

(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
2021 年 2 月 4 日 (04.02.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/018012 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/14 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)

C07D 487/14 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/103930

(22) 国际申请日: 2020 年 7 月 24 日 (24.07.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910683845.8 2019年7月26日 (26.07.2019) CN

(71) 申请人: 珠海宇繁生物科技有限责任公司(ZHUHAI YUFAN BIOTECHNOLOGIES CO., LTD) [CN/CN]; 中国广东省珠海市横琴新区环岛东路1889号创意谷18栋306房间, Guangdong 519031 (CN)。

(72) 发明人: 林星雨(LIN, Xingyu); 中国广东省珠海市横琴新区环岛东路1889号创意谷18栋306房间, Guangdong 519031 (CN)。 陆婷婷(LU, Tingting);

中国广东省珠海市横琴新区环岛东路1889号创意谷18栋306房间, Guangdong 519031 (CN)。

(74) 代理人: 北京领科知识产权代理事务所(特殊普通合伙)(BEIJING LINKTEC IP LAW FIRM (SPECIAL GENERAL PARTNERSHIP)); 中国北京市海淀区大钟寺13号院华杰大厦B座12层12B17, Beijing 100089 (CN)。

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

(54) Title: IRAK4 KINASE INHIBITOR AND PREPARATION METHOD THEREFOR

(54) 发明名称: 一种IRAK4激酶抑制剂及其制备方法

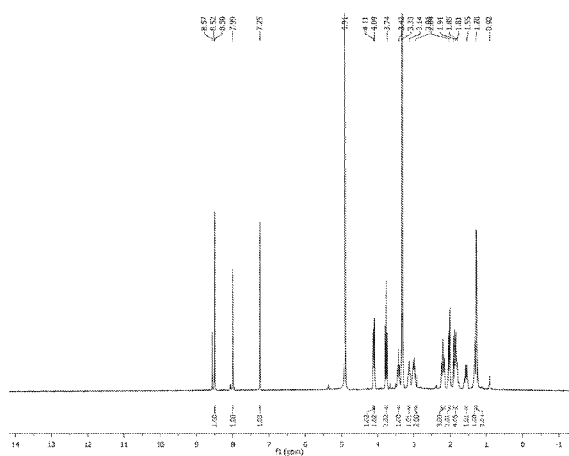
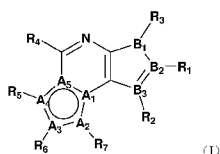


图 1



(57) Abstract: Provided are a compound of general formula I and a pharmaceutically acceptable salt, stereoisomer, ester, pro-drug, solvate and deuterated compound thereof. The compound is an IRAK4 kinase inhibitor, which can be used for the prevention and/or treatment of IRAK4-related diseases, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, cancers, xenograft immune diseases, thromboembolisms, atherosclerosis, myocardial infarctions and metabolic syndromes.

(57) 摘要: 一种通式为 I 的化合物, 及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物, 所述的化合物为IRAK4激酶抑制剂, 可用于与IRAK4相关的疾病的预防和/或治疗, 如自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症。

(84) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

一种 IRAK4 激酶抑制剂及其制备方法

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种 IRAK4 激酶抑制剂及其制备方法和用途。

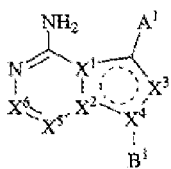
背景技术

白细胞介素-1 受体相关激酶-4 (IRAK4) 是细胞内一种丝/苏氨酸蛋白激酶，是 IRAK 家族的成员之一。IRAK4 激酶主要由 N 端保守的死亡结构域 (DD)、铰链区、C 端的中央激酶结构域 (KD) 组成。DD 区是 IRAK4 与接头蛋白髓系分化因子 88 (MyD88) 相结合的区域，它在 IRAK4 发挥分子识别及激活下游信号通路中起重要的作用。KD 区由 12 个亚区域构成，具有典型的丝/苏氨酸激酶结构域特征。IRAK4 主要的功能是通过 KD 区将其底物磷酸化，进而激活下游信号分子。研究表明，IRAK4 是 Toll 样受体 (TLR) / 白介素-1 受体 (IL-1R) 介导的炎症信号转导通路下游的关键因子，在机体炎症反应中发挥重要的作用。

TLRs/IL-1R 信号通路不仅是固有免疫系统识别病原相关分子模式 (PAMP) 的主要途径，而且参与适应性免疫应答的调控。研究表明，TLRs 和 IL-1R 与配体结合后通过其 TIR 结构域招募 MyD88 蛋白，随后 MyD88 分子通过其 N 端的 DD 区进一步将 IRAK4 招募到 TLRs/IL-1R 复合物中，并与 IRAK1 紧密接触，IRAK4 通过 KD 区发生自身磷酸化，随即激活 IRAK1，从而向下游传递信号至 E3 泛素连接酶 TNF 受体相关因子 6 (TRAF6)，活化丝氨酸/苏氨酸激酶 TAK1，进而激活 NF-κB 及 MAPK 信号通路，引起多种炎症细胞因子和抗凋亡分子的释放。

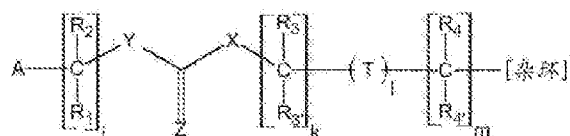
IRAK4 依赖性的 TLR/IL-1R 信号通路的过度激活已经被证明与以下疾病的发生发展相关：痛风、动脉粥样硬化、类风湿性关节炎、心肌梗死、系统性红斑狼疮、多发性硬化症、代谢综合征、脓血症、炎症性肠病、哮喘、过敏和器官移植后的排斥反应。近年来，在多种血液肿瘤中发现 MyD88 蛋白编码区第 265 位亮氨酸突变为脯氨酸 (L265P)，从而导致 IRAK4 介导的 NF-κB 信号通路的持续激活、放大，进而促进细胞恶性增殖。在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中，由于 MyD88 蛋白出现 L265P 突变，从而导致 IRAK4 的过度活化。MyD88L265P 突变导致的 IRAK4 过度活化在慢性淋巴性白血病、华氏巨球蛋白血症中也得到确证，通过抑制 IRAK4 的活性能够降低细胞内 IL-6、IL-10 水平，从而抑制细胞的恶性增殖与分化。因此，IRAK4 已成为炎症、免疫相关疾病和血液肿瘤治疗领域中的一个重要靶标。

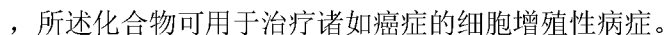
专利文献 CN101389630A 公开了一种抑制蛋白激酶的化合物，所述抑制蛋白激酶的化合物结构通式为



，该化合物可用于治疗膀胱癌、乳腺癌、颈癌、结肠癌、子宫内膜癌、食道癌、肺癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌、直肠癌、皮肤癌、胃癌或甲状腺癌。

专利文献 CN109311882A 公开了一种蛋白激酶抑制剂的腺嘌呤衍生物，其结构通式为



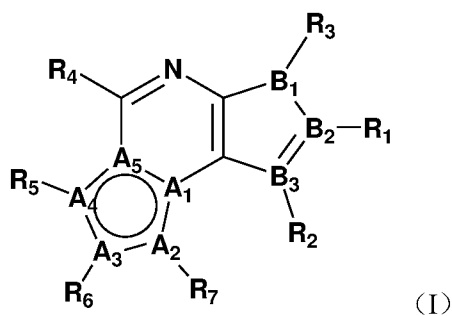


The diagram shows a chemical structure of a benzimidazole derivative. It consists of a benzimidazole ring system (a benzene ring fused to an imidazole ring) connected at the 2-position to a benzene ring. The positions on the benzimidazole ring are numbered: 1 (N), 2 (C), 3 (C), 4 (C), 5 (C), 6 (C), and 7 (N). The positions on the benzene ring are numbered: 1 (N), 2 (C), 3 (C), 4 (C), 5 (C), 6 (C), and 7 (N). The substituents are labeled: R¹ at position 1, R² at position 2, and R³ at position 3.

，所述化合物可用于治疗炎性疾病及癌症。

本发明的一个目的是提供一种通式为I的化合物及其制备方法，所述化合物为 **IRAK4** 激酶抑制剂；本发明的另一个目的是提供一种所述化合物的用途。

本发明提供一种通式为I的化合物:



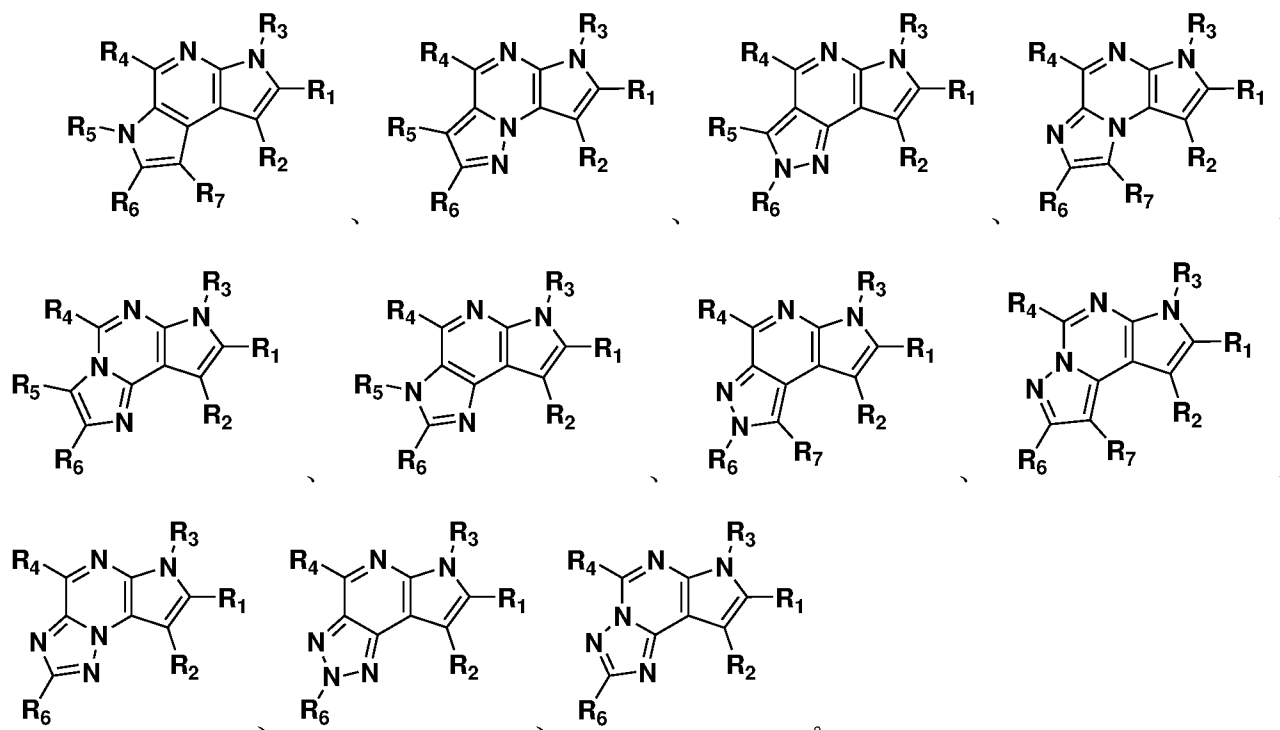
更优选的, A₁、A₂、A₃、A₅为C, A₄为N; 或,

A_1 、 A_3 为 C, A_2 、 A_4 、 A_5 为 N。

B₁、B₂、B₃独立的选自C或N，当B₂、B₃为N时，与其对应的R₁和R₂不存在。

优选的，B₁为N，B₂、B₃为C。

优选的，所述化合物结构式如下：



R₁、R₃、R₄独立的选自-H、-D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CO(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CON(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、-SC₀₋₁₀烷基、-SO(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-COO(C₀₋₁₀烷基)、-OCO(C₀₋₁₀烷基)、-CON(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-CO(C₀₋₁₀烷基)、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基、-N杂环烷基、-S杂环烷基、-N杂环芳香基、-O杂环芳香基或-S杂环芳香基。

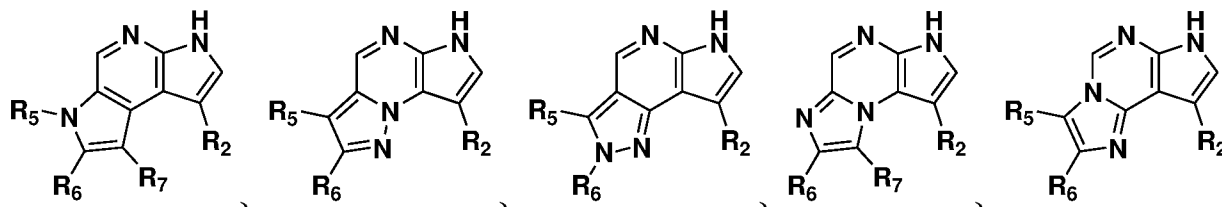
优选的，R₁选自-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-O杂环烷基、-N杂环烷基。

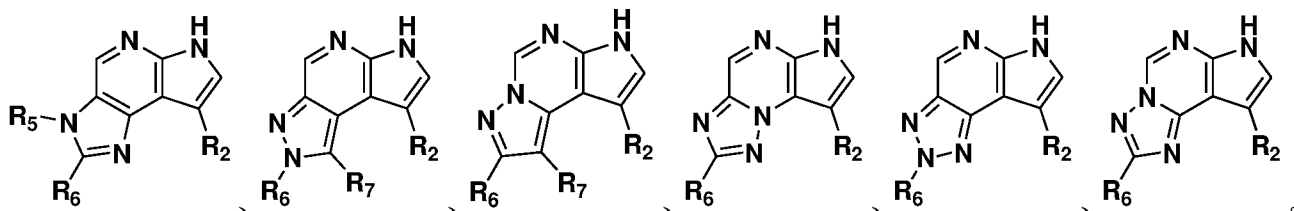
R₃选自-H、-D、-CN、-CF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基。

R₄选自-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-O杂环烷基、-N杂环烷基。

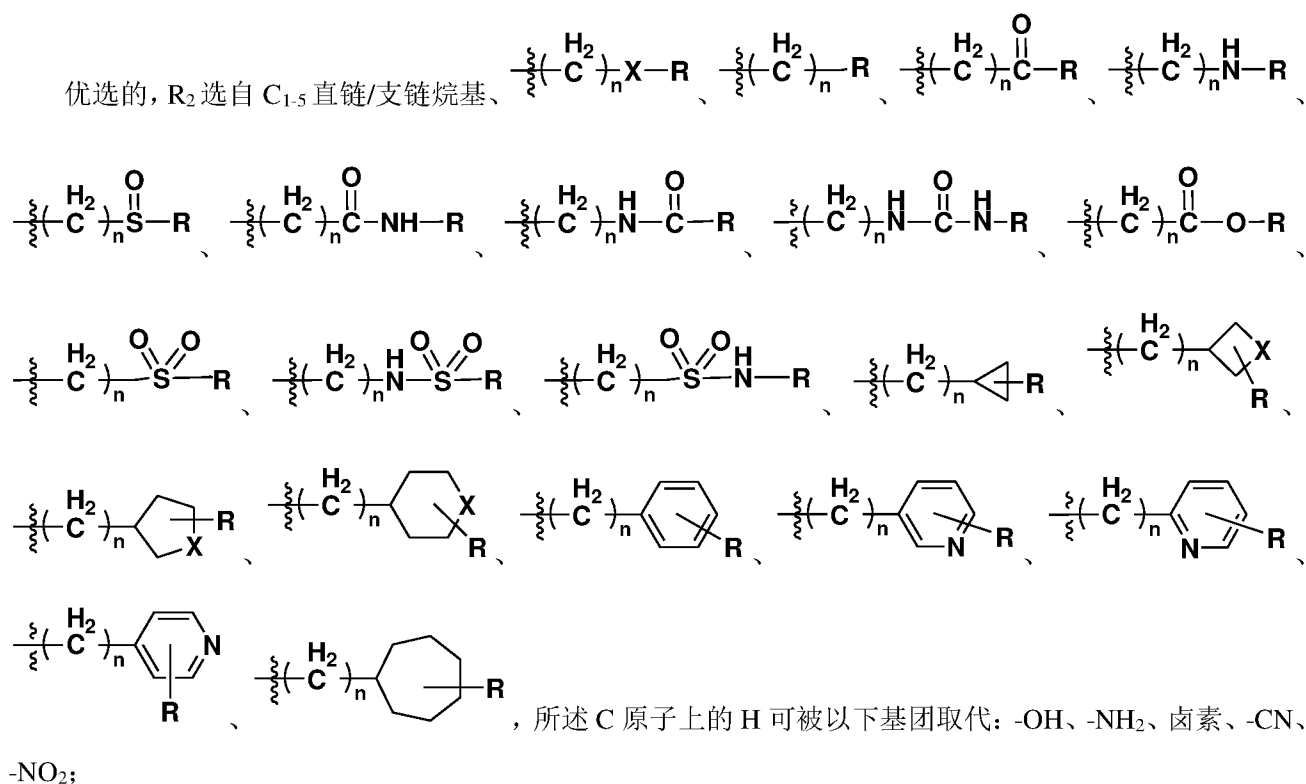
在本发明的优选实施方式中，R₁、R₃、R₄独立的选自-H。

优选的，所述化合物结构式如下：





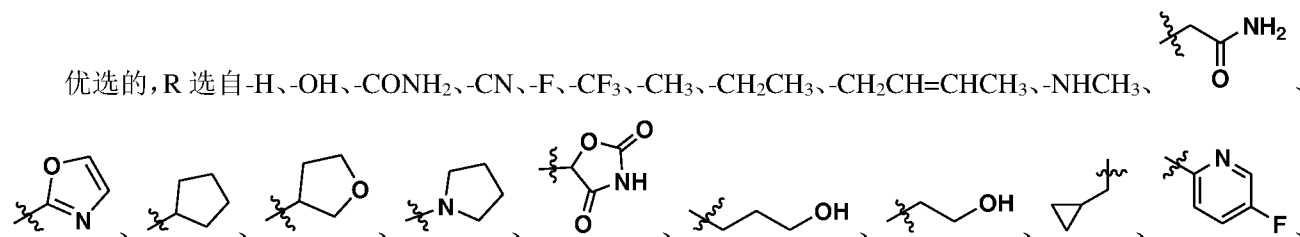
R_2 选自-H、-D、卤素、-CN、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀ 烷基)(C₀₋₁₀ 烷基)、-OC₀₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈ 桥环烃基、C₅₋₁₀ 螺环烃基、C₇₋₁₀ 稠环烃基，所述基团中的 H 可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N 烷基、-O 烷基、-S 烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON 烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N 烷基-CO-烷基、-N 烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基。

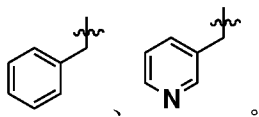


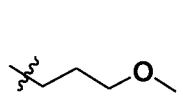
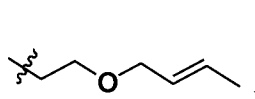
其中, n 为 0-5 之间的整数, 如 0、1、2、3、4、5, 当 n 为 0 时, 表示-CH₂-不存在; 优选的, n 为 0、1、2;

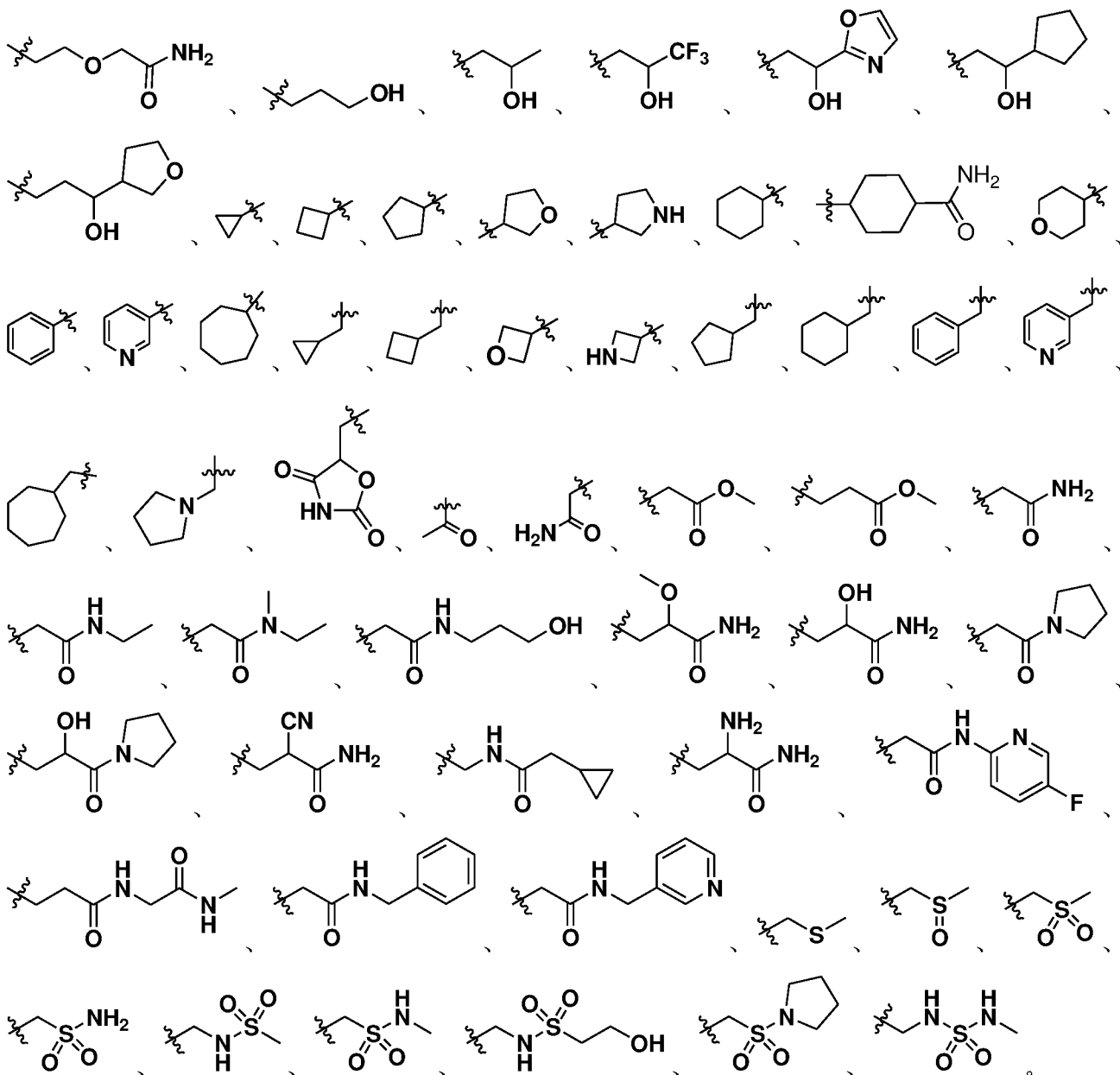
X 选自 C、N、O 或 S，优选的，X 选自 C 或 O；

R 选自-H、-OH、=O、-CN、卤素、-CF₃、-CON(C₀₋₅烷基)(C₀₋₅烷基)、C₁₋₅直链/支链烷基、C₁₋₅不饱和烷基、-OC₀₋₅烷基、-NHC₀₋₅烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳香基；



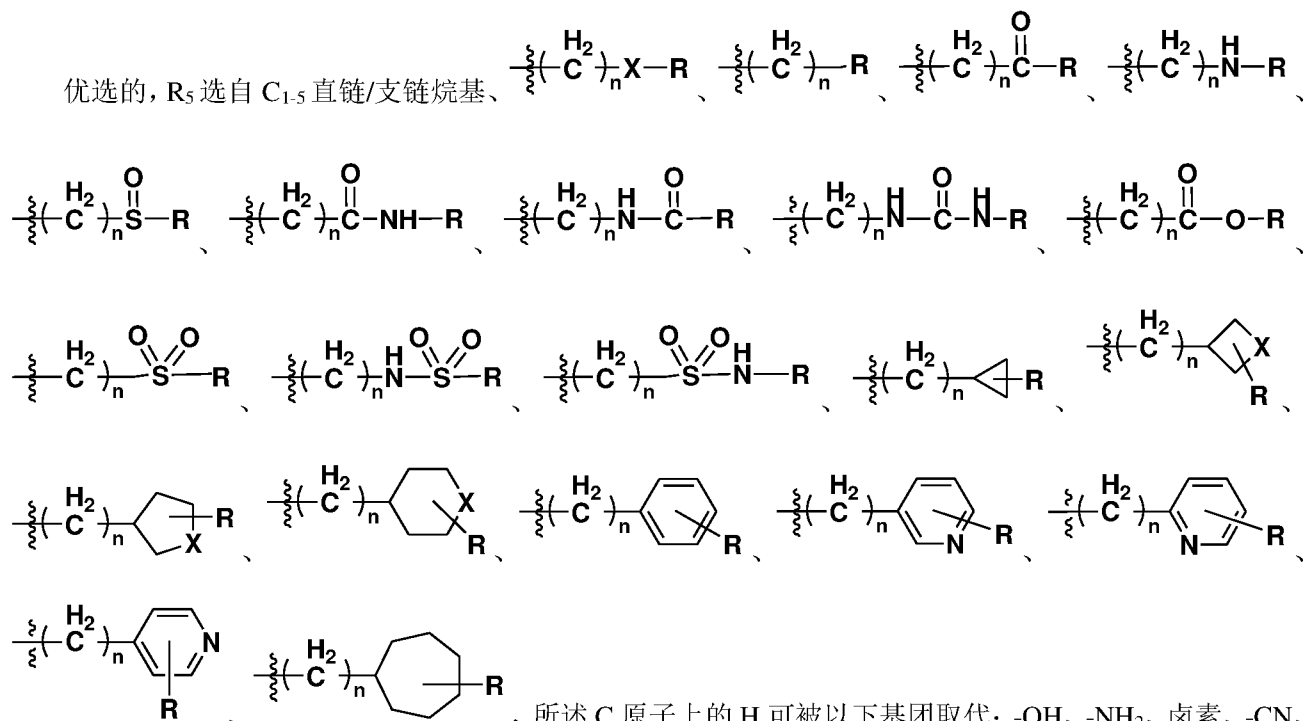


在本发明的优选实施方式中， R_2 选自 、、、、



R_5 选自 -H、-D、卤素、-CN、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀ 烷基)(C₀₋₁₀ 烷基)、-OC₀₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈ 桥环烷基、C₅₋₁₀ 螺环烷基、C₇₋₁₀ 稠环烷基，所述基团中的 H 可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N 烷基、-O 烷基、-S 烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON 烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N 烷基-CO-烷基、-N 烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基。

优选的, R₅选自 C₁₋₅直链/支链烷基、

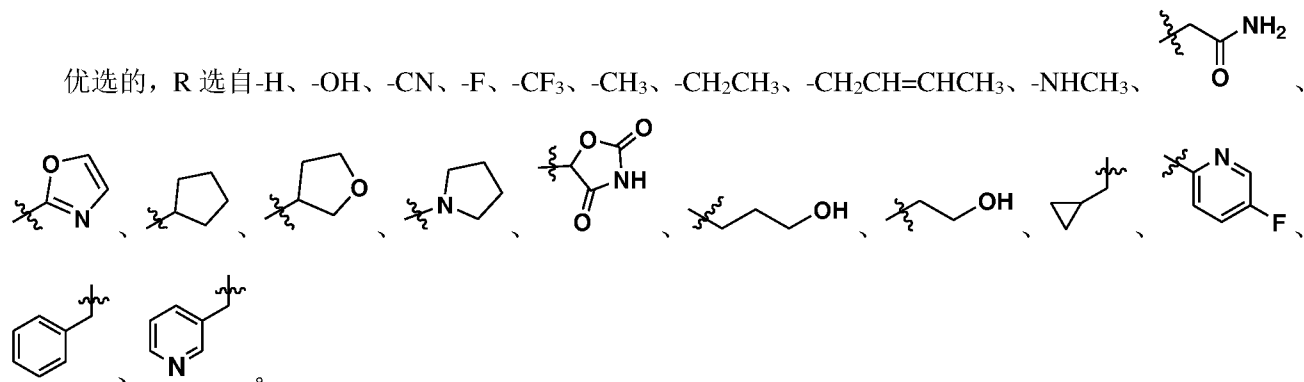

$$-\text{NO}_2;$$

其中, n 为 0-5 之间的整数, 如 0、1、2、3、4、5, 当 n 为 0 时, 表示-CH₂-不存在; 优选的, n 为 0、1、2;

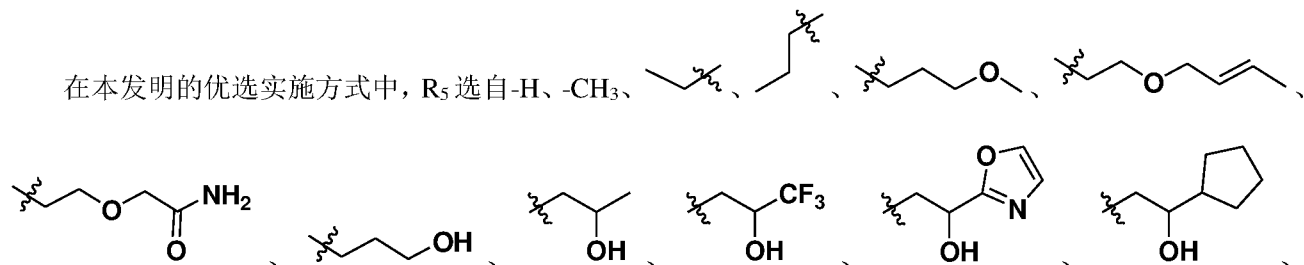
X 选自 C、N、O 或 S，优选的，X 选自 C 或 O；

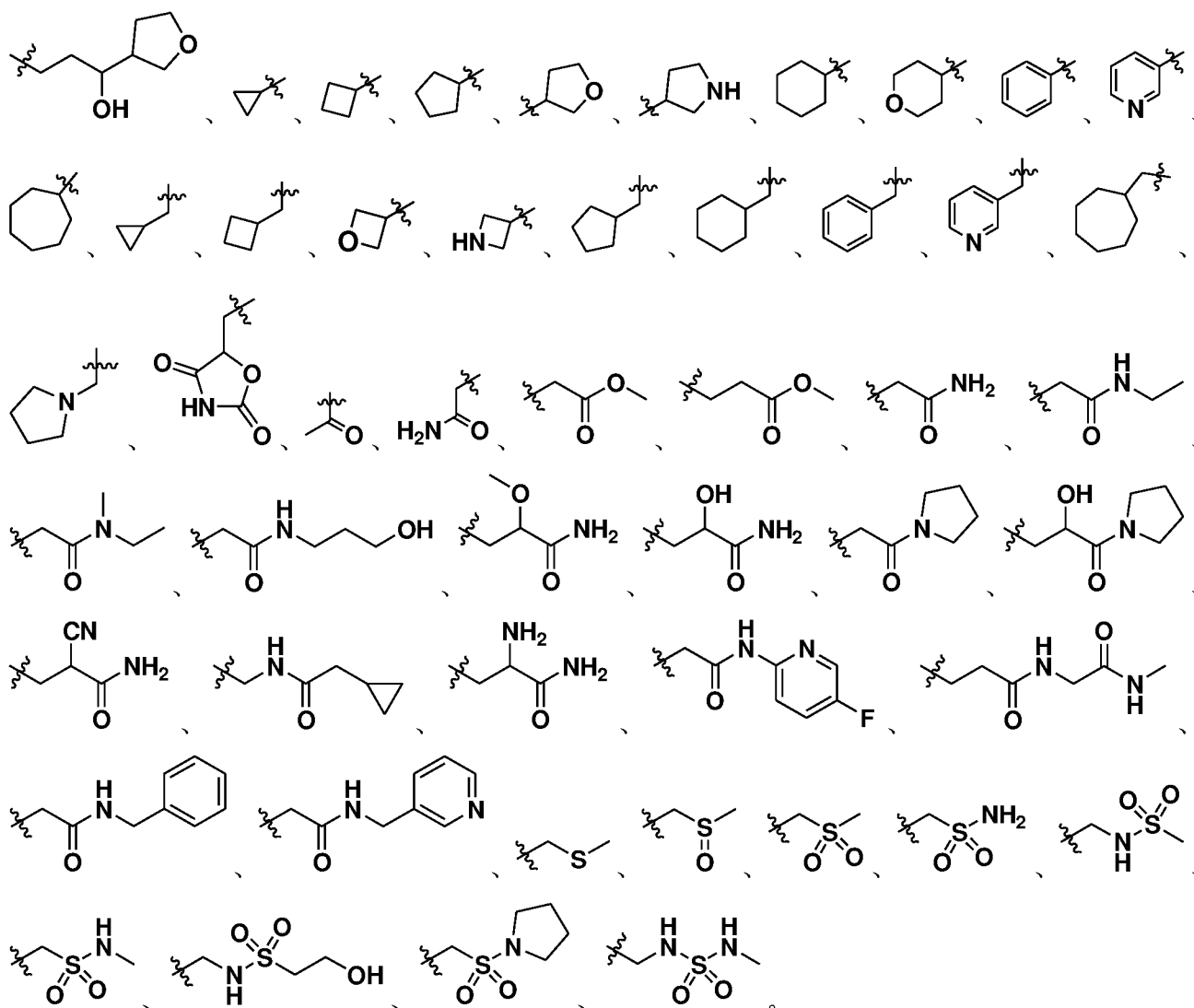
R 选自-H、-OH、=O、-CN、卤素、-CF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、C₁₋₅不饱和烷基、-OC₀₋₅烷基、-NHC₀₋₅烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳香基；

优选的, R 选自 -H、-OH、-CN、-F、-CF₃、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH=CHCH₃、-NHCH₃、



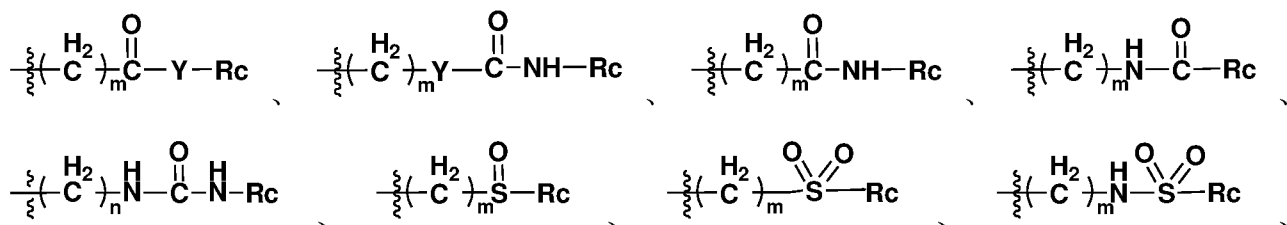
在本发明的优选实施方式中, R₅ 选自 -H、-CH₃、

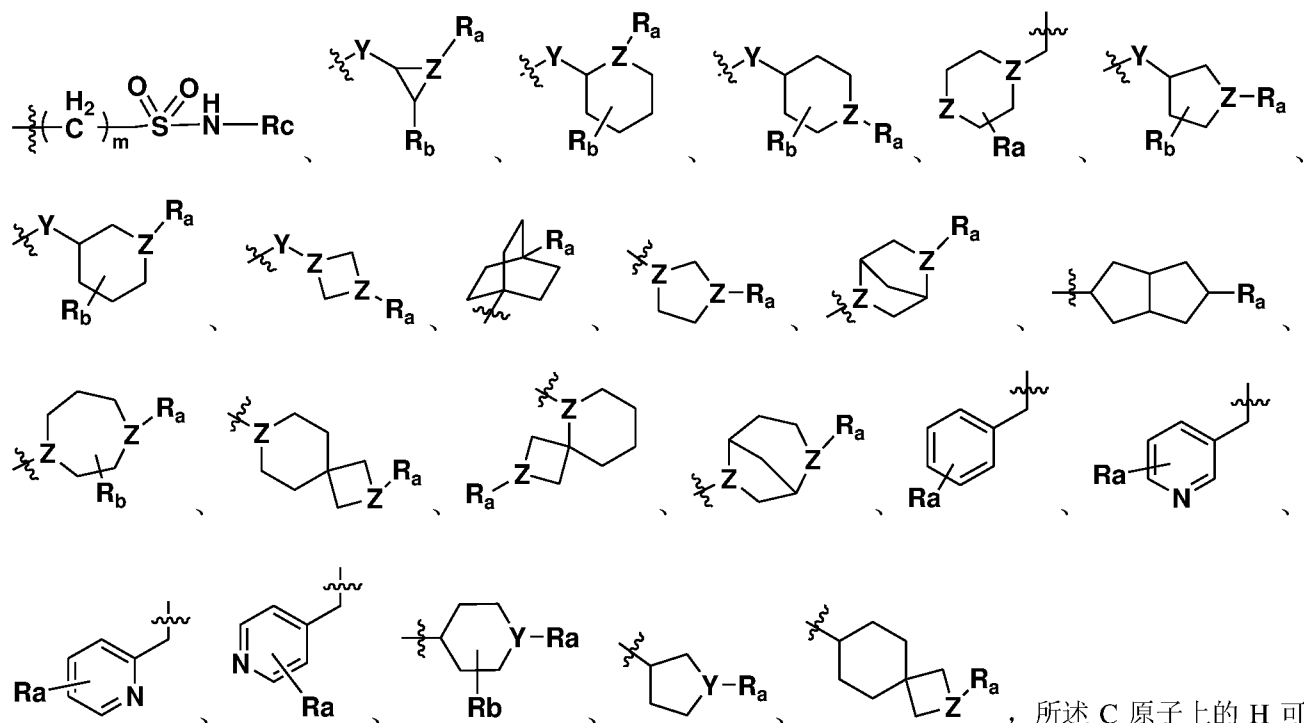




R_6 选自 -H、-D、卤素、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀ 烷基)(C₀₋₁₀ 烷基)、-OC₀₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈ 桥环烃基、C₅₋₁₀ 螺环烃基、C₇₋₁₀ 稠环烃基，所述基团中的 H 可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N 烷基、-O 烷基、-S 烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON 烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N 烷基-CO-烷基、-N 烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基。

优选的， R_6 选自 -H、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CN、C₁₋₅ 直链/支链烷基、 $-\frac{1}{2}(-\text{C}(\text{H}_2)_m)_n\text{Y}-\text{Rc}$ 、





被以下基团取代: -OH、-NH₂、-CF₃、卤素、-CN、-NO₂;

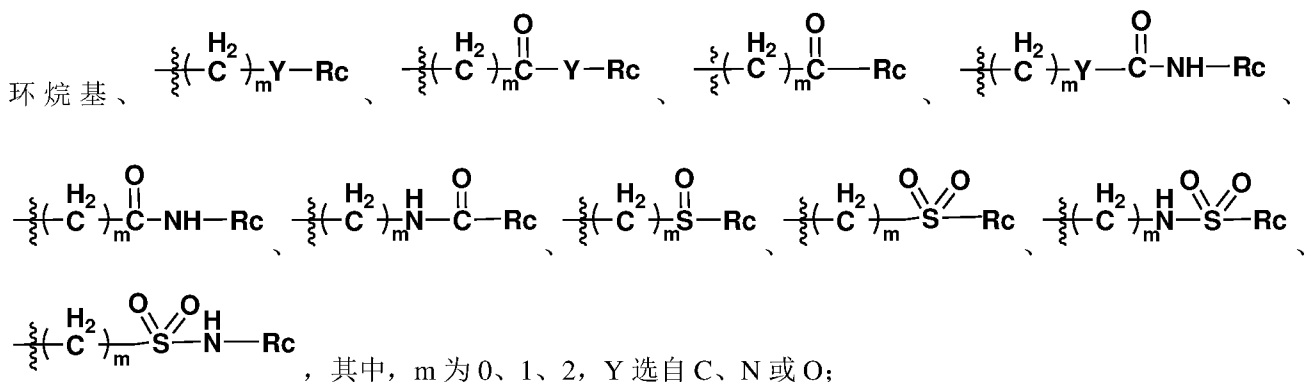
其中, m 为 0-5 之间的整数, 如 0、1、2、3、4、5, 当 m 为 0 时, 表示-CH₂-不存在; 优选的, m 为 0、1、2;

Y 选自 C、N、O 或 S，优选的，Y 选自 C、N 或 O；

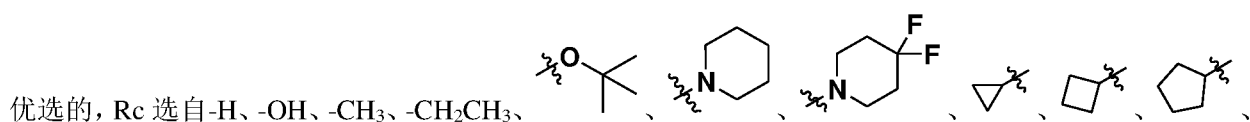
Z 选自 C 或 N;

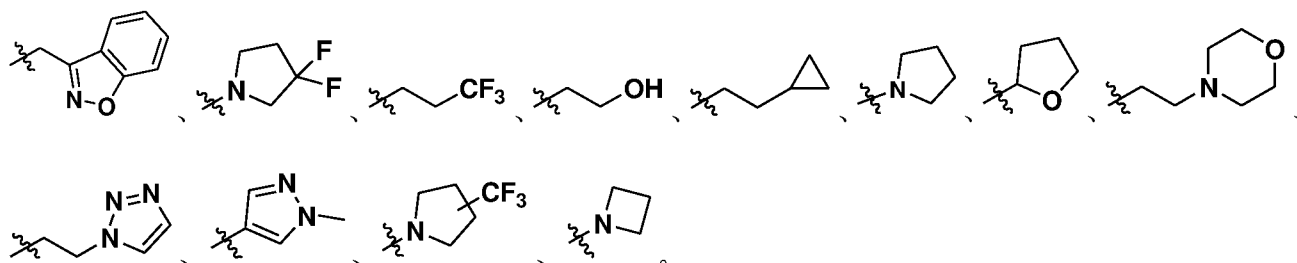
R_b 选自 -H、-OH、-CN、卤素、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基;

Ra 选自-H、-D、-OH、-CN、卤素、-NH₂、-N(C₀₋₅烷基)(C₀₋₅烷基)、C₁₋₅直链/支链烷基、环烷基、杂

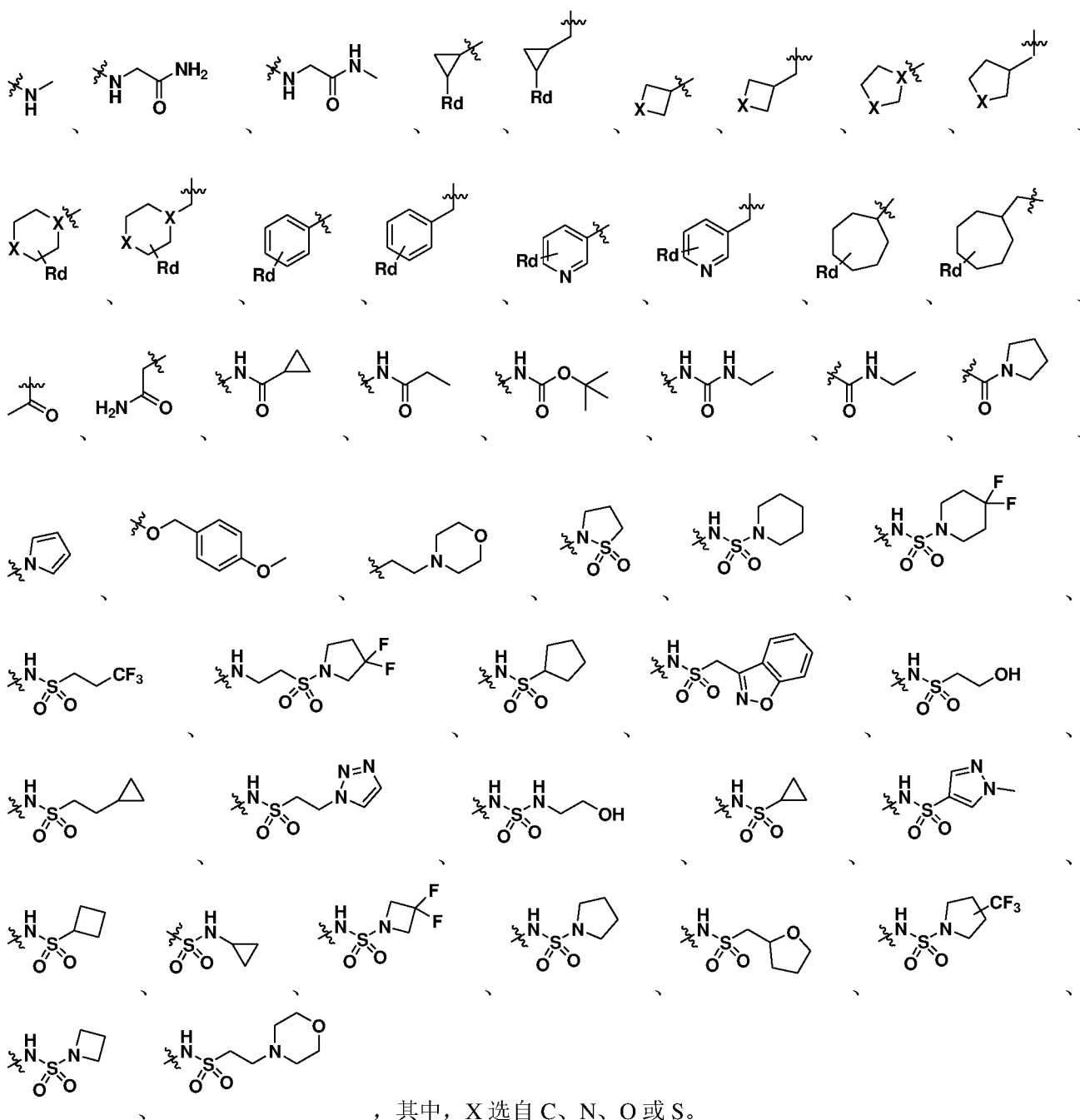


Rc 选自 -H、-OH、-CN、卤素、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、C₁₋₅ 不饱和烷基、-OC₀₋₅ 烷基、-NHC₀₋₅ 烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳香基，所述 C 原子上的 H 可被以下基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂；





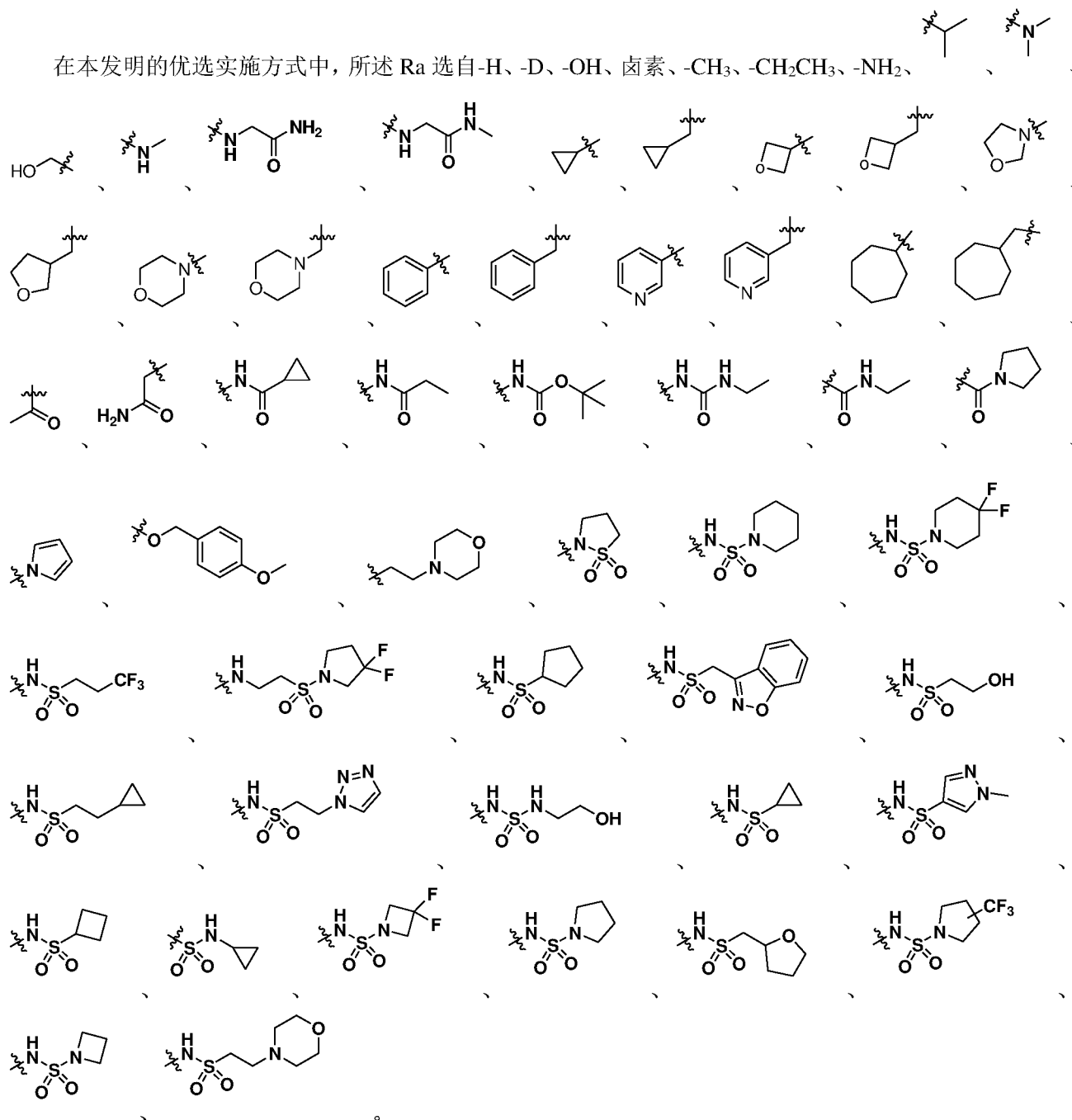
优选的, Ra 选自 -H、-D、-OH、卤素、-CH₃、-CH₂CH₃、-NH₂、



