

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780041429.3

[51] Int. Cl.

A61P 19/02 (2006.01)

A61P 25/02 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 17/06 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 101594909A

[51] Int. Cl. (续)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 31/5025 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

[22] 申请日 2007.9.7

[21] 申请号 200780041429.3

[30] 优先权

[32] 2006.9.7 [33] US [31] 60/842,800

[86] 国际申请 PCT/US2007/019577 2007.9.7

[87] 国际公布 WO2008/030579 英 2008.3.13

[85] 进入国家阶段日期 2009.5.7

[71] 申请人 比奥根艾迪克 MA 公司

地址 美国马萨诸塞州

[72] 发明人 托马斯·杜兰德-雷维尔

查尔斯·朱厄尔 查尔斯·哈蒙德
多诺万·钦

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 封新琴

权利要求书 16 页 说明书 43 页 序列表 2 页

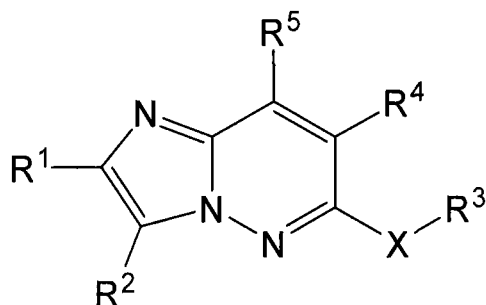
[54] 发明名称

用于治疗炎症病症、细胞增殖性失调、免疫
失调的 IRAK 调节剂

[57] 摘要

本发明涉及 IRAK 激酶的调节剂，且提供了包含上述调节剂的组合物以及用它们治疗由 IRAK 激酶介导或者与 IRAK 激酶相关的病症或者疾病的方法，这些病症或者疾病例如类风湿性关节炎、多发性硬化、败血症、骨关节炎、炎性肠病、骨质疏松症、重症肌无力、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、牛皮癣、心脏收缩障碍、I 型糖尿病、II 型糖尿病、家族性寒冷型自身炎症综合征、重度细菌感染、变应性疾病、癌症、牛皮癣、哮喘或移植物排斥。

1. 治疗炎症病症、细胞增殖性失调或者免疫失调的方法，所述方法包括对需要所述治疗的对象给予治疗有效量的式(I)化合物或者其可药用盐：



I

其中

R^1 、 R^2 、 R^4 、和 R^5 各自独立地是 H、卤素、任选取代的氨基、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团、任选取代的杂环脂肪族基团、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基；

R^3 是 H、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团、任选取代的杂环脂肪族基团、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基；

X 是 O、C(O)、N(R)或者 S(O)_n；

n 是 0、1 或者 2；和

R 是 H、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团、任选取代的杂环脂肪族基团、任选取代的芳基或任选取代的杂芳基；或者

当 X 是 N(R)时， R^3 和 R 与它们所连接的氮原子一起任选形成 3 到 7 元的任选取代的杂环脂肪族环或者杂芳基环。

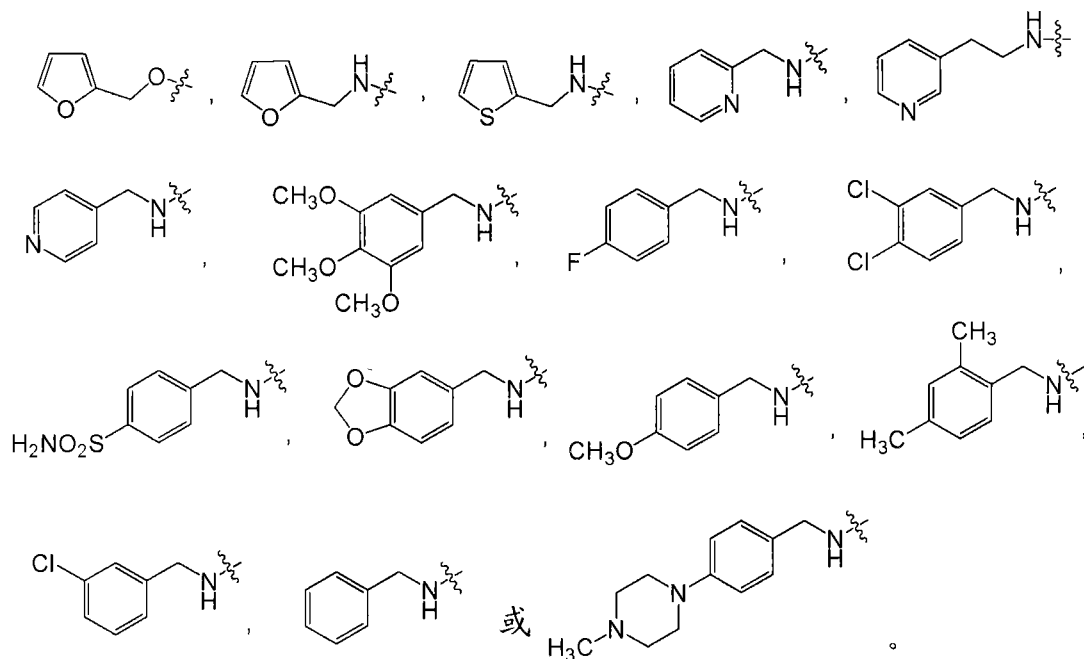
2. 权利要求 1 的方法，其中 R^3 是任选取代的脂肪族基团。

3. 权利要求 2 的方法，其中 R^3 是脂肪族基团，所述脂肪族基团任选被任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基取代。

4. 权利要求 3 的方法，其中所述任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基任选被氨基、卤素、羟基、烷氧基、磺酰胺基团、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的环脂肪族基团或者任选取代的杂环脂肪族基团取代。

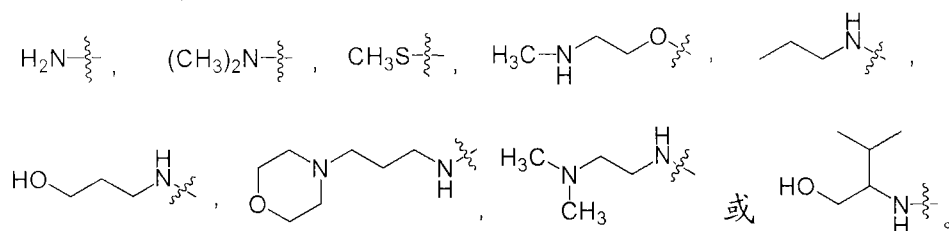
5. 权利要求 4 的方法，其中 X 是 N(R)或者 O。

6. 权利要求 4 的方法，其中 R^3X^- 是



7. 权利要求 2 的方法, 其中 R^3 是脂肪族基团, 所述脂肪族基团任选被卤素、氨基、羟基、氧代、烷氧基、磺酰胺基团或者任选取代的杂环脂肪族基团取代。

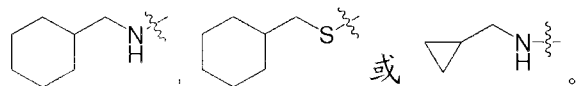
8. 权利要求 7 的方法, 其中 $\text{R}^3\text{X-}$ 是



9. 权利要求 2 的方法, 其中 R^3 是脂肪族基团, 所述脂肪族基团被任选取代的环脂肪族基团或者任选取代的杂环脂肪族基团取代; 以及 X 是 O 、 S 或者 N(R) 。

10. 权利要求 9 的方法, 其中 R^3 上的环脂肪族基团取代基或者杂环脂肪族基团取代基任选被卤素、氨基、羟基、氧代、烷氧基、烷基或者磺酰胺基团取代。

11. 权利要求 10 的方法, 其中 $\text{R}^3\text{X-}$ 是

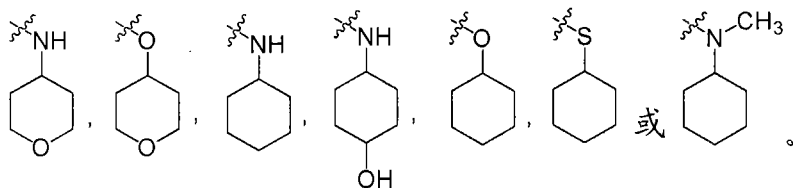


12. 权利要求 1 的方法, 其中 R^3 是任选取代的环脂肪族基团或者任选取代的杂环脂肪族基团。

13. 权利要求 12 的方法, 其中 R^3 是环烷基或者杂环烷基, 所述环烷基或者杂环烷基任选被卤素、羟基、氧代、烷氧基、烷基或者磺酰胺基团取

代。

14. 权利要求 13 的方法, 其中 R^3X -是

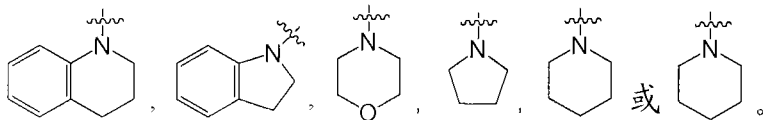


15. 权利要求 2 至 4、7、9 至 10 和 12 至 13 中任一项的方法, 其中 n 是 0。

16. 权利要求 1 的方法, 其中 X 是 $N(R)$; 以及 R 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环脂肪族环或者杂芳基环。

17. 权利要求 16 的方法, 其中所述杂环脂肪族环或者杂芳基环被卤素、氨基、羟基、氧代、烷氧基、烷基或者磺酰胺基团取代。

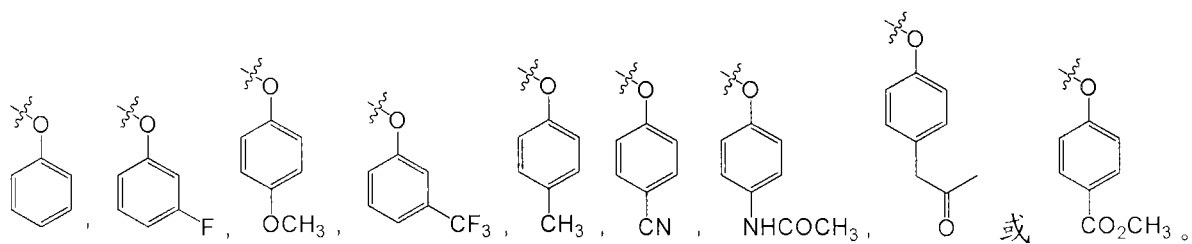
18. 权利要求 17 的方法, 其中 R^3X -是



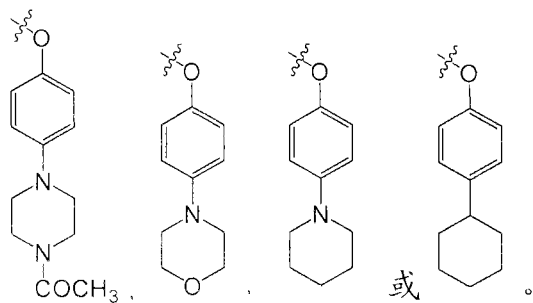
19. 权利要求 1 的方法, 其中 R^3 是任选取代的芳基。

20. 权利要求 19 的方法, 其中 R^3 是苯基, 所述苯基任选被氰基、卤素、卤代烷基、氨基、羟基、烷氧基、烷氧基羰基、酰胺基、烷基、烷基羰基、烷基、磺酰胺基团、环脂肪族基团或者杂环脂肪族基团取代。

21. 权利要求 20 的方法, 其中 R^3X -是



22. 权利要求 20 的方法, 其中 R^3X -是

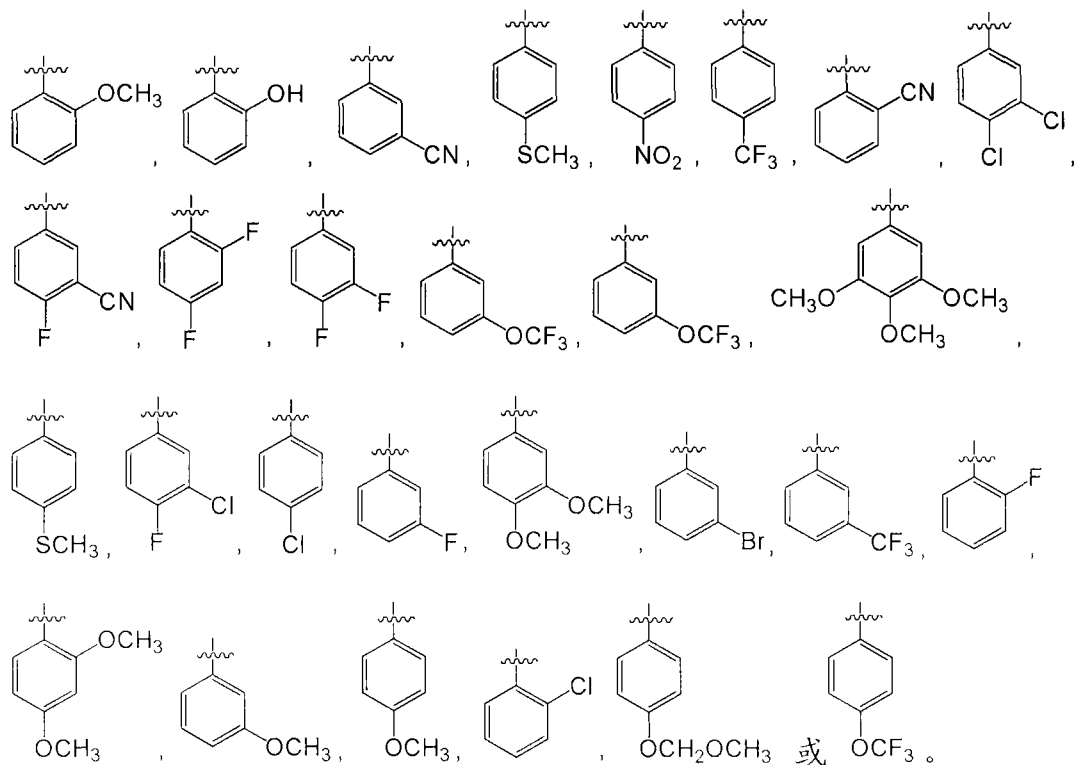


23. 权利要求 1 的方法, 其中 R^2 是 H、卤素或者氨基。

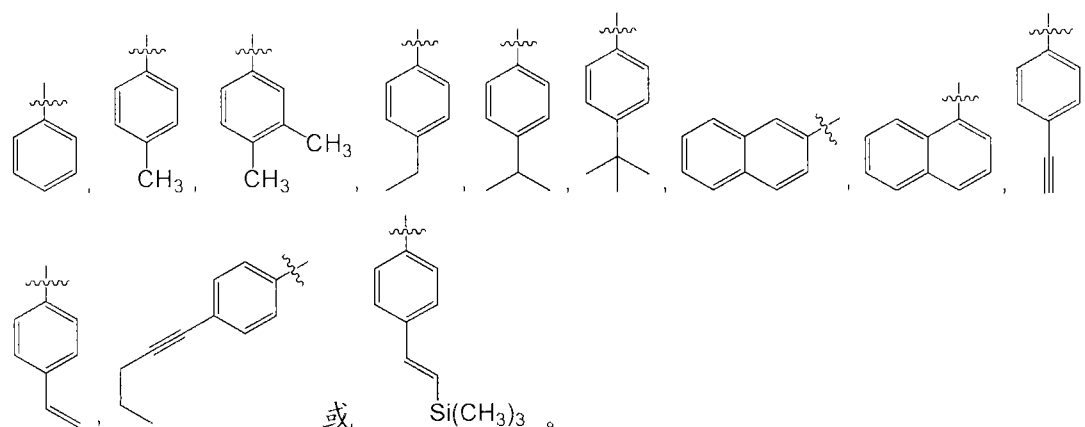
24. 权利要求 1 的方法, 其中 R^2 是任选取代的芳基。

25. 权利要求 24 的方法, 其中 R^2 是苯基或者萘基, 所述苯基或者萘基任选被 1 到 3 个取代基取代, 所述取代基各自独立选自卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、烷基硫基、烷基、烯基、炔基、甲硅烷基烯基、烷基羰基烷基或者羧基。

