



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118302425 A

(43) 申请公布日 2024. 07. 05

(21) 申请号 202280077366.1

(22) 申请日 2022.12.02

(66) 本国优先权数据

202111467839.2 2021.12.03 CN

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2024.05.21

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/CN2022/136130 2022.12.02

(87) PCT国际申请的公布数据

W02023/098857 ZH 2023.06.08

(71) 申请人 武汉人福创新药物研发中心有限公司

地址 430075 湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室

(72) 发明人 张学军 李金平 臧杨 陈浩民

贾一民 刘礼飞 李杨 张博

程智达 杨成兵 杨俊 李莉娥

(74) 专利代理机构 北京知帆远景知识产权代理有限公司 11890

专利代理师 孙鑫

(51) Int. Cl.

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 35/02 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

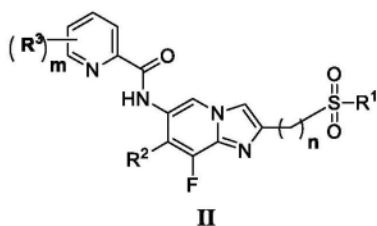
(54) 发明名称

IRAK4抑制剂及其用途

(57) 摘要

公开了IRAK4抑制剂及其用途,具体的,公开了式(II)所示的咪唑并吡啶化合物,其制备方法,以及在制备用于治疗与IRAK4相关疾病药物

中的用途。



# (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  
2023年6月8日 (08.06.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/098857 A1**

(51) 国际专利分类号:  
C07D 471/04 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)  
A61K 31/4188 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/136130

(22) 国际申请日: 2022年12月2日 (02.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202111467839.2 2021年12月3日 (03.12.2021) CN

(71) 申请人: 武汉人福创新药物研发中心有限公司 (WUHAN HUMANWELL INNOVATIVE DRUG RESEARCH AND DEVELOPMENT CENTER LIMITED COMPANY) [CN/CN]; 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

(72) 发明人: 张学军(ZHANG, Xuejun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 李金平(LI, Jinping); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 臧杨(ZANG, Yang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 陈浩民(CHEN, Haomin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 贾一民(JIA, Yimin); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 刘礼飞(LIU, Lifei); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 李杨(LI, Yang); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

430075 (CN)。 张博(ZHANG, Bo); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 程智达(CHENG, Zhikui); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 杨成兵(YANG, Chengbing); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 杨俊(YANG, Jun); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。 李莉娥(LI, Lie); 中国湖北省武汉市东湖新技术开发区高新大道666号C7栋705-2室, Hubei 430075 (CN)。

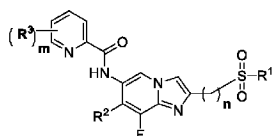
(74) 代理人: 北京知帆远景知识产权代理有限公司 (ZHIFAN & PARTNERS); 中国北京市海淀区阜成路73号裕惠大厦B座805, Beijing 100142 (CN)。

(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, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, 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, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,

(54) Title: IRAK4 INHIBITOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: IRAK4抑制剂及其用途



(II)

(57) Abstract: Disclosed are an IRAK4 inhibitor and a use thereof. Specifically, provided are an imidazopyridine compound shown by formula (II), a preparation method therefor, and a use in the preparation of a drug for treating IRAK4-related diseases.

(57) 摘要: 公开了 IRAK4 抑制剂及其用途, 具体的, 公开了式 (II) 所示的咪唑并吡啶化合物, 其制备方法, 以及在制备用于治疗与 IRAK4 相关疾病药物中的用途。



WO 2023/098857 A1

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))。

## IRAK4 抑制剂及其用途

### 技术领域

本发明属于医药化学领域，具体的，本发明涉及 IRAK4 抑制剂，更具体的，本发明涉及一种可抑制 IRAK4 激酶的咪唑并吡啶化合物及其制备方法，以及其在制备药物中的用途。

### 背景技术

IRAK4, 白细胞介素-1 受体相关激酶 4, 属于 IRAK 家族。家族成员还包括 IRAK1、IRAK2、IRAKM(I-RAK3)等。人类的 IRAK-4 基因位于 x 染色体 p11.12 区, 编码 52KDa 蛋白质。IRAK4 蛋白与其他家族成员一样, 都含有丝氨酸-苏氨酸激酶结构域(KD)和位于 N 端保守的死亡结构域(DD), 是 Toll 样受体(Toll like receptor, TLRs)、白细胞介素 1 受体(inteleukin-1, IL-1Rs) 信号通路中的关键分子, 参与调控细胞内信号级联及炎症反应。TLRs 是跨膜模式识别受体家族, 在先天性免疫信号传递中发挥核心功能。IL-1Rs 家族可在多种 IL-1 细胞因子刺激下启动免疫反应。

在 IL-1R、IL-18R 和大多数 TLR 受到刺激后, 髓系分化因子 88(MyD88)作为接头蛋白与这些受体结合, 随后 IRAK4 蛋白被招募到 TLRs/IL-1R 复合物。IRAK4 可与 MyD88 及 IRAK2 通过共有的死亡结构域相互结合, 形成蛋白质复合体 Myddosome, 活化 IRAK4 的激酶活性, 导致下游 IRAK1 和/或 IRAK2 的磷酸化。IRAK1 磷酸化引起了自身构象改变, 促使其与肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TRAF6)结合, 从而活化丝氨酸-苏氨酸激酶 TAK1, 激活下游 NF- $\kappa$ B, 启动 IL-1、IL-8 以及 IL-33 等促炎性因子的转录和表达, 引起炎症反应。此外, JNK 信号通路也被 TRAF6 激活, 调控炎症、细胞凋亡及细胞增殖相关基因的转录。敲除 IRAK4 的小鼠模型中, IL-1、IL-18 和大多数 TLR 配体的信号转导和细胞应答均严重受损, 验证了 IRAK4 在 IL-1R、IL-18R 和多数 TLR 信号通路中的重要作用(Suzuki N, et al. Nature 2002, 416, 750-756.)。

由于 IRAK4 在细胞因子信号网络中的关键角色, IRAK4 的异常高表达或沉默都会诱使机体的免疫系统异常。其中, IRAK4 异常高表达会导致 TLR/IL-1R 通路过度激活, 使体内长期分泌高水平的促炎性因子, 引起持续性的炎症反应, 最终诱发自身免疫疾病, 包括类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮、多发性硬化症等。有研究者发现类风湿性关节炎患者的关节滑液中存在的 IL-1 明显高于健康者(Nouri AM, et al. Clin Exp Immunol 1984;55(2):295-302.), 而进一步研究证明拮抗 TLR4 可降低 IL-1 的分泌, 并在小鼠模型上有预防关节炎的作用(Abdollahi-Roodsaz S, et al. 2007;56(9):2957-67.) TLR7 和 TLR9 的激活可

刺激 pDC 细胞中 IFN $\alpha$  的产生, 这也被认为是系统性红斑狼疮的潜在诱因(Chiang EY, et al. J Immunol 2011;186(2):1279–88.)。许多其他自身免疫性疾病, 包括炎性肠病(Coccia M, et al. J Exp Med 2012;209(9):1595–609.)、干燥综合征(Low HZ, et al. Arthritis Res Ther 2011;13(3):1–7.)等都与 TLR 信号增强有关, 进一步提示了抑制 IRAK4 对自身免疫疾病的潜在药效。

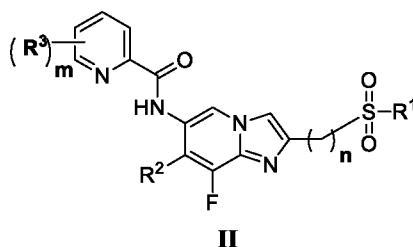
IRAK4 也被报道在多种恶性肿瘤的发生发展中起着关键作用, 包括黑色素瘤、Waldenstrom 巨球蛋白血症(WM)、慢性淋巴细胞白血病(CLL)、急性淋巴细胞白血病(T-ALL)、ABC 性弥漫大 B 细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)等。MyD88-L256P 的功能增强型突变造成的 myddosome 复合体上调, 导致 NF- $\kappa$ B 的激活引起一系列肿瘤细胞系的存活及增殖。黑色素瘤活检的免疫组化结果显示磷酸化的 IRAK4 在病变组织中高度表达(Srivastava R, et al. Cancer Res 2012;72(23):6209–16.)。在 T-ALL 细胞中也观察到了 IRAK1 和 IRAK4 的 mRNA 表达水平的增加, 以及 IRAK1 和 IRAK4 的磷酸化水平的升高(Li Z, et al. J Clin Invest 2015;125(3):1081–97.)。用 shRNA 沉默 IRAK4 或小分子抑制其酶活性会削弱来自 T-ALL 患者的样本中的细胞增殖, 表明介由 IRAK4 的信号转导是疾病进展中的关键因素。还有报道称, IRAK4 抑制剂与 Ibrutinib(一种 BTK 抑制剂)联合应用, 可协同抑制 MyD88-L256P 突变的 ABC-DLBCL 细胞系的增殖。(Kelly PN, et al. J Exp Med 2015;212(13):2189–201.)。以上研究结果均证实了 IRAK4 靶点在肿瘤治疗领域的潜在价值。

此外, Fms 样酪氨酸激酶(FLT3)的激活突变会导致其自身磷酸化和细胞内信号通路的启动, 从而促进白血病细胞的存活和增殖, 是 AML 产生对 FLT3 抑制剂适应性耐药的因素之一。有研究者已经证实, FLT3 抑制剂引起 FLT3-ITD 突变耐药的机制, 与 IRAK1/4 代偿性激活有关。IRAK1/4 信号引起 TLR 通路的激活导致了自身免疫应激活化, 敲低 IRAK4 或抑制 IRAK4 活性的试验证实了 IRAK1/4 在 FLT3-ITD 突变体产生适应性抵抗过程中的必需性(Melgar K, et al. Sci Transl Med 2019;508(11)), 提示了同时抑制 FLT3 信号转导和 IRAK1/4 代偿性激活有治疗 FLT3 突变 AML 患者的潜力。

## 发明内容

本发明旨在提出一种新的 IRAK4 抑制剂, 可用于制备治疗肿瘤相关疾病的药物。

本发明的第一方面, 本发明提出了一种化合物, 其为式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



其中， $R^1$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基可以任选地被一个或多个  $R^{13}$  取代，所述  $R^{13}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基；当  $R^{13}$  为多个时，所述的  $R^{13}$  相同或不同；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连同其所连接的 N 形成 3~6 元杂环基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基以及 3~6 元杂环基可以任选地被一个或多个  $R^{121}$  取代，所述  $R^{121}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基；当  $R^{121}$  为多个时，所述的  $R^{121}$  相同或不同；

$R^2$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基或 4-8 元杂环烷基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基和 4-8 元杂环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{21}$  取代，所述  $R^{21}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{21}$  为多个时，所述的  $R^{21}$  相同或不同；

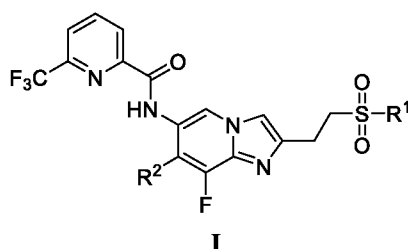
$R^3$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基可以任选地被一个或多个  $R^{31}$  取代，所述  $R^{31}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{31}$  为多个时，所述的  $R^{31}$  相同或不同；

$m$  为 1, 2, 3 或 4；

$n$  为 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

所述“5-8 元杂芳基”、“3-6 元杂环基”和“4-8 元杂环烷基”的“杂”为杂原子或杂原子团；所述杂原子或杂原子团的个数为 1 个或多个，分别独立地为 N、-O-、-NH-、-P(O)-、-P(O)O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-；当所述杂原子或杂原子团的个数为多个时，所述杂原子或杂原子团相同或不同。

在本发明的第二方面，本发明提出了一种化合物，其为式 I 所示化合物，



其中，

$R^1$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基可以任选地被一个或多个  $R^{13}$  取代，所述  $R^{13}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、羟基或氰基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

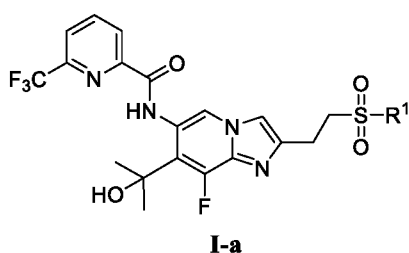
$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基或  $C_3$ - $C_6$  环烷基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基和  $C_3$ - $C_6$  环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{121}$  取代，所述  $R^{121}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、羟基或氰基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同；

$R^2$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基或 4-8 元杂环烷基；所述  $C_1$ - $C_6$  烷基和 4-8 元杂环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{21}$  取代，所述  $R^{21}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、羟基或氰基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在本发明一任选实施方案中， $R^1$  独立地选自  $C_2$ - $C_6$  烷基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基可以任选地被一个或多个  $R^{13}$  取代，所述  $R^{13}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、羟基或氰基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

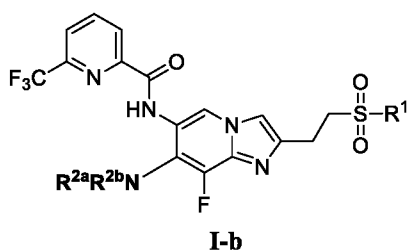
在本发明一任选实施方案中， $R^1$  独立地选自  $-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基可以任选地被一个或多个  $R^{13}$  取代，所述  $R^{13}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、羟基或氰基；当取代基为多个时，所述的取代基相同或不同。

在本发明一任选实施方案中，如式 I 所示的化合物为：



其中， $R^1$  具有前文所述的定义。

在本发明一任选实施方案中，如式 I 所示的化合物为：



其中， $R^1$  具有本发明所述的定义， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  连同其所连接的 N 形成 4-8 元杂环烷基，所述 4-8 元杂环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{21}$  取代，所述  $R^{21}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{21}$  为多个时，所述的  $R^{21}$  相同或不同。在本发明一任选实施方案中，所述杂原子或杂原子团的个数为 1 个、2 个或 3 个。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  被一个或多个  $R^{13}$  取代时，所述  $R^{13}$  取代为 1 个、2 个或 3 个。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  被一个或多个  $R^{13}$  取代时，所述  $R^{13}$  取代为 1 个或 2 个。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^{13}$  为卤素时，所述卤素为 F 或 Cl。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^{13}$  为卤素时，所述卤素为 F。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为  $C_3$ - $C_6$  环烷基时，所述  $C_3$ - $C_6$  环烷基为环丙基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为  $-NR^{11}R^{12}$  时，所述  $-NR^{11}R^{12}$  为  $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$  或  $-N(CH_2CH_3)_2$ 。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为  $-NR^{11}R^{12}$  时，所述  $-NR^{11}R^{12}$  为  $-N(CH_3)_2$ 。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为 6-10 元芳基时，所述 6-10 元芳基为苯基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为 5-8 元杂芳基时，所述 5-8 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基或三嗪基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^1$  为 5-8 元杂芳基时，所述 5-8 元杂芳基为吡啶基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^2$  被一个或多个  $R^{21}$  取代时，所述  $R^{21}$  取代为 1 个、2 个或 3 个。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^2$  被一个或多个  $R^{21}$  取代时，所述  $R^{21}$  取代为 1 个或 2 个。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^{21}$  为卤素时，所述卤素为 F 或 Cl。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^{21}$  为卤素时，所述卤素为 F。