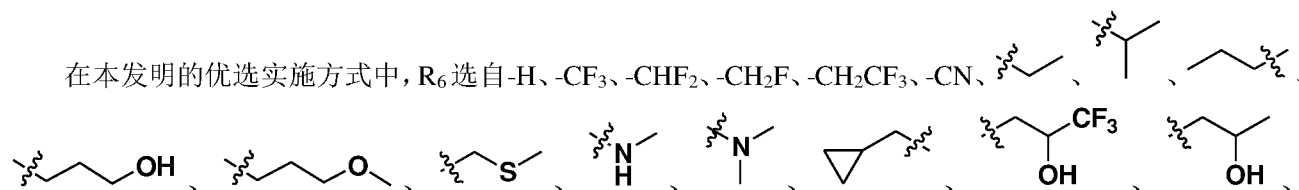
Rd 选自-H、-D、卤素、C₁₋₅直链/支链烷基、C₃₋₈环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈桥环烃基、

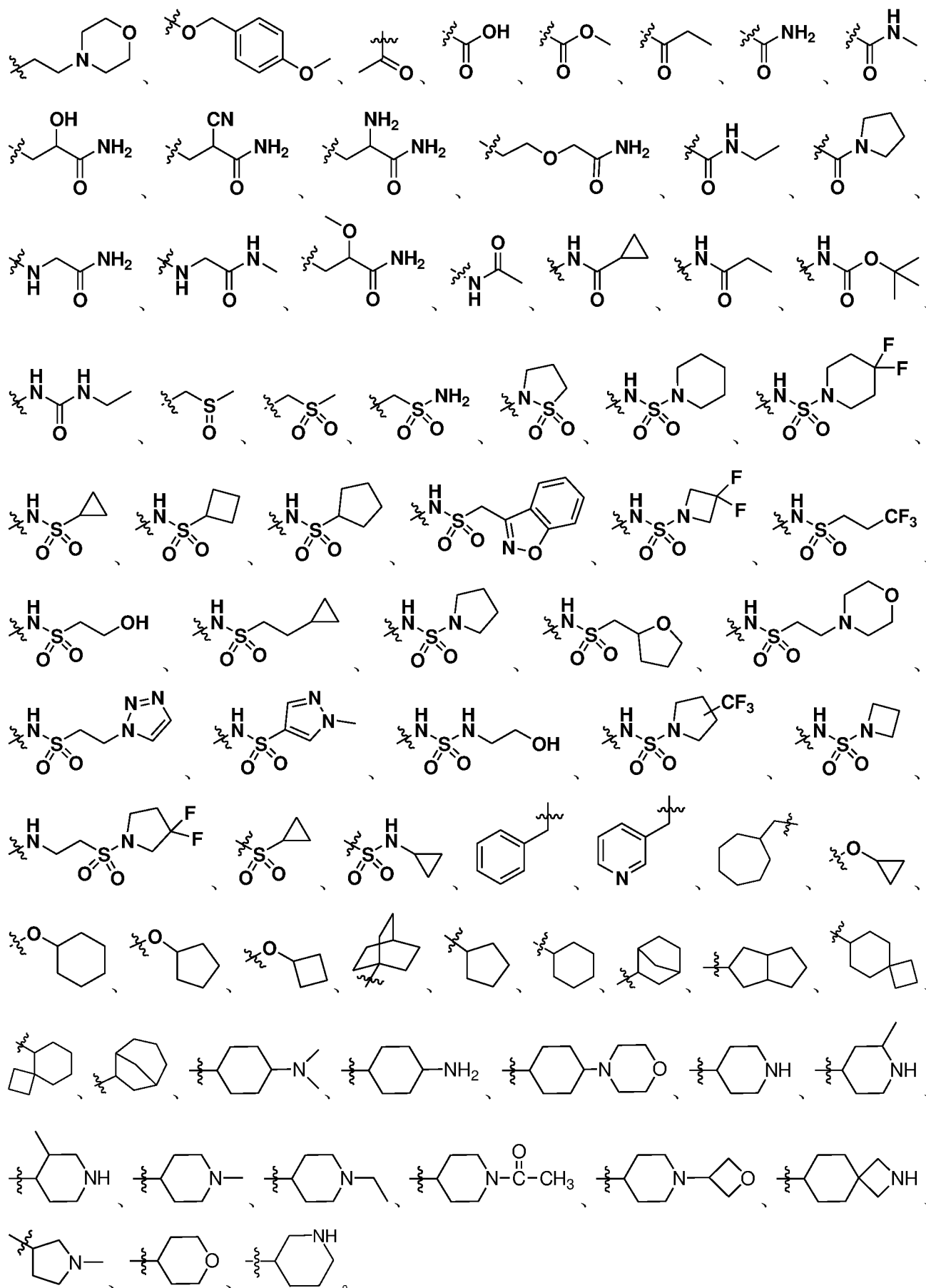
C₅₋₁₀ 螺环烷基、C₇₋₁₀ 稠环烷基，所述基团中的 H 可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、-N 烷基、-O 烷基、-S 烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON 烷基、-CO-烷基、-N 烷基-CO-烷基、-N 烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基。

在本发明的优选实施方式中, 所述 Ra 选自 -H、-D、-OH、卤素、-CH₃、-CH₂CH₃、-NH₂、



在本发明的优选实施方式中, R₆ 选自 -H、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CN、





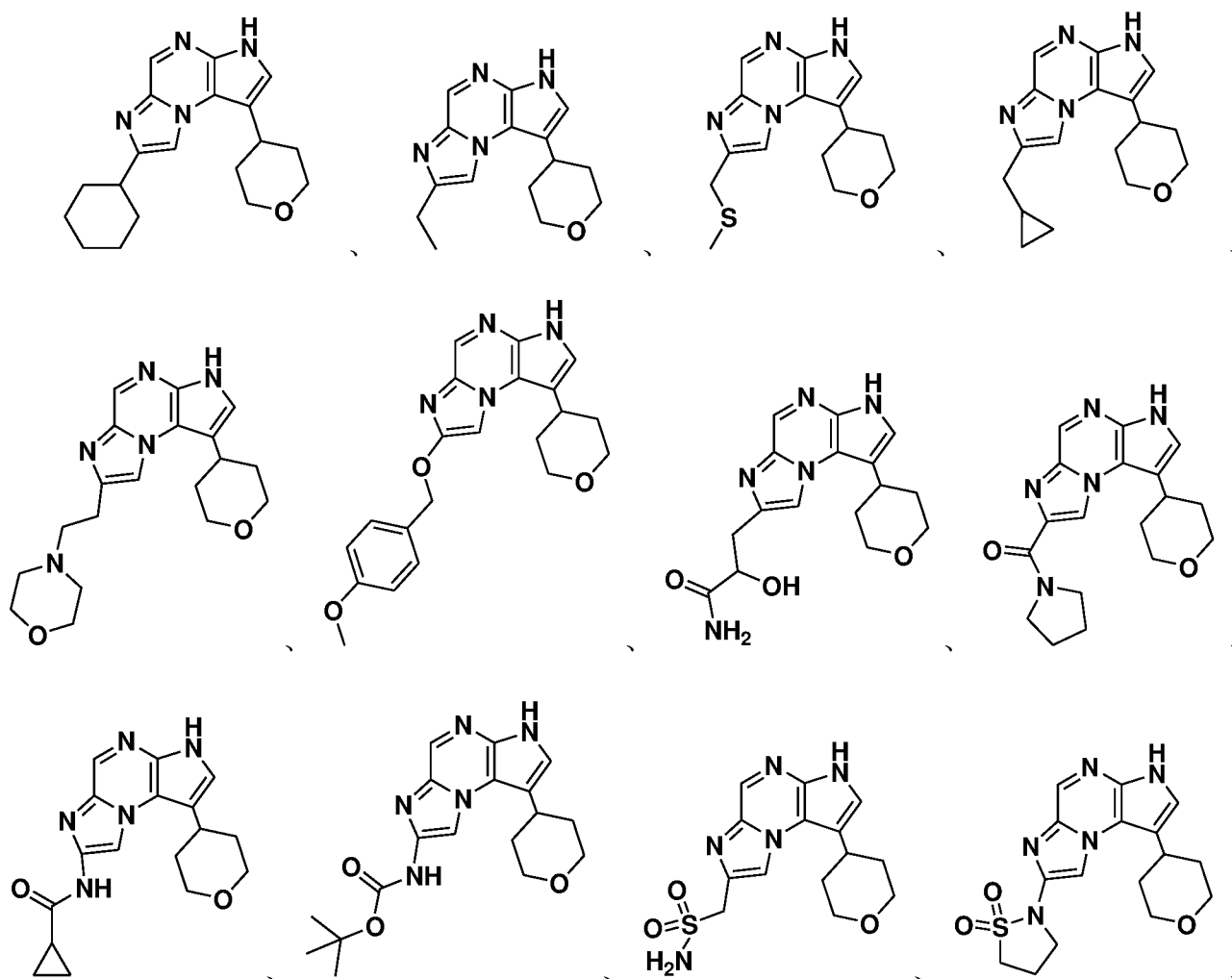
R₇选自-H、-D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CO(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CON(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、-SC₀₋₁₀烷基、-SO(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-COO(C₀₋₁₀烷基)、-OCO(C₀₋₁₀烷基)、-CON(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-CO(C₀₋₁₀烷基)、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基、-N杂环烷基、-S杂环烷基、-N杂环芳香基、-O杂环芳香基或-S杂环芳香基。

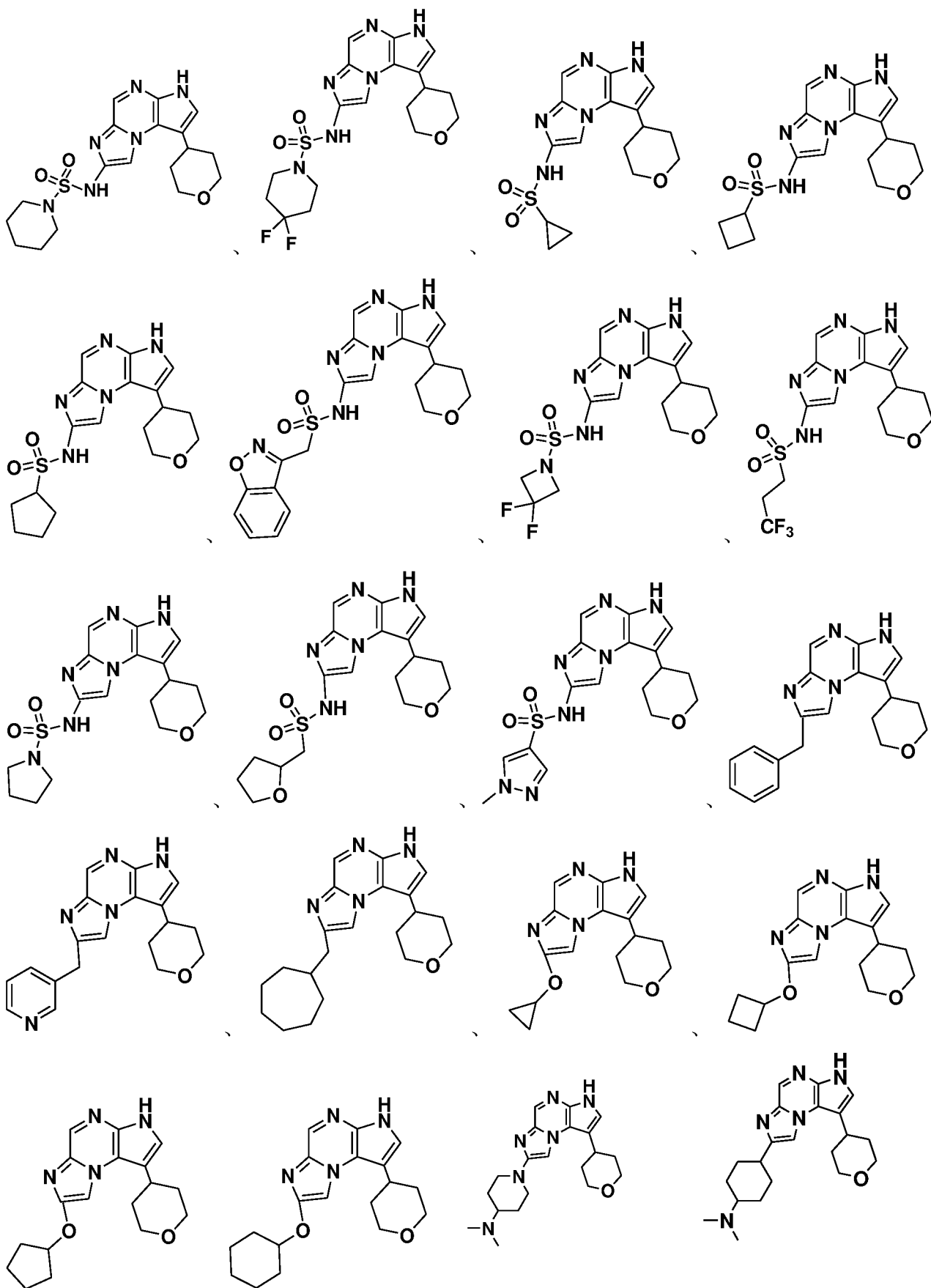
优选的，R₇选自-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、C₁₋₅直链/支链烷基、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基、-N杂环烷基。

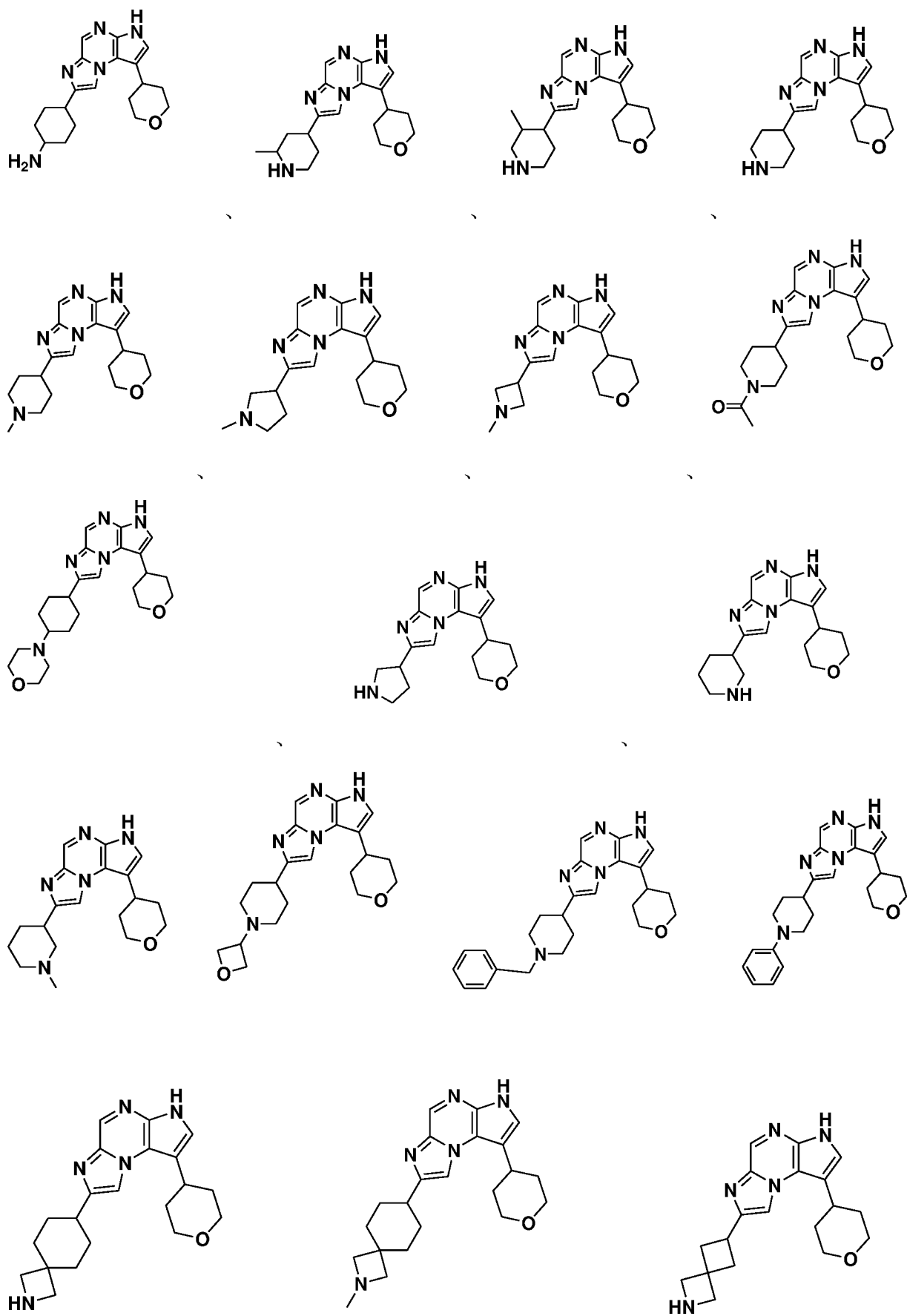
在本发明的优选实施方式中，R₇选自-H。

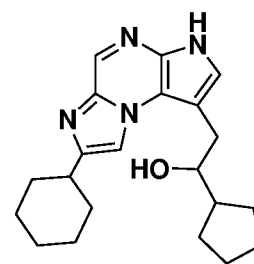
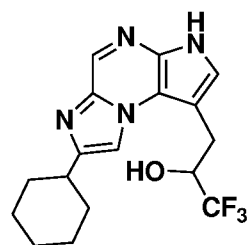
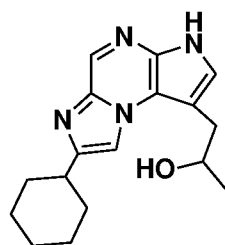
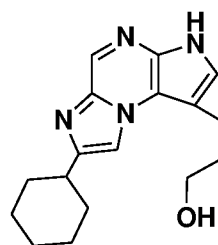
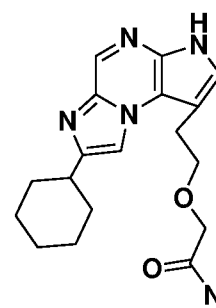
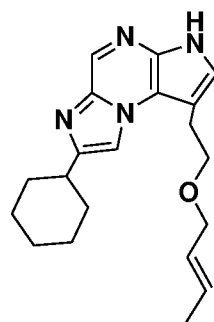
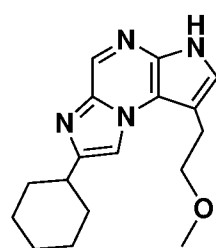
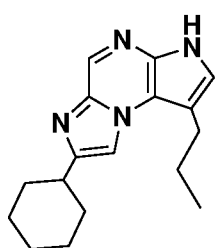
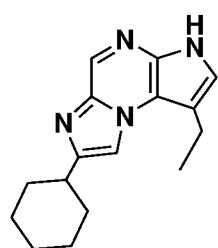
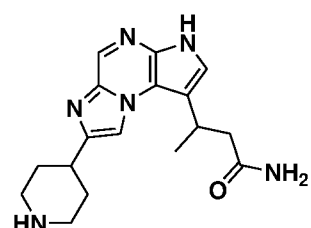
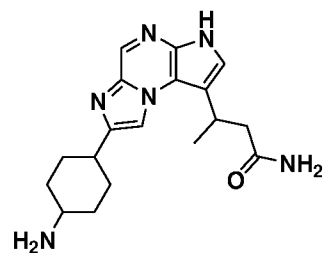
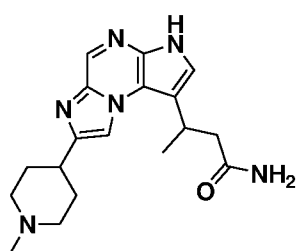
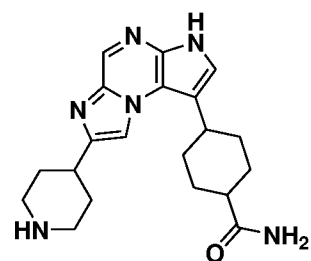
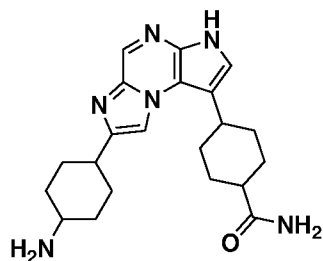
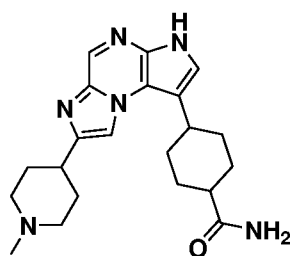
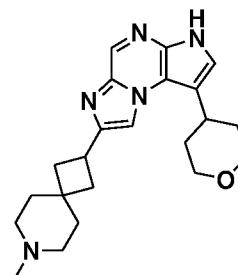
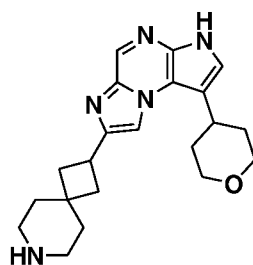
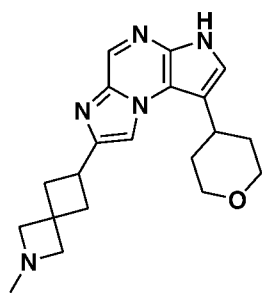
本发明所述的通式为I的化合物还包括其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物。

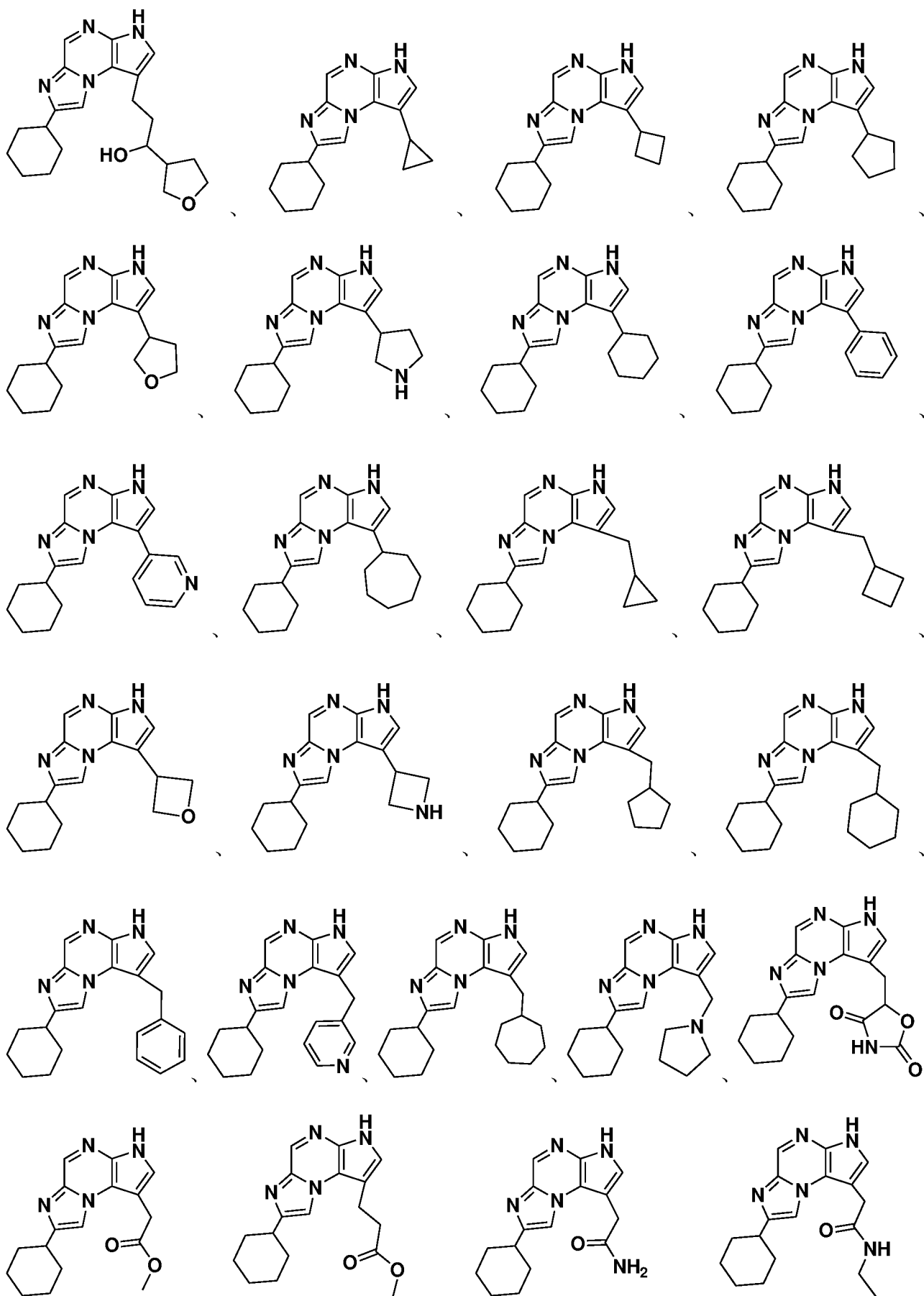
在本发明具体实施方式中，所述的通式为I的化合物具有如下结构：

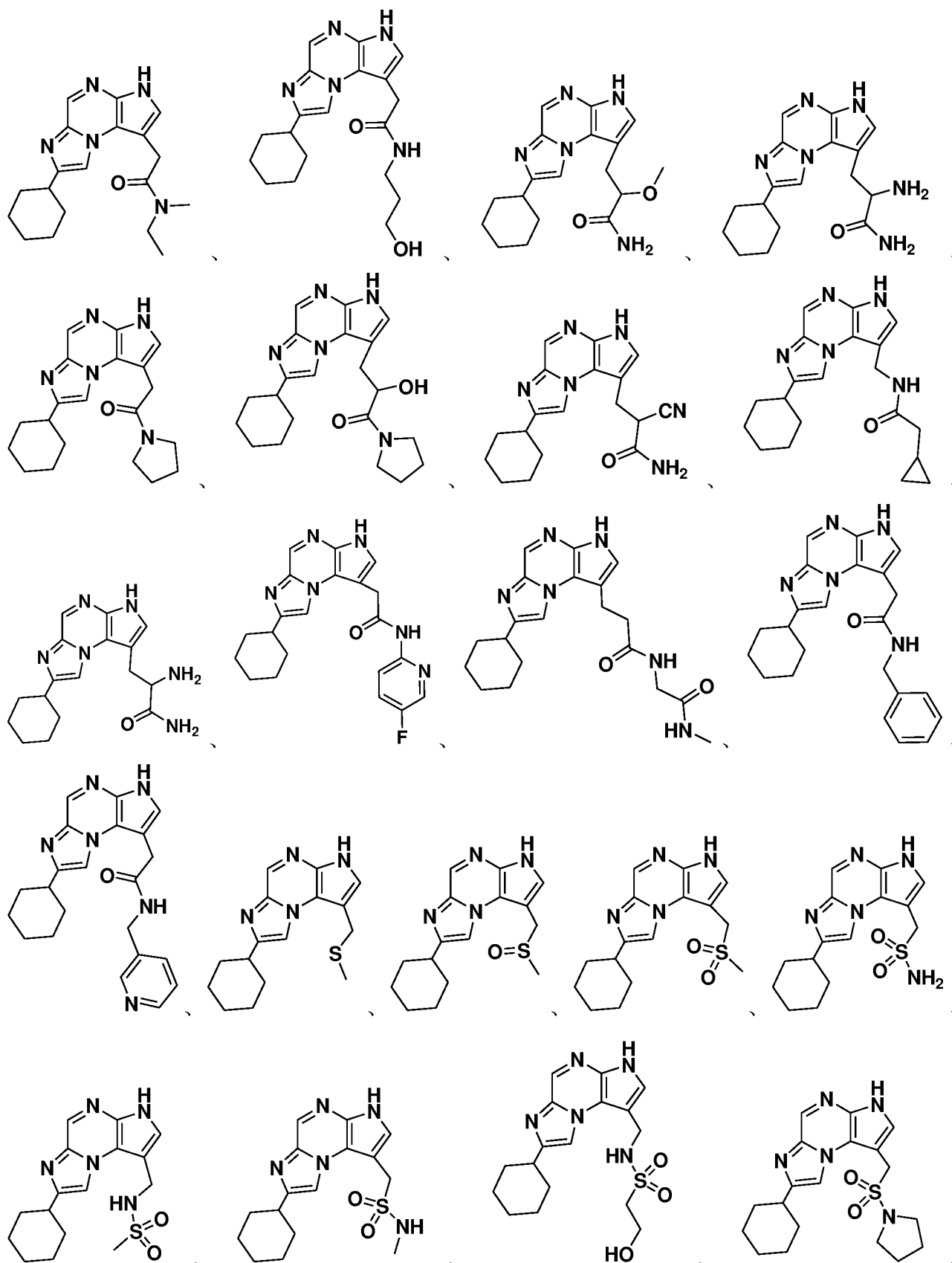


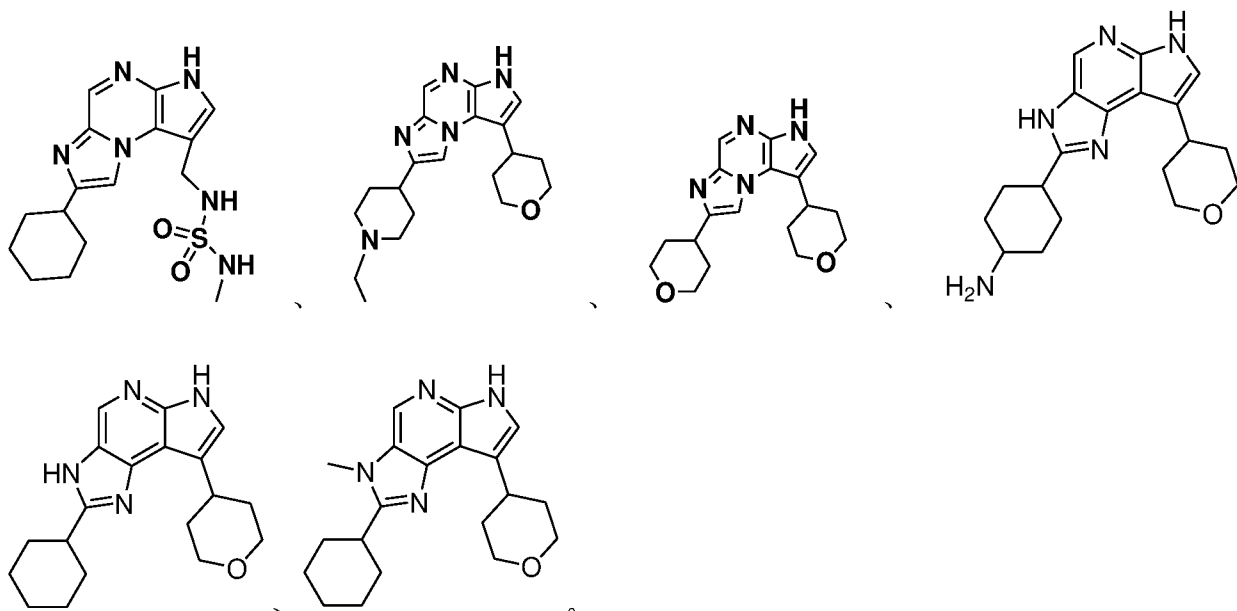




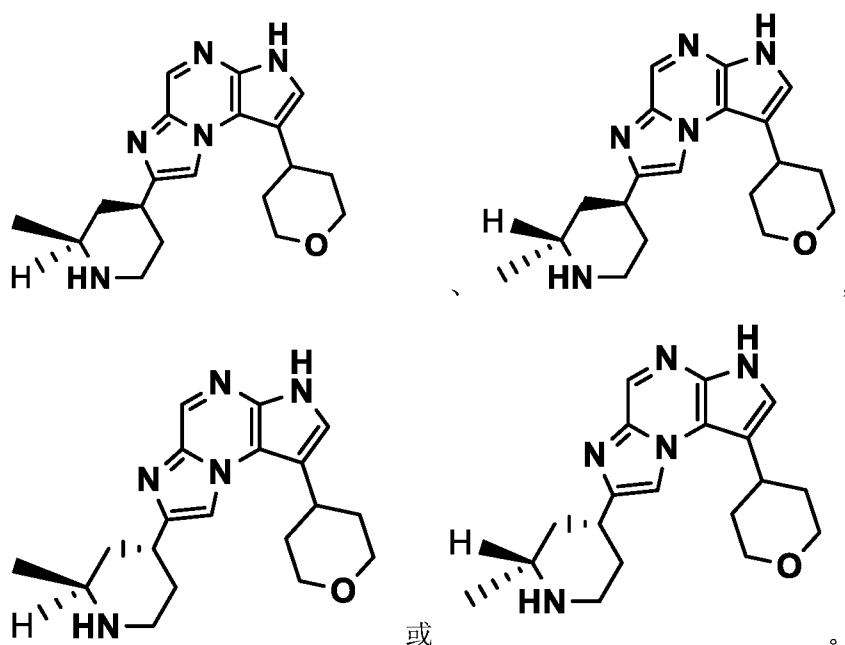








在本发明具体实施方式中，还提供如下的具体化合物：



本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含通式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物，还包括药剂学上可接受的辅料，所述辅料选自：载体、稀释剂、粘合剂、润滑剂、润湿剂。优选地，所述药物组合物包含治疗有效量的通式I的化合物。在某些实施方案中，所述药物组合物可单独使用，或与其他制剂联合使用。

所述药物组合物适于胃肠给药或非胃肠给药，如通过静脉内、肌内、皮内和皮下途径给药，因此，优选的，所述药物组合物还包括抗氧化剂，缓冲剂，抑菌剂，和使制剂与受试者血液等渗的溶质，以及含水和非水的无菌悬浮剂，其可包含助悬剂，增溶剂，增稠剂，稳定剂和防腐剂。

本发明的化合物可以配制为以下形式的药物制剂：针剂、糖浆剂、酏剂、悬浮剂、粉剂、颗粒剂、片剂、胶囊、锭剂、霜剂、膏剂、洗液剂、凝胶剂、乳剂等。

在制备针剂时，可以使用本领域内任何常用的载体，例如：水、乙醇、丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、聚乙氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可以加入常用的溶解剂和缓冲剂等。

所述药物制剂优选为单位剂型。在这种形式中，该制剂被再分成包含适当量的活性组分的单位剂量。单位剂型可以是胶囊，片剂或者任意剂型；另外，单位剂型也可以是包装好的制剂，诸如包装在小瓶或者安瓿中的片剂、胶囊和粉剂等。

所述单位剂量制剂中活性组分的量可从 0.1 毫克到 1000 毫克之间改变或调整，根据活性组分的具体应用和效力而定。如果需要，组合物还可包含其它适合的治疗剂。

本发明提供一种通式I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物在制备治疗与白细胞介素-1 受体相关激酶-4 (IRAK4) 相关的疾病的药物中的应用。

所述的与 IRAK4 相关的疾病选自：自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症。

所述自身免疫性疾病包括但不限于：器官特异性自身免疫病、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、系统性血管炎、硬皮病、天疱疮、皮炎、混合性结缔组织病、自身免疫性溶血性贫血、甲状腺自身免疫病、溃疡性结肠炎中的一种或多种。

所述炎症性疾病包括但不限于：骨关节炎、痛风、慢性阻塞性肺疾病、周期性发热、皮疹、淋巴结肿大、脓血症、炎症性肠病、哮喘、过敏中的一种或多种。

所述的癌症包括但不限于：B 细胞性慢性淋巴细胞白血病、急性淋巴细胞性白血病、非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、急性髓性白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症、母细胞瘤，髓母细胞瘤，视网膜母细胞瘤，肉瘤，脂肪肉瘤，滑膜细胞肉瘤，神经内分泌肿瘤，类癌肿瘤，胃泌素瘤，胰岛细胞癌，间皮瘤，神经鞘瘤，听神经瘤，脑膜瘤，腺癌，黑素瘤，白血病或淋巴样恶性肿瘤，鳞状细胞癌，上皮鳞状细胞癌，肺癌，小细胞肺癌，非小细胞肺癌，腺癌肺癌，肺鳞癌，腹膜癌，肝细胞癌，胃癌，肠癌，胰腺癌，成胶质细胞瘤，子宫颈癌，卵巢癌，肝癌，膀胱癌，肝癌，乳腺癌，转移性乳腺癌，结肠癌，直肠癌，结肠直肠癌，子宫癌，唾液腺癌，肾癌，前列腺癌，外阴癌，甲状腺癌，肝癌，肛门癌，阴茎癌，梅克尔细胞癌，食管癌，胆道肿瘤，头颈部癌和血液恶性肿瘤中的一种或多种。

所述异种免疫性疾病为器官移植后的排斥反应。

优选的，所述通式I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物可单独使用，或与其它种类的药物制剂和/或治疗方法联合使用。

所述其它种类的药物制剂和/或治疗方法包括但不限于：免疫抑制剂、靶向抗肿瘤药物、糖皮质激素、非甾体抗炎药、抗肿瘤疫苗、TLRs (Toll 样受体) 激动剂和抑制剂、过继性细胞免疫治疗或放射治疗。

优选的，所述其他种类的药物制剂和/或治疗方法选自：TLRs 激动剂和抑制剂。

所述的免疫抑制剂包括但不限于：6-巯基嘌呤、环孢素、他克莫司、抗淋巴细胞球蛋白、抗 Tac 单抗。

所述的糖皮质激素包括但不限于：氢化可的松、地塞米松、倍他米松、强的松。

所述的非甾体抗炎药包括但不限于：阿司匹林、布洛芬、双氯芬酸、罗非昔布。

所述的靶向抗肿瘤药物包括但不限于：蛋白激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、基于表观遗传学的抗肿瘤药物或细胞周期信号通路抑制剂。

所述的蛋白激酶抑制剂包括但不限于：BTK 抑制剂、PI3K 抑制剂、SYK 抑制剂、JAK 抑制剂。

TLRs 激动剂包括但不限于：TLR3 激动剂 Poly-ICLC、TLR4 激动剂 MPLA、TLR7 激动剂 GS-9620、TLR8 激动剂 ssRNA40、TLR7 激动剂 TLR7-agonist-1、TLR8 激动剂 Motolimod、TLR9 激动剂 CPG7079 或 1018ISS。

TLRs 抑制剂包括但不限于：TLR1/2 抑制剂 CU CPT 22、TLR4 抑制剂白术内酯、TLR2 抑制剂 C29、TLR8 抑制剂 CU-CPT-9a、TLR7/8/9 抑制剂 CPG-52364。

本发明提供一种通式为I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物在预防和/或治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症中的应用。

本发明提供一种通式为I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物在制备预防和/或治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症药物中的应用。

本发明中所述的术语 C₀₋₅ 烷基，C₀ 烷基是指 H，因此，C₀₋₁₀ 烷基包括 H、C₁ 烷基、C₂ 烷基、C₃ 烷基、C₄ 烷基、C₅ 烷基。

本发明中所述的术语 C₃₋₁₀ 环烷基，包括 C₃ 环烷基、C₄ 环烷基、C₅ 环烷基、C₆ 环烷基、C₇ 环烷基、C₈ 环烷基、C₉ 环烷基、C₁₀ 环烷基。

本发明中所述的术语 C₁₋₆ 直链烷基，包括甲基、乙基、C₃ 直链烷基、C₄ 直链烷基、C₅ 直链烷基、C₆ 直链烷基。

本发明所述的术语卤素，包括氟、氯、溴、碘。

本发明所述的术语杂环烷基是指含 3-10 个环原子，优选 5-10 个环原子的非芳香的饱和单环或多环体系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是例如氮、氧或硫原子。优选的杂环烷基含有 5-6 个环原子。杂环烷基前的前缀氮杂、氧杂或硫杂分别是指至少有一个氮、氧或硫原子作为环原子。代表性的单环杂环烷基包括哌啶基、吡咯烷基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唑烷基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧杂环己烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢噻喃基等。

本发明所述的术语杂环芳香基是指含 5-14 个环原子，优选 5-10 个环原子的芳香单环或多环体系，其中的一个或多个环原子不是碳原子，而是例如氮、氧或硫原子。优选的杂环芳香基含有 5-6 个环原子。代表性的杂环芳香基包括吡嗪基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、嘧啶基、异噻唑基、异噻唑基、噻唑基、噻唑基、吡唑基、呋喃基、吡咯基、吡唑基、三唑基、1,2,4-硫杂二唑基、吡嗪基、哒嗪基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、咪唑并[1,2-a]吡啶、咪唑并[2,1-b]噻唑基、苯并呋喃基、吲哚基、氮杂吲哚基、苯并咪唑基、苯并噻吩基、喹啉基、咪唑基、噻吩并吡啶基、喹啉基、噻吩并嘧啶基、吡咯并吡啶基、咪唑并吡啶基、异噻啉基、苯并氮杂吲哚基、1,2,4-三嗪基、苯并噻唑基等。

附图说明

图 1 化合物 E-1 的 ¹H-NMR 图谱；

图 2 化合物 E-1 的手性高效液相色谱图谱；

图 3 化合物 E-2 的 ¹H-NMR 图谱；

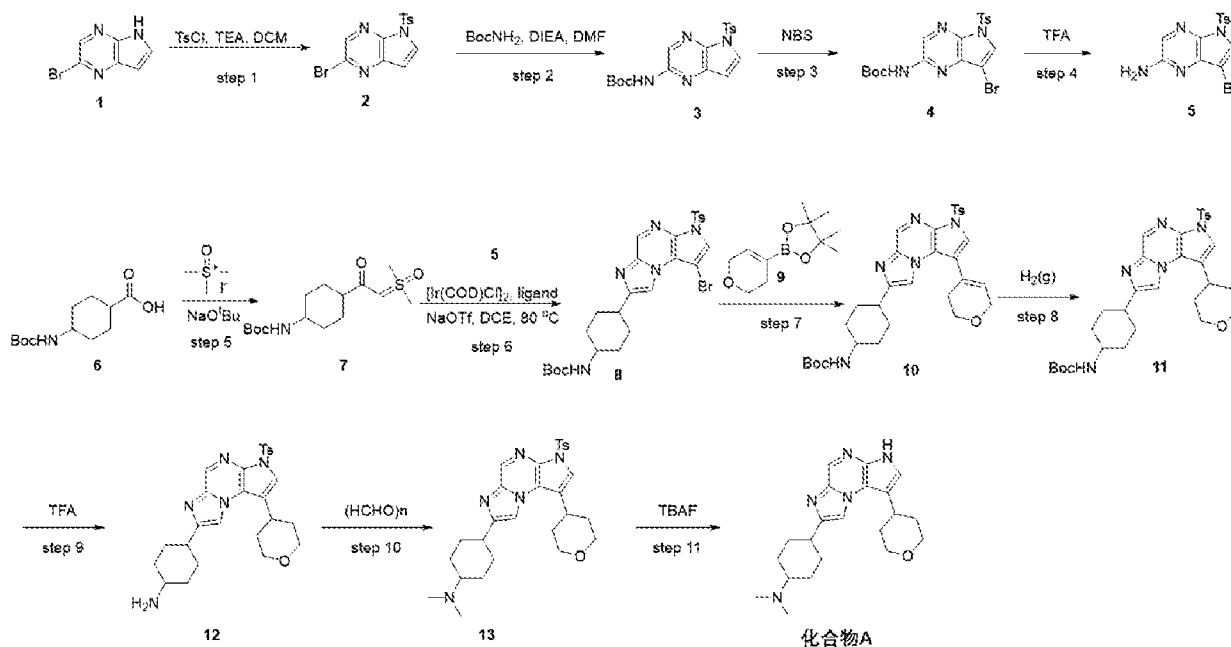
图 4 化合物 E-2 的手性高效液相色谱图谱。

具体实施方式

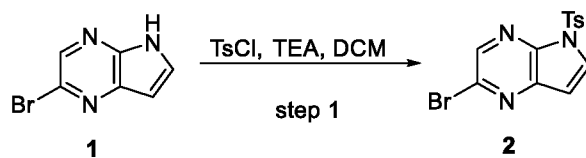
下面将对本发明实施例中的技术方案进行清楚、完整地描述，显然，所描述的实施例仅是本发明的部分实施例，而不是全部。基于本发明中的实施例，本领域普通技术人员在没有做出创造性劳动前提下所获得的所有其他实施例，都属于本发明保护的范围。

实施例1 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下：

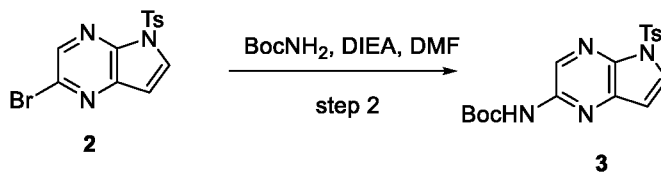


步骤 1:



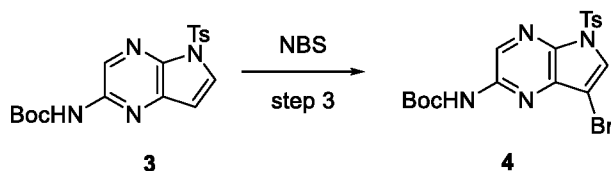
在 250 ml 的单口瓶中加入 **1** (8.0 g, 40.62 mmol)，二氯甲烷 (80 mL)，三乙胺 (8.23 g, 81.23 mmol) 和 TsCl (9.29 g, 48.74 mmol)，室温下搅拌 3 小时，加入水，用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3)，饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，旋干，通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得目标产物为黄色固体 (8.0 g, 收率: 56.1%)，LC-MS: 352 [M+H]⁺。

步骤 2:



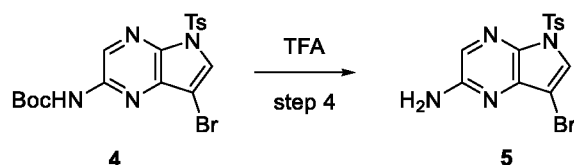
在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (8.0 g, 22.79 mmol)，氨基甲酸叔丁酯 (3.20 g, 27.35 mmol)，DIEA (5.88 g, 45.58 mmol) 和 DMF (40.0 mL)，在 100 °C 下反应 18 h。加入水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3)，有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2)，无水硫酸钠干燥，旋干得粗品为黄色固体 (9.0 g)，LC-MS: 389 [M+H]⁺。

步骤 3:



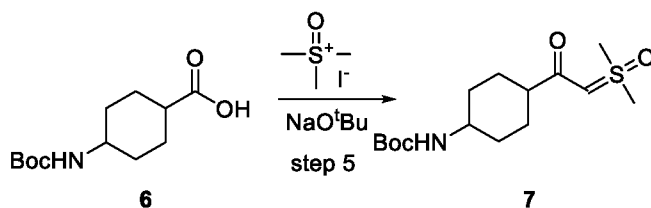
在 250 ml 的单口烧瓶中加入 **3** (9.0 g, 23.19 mmol), 乙腈 (90 mL) 和 NBS (4.95 g, 27.83 mmol), 室温反应 4 小时。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标产物 (4.5 g, 收率: 41.6%), LC-MS: 467 [M+H]⁺。

步骤 4:



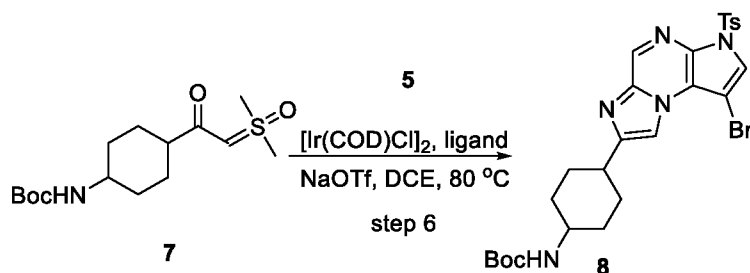
在 100 ml 单口瓶中加入 **4** (4.5 g, 9.66 mmol), 二氯甲烷 (45.0 mL) 和 TFA (9 mL), 室温下反应 2 小时后, 浓缩, 加入丙酮, 抽滤, 固体干燥得目标产物为黄色固体 (3.3 g, 收率: 93.3%), LC-MS: 367 [M+H]⁺。

步骤 5:



在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (5.0 g, 20.56 mmol), HATU (11.72 g, 30.85 mmol) 和四氢呋喃 (50 mL), 室温下反应 2 小时得到混合物 1。在另一个 250 mL 单口瓶中加入三甲基碘化亚砷 (4.52 g, 20.56 mmol), 叔丁醇钠 (2.96 g, 30.85 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL), 室温下反应 3 小时, 得到混合物 2。将混合物 1 缓慢加入到混合物 2 中, 回流 12 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (PE:EA = 6:1) 得目标产物为白色固体 (6.50 g, 粗品), LC-MS: 318[M+H]⁺。

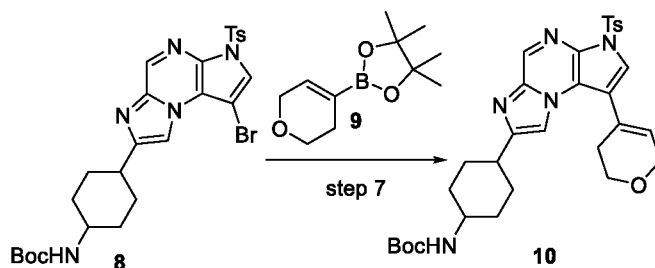
步骤 6:



在 50 ml 的单口烧瓶中加入 **5** (2.65 g, 7.25 mmol), **7** (2.76 g, 8.70 mmol), [Ir(COD)Cl]₂ (122 mg, 0.181 mmol), 1,10-菲罗啉 (65 mg, 0.363 mmol), NaOTf (62 mg, 0.363 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 (30.0 mL), 氮气保护下 80 °C 反应 24 小时。抽滤, 滤液旋干, 过柱子 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标

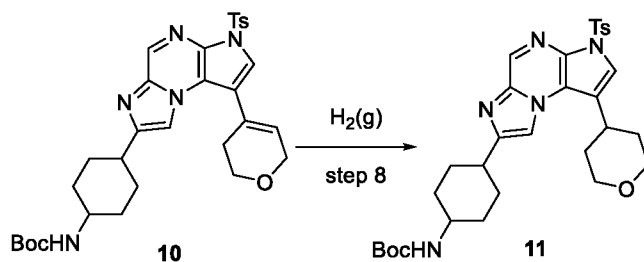
产物 (382 mg, 收率: 9.0%), LC-MS: 588 [M+H]⁺。

步骤 7:



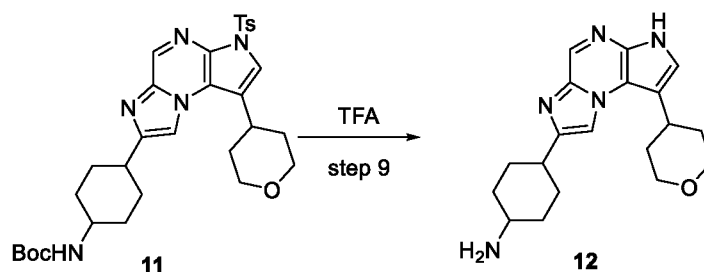
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **8** (382 mg, 0.65 mmol), **9** (205 mg, 0.98 mmol), 二氧六环 (4 mL), 水 (1 mL), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (26 mg, 0.03 mmol) 和碳酸钾 (179 mg, 1.30 mmol), 氮气保护下 80 °C 反应 18 小时。加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (239 mg, 收率: 62.2%), LC-MS: 592 [M+H]⁺。

步骤 8:



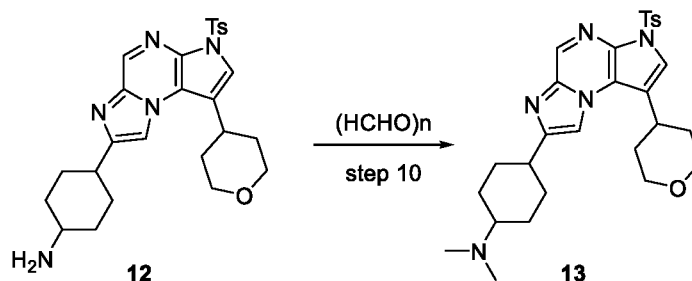
在 25 ml 单口瓶中加入 **10** (239 mg, 0.40 mmol), 甲醇 (1 mL), Pd(OH)₂ (24 mg), 氢气氛围下, 室温下反应 18 小时。抽滤后, 滤液旋干得粗品 (160 mg), LC-MS: 594 [M+H]⁺。

步骤 9:



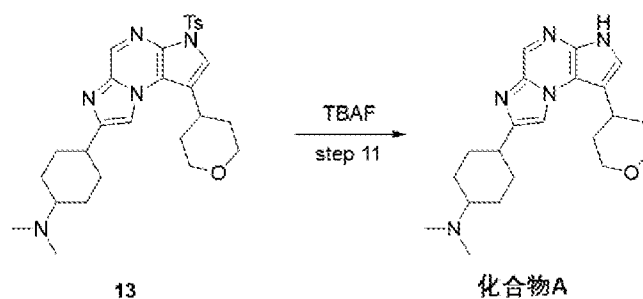
在 25 ml 单口瓶中加入 **11** (120 mg, 0.202 mmol), 二氯甲烷 (5.0 mL) 和三氟乙酸 (1 mL), 室温反应 2 小时后, 浓缩得粗品 (150 mg, 粗品), LC-MS: 494 [M+H]⁺。

步骤 10:



在 25 ml 单口瓶中加入 12 (99.5 mg, 0.202 mmol), 多聚甲醛 (60.6 mg, 2.02 mmol), 二氯甲烷 (5 mL), 三乙胺 (61.2 mg, 0.606 mmol), 和三乙酰氧基硼氢化钠 (128 mg, 0.606 mmol), 室温反应 16 小时后, 浓缩, 过柱子 (DCM:MeOH=20:1) 得白色固体 (55 mg, 收率: 52.3 %), LC-MS: 522 [M+H]⁺。

步骤 11:

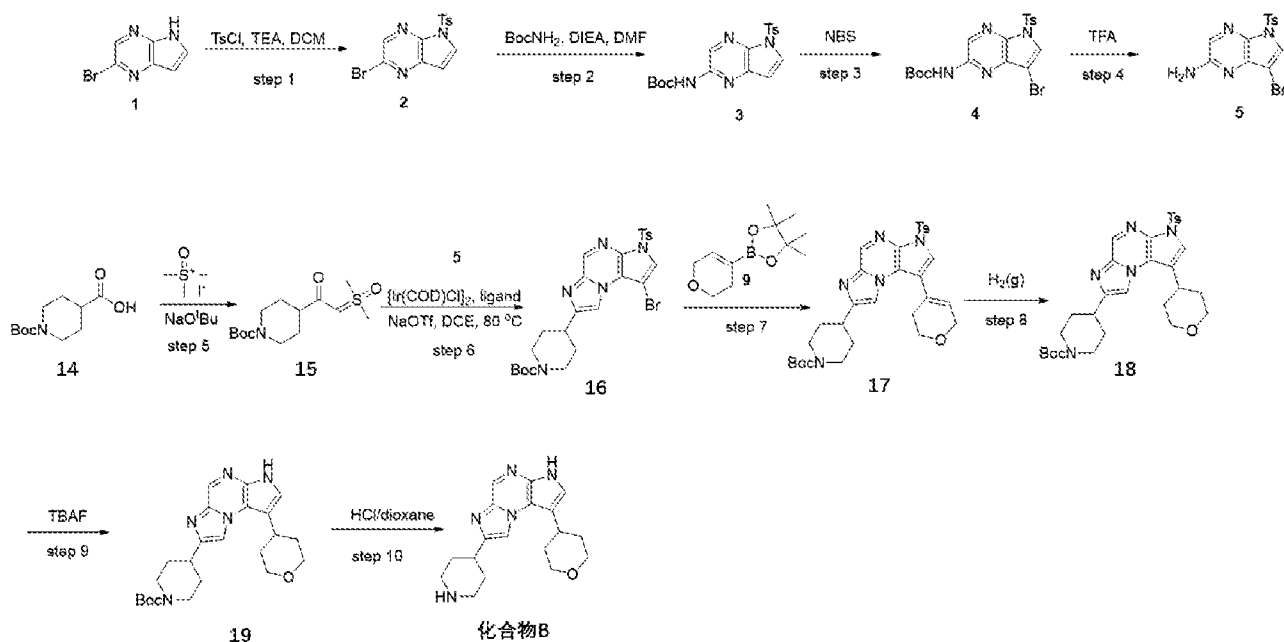


在 25 ml 单口瓶中加入 **13** (55 mg, 0.106 mmol), 和四丁基氟化铵得四氢呋喃溶液 (1M, 2 mL), 60°C 反应 12 小时后, 浓缩, 制备得目标产物化合物 A 为白色固体 5mg (12.9 yield)。LC-MS: 368 [M+H]⁺。

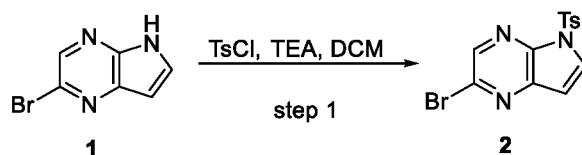
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.98 – 3.94 (m, 2H), 3.63 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 2.77 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.18 (d, $J = 11.8$ Hz, 3H), 2.03 (d, $J = 10.6$ Hz, 3H), 1.87 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 1.76 – 1.57 (m, 6H), 1.54 – 1.43 (m, 3H).