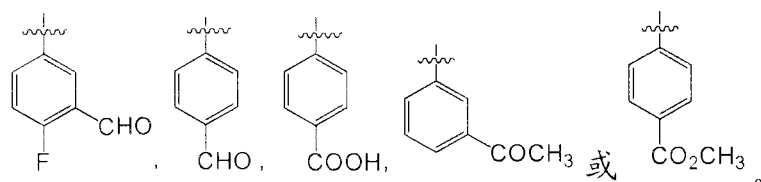
26. 权利要求 25 的方法, 其中 R^2 是



27. 权利要求 25 的方法, 其中 R^2 是



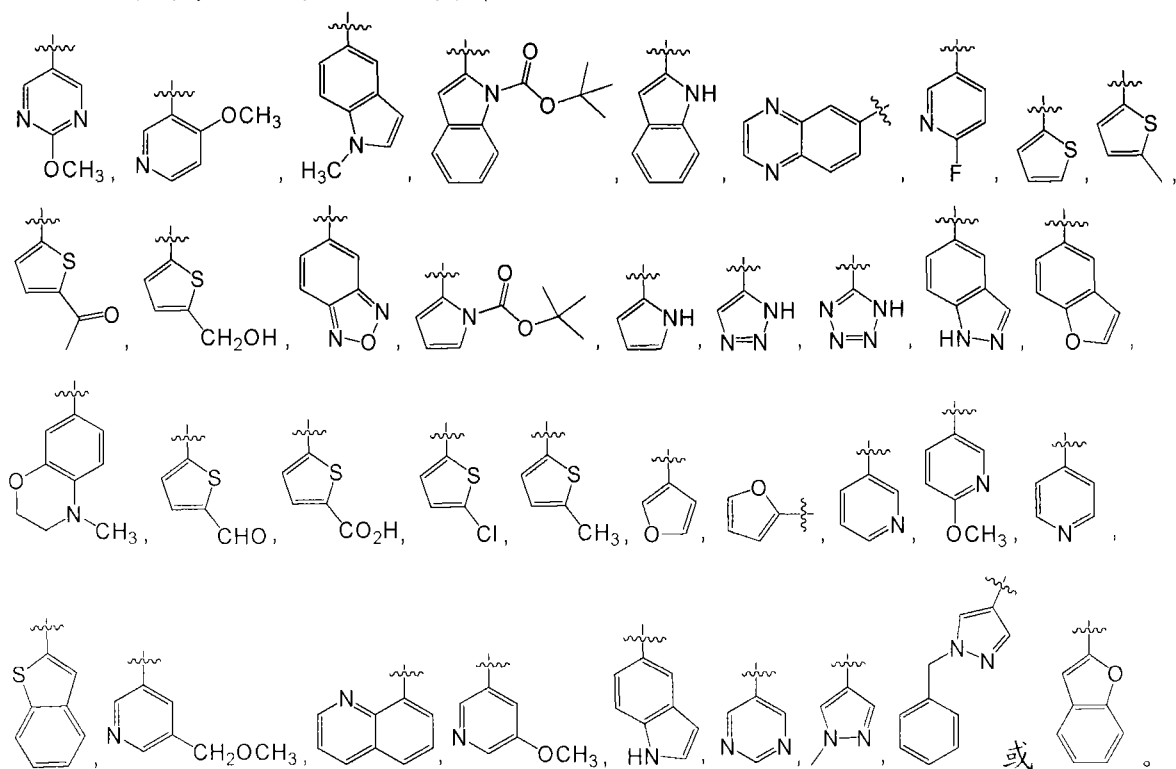
28. 权利要求 25 的方法, 其中 R^2 是



29. 权利要求 1 的方法, 其中 R^2 是任选取代的杂芳基。

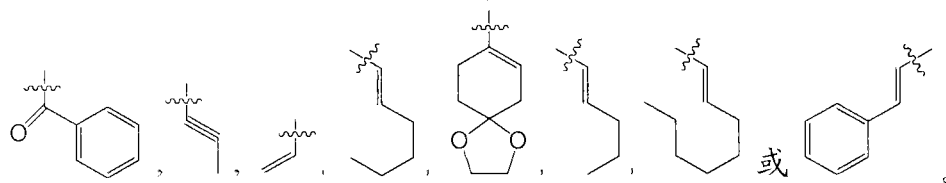
30. 权利要求 29 的方法, 其中 R^2 是嘧啶基、吡啶基、吲哚基、噻吩基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡唑基、苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基或吡唑基; 并且 R^2 任选被卤素、氰基、烷基、芳烷基、酰基、烷氧基、羟基烷基、烷氧基烷基或羧基取代。

31. 权利要求 29 的方法, 其中 R^2 是



32. 权利要求 1 的方法, 其中 R^2 是任选取代的烷基、任选取代的烯基、任选取代的炔基、任选取代的杂环烯基或任选取代的环烯基。

33. 权利要求 32 的方法, 其中 R^2 是



34. 权利要求 1-33 中任一项的方法, 其中所述化合物是

N-(2-羟基乙基)-3-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;

N-(呋喃-2-基甲基)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;

N-((吡啶-2-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(噻吩-2-基)-N-(噻吩-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(3-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;
3-(4-氨基苯基)-N-(噻吩-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-甲氧基-4-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-(3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)-3-甲基丁-1-醇;
N-(2-甲氧基乙基)-3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氨基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-((吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(2-甲氧基乙基)-3-(喹啉-8-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;
N-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;
4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)-苯磺酰胺;
4-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-(二甲基氨基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(E)-3-(3-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸;
3-(3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-((3-(4-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
(E)-3-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸;
4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(6-(3,4,5-三甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-((3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰

胺;

3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛;

(E)-3-(3-(己-1-烯基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-

胺;

4-((3-(3-甲酰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;

3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

1-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;

N-(2-甲氧基乙基)-3-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(4-(二甲基氨基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-

胺;

3-苯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(萘-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(2-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(3-(3-氨基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;

3-(3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;

4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

(E)-3-苯乙烯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

3-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙酸;

3-(2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-(4-甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(3-(3,4-二甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
4-((3-(4-羟基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;
3-(呋喃-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-氯苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氯-4-氟苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,4-二甲基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-(3-(二甲基氨基)苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
(E)-3-(3-(己-1-烯基)苄基)-N-(3-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(4-甲氧基苄基)-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;

3-(1H-吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-溴苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氯苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-甲氧基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(3,4,5-三甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;

(2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)甲醇;
3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3-(三氟甲基)苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氟苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-氨基苄基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(呋喃-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
2-甲氧基-4-(6-(4-甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(4-氨基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(嘧啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸甲酯;
3-(2-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(2-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-对甲苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
1-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
4-((3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(萘-2-基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(萘-2-基)-N-(吡啶-4-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
(R)-N-(3-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-苯基)乙酰胺;
N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇;
4-(6-(环丙基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
(R)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;

- N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(苯并呋喃-2-基)-N-(3-氯苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(4-氟苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(3,4-二氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(2,4-二甲基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯甲酰胺;
N-(3-吗啉代丙基)-3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N¹,N¹-二甲基-N³-(3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-1,3-二胺; 或
N-(3-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺。
35. 一种化合物, 所述化合物是
- 6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
N-环己基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-溴-N-环己基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
3-溴-6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)环己醇;
1-(3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)-2-羟基乙酮;
(3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇;
3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;
4-(6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-羟基-1-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)

乙酮;

N-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;
3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(E)-3-(己-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-羟基-1-(3-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;
4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(4-羟基环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(3-(3-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)环己醇;
3-(6-(4-羟基环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;
4-(6-(异丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;
3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;
3-(3-(3-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
3-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;
3-溴-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-环己基-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
3-(4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-环己基-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
1-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;
3-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-

胺;

3-(4-(二甲基氨基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-

胺;

4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛;
3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

(S)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;

3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯;

3-(1H-吡咯-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;

3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-乙烯基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(4-乙炔基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

2-甲氧基-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

(S)-2-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)-3-甲基丁-1-醇;

(S)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-乙烯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

(S)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;

(S)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛;

(S)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

3-(6-氟吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;

3-(4-硝基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-氧代-4-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-苯基氨基)丁酸;

N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-(甲基硫基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙腈;
3-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-甲基-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;
3-(喹喔啉-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
1-(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-基)乙酮;
2-氟-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
2-氟-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛;
3-(3,4-二氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-基)甲醇;
2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)异二氢
吲哚-1,3-二酮;
(哌啶-1-基)(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)
甲酮;
3-(3-(哌啶-1-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-
胺;
N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)甲磺酰
胺;
3-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪
-6-胺;
4-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)吗啉;
N-环己基-3-(4-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
2-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)乙醇;
(S)-1-(5-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-
基)乙酮;
N-苄基-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(环己基甲基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(环己基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
6-(环己基氧基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
4-(6-(环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
3-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
N-(3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺;
3-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺;
4-(2-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(2-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸甲酯;
(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸;
6-(环己基硫基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯;
3-(1H-吡咯-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酰胺;
3-(4-氟苯基)-6-(甲基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲脒;
5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-甲醛;
3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

- 3-(4-(戊-1-炔基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(1H-吲唑-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(苯并呋喃-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;
(4-甲基哌嗪-1-基)(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲酮;
(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲酮;
(E)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(2-(三甲基甲硅烷基)乙烯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇;
3-(3-(2-氯苄基氧基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
(E)-3-(辛-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;
2-氟-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰肼;
2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙腈;
N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺;
(S)-2-氨基-3-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙酸;
(E)-3-(戊-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-乙基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-羧酸;
(E)-3-苯乙烯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(5-氯噻吩-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(5-甲基噻吩-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(2,4-二氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(3,4-二氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(4-叔丁基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(2-羟基乙基)-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯磺酰胺;

4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺; 或者

4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯磺酰胺。

36. 在对象中治疗 IRAK 反应性病症或疾病的方法, 所述方法包括给需要这样治疗的对象施用治疗有效量的权利要求 1-35 中任一项的化合物。

37. 权利要求 36 的方法, 其中所述病症或疾病是类风湿性关节炎、多发性硬化、败血症、骨关节炎、炎性肠病、骨质疏松症、重症肌无力、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、牛皮癣、心脏收缩障碍、I 型糖尿病、II 型糖尿病、家族性寒冷型自身炎症综合征或重度细菌感染。

38. 在对象中治疗由 IRAK 介导的病症或疾病的方法, 所述方法包括给需要这样治疗的对象施用治疗有效量的权利要求 1-35 中任一项的化合物。

39. 在对象中治疗由 NF- κ B 介导的病症或疾病的方法, 所述方法包括给需要这样治疗的对象施用治疗有效量的权利要求 1-35 中任一项的化合物。

40. 权利要求 36-39 中任一项的方法, 其中所述化合物通过口服、肠胃外或局部施用。

41. 调节细胞中 IRAK 激酶的方法, 所述方法包括使所述细胞与权利要求 1-35 中任一项的化合物接触。

42. 降低细胞中 NF- κ B 激活的方法, 所述方法包括使所述细胞与权利要求 1-35 中任一项的化合物接触。

43. 调节 IRAK 激酶的方法, 所述方法包括使所述 IRAK 激酶与权利要求 1-35 中任一项的化合物接触。

44. 权利要求 43 的方法, 其中所述化合物抑制所述 IRAK 激酶。

45. 权利要求 43 的方法, 其中所述化合物激活所述 IRAK 激酶。

用于治疗炎症病症、细胞增殖性失调、免疫失调的 IRAK 调节剂

交叉参考

本申请要求提交于2006年9月7日的美国申请号60/842,800的优先权。

技术领域

本发明涉及化合物,这些化合物能够调节(例如激活或者抑制)白细胞介素-1(IL-1)受体相关激酶(interleukin-1(IL-1)receptor-associated kinase(IRAK)),因此可用于与 IRAK 相关或者由 IRAK 介导的病症或者疾病例如一些炎症、细胞增殖性(cell proliferative)和免疫相关病症或疾病的预防和治疗。本发明也涉及含有这些化合物的药物组合物以及这些化合物和药物组合物在预防或者治疗与 IRAK 相关或者由 IRAK 介导的病症或者疾病中的用途。

背景技术

免疫细胞募集至损伤位点涉及大量可溶性调节剂的协调型相互作用。几种细胞因子表现出在这些过程中起关键作用,特别是 IL-1 和肿瘤坏死因子(TNF)。这两种细胞因子源于单核细胞和巨噬细胞以及其它细胞类型。生理上,它们产生许多相同的促炎反应,包括发热;睡眠和厌食;多形核白细胞的转移和活化;环加氧酶和脂加氧酶的诱导;粘附分子表达的增加;B-细胞、T-细胞和中性杀伤细胞的活化;以及对其它细胞因子产生的刺激。其它作用包括促进组织降解,这在慢性炎症病症中被观察到,例如刺激成纤维细胞增殖、诱导胶原酶等。在骨再吸收过程和脂肪组织调节过程中也牵涉它们。因此,这些细胞因子在大量病理状态中起关键角色,例如类风湿性关节炎、炎症肠病、多发性硬化、糖尿病、肥胖、癌症、败血症、骨关节炎、骨质疏松症、重症肌无力、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、牛皮癣、心脏收缩障碍(cardiac contractile dysfunction)、I型糖尿病、II型糖尿病、家族性寒冷型自身炎症综合征(familial cold autoinflammatory syndrome)、重度细菌感染(其可能导致例如巨噬细胞的凋

亡, 诸如炭疽热、黑死病和伤寒)。

IL-1 在炎症中的重要性已经被以下事实证明: 高度特异性的 IL-1 受体拮抗蛋白(IL-1 receptor antagonist protein(IL-1Ra 或者 IRAP))具有缓解炎症病(inflammatory condition)的能力。参见例如 Dinarello, Cytokine Growth Factor Rev., 1997, 8: 253-265。

细胞对 IL-1 的处理诱导了复合体的形成, 所述复合体由两个 IL-1 受体链即 IL-1R1 和 IL-1RAcP 组成, 并且所导致的异二聚体募集衔接分子(adaptormolecule), 衔接分子被称作 MyD88。参见例如 Wesche et al., J. Biol. Chem., 1999, 274: 19403-19410。MyD88 与被称作 IRAK(IL-1 受体相关激酶)的蛋白质结合。参见例如 O'Neill et al., J. Leukoc. Biol., 1998, 63(6):650-657; Auron, Cytokine Growth Factor Rev., 1998, 9(3-4): 221-237; 和 O'Neill, Biochem. Soc. Trans., 2000, 28(5): 557-563。IRAK 随后被磷酸化, 并且从受体复合体被释放, 以便与肿瘤坏死因子受体相关因子即 TRAF6 相互作用, TRAF6 将信号转导给下游效应物分子。参见例如 Cao et al., Nature, 1996, 383: 443-446。TRAF6 能够触发 NIK/IKK 激酶级联, 以便活化转录因子 NF- κ B。NF- κ B 调节多种基因, 所述基因接下来调节免疫应答和炎症应答。

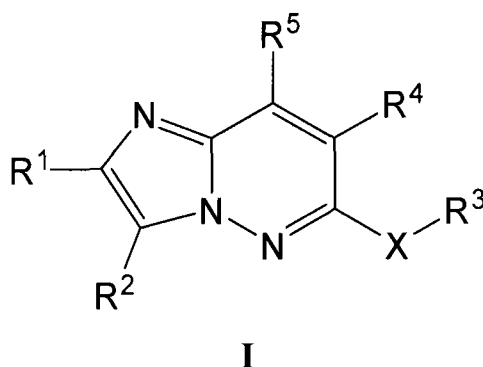
四种 IRAK 已经被鉴定: IRAK-1(参见例如 Cao et al., Science, 1996, 271: 1128-1131); IRAK-2(参见例如 Muzio et al., Science, 1997, 278: 1612-1615); 单骨髓细胞特异性 IRAK-M(monomyeloic cell-specific IRAK-M), 也已知为 IRAK-3(参见例如 Wesche et al., J. Biol. Chem., 1999, 274: 19403-10); 和 IRAK-4(参见例如 PCT 公开号 WO 01/051641)。IRAK 蛋白已经显示出在转导非来源于 IL-1 受体的信号中发挥作用, 这些信号包括通过活化下述受体而触发的信号: IL-18 受体(参见例如 Kanakaraj et al., J. Exp. Med., 1999, 189(7): 1129-1138)和 LPS 受体(参见例如 Yang et al., J. Immunol., 1999, 163: 639-643 和 Wesche et al., J. Biol. Chem., 1999, 274: 19403-19410)。已经显示 IRAK-2 和 IRAK-M 的过度表达能够在缺乏 IRAK 的细胞系中重建对 IL-1 和 LPS 的应答。

对调节 IRAK 蛋白功能的化合物的鉴定代表了开发用于治疗炎性、细胞增殖性和免疫相关病症和疾病的治疗剂的有吸引力的方法, 这些病症和疾病与 IRAK 介导的信号转导相关, 例如类风湿性关节炎、炎性肠病、多发性硬化、糖尿病、肥胖、变应性疾病、牛皮癣、哮喘、移植物排斥、癌症

和败血症。

发明内容

在一个方面，本发明提供了治疗炎症病症(inflammatory condition)、细胞增殖性失调(cell proliferative disorder)或者免疫失调(immune disorder)的方法，所述方法包括对需要所述治疗的对象给予治疗有效量的式(I)化合物或者其可药用盐：



参考式(I)，

R^1 、 R^2 、 R^4 和 R^5 各自独立地是H、卤素、氨基、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团(cycloaliphatic)、任选取代的杂环脂肪族基团(heterocycloaliphatic)、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基；

R^3 是H、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团、任选取代的杂环脂肪族基团、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基；

X是O、C(O)、N(R)或者S(O)_n；

n是0、1或者2；以及

R是H、任选取代的脂肪族基团、任选取代的环脂肪族基团、任选取代的杂环脂肪族基团、任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基；或

当X是N(R)时， R^3 和R与它们所连接的氮原子一起可以形成3到7元的任选取代的杂环脂肪族环或者杂芳基环，所述环除 R^3 和R所连接的氮原子外还可含有另外的杂环原子，所述杂环原子选自O、S或者N。