在本发明一任选实施方案中， $R^{21}$  为羟基。

在本发明一任选实施方案中， $R^{21}$  为 F、Cl 或羟基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^2$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明一任选实施方案中，当  $R^2$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为异丙基。



本发明的第三方面，本发明提出了一种药物组合物，所述药物组合物包括治疗有效剂量的上述化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。

根据本发明的具体实施例，可以将本发明的所述药物组合物包括治疗有效剂量的上述化合物，其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂混合制备成药物制剂，以适合于经口或胃肠外给药。给药方法包括，但不限于皮内、肌内、腹膜内、静脉内、皮下、鼻内和经口途径。所述制剂可以通过任何途径施用，例如通过输注或推注，通过经上皮或皮肤粘膜(例如口腔粘膜或直肠等)吸收的途径施用。给药可以是全身的或局部的。经口施用制剂的实例包括固体或液体剂型，具体而言，包括片剂、丸剂、粒剂、粉剂、胶囊剂、糖浆、乳剂、混悬剂等。所述制剂可通过本领域已知的方法制备，且包含药物制剂领域常规使用的载体、稀释剂或赋形剂。

本发明的第四方面，本发明提出了上述化合物、其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备用于治疗或预防与 **IRAK4** 相关疾病药物中的用途。

根据本发明的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物在制备治疗与预防 **IRAK4** 相关疾病药物中的用途，所述药物可用于治疗自身免疫性疾病以及癌症。这些自身免疫性疾病包括例如多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹；这些癌症包括例如脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

在本发明的第五方面，本发明提出了上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物用于治疗或预防与 **IRAK4** 相关疾病。

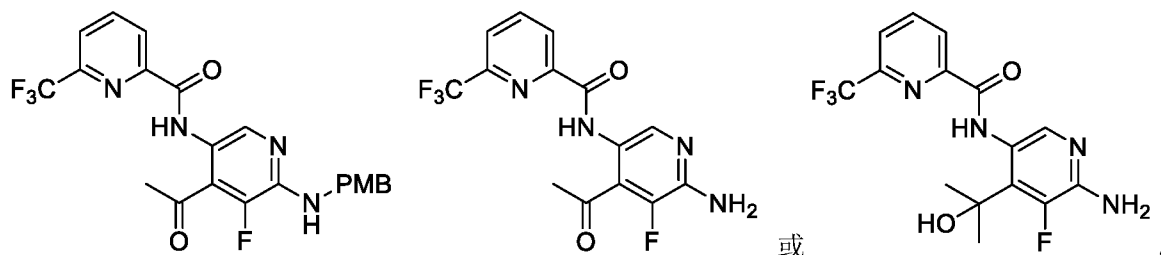
根据本发明的具体实施例，上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化

物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物用于治疗或预防自身免疫性疾病或癌症。这些自身免疫性疾病包括例如多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹；这些癌症包括例如脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

在本发明的第六方面，本发明提出了一种治疗或预防与 IRAK4 相关疾病的方法。根据本发明的实施例，所述方法包括给与患者有效量的上述化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或上述药物组合物。


根据本发明的具体实施例，所述 IRAK4 相关疾病包括自身免疫性疾病或癌症。这些自身免疫性疾病包括例如多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹；这些癌症包括例如脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

最后，本发明提出了下述中间体，其为选自下列任一化合物或下列任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐。根据本发明实施例的中间体，可用于本发明化合物的合成：



### 术语和定义

除非另有说明，用于本发明申请，包括本申请说明书和权利要求书中记载的术语和定义如下。

本领域技术人员可以理解，根据本领域中使用的惯例，在本申请的结构式中，用于描绘化学键，所述化学键为部分或取代基与核心结构或骨架结构相连的点。

术语“药学上可接受的”，是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

术语“药学上可接受的盐”是指药学上可接受的无毒酸或碱的盐，包括无机酸和碱、有机酸和碱的盐。

除了药学可接受的盐外，本发明还考虑其他盐。它们可以在化合物纯化中或在制备其它药学上可接受的盐中充当中间体或可用于本发明化合物的鉴别、表征或纯化。

术语“药物组合物”表示一种或多种文本所述化合物或其生理学/药学上可接受的盐或前体药物与其它化学组分的混合物，其它组分例如生理学/药学上可接受的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进化合物对生物体的给药。

术语“辅料”是指可药用惰性成分。术语“赋形剂”的种类实例非限制性地包括粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、稳定剂、填充剂和稀释剂等。赋形剂能增强药物制剂的操作特性，即通过增加流动性和/或粘着性使制剂更适于直接压缩。

术语“前药”是指可以在生理条件下或者通过溶剂解转化为具有生物活性的本发明化合物。本发明的前药通过修饰在该化合物中的功能基团来制备，该修饰可以按常规的操作或者在体内被除去，而得到母体化合物。前药包括本发明化合物中的一个羟基或者氨基连接到任何基团上所形成的化合物，当本发明化合物的前药被施予哺乳动物个体时，前药被割裂而分别形成游离的羟基、游离的氨基。

术语“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体，包括顺反异构体、对映异构体、非对应异构体和构象异构体。

依据原料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物的

形式存在，例如作为纯旋光异构体，或作为异构体混合物，如作为外消旋和非对映异构体混合物，这取决于不对称碳原子的数量。当描述具有光学活性的化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示就分子中的手性中心(或多个手性中心)而言分子的绝对构型。前缀 D 和 L 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 L 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 D 的化合物是右旋的。就给定的化学结构而言，除了这些立体异构体互为镜像外，这些立体异构体是相同的。具体的立体异构体也可称为对映异构体，并且所述异构体的混合物通常称作对映异构体的混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或方法中没有立体选择性或立体特异性时，可出现所述外消旋混合物或外消旋体。烯烃、C=N 双键等的许多几何异构体也可以存在于本文所述的化合物中，且所有这种稳定的异构体在本发明中均被考虑。当本文所描述化合物含有烯双键时，除非另外说明，否则，这种双键包括 E 和 Z 几何异构体。如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能为顺式或反式(cis-或 trans-)构型。

当将本发明式中与手性碳的键描写直成线时，应当理解为，手性碳的(R)和(S)两种构型和由此产生的其对映体纯的化合物和混合物两者包括在该通式范围内。本文中消旋体或者对映体纯的化合物的图示法来自 Maehr, J.Chem.Ed.1985, 62:114-120。除非另有说明，用楔形键和虚线键表示一个立体中心的绝对构型。

旋光性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。含有不对称取代的碳原子的本发明化合物能够以旋光活性形式或外消旋形式分离。化合物的外消旋混合物的拆分可以通过本领域已知的许多方法中的任一种来进行。示例性方法包括使用手性拆分酸的分级重结晶，该手性拆分酸是旋光活性的成盐有机酸。用于分级重结晶方法的适合的拆分剂例如是旋光活性酸，例如酒石酸、二乙酰基酒石酸、二苯甲酰基酒石酸、扁桃酸、苹果酸、乳酸或各种旋光活性樟脑磺酸如  $\beta$ -樟脑磺酸的 D 和 L 形式。适合于分级结晶方法的其它的拆分剂包括立体异构纯形式的  $\alpha$ -甲基-苄胺(例如，S 和 R 形式或者非对映异构纯形式)、2-苯基甘氨酸、降麻黄碱、麻黄碱、N-甲基麻黄碱、环己基乙胺、1, 2-二氨基环己烷等。外消旋混合物的拆分还可以通过填充有旋光活性拆分剂(例如，二硝基苯甲酰基苯基甘氨酸)的色谱柱上洗脱来进行。可以采用高效液相色谱(HPLC)法也可以采用超临界流体色谱法(SFC)进行。具体方法的选择以及洗脱条件、色谱柱的选择可以由本领域技术人员根据化合物的结构以及试验结果选择。进一步的，还可以使用已知构型的光学纯的起始原料或试剂，通过立体有机合成，获得本发明所描述化合物的任何对映体或非对映体。

术语“互变异构体”是指因分子中某一原子在两个位置迅速移动而产生的官能团异构体。本发明化合物可表现出互变异构现象。互变异构的化合物可以存在两种或多种可相互转化的种

类。质子移变互变异构体来自两个原子之间共价键合的氢原子的迁移。互变异构体一般以平衡形式存在，尝试分离单一互变异构体时通常产生一种混合物，其理化性质与化合物的混合物是一致的。平衡的位置取决于分子内的化学特性。例如，在很多脂族醛和酮如乙醛中，酮型占优势；而在酚中，烯醇型占优势。本发明包含化合物的所有互变异构形式。

本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氘( $^2\text{H}$ )，氚( $^3\text{H}$ )，碘-125( $^{125}\text{I}$ )或 C-14( $^{14}\text{C}$ )。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。

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

术语“活性成分”、“治疗剂”，“活性物质”或“活性剂”是指一种化学实体，它可以有效地治疗目标紊乱、疾病或病症。

术语“被取代的”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，包括重氢和氢的变体，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为酮基(即=O)时，意味着两个氢原子被取代。酮取代不会发生在芳香基上。术语“任选被取代的”是指可以被取代，也可以不被取代，除非另有规定，取代基的种类和数目在化学上可以实现的基础上可以是任意的。

术语“ $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基”应理解为表示具有 1、2、3、4、5 或 6 个碳原子的直链或支链饱和烷基。所述烷基是例如甲基、乙基、丙基、丁基、戊基、己基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基、2-甲基丁基、1-甲基丁基、1-乙基丙基、1,2-二甲基丙基、新戊基、1,1-二甲基丙基、4-甲基戊基、3-甲基戊基、2-甲基戊基、1-甲基戊基、2-乙基丁基、1-乙基丁基、3,3-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,1-二甲基丁基、2,3-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基或 1,2-二甲基丁基等或它们的异构体。特别地，所述基团具有 1、2 或 3 个碳原子(“ $\text{C}_1\text{-C}_3$ 烷基”)，例如甲基、乙基、正丙基或异丙基。

术语“ $\text{C}_3\text{-C}_6$ 环烷基”应理解为表示饱和的单环或双环烃环，其具有 3~6 个碳原子，包括稠合或桥接的多环系统。如环丙基、环丁基、环戊基、环己基。

术语“4-8 元杂环基”或“4-8 元杂环烷基”应理解为表示具有 4 至 8 个原子的饱和、不饱和或部分饱和的单环、二环或三环，其中 1、2、3、4 或 5 个环原子选自 N、O 和 S，除非另有说明，其可通过碳或氮连接，其中 $\text{-CH}_2\text{-}$ 基团任选被 $\text{-C(O)-}$ 代替；及其中除非另有相反说

明，环氮原子或环硫原子任选被氧化以形成 N-氧化物或 S-氧化物或环氮原子任选被季铵化；其中环中的-NH 任选被乙酰基、甲酰基、甲基或甲磺酰基取代；及环任选被一个或多个卤素取代。应该理解的是，当杂环基中 S 原子和 O 原子的总数超过 1 时，这些杂原子不彼此相邻。若所述杂环基为二环或三环，则至少一个环可任选为杂芳族环或芳族环，条件是至少一个环是非杂芳族的。若所述杂环基为单环，则其一定不是芳族的。杂环基的实例包括但不限于哌啶基、N-乙酰基哌啶基、N-甲基哌啶基、N-甲酰基哌啶基、N-甲磺酰基哌啶基、高哌啶基、哌啶基、氮杂环丁烷基、氧杂环丁烷基、吗啉基、四氢异喹啉基、四氢喹啉基、二氢吲哚基、四氢吡喃基、二氢-2H-吡喃基、四氢咪喃基、四氢噻喃基、四氢噻喃-1-氧化物、四氢噻喃-1,1-二氧化物、1H-吡啶-2-酮和 2,5-二氧化咪唑烷基。

术语“6-10 元芳基”应理解为具有 6-10 个碳原子的芳香性或部分芳香性的单环、二环或三环烃环，特别是具有 6 个碳原子的环(“C<sub>6</sub>芳基”)，例如苯基；当所述 6-10 元芳基被取代时，其可以为单取代或者多取代。并且，对其取代位点没有限制，例如可以为邻位、对位或间位取代。

术语“5-8 元杂芳基”应理解为具有 5-8 个环原子，特别是 5 或 6 个碳原子，且包含 1-5 个独立选自 N、O 和 S 的杂原子的单环、二环或三环芳族环基团。优选 1-3 个且独立选自 N、O 和 S 的杂原子的单环、二环或三环芳族环基团，并且，另外在每一种情况下可为苯并稠合的。特别地，杂芳基选自噻吩基、咪喃基、吡咯基、噁唑基、噻唑基、咪唑基、吡唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、三唑基、噻二唑基等；或吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、三嗪基等；或噌啉基、酞嗪基、喹啉基、喹喔啉基、茶啉基、蝶啉基、咔唑基、吲哚基、吩嗪基、吩噻嗪基、吩噁嗪基等。

术语“卤代基”或“卤素”为氟、氯、溴和碘。

术语“任选”或“任选地”意思是随后所述的事件或情形可发生或可不发生，且所述描述包括其中所述事件或情形发生的情况以及其中所述事件或情形不发生的情况。

另外，需要说明的是，除非以其他方式明确指出，在本发明中所采用的描述方式“……独立地”应作广义理解，是指所描述的各个个体之间是相互独立的，可以独立地为相同或不同的具体基团。更详细地，描述方式“……独立地”既可以是指在不同基团中，相同符合之间所表达的具体选项之间互相不影响，也可以表示在相同的基团中，相同符号之间所表达的具体选项之间互相不影响。

## 有益效果

根据本发明的实施例，本发明至少具有如下技术效果至少之一：

(1)本发明提供了结构新颖、药代动力学性质优良、药效或成药性好的 IRAK4 抑制剂，可以用于有效治疗或预防 IRAK4 相关的疾病、病症。

(2)本专利化合物表现出更为优良的对 IRAK4 激酶抑制活性，而且化合物 I-1 的抑制活性显著更优；另一方面与对照化合物 1 相比，本专利化合物在细胞水平表现出对 TNF- $\alpha$  产生具有更强的抑制能力，尤其是化合物 I-1 的抑制活性显著优于对照化合物 1。