实施例 2 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

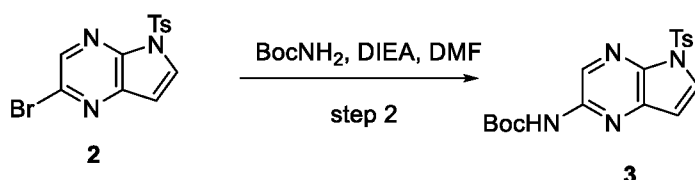


步骤 1:



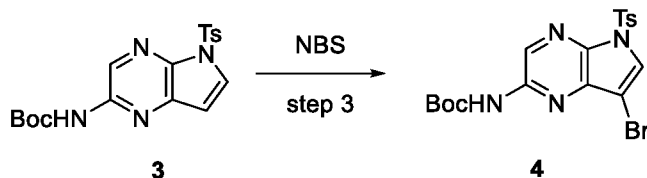
在 250 ml 的单口瓶中加入 **1** (8.0 g, 40.62 mmol), 二氯甲烷 (80 mL), 三乙胺 (8.23 g, 81.23 mmol) 和 TsCl (9.29 g, 48.74 mmol), 室温下搅拌 3 小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得目标产物为黄色固体 (8.0 g, 收率: 56.1%), LC-MS: 352 [M+H]⁺。

步骤 2:



在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (8.0 g, 22.79 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (3.20 g, 27.35 mmol), DIEA (5.88 g, 45.58 mmol) 和 DMF (40.0 mL), 在 100 °C 下反应 18 h。加入水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品为黄色固体 (9.0 g), LC-MS: 389 [M+H]⁺。

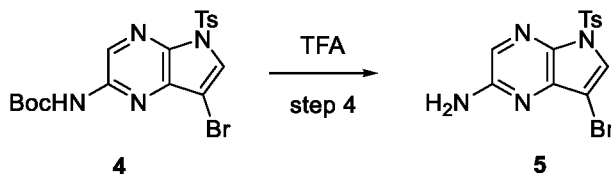
步骤 3:



在 250 ml 的单口烧瓶中加入 **3** (9.0 g, 23.19 mmol), 乙腈 (90 mL) 和 NBS (4.95 g, 27.83 mmol), 室

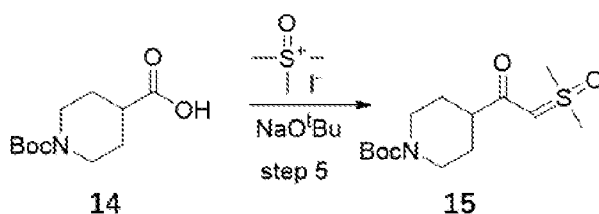
温反应 4 小时。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标产物 (4.5 g, 收率: 41.6%), LC-MS: 467 [M+H]⁺。

步骤 4:



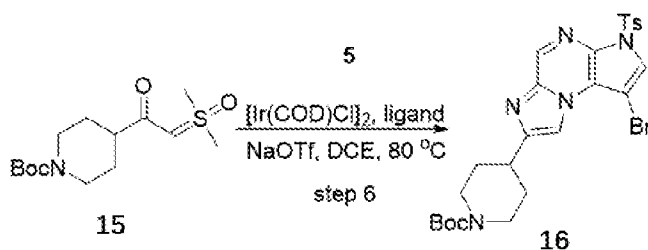
在 100 mL 单口瓶中加入 **4** (4.5 g, 9.66 mmol), 二氯甲烷 (45.0 mL) 和 TFA (9 mL), 室温下反应 2 小时后, 浓缩, 加入丙酮, 抽滤, 固体干燥得目标产物为黄色固体 (3.3 g, 收率: 93.3%), LC-MS: 367 [M+H]⁺。

步骤 5:



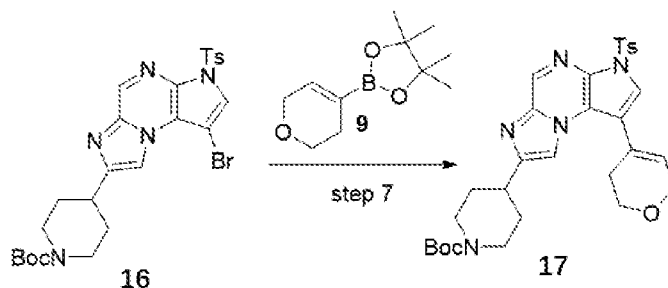
在 100 mL 单口瓶中加入 **14** (5.0 g, 21.82 mmol), HATU (12.44 g, 32.73 mmol) 和四氢呋喃 (50 mL), 室温下反应 2 小时得到混合物 1。在另一个 250 mL 单口瓶中加入三甲基碘化亚砷 (4.80 g, 21.82 mmol), 叔丁醇钠 (3.15 g, 32.73 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL), 室温下反应 3 小时, 得到混合物 2。将混合物 1 缓慢加入到混合物 2 中, 回流 12 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取 (80 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (80 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (PE:EA = 10:1) 得目标产物为白色固体 (4.7 g, 收率: 71.1%), LC-MS: 304[M+H]⁺。

步骤 6:



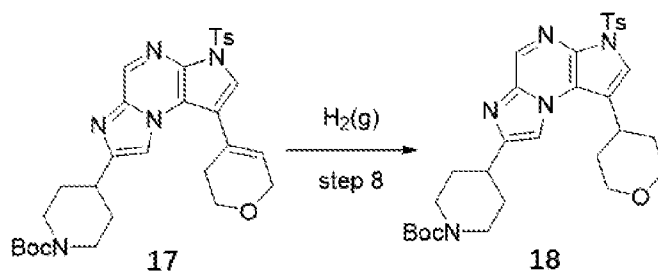
在 50 mL 的单口烧瓶中加入 **5** (1.29 g, 3.52 mmol), **15** (1.6 g, 5.28 mmol), [Ir(COD)Cl]₂ (59 mg, 0.088 mmol), 1,10-菲罗啉 (32 mg, 0.176 mmol), NaOTf (30 mg, 0.176 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 (15 mL), 氮气保护下 80 °C 反应 24 小时。抽滤, 滤液旋干, 过柱子 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=10: 1) 得黄色固体为目标产物 (300 mg, 收率: 14.9%), LC-MS: 574 [M+H]⁺。

步骤 7:



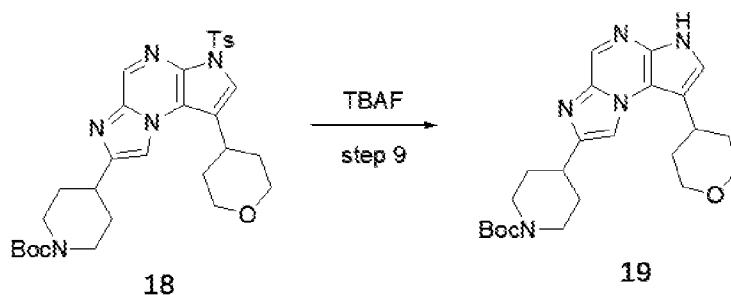
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **16** (300 mg, 0.52 mmol), **9** (165 mg, 0.78 mmol), 二氧六环 (4 mL), 水 (1 mL), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (21 mg, 0.03 mmol) 和碳酸钾 (144 mg, 1.04 mmol), 氮气保护下 80 °C 反应 18 小时。加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (187 mg, 收率: 62.3%), LC-MS: 578 [M+H]⁺。

步骤 8:



在 25 ml 单口瓶中加入 **17** (187 mg, 0.32 mmol), 甲醇 (1 mL), Pd(OH)₂ (20 mg), 氢气氛围下, 室温下反应 18 小时。抽滤后, 滤液旋干得粗品 (170 mg), LC-MS: 580 [M+H]⁺。

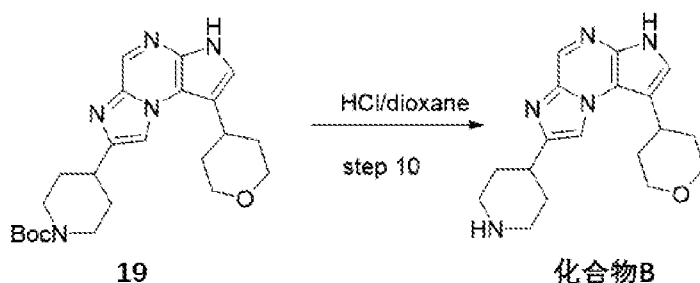
步骤 9:



在 25 ml 单口瓶中加入 **18** (85 mg, 0.20 mmol), THF (1.0 mL) 和四丁基氟化铵 (55 mg, 0.21 mmol), 60°C 反应 12 小时后, 浓缩, 加入二氯甲烷和食盐水, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备得目标产物 **19** 为白色固体 (82 mg, 19.3% yield), LC-MS: 425.8 [M+H]⁺。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.15 (m, 2H), 3.70 (dd, *J* = 11.7, 9.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.25 (dd, *J* = 9.7, 5.8 Hz, 1H), 3.09 – 3.04 (m, 1H), 2.94 (s, 2H), 2.13 (s, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.93 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 1.90 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 1.87 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 4.5 Hz, 9H)。

步骤 10:

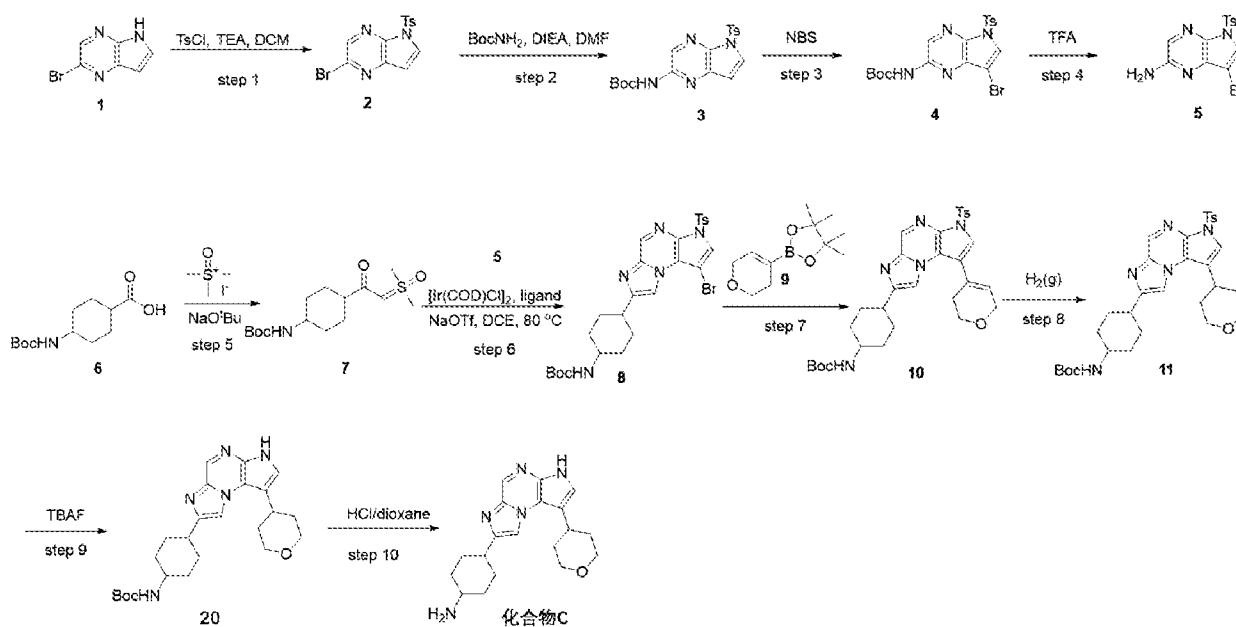


在 25 ml 单口瓶中加入 **19** (80 mg, 0.19 mmol) 和氯化氢得 1, 4-二氧六环溶液 (2.0 mL), 室温反应 2 小时后, 浓缩, 制备得目标产物化合物 **B** 为白色固体 (15 mg, 收率: 24.3%), LC-MS: 326.2 [M+H]⁺.

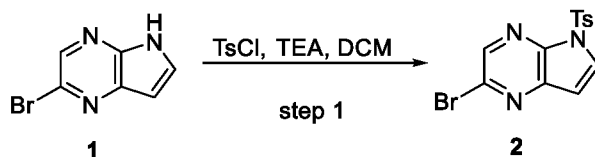
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.1, 3.3 Hz, 2H), 3.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 3.06 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.63 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 1.94 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.87 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.66 (m, 4H)。

实施例3 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

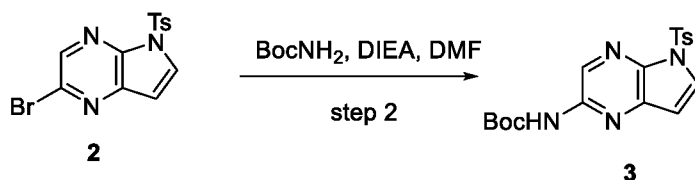


步骤 1:



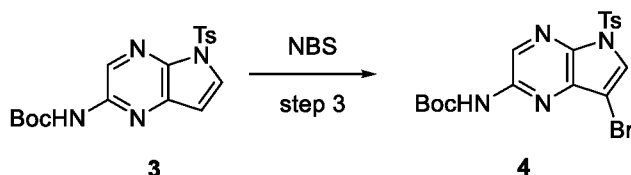
在 250 ml 的单口瓶中加入 **1** (8.0 g, 40.62 mmol), 二氯甲烷 (80 mL), 三乙胺 (8.23 g, 81.23 mmol) 和 TsCl (9.29 g, 48.74 mmol), 室温下搅拌 3 小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得目标产物为黄色固体 (8.0 g, 收率: 56.1%), LC-MS: 352 [M+H]⁺。

步骤 2:



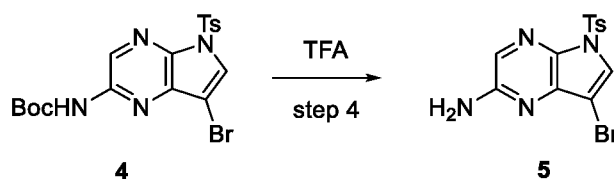
在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (8.0 g, 22.79 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (3.20 g, 27.35 mmol), DIEA (5.88 g, 45.58 mmol) 和 DMF (40.0 mL), 在 100 °C 下反应 18 h。加入水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品为黄色固体 (9.0 g), LC-MS: 389[M+H]⁺。

步骤 3:



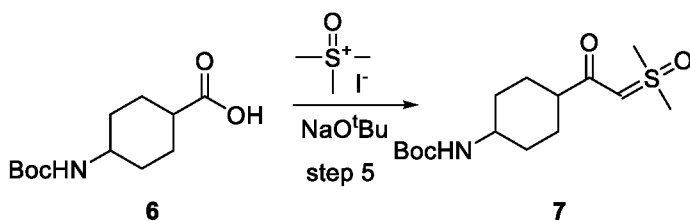
在 250 mL 的单口烧瓶中加入 **3** (9.0 g, 23.19 mmol), 乙腈 (90 mL) 和 NBS (4.95 g, 27.83 mmol), 室温反应 4 小时。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=8:1) 得黄色固体为目标产物 (4.5 g, 收率: 41.6%), LC-MS: 467 [M+H]⁺。

步骤 4:



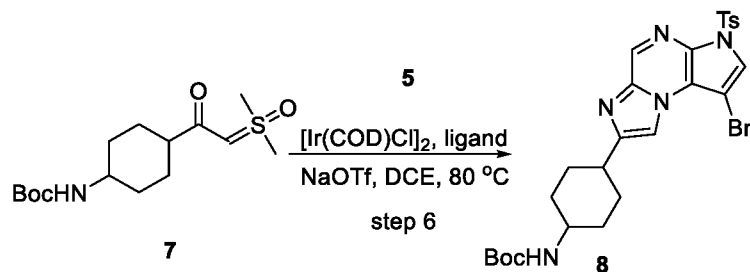
在 100 mL 单口瓶中加入 **4** (4.5 g, 9.66 mmol), 二氯甲烷 (45.0 mL) 和 TFA (9 mL), 室温下反应 2 小时后, 浓缩, 加入丙酮, 抽滤, 固体干燥得目标产物为黄色固体 (3.3 g, 收率: 93.3%), LC-MS: 367 [M+H]⁺。

步骤 5:



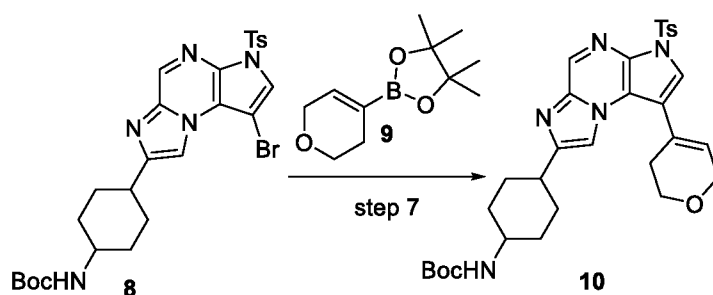
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (5.0 g, 20.56 mmol), HATU (11.72 g, 30.85 mmol) 和四氢呋喃 (50 mL), 室温下反应 2 小时得到混合物 1。在另一个 250 mL 单口瓶中加入三甲基碘化亚砷 (4.52 g, 20.56 mmol), 叔丁醇钠 (2.96 g, 30.85 mmol) 和四氢呋喃 (30 mL), 室温下反应 3 小时, 得到混合物 2。将混合物 1 缓慢加入到混合物 2 中, 回流 12 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (PE:EA = 6:1) 得目标产物为白色固体 (6.50 g, 粗品), LC-MS: 318[M+H]⁺。

步骤 6:



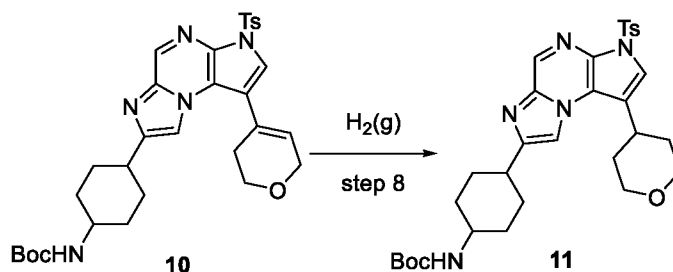
在 50 ml 的单口烧瓶中加入 **5** (2.65 g, 7.25 mmol), **7** (2.76 g, 8.70 mmol), $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ (122 mg, 0.181 mmol), 1,10-菲罗啉 (65 mg, 0.363 mmol), NaOTf (62 mg, 0.363 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 (30.0 mL), 氮气保护下 80 °C 反应 24 小时。抽滤, 滤液旋干, 过柱子 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标产物 (382 mg, 收率: 9.0%), LC-MS: 588 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 7:



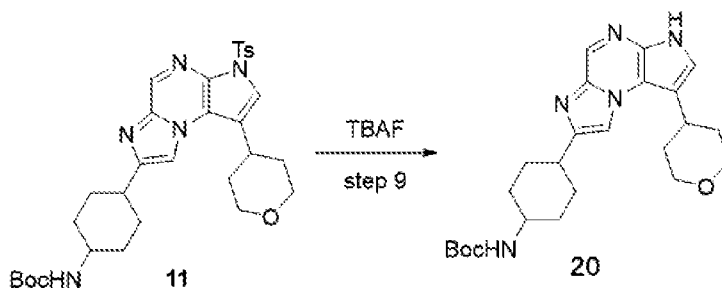
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **8** (382 mg, 0.65 mmol), **9** (205 mg, 0.98 mmol), 二氧六环 (4 mL), 水 (1 mL), $[1,1'\text{-双(二苯基膦基)二茂铁}] \text{二氯化钯}$ (26 mg, 0.03 mmol) 和碳酸钾 (179 mg, 1.30 mmol), 氮气保护下 80 °C 反应 18 小时。加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (239 mg, 收率: 62.2%), LC-MS: 592 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 8:



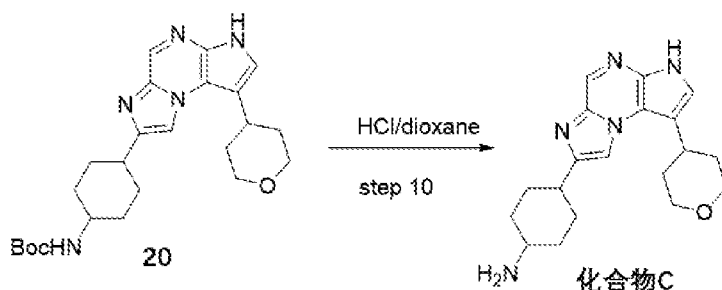
在 25 ml 单口瓶中加入 **10** (239 mg, 0.40 mmol), 甲醇 (1 mL), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (24 mg), 氢气氛围下, 室温下反应 18 小时。抽滤后, 滤液旋干得粗品 (160 mg), LC-MS: 594 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 9:



在 25 ml 单口瓶中加入 **11** (160 mg, 0.27 mmol), THF (1.0 mL) 和四丁基氟化铵 (74 mg, 0.28 mmol), 60 度反应 12 小时后, 浓缩, 加入二氯甲烷和食盐水, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩得粗品 (300 mg, 粗品), LC-MS: 440 [M+H]⁺。

步骤 10:

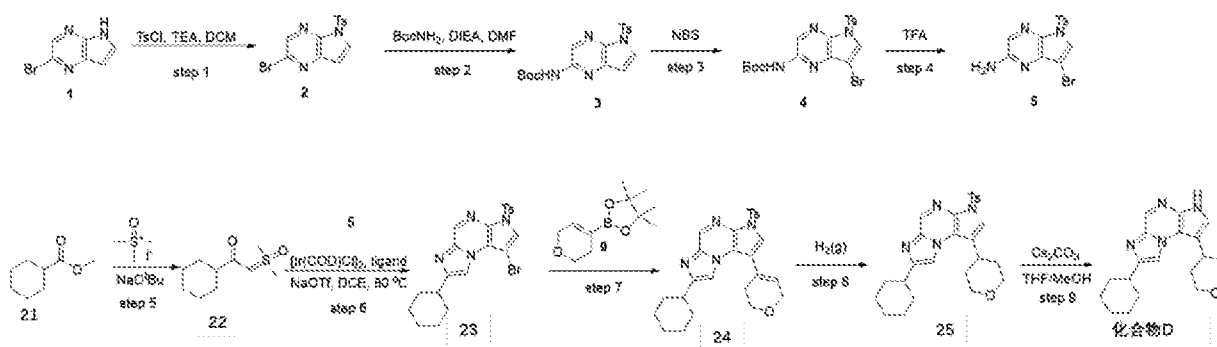


在 25 ml 单口瓶中加入 **20** (300 mg, 0.68 mmol) 和氯化氢的 1, 4-二氧六环溶液 (3.0 mL), 室温反应 2 小时后, 浓缩, 制备得目标产物化合物 C 为白色固体 (45 mg, 收率: 19.5%), LC-MS: 339.9 [M+H]⁺。

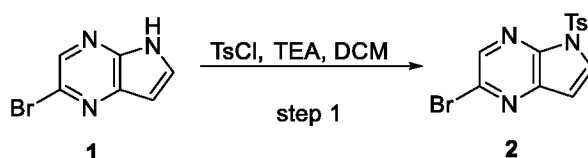
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.96 (dd, $J = 11.0, 3.3$ Hz, 2H), 3.65 (dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz, 2H), 3.41 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.95 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.16 – 2.05 (m, 4H), 1.86 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 4H), 1.50 (dd, $J = 23.2, 10.9$ Hz, 2H)。

实施例 4 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

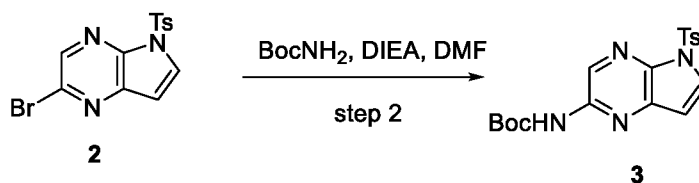


步骤 1:



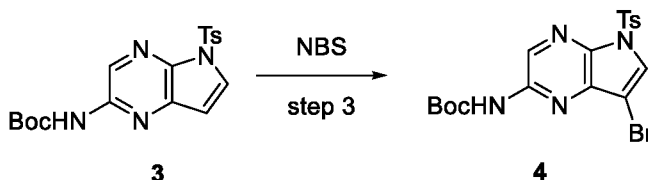
在 250 ml 的单口瓶中加入 **1** (8.0 g, 40.62 mmol), 二氯甲烷 (80 mL), 三乙胺 (8.23 g, 81.23 mmol) 和 TsCl (9.29 g, 48.74 mmol), 室温下搅拌 3 小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得目标产物为黄色固体 (8.0 g, 收率: 56.1%), LC-MS: 352 [M+H]⁺。

步骤 2:



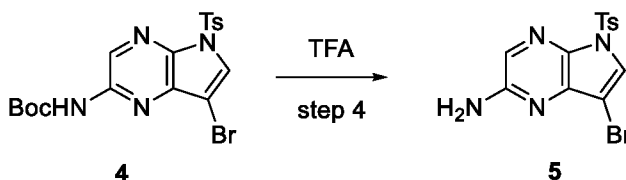
在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (8.0 g, 22.79 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (3.20 g, 27.35 mmol), DIEA (5.88 g, 45.58 mmol) 和 DMF (40.0 mL), 在 100 °C 下反应 18 h。加入水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品为黄色固体 (9.0 g), LC-MS: 389 [M+H]⁺。

步骤 3:



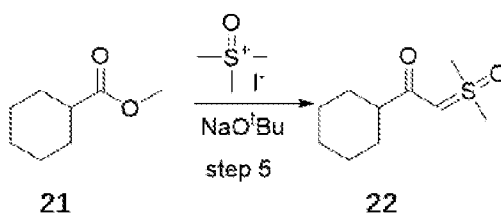
在 250 ml 的单口烧瓶中加入 **3** (9.0 g, 23.19 mmol), 乙腈 (90 mL) 和 NBS (4.95 g, 27.83 mmol), 室温反应 4 小时。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标产物 (4.5 g, 收率: 41.6%), LC-MS: 467 [M+H]⁺。

步骤 4:



在 100 ml 单口瓶中加入 **4** (4.5 g, 9.66 mmol), 二氯甲烷 (45.0 mL) 和 TFA (9 mL), 室温下反应 2 小时后, 浓缩, 加入丙酮, 抽滤, 固体干燥得目标产物为黄色固体 (3.3 g, 收率: 93.3%), LC-MS: 367 [M+H]⁺。

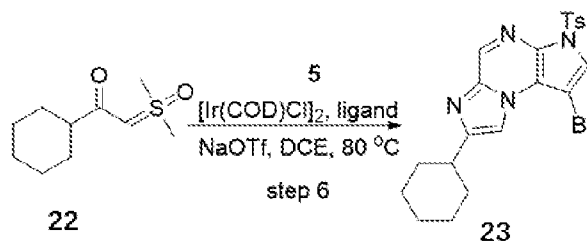
步骤 5:



在 250 ml 的单口烧瓶中加入三甲基碘化亚砷 (23.22 g, 105.56 mmol), THF (150 mL) 和叔丁醇钠 (10.65 mmol, 110.85 mmol), 回流 2 小时后, 冷却至室温, 加入 **21** (5.0 g, 35.19 mmol), 室温下反应 18 小时。加

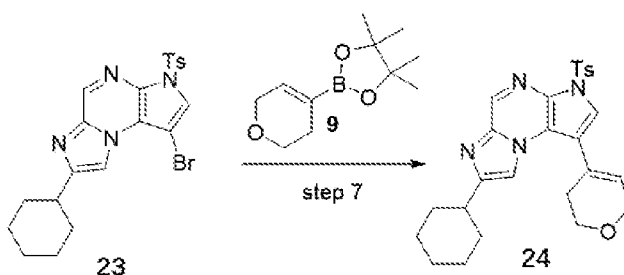
入水淬灭，用乙酸乙酯萃取（200 mL x 3），饱和食盐水洗涤（100 mL x 2），无水硫酸钠干燥，旋干，乙酸乙酯重结晶得白色固体为目标产物（6.0 g，收率：84.4%），LC-MS：203 [M+H]⁺。

步骤 6:



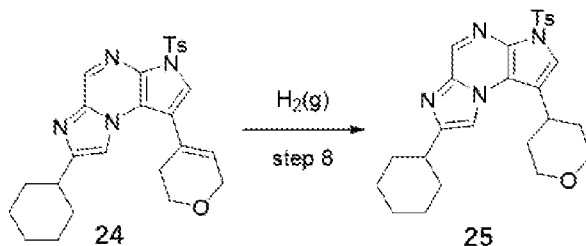
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **5** (483 mg, 1.32 mmol), **22** (400 mg, 1.98 mmol), [Ir(COD)Cl]₂ (22 mg, 0.033 mmol), 1,10-菲罗啉 (12 mg, 0.066 mmol), NaOTf (11 mg, 0.066 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 (5 mL), 氮气保护下 80 °C 反应 24 小时。抽滤，滤液旋干，过柱子（二氯甲烷：乙酸乙酯=10：1）得黄色固体为目标产物（135 mg，收率：21.7%），LC-MS：473 [M+H]⁺。

步骤 7:



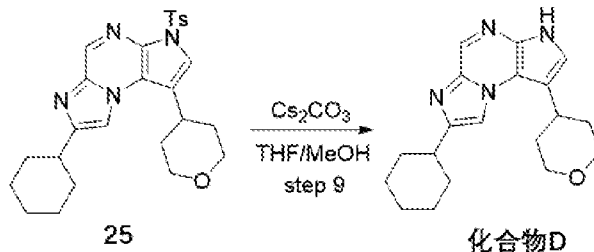
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **23** (135 mg, 0.29 mmol), **9** (90 mg, 0.43 mmol), 二氧六环 (4 mL), 水 (1 mL), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (12 mg, 0.01 mmol) 和碳酸钾 (80 mg, 0.58 mmol), 氮气保护下 80 °C 反应 18 小时。加入水淬灭，用乙酸乙酯萃取（10 mL x 3），饱和食盐水洗涤（10 mL x 3），无水硫酸钠干燥，旋干，过柱子（石油醚：乙酸乙酯=2：1）得黄色固体为目标产物（70 mg，收率：50.7%），LC-MS：477 [M+H]⁺。

步骤 8:



在 25 ml 单口瓶中加入 **24** (70 mg, 0.15 mmol), 甲醇 (1 mL), Pd(OH)₂ (10 mg), 氢气氛围下，室温下反应 18 小时。抽滤后，滤液旋干得黄色固体为目标产物（55 mg，收率：76.7%），LC-MS：479 [M+H]⁺。

步骤 9:

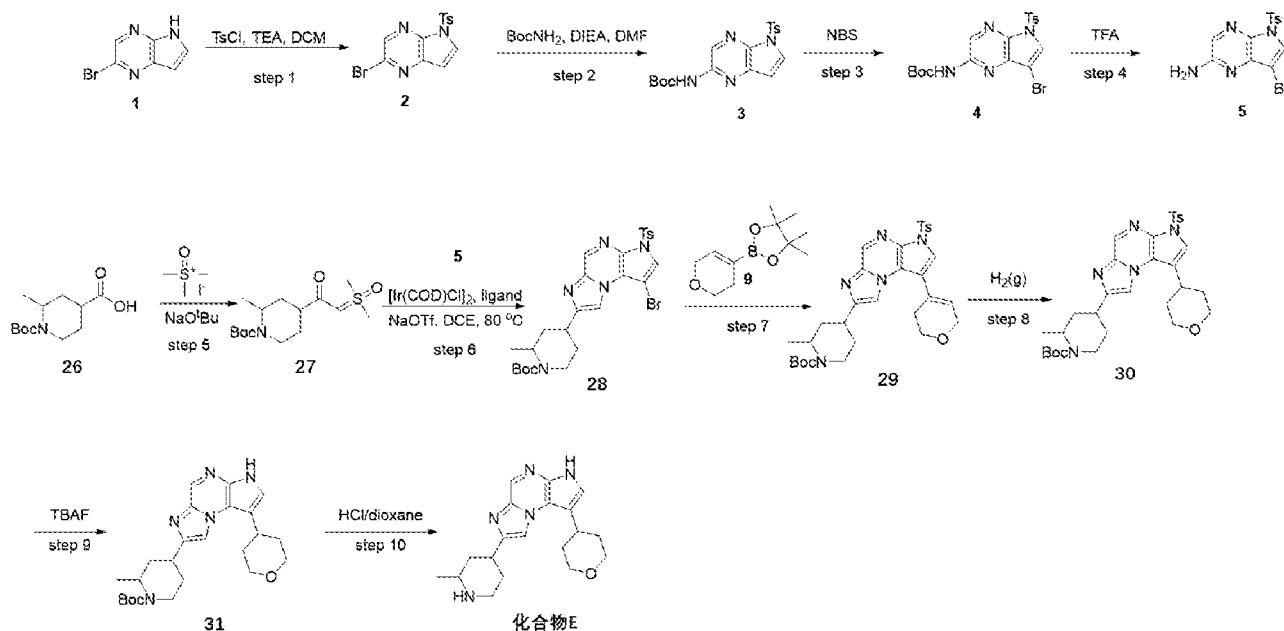


在 25 ml 单口瓶中加入 **25** (70 mg, 0.12 mmol), THF/MeOH (1.0 mL) 和碳酸铯 (78 mg, 0.24 mmol), 回流反应 12 小时后, 浓缩, 加入二氯甲烷和食盐水, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 制备得目标产物化合物 D 为白色固体 (10 mg, 25.7% yield), LC-MS: 325.0 [M+H]⁺。

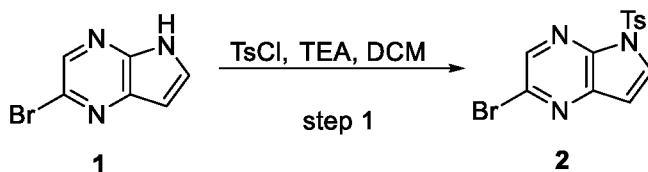
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.23 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.95 (dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 2H), 3.65 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.37 (ddd, $J = 11.7, 8.2, 3.5$ Hz, 2H), 2.81 (ddd, $J = 11.6, 8.1, 3.5$ Hz, 1H), 2.04 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.73 – 1.68 (m, 2H), 1.61 – 1.53 (m, 2H), 1.40 (dt, $J = 12.5, 4.7$ Hz, 2H), 1.28 (dt, $J = 12.3, 3.2$ Hz, 1H)。

实施例 5 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:



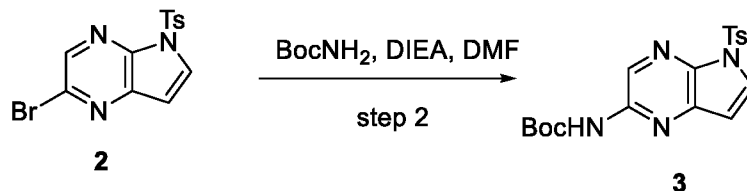
步骤 1:



在 250 ml 的单口瓶中加入 **1** (8.0 g, 40.62 mmol), 二氯甲烷 (80 mL), 三乙胺 (8.23 g, 81.23 mmol) 和 TsCl (9.29 g, 48.74 mmol), 室温下搅拌 3 小时, 加入水, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 = 4: 1) 得目标产物为黄色固体

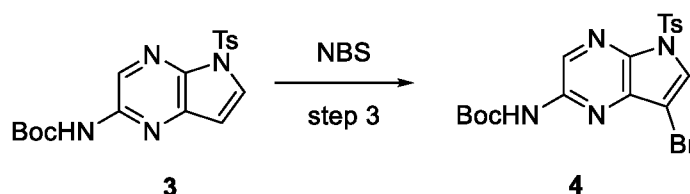
(8.0 g, 收率: 56.1%), LC-MS: 352 [M+H]⁺。

步骤 2:



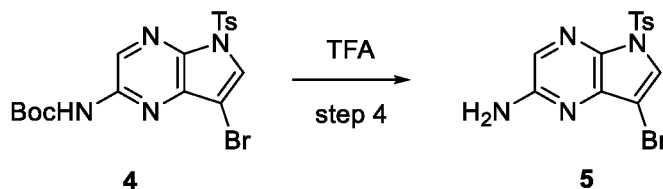
在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (8.0 g, 22.79 mmol), 氨基甲酸叔丁酯 (3.20 g, 27.35 mmol), DIEA (5.88 g, 45.58 mmol) 和 DMF (40.0 mL), 在 100 °C 下反应 18 h。加入水后用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 有机相用饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干得粗品为黄色固体 (9.0 g), LC-MS: 389 [M+H]⁺。

步骤 3:



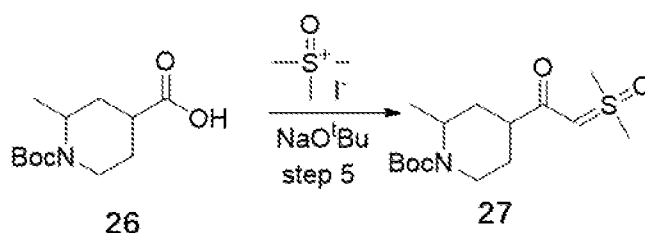
在 250 mL 的单口烧瓶中加入 **3** (9.0 g, 23.19 mmol), 乙腈 (90 mL) 和 NBS (4.95 g, 27.83 mmol), 室温反应 4 小时。加入水 (50 mL) 淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (100 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=8: 1) 得黄色固体为目标产物 (4.5 g, 收率: 41.6%), LC-MS: 467 [M+H]⁺。

步骤 4:



在 100 mL 单口瓶中加入 **4** (4.5 g, 9.66 mmol), 二氯甲烷 (45.0 mL) 和 TFA (9 mL), 室温下反应 2 小时后, 浓缩, 加入丙酮, 抽滤, 固体干燥得目标产物为黄色固体 (3.3 g, 收率: 93.3%), LC-MS: 367 [M+H]⁺。

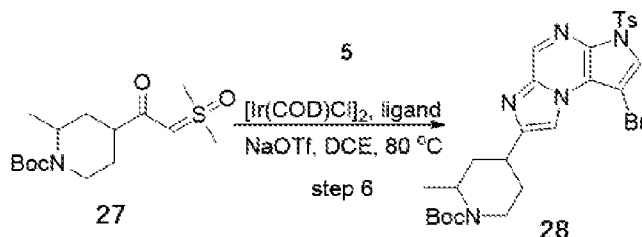
步骤 5:



在 100 mL 单口瓶中加入 **26** (1.00 g, 4.12 mmol), HATU (4.70 g, 12.4 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 室温下反应 2 小时得到混合物 1。在另一个 250 mL 单口瓶中加入三甲基碘化亚砷 (1.82 g, 8.24 mmol), 叔丁

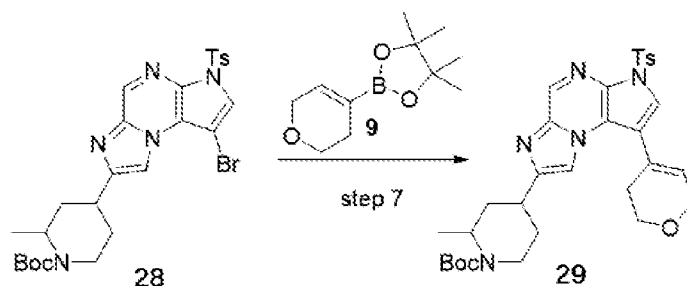
醇钠 (791 mg, 8.24 mmol) 和四氢呋喃 (10 mL), 室温下反应 3 小时, 得到混合物 2。将混合物 1 缓慢加入到混合物 2 中, 回流 12 小时。加入水, 乙酸乙酯萃取 (50 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得目标产物为白色固体 (1.05 g, 粗品), LC-MS: 318[M+H]⁺。

步骤 6:



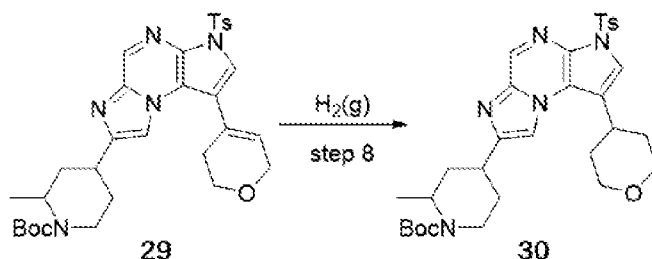
在 50 ml 的单口烧瓶中加入 **27** (1.00 g, 3.15 mmol), **5** (578 mg, 1.58 mmol), [Ir(COD)Cl]₂ (50.4 mg, 0.075 mmol), 1,10-菲罗啉 (42.6 mg, 0.237 mmol), NaOTf (455 mg, 4.74 mmol) 和 1, 2-二氯乙烷 (25 mL), 氮气保护下 80 °C 反应 24 小时。抽滤, 滤液旋干, 过柱子 (二氯甲烷: 乙酸乙酯=10: 1) 得黄色固体为目标产物 (120 mg, 收率: 12.9%), LC-MS: 588 [M+H]⁺。

步骤 7:



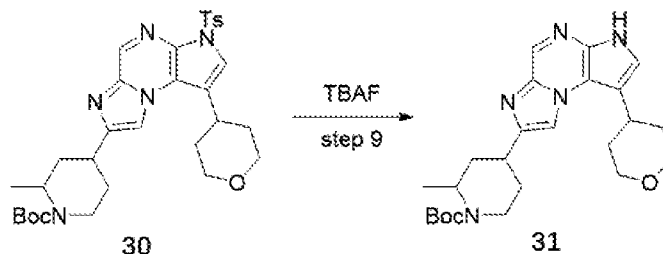
在 25 ml 的单口烧瓶中加入 **28** (120 mg, 0.204 mmol), **9** (51.5 mg, 0.245 mmol), 二氧六环 (5 mL), 水 (1 mL), [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (4.45 mg, 0.00612 mmol) 和碳酸钾 (84.5 mg, 0.612 mmol), 氮气保护下 80 °C 反应 18 小时。加入水淬灭, 用乙酸乙酯萃取 (10 mL x 3), 饱和食盐水洗涤 (10 mL x 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱子 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (90 mg, 收率: 74.5%), LC-MS: 592 [M+H]⁺。

步骤 8:



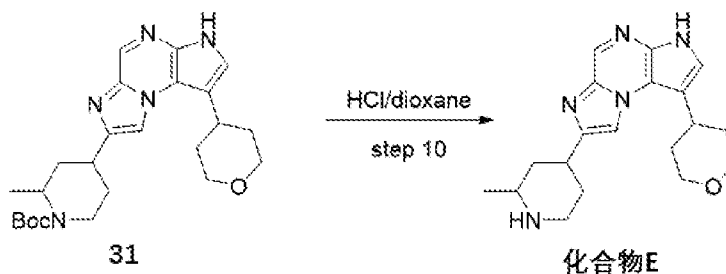
在 25 ml 单口瓶中加入 **29** (90.0 mg, 0.152 mmol), 甲醇 (5 mL), Pd(OH)₂ (20 mg), 氢气氛围下, 室温下反应 18 小时。抽滤后, 滤液旋干得粗品 (57 mg), LC-MS: 594 [M+H]⁺。

步骤 9:



在 25 ml 单口瓶中加入 **30** (57 mg, 0.0961 mmol), 和四丁基氟化铵得四氢呋喃溶液 (1 M, 4 mL), 60 度反应 12 小时后, 浓缩, 加入二氯甲烷和食盐水, 有机相用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得粗品 (100 mg, 粗品), LC-MS: 440 [M+H]⁺。

步骤 10:



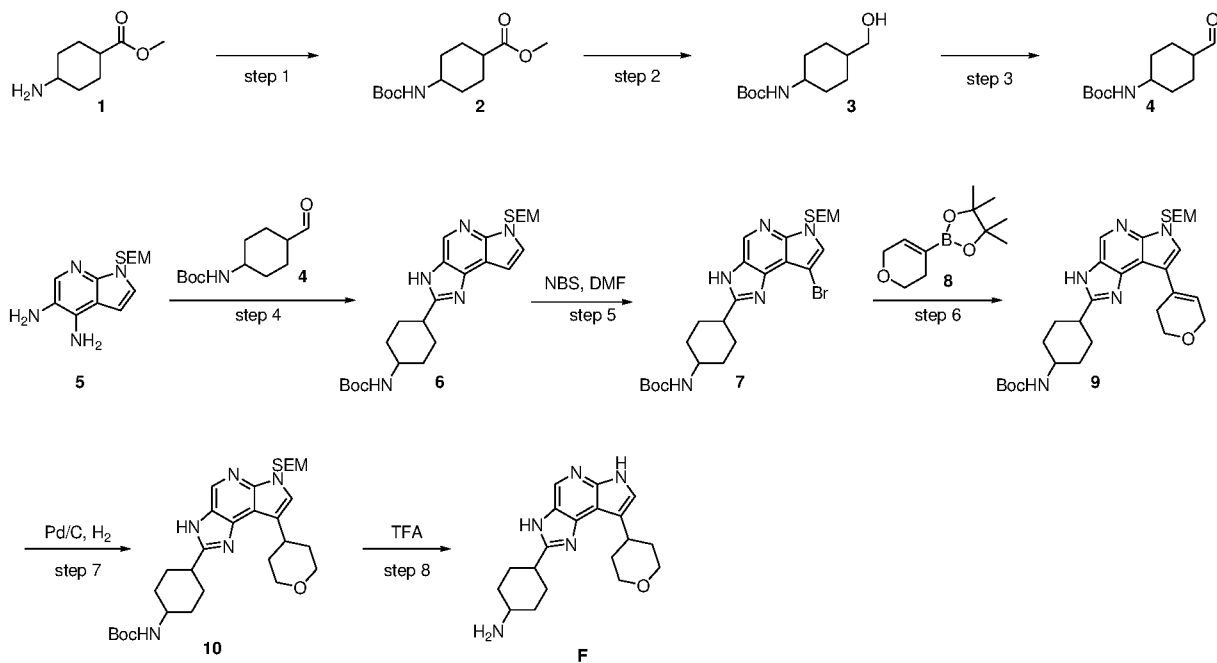
在 25 ml 单口瓶中加入 **31** (100 mg, 0.228 mmol) 和氯化氢得 1, 4-二氧六环溶液 (5.0 mL), 室温反应 2 小时后, 浓缩, 制备, 得目标产物化合物 E 为白色固体, 手性 HPLC 拆分得目标产物 E-1 和 E-2, 其中, 色谱柱为 DAICEL CHRAL IC (250 mm×30 mm, 10 μm), 运行时间 20min, 流动相为 20% EtOH/80% 正己烷 (含 0.2% DEA), 流速为 18 mL/min, 手性 HPLC 图谱见附图 2 和 4, ¹H NMR 图谱见图 1 和 3, 产物 E-1 和 E-2 收率分别是 3 mg, 收率: 7.77%; 5 mg, 收率: 12.9%。

化合物 E-1: LC-MS: 340 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 10.0 Hz, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 1H), 3.14 (s, 1H), 3.02 – 2.93 (m, 2H), 2.20 (t, *J* = 14.5 Hz, 3H), 2.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 1.86 (ddd, *J* = 16.8, 11.7, 3.8 Hz, 4H), 1.56 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.32 (s, 1H), 1.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).