在一些实施方案中， R^3 是任选取代的脂肪族基团。

在一些实施方案中， R^3 是脂肪族基团，其任选被任选取代的芳基或者任选取代的杂芳基取代。

在进一步的实施方案中， R^3 是脂肪族基团，其任选被以下基团取代：卤素、氨基、羟基、氧代、烷氧基(例如具有1到4个或者1到6个碳原子

的烷氧基)、磺酰胺基团(sulfonamide)、氰基、硝基、任选取代的环脂肪族基团或者任选取代的杂环脂肪族基团。

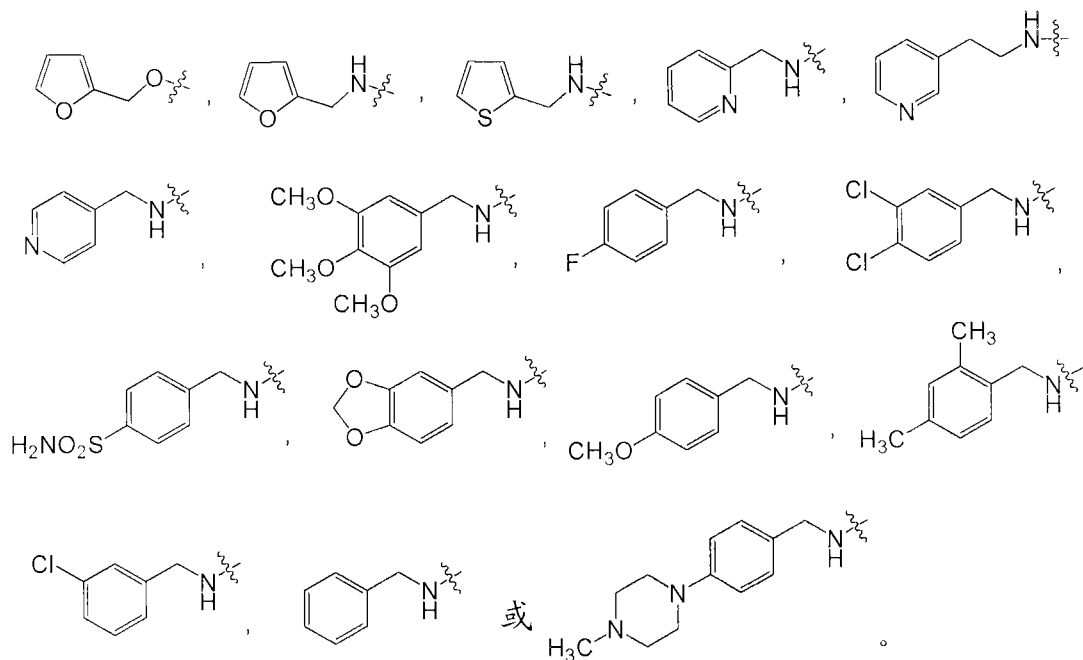
在其它实施方案中, R^3 是任选取代的芳基脂肪族基团或者任选取代的杂芳基(脂肪族基团), 其中所述芳基或者杂芳基取代基任选被进一步取代, 例如任选被 1 到 6 个取代基进一步取代, 所述取代基各自独立地可以是氨基、卤素、羟基、烷氧基、磺酰胺基团、卤代烷基、氰基、硝基、任选取代的环脂肪族基团或者任选取代的杂环脂肪族基团。

在一些实施方案中, R^3 是环脂肪族基团或杂环脂肪族基团, 所述基团各自任选用卤素、氨基、羟基、氧、烷氧基、烷基、磺酰胺基团取代。烷基取代基或者烷氧基取代基中的烷基部分可含有 1 至 12 个(例如 1 至 4 个或者 1 至 6 个)碳原子。

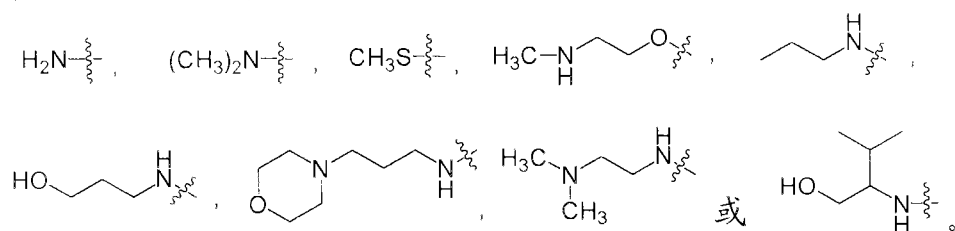
在一些实施方案中, n 是 0。

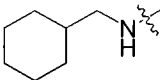
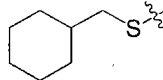
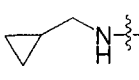
在一些实施方案中, X 是 S、O 或 N(R)。在仍然一些进一步的实施方案中, X 是 O 或 N(R)。

在一些实施方案中, R^3X -是

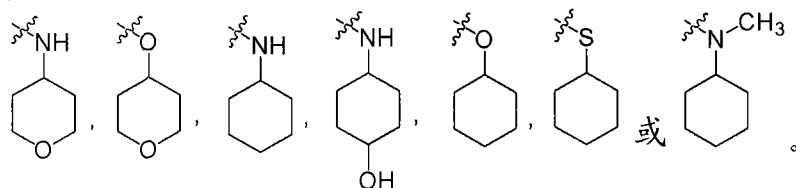


在其它实施方案中, R^3X 是



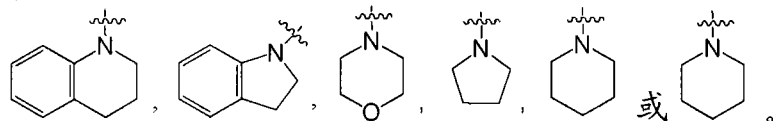
在一些实施方案中, R^3X -是 ,  或 。

在一些进一步的实施方案中, R^3X -是



在一些实施方案中, X 是 $N(R)$; 且 R 和 R^3 与它们所连接的氮原子一起形成任选取代的杂环脂肪族环或杂芳基环。

在一些进一步的实施方案中, R^3X -是

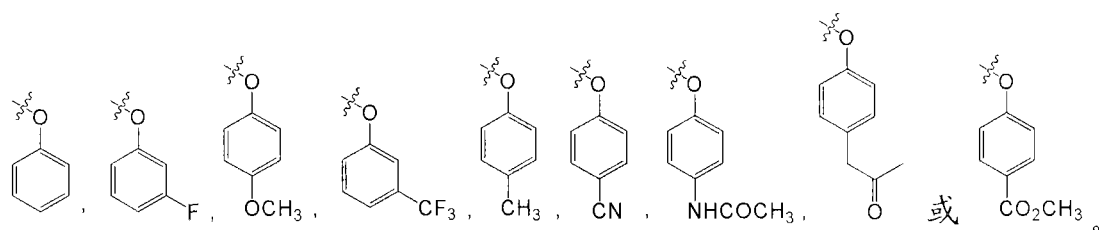


在一些实施方案中, R^3 是任选取代的芳基。

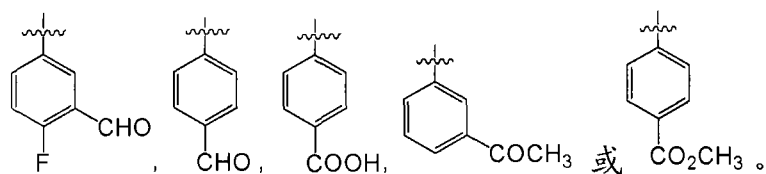
在一些进一步的实施方案中, R^2 是苯基或萘基, 这两个基团都被 1 至 3 个取代基取代, 所述取代基独立地选自卤素、氰基、硝基、羟基、烷氧基、烷氧基-烷氧基、卤代烷氧基、卤代烷基、烷基硫基、烷基、烯基、炔基、甲硅烷基烯基(silylalkenyl)、烷基羰基烷基和羧基。烷基取代基或者上述任选取代基中的烷基部分可含有 1 至 12(例如 1 至 6 或 1 至 4)个碳原子。

在一些进一步的实施方案中, R^3 是苯基, 所述苯基任选被氰基、卤素、卤代烷基、氨基、羟基、烷氧基、羧基(例如烷氧基羰基)、酰氨基、烷基、烷基羰基烷基、磺酰胺基团、环脂肪族基团或杂环脂肪族基团取代。上述任选取代基的数目可以是 1 个、2 个、3 个或 4 个。

在一些进一步的实施方案中, R^3X -是



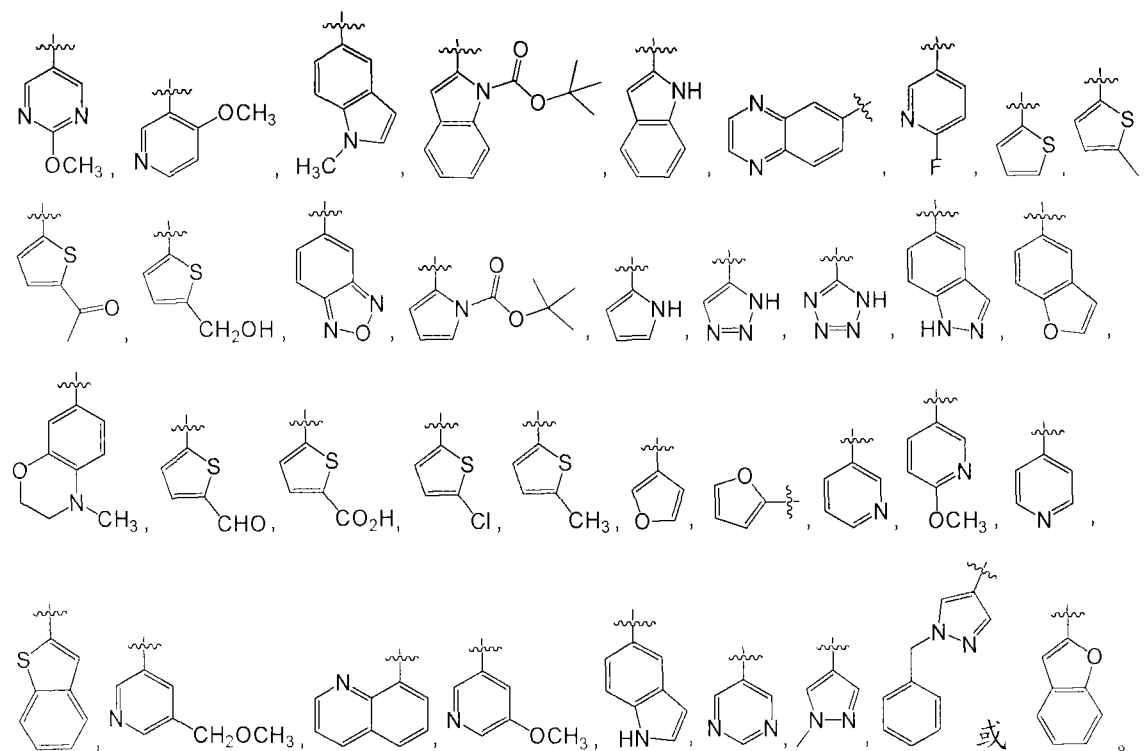
在仍然一些进一步的实施方案中, R^3X -是



在一些实施方案中，R²是任选取代的杂芳基。

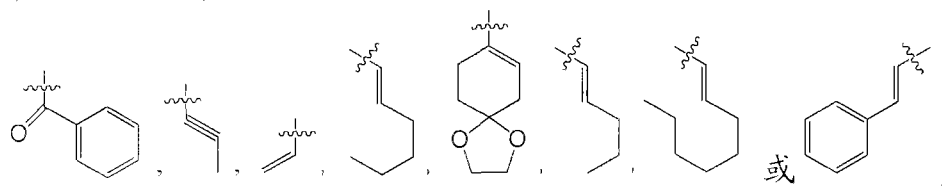
在一些进一步的实施方案中，R²是嘧啶基、吡啶基、吲哚基、噻吩基、喹喔啉基、苯并噁二唑基、吡咯基、三唑基、四唑基、吡唑基、苯并呋喃基、二氢苯并噁嗪基、呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基或吡唑基；所述基团各自任选被卤素、氰基、烷基、芳烷基、烷氧基、羧基(例如烷氧基羰基或羟基羰基)、酰基(例如烷基碳酰基或甲酰基(hydrocarbonyl))、羟基烷基或烷氧基烷基取代。

在仍然一些进一步的实施方案中， R^2 是



在一些实施方案中，R²是任选取代的烷基(例如(芳基羰基)烷基)、任选取代的烯基、任选取代的炔基(例如芳基丙炔基诸如苯基丙炔基)、任选取代的杂环烯基或任选取代的环烯基。

在一些进一步的实施方案中， R^2 是



在一些实施方案中, 式(I)的化合物是

N-(2-羟基乙基)-3-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;

N-(呋喃-2-基甲基)-3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;

N-((吡啶-2-基)甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(噻吩-2-基)-N-(噻吩-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(3-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;

3-(4-氨基苯基)-N-(噻吩-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

2-甲氧基-4-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;

2-(3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)-3-甲基丁-1-醇;

N-(2-甲氧基乙基)-3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(3-氨基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-((吡啶-2-基)甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(2-甲氧基乙基)-3-(喹啉-8-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;

N-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺;

4-((3-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)-苯磺酰胺;

4-((3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3,4,5-三甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

3-(3-(二甲基氨基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

(E)-3-(3-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸;

3-(3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;

N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-((3-(4-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;

4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
(E)-3-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸;
4-((3-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(6-(3,4,5-三甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-((3-(4-羟基-3-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛;
(E)-3-(3-(己-1-烯基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-((3-(3-甲酰基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(5-异丙基-2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
1-(3-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;
N-(2-甲氧基乙基)-3-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(吡啶-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-(二甲基氨基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-苯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(萘-1-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(2-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-(3-氨基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
3-(3-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
4-(6-(3-羟基丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

(E)-3-苯乙烯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙酸;
3-(2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(4-甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(3-(3,4-二甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
4-((3-(4-羟基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸;
3-(呋喃-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氯-4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,4-二甲基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-(3-(二甲基氨基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇;
(E)-3-(3-(己-1-烯基)苯基)-N-(3-甲氧基丙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(5-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

N-(4-甲氧基苯基)-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺;

3-(1H-吡啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-溴苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(2-甲氧基乙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(3,4,5-三甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
N-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基)-3-(6-甲氧基吡啶-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

4-(6-((苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;

(2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇;
3-(6-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(3-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-氨基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(呋喃-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
2-甲氧基-4-(6-(4-甲氧基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
3-(4-氨基苯基)-N-(4-甲氧基苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-苯氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(嘧啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸甲酯;
3-(2-氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(2-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-对甲苯基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(4-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,5-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
1-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮;
N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(噻吩-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-((3-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
4-((3-(1-苄基-1H-吡唑-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)甲基)苯磺酰胺;
3-(萘-2-基)-N-(2-(吡啶-3-基)乙基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(萘-2-基)-N-(吡啶-4-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(呋喃-2-基甲基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-((噻吩-2-基)甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
(R)-N-(3-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-苯基)乙酰胺;
N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;

(4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇;
4-(6-(环丙基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
(R)-4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
N-(呋喃-2-基甲基)-3-(4-苯氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(苯并呋喃-2-基)-N-(3-氯苄基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(4-氟苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
N-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基)-3-(4-(三氟甲氧基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
3-(6-(4-(4-甲基哌嗪-1-基)苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
2-甲氧基-4-(6-(丙基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚;
4-(6-(3,4-二氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(2,4-二甲基苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚;
4-(6-(3-氯苄基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(2-(二甲基氨基)乙基)苯甲酰胺;
N-(3-吗啉代丙基)-3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺;
N¹,N¹-二甲基-N³-(3-(萘-2-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)丙-1,3-二胺; 或
N-(3-(6-(呋喃-2-基甲基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺。

上面一般性描述的式(I)化合物或上面具体列出的特定化合物也在本发明的范围内。

在另一个方面, 本发明也涉及在对象中治疗 IRAK 反应性 (IRAK-responsive) 病症或失调的方法。所述方法包括给需要所述治疗的对象施用治疗有效量的上面描述或列出的一种化合物。

在一些实施方案中, 所述病症或失调是类风湿性关节炎、多发性硬化、败血症、骨关节炎、炎性肠病、骨质疏松症、重症肌无力、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、肌萎缩性侧索硬化、牛皮癣、心脏收缩障碍、I 型糖尿病、II 型糖尿病、家族性寒冷型自身炎症综合征、重度细菌感染、变应性疾病、癌症、牛皮癣、哮喘或移植物排斥。

在一些实施方案中,所述化合物通过口服、肠胃外或局部施用。

本发明进一步涉及在对象中治疗由 IRAK 或由 NF- κ B 介导的病症或失调的方法,所述方法包括给需要所述治疗的对象施用治疗有效量的上面描述的任意化合物。类似地,所述化合物可通过口服、肠胃外或局部施用。

