

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年7月2日 (02.07.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/135513 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 405/14 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01) A61P 17/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 231/56 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
A61K 31/498 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61K 31/497 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2019/128347

(22) 国际申请日: 2019年12月25日 (25.12.2019)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201811593893.X 2018年12月25日 (25.12.2018) CN

(71) 申请人: 上海美悦生物科技发展有限公司 (SHANGHAI MEIYUE BIOTECH DEVELOPMENT CO., LTD.) [CN/CN]; 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 200120 (CN)。

(72) 发明人: 冯焱 (FENG, Yan); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206

(CN)。野国中 (YE, Guozhong); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。李世强 (LI, Shiqiang); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。胡治隆 (HU, Zhilong); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。王朝东 (WANG, Chaodong); 中国上海市浦东新区申江路3333号1幢5楼A座, Shanghai 201206 (CN)。

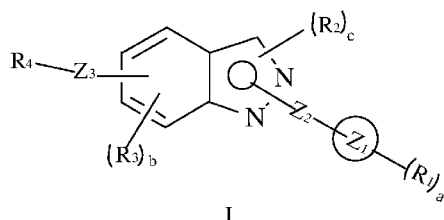
(74) 代理人: 北京知元同创知识产权代理事务所 (普通合伙) 等 (BEIJING ORIGINTELLIGENCE IP LAW FIRM et al.); 中国北京市海淀区上地三街9号嘉华大厦E座1004室张炳楠; 黄海丽, Beijing 100085 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

(54) Title: COMPOUND SERVING AS IRAK INHIBITOR

(54) 发明名称: 一种作为IRAK抑制剂的化合物



(57) Abstract: The present invention relates to a compound serving as an IRAK inhibitor. Specifically, the present invention provides a compound, or a cis-trans-isomer, an optical isomer or raceme thereof, or a pharmaceutically acceptable salt, a prodrug, a deuterated derivative, or a hydrate, or a solvate thereof. The compound has the structure as shown in formula I. The compound has an effective inhibiting effect to IRAK, and thus has a therapeutic effect to IRAK-related diseases. (I)

(57) 摘要: 本发明涉及一种作为IRAK抑制剂的化合物。具体地, 本发明提供一种化合物、或其顺反异构体、光学异构体或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物, 所述化合物具有如下式I结构。本发明所述的化合物对IRAK具有有效的抑制作用, 从而对与IRAK相关的疾病具有治疗作用。(I)

WO 2020/135513 A1

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))。

一种作为IRAK抑制剂的化合物

本申请要求2018年12月25日向中国国家知识产权局提交的，专利申请号为201811593893.X，
5 发明名称为“一种作为IRAK抑制剂的化合物”在先申请的优先权。该申请的全文通过引用的方式
结合于本申请中。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体地，本发明涉及一种作为IRAK抑制剂的化合物、制备方法
10 及其用于制备药物的用途。

背景技术

白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)是存在于细胞内的一类丝/苏氨酸蛋白激酶家族，有
四个成员：IRAK1(白细胞介素-1受体相关激酶-1)，IRAK2(白细胞介素-1受体相关激酶-2)，
IRAK-M(白细胞介素-1受体相关激酶-M)和IRAK4(白细胞介素-1受体相关激酶-4)。这四个
15 成员的共同特征是具有典型的N-末端死亡结构域，该结构域介导与MyD88-家族衔接蛋白和
位于中心的激酶结构域之间的相互作用，其中在白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)家族中，
IRAK4是Toll样受体(TLR)/白介素-1受体(IL-1R)介导的炎症信号转导通路下游的关键因子，
TLR细胞外部分识别病原特异性分子(如脂多糖，多肽，病毒DNA等)与配体结合后，细胞
20 内部分招募MyD88等形成复合体，激活IRAK1自磷酸化，进而活化下游丝氨酸/苏氨酸激酶
TAK1，激活NF- κ B及MAPK信号通路，随后产生促炎细胞因子、趋化因子和破坏性酶，最
终导致产生炎症反应，介导先天性免疫。IL-1R参与宿主防御和造血，是连接先天免疫和获
得性免疫的桥梁。(Flannery, et. al. Biochem. Pharmacol., 2010, 80 (12): 1981-1991)。

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种慢性、炎性、系统性的自身免疫性疾病，
以关节和关节组织非化脓性炎症为主要特征，主要表现为关节滑膜炎，终致关节的软骨、韧
25 带、肌腱等各种组织以及多脏器损害。研究显示，在RA患者中有多种免疫细胞参与并介导
了自身免疫性炎症，其中包括T/B淋巴细胞、巨噬细胞、中性粒细胞等。同时也有大量研究
证明细胞因子与RA疾病直接关联，如白介素类(IL-1/IL-6等)，TNF- α 等。

研究表明，在LPS或CpG诱导的人白细胞中，IRAK4抑制剂能够有效地阻断促炎细胞
因子肿瘤坏死因子(TNF)的产生；在胶原蛋白诱导关节炎的小鼠模型中，IRAK4抑制剂能够
30 显著抑制TNF的释放，从而控制疾病的进程；在MyD88依赖性炎症性痛风小鼠模型中，
IRAK4抑制剂能够剂量依赖性地阻断白细胞浸润(Priscilla N, et. al. J. Exp. Med., 2015, 13 (212):
2189-2201)。

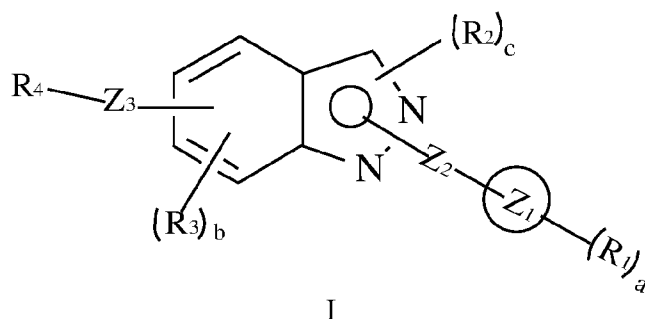
因此可以认为，IRAK4依赖性的TLR/IL-1R信号通路的过度激活与类风湿性关节炎的
发生、发展密切相关，另多项研究也证实，IRAK4酶活化与以下疾病的发生、发展密切相关，
如肿瘤、痛风、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、代谢综合症、动脉粥样硬化、心肌梗死、
35 脓血症、炎症性肠病、哮喘和过敏等疾病(Chaudhary D, et. al., J. Med. Chem. 2015, 58 (1): 96-
110)。

因此，本领域需要开发一种新型的蛋白激酶、细胞因子抑制剂，从而提高相关疾病的治
疗效果。

发明内容

为改善上述技术问题，本发明提供一种结构新颖的以IRAK为靶点(尤其是IRAK4靶点)
40 的化合物及其用途。

本发明第一方面，提供一种化合物、或其顺反异构体、光学异构体或其外消旋体、或其药
学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物，所述化合物具有如
下式I结构：



式 I 中:

Z₁ 为取代或未取代的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、或取代或未取代的 3-12 元亚杂环烷基;

Z₂ 为化学键(不存在)、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 亚烯基、或取代或未取代的 C₂-C₆ 亚炔基;

各个 R₁ 独立地为羟基、巯基、羧基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 羟基烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 巯基烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 氨基烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 羟基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 巯基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 氨基环烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷硫基、-N(R₅)R₆、取代或未取代的 C₁-C₈ 羧基、取代或未取代的 C₂-C₈ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₈ 酯基、或卤素;

各个 R₂ 和各个 R₃ 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、卤素、C₁-C₁₀ 卤代烷基、C₁-C₁₂ 羟基烷基、氰基、硝基、-A-R₇、-N(R₅)R₆、或取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基、或取代或未取代的 5-12 元杂芳基;

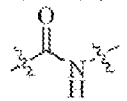
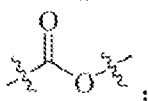
R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基;

A 为化学键、S 或 O;

R₇ 为氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 亚烯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 3-12 元杂环烷基、或取代或未取代的 5-20 元杂芳基、或 R₈-R₉;

R₈ 为化学键、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基、或取代或未取代的 C₂-C₆ 亚烯基;

R₉ 为取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、或取代或未取代的 C₃-C₁₂ 杂环烷基;

Z₃ 为羰基、、或 ;

R₄ 为取代或未取代的 C₆-C₂₀ 芳基、或取代或未取代的 5-20 元杂芳基;

其中,所述的任一“取代”是指基团上的一个、两个或多个(优选为 1、2、3 或 4 个)氢原子被选自下组的取代基所取代: C₁-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₈ 酰基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、羟基、巯基、氨基、硝基、卤素、3-12 元杂环烷基、氰基、C₁-C₁₀ 卤代烷基、C₃-C₈ 卤代环烷基、C₂-C₄ 酯基、C₂-C₄ 酰胺基、C₁-C₄ 羧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₆-C₁₂ 芳基、或 5-12 元杂芳基;

所述的亚杂环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立地具有 1-3 个(优选为 1、2 或 3 个)选自 N、O 和 S 的杂原子;

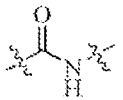
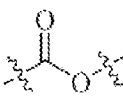
a 为 1、2、3 或 4;

b 为 0、1、2 或 3;

c 为 0、或 1。

在另一优选例中,所述的亚杂环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立地具有 1 个 N 杂原子;

在另一优选例中,所述的 Z₂ 与吡唑环上的 N 原子相连。

在另一优选例中，所述的 Z₃ 代表的基团 、或 ，其中 N 或 O 与苯环相连。

在另一优选例中，所述的亚杂环烷基含有 1-2 个选自 N 的杂原子。

在另一优选例中，a 为 1。

在另一优选例中，b 为 1。

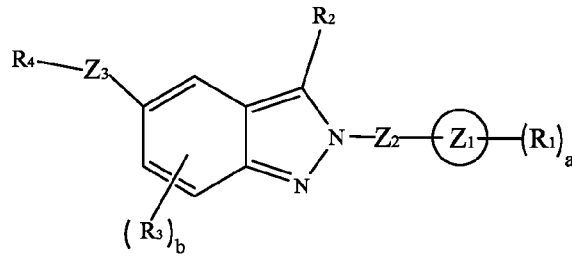
在另一优选例中，c 为 1。

在另一优选例中，c 为 0。

在另一优选例中，a 为 1，b 为 1，和/或 c 为 0。

在另一优选例中，所述的异构体为顺反异构体。

在另一优选例中，所述化合物具有式 Ia 结构：

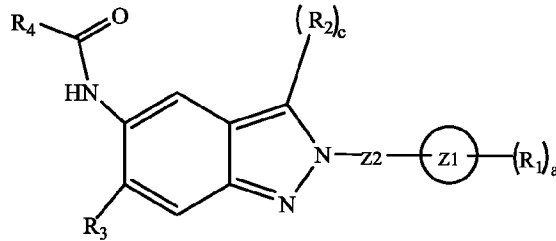


Ia

式 Ia 中，R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂、Z₃、a 和 b 如上定义。

在另一优选例中，b 为 1。

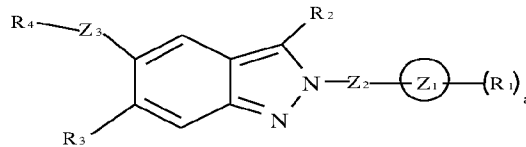
在另一优选例中，所述化合物具有如式 Ib 结构：



Ib

式 Ib 中，R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂、a 和 c 如上所定义。

在另一优选例中，所述化合物具有式 Ic 结构：

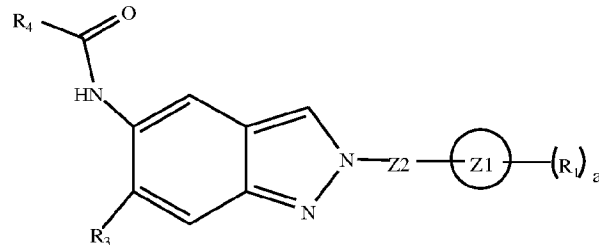


Ic

式 Ic 中，R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和 a 如上文所定义。

在另一优选例中，Z₃ 为 -CO-NH-。

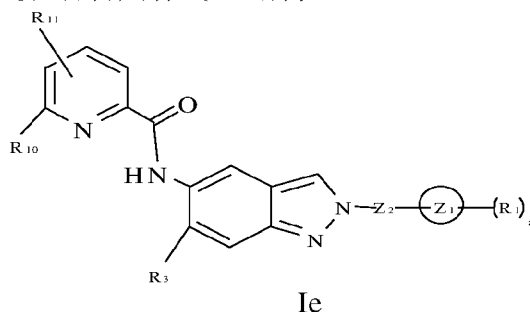
在另一优选例中，所述化合物具有式 Id 结构：



Id

式 Id 中，R₁、R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和 a 如上文 1 所定义。

在另一优选例中，所述化合物具有式 Ie 结构：



式 Ie 中， R_1 、 R_3 、 Z_1 、 Z_2 如上文所定义； R_{10} 和 R_{11} 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C_1 - C_8 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基。

在另一优选例中， R_{10} 为取代或未取代的 C_1 - C_3 烷基， R_{11} 为化学键，所述的取代是指所述的 C_1 - C_3 烷基中的一个、两个或多个氢原子（优选为全部氢原子）被卤素（优选 F）取代。

在另一优选例中，所述的化合物包括选自下组的一种或多种特征：

(i) Z_1 为取代或未取代的 C_3 - C_8 亚环烷基、或取代或未取代的 3-8 元亚杂环烷基；

(ii) Z_2 为化学键、或取代或未取代的 C_1 - C_6 亚烷基；

(iii) R_1 为羟基、巯基、羧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 羟基烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 巯基烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 氨基烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 羟基环烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 巯基环烷基、取代或未取代的 C_3 - C_6 氨基环烷基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基氧基、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基硫基、 $-N(R_5)R_6$ 、取代或未取代的 C_1 - C_4 羧基、取代或未取代的 C_2 - C_6 酰基、取代或未取代的 C_2 - C_6 酯基、卤素；

(iv) 各个 R_2 和各个 R_3 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代的 C_3 - C_8 环烷基、卤素、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_{12} 羟基烷基、氰基、硝基、 $-A-R_7$ 、 $-N(R_5)R_6$ 、5-12 元杂芳基；和

(v) R_4 为取代或未取代的 C_6 - C_{12} 芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基；

在另一优选例中，A 为 O；

在另一优选例中， R_7 为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 杂环烷基、 $-C_1$ - C_6 亚烷基-取代或未取代的 3-8 元杂环烷基、 $-C_1$ - C_6 亚烷基-取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

在另一优选例中，A 为化学键。

在另一优选例中， R_7 为取代或未取代的吡啶基、取代或未取代的吡啶基。

在另一优选例中，其中， R_5 和 R_6 各自独立地为氢、取代或未取代的 C_1 - C_6 烷基、取代或未取代的 C_3 - C_8 环烷基。

在另一优选例中， Z_2 为化学键或 C_1 - C_4 亚烷基；当 Z_2 为 C_1 - C_4 亚烷基时，其直接与吡啶环上的 N 相连；在另一优选例中， Z_1 为取代或未取代的 C_3 - C_6 亚环烷基、取代或未取代的 3-5 元亚杂环烷基。

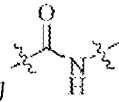
在另一优选例中，a 为 1 或 2；

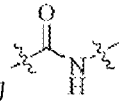
在另一优选例中，所述 R_1 为 C_1 - C_4 羟基烷基、卤素、 $-CO-C_1$ - C_4 羟基烷基、羧基、 $-A-R_7$ 、 $-COO-C_1$ - C_4 烷基，其中 A 为 O， R_7 为 H、或取代或未取代的 C_1 - C_4 烷基，且所述 R_3 与；

在另一优选例中，所述 R_2 为化学键；

在另一优选例中，所述 R_3 为羟基 C_1 - C_4 烷基、或 $-A-R_7$ 、或取代或未取代的 5-6 元杂芳基，其中 A 为 O， R_7 为取代或未取代的 3-6 元杂环烷基、 $-C_1$ - C_4 亚烷基-取代或未取代的 C_3 - C_6 环烷基、 $-C_1$ - C_4 亚烷基-取代或未取代的 3-6 元杂环烷基、 C_1 - C_4 烷基、无、 $-N(C_1-C_4 \text{ 烷基})_2$ 、或卤素；所述取代为被如下基团取代： C_1 - C_4 烷基、 $-CO-C_1$ - C_4 烷基、氰基；

在另一优选例中，所述 b 为 1；



在另一优选例中, 所述 Z₃ 为  , 且 N 与吡啶环中的苯环相连;

在另一优选例中, 所述的 R₄ 为取代或未取代的 5-10 元杂芳基、或者取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基, 其中, 所述的取代是指所述的 5-10 元杂芳基或 C₆-C₁₂ 芳基的一个或多个(优选为 1 或 2 个)氢原子被卤素、氰基、C₁-C₄ 烷基、或 C₁-C₃ 卤代烷基取代。

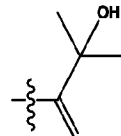
在另一优选例中, 所述的 R₄ 为具有 1 个 N 杂原子的取代或未取代的 5-6 元杂芳基, 所述的取代是指所述 5-6 元杂芳基的一个或多个(优选为 1 或 2 个)氢原子被 C₁-C₃ 卤代烷基取代。

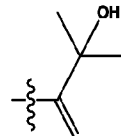
在另一优选例中, 所述的 C₁-C₃ 卤代烷基为三卤素取代或全卤素取代。

在另一优选例中, 所述的化合物包括选自下组的一种或多种特征:

Z₁ 为亚环丁基、亚杂氮环丁基、亚环己基;

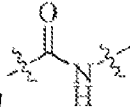
Z₂ 为化学键、亚甲基、亚乙基;

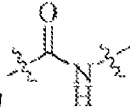


R₁ 为 2-羟基异丙基、F、2-羟基-2 甲基丙基、、羟丙基、羟甲基、羟丁基、羟基丁酰基、-COOH、羟基、甲氧基、-COOCH₃、甲基;

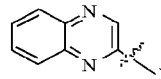
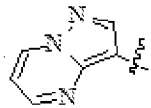
R₂ 选自无;

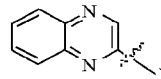
R₃ 为化学键、氯、氟、-O-R₇, 二甲氨基、甲氨基、2-羟基异丙基、氰基, 其中 R₇ 为四氢吡喃基、四氢吡啶基、N-甲基四氢吡啶基、N-乙酰基四氢吡啶基、四氢呋喃基、环丙基甲基-、N-甲基四氢吡啶基甲基-、甲基、吡啶基、2-吡啶基;

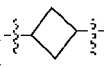




Z₃ 为  ; 且 N 与吡啶环中的苯环相连;


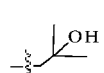
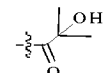
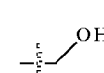
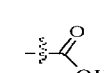
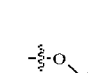
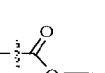
和 R₄ 为三氟甲基吡啶基、二氟甲基吡啶基、二氟甲基吡嗪基、氟代吡啶基、

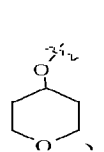
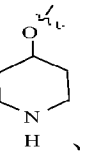


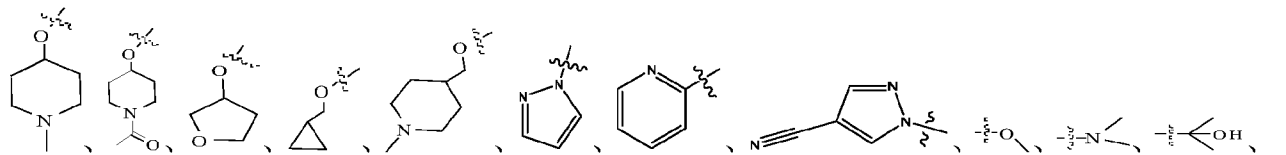
三氟甲基苯基、甲基吡啶基、、氰基吡啶基、环丙基吡啶基、三氟甲基嘧啶基。

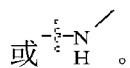
在另一优选例中, Z₁ 为亚环丁基()、或含 1-2 个 N 原子的亚杂环丁基(优选为 )。

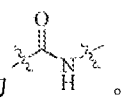
在另一优选例中, Z₂ 为化学键或 .

在另一优选例中, R₁ 为 、、、、、、、-F、-OH、或甲基。

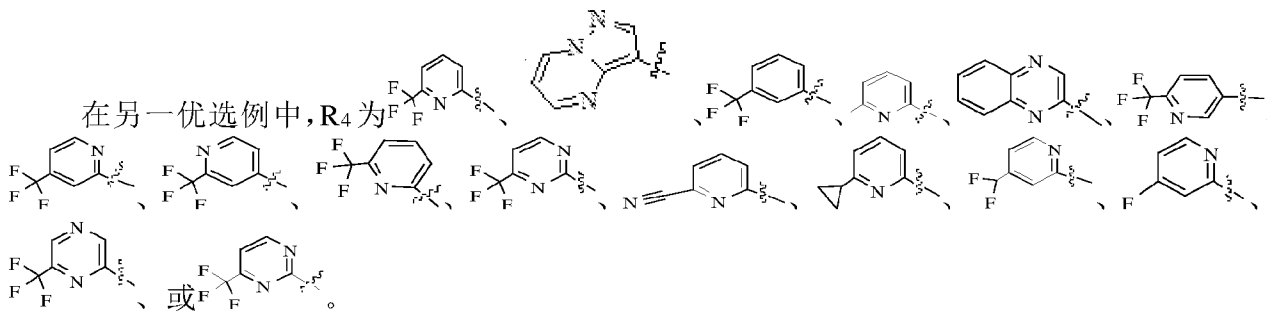
在另一优选例中, 各个 R₂ 和各个 R₃ 各自独立地为氢、氯、氟、氰基、、、



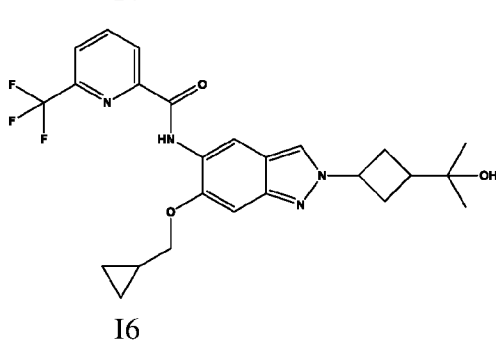
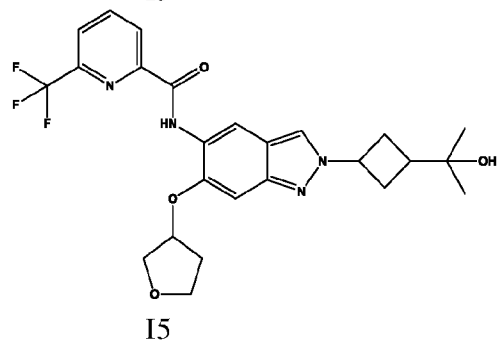
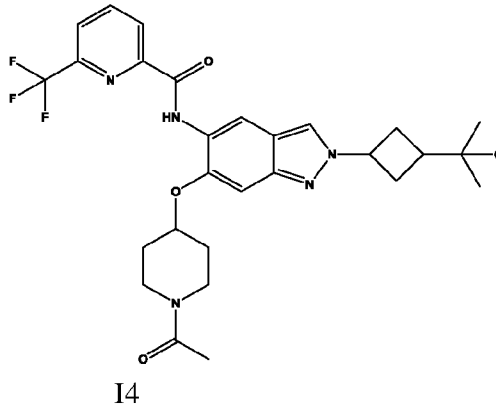
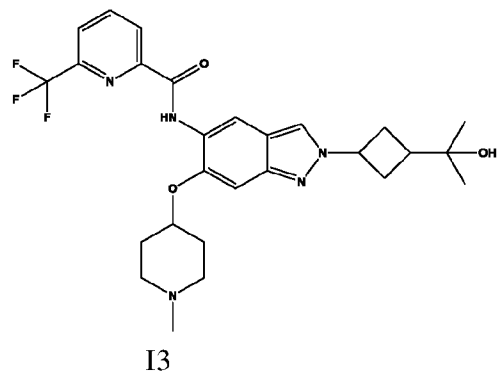
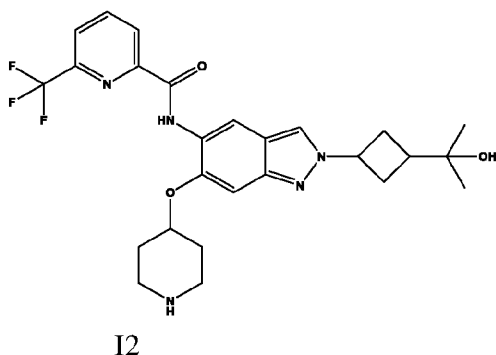
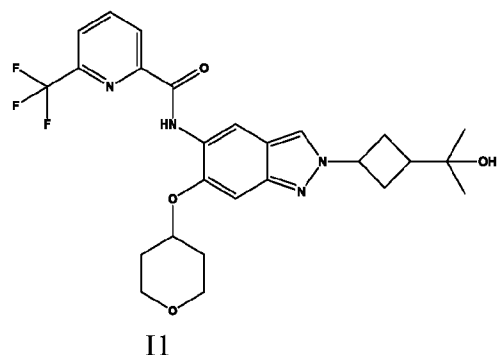


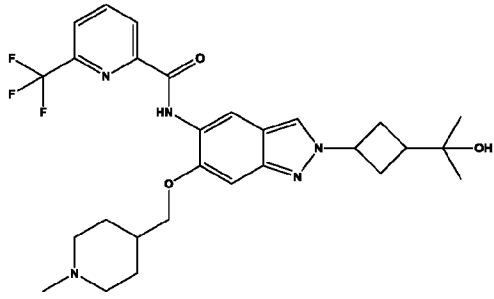
在另一优选例中，Z₃为 

在另一优选例中，R₄为

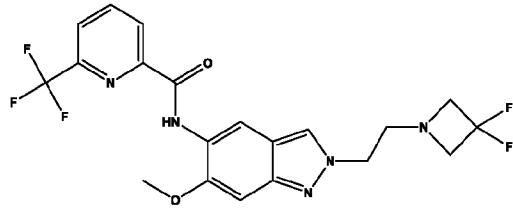


在另一优选例中，所述的化合物为选自下组：

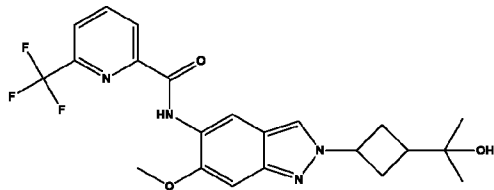




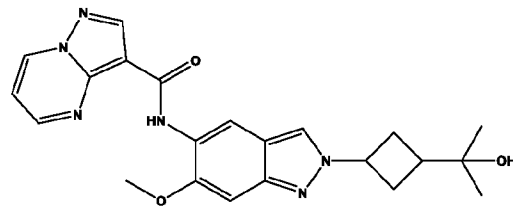
I7



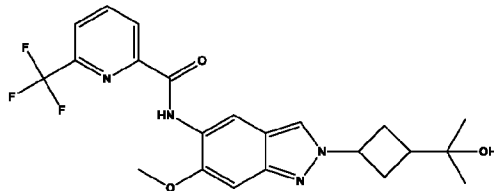
I8



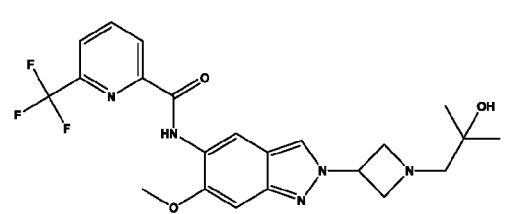
I9



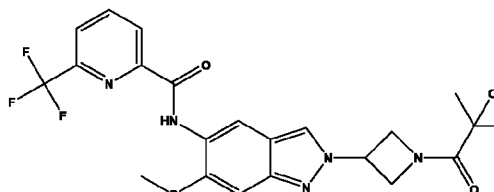
I10



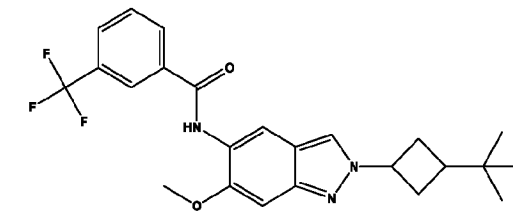
I11



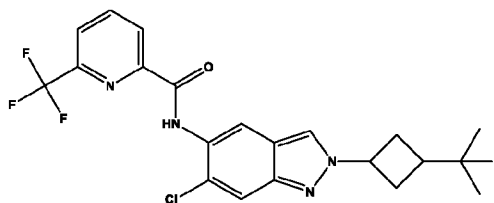
I12



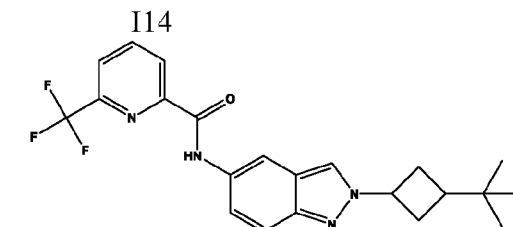
I13



I14



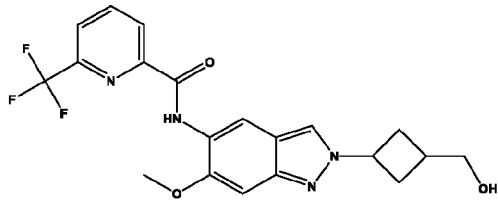
I15



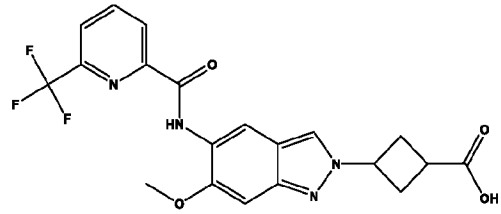
I16

5

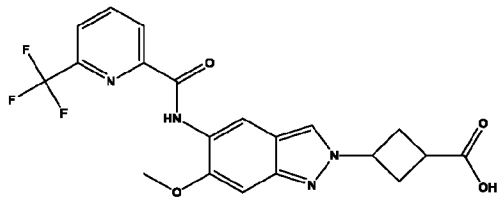
10



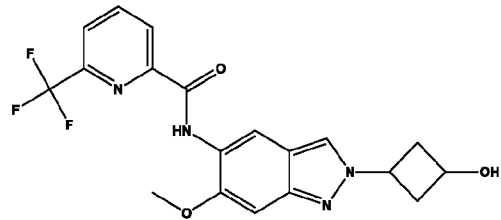
I17



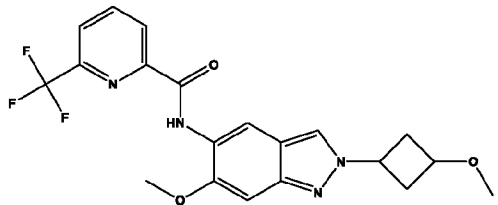
I18



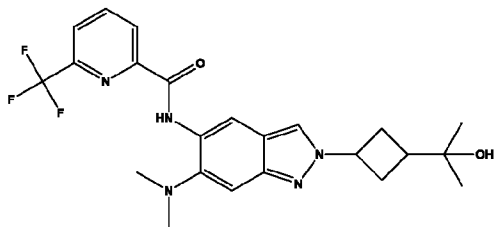
I19



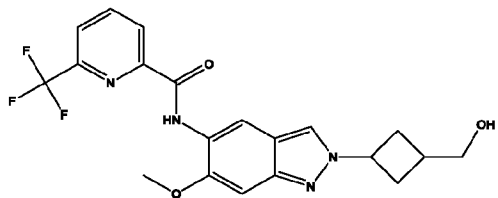
I20



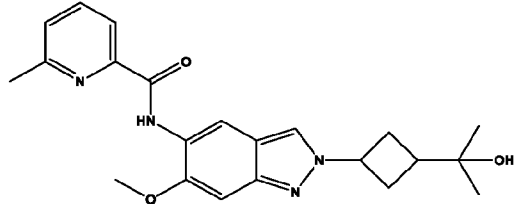
I21



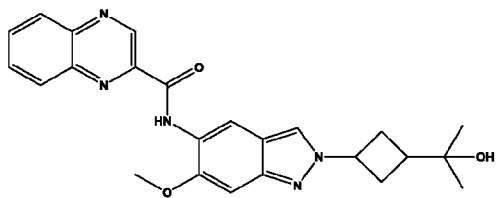
I22



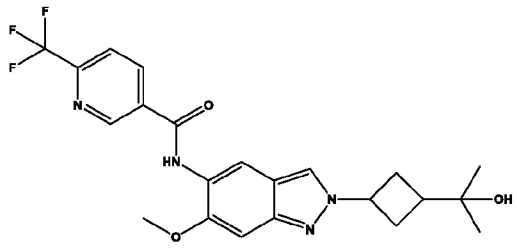
I23



I24



I25

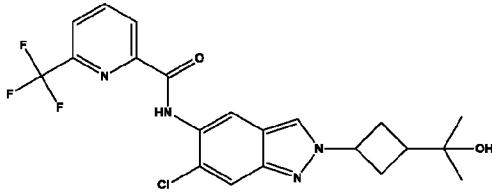


I26

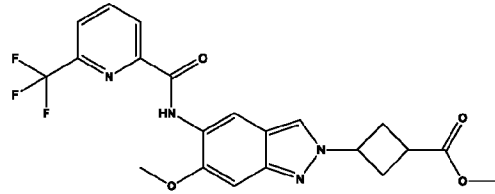
5

10

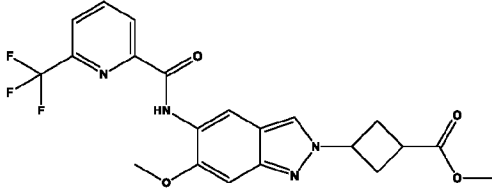
I27



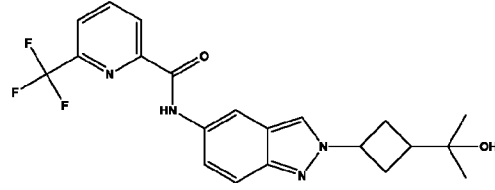
I28



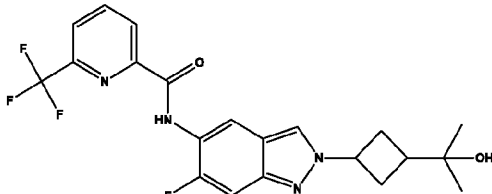
I29



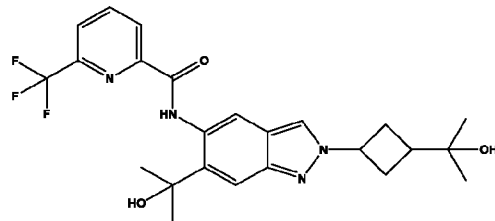
I30



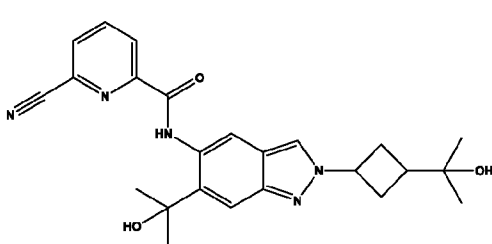
I31



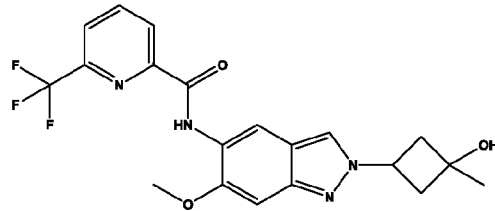
I32



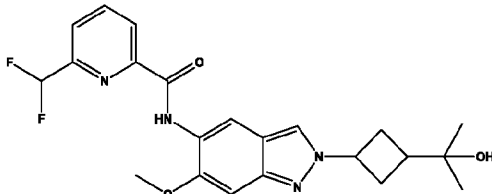
I33



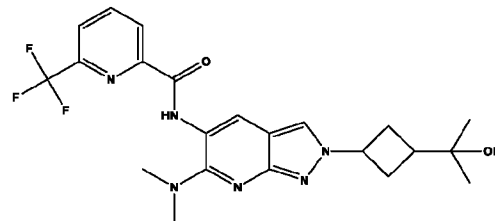
I34



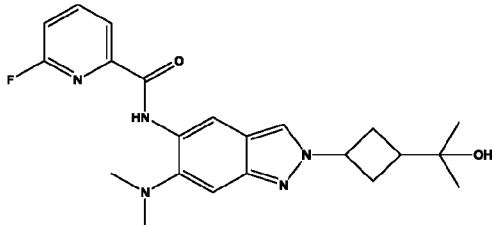
I35



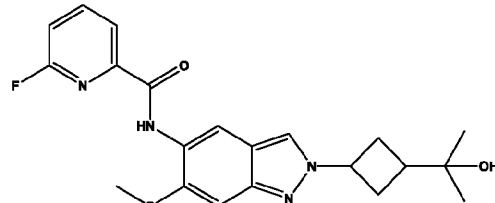
I36



I37



I38



I39

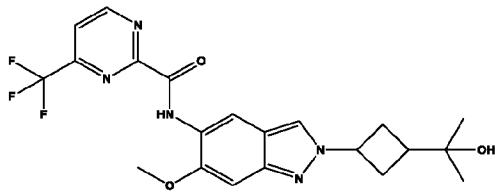


I40

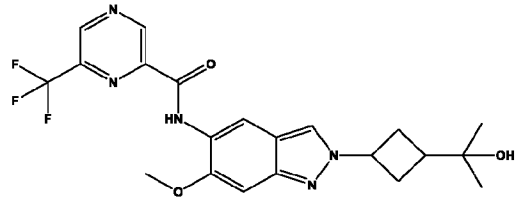


5

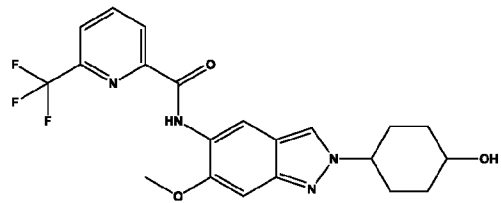
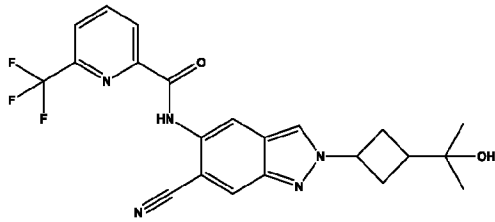
10