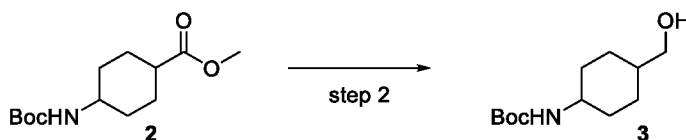
化合物 E-2: LC-MS: 340 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.52 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.7, 10.0 Hz, 2H), 3.46 (ddd, *J* = 11.5, 9.3, 5.0 Hz, 2H), 3.18 – 3.11 (m, 2H), 2.38 (dd, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 2.29 – 2.12 (m, 3H), 2.06 – 1.98 (m, 3H), 1.95 – 1.82 (m, 4H), 1.31 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

实施例 6 IRAK4 激酶抑制剂的制备

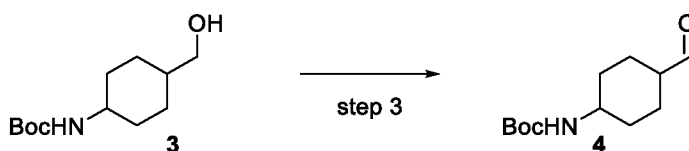
合成路线如下:

**步骤 1:**

在 500 mL 的单口瓶中, 将 1(8.95 g, 57.0 mmol)溶于 DMF (70 mL), 加入(Boc)₂O (24.8 g, 114 mmol), TEA (17.4 g, 171 mmol), 和 DMAP(10.4 g, 85.5 mmol), 90 °C下反应 18 小时。抽滤, 浓缩, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=60: 1)得黄色油状物为目标产物 (6.2 g, 收率: 44%)。LC-MS: 258[M+H]⁺

步骤 2:

在 500 mL 三口瓶中, 将 LiAlH₄ (2.6 g, 68.6 mmol)溶于 THF(40mL)并降温至 -5 °C, 将 2 (5.89 g, 22.8 mmol)溶于 THF(20 mL), 缓慢滴加入体系中, 0 °C下反应 1 小时。加入冰水淬灭, 15% NaOH 水溶液洗涤, 再加入冰水洗涤, 抽滤, 浓缩, 乙酸乙酯萃取(100 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (100 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干得无色油状物为目标产物(3.3 g, 粗品)。LC-MS: 230 [M+H]⁺

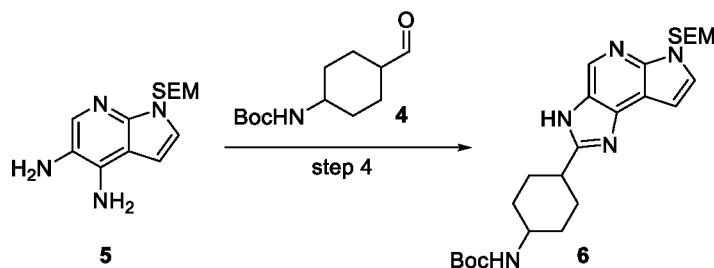
步骤 3:

在 250 mL 的三口瓶中, 将 3 (1.94 g, 8.47 mmol)溶于 DCM(40 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 Dess-Martin(3.6 g, 8.47 mmol), 室温下反应 1 小时。抽滤, 用饱和 NaHCO₃ 水溶液淬灭, 二氯甲烷萃取 (80

mL×3), 饱和食盐水洗涤 (80 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩得黄色油状物为目标产物 (2.6 g, 粗品)。

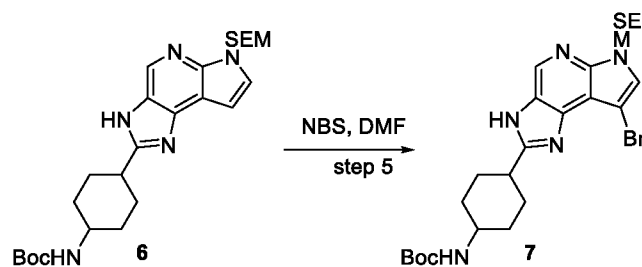
LC-MS: 228 [M+H]⁺

步骤 4:



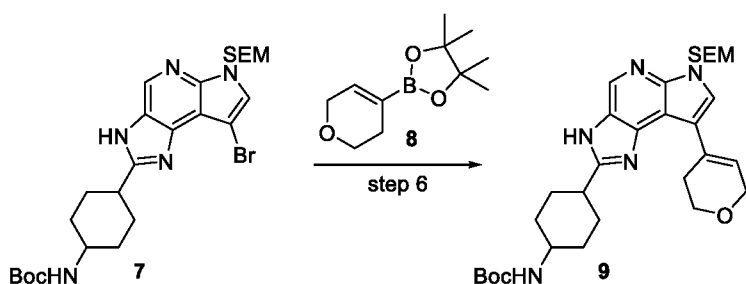
在 100 mL 单口瓶中, 加入 5 (432 mg, 1.55 mmol), 4 (352 mg, 1.55 mmol) 和 AcOH (279 mg, 4.66 mmol), 甲醇 (10 mL), 室温反应 16 小时。浓缩, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×4), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色油状物为目标产物 (640 mg, 粗品)。LC-MS: 486 [M+H]⁺

步骤 5:



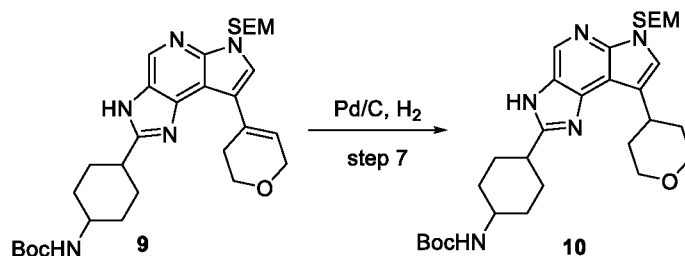
在 100 mL 单口瓶中加入 6 (640 mg, 1.319 mmol), NBS (281.8 mg, 1.583 mmol) 和 DMF (10 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色油状物为目标产物 (979 mg, 粗品)。LC-MS: 566 [M+H]⁺

步骤 6:



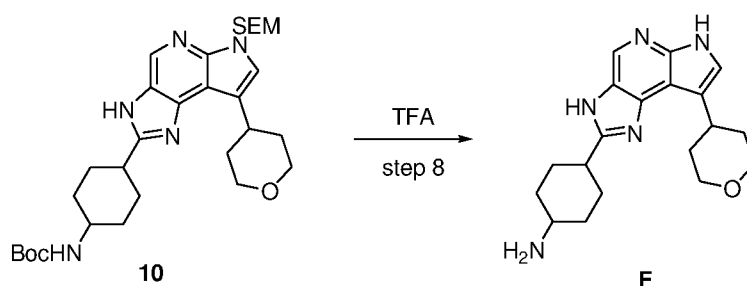
在 100 mL 单口瓶中加入 7 (979 mg, 1.73 mmol), 8 (546 mg, 2.6 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (71 mg, 0.0866 mmol), K₂CO₃ (717 g, 5.2 mmol) 和 dioxane (20 mL) 和 H₂O (4 mL), 在氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。旋干, 通过通过柱层析纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 得黄色油状物为目标产物 (466 mg, 收率: 47.3%)。LC-MS: 568 [M+H]⁺

步骤 7:



在 100 mL 单口瓶中加入 9 (466 mg, 0.821 mmol), Pd(OH)₂ (210 mg), 和 THF (10 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩, 得黄色油状物为目标产物 (325mg, 收率: 69.5%)。LC-MS: 570 [M+H]⁺

步骤 8:

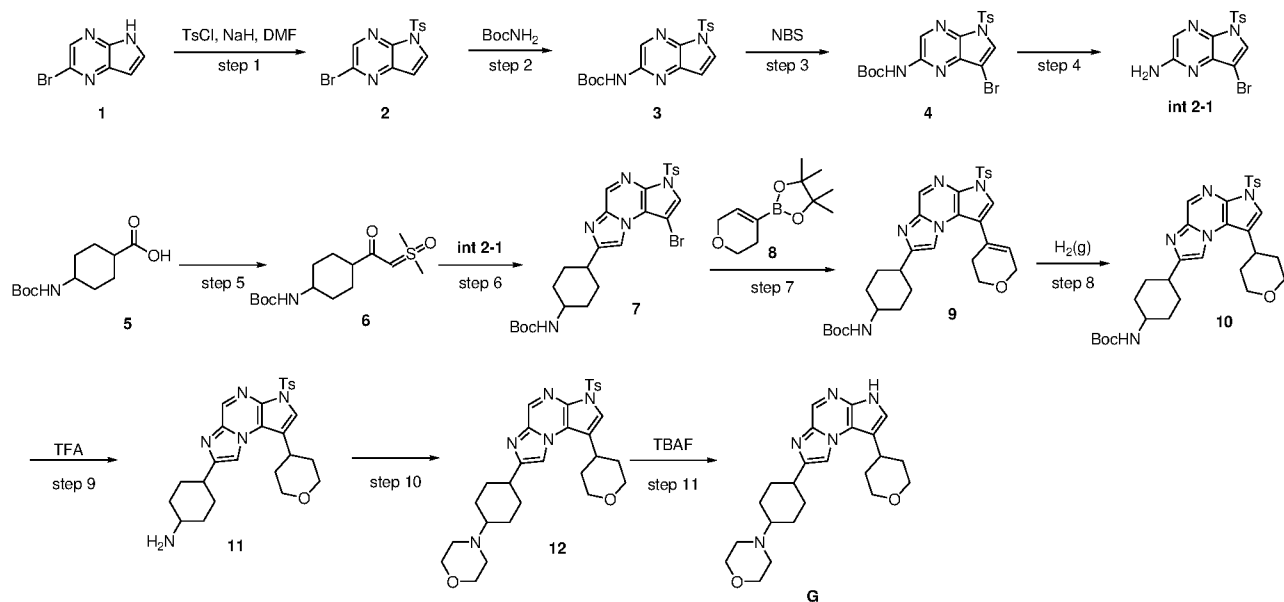
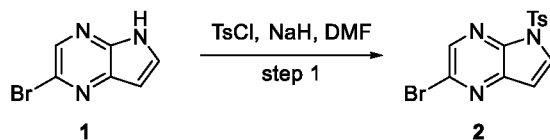


在 100 mL 单口瓶中加入 10 (325 mg, 0.571 mmol), TFA (2.6 mL), 和 DCM (8 mL), 室温反应 16 小时。浓缩得黄色油状物粗品(300 mg), 再加入 NH₃H₂O (1 mL) 和 dioxane (5mL), 70 °C反应 16 小时。浓缩, 通过手性制备 Chiral-HPLC (column: DAICEL CHRAL OD (250 mm × 30 mm, 10 um); Gradient Time : 20 min; Condition : 0.2% DEA EtOH & Hexane; Flow Rate :18 mL/min; 75% of B)得到两个目标产物均为白色固体 (F1:50 mg, 收率: 51.7%)。LC-MS: 340 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.93 – 7.92 (m, 1H), 7.47 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.0, 3.3 Hz, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.40 (s, 1H), 3.15 (s, 1H), 2.23 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.11 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.81 – 1.72 (m, 6H), 1.53 (d, J = 9.9 Hz, 2H).

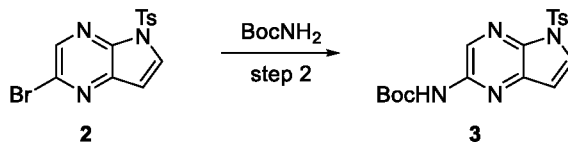
(F2:25 mg, 收率: 25.9%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.32 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.98 (d, J = 10.6 Hz, 4H), 3.60 (s, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.34 – 2.25 (m, 4H), 1.99 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (s, 4H), 1.78 (s, 2H).

实施例 7 IRAK4 激酶抑制剂的制备

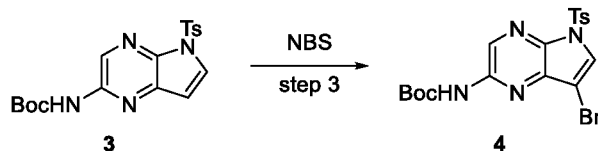
合成路线如下:

**步骤 1:**

在 500 mL 的三口瓶中, 将 1(12.30 g, 62.1 mmol)溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

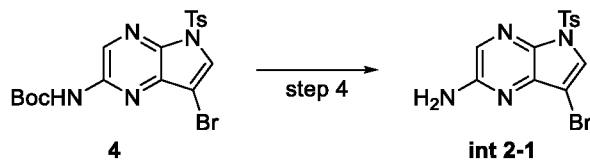
步骤 2:

在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol)和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:

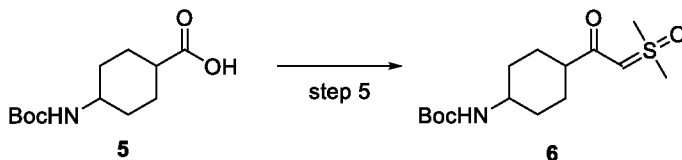
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (12.80 g, 32.9 mmol)溶于 DMF (100 mL), 0 °C下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



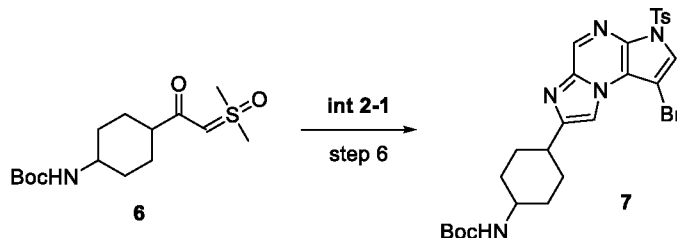
在 500 mL 单口瓶中, 将 4 (15.0g, 32.1 mmol)溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



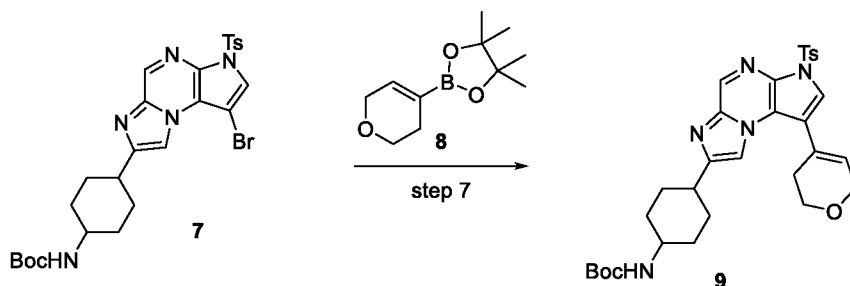
在 250 mL 单口瓶中加入 5 (5.00g, 20.5 mmol), HATU (7.81 g, 20.5 mmol), 三乙胺 (7.28 g, 71.9 mmol) 和 THF (60 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (13.5 g, 61.6 mmol), 叔丁醇钾 (7.26 g, 64.7 mmol), 和 THF (60 mL), 65 °C反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 滤得白色固体为目标产物 6.50 g(粗品)。LC-MS: 318 [M+H]⁺

步骤 6:



在 100 mL 单口瓶中加入 6 (2.76 g, 8.72 mmol), int 2-1 (800 mg, 2.18 mmol), 1,5-环辛二氯化铟二聚体 (439 mg, 0.654 mmol), 邻菲罗啉(615 mg, 2.83 mmol), 三氟甲磺酸钠(697 mg, 4.05 mmol), 和 二氯乙烷 (20 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1)得黄色固体为目标产物(630 mg, 收率: 52.5%)。LC-MS: 588 [M+H]⁺

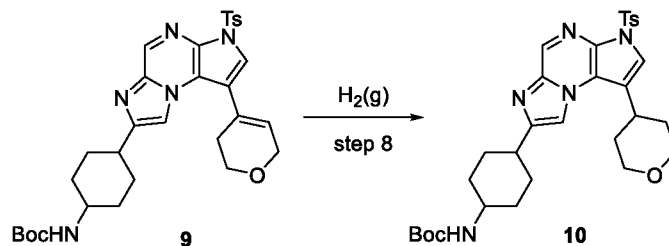
步骤 7:



在 100 mL 单口瓶中加入 7 (630 mg, 1.07 mmol), 8 (338 mg, 1.60 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (44 mg,

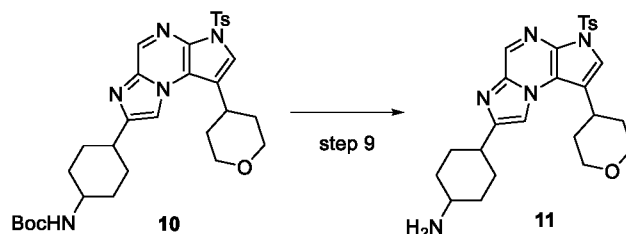
0.0536 mmol), K_2CO_3 (444 mg, 3.22 mmol), dioxane (10 mL) 和 H_2O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (289 mg, 收率: 45.0%)。LC-MS: 592 [M+H]⁺

步骤 8:



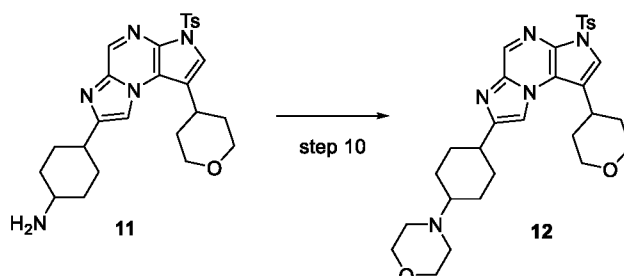
在 100 mL 单口瓶中加入 9 (289 mg, 0.489 mmol), $Pd(OH)_2$ (115 mg, 0.0981 mmol), 和 THF (10 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (200mg, 收率: 69.2%)。LC-MS: 594 [M+H]⁺

步骤 9:



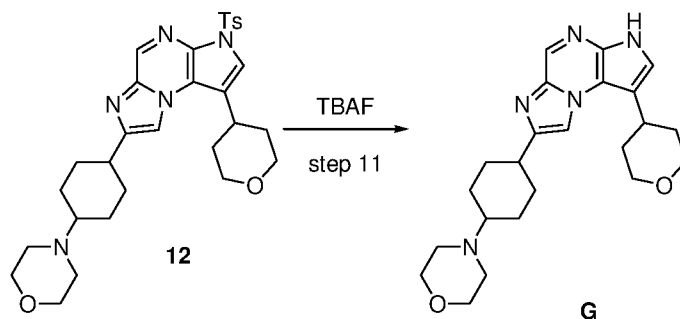
在 100 mL 单口瓶中加入 10 (200 mg, 0.337 mmol), TFA (1.5 mL), 和 DCM (8 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得黄色油状物为目标产物 (119 mg, 收率: 71.6%)。LC-MS: 494 [M+H]⁺

步骤 10:



在 100 mL 单口瓶中加入 11 (82 mg, 0.165 mmol), 2,2'-二溴二乙醚 (58 mg, 0.248 mmol), K_2CO_3 (68.7 mg, 0.497 mmol) 和乙腈 (5 mL), 60 °C反应 12 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得到黄色油状物为目标产物 (36 mg, 收率: 38.7%)。LC-MS: 564 [M+H]⁺

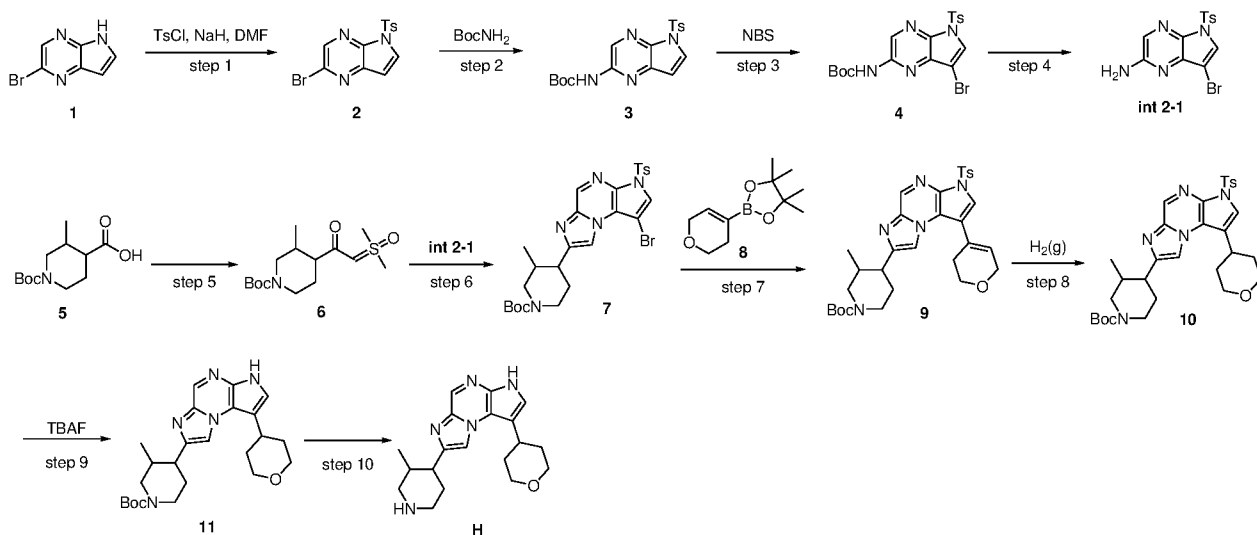
步骤 11:



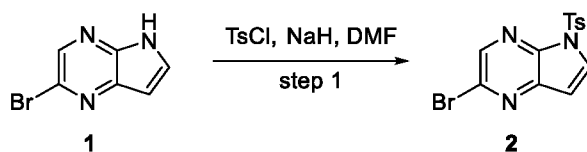
在 100 mL 单口瓶中加入 12 (36 mg, 0.0638 mmol), TBAF (1.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (5.0 mg, 收率: 19.2%)。LC-MS: 410 [M+H]⁺, 1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.96 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.98 – 3.93 (m, 3H), 3.68 (s, 1H), 3.64 (d, J = 2.3 Hz, 3H), 2.76 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 2.68 – 2.60 (m, 5H), 2.44 (s, 1H), 2.14 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.74 – 1.71 (m, 1H), 1.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.43 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 1.39 (s, 1H)。

实施例 8 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

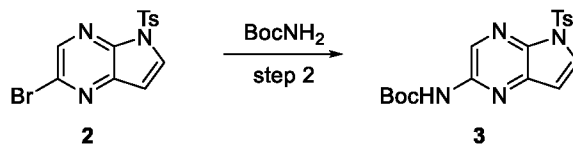


步骤 1:



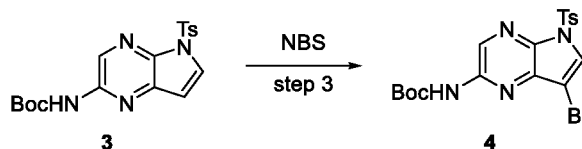
在 500 mL 的三口瓶中, 将 1 (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g (粗品)。LC-MS: 352 [M+H]⁺

步骤 2:



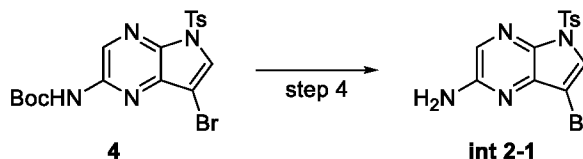
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:



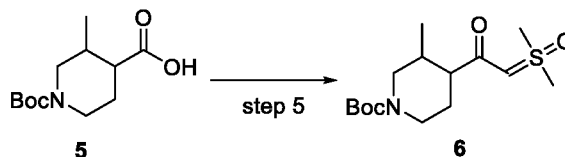
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



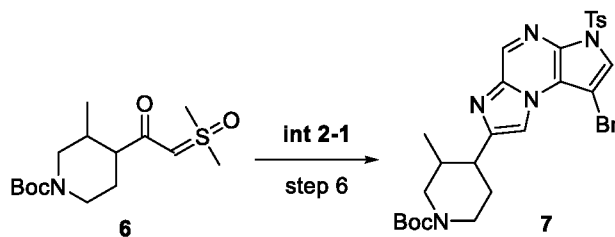
在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



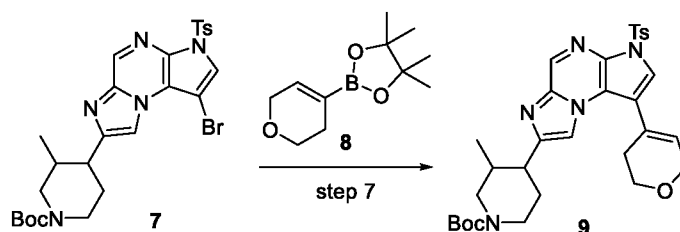
在 100 mL 单口瓶中加入 **5** (1.028g, 4.22 mmol), HATU (1.60 g, 4.22 mmol), 三乙胺 (1.50 g, 14.7 mmol) 和 THF (20 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 500 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (2.78 g, 12.6 mmol), 叔丁醇钾 (1.50 g, 13.3 mmol), 和 THF (20 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 抽滤, 滤液浓缩并用二氯甲烷萃取 (60 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体为目标产物(1.2 g, 收率: 92.3%)。LC-MS: 318 [M+H]⁺

步骤 6:



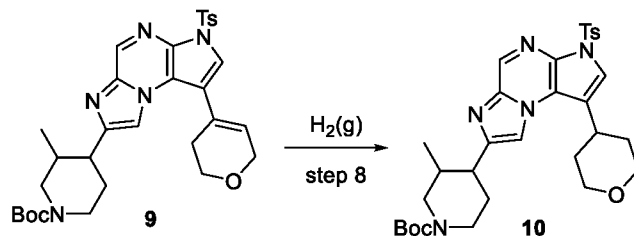
在 100 mL 单口瓶中加入 6 (1.2 g, 5.44 mmol), int 2-1 (500 mg, 1.360 mmol), 1,5-环辛二氯化铟二聚体 (274 mg, 0.408 mmol), 邻菲罗啉 (384 mg, 1.77 mmol), 三氟甲磺酸钠 (435 mg, 2.53 mmol), 和二氯乙烷 (20 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (184 mg, 收率: 8.3%)。LC-MS: 588 [M+H]⁺

步骤 7:



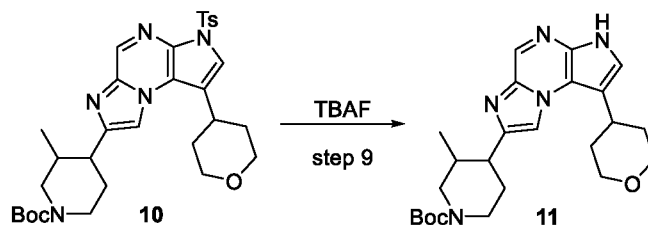
在 100 mL 单口瓶中加入 7 (184 mg, 0.312 mmol), 8 (98.5 mg, 0.468 mmol), Pd2(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (12.8 mg, 0.0156 mmol), K₂CO₃ (129.4 mg, 0.937 mmol), dioxane (10 mL) 和 H₂O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (64 mg, 收率: 34.5%)。LC-MS: 592 [M+H]⁺

步骤 8:



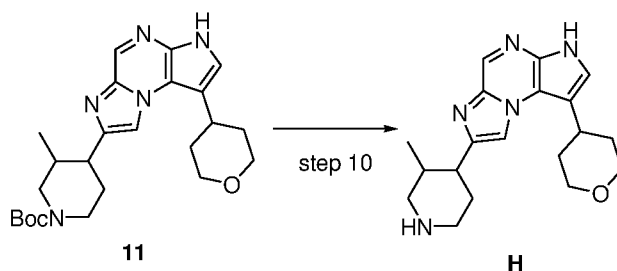
在 100 mL 单口瓶中加入 9 (60 mg, 0.101 mmol), Pd(OH)₂ (30 mg, 0.253 mmol), 和 THF (10 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (55 mg, 收率: 85.9%)。LC-MS: 594 [M+H]⁺

步骤 9:



在 100 mL 单口瓶中加入 10 (55 mg, 0.0927 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 得黄色油状物为目标产物 (30 mg, 收率: 75.0%)。LC-MS: 440 [M+H]⁺

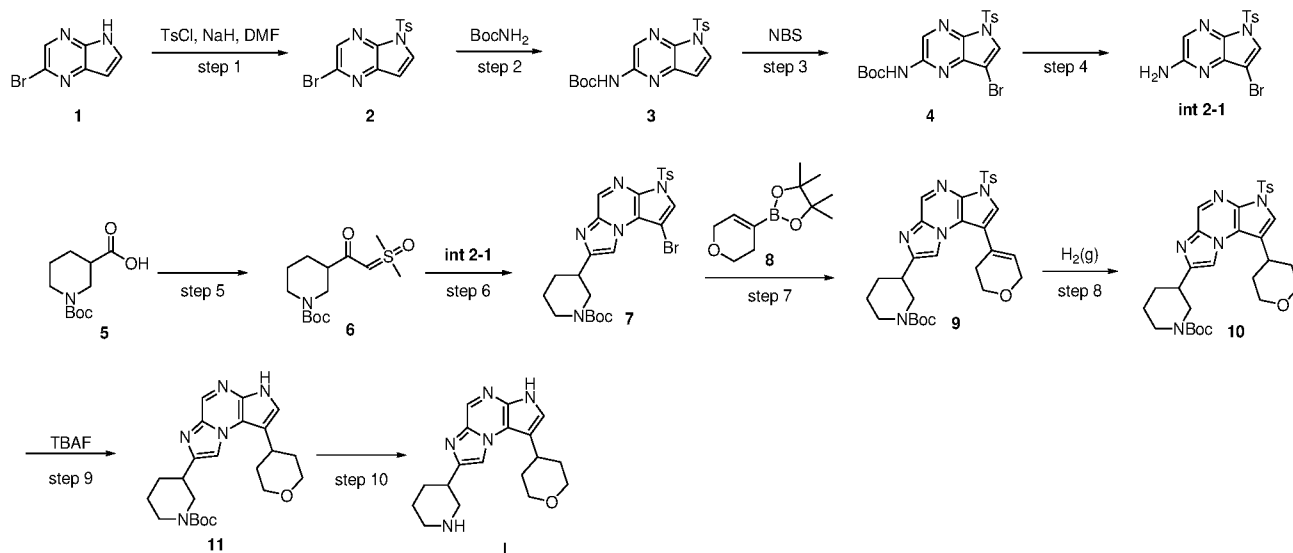
步骤 10:



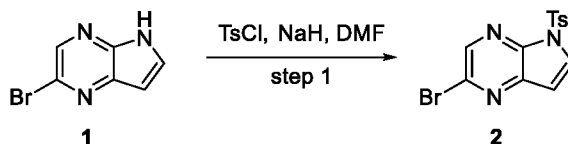
在 100 mL 单口瓶中加入 11 (30 mg, 0.0682 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。浓缩, 通过 Pre-HPLC 制备得到目标产物为白色固体 (2 mg, 收率: 8.6%), LC-MS: 340 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.10 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.78 (dd, J = 11.7, 9.9 Hz, 2H), 3.42 (td, J = 8.0, 4.2 Hz, 1H), 3.22 (dd, J = 14.0, 10.6 Hz, 2H), 2.84 – 2.78 (m, 1H), 2.74 – 2.69 (m, 1H), 2.47 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 11.3 Hz, 4H), 1.95 (dd, J = 9.0, 5.9 Hz, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 9.5, 4.4 Hz, 1H), 0.81 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

实施例 9 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:



步骤 1:



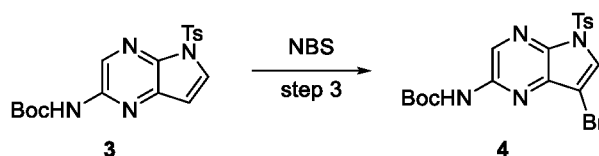
在 500 mL 的三口瓶中, 将 1 (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g (粗品)。LC-MS: 352 [M+H]⁺

步骤 2:



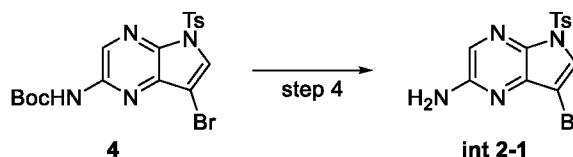
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:



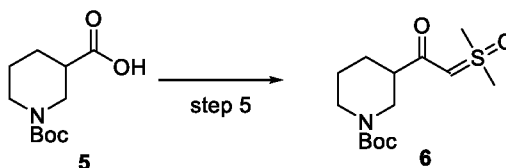
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g (粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:

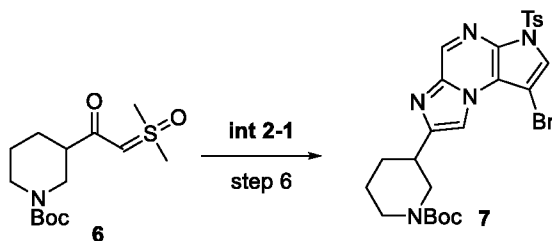


在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

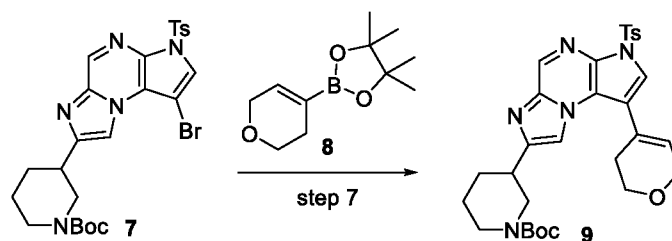
步骤 5:



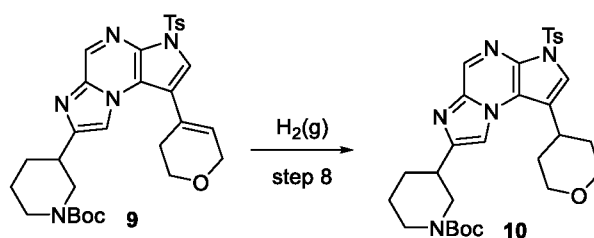
在 100 mL 单口瓶中加入 **5** (3.00g, 13.1 mmol), HATU (4.97 g, 13.1 mmol), 三乙胺 (4.63 g, 45.8 mmol) 和 THF (40 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (8.64 g, 39.2 mmol), 叔丁醇钾 (4.62 g, 41.2 mmol), 和 THF (50 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 抽滤, 滤液浓缩并用二氯甲烷萃取 (80 mL × 5), 饱和食盐水洗涤 (80 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得白色固体为目标产物 (3.10 g, 收率: 79.4%)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:

在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (2.64 g, 8.71 mmol), **int 2-1** (800 mg, 2.17 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (439 mg, 0.653 mmol), 邻菲罗啉 (510 mg, 2.83 mmol), 三氟甲磺酸钠 (374 mg, 2.17 mmol), 和二氯乙烷 (20 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯 = 1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (210 mg, 收率: 4.2%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

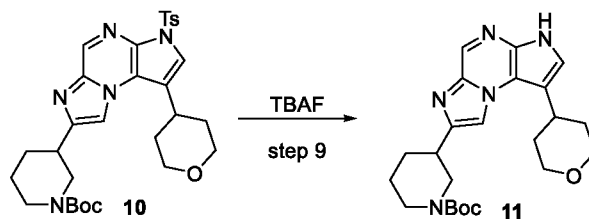
步骤 7:

在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (210 mg, 0.365 mmol), **8** (115 mg, 0.548 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (26.7 mg, 0.0365 mmol), K₂CO₃ (151 mg, 1.09 mmol), dioxane (10 mL) 和 H₂O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (100 mg, 收率: 47.3%)。LC-MS: 578 [M+H]⁺

步骤 8:

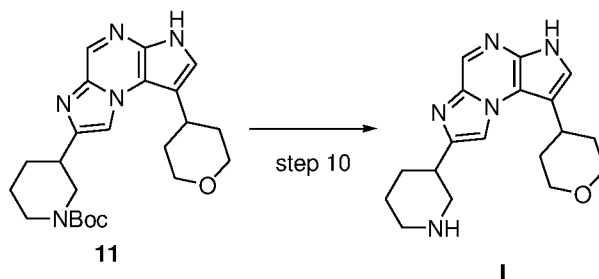
在 100 mL 单口瓶中加入 **9** (100 mg, 0.173 mmol), Pd(OH)₂ (50 mg, 0.432 mmol), 和 THF (10 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (95 mg, 收率: 95%)。LC-MS: 580 [M+H]⁺

步骤 9:



在 100 mL 单口瓶中加入 **10** (95 mg, 0.164 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 得黄色油状物为目标产物 (**50** mg, 收率: 76.9%)。LC-MS: 426 [M+H]⁺

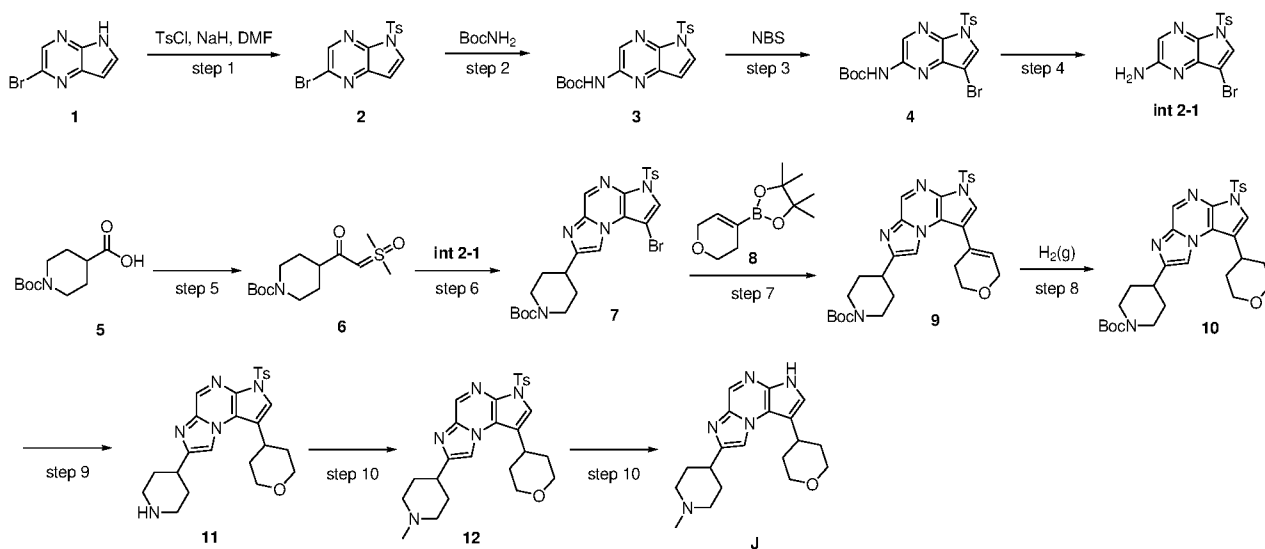
步骤 10:



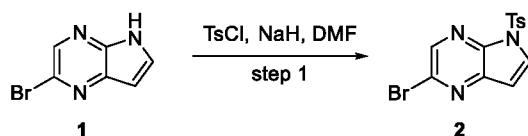
在 100 mL 单口瓶中加入 **11** (50 mg, 0.117 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。浓缩, 通过 Pre-HPLC 得到目标产物为白色固体 (**5** mg, 收率: 13.1%), LC-MS: 326 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.57 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.10 (dd, J = 11.2, 3.4 Hz, 2H), 3.77 (dd, J = 11.6, 10.4 Hz, 2H), 3.69 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 3.47 – 3.40 (m, 2H), 3.38 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J = 16.5, 7.4 Hz, 1H), 2.31 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.12 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 2.05 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.91 – 1.87 (m, 1H), 1.83 (dd, J = 12.5, 3.9 Hz, 1H).

实施例 10 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

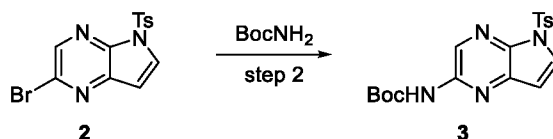


步骤 1:



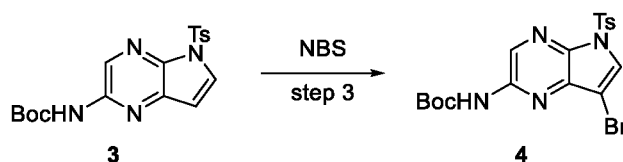
在 500 mL 的三口瓶中, 将 1(12.30 g, 62.1 mmol)溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:



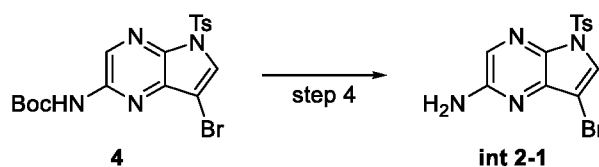
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol)和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:



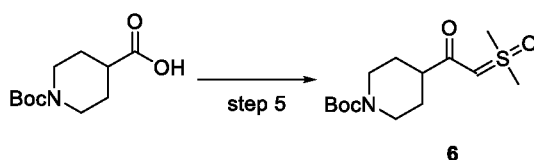
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (12.80 g, 32.9 mmol)溶于 DMF (100 mL), 0 °C下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



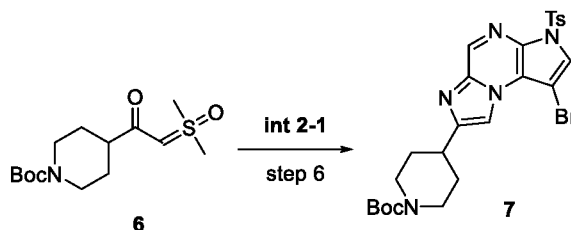
在 500 mL 单口瓶中, 将 4 (15.0g, 32.1 mmol)溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



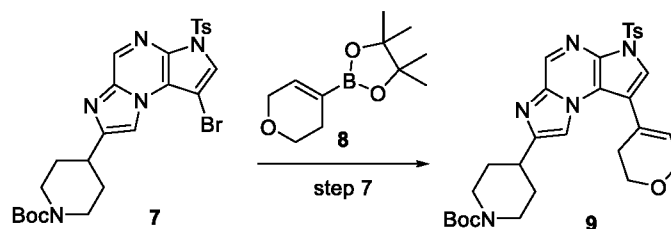
在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (5.00g, 21.8 mmol), HATU (8.3 g, 21.8 mmol), 三乙胺 (7.72 g, 76.3 mmol) 和 THF (60 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (14.4 g, 65.4 mmol), 叔丁醇钾 (7.70 g, 68.7 mmol), 和 THF (80 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取(100 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体为目标产物(4.70 g, 收率:71.2%)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:



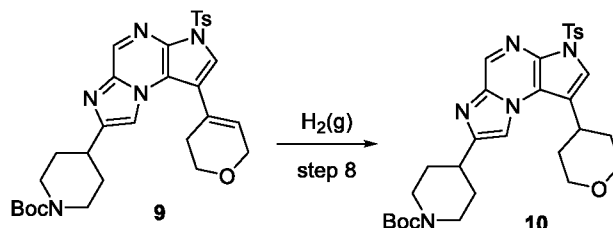
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (1.98 g, 6.55 mmol), int 2-1 (600 mg, 1.64 mmol), 1,5-环辛二氯化铋二聚体 (330 mg, 0.491 mmol), 邻菲罗啉(462 mg, 2.13 mmol), 三氟甲磺酸钠(524 mg, 3.05 mmol), 和 二氯乙烷 (20 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯 =1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (500 mg, 收率: 13.5%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

步骤 7:

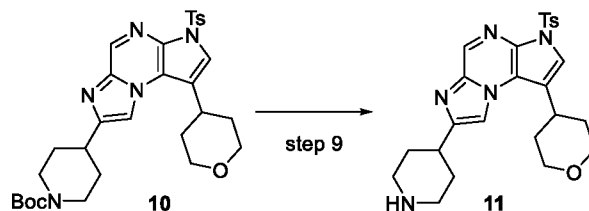


在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (500 mg, 0.870 mmol), **8** (274, 1.305 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (35.8 mg, 0.0435 mmol), K₂CO₃ (360 mg, 2.61 mmol), dioxane (10 mL) 和 H₂O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (345 mg, 收率: 68.7%)。LC-MS: 578 [M+H]⁺

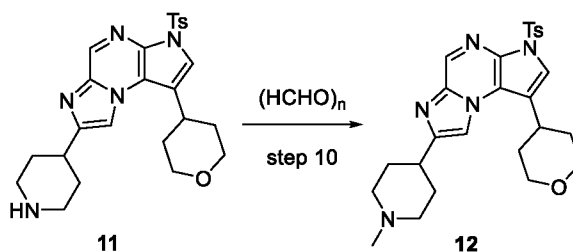
步骤 8:



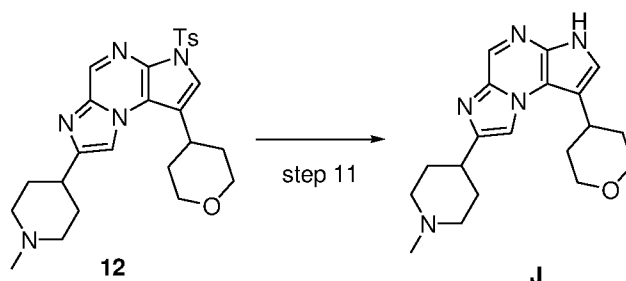
在 100 mL 单口瓶中加入 **9** (345 mg, 0.597 mmol), Pd(OH)₂ (125 mg, 1.49 mmol), 和 THF (10 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (183 mg, 收率: 52.8%)。LC-MS: 579 [M+H]⁺

步骤 9:

在 100 mL 单口瓶中加入 10 (183 mg, 0.315 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (64 mg, 收率: 42.3%)。LC-MS: 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 10:

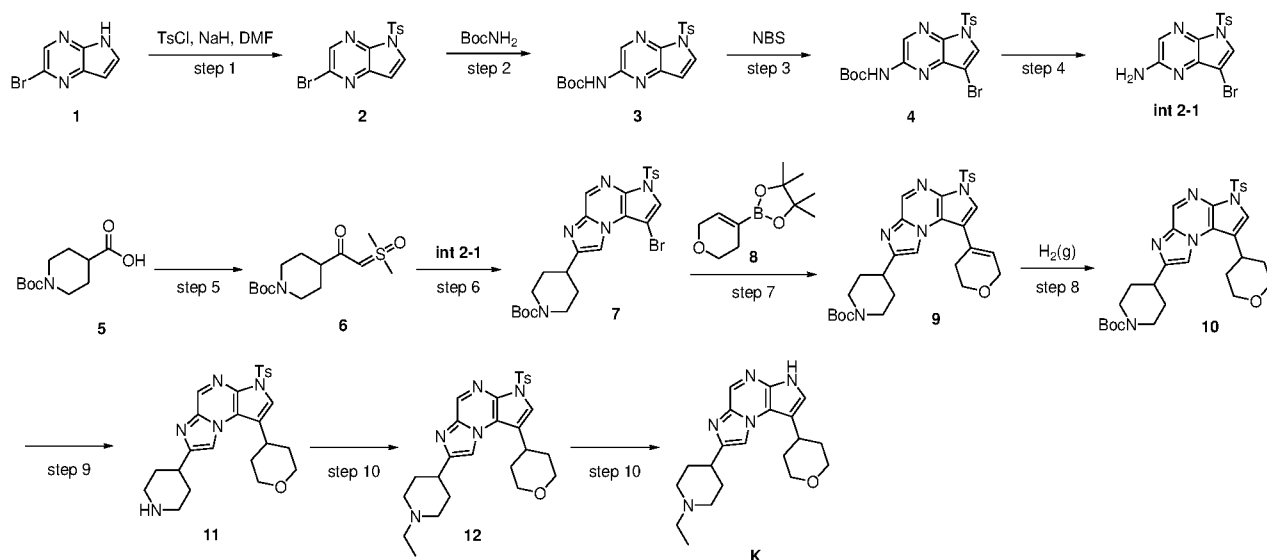
在 100 mL 单口瓶中加入 11 (64 mg, 0.133 mmol), $(\text{CH}_2\text{O})_n$ (40 mg, 1.33 mmol), AcOH (24 mg, 0.400 mmol), 钛酸四异丙酯 (113.8 mg, 0.400 mmol) 和甲醇 (10 mL), 室温下搅拌 1 小时。然后加入氰基硼氰化钠 (25 mg, 0.400 mmol), 室温下反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得到黄色油状物为目标产物 (50 mg, 收率: 75.9%)。LC-MS: 494 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 11:

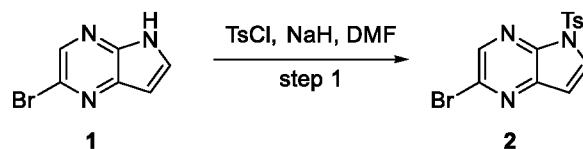
在 100 mL 单口瓶中加入 12 (50 mg, 0.101 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (5 mg, 收率: 14.7%)。LC-MS: 340 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.23 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.38 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.41 (dd, $J = 11.6, 8.1, 3.6$ Hz, 2H), 3.19 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.13 (dd, $J = 17.2, 6.1$ Hz, 3H), 2.85 (d, $J = 3.6$ Hz, 3H), 2.35 – 2.18 (m, 3H), 2.00 (dd, $J = 19.4, 6.4$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.72 (dd, $J = 12.6, 3.8$ Hz, 2H).