本发明也涉及调节 IRAK 激酶的方法,所述方法包括用上面描述的或列出的一种化合物接触 IRAK 激酶或细胞。

在一些实施方案中,所述化合物抑制 IRAK 激酶。在一些其它实施方案中,所述化合物激活 IRAK 激酶。

本发明进一步涉及降低 NF- κ B 激活的方法,所述方法包括用上面描述的一种化合物接触细胞。

在一些其它实施方案中,所述化合物与第二种治疗剂组合施用。该第二种治疗剂的实例包括氨甲蝶呤、柳氮磺吡啶、COX-2 抑制剂、羧氯喹、环孢霉素 A、D-青霉胺、英夫利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)、金诺芬、金硫葡萄糖、柳氮磺吡啶、柳氮磺吡啶类似物、美沙拉嗪、皮质类固醇、皮质类固醇类似物、6-巯基嘌呤、环孢霉素 A、氨甲蝶呤合英夫利昔单抗(methotrexate and infliximab)、干扰素 β -1 β 、干扰素 β -1 α 、硫唑嘌呤、醋酸格拉默(glatiramer acetate)、糖皮质激素和环磷酰胺。

本发明进一步提供了药物组合物,这些药物组合物中的每种组合物含有上面描述的式(I)的化合物或者上面具体鉴定的化合物,并且提供了使用式(I)的化合物调节 IRAK 激酶功能以便治疗炎性、细胞增殖性和免疫相关病症或者疾病的方法,这些病症或者疾病与 IRAK 介导的信号转导相关,例如类风湿性关节炎、炎性肠病、多发性硬化、糖尿病、肥胖、变应性疾病、牛皮癣、哮喘、移植物排斥、癌症和败血症。

为了本发明的目的,依据元素周期表(Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Ed)确定了化学元素。而且,有机化学的一般原则由 Thomas Sorrell 在 Organic Chemistry, University Science Books, Sausalito(1999)中描述以及由 M.B. Smith 和 J. March 在 Advanced Organic Chemistry, 5th Ed., John Wiley & Sons, New York(2001)中描述,在此将它们的所有内容引入作为参考。

本文所使用的术语“调节”指以可测量的量增加或者降低例如活性。通过增加 IRAK 蛋白活性而调节 IRAK 蛋白功能的化合物被称作激动剂。通过

降低 IRAK 蛋白活性而调节 IRAK 蛋白功能的化合物被称作拮抗剂。

短语“治疗或者降低 IRAK 介导的疾病的严重性”指对直接由 IRAK 活性引起的疾病的治疗以及对不直接由 IRAK 活性引起的疾病的症状的缓解。

正如本文所描述，本发明的化合物可任选用一个或多个取代基取代，所述取代基例如为上面一般性描述的那些取代基或者本发明的特定类别、亚类和具体情况所例证的那些取代基。

正如本文所用，术语“脂肪族基团”包括烷基、烯基和炔基，所述烷基、烯基和炔基各自如下面阐明的那样任选被取代。除非另外说明，术语“脂肪族基团”包括支链基团(例如叔烷基诸如叔丁基)和直链脂族链(例如正烷基基团、正烯基基团或正炔基基团)。直链脂族链的结构为 $-(CH_2)_v-$ ，其中 v 可以是任意整数，例如 1 至 12(诸如 1 至 4 或 1 至 6)。支链脂族链是用一个或多个脂族基团取代的直链脂族链。支链脂族链的结构为 $-[CQQ']_v-$ ，其中 Q 和 Q' 中至少一个是脂肪族基团，且 v 可以是任意的整数，例如 1 至 12(诸如 1 至 4 或 1 至 6)。

正如本文所用，“烷基”基团指含有 1 至 8 个(例如 1 至 4 个或 1 至 6 个)碳原子的饱和脂肪族烃基团。烷基基团可以是直链或支链的。烷基基团的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、正戊基、正庚基和 2-乙基己基。烷基基团可以用一个或多个取代基取代(即任选取代)，所述取代基例如是卤素；环脂肪族基团(例如环烷基或环烯基)；杂环脂肪族基团(例如杂环烷基或杂环烯基)；芳基；杂芳基；烷氧基；芳酰基；杂芳酰基；酰基(例如(脂肪族基)羰基、(环脂肪族基)羰基或(杂环脂肪族基)羰基)；硝基；氰基；酰氨基(例如(环烷基烷基)酰氨基、芳基酰胺、芳烷基酰氨基、(杂环烷基)酰氨基、(杂环烷基烷基)酰氨基、杂芳基酰氨基、杂芳基烷基酰氨基、烷基酰氨基、环烷基酰氨基、杂环烷基酰氨基、芳基酰氨基或杂芳基酰氨基)；氨基(例如脂肪族基氨基、环脂肪族基氨基或杂环脂肪族基氨基)；肟基团(oxime)；磺酰基(例如脂肪族基 $-S(O)_2-$)；亚磺酰基；硫基；亚磺酰氧基；脲基团；硫脲基团；磺酰胺基团；硫酰胺基团；氧代(从而形成羰基基团即 $-CO-$)；羧基；氨甲酰基；环脂肪族基氧基；杂环脂肪族基氧基；芳基氧基；杂芳基氧基；芳烷基氧基；杂芳烷基氧基；烷氧基羰基；烷基羰基氧基；或羟基。没有限制地，取代的烷基的实例包括羧基烷基(例如 $HO-C(O)-$ 烷基、烷氧基羰基烷基和烷基羰基氧基

烷基); 氰基烷基; 羟基烷基; 烷氧基烷基; 酰基烷基; 芳烷基; (烷氧基芳基)烷基; (磺酰基氨基)烷基(例如烷基-S(O)₂-氨基烷基); 氨基烷基; 酰氨基烷基; (环脂肪族基)烷基; 甲硅烷基(例如三烷基甲硅烷基); 和卤代烷基。

正如本文所用,“烯基”基团指脂肪族的碳基团,其含有2至8(例如2至4或2至6)个碳原子和至少一个双键。像烷基基团那样,烯基基团可以是直链或支链的。烯基基团的实例包括但不限于烯丙基、异戊二烯基、2-丁烯基和2-己烯基。烯基基团可任选被一个或多个取代基取代,所述取代基例如是卤素;环脂肪族基团(例如环烷基或环烯基);杂环脂肪族基团(例如杂环烷基或杂环烯基);芳基;杂芳基;烷氧基;芳酰基;杂芳酰基;酰基(例如(脂肪族基)羰基、(环脂肪族基)羰基或(杂环脂肪族基)羰基);硝基;氰基;酰氨基(例如(环烷基烷基)酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(杂环烷基)酰氨基、(杂环烷基烷基)酰氨基、杂芳基酰氨基、杂芳基烷基酰氨基、烷基氨基羰基、环烷基氨基羰基、杂环烷基氨基羰基、芳基氨基羰基或杂芳基氨基羰基);氨基(例如脂肪族基氨基、环脂肪族基氨基、杂环脂肪族基氨基或脂肪族基磺酰基氨基);肟基团;磺酰基(例如烷基-S(O)₂-、环脂肪族基-S(O)₂-或芳基-S(O)₂-);亚磺酰基;硫基;亚磺酰氧基;脲基团;硫脲基团;磺酰胺基团;硫酰胺基团;氧代;羧基;氨基甲酰基;环脂肪族基氧基;杂环脂肪族基氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;芳烷基氧基;杂芳烷基氧基;烷氧基羰基;烷基羰基氧基;或羟基。没有限制地,取代的烯基的一些实例包括氰基烯基、烷氧基烯基、酰基烯基、羟基烯基、芳烯基、(烷氧基芳基)烯基、(磺酰基氨基)烯基(例如(烷基-S(O)₂-氨基烯基)、氨基烯基、酰氨基烯基、(环脂肪族基)烯基和卤代烯基。

正如本文所用,“炔基”基团指含有2-8(例如2至6或2至4)个碳原子且具有至少一个三键的脂肪族碳基团。炔基基团可以是直链或支链的。炔基基团的实例包括但不限于炔丙基和丁炔基。炔基基团可任选用一个或多个取代基取代,所述取代基例如是芳酰基;杂芳酰基;烷氧基;环烷基氧基;杂环烷基氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;芳烷基氧基;硝基;羧基;氰基;卤素;羟基;磺基;巯基;硫基(例如脂肪族基-S-或环脂肪族基-S-);亚磺酰基(例如脂肪族基-S(O)-或环脂肪族基-S(O)-);磺酰基(例如脂肪族基-S(O)₂-、脂肪族基氨基-S(O)₂-或环脂肪族基-S(O)₂-);酰氨基(例如烷基酰氨基、烷基酰氨基、环烷基酰氨基、杂环烷基酰氨基、环烷基酰氨基、芳基

酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(杂环烷基)酰氨基、(环烷基烷基)酰氨基、杂芳基烷基酰氨基、杂芳基酰氨基或杂芳基酰氨基); 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 烷氧基羰基; 烷基羰基氧基; 环脂肪族基团; 杂环脂肪族基团; 芳基; 杂芳基; 酰基(例如(环脂肪族基)羰基或(杂环脂肪族基)羰基); 氨基(例如脂肪族基氨基); 亚磺酰氧基; 氧代; 氨甲酰基; (环脂肪族基)氧基; (杂环脂肪族基)氧基; 或(杂芳基)烷氧基。

正如本文所用, 术语“酰氨基”包括“氨基羰基”和“羰基氨基”。当单独使用或者与另一个基团联合使用时, 这些术语中的每个当在末尾使用时指酰氨基基团, 例如 $-N(R^X)-C(O)-R^Y$ 或 $-C(O)-N(R^X)_2$; 或当在内部使用时指 $-C(O)-N(R^X)-$ 或 $-N(R^X)-C(O)-$, 其中 R^X 和 R^Y 是下面定义的。酰氨基基团的实例包括烷基酰氨基(例如烷基羰基氨基或烷基氨基羰基)、(杂环脂肪族基)酰氨基、(杂芳基烷基)酰氨基、(杂芳基)酰氨基、(杂环烷基)烷基酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(环烷基)烷基酰氨基和环烷基酰氨基。

正如本文所用, “氨基”基团指 $-N(R^X)(R^Y)$, 其中 R^X 和 R^Y 各自独立地是氢(或者下文有时为“H”)、烷基、环脂肪族基团、(环脂肪族基)脂肪族基团、芳基、芳基脂肪族基团、杂环脂肪族基团、(杂环脂肪族基)脂肪族基团、杂芳基、羧基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、(脂肪族基)羰基、(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基团)脂肪族基团)羰基、芳基羰基、(芳基脂肪族基团)羰基、(杂环脂肪族基团)羰基、((杂环脂肪族基团)脂肪族基团)羰基、(杂芳基)羰基或(杂芳基脂肪族基团)羰基, 这些中的每个在本文中被定义以及任选被取代。氨基基团的实例包括烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基和二芳基氨基。当术语“氨基”不是末端基团(例如烷基羰基氨基)时, 术语“氨基”用 $-N(R^X)-$ 表示。 R^X 具有与上面描述的意思相同的意思。

正如本文所用, “芳基”基团, 单独使用或者作为更大部分的一部分来使用, 例如在“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳基氧基烷基”中使用, 是指单环的环体系(例如苯基); 二环的环体系(例如茛基、萘基、四氢萘基或四氢茛基); 以及三环的环体系(例如茛基、四氢茛基、四氢蒽基或蒽基), 其中单环体系是芳香性的, 或二环体系中的至少一个环或三环体系中的至少一个环是芳香性的。二环和三环基团包括苯稠合的 2-或 3 元碳环。例如, 苯稠合的基团包括与两个或多个 C_{4-8} 碳环部分稠合的苯基。芳基任选用一个或多个取代基取代, 所述取代基包括脂肪族基团(例如烷基、烯基或炔基); 环脂肪族基

团; (环脂肪族基团)脂肪族基团; 杂环脂肪族基团; (杂环脂肪族基团)脂肪族基团; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂肪族基团)氧基; (杂环脂肪族基团)氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳基脂肪族基团)氧基; (杂芳基脂肪族基团)氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 氧代(在苯稠合二环或三环芳基的非芳族碳环上); 硝基; 羧基; 酰氨基; 酰基(例如脂肪族基羰基、(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂肪族基)羰基、(芳基脂肪族基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂肪族基)羰基或(杂芳基脂肪族基)羰基); 磺酰基(例如脂肪族基团-S(O)₂-或氨基-S(O)₂-); 亚磺酰基(例如脂肪族基团-S(O)-或环脂肪族基团-S(O)-); 硫基(例如脂肪族基-S-); 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 亚磺酰氧基; 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 或氨甲酰基。可选地, 芳基可以不被取代。

取代的芳基的非限定性实例包括卤代芳基(例如单卤代、二卤代(例如对、间-二卤代芳基)和三卤代芳基); (羧基)芳基(例如(烷氧基羰基)芳基、((芳烷基)羰基氧基)芳基和(烷氧基羰基)芳基); (酰氨基)芳基(例如(氨基羰基)芳基、(((烷基氨基)烷基)氨基羰基)芳基、(烷基羰基)氨基芳基、(芳基氨基羰基)芳基和(((杂芳基)氨基)羰基)芳基); 氨基芳基(例如((烷基磺酰基)氨基)芳基或((二烷基)氨基)芳基); (氰基烷基)芳基; (烷氧基)芳基; (磺酰胺基团)芳基(例如(氨基磺酰基)芳基); (烷基磺酰基)芳基; (氰基)芳基; (羟基烷基)芳基; ((烷氧基)烷基)芳基; (羟基)芳基、((羧基)烷基)芳基; (((二烷基)氨基)烷基)芳基; (硝基烷基)芳基; (((烷基磺酰基)氨基)烷基)芳基; ((杂环脂肪族基)羰基)芳基; ((烷基磺酰基)烷基)芳基; (氰基烷基)芳基; (羟基烷基)芳基; (烷基羰基)芳基; 烷基芳基; (三卤代烷基)芳基; 对-氨基-间-(烷氧基羰基)芳基; 对-氨基-间-氰基芳基; 对-卤素-间-氨基芳基; 和间-(杂环脂肪族基)-邻-(烷基)芳基。

正如本文所用, “芳基脂肪族基”, 例如“芳烷基”基团, 指脂肪族的基团(例如 C₁₋₄ 烷基基团), 该脂肪族的基团被芳基基团取代。“脂肪族基团”、“烷基”和“芳基”是本文所定义的。芳基脂肪族基例如芳烷基基团的实例是苄基。

正如本文所用, “芳烷基”基团指烷基基团(例如 C₁₋₄ 烷基基团), 该烷基基团被芳基基团取代。“烷基”和“芳基”已经在上面被定义。芳烷基基团的实例是苄基。芳烷基任选被一个或多个取代基取代。所述一个或多个取代基各自独立地可以是例如脂肪族基团(例如烷基、烯基或炔基, 包括羧基烷基、

羟基烷基或卤代烷基诸如三氟甲基); 环脂肪族基团(例如环烷基或环烯基); (环烷基)烷基; 杂环烷基; (杂环烷基)烷基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; 环烷基氧基; 杂环烷基氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; 芳烷基氧基; 杂芳基烷基氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 硝基; 羧基; 烷氧基羰基; 烷基羰基氧基; 酰氨基(例如烷基酰氨基、环烷基酰氨基、(环烷基烷基)酰氨基、芳基酰氨基、芳烷基酰氨基、(杂环烷基)酰氨基、(杂环烷基烷基)酰氨基、杂芳基酰氨基或杂芳基烷基酰氨基); 氰基; 卤素; 羟基; 酰基; 巯基; 烷基巯基; 亚磺酰氧基; 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 氧代; 或氮甲酰基。

正如本文所用, “二环体系”包括形成二环的 8 至 12(例如 9、10 或 11)元结构, 其中两个环共有至少一个原子(例如共有 2 个原子)。二环体系包括二环脂肪族基团(例如二环烷基或二环烯基)、二环杂脂肪族基团、二环芳基和二环杂芳基。

正如本文所用, “环脂肪族基”基团包括“环烷基”基团和“环烯基”基团, 这些基团中的每个基团如下面所阐述任选被取代。

正如本文所用, “环烷基”基团指饱和的 3 至 10(例如 5 至 10 个)个碳原子的碳环单环或碳环二环(稠合或桥接)。环烷基基团的实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、金刚烷基、降茛烷基、立方烷基、八氢-茛基、十氢-萘基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.3.2.]癸基、二环[2.2.2]辛基、金刚烷基、氮杂环烷基或((氨基羰基)环烷基)环烷基。正如本文所用, “环烯基”基团指具有一个或多个双键的 3-10(例如 4-8)个碳原子的非芳香性碳环。环烯基基团的实例包括环环戊基、1,4-环己-二-烯基、环庚烯基、环辛烯基、六氢-茛基、八氢-萘基、环己烯基、环戊烯基、二环[2.2.2]辛烯基或二环[3.3.1]壬烯基。环烷基或环烯基可任选被一个或多个取代基取代, 所述取代基例如是脂肪族基团(例如烷基、烯基或炔基); 环脂肪族基团; (环脂肪族基)脂肪族基团; 杂环脂肪族基团; (杂环脂肪族基)脂肪族基团; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂肪族基)氧基; (杂环脂肪族基)氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳基脂肪族基)氧基; (杂芳基脂肪族基)氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 酰氨基(例如(脂肪族基)羰基氨基、(环脂肪族基)羰基氨基、((环脂肪族基)脂肪族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳基脂肪族基)羰基氨基、(杂环脂肪族基)羰基氨基、((杂环脂肪族基)脂肪