I41

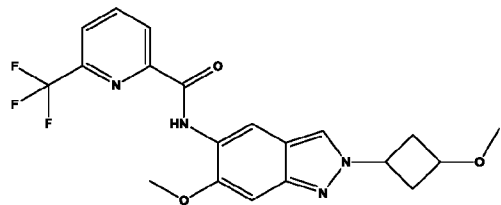
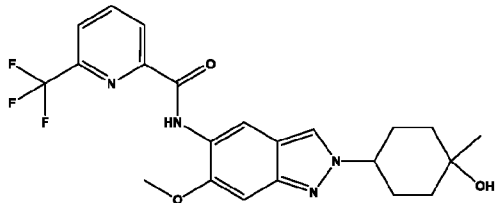


I42



I43

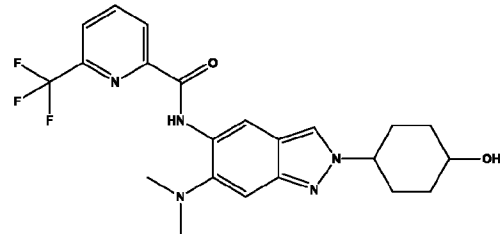
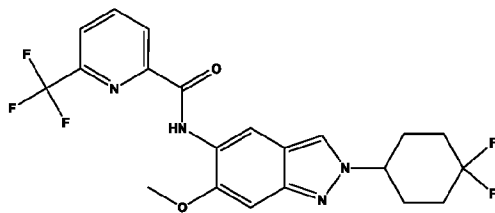
I44



5

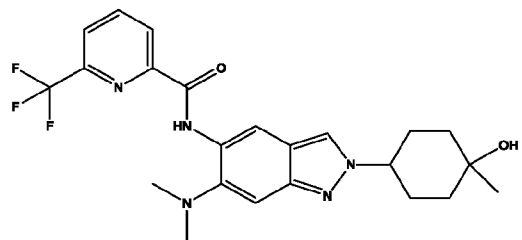
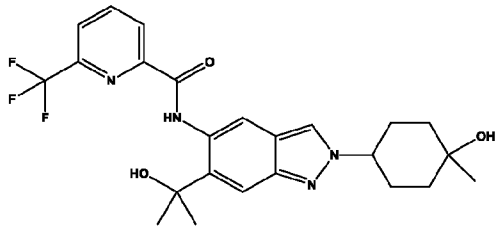
I45

I46



I47

I48

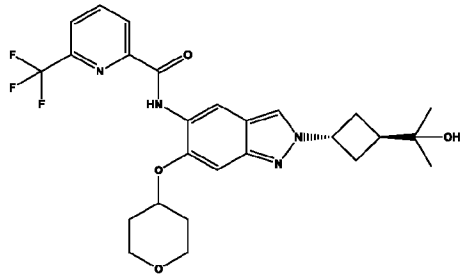


10

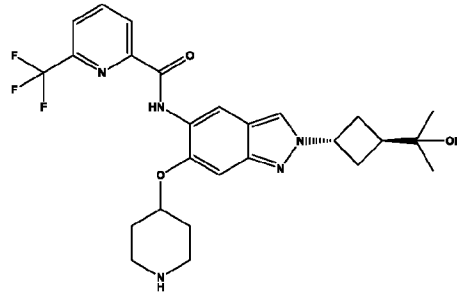
I49

I50

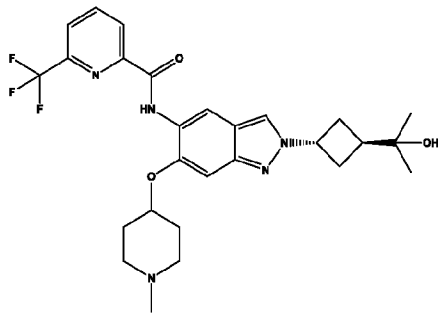
在另一优选例中，所述的化合物为选自下组：



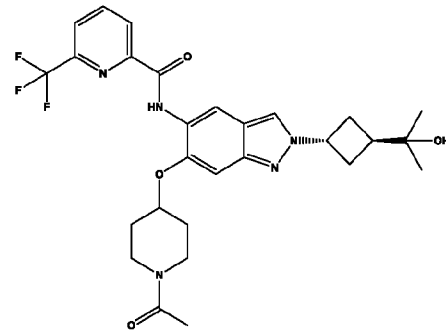
I51



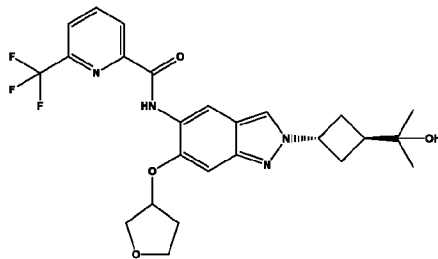
I52



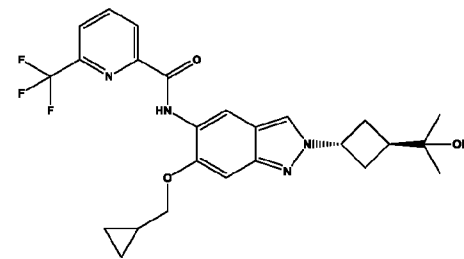
I53



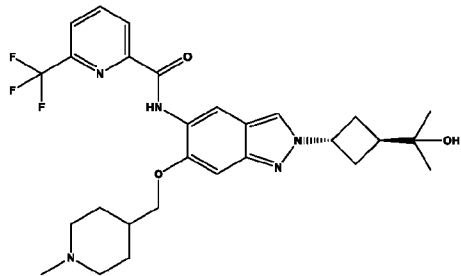
I54



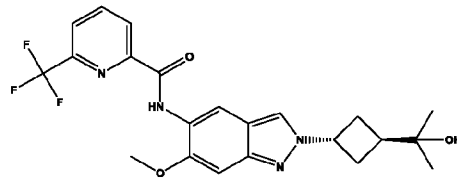
I55



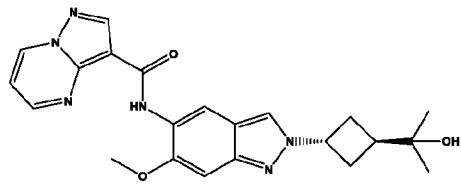
I56



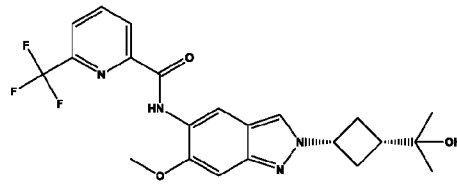
I57



I58



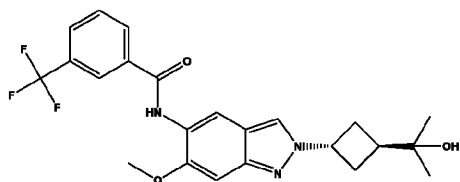
I59



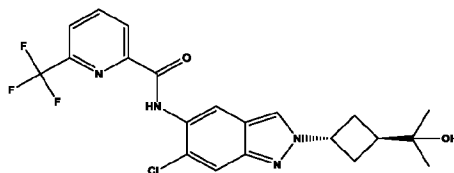
I60

5

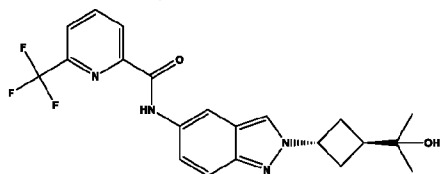
10



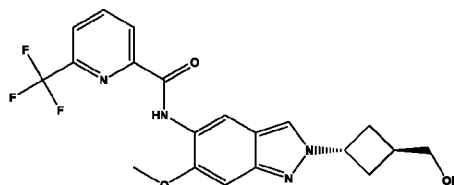
I61



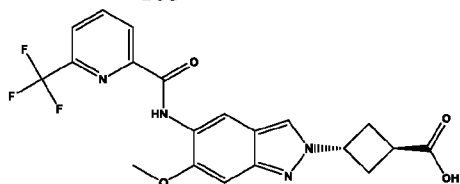
I62



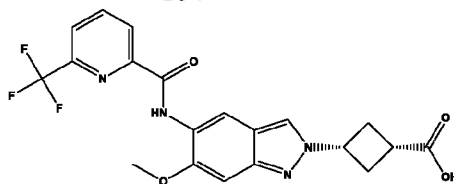
I63



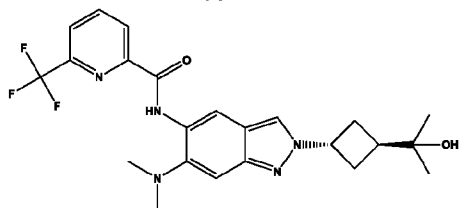
I64



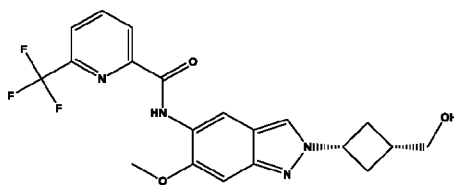
I65



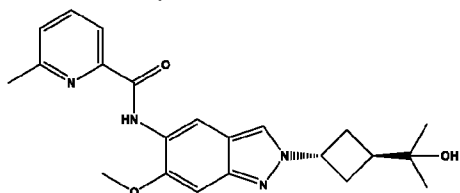
I66



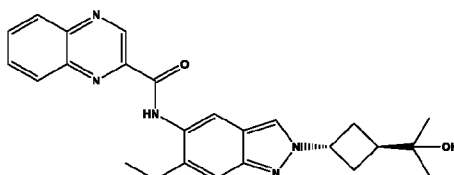
I67



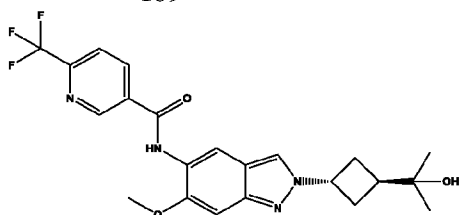
I68



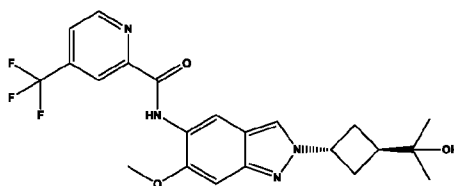
I69



I70



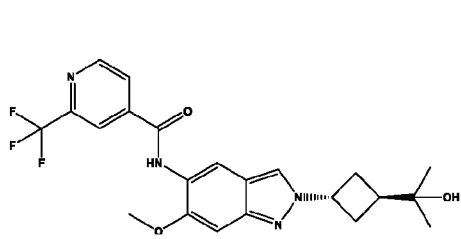
I71



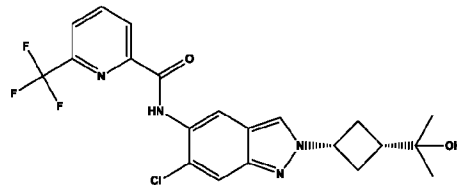
I72

5

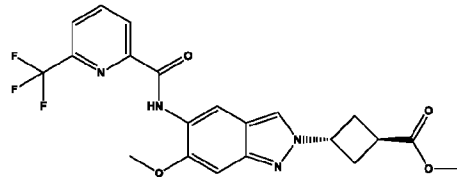
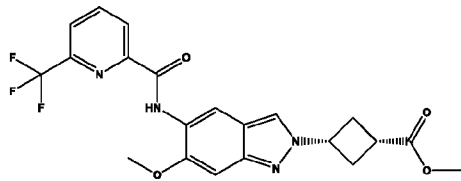
10



I73

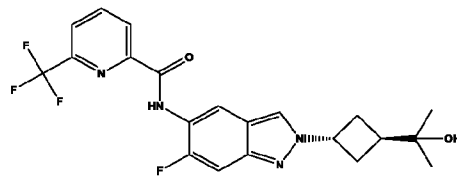
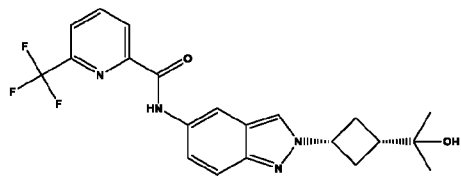


I74



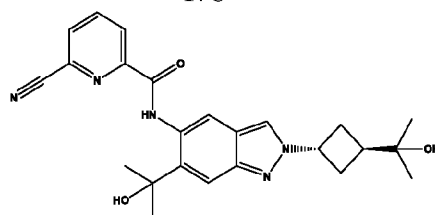
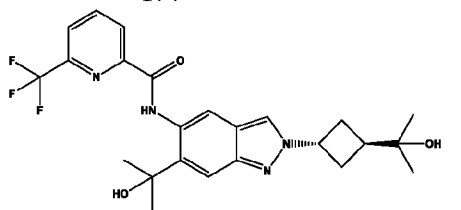
I75

I76



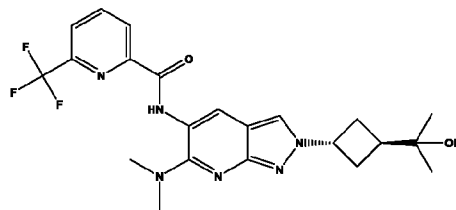
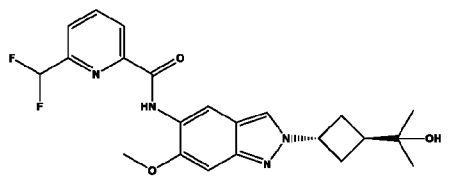
I77

I78



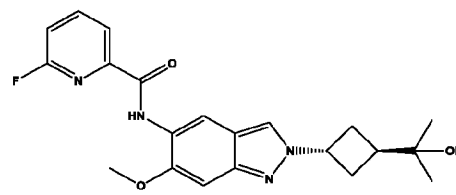
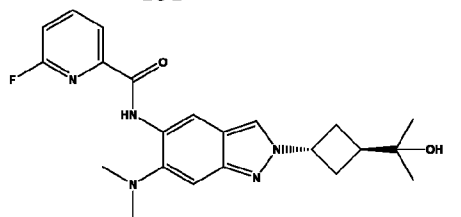
I79

I80



I81

I82

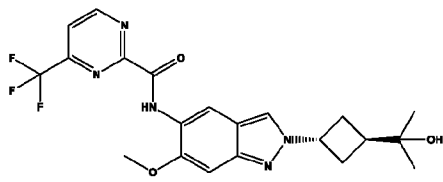


I83

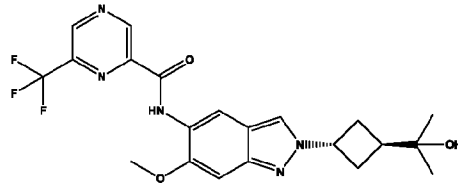
I84

5

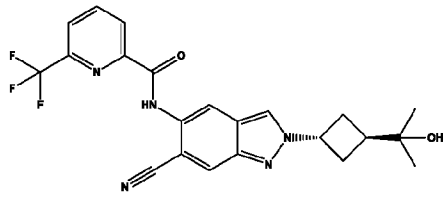
10



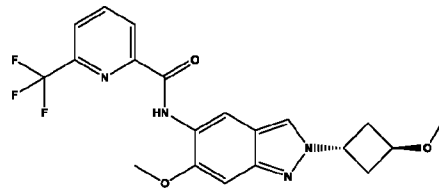
I85



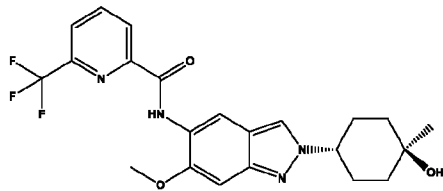
I86



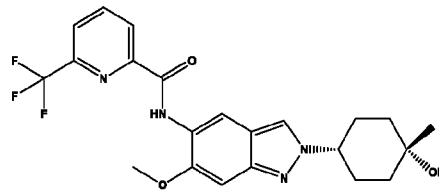
I87



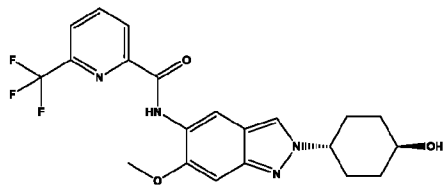
I88



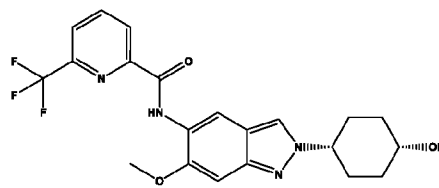
I89



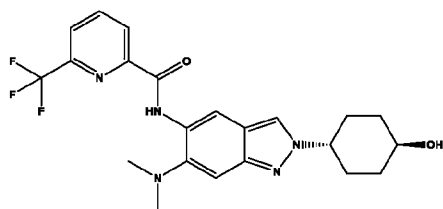
I90



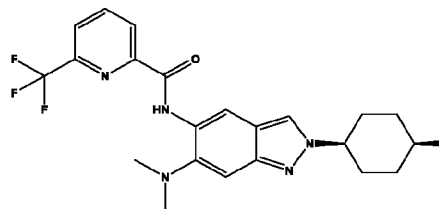
I91



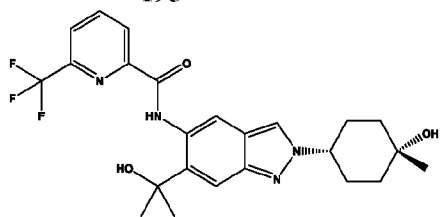
I92



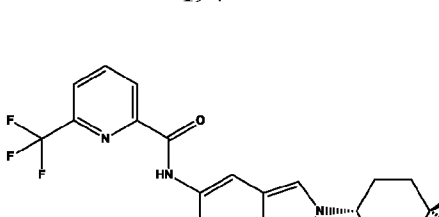
I93



I94



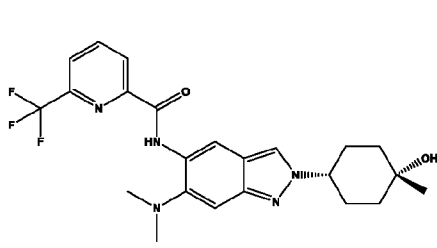
I95



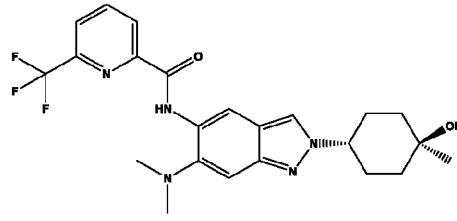
I96

5

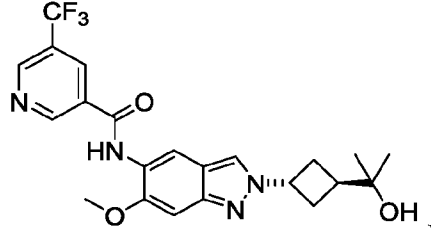
10



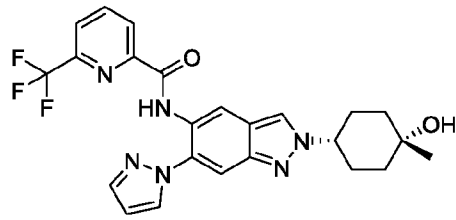
I97



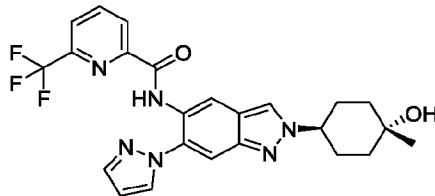
I98



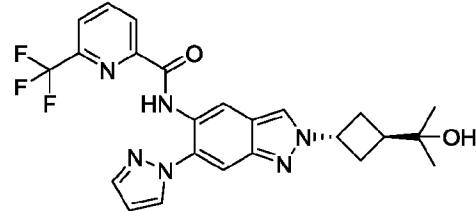
I99



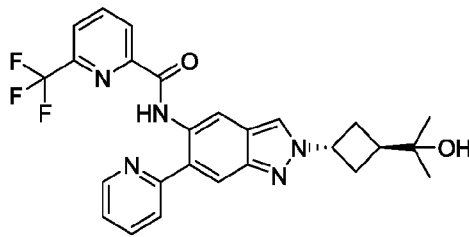
I100



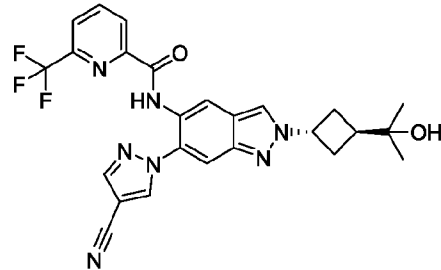
I101



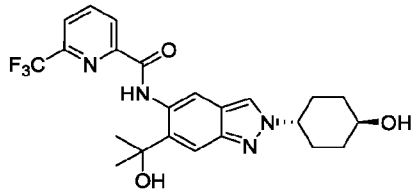
I102



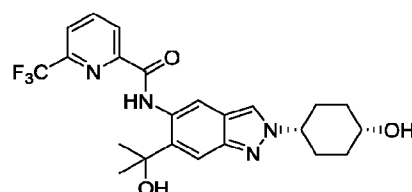
I103



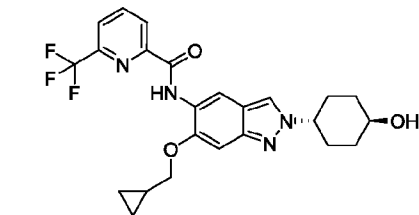
I104



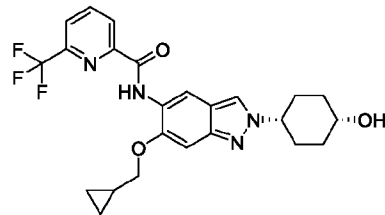
I105



I106



I107



I108

5

10

15

本发明第二方面，提供一种药物组合物，所述的药物组合物包括：(i)如本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物中的至少一种；和任选的(ii) 药学上可接受的载体。

本发明第三方面,提供一种如本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氙代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物中的至少一种的用途,其用于制备药物组合物或制剂,所述药物组合物或制剂用于:

(a)抑制白细胞介素-1受体相关激酶;和/或

(b)预防和/或治疗与白细胞介素-1受体相关激酶相关的疾病。

在另一优选例中,所述的药物组合物或制剂还用于:(c)用于抑制细胞因子 TNF- α ;和/或(d)预防和/或治疗与细胞因子 TNF 相关的疾病。

在另一优选例中,所述的细胞因子 TNF 包括细胞因子 TNF- α 。

在另一优选例中,所述的细胞因子 TNF 包括单核细胞中细胞因子 TNF。

在另一优选例中,所述的单核细胞为外周血单核细胞。

在另一优选例中,所述的细胞因子 TNF 包括脂多糖诱导的单核细胞中细胞因子 TNF- α 。

在另一优选例中,所述的与细胞因子 TNF 相关的疾病选自下组中的至少一种:炎症、肿瘤(例如癌症)、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病。

在另一优选例中,所述的白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)选自下组:IRAK1, IRAK2, IRAK-M, IRAK4, 或其组合。

在另一优选例中,所述的与白细胞介素-1受体相关激酶相关的疾病选自下组中的至少一种:炎症、癌症、败血症、自身免疫病、败血症、代谢障碍、遗传障碍、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病。

在另一优选例中,所述的炎症选自下组中的至少一种:风湿性、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结膜炎、骨关节炎、慢性痛风性关节炎、关节滑膜炎。

在另一优选例中,所述的肿瘤选自如下组织上形成的肿瘤:肝、脑、肾、阴道、卵巢、乳腺、膀胱、结肠。在另一优选例中,所述的癌症选自下组中的至少一种:肝癌、脑癌、肾癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌。

在本发明的第四方面,提供了一种体外非治疗性和非诊断性的抑制白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)的方法,包括步骤:将白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)或表述所述白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)的细胞与本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氙代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物中的至少一种接触,从而抑制白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)。

在本发明的第五方面,提供了一种体外非治疗性和非诊断性的抑制细胞因子 TNF 的方法,包括步骤:将细胞因子 TNF 或表述所述细胞因子 TNF 的细胞与如本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氙代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物接触,从而抑制细胞因子 TNF。

在本发明的第六方面,提供了一种抑制白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)或预防和/或治疗与白细胞介素-1受体相关激酶(IRAK)相关疾病的方法,包括如下步骤:给需要的对象施用本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氙代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物中的至少一种。

在本发明的第七方面,提供了一种抑制细胞因子 TNF- α 或预防和/或治疗与细胞因子 TNF 相关疾病的方法,包括如下步骤:给需要的对象施用本发明第一方面所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氙代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物中的至少一种。

应理解,在本发明范围内中,本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合,从而构成新的或优选的技术方案。限于篇幅,在此不再一一累述。

具体实施方式

本发明人通过广泛而深入的研究,开发了一种能够作为白细胞介素-1受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和细胞因子 TNF- α 抑制剂的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、

或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物，及其它们的应用。实验表明，本发明化合物能够有效抑制白细胞介素-1受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和细胞因子 TNF- α ，能够应用于与上述白细胞介素-1受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和细胞因子 TNF- α 相关的各种疾病的治疗。基于上述发现，发明人完成了本发明。

此外，实验还表明，本发明化合物结构对 IRAK4 激酶有良好的抑制作用，并且对其他激酶具有优良的选择性。动物实验表明，本发明化合物在动物体内显示出优良的暴露量和滞留时间；在 LPS 诱导的人 PBMC 中细胞因子 TNF- α 显示了优良的抑制作用；在 LPS 诱导的 Balb/c 雌性小鼠释放 TNF- α 的体内模型中也显示出优良的效果。

术语定义和说明

除非另外定义，否则在本文中使用的所在技术和科学术语具有与本文主题所属领域的技术人员通常理解的相同的含义。

应当理解，本领域的普通技术人员可以选择本发明的化合物上的取代基和取代形式以产生化学上稳定的化合物，所述化合物可以通过本领域已知的技术以及下文所阐述的方法合成。如果被超过一个取代基团取代，应当理解，这多个基团可以是在同一个碳上或在不同碳上，只要产生稳定的结构即可。

如本文所用，术语“取代”或“取代的”是基团上的氢原子被非氢原子基团，但需要满足其化合价要求并且由取代生成化学稳定的化合物，即不会自发进行诸如环化、消除等转变的化合物。

除特别说明之处，本发明的所有化合物之中，各手性碳原子(手性中心)可以任选地为 R 构型或 S 构型，或 R 构型和 S 构型的混合物。

如本文所用，术语“包含”、“包括”、“含有”可互换使用，不仅包括封闭式定义的技术方案，还包括半封闭或开放式定义的技术方案。换言之，所述术语包括了“由……构成”、“基本上由……构成”的技术方案。

如本文所用，“R¹”、“R₁”和“R¹”的含义相同，可相互替换。对于 R₂ 等其它其他符号，类似定义的含义相同。

如本文所用，“ $\bar{\text{---}}$ ”表示基团的连接位点。

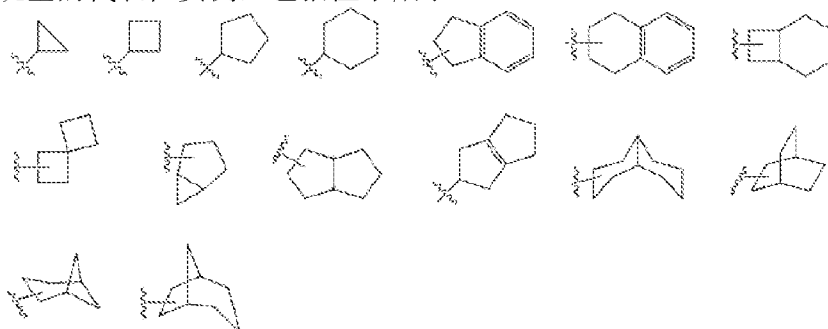
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷基”指只含碳原子和氢原子的直链(即，无支链)或支链饱和烃基，或直链和支链组合的基团。当烷基前具有碳原子数限定(如 C₁-C₁₂ 烷基)指所述的烷基含有 1-12 个(如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12 个)碳原子。例如，C₁-C₆ 烷基指含有 1-6 个碳原子的烷基，代表性实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烯基”是指直链或支链，具有至少一个碳-碳双键的碳链基团。当烯基前具有碳原子数限定(如 C₂-C₁₀)时，指所述的烯基含有 2-10 个碳原子。例如，C₂-C₆ 烯基指含有 2-6 个碳原子烯基，包括乙烯基、丙烯基、1,2-丁烯基、2,3-丁烯基、丁二烯基、或类似基团。

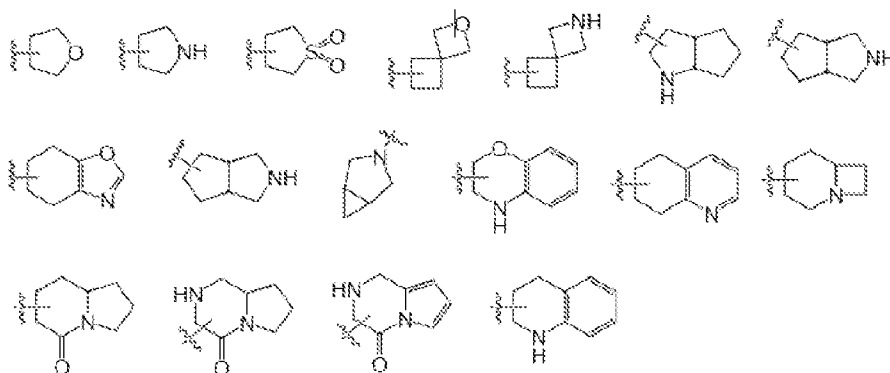
如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳三键的脂肪族碳氢基团。所述的炔基可以是直链或支链的，或其组合。当炔基前具有碳原子数限定(如 C₂-C₈ 炔基)时，指所述的炔基含有 2-8 个碳原子。例如，术语“C₂-C₆ 炔基”指具有 2-6 个碳原子的直链或支链炔基，包括乙炔基、丙炔基、异丙炔基、丁炔基、异丁炔基、仲丁炔基、叔丁炔基、或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“环烷基”指具有饱和的或部分饱和的单元环，二环或多环(稠环、桥环或螺环)环系基团。当某个环烷基前具有碳原子数限定(如 C₃-C₁₂)时，指所述的环烷基具有 3-12 个碳原子。在一些优选实施例中，术语“C₃-C₈ 环烷基”指具有 3-8 个碳原子的饱和或部分饱和的单环或二环烷基，包括环丙基、环丁基、环戊基、环庚基、或类似基团。“螺环烷基”指单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的二环或多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“稠环烷基”指系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳二环或多环基团，其中一个或多个环可以含有一个或多个

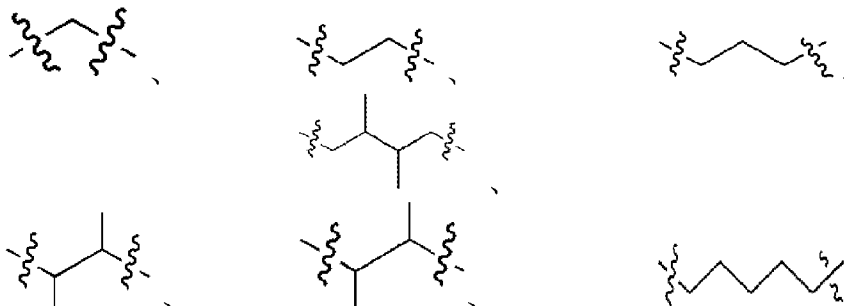
双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。“桥环烷基”指任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。如下是环烷基的代表性实例，包括但不限于：



5 如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂环烷基”又称为杂环基，指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基。多环杂环基指包括螺环、稠环和桥环的杂环基。“螺环杂环基”指系统中的每个环与体系中的其他环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团，其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫。“稠环杂环基”指系
10 统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫。“桥环杂环基”指任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，而且其中一个或多个环原子选自氮、氧或硫，其余环原子为碳。如果杂环基里同时有饱和环和芳环存在(比如说饱和环和芳环稠合在一起)，连接到母体的点一定是在饱和的环上。注：当连接到母体的点在芳环上时，称为杂芳基，
15 不称为杂环基。在本文中应当理解的是，3-12 元杂环烷基指的是具有 3-12 个(如 3、4、5、6、7、8、9、10、11 或 12)原子的杂环烷基，相似的，3-8 元杂环烷基指的是具有 3-8 个原子的杂环烷基。如下是杂环烷基的代表性实例，包括但不限于：

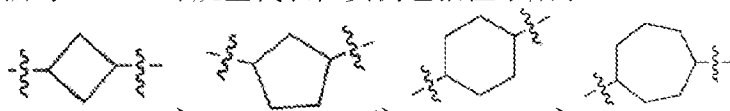


20 如本文所用，术语“亚烷基”是一种是二价烷基(即在烷基的基础上再去掉一起氢形成二价烷基)，例如 C₁-C₆ 亚烷基是指二价 C₁-C₆ 烷基，所述的烷基如上所定义，优选地，除亚甲基外，其他亚烷基的二价基不位于同一碳原子上。如下是亚烷基代表性实例，包括但不限于：



25 如本文所用，术语“亚环烷基”是指一种二价环烷基，即在环烷基的基础上再去掉一个氢形成

二价环烷基，且所述二价基团不能同时位于芳香族环(如芳环或杂芳环)上。例如，C₃-C₁₂亚环烷基是指二价 C₃-C₁₂ 环烷基，其中所述的环烷基如上所定义。优选地，亚环烷基的二价基不位于同一碳原子上。亚环烷基代表性实例包括但不限于：