实施例 11 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

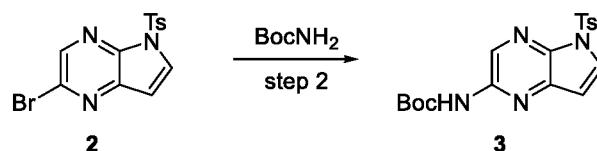


步骤 1:



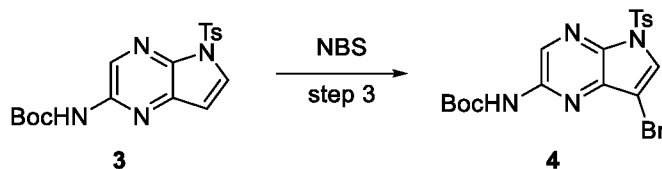
在 500 mL 的三口瓶中, 将 1(12.30 g, 62.1 mmol)溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:



在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol)和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

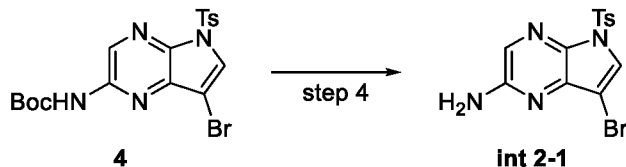
步骤 3:



在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (12.80 g, 32.9 mmol)溶于 DMF (100 mL), 0 °C下加入 NBS (7.04 g, 39.5

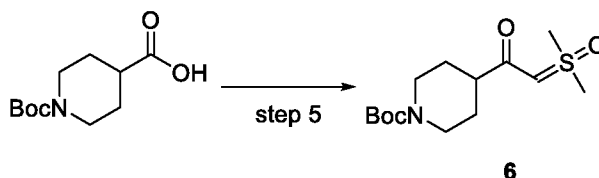
mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



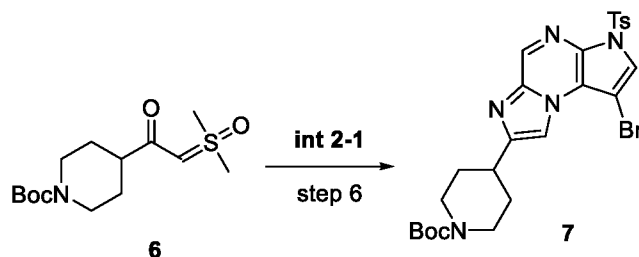
在 500 mL 单口瓶中, 将 4 (15.0g, 32.1 mmol)溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



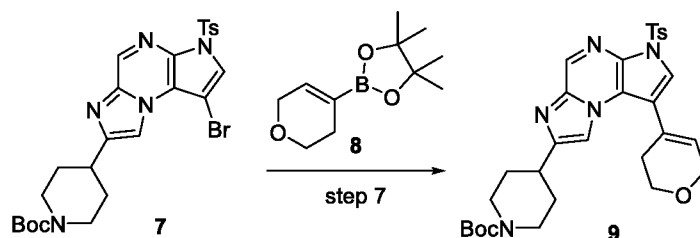
在 250 mL 单口瓶中加入 5 (50g, 218.055 mmol), HATU (83.7 g, 220.235 mmol), 三乙胺 (77.1 g, 763.192 mmol) 和 THF (1400 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (144 g, 654.165 mmol), 叔丁醇钾 (75.8 g, 675.970 mmol), 和 THF (600 mL), 65 °C反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取(500 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (200 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干,得黄色固体为目标产物(58 g, 收率:72%)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:



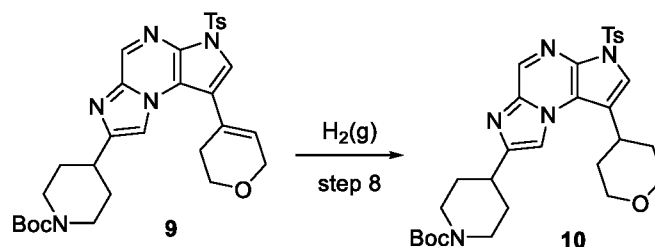
在 100 mL 单口瓶中加入 6 (13.22 g, 10.89 mmol), int 2-1 (4 g, 43.56 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (2.19 g, 3.267 mmol), 邻菲罗啉(2.55 mg, 14.157 mmol), 三氟甲磺酸钠(3.49 mg, 20.2554 mmol), 和 二氯乙烷 (250 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (2.45 g, 收率: 39%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

步骤 7:



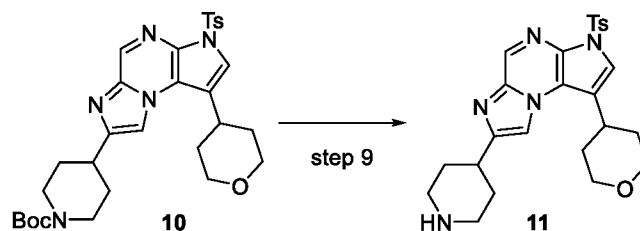
在 100 mL 单口瓶中加入 7 (2.45 g, 0.42683 mmol), 8 (1.34 g, 6.40245 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (175.8 mg, 0.213415 mmol), K_2CO_3 (1.77 g, 12.8049 mmol), dioxane (20 mL) 和 H_2O (4 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (1.2 g, 收率: 48.8%)。LC-MS: 578 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 8:



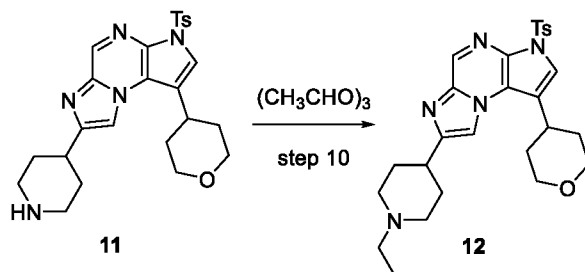
在 100 mL 单口瓶中加入 9 (1.2 g, 2.08 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (250 mg, 2.98 mmol), 和 THF (15 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (780 mg, 收率: 64.8%)。LC-MS: 580 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 9:



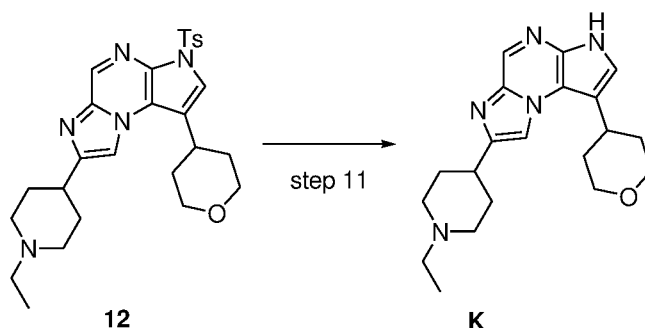
在 100 mL 单口瓶中加入 10 (780 mg, 1.345 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (540 mg, 收率: 83.7%)。LC-MS: 480 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 10:



在 100 mL 单口瓶中加入 11 (150 mg, 0.3125 mmol), $(\text{CH}_3\text{CHO})_n$ (413 mg, 3.125 mmol), AcOH (56.3 mg, 0.9375 mmol), 钛酸四异丙酯 (266.5 mg, 0.9375 mmol) 和甲醇 (10 mL), 室温下搅拌 1 小时。然后加入氰基硼氰化钠 (58.9 mg, 0.9375 mmol), 室温下反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得到黄色油状物为目标产物 (71 mg, 收率: 44.7%)。LC-MS: 508 $[\text{M}+\text{H}]^+$

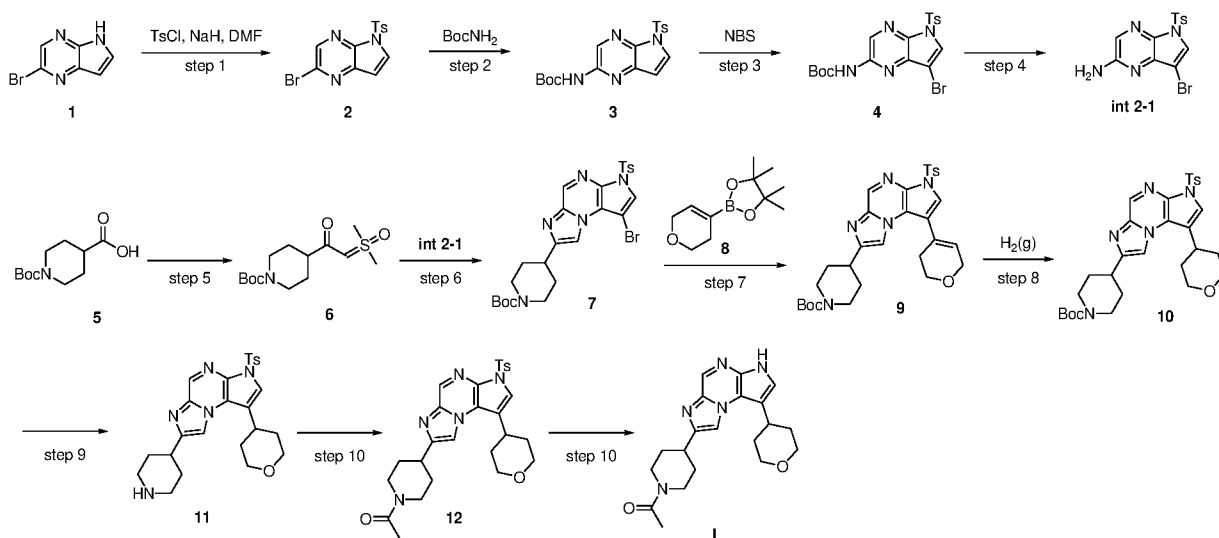
步骤 11:

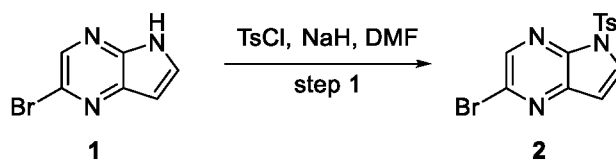


在 100 mL 单口瓶中加入 12 (71 mg, 0.14 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (15 mg, 收率: 30.6%)。LC-MS: 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.65 (t, $J = 10.8$ Hz, 4H), 3.39 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.3, 7.0$ Hz, 4H), 2.70–2.66 (m, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.00 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 13.2$ Hz, 3H), 1.73 (ddd, $J = 16.1, 12.4, 4.2$ Hz, 3H), 1.28 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

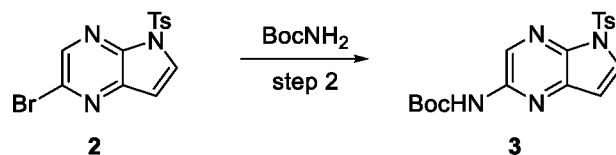
实施例 12 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

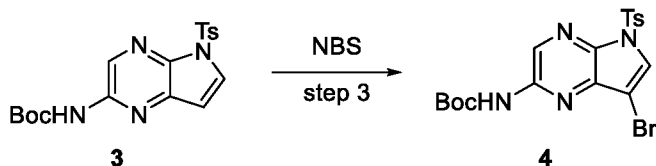


步骤 1:

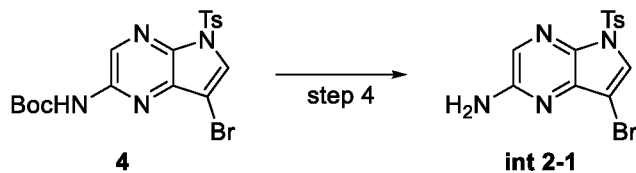
在 500 mL 的三口瓶中, 将 **1** (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:

在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

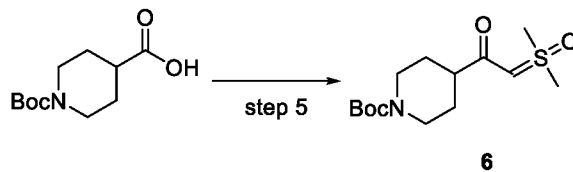
步骤 3:

在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:

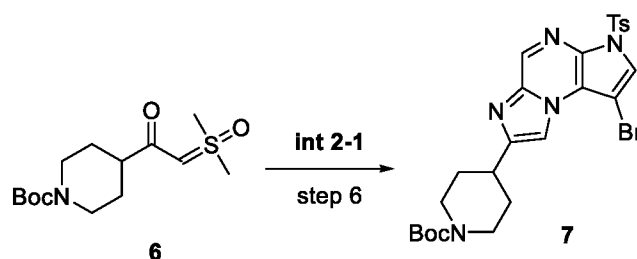
在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



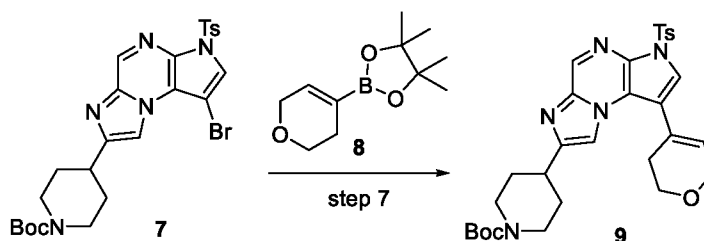
在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (50g, 218.055 mmol), HATU (83.7 g, 220.235 mmol), 三乙胺 (77.1 g, 763.192 mmol) 和 THF (1400 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (144 g, 654.165 mmol), 叔丁醇钾 (75.8 g, 675.970 mmol), 和 THF (600 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取(500 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (200 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体为目标产物(58 g, 收率:72%)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:



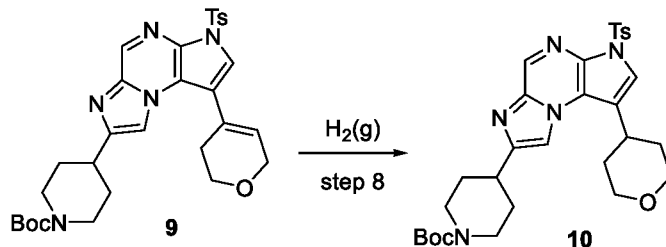
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (13.22 g, 10.89 mmol), int 2-1 (4 g, 43.56 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (2.19 g, 3.267 mmol), 邻菲罗啉(2.55 mg, 14.157 mmol), 三氟甲磺酸钠(3.49 mg, 20.2554 mmol), 和 二氯乙烷 (250 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (2.45 g, 收率: 39%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

步骤 7:



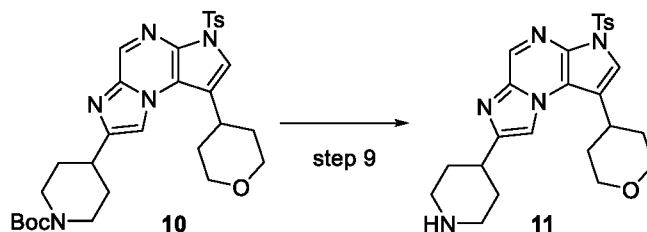
在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (2.45 g, 04.2683 mmol), **8** (1.34 g, 6.40245 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (175.8 mg, 0.213415 mmol), K₂CO₃ (1.77 g, 12.8049 mmol), dioxane (20 mL) 和 H₂O (4 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (1.2 g, 收率: 48.8%)。LC-MS: 578 [M+H]⁺

步骤 8:



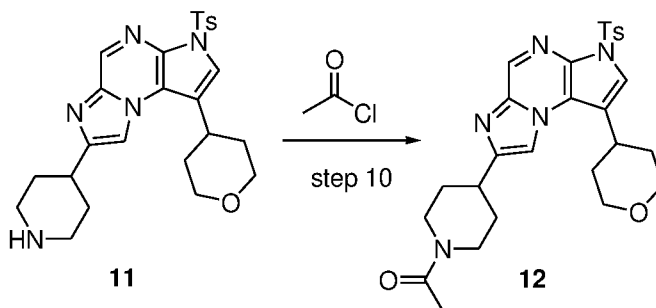
在 100 mL 单口瓶中加入 9 (1.2 g, 2.08 mmol), Pd(OH)₂ (250 mg, 2.98 mmol), 和 THF (15 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (780 mg, 收率: 64.8%)。LC-MS: 580 [M+H]⁺

步骤 9:



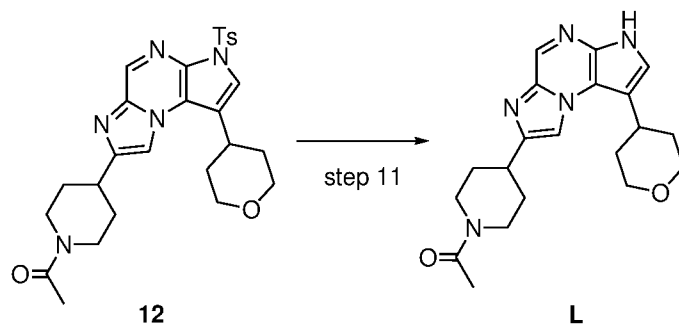
在 100 mL 单口瓶中加入 10 (780 mg, 1.345 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (540 mg, 收率: 83.7%)。LC-MS: 480 [M+H]⁺

步骤 10:



零度下, 在 100 mL 单口瓶中加入 11 (200 mg, 0.4167 mmol), 三乙胺 (126 mg, 1.2501 mmol) 和无水二氯甲烷 (10 mL), 然后缓慢滴加乙酰氯 (49.1 mg, 0.62505 mmol), 搅拌 30 分钟。水淬灭, 二氯甲烷 (20 mL×3) 萃取, 有机层浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得到黄色油状物为目标产物 (100 mg, 收率: 46.0%)。LC-MS: 522 [M+H]⁺

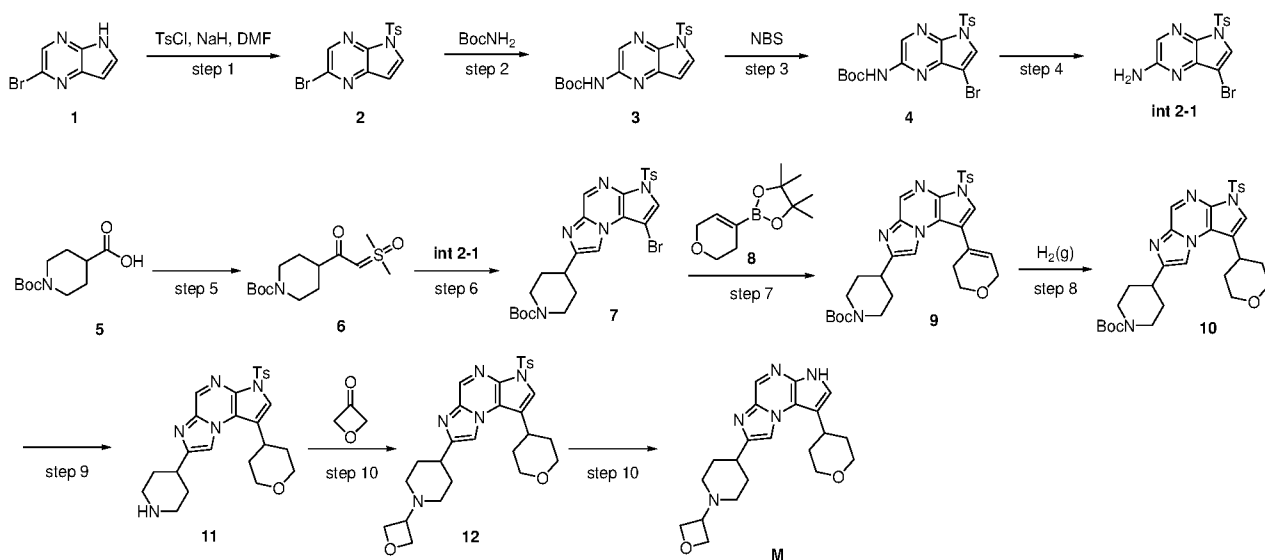
步骤 11:



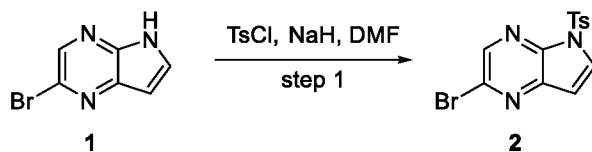
在 100 mL 单口瓶中加入 **12** (100 mg, 0.1912 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (20 mg, 收率: 28.4%)。LC-MS: 368 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.60 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.94 (m, 4H), 3.67 (dd, $J = 11.6, 10.0$ Hz, 2H), 3.49 – 3.43 (m, 1H), 3.23 (dd, $J = 15.9, 7.6$ Hz, 2H), 2.75 – 2.68 (m, 1H), 2.13 – 2.00 (m, 5H), 1.88 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 1.83 – 1.64 (m, 4H).

实施例 13 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

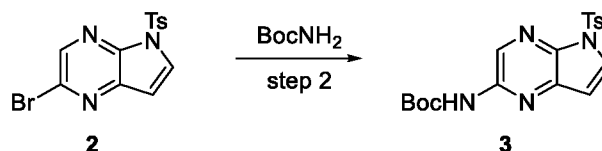


步骤 1:



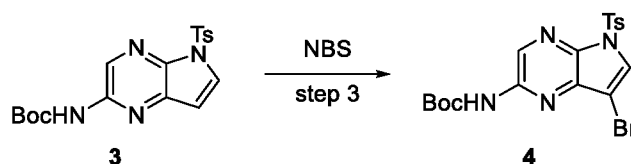
在 500 mL 的三口瓶中, 将 **1** (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g (粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:



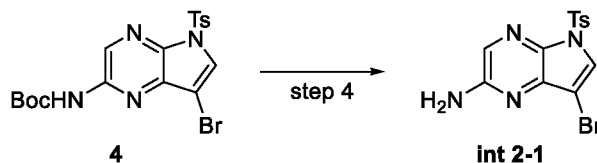
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:



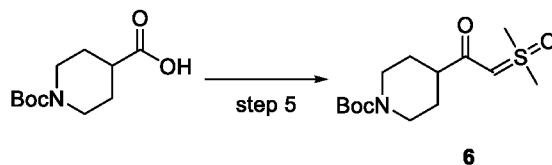
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g (粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:

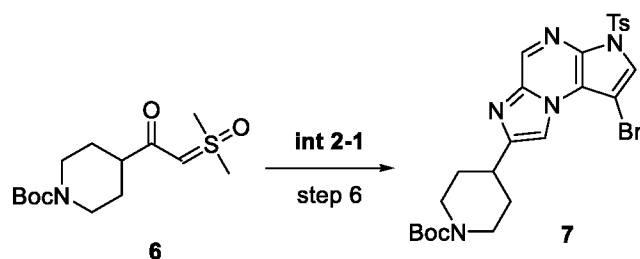


在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷 (130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸 (26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

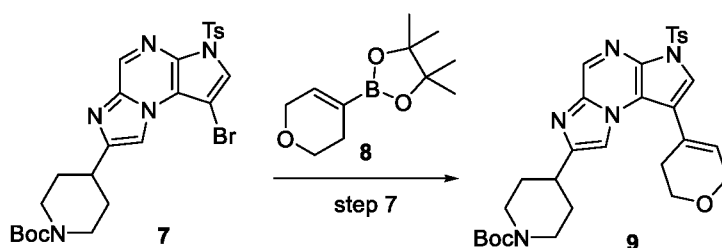
步骤 5:



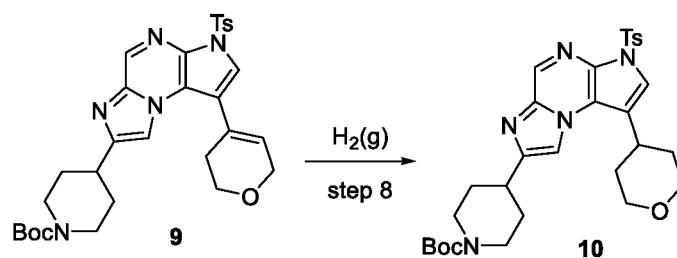
在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (50g, 218.055 mmol), HATU (83.7 g, 220.235 mmol), 三乙胺 (77.1 g, 763.192 mmol) 和 THF (1400 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (144 g, 654.165 mmol), 叔丁醇钾 (75.8 g, 675.970 mmol), 和 THF (600 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取 (500 mL × 5), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体为目标产物 (58 g, 收率: 72%)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:

在 100 mL 单口瓶中加入 6 (13.22 g, 10.89 mmol), int 2-1 (4 g, 43.56 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (2.19 g, 3.267 mmol), 邻菲罗啉 (2.55 mg, 14.157 mmol), 三氟甲磺酸钠 (3.49 mg, 20.2554 mmol), 和二氯乙烷 (250 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (2.45 g, 收率: 39%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

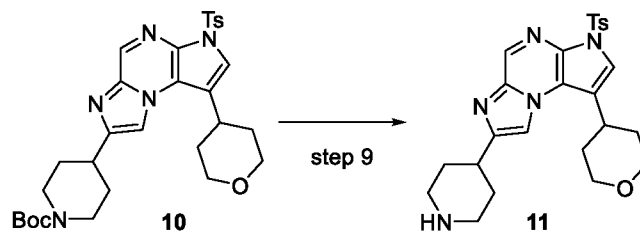
步骤 7:

在 100 mL 单口瓶中加入 7 (2.45 g, 0.42683 mmol), 8 (1.34 g, 6.40245 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (175.8 mg, 0.213415 mmol), K₂CO₃ (1.77 g, 12.8049 mmol), dioxane (20 mL) 和 H₂O (4 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (1.2 g, 收率: 48.8%)。LC-MS: 578 [M+H]⁺

步骤 8:

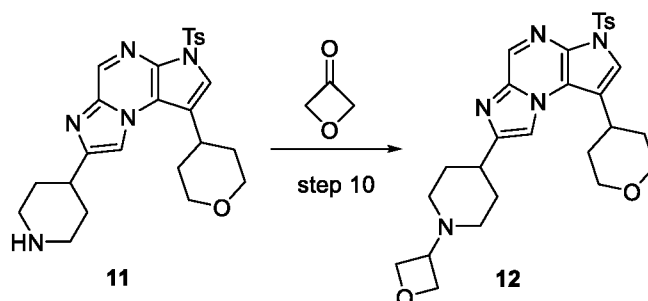
在 100 mL 单口瓶中加入 9 (1.2 g, 2.08 mmol), Pd(OH)₂ (250 mg, 2.98 mmol), 和 THF (15 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (780 mg, 收率: 64.8%)。LC-MS: 580 [M+H]⁺

步骤 9:



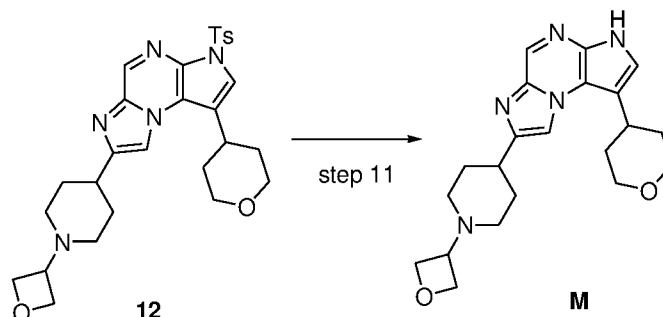
在 100 mL 单口瓶中加入 10 (780 mg, 1.345 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (540 mg, 收率: 83.7%)。LC-MS: 480 [M+H]⁺

步骤 10:



在 100 mL 单口瓶中加入 11 (150 mg, 0.3125 mmol), 氧杂环丁烷-3-酮 (45 mg, 0.625 mmol) 三乙酰氧基硼氢化钠 (199 mg, 0.9375 mmol) 二氯甲烷 (5 mL), 室温下搅拌 3 小时。浓缩, TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=15: 1) 得到黄色油状物为目标产物 (138 mg, 收率: 82.4%)。LC-MS: 536 [M+H]⁺

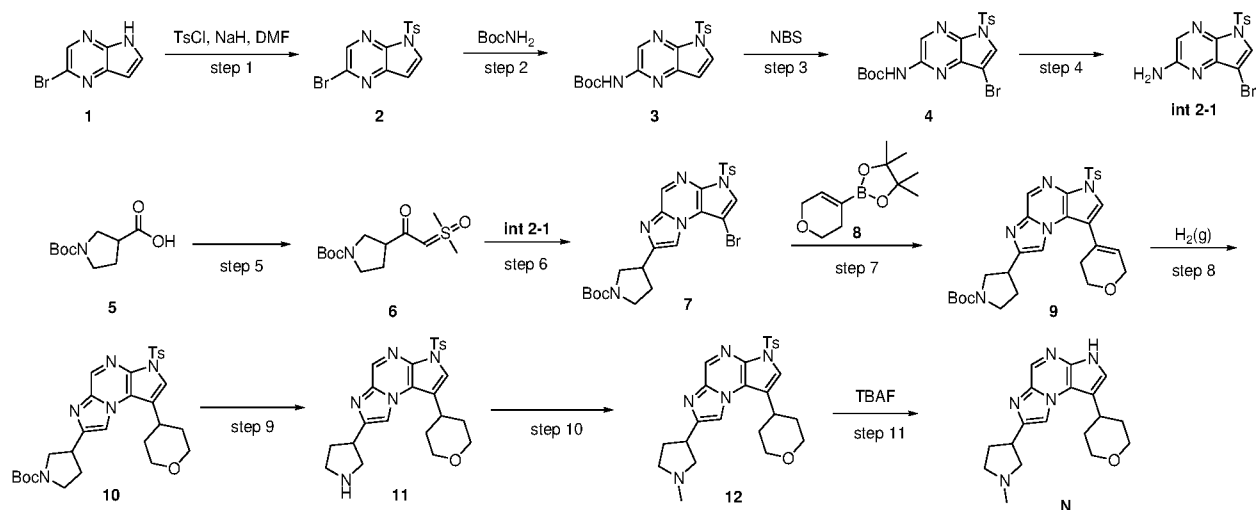
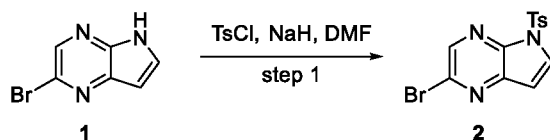
步骤 11:



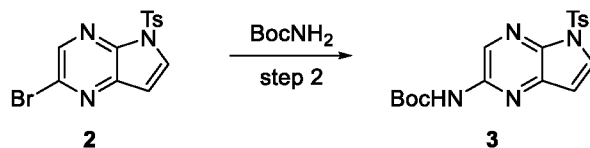
在 100 mL 单口瓶中加入 12 (138 mg, 0.14 mmol), TBAF (3.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (28 mg, 收率: 28.6%)。LC-MS: 382 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.35 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 4.80 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 3.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.65 (t, J = 11.0 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 3.24 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.35 (dd, J = 11.4, 9.4 Hz, 2H), 2.03 (dd, J = 24.1, 11.9 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.78 – 1.70 (m, 2H).

实施例 14 IRAK4 激酶抑制剂的制备

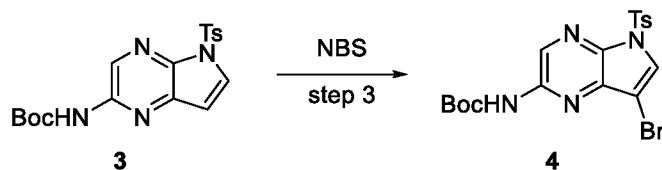
合成路线如下:

**步骤 1:**

在 500 mL 的三口瓶中, 将 1(12.30 g, 62.1 mmol)溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

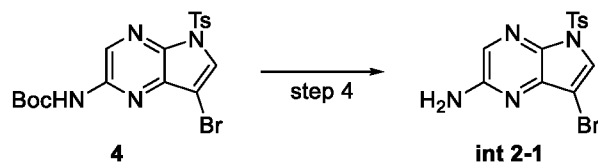
步骤 2:

在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol)和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:

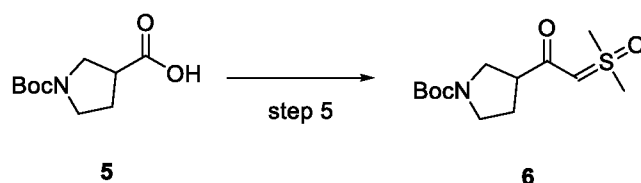
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (12.80 g, 32.9 mmol)溶于 DMF (100 mL), 0 °C下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



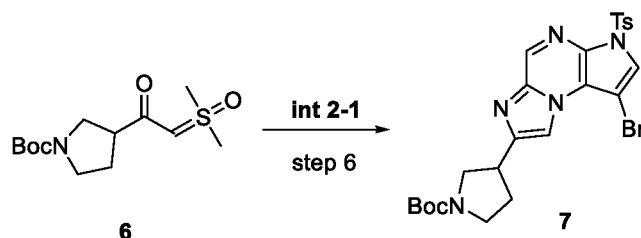
在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol)溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



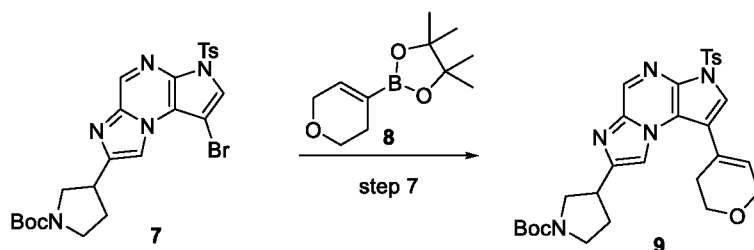
在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (5.00g, 23.2 mmol), HATU (8.8 g, 23.2 mmol), 三乙胺 (8.82 g, 81.3 mmol) 和 THF (30 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (15.3 g, 69.6 mmol), 叔丁醇钾 (8.20 g, 73.0 mmol), 和 THF (60 mL), 65 °C反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取(100 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干,得黄色固体为目标产物(3.60 g, 收率:53.7%)。LC-MS: 290 [M+H]⁺

步骤 6:



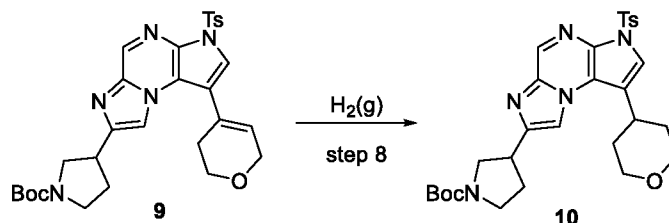
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (2.52g, 8.72 mmol), int 2-1 (800 mg, 2.17 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (439 mg, 0.653 mmol), 邻菲罗啉(510 mg, 2.83 mmol), 三氟甲磺酸钠(562 mg, 3.26 mmol), 和 二氯乙烷 (30 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (500 mg, 收率: 41.6%)。LC-MS: 560 [M+H]⁺

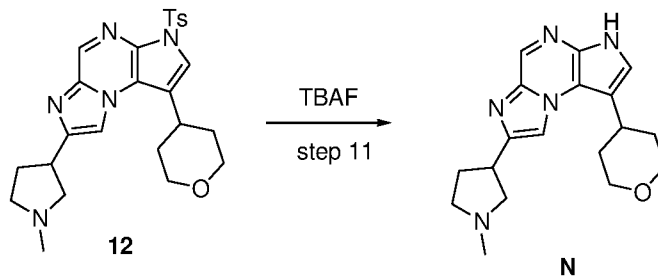
步骤 7:



在 100 mL 单口瓶中加入 7 (500 mg, 0.890 mmol), 8 (281.1 mg, 1.33 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (36.7 mg, 0.0446 mmol), K_2CO_3 (369.3 mg, 2.67 mmol), dioxane (10 mL) 和 H_2O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (50 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (194 mg, 收率: 38.6%)。LC-MS: 564 [M+H]⁺

步骤 8:

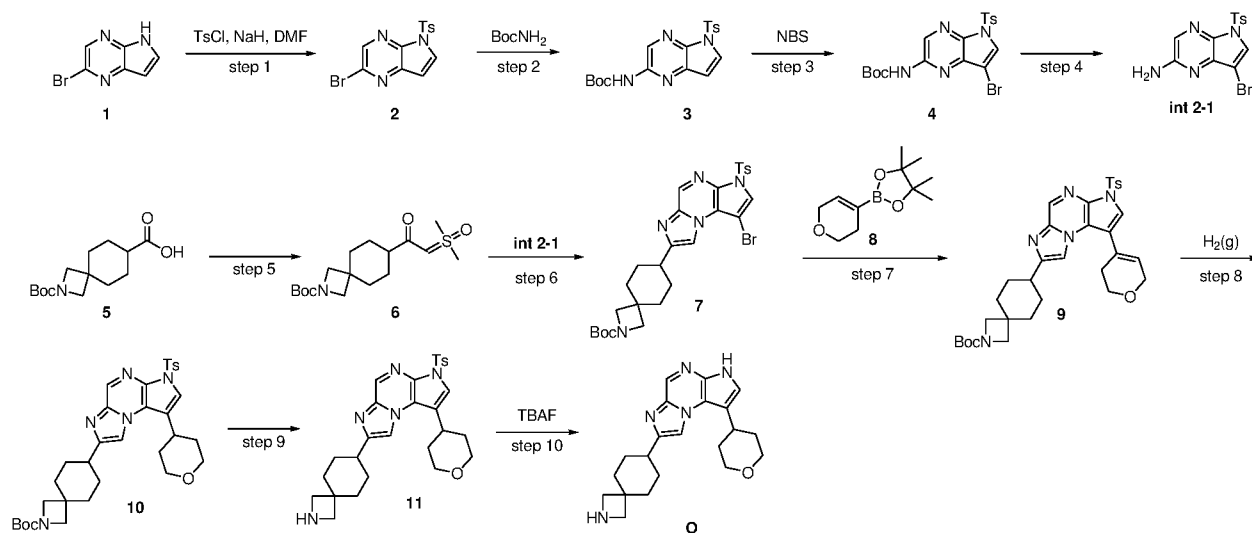




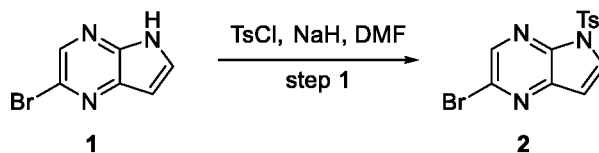
在 100 mL 单口瓶中加入 12 (50 mg, 0.104 mmol), TBAF (1.5 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (5 mg, 收率: 15.0%)。LC-MS: 326 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.96 (dd, J = 10.9, 3.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 2.85 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.69 (dd, J = 19.3, 10.9 Hz, 2H), 2.39 (s, 2H), 2.29 (s, 1H), 2.16 – 2.10 (m, 1H), 1.87 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.70 (dd, J = 20.7, 11.8 Hz, 2H), 1.24 (s, 1H)。

实施例 15 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

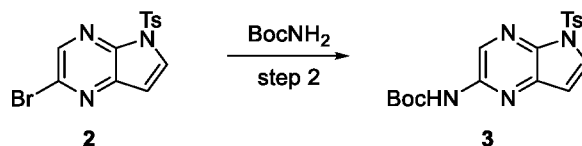


步骤 1:



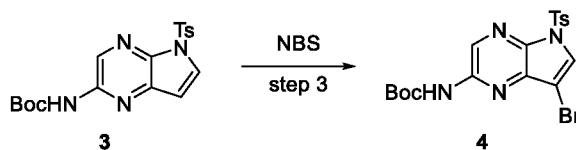
在 500 mL 的三口瓶中, 将 1 (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g (粗品)。LC-MS: 352 [M+H]⁺

步骤 2:



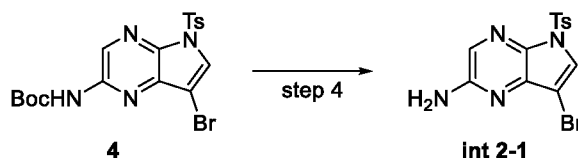
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:



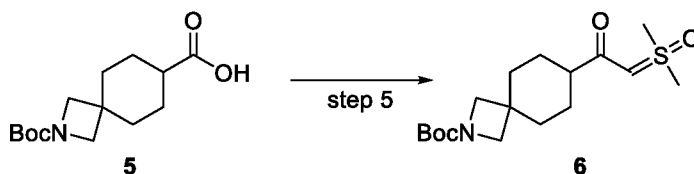
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g (粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:



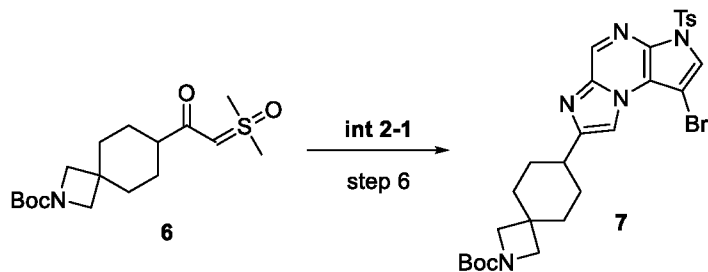
在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



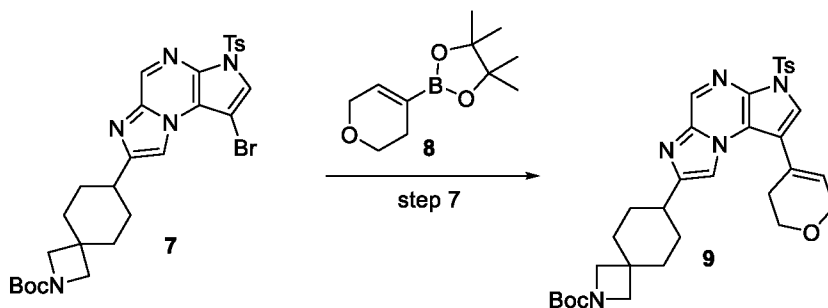
在 100 mL 单口瓶中加入 **5** (1.02g, 3.79 mmol), HATU (1.44 g, 3.79 mmol), 三乙胺 (13.2 g, 3.50 mmol) 和 THF (30 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (2.50 g, 11.3 mmol), 叔丁醇钾 (1.34 g, 11.9 mmol), 和 THF (30 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 抽滤, 滤液浓缩并用二氯甲烷萃取 (80 mL × 5), 饱和食盐水洗涤 (80 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得白色固体为目标产物 (1.12 g, 收率: 84.6%)。LC-MS: 344 [M+H]⁺

步骤 6:



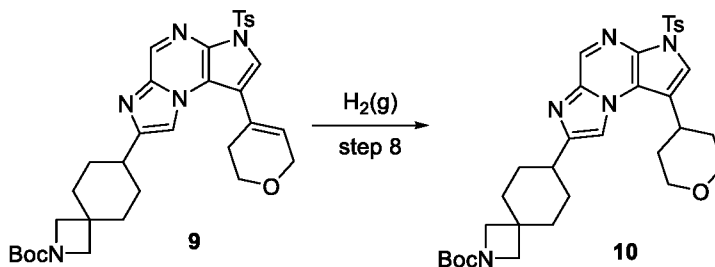
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (1.12 g, 3.26 mmol), **int 2-1** (300 mg, 0.816 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (164.6 mg, 0.245 mmol), 邻菲罗啉 (230 mg, 1.06 mmol), 三氟甲磺酸钠 (210.7 mg, 1.22 mmol), 和 二氯乙烷 (20 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 36 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色油状物为目标产物 (249 mg, 收率: 49.7%)。LC-MS: 614 [M+H]⁺

步骤 7:



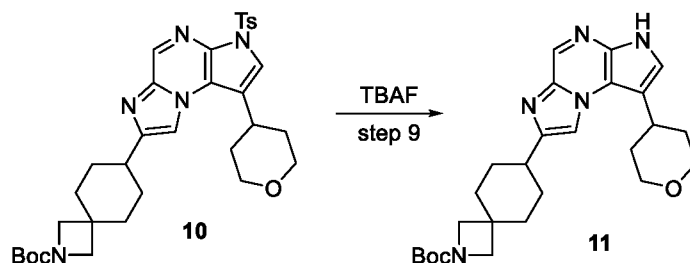
在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (249 mg, 0.406 mmol), **8** (128 mg, 0.609 mmol), Pd₂(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (16.7 mg, 0.0203 mmol), K₂CO₃ (168 mg, 1.21 mmol), dioxane (10 mL) 和 H₂O (2 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色油状物为目标产物 (80 mg, 收率: 32%)。LC-MS: 618 [M+H]⁺

步骤 8:



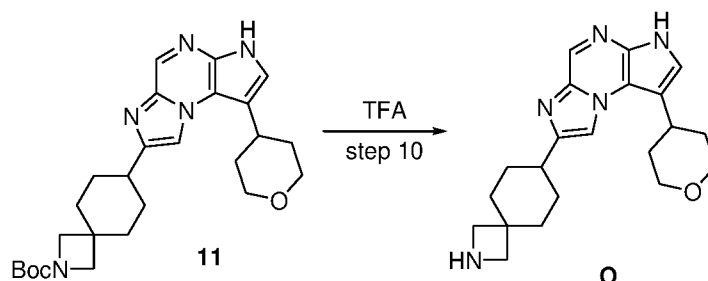
在 100 mL 单口瓶中加入 **9** (80 mg, 0.129 mmol), Pd(OH)₂ (40 mg), 和 THF (50 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (24 mg, 收率: 30%)。LC-MS: 620 [M+H]⁺

步骤 9:



在 100 mL 单口瓶中加入 **10** (24 mg, 0.0387 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 得黄色油状物为目标产物 (15 mg, 收率: 83.0%)。LC-MS: 466 [M+H]⁺

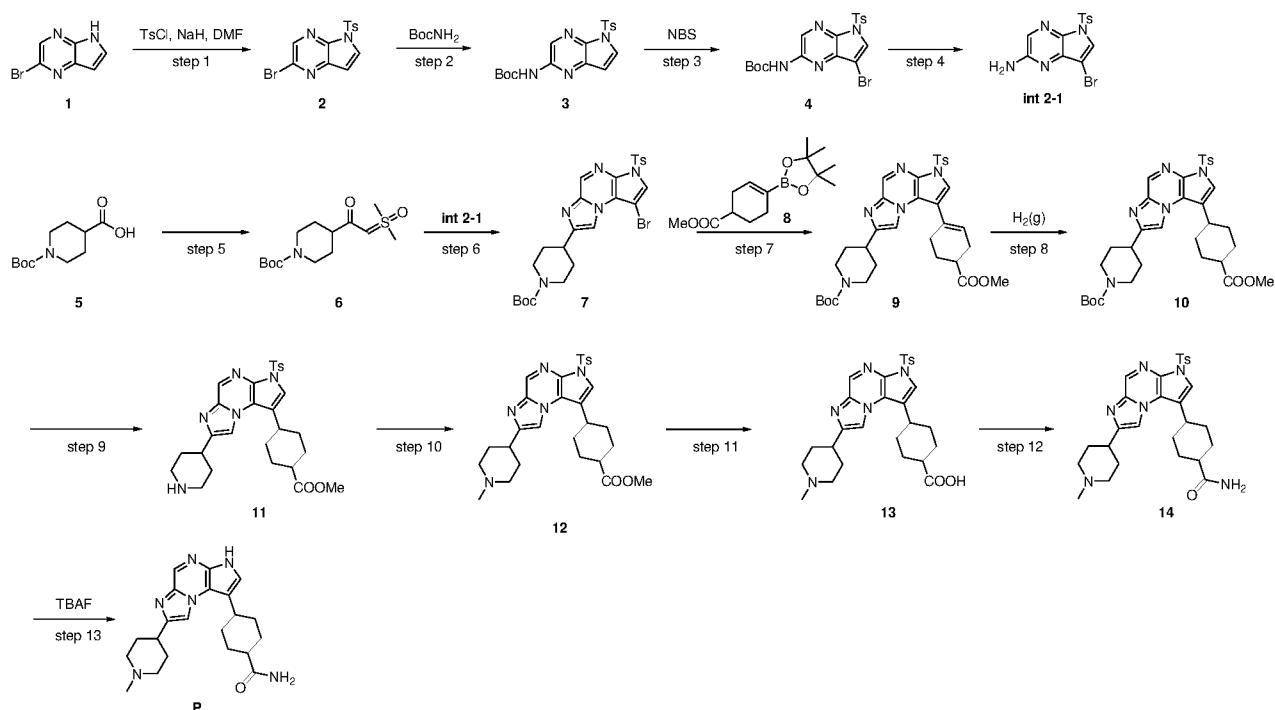
步骤 10:

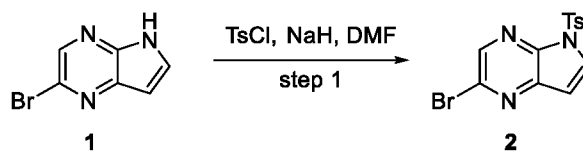


在 100 mL 单口瓶中加入 **11** (15 mg, 0.0322 mmol), TFA (0.6 mL), 和 DCM (3 mL), 室温反应 5 小时。浓缩, 通过 Pre-HPLC 得到目标产物为白色固体 (2 mg, 收率: 11.7%), LC-MS: 366 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.38 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 3.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.41 (t, J = 11.7 Hz, 2H), 2.89 (s, 2H), 2.12 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.99 (s, 3H), 1.87 (d, J = 10.8 Hz, 3H), 1.73 (dd, J = 12.6, 4.0 Hz, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.24 (s, 1H).