族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳基脂肪族基)羰基氨基); 硝基; 羧基(例如 HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基); 酰基(例如(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂肪族基)羰基、(芳基脂肪族基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂肪族基)羰基或(杂芳基脂肪族基)羰基); 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 磺酰基(例如烷基-S(O)₂-和芳基-S(O)₂-); 亚磺酰基(例如烷基-S(O)-); 硫基(例如烷基-S-); 亚磺酰氧基; 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 氧代; 或氮甲酰基。

正如本文所用,“环部分”包括环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基或者杂芳基,其中的每个在前面已经被定义。

正如本文所用,术语“杂环脂肪族基”包括杂环烷基基团和杂环烯基基团,其中的每个如下面所述任选被取代。

正如本文所用,“杂环烷基”基团指 3-10 元的单环或二环(稠合或桥接)(例如 5 至 10 元的单环或二环)的饱和环结构,其中环原子中的一个或多个是杂原子(例如 N、O、S 或它们的组合)。杂环烷基基团的实例包括哌啶基、哌嗪基、四氢吡喃基、四氢呋喃基、1,4-二氧杂环戊基、1,4-二硫杂环己基、1,3-二氧杂环戊基、噁唑烷基、异噁唑烷基、吗啉基、硫吗啉基、八氢苯并呋喃基、八氢色烯基、八氢硫色烯基、八氢吲哚基、八氢吡啶基、十氢喹啉基、八氢苯并[b]噻吩基、2-氧杂-二环[2.2.2]辛基、1-氮杂-二环[2.2.2]辛基、3-氮杂-二环[3.2.1]辛基和 2,6-二氧杂-三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。单环的杂环烷基基团可与苯基部分进行稠合,形成例如四氢异喹啉。

正如本文所用,“杂环烯基”基团指具有一个或多个双键的单环或二环(例如 5 至 10 元单环或二环)的非芳香性环结构,其中环原子中的一个或多个是杂原子(例如 N、O 或 S)。单环和二环杂脂肪族基团是根据标准化学命名方法编号的。

杂环烷基或杂环烯基基团可任选用一个或多个取代基取代,所述取代基例如是脂肪族基团(例如烷基、烯基或炔基); 环脂肪族基团; (环脂肪族基)脂肪族基团; 杂环脂肪族基团; (杂环脂肪族基)脂肪族基团; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; (环脂肪族基)氧基; (杂环脂肪族基)氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; (芳基脂肪族基)氧基; (杂芳基脂肪族基)氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 氨基; 酰氨基(例如(脂肪族基)羰基氨基、(环脂肪族基)羰基氨基、((环脂肪族基)脂肪族基)羰基氨基、(芳基)羰基氨基、(芳基脂肪族基)羰基氨基、(杂

环脂肪族基)羰基氨基、((杂环脂肪族基)脂肪族基)羰基氨基、(杂芳基)羰基氨基或(杂芳基脂肪族基)羰基氨基); 硝基; 羧基(例如 HOOC-、烷氧基羰基或烷基羰基氧基); 酰基(例如(环脂肪族基)羰基、((环脂肪族基)脂肪族基)羰基、(芳基脂肪族基)羰基、(杂环脂肪族基)羰基、((杂环脂肪族基)脂肪族基)羰基或(杂芳基脂肪族基)羰基); 硝基; 氰基; 卤素; 羟基; 巯基; 磺酰基(例如烷基磺酰基或芳基磺酰基); 亚磺酰基(例如烷基亚磺酰基); 硫基(例如烷基硫基); 亚磺酰氧基; 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 氧代; 或氨甲酰基。

正如本文所用,“杂芳基”基团指具有 4-15 个环原子的单环、二环或三环体系,其中至少一个环原子是杂原子(例如 N、O、S 或它们的组合),其中单环体系是具有芳香性的,或者二环或三环体系中的至少一个环是具有芳香性的。杂芳基基团包括具有 2 至 3 个环的苯稠合环体系。例如,苯稠合的基团包括与一个或两个 4 至 8 元杂环脂肪族部分稠合的苯,所述杂环脂肪族部分例如是吲哚基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基或异喹啉基。杂芳基的一些实例是氮杂环丁烷基、吡啶基、1H-吡唑基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、噻唑基、噁唑基、咪唑基、四唑基、苯并呋喃基、异喹啉基、苯并噻唑基、咕吨基、硫咕吨基、吩噻嗪基、二氢吲哚基、苯并[1,3]二氧杂环戊烯基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、噌啉基、喹啉基、喹唑啉基、噌啉基、二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、异喹啉、4H-喹啉基、苯并 1,2,5-噻二唑基和 1,8-萘啶基。

没有限制地,单环杂芳基的实例包括呋喃基、噻吩基、2H-吡咯基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、1,3,4-噻二唑基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡唑基、吡嗪基和 1,3,5-三唑基。单环杂芳基是根据标准化学命名方法编号的。

没有限制地,二环杂芳基的实例包括吲哚基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、二氢吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、喹啉基、异喹啉基、吲哚基、异吲哚基、吲哚基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基、吡唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、嘌呤基、4H-喹啉基、喹啉基、异喹啉基、噌啉基、二氮杂萘基、喹唑啉基、喹喔啉基、1,8-萘啶基和蝶啶基。二环杂芳基是根据标准化学命名方法编号的。

杂芳基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基例如是脂肪族基团(例如烷基、烯基或炔基);环脂肪族基团;(环脂肪族基)脂肪族基团;杂环脂肪族基团;(杂环脂肪族基)脂肪族基团;芳基;杂芳基;烷氧基;(环脂肪族基)氧基;(杂环脂肪族基)氧基;芳基氧基;杂芳基氧基;(芳基脂肪族基)氧基;(杂芳基脂肪族基)氧基;芳酰基;杂芳酰基;氨基;氧代(在二环或者三环杂芳基的非芳香性碳环或者杂环上);羧基;酰氨基;酰基(例如脂肪族基羰基;(环脂肪族基)羰基;((环脂肪族基)脂肪族基)羰基;(芳基脂肪族基)羰基;(杂环脂肪族基)羰基;((杂环脂肪族基)脂肪族基)羰基;或(杂芳基脂肪族基)羰基);磺酰基(例如脂肪族基-S(O)₂-或氨基-S(O)₂-);亚磺酰基(例如脂肪族基-S(O)-);巯基(例如脂肪族基-S-);硝基;氰基;卤素;羟基;巯基;亚磺酰氧基;脲基团;硫脲基团;磺酰胺基团;硫酰胺基团;或氮甲酰基。可选择地,杂芳基可以是未取代的。

取代的杂芳基的非限定性实例包括(卤代)杂芳基(例如单-(卤代)杂芳基和二-(卤代)杂芳基);(羧基)杂芳基(例如(烷氧基羰基)杂芳基);氰基杂芳基;氨基杂芳基(例如((烷基磺酰基)氨基)杂芳基和((二烷基)氨基)杂芳基);(酰氨基)杂芳基(例如氨基羰基杂芳基、((烷基羰基)氨基)杂芳基、(((烷基)氨基)烷基)氨基羰基)杂芳基、(((杂芳基)氨基)羰基)杂芳基、((杂环脂肪族基)羰基)杂芳基和((烷基羰基)氨基)杂芳基);(氰基烷基)杂芳基;(烷氧基)杂芳基;(磺酰胺基团)杂芳基(例如(氨基磺酰基)杂芳基);(磺酰基)杂芳基(例如(烷基磺酰基)杂芳基);(羟基烷基)杂芳基;(烷氧基烷基)杂芳基;(羟基)杂芳基;((羧基)烷基)杂芳基;(((二烷基)氨基)烷基)杂芳基;(杂环脂肪族基)杂芳基;(环脂肪族基)杂芳基;(硝基烷基)杂芳基;(((烷基磺酰基)氨基)烷基)杂芳基;((烷基磺酰基)烷基)杂芳基;(氰基烷基)杂芳基;(酰基)杂芳基(例如(烷基羰基)杂芳基);(烷基)杂芳基和(卤代烷基)杂芳基(例如三卤代烷基杂芳基)。

正如本文所用,“杂芳基脂肪族基”基团(例如杂芳基烷基基团)是指脂肪族的基团(例如 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 烯基基团),该脂肪族的基团被杂芳基基团取代。“脂肪族基”、“烷基”和“杂芳基”已经在上面被定义。

正如本文所用,“杂芳基烷基”基团指烷基基团(例如 C₁₋₄ 烷基或 C₂₋₆ 烯基基团),该烷基基团被杂芳基基团取代。“烷基”和“杂芳基”已经在上面被定义。杂芳基烷基任选被一个或多个取代基取代,所述取代基例如是烷基(例如羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基诸如三氟甲基);烯基;炔基;环烷基;(环

烷基)烷基; 杂环烷基; (杂环烷基)烷基; 芳基; 杂芳基; 烷氧基; 环烷基氧基; 杂环烷基氧基; 芳基氧基; 杂芳基氧基; 芳烷基氧基; 杂芳基烷基氧基; 芳酰基; 杂芳酰基; 硝基; 羧基; 烷氧基羰基; 烷基羰基氧基; 氨基羰基; 烷基羰基氨基; 环烷基羰基氨基; (环烷基烷基)羰基氨基; 芳基羰基氨基; 芳烷基羰基氨基; (杂环烷基)羰基氨基; (杂环烷基烷基)羰基氨基; 杂芳基羰基氨基; 杂芳基烷基羰基氨基; 氰基; 卤素; 羟基; 酰基; 巯基; 烷基硫基; 亚磺酰氧基; 脲基团; 硫脲基团; 磺酰胺基团; 硫酰胺基团; 氧代; 或氮甲酰基。

正如本文所用,“酰基”基团指甲酰基基团或 $R^X-C(O)-$ (例如烷基- $C(O)-$), 也称为“烷基羰基”), 其中 R^X 和“烷基”已经在前面被定义。乙酰基和新戊酰基是酰基基团的例子。

正如本文所用,“芳酰基”或者“杂芳酰基”基团指芳基- $C(O)-$ 或者杂芳基- $C(O)-$ 。芳酰基的芳基部分和杂芳酰基的杂芳基部分如前面所定义的那样任选被取代。

正如本文所用,“烷氧基”基团指烷基-O-基团, 其中“烷基”已经在前文被定义。

正如本文所用,“氮甲酰基”基团指具有下述结构的基团:
 $-O-C(O)-N(R^X)(R^Y)$ 或者 $-N(R^X)-C(O)-O-R^Z$, 其中 R^X 和 R^Y 是如上所定义的, 且 R^Z 可以是脂肪族基团、芳基、芳基脂肪族基团、杂环脂肪族基团、杂芳基或者杂芳基脂肪族基团。

正如本文所用,“羧基”基团当被用作末端基团时指- $C(O)OH$ 、 $-C(O)OR^X$ 、 $-O-C(O)H$ 或 $-O-C(O)R^X$; 或者当被用作内部基团时指- $O-C(O)-$ 或者- $C(O)-O-$ 。

正如本文所用,“卤代脂肪族基”基团指脂肪族的基团, 所述脂肪族的基团被 1 到 3 个卤素原子取代。举例而言, 术语卤代烷基包括基团- CF_3 。

正如本文所用,“巯基”基团指-SH。

正如本文所用,“磺基”基团当被用在末端时指- $S(O)_2-OH$ 或者- $S(O)_2-OR^X$ 。

正如本文所用,“硫酰氨基”基团当被用在末端时指结构- $N(R^X)-S(O)_2-N(R^Y)(R^Z)$; 以及当被用在内部时指- $N(R^X)-S(O)_2-N(R^Y)-$, 其中 R^X 、 R^Y 和 R^Z 已经在上面被定义。

正如本文所用,“磺酰胺基团”基团当被用于末端时指结构 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^x)(\text{R}^y)$ 或者 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^z$;或者当被用在内部时指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{N}(\text{R}^x)-$ 或者 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{S}(\text{O})_2-$,其中 R^x 、 R^y 和 R^z 在上面被定义。

正如本文所用,“硫基”基团当被用在末端时指 $-\text{S}-\text{R}^x$;以及当被用在内部时指 $-\text{S}-$,其中 R^x 已经在上面被定义。硫基的例子包括脂肪族基 $-\text{S}-$ 、环脂肪族基 $-\text{S}-$ 、芳基 $-\text{S}-$ 或者类似基团。

正如本文所用,“亚磺酰基”基团当被用在末端时指 $-\text{S}(\text{O})-\text{R}^x$;以及当被用在内部时指 $-\text{S}(\text{O})-$,其中 R^x 已经在上面被定义。示例性的亚磺酰基基团包括脂肪族基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、芳基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、(环脂肪族基(脂肪族基)) $-\text{S}(\text{O})-$ 、环烷基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、杂环脂肪族基 $-\text{S}(\text{O})-$ 、杂芳基 $-\text{S}(\text{O})-$ 或者类似基团。

正如本文所用,“磺酰基”基团当被用在末端时指 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{R}^x$;以及当被用在内部时指 $-\text{S}(\text{O})_2-$,其中 R^x 已经在上面被定义。示例性的磺酰基基团包括脂肪族基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、芳基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、(环脂肪族基(脂肪族基)) $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、环脂肪族基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、杂环脂肪族基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、杂芳基 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、(环脂肪族基(酰氨基(脂肪族基))) $-\text{S}(\text{O})_2-$ 或者类似基团。

正如本文所用,“亚磺酰氧基”基团当被用在末端时指 $-\text{O}-\text{SO}-\text{R}^x$ 或者 $-\text{SO}-\text{O}-\text{R}^x$;以及当被用在内部时指 $-\text{O}-\text{S}(\text{O})-$ 或者 $-\text{S}(\text{O})-\text{O}-$,其中 R^x 已经在上面被定义。

正如本文所用,“卤素”或者“卤代”基团指氟、氯、溴或者碘。

正如本文所用,“烷氧基羰基”(其由术语羧基所覆盖),单独使用或者与其它基团组合使用,是指例如烷基 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-$ 那样的基团。

正如本文所用,“烷氧基烷基”是指例如烷基 $-\text{O}-$ 烷基-那样的烷基基团,其中烷基已经在上面被定义。

正如本文所用,“羰基”是指 $-\text{C}(\text{O})-$ 。

正如本文所用,“氧代”是指 $=\text{O}$ 。

正如本文所用,“氨基烷基”是指结构 $(\text{R}^x)_2\text{N}-$ 烷基-。

正如本文所用,“氰基烷基”是指结构 $(\text{NC})-$ 烷基-。

正如本文所用,当被用在末端时,“脲基团”基团指结构 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^y)(\text{R}^z)$,并且“硫脲基团”基团指结构 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^y)(\text{R}^z)$;以及当被用在内部时,“脲基团”基团指 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{CO}-\text{N}(\text{R}^y)-$,并且“硫脲基团”基团指 $-\text{N}(\text{R}^x)-\text{CS}-\text{N}(\text{R}^y)-$,其中 R^x 、 R^y 和 R^z 已经在上面被定义。

正如本文所用,“胍基团”基团指 $\text{-N}=\text{C}(\text{N}(\text{R}^{\text{X}})(\text{R}^{\text{Y}}))(\text{N}(\text{R}^{\text{X}})(\text{R}^{\text{Y}}))$ 或者 $\text{-N}(\text{R}^{\text{X}})=\text{C}(\text{N}(\text{R}^{\text{X}})(\text{R}^{\text{Y}}))(\text{N}(\text{R}^{\text{X}})(\text{R}^{\text{Y}}))$,其中 R^{X} 和 R^{Y} 已经在上面被定义。

正如本文所用,术语“脒基”是指结构 $\text{-C}(=\text{NR}^{\text{X}})(\text{N}(\text{R}^{\text{X}})(\text{R}^{\text{Y}}))$,其中 R^{X} 和 R^{Y} 已经在上面被定义。

总体上,术语“邻位的”是指取代基在基团上位置,所述基团包括两个或者多个碳原子,其中所述取代基与相邻的碳原子相连。

总体上,术语“偕位的(geminal)”是指取代基在基团上位置,所述基团包括两个或者多个碳原子,其中所述取代基与同一个碳原子相连。

术语“在末端”和“在内部”指基团在取代基中的位置。当基团存在于取代基的末端而没有进一步与其余化学结构结合时,该基团是末端的。羧基烷基,即 $\text{R}^{\text{X}}\text{O}(\text{O})\text{C-烷基-}$,是在末端使用的羧基基团的例子。当基团存在于取代基的中间至取代基的末端并且与其余化学结构结合时,该基团是内部的。烷基羧基(例如烷基 $\text{-C}(\text{O})\text{O-}$ 或烷基 $\text{-OC}(\text{O})\text{-}$)和烷基羧基芳基(例如烷基 $\text{-C}(\text{O})\text{O-芳基-}$ 或烷基 $\text{-O}(\text{CO})\text{-芳基-}$)是在内部使用的羧基基团的实例。