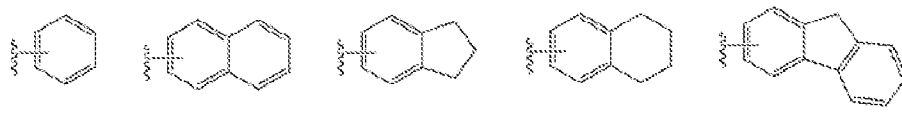
5 如本文所用，术语“亚杂环烷基”是指一种二价杂环烷基，即在杂环烷基的基础上再去掉一起氢形成二价杂环烷基，且所述二价基团不能同时位于芳香族环(如芳环或杂芳环)上。例如，3-12元亚杂环烷基是指二价 3-12 元杂环烷基，其中所述的杂环烷基如上所定义。优选地，亚杂环烷基的二价基不位于同一碳原子上。亚杂环烷基的代表性实例包括但不限于：



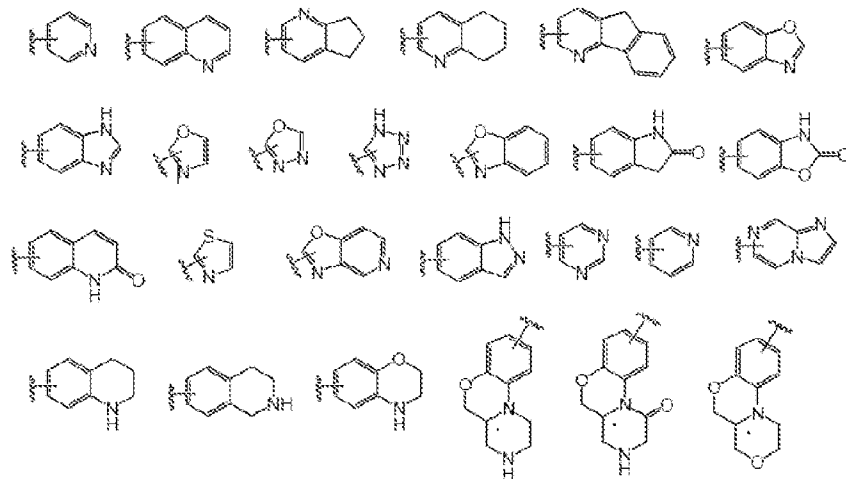
10 如本文所用，术语“亚烯基”是指一种二价烯基，即在烯基的基础上再去掉一个氢形成二价烯基。优选地，二价甲基不得位于同一碳原子上。

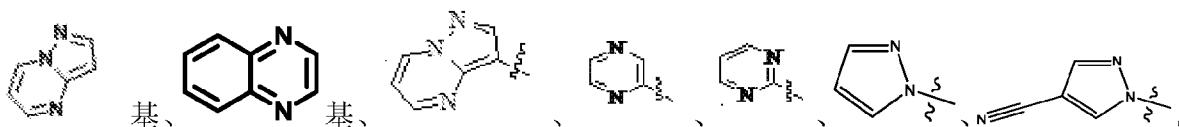
如本文所用，术语“亚炔基”是指一种二价炔基，即在炔基的基础上再去掉一个氢形成二价炔基。优选地，二价炔基不得位于同一碳原子上。

15 如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“芳基”指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，当芳基前面具有碳原子数限定，如 C₆-C₂₀ 芳基，则指所述的芳基具有 6-20 个碳原子，例如苯基和萘基。所述芳基环可以稠合于其它环状基团(包括饱和或不饱和环)，但不能含有杂原子如氮、氧、或硫，同时连接母体的点必须在具有共轭的 π 电子体系的环上的碳原子上。如下是芳基代表性实例，包括但不限于：



20 如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“杂芳基”指具有一个、两个或多个(优选为 1、2、3 或 4 个)杂原子的芳族杂环系，其可以是单环(单环的)或者稠合在一起或共价地连接的多环(二环的、三环的或多环的)，这里所指的杂原子包括氧、硫和氮。当杂芳基前被成环原子数限定时，则指所述的杂芳基中包括碳原子和杂原子在内的成环原子个数，例如 5-20 元芳基指成环原子数为 5-20 个。例如，5 元杂芳基的实例包括(但不限于)：吡咯、咪唑、噻吩、恶唑、恶唑啉、噻唑啉，6 元杂芳基的实例包括(但不限于)吡啶、吡嗪、哒嗪、嘧啶。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环烷基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环。杂芳基代表性实例，包括但不限于：





如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，如本文所用，术语“卤素”指 F、Cl、Br 和 I。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，如本文所用，术语“卤代”是指基团中的一个或多个氢(优选 1、2、3 或 4 个)被卤素取代。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“羧基”指 -COOH 或 R-COOH 结构，其中 R 为亚烷基，亚烷基为如上本文所定义，例如术语“C₁-C₈ 羧基”指为-(C₀-C₇ 亚烷基)-COOH 结构的基团，羧基的代表性示例包括(但不限于)：-COOH、-CH₂-COOH、-(CH₂)₂COOH、-(CH)₂CH₂COOH，或类似基团。

术语“酰基”是指 R-CO-基团，其中 R 为烷基，烷基为如上本文所定义，例如“C₂-C₈ 酰基”指具有 C₁-C₇ 烷基-CO-结构的基团。酰基的代表性示例包括(但不限于)：CH₃-CO-、C₂H₅-CO-、C₃H₈-CO-，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“酯基”指具 R-CO-O-基团或 -CO-O-R 基团，其中 R 为烷基，烷基为如上本文所定义，例如“C₂-C₈ 酯基”是指 C₁-C₇ 烷基-CO-O-结构的基团或者 -CO-O-C₁-C₇ 烷基结构的基团，酯基的代表性示例包括(但不限于)：CH₃COO-、C₂H₅COO-、C₃H₈COO-、(CH₃)₂CHCOO-、-COOCH₃、-COOC₂H₅、-COOC₃H₈，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“酰胺基”指具 R-CO-NH-基团或 -CO-NH-R 基团，其中 R 为烷基，烷基为如上本文所定义，例如“C₂-C₄ 酰胺基”是指 C₁-C₃ 烷基-CO-NH-结构的基团或者 -CO-NH-C₁-C₃ 烷基结构的基团，酯基的代表性示例包括(但不限于)：CH₃CO-NH-、C₂H₅-CO-NH-、C₃H₈-CO-NH-、(CH₃)₂-CO-NH-、-CO-NH-CH₃、-CO-NH-C₂H₅、-CO-NH-C₃H₈，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“羟基烷基”和“羟烷基”可互换使用，是被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)羟基取代的烷基，烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不超过一个羟基，当羟基烷基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₁₂ 羟基烷基指所述的羟基烷基中的烷基具有 1-12 个碳原子。羟基烷基的代表性示例包括(但不限于)：羟基甲基、2-羟基乙基、2-羟基丙基、(2-羟基异丙基)、2-羟基-2 甲基丙基、3-羟基丙基、1-(羟基甲基)-2-甲基丙基、2-羟基丁基、3-羟基丁基、4-羟基丁基、2,3-二羟基-丙基、2-羟基-1-羟基甲基乙基、2,3-二羟基丁基、3,4-二羟基丁基和 2-(羟基甲基)-3-羟基丙基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“巯基烷基”是被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)巯基取代的烷基，烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不超过一个巯基，当巯基烷基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₁₂ 巯基烷基指所述的巯基烷基中的烷基具有 1-12 个碳原子。巯基烷基的代表性示例包括(但不限于)：巯基甲基、2-巯基乙基、2-巯基丙基、3-巯基丙基、1-(巯基甲基)-2-甲基丙基、2-巯基丁基、3-巯基丁基、4-巯基丁基、2,3-二巯基-丙基、2-巯基-1-巯基甲基乙基、2,3-二巯基丁基、3,4-二巯基丁基和 2-(巯基甲基)-3-巯基丙基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基烷基”是被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)氨基取代的烷基，烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不超过一个氨基，当氨基烷基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₁₂ 氨基烷基指所述的氨基烷基中的烷基具有 1-12 个碳原子。氨基烷基的代表性示例包括(但不限于)：氨基甲基、2-氨基乙基、2-氨基丙基、3-氨基丙基、1-(氨基甲基)-2-甲基丙基、2-氨基丁基、3-氨基丁基、4-氨基丁基、2,3-二氨基-丙基、2-氨基-1-氨基甲基乙基、2,3-二氨基丁基、3,4-二氨基丁基和 2-(氨基甲基)-3-氨基丙基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“羟基环烷基”是指被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)羟基取代的环烷基，环烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不

超过一个羟基，当羟基环烷基前具有碳原子数限定，如 C₃-C₈ 羟基环烷基指所述的羟基环烷基中的环烷基具有 3-8 个碳原子。羟基环烷基的代表性示例包括(但不限于)：单羟基环丙基、二羟基环丙基、单羟基环戊基、二羟基环戊基、单羟基环己基、三羟基环己基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“巯基环烷基”是指被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)巯基取代的环烷基，环烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不超过一个巯基，当巯基环烷基前具有碳原子数限定，如 C₃-C₈ 巯基环烷基指所述的巯基环烷基中的环烷基具有 3-8 个碳原子。巯基环烷基的代表性示例包括(但不限于)：单巯基环丙基、二巯基环丙基、单巯基环戊基、二巯基环戊基、单巯基环己基、三巯基环己基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基环烷基”是指被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)氨基取代的环烷基，环烷基为如上本文所定义，条件是同一碳原子携带不超过一个氨基，当氨基环烷基前具有碳原子数限定，如 C₃-C₈ 氨基环烷基指所述的氨基环烷基中的环烷基具有 3-8 个碳原子。氨基环烷基的代表性示例包括(但不限于)：单氨基环丙基、二氨基环丙基、单氨基环戊基、二氨基环戊基、单氨基环己基、三氨基环己基，或类似基团。

术语“卤代烷基”是指被一个或多个(优选为 1、2、3 或 4 个)卤素取代的烷基，烷基为如上本文所定义，当卤代烷基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₁₀ 卤代烷基指所述的卤代烷基中的烷基具有 1-10 个碳原子。卤代烷基的代表性示例包括(但不限于)：氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、二氯乙基、二氯丙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、五氟乙基、七氟丙基、二氟氯甲基、二氯氟甲基、二氟乙基、二氟丙基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“卤代环烷基”是指被一个或多个(优选为 1、2 或 3 个)卤素取代的环烷基，环烷基为如上本文所定义，当卤代环烷基前具有碳原子数限定，如 C₃-C₈ 卤代环烷基指所述的卤代环烷基中的环烷基具有 3-8 个碳原子。卤代环烷基的代表性示例包括(但不限于)：二氟环丙基、三氟环戊基、单氟环己基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷氧基”或“烷基氧基”指 R-O-基团，其中 R 为烷基，烷基为如上本文所定义，当烷氧基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₆ 烷氧基或 C₁-C₆ 烷基氧基指所述的烷氧基或烷基氧基中的烷基具有 1-6 个碳原子。烷氧基或烷基氧基的代表性示例包括(但不限于)：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、叔丁氧基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“烷硫基”指 R-O-基团，其中 R 为烷基，烷基为如上本文所定义，当烷硫基前具有碳原子数限定，如 C₁-C₆ 烷硫基指所述的烷氧基中的烷基具有 1-6 个碳原子。烷硫基的代表性示例包括(但不限于)：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、异丙硫基、叔丁硫基，或类似基团。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氨基”表示-NH₂。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“硝基”表示-NO₂。

如本文所用，在单独或作为其他取代基一部分时，术语“氰基”表示-CN。

如本文所用，术语“甲基四氢吡啶基甲基”与“(甲基四氢吡啶基)甲基”可互换使用。

在本说明书中，应解释为所有取代基为未取代的，除非在本文中明确描述为“取代的”。术语“取代”是指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个任意取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。环状取代基，例如杂环基，可以与另一个环相连，例如环烷基，从而形成螺二环系，即两个环具有一个共用碳原子。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。

活性成分

如本文所用，术语“本发明化合物”、“本发明的式 I 化合物”等可互换使用，指式 I 化合物、或其异构体(包括顺反异构体、光学异构体)、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物。应理解，所述术语还包括上述组分的混

合物，在式 I 化合物中，如果存在手性碳原子，则手性碳原子可以为 R 构型，也可以为 S 构型，或二者的混合物。

术语“药学上可接受的盐”指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐，适合形成盐的酸包括(但并不限于)：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、硫酸、硝酸、磷酸等无机酸，甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、苯甲磺酸，苯磺酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的金属盐，适合形成盐的碱包括(但并不限于)：氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠等无机碱、氨水、三乙胺、二乙胺等有机碱。

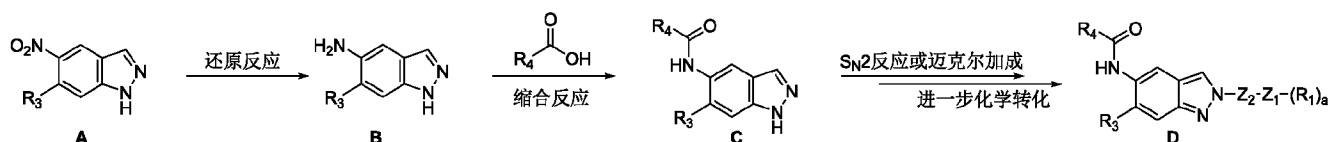
本发明所述的式 I 化合物可通过常规方法转化为其药学上可接受的盐，例如，可将相应的酸的溶液加入到上述化合物的溶液中，成盐完全后除去溶剂即得本发明所述化合物的相应的盐。

化合物的通用合成方法

本发明还提供了本发明化合物的制备方法。

一种代表性的制备本发明的式 I 化合物方法包括：

流程 I：



将化合物 A 的硝基还原成氨基，得到化合物 B；化合物 B 的氨基与羧酸化合物 R_4COOH 缩合，得到化合物 C；化合物 C 与亲电试剂进行 S_N2 反应或者迈克尔加成反应可得到吡唑 2 位氮原子被取代的结构 D（本领域技术人员应当理解的是，可对此吡唑 2 位氮原子被取代的结构做进一步的化学转化，得到所需的结构 D）。

上述各式中，各基团的定义如上文中所述。各步骤的试剂和条件可以选用本领域进行该类制备方法常规的试剂或条件，在本发明的化合物结构公开后，上述选择可以由本领域技术人员根据本领域知识进行。更具体地，本发明化合物还可以任选将在本说明书中描述的或本领域已知的各种合成方法组合起来而方便的制得，这样的组合可由本发明所属领域的技术人员容易地进行。

白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)

白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)包括(但并不限于)：IRAK1(白细胞介素-1 受体相关激酶-1)，IRAK2(白细胞介素-1 受体相关激酶-2)，IRAK-M(白细胞介素-1 受体相关激酶-M)和 IRAK4(白细胞介素-1 受体相关激酶-4)，或其组合。

研究发现，白细胞介素-1 受体相关激酶 IRAK(尤其是 IRAK4)通道蛋白与炎症、肿瘤(例如癌症)、败血症、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病等疾病相关，IRAK(尤其是 IRAK4)是治疗这些疾病的靶标。

优选地，所述的炎症包括(但并不限于)：风湿性、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、结膜炎、骨关节炎、慢性痛风性关节炎、关节滑膜炎。

优选地，所述的癌症包括(但并不限于)：肝癌、脑癌、肾癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、乳腺癌、膀胱癌、结肠癌。

细胞因子 TNF

TNF 又称为肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor)。TNF 包括但不限于：TNF- α 。

研究发现，细胞因子 TNF(如 TNF- α)与炎症、肿瘤(癌症)、自身免疫病、代谢障碍、遗传障碍、免疫缺陷障碍、与细胞死亡有关的病症、破坏性骨障碍、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病

等疾病相关，细胞因子 TNF- α 是治疗这些疾病的靶标。

用途

本发明还提供了利用本发明化合物来抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和/或细胞因子 TNF- α 的方法,以及预防和/或治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和/或细胞因子 TNF- α 相关的疾病的方法。

本发明化合物可用于抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和/或细胞因子 TNF- α , 进而预防或治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和/或细胞因子 TNF- α 相关的疾病。

在本发明中,应当理解的是,与白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)相关的疾病指的是通过抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)能够预防和/或治疗的疾病。与细胞因子 TNF- α 相关的疾病指的是通过抑制细胞因子 TNF- α 能够预防和/或治疗的疾病。

在本发明中,术语“预防”表示预防疾病和/或它的附随症状的发作或者保护对象免于获得疾病的方法。本文中使用的“预防”还包括延迟疾病和/或它的附随症状的发作和降低对象的得病的风险。

在本发明中,术语“治疗”是指哺乳动物中的疾病的任何治疗,包括(但不限于):(a) 抑制所述疾病,即,减慢或阻止临床症状的发展;和/或(b) 缓解所述疾病,即,造成临床症状的消退,和/或(c)减轻或消除疾病和/或它的附随症状。

在一个优选实施例中,本发明提供一种体外非治疗性和非诊断性的抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或抑制细胞因子 TNF- α 的方法,包括例如将白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或细胞因子 TNF- α 或表述所述白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或细胞因子 TNF- α 的细胞与本发明所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物接触,从而抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或抑制细胞因子 TNF- α 。

本发明还提供了一种抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或抑制细胞因子 TNF- α , 或预防和/或治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)和/或细胞因子 TNF- α 相关疾病的方法,该方法包括步骤:给需要的对象施用如本发明所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物。

优选地,所述对象包括人和非人哺乳动物(啮齿动物、兔、猴、家畜、狗、猫等)。

组合物和施用方法

本发明提供了一种用于抑制白细胞介素-1 受体相关激酶(尤其是 IRAK4)和/或细胞因子 TNF- α 组合物。所述的组合物包括(但并不限于):药物组合物、食品组合物、膳食补充剂、饮料组合物等。

典型地,所述的组合物为药物组合物,所述的药物组合物包括如本发明所述的式 I 化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物;和药学上可接受的载体。

在本发明所述的组合物中,式 I 化合物的量为治疗有效量,其中“治疗有效量”是指对人和/或动物产生功能或活性的且可被人和/或动物所接受的量。本领域的普通技术人员应该理解,所述的“治疗有效量”可随着药物组合物的形式、给药途径、所用药物的辅料、疾病的严重程度以及与其他药物联合用药等情况的不同而有所不同。

在本发明中,药物组合物的剂型包括(但不限于)口服制剂、注射剂、外用制剂。

代表性的包括(但不限于):片剂、注射剂、输液剂、膏剂、凝胶剂、溶液剂、微球、膜剂。

术语“药学上可接受的载体”指的是:一种或多种相容性固体、半固体、液体或凝胶填料,它们适合于人体或动物使用,而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”是指药物组合物中的各组分和药物的活性成分以及它们之间相互掺和,而不明显降低药效。

应理解,在本发明中,所述的载体没有特别的限制,可选用本领域常用材料,或用常规方法制得,或从市场购买得到。药学可接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如甲基纤维

素、乙基纤维素、羟丙甲基纤维素、羧甲基纤维素钠等)、明胶、滑石粉、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油、等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化剂(如吐温)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、缓冲剂、螯合剂、增稠剂、pH调节剂、透皮促进剂、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、抑菌剂、无热原水等。

代表性的,液体剂型除了活性药物成分外,液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂,如水或其它溶剂,增溶剂和乳化剂,例如,乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油,特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。除了这些惰性稀释剂外,组合物也可包含助剂,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂等

药物制剂应与给药方式相匹配。本发明药剂还可与其他协同治疗剂一起使用(包括之前、之中或之后使用)。使用药物组合物或制剂时,是将安全有效量的药物施用于所需对象(如人或非人哺乳动物),所述安全有效量通常至少约10微克/千克体重,而且在大多数情况下不超过约8毫克/千克体重,较佳地该剂量是约10微克/千克体重-约1毫克/千克体重。当然,具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素,这些都是熟练医师技能范围内的。

本发明的主要优点包括:

(a)本发明提供了一类结构新颖且具有优异的白细胞介素-1受体相关激酶和/或细胞因子TNF- α 抑制活性的式I化合物。

(b)本发明化合物具有优异的防治类风湿性关节炎等抗炎、抗肿瘤等体内药效。

(c)本发明化合物的毒性更小、活性更高,因此安全窗口更大。

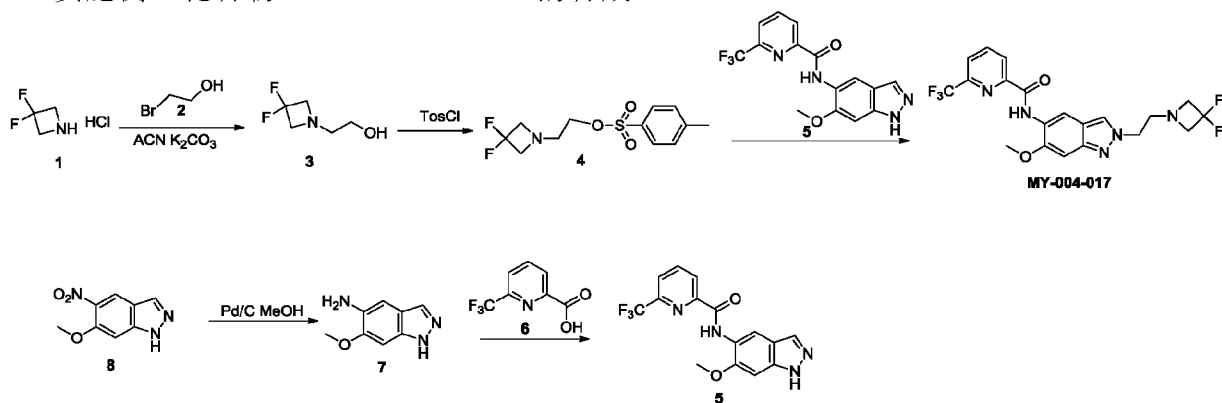
(d)本发明化合物的成药性好。

(e)本发明化合物具有优异的药代动力学性质。

下面结合具体实施例,进一步阐述本发明。应理解,这些实施例仅用于说明本发明而不用来限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法,通常按照常规条件,或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明,否则百分比和份数按重量计算。

以下实施例中所提到的化合物1、化合物2、化合物3、化合物4、化合物5、化合物6和6a、化合物7、化合物8、化合物9、化合物4-1、化合物4-2等均指代相应实施例中反应流程图中使用阿拉伯数字标示的化合物。

实施例1 化合物MY-004-017(I8)的合成



1. 实施例1中化合物3的制备

室温下将化合物1 (1.5 g), 化合物2 (1.74 g)和碳酸钾 (4.80 g) 溶于40 mL 的乙腈中, 反应液80摄氏度搅拌过夜, 反应结束后过滤并浓缩, 得到粗品无色油状产品1.4 g, 收率87%, 粗品不进一步纯化直接用于下一步反应。

2. 实施例1中化合物4的制备

室温下向化合物3 (1.0 g)和DMAP (1.08 g) 的二氯甲烷 (20 mL) 溶液中, 依次加入对甲苯磺酰氯 (1.66 g), 三乙胺 (1.18 g), 反应液室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 残留物经过硅胶柱纯化, 用二氯甲烷/甲醇=50:1梯度洗脱得到无色油状物310 mg, 收率15%。

3. 实施例1中化合物7 (的制备

化合物8 (1 g), Pd/C(100 mg) 溶于甲醇(100 mL)中, 反应液氢气保护下室温搅拌过夜, 过滤, 滤液减压浓缩, 得到棕色固体830 mg, 收率99%, 粗品不纯化直接用于下一步反应。

4. 实施例1中化合物5的制备

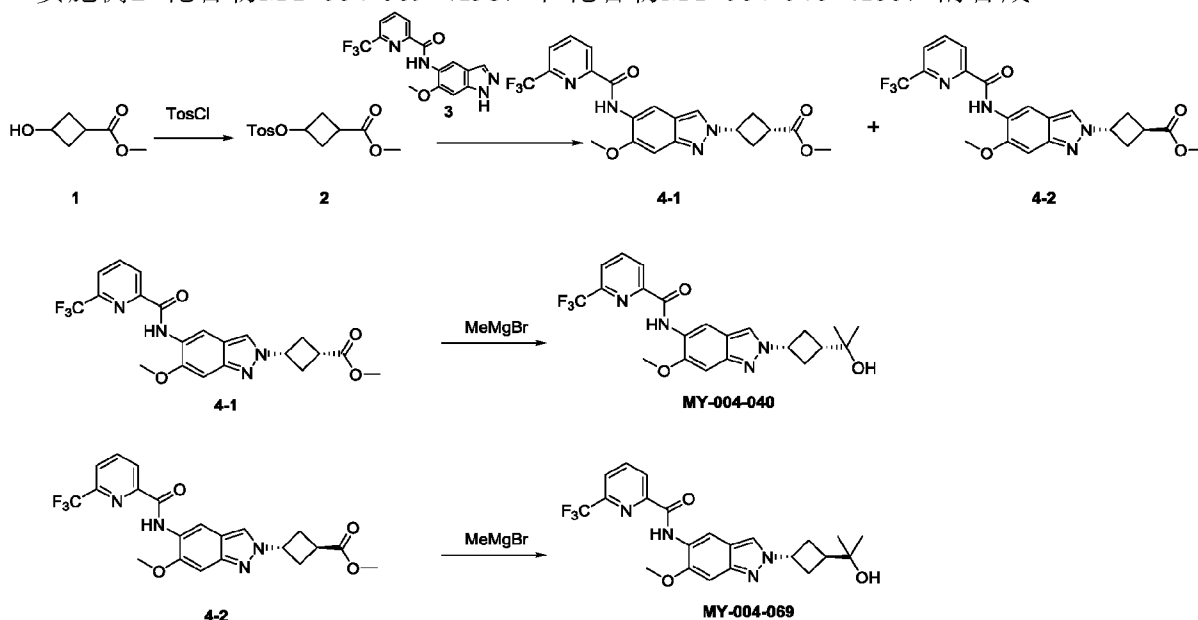
室温下向化合物7 (830 mg)和化合物6 (1.08 g) 的四氢呋喃(100 mL) 溶液中依次加入 TBTU (1.97 g), DIPEA (0.79 g), 反应液室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱纯化, 用二氯甲烷/甲醇=100:1梯度洗脱得到白色固体1.0 g, 收率58%。

5. 实施例1中式化合物MY-004-017 (I8) 的合成

将化合物5 (100 mg) 的甲苯 (20 mL) 溶液加热到110摄氏度并搅拌15分钟, 然后依次加入化合物4 (130 mg), DIPEA (230 mg), 反应液110摄氏度搅拌48小时, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 纯化得到白色固体15 mg, 收率7%。

I8化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.5 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47-8.40 (m, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.54 (t, *J* = 12.0 Hz, 4H), 3.14 (s, 2H). LCMS: Rt = 3.967 min, [M+H]⁺ = 456.1.

实施例2 化合物MY-004-069 (I58) 和化合物MY-004-040 (I60) 的合成



1. 实施例2中化合物2的制备

在0°C下, 依次将化合物1(4.0 g), TosCl(7.62 g), DMAP(4.54 g)和三乙胺(5.57 mL)加入到 250 mL二氯甲烷中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 经过硅胶柱纯化, 用石油醚/乙酸乙酯=3:1梯度洗脱得到无色油状物4.9 g, 收率: 56%。

2. 实施例2中化合物4-1和化合物4-2的制备

室温下依次将化合物 3(200 mg), 化合物 2(418 mg)和碳酸铯(582 mg)加入到 DMF(7 mL) 中, 加完后混合体系加热到 80 摄氏度并搅拌 16 小时。冷却到室温, 混合体系慢慢加入水淬灭并搅拌, 混合溶液用二氯甲烷萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate: 15ml/min)得到 Rt=8.65 min 的白色固体 4-1: 28 mg, 27%, Rt= 6.17min 的白色固体 4-2: 30 mg, 收率: 29%。

4-1的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.07-2.84 (m, 4H)。

4-2的核磁数据: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 3.6 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.03 (s, 3H),

3.78 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.13-3.05 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H)。

3. 实施例2中化合物MY-004-069 (I58) 和化合物MY-004-040 (I60) 的制备

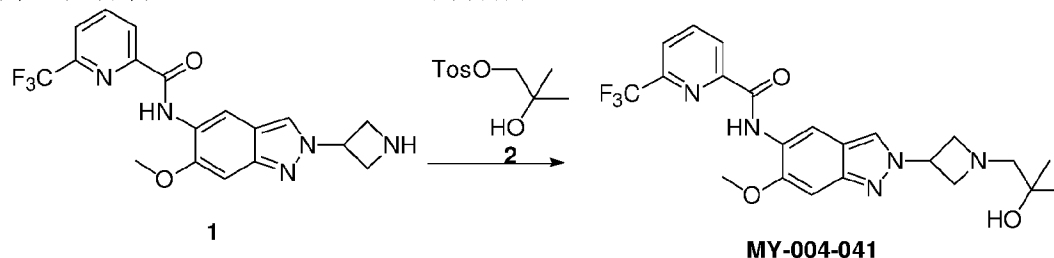
将化合物4-2(30 mg)溶到四氢呋喃(3 mL)中,零下30摄氏度慢慢加入甲基溴化镁(0.67 mL, 0.67 mmol),加完后混合体系在零下30摄氏度搅拌20分钟,然后室温搅拌0.5小时。反应液冷却到0摄氏度,饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗,饱和食盐水洗涤后减压浓缩,残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体(MY-004-069): 22 mg, 收率: 73%。

将化合物4-1(28 mg)溶到四氢呋喃(3 mL)中,零下30摄氏度慢慢加入甲基溴化镁(0.62 mL, 0.62 mmol),加完后混合体系在零下30摄氏度搅拌20分钟,然后室温搅拌0.5小时。反应液冷却到0摄氏度,饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗,饱和食盐水洗涤后减压浓缩,残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体(MY-004-040): 18 mg, 收率: 64%。

式I60化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.02 (t, *J* = 6 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.67-2.61 (m, 3H), 1.21 (s, 6H). LCMS: Rt = 2.412 min, [M+H]⁺ = 449.0.

式I58化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.84-4.78 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.64 (t, *J* = 8.4 Hz, 4H), 2.46 (br s, 1H), 2.31-2.24 (m, 1H), 1.21 (s, 6H). LCMS: Rt = 2.475 min, [M+H]⁺ = 449.0.

实施例3 化合物MY-004-041 (I12) 的合成

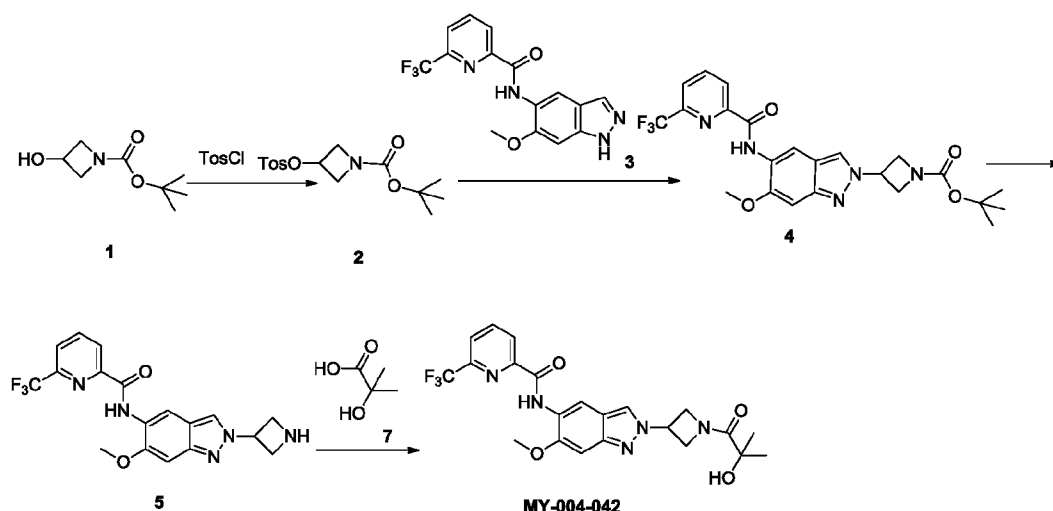


1. 实施例3中化合物MY-004-041 (I12) 的合成

化合物1(130 mg)和NaH(53 mg)溶于DMF(5 mL)中,室温下搅拌1h,再加入化合物2(325 mg),120°C过夜,反应结束后,加水淬灭,混合液经乙酸乙酯萃取后的有机相经过饱和食盐水洗涤,干燥减压浓缩,残留物用高效液相色谱纯化(CH₃CN: H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=20-60%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体19 mg, 收率: 12%。

I12化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ 10.51 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 3H), 8.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 5.23-5.21 (m, 1H), 4.11 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.64 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.49 (s, 2H), 1.09 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.714 min, [M+H]⁺ = 464.1.

实施例4 化合物MY-004-042 (I13) 的合成



1. 实施例4中化合物2的制备

室温下向化合物1 (3.4 g)和TosCl(4.1 g)的DCM(200 mL)溶液中依次加入DMAP (2.4 g)和DIPEA (7.6 g), 反应液在室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得到无色油状物5.5 g, 收率86%。

2. 实施例4中化合物4的制备

室温下向化合物2 (0.93 g)和化合物3 (0.64 g)的DMF(20 mL)中加入碳酸铯 (0.93 g)。反应液在80°C下搅拌过夜, 减压浓缩, 残留物经过硅胶柱(PE/EA=1/1)纯化得到黄色固体290 mg, 收率: 31%。

3. 实施例4中化合物5的制备

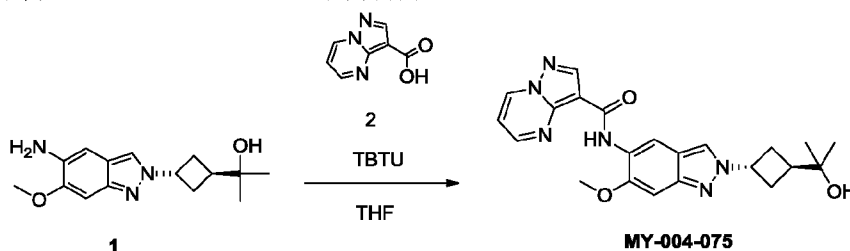
室温下将化合物4 (450 mg)溶于HCl/EA(20 mL)中, 反应液在室温下搅拌1h, 反应结束后, 减压浓缩, 得到白色固体350 mg, 收率100%。

4. 实施例4中化合物 MY-004-042 (I13) 的合成

室温下向化合物5 (100 mg)和化合物7 (40 mg)的DMF(5 mL)中依次加入HOBT (45 mg), EDCI (64 mg)和DIPEA (99 mg), 反应液在室温下搅拌过夜, 减压浓缩, 残留物经过制备色谱纯化 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 20-60%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体27 mg, 收率22%。

I13化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 3H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 5.48-5.46 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.89 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.79-4.77 (m, 1H), 4.37(t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.29-4.27 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 1.31 (d, *J* = 4.4Hz, 6H). LCMS: Rt = 3.801 min, [M+H]⁺ = 478.0.

实施例5 化合物MY-004-075 (I59) 的合成



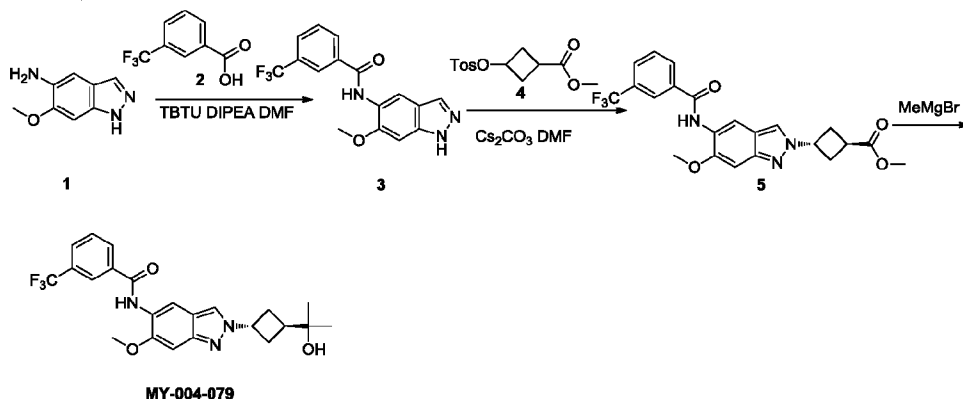
1. 实施例5中化合物MY-004-075 (I59) 的合成

室温下依次将化合物1(20 mg), 化合物2(15 mg), TBTU(35 mg)和DIEA(37 mg)加入到7 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体产品6 mg, 收率20%。

I59化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.46 (s, 1H), 8.83-8.74 (m, 4H), 7.88 (s, 1H),

7.11 (s, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.77-2.72 (m, 2H), 2.67-2.60 (m, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.827 min, [M+H]⁺ = 421.2.