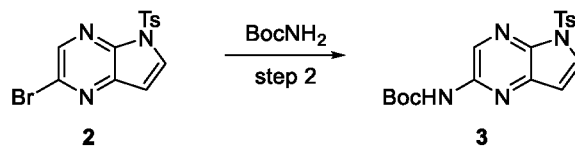
实施例 16 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

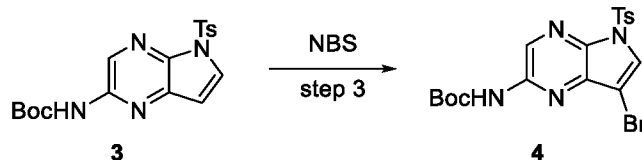


步骤 1:

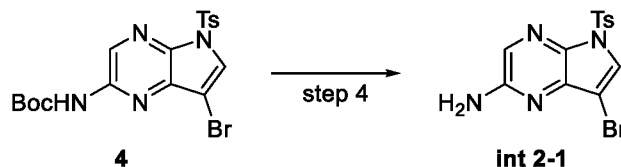
在 500 mL 的三口瓶中, 将 **1** (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g(粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:

在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

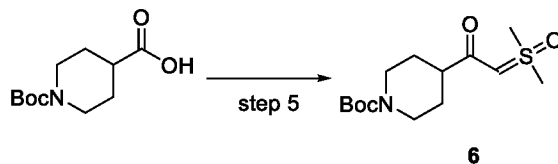
步骤 3:

在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g(粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:

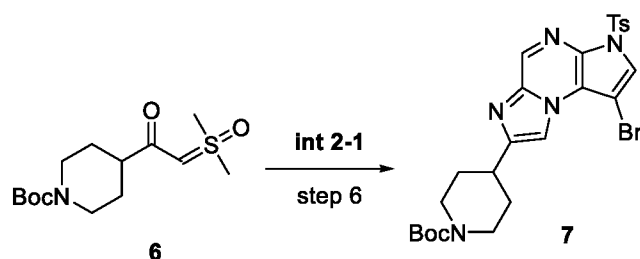
在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol) 溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C 下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL × 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

步骤 5:



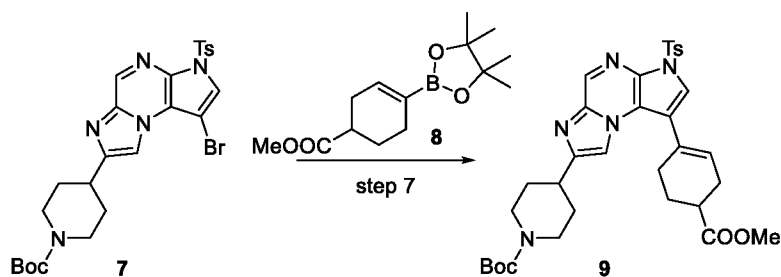
在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (5.00g, 21.8 mmol), HATU (8.3 g, 21.8 mmol), 三乙胺 (7.72 g, 76.3 mmol) 和 THF (60 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (14.4 g, 65.4 mmol), 叔丁醇钾 (7.70 g, 68.7 mmol), 和 THF (80 mL), 65 °C 反应 3 小时后冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 用二氯甲烷萃取(100 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体为目标产物(4.70 g, 粗品)。LC-MS: 304 [M+H]⁺

步骤 6:



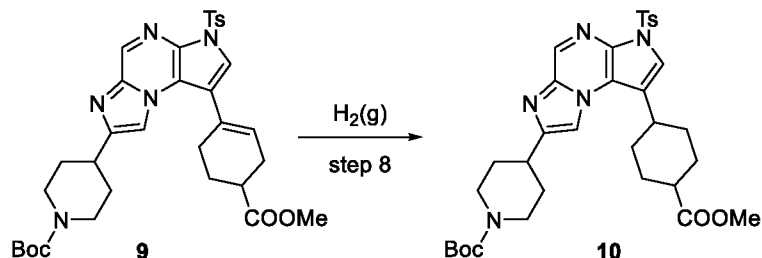
在 100 mL 单口瓶中加入 **6** (4.70 g, 15.4 mmol), **int 2-1** (1.42 g, 3.86 mmol), 1,5-环辛二氯化铋二聚体 (778 mg, 1.16 mmol), 邻菲罗啉(1.09 g, 5.02 mmol), 三氟甲磺酸钠(1.23 g, 7.18 mmol), 和 二氯乙烷 (30 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C 反应 20 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (422 mg, 收率: 19.0%)。LC-MS: 574 [M+H]⁺

步骤 7:



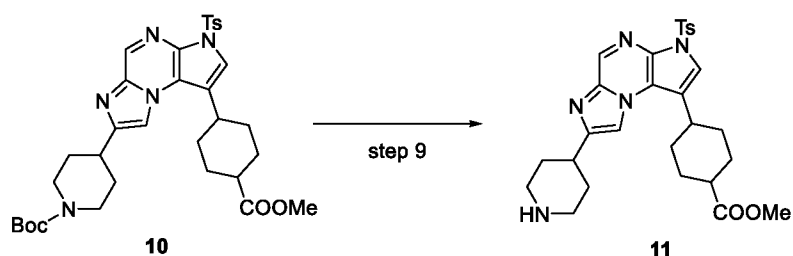
在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (422 mg, 0.736 mmol), **8** (294 mg, 1.10 mmol), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (30.1 mg, 0.0368 mmol), K₂CO₃ (305 mg, 2.21 mmol), dioxane (7.5 mL) 和 H₂O (1.5 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。浓缩旋干, 通过柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色液体为目标产物 (236 mg, 收率: 50.6%)。LC-MS: 634[M+H]⁺

步骤 8:



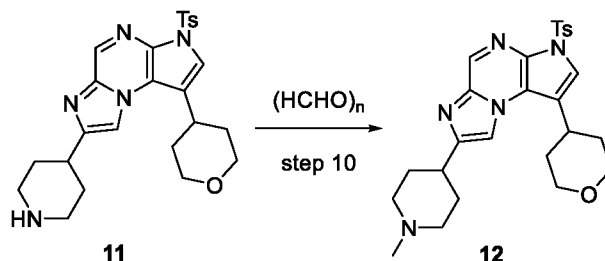
在 100 mL 单口瓶中加入 **9** (236 mg, 0.37 mmol), Pd(OH)₂ (94.4 mg, 0.67 mmol), 和 THF (5 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 24 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过柱层析分离 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (211 mg, 收率: 89.8%)。LC-MS: 636 [M+H]⁺

步骤 9:



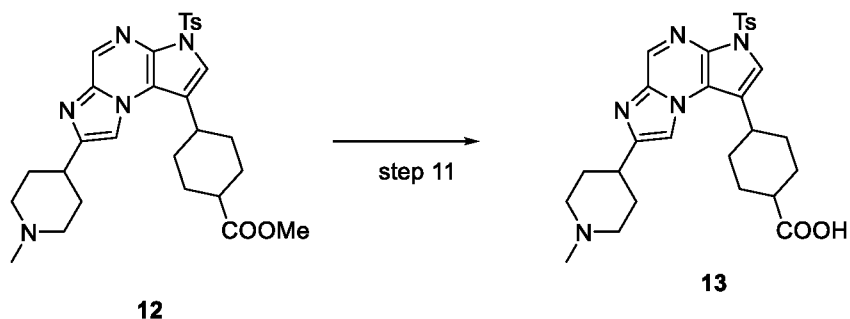
在 100 mL 单口瓶中加入 **10** (211 mg, 0.332 mmol), TFA (1.0 mL), 和 DCM (5 mL), 室温反应 5 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na₂CO₃ 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (20 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 得黄色固体为目标产物 (82 mg, 收率: 粗品)。LC-MS: 536 [M+H]⁺

步骤 10:



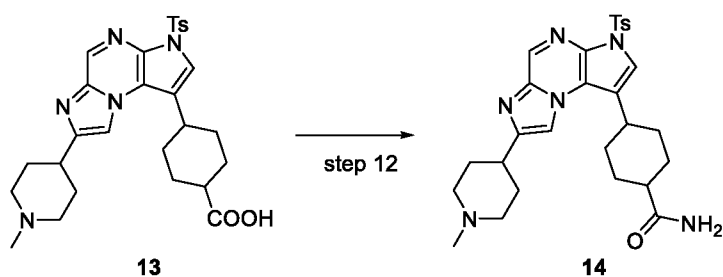
在 100 mL 单口瓶中加入 **11** (82.0 mg, 0.150 mmol), (CH₂O)_n (45.0 mg, 1.50 mmol), AcOH (27.0 mg, 0.450 mmol), 钛酸四异丙酯 (128 mg, 0.45 mmol) 和甲醇 (5 mL), 室温下搅拌 1 小时。然后加入氰基硼氰化钠 (28.3 mg, 0.450 mmol), 室温下反应 16 小时。加水淬灭, 二氯甲烷萃取 (10 mL ×3), 合并有机相并用食盐水洗涤 (20 mL ×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 旋干, 薄层色谱分离得白色固体为目标产物 (35.0 mg, 收率: 43.0%)。LC-MS: 550 [M+H]⁺

步骤 11:



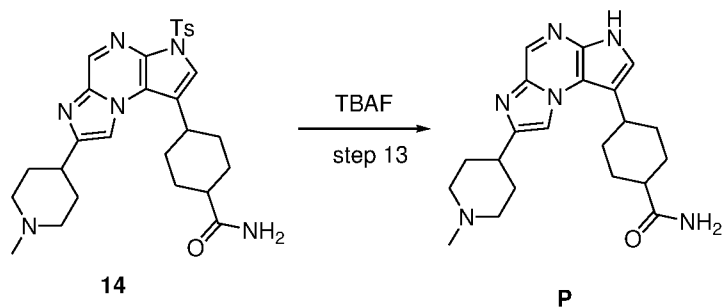
在 100 mL 单口瓶中加入 **12** (35.0 mg, 0.0638 mmol), 氢氧化锂 (7.66 mg, 0.319 mmol), 四氢呋喃 (5 mL) 和水 (0.5 mL), 室温下搅拌 24 h, 旋干得到白色固体为目标产物 (26.0 mg, 粗品)。LC-MS: 536 [M+H]

步骤 12:



在 100 mL 单口瓶中加入 **13** (26.0 mg, 0.0486 mmol), 氯化铵 (3.41 mg, 0.0638 mmol), HATU (36.4 mg, 0.0657 mmol), DIEA (24.7 mg, 0.191 mmol), DMF (3 mL), 室温搅拌 3 小时, 浓缩得到白色固体为目标产物 (15.0 mg, 粗品)。LC-MS: 535 [M+H]⁺

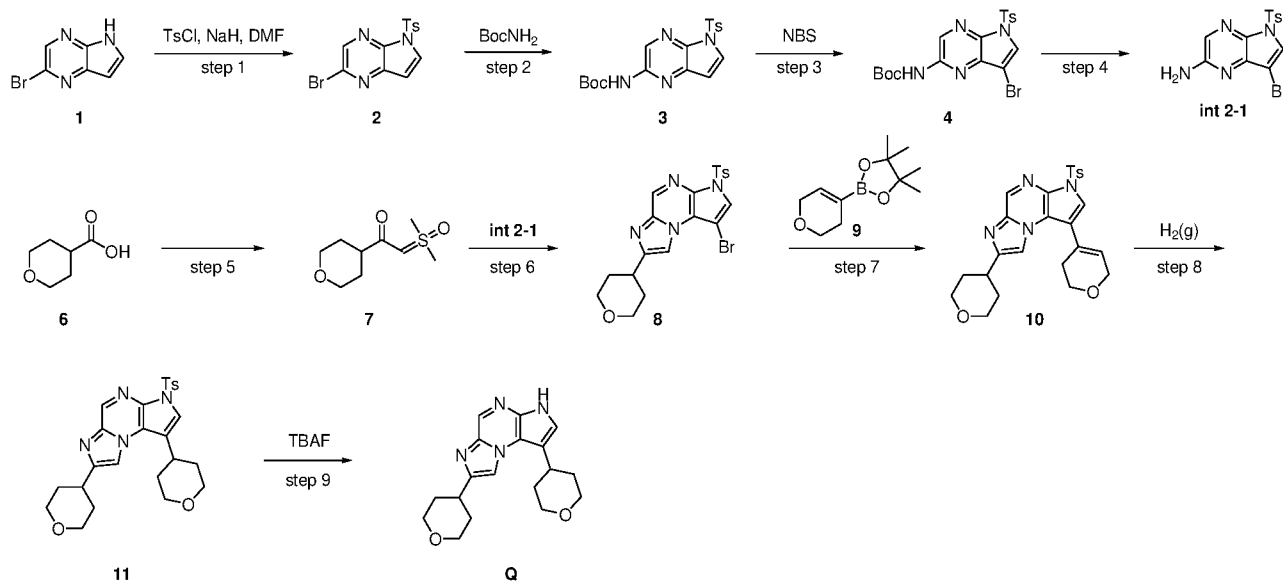
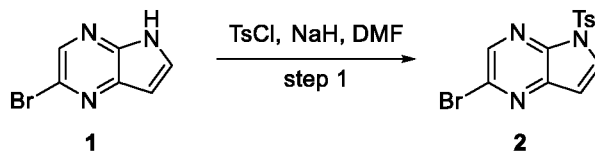
步骤 13:



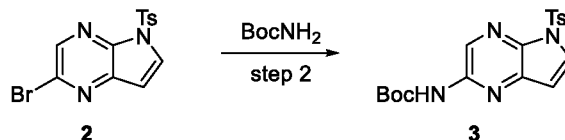
在 100 mL 单口瓶中加入 **14** (15.0 mg, 0.0280 mmol), TBAF (2.0 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (2.00 mg, 收率: 20.0%)。LC-MS: 381 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 3.67 (d, *J* = 12.6 Hz, 2H), 3.23 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.15 – 3.11 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.65 – 2.62 (m, 1H), 2.38 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 2.19 – 2.09 (m, 4H), 2.03 (s, 2H), 2.00 (s, 1H), 1.98 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.82 (m, 2H).

实施例 17 IRAK4 激酶抑制剂的制备

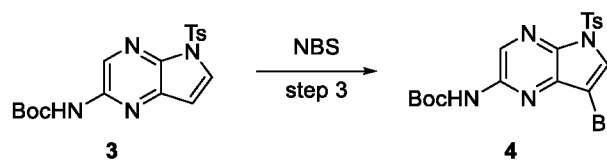
合成路线如下:

**步骤 1:**

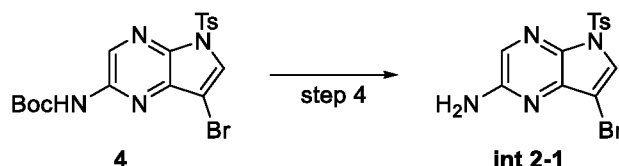
在 500 mL 的三口瓶中, 将 **1** (12.30 g, 62.1 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (2.98 g, 74.5 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 TsCl (14.2 g, 74.5 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 22.70 g (粗品)。LC-MS: 352[M+H]⁺

步骤 2:

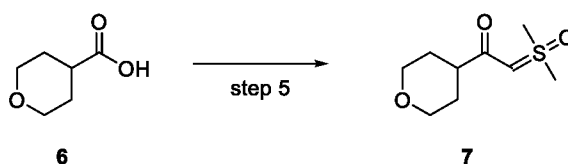
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 **2** (22.70 g, 64.6 mmol), BocNH₂ (11.3 g, 97.0 mmol), Pd(OAc)₂ (145 mg, 0.646 mmol), xantphos (1.12 g, 1.94 mmol), K₂CO₃ (26.7 g, 194 mmol) 和 Dioxane (150 mL), 氮气保护, 95 °C 下反应 18 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (200 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (200 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=15: 1) 得黄色固体为目标产物 (12.8 g, 收率: 51.2%)。LC-MS: 389 [M+H]⁺

步骤 3:

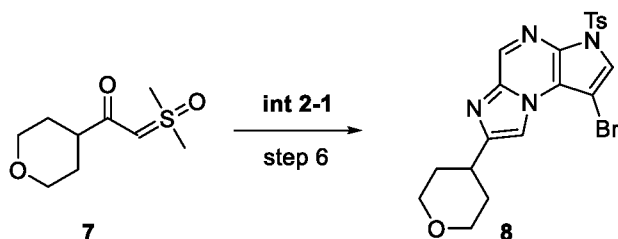
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 **3** (12.80 g, 32.9 mmol) 溶于 DMF (100 mL), 0 °C 下加入 NBS (7.04 g, 39.5 mmol), 室温反应 1.5 小时。加入冰水淬灭, 滤得黄色固体为目标产物 15.0 g (粗品)。LC-MS: 467 [M+H]⁺

步骤 4:

在 500 mL 单口瓶中, 将 **4** (15.0g, 32.1 mmol)溶于二氯甲烷(130 mL), 0 °C下滴加入三氟乙酸(26 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 用饱和 Na_2CO_3 溶液调节 PH=9, 二氯甲烷萃取 (150 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (150 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=2: 1) 得黄色固体为目标产物 (9.5 g, 收率: 80.5%)。LC-MS: 367 [M+H]⁺

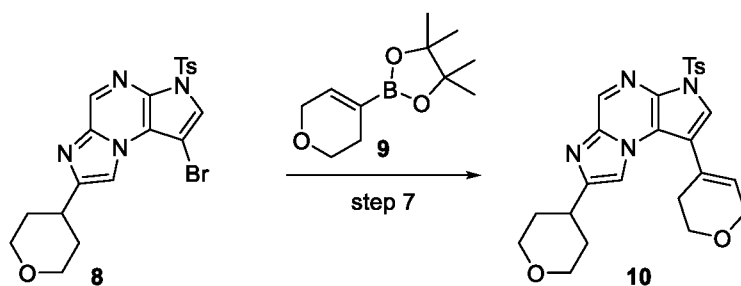
步骤 5:

在 250 mL 单口瓶中加入 **5** (5.00 g, 38.5 mmol), HATU (14.6 g, 38.5 mmol), 三乙胺 (13.8 g, 135 mmol) 和 THF (60 mL), 室温反应 3 小时生成活化酯。另取 1000 mL 单口瓶加入三甲基碘化亚砷 (25.5 g, 116 mmol), 叔丁醇钾 (13.6 g, 121 mmol), 和 THF (60 mL), 65 °C反应 3 小时。冰浴降温至 0 °C, 将活化酯滴加入体系中, 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 室温搅拌 5 小时, 浓缩, 二氯甲烷萃取(100 mL×5), 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干,得白色固体为目标产物(12.6 g, 粗品.)。LC-MS: 205 [M+H]⁺

步骤 6:

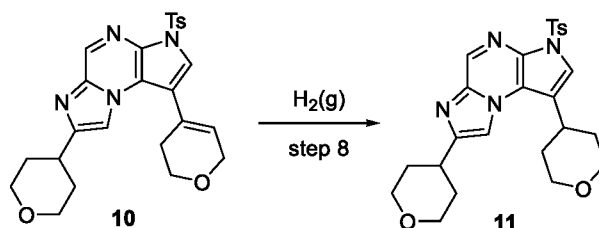
在 100 mL 单口瓶中加入 **7** (3.16 g, 15.4 mmol), **int 2-1** (1.42 g, 3.86 mmol), 1,5-环辛二氯化铍二聚体 (778 mg, 1.16 mmol), 邻菲罗啉(1.09 g, 5.02 mmol), 三氟甲磺酸钠(1.23 g, 7.18 mmol), 和 二氯乙烷 (40 mL), MS-4A, 在氮气保护下, 80 °C反应 40 小时。抽滤, 滤液浓缩得黄色固体为目标产物 (1.01 g, 粗品)。LC-MS: 475 [M+H]⁺

步骤 7:



在 100 mL 单口瓶中加入 **8** (400 mg, 0.844 mmol), **9** (267 mg, 1.27 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (30.9 mg, 0.0422 mmol), K₂CO₃ (349 mg, 2.53 mmol), dioxane (20 mL) 和 H₂O (4 mL)。氮气保护下, 80 °C 反应 20 小时。反应液旋干, 通过 PTLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色固体为目标产物 (122 mg, 收率: 30.3%)。LC-MS: 479 [M+H]⁺

步骤 8:



在 100 mL 单口瓶中加入 **10** (122 mg, 0.255 mmol), Pd(OH)₂ (93.0 mg, 0.664 mmol), 和 THF (5 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 48 小时。抽滤, 滤液浓缩得黄色固体为目标产物 (46.0 mg, 收率: 37.7%)。LC-MS: 481 [M+H]⁺

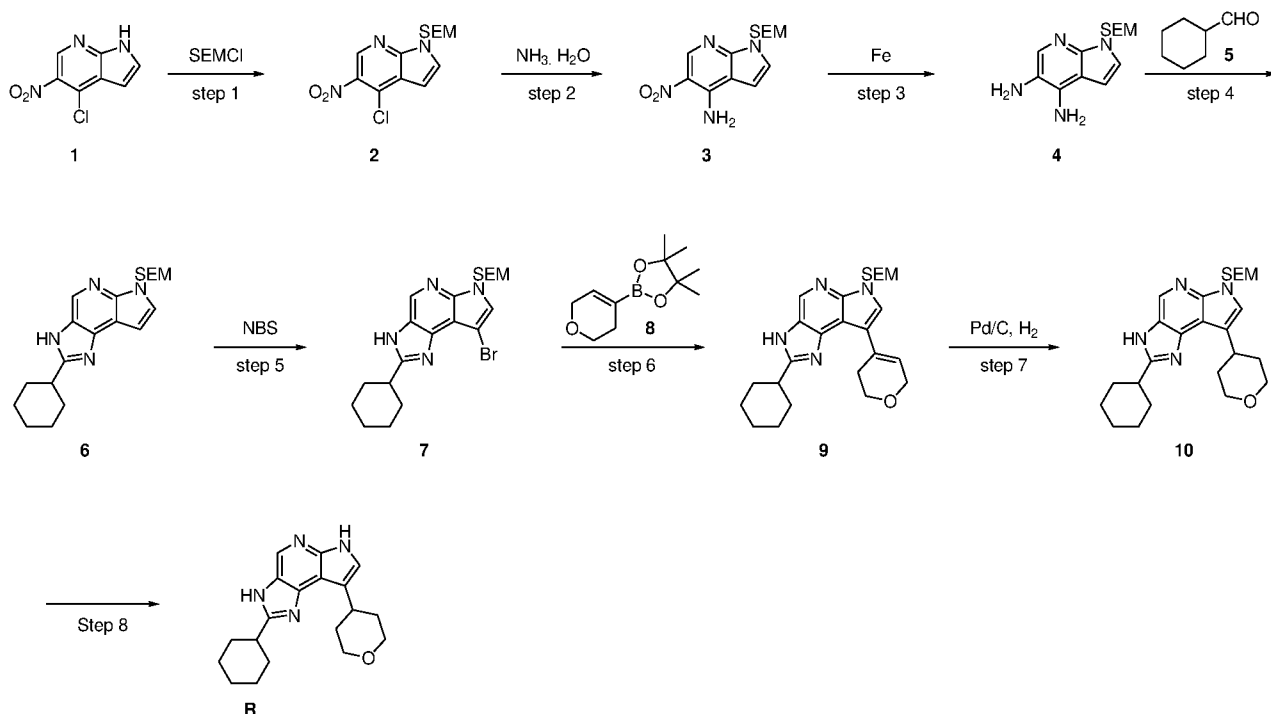
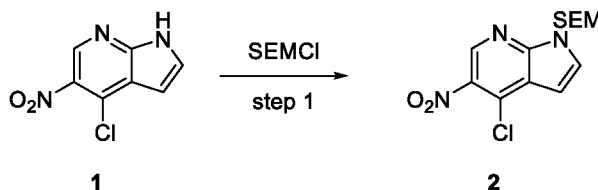
步骤 9:



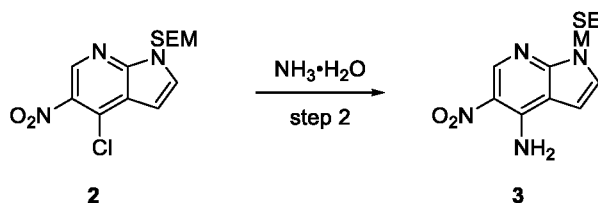
在 100 mL 单口瓶中加入 **11** (46.0 mg, 0.0958 mmol), TBAF (3.0 mL), 70 °C 反应 30 分钟。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (20.0 mg, 收率: 64.5%)。LC-MS: 327 [M+H]⁺, ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.62 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.06 – 3.89 (m, 4H), 3.67 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.48 – 3.43 (m, 1H), 3.24 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.7 Hz, 2H), 1.89 (dd, *J* = 15.3, 8.4 Hz, 4H), 1.79 – 1.67 (m, 2H)。

实施例 18 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

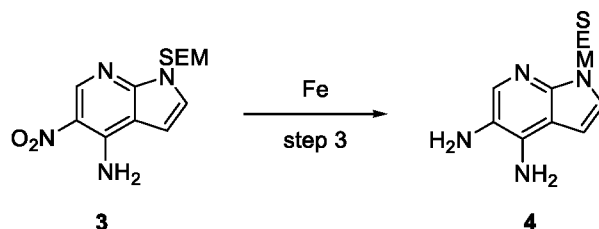
**步骤 1:**

在 100 mL 的三口瓶中, 将 1(740 mg, 3.74 mmol)溶于 DMF (8 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (239.7 mg, 5.99 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 SEM-Cl (750 mg, 4.49 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (980 mg, 收率: 81.6%)。LC-MS: 328[M+H]⁺

步骤 2:

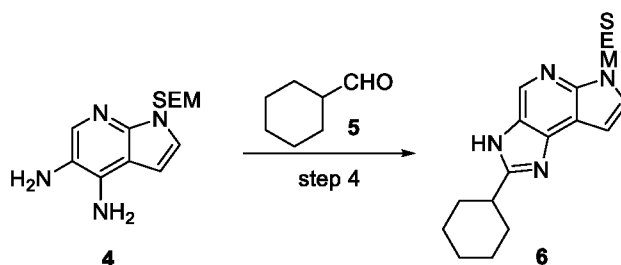
在 100 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (780 mg, 2.38 mmol), NH₃·H₂O (4mL)和 Dioxane (4 mL), 80 °C下反应 18 小时。浓缩, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (20 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色固体粗品为目标产物 (1.1 g)。LC-MS: 309 [M+H]⁺

步骤 3:



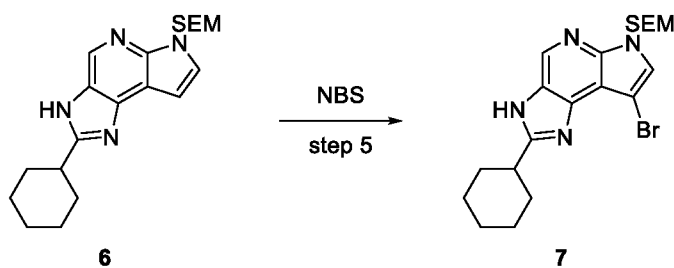
在 100 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (1.10 g, 3.31 mmol), Fe (0.927 g, 16.5 mmol), 和 NH_4Cl (0.878 g, 16.5 mmol) 加入乙醇/水(30mL/10mL), 80 °C 下反应 16 小时。抽滤, 浓缩, 加入冰水淬灭, 以(DCM/MeOH=15:1) 进行萃取, 饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 得黄色油状物为目标产物 680 mg(粗品)。LC-MS: 279 [M+H]⁺

步骤 4:



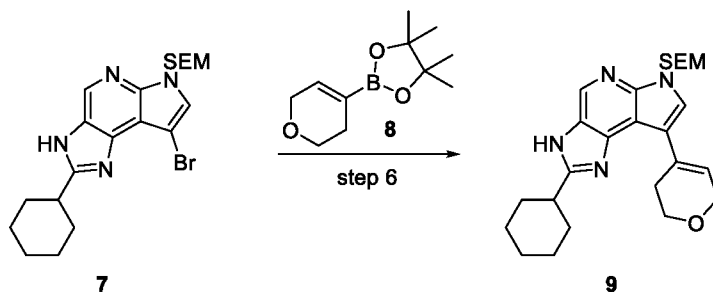
在 100 mL 单口瓶中, 加入 4 (0.681 mg, 2.44 mmol), 5 (274 mg, 2.44 mmol) 和 AcOH (440 mg, 7.34 mmol), 甲醇(10 mL), 室温反应 16 小时。浓缩, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (30 mL $\times$ 4), 饱和食盐水洗涤 (30 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 得黄色油状物为目标产物 (640 mg, 收率: 70%)。LC-MS: 371 [M+H]⁺

步骤 5:



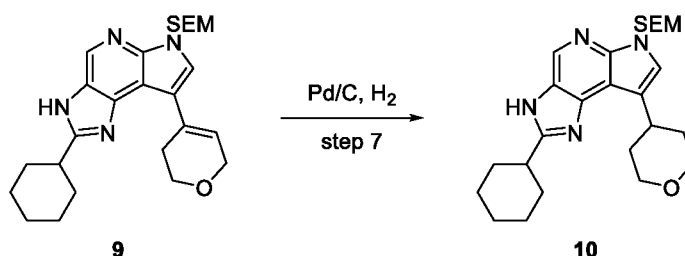
在 100 mL 单口瓶中加入 6 (640 mg, 1.73 mmol), NBS (369 mg, 2.07 mmol) 和 DMF (10 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (20 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (20 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 得黄色油状物为目标产物 (374 mg, 收率: 47%)。LC-MS: 451 [M+H]⁺

步骤 6:



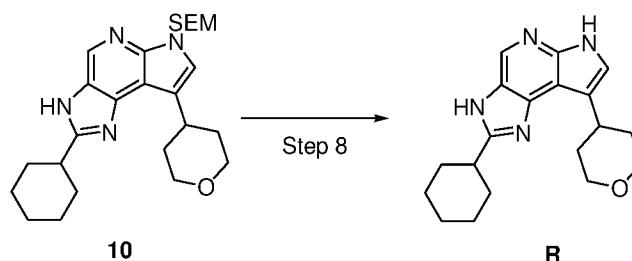
在 100 mL 单口瓶中加入 7 (374 mg, 0.834 mmol), 8 (263 mg, 1.25 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (34.4 mg, 0.0417 mmol), K_2CO_3 (345.6 mg, 2.05 mmol) 和 dioxane (10 mL) 和 H_2O (2 mL), 在氮气保护下, 80 °C 反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过 TLC (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (130 mg, 收率: 34.6%)。LC-MS: 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 7:



在 100 mL 单口瓶中加入 9 (130 mg, 0.287 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (52 mg), 和 THF (5 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩, 通过 TLC 纯化 (二氯甲烷: 甲醇=20: 1) 得黄色油状物为目标产物 (45mg, 收率: 34.6%)。LC-MS: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

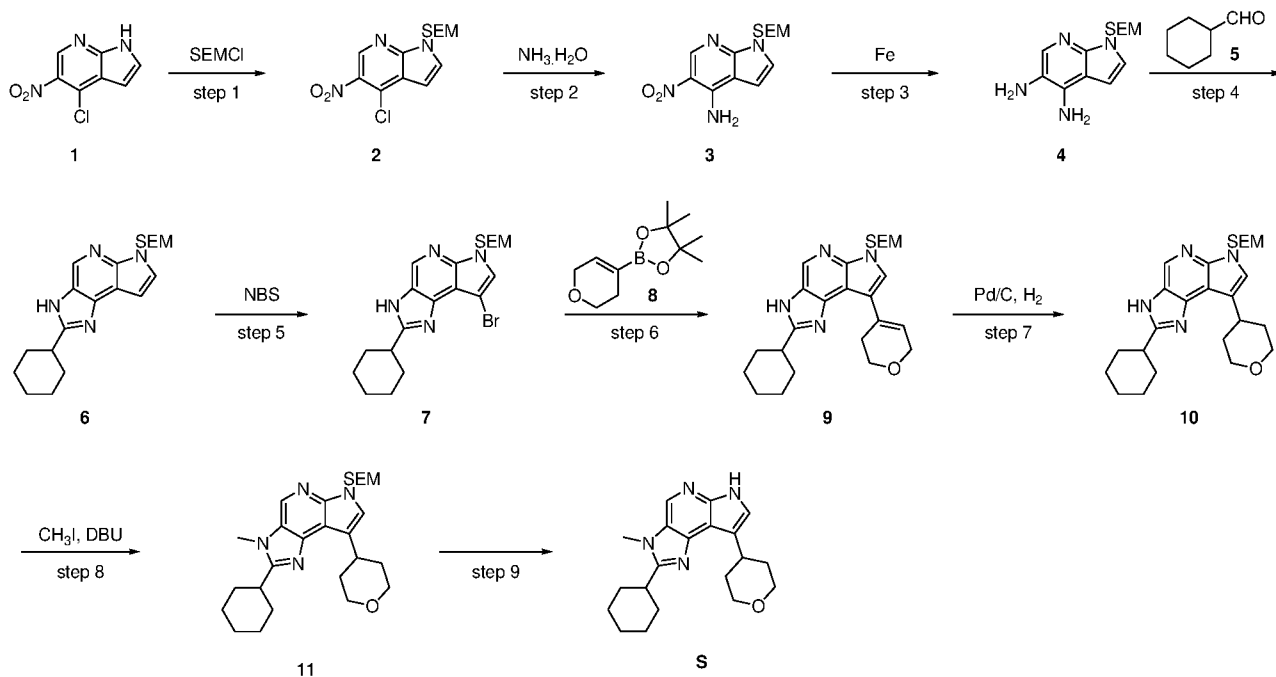
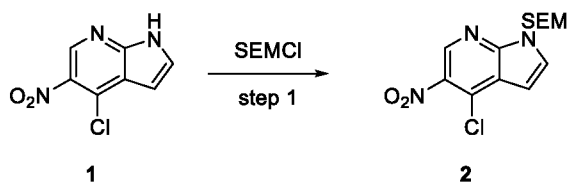
步骤 8:



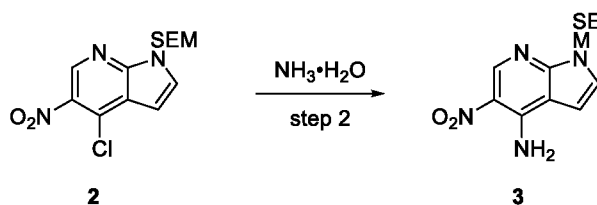
在 100 mL 单口瓶中加入 10 (45 mg, 0.0991 mmol), TFA (0.5mL), 和 DCM (2.5 mL), 室温反应 16 小时。浓缩得黄色油状物粗品(35 mg), 再加入 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (0.5 mL) 和 dioxane (3 mL), 70 °C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压液相制备得白色固体为目标产物 (5.0 mg, 收率: 20.8%)。LC-MS: 325 $[\text{M}+\text{H}]^+$, ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.52 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.08 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.45 – 1.41 (m, 3H), 1.31 (d, J = 3.2 Hz, 1H).

实施例 19 IRAK4 激酶抑制剂的制备

合成路线如下:

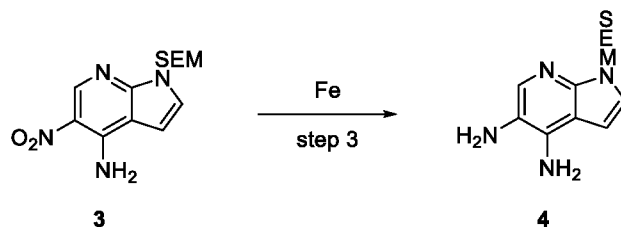
**步骤 1:**

在 500 mL 的三口瓶中, 将 1(5.08 g, 25.7 mmol)溶于 DMF (70 mL), 冰浴降温至 0 °C, 加入 NaH (1.64 g, 41.1 mmol), 室温搅拌 1 小时后加入 SEM-Cl (5.14 g, 3.08 mmol), 室温反应 16 h。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (100 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (100 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (5.38 g, 收率: 64%)。LC-MS: 328[M+H]⁺

步骤 2:

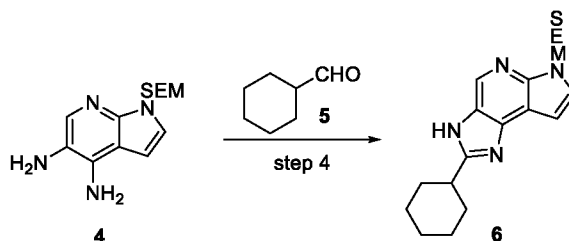
在 500 mL 单颈圆底烧瓶中加入 2 (5.38 g, 16.4 mmol), NH₃H₂O (40mL)和 Dioxane (40 mL), 80 °C下反应 18 小时。浓缩, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL × 3), 饱和食盐水洗涤 (100 mL × 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 过柱纯化(石油醚: 乙酸乙酯=10: 1)得黄色固体为目标产物 (4.48 g)。LC-MS: 309 [M+H]⁺

步骤 3:



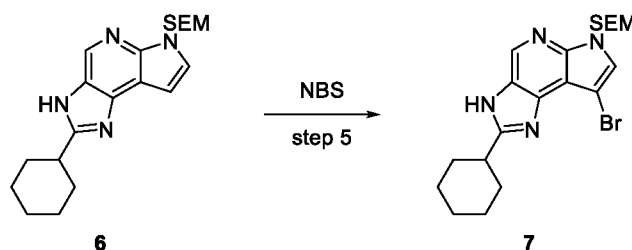
在 500 mL 的单口烧瓶中, 将 3 (4.48 g, 14.5 mmol), Fe (4.07 g, 72.7 mmol), 和 NH_4Cl (3.85 g, 72.7 mmol) 加入乙醇/水(60mL/20mL), 80 °C 下反应 16 小时。抽滤, 浓缩, 通过柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=50: 1) 得黄色固体为目标产物 3.4 g。LC-MS: 279 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 4:



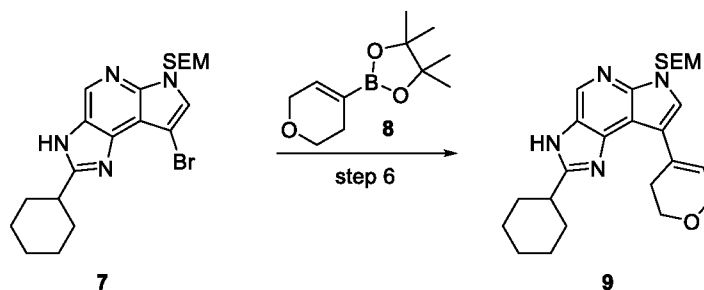
在 250 mL 单口瓶中, 加入 4 (3 g, 10.7 mmol), 5 (1.2 g, 10.7 mmol) 和 AcOH (1.94 g, 32.3 mmol), 甲醇 (50 mL), 室温反应 16 小时。浓缩, 加入冰水淬灭, 二氯甲烷萃取 (100 mL×4), 饱和食盐水洗涤 (100 mL×2), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=100: 1) 得白色固体为目标产物 (2.36 g, 收率: 70%)。LC-MS: 371 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 5:



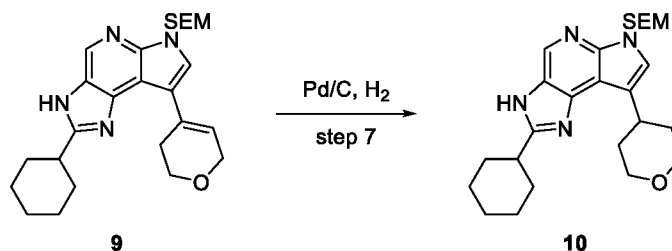
在 250 mL 单口瓶中加入 6 (2.36 g, 6.36 mmol), NBS (1.36 g, 7.64 mmol) 和 DMF (30 mL), 室温反应 16 小时。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (80 mL×3), 饱和食盐水洗涤 (80 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(二氯甲烷: 甲醇=80: 1) 得黄色油状物为目标产物 (2.7 g, 收率: 96%)。LC-MS: 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 6:



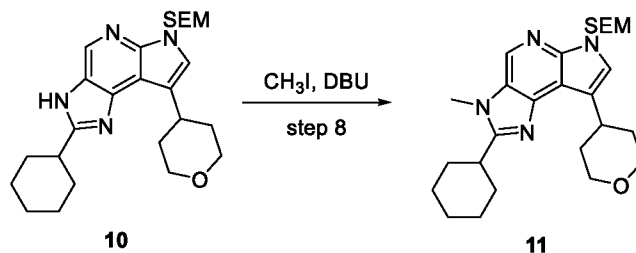
在 250 mL 单口瓶中加入 7 (3.6 g, 8.03 mmol), 8 (2.5 mg, 12.0 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (331 mg, 0.401 mmol), K_2CO_3 (3.3 g, 24.1 mmol) 和 dioxane (50 mL) 和 H_2O (10 mL), 在氮气保护下, 80°C 反应 16 小时。旋干, 通过柱层析纯化 (石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得黄色油状物为目标产物 (841 mg, 收率: 31%)。LC-MS: 453 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 7:



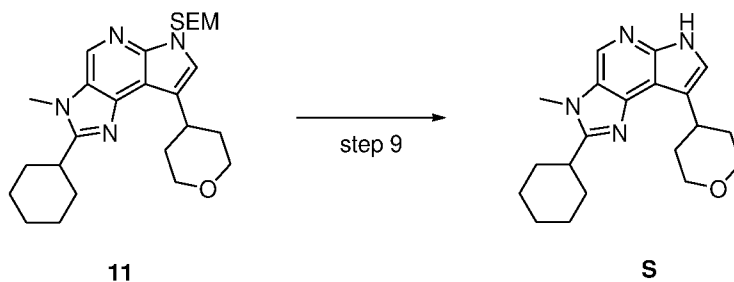
在 250 mL 单口瓶中加入 9 (841 mg, 1.86 mmol), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (400 mg), 和 THF (15 mL), 在氢气氛围下, 室温反应 16 小时。抽滤, 滤液浓缩, 得黄色油状物为目标产物 (723mg, 收率: 85.6%)。LC-MS: 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 8:



在 100 mL 三口瓶中, 将 10(150 mg, 0.330 mmol)溶于 DMF (2.5 mL), 冰浴降温至 0°C , 加入 NaH (19.8 mg, 0.495 mmol), 室温搅拌 30 min 后加入 CH_3I (51.6 mg, 0.363 mmol), 室温反应 1 h。加入冰水淬灭, 乙酸乙酯萃取 (50 mL $\times$ 3), 饱和食盐水洗涤 (50 mL $\times$ 3), 无水硫酸钠干燥, 旋干, 通过柱层析纯化(石油醚: 乙酸乙酯=1: 1) 得白色固体为目标产物 (100 mg, 收率: 97%) LC-MS: 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

步骤 9:



在 100 mL 单口瓶中加入 11 (100 mg, 0.213 mmol), TFA (1 mL), 和 DCM (3 mL), 室温反应 16 小时。浓缩得黄色油状物粗品(90 mg), 再加入 $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ (1 mL) 和 dioxane (5mL), 70°C 反应 16 小时。浓缩, 通过高压相制备得白色固体为目标产物 (3.0 mg)。LC-MS: 469 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.03 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (d, $J = 4.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.34 (s,

1H), 3.19 (s, 1H), 2.09 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.99 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.89 – 1.81 (m, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.51 – 1.33 (m, 4H).