(3)本发明化合物在人和小鼠血浆中游离药物的比率均较高，成药性好，本发明中的化合物在 10 $\mu$ M 时对 CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 酶没有抑制作用，潜在的药物药物相互作用风险低，本发明中的化合物还表现出较为优良的肝代谢稳定性。

(4)本发明化合物在小鼠、大鼠物种中表现出更为优良的药代动力学性质。

本发明的附加方面和优点将在下面的描述中部分给出，部分将从下面的描述中变得明显，或通过本发明的实践了解到。

## 具体实施方式

下面将结合实施例对本发明的方案进行解释。本领域技术人员将会理解，下面的实施例仅用于说明本发明，而不应视为限定本发明的范围。实施例中未注明具体技术或条件的，按照本领域内的文献所描述的技术或条件或者按照产品说明书进行。所用试剂或仪器未注明生产厂商者，均为可以通过市购获得的常规产品。

如无特别说明，本发明的化合物均是通过核磁共振(NMR)和/或质谱(MS)来确定其结构的。NMR 位移的单位为 10<sup>-6</sup>(ppm)。NMR 测定的溶剂为氘代二甲基亚砜、氘代氯仿、氘代甲醇等，内标为四甲基硅烷(TMS)。

本发明的缩写定义如下：

M：摩尔浓度，如 1M 盐酸表示 1 mol/L 盐酸溶液

N：当量浓度，例如 2N 盐酸表示 2mol/L 盐酸溶液

T3P·DMF：1-丙基磷酸酐 50%N,N-二甲基甲酰胺溶液

Xantphos：4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽

PMB：对甲氧基苄基

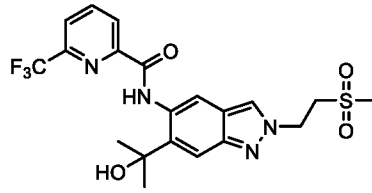
DMSO：二甲基亚砜

LC-MS：液质联用色谱

IC<sub>50</sub>：半数抑制浓度，指达到最大抑制效果一半时的浓度。

对照 1：对照化合物 1 的制备

14

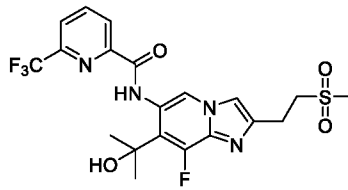


对照化合物1

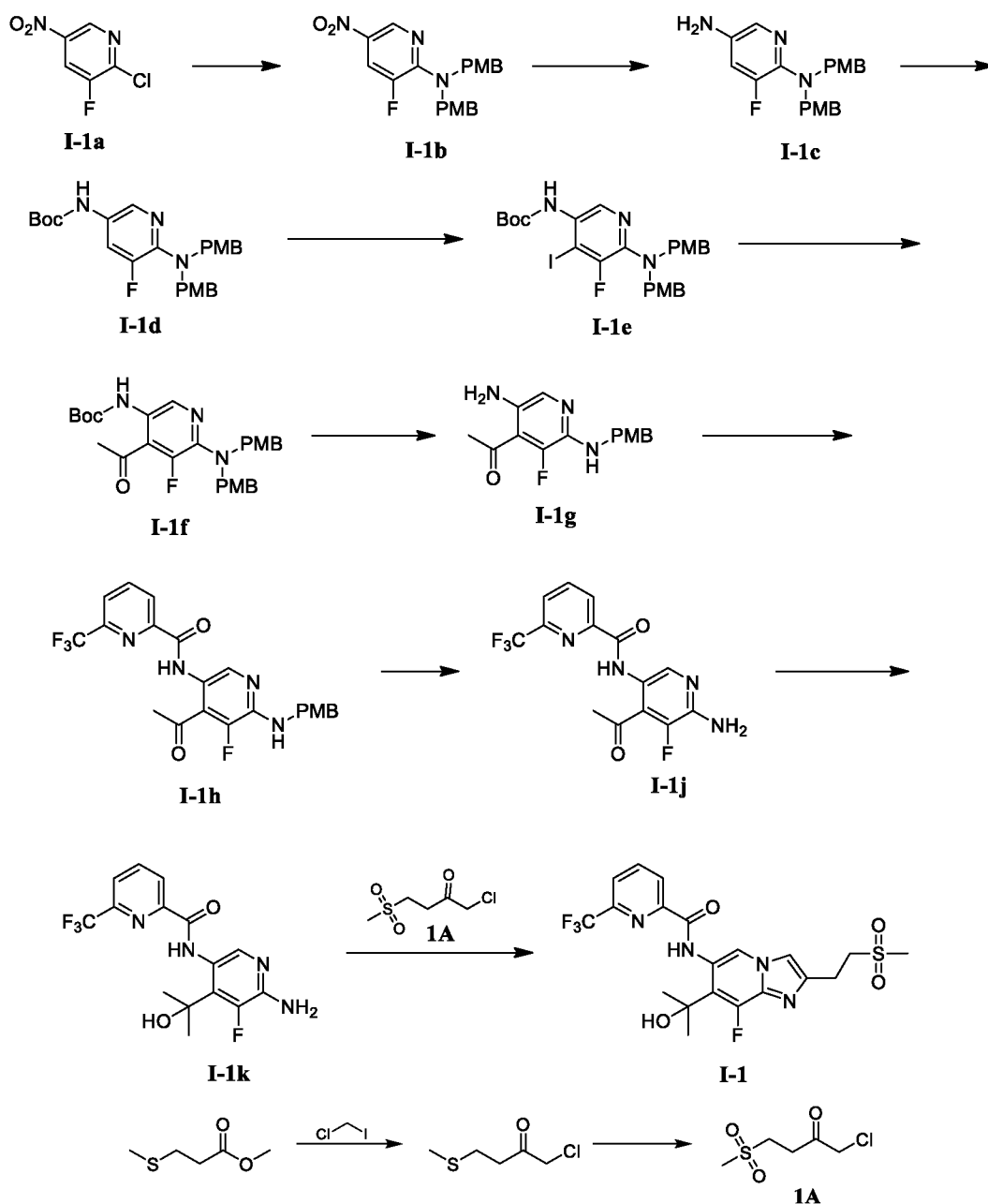
参考 WO2016083433A1 合成。

### 实施例 1：目标化合物 **I-1** 的制备

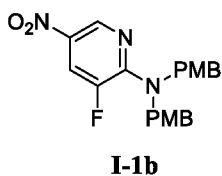
N-(8-氟-7-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(2-(甲磺酰)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺

**I-1**

目标化合物 **I-1** 合成路线如下所示：



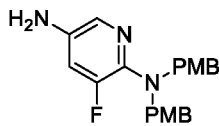
第一步：3-氟-N,N-二(4-甲氧苄基)-5-硝基吡啶-2-胺 (I-1b) 的合成



将 2-氯-3-氟-5-硝基-吡啶 (I-1a) (29 g, 164 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(400 mL)中, 再加入 N,N-二异丙基乙胺(42.5 g, 329 mmol)和 1-(4-甲氧苄基)-N-[(4-甲氧苄基)甲基]甲胺(46.5 g, 180 mmol), 反应液在 25℃下搅拌 16 小时, 反应完成后加水(500 mL)稀释, 之后用乙酸乙酯 (300 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤, 滤饼用乙酸乙酯洗涤, 将滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯 = 10:1 到 5:1)纯化得到黄色固体化合物 3-氟-N,N-二(4-甲氧苄基)-5-硝基吡啶-2-胺(I-1b)(59.0 g, 收率 90.4%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 398.2 [M+H]<sup>+</sup>

第二步：3-氟-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-二(4-甲氧苄基)吡啶-2,5-二胺 (I-1c) 的合成

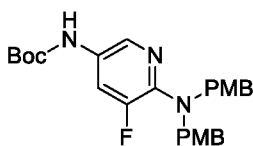


I-1c

将 3-氟-N,N-二(4-甲氧苄基)-5-硝基吡啶-2-胺(I-1b)(59.0 g, 149 mmol)加入到甲醇(600 mL)中，然后在氮气保护下，向其加入铂钌碳(6.00 g)，然后反应液在氢气(15 psi)氛围下，在 25℃ 下搅拌三个小时，反应完成后，过滤，滤饼用甲醇(100 mL)洗涤，滤液浓缩得到红色固体化合物即 3-氟-N<sup>2</sup>,N<sup>2</sup>-二(4-甲氧苄基)吡啶-2,5-二胺 (I-1c) (53.0 g, 收率 97.16%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 368.1 [M+H]<sup>+</sup>

第三步：(6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1d) 的合成

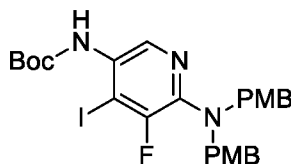


I-1d

将 3-氟-N,N-二[(4-甲氧苄基)甲基]吡啶-2,5-二胺 (I-1c) (49.0 g, 133 mmol)，三乙胺 (14.8 g, 147 mmol)和碳酸二叔丁酯(32.0 g, 147 mmol)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(250 mL)中，反应液在 90℃ 下搅拌 12 小时，反应完成后，向反应液中加入水(300 mL)，之后用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，将滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(硅胶，石油醚：乙酸乙酯 = 10:1 到 5:1)纯化得到黄色油状化合物(6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1d) (48.0 g, 收率 76.9%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 468.3 [M+H]<sup>+</sup>

第四步：(6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟-4-碘吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1e) 的合成



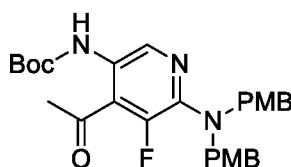
I-1e

在-65℃和氮气保护下，向 N-[6-[二[(4-甲氧苄基)甲基]氨基]-5-氟-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 (I-1d) (30.0 g, 64.2 mmol) 和四甲基乙二胺(29.8 g, 257 mmol) 的四氢呋喃 (450 mL)溶液中，滴加正丁基锂(2.50 M, 103 mL)的四氢呋喃溶液，滴加完成后，反应液在-65℃下，搅拌 1.5

小时。然后在-65℃下，向反应液中滴加碘(26.1 g, 103 mmol)的四氢呋喃(150 mL)溶液，滴加完成后，反应液在-65℃下，搅拌 1.5 小时。反应完成后，向反应液中加入饱和氯化铵溶液(500 mL)，之后用乙酸乙酯(300 mL×3)萃取，有机相用饱和食盐水(300 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后，然后过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，将滤液浓缩得到粗品。粗品经柱层析(硅胶，石油醚：乙酸乙酯 = 10:1 到 5:1)纯化得到化合物(6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟-4-碘吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1e) (20.0 g, 收率 52.5%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 594.1 [M+H]<sup>+</sup>

第五步：(4-乙酰基-6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1f) 的合成

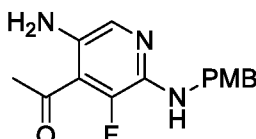


**I-1f**

将 N-[6-[二[(4-甲氧苄基)甲基]氨基]-5-氟-4-碘-3-吡啶基]氨基甲酸叔丁酯 (I-1e) (5.00 g, 8.43 mmol)和三丁基(1-乙氧基乙烯基)锡烷(6.69 g, 18.5 mmol)溶于二氧六环(70.0 mL)中，然后在氮气保护下加入二氯双(三苯基膦)钼(II) (591 mg, 843 μmol)中，反应液物在 60℃下搅拌 12 小时，反应完成后，向反应液中加入盐酸(4M, 41.85 mL)，反应液在室温下搅拌 12 小时，反应完成后，向反应液中加入饱和的氟化钾溶液(100 mL)并在室温下搅拌 2 个小时，之后用乙酸乙酯(100 mL)萃取，有机相用饱和碳酸氢钠溶液(100 mL)和饱和食盐水(100 mL)洗涤后，再用无水硫酸钠干燥后过滤，浓缩得到粗品。粗品经柱层析(硅胶，石油醚：乙酸乙酯 = 10:1 到 5:1)纯化得到红色油状化合物 (4-乙酰基-6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1f) (17.1 g, 粗品，四批次投料合并)。

LC-MS, M/Z (ESI): 510.3 [M+H]<sup>+</sup>

第六步：1-(5-氨基-2-(二(4-甲氧苄基)氨基)-3-氟吡啶-4-基)乙酮(I-1g)的合成



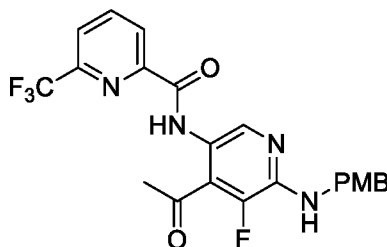
**I-1g**

将(4-乙酰基-6-(二(4-甲氧苄基)氨基)-5-氟吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (I-1f) (17.1 g, 33.4 mmol)溶于乙酸乙酯(80.0 mL)溶液中，再加入盐酸乙酸乙酯(4 M, 80.0 mL)溶液，反应液在 25℃下搅拌 4 小时，反应完成后过滤，滤饼用石油醚(100 mL)洗涤，之后将滤饼干燥得到黄色固

体化合物 1-(5-氨基-2-(二(4-甲氧苄基)氨基)-3-氟吡啶-4-基)乙酮(I-1g) (8.20 g, 收率 75.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 290.0 [M+H]<sup>+</sup>

第七步：N-(4-乙酰基-5-氟-6-((4-甲氧苄基)氨基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 (I-1h) 的合成

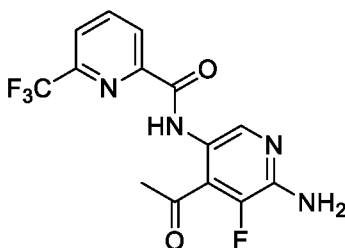


**I-1h**

将 1-[5-氨基-3-氟-2-[(4-甲氧苄基)甲基氨基]-4-吡啶基]乙酮(I-1g) (8.20 g, 28.4 mmol), 6-(三氟甲基)吡啶-2-羧酸(6.50 g, 34.0 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(100 mL)中, 再加入 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸酯(13.0 g, 34.0 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(11.0 g, 85.3 mmol), 反应液液在 25℃下搅拌 3 小时, 反应完成后, 用水(200 mL)稀释, 之后用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(200 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得粗品。粗品经柱层析(硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 到 1:1)纯化得到黄色有油状化合物 N-(4-乙酰基-5-氟-6-((4-甲氧苄基)氨基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺(I-1h) (5.00 g, 得到率 38.2%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 463.1 [M+H]<sup>+</sup>

第八步：N-(4-乙酰基-6-氨基-5-氟吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 (I-1j) 的合成