实施例6 化合物MY-004-079 (I61) 的合成



1. 实施例6中化合物3的合成

零摄氏度下依次将化合物1(800 mg), 化合物2(1.03 g), TBTU(1.88 g)和DIEA(758 mg)加入到10 mL DMF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=100:1)纯化得到无色油状物1.04 g, 收率: 63%。

2. 实施例6中化合物5的合成

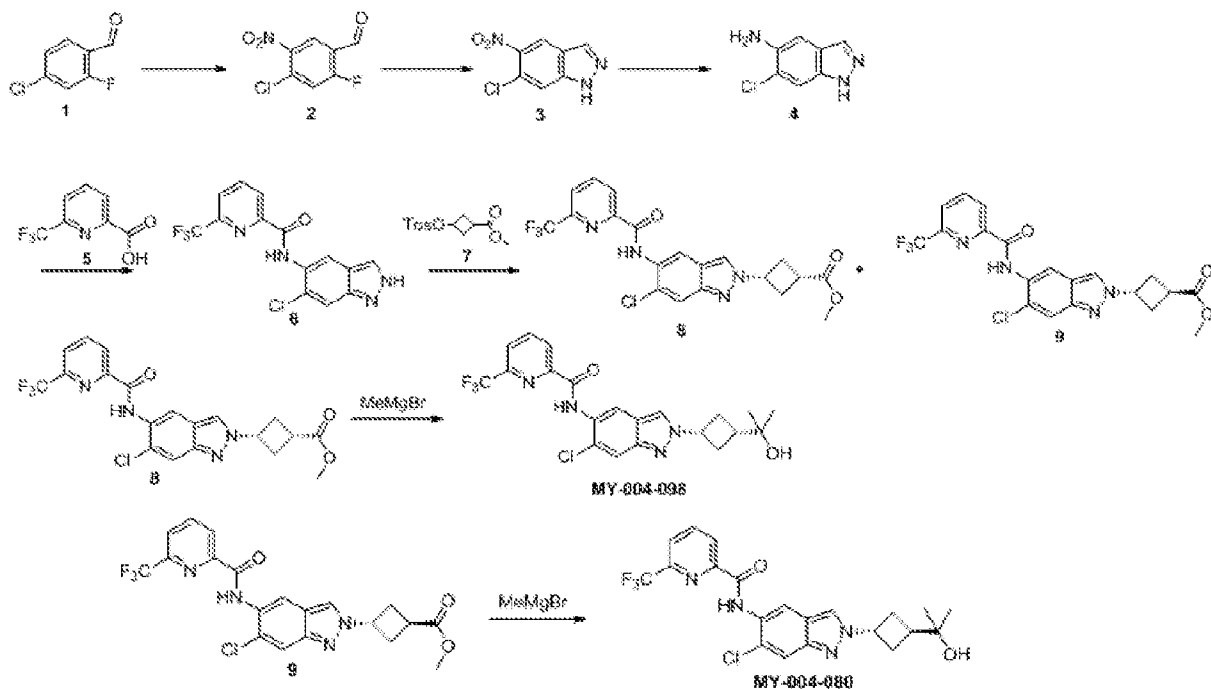
室温下依次将化合物3(500 mg), 化合物4(636 mg)和碳酸铯(1.45 g)加入到DMF(50 mL)中, 加完后混合体系加热到80摄氏度并搅拌16小时。冷却到室温, 向混合体系慢慢加入水淬灭并搅拌, 混合溶液用二氯甲烷萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用高效液相制备色谱纯化(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 后再经硅胶制备板纯化(DCM/MeOH=20/1)得到白色固体粗品化合物5为28 mg, 收率: 7%。

3. 实施例6中化合物MY-004-079 (I61) 的合成

将粗品化合物5 (18 mg)溶到四氢呋喃(4 mL)中, 零下30摄氏度慢慢加入甲基溴化镁(0.8 mL, 0.8 mmol), 加完后混合体系在零下30摄氏度搅拌20分钟。反应液允许升温到0摄氏度, 饱和氯化铵淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗, 饱和食盐水洗涤后减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体化合物: 5 mg, 收率: 18%。

I61化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 8 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.79-2.71 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 3H), 1.23 (s, 6H). LCMS: Rt = 10.000 min, [M+H]⁺ = 448.0.

实施例7 化合物MY-004-080 (I62) 和化合物MY-004-098 (I74) 的合成



1. 实施例7中化合物2的合成

-15℃下向化合物1 (1.58 g) 的10 mL浓硫酸溶液中滴加1.5 mL硫酸及1.5 mL硝酸的混合溶液，-15℃下搅拌1小时。反应结束后用饱和碳酸氢钠水溶液调至碱性，乙酸乙酯萃取，合并的有机相减压浓缩后经硅胶柱(PE/EA=10/1)纯化得到无色油状产品化合物2 g，收率99%。

2. 实施例7中化合物3的合成

室温下将0.4 mL水合肼加到化合物2 (0.2 g)的4 mLDMF溶液中，反应液100℃下搅拌过夜，反应结束后冷却，加50mL冰水，搅拌后过滤，滤饼烘干无需纯化得到灰白色固体150 mg，收率78%。

3. 实施例7中化合物4的合成

室温下将化合物3 (1.1 g)，雷尼镍溶于甲醇(100 mL)中，反应液氢气下65℃搅拌过夜，反应结束后，冷却过滤，旋干，无需纯化得到棕色固体0.92 g，收率99%。

4. 实施例7中化合物6的合成

室温下将化合物4 (0.92 g)，化合物5 (1.05 g)及EDCI (1.59 g)溶于吡啶(50 mL)中，反应液室温下搅拌过夜，反应结束后旋干，经硅胶柱(DCM/CH₃OH=100/1)纯化得到白色固体1.5 g，收率80%。

5. 实施例7中化合物8和化合物9

室温下将化合物6 (1.4 g)，化合物7 (1.29 g)及Cs₂CO₃ (1.61 g)溶于DMF(50 mL)中，反应液80℃下搅拌过夜，反应结束后冷却，旋干，残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN:H₂O (0.1%NH₄HCO₃) =5-95%，UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到Rt=9.83 min 的白色固体8 (120 mg，收率6%)，Rt=7.54 min 的白色固体9 (200 mg，收率11%)。

化合物8: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 2H), 8.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15-3.08 (m, 1H), 2.86-2.74 (m, 4H)。

化合物9: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.53 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.19-5.11 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34-3.31 (m, 1H), 2.95-2.92 (m, 2H), 2.79-2.78 (m, 2H)。

6. 实施例7中化合物MY-004-098 (I74) 的合成

在-30℃氮气保护下将化合物8 (80 mg)溶于THF(8 mL)中，滴加甲基溴化镁(5.3 mL, 5.3 mmol)，反应液-30℃下搅拌30分钟，反应结束后加饱和氯化铵淬灭，用乙酸乙酯萃取，合并

的有机相减压浓缩后经制备型高效液相色谱 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 纯化得到48 mg白色固体, 收率48%。

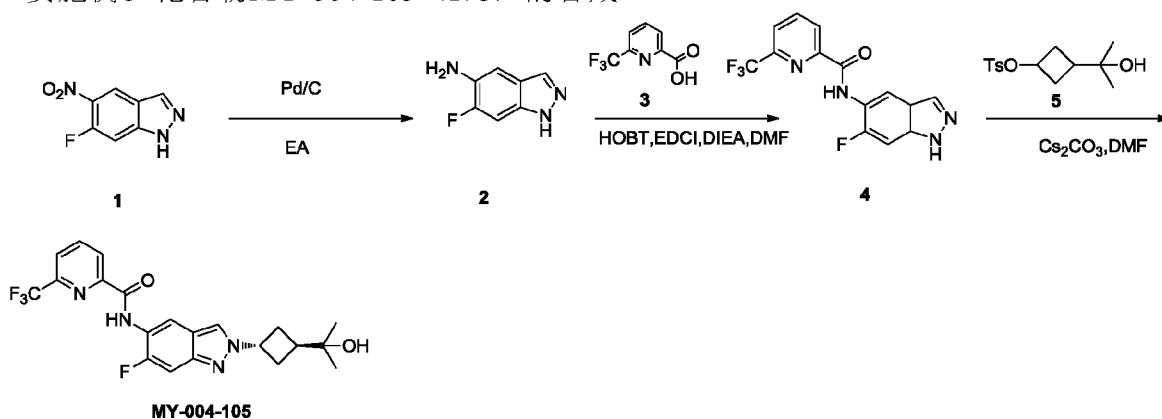
I74化合物: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.95-4.91 (m, 1H), 4.35 (s, 1H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.44-2.37 (m, 2H), 2.16-2.11 (m, 1H), 1.06 (s, 6H). LCMS: Rt = 9.945 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.2$.

7. 实施例7中化合物MY-004-080 (I62) 的合成

-30°C氮气保护下将化合物9 (100 mg)溶于THF(10 mL)中, 滴加甲基溴化镁(6.6 mL, 6.6 mmol), 反应液-30°C下搅拌30分钟, 反应结束后加饱和氯化铵淬灭, 用乙酸乙酯萃取, 合并的有机相减压浓缩后经制备型高效液相色谱 ($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 30-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 纯化得到79 mg白色固体, 收率79%。

I62化合物: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.52 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.48-8.39 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 5.10-5.07 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 2.61-2.55 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). LCMS: Rt = 4.223 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 453.2$.

15 实施例8 化合物MY-004-105 (I78) 的合成



1. 实施例8中化合物2的合成

室温下依次将化合物1(500 mg), 钯碳(250 mg)加入到20 mL EA中。加完后混合体系室温下搅拌过夜。滤掉钯碳将滤液干燥后浓缩蒸干得到灰色固体410 mg, 收率: 98%。

2. 实施例8中化合物4的合成

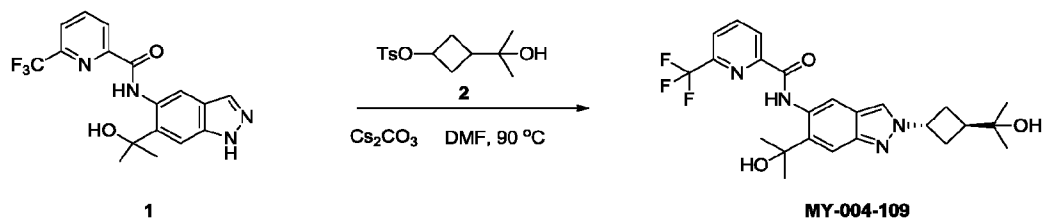
室温下依次将化合物2(390 mg), 化合物3(508.5 mg), HOBT(527.5 mg), EDCI(743 mg)和DIEA(665.6 mg)加入到DMF(20 mL)中, 加完后混合体系室温搅拌过夜。冷却到室温, 混合体系慢慢加入水淬灭并搅拌, 混合溶液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用硅胶柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得到粗品黄色固体500 mg, 收率: 57%。

3. 实施例8中化合物MY-004-105 (I78) 的制备

将化合物4(120 mg), 化合物5(94.5 mg)和碳酸铯(301 mg)依次加入到DMF(8 mL)中, 90摄氏度搅拌过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到白色固体(MY-004-105): 28 mg, 收率: 19%。

I78化合物: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.23 (s, 1H), 8.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.08-5.03 (m, 1H), 2.79-2.72 (m, 2H), 2.70-2.59 (m, 3H), 1.25 (s, 6H)。LCMS: Rt = 2.973 min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 437.2$.

35 实施例9 化合物MY-004-109 (I79) 的合成

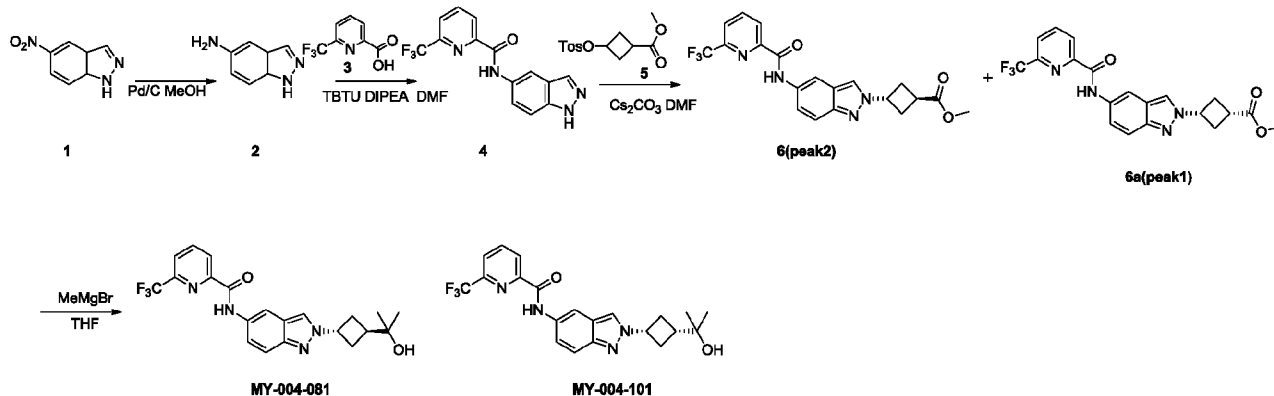


1. 实施例9中化合物MY-004-109 (I79) 的制备

将化合物1(110 mg), 化合物2(103 mg)和碳酸铯(245 mg)依次加入到DMF(7 mL)中, 90摄氏度搅拌过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化后再经硅胶制备板纯化(DCM/MeOH=20/1)得到白色固体(MY-004-109): 20 mg, 收率: 14%。

I79化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.38 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.43 (s, 1H), 2.67-2.53 (m, 4H), 2.49-2.42 (m, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。LCMS: Rt=3.702 min, [M+H]⁺ = 477.2。

实施例10 化合物MY-004-081 (I63) 和化合物MY-004-101 (I77) 的合成



1. 实施例10中化合物2的合成

室温下将化合物1 (5 g)及Pd/C (500 mg, 10% w/w)溶于甲醇(50 mL)中, 反应液氢气保护下室温搅拌16小时, 反应结束后过滤, 旋干, 无需纯化得到棕色固体4.1 g, 收率99%。

2. 实施例10中化合物4的合成

零摄氏度下依次将化合物2(600 mg), 化合物3(891 mg), TBTU(1.71 g)和DIEA(687 mg)加入到8 mL DMF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 经过硅胶柱(二氯甲烷/甲醇=100:1)纯化得到黄色固体1.0 g, 收率: 74%。

3. 实施例10中化合物6和6a的合成

室温下依次将化合物4(500 mg), 化合物5(694 mg)和碳酸铯(1.59 g)加入到DMF(6 mL)中, 加完后混合体系加热到80摄氏度并搅拌16小时。冷却到室温, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 30-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到Rt= 8.92min白色固化合物6a: 150 mg, 收率: 22%, 及Rt= 7.31min的化合物6: 41 mg, 收率: 6%。

化合物6: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.37 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.41-8.34 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.57 (m, 1H), 5.34-5.30 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.42-2.37 (m, 1H)。

化合物6a: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.39 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.40-8.33 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.18-8.17 (m, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 1H), 3.66 (s, 3H), 3.14-3.07 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 4H)。

4. 实施例10中化合物MY-004-081 (I63) 的合成

将化合物6峰2(40 mg)溶到四氢呋喃(4 mL)中,零下30摄氏度慢慢加入甲基溴化镁(1.4 mL, 1.4 mmol),加完后混合体系在零下30摄氏度搅拌30分钟。反应液升温到0摄氏度,饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取。合并的有机相水洗,饱和食盐水洗涤后减压浓缩,残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 30-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到黄色固体(I63化合物): 3.9 mg, 收率: 10%。

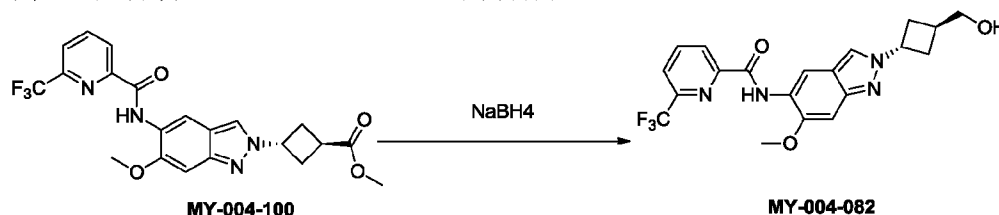
I63化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.83 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.10-5.06 (m, 1H), 2.82-2.74 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.61 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.956 min, [M+H]⁺ = 419.2.

5. 实施例10中化合物MY-004-101 (I77) 的制备

将化合物6a峰1(31 mg)溶到四氢呋喃(4 mL)中,零下30摄氏度慢慢加入甲基溴化镁(0.7 mL, 0.7 mmol),加完后混合体系在零下30摄氏度搅拌30分钟。反应液冷却到0摄氏度,饱和氯化铵淬灭,乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗,饱和食盐水洗涤后减压浓缩,残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 20-60%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到黄色固体(MY-004-101): 2.8 mg, 收率: 9%。

I77化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.37-7.34 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 4H), 2.27-2.23 (m, 1H), 1.17 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.692 min, [M+H]⁺ = 419.2.

实施例11 化合物MY-004-082 (I64) 的合成

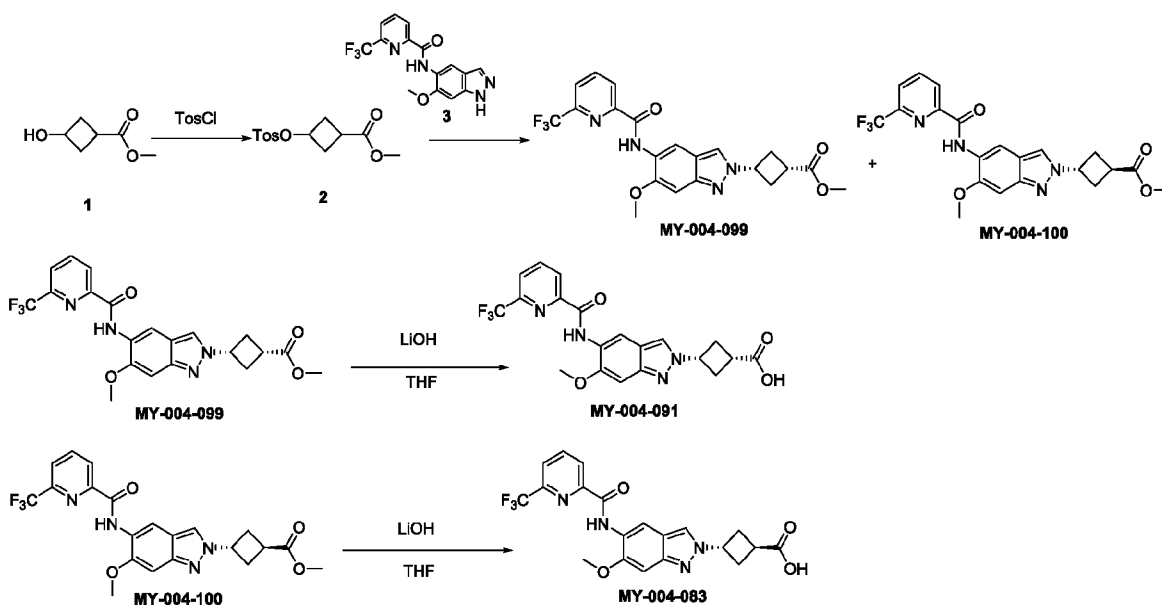


1. 实施例11中化合物MY-004-082 (I64) 的制备

零下摄氏度下将硼氢化钠(25.3 mg)加入到化合物MY-004-100(30 mg)的0.5 mL甲醇和4 mL四氢呋喃的混合液中。加完后混合体系室温搅拌过夜,将反应液浓缩蒸干,残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体MY-004-082: 23 mg, 收率: 82%。

I64化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.16-5.12 (m, 1H), 4.76 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.56 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.70-2.63 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.37-2.31 (m, 2H)。

实施例12 化合物MY-004-083 (I65) 和化合物MY-004-091 (I66) 的合成



1. 实施例12中化合物2的合成

零摄氏度下依次将化合物1(10 g), TosCl(19.06 g), DMAP(11.3 g)和三乙胺(21.5 mL)加入到500 mL二氯甲烷中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 经过硅胶柱纯化(石油醚/乙酸乙酯=5:1)纯化得到无色油状物16 g, 收率: 73.4%。

2. 实施例12中化合物 MY-004-099和MY-004-100的合成

室温下依次将化合物3(6 g), 化合物2(7.31 g)和碳酸铯(17.45 g)加入到DMF(300 mL)中, 加完后混合体系加热到80摄氏度并搅拌16小时。冷却到室温, 向混合体系慢慢加入水淬灭并搅拌, 混合溶液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用高效液相制备色谱($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 30-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到Rt= 8.95 min的MY-004-099化合物: 白色固体 (610 mg, 收率: 16%); Rt= 6.64 min 的MY-004-100化合物: 黄色固体, (520 mg, 收率: 14%)。

MY-004-099化合物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.72 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.96-4.92 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.07-2.85 (m, 5H)。

MY-004-100化合物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.86-7.84 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.29-5.21 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.35-3.28 (m, 1H), 3.12-3.04 (m, 2H), 2.88-2.82 (m, 2H)。

3. 实施例12中化合物MY-004-083 (I65) 和化合物MY-004-091 (I66) 的制备

室温下将化合物MY-004-099(23 mg)和氢氧化锂(4.9 mg)加入到四氢呋喃(3 mL)/水(1 mL)中, 加完后混合体系室温搅拌过夜。混合液在冰浴下慢慢加入1N盐酸调节pH=6, 混合溶液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用高效液相制备色谱($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体MY-004-091化合物: 16 mg, 收率: 72%。

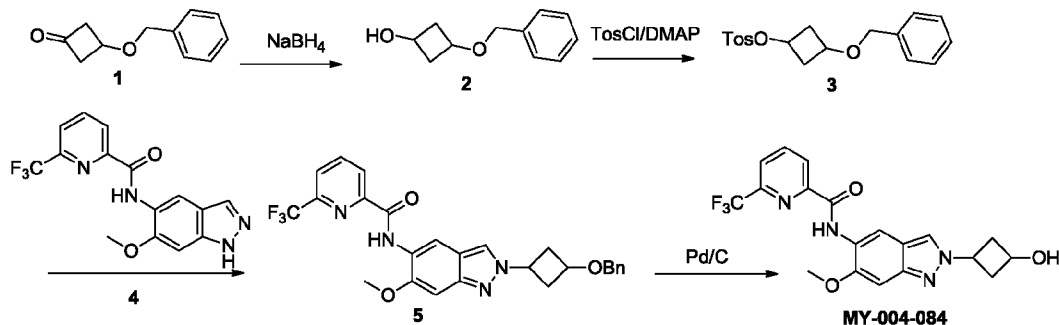
室温下将化合物MY-004-100(30 mg)和氢氧化锂(6.5 mg)加入到四氢呋喃(3 mL)/水(1 mL)中, 加完后混合体系室温搅拌过夜。混合液在冰浴下慢慢加入1N盐酸调节pH=6, 混合溶液用乙酸乙酯萃取, 合并有机相干燥并浓缩, 残留物用高效液相制备色谱(碳酸氢铵)得到白色固体MY-004-083化合物: 22 mg, 收率: 75%。

I66化合物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.40 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 2.98-2.92 (m, 1H), 2.81-2.67 (m, 4H)。

I65化合物: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 8.42-8.38 (m, 2H), 8.23 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.26-5.22 (m, 1H), 3.99 (s, 3H),

3.19-3.13 (m, 1H) , 2.89-2.82 (m, 2H) , 2.73-2.67 (m, 2H)。

实施例13 化合物MY-004-084 (I20) 的合成



1. 实施例13中化合物2的合成

0 °C下将NaBH₄ (32 mg)加到化合物1 (100 mg)的甲醇(5 mL) 中, 反应液室温下搅拌过夜, 反应结束后水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并的有机相旋干, 无需纯化得到无色油状固体100 mg, 收率99%。

2. 实施例13中化合物3的合成

室温下将化合物2 (100 mg), TosCl (147 mg), DMAP (63 mg)及DIPEA (199 mg)依次加入到二氯甲烷(10 mL) 中, 反应液室温下搅拌过夜, 反应结束后水洗, 二氯甲烷萃取, 合并的有机相旋干, 制备板纯化(PE/EA=5/1)得到无色油状固体70 mg, 收率36%。

3. 实施例13中化合物5的合成

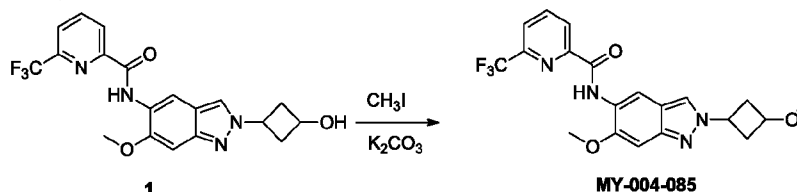
室温下将化合物3 (0.73 g), 化合物4 (0.67 g), 碳酸铯(0.78 g)依次加到DMF(5 mL) 中, 反应液90 °C搅拌过夜, 反应结束后水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并的有机相旋干, 经过制备型高效液相色谱 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 纯化得到浅黄色固体210 mg, 收率21%。

4. 实施例13中化合物MY-004-084 (I20) 的制备

室温下将化合物5 (190 mg), Pd/C (20 mg, w/w 10%)依次加到甲醇(20 mL) 中, 反应液55 °C氢气保护下搅拌过夜, 反应结束后过滤, 旋干, 经过制备型高效液相色谱纯化 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体150 mg, 收率88%。

I20化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47-8.38 (m, 3H), 8.21(d, *J* = 7.6Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.27 (d, *J* = 5.2Hz, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 4.59-4.55 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.50-2.42 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.602min, [M+H]⁺ = 407.1.

实施例14 化合物MY-004-085 (I21) 的合成

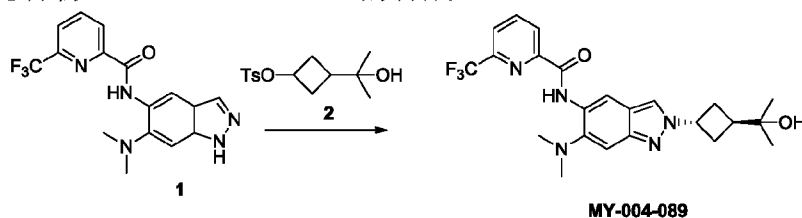


1. 实施例14中化合物MY-004-085 (I21) 的合成

室温下依次将化合物1(100 mg) (即实施例13制备的化合物I20), 碳酸钾(102 mg), 碘甲烷(140 mg)加入到5 mL DMF的密闭体系中。加完后混合体系80 °C搅拌过夜, 反应液经水洗, 乙酸乙酯机萃取后浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体产品47 mg, 收率46%。

I21化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.37 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.50-8.41 (m, 2H), 8.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 5.52-5.49 (m, 1H), 4.49-4.43 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (s, 3H) , 3.01-2.92 (m, 2H) , 2.66-2.60 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.252 min, [M+H]⁺ = 421.2.

实施例15 化合物MY-004-089 (I67) 的合成

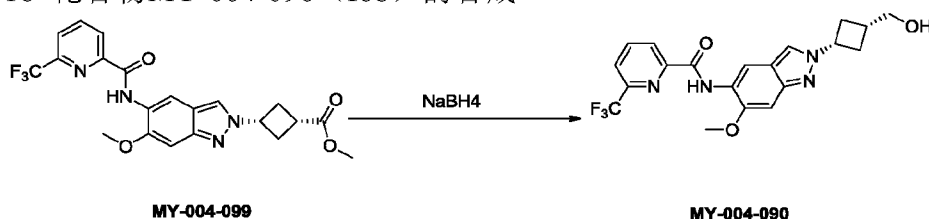


1. 实施例15中化合物MY-004-089 (I67) 的制备

室温下将化合物1 (120 mg), 化合物2 (98 mg)及碳酸铯 (247 mg) 溶于DMF(10 mL) 中, 反应液90 °C下搅拌过夜, 反应结束后水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并的有机相旋干, 经制备型高效液相色谱纯化(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体21mg, 收率13%。

I67化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.05 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 5.03-4.99 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 2.75 (s, 6H), 2.58-2.54 (m, 3H), 2.49-2.41 (m, 2H), 1.06 (s, 6H), LCMS: Rt = 3.475min, [M+H]⁺ = 462.3.

实施例16 化合物MY-004-090 (I68) 的合成

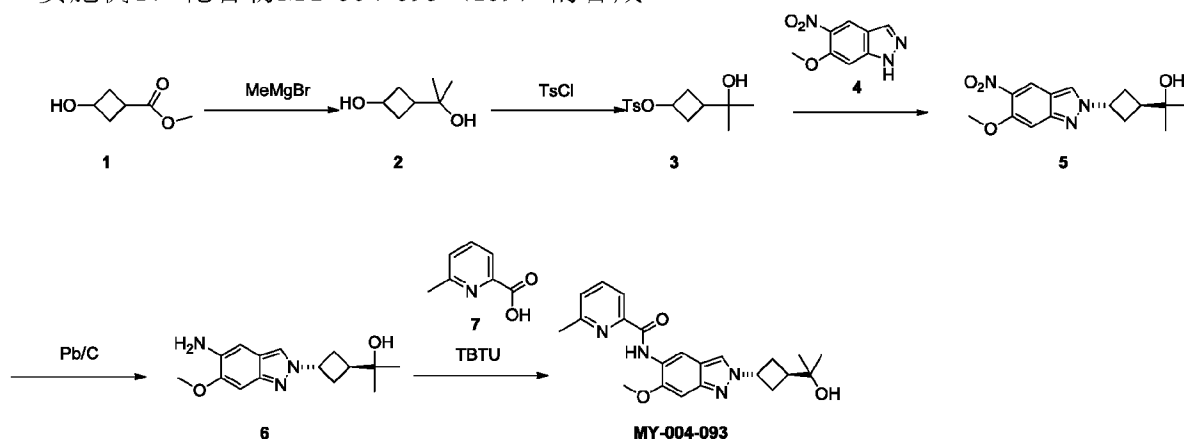


1. 实施例16中化合物MY-004-090 (I68) 的制备

零摄氏度下将硼氢化钠(13 mg)和0.4 mL甲醇加入到化合物MY-004-099(30 mg)的4 mL的THF 溶液中, 加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱纯化(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体12 mg, 收率40%。

I68化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.42-8.37 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.97-4.91 (m, 1H), 4.66 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.48 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 2.54-2.50 (m, 2H), 2.38-2.45 (m, 3H). LCMS: Rt = 3.263 min, [M+H]⁺ = 421.0.

实施例17 化合物MY-004-093 (I69) 的合成



1. 实施例17中化合物2的合成

将甲基溴化镁(46 mL, 46 mmol)溶到乙醚(15 mL)中, 化合物1(1 g)溶于乙醚(5 mL)的溶液

在零下20摄氏度慢慢加入，加完后混合体系在零下20摄氏度搅拌6小时。反应液升温到0摄氏度，4 N盐酸(14 mL)淬灭，无水硫酸钠干燥，过滤后减压浓缩，经过硅胶柱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=1.5:1梯度洗脱得到黄色油状物0.76 g，收率：76%。

2. 实施例17中化合物3的合成

零摄氏度下依次将化合物2(0.76 g)，TosCl(1.26 g)，DMAP(0.79 g)和三乙胺(0.65 mL)加入到5 mL二氯甲烷中。加完后混合体系室温搅拌过夜，将反应液浓缩蒸干，经过硅胶柱纯化，用石油醚/乙酸乙酯=4:1梯度洗脱得到无色油状物1.2 g，收率：73%。

3. 实施例17中化合物5的合成

室温下将碳酸铯 (3.4 g)加入到化合物3 (1.0 g)和化合物4 (680 mg)的15 mL DMF中，反应液在100℃下搅拌12小时，反应液冷却至室温，加水20 mL，乙酸乙酯萃取(15 mL*4)，合并的有机相水洗(8 mL*3)，减压浓缩，残留物通过高效液相制备色谱纯化 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体250 mg，收率25%。

4. 实施例17中化合物6的合成

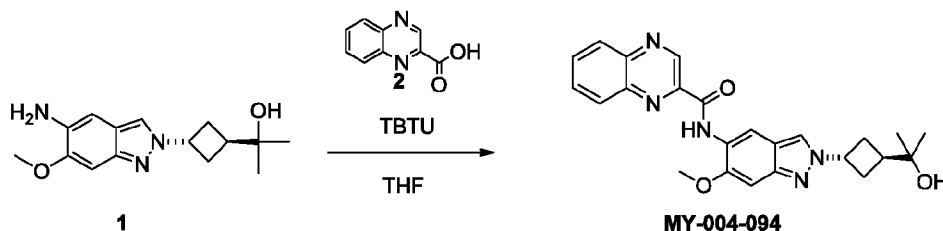
室温下Pd/C(100 mg, w/w 10%)加入到化合物5 (200 mg)的10 mL 甲醇中，反应液在50 psi氢气压力下室温搅拌16小时，反应液过滤，减压浓缩，得到黄色固体产品150 mg，收率83%。

5. 实施例17中化合物MY-004-093 (I69) 的制备

室温下依次将化合物6(20 mg)，化合物7(13 mg)，TBTU(35 mg)和DIEA(37 mg)加入到6 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜，将反应液浓缩蒸干，残留物用高效液相制备色谱 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体产品12 mg，收率43%。

I69化合物：¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.83 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.02-4.96 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.66-2.61 (m, 6H). 1.25 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.757 min, [M+H]⁺ = 395.2.

实施例18 化合物MY-004-094 (I70) 的合成

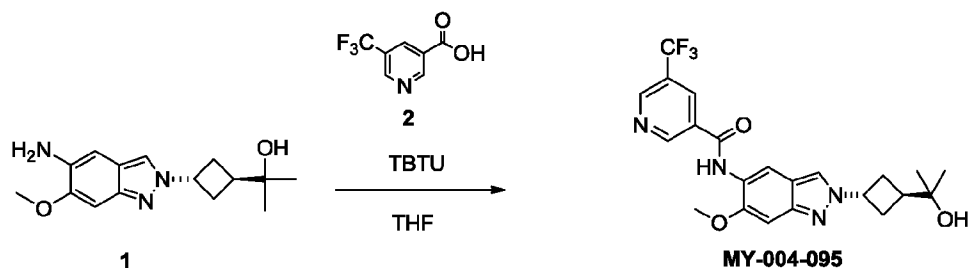


1. 实施例18中化合物MY-004-094 (I70) 的制备

室温下依次将化合物1(15 mg)，化合物2(12 mg)，TBTU(26 mg)和DIEA(21 mg)加入到5 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜，将反应液浓缩蒸干，残留物用高效液相制备色谱 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体产品12 mg，收率52%。

I70化合物：¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.65 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.25-8.22 (m, 2H), 7.93-7.88 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.69-2.62 (m, 3H), 1.37 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.808 min, [M+H]⁺ = 432.2.

实施例19 化合物MY-004-095 (I99) 的合成

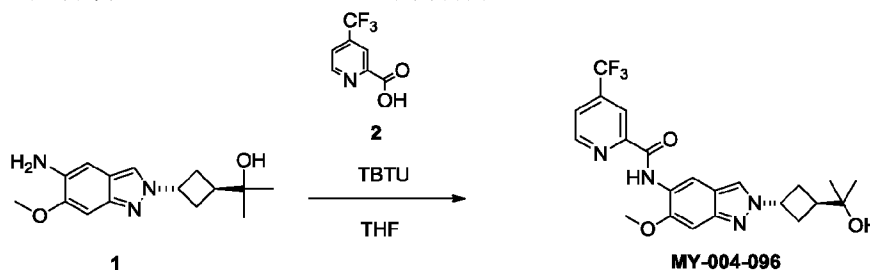


1. 实施例19中化合物MY-004-095 (I99) 的制备

室温下依次将化合物1(20 mg), 化合物2(18 mg), TBTU(35 mg)和DIEA(37 mg)加入到5 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 20-60%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体产品12 mg, 收率37%。

I99化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.29 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.77-2.71 (m, 2H), 2.69-2.61 (m, 3H), 1.27 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.538 min, [M+H]⁺ = 449.2.