正如本文所用,术语“环基团”包括单环、二环和三环体系,并且环基团包括环脂肪族基、杂环脂肪族基、芳基或杂芳基,其中的每个在上文已经被定义。

正如本文所用,术语“桥接的二环体系”是指二环的杂环脂肪族环体系或者二环的环脂肪族环体系,其中所述两个环具有至少两个共有原子。桥接的二环体系的实例包括但不限于金刚烷基、降莰烷基、二环[3.2.1]辛基、二环[2.2.2]辛基、二环[3.3.1]壬基、二环[3.2.3]壬基、2-氧杂二环[2.2.2]辛基、1-氮杂二环[2.2.2]辛基、3-氮杂二环[3.2.1]辛基和2,6-二氧杂三环[3.3.1.0^{3,7}]壬基。桥接的二环体系可任选用一个或多个取代基取代,所述取代基例如是烷基(包括羧基烷基、羟基烷基和卤代烷基诸如三氟甲基)、烯基、炔基、环烷基、(环烷基)烷基、杂环烷基、(杂环烷基)烷基、芳基、杂芳基、烷氧基、环烷基氧基、杂环烷基氧基、芳基氧基、杂芳基氧基、芳烷基氧基、杂芳基烷基氧基、芳酰基、杂芳酰基、硝基、羧基、烷氧基羰基、烷基羰基氧基、氨基羰基、烷基羰基氨基、环烷基羰基氨基、(环烷基烷基)羰基氨基、芳基羰基氨基、芳烷基羰基氨基、(杂环烷基)羰基氨基、(杂环烷基烷基)羰基氨基、杂芳基羰基氨基、杂芳基烷基羰基氨基、氰基、卤素、羟基、酰基、巯基、烷基硫基、亚磺酰氧基、脒基团、硫脒基团、磺酰胺基团、

硫酰胺基团、氧代或氨基甲酰基。

短语“任选取代”与短语“取代或未取代”可交换使用。正如本文所描述，本发明的化合物可任选被一个或多个取代基取代，例如像上面总体描述的那样，或者像本发明的特定类别、亚类和具体情况所例证的那样。正如本文所描述，本申请式(I)所包含的变量 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 以及其它变量涵盖具体的基团，例如烷基和芳基。除非另外说明，用于本申请所包含的变量 R_1 、 R_2 、 R_3 和 R_4 以及其它变量的每个特定基团可任选用本申请描述的一个或多个取代基取代。特定基团的每个取代基任选进一步被卤素、氰基、氧代、烷氧基、羰基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基中的一个至三个取代。举例而言，烷基基团可以用烷基硫基取代，并且所述烷基硫基可任选用卤素、氰基、氧代、烷氧基、羰基、氨基、硝基、芳基、卤代烷基和烷基中的一个至三个取代。作为额外的例子，(环烷基)羰基氨基的环烷基部分可任选用卤素、氰基、烷氧基、羰基、硝基、卤代烷基和烷基中的一个至三个取代。当两个烷氧基基团与同一个原子结合或与相邻的原子结合时，这两个烷氧基基团可与它们所结合的原子一起形成环。

总体上，术语“取代”，无论之前有无术语“任选”，是指用特定取代基的自由基代替给定结构中的氢自由基。上面在定义中以及下面在化合物描述及其实例中对特定取代基进行了描述。除非另外说明，任选被取代的基团可在该基团的每个可取代位置上具有取代基，并且当任何给定结构中的不止一个位置可被选自特定组的不止一个取代基取代时，每个位置上的取代基可相同或者不同。环取代基例如杂环烷基可以与另一个环例如环烷基结合，形成螺-二环体系，例如两个环共享一个共有原子。本技术领域的普通技术人员应该意识到，本发明可预想到的取代基的组合是导致形成稳定的或化学上可行的化合物的那些组合。

正如本文所用，短语“稳定的或化学上可行的”是指这样的化合物，当所述化合物经受对其进行制备、检测的条件优选是对其进行回收、纯化的条件时，以及当所述化合物经受用于本申请公开的一种或多种目的的条件时，所述化合物基本上不发生变化。在一些实施方案中，稳定的化合物或化学上可行的化合物是这样的化合物，在不存在湿气或其它化学反应条件的情况下，当所述化合物在 40°C 或更低温度保持至少一周时，所述化合物基本上不发生变化。

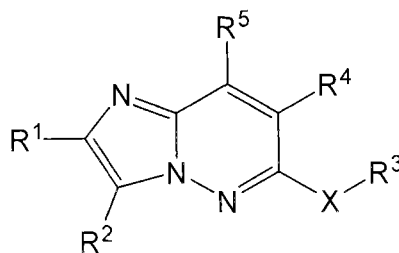
正如本文所用，待治疗的“对象”通常指“患者”并且因此可与“患者”互换，其例如是动物(例如哺乳动物如人类)。

正如本文所用，“有效量”被定义为对所治疗的患者产生疗效所要求的量，其通常取决于患者的年龄、体表面积、体重和病症来确定。剂量对动物和人类的相互关系(基于毫克/平方米身体表面)描述在 Freireich 等人, *Cancer Chemother. Rep.*, 50: 219(1966)中。体表面积可根据患者的身高和体重来大概确定。参见例如 *Scientific Tables*, Geigy Pharmaceuticals, Ardsley, New York, 537(1970)。

除非另外说明，本文描述的结构也意在包括该结构的所有异构体(例如对映异构体、非对映异构体和几何异构体(或者构象异构体))形式；例如对于每个不对称中心的 R 和 S 构型，(Z)和(E)双键异构体，以及(Z)和(E)构象异构体。所以，本发明的化合物的单一立体化学异构体以及其对映异构体的、非对映异构体的和几何异构体的(或者构象异构体的)混合物是在本发明的范围内的。除非有其它陈述，本发明的化合物的所有互变异构体形式是在本发明的范围内的。而且，除非有其它陈述，本文描绘的结构也意在包括这样的化合物，所述化合物的区别仅在于存在一种或多种同位素富集的原子。例如，具有本发明的结构但用氘或氚代替氢或者用 ^{13}C 富集的碳或 ^{14}C 富集的碳代替碳的化合物是在本发明的范围内的。这样的化合物是有用的，例如作为生物学测定中的分析工具或者探针。

具体实施方式

总体上，本发明的特征为式(I)的化合物，所述化合物调节 IRAK 蛋白的功能，以及本发明的特征为使用这些化合物例如用于治疗 IRAK 介导的病症或疾病的方法。



I

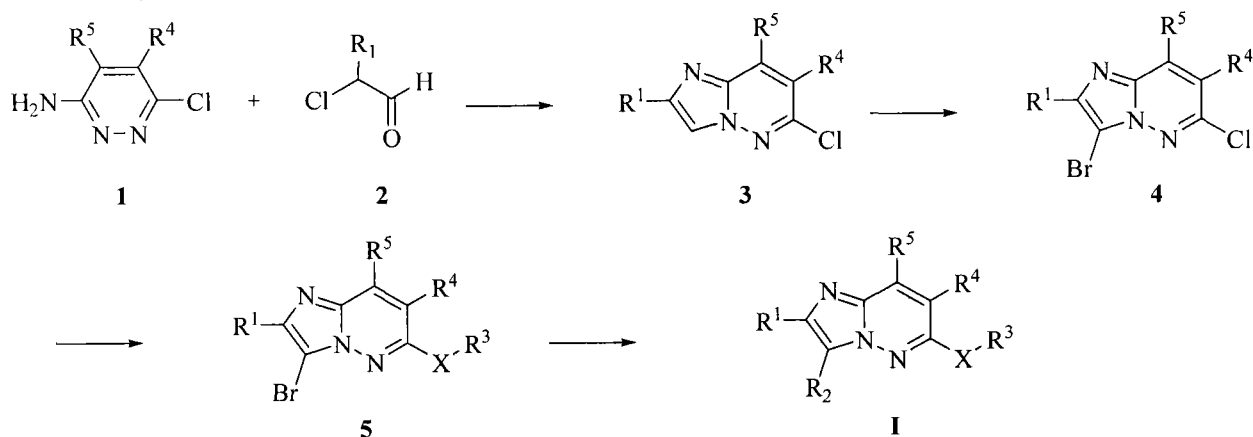
式(I)化合物的合成

式(I)的化合物可通过已知方法，用可商购得到或已知的起始原料合成。

下面在方案 1 和 2 中提供了制备式(I)化合物的示例性的合成路线。这些一般性方案是非限制性的, 并且可以用于制备具有不同变量的其它化合物。

在一个实施方案(其中 R^1 不包含与咪唑并吡嗪环相连的氮原子)中, 可如下面方案 1 中的示意性描述制备化合物。

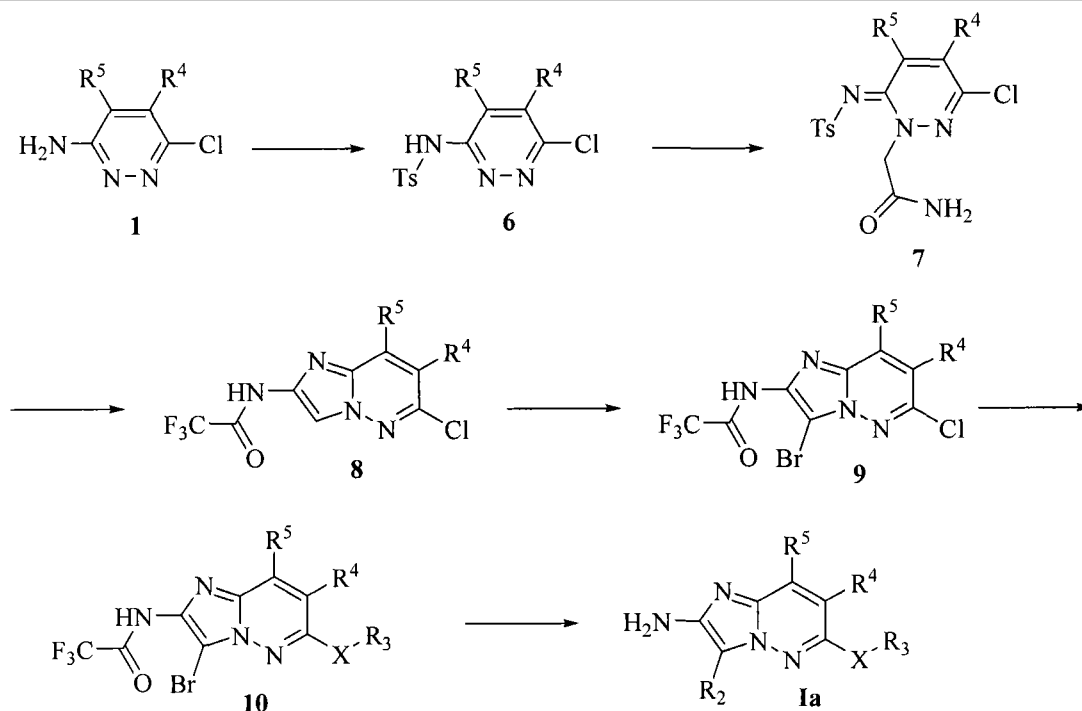
方案 1



参考方案 1, 式 1 的氨基-氯吡嗪与式 2 的 α -氯醛在合适的溶剂诸如正丁醇中反应, 提供式 3 的咪唑并[1,2-b]吡嗪。化合物 3 用例如 N-溴琥珀酰亚胺进行溴化, 提供溴化合物 4。化合物 4 与 R^3X-H 反应, 提供式 5 的咪唑并吡嗪。当 X 是 N(R) 时, 反应可在纯净的情况下进行, 或者在存在合适的溶剂例如叔丁醇的情况下进行。当 X 是 O 或 S 时, 可用合适的碱例如氢氧化钠形成阴离子 R^3X^- , 随后使所述阴离子与化合物 4 在合适的溶剂例如二甲基甲酰胺中反应。溴化合物 5 在存在钯催化剂和碱金属碳酸盐例如碳酸钠的情况下与硼酸 $R^2B(OH)_2$ 反应, 提供式(I)的化合物。

下面在方案 2 中示意性描述了制备式(I)化合物的可选择的方法, 其中 R^1 包含与咪唑并吡嗪环相连的氮原子。

方案 2



参考方案 2, 式 **1** 的氨基-氯吡嗪与对甲苯磺酰氯在存在叔有机碱诸如吡啶的情况下反应, 提供式 **6** 的磺酰胺。化合物 **6** 与碘乙酰胺在存在叔有机碱诸如二异丙基乙胺的情况下反应, 提供式 **7** 的烷基化吡嗪。化合物 **7** 的环化通过化合物 **7** 与三氟乙酸反应来实现, 提供式 **8** 的三氟乙酰氨基-咪唑并吡嗪。化合物 **8** 用 N-溴琥珀酰亚胺进行溴化, 提供溴化合物 **9**。化合物 **9** 与 R^3X-H 反应, 提供式 **10** 的咪唑并吡嗪。当 X 是 N(R) 时, 反应可以在纯净的情况下进行, 或者在存在合适的溶剂例如叔丁醇的情况下进行。当 X 是 O 或 S 时, 可用合适的碱例如氢氧化钠形成阴离子 R^3X^- , 随后所述阴离子与化合物 **9** 在合适的溶剂例如二甲基甲酰胺中反应。溴化合物 **10** 与硼酸 $R^2B(OH)_2$ 在存在钯催化剂和碱金属碳酸盐例如碳酸钠的情况下反应, 提供式(Ia)的化合物, 其中 R^1 是 $-NH_2$ 。使用已知的方法对化合物 Ia 中的氨基基团进行进一步的修饰, 所述已知的方法例如为烷基化反应、还原性氨基化反应、酰基化反应或磺酰基化反应, 提供式(I)化合物的额外实施例, 其中 R^1 是 $-N(R^X)(R^Y)$ 。对于类似的方法, 参见例如 C. Hamdouchi, J. Med. Chem., 2003, 46, 4333。

含式(I)化合物的组合物的施用

正如上面所定义, 有效量是对被治疗患者产生疗效所要求的量。对于式(I)的化合物, 有效量的范围可在例如大约 1mg/kg 至大约 150mg/kg(例如大约 1mg/kg 至大约 100mg/kg)。正如本领域的技术人员所认识到的那样,

有效量也可变化，这取决于施用路径、赋形剂使用以及与其它治疗处置共同使用的可能性，所述其它治疗处置包括使用其它的治疗性药剂和/或放射治疗法。

可与载体材料组合以制备呈单一剂量形式的组合物的本发明所述化合物的量可根据被治疗宿主、具体施用模式来变化。举例而言，这些组合物可配置成以 0.01-100mg/kg 体重/天的调节剂剂量被施用给接受这些组合物的患者。

也应该理解的是，用于任何具体患者的特定剂量和治疗方案可取决于多种因素，这些因素包括所使用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康状况、性别、饮食、施用时间、排泄速率、药物联用和治疗医师的判断以及被治疗的特定疾病的严重程度。本发明所述化合物在组合物中的量也可取决于组合物中的特定化合物。

基于将被治疗或预防的特定病症或疾病，通常被施用以便治疗或预防病症的额外治疗剂也可存在于本发明的组合物中。正如本文所用，通常被施用以便治疗或预防特定疾病或病症的额外治疗剂已知为“适合于被治疗的疾病或者病症”。

式(I)的化合物可以按任何适合于施用药物化合物的方式被施用，包括但不限于丸剂、片剂、胶囊剂、气雾剂、栓剂、用于吞服或注射或者用作滴眼剂或滴耳剂的液体制剂、饮食补充剂和局部用制剂。可药用组合物包括所述活性物在等渗盐水、5%葡萄糖或者其它广为知晓的可药用赋形剂中的含水溶液剂。增溶剂，例如环糊精或者本领域技术人员所熟知的其它增溶剂，可以被用作药物赋形剂，用于递送这些治疗化合物。关于施用途径，所述组合物可以被如此施用：口服地、鼻内地、经皮地、皮内地、阴道地、耳内地、眼内地、口腔地、直肠地、经粘膜地或者经吸入地、移植地(例如外科手术地)或者静脉内地施用。所述组合物可以被施用给动物(例如哺乳动物，诸如人、非人类灵长动物、马、狗、牛、猪、绵羊、山羊、猫、小鼠、大鼠、豚鼠、兔、仓鼠、沙鼠或者雪貂；或者鸟；或者爬行动物，例如蜥蜴)。

在某些实施方式中，式(I)的化合物可以被如此施用：以任何允许递送所述化合物从而抗击脉管损伤的方法施用。举例而言，式(I)的化合物可以被以任何上面描述的方法递送。而且，式(I)的化合物可以被如此施用：凭

借可植入的装置以植入的方法(例如以手术的方法)施用。可植入的装置的实例包括但不限于支架、递送泵、脉管过滤器和可植入的控释组合物。任意可植入的装置可以被使用,以便递送所述化合物,条件是(i)所述装置、化合物和任何包含所述化合物的药物组合物是生物相容性的,并且(ii)所述装置可以递送或者释放有效量的所述化合物,以便对受治疗的患者产生疗效。

经由支架、递送泵(例如微型渗透泵)和其它可植入的装置进行治疗剂的递送在本领域是已知的。参见例如 Hofma, et al., *Current Interventional Cardiology Reports*, 3: 28-36(2001), 在此将其全部内容引入作为参考,包括其中所引用的参考资料。对可植入的装置(例如支架)的其它描述可以参见美国专利号 6,569,195 和 6,322,847 以及 PCT 国际公开号 WO04/0044405、WO04/0018228、WO03/0229390、WO03/0228346、WO03/0225450、WO03/0216699 和 WO03/0204168, 在此将它们完整引入作为参考。