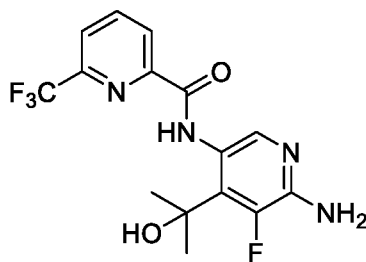


**I-1j**

在室温下, 将 N-(4-乙酰基-5-氟-6-((4-甲氧苄基)氨基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺(I-1h) (5.00 g, 10.8 mmol)加入到三氟乙酸(20.0 mL)中, 混合液在 50℃下搅拌 1 小时, 反应完成后, 用水(100 mL)稀释, 加入饱和碳酸钠溶液调节 pH 至 8~9, 之用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得到化合物 N-(4-乙酰基-6-氨基-5-氟吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 (I-1j) (3.50 g, 收率 94.6%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 343.0 [M+H]<sup>+</sup>

第九步: N-(6-氨基-5-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 (I-1k) 的合成

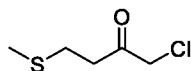


I-1k

将 N-(4-乙酰基-6-氨基-5-氟吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺(2.60 g, 7.60 mmol)加入到四氢呋喃(52.0 mL)中, 然后, 在 0℃时, 向其滴加甲基溴化镁(3.00 M, 12.7 mL), 滴加完成后, 反应液在 25℃下搅拌 12 小时, 反应完成后, 加入饱和氯化铵(100 mL)淬灭, 之后用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯 = 5:1 到 2:1)制备得到化合物 N-(6-氨基-5-氟-4-(2-羟基丙烷-2-基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺 (I-1k) (1.00 g, 收率 36.8%)。

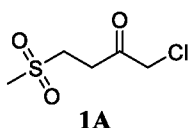
LC-MS, M/Z (ESI): 359.1 [M+H]<sup>+</sup>

第十步: 1-氯-4-(甲硫基)丁烷-2-酮的合成



将 3-甲硫基丙酸甲酯(5.00 g, 37.3 mmol)和氯碘代甲烷(26.3 g, 149 mmol) 加入到四氢呋喃(300 mL)中, 然后, 在-65℃下, 向其滴加二异丙基胺基锂(2.00 M, 93.2 mL), 滴加完成后, 反应液在-65℃下搅拌 0.5 小时, 反应完成后, 加入饱和氯化铵溶液(100 mL)淬灭, 然后用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取, 有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤, 浓缩得到粗品。粗品通过柱层析(二氧化硅, 石油醚: 乙酸乙酯 = 20:1 到 10:1)制备得到棕色油状化合物 1-氯-4-(甲硫基)丁烷-2-酮(3.00 g, 收率 52.8%)。

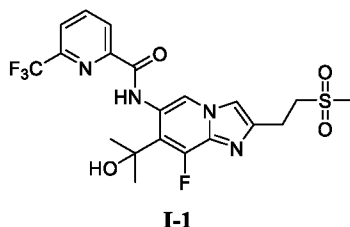
第十一步: 1-氯-4-(甲磺酰)丁烷-2-酮 (1A)的合成



将1-氯-4-(甲硫基)丁烷-2-酮(3.00 g, 19.7 mmol)加入到二氯甲烷(60.0 mL)中, 然后, 在0℃下, 向其分批加入间氯过氧化苯甲酸(7.46 g, 43.2 mmol), 然后反应液在25℃下搅拌2小时, 反应完成后, 向其加入饱和硫代硫酸钠溶液(100 mL)淬灭, 然后用二氯甲烷(100 mL×3)萃取,

有机相用饱和食盐水(100 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后,然后过滤,浓缩粗品。粗品通过柱层析(二氧化硅,石油醚:乙酸乙酯 = 10:1 到5:1)制备得到类白色固体化合物1-氯-4-(甲磺酰)丁烷-2-酮(1A)(1.00 g, 收率27.6%)。

第十二步: N-(8-氟-7-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(2-(甲磺酰)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺(**I-1**)的合成



I-1

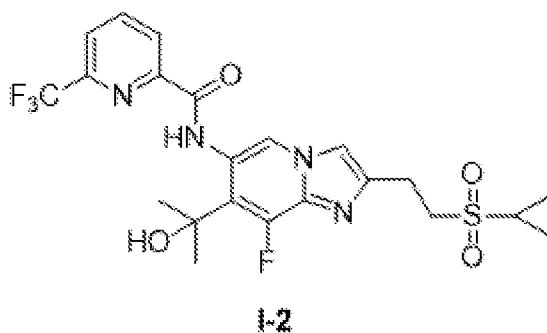
将 N-[6-氨基-5-氟-4-(1-羟基-1-甲基-乙基)-3-吡啶基]-6-(三氟甲基)吡啶-2-甲酰胺(300 mg, 837  $\mu\text{mol}$ )和 1-氯-4-甲磺酰-丁烷-2-酮(534 mg, 2.89 mmol) 加入到乙醇(9.00 mL)中,反应液 100°C下搅拌 12 小时,反应完成后,向反应液中加入水(20.0 mL),之后用乙酸乙酯(20.0 mL $\times$ 3)萃取,有机相用饱和食盐水(10.0 mL)洗涤和无水硫酸钠干燥后过滤,浓缩得到粗品。粗品经反相制备(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150 $\times$ 25mm $\times$ 10 $\mu\text{m}$ ; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];B%: 18%-52%, 12min)分离得到 N-(8-氟-7-(2-羟基丙烷-2-基)-2-(2-(甲磺酰)乙基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)甲基吡啶酰胺(**I-1**) (77.01 mg, 收率 18.7%)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 12.65 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.4-8.5 (m, 1H), 8.4-8.4 (m, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 6.59 (br s, 1H), 3.5-3.5 (m, 2H), 3.1-3.2 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.70 (br d, 6H)。

LC-MS, M/Z (ESI): 488.9 [M+H] $^+$

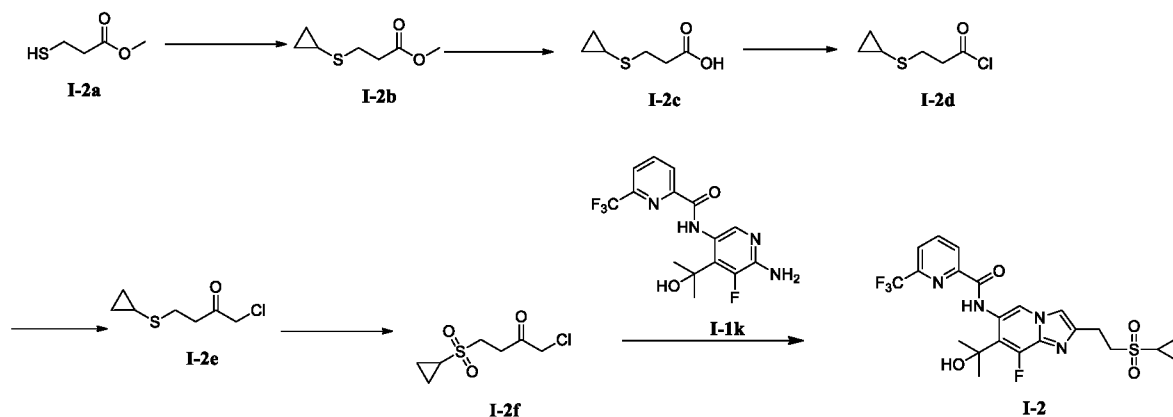
实施例 2: 目标化合物 **I-2** 的制备

氮-(2-(2-(环丙磺酰基)乙基)-8-氟-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺(目标化合物 **I-2**)。

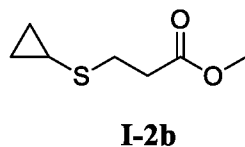


I-2

目标化合物 **I-2** 的合成路线如下所示:

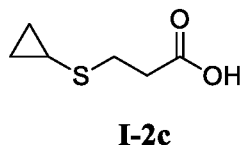


第一步：3-（环丙硫基）丙酸甲酯（I-2b）的合成



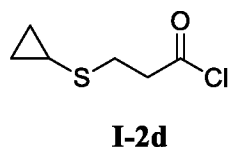
将 3-巯基丙酸甲酯（I-2a）（5 g，41.6 mmol）、溴环丙烷（5.03 g，41.6 mmol）和叔丁醇钾（4.67 g，41.6 mmol）溶于二甲基亚砜（50 mL）的氢化瓶中，反应为密闭反应，将反应液加热至 120℃ 反应 12 小时。反应完成后，将反应液用水（30 mL）洗涤，然后用乙酸乙酯（30 mL\*3）萃取三次，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，然后低温浓缩旋干得到粗产品 3-（环丙硫基）丙酸甲酯（I-2b）（3.8 g）。

第二步：3-（环丙硫基）丙酸（I-2c）的合成



将 3-（环丙硫基）丙酸甲酯（I-2b）（3.4 g，21.22 mmol）溶于四氢呋喃：水：甲醇=18:12:2 的混合溶液中，然后加入氢氧化锂（2.54 g，106 mmol），反应液室温反应过夜。反应完成后，将反应液浓缩，除掉甲醇，然后将浓缩物用乙酸乙酯（10 mL\*2）萃取 2 遍，将水相用 1N 的盐酸溶液调至 pH=3，然后再用乙酸乙酯（10 mL\*5）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩得到产物 3-（环丙硫基）丙酸（I-2c）（2.4 g，产率 77%）。

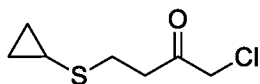
第三步：3-（环丙硫基）丙酰氯（I-2d）的合成



将 3-（环丙硫基）丙酸（I-2c）（3.4 g，23.25 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入

草酰氯 (8.85g, 69.8 mmol)，然后在反应液中滴加一滴 DMF，反应液在室温下反应 2 小时。反应完成后，将反应液低温下浓缩得到粗产物 3-(环丙硫基)丙酰氯 (I-2d) (2.4 g)

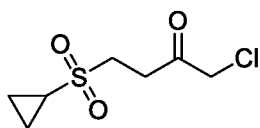
第四步：1-氯-4-(环丙硫基)丁-2-酮 (I-2e) 的合成



**I-2e**

将 3-(环丙硫基)丙酰氯 (I-2d) (2.4 g, 14.58 mmol) 溶于乙腈 (20 mL) 中，用氮气置换三次，将反应液降至 0°C，在 0°C 下加入叠氮基三甲基硅烷 (17.49 mL, 350 mmol)，将反应缓慢升温至室温，反应 2 小时。然后将反应液再次降至 0°C，缓慢加入盐酸/二氧六环溶液 (5 mL)，反应 1 小时。反应完成后，加入三乙胺使反应液 pH 为中性，然后浓缩反应液，在浓缩物中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (30 mL\*2) 萃取，合并有机相，再用盐水洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到产物 1-氯-4-(环丙硫基)丁-2-酮 (I-2e) (1.4 g, 粗品)。

第五步：1-氯-4-(环丙基磺酰基)丁-2-酮 (I-2f) 的合成

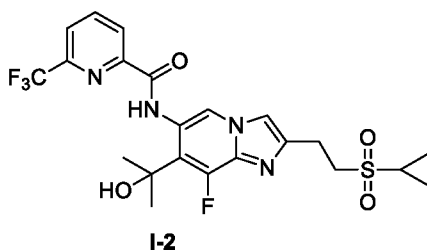


**I-2f**

将 1-氯-4-(环丙硫基)丁-2-酮 (I-2e) (1.4 g, 7.84 mmol) 和钨酸钠二水合物 (0.258 g, 0.784 mmol) 溶在甲醇 (12 mL) 中，然后 0°C 下加入 30% 的双氧水 (1.761 mL, 17.24 mmol)，将反应液在室温下反应 16 小时。反应完成后，将反应液浓缩，然后加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (15 mL\*3) 萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥后，过滤浓缩得到产物 1-氯-4-(环丙基磺酰基)丁-2-酮 (I-2f) (1.4 g)，产物无需纯化，直接进行下一步。

第六步：

氮-(2-(2-(环丙磺酰基)乙基)-8-氟-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-2**)。



**I-2**

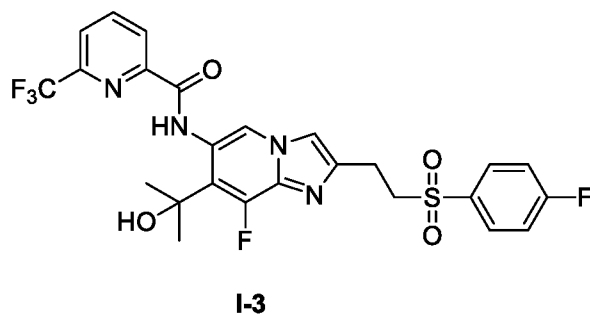
将 1-氯-4-(环丙基磺酰基)丁-2-酮 (I-2f) (470 mg, 2.233 mmol) 和 N-(6-氨基-5-氟-4-(2-羟基丙基-2-基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (I-1k) (160 mg, 0.447 mmol) 和溶于乙醇 (4 mL) 的密封管中, 将反应液在 100°C 下搅拌 16 小时。反应完成后, 将反应液浓缩得到粗品。将粗品经反相柱 HPLC(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; B%: 18%-52%, 12min) 纯化后, 得到类 N-(2-(2-(环丙磺酰基)乙基)-8-氟-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 I-2) (7 mg, 99.45% 纯度)

LC-MS, M/Z (ESI): 514.5 [M+1]<sup>+</sup>

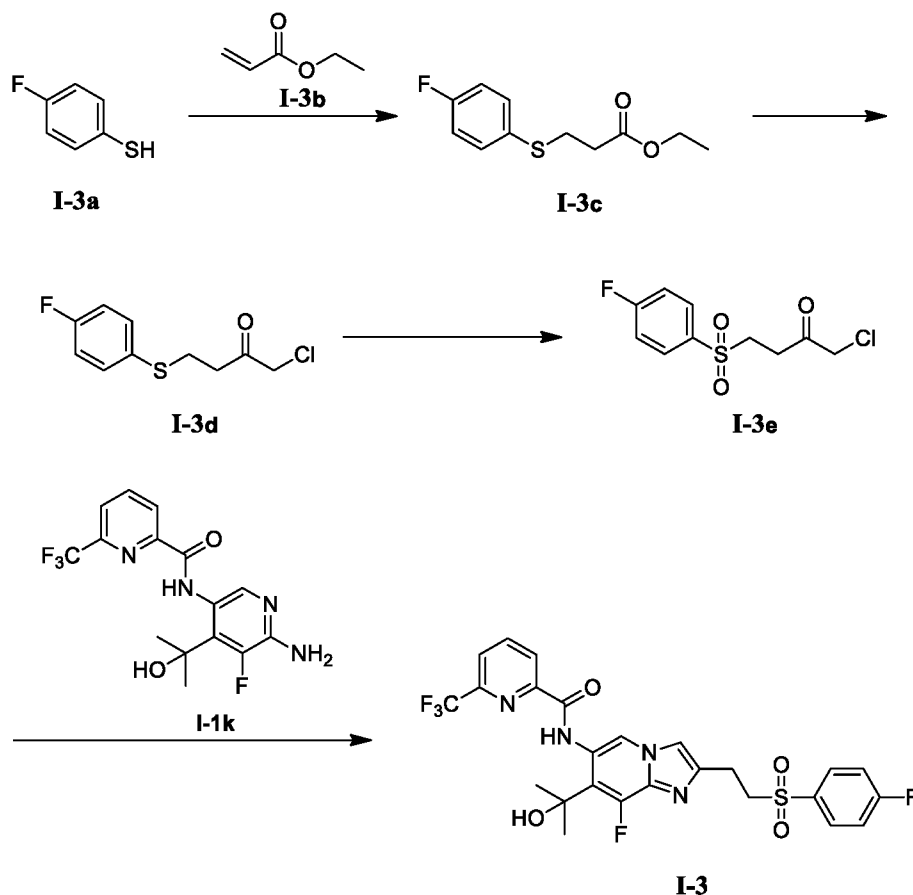
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.63 (s, 1H), 9.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 5.44 – 5.25 (m, 1H), 3.62 – 3.54 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 9.6, 6.4 Hz, 2H), 2.02 (dd, J = 12.8, 9.2 Hz, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 6H), 1.06 – 0.99 (m, 2H), 0.91 – 0.73 (m, 2H).