实施例20 化合物MY-004-096 (I72) 的合成

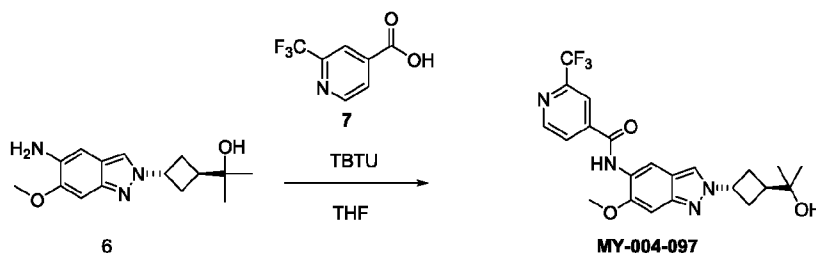


1. 实施例20中化合物MY-004-096 (I72) 的制备

室温下依次将化合物1(15 mg), 化合物2(14 mg), TBTU(26 mg)和DIEA(28 mg)加入到5 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色固体产品20 mg, 收率80%。

I72化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.66 (s, 1H), 8.86-8.84 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.04-5.00 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.79-2.74 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS: Rt = 4.049 min, [M+H]⁺ = 449.2.

实施例21 化合物MY-004-097 (I73) 的合成



1. 实施例21中化合物MY-004-097 (I73) 的制备

零摄氏度下依次将化合物6(20 mg), 化合物7(20 mg), TBTU(35 mg)和DIEA(37 mg)加入到8 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到黄色固体(MY-004-097): 22 mg, 收率: 68%。

I73化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.94-8.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 8.77-8.76 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.93-7.92 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 5.05-4.99 (m, 1H), 4.01 (s,

系中，乙酸乙酯萃取(10 mL*4)，合并的有机相减压浓缩，残留物用硅胶色谱柱纯化(PE/EA=3/1)得到黄色固体产品250 mg，收率25%。

3. 实施例23中化合物4的合成

室温下将化合物3 (240 mg) 加到20 mL的4M 盐酸乙酸乙酯溶液中室温搅拌3小时，减压浓缩得到白色固体180 mg，收率83%。

4. 实施例23中化合物6的合成

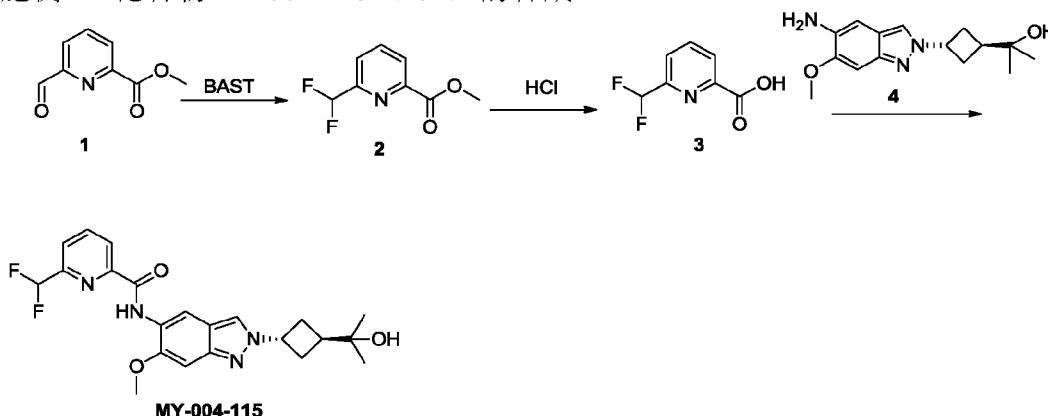
在25 °C下向化合物4 (144 mg) 的吡啶 (8 mL) 溶液中加入化合物5 (80 mg) 和EDCI(157 mg)，反应液室温搅拌过夜，减压浓缩，残留物用硅胶色谱柱纯化(PE/EA=3/1)得到白色固体产品100 mg，收率57%。

5. 实施例23中化合物MY-004-110 (I80) 的合成

室温下将碳酸铯 (220 mg) 加到化合物6 (87 mg) 和化合物7 (100 mg) 的DMF (34 mL) 溶液中，反应液90摄氏度搅拌16h。冷却加入水 (15 mL)，乙酸乙酯萃取(15 mL*4)，合并的有机相减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%，UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到黄色固体7 mg，收率5%。

I80化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.19 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.04 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.07-5.03 (m, 1H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.25 (s, 6H). LCMS: Rt = 2.761 min, [M+H]⁺ = 434.2.

实施例24 化合物MY-004-115 (I81) 的合成



1. 实施例24中化合物2的合成

室温下将化合物1 (165 mg) 加入到6 mL DCM和0.02 mL乙醇中。加完后0°C下加入 BAST (0.884 g)。3h后在冰浴下加水淬灭，二氯甲烷萃取，合并的萃取液用无水硫酸钠干燥后减压浓缩得到无色油状产物180 mg，收率: 96%。

2. 实施例24中化合物3的合成

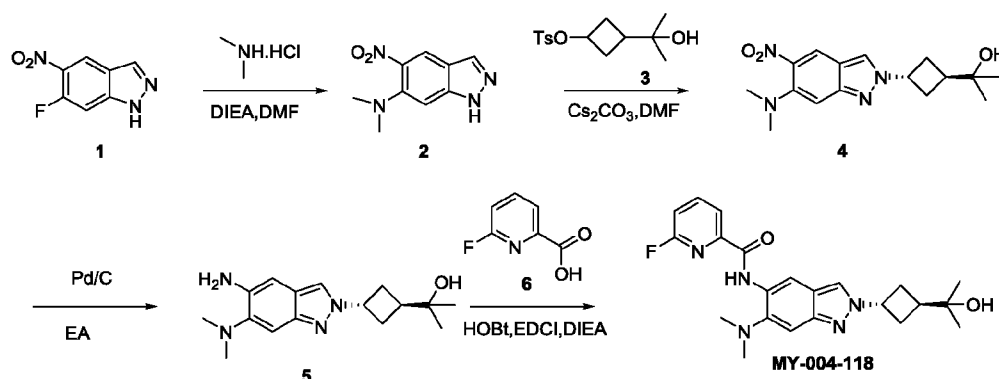
室温下将化合物2 (180 mg) 加入到浓盐酸 (3 mL) 中，加完后混合体系氮气保护下，90°C搅拌过夜。减压浓缩，得到白色固体100 mg，收率: 60%。

3. 实施例24中化合物MY-004-115 (I81) 的合成

将化合物3 (13 mg)，化合物4 (20 mg) 和EDCI (21 mg) 依次加入到吡啶 (5 mL) 中，室温搅拌过夜。反应液加入水，乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗，减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 30-95%，UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到白色固体: 16 mg，收率: 41%。

I81化合物: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 10.56 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.38-8.28 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 2H), 4.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.55-2.50 (m, 4H), 2.44-2.43 (m, 1H), 1.11 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.757min, [M+H]⁺ = 431.2

实施例25 化合物MY-004-118 (I83) 的合成



1. 实施例25中化合物2的合成

室温下将化合物1 (400 mg), 二甲胺盐酸盐(1.81 g)和DIPEA (2.86 g)依次加入到20 mL 的DMF溶液中, 反应液在闷罐中80°C搅拌过夜, 反应结束后加入水, 乙酸乙酯萃取三次, 减压浓缩通过硅胶柱纯化 (DCM/CH₃OH=200/1) 得到黄色固体570 mg, 收率83%。

2. 实施例25中化合物4的合成

将化合物2 (100 mg), 化合物3 (205 mg) 和碳酸铯 (245 mg) 依次加入到DMF (7 mL) 中, 90摄氏度搅拌过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到白色固体60 mg, 收率: 39%。

3. 实施例25中化合物5的合成

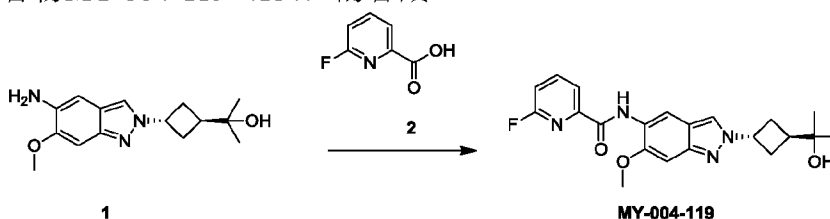
室温下依次将化合物4 (50 mg) 和钯碳 (25 mg) 加入到7 mL乙酸乙酯中。加完后混合体系在室温氢气保护下搅拌过夜。将钯碳滤掉, 然后浓缩蒸干, 得到无色油状粗品43 mg, 收率: 95%。

4. 实施例25中化合物MY-004-118 (I83) 的合成

将化合物5 (33 mg), 化合物6 (17.7 mg), HOBT (23 mg), EDCI (32.8 mg) 和DIEA (29.5 mg) 依次加入到溶到DMF (5mL) 中, 室温搅拌过夜。反应液加入水淬灭, 乙酸乙酯萃取。合并有机相水洗, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到白色固体: 30 mg, 收率: 57%。

I83化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.80 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.22 (dd, J₁ = 7.6 Hz, J₂ = 2 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.13 (dd, J₁ = 8.4 Hz, J₂ = 2.4 Hz, 1H), 5.04-5.01 (m, 1H), 2.81 (m, 6H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 3H), 1.25 (s, 6H). LCMS: Rt =3.136 min, [M+H]⁺ = 412.2。

实施例26 化合物MY-004-119 (I84) 的合成



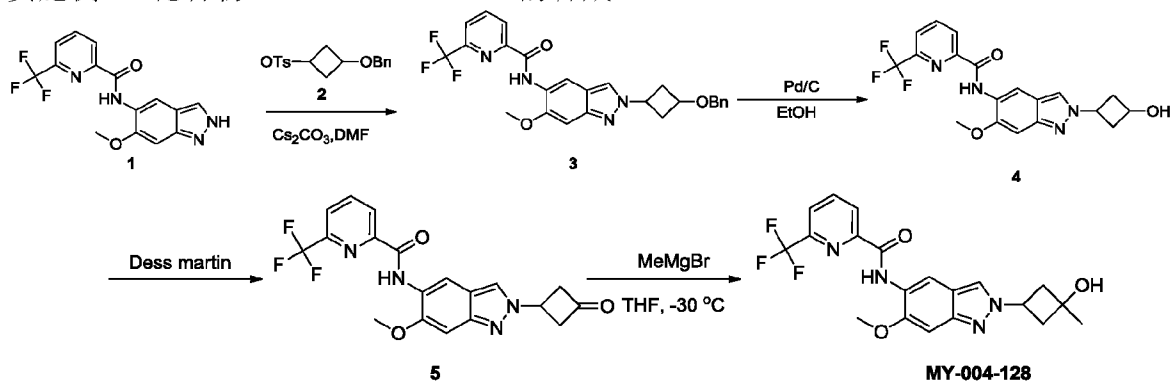
1. 实施例26中化合物MY-004-119 (I84) 的合成

室温下依次将化合物1 (20 mg), 化合物2 (13 mg), TBTU (34 mg) 和DIEA (37 mg) 加入到8 mL THF中。加完后混合体系室温搅拌过夜, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)纯化得到白色固体产品13 mg, 收率45%。

I84化合物: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.99 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.12-7.09 (m, 2H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.03 (s, 3H),

2.74-2.70 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 3H), 1.39 (s, 6H). LCMS: Rt = 3.633 min, [M+H]⁺ = 399.2.

实施例27 化合物MY-004-128 (I36) 的合成



1. 实施例27中化合物3的合成

室温下依次将化合物1 (500 mg), 化合物2 (593 mg) 和碳酸铯 (976 mg) 加入到20毫升DMF中, 90摄氏度搅拌过夜。反应液减压浓缩。残留物经过高效液相制备色谱柱纯化 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体峰1: 115 mg (目标产物), 及白色固体峰2: 220 mg 收率: 16%。

2. 实施例27中化合物4的合成

室温下依次将化合物3 (115 mg) 和钯碳 (60 mg) 依次加入到8 mL 乙醇中, 氢气保护下室温搅拌过夜。将反应液中钯碳滤掉, 滤液减压浓缩得到白色固体粗品93 mg直接用于下一步合成, 收率: 99%。LCMS: Rt = 1.52 min, [M+H]⁺ = 407.1。

3. 实施例27中化合物5的合成

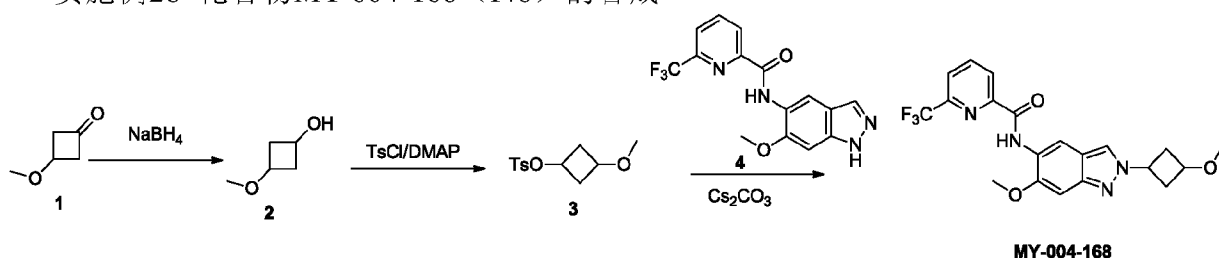
将化合物4 (73 mg) 溶解到7mL二氯甲烷中, 0摄氏度下将Dess-Martin (99.1 mg) 加入到混合体系中, 室温下搅拌2小时。LCMS 监测反应结束后, 加入10mL二氯甲烷淬灭反应, 有机相用饱和碳酸氢钠洗涤后浓缩蒸干。残留物用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=3: 1) 得到白色固体90 mg, 收率: 99%。

4. 实施例27中化合物MY-004-128 (I36) 的合成

将化合物5 (80 mg) 溶解到4 mL 四氢呋喃中, -30摄氏度将MeMgBr (1.32 mL, 3.96 mmol) 慢慢滴加到反应瓶中, 加完后混合体系-30摄氏度下搅拌2小时。反应液加饱和氯化铵溶液淬灭, 用二氯甲烷萃取后有机相减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱纯化 (CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min) 得到白色固体20 mg, 收率 22%。

化合物I36: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.70 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.20 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.85-2.80 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H), 1.48 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.909 min, [M+H]⁺ = 421.1.

实施例28 化合物MY-004-168 (I46) 的合成



1. 实施例28中化合物2的合成

0°C下向化合物1 (20mg) 的2 mL 甲醇中加硼氢化钠 (15 mg), 室温下搅拌3小时。反应结束后, 水洗, 乙酸乙酯萃取, 有机相减压浓缩, 残留物用硅胶柱纯化 (二氯甲烷: 甲

醇=20: 1) 得到无色油状产物120 mg, 收率29%。

2. 实施例28中化合物3的合成

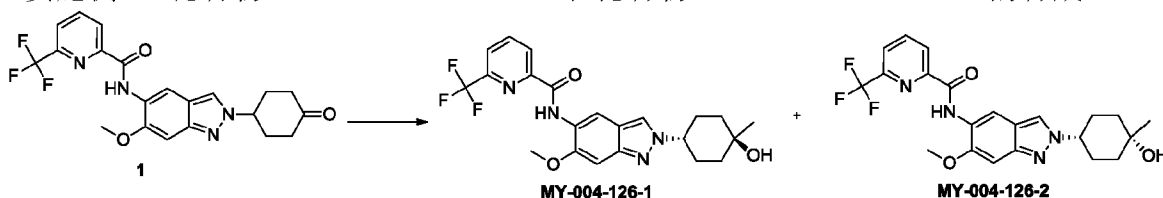
将化合物2 (120 mg), DMAP (215 mg) 和DIPEA (228 mg) 依次加入到5 mL二氯甲烷中, 0°C下加入TsCl (335 mg) 反应液室温下搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残留物用硅胶柱纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=5: 1) 得到无色油状产品310 mg, 收率99%。

3. 实施例28中化合物MY-004-168 (I46) 的合成

将化合物3 (55 mg), 化合物4 (60 mg) 和碳酸铯(116 mg)依次加入到5 mL DMF中, 氮气保护, 80°C下搅拌过夜。反应液经水洗, 乙酸乙酯萃取后减压浓缩, 残留物用制备色谱纯化得到白色固体20 mg, 收率20%。

化合物I46: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.51 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47-8.37 (m, 3H), 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.20-5.16 (m, 1H), 4.29-4.25 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.78-2.72 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 2H). LCMS: $R_t = 3.264$ min, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 421.2$.

实施例29 化合物MY-004-126-1 (I89) 和化合物MY-004-126-2 (I90) 的合成



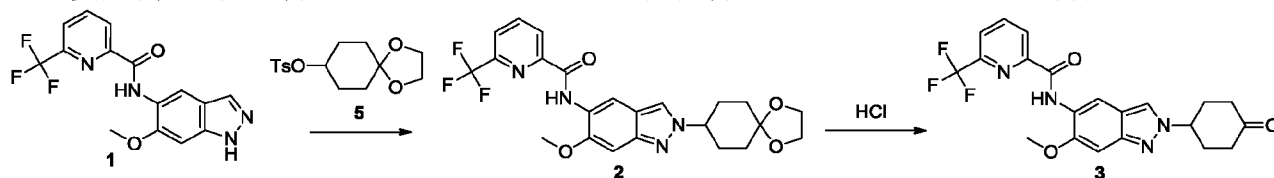
1. 实施例29中化合物MY-004-126-1 (I89) 和化合物MY-004-126-2 (I90) 的合成

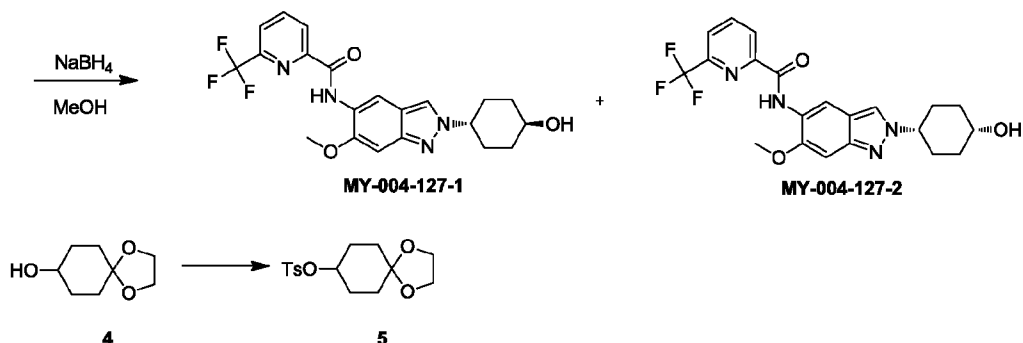
室温下将化合物1 (100 mg) 溶于10 mL THF中。反应液-30°C下滴加甲基溴化镁 (2.78 mL, 2.78 mmol) 的四氢呋喃溶液, -30°C下搅拌1h, 反应结束后加氯化铵水溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取后经制备色谱纯化($\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到 $R_t = 7.13$ min的白色产物MY-004-126-1: (21 mg, 收率: 9%); $R_t = 8.94$ min 的MY-004-126-2: (31 mg, 收率: 14%)。

MY-004-126-1: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.70 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.86 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 4H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.40 (s, 3H). LCMS: $R_t = 2.349$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.2$.

MY-004-126-2: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 10.70 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.34-2.26 (m, 2H), 2.14-2.11 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.33 (s, 3H). LCMS: $R_t = 2.349$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.2$. LCMS: $R_t = 2.611$, $[\text{M}+\text{H}]^+ = 449.2$.

实施例30 化合物MY-004-127-1 (I91) 和化合物MY-004-127-2 (I92) 的合成





1. 实施例30中化合物2的合成

室温下将化合物1 (750 mg), 化合物5 (836 mg) 和碳酸铯 (2.18 g) 加入到20 mL DMF 中。反应液90 °C下搅拌过夜, 加水, 乙酸乙酯萃取后浓缩经制备色谱纯化(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到白色产物300 mg, 收率: 28.3%。

2. 实施例30中化合物3的合成

室温下将化合物2 (280 mg) 溶于8 mL THF及16 mL 1N HCl中, 室温下搅拌过夜。反应结束后, 加入饱和碳酸氢钠水溶液, 用乙酸乙酯萃取, 硫酸钠干燥后旋干无需纯化得到浅黄色固体240 mg, 收率: 95%。

3. 实施例30中化合物MY-004-127-1 (I91) 和化合物MY-004-127-2 (I92) 的合成

将化合物3 (74 mg) 溶于2 mL 甲醇中, 0°C下加入硼氢化钠 (13 mg), 室温搅拌1 h。反应结束后加入水, 乙酸乙酯萃取后减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱纯化(CH₃CN: H₂O (0.1%NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214 nm, Flowrate 15mL/min)得到Rt=8.46min的白色固体 MY-004-127-1 (30 mg, 收率: 41%); Rt=10.56min 的MY-004-127-2 (6 mg, 收率: 8%)。

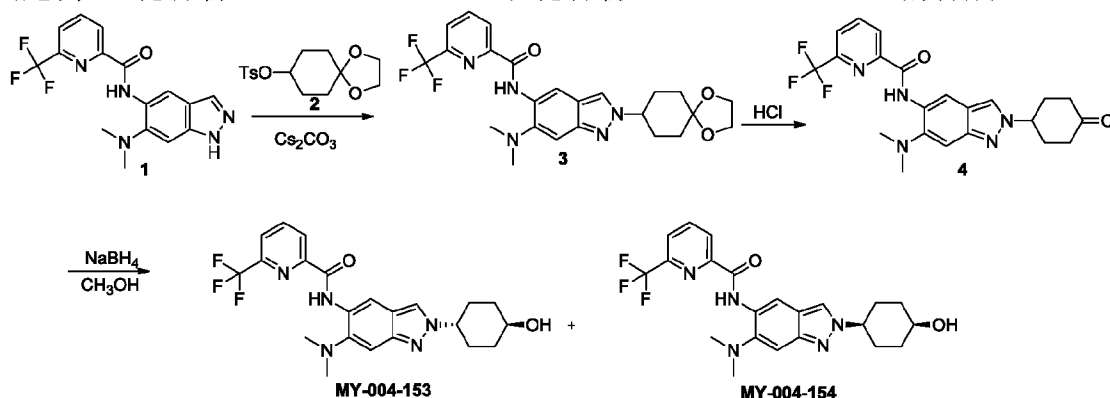
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (MY-004-127-1): δ 10.70 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.39-4.31 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.85-3.78 (m, 1H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.20-2.17 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 3H). LCMS: Rt = 3.674, [M+H]⁺ = 435.2

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (MY-004-127-2): δ 10.70 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 4.42-4.35 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.42-2.32 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.80-1.73 (m, 2H), 1.53 (s, 1H). LCMS: Rt = 3.076, [M+H]⁺ = 435.2

4. 实施例30中化合物5的合成

将化合物4 (1 g) 溶解在100 mL 二氯甲烷中, 依次加入对甲苯磺酰氯 (1.8 g), 三乙胺 (0.96 g) 和DMAP (1.16 g), 室温搅拌过夜。反应结束后减压浓缩, 残留物用硅胶柱 (PE/EA=2/1) 纯化得到白色固体2 g, 收率: 99%。

实施例31 化合物MY-004-153 (I93) 和化合物MY-004-154 (I94) 的合成



1. 实施例31中化合物3的合成

将实施例31中化合物1 (400 mg), 化合物2 (429 mg) 和碳酸铯 (486 mg)依次加入到20 mL DMF中, 氮气保护, 90°C下搅拌18h。反应结束后冷却至室温, 然后经水洗, 乙酸乙酯萃取, 合并的有机相减压浓缩, 残留物用制备色谱纯化(CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min)得到白色固体: 170 mg, 收率: 30%。

2. 实施例31中化合物4的合成

将化合物3 (150 mg) 加入到5 mL THF和20 mL 1 N的稀HCl中, 25摄氏度搅拌18h。反应结束后经饱和碳酸氢钠水洗, 乙酸乙酯萃取, 萃取液用无水硫酸钠干燥后减压浓缩, 得到浅黄色固体140 mg, 收率99%。

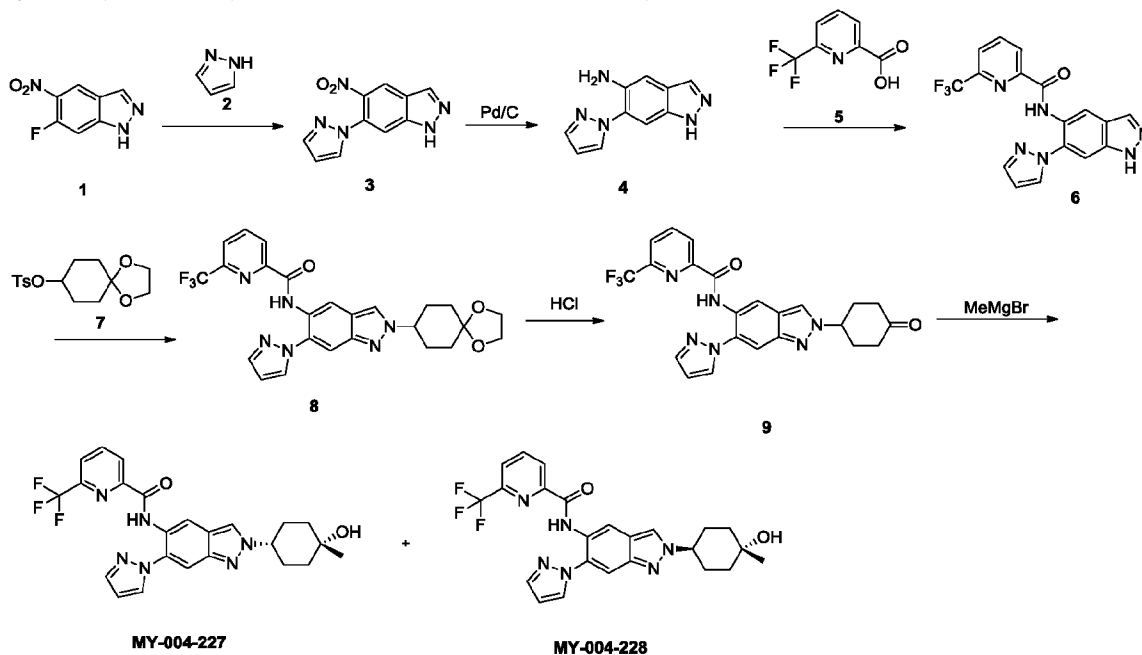
3. 化合物MY-004-153 (I93) 和化合物 MY-004-154 (I94) 的制备

将化合物4 (120 mg) 加入到10 mL甲醇中, 0°C下加入硼氢化钠 (31 mg), 25摄氏度搅拌18h。反应结束后加氯化铵淬灭, 减压浓缩, 经制备色谱 (CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 20-60%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min)纯化得到 Rt=8.08min的黄色固体MY-004-153 (85 mg, 收率70%), Rt=10.43min的黄色固体MY-004-154 (9 mg, 收率7%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) MY-004-153: δ 11.23 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.83-3.81 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.30-2.27 (m, 2H), 2.21-2.17 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H). LCMS: Rt=3.452 min, [M+H]⁺ = 448.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) MY-004-154: δ 11.24 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.42-4.40 (m, 1H), 4.15(s, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.40-2.36 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H), 1.81-1.77 (m, 2H), 1.52 (s, 1H). LCMS: Rt=3.507 min, [M+H]⁺ = 448.2.

实施例32 化合物MY-004-227 (I100) 和化合物MY-004-228 (I101) 的合成



1. 实施例32中化合物3的合成

15摄氏度下将碳酸铯 (4.5 g) 加入到化合物1 (1.0 g) 和化合物2 (7.5 g) 的DMSO (30 mL)溶液中, 反应液在120摄氏度条件下搅拌16h, 冷却, 加水200 mL, 乙酸乙酯萃取(80 mL*4), 合并的有机相减压浓缩。残留物用硅胶色谱柱纯化 (PE/EA=2/1) 得到黄色固体产品850 mg, 收率67%。

2. 实施例32中化合物4的合成

将60 mg 的Pd/C加入到化合物3 (600 mg) 的乙酸乙酯 (200 mL) 溶液中, 反应液在氢气球下25摄氏度搅拌16小时。过滤, 滤液减压浓缩得到黄色固体产品520 mg, 收率100%。

LCMS: $R_t=1.14$, $[M+H]^+=200.0$.

3. 实施例32中化合物6的合成

将EDCI (752 mg) 加入到化合物4 (520 mg) 和化合物5 (600 mg) 的30 mL吡啶溶液中，加完后混合体系25摄氏度搅拌16小时。反应液浓缩旋干，残留物用高效液相制备色谱柱 ($CH_3CN:H_2O$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到棕色固体产品(556 mg, 57%)。

4. 实施例32中化合物8的合成

15摄氏度下将碳酸铯 (1.3 g) 加到化合物6 (588 mg) 和化合物7 (739 mg) 的DMF (15 mL) 溶液中，置换氮气，反应液90摄氏度搅拌36h。冷却至15摄氏度，加入水 (500 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mL*4)，合并有机相，无水 $MgSO_4$ 干燥，抽滤，减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱($CH_3CN:H_2O$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到黄色固体产品(144 mg, 18%)。

5. 实施例32中化合物9的合成

将化合物8 (144 mg) 溶于15 mL THF中，加入15 mL 2M 盐酸水溶液，15℃搅拌16h，加入20 mL乙酸乙酯与20 mL饱和碳酸氢钠水溶液，乙酸乙酯(20 mL*4)萃取后，无水 $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱($CH_3CN:H_2O$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到黄色固体化合物9 (98 mg, 74%)。

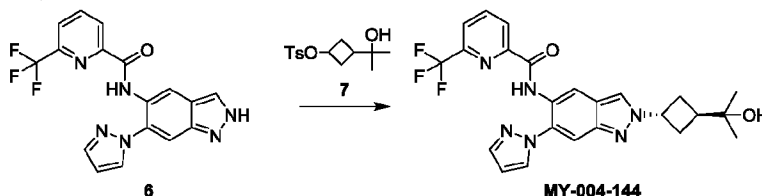
6. 化合物MY-004-227 (I100) 和化合物MY-004-228 (I101) 的制备

15摄氏度下将化合物8 (88 mg) 溶于15 mL THF中。反应液-30℃下滴加甲基溴化镁 (0.63 mL, 1.9 mmol) -20℃搅拌5h，反应液加氯化铵水溶液(20 mL)淬灭，乙酸乙酯(20 mL*4)萃取，无水 $MgSO_4$ 干燥，减压浓缩，残留物用prep-TLC纯化得到黄色固体化合物MY-004-227粗品20 mg与黄色固体化合物MY-004-228粗品20 mg，再用高效液相制备色谱柱($CH_3CN:H_2O$ (0.1% NH_4HCO_3) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到 $R_t=11.36$ min的白色固体化合物MY-004-227(12 mg, 13%) 和 $R_t=9.57$ min的白色固体化合物MY-004-228(10 mg, 11%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (MY-004-227): δ 12.06 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09-8.05 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.71 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.46-4.38 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.14 (d, $J = 16.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.34 (s, 3H), 1.29 (s, 1H). LCMS: $R_t=3.216$, $[M+H]^+=485.2$.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) (MY-004-228): δ 12.09 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85-7.81 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 4.53-4.45 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 2H), 2.22-2.13 (m, 2H), 1.91-1.88 (m, 2H), 1.77-1.69 (m, 2H), 1.45 (s, 1H), 1.41 (s, 3H). LCMS: $R_t=10.574$, $[M+H]^+=485.2$.

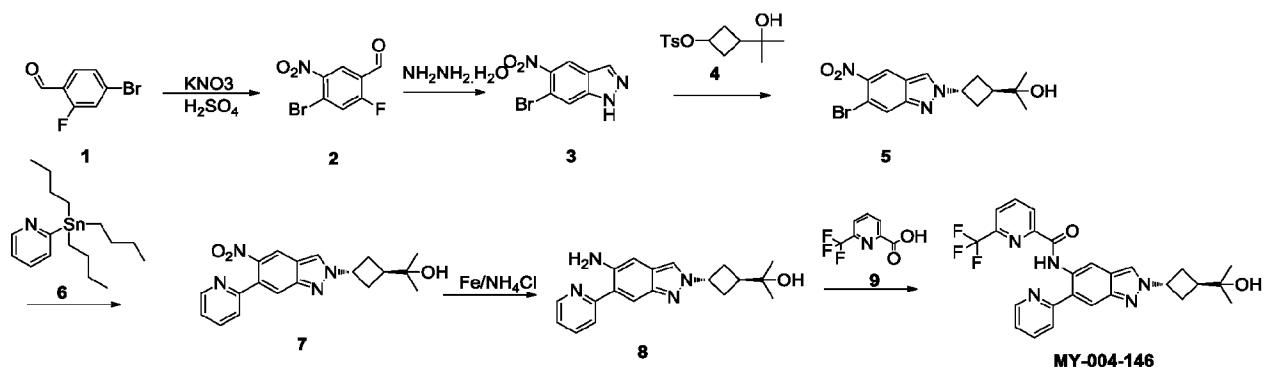
实施例33 化合物MY-004-144 (I102) 的合成



25摄氏度下将碳酸铯 (6.99 g) 加到化合物6 (3.2 g) 和化合物7 (2.93 g) 的DMF (100 mL) 溶液中，反应液90摄氏度搅拌12h。冷却加入水 (500 mL)，乙酸乙酯萃取(200 mL*3)，有机相减压浓缩，残留物用硅胶柱纯化(DCM/ $CH_3OH=100/1$) 得到的产物用20 mL乙腈打浆，过滤后旋干得白色固体产品 MY-004-144 (1.184 g, 16%)。

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 12.08 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.07 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.86-7.81 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 6.56 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 2.82-2.75 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 3H), 1.41 (s, 1H), 1.26 (s, 6H). LCMS: $R_t = 3.999$ min, $[M+H]^+=485.2$.