递送装置,例如支架,包括式(I)的化合物。可以使用本领域已知的方法将所述化合物整合到所述支架中或者整合到所述支架上。在一些实施方案中,支架可包括互锁有网眼缆索。每条缆索可以包括用于结构支撑的金属线和用于递送所述治疗剂的聚合物线。聚合物线可以如下被加载药物:将所述聚合物浸泡在所述治疗剂的溶液中。可替换地,可以在从聚合物前体的溶液制备所述线期间,将所述治疗剂包埋在聚合物线中。在其它实施方案中,支架或者可植入的装置可以被聚合物涂层涂敷,所述聚合物涂层包括所述治疗剂。聚合物涂层可以被设计成控制所述治疗剂的释放速率。

治疗剂的控制释放可以使用各种技术。下面的装置是已知的,所述装置具有单片(monolithic)层或者单片涂层,其中整合有活性剂在聚合物物质中的非匀质溶液和/或分散液,其中当所述活性剂扩散通过所述聚合物到达聚合物-流体界面并且被释放到周围流体中时,所述活性剂的扩散是速率限制性的。在一些装置中,可溶性物质也可以溶解于或者分散于所述聚合物物质中,从而在所述物质溶解后形成额外的孔或者通道。基质装置一般也是扩散限制性的,但是所述装置中的通道或者其它内部几何构造在活性剂释放到流体中也发挥作用。通道可以是预先存在的通道或者在释放活性剂或者其它可溶性物质后形成的通道。

易蚀性或者可降解性装置典型地具有物理上固定在所述聚合物中的活性剂。所述活性剂可以被溶解于和/或分散于整个所述聚合物物质中。所述

聚合物物质通常随着时间推移以水解方式通过水解不稳定键来降解，这允许所述聚合物被侵蚀到所述流体中，释放所述活性剂到所述流体中。亲水性聚合物相对于疏水性聚合物而言具有总体上较快的侵蚀速率。疏水性聚合物被认为具有几乎完全的活性剂表面扩散，具有从所述表面向内的侵蚀。亲水性聚合物被认为允许水穿透所述聚合物的表面，允许所述表面下的不稳定键发生水解，这可以导致对聚合物的均匀侵蚀或者整体侵蚀。

可植入的装置涂层可以包括聚合物的共混物，每种聚合物对于所述治疗剂而言具有不同的释放速率。举例而言，所述涂层可以包括聚乳酸/聚氧化乙烯(PLA-PEO)共聚物和聚乳酸/聚己酸内酯(PLA-PCL)共聚物。聚乳酸/聚氧化乙烯(PLA-PEO)共聚物相对于聚乳酸/聚己酸内酯(PLA-PCL)共聚物而言能够表现出更高的治疗剂释放速率。治疗剂随着时间推移释放的相对量和剂量速率可以通过以下方法受到控制：控制较快释放聚合物相对于较慢释放聚合物的相对量。对于较高初始释放速率来说，较快释放聚合物的比例相对于较慢释放聚合物可以被增加。如果剂量的大部分被期望在长时间内予以释放，那么聚合物的大部分可以是较慢释放聚合物。支架可以如下被涂敷：用聚合物、活性剂和溶剂的溶液或者分散液喷涂所述支架。溶剂可以被蒸发，留下聚合物和活性剂的涂层。所述活性剂可以被溶解和/或分散在所述聚合物中。在一些实施方案中，所述共聚合物可以被挤压到支架主体上。

任选地，式(I)的化合物可以与一种或者多种其它药剂联合施用，所述一种或者多种其它药剂抑制 TGF β 信号传导途径或者治疗相应的病理障碍(例如纤维变性或者进行性癌症)，且是经由不同作用机制进行的。这些药剂的实例包括血管紧张素转化酶抑制剂、非甾体抗炎剂和甾体抗炎剂、以及拮抗配体结合或者拮抗 TGF β 受体活化的药剂，例如抗-TGF β 、抗-TGF β 受体抗体或者 TGF β II 型受体的拮抗剂。

式(I)的化合物的用途

本发明提供了在患者中治疗或者降低疾病严重性的方法，所述方法使用如上所述的式(I)的化合物，其中所述疾病选自 IRAK 介导的病理状态，例如类风湿性关节炎、多发性硬化、败血症、骨关节炎、炎症肠病、骨质疏松症、重症肌无力、中风、阿尔茨海默病、帕金森病、心脏收缩障碍、I 型糖尿病、II 型糖尿病或者家族性寒冷型自身炎症综合征、变应性疾病、癌症、

牛皮癣、哮喘或者移植物排斥。

所述治疗方法的功效可能相关于式(I)的化合物的以下活性：调节 IRAK4 使 IRAK1 肽磷酸化的激酶活性，这可以由本领域已知的方法确定。举例而言，生物素标记的 IRAK1, AA358-389 可以被 IRAK4 磷酸化(在 Ser 和 Thr 位置)，随后通过检测步骤检测磷酸化，所述检测步骤使用 TR-FRET 作为工具。以下混合物产生 FRET 信号，所述混合物包括与 IRAK1 中磷酸化的苏氨酸结合的两种抗体(例如兔来源的多克隆抗-p-thr 和 Eu-抗兔 IgG)和可与所述生物素-肽结合的 SA-APC。Eu(供体)被激发，例如在 340nm 被激发，并且荧光能量被转移给 APC(受体)，例如在 615nm 被转移给 APC(受体)，其接下来被激发并发光，例如在 665nm 被激发并发光。

本申请所引用的全部参考文献在此完整引入作为参考。

实施例

下述实施例被阐述，以便使本文描述的本发明能够更易于被理解。这些实施例仅用于示例性说明的目的，而不能被解释为以任意方式限制本发明。

实施例 1: 3-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪

步骤 1: 6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪

向 6-氯哒嗪-3-胺(19.3g, 0.149 摩尔)的 1-丁醇(150mL)溶液中加入 26.0mL 的氯乙醛(7.0M 的水溶液, 1.2 当量)。使反应混合物回流过夜，然后用冰浴冷却，且过滤固体。固体用少量的冷的 1-丁醇洗涤，然后用 Et₂O(乙醚)洗涤。23.6g 的棕褐色固体被回收，且被溶解在水(135mL)中。NaOH 溶液(1.0N, 150mL)被慢慢加入，且很多固体被得到。AcOEt(乙酸乙酯)(150mL)被加入，水相用 AcOEt 萃取。有机层用 NaHCO₃ 的饱和溶液洗涤，然后用 MgSO₄ 干燥。蒸发后得到 6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪，为粉红色固体(18.1g, 79%)。MS(ESI(+))m/z: 153.38(M+H⁺)。¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 8.14(s, 1H), 8.05(d, J=9.3Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.32(d, J=9.3Hz, 1H)。

步骤 2: 3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪

6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(8.5g, 0.055mol)和 N-溴琥珀酰亚胺(10.0g, 0.056mol)被合并于氯仿(250mL)中，并回流 4 小时。反应混合物用冰浴冷却，且固体被过滤。滤液用氯仿(150mL)和饱和 Na₂CO₃ 溶液(100mL)稀释，然后剧烈搅拌一小时。有机相用更多的饱和 Na₂CO₃ 溶液洗涤，且用 MgSO₄ 干

燥。蒸发后得到 3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]吡嗪, 为棕褐色固体(12.64g, 98%)。MS(ESI(+))m/z: 233.87(M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃-d₁, 300MHz), δ 7.83(d, J=9.3Hz, 1H), 7.72(s, 1H), 7.05(d, J=9.3Hz, 1H)。

步骤 3: 3-溴-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪

向 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(100.0mg, 0.43mmol)和四氢-2H-吡喃-4-醇(48mg, 0.47mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(2.0mL)溶液中加入氢化钠(12mg, 0.52mmol)。将反应混合物在室温搅拌一小时。用饱和 NaHCO₃ 溶液和乙酸乙酯进行水性后处理(aqueous work-up), 随后用 MgSO₄ 干燥有机相。蒸发后得到 3-溴-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪, 为灰白色固体(120mg, 89%)。MS(ESI(+))m/z: 297.59(M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃-d₁, 300MHz), δ 7.93(d, J=9.6Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 6.79(d, J=9.6Hz, 1H), 5.24(m, 1H), 3.94(m, 2H), 3.59(m, 2H), 2.13(m, 2H), 1.83(m, 2H)。

步骤 4: 3-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]吡嗪

向 3-溴-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪(36.8mg, 0.118mmol)和 4-氟苯基硼酸(21mg, 0.15mmol)的二氧杂环己烷(2.0ml)溶液中加入[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(II)合二氯甲烷(1:1)(24mg, 0.030mmol)和 2.0M Na₂CO₃ 的水(0.3mL)溶液。将所述反应混合物在 120°C 用微波处理 2 分钟。反应混合物然后用 50%HCl 中和, 过滤, 浓缩, 以及用制备型 HPLC 纯化, 得到 3-(4-氟-苯基)-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪, 为白色固体(36mg, 93%)。MS(ESI(+))m/z: 313.82(M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃-d₁, 300MHz), δ 8.59(d, J=9.0Hz, 1H), 7.93(s, 1H), 7.81-7.76(m, 2H), 7.22-7.15(m, 3H), 5.13(m, 1H), 3.95(m, 2H), 3.55(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.87(m, 2H)。

实施例 2: 4-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吗啉

步骤 1: 3-溴-6-(吗啉-4-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪

将 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]吡嗪(50.0mg, 0.215mmol)、吗啉(70.0mg, 0.803mmol)和叔丁醇(0.5mL)在 155°C 加热 3 小时。水(2.0mL)然后被加入到所述反应混合物中。再搅拌 15 分钟后, 过滤棕褐色固体, 并且用水洗涤。在高真空下蒸发, 得到 3-溴-6-(吗啉-4-基)-咪唑并[1,2-b]吡嗪, 为棕褐色固体(47mg, 75%)。MS(ESI(+))m/z: 282.56(M+H⁺)。

步骤 2: 4-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]吡嗪-6-基)吗啉

依照实施例 1 步骤 4 中所描述的程序, 且将 3-溴-6-(四氢-吡喃-4-基氧

基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪用 3-溴-6-(吗啉-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪替换, 得到 3-(4-氟-苯基)-6-(吗啉-4-基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪, 为白色固体(29mg, 56%)。MS(ESI(+))m/z: 298.84(M+H⁺)。¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 8.21(s, 1H), 8.14-8.07(m, 3H), 7.71(d, J=10.2Hz, 1H), 7.32(m, 2H), 3.85(m, 4H), 3.66(m, 4H)。

实施例 3: 3-(4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

步骤 1: (3-溴-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-(四氢吡喃-4-基)-胺

在压力容器中将 3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪(0.5g, 0.002mol)和四氢-2H-吡喃-4-胺(2.0g, 0.02mol)在 160°C 加热且搅拌 8 小时。然后使用甲醇将反应混合物预吸附在 11 克的硅胶上, 并且进行色谱(使用 400mL 的 93/6/1 二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵)纯化, 得到(3-溴-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺, 为棕褐色固体(480mg, 80%)。MS(ESI(+))m/z: 296.99(M+H⁺)。 ¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 7.52(d, J=9.6Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 6.66(d, J=9.6Hz, 1H), 3.99-3.93(m, 3H), 3.55(m, 2H), 2.09(m, 2H), 1.53(m, 2H)。

步骤 2: 3-(4-氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺

依照实施例 1 步骤 4 中所描述的程序, 且将 3-溴-6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪用(3-溴-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基)-(四氢-吡喃-4-基)-胺替换, 得到[3-(4-氟-苯基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基]-(四氢-吡喃-4-基)-胺, 为白色固体(30mg, 75%)。MS(ESI(+))m/z: 312.84(M+H⁺)。 ¹H NMR(CDCl₃-d₁, 300MHz), δ 8.25(m, 1H), 7.86(m, 2H), 7.75(s, 1H), 7.21-7.02(m, 3H), 5.71(m, 1H), 4.02-3.90(m, 3H), 3.48(m, 2H), 2.05(m, 2H), 1.62(m, 2H)。

实施例 4: 4-(2-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈

步骤 1: N-(6-氯-哒嗪-3-基)-4-甲基-苯磺酰胺

在 500mL 圆底烧瓶中将无水吡啶(128mL, 1.58mol)加至 6-氯哒嗪-3-胺(10.1g, 0.078mol)中, 得到橙色悬浮液, 将该橙色悬浮液在氮气下搅拌 5 分钟。然后将对甲苯磺酰氯(16.2g, 0.085mol)逐份加入。将反应混合物在氮气下于 85°C 搅拌 15 小时。蒸发挥发物, 并加入冷水(150mL)和二氯甲烷(150mL)。蒸发二氯甲烷, 并且观察到沉淀物。过滤固体, 用冷水洗涤, 并在乙酸乙酯中重结晶(黄色固体, 23.2g)。N-(6-氯-哒嗪-3-基)-4-甲基-苯磺酰胺不需要进一步纯化即在下一步中使用(纯度=80%, 由 LCMS 在 254nm 确定)。

MS(ESI(+))m/z: 283.52(M+H⁺).

步骤 2: 2-(3-氯-6-(甲苯磺酰基亚氨基)哒嗪-1(6H)-基)乙酰胺

将来自实施例 4 步骤 1 的粗固体(0.5g, 纯度=80%, 由 LCMS 在 254nm 确定)在氮气氛围下溶解在 DMF(二甲基甲酰胺)(5.0mL)中。加入 N,N-二异丙基乙胺(0.4mL, 2.0mol), 并将反应混合物搅拌 5 分钟。然后一次性加入碘乙酰胺(358mg, 1.9mmol), 反应混合物从橙色变为红色。在室温搅拌 3 小时后, 将反应混合物倒入到 50mL 水中, 且搅拌 1 小时。过滤沉淀物, 用最少量的水洗涤, 且在空气中干燥, 然后真空干燥, 得到 2-[3-氯-6-(甲苯-4-磺酰基亚氨基)-6H-哒嗪-1-基]-乙酰胺, 为呈现褐色的固体(600mg, 纯度=72%, 由 LCMS 在 254nm 确定), 其无需进一步纯化即在下一步中被使用。

MS(ESI(+))m/z: 340.95(M+H⁺).

步骤 3: N-(6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

将来自实施例 4 步骤 2 的粗固体(0.6g, 纯度=72%, 由 LCMS 在 254nm 确定)在氮气下悬浮在无水二氯甲烷(6.0mL)中。然后加入三氟乙酸酐(4.0mL, 0.028mol), 且将反应混合物在氮气氛围下加热至回流并保持 3 小时。蒸发挥发物, 在冰浴中冷却粗物质。然后缓慢加入冰和乙酸乙酯(15mL), 以便淬灭反应, 随后加入饱和 NaHCO₃ 溶液(15mL)。用饱和 NaHCO₃ 溶液、水和盐水洗涤有机相, 然后用 MgSO₄ 干燥。通过制备型 HPLC 纯化粗物质, 得到 N-(6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺, 为紫色固体(195mg, 就步骤 1、2 和 3 而言得率为 44%)。MS(ESI(+))m/z: 264.56(M+H⁺)。¹H NMR(CDCl₃-d₁, 300MHz), δ 8.47(s, 1H), 7.92(m, 1H), 7.21(m, 1H)。

步骤 4: N-(3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺

在微波管中将氯仿(12.0ml)加至 N-(6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺(1.8g, 6.8mmol)和 N-溴琥珀酰亚胺(1.2g, 6.8mmol)的混合物中。在微波中于 100°C 加热反应混合物 2 分钟, 进行两次。按照实施例 1 步骤 2 所述对产物进行分离, 得到 N-(3-溴-6-氯咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺, 为棕褐色固体(2.2g, 94%)。MS(ESI(+))m/z: 344.44(M+H⁺)。¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 8.05(d, J=9.6Hz, 1H), 7.43(d, J=9.6Hz, 1H)。

步骤 5: N-(3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺

依照实施例 1 步骤 3 所描述的程序, 且将 3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪

用 N-(3-溴-6-氯-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟-乙酰胺替换,得到 N-[3-溴-6-(四氢吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基]-2,2,2-三氟-乙酰胺,为白色固体(591mg, 定量收率)。MS(ESI(+))m/z: 408.61(M+H⁺)。

¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 7.75(d, J=9.6Hz, 1H), 6.86(d, J=9.6Hz, 1H), 5.18(m, 1H), 3.87(m, 2H), 3.54(m, 2H), 2.08(m, 2H), 1.76(m, 2H)。

步骤 6: 4-(2-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-苯甲腈

向 N-[3-溴-6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基]-2,2,2-三氟-乙酰胺(30mg, 0.07mmol)和 4-氰基苯硼酸(12mg, 0.08mmol)的二氧杂环己烷(1.0mL)溶液中加入[1,1'-二(二苯基膦基)二茂铁]-二氯化钨(II)合二氯甲烷(1:1)(8.0mg, 0.01mmol)和 2.0M Na₂CO₃ 的水(0.15mL)溶液。在微波中于 150°C 加热反应混合物 2 分钟。用 50%HCl 中和反应混合物, 过滤, 浓缩, 并且用制备型 HPLC 进行纯化, 得到 4-[2-氨基-6-(四氢-吡喃-4-基氧基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基]-苯甲腈(白色固体, 15mg, 60%)。MS(ESI(+))m/z: 335.87(M+H⁺)。 ¹H NMR(MeOD-d₄, 300MHz), δ 7.96-7.91(m, 3H), 7.83(m, 2H), 7.12(d, J=9.6Hz, 1H), 5.07(m, 1H), 3.87(m, 2H), 3.52(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.75(m, 2H)。