实施例 3: 目标化合物 I-3 的制备

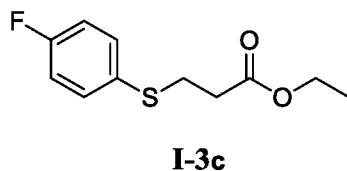
N-(8-氟-2-(2-(4-氟苯基)磺酰基)乙基)-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 I-3)



化合物 I-3 的合成路线如下所示:

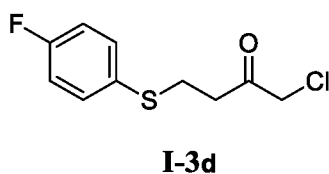


第一步：3-((4-氟苯基)硫代)丙酸乙酯(**I-3c**)的合成



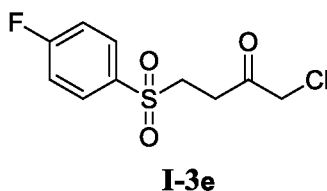
室温下，分别称取化合物 I-3b (4.30 g, 42.9 mmol)，无水乙酸钠 (0.48 g, 5.85 mmol) 于无水四氢呋喃 (25 mL) 和水 (25 mL) 的混合溶液中，然后加入化合物 I-3a (5.0 g, 39.0 mmol)。加完后，反应液在 25 °C 下反应 18 小时。TLC (PE:EtOAc (V/V) =10:1) 监测反应完全。反应液用饱和碳酸氢钠水溶液 (30 mL) 淬灭，用乙酸乙酯 (50mL\*2) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水 (20 mL) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液通过减压浓缩旋干得到粗品，粗产品用硅胶柱层析梯度洗脱 (硅胶;PE:EtOAc(V/V)=1:0-1:1) 分离得到黄色液体 3-((4-氟苯基)硫代)丙酸乙酯(**I-3c**) (8.60 g, 产率 97%)。

第二步：1-氯-4-((4-氟苯基)硫代)丁-2-酮(**I-3d**) 的合成



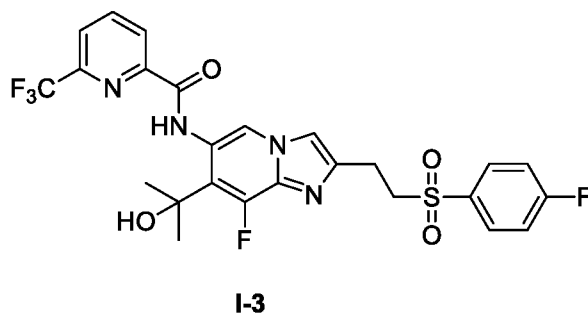
氮气保护， $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  条件下，将化合物 **I-3c** (2.0 g, 8.76 mmol) 和氯碘甲烷 (4.64 g, 26.3 mmol) 溶于无水四氢呋喃 (20 mL) 中，然后滴加二异丙基胺基锂的正己烷溶液 (13.14 mL, 26.3 mmol, 2M)，滴加过程中维持温度不超过 $-65\text{ }^{\circ}\text{C}$ 。加完后，反应液在 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  下反应 1.5 小时。TLC (PE:EtOAc=10:1) 监测反应完全。反应液用饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 淬灭，乙酸乙酯 (20 mL $\times$ 3) 萃取，合并有机相，用饱和食盐水(20 mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液通过减压浓缩旋干得到粗品，粗产品用硅胶柱层析梯度洗脱 (硅胶;PE:EtOAc (V/V) =1:0-10:1) 分离得到 1-氯-4-((4-氟苯基) 硫代) 丁-2-酮(**I-3d**) (0.55 g, 产率: 27.0%)。

第三步: 1-氯-4-((4-氟苯基) 磺酰基) 丁-2-酮(**I-3e**) 的合成



冰浴条件下，把化合物 **I-3d** (0.48 g, 2.06 mmol) 和二水合钨酸钠(0.07 g, 0.21 mmol) 溶于无水甲醇 (5 mL) 中，然后缓慢加入双氧水 (0.52 g, 4.54 mmol, 30%)。加完后，反应液缓慢升至  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ，并在该条件下反应 10 小时。该反应液用饱和亚硫酸钠水溶液 (5 mL) 淬灭，乙酸乙酯(10 mL $\times$ 3)萃取，合并有机相，用饱和食盐水(10 mL)洗涤，有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，滤液通过减压浓缩旋干得到粗品，粗产品用硅胶柱层析梯度洗脱 (硅胶;PE:EtOAc (V/V) =1:0-10:1)分离得到 1-氯-4-((4-氟苯基) 磺酰基) 丁-2-酮 (**I-3e**) (130 mg, 产率: 23.81%)。

第四步: N-(8-氟-2-(2-(4-氟苯基) 磺酰基) 乙基)-7-(2-羟基丙-2-基) 咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-3**) 的合成



室温下，分别称取化合物 **I-3e** (0.070 g, 0.20 mmol) 和化合物 **I-1k** (155.17 mg, 0.60 mmol) 于 10 毫升聚四氟乙烯试管中，然后加入无水乙醇 (2 mL)。加完后，在  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  下，密闭的试管中反应 12 小时。LCMS 监测反应完全，将反应液减压浓缩旋干，粗产品用高压液相制备色

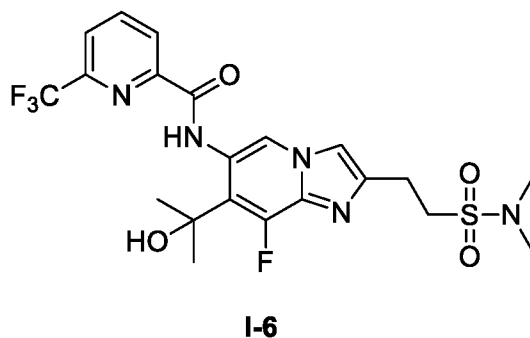
谱分离 ((色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈];B%: 18%-52%, 12min)) 得到 N-(8-氟-2-(2-(4-氟苯基)磺酰基)乙基)-7-(2-羟基丙-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-3**)。

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.48 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.31 (t, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 8.06 (d, 1H,  $J = 8.0$  Hz), 7.98-7.95 (m, 3H), 7.32 (t, 2H,  $J = 8.0$  Hz), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.82 (s, 6H)。

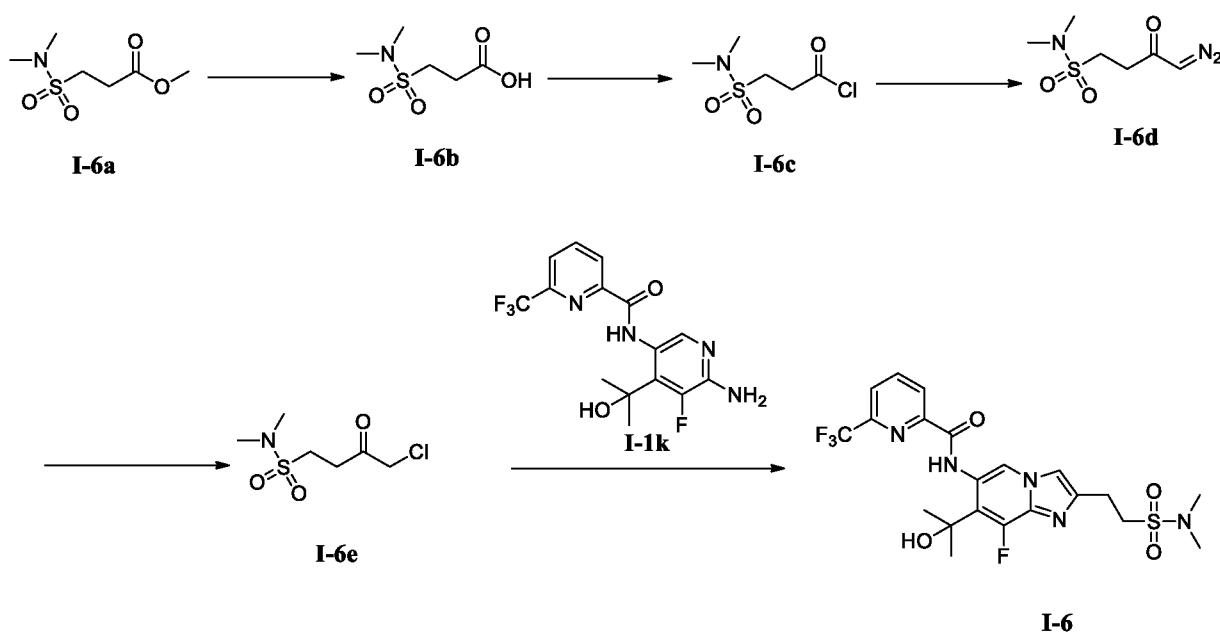
LC-MS,  $M/Z$  (ESI): 568.9  $[M+H]^+$

实施例 4: 目标化合物 **I-6** 的制备

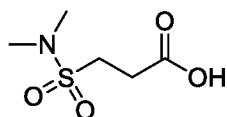
氮-(2-(2-(氮, 氮-二甲基磺胺基)乙基)-8-氟-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-6**)



目标化合物 **I-6** 的合成路线如下所示:



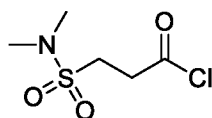
第一步：3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酸（I-6b）



**I-6b**

将 3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酸甲酯（700 mg，3.59 mmol）溶于四氢呋喃：水：甲醇=4.5:3:0.5 的混合溶液中，然后加入氢氧化锂（429 mg，17.93 mmol），反应液室温反应过夜。反应完成后，将反应液浓缩，除掉甲醇，然后将浓缩物用乙酸乙酯（10 mL\*2）萃取，将水相用 1N 的盐酸溶液调至 pH=3，然后再用乙酸乙酯（10 mL\*5）萃取，合并有机相，用无水硫酸钠干燥，过滤后浓缩得到产物 3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酸（I-6b）（600 mg）。

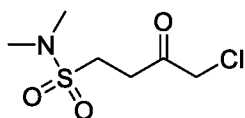
第二步：3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酰氯



**I-6c**

将 3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酸（I-6b）（500 mg，2.76 mmol）溶于二氯甲烷（5 mL）中，加入草酰氯（1.05 g，8.28 mmol），然后在反应液中滴加一滴 DMF，反应液在室温下反应 2 小时。反应完成后，将反应液低温下浓缩得到粗产物 3-（N，N-二甲基磺胺基）丙酰氯（I-6c）（550 mg）。

第三步：4-氯-氮，氮-二甲基-3-氧代丁烷-1-磺酰胺（I-6e）

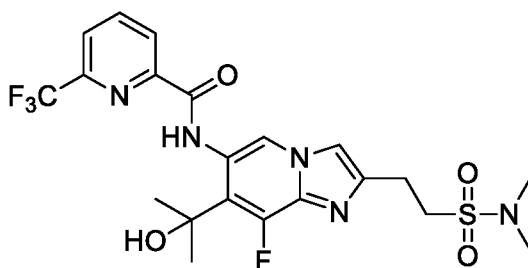


**I-6e**

将 3-（氮，氮-二甲基磺胺基）丙酰氯（200 mg，1.002 mmol）溶于乙腈（2 mL）中，用氮气置换三次，将反应液降至 0℃，在 0 度下加入叠氮基三甲基硅烷（1.2 mL，24.04 mmol），将反应缓慢升温至室温，反应 2 小时。然后将所得含 4-二氮-N，N-二甲基-3-氧代丁烷-1-磺酰胺（I-6d）的反应液再次降至 0℃，缓慢加入盐酸/二氧六环溶液（1 mL），反应 1 小时。反应完成后，加入三乙胺使反应液 pH 为中性，然后浓缩反应液，在浓缩物中加入水（5 mL）和乙酸乙酯（10 mL\*2）萃取，合并有机相，再用盐水洗涤，将有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩得到产物 4-氯-氮，氮-二甲基-3-氧代丁烷-1-磺酰胺（I-6e）（200 mg）。

第四步：氮-（2-（2-（氮，氮-二甲基磺胺基）乙基）-8-氟-7-（2-羟基丙基-2-基）咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基）-6-（三氟甲基）吡啶酰胺（目标化合物 I-6）

28

**I-6**

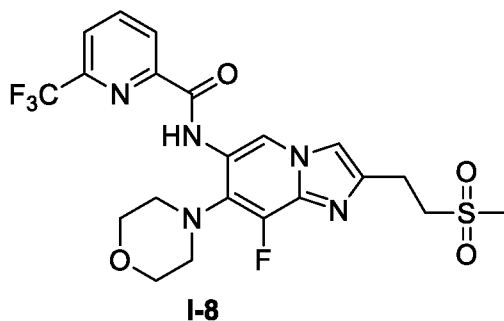
将 4-氯-氮, 氮-二甲基-3-氧代丁烷-1-磺酰胺 (119 mg, 0.558 mmol) 和 N-(6-氨基-5-氟-4-(2-羟基丙基-2-基)吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (40 mg, 0.112 mmol) 和溶于乙醇 (1 mL) 的密封管中, 将反应液在 100°C 下搅拌 16 小时。反应完成后, 将反应液浓缩得到粗品。将粗品经反相柱 HPLC(色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; B%: 18%-52%, 12min) 纯化后, 得到氮-(2-(2-(氮, 氮-二甲基磺胺基)乙基)-8-氟-7-(2-羟基丙基-2-基)咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-6**) (10 mg, 100% 纯度)