实施例34 化合物MY-004-146 (I103) 的合成



1. 实施例34中化合物2的合成

-15°C将KNO₃ (3.9 g) 溶于浓硫酸 (100 mL, 96%) 中搅拌20分钟, 分批加入化合物1 (7 g), 并保持内温在-15°C到-12°C之间, 混合体系在15°C搅拌3小时。将反应液倾倒入冰水中搅拌5分钟, 抽滤, 滤饼用冰水洗涤, 收集固体, 减压干燥得到黄色固体7.2 g, 收率92%。

2. 实施例34中化合物3的合成

将水合肼 (4.2 mL) 滴加到化合物2 (7.7 g) 的THF (150 mL) 溶液中, 反应液15摄氏度搅拌3天。反应液加入水 (100 mL) 与乙酸乙酯 (150 mL), 有机相用水 (150 mL*4) 洗, 盐水 (150 mL) 洗, 无水MgSO₄干燥, 减压浓缩得到粗品, MTBE (40 mL) 打浆得黄色固体6.6 g, 收率86%。

3. 实施例34中化合物5的合成

将碳酸铯 (3.3 g) 加到化合物3 (1 g) 和化合物4 (1.8 g) 的DMF (40 mL) 溶液中, 置换氮气, 反应液90摄氏度搅拌36h。冷却至25摄氏度, 加入水 (200 mL), 乙酸乙酯萃取(80 mL*4), 合并的萃取液无水MgSO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱 (CH₃CN:H₂O(0.1% NH₄HCO₃)=5-95%, UV:214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到黄色固体162 mg, 收率11%。

4. 实施例34中化合物7的合成

将Pd(PPh₃)₄ (26 mg) 与LiCl (75 mg) 加到化合物5 (160 mg) 和化合物6 (332 mg) 的DMF (10 mL) 溶液中, 置换氮气, 反应液85摄氏度搅拌16h。冷却加入饱和KF溶液 (30 mL), 抽滤, 滤液乙酸乙酯萃取(50 mL*4), 合并的萃取液无水MgSO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱 (CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到白色固体50 mg, 收率31%。

5. 实施例34中化合物8的合成

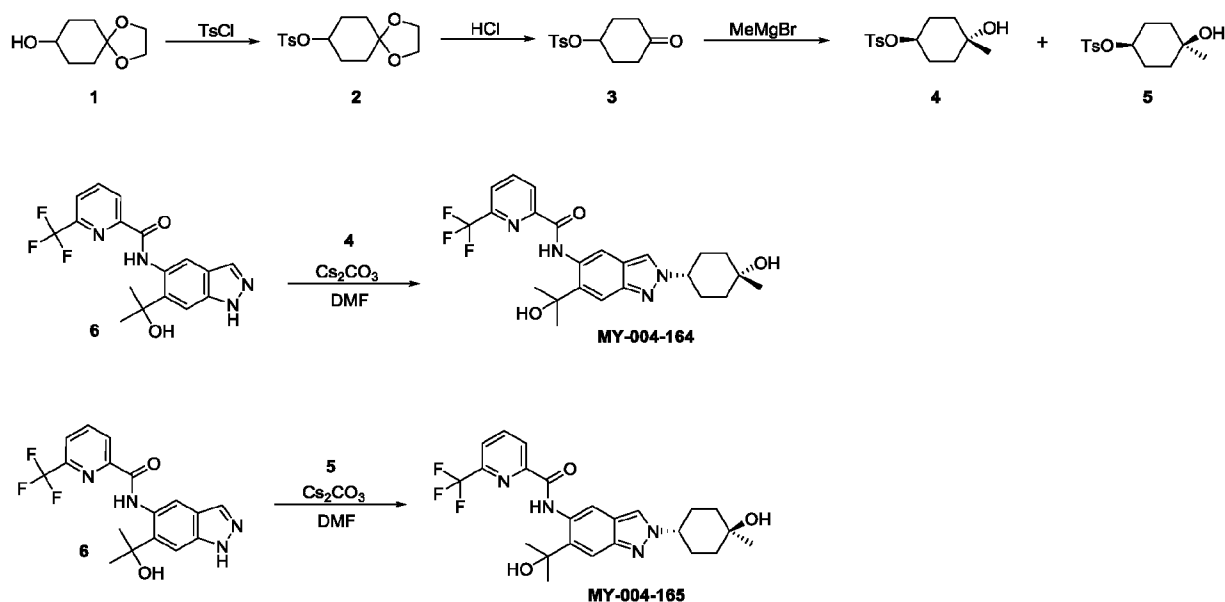
将铁粉 (25 mg) 与NH₄Cl (32 mg) 加入到化合物7 (27 mg) 的EtOH/H₂O (6 mL/2 mL) 溶液中, 置换氮气, 60°C搅拌4小时。冷却加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL*7), 合并有机相, 盐水 (50 mL) 洗, 无水MgSO₄干燥, 抽滤, 减压浓缩得到粗品黄色油25 mg, 收率100%, 没有进一步纯化直接使用。LCMS: Rt = 1.33 min, [M+H]⁺ = 323.2。

6. 化合物MY-004-146 (I103) 的制备

将EDCI (22 mg) 加入到化合物8 (25 mg) 和化合物9 (17 mg) 的5 mL 吡啶溶液中。加完后混合体系15摄氏度搅拌16小时, 将反应液浓缩蒸干, 残留物用高效液相制备色谱 (CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 20-60%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到黄色固体产品27 mg, 收率71%。

化合物I103: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 13.22 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09-8.03 (m, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.35-7.32 (m, 1H), 5.12-5.08 (m, 1H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.72-2.61 (m, 3H), 1.43 (s, 1H), 1.25 (s, 6H)。LCMS: Rt = 3.688, [M+H]⁺ = 496.2。

实施例35 化合物MY-004-164 (I95) 和化合物MY-004-165 (I96) 的合成



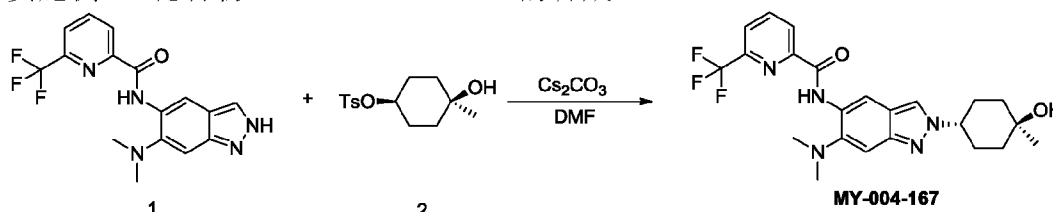
1H), 2.41-2.24 (m, 3H), 2.16-2.04 (m, 2H) 1.91-1.84 (m, 2H), 1.79 (s, 6H), 1.71-1.63 (m, 2H), 1.38-1.28 (m, 4H). LCMS: Rt = 9.525 min, [M+H]⁺ = 477.3.

5. 化合物MY-004-165 (I96) 的制备

18摄氏度下依次将化合物5 (500 mg), 化合物6 (427 mg) 和碳酸铯 (957 mg) 加入到 DMF(10 mL)中, 并在90摄氏度下搅拌反应18小时, 反应完毕后冷却到室温, 用水 (10 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯(15 mL x 3)萃取, 萃取液用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱 (CH₃CN:H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=20-70%,UV:214 nm, Flowrate: 15mL /min)得到白色固体化合物MY-004-165 (70 mg, 收率9%).

化合物I96: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.28 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.49 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.47-4.42 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 5H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.80 (s, 6H), 1.76-1.66 (m, 2H), 1.44 (s, 1H), 1.40 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.030 min, [M+H]⁺ = 477.3.

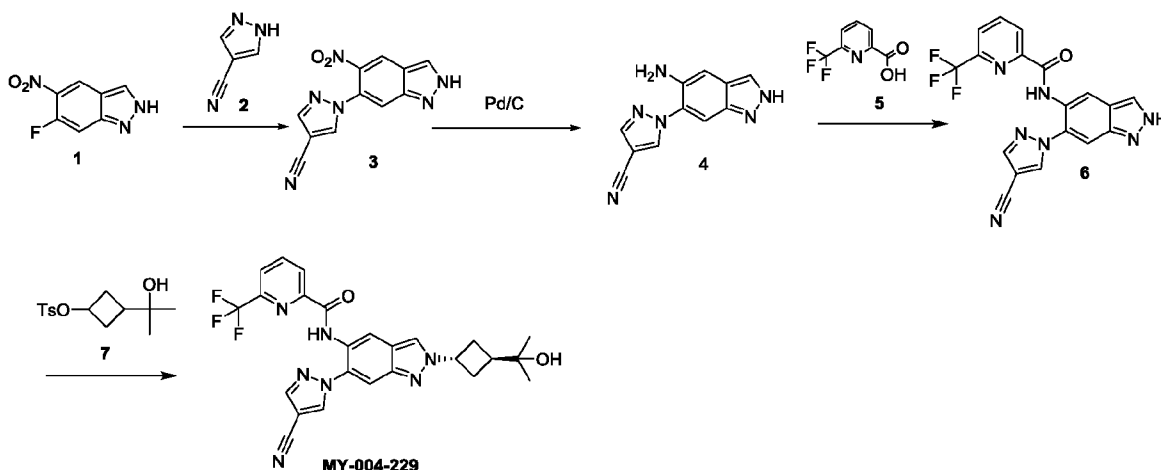
实施例36 化合物MY-004-167 (I98) 的合成



25℃下依次向DMF(100mL)中加入化合物1 (4.5 g), 化合物2 (5.5 g), 碳酸铯 (10.5 g) 并在90℃下搅拌反应18小时, 反应完毕后, 降到0℃, 加入水 (200 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (200 mL×3) 萃取, 萃取液用饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱 (石油醚: 乙酸乙酯=1:1) 纯化得粗品2.0 g, 再次用高效液相制备色谱柱 (CH₃CN:H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=20-60%, UV: 214nm, Flowrate15mL /min) 得到黄色固体MY-004-167 (1.34 g, 收率23%)。

化合物I98: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.23 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 2.81 (s, 6H), 2.30-2.09 (m, 4H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.78-1.73 (m, 2H), 1.51 (s, 1H), 1.40 (s, 3H). LCMS: Rt = 3.977 min, [M+H]⁺ = 462.2.

实施例37 化合物MY-004-229 (I104) 的合成



1. 实施例37中化合物3的合成

15摄氏度下依次将化合物1 (650 mg), 化合物2 (1.68 g) 和碳酸铯 (2.96 g) 加入到15mL DMSO中, 120摄氏度下搅拌18小时。LCMS监测反应约有百分之八十五左右的产物峰, 然后

向反应液中加入10mL水淬灭反应，并用30mL乙酸乙酯萃取两次，合并有机相浓缩蒸干，残留物用高效液相制备色谱柱纯化（CH₃CN:H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=5-95%,UV:214nm, Flowrate 15mL/min)得到黄色固体粗品570 mg, 收率62%。

2. 实施例37中化合物4的合成

15摄氏度下依次将化合物3 (570 mg) 和钯碳 (320 mg, 10%) 加入到150 mL乙酸乙酯中。15摄氏度搅拌18小时。反应液经硅藻土滤掉钯碳，浓缩滤液蒸干得到黄色固体产品410 mg, 收率78%。

3. 实施例37中化合物6的合成

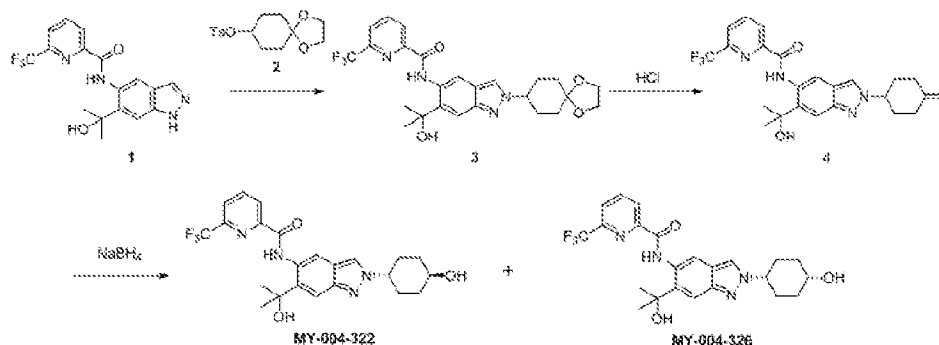
15摄氏度下依次将EDCI (390 mg), 化合物4 (300 mg) 和化合物5 (262 mg) 加入到吡啶 (20mL) 中，15摄氏度搅拌18h。将反应液浓缩蒸干，残留物用40mL甲醇/水 (1/1) 打浆纯化得到400 mg黄色固体，收率72%。

4. 化合物MY-004-229 (I104) 的制备

15摄氏度下依次将碳酸铯 (368 mg) 加入到化合物6 (180 mg) 和7 (142 mg) 的DMF (10 mL) 中，反应液85摄氏度搅拌6h。反应液加10mL水淬灭，并用10 mL乙酸乙酯萃取四次，合并有机相减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min)纯化得到23mg粗品，在用硅胶制备板纯化（二氯甲烷：甲醇=20: 1) 得到白色固体产品17 mg, 收率7%。

化合物I104: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.45 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.13-8.07 (m, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 5.14-5.10 (m, 1H), 2.78-2.61 (m, 5H), 1.25 (s, 6H),. LCMS: Rt =3.782 min, [M+H]⁺ = 510.2.

实施例38 化合物MY-004-322 (I105) 和化合物MY-004-326 (I106) 的合成



1. 实施例38中化合物3的合成

25摄氏度下依次向DMF(60 mL)中加入化合物1 (1.5 g), 化合物2 (3.21 g), Cs₂CO₃ (4.03 g), 并在90摄氏度下搅拌反应18小时, 反应完毕后降到0℃, 加入水 (50 mL) 淬灭反应, 用乙酸乙酯 (100 mL×3) 萃取, 萃取液用饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化得淡黄色固体550 mg, 收率26%。

2. 实施例38中化合物4的合成

0摄氏度下向化合物3 (500 mg) 的二氧六环 (15 mL) 中滴加1M的稀盐酸 (15 mL), 并在25摄氏度下搅拌反应18小时, 反应完毕后, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 萃取液用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶色谱柱 (石油醚: 乙酸乙酯=2:1) 纯化得淡黄色固体340 mg, 收率75%。

3. 化合物MY-004-322 (I105) 和MY-004-326 (I106) 的制备

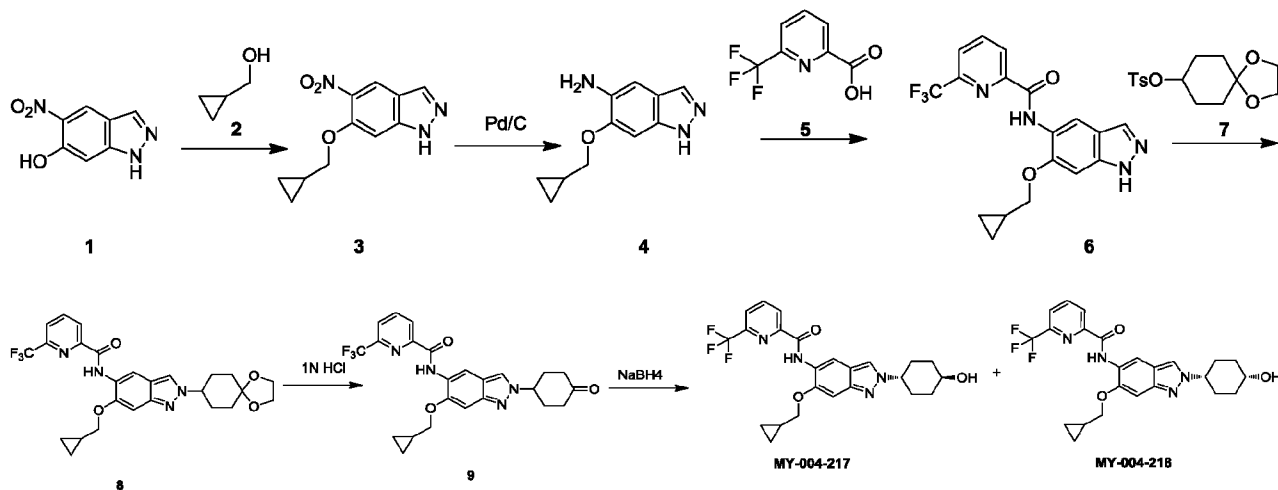
0摄氏度下向化合物4 (200 mg) 的甲醇 (10 mL) 中加入硼氢化钠 (50 mg), 并在25摄氏度下搅拌反应2小时, 反应完毕后, 降温到0摄氏度, 用1M稀盐酸淬灭反应, 用乙酸乙酯 (30 mL×3) 萃取, 萃取液用饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残

留物用高效液相制备色谱柱 (CH₃CN:H₂O(0.1%NH₄HCO₃)=20-80%, UV:214nm, Flowrate:15ml/min) 得到 Rt=8.60min的淡黄色固体MY-004-322 (110 mg, 55%)和Rt=10.03min的淡黄色固体MY-004-326 (19 mg, 9%)。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (MY-004-322) : δ 12.36 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.49-4.37 (m, 1H), 3.60-3.48 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 4H), 1.61 (s, 6H), 1.47-1.32 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.440 min, [M+H]⁺ = 463.2.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) (MY-004-326): δ 12.35 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.36 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.53-4.30 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 2H), 1.90-1.73 (m, 4H), 1.70-1.57(m, 8H). LCMS: Rt = 3.480 min, [M+H]⁺ = 463.2.

实施例39 化合物MY-004-217 (I107) 与化合物MY-004-218 (I108) 的合成



1. 化合物3的合成

冰浴下将PPh₃ (1.3 g) 加入到化合物1 (600 mg) 和化合物2 (289 mg) 的THF (20 mL) 溶液中, 反应液搅拌5min后, DIAD (1.0 g) 慢慢滴加到反应液中, 反应在0摄氏度搅拌30min后加热到30摄氏度搅拌18小时, 反应液中加水30 mL, 乙酸乙酯萃取 (15 mL*3), 有机相减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱纯化 (PE/EA=1/1) 得到黄色固体产品500 mg, 收率64%。

2. 化合物4的合成

15摄氏度下将Pd/C (150 mg, 10%) 加入到化合物3 (440 mg) 的乙酸乙酯 (30 mL) 溶液中, 反应在一个氢气球压力下(760Torr)25摄氏度搅拌18小时, 反应液过滤, 减压浓缩, 得到黄色固体产品343 mg, 收率90%。

3. 化合物6的合成

15摄氏度下将EDCI (587 mg) 加入到化合物4 (100 mg) 和化合物5 (191 mg) 的吡啶 (10 mL) 溶液中, 反应液在15摄氏度下搅拌18小时, 反应液减压浓缩, 粗品用硅胶柱色谱纯化 (PE/EA=5/1到PE/EA=2/1) 得到白色固体产品400 mg, 收率52%。

4. 化合物8的合成

15摄氏度下将碳酸铯 (108 g) 加到化合物6 (500 mg) 和化合物7 (622 mg) 的DMF (20 mL) 溶液中, 反应液90度搅拌18h。冷却加入水 (15 mL), 乙酸乙酯萃取(15 mL*4), 有机相减压浓缩, 残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate:15ml/min) 纯化得到黄色固体120 mg, 收率18%。

5. 化合物9的合成

15摄氏度下将化合物8 (120 mg) 加入到24mL 1N HCl和6 mL THF混合溶液中, 反应液30摄氏度搅拌16小时, 反应液用饱和碳酸氢钠调pH>7, 二氯甲烷萃取(15 mL*4), 有机相减

压浓缩，粗品通过高效液相制备色谱柱(CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate: 15ml/min)纯化得到白色固体产品80 mg, 收率73%。

6. 化合物MY-004-217 (I107) 与化合物MY-004-218 (I108) 的合成

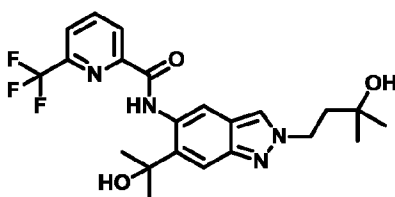
15摄氏度下将NaBH₄ (18 mg) 加入到化合物9 (75 mg) 的MeOH (15 mL) 溶液中，反应液15摄氏度搅拌3h。反应完成后，反应液减压浓缩，残留物用高效液相制备色谱柱(CH₃CN:H₂O (0.1% NH₄HCO₃) = 5-95%, UV: 214nm, Flowrate: 15ml/min)纯化得到Rt=10.10min的黄色固体产品MY-004-217 (33 mg, 27%) 和 Rt=11.85min和黄色固体产品MY-004-218 (5 mg, 6%)。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (MY-004-217) : δ 10.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.37-4.31 (m, 1H), 3.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.84-3.78 (m, 1H), 2.30-2.17 (m, 4H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.62-1.49 (m, 2H), 1.46-1.42 (m, 1H), 0.77-0.72 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H). LCMS: Rt = 4.023 min, [M+H]⁺ = 475.2.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (MY-004-218) : δ 10.88 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.11 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 4.41-4.31 (m, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.41-2.31 (m, 2H), 2.10-1.97 (m, 4H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.47-1.41 (m, 1H), 0.77-0.72 (m, 2H), 0.46-0.41 (m, 2H). LCMS: Rt = 3.306 min, [M+H]⁺ = 475.2.

此外，还参照上述实施例，合成如下化合物：

化合物MYA (MY-004-001)



MYA (MY-004-001)

效果实施例

实施例40 本发明化合物对人IRAK4激酶活性的抑制作用

主要试验材料

ATP(Sigma)、DMSO(Sigma)、EDTA(Sigma)、HEPES(Sigma)、DTT(Sigma)、Brij-35(Sigma)

实验步骤

化合物在ATP的K_m浓度时对IRAK4抑制活性，在下文描述的IRAK4 MSA(Mobility-Shift Assay, 微流体芯片技术的迁移率检测技术)中进行测量。

使用N-末端GST(谷胱甘肽-S-转移酶)和人IRAK4的重组融合蛋白作为酶(GST-IRAK4, 激酶IRAK4(Carna)), 终浓度为1nM; ATP(Sigma)终浓度为37μM; 用于激酶反应的底物为5-FAM(5-羧基荧光素)标记的多肽(5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH), 底物肽FAM-P8(GL Biochem), 终浓度为5μM。

在该试验中，用100%DMSO配制成500μM的化合物溶液，并用100%DMSO 4倍稀释10个浓度梯度，再用化合物缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35)进一步稀释10倍，配成含10%DMSO的化合物中间稀释溶液，化合物终浓度在10μM-0.04nM范围内，转移5μL至黑色384孔板中。

将激酶IRAK4用激酶缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35, 2 mM DTT)稀释成2.5nM的IRAK4溶液，并转移10μL至384孔板中，与化合物共孵育10-15分钟。

将底物和ATP分别用反应缓冲液(50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35, 10mM MgCl₂)稀释成12.5μM和92.5μM。转移10μL至384孔板，起始反应，并于28℃反应1小时。转移25μL 50mM EDTA至384孔板，终止反应。

用Caliper EZ Reader(PerkinElmer)读取底物磷酸化的转化率,从而计算化合物对IRAK4的抑制率,用XL-fit软件计算IC₅₀。

实验结果

本发明化合物对人IRAK4激酶活性的抑制IC₅₀值如表1所示,

表1 对人IRAK4激酶活性的IC₅₀

化合物编号	IC ₅₀ (nM)	化合物编号	IC ₅₀ (nM)
MY-004-126-1	2.7	MY-004-126-2	1.0
MY-004-017	36	MY-004-127-1	5.3
MY-004-040	13	MY-004-127-2	4.3
MY-004-041	26	MY-004-128	6.6
MY-004-069	1.1	MY-004-153	1.9
MY-004-075	3.6	MY-004-154	1.6
MY-004-082	5	MY-004-168	6.3
MY-004-084	9.5	MY-004-144	4.4
MY-004-089	6.8	MY-004-146	6.4
MY-004-090	12.3	MY-004-164	3.1
MY-004-093	13	MY-004-165	4.2
MY-004-094	41	MY-004-167	2.7
MY-004-099	35	MY-004-217	2.2
MY-004-100	11	MY-004-218	5.1
MY-004-109	5.8	MY-004-227	1.7
MY-004-110	48	MY-004-228	2
MY-004-115	2.0	MY-004-229	8.4
MY-004-118	16.7	MY-004-322	2.4
MY-004-119	14.0	MY-004-326	6.9

从表1中可以看出,本发明的化合物对人IRAK4活性具有明显的抑制作用。

实施例41

本发明化合物对人IRAK1激酶活性的抑制作用和对IRAK4的选择性

本试验用于评价化合物对人IRAK1激酶活性的抑制作用,主要试验材料同实施例39。

化合物在ATP的K_m浓度时对IRAK1抑制活性,在下文描述的IRAK1 MSA (Mobility-Shift Assay, 微流体芯片技术的迁移率检测技术)中进行测量。使用N-末端GST (谷胱甘肽-S-转移酶)和人IRAK1的重组融合蛋白作为酶(GST-IRAK1, 激酶IRAK1, Carna),终浓度为3nM; ATP (Sigma)终浓度为97μM; 用于激酶反应的底物为5-FAM (5-羧基荧光素)标记的多肽 (5-FAM-IPTSPITTTYFFFKKK-COOH), 底物肽FAM-P8 (GL Biochem), 终浓度为5μM。

在该试验中,用100%DMSO配制成500μM的化合物溶液,并用100%DMSO 4倍稀释10个浓度梯度,再用化合物缓冲液 (50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35)进一步稀释10倍,配成含10%DMSO的化合物中间稀释溶液,化合物终浓度在10μM-0.04nM范围内,转移5μL至黑色384孔板中。

将激酶IRAK1用激酶缓冲液 (50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35, 2 mM DTT)稀释成7.5nM的IRAK1溶液,并转移10μL至384孔板中,与化合物共孵育10-15分钟。

将底物和ATP分别用反应缓冲液 (50 mM HEPES, pH 7.5, 0.00015% Brij-35, 10mM MgCl₂)稀释成12.5μM和242.5μM。转移10μL至384孔板,起始反应,并于28℃反应1小时。转移25μL 50mM EDTA至384孔板,终止反应。

用Caliper EZ Reader (PerkinElmer)读取底物磷酸化的转化率,从而计算化合物对IRAK1的抑制率,用XL-fit软件计算IC₅₀。

测试结果表明，本发明实施例化合物对IRAK4具有显著的选择性抑制活性，IRAK1与IRAK4的IC₅₀ (nM)比值大于500，优选为大于200。具体的，一些示例性的化合物活性数值如下所示：本发明化合物对人IRAK1激酶活性的抑制IC₅₀值如表2所示。

表2 对人IRAK1激酶活性的IC₅₀以及对IRAK4的选择性

化合物编号	IRAK1 IC ₅₀ (nM)	IC ₅₀ (IRAK1)/ IC ₅₀ (IRAK4)
MYA	2820	470
MY-004-109	4319	745
MY-004-164	4127	1331

从表2中可以看出，本发明化合物对人IRAK4具有良好的选择性。

实施例42 本发明化合物对LPS诱导的人PBMC中细胞因子TNF- α 的抑制作用

主要试验材料：新鲜人PBMC(外周血单核细胞)；RPMI 1640培养基(Gibco, 10%胎牛血清、100 U/mL青霉素, 100 μ g/mL链霉素)

主要材料：胎牛血清、青霉素、链霉素、LPS(脂多糖)、Human TNF- α ELISA Kit(碧云天)、DMSO

实验步骤：体外LPS(脂多糖)诱导的人PBMC(外周血单核细胞)中细胞因子产生，考察发明的化合物对于人PBMC中诱导性细胞因子产生的功效。

新鲜的人PBMC在室温下450 \times g离心10分钟并弃去上清液，将PBMC重悬于完全培养基RPMI 1640中。

测定在完全培养基中进行。将PBMC以1 \times 10⁵个细胞/孔的细胞密度接种到96孔细胞培养板。将本发明化合物进行一系列稀释，稀释在等溶的100%DMSO中，并以20 μ M至0.002 nM范围内的8个不同浓度应用于测定中，使得最终的DMSO浓度为0.25% DMSO。在实际刺激前，将细胞与配制的发明化合物在37 $^{\circ}$ C预孵育30分钟。为了诱导细胞因子分泌，用0.1 μ g/mL LPS(Sigma, Escherichia coli O111:B4)在37 $^{\circ}$ C刺激细胞4小时。然后在室温下450 \times g离心10分钟后移取细胞培养后的上清液。

细胞上清液中分泌的TNF- α 的量使用Human TNF- α ELISA Kit，按照制造商的说明书进行测定。

吸光度A450的读值用酶标仪SpectraMax i3x(Molecular Device)检测，从而计算化合物对的抑制率，用GraphPad Prism 7.0软件计算IC₅₀。

表3 对LPS诱导的人PBMC中细胞因子TNF- α 的抑制作用

化合物编号	IC ₅₀ (nM, TNF- α 抑制)	化合物编号	IC ₅₀ (nM, TNF- α 抑制)
MYA	208.3	MY-004-126-1	71.84
MY-004-069	74.98	MY-004-153	190.60
MY-004-089	164.60	MY-004-164	145.90

试验结果表明化合物对LPS诱导的人PBMC中细胞因子TNF- α 具有明显抑制作用。

实施例43 本发明化合物对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放TNF- α 的抑制作用(LPS诱导前5小时给药)

将雌性Balb/c小鼠随机分成若干组，每组4只，组别包括正常对照+溶媒组、模型+溶媒组、模型+阳性药组(阳性药为化合物MYA)及其它模型+测试药组。正常对照组动物接受腹腔注射生理盐水(10ml/kg)，模型动物接收LPS刺激(Sigma货号L2630, 腹腔注射, 10mL/kg, 0.2mg/kg)。实验中测试药依次加入DMSO, Solutol, 10mM PBS制成所需给药浓度的溶液或浊液，溶媒各成分DMSO、Solutol、10mM PBS的终体积比为5:15:80。各实验组按设定剂量在LPS(或saline)刺激前5h进行相应的灌胃给药(10ml/kg)，各组动物在刺激后1.5h用

CO₂安乐死，进行心脏采血。所得全血不抗凝，于湿冰中静置1.5h后2000 g, 4°C离心10min分离血清。血清-80°C冻存备TNF α 测定。TNF α 的定量通过TNF α ELISA试剂盒，按制造商的使用说明书完成测定。

表4 对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放TNF- α 的抑制作用（LPS诱导前5小时给药）

化合物编号	TNF- α 的抑制率	化合物编号	TNF- α 的抑制率
MYA	86.25%	MY-004-127-1	89.29%
MY-004-126-1	94.43%	MY-004-228	88.46%
MY-004-126-2	94.11%	MY-004-153	88.42%
MY-004-075	90.15%	MY-004-154	87.82%
MY-004-089	91.27%	MY-004-164	94.00%
MY-004-115	89.59%	MY-004-165	88.99%

从表4中数据可以看出，本发明化合物对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放TNF- α 具有明显的抑制作用。

实施例44 本发明化合物对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放IL-6的抑制作用（LPS诱导前5小时给药）

实验目的：测试Balb/c小鼠LPS炎症模型的血浆样品IL-6浓度，确定本发明化合物的抑制作用。

2. 实验材料：

2.1制备的小鼠血清样品（20181218样品）

2.2小鼠IL-6 ELISA试剂盒(碧云天，货号：PI326，批号：040918181104)

3. 实验设备：酶标仪：SpectraMax i3x (Molecular Device)

4. 实验步骤：

4.1试剂盒从冰箱中取出后应置室温(25-28°C)平衡20分钟；每次检测后剩余试剂请及时置于4°C保存。

4.2配制适当量的洗涤液：将洗涤液(20 \times)用双蒸水或去离子水稀释至1 \times ，例如10ml洗涤液(20 \times)加190ml水混匀后即为1 \times 的洗涤液。

4.3配制标准品：按标准品标签上标注的体积加入标准品稀释液至1瓶标准品中，室温孵育15分钟。轻轻混匀彻底溶解，使标准品终浓度达到1000pg/ml。然后在1.5毫升离心管中倍比稀释，最终得到1000、500、250、125、62.5、31.25、0 pg/ml共七个标准品浓度。

4.4稀释样品：各组样品分别8倍稀释，即用样品分析缓冲液2倍稀释后再用标准品稀释液对半稀释。

4.5分别将稀释后的样品或不同浓度标准品按照100 μ L/孔加入相应孔中，同时设置本底校正孔，即空白孔（该孔只加TMB溶液和终止液）。用封板膜(透明)封住反应孔，室温孵育120分钟。

4.6洗板5次，每孔洗涤液为300 μ L，注入与吸出间隔15-30秒。且最后一次置于厚吸水纸上拍干。

4.7加入生物素化抗体100 μ L/孔(注：此生物素化抗体已经预先配制好，可以直接使用，不必再进行稀释)。用封板膜(透明)封住反应孔，室温孵育60分钟。

4.8洗板5次，每孔洗涤液为300 μ L，注入与吸出间隔15-30秒。且最后一次置于厚吸水纸上拍干。

4.9加入辣根过氧化物酶标记Streptavidin 100 μ L/孔。用封板膜(白色)封住反应孔，室温避光孵育20分钟。

4.10洗板5次，每孔洗涤液为300 μ L，注入与吸出间隔15-30秒。且最后一次置于厚吸水纸上拍干。

4.11加入显色剂TMB溶液100 μ L/孔，用封板膜(白色)封住反应孔，室温避光孵育20分钟。室温偏低时需要适当延长孵育时间，此时可以孵育至标准品和样品出现非常显著的颜色变化。

4.12加入终止液50 μ L/孔，混匀后立即测量A450值。

试验结果见表5。

表5 对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放IL-6的抑制作用（LPS诱导前5小时给药）

化合物编号	IL-6的抑制率	化合物编号	IL-6的抑制率
MYA	79.50%	MY-004-115	93.35%
MY-004-041	81.65%	MY-004-126-1	97.05%
MY-004-089	94.33%	MY-004-126-2	93.39%
MY-004-075	96.88%	MY-004-127-1	83.28%

从表中数据可以看出，本发明化合物对LPS诱导的Balb/c雌性小鼠释放IL-6具有明显的抑制作用。

实施例45 本发明化合物对hERG的抑制作用

本试验用于评价化合物的心脏安全性，采用了hERG钾通道稳定表达的HEK-293细胞系进行实验检测。

仪器信息：

放大器：购自HEKA (Germany)，型号EPC10

微操纵器：购自Sutter Instruments (USA)，型号MP225

电极拉制仪：购自Sutter Instruments (USA)，型号P97

显微镜：购自Nikon，型号TE300

毛细玻璃管：购自Sutter Instruments (USA)，型号BF150-86-10

数据采集和分析软件：PatchMaster，Igor Pro 6.0 以及 GraphPad Prism 5.0

实验方法：用DMSO将测试化合物储液依次稀释为0.3mM、1 mM以及3 mM的稀释液。用细胞外液（140 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 10 mM Glucose, 10 mM HEPES, 1.25 mM NaH₂PO₄, NaOH调节pH=7.4）稀释待测试化合物储液，得到浓度为0.3 μ M, 1 μ M, 3 μ M, 10 μ M, 30 μ M的待测试化合物工作液，所有待测试化合物工作液进行超声20 min。

膜片钳检测：在倒置显微镜下，操纵玻璃电极微操纵器（微操）将记录电极接触到细胞，然后给予负压作用，促进细胞形成G Ω 封接。形成G Ω 封接后，进行快速电容补偿，然后持续给予负压作用，吸破细胞膜，形成全细胞记录模式。在全细胞记录模式下，进行慢速电容补偿并记录膜电容及串联电阻的数值。

细胞hERG钾电流的电压刺激方案如下：细胞膜钳制电压为-80mV，然后由-80 mV除极至+30 mV维持2.5秒，然后迅速保持在-50 mV维持4秒，激发出hERG通道的尾电流。每隔10秒重复采集数据。以-50mV为漏电流检测。

将种植细胞的盖玻片，放置于倒置显微镜的记录小室中，阴性对照以及测试化合物利用重力灌注的方法从低浓度到高浓度，依次流经记录小室从而快速作用于细胞。在记录中，利用真空泵进行外液的持续循环。以每个细胞阴性对照中，检测到的电流，作为细胞自己的对照组。每个药物浓度作用5分钟或者至电流稳定。所有实验在室温下进行。

数据分析：

首先标准化每一个药物浓度作用后的电流（ $\frac{\text{Peak tail current compound}}{\text{Peak tail current vehicle}}$ ）即（ $\frac{\text{化合物的尾电流峰值}}{\text{溶剂的尾电流峰值}}$ ），然后计算对应的抑制率（ $1 - \frac{\text{Peak tail current compound}}{\text{Peak tail current vehicle}}$ ）即（ $1 - \frac{\text{化合物的尾电流峰值}}{\text{溶剂的尾电流峰值}}$ ）。对每一个浓度计算基本统计量，包括平均数（Mean），保准差（SD），标准误差（SE）以及重复例数（n）。用以下的方程拟合剂量依赖曲线，并计算测试化合物的半抑制浓度（IC₅₀）：

$$\text{inhibition (抑制率)} = \frac{1}{1 + \left(\frac{IC50}{C}\right)^n}$$

其中C代表测试化合物浓度，IC₅₀代表半抑制浓度，h代表希尔系数。曲线拟合以及IC₅₀的计算利用GraphPad Prism 5.0软件完成。

测试结果表明，本发明实施例化合物对人hERG的抑制率很低，甚至可以显著优于对比化合物MYA，对于hERG的抑制（30μM）小于50%，优选地，小于30%。具体的，一些示例性的化合物抑制率数值如下所示：

表6 30μM 浓度下对hERG的抑制

化合物编号	hERG抑制IC ₅₀	化合物编号	hERG 抑制 IC ₅₀
MYA	27.10% ± 1.74%	MY-004-127-1	11.64% ± 1.12%
MY-004-069	24.14% ± 2.14%	MY-004-153	17.73% ± 0.23%
MY-004-126-1	12.82% ± 2.57%	MY-004-164	24.67% ± 2.93%
MY-004-126-2	10.11% ± 1.00%		