表 1 中列出了用实施例 1 至 4 中描述的方法制备的其它实施例。

表 1

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
5	6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	219.244	219.36
6	6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	215.212	215.39
7	N-环己基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	216.288	216.66
8	3-溴-N-环己基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	295.189	294.63
9	3-(咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇	3	271.123	270.54
10	3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	298.145	297.59
11	3-溴-6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	294.113	295.59
12	4-(3-溴咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)环己醇	3	311.188	312.61
13	3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯	3	364.449	364.78
14	(3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇	3	322.412	322.89
15	3-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸	3	336.395	336.87
16	4-(6-(呋喃-2-基甲氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	1	307.309	308
17	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	1	311.341	312.03

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
18	3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯	1	367.405	368.23
19	N-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺	3	351.41	351.99
20	3-(5-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	325.372	326.22
21	(E)-3-(己-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	300.406	301.03
22	4-(6-(3-羟基丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚	3	314.345	314.99
23	4-(6-(呋喃-2-基甲基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	306.325	307.31
24	3-(6-(3-羟基丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸乙酯	3	340.383	340.87
25	4-(6-(3-羟基丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	284.319	284.73
26	4-(6-(4-羟基环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	324.384	324.88
27	4-(3-(3-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氧基)环己醇	3	338.411	338.87
28	3-(6-(4-羟基环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸	3	352.394	352.86
29	4-(6-(异丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	254.293	254.72
30	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	310.357	310.83
31	3-(6-(3-羟基丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酸	3	312.329	312.97
32	3-(6-(环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	3	335.411	336.02
33	3-(3-(3-(羟基甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氧基)丙-1-醇	3	298.346	298.76
34	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	319.368	320.12
35	3-(6-(3-羟基丙基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	3	311.345	311.6
36	3-溴-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	297.161	296.99
37	N-环己基-3-(4-氟苯基)-咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	310.376	310.84
38	4-(6-(环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	317.396	317.86
39	N-环己基-3-(4-甲氧基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	322.412	322.78
40	1-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酮	3	336.395	336.81
41	3-(4-(甲氧基甲氧基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	354.41	354.85
42	3-(4-(二甲基氧基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	337.427	337.91
43	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛	3	322.368	322.79

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
44	3-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	354.41	354.83
45	3-(2-甲氧基嘧啶-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	326.36	326.83
46	4-(6-(环己基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	308.385	309.11
47	4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚	3	342.399	342.89
48	3-(4-甲氧基吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	325.372	325.87
49	3-(1-甲基-1H-吡咯-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	347.422	347.9
50	2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯	3	433.512	434.06
51	3-(1H-吡咯-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	333.395	334.05
52	3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	319.368	319.72
53	3-(4-(甲基磺酰基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	372.447	372.92
54	N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-乙基苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	320.396	320.7
55	3-(4-乙炔基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	318.38	318.72
56	3-(2-甲氧基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	324.384	324.79
57	2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	310.357	310.77
58	2-甲氧基-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	340.383	340.68
59	2-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)-3-甲基丁-1-醇	3	314.364	314.51
60	4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	321.384	321.63
61	N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-乙基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	244.298	244.74
62	4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-2-甲氧基苯酚	3	342.399	342.82
63	4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛	3	324.384	324.81
64	4-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	3	312.373	313.04
65	3-(6-氟吡啶-3-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	313.336	314.19
66	N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	362.355	363.22
67	2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	319.368	320.2
68	3-(4-硝基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	339.355	340.21

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
69	4-氧代-4-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基氨基)丁酸	3	409.446	410.23
70	N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙酰胺	3	351.41	352.24
71	N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(噻吩-3-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	300.384	301.18
72	3-(4-(甲基硫基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	340.449	341.25
73	2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙腈	3	333.395	334.26
74	3-(4-(氨基甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	323.4	324.26
75	N-甲基-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	3	351.41	352.24
76	3-(喹喔啉-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	346.394	347.27
77	1-(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-基)乙酮	3	342.421	343.21
78	2-氟-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	3	337.358	338.25
79	2-氟-5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲醛	3	340.358	341.25
80	3-(3,4-二氯苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	363.248	363.15
81	(5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-基)甲醇	3	330.41	331.25
82	2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)异二氢吲哚-1,3-二酮	3	453.502	454.24
83	(哌啶-1-基)(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲酮	3	405.502	406.31
84	3-(3-(哌啶-1-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	377.492	378.33
85	3-(4-(吗啉代甲基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	393.491	394.21
86	N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苄基)甲磺酰胺	3	401.489	402.25
87	3-(苯并[c][1,2,5]噁二唑-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	3	336.355	337.27
88	N-环己基-3-(4-氟苯基)-N-甲基咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	324.403	324.85
89	3-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)丙-1-醇	2	286.31	286.8
90	2-(3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-基氨基)乙醇	2	272.283	272.81
91	1-(5-(6-(1-羟基-3-甲基丁-2-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-基)乙酮	2	344.437	344.86
92	N-苄基-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	318.355	318.9
93	N-(环己基甲基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	324.403	325.25
94	4-(6-(环己基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	1	334.445	334.83

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
95	6-(环己基氧基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	311.36	311.62
96	4-(6-(环己基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	1	318.38	318.88
97	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲腈	1	320.352	320.82
98	N-(3-溴-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-基)-2,2,2-三氟乙酰胺	4	409.167	408.61
99	3-(4-氟苯基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-2-胺	4	328.347	328.89
100	4-(2-氨基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基氧基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯酚	4	326.356	328.88
101	(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸甲酯	2	378.432	378.96
102	(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酸	2	364.405	364.94
103	6-(环己基硫基)-3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	327.425	327.78
104	3-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-烯-8-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	356.426	356.95
105	2-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-1H-吡咯-1-羧酸叔丁酯	2	383.452	384.02
106	3-(1H-吡咯-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	283.335	283.71
107	3-(4-(2H-1,2,3-三唑-4-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	361.409	361.8
108	3-(4-(2H-四唑-5-基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	362.397	362.86
109	(E)-3-(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙烯酰胺	2	363.421	363.97
110	3-(4-氟苯基)-6-(甲基硫基)咪唑并[1,2-b]哒嗪	1	259.306	260.26
111	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲脒	2	336.399	336.84
112	5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-甲醛	2	328.394	328.94
113	3-(4-氟苯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	228.23	229.17
114	3-(4-(戊-1-炔基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	360.461	361.26
115	3-(1H-吡唑-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	334.383	335.31
116	3-(苯并呋喃-5-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	334.379	335.31
117	N-(2-(二甲基氨基)乙基)-3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	2	408.506	409.32
118	(4-甲基哌嗪-1-基)(3-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲酮	2	420.517	421.35
119	(4-甲基哌嗪-1-基)(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲酮	2	420.517	421.28
120	(E)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)-3-(2-(三甲基甲硅烷基)乙烯基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	316.481	317.33
121	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲醇	2	324.384	325.31

实施例 序号	化合物	用实施例#的 方法进行制备	M.W. (计算)	M.W. (实测)
122	3-(3-(2-氯苄基氧基)苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	434.927	435.28
123	(E)-3-(辛-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	328.46	329.36
124	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	2	337.383	338.25
125	2-氟-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯甲酰胺	2	370.388	371.26
126	2-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)乙腈	2	333.395	334.33
127	N-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)甲磺酰胺	2	387.462	388.26
128	(S)-2-氨基-3-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙酸	2	381.436	382.32
129	(E)-3-(戊-1-烯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	286.379	287.33
130	3-(4-甲基-3,4-二氢-2H-苯并[b][1,4]噁嗪-6-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	365.437	366.3
131	3-(4-乙基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	322.412	323.28
132	(R)-2-氨基-3-(4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯基)丙酸	2	381.436	382.25
133	5-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)噻吩-2-羧酸	2	344.393	345.24
134	(E)-3-苯乙烯基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	320.396	321.32
135	3-(5-氯噻吩-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	334.829	335.17
136	3-(5-甲基噻吩-2-基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	314.411	315.24
137	3-(2,4-二氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	330.338	331.25
138	3-(3,4-二氟苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	330.338	331.25
139	3-(4-叔丁基苯基)-N-(四氢-2H-吡喃-4-基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-6-胺	2	350.466	351.33
140	N-(2-羟基乙基)-4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯磺酰胺	2	417.488	418.28
141	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)-N-(1H-四唑-5-基)苯甲酰胺	2	405.422	406.24
142	4-(6-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)咪唑并[1,2-b]哒嗪-3-基)苯磺酰胺	2	373.435	374.27

可通过下述实施例中描述的方法评价式(I)化合物调节 IRAK 蛋白活性的能力。

实施例 5: IRAK4 TR-FRET 测定

材料

生物素化的 IRAK1 肽(IRAK1 AA358-389, GLARFSRFAGSSPSQSSMVARTQTVRGTLA[SEQ ID NO: 1], N-末端为生物素, C-末端为酰胺)是由 Advanced ChemTech(Louisville, KY)合成的, 链霉亲和素别藻蓝蛋白(SA-APC)是从 ProZyme(San Leandro, CA)得到的, 多克隆抗磷酸苏氨酸抗体是从 Cell Signaling Technologies, Inc.(Danvers, MA)得到的, LANCE Eu-W1024 抗兔 IgG 和 LANCE 10×检测缓冲液是从 Perkin Elmer(Wellesley, MA)得到的, SuperBlok 的 TBS 溶液是从 Pierce(Rockford, IL)得到的, ATP 是从 Invitrogen(Carlsbad, CA)购买的, 以及 DMSO 是从 Fisher Scientific(Fairlawn, NJ)得到的。

IRAK4 构建体 CH373 是在 Biogen Idec Inc.合成的。它的氨基酸序列是 MSYYHHHHHDYDIPTTENLYFQGAMGDRTLMTVPQNLEQSYMPPDSSSPENKSLEVS DTRFHSFSFYELKNVTNNFDERPISVGGNKMGE GGFV VYKGYVNNTTVAVKKLAAMVDITTEELKQQFDQEIKVMAKCQHENLVELLGFSSDGGDDLCLVYVYMPNGSLLDRLSCLDGTPLSWHMRCKIAQGAANGINFLHENHHIHRDIKSANILLDEAFTAKISDFGLARASEKFAQTVMTSRIVGTTAYMAPEALRGEITPKSDIYSFGVVLLEIITGLPAVDEHREPQLLLDIKEEIED EEKTIEDYIDKKMNDADSTSVEAMYSVASQCLHEKKNKRPDIKKVQQLLQEMTAS[SEQ ID NO: 2]。

测定

将 5 μ L 的浓度为 50 μ M 或者以下的测试化合物在 1%(v/v)DMSO 中的溶液加到 96 孔 $\frac{1}{2}$ 面积黑色聚苯乙烯板(Costar 3694)的孔中。反应孔中的最终浓度为 10 μ M ATP、0.5nM IRAK4 CH373、1.6 μ M IRAK1 肽、1%DMSO、50mM HEPES、60mM NaCl、1mM MgCl₂、2mM DTT、5mM MnCl₂、0.01%BSA 和 0.01%Tween-20。反应体积为 45 μ L。将反应混合物在室温温育 30 分钟, 然后通过添加 5 μ L 的 100mM EDTA 进行终止。

将各 25 μ L 的以下两种溶液加到每个孔中, 所述一种溶液含有 160nM SA-APC、1×LANCE 检测缓冲液和 1%Superblock 的 TBS 溶液, 以及所述另一种溶液含有 100nM 多克隆抗 p-Thr(磷酸苏氨酸)、20nM Eu-抗兔 IgG、1×LANCE 检测缓冲液和 1%Superblock 的 TBS 溶液。板用金属箔盖子覆盖, 且在室温温育至少 30 分钟。板在 Analyst AD, LJI BioSystems, ID1615 上读数。推荐的设置是: 类型为 MultiMethod; 名称为 HTRF-EuK; 板格式为 LJI HE 96 A Black PS; Z 高度为 2mm; 原始单位为计数; 比例为受体/供体; 受体为 HRTF(Packard)受体; 激发为铕 FRET 330nm; 发射为 FRET 受体 665nm; 供体为 HRTF(Packard)供体; 激发为铕 FRET 330nm; 发射为 FRET 螯合供

体；闪烁/孔(flashes/well)为 100；积分时间为 400 μ s；之间间隔为 1 $\times$ 10ms 闪烁；闪烁后延迟为 50 μ s。测量总信号的对照孔仅含有 1%(v/v)DMSO(没有任何测试化合物)。测量背景信号的对照孔含有 1%(v/v)DMSO/50mM EDTA。

式(I)化合物通常表现出低于 20 μ M 的 IC₅₀ 值；一些所述化合物表现出低于 1 μ M 的 IC₅₀ 值；并且本发明的实施例化合物的 IC₅₀ 值低于 10nM。

其它实施方案

应该理解的是，虽然已经结合对本发明的详细描述而对本发明进行了描述，但是前面的描述意在说明而非限制本发明的范围，本发明的范围是由所附权利要求书的范围限定的。其它方面、优点和修改是在本发明的范围内的。

<110> 比奥根艾迪克 MA 公司 (Biogen Idec MA Inc.)

<120> 用于治疗炎症病症、细胞增殖性失调、免疫失调的 IRAK 调节剂

<130> 124269-00465

<140> 60/842801

<141> 2007-09-06

<160> 2

<170> PatentIn version 3.4

<210> 1

<211> 30

<212> PRT

<213> 人工的

<220>

<223> 合成得到的序列

<220>

<221> 肽

<222> (1).. (29)

<220>

<221> 肽

<222> (1).. (30)

<400> 1

Gly Leu Ala Arg Phe Ser Arg Phe Ala Gly Ser Ser Pro Ser Gln Ser
1 5 10 15

Ser Met Val Ala Arg Thr Gln Thr Val Arg Gly Thr Leu Ala
20 25 30

<210> 2

<211> 357

<212> PRT

<213> 人类

<400> 2

Met Ser Tyr Tyr His His His His His Asp Tyr Asp Ile Pro Thr
1 5 10 15

Thr Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ala Met Gly Asp Arg Thr Leu Met
20 25 30

Thr Pro Val Gln Asn Leu Glu Gln Ser Tyr Met Pro Pro Asp Ser Ser
35 40 45

Ser Pro Glu Asn Lys Ser Leu Glu Val Ser Asp Thr Arg Phe His Ser
50 55 60

Phe Ser Phe Tyr Glu Leu Lys Asn Val Thr Asn Asn Phe Asp Glu Arg
65 70 75 80

Pro Ile Ser Val Gly Gly Asn Lys Met Gly Glu Gly Gly Phe Gly Val
85 90 95

Val Tyr Lys Gly Tyr Val Asn Asn Thr Thr Val Ala Val Lys Lys Leu
 100 105 110

Ala Ala Met Val Asp Ile Thr Thr Glu Glu Leu Lys Gln Gln Phe Asp
 115 120 125

Gln Glu Ile Lys Val Met Ala Lys Cys Gln His Glu Asn Leu Val Glu
 130 135 140

Leu Leu Gly Phe Ser Ser Asp Gly Asp Asp Leu Cys Leu Val Tyr Val
 145 150 155 160

Tyr Met Pro Asn Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Ser Cys Leu Asp Gly
 165 170 175

Thr Pro Pro Leu Ser Trp His Met Arg Cys Lys Ile Ala Gln Gly Ala
 180 185 190

Ala Asn Gly Ile Asn Phe Leu His Glu Asn His His Ile His Arg Asp
 195 200 205

Ile Lys Ser Ala Asn Ile Leu Leu Asp Glu Ala Phe Thr Ala Lys Ile
 210 215 220

Ser Asp Phe Gly Leu Ala Arg Ala Ser Glu Lys Phe Ala Gln Thr Val
 225 230 235 240

Met Thr Ser Arg Ile Val Gly Thr Thr Ala Tyr Met Ala Pro Glu Ala
 245 250 255

Leu Arg Gly Glu Ile Thr Pro Lys Ser Asp Ile Tyr Ser Phe Gly Val
 260 265 270

Val Leu Leu Glu Ile Ile Thr Gly Leu Pro Ala Val Asp Glu His Arg
 275 280 285

Glu Pro Gln Leu Leu Leu Asp Ile Lys Glu Glu Ile Glu Asp Glu Glu
 290 295 300

Lys Thr Ile Glu Asp Tyr Ile Asp Lys Lys Met Asn Asp Ala Asp Ser
 305 310 315 320

Thr Ser Val Glu Ala Met Tyr Ser Val Ala Ser Gln Cys Leu His Glu
 325 330 335

Lys Lys Asn Lys Arg Pro Asp Ile Lys Lys Val Gln Gln Leu Leu Gln
 340 345 350

Glu Met Thr Ala Ser
 355