LC-MS, M/Z (ESI): 517.5 [M+1]<sup>+</sup>

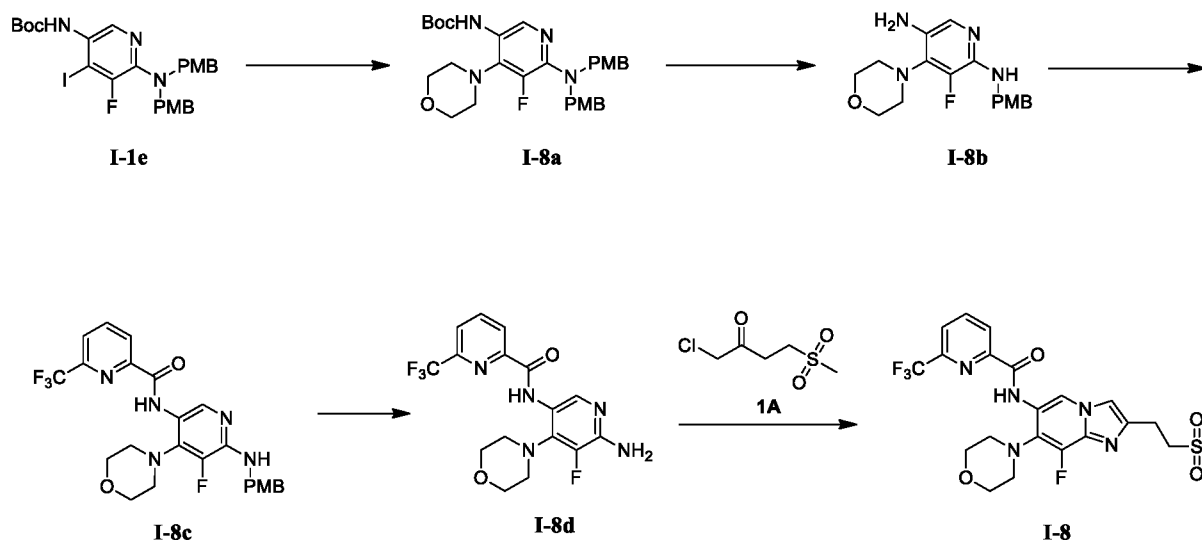
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 12.63 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.13 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.42 (dd, J = 10.0, 5.7 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.88 (d, J = 3.6 Hz, 6H).

实施例 5: 目标化合物 **I-8** 的制备

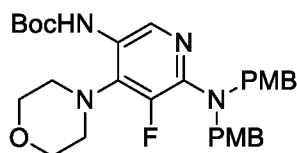
氮-(8-氟-2-(2-(甲基磺酰基)乙基)-7-吗啉并咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-8**)

**I-8**

目标化合物 **I-8** 的合成路线如下所示:



第一步：(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (**I-8a**)



**I-8a**

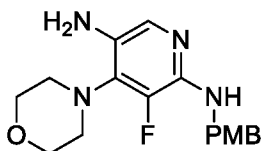
将(6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-碘吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (**I-1e**) (2 g, 6.74 mmol) 和吗啉 (0.587 g, 6.74 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 中, 依次加入碳酸铯 (2.196 g, 6.74 mmol), 三(二亚苄基丙酮)二铯 (0.309 g, 0.337 mmol) 和 Xantphos (0.390 g, 0.674 mmol), 将反应液氮气置换三次, 然后升温至 90°C 反应 2 小时。反应完成后, 将反应液用水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL\*2) 洗涤, 合并有机相, 用盐水洗涤两次, 然后用硫酸钠干燥, 过滤旋干得到粗品。将粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 3:1), 纯化后得到黄色油状化合物 (6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基)氨基甲酸叔丁酯 (**I-8a**) (400 mg, 产率 21.48%)。

LC-MS, M/Z (ESI): 553.4 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.20 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.09 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 4.46 (s, 4H), 3.85 – 3.81 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 3.08 (s, 4H), 1.54 (d, J = 4.4 Hz, 10H).

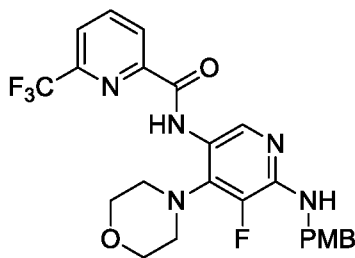
第二步：3-氟-N<sup>2</sup>-(4-甲氧基苄基)-4-吗啉基吡啶-2,5-二胺 (**I-8b**)

30

**I-8b**

将 (6-(双(4-甲氧基苄基)氨基)-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基) 氨基甲酸叔丁酯 (**I-8a**) (400 mg, 0.742 mmol) 溶在二氯甲烷 (5 mL) 中, 然后加入盐酸/二氧六环 (0.5 mL), 反应液在室温下反应 1 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干得到粗品 3-氟-N<sub>2</sub>-(4-甲氧基苄基)-4-吗啉基吡啶-2,5-二胺 (**I-8b**) (200 mg, 产率 83%), 直接用于下一步。

第三步: 氮-(5-氟-6-(4-甲氧基苄基)氨基)-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8c**)

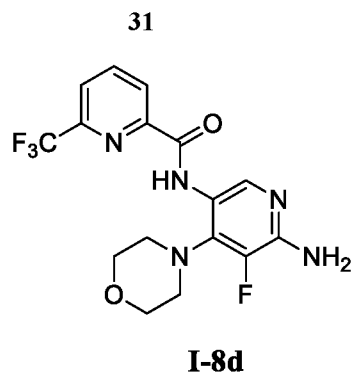
**I-8c**

将 3-氟-N<sub>2</sub>-(4-甲氧基苄基)-4-吗啉基吡啶-2,5-二胺 (**I-8b**) (200 mg, 0.442 mmol) 和 6-(三氟甲基)吡啶甲酸 (101 mg, 0.530 mmol) 溶在 DMF (4 mL) 中, 依次加入 DIEA (114 mg, 0.884 mmol) 和 T<sub>3</sub>P·DMF (35.4 mg, 0.884 mmol), 将反应液在 50°C 下反应 16 小时。反应完成后, 将反应液用水和乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤有机相, 无水硫酸钠干燥, 浓缩得到粗品。粗品经柱层析 (硅胶, 石油醚: 乙酸乙酯=10:1 到 3:1), 纯化后得到产物氮-(5-氟-6-(4-甲氧基苄基)氨基)-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8c**) (100 mg)。

LC-MS, M/Z (ESI): 506.1 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 10.66 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.52 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 4.62 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.99 – 3.88 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.21 – 3.03 (m, 4H).

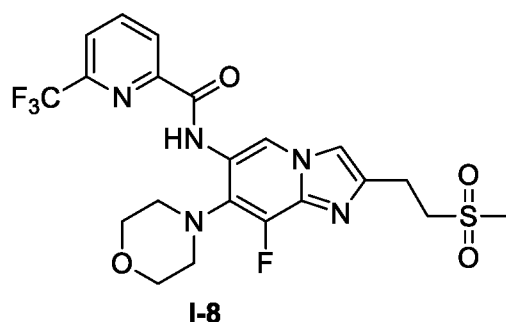
第四步: 氮-(6-氨基-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8d**)



将氮-(5-氟-6-(4-甲氧基苄基)氨基)-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8c**) (100 mg, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (3 mL) 中, 然后加入三氟乙酸 (1 mL), 将反应液在室温下反应 16 小时。反应完成后, 将反应液用碳酸氢钠洗涤, 水相再用二氯甲烷萃取三次 (5 mL\*3), 合并有机层, 用硫酸钠干燥, 减压浓缩得到产物氮-(6-氨基-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8d**) (50 mg)。

LC-MS, M/Z (ESI): 386.5 [M+1]<sup>+</sup>

第五步: 氮-(8-氟-2-(2-(甲基磺酰基)乙基)-7-吗啉并咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-8**)

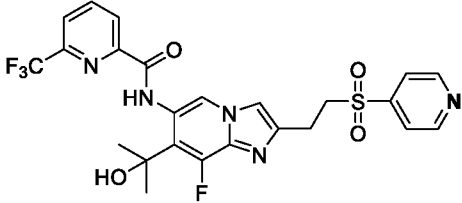
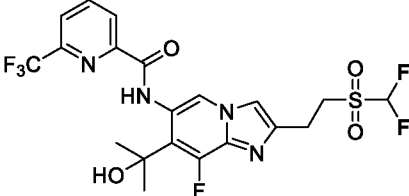
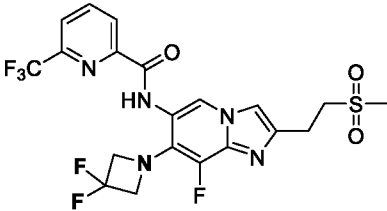


将氮-(6-氨基-5-氟-4-吗啉基吡啶-3-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (**I-8d**) (100 mg, 0.260 mmol) 和 1-氯-4-(甲磺酰基)丁-2-酮 (**1A**) (144 mg, 0.779 mmol) 溶于乙醇 (1 mL) 的封闭管中, 将反应液在 100°C 下反应 12 小时。反应完成后, 将反应液浓缩旋干得到粗品。将粗品经反相柱 HPLC (色谱柱: Phenomenex Synergi C18 150×25mm×10μm; 流动相: [水(0.1%氨水)-乙腈]; B%: 18%-52%, 12min) 纯化后, 得到类氮-(8-氟-2-(2-(甲基磺酰基)乙基)-7-吗啉并咪唑[1,2-a]吡啶-6-基)-6-(三氟甲基)吡啶酰胺 (目标化合物 **I-8**) (5 mg, 100% 纯度)。

LC-MS, M/Z (ESI): 516.10 [M+1]<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 11.15 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 21.6, 7.2 Hz, 1H), 3.67 – 3.44 (m, 4H), 3.40 – 3.29 (m, 2H), 2.94 – 2.88 (m, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 2.03 (s, 1H).

参考 WO2016083433A1 合成得到下述表格中各化合物:

结构	LC-MS
 <p style="text-align: center;"><b>I-4</b></p>	552.0
 <p style="text-align: center;"><b>I-5</b></p>	525.1
 <p style="text-align: center;"><b>I-7</b></p>	522.1

### 测试例 1: 迁移率改变法(Mobility Shift Assay)检测化合物对 IRAK4 激酶活性的抑制

首先, 将前面所合成的待测化合物溶解于 DMSO 并配制成 10mM 的母液, 随后配制 1×激酶 base 缓冲液 (50 mM HEPES, pH 7.5; 0.0015% Brij-35) 及终止缓冲液 (100 mM HEPES, pH 7.5; 0.015% Brij-35, 0.2% Coating Reagent #3, 50 mM EDTA) 备用。

接着, 用 DMSO 将化合物母液稀释至浓度梯度最高点的 50 倍, 转移 100μL 此稀释液至 96 孔板中, 随后连续稀释 4 倍直至达到 10 个浓度梯度。加 100μL DMSO 至同一 96 孔板的 2 个空孔中, 设为无化合物对照以及无酶对照。转移梯度稀释的 10μL 化合物及对照溶液至一块新的 96 孔板, 在每孔中加入 90μL 的 1×激酶缓冲液, 放置于摇床 10min 以混合均匀。每孔分别吸取 5μL, 转移至 384 孔板的两个复孔。

在 1×激酶 base 缓冲液中加入 IRAK4 激酶 (Carna) 配制成 2.5×酶溶液, 在 1×激酶 base 缓冲液中加入 FAM 标记的多肽和 ATP 配制成 2.5×多肽溶液。吸取 2.5×酶溶液加入已含有 5μL 化合物的 384 孔板中, 每孔 10μL, 室温孵育 10min。吸取 2.5×多肽溶液加入之前的 384 孔板中, 每孔 10μL, 于 28°C 孵育 1h。孵育结束后, 每孔加入 30μL 终止缓冲液以停止反应, 随后转移至 Caliper 仪器采集每孔的数据, 根据对照孔计算抑制率, 用 GraphPad 软件拟合曲线

计算化合物的 IC<sub>50</sub> 值。

表 1: 测试化合物对 IRAK4 激酶的抑制活性

测试化合物	IRAK4 (IC <sub>50</sub> )(nM)
I-1	5.39
I-3	11.20
I-6	6.00
I-8	23.40

试验结果表明,本专利化合物表现出更为优良的对 IRAK4 激酶抑制活性,尤其化合物 I-1 的抑制活性显著更优。

### 测试例 2: 化合物对 R848 刺激 PBMC 产生 TNF- $\alpha$ 的抑制活性

首先,复苏冻存的 PBMC 细胞,200rpm,5min 离心取上清,用 1640+10%FBS+1%P/S 完全培养基重悬后计数。按照  $8 \times 10^4$ /孔的密度,100 $\mu$ l/孔接种细胞至 96 孔板生长过夜。

接着,配制 10mM 前面所合成的化合物母液并用 DMSO 依次 3 倍稀释,然后用 1640+10%FBS+1%P/S 完全培养基将一系列浓度稀释 500 倍,达到 4 倍终浓度 (20 $\mu$ M)。将配制的化合物,按照 50 $\mu$ l/孔加入到细胞中,同时设定不加化合物的对照孔,预孵育 30min。孵育的同时,配制浓度为 10mg/mL 的 R848 母液,用 1640+10%FBS+1%P/S 培养基先稀释 100 倍再稀释 31.25 倍,达到 4 倍终浓度 (3.2 $\mu$ g/mL)。将配制好的 R848 按照 50 $\mu$ l/孔加入到细胞中,同时设定不加 R848 的对照孔。细胞继续孵育 24h 后收集上清,分别取 50%上清,用 Human TNF- $\alpha$  试剂盒 (Invitrogen, LOT:189974010) 进行检测。根据对照孔计算化合物的抑制率,用 GraphPad 软件拟合曲线计算化合物的 IC<sub>50</sub> 值。

表 2: 测试化合物对 R848 刺激 PBMC 产生 TNF- $\alpha$  的抑制活性

测试化合物	IC <sub>50</sub> (nM)
对照化合物 1	172
I-1	26.7

试验结果表明,与对照化合物 1 相比,本专利化合物在细胞水平表现出对 TNF- $\alpha$  产生具有更强的抑制能力,尤其是化合物 I-1 的抑制活性显著优于对照化合物 1。

### 测试例 3: 平衡透析法测血浆蛋白结合率

用 DMSO 将化合物配制为储备液,再用甲醇:乙腈:水=1:1:2 (v/v/v) 稀释至浓度为 100  $\mu$ M。

采用平衡透析法测定化合物与不同种属血浆的结合程度。使用 96 孔透析装置 (HTDialysis, 美国), 分别取 6  $\mu\text{L}$  供试液与 594  $\mu\text{L}$  血浆混合, 所得血浆中化合物浓度为 1  $\mu\text{M}$ , 有机溶剂含量不大于 1%。