由上述结果可知，本发明化合物对人hERG无明显抑制作用。

实施例46 本发明化合物的鼠伤寒沙门氏菌Mini-Ames实验 测试菌株及基因型描述

本实验使用的菌株（Ames et al., 1975）的特性描述如下表：

测试菌株	组氨酸突变	其他突变		抗性因子质粒
		DNA 修复突变	膜突变	
TA98	<i>hisD3052</i>	<i>uvrB</i>	<i>rfa</i>	pKM101
TA100	<i>hisG46</i>	<i>uvrB</i>	<i>rfa</i>	pKM101

代谢活化系统

S9 匀浆. β-萘黄酮和苯巴比妥诱导的大鼠肝脏微粒体匀浆 S9 用作本试验的代谢活化系统。S9 从齐氏生物科技有限公司购买，使用前保存在-75 生物科技有冰箱中。S9 匀浆的制备方法：将β 浆萘黄酮和苯巴比妥单次腹腔注射雄性 Sprague Dawley 大鼠，取材制备。根据齐氏生物科技有限公司提供的 S9 质检报告，该公司利用细菌回复突变试验（沙门氏菌 TA97, TA98, TA100）测试了 S9 在 S9 混合物中浓度为 10%时，S9 活化 2-氨基芴的能力。另外利用染色体畸变试验（中国仓鼠肺细胞）测试了 S9 在 S9 混合物中浓度为 1.5%时，活化环磷酰胺的能力。

S9 混合物和模拟混合物. 在实验开始前将 S9 迅速融化配制混合液，每 10 毫升混合物中各种成分见下表。0.2 M PBS 磷酸盐缓冲液（pH 7.4）被用作模拟混合物。

成分	体积
无菌水	3.35 mL
0.2 M 磷酸盐缓冲液，pH 7.4	5.0 mL
盐溶液（0.4M MgCl ₂ -1.65M KCl）	0.2 mL
0.1 M 辅酶 II（NADP）	0.4 mL
1 M 葡萄糖-6-磷酸钠盐溶液	0.05 mL
S9 肝匀浆	1.0 mL
总体积：	10 mL

细菌培养液的制备

细菌过夜培养液使用菌株储备液进行培养，取 80 μL 菌株储备液加到 20mL 的肉汤培养液中。对于菌株 TA98 和 TA100，在每 10mL 的 2 号肉汤培养液中加入 62.5 μL 浓度为 0.8%的氨苄青霉素。然后将接种好的培养液放置在恒温摇床中隔夜振荡培养，摇床的转速和温度分别设置为 160±10 rpm 和 37°C。次日达到目标吸光值的隔夜培养液在实验开始前保存在 2-8°C 条件下。此过夜培养液将用于基因型鉴定以及突变实验。

实验采用平板掺入法将实验系统暴露于受试物加入平板（Ames et al., 1975 和 N. Flamand et al.(2000)）。Mini-Ames实验是从标准Ames实验发展而来的，可以使用相对少量的受试物快速筛选和评价其致突变潜能。

受试物MY-004-069、MY-004-126-2和MY-004-127-1在加或不加S9混合物条件下，在所

测试的剂量中(受试物溶解度允许, 本试验中使用的剂量为1.5、4、10、25、64、160、400 和1000 $\mu\text{g}/\text{孔}$), 诱发的回复突变菌落平均数均未大于等于对应溶媒对照组均值的2倍(对于TA98和TA100), 也未见回复突变菌落平均数有剂量相关性增加。因此受试物MY-004-069、MY-004-126-2和MY-004-127-1的测试结果均为阴性。

5 实施例47 本发明化合物对人、大鼠和小鼠的肝微粒体稳定性测试
试验步骤

1. 缓冲液C的配制:

缓冲液A: 1.0 L的0.1 M磷酸二氢钾缓冲液(含1.0 mM EDTA);

10 缓冲液B: 1.0 L的0.1 M磷酸氢二钾缓冲液(含1.0 mM EDTA);

缓冲液C: 将缓冲液A加入到700 mL缓冲液B中, 当pH达到7.4时停止。

2. 10 mM储备液的配制:

受试化合物以及对照品分别溶于DMSO, 配成10mM储备液。

3. 给药溶液的配制:

15 500 μM 溶液: 将10 μL 的10 mM储备液加入到190 μL 乙腈中;

1.5 μM 给药溶液(溶解于肝微粒体溶液中):

将18.75 μL 的20 mg/mL肝微粒体加入到479.75 μL 缓冲液C中, 然后再加入1.5 μL 的500 μM 溶液, 轻微振荡混匀。

4. 6 mM NADPH溶液的配制:

20 称取NADPH, 然后加入适量缓冲液C, 配制成6 mM的NADPH 溶液。

5. 将30 μL 的1.5 μM 给药溶液分别加入到96孔板上设置为不同时间点(0分钟、5分钟、15分钟、30分钟、45分钟)的孔中, 复样数为2。

6. 制备0分钟样品: 先将135 μL 乙腈(含内标)加入到0分钟的孔中, 再加入15 μL 的6 mM NADPH溶液。

7. 将含有1.5 μM 给药溶液的96孔板和NADPH溶液在37 $^{\circ}\text{C}$ 水浴预热5分钟。

8. 将预热15 μL 的6 mM NADPH溶液加入到设置为5分钟、15分钟、30分钟、45分钟点的孔中, 启动反应并开始计时。

9. 在计时器显示5分钟、15分钟、30分钟和45分钟时, 加入135 μL 乙腈(含内标)终止反应。涡旋振荡10 分钟, 在离心机(Thermo Multifuge \times 3R)上采用5594 g将样品离心15
30 分钟。

10. 从离心后的样品中取出50 μL 上清液, 转移至已加入50 μL 水的96孔样品板中, 混合, 最后将样品送至 LC-MS/MS分析。

结果见表7。

表7 肝微粒体稳定性测试 ($t_{1/2}$, min)

化合物编号	人	大鼠	小鼠	化合物编号	人	大鼠	小鼠
MY-004-041	157	122	267	MY-004-127-1	770	306	46051
MY-004-069	∞	∞	2219	MY-004-144	∞	683	∞
MY-004-089	2138	292	564	MY-004-153	∞	250	283
MY-004-126-1	469	398	354	MY-004-164	∞	∞	∞
MY-004-126-2	25695	∞	802	MY-004-165	3237	∞	∞

35 表7中“ ∞ ”是指监测时间内受试化合物未发现明显代谢。

数据显示本发明化合物对人、大鼠和小鼠的肝微粒体具有良好的稳定性。

实施例48

40 本发明化合物对人肝微粒体五种主要CYP450酶亚型CYP1A2、2C9、2C19、2D6和3A4的抑制

本实验研究的目的是研究受试化合物对5种主要人P450代谢酶, 即CYP1A2、2C9、2C19、2D6和3A4-M的抑制作用进行研究。本实验利用的人的混合肝微粒体来源于美国Corning公司。

受试化合物将与人肝微粒体以及五种探针底物（非那西丁对CYP1A2，双氯芬酸对CYP2C9，美芬妥英对CYP2C19，右美沙芬对CYP2D6，咪达唑仑对CYP3A4-M，为混合底物）进行共孵育（见下表），受试化合物将设置7个浓度点。反应将由辅酶NADPH的加入来启动。在孵育体系中加入含有内标的冰乙醇来终止反应。蛋白沉淀后，离心取上清。上清液中的特征性代谢物（对乙酰氨基酚对CYP1A2，4-羟基双氯芬酸对CYP2C9，4-羟基美芬妥英对CYP2C19，右啡烷对CYP2D6，1-羟基-咪达唑仑对CYP3A4-M）由LC-MS/MS方法分析。最后根据所得数据来研究受试化合物对这些特征性代谢物生成的影响。选择性抑制剂将（酮康唑对CYP3A4-M）作为阳性对照。所有的孵育均平行1份进行。

表8 对人肝微粒体五种主要CYP450酶亚型CYP1A2、2C9、2C19、2D6和3A4的抑制(IC₅₀, μM)

化合物编号 \ 亚型	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
MYA	2.91	19.06	23.48	>30.0	>30.0
MY-004-126-1	>30.0	>30.0	>30.0	>30.0	>30.0
MY-004-127-1	>30.0	>30.0	>30.0	>30.0	>30.0
MY-004-164	>30.0	25.6	>30.0	>30.0	>30.0
MY-004-165	>30.0	20.9	>30.0	>30.0	>30.0

从表中数据可以看出，本发明化合物对人的5种CYP亚型抑制较弱或无明显抑制作用。化合物MYA对1A2亚型有明显的抑制作用，而化合物MY-004-126-1、MY-004-127-1、MY-004-164和MY-004-165则具有明显的优势。

实施例49 本发明化合物对大鼠的PK分析测试

本实施例的小鼠药物代谢动力学试验采用雄性SPF级的SD大鼠(上海西普尔-必凯实验动物有限公司)进行。

给药方式：单次灌胃口服给药或单次静脉注射

取样点：给药后0.083, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24小时

样品处理：静脉采血0.2 mL，血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆(离心条件：8000转/分钟，6分钟，4°C)。收集的血浆分析前存放于-80°C。

内标工作液：吸取一定量的浓度为645,000 ng/mL的甲苯磺丁脲内标储备液至一定体积的容量瓶中，用甲醇定容至刻度后混匀，制得浓度为50 ng/mL的内标工作溶液。

样品前处理：取50 μL血浆样品至1.5 mL离心管中，加入250 μL内标溶液（空白不加内标补加相同体积的甲醇），涡旋混匀，14000转/分钟离心5分钟，取200 μL上清液加入到96孔进样板中，LC-MS/MS进样分析。

液相条件：

色谱柱：ACQUITY UPLC BEH C₁₈ 1.7 μm (50 mm×2.10 mm)

移动相：A液为0.1%甲酸水溶液，B液为0.1%甲酸乙腈溶液

流速：0.5 mL/min

数据处理系统为Analyst软件（美国应用生物系统公司，软件版本号1.5.5）。

表9

化合物编号	静脉注射给药药代实验								
	剂量	配方	最高浓度	曲线面积	曲线面积	半衰期	清除率	末端分布容积	平均滞留时间
	Dose (mpk)	Formulation	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL* h)	AUC _{0-∞} (ng/mL* h)	t _{1/2} (h)	CL (mL/min/kg)	V _z (L/kg)	MRT (h)
MY-004-069	1	5%DMSO+15% solutol+80% Saline	903.74	2914.24	3027.43	5.48	5.51	2.69	5.99

MY-004-082	1	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	1318.46	789.97	793.06	0.51	21.89	0.93	0.52
MY-004-089	1	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	1581.18	3389.94	3512.73	5.5	4.89	2.26	5.2
MY-004-126-1	1	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	1207.27	3153.06	3247.61	5.25	5.14	2.34	5.46
MY-004-126-2	1	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	1428.1	4076.63	4541.04	7.59	3.74	2.40	8.81
MY-004-127-1	1	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	1415.73	5530.93	5879.53	6.29	2.84	1.55	7.54

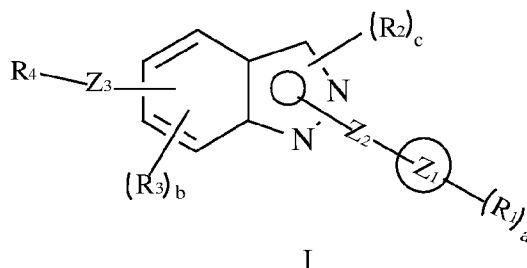
表10

化合物编号	口服给药药代实验								
	剂量	配方	达峰时间	最高浓度	曲线面积	曲线面积	半衰期	平均滞留时间	生物利用度
	Dose (mpk)	Formulation	t _{max} (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} (ng/mL*h)	AUC _{0-∞} (ng/mL*h)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	F (%)
MY-004-069	2	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	4	413.49	5029.62	5770.55	7.26	11.28	86.29
MY-004-082	2	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	0.5	113.69	416.21	423.9	1.09	2.69	26.34
MY-004-089	2	5%DMSO+ 15%Solutol+ 80%Saline	4	226.7	2997.82	3547.37	8.11	12.58	44.22
MY-004-126-1	5	15%Solutol HS15+85%P BS	4	923.9	11524.7	17674.8	15.25	22.44	73.1
MY-004-126-2	5	15%Solutol HS15+85%P BS	4	1146.45	15449.5	35904.1	24.81	10.31	75.79
MY-004-127-1	5	15%Solutol HS15+85%P BS	4.67	1479.5	18403.9	22461.6	8.84	9.16	66.54

在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

权 利 要 求

1. 一种化合物、或其顺反异构体、光学异构体或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物，其特征在于，所述化合物具有如下式 I 结构：



式 I:

Z₁ 为取代或未取代的 C₃-C₁₂ 亚环烷基、或取代或未取代的 3-12 元亚杂环烷基；

Z₂ 为化学键（不存在）、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基、取代或未取代的 C₂-C₆ 亚烯基、或取代或未取代的 C₂-C₆ 亚炔基；

各个 R₁ 独立地为羟基、巯基、羧基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 羟基烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 巯基烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 氨基烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 羟基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 巯基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₁₂ 氨基环烷基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷氧基、取代或未取代的 C₁-C₁₂ 烷硫基、-N(R₅)R₆、取代或未取代的 C₁-C₈ 羧基、取代或未取代的 C₂-C₈ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₈ 酯基、或卤素；

各个 R₂ 和各个 R₃ 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代的 C₃-C₁₀ 环烷基、卤素、C₁-C₁₀ 卤代烷基、C₁-C₁₂ 羟基烷基、氰基、硝基、-A-R₇、-N(R₅)R₆、或取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基、或取代或未取代的 5-12 元杂芳基；

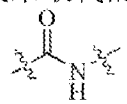
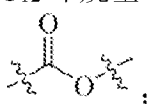
R₅ 和 R₆ 各自独立地为氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基；

A 为化学键、S 或 O；

R₇ 为氢、取代或未取代的 C₁-C₁₀ 烷基、取代或未取代的 C₂-C₁₀ 亚烯基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 3-12 元杂环烷基、或取代或未取代的 5-20 元杂芳基、或 R₈-R₉；

R₈ 为化学键、取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基、或取代或未取代的 C₂-C₆ 亚烯基；

R₉ 为取代或未取代的 C₃-C₁₂ 环烷基、或取代或未取代的 C₃-C₁₂ 杂环烷基；

Z₃ 为羰基、、或 ；

R₄ 为取代或未取代的 C₆-C₂₀ 芳基、或取代或未取代的 5-20 元杂芳基；

其中，所述的任一“取代”是指基团上的一个、两个或多个（优选为 1、2、3 或 4 个）氢原子被选自下组的取代基所取代：C₁-C₁₂ 羟基烷基、C₂-C₈ 酰基、C₃-C₈ 环烷基、C₁-C₆ 烷基、C₁-C₆ 烷氧基、C₁-C₆ 烷硫基、羟基、巯基、氨基、硝基、卤素、3-12 元杂环烷基、氰基、C₁-C₁₀ 卤代烷基、C₃-C₈ 卤代环烷基、C₂-C₄ 酯基、C₂-C₄ 酰胺基、C₁-C₄ 羧基、C₂-C₆ 烯基、C₂-C₆ 炔基、C₆-C₁₂ 芳基、或 5-12 元杂芳基；

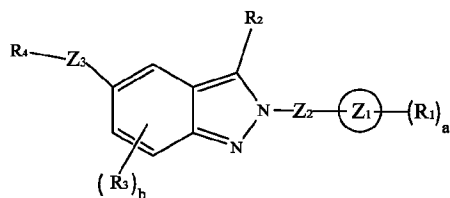
所述的亚杂环烷基、杂环烷基和杂芳基各自独立地具有 1-3 个（优选为 1、2 或 3 个）选自 N、O 和 S 的杂原子；

a 为 1、2、3 或 4；

b 为 0、1、2 或 3；

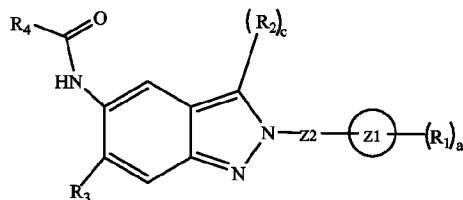
c 为 0、或 1。

2. 如权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述化合物具有式 Ia 结构：



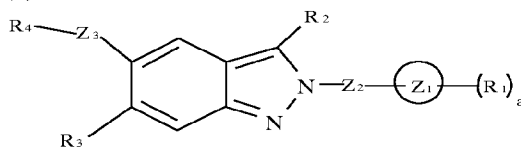
Ia

式 Ia 中, R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂、Z₃、a 和 b 如权利要求 1 所定义; 或者所述化合物具有如式 Ib 结构:



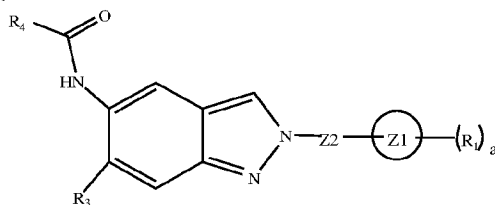
Ib

式 Ib 中, R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂、a 和 c 如权利要求 1 所定义; 或者所述化合物具有式 Ic 结构:



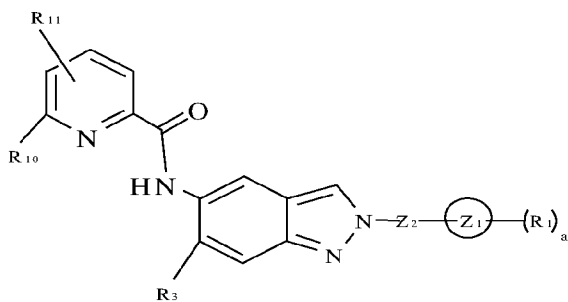
Ic

式 Ic 中, R₁、R₂、R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和 a 如权利要求 1 所定义; 或者所述化合物具有式 Id 结构:



Id

式 Id 中, R₁、R₃、R₄、Z₁、Z₂ 和 a 如权利要求 1 所定义; 或者所述化合物具有式 Ie 结构:



Ie

式 Ie 中, R₁、R₃、Z₁、Z₂ 如权利要求 1 所定义; R₁₀ 和 R₁₁ 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C₁-C₈ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 环烷基。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的化合物, 其特征在于, 所述的化合物包括选自下组的一种或多种特征:

- (i) Z₁ 为取代或未取代的 C₃-C₈ 亚环烷基、或取代或未取代的 3-8 元亚杂环烷基;
- (ii) Z₂ 为化学键、或取代或未取代的 C₁-C₆ 亚烷基;

(iii) R₁ 为羟基、巯基、羧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代或未取代的 C₃-C₈ 环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 羟基烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 巯基烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 氨基烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 羟基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 巯基环烷基、取代或未取代的 C₃-C₆ 氨基环烷基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基氧基、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基巯基、-N(R₅)R₆、取代或未取代的 C₁-C₄ 羧基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酰基、取代或未取代的 C₂-C₆ 酯基、卤素；

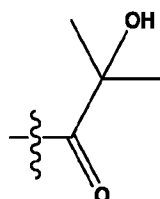
(iv) 各个 R₂ 和各个 R₃ 各自独立地为化学键、取代或未取代的 C₁-C₆ 烷基、取代的 C₃-C₈ 环烷基、卤素、C₁-C₆ 卤代烷基、C₁-C₁₂ 羟基烷基、氰基、硝基、-A-R₇、-N(R₅)R₆、5-12 元杂芳基；和

(v) R₄ 为取代或未取代的 C₆-C₁₂ 芳基、取代或未取代的 5-14 元杂芳基。

4. 如权利要求 1-3 任一项所述的化合物，其特征在于，所述的化合物包括选自下组的一种或多种特征：

Z₁ 为亚环丁基、亚杂氮环丁基、亚环己基；

Z₂ 为化学键、亚甲基、亚乙基；



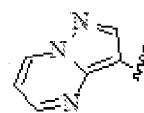
R₁ 为 2-羟基异丙基、F、2-羟基-2 甲基丙基、羟丙基、羟甲基、羟丁基、羟基丁酰基、-COOH、羟基、甲氧基、-COOCH₃、甲基；

R₂ 选自无；

R₃ 为化学键、氯、氟、-O-R₇，二甲氨基、甲氨基、2-羟基异丙基、氰基，其中 R₇ 为四氢吡喃基、四氢吡啶基、N-甲基四氢吡啶基、N-乙酰基四氢吡啶基、四氢咪唑基、环丙基甲基-、N-甲基四氢吡啶基甲基-、甲基、吡唑基、2-吡啶基；

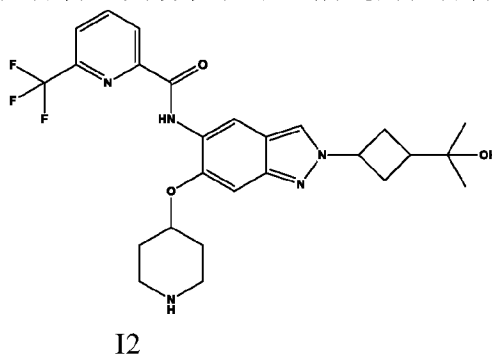
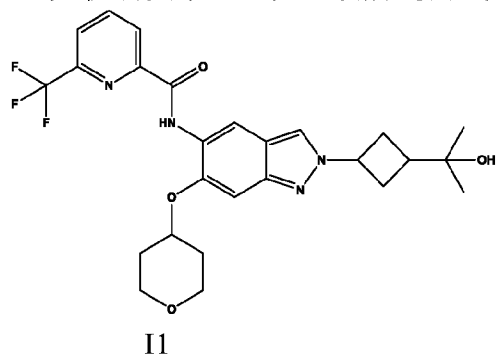
Z₃ 为 ；且 N 与吡啶环中的苯环相连；

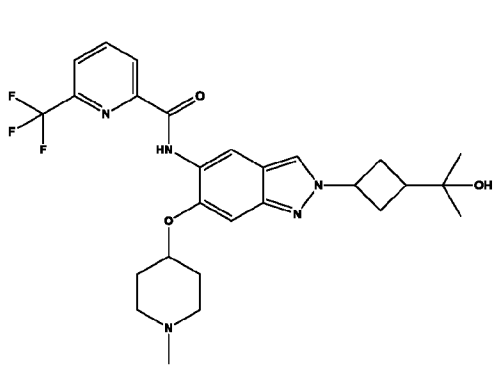
和 R₄ 为三氟甲基吡啶基、二氟甲基吡啶基、二氟甲基吡嗪基、氟代吡啶基、



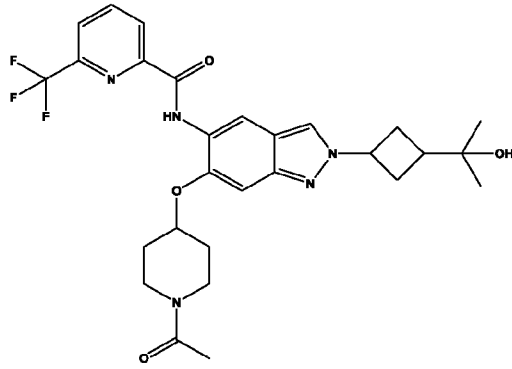
三氟甲基苯基、甲基吡啶基、、氰基吡啶基、环丙基吡啶基、三氟甲基嘧啶基。

5. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 I 化合物，其特征在于，所述的化合物为选自下组：

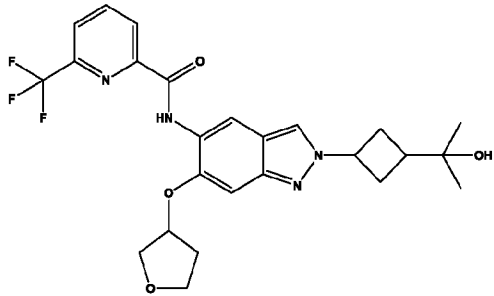




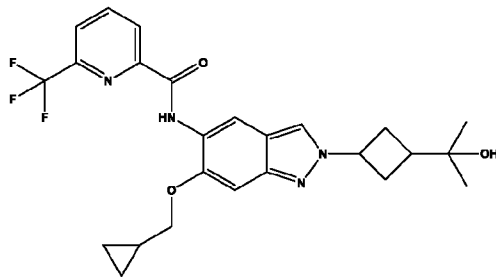
I3



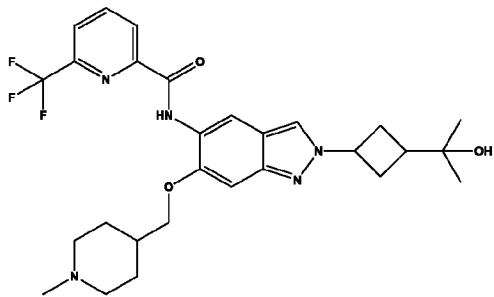
I4



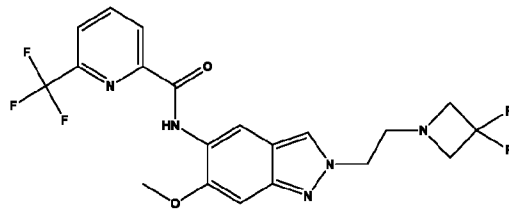
I5



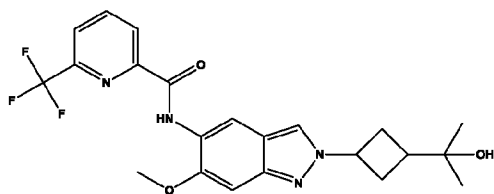
I6



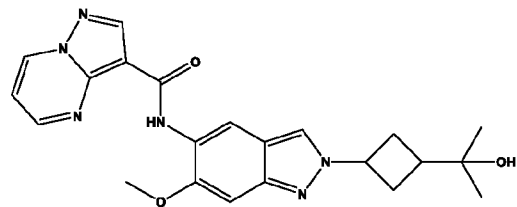
I7



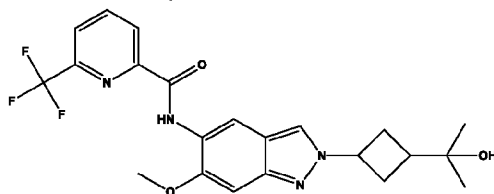
I8



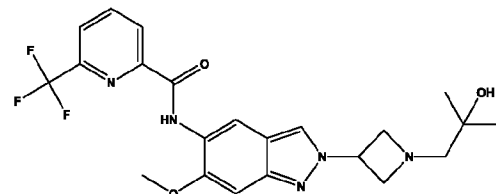
I9



I10



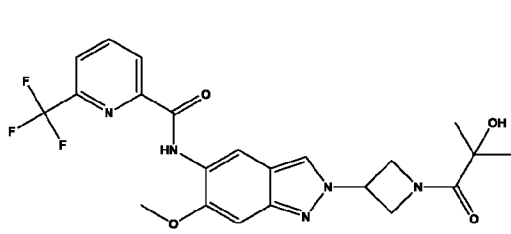
I11



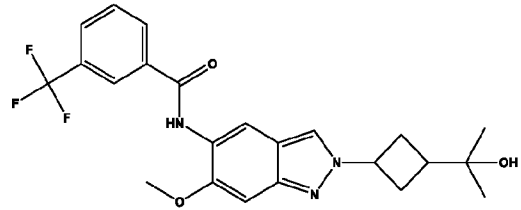
I12

5

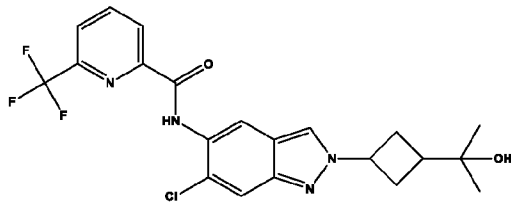
10



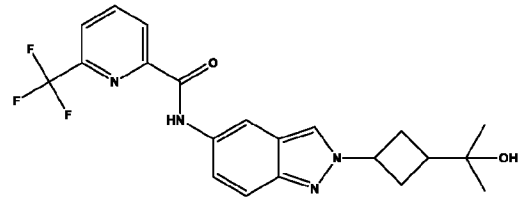
I13



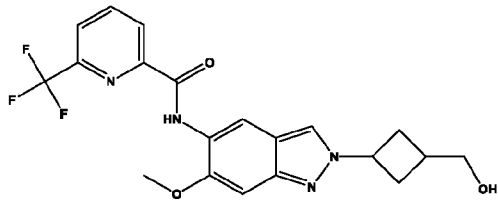
I14



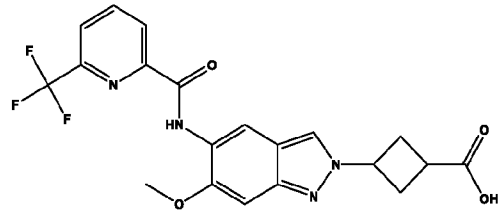
I15



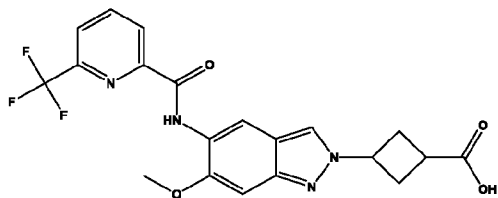
I16



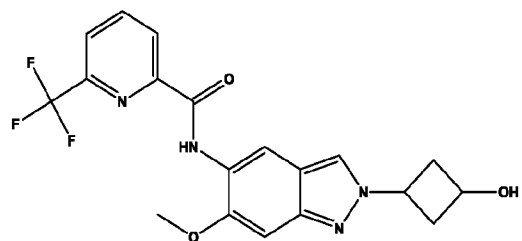
I17



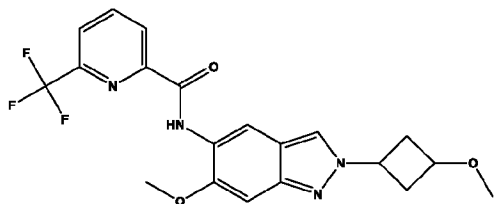
I18



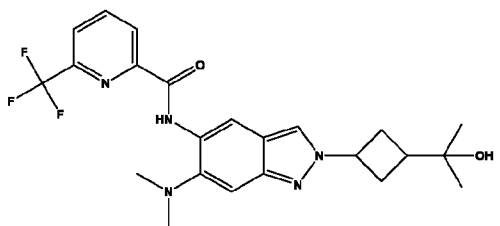
I19



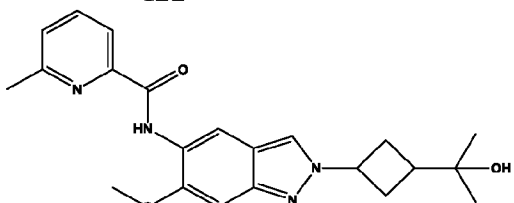
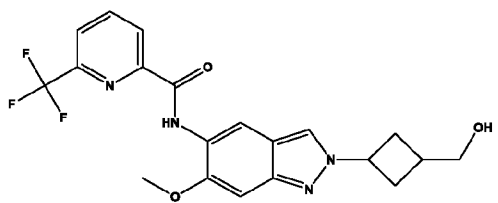
I20