实施例 20 IRAK4 激酶抑制剂的酶学实验

实验材料：IRAK4 重组人蛋白酶购自 Carna (Cat # 09-145)。ATP 购自 Sigma (Cat # A7699-5G), Compound 26 购自 Merck Millipore (Cat # 531237), HTRF KinEASE -STK S1 试剂盒 购自 Cisbio (Cat # 62ST1PEC)。

实验方法：使用 HTRF 测定试剂盒可以检测 STK1 的磷酸化。实验反应在 384 孔板(Greiner, Cat # 784075) 中进行，总反应体系为 20 μ l。反应体系主要包括 1 $\times$ 激酶缓冲液，1M $MgCl_2$, 1M DTT, 0.4 μ M STK1 和 80 μ M ATP。将实施例 1 制备的目标产物用 DMSO 连续稀释 10 个浓度点，转移 100nl 至实验测定板。在加入 6 nM IRAK4 后实验反应开始，37 $^{\circ}C$ 反应 90 分后，加入检测试剂终止反应 (0.25X STK Antibody-Cryptate, 25 nM Streptavidin-XL665)。室温放置 60 分钟后，在 Spark 10M 或 envision 读板机上读取 FRET 信号。(HTRF 665/615=665nm 的信号值/615nm 的信号值)。

数据分析：将 665/615 信号比值转换为百分抑制率。

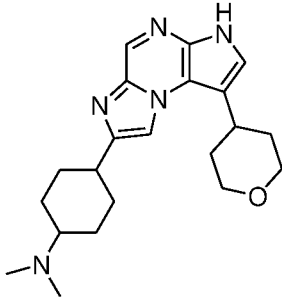
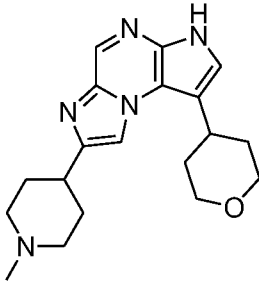
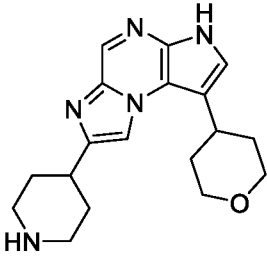
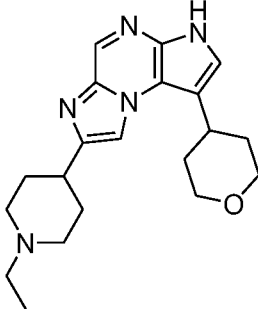
抑制率% = (max-sample)/(max-min)*100。

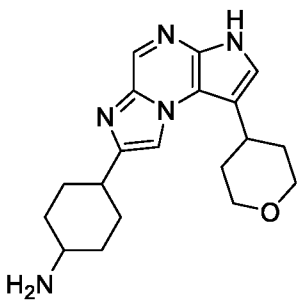
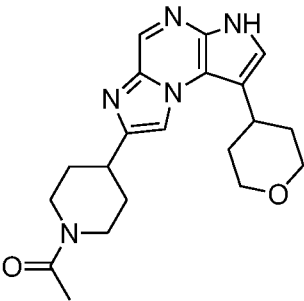
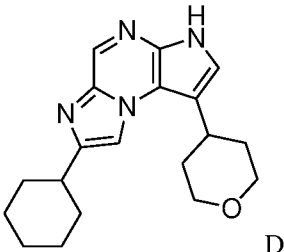
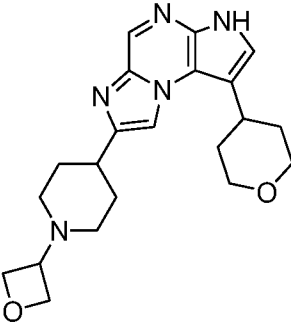
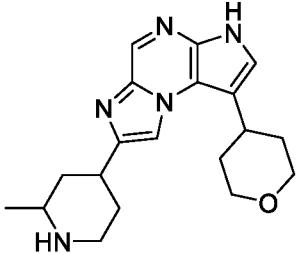
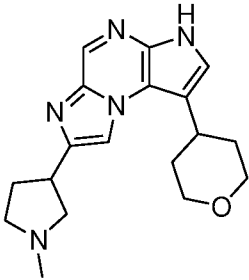
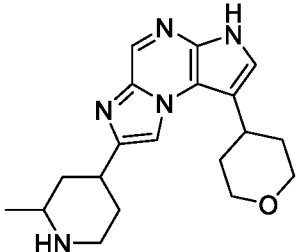
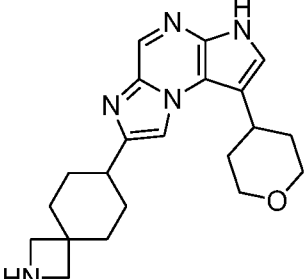
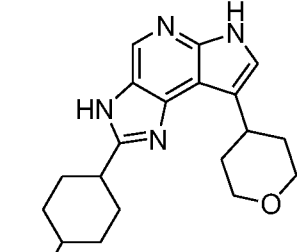
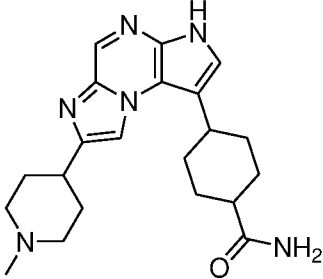
“min”表示没有酶的对照孔 665/615 信号值的比率，“max”表示 DMSO 对照孔的 665/615 信号值的比率。通过 excel 加载项中的 XLFit 计算出化合物的 IC₅₀ 值。

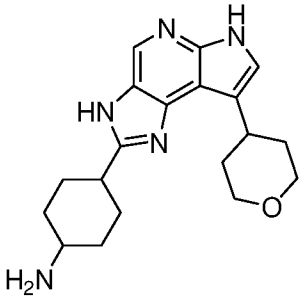
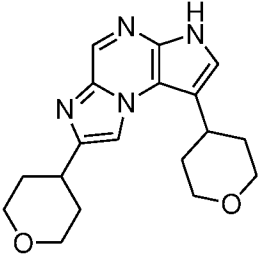
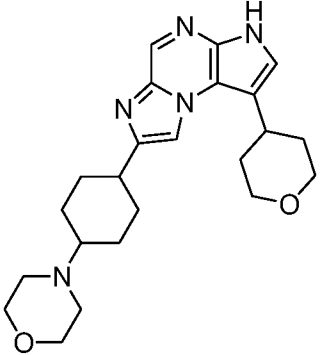
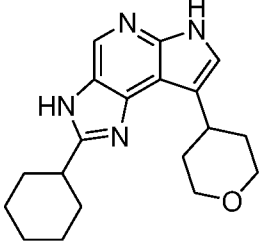
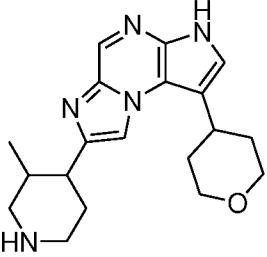
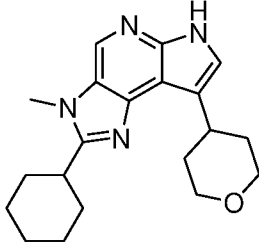
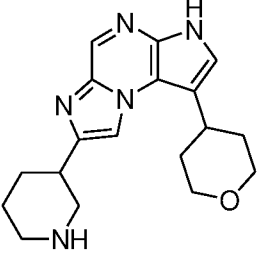
方程式： $Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + (\text{IC}_{50}/X)^{\text{HillSlope}})$

结果：根据以上实验方法，测得的化合物的 IC₅₀ 如下：

表 1 各个化合物的 IC₅₀ 值

Compound	Relative IC ₅₀ (nM)	Compound	Relative IC ₅₀ (nM)
 A	IC ₅₀ < 100	 J	100 < IC ₅₀ < 1000
 B	IC ₅₀ < 100	 K	100 < IC ₅₀ < 1000

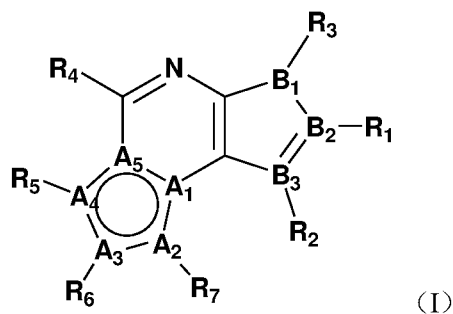
 C	IC ₅₀ < 100	 L	IC ₅₀ > 1000
 D	IC ₅₀ < 100	 M	IC ₅₀ > 1000
 E-1	100 < IC ₅₀ < 1,000	 N	100 < IC ₅₀ < 1000
 E-2	100 < IC ₅₀ < 1,000	 O	IC ₅₀ < 100
 F-1	IC ₅₀ < 100	 P	IC ₅₀ > 1000

 F-2	IC ₅₀ < 100	 Q	100 < IC ₅₀ < 1000
 G	100 < IC ₅₀ < 1000	 R	100 < IC ₅₀ < 1000
 H	IC ₅₀ < 100	 S	100 < IC ₅₀ < 1000
 I	IC ₅₀ < 100		

最后应说明的是：以上各实施例仅用以说明本发明的技术方案，而非对其限制；尽管参照前述各实施例对本发明进行了详细的说明，本领域的普通技术人员应当理解：其依然可以对前述各实施例所记载的技术方案进行修改，或者对其中部分或者全部技术特征进行等同替换；而这些修改或者替换，并不使相应技术方案的本质脱离本发明各实施例技术方案的范围。

权 利 要 求 书

1. 一种通式为I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物：



(I)

其中，A₁、A₃、A₄、A₅独立的选自C或N，A₂选自C、N、O或S，当A₂、A₃、A₄中任意一个为N，且所述N连接双键时，与其对应的R₇、R₆、R₅不存在；

B₁、B₂、B₃独立的选自C或N，当B₂、B₃为N时，与其对应的R₁和R₂不存在；

R₁、R₃、R₄独立的选自-H、-D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CO(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CON(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、-SC₀₋₁₀烷基、-SO(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-COO(C₀₋₁₀烷基)、-OCO(C₀₋₁₀烷基)、-CON(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-CO(C₀₋₁₀烷基)、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基、-N杂环烷基、-S杂环烷基、-N杂环芳香基、-O杂环芳香基或-S杂环芳香基；

R₂选自-H、-D、卤素、-CN、-CF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、C₃₋₈环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈桥环烷基、C₅₋₁₀螺环烷基、C₇₋₁₀稠环烷基，所述基团中的H可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N烷基、-O烷基、-S烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N烷基-CO-烷基、-N烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基；

R₅选自-H、-D、卤素、-CN、-CF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、C₃₋₈环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈桥环烷基、C₅₋₁₀螺环烷基、C₇₋₁₀稠环烷基，所述基团中的H可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N烷基、-O烷基、-S烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N烷基-CO-烷基、-N烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基；

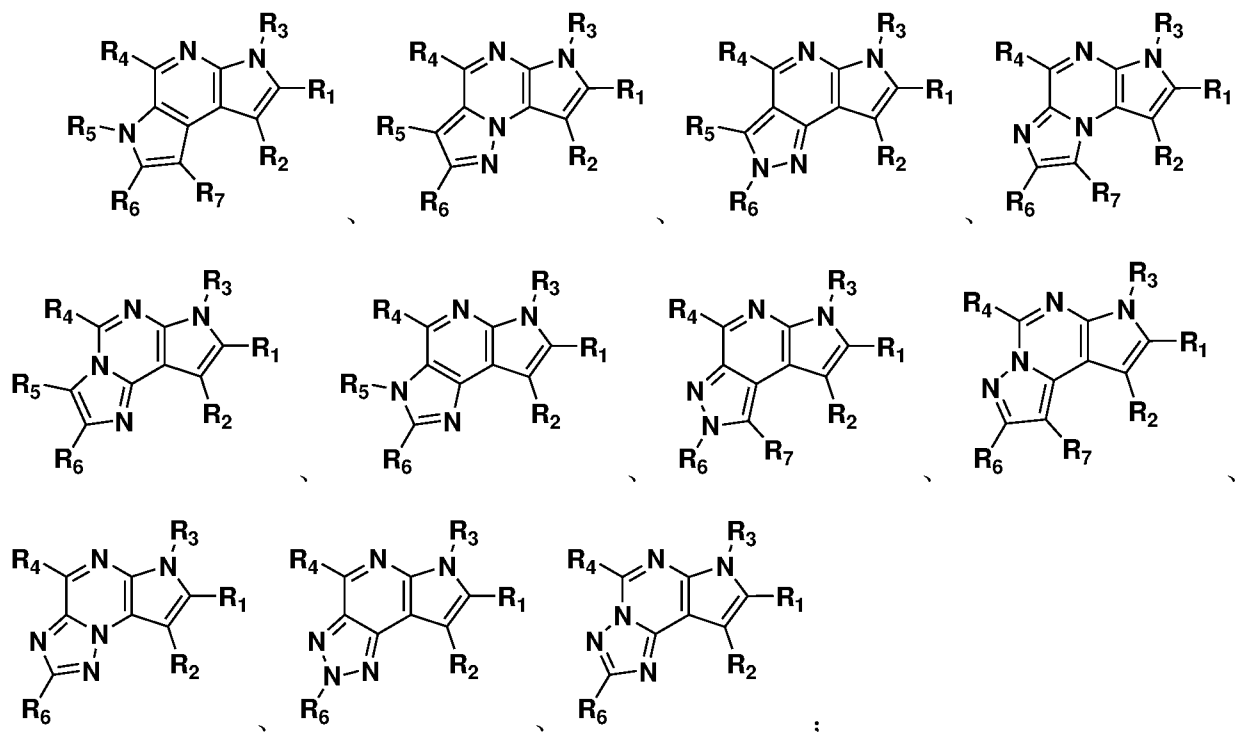
R₆选自-H、-D、卤素、-CN、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、C₃₋₈环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈桥环烷基、C₅₋₁₀螺环烷基、C₇₋₁₀稠环烷基，所述基团中的H可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、-N烷基、-O烷基、-S烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON烷基、-CO-烷基、-OCO-烷基、-N-烷基-CON-烷基、-N烷基-CO-烷基、-N烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基；

R₇选自-H、-D、-OH、卤素、-CN、-NO₂、-CF₃、-OCF₃、=O、C₁₋₅直链/支链烷基、-N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CO(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)CON(C₀₋₁₀烷基)、-N(C₀₋₁₀烷基)SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-OC₀₋₁₀烷基、-SC₀₋₁₀烷基、-SO(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂(C₀₋₁₀烷基)、-SO₂N(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-COO(C₀₋₁₀烷基)、-OCO(C₀₋₁₀烷基)、-CON(C₀₋₁₀烷基)(C₀₋₁₀烷基)、-CO(C₀₋₁₀烷基)、C₃₋₆环烷基、-O杂环烷基、-N杂环烷基、-S杂环烷基、-N杂环芳香基、-O杂环芳香基或-S杂环芳香基。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其特征在于, A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 中至少有一个为 N, 如有一个为 N, 有两个为 N, 有三个为 N; B_1 为 N, B_2 、 B_3 为 C。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其特征在于, A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_5 为 C, A_4 为 N; 或, A_3 、 A_4 、 A_5 为 C, A_1 、 A_2 为 N; 或, A_2 、 A_3 、 A_5 为 C, A_1 、 A_4 为 N; 或, A_1 、 A_3 、 A_5 为 C, A_2 、 A_4 为 N; 或, A_1 、 A_2 、 A_5 为 C, A_3 、 A_4 为 N; 或, A_1 、 A_4 、 A_5 为 C, A_2 、 A_3 为 N; 或, A_1 、 A_3 、 A_4 为 C, A_2 、 A_5 为 N; 或, A_1 、 A_2 、 A_3 为 C, A_4 、 A_5 为 N; 或, A_3 、 A_5 为 C, A_1 、 A_2 、 A_4 为 N; 或, A_1 、 A_5 为 C, A_2 、 A_3 、 A_4 为 N; 或, A_1 、 A_3 为 C, A_2 、 A_4 、 A_5 为 N;

所述化合物选自如下结构式:



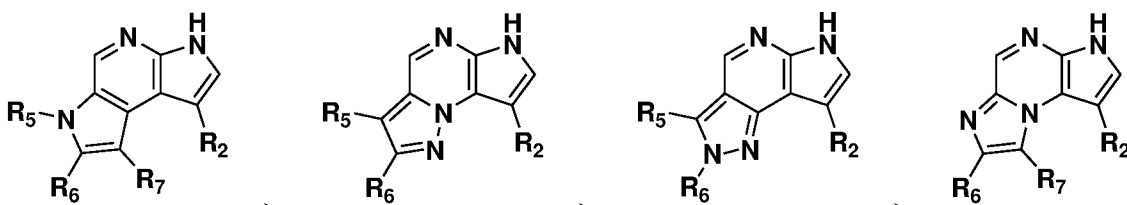
其中, R_1 选自 -H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-O 杂环烷基、-N 杂环烷基;

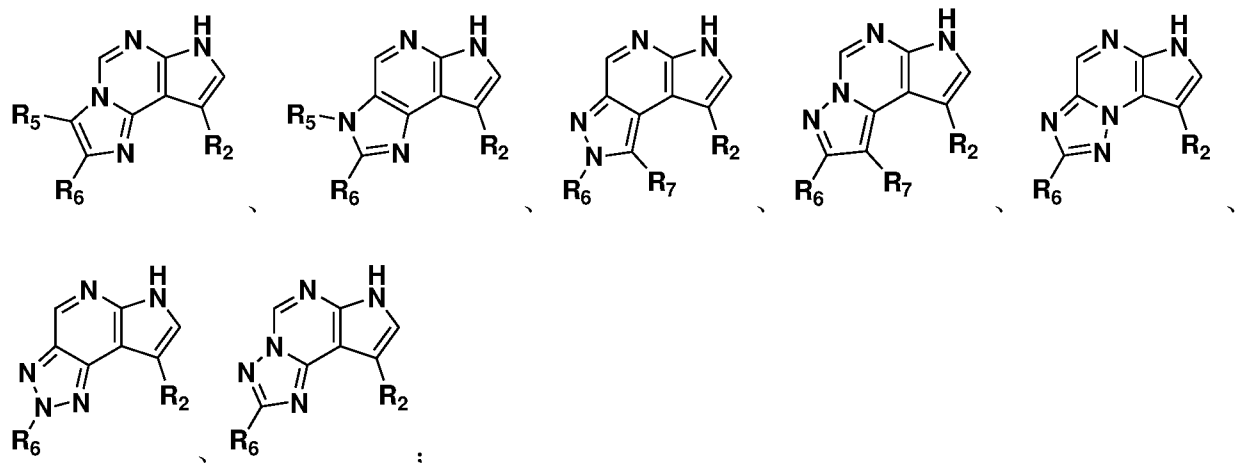
R_3 选自 -H、-D、-CN、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、C₃₋₆ 环烷基、-O 杂环烷基;

R_4 选自 -H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、-O 杂环烷基、-N 杂环烷基。

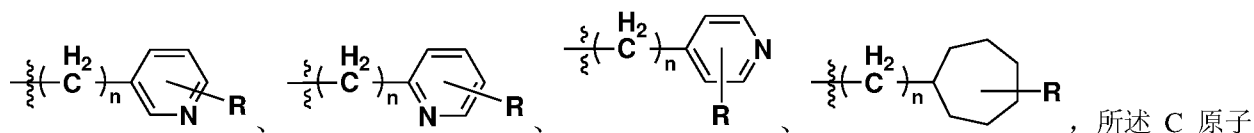
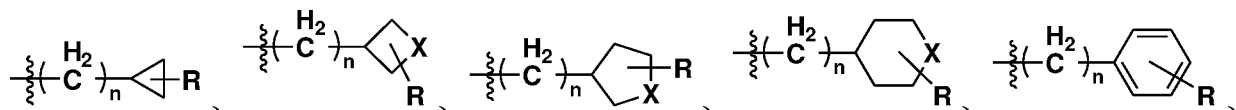
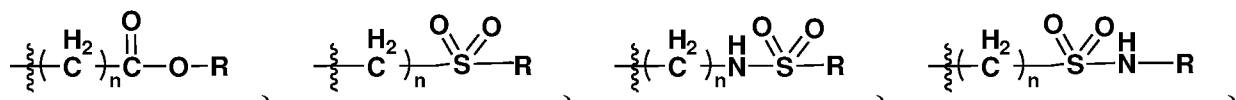
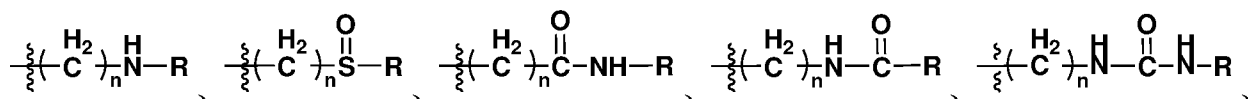
4. 根据权利要求 3 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物, 其特征在于, R_1 、 R_3 、 R_4 独立的选自 -H;

所述化合物结构式如下:





其中, R₂、R₅独立的选自 C₁₋₅ 直链/支链烷基、 $\text{--}\left(\text{CH}_2\right)_n\text{X--R}$ 、 $\text{--}\left(\text{CH}_2\right)_n\text{R}$ 、 $\text{--}\left(\text{CH}_2\right)_n\text{C(=O)R}$ 、



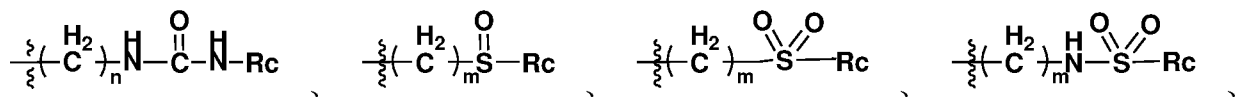
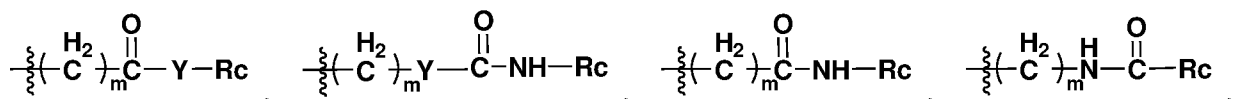
上的 H 可被以下基团取代: -OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂;

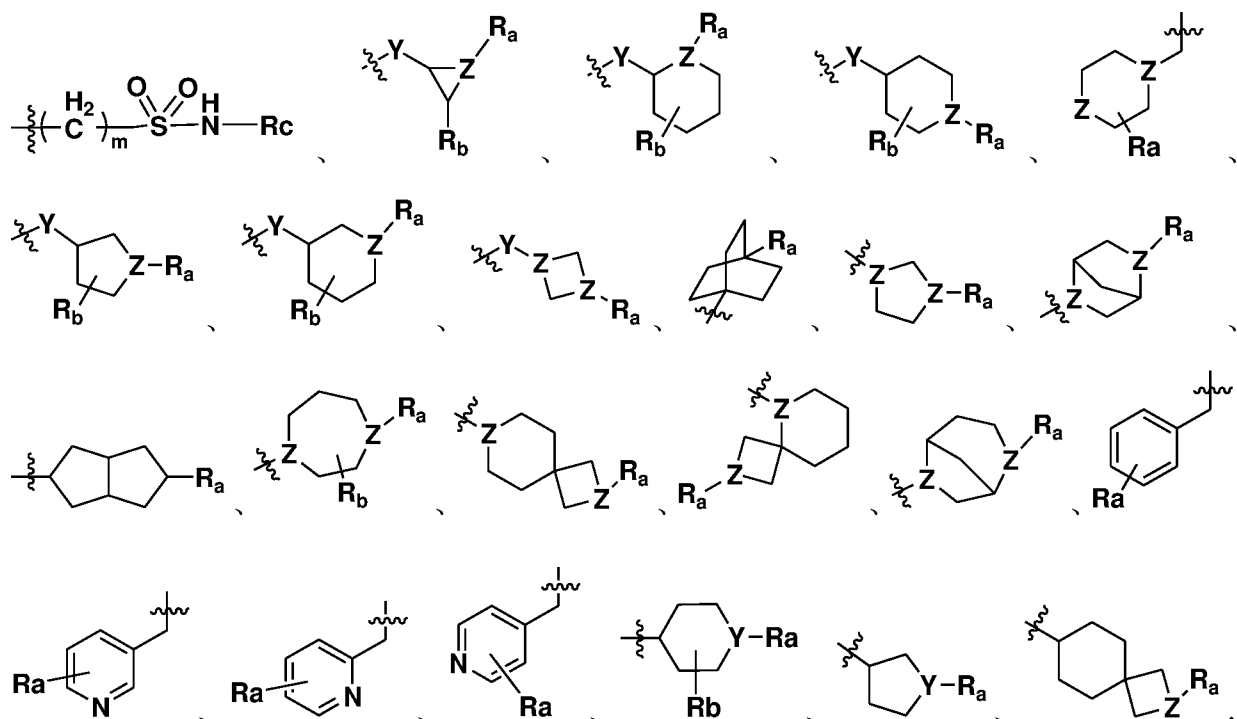
其中, n 为 0-5 之间的整数, 如 0、1、2、3、4、5;

X 选自 C、N、O 或 S,

R 选自 -H、-OH、=O、-CN、卤素、-CF₃、-CON(C₀₋₅ 烷基)(C₀₋₅ 烷基)、C₁₋₅ 直链/支链烷基、C₁₋₅ 不饱和烷基、-OC₀₋₅ 烷基、-NHC₀₋₅ 烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳香基;

R₆ 选自 -H、-CF₃、-CHF₂、-CH₂F、-CH₂CF₃、-CN、C₁₋₅ 直链/支链烷基、 $\text{--}\left(\text{CH}_2\right)_m\text{Y--Rc}$ 、





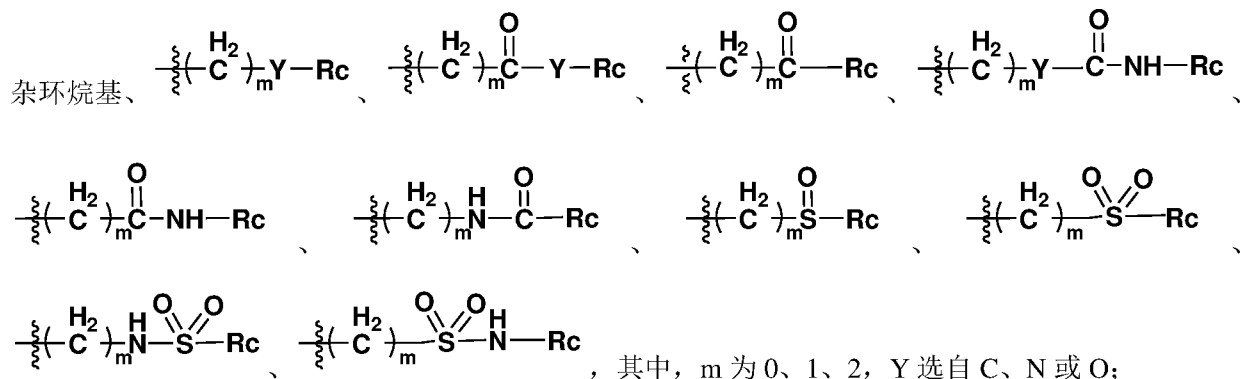
所述 C 原子上的 H 可被以下基团取代：-OH、-NH₂、-CF₃、卤素、-CN、-NO₂；

其中，m 为 0-5 之间的整数，如 0、1、2、3、4、5；

Y 选自 C、N、O 或 S；

Z 选自 C 或 N；

Ra 选自-H、-D、-OH、-CN、卤素、-NH₂、-N(C₀₋₅ 烷基)(C₀₋₅ 烷基)、C₁₋₅ 直链/支链烷基、环烷基、



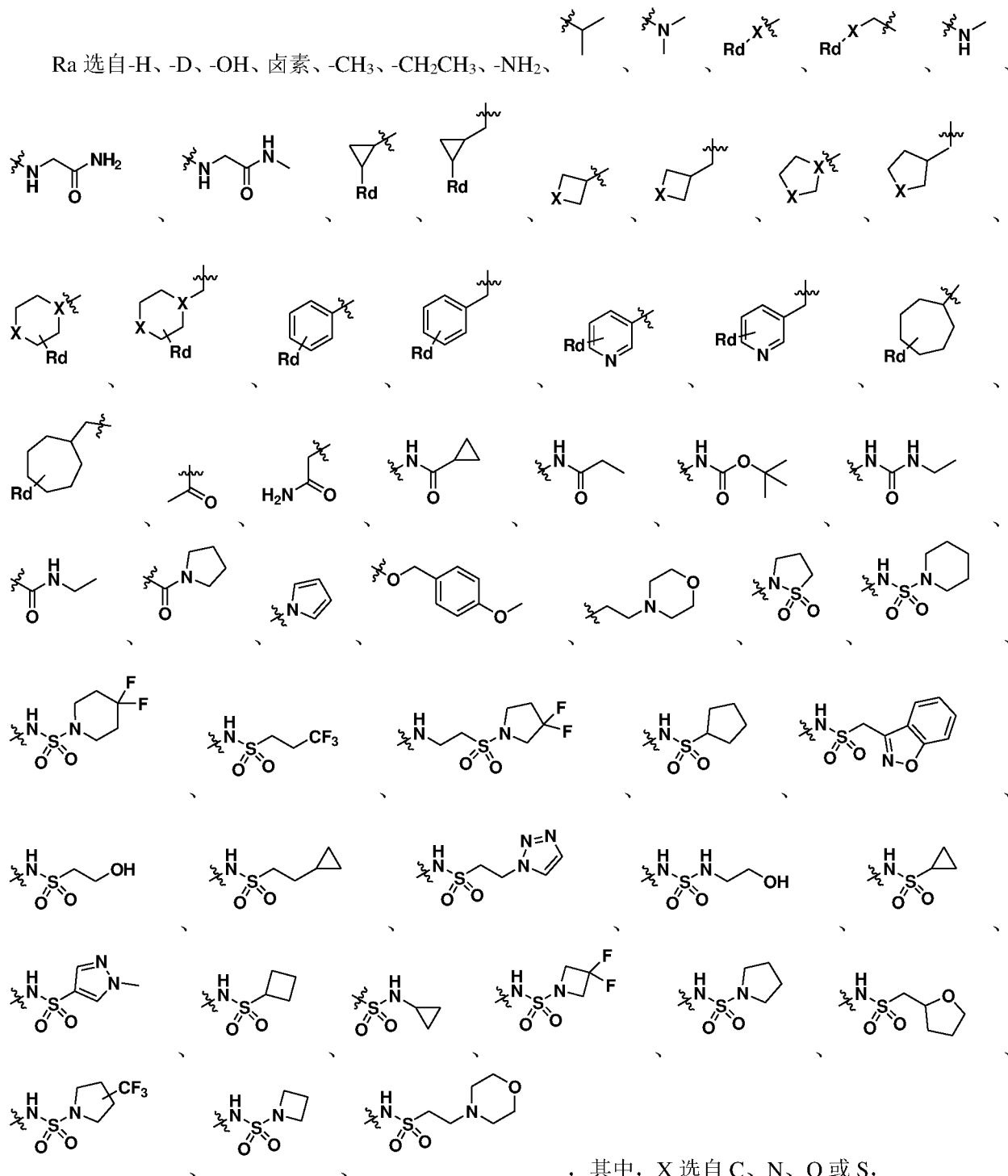
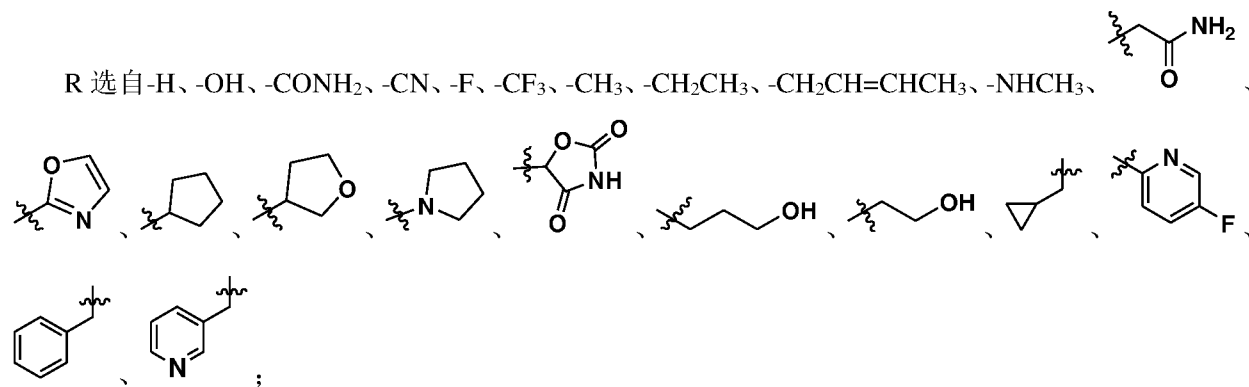
杂环烷基、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Y-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=O)-Y-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=O)-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-Y-C(=O)-NH-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-C(=O)-NH-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N-C(=O)-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-S(=O)-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-S(=O)-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-N-S(=O)-Rc}$ 、 $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-S(=O)-NH-Rc}$ ，其中，m 为 0、1、2，Y 选自 C、N 或 O；

Rb 选自-H、-OH、-CN、卤素、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基；

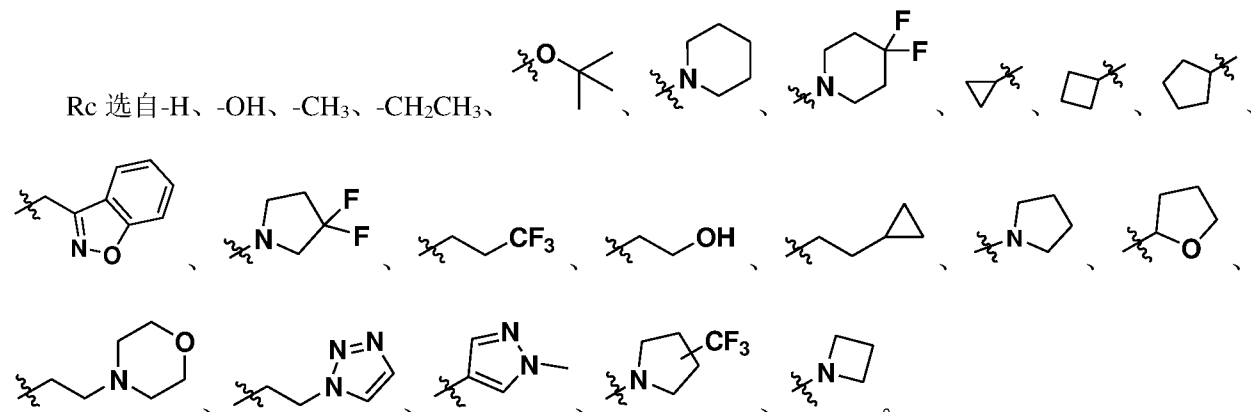
Rc 选自-H、-OH、-CN、卤素、-CF₃、C₁₋₅ 直链/支链烷基、C₁₋₅ 不饱和烷基、-OC₀₋₅ 烷基、-NHC₀₋₅ 烷基、环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳香基，所述 C 原子上的 H 可被以下基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-NO₂；

R₇ 选自-H、-D、-OH、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO₂、-CF₃、-NH₂、C₁₋₅ 直链/支链烷基、C₃₋₆ 环烷基、-O 杂环烷基、-N 杂环烷基。

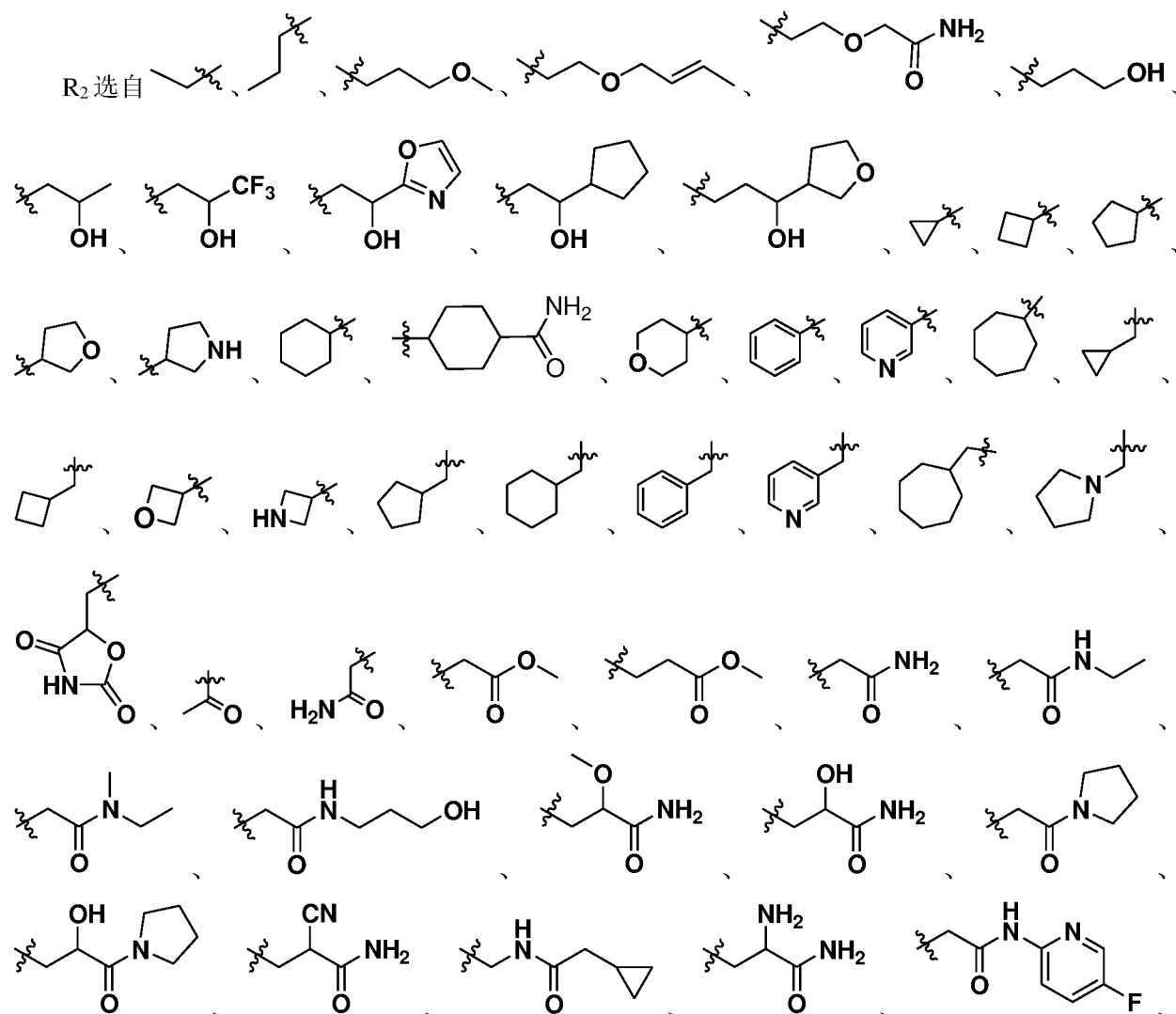
5. 根据权利要求 4 所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，

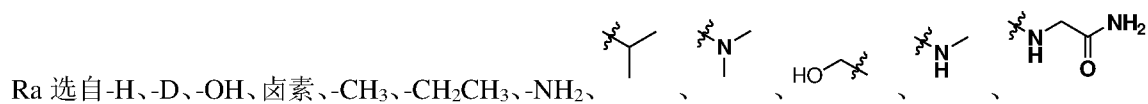
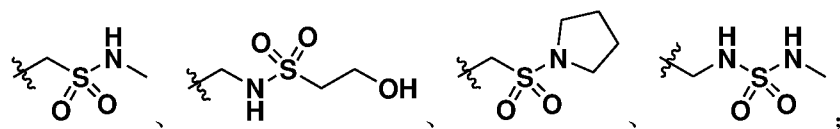
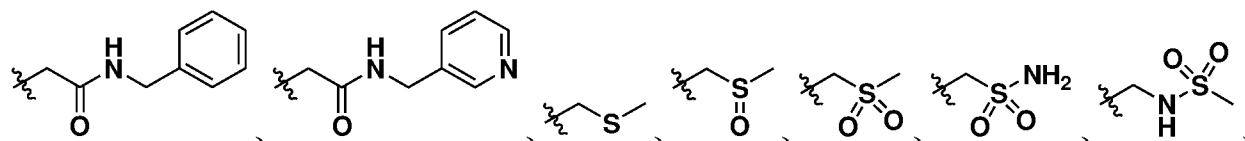
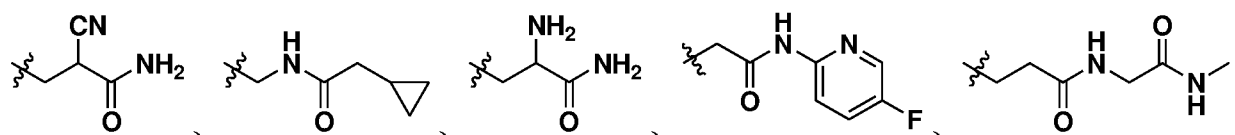
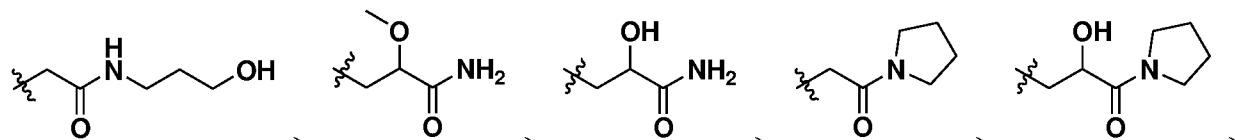
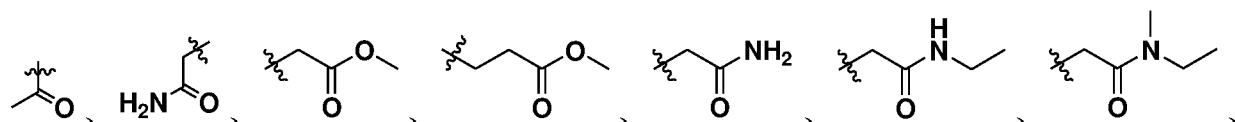
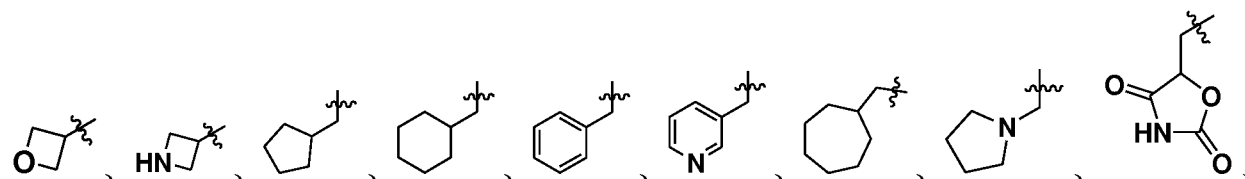
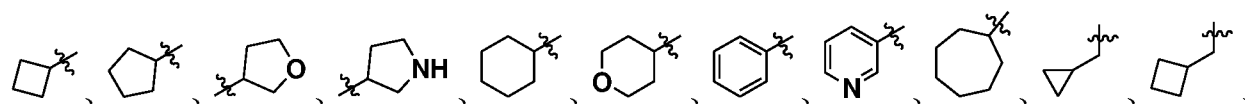
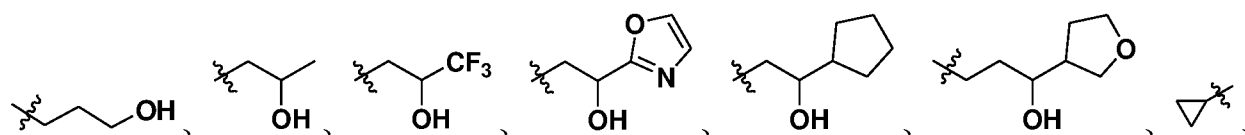
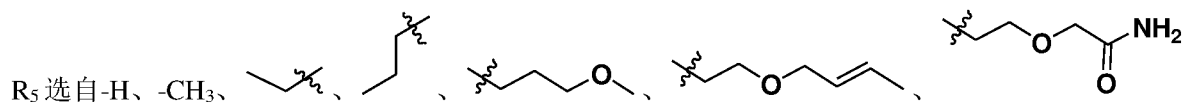
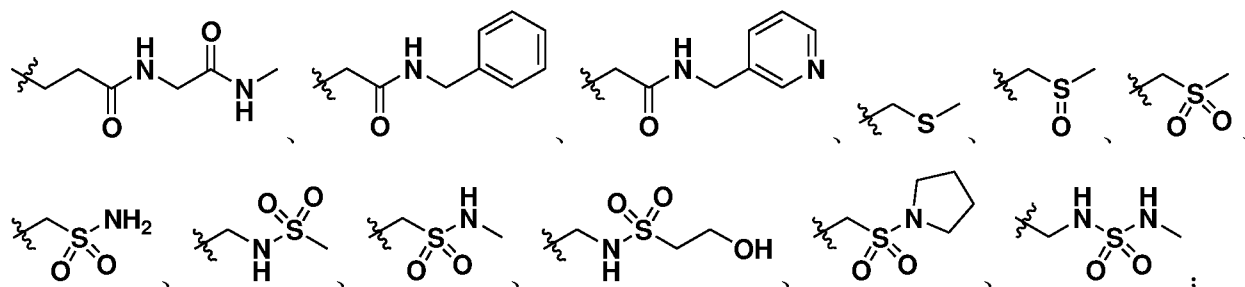


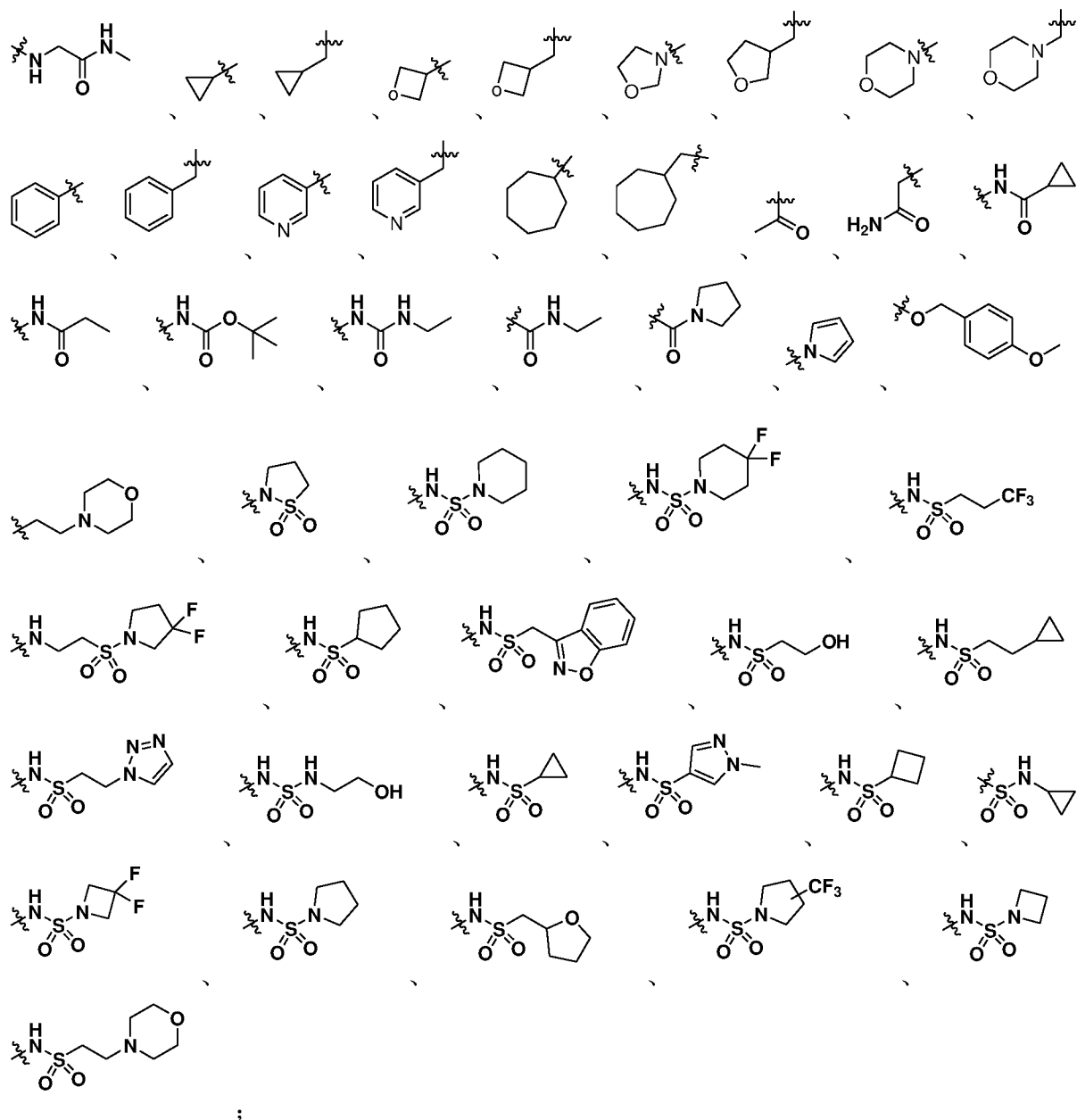
Rd 选自-H、-D、卤素、C₁₋₅直链/支链烷基、C₃₋₈环烷基、杂环烷基、苯基、杂环芳基、C₄₋₈桥环烷基、C₅₋₁₀螺环烷基、C₇₋₁₀稠环烷基，所述基团中的H可被以下一个或两个以上基团取代：-OH、-NH₂、卤素、-CN、-CF₃、-OCF₃、-N烷基、-O烷基、-S烷基、-SO-烷基、-SO₂-烷基、-COO-烷基、-CON烷基、-CO-烷基、-N烷基-CO-烷基、-N烷基-SO₂-烷基、取代或非取代芳基、取代或非取代环烷基；



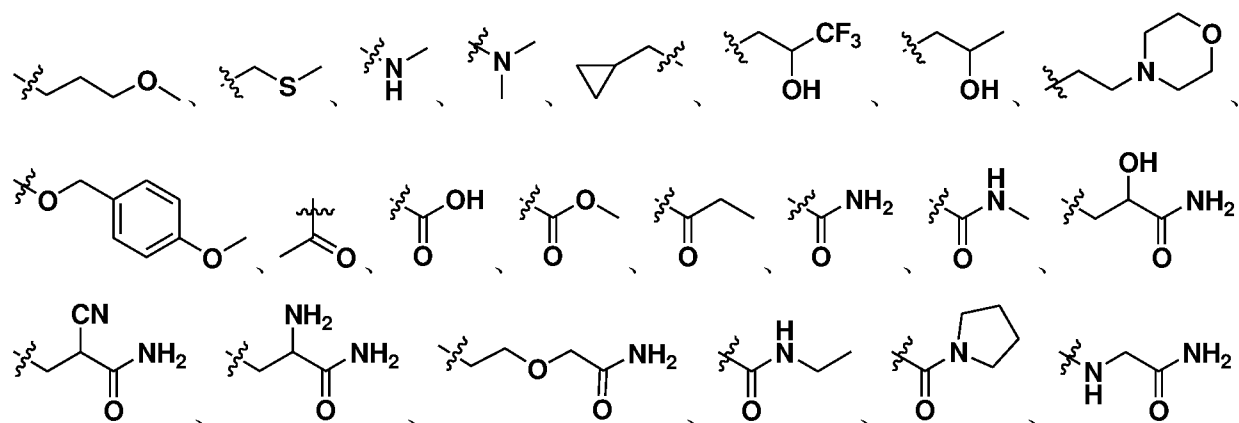
6. 根据权利要求5所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，

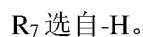




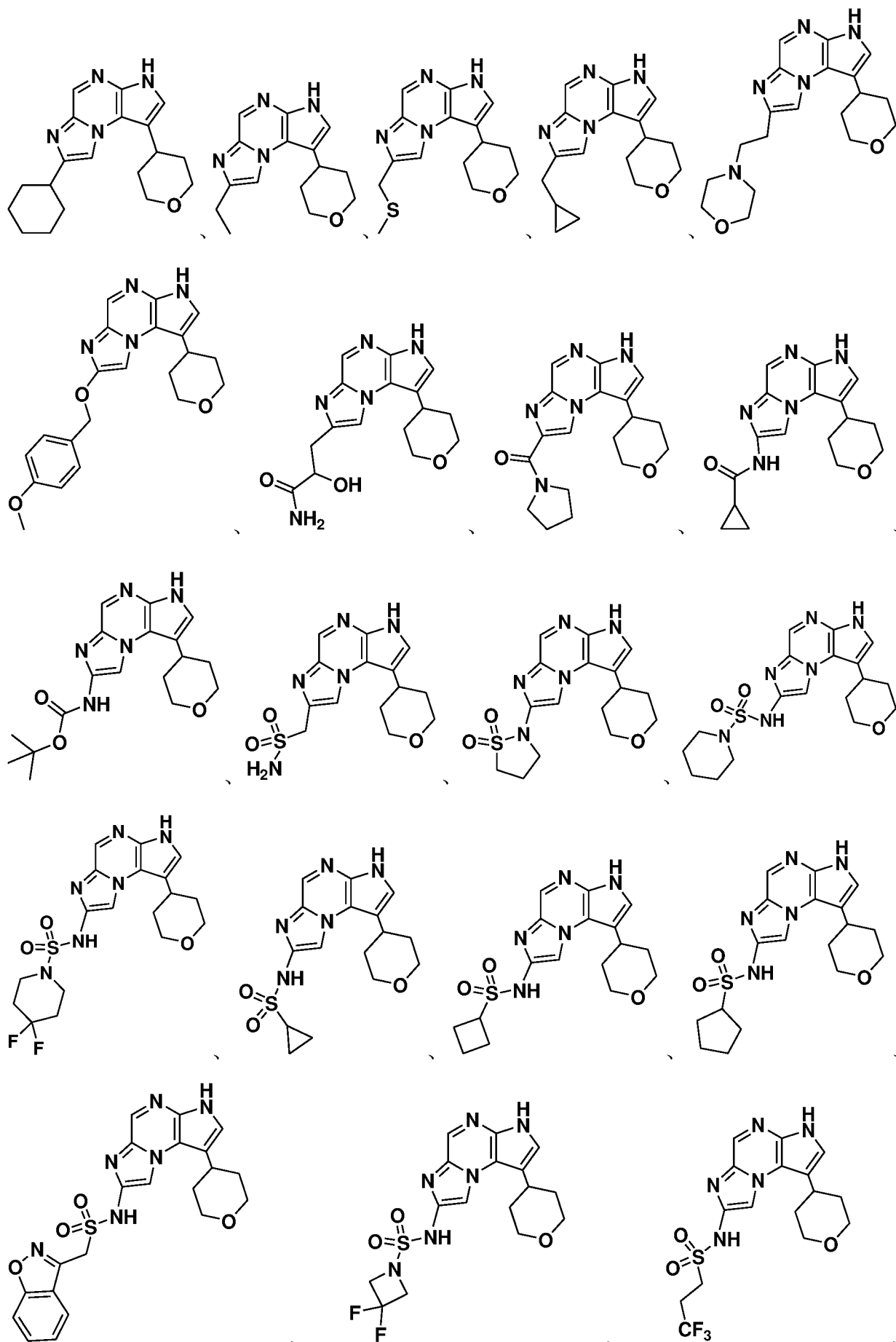


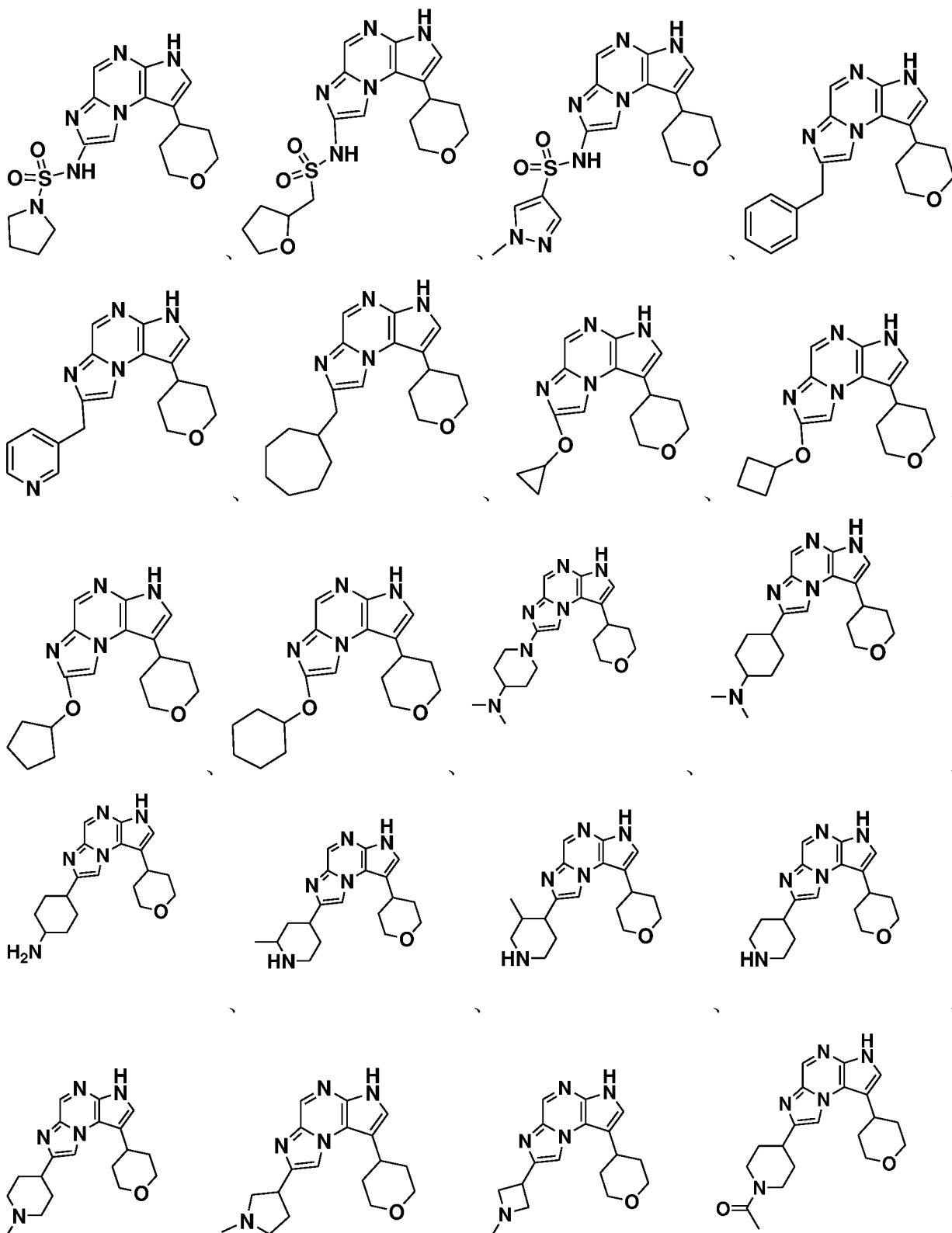
R_6 选自 $-H$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CN$ 、、、、、