分别转移 150  $\mu\text{L}$  血浆样品和 150  $\mu\text{L}$  磷酸盐缓冲液 (含 0.002%吐温 80) 至透析膜两侧供试室及接收室 (平行 2 份)。封板膜封板, 37°C 往复震荡水浴锅中孵育 6 小时, 震荡速度 80 次/分钟。分别转移 10  $\mu\text{L}$  供试室样品, 加入 90  $\mu\text{L}$  磷酸盐缓冲液 (含 0.002%吐温 80, pH 7.4), 混匀, 加入沉淀剂 (含内标)。分别转移 90  $\mu\text{L}$  接收室样品, 加入 10  $\mu\text{L}$  相应种属空白血浆, 混匀, 加入沉淀剂 (含内标)。

以上所有样品经蛋白沉淀后, 离心取上清液加水 1:1 (v/v) 稀释后进样分析, 最后根据稀释倍数折算原浓度。

使用以下公式对血浆蛋白结合率及游离药物的比率进行计算: % 结合率 =  $100 \times ([\text{供给侧浓度}]_{6h} - [\text{接收侧浓度}]_{6h}) / [\text{供给侧浓度}]_{6h}$ 。血浆中游离药物的比率 (%) =  $100 - \% \text{结合率}$

实验结果表明, 本发明化合物在人和小鼠血浆中游离药物的比率均较高, 成药性好。

#### 测试例 4: 人肝微粒体稳定性试验

人肝微粒体稳定性试验采用化合物与人肝微粒体体外共孵育进行检测。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液, 随后使用乙腈将化合物稀释至 0.5 mM。使用 PBS 稀释人肝微粒体(Corning)成微粒体/缓冲液溶液, 并使用该溶液稀释 0.5 mM 的化合物成为工作溶液, 工作溶液中化合物浓度为 1.5  $\mu\text{M}$ , 人肝微粒体浓度为 0.75 mg/mL。取深孔板, 每孔加入 30  $\mu\text{L}$  工作溶液, 然后加入 15  $\mu\text{L}$  预热好的 6 mM NADPH 溶液启动反应, 37°C 孵育。在孵育的 0、5、15、30、45 分钟时, 加入 135  $\mu\text{L}$  乙腈至相应的孔中终止反应。在最后 45 分钟时间点用乙腈终止反应后, 深孔板涡旋振动 10 分钟(600 rpm/min), 然后离心 15 分钟。离心后取上清, 1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测, 获得每个时间点化合物峰面积与内标峰面积比值, 将 5、15、30、45 分钟时化合物的峰面积比值与 0 分钟时的峰面积比值进行比较, 计算每个时间点化合物的剩余百分比, 使用 Graphpad 5 软件计算  $T_{1/2}$ 。

实验结果表明, 本发明中的化合物表现出较为优良的肝代谢稳定性。

#### 测试例 5: 化合物对细胞色素 P450 的抑制试验

检测化合物对细胞色素 P450(CYP450)亚型 CYP3A4(2 种底物咪达唑仑和睾酮)的抑制潜力。首先将待测化合物在 DMSO 溶剂中配制成 10 mM 的储备液, CYP3A4 抑制剂酮康唑在 DMSO 溶剂中配制成 2.5 mM 的储备液。用乙腈将待测化合物和酮康唑稀释至 400 倍终浓度(化

合物：10 $\mu$ M，酮康唑：2.5  $\mu$ M)。

用磷酸钾缓冲液(0.1 M, pH 7.4)配制 4 倍终浓度的 NADPH 辅因子(10 mL 磷酸钾缓冲液中加入 66.7 mg NADPH)和底物，咪达唑仑 4 倍终浓度为 20  $\mu$ M，睾酮 4 倍终浓度为 320  $\mu$ M。

在冰上用磷酸钾缓冲液配制人肝微粒体溶液，浓度为 0.2 mg/mL。在冰上用肝微粒体溶液配制 2 倍终浓度的待测化合物。向测试孔中分别加入 30  $\mu$ L 的待测化合物，并加入 15  $\mu$ L 底物，进行复孔操作。在 37 $^{\circ}$ C 下预孵育 96 孔测定板和 NADPH 溶液 5 分钟，将 15  $\mu$ L 预热的 8 mM NADPH 溶液添加到测定板中以启动反应。37 $^{\circ}$ C 下孵育 5 分钟。加入 120  $\mu$ L 乙腈终止反应，淬灭后，在振荡器(IKA, MTS 2/4)上摇动平板 10 分钟(600 rpm / min)，然后离心 15 分钟。离心后取上清，1:1 加入纯化水后进行 LC-MS/MS 检测，获得化合物峰面积与内标峰面积比值，化合物的峰面积比值与对照抑制剂的峰面积比值进行比较，计算抑制率。

实验结果表明，本发明中的化合物在 10 $\mu$ M 时对 CYP2C9、CYP2D6、CYP3A4 酶没有抑制作用，潜在的药物药物相互作用风险低。

### 测试例 6：药代动力学试验

小鼠药代动力学试验，使用雄性 ICR 小鼠，20-25g，禁食过夜。取 3 只小鼠，口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品 6800g，2-8 $^{\circ}$ C 离心 6 分钟，收集血浆，于 -80 $^{\circ}$ C 保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4 $^{\circ}$ C 离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析

大鼠药代动力学试验，采用雄性 SD 大鼠，180-240g，禁食过夜。取 3 只大鼠，口服灌胃给药 10 mg/kg。在给药前和在给药后 15、30 分钟以及 1、2、4、8、24 小时采血。血液样品于 4 $^{\circ}$ C 以 8000 转/分钟离心 6 分钟，收集血浆，于 -20 $^{\circ}$ C 保存。取各时间点血浆，加入 3-5 倍量含内标的乙腈溶液混合，涡旋混合 1 分钟，13000 转/分钟 4 $^{\circ}$ C 离心 10 分钟，取上清液加入 3 倍量水混合，取适量混合液进行 LC-MS/MS 分析。主要药代动力学参数用 WinNonlin 7.0 软件非房室模型分析。

表 3：小鼠药代动力学试验结果

测试化合物	小鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Tmax (h)	Cmax (ng/mL)	AUC <sub>0-t</sub> (h*ng/mL)	T1/2 (h)

I-1	0.42	5190	17163	1.11
-----	------	------	-------	------

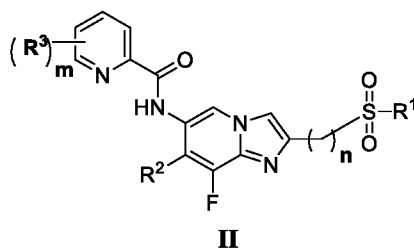
表 4: 大鼠药代动力学试验结果

测试化合物	大鼠药代动力学参数 (口服灌胃给药)			
	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUC0-t (h*ng/mL)	T1/2 (h)
I-1	4.00	6399	50947	4.16

实验结果表明, 本发明化合物在小鼠、大鼠物种中表现出更为优良的药代动力学性质。

## 权 利 要 求 书

1.一种化合物，其为式 (II) 所示的化合物或式 (II) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中， $R^1$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $-NR^{11}R^{12}$ 、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基或 5-8 元杂芳基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基、6-10 元芳基和 5-8 元杂芳基可以任选地被一个或多个  $R^{13}$  取代，所述  $R^{13}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基；当  $R^{13}$  为多个时，所述的  $R^{13}$  相同或不同；

$R^{11}$  和  $R^{12}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基或  $R^{11}$  和  $R^{12}$  连同其所连接的 N 形成 3-6 元杂环基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基、 $C_3$ - $C_6$  环烷基以及 3-6 元杂环基可以任选地被一个或多个  $R^{121}$  取代，所述  $R^{121}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基；当  $R^{121}$  为多个时，所述的  $R^{121}$  相同或不同；

$R^2$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基或 4-8 元杂环烷基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基和 4-8 元杂环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{21}$  取代，所述  $R^{21}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{21}$  为多个时，所述的  $R^{21}$  相同或不同；

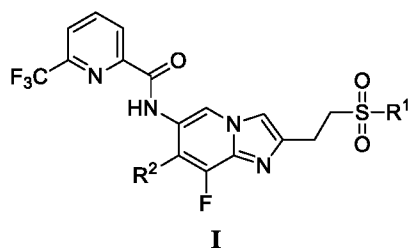
$R^3$  独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基可以任选地被一个或多个  $R^{31}$  取代，所述  $R^{31}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{31}$  为多个时，所述的  $R^{31}$  相同或不同；

$m$  为 1, 2, 3 或 4；

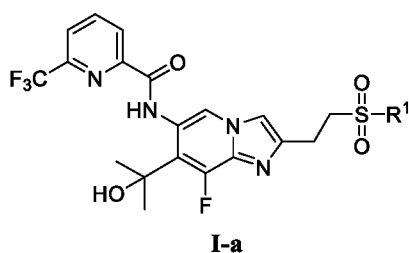
$n$  为 1, 2, 3, 4, 5 或 6；

所述“5-8 元杂芳基”、“3-6 元杂环基”和“4-8 元杂环烷基”的“杂”为杂原子或杂原子团；所述杂原子或杂原子团的个数为 1 个或多个，分别独立地为 N、-O-、-NH-、-P(O)-、-P(O)O-、-S-、-S(O)-、-S(O)<sub>2</sub>-；当所述杂原子或杂原子团的个数为多个时，所述杂原子或杂原子团相同或不同。

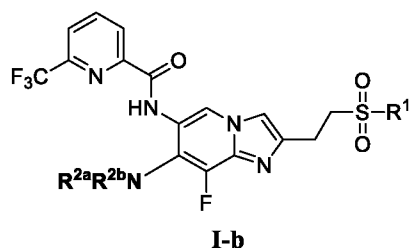
2.根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其为式 (I) 所示的化合物或式 (I) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



3. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其为式 (I-a) 所示的化合物或式 (I-a) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



4. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其为式 (I-b) 所示的化合物或式 (I-b) 所示化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



其中， $R^{2a}$  和  $R^{2b}$  连同其所连接的 N 形成 4-8 元杂环烷基，所述 4-8 元杂环烷基可以任选地被一个或多个  $R^{21}$  取代，所述  $R^{21}$  各自独立地选自  $C_1$ - $C_6$  烷基、卤素、 $-NH_2$ 、羟基或氰基，当  $R^{21}$  为多个时，所述的  $R^{21}$  相同或不同。

5. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，其特征在于，

当  $R^1$  被一个或多个  $R^{13}$  取代时，所述  $R^{13}$  取代为 1 个、2 个或 3 个；

和/或，当  $R^{13}$  为卤素时，所述卤素为 F 或 Cl；

和/或，当  $R^1$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时，所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基；

和/或，当  $R^1$  为  $C_3$ - $C_6$  环烷基时，所述  $C_3$ - $C_6$  环烷基为环丙基；

和/或，当  $R^1$  为  $-NR^{11}R^{12}$  时，所述  $-NR^{11}R^{12}$  为  $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$  或  $-N(CH_2CH_3)_2$ ；

和/或, 当  $R^1$  为 6-10 元芳基时, 所述 6-10 元芳基为苯基;

和/或, 当  $R^1$  为 5-8 元杂芳基时, 所述 5-8 元杂芳基为吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噻唑基、噻二唑基、吡啶基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、嘧啶基或三嗪基。

6. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

当  $R^2$  被一个或多个  $R^{21}$  取代时, 所述  $R^{21}$  取代为 1 个、2 个或 3 个;

和/或, 当  $R^{21}$  为卤素时, 所述卤素为 F 或 Cl;

和/或,  $R^{21}$  为羟基;

和/或,  $R^{21}$  为 F、Cl 或羟基;

和/或, 当  $R^2$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或, 当  $R^2$  为 4-8 元杂环烷基时, 所述 4-8 元环烷基为氮杂环丁基、氮杂环戊基、氧杂环丁基、吡咯烷基、四氢呋喃基、吡唑烷基、咪唑烷基、噁唑烷基、吗啉基、吡咯烷基、吗啉基或哌嗪基。

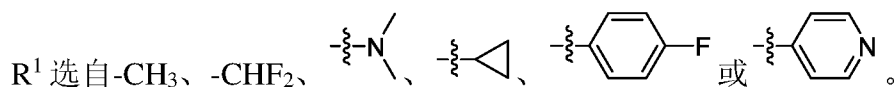
7. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 当  $R^3$  被一个或多个  $R^{31}$  取代时, 所述  $R^{31}$  取代为 1 个、2 个或 3 个;

和/或, 当  $R^{31}$  为卤素时, 所述卤素为 F、Cl、Br 或 I;

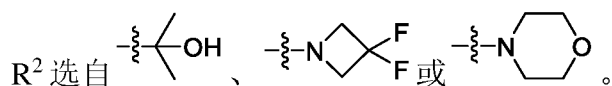
和/或, 当  $R^3$  为  $C_1$ - $C_6$  烷基时, 所述  $C_1$ - $C_6$  烷基为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基;

和/或,  $R^3$  为  $-CF_3$ 。

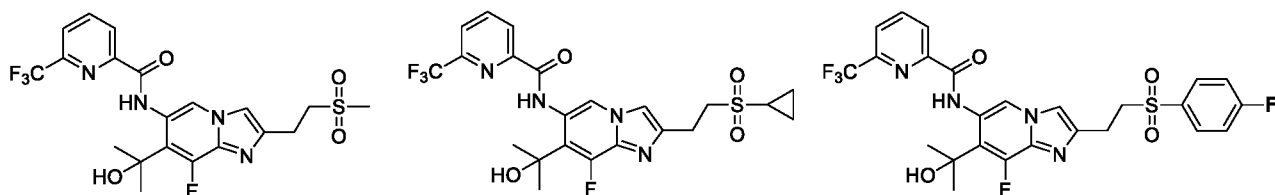
8. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