I21



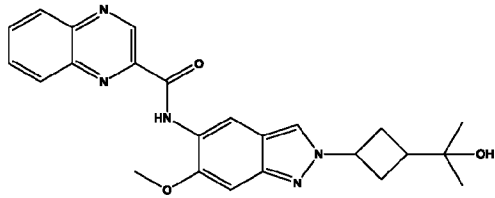
I22



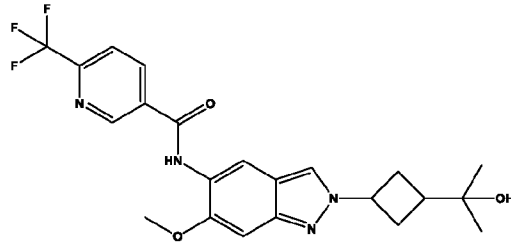
5

10

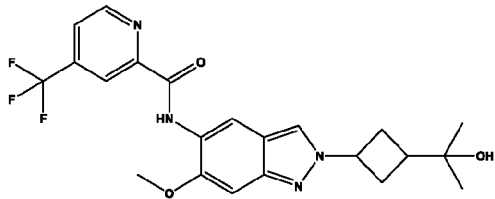
I23



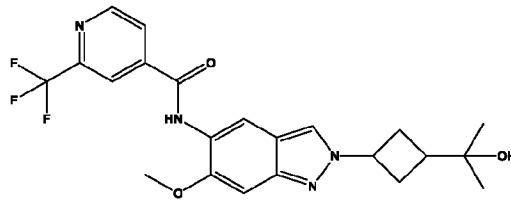
I24



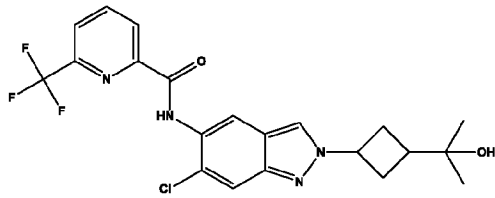
I25



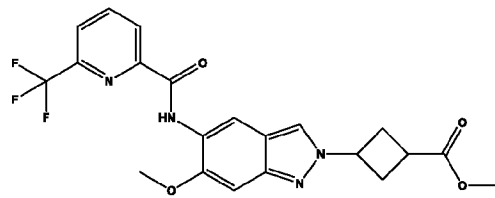
I26



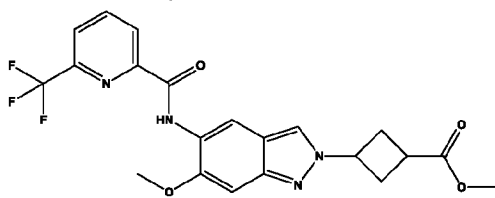
I27



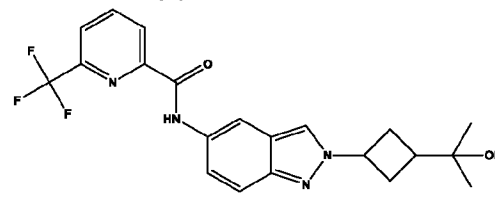
I28



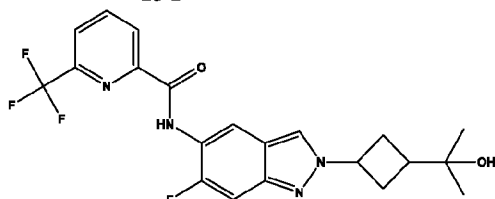
I29



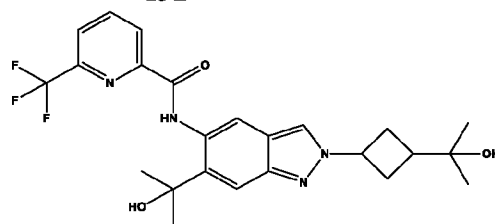
I30



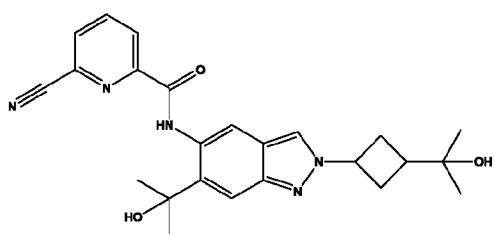
I31



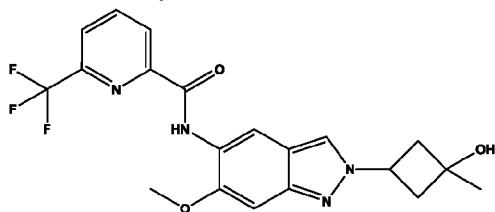
I32



I33



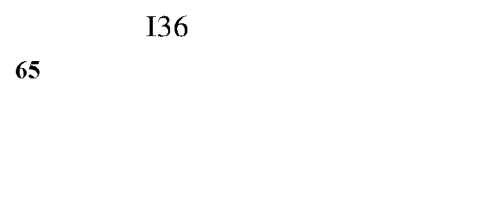
I34



I35

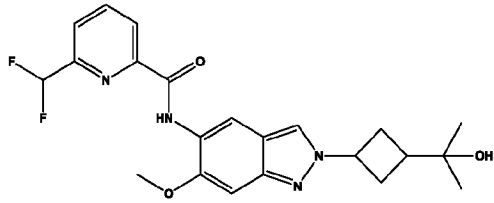


I36

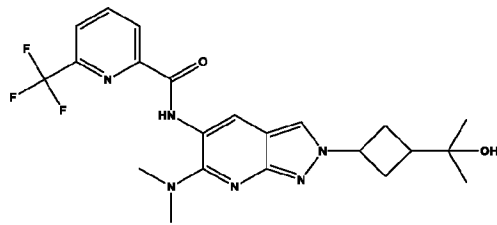


5

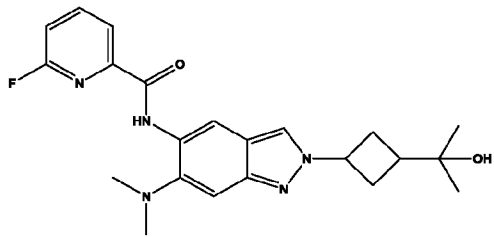
10



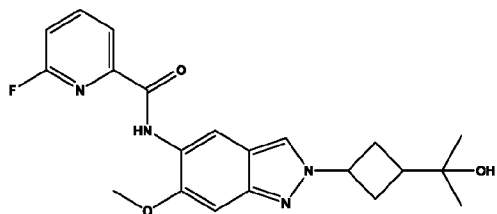
I37



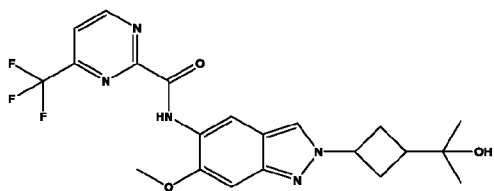
I38



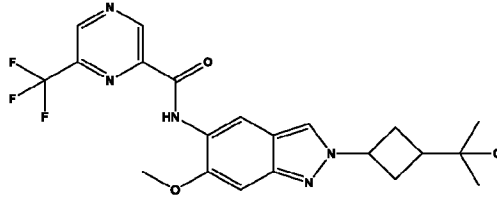
I39



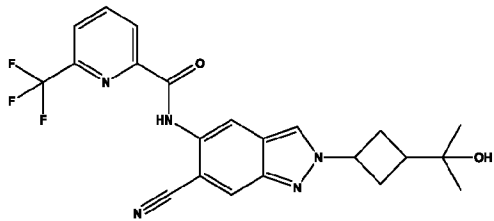
I40



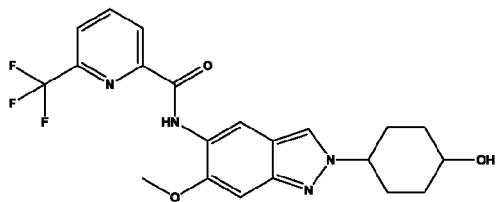
I41



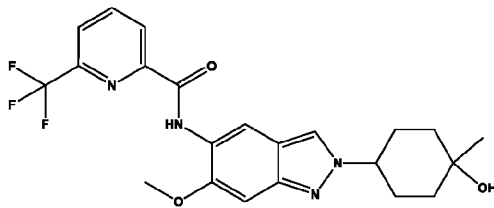
I42



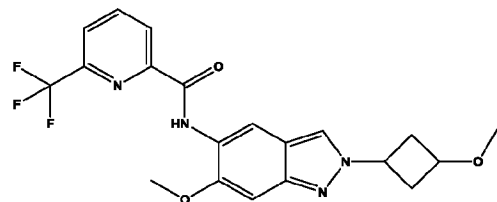
I43



I44



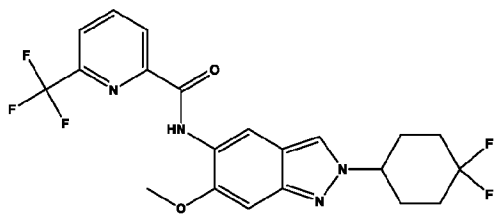
I45



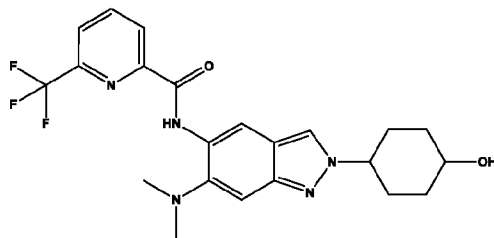
I46

5

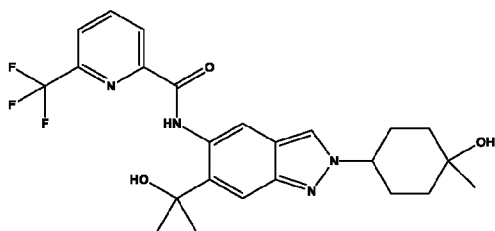
10



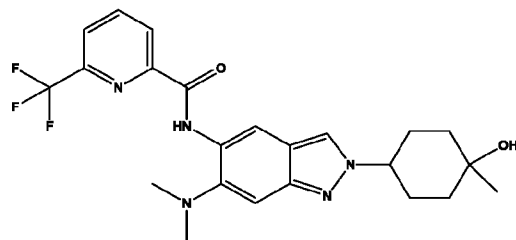
I47



I48



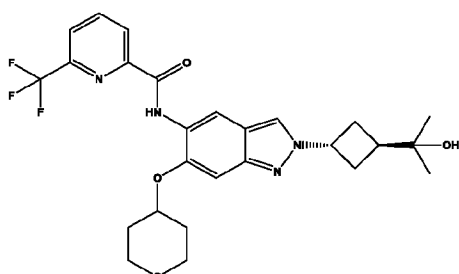
I49



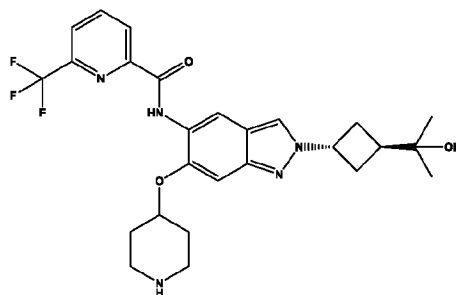
I50

5

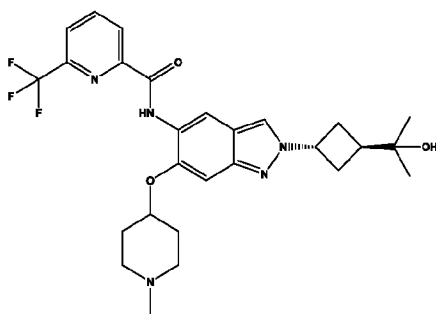
6. 如权利要求 1-4 任一项所述的式 I 化合物，其特征在于，所述的化合物为选自下组：



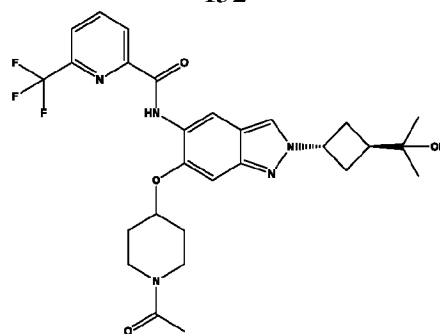
I51



I52

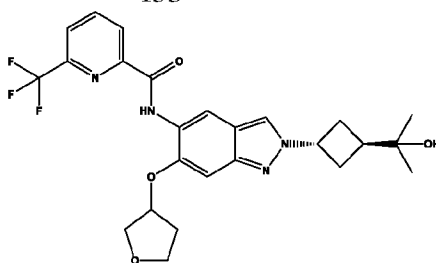


I53

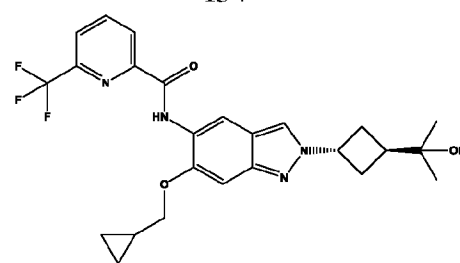


I54

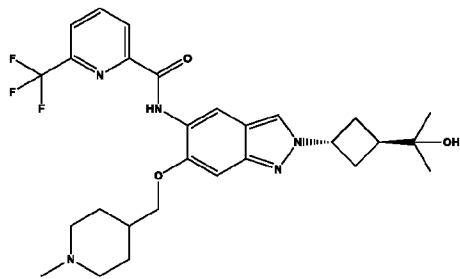
10



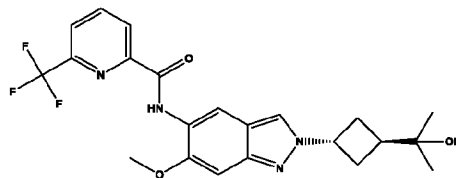
I55



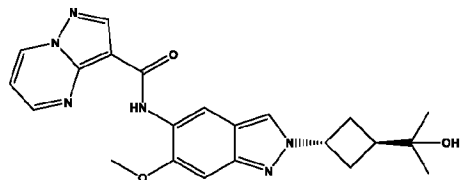
I56



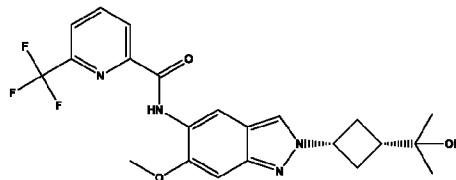
I57



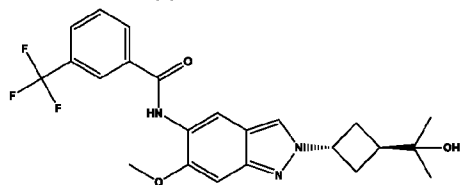
I58



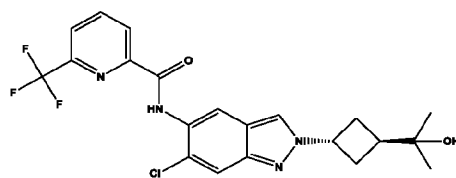
I59



I60

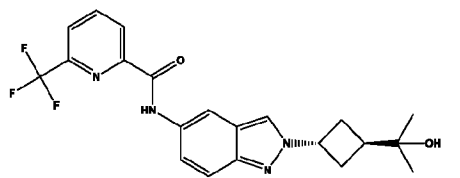


I61

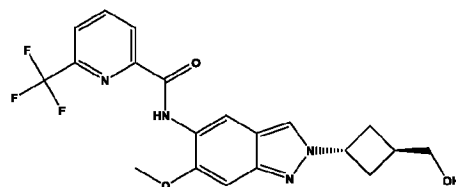


I62

5

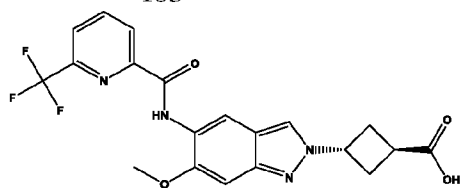


I63

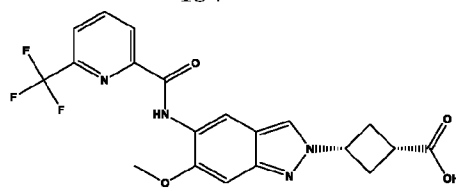


I64

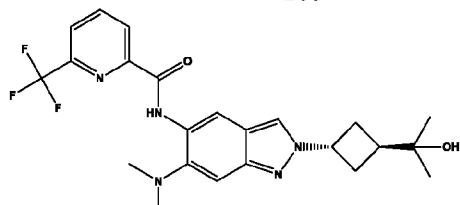
10



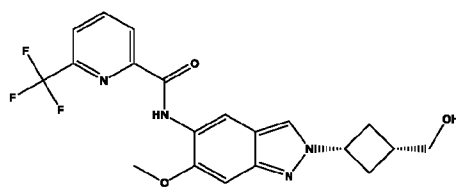
I65



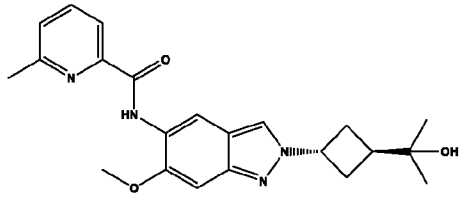
I66



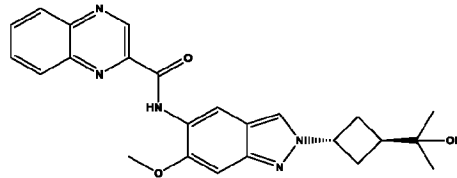
I67



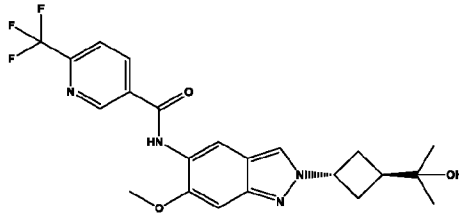
I68



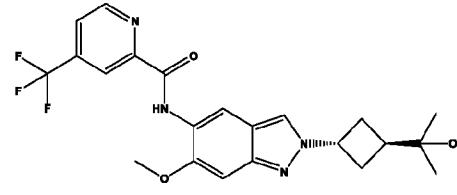
I69



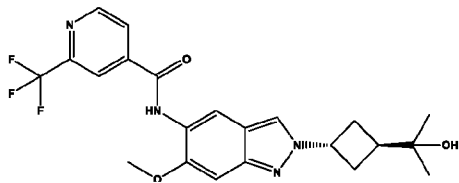
I70



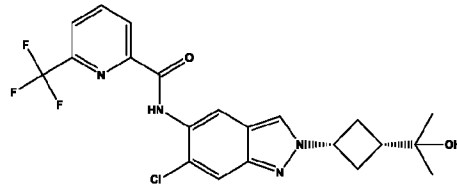
I71



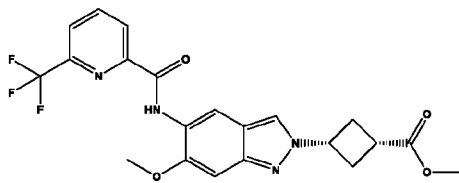
I72



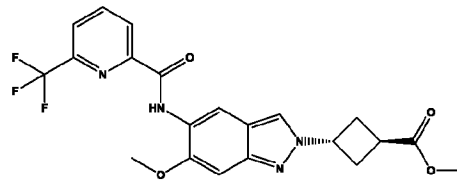
I73



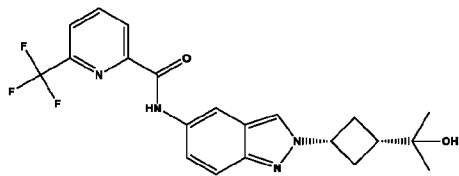
I74



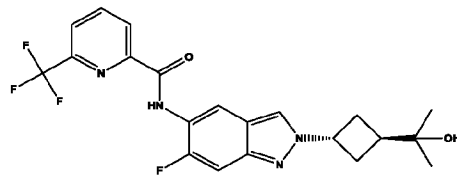
I75



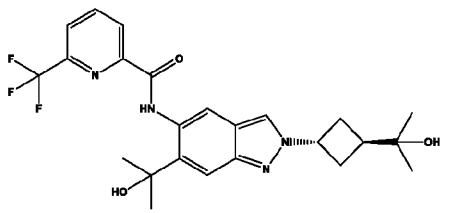
I76



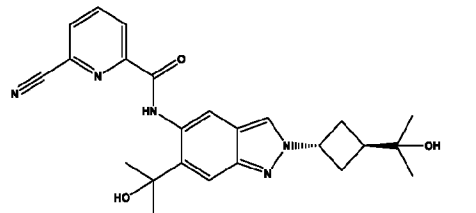
I77



I78



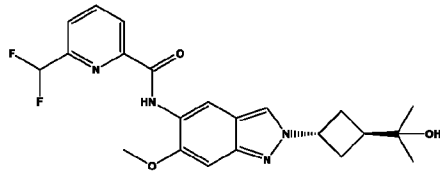
I79



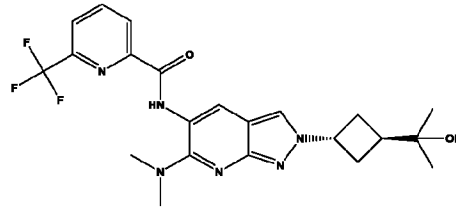
I80

5

10

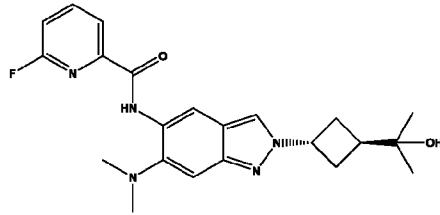


I81

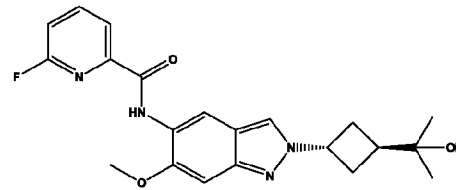


I82

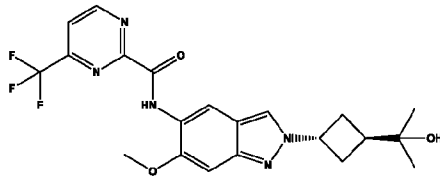
5



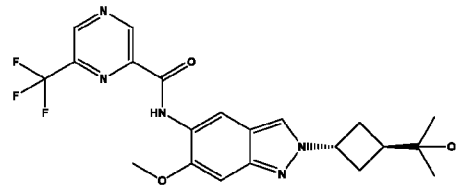
I83



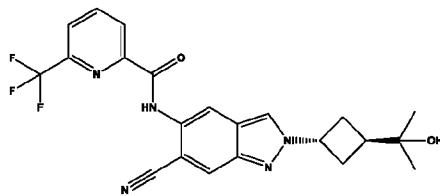
I84



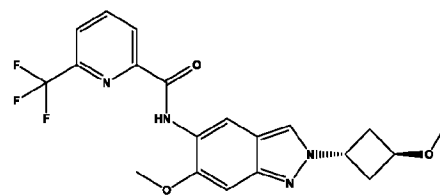
I85



I86

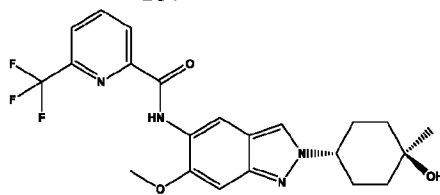


I87

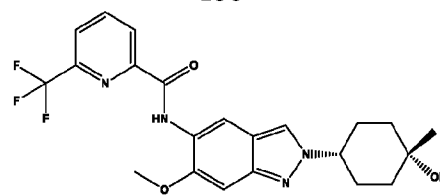


I88

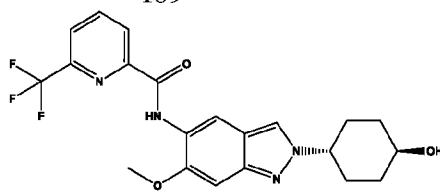
10



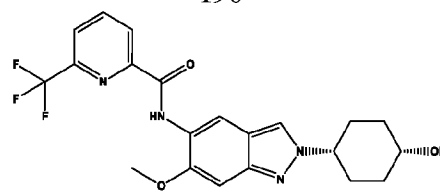
I89



I90

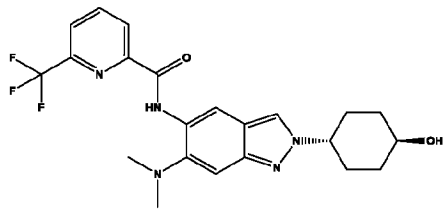


I91

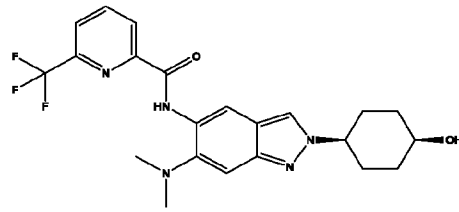


I92

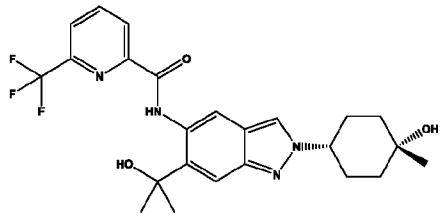
15



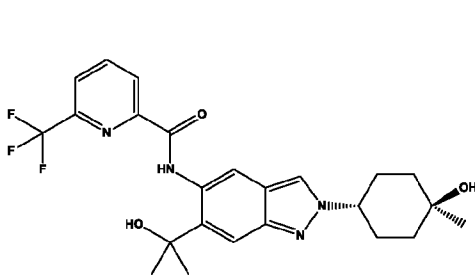
I93



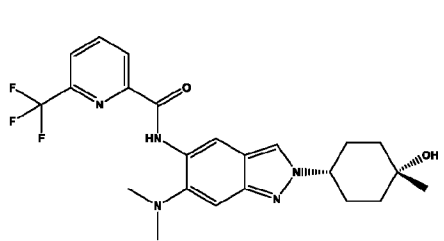
I94



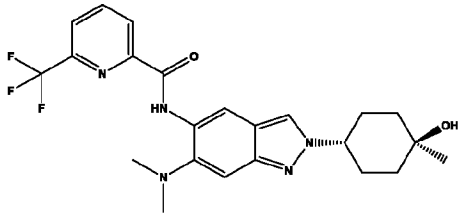
I95



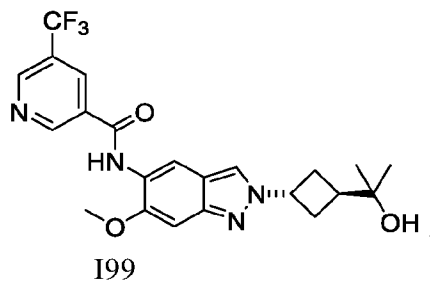
I96



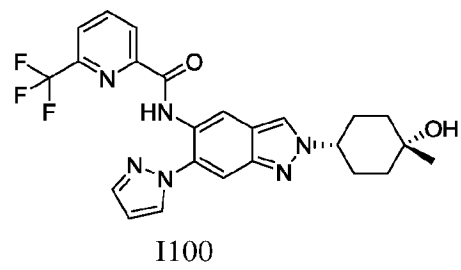
I97



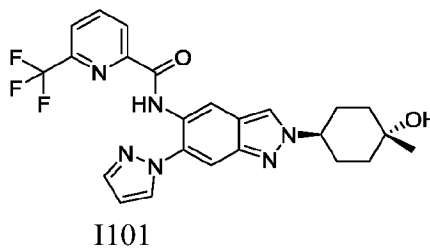
I98



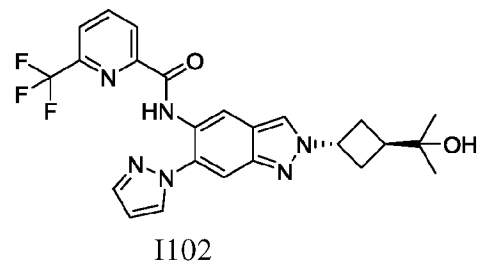
I99



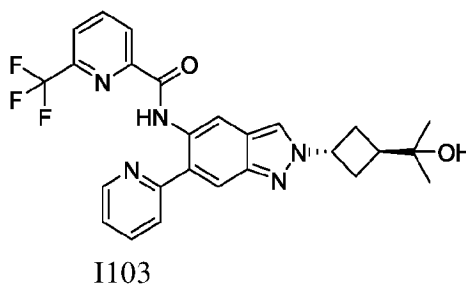
I100



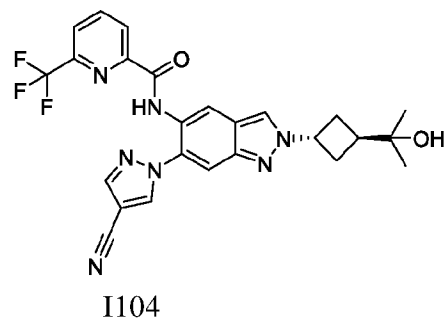
I101



I102



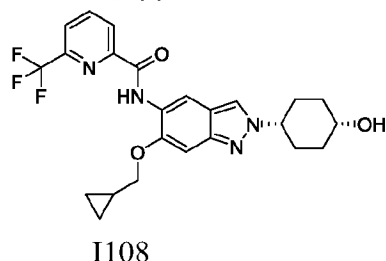
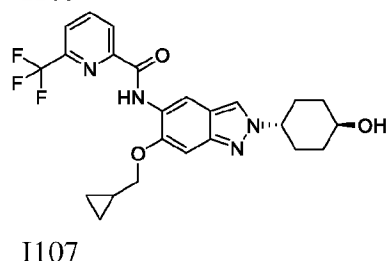
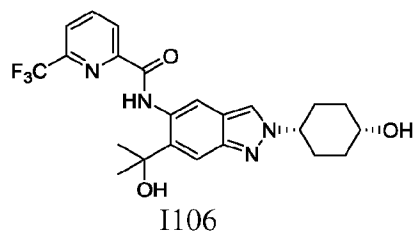
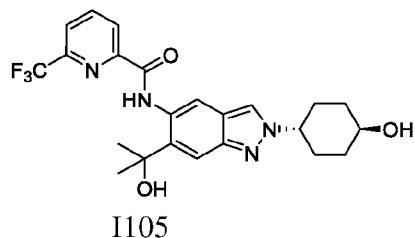
I103



I104

5

10



7. 一种药物组合物，其特征在于，所述的药物组合物包括：(i)如权利要求 1-6 中任一所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物；和任选地(ii) 药学上可接受的载体。

8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物或制剂，其特征在于，所述药物组合物或制剂用于：

(a)抑制白细胞介素-1 受体相关激酶；和/或

(b)预防和/或治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶相关的疾病；

优选地，所述的药物组合物或制剂还用于：(c)用于抑制细胞因子 $TNF-\alpha$ ；和/或(d)预防和/或治疗与细胞因子 TNF 相关的疾病。

9. 一种如权利要求 1-6 中任一所述的化合物、或其顺反异构体、光学异构体、或其外消旋体、或其药学上可接受的盐、或其前药、或其氘代衍生物、或其水合物、或其溶剂合物的用途，其特征在于，用于制备药物组合物或制剂，所述药物组合物或制剂用于：

(a)抑制白细胞介素-1 受体相关激酶；和/或

(b)预防和/或治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶相关的疾病。

10. 如权利要求 9 所述的用途，其特征在于，所述的白细胞介素-1 受体相关激酶(IRAK)选自下组：IRAK1, IRAK2、IRAK-M、IRAK4，或其组合。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/128347

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 37/08(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) C07D405/-; C07D401/-; C07D487/-; C07D403/-; C07D471/-; C07D231/-; A61K31/-; A61P37/-; A61P19/-; A61P35/-; A61P17/-; A61P9/-; A61P3/-; A61P31/-; A61P29/-; A61P11/-; A61P1/-		
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) VEN, DWPI, CNKI, CNABS, STN(REG, CAPLUS): 美悦生物, 冯焱, 野国中, 李世强, 胡治隆, 王朝东, 呷啾, 类风湿, 白介素, 激酶, interleukin, kinase, IRAK, indazo+, IRAK+, RA, rheumatoid w arthritis.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 107406416 A (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 28 November 2017 (2017-11-28) claims 1-19, embodiment 22	1-10
X	WO 2017108744 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 29 June 2017 (2017-06-29) embodiments 39, 42 and 45	1-3
X	CN 108026065 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 11 May 2018 (2018-05-11) claims 1-36, embodiments 6, 31-32, 54-56 and 64	1-10
X	CN 107872977 A (BAYER PHARMA AG) 03 April 2018 (2018-04-03) claims 1-25	1-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 March 2020		Date of mailing of the international search report 31 March 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China		Authorized officer
Facsimile No. (86-10)62019451		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/128347

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN	107406416	A	28 November 2017	UY 36411 A	30 June 2016
				KR 20170085590 A	24 July 2017
				AR 102827 A1	29 March 2017
				US 10308634 B2	04 June 2019
				BR 112017011005 A2	14 May 2019
				NZ 732126 A	28 September 2018
				DO P2017000127 A	31 July 2017
				SG 10201903474P A	30 May 2019
				CA 2968614 A1	02 June 2016
				PE 13762017 A1	15 September 2017
				CL 2017001364 A1	15 December 2017
				US 2019233395 A1	01 August 2019
				IL 267537 D0	29 August 2019
				SG 11201704092Y A	29 June 2017
				JP 2017535585 A	30 November 2017
				WO 2016083433 A1	02 June 2016
				IL 252185 D0	31 July 2017
				TW 201629037 A	16 August 2016
				AU 2015352603 A1	01 June 2017
				EA 201791137 A1	30 November 2017
				EP 3224254 A1	04 October 2017
				TN 2017000226 A1	19 October 2018
				JP 6496823 B2	10 April 2019
				MX 2017006910 A	15 August 2017
				US 2017349570 A1	07 December 2017
				CU 20170073 A7	05 October 2017
				PH 12017500972 A1	18 December 2017
				CA 2968614 C	29 October 2019
				IL 252185 A	31 October 2019
				SG 10201903475T A	30 May 2019
				CN 110305109 A	08 October 2019
				EA 032509 B1	28 June 2019
				CR 20 February 2017 A	31 October 2017
PE 20171376 A1	15 September 2017				
IL 269444 D0	28 November 2019				
WO	2017108744	A1	29 June 2017	UY 37048 A	31 July 2017
				TW 201725202 A	16 July 2017
				AR 107127 A1	21 March 2018
CN	108026065	A	11 May 2018	CA 2992406 A1	19 January 2017
				EP 3322698 A4	09 January 2019
				JP 2018524372 A	30 August 2018
				IL 256584 D0	28 February 2018
				US 2018201609 A1	19 July 2018
				PH 12018500040 A1	09 July 2018
				KR 20180025896 A	09 March 2018
				CU 20180006 A7	05 June 2018
				AU 2016293441 A1	01 February 2018
				WO 2017009798 A1	19 January 2017
				MX 2018000512 A	13 April 2018
				EP 3322698 A1	23 May 2018

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2019/128347

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				BR	112018000624	A2	18 September 2018
				EA	201890307	A1	31 October 2018
CN	107872977	A	03 April 2018	UY	36660	A	30 November 2016
				CA	2984259	A1	03 November 2016
				WO	2016174183	A1	03 November 2016
				US	2018289685	A1	11 October 2018
				US	2019388410	A1	26 December 2019
				EP	3288558	A1	07 March 2018
				JP	2018514539	A	07 June 2018
				TW	201701879	A	16 January 2017

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 405/14(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 231/56(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/416(2006.01)i; A61K 31/498(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 19/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i; A61P 17/06(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 9/10(2006.01)i; A61P 3/00(2006.01)i; A61P 31/04(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i; A61P 1/00(2006.01)i; A61P 37/08(2006.01)i</p> <p>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</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D405/-; C07D401/-; C07D487/-; C07D403/-; C07D471/-; C07D231/-; A61K31/-; A61P37/-; A61P19/-; A61P35/-; A61P17/-; A61P9/-; A61P3/-; A61P31/-; A61P29/-; A61P11/-; A61P1/-</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>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))</p> <p>VEN, DWPI, CNKI, CNABS, STN(REG, CAPLUS): 美悦生物, 冯焱, 野国中, 李世强, 胡治隆, 王朝东, 叨咪, 类风湿, 白介素, 激酶, interleukin, kinase, IRAK, indazo+, IRAK+, RA, rheumatoid w arthritis.</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 107406416 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 11月 28日 (2017 - 11 - 28) 权利要求1-19, 实施例22</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2017108744 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 6月 29日 (2017 - 06 - 29) 实施例39、42和45</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 108026065 A (奥列基因发现技术有限公司) 2018年 5月 11日 (2018 - 05 - 11) 权利要求1-36, 实施例6、31-32、54-56和64</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 107872977 A (拜耳制药股份公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-25</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	CN 107406416 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 11月 28日 (2017 - 11 - 28) 权利要求1-19, 实施例22	1-10	X	WO 2017108744 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 6月 29日 (2017 - 06 - 29) 实施例39、42和45	1-3	X	CN 108026065 A (奥列基因发现技术有限公司) 2018年 5月 11日 (2018 - 05 - 11) 权利要求1-36, 实施例6、31-32、54-56和64	1-10	X	CN 107872977 A (拜耳制药股份公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-25	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	CN 107406416 A (拜耳医药股份有限公司) 2017年 11月 28日 (2017 - 11 - 28) 权利要求1-19, 实施例22	1-10															
X	WO 2017108744 A1 (BAYER PHARMA AG) 2017年 6月 29日 (2017 - 06 - 29) 实施例39、42和45	1-3															
X	CN 108026065 A (奥列基因发现技术有限公司) 2018年 5月 11日 (2018 - 05 - 11) 权利要求1-36, 实施例6、31-32、54-56和64	1-10															
X	CN 107872977 A (拜耳制药股份公司) 2018年 4月 3日 (2018 - 04 - 03) 权利要求1-25	1-10															
<p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p>																	
<p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“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)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																	
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2020年 3月 23日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2020年 3月 31日</p>															
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>受权官员</p> <p>马良晓</p> <p>电话号码 (86-10)62086312</p>															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/128347

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)
CN	107406416	A	2017年 11月 28日	UY	36411	A	2016年 6月 30日
				KR	20170085590	A	2017年 7月 24日
				AR	102827	A1	2017年 3月 29日
				US	10308634	B2	2019年 6月 4日
				BR	112017011005	A2	2019年 5月 14日
				NZ	732126	A	2018年 9月 28日
				DO	P2017000127	A	2017年 7月 31日
				SG	10201903474P	A	2019年 5月 30日
				CA	2968614	A1	2016年 6月 2日
				PE	13762017	A1	2017年 9月 15日
				CL	2017001364	A1	2017年 12月 15日
				US	2019233395	A1	2019年 8月 1日
				IL	267537	D0	2019年 8月 29日
				SG	11201704092Y	A	2017年 6月 29日
				JP	2017535585	A	2017年 11月 30日
				WO	2016083433	A1	2016年 6月 2日
				IL	252185	D0	2017年 7月 31日
				TW	201629037	A	2016年 8月 16日
				AU	2015352603	A1	2017年 6月 1日
				EA	201791137	A1	2017年 11月 30日
				EP	3224254	A1	2017年 10月 4日
				TN	2017000226	A1	2018年 10月 19日
				JP	6496823	B2	2019年 4月 10日
				MX	2017006910	A	2017年 8月 15日
				US	2017349570	A1	2017年 12月 7日
				CU	20170073	A7	2017年 10月 5日
				PH	12017500972	A1	2017年 12月 18日
				CA	2968614	C	2019年 10月 29日
				IL	252185	A	2019年 10月 31日
				SG	10201903475T	A	2019年 5月 30日
				CN	110305109	A	2019年 10月 8日
				EA	032509	B1	2019年 6月 28日
				CR	20170220	A	2017年 10月 31日
				PE	20171376	A1	2017年 9月 15日
				IL	269444	D0	2019年 11月 28日
WO	2017108744	A1	2017年 6月 29日	UY	37048	A	2017年 7月 31日
				TW	201725202	A	2017年 7月 16日
				AR	107127	A1	2018年 3月 21日
CN	108026065	A	2018年 5月 11日	CA	2992406	A1	2017年 1月 19日
				EP	3322698	A4	2019年 1月 9日
				JP	2018524372	A	2018年 8月 30日
				IL	256584	D0	2018年 2月 28日
				US	2018201609	A1	2018年 7月 19日
				PH	12018500040	A1	2018年 7月 9日
				KR	20180025896	A	2018年 3月 9日
				CU	20180006	A7	2018年 6月 5日
				AU	2016293441	A1	2018年 2月 1日
				WO	2017009798	A1	2017年 1月 19日
				MX	2018000512	A	2018年 4月 13日
				EP	3322698	A1	2018年 5月 23日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/128347

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)
				BR	112018000624	A2	2018年 9月 18日
				EA	201890307	A1	2018年 10月 31日
CN	107872977	A	2018年 4月 3日	UY	36660	A	2016年 11月 30日
				CA	2984259	A1	2016年 11月 3日
				WO	2016174183	A1	2016年 11月 3日
				US	2018289685	A1	2018年 10月 11日
				US	2019388410	A1	2019年 12月 26日
				EP	3288558	A1	2018年 3月 7日
				JP	2018514539	A	2018年 6月 7日
				TW	201701879	A	2017年 1月 16日