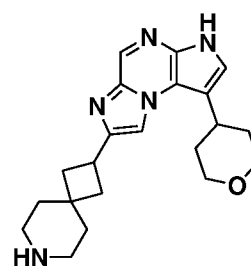
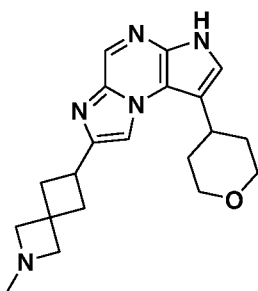
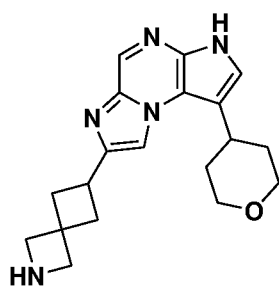
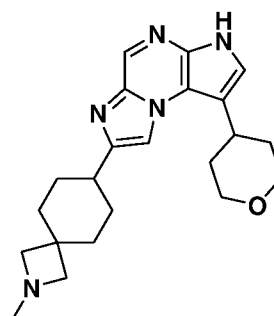
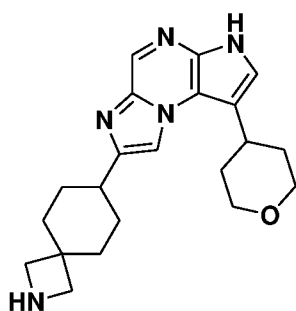
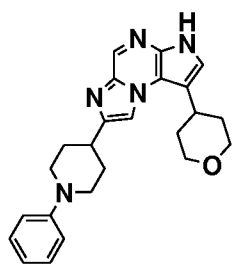
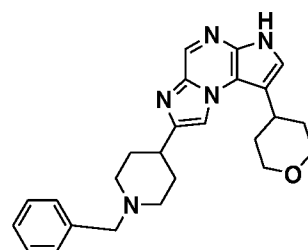
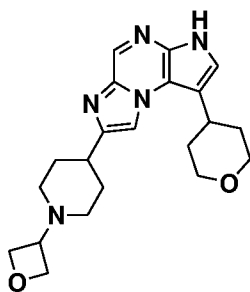
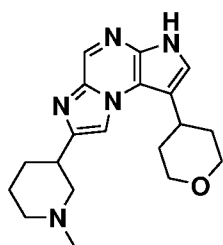
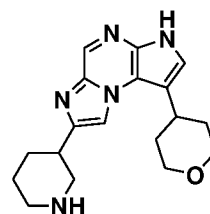
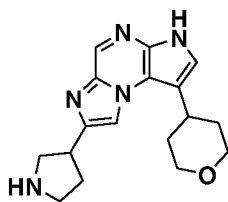
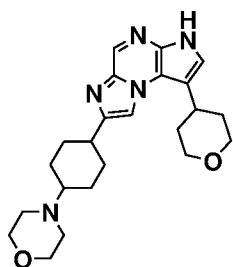


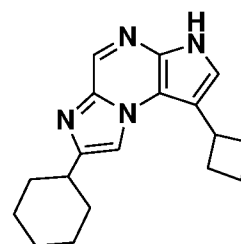
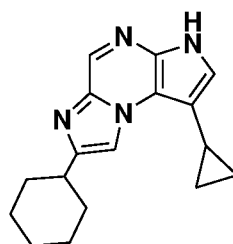
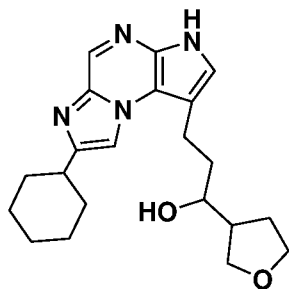
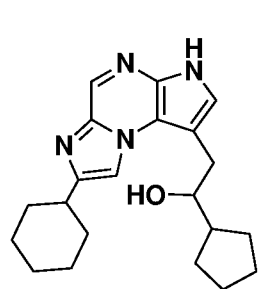
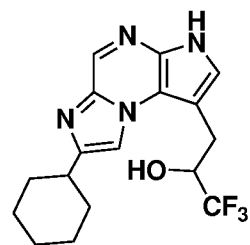
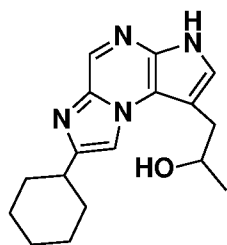
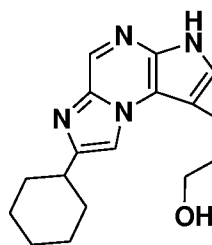
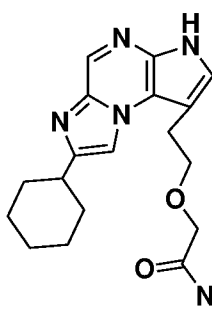
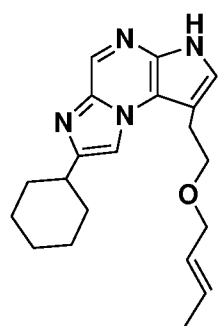
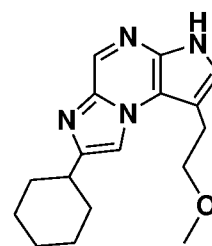
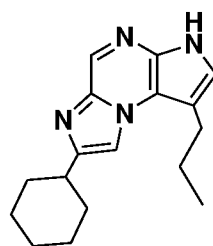
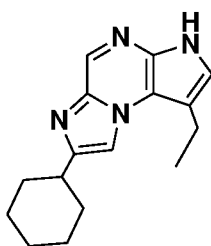
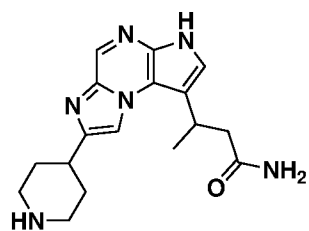
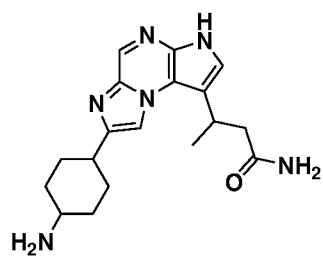
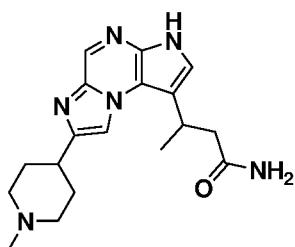
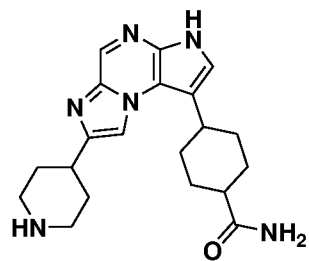
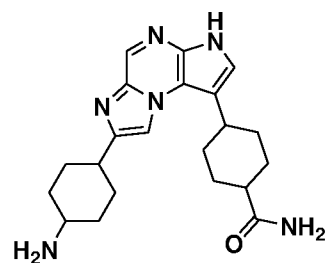
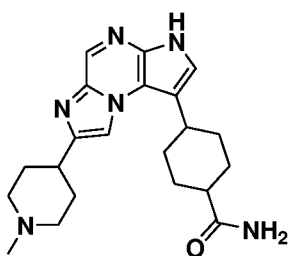
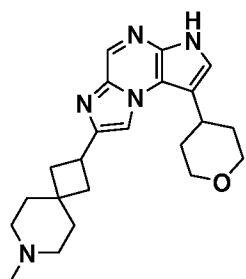


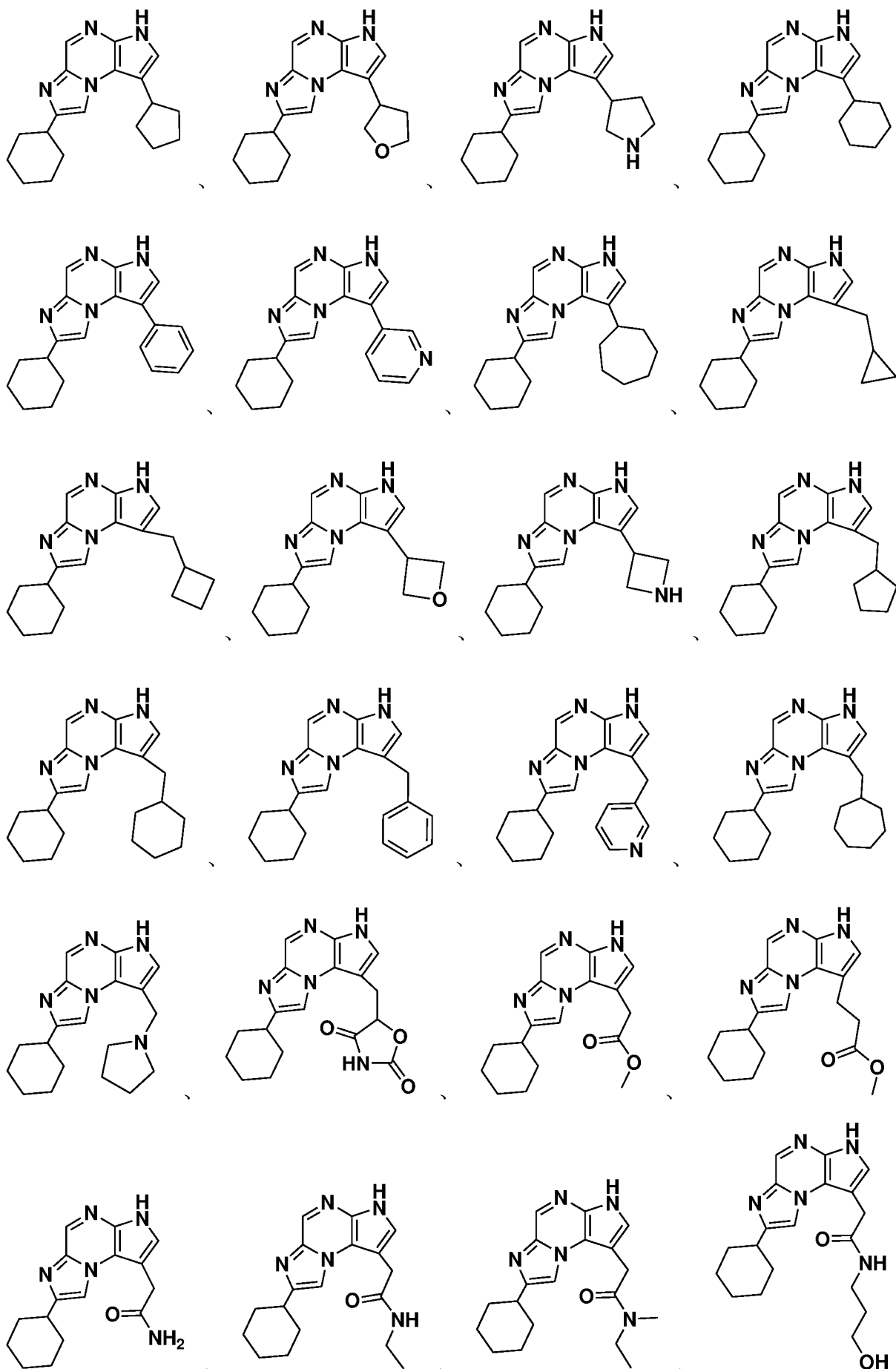
96

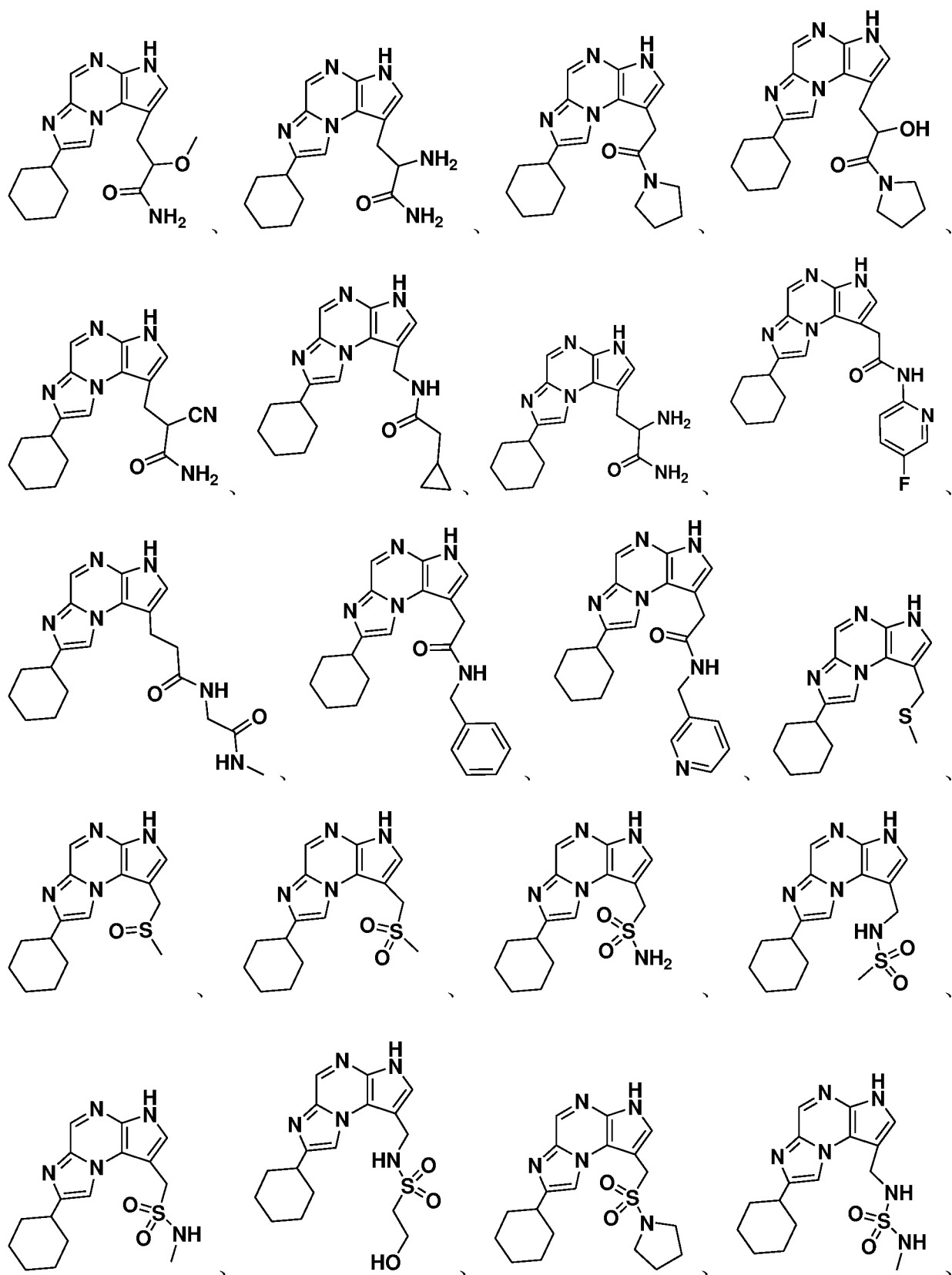


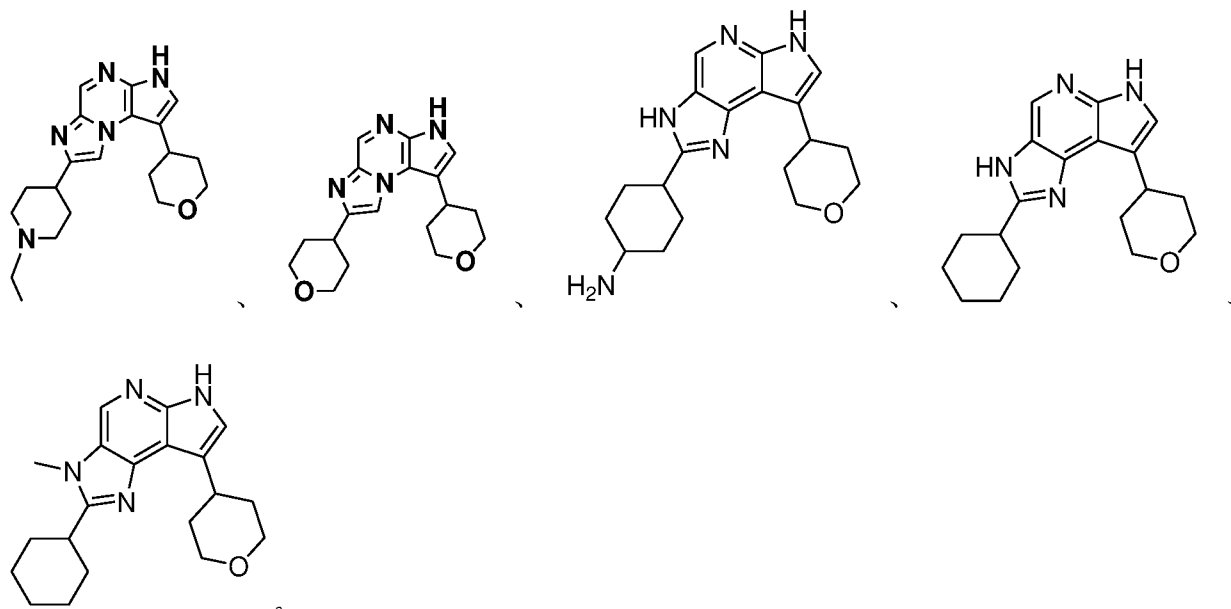




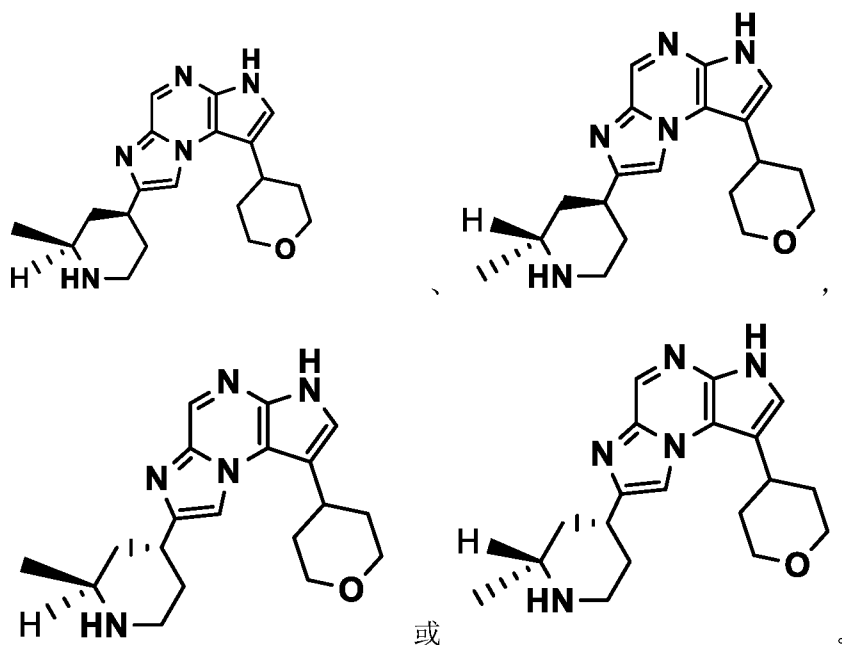








8、根据权利要求6所述的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物，其特征在于，所述化合物的立体异构体具体结构式如下：



9. 一种药物组合物，所述药物组合物包含通式I的化合物或其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物，还包括药剂学上可接受的辅料。

10. 一种权利要求1所述的通式I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物在制备治疗与白细胞介素-1受体相关激酶-4 (IRAK4) 相关的疾病的药物中的应用，所述的与 IRAK4 相关的疾病选自：自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症。

11. 根据权利要求9所述的应用，其特征在于，权利要求1所述的通式I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物可单独使用，或与其它种类的药物制剂和/或治疗方法联合使用，优选的，所述其他种类的药物制剂选自 TLRs 激动剂和抑制剂。

12. 一种权利要求 1 所述的通式为I的化合物及其药学上可接受的盐、立体异构体、酯、前药、溶剂化物和氘代化合物在制备预防和/或治疗自身免疫性疾病、炎症性疾病、癌症、异种免疫性疾病、血栓栓塞、动脉粥样硬化、心肌梗死、代谢综合症药物中的应用。

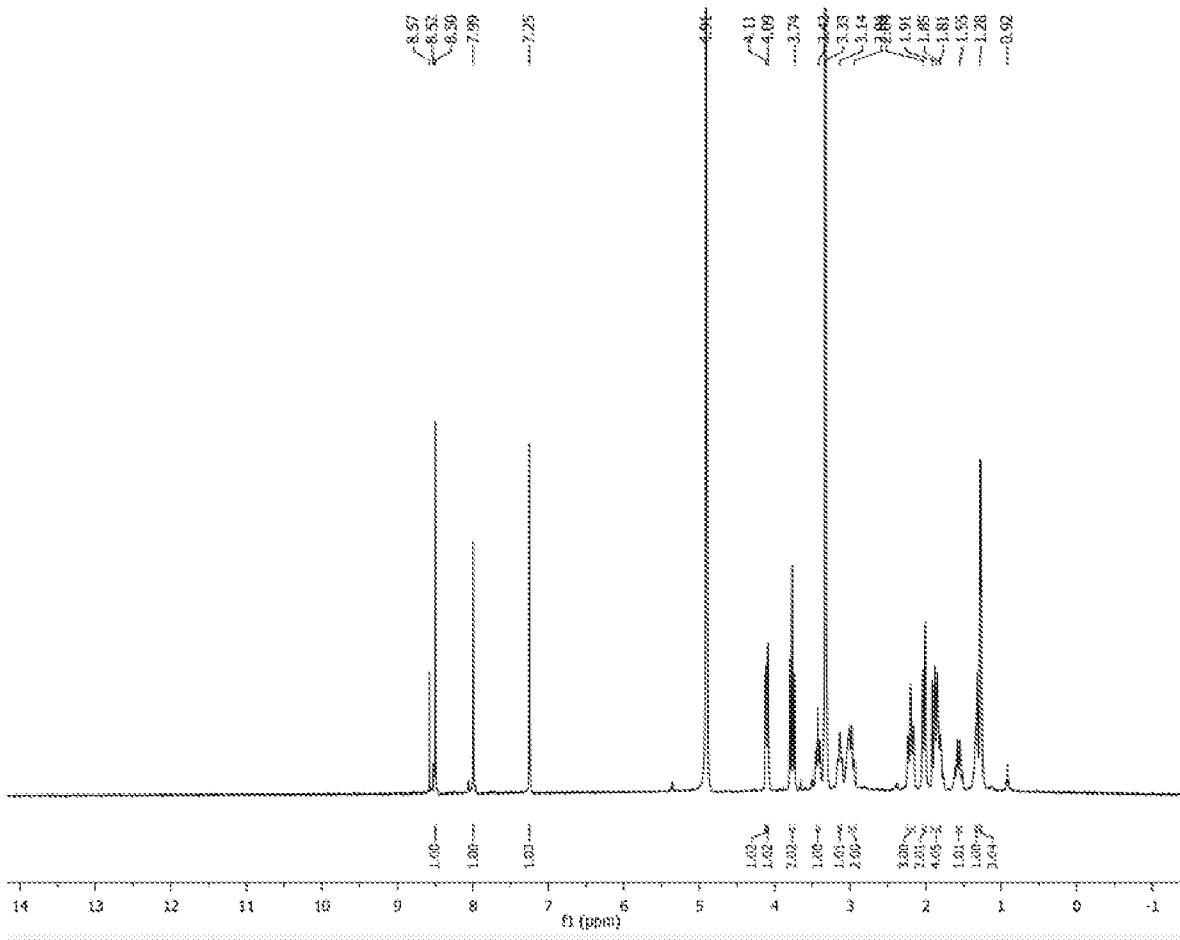


图 1

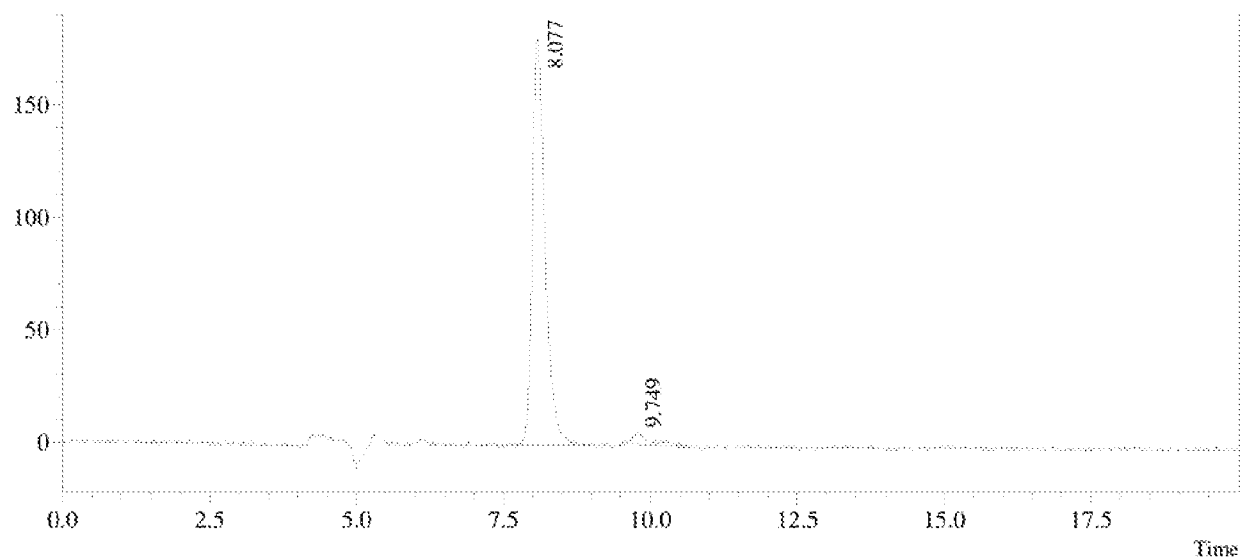


图 2

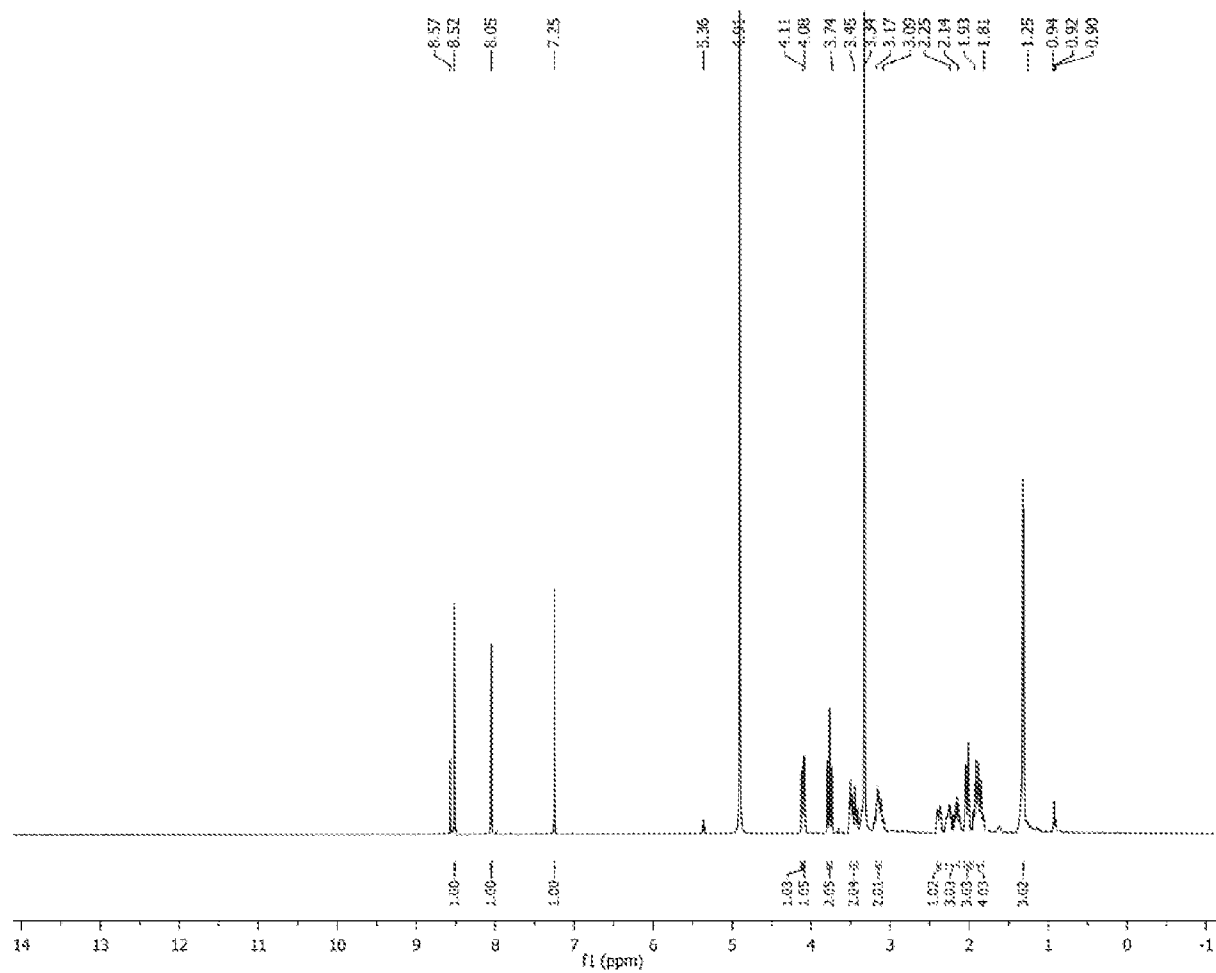


图 3

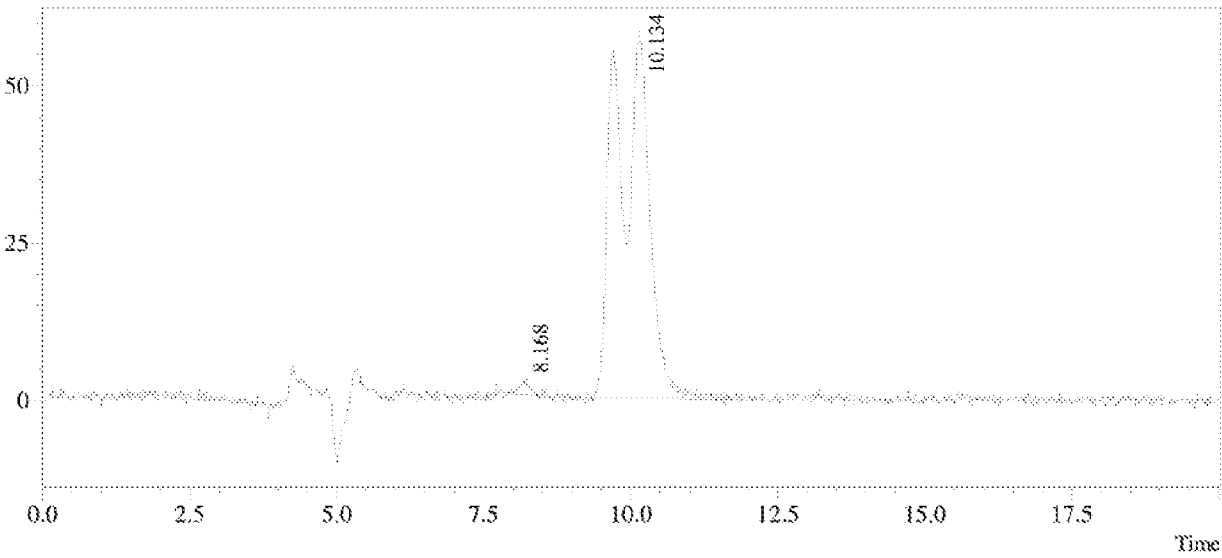


图 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/103930

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/14(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; 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)

CNPAT, CNTXT, WPI, CNKI, REGISTRY, MARPAT: 咪唑 3w 吡咯, 哌嗪, 激酶抑制, 癌症, 炎症, imidazo+, pyrazine, pyrrolo, IRAK4, kinase inhibition, tumor, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STN. "REGISTRY COPYRIGHT" ACS on STN, 14 April 2017 (2017-04-14), pp. 1-16	1-6
X	EPPS, Stacy Van et al. "Design and synthesis of tricyclic cores for kinase inhibition" <i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 23, 05 December 2012 (2012-12-05), page 693 left-hand column paragraph 1, pages 694-696	1-6
X	KULAGOWSKI, Janusz et al. "Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 55,, 16 May 2012 (2012-05-16), page 5901 abstract, pages 5905-5906	1-6
X	CN 102712640 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 03 October 2012 (2012-10-03) description, paragraphs [067]-[0078] and [0754]-[1591]	1-6, 9-12
Y	CN 102712640 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 03 October 2012 (2012-10-03) description, paragraphs [067]-[0078] and [0754]-[1591]	7-8
Y	CN 102711476 A (ABBOTT LABORATORIES) 03 October 2012 (2012-10-03) description, paragraphs [0004]-[0020]	7-8



Further documents are listed in the continuation of Box C.



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

13 October 2020

Date of mailing of the international search report

27 October 2020

Name and mailing address of the ISA/CN

China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/103930**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 102118968 A (ABBOTT LABORATORIES) 06 July 2011 (2011-07-06) see entire document	1-12
A	CN 109311882 A (BCI PHARMA) 05 February 2019 (2019-02-05) see entire document	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/103930

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	102712640	A	03 October 2012	US	8461328	B2	11 June 2013
				EP	2523957	A1	21 November 2012
				AR	079984	A1	07 March 2012
				BR	112012017269	A2	03 May 2016
				KR	20140015162	A	06 February 2014
				WO	2011086053	A1	21 July 2011
				TW	201129565	A	01 September 2011
				US	2011201593	A1	18 August 2011
				RU	2012132278	A	20 February 2014
				CA	2781578	A1	21 July 2011
				MX	2012008049	A	01 August 2012
				JP	2013517220	A	16 May 2013
CN	102711476	A	03 October 2012	KR	20140015151	A	06 February 2014
				RU	2015144809	A	11 January 2019
				CA	2991896	A1	09 June 2011
				JP	5985557	B2	06 September 2016
				BR	112012013349	B1	22 October 2019
				US	RE47221	E	05 February 2019
				RU	2012127306	A	10 January 2014
				DK	2506716	T3	04 September 2017
				TW	I600656	B	01 October 2017
				AU	2010326108	B2	24 December 2015
				EP	3266786	A1	10 January 2018
				IL	220054	A	31 October 2016
				TW	201546074	A	16 December 2015
				IL	261778	D0	31 October 2018
				RU	2711869	C2	22 January 2020
				ZA	201203999	B	27 January 2016
				SI	2506716	T1	30 October 2017
				US	8426411	B2	23 April 2013
				AU	2020201390	A1	12 March 2020
				KR	20170118230	A	24 October 2017
				PT	2506716	T	24 August 2017
				PE	20121336	A1	03 November 2012
				RU	2015144809	A3	11 January 2019
				US	2016222020	A1	04 August 2016
				PH	12016501009	A1	18 October 2017
				WO	2011068881	A1	09 June 2011
				ME	02800	B	20 January 2018
				IL	253516	A	31 October 2018
				RU	2570416	C9	25 November 2019
				HU	S2000008	I1	30 March 2020
				EP	2506716	A1	10 October 2012
				CR	20120348	A	04 October 2012
				JP	5607174	B2	15 October 2014
				IL	253516	D0	28 September 2017
				TW	I500620	B	21 September 2015
				HR	P20171175	T1	06 October 2017
				KR	20180101626	A	12 September 2018
				JP	2015007094	A	15 January 2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/103930

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				AU	2016201825	A1	14 April 2016
				MX	2012006311	A	12 September 2012
				BR	112012013349	A2	15 September 2015
				RS	56317	B1	29 December 2017
				CN	104370909	B	11 September 2018
				AR	079234	A1	04 January 2012
				CY	1119175	T1	14 February 2018
				ES	2637588	T3	13 October 2017
				HU	E033099	T2	28 November 2017
				AU	2010326108	C1	21 June 2018
				LT	2506716	T	25 August 2017
				JP	6298114	B2	20 March 2018
CN	102118968	A	06 July 2011	EP	2299821	A1	30 March 2011
				US	2018291029	A1	11 October 2018
				JP	2012505152	A	01 March 2012
				CR	20160007	A	15 March 2016
				US	9365579	B2	14 June 2016
				MX	2010013557	A	24 March 2011
				CA	2727032	A1	17 December 2009
				RU	2010153582	A	20 July 2012
				RU	2015105591	A	10 August 2015
				ES	2559403	T3	12 February 2016
				KR	101718384	B1	22 March 2017
				RU	2545023	C2	27 March 2015
				EC	SP10010657	A	28 February 2011
				WO	2009152133	A1	17 December 2009
				US	2015210708	A1	30 July 2015
				RU	2015105591	A3	10 October 2018
				PL	2299821	T3	31 May 2016
				JP	5748659	B2	15 July 2015
				TW	201434841	A	16 September 2014
				US	2009312338	A1	17 December 2009
				UA	106045	C2	25 July 2014
				CY	1117165	T1	05 April 2017
				SI	EP2299821	T1	31 March 2016
				US	2016326181	A1	10 November 2016
				EP	3031324	A2	15 June 2016
				CA	2727032	C	14 August 2018
				EP	2299821	B1	04 November 2015
				DK	2299821	T3	15 February 2016
				EP	3031324	A3	07 September 2016
				CO	6382083	A2	15 February 2012
				TW	201612182	A	01 April 2016
				CN	104592231	A	06 May 2015
				TW	I527819	B	01 April 2016
				TW	201002720	A	16 January 2010
				PE	20110223	A1	07 May 2011
				UY	31881	A	29 January 2010
				HU	E028347	T2	28 December 2016
				KR	20160148053	A	23 December 2016

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/103930

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
					DO	P2010000382	A	30 June 2018
					NO	20101688	A	09 March 2011
					AU	2009257602	B2	08 October 2015
					MY	161369	A	14 April 2017
					TW	I449703	B	21 August 2014
					CL	2010001426	A1	15 July 2011
					DO	P2013000055	A	30 April 2013
					RU	2545023	C9	20 June 2016
					AR	072086	A1	04 August 2010
					EP	2299821	A4	08 February 2012
					ZA	201008562	B	30 May 2012
					IL	262700	D0	31 December 2018
CN	109311882	A	05 February 2019		EA	201892460	A1	30 September 2019
					AU	2017260298	A1	13 December 2018
					SG	11201809674 Q	A	29 November 2018
					MX	2018013325	A	16 August 2019
					WO	2017191297	A1	09 November 2017
					ZA	201808014	B	26 February 2020
					JP	2019516688	A	20 June 2019
					BR	112018072468	A2	19 February 2019
					KR	20190003968	A	10 January 2019
					CA	3022896	A1	09 November 2017
					US	2019127379	A1	02 May 2019
					EP	3452477	A1	13 March 2019

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/103930

A. 主题的分类 C07D 471/14(2006.01)i; C07D 487/14(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61P 11/06(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类																				
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) 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)) CNPAT, CNTXT, WPI, CNKI, REGISTRY, MARPAT:咪唑 3w 吡咯, 哌嗪, 激酶抑制, 癌症, 炎症, imidazo+, pyrazine, pyr- rolo, IRAK4, kinase inhibition, tumor, 结构检索																				
C. 相关文件 <table border="1"> <thead> <tr> <th>类 型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>STN. "REGISTRY COPYRIGHT" ACS on STN, 2017年 4月 14日 (2017 - 04 - 14), 第1-16页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>EPPS, Stacy Van等. "Design and synthesis of tricyclic cores for kinase in- hibition" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第23卷, 2012年 12月 5日 (2012 - 12 - 05), 第693页左栏第1段, 694-696页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>KULAGOWSKI, Janusz等. "Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors" Journal of Medicinal Chemistry, 第55卷, 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16), 第5901页摘要, 5905-5906页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段</td> <td>1-6, 9-12</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段</td> <td>7-8</td> </tr> </tbody> </table>			类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	STN. "REGISTRY COPYRIGHT" ACS on STN, 2017年 4月 14日 (2017 - 04 - 14), 第1-16页	1-6	X	EPPS, Stacy Van等. "Design and synthesis of tricyclic cores for kinase in- hibition" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第23卷, 2012年 12月 5日 (2012 - 12 - 05), 第693页左栏第1段, 694-696页	1-6	X	KULAGOWSKI, Janusz等. "Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors" Journal of Medicinal Chemistry, 第55卷, 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16), 第5901页摘要, 5905-5906页	1-6	X	CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段	1-6, 9-12	Y	CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段	7-8
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																		
X	STN. "REGISTRY COPYRIGHT" ACS on STN, 2017年 4月 14日 (2017 - 04 - 14), 第1-16页	1-6																		
X	EPPS, Stacy Van等. "Design and synthesis of tricyclic cores for kinase in- hibition" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第23卷, 2012年 12月 5日 (2012 - 12 - 05), 第693页左栏第1段, 694-696页	1-6																		
X	KULAGOWSKI, Janusz等. "Identification of Imidazo-Pyrrolopyridines as Novel and Potent JAK1 Inhibitors" Journal of Medicinal Chemistry, 第55卷, 2012年 5月 16日 (2012 - 05 - 16), 第5901页摘要, 5905-5906页	1-6																		
X	CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段	1-6, 9-12																		
Y	CN 102712640 A (弗●哈弗曼-拉罗切有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书[067]-[0078], [0754]-[1591]段	7-8																		
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。																				
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的 公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体 说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解 发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是 新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并 且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发 明不具有创造性 "&" 同族专利的文件																				
国际检索实际完成的日期 2020年 10月 13日		国际检索报告邮寄日期 2020年 10月 27日																		
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 何奕秋 电话号码 86-(10)-53962317																		

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	CN 102711476 A (雅培制药有限公司) 2012年 10月 3日 (2012 - 10 - 03) 说明书第[0004]-[0020]段	7-8
A	CN 102118968 A (雅培制药有限公司) 2011年 7月 6日 (2011 - 07 - 06) 参见全文	1-12
A	CN 109311882 A (BCI制药公司) 2019年 2月 5日 (2019 - 02 - 05) 参见全文	1-12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/103930

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利		公布日 (年/月/日)	
CN	102712640	A	2012年 10月 3日	US	8461328	B2	2013年 6月 11日
				EP	2523957	A1	2012年 11月 21日
				AR	079984	A1	2012年 3月 7日
				BR	112012017269	A2	2016年 5月 3日
				KR	20140015162	A	2014年 2月 6日
				WO	2011086053	A1	2011年 7月 21日
				TW	201129565	A	2011年 9月 1日
				US	2011201593	A1	2011年 8月 18日
				RU	2012132278	A	2014年 2月 20日
				CA	2781578	A1	2011年 7月 21日
				MX	2012008049	A	2012年 8月 1日
				JP	2013517220	A	2013年 5月 16日
				CN	102711476	A	2012年 10月 3日
RU	2015144809	A	2019年 1月 11日				
CA	2991896	A1	2011年 6月 9日				
JP	5985557	B2	2016年 9月 6日				
BR	112012013349	B1	2019年 10月 22日				
US	RE47221	E	2019年 2月 5日				
RU	2012127306	A	2014年 1月 10日				
DK	2506716	T3	2017年 9月 4日				
TW	1600656	B	2017年 10月 1日				
AU	2010326108	B2	2015年 12月 24日				
EP	3266786	A1	2018年 1月 10日				
IL	220054	A	2016年 10月 31日				
TW	201546074	A	2015年 12月 16日				
IL	261778	D0	2018年 10月 31日				
RU	2711869	C2	2020年 1月 22日				
ZA	201203999	B	2016年 1月 27日				
SI	2506716	T1	2017年 10月 30日				
US	8426411	B2	2013年 4月 23日				
AU	2020201390	A1	2020年 3月 12日				
KR	20170118230	A	2017年 10月 24日				
PT	2506716	T	2017年 8月 24日				
PE	20121336	A1	2012年 11月 3日				
RU	2015144809	A3	2019年 1月 11日				
US	2016222020	A1	2016年 8月 4日				
PH	12016501009	A1	2017年 10月 18日				
WO	2011068881	A1	2011年 6月 9日				
ME	02800	B	2018年 1月 20日				
IL	253516	A	2018年 10月 31日				
RU	2570416	C9	2019年 11月 25日				
HU	S2000008	I1	2020年 3月 30日				
EP	2506716	A1	2012年 10月 10日				
CR	20120348	A	2012年 10月 4日				
JP	5607174	B2	2014年 10月 15日				
IL	253516	D0	2017年 9月 28日				
TW	I500620	B	2015年 9月 21日				
HR	P20171175	T1	2017年 10月 6日				
KR	20180101626	A	2018年 9月 12日				
JP	2015007094	A	2015年 1月 15日				

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/103930

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)
		AU 2016201825 A1	2016年 4月 14日
		MX 2012006311 A	2012年 9月 12日
		BR 112012013349 A2	2015年 9月 15日
		RS 56317 B1	2017年 12月 29日
		CN 104370909 B	2018年 9月 11日
		AR 079234 A1	2012年 1月 4日
		CY 1119175 T1	2018年 2月 14日
		ES 2637588 T3	2017年 10月 13日
		HU E033099 T2	2017年 11月 28日
		AU 2010326108 C1	2018年 6月 21日
		LT 2506716 T	2017年 8月 25日
		JP 6298114 B2	2018年 3月 20日
CN 102118968 A	2011年 7月 6日	EP 2299821 A1	2011年 3月 30日
		US 2018291029 A1	2018年 10月 11日
		JP 2012505152 A	2012年 3月 1日
		CR 20160007 A	2016年 3月 15日
		US 9365579 B2	2016年 6月 14日
		MX 2010013557 A	2011年 3月 24日
		CA 2727032 A1	2009年 12月 17日
		RU 2010153582 A	2012年 7月 20日
		RU 2015105591 A	2015年 8月 10日
		ES 2559403 T3	2016年 2月 12日
		KR 101718384 B1	2017年 3月 22日
		RU 2545023 C2	2015年 3月 27日
		EC SP10010657 A	2011年 2月 28日
		WO 2009152133 A1	2009年 12月 17日
		US 2015210708 A1	2015年 7月 30日
		RU 2015105591 A3	2018年 10月 10日
		PL 2299821 T3	2016年 5月 31日
		JP 5748659 B2	2015年 7月 15日
		TW 201434841 A	2014年 9月 16日
		US 2009312338 A1	2009年 12月 17日
		UA 106045 C2	2014年 7月 25日
		CY 1117165 T1	2017年 4月 5日
		SI EP2299821 T1	2016年 3月 31日
		US 2016326181 A1	2016年 11月 10日
		EP 3031324 A2	2016年 6月 15日
		CA 2727032 C	2018年 8月 14日
		EP 2299821 B1	2015年 11月 4日
		DK 2299821 T3	2016年 2月 15日
		EP 3031324 A3	2016年 9月 7日
		CO 6382083 A2	2012年 2月 15日
		TW 201612182 A	2016年 4月 1日
		CN 104592231 A	2015年 5月 6日
		TW 1527819 B	2016年 4月 1日
		TW 201002720 A	2010年 1月 16日
		PE 20110223 A1	2011年 5月 7日
		UY 31881 A	2010年 1月 29日
		HU E028347 T2	2016年 12月 28日
		KR 20160148053 A	2016年 12月 23日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/103930

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)
				DO	P2010000382	A	2018年 6月 30日
				NO	20101688	A	2011年 3月 9日
				AU	2009257602	B2	2015年 10月 8日
				MY	161369	A	2017年 4月 14日
				TW	I449703	B	2014年 8月 21日
				CL	2010001426	A1	2011年 7月 15日
				DO	P2013000055	A	2013年 4月 30日
				RU	2545023	C9	2016年 6月 20日
				AR	072086	A1	2010年 8月 4日
				EP	2299821	A4	2012年 2月 8日
				ZA	201008562	B	2012年 5月 30日
CN	109311882	A	2019年 2月 5日	IL	262700	D0	2018年 12月 31日
				EA	201892460	A1	2019年 9月 30日
				AU	2017260298	A1	2018年 12月 13日
				SG	11201809674Q	A	2018年 11月 29日
				MX	2018013325	A	2019年 8月 16日
				WO	2017191297	A1	2017年 11月 9日
				ZA	201808014	B	2020年 2月 26日
				JP	2019516688	A	2019年 6月 20日
				BR	112018072468	A2	2019年 2月 19日
				KR	20190003968	A	2019年 1月 10日
				CA	3022896	A1	2017年 11月 9日
				US	2019127379	A1	2019年 5月 2日
				EP	3452477	A1	2019年 3月 13日