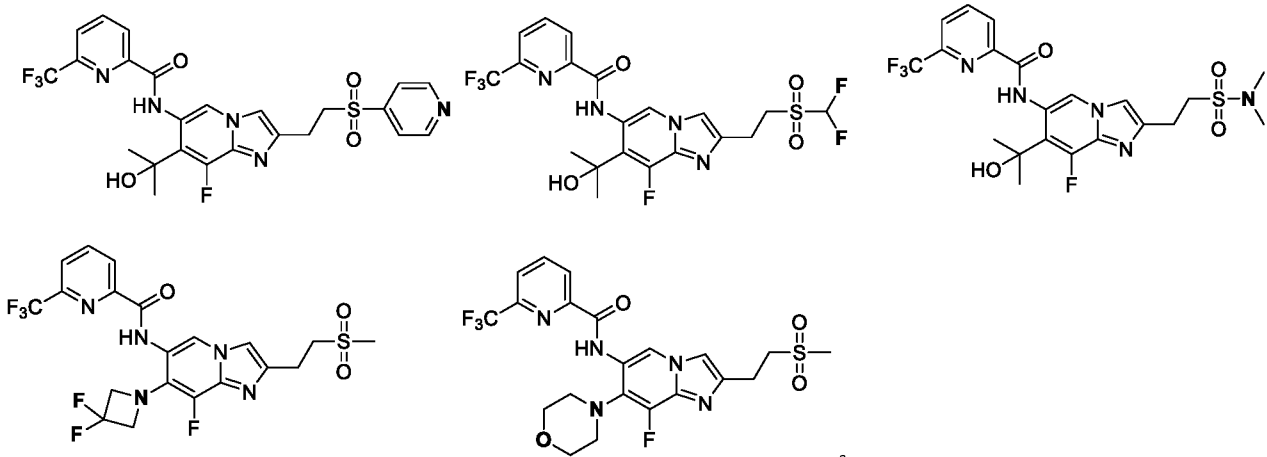


9. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于,

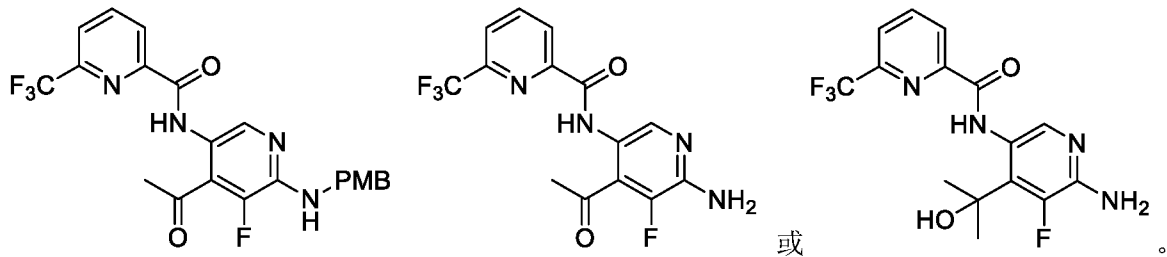


10. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 其为选自下列任一化合物或下列任一化合物的立体异构体、互变异构体、氮氧化物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,





11. 一种中间体，其特征在于，其为选自下列任一化合物或下列任一化合物的立体异构体、互变异构体或药学上可接受的盐，



12. 一种药物组合物，其特征在于，其包含如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药和任选的药学上可接受的药用载体、稀释剂或赋形剂。

13. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物在制备用于治疗或预防与 IRAK4 相关疾病的药物中的用途。

14. 如权利要求 13 所述的用途，其特征在于，所述 IRAK4 相关疾病为自身免疫性疾病或癌症。

15. 如权利要求 14 所述的用途，其特征在于，所述自身免疫性疾病为多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹。

16. 如权利要求 14 所述的用途，其特征在于，所述癌症为脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤；急性骨髓性白血病、慢

性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

17. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物，用于治疗或预防与 IRAK4 相关疾病。

18. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物，用于治疗或预防自身免疫性疾病或癌症。

19. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物，用于治疗或预防多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹。

20. 如权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物，用于治疗或预防脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑色素瘤；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

21. 一种治疗或预防与 IRAK4 相关疾病的方法，其特征在于，给与患者有效量的权利要求 1-10 中任一项所述的化合物或其互变异构体、立体异构体、水合物、溶剂化物、药学上可接受的盐或前药或如权利要求 12 所述的药物组合物。

22. 根据权利要求 21 所述的方法，其特征在于，所述 IRAK4 相关疾病为自身免疫性疾病或癌症。

23.根据权利要求 22 所述的方法，其特征在于，所述自身免疫性疾病为多发性硬化、系统性红斑狼疮、银屑病、银屑病性关节炎、强直性脊柱炎、类风湿性关节炎、反应性关节炎、全身型幼年特发性关节炎、克罗恩氏病、溃疡性结肠炎、特应性皮炎和过敏性湿疹。

24.如权利要求 22 所述的方法，其特征在于，所述癌症为脑癌、肾癌、肝癌、胃癌、阴道癌、卵巢癌、胃肿瘤、乳腺癌、膀胱结肠癌、前列腺癌、胰腺癌、肺癌、宫颈癌、睾丸癌、皮肤癌、骨癌或甲状腺癌；肉瘤、成胶质细胞瘤、成神经细胞瘤、多发性骨髓瘤、胃肠癌、颈部和头部肿瘤、腺瘤、腺癌、角化棘皮瘤、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、霍奇金和非霍奇金淋巴瘤、乳房癌、滤泡癌、乳头状癌、精原细胞瘤、黑素瘤；急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞性白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞前淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞淋巴瘤、瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症、脾边缘区淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤、浆细胞瘤和多发性骨髓瘤的血液恶性肿瘤。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/136130

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P		
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) DWPL, CNABS, CNTXT, REGISTRY(STN), CAPLUS(STN): 武汉人福, 咪唑并 10w 吡啶, 自身免疫, 增殖, 癌症, 炎, IRAK4, imidazo 10w pyridine, autoimmune, proliferative, cancer, inflam+, STN中结构式检索, search for structural formula in STN		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020200899 A1 (GALAPAGOS NV) 08 October 2020 (2020-10-08) claims 1-15, and description, tables III and V and pages 51-52	1-24
Y	WO 2020259626 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 30 December 2020 (2020-12-30) claims 1-11, and description, embodiment 23, table 4 and table 5	1-24
A	WO 2020035020 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 February 2020 (2020-02-20) claims 1-10, and description, embodiment 4 and table 1	1-24
A	WO 2020200898 A1 (GALAPAGOS NV) 08 October 2020 (2020-10-08) claims 1-15	1-24
A	WO 2016083433 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 02 June 2016 (2016-06-02) claims 1-23	1-24
<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 <b>13 January 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>28 January 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: **21-24**  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  - [1] The subject matter of claims 21-24 relates to methods for treating diseases of the human body described in PCT Rule 39.1(iv). The search is carried out on the basis of the use of the compound or pharmaceutical composition in the preparation of a drug for treating corresponding diseases.
2.  Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/136130**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020200899	A1	08 October 2020	JP	2022526176	A	23 May 2022
				IL	286685	A	31 October 2021
				US	2022194938	A1	23 June 2022
				GB	201904374	D0	15 May 2019
				SG	11202110678U	A	28 October 2021
				AU	2020254882	A1	25 November 2021
				CN	113677679	A	19 November 2021
				EP	3947377	A1	09 February 2022
				KR	20210143904	A	29 November 2021
WO	2020259626	A1	30 December 2020	CN	113825755	A	21 December 2021
				US	2022227758	A1	21 July 2022
WO	2020035020	A1	20 February 2020	CN	110835338	A	25 February 2020
WO	2020200898	A1	08 October 2020	CA	3134732	A1	08 October 2020
				IL	286688	A	31 October 2021
				KR	20210143905	A	29 November 2021
				JP	2022526553	A	25 May 2022
				SG	11202110643Y	A	28 October 2021
				AU	2020252900	A1	25 November 2021
				US	2022296573	A1	22 September 2022
				CN	113677678	A	19 November 2021
				EP	3947374	A1	09 February 2022
WO	2016083433	A1	02 June 2016	IL	252185	A0	31 July 2017
				SG	10201903475T	A	30 May 2019
				CA	2968614	A1	02 June 2016
				US	2017349570	A1	07 December 2017
				EP	3224254	A1	04 October 2017
				CR	20170220	A	31 October 2017
				MA	41011	B1	31 August 2020
				ES	2796285	T3	26 November 2020
				MX	2017006910	A	15 August 2017
				EA	201791137	A1	30 November 2017
				CL	2017001364	A1	15 December 2017
				DK	3224254	T3	13 July 2020
				PL	3224254	T3	21 September 2020
				AR	102827	A1	29 March 2017
				CO	2017005374	A2	31 August 2017
				CU	20170073	A7	05 October 2017
				SI	3224254	T1	31 July 2020
				JO	3705	B1	31 January 2021
				CN	110305109	A	08 October 2019
				US	2019233395	A1	01 August 2019
				TW	201629037	A	16 August 2016
				HU	E049341	T2	28 September 2020
				ME	03745	B	20 April 2021
				NZ	732126	A	28 September 2018
NI	201700063	A	17 July 2017				
AU	2015352603	A1	01 June 2017				
JP	2017535585	A	30 November 2017				
TW	202002973	A	16 January 2020				

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
**Information on patent family members**

International application No.

**PCT/CN2022/136130**

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		LT 3224254 T	10 June 2020
		UA 120948 C2	10 March 2020
		IL 269444 A	28 November 2019
		PT 3224254 T	17 June 2020
		EC SP17032530 A	30 June 2017
		AU 2020200979 A1	27 February 2020
		KR 20170085590 A	24 July 2017
		DO P2017000127 A	31 July 2017
		RS 60284 B1	30 June 2020
		PH 12017500972 A1	18 December 2017
		HR P20200974 T1	02 October 2020
		SG 10201903474P A	30 May 2019
		TN 2017000226 A1	19 October 2018
		US 2022388982 A1	08 December 2022
		UA 123813 C2	02 June 2021
		BR 112017011005 A2	14 May 2019
		EP 3674298 A1	01 July 2020
		US 2021053941 A1	25 February 2021
		UY 36411 A	30 June 2016
		SG 11201704092Y A	29 June 2017
		PE 20171376 A1	15 September 2017

<b>A. 主题的分类</b> C07D 471/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4188(2006.01)i; A61P 37/00(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
<b>B. 检索领域</b> 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D; A61K; A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI, CNABS, CNTXT, REGISTRY (STN), CAPLUS (STN): 武汉人福, 咪唑并 10w 吡啶, 自身免疫, 增殖, 癌症, 炎, IRAK4, imidazo 10w pyridine, autoimmune, proliferative, cancer, inflam+, STN中结构式检索		
<b>C. 相关文件</b>		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2020200899 A1 (GALAPAGOS NV) 2020年10月8日 (2020 - 10 - 08) 权利要求1-15, 说明书表III、表V, 第51-52页	1-24
Y	WO 2020259626 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2020年12月30日 (2020 - 12 - 30) 权利要求1-11, 说明书实施例23, 表4、表5	1-24
A	WO 2020035020 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2020年2月20日 (2020 - 02 - 20) 权利要求1-10, 说明书实施例4, 表1	1-24
A	WO 2020200898 A1 (GALAPAGOS NV) 2020年10月8日 (2020 - 10 - 08) 权利要求1-15	1-24
A	WO 2016083433 A1 (BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT) 2016年6月2日 (2016 - 06 - 02) 权利要求1-23	1-24
<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。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期	
2023年1月13日	2023年1月28日	
ISA/CN的名称和邮寄地址	授权官员	
中国知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	韩涛	
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-10)53962236	

## 第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1.  权利要求： 21-24  
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：  
[1] 权利要求21-24的主题属于PCT实施细则39.1(iv)所述的人体疾病的治疗方法。检索是基于所述化合物或药物组合物在制备治疗相应疾病的药物中的用途进行的。
2.  权利要求：  
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：
3.  权利要求：  
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/136130

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2020200899	A1	2020年10月8日	JP	2022526176	A	2022年5月23日
				IL	286685	A	2021年10月31日
				US	2022194938	A1	2022年6月23日
				GB	201904374	D0	2019年5月15日
				SG	11202110678U	A	2021年10月28日
				AU	2020254882	A1	2021年11月25日
				CN	113677679	A	2021年11月19日
				EP	3947377	A1	2022年2月9日
				KR	20210143904	A	2021年11月29日
WO	2020259626	A1	2020年12月30日	CN	113825755	A	2021年12月21日
				US	2022227758	A1	2022年7月21日
WO	2020035020	A1	2020年2月20日	CN	110835338	A	2020年2月25日
WO	2020200898	A1	2020年10月8日	CA	3134732	A1	2020年10月8日
				IL	286688	A	2021年10月31日
				KR	20210143905	A	2021年11月29日
				JP	2022526553	A	2022年5月25日
				SG	11202110643Y	A	2021年10月28日
				AU	2020252900	A1	2021年11月25日
				US	2022296573	A1	2022年9月22日
				CN	113677678	A	2021年11月19日
				GB	201904375	D0	2019年5月15日
EP	3947374	A1	2022年2月9日				
WO	2016083433	A1	2016年6月2日	IL	252185	A0	2017年7月31日
				SG	10201903475T	A	2019年5月30日
				CA	2968614	A1	2016年6月2日
				US	2017349570	A1	2017年12月7日
				EP	3224254	A1	2017年10月4日
				CR	20170220	A	2017年10月31日
				MA	41011	B1	2020年8月31日
				ES	2796285	T3	2020年11月26日
				MX	2017006910	A	2017年8月15日
				EA	201791137	A1	2017年11月30日
				CL	2017001364	A1	2017年12月15日
				DK	3224254	T3	2020年7月13日
				PL	3224254	T3	2020年9月21日
				AR	102827	A1	2017年3月29日
				CO	2017005374	A2	2017年8月31日
				CU	20170073	A7	2017年10月5日
				SI	3224254	T1	2020年7月31日
				JO	3705	B1	2021年1月31日
				CN	110305109	A	2019年10月8日
				US	2019233395	A1	2019年8月1日
				TW	201629037	A	2016年8月16日
				HU	E049341	T2	2020年9月28日
				ME	03745	B	2021年4月20日
NZ	732126	A	2018年9月28日				
NI	201700063	A	2017年7月17日				
AU	2015352603	A1	2017年6月1日				
JP	2017535585	A	2017年11月30日				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/136130

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)
		TW	202002973	A	2020年1月16日
		LT	3224254	T	2020年6月10日
		UA	120948	C2	2020年3月10日
		IL	269444	A	2019年11月28日
		PT	3224254	T	2020年6月17日
		EC	SP17032530	A	2017年6月30日
		AU	2020200979	A1	2020年2月27日
		KR	20170085590	A	2017年7月24日
		DO	P2017000127	A	2017年7月31日
		RS	60284	B1	2020年6月30日
		PH	12017500972	A1	2017年12月18日
		HR	P20200974	T1	2020年10月2日
		SG	10201903474P	A	2019年5月30日
		TN	2017000226	A1	2018年10月19日
		US	2022388982	A1	2022年12月8日
		UA	123813	C2	2021年6月2日
		BR	112017011005	A2	2019年5月14日
		EP	3674298	A1	2020年7月1日
		US	2021053941	A1	2021年2月25日
		UY	36411	A	2016年6月30日
		SG	11201704092Y	A	2017年6月29日
		PE	20171376	A1	2017年9月15日