

# (12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织  
国际局

(43) 国际公布日  
2023年7月27日 (27.07.2023)



(10) 国际公布号  
**WO 2023/138317 A1**

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)  
C07D 498/04 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01) A61K 31/55 (2006.01)  
C07D 498/10 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)  
A61K 31/553 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
A61P 17/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2022/142343

(22) 国际申请日: 2022年12月27日 (27.12.2022)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:  
202210072623.4 2022年1月21日 (21.01.2022) CN

(71) 申请人: 中国科学院上海药物研究所(SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) [CN/CN]; 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

(72) 发明人: 段文虎(DUAN, Wenhui); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。耿美玉(GENG, Meiyu); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。张贺峰(ZHANG, Hefeng); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。艾菁(AI, Jing); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。兰焱瀚(LAN, Yaohan); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。戴阳(DAI, Yang); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。金泽宸(JIN, Zechen); 中国上海市浦东张江祖冲

之路555号, Shanghai 201203 (CN)。彭霞(PENG, Xia); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。方晨(FANG, Chen); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。季寅淳(JI, Yinchun); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。冯大智(FENG, Dazhi); 中国上海市浦东张江祖冲之路555号, Shanghai 201203 (CN)。

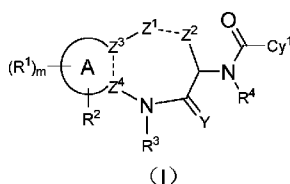
(74) 代理人: 上海一平知识产权代理有限公司(XU&PARTNERS, LLC.); 中国上海市普陀区真北路958号天地科技广场1号楼106室, Shanghai 200333 (CN)。

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

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

(54) Title: COMPOUND HAVING RIPK1 INHIBITORY ACTIVITY, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 具有RIPK1抑制活性的化合物、其制备方法及其用途



(57) Abstract: Disclosed are a compound having RIPK1 inhibitory activity, a preparation method therefor and the use thereof. The structure of the compound is as shown in general formula I, and the definition of each substituent is as described in the description and the claims. The compound of the present invention can be used for treating conditions and diseases related to receptor-interacting protein kinase 1, such as inflammatory diseases, ischemic diseases, neurodegenerative diseases and tumors.

(57) 摘要: 本发明公开了一种具有RIPK1抑制活性的化合物、其制备方法及其用途, 该化合物结构如通式I所示, 各取代基的定义如说明书和权利要求书所述。本发明的化合物, 能够用于治疗与受体相互作用蛋白激酶1相关的炎症性疾病、缺血性疾病、神经退行性疾病、肿瘤等病症和疾病。



WO 2023/138317 A1

本国际公布：

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

## 具有RIPK1抑制活性的化合物、其制备方法及其用途

### 技术领域

本发明涉及具有受体相互作用蛋白激酶1抑制活性的化合物、其制备方法及其用途，特别是该系列化合物或含有该系列化合物的药物组合物以及治疗剂用于治疗与受体相互作用蛋白激酶1相关的炎症性疾病、缺血性疾病、神经退行性疾病、肿瘤等病症和疾病的用途。

### 背景技术

蛋白激酶是一种通过对蛋白质上特定氨基酸的磷酸化来调节各种细胞功能的蛋白质（酶）。蛋白质通过构象的改变来调节活性以及与其化组分结合能力。蛋白质激酶的活性指的是，激酶将磷酸基团结合到底物上的速率，该速率可以通过检测一定时间内转化为产物的底物的量来进行测定。底物的磷酸化发生在蛋白质激酶的活化位点上。根据蛋白激酶底物蛋白被磷酸化的氨基酸残基种类，可将蛋白激酶分五类：丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶、酪氨酸蛋白激酶、组氨酸蛋白激酶、色氨酸蛋白激酶和天冬氨酰基/谷氨酰基蛋白激酶。其中，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶是一类能够催化多种底物蛋白质上的丝氨酸/苏氨酸残基磷酸化的酶；酪氨酸激酶是一种可以催化将三磷酸腺苷转移到蛋白质酪氨酸残基的蛋白质酶。与蛋白激酶有关的病理状况包括炎症疾病、免疫疾病、心血管疾病和肿瘤等等。

细胞死亡主要包括凋亡、坏死性凋亡、细胞焦亡、铁死亡以及与自噬和非程序性坏死相关的细胞死亡过程。坏死性凋亡，也称为程序性细胞死亡或程序性坏死，是近年研究发现的一种新型细胞死亡方式。程序性坏死是一种高度炎症形式的细胞死亡，程序性坏死导致从细胞释放危险相关分子模式，被认为是多种退行性及炎症疾病的一个重要病理学因素。上述疾病包括神经退行性疾病、中风、冠心病、心肌梗死、视网膜退行性疾病、炎症性肠道病、肾病、肝病，和其他多种相关疾病。受体相互作用蛋白激酶1（RIPK1）与RIPK3是同源的两类丝氨酸/苏氨酸激酶，它们是介导细胞坏死性凋亡的关键元件。

RIPK1激酶被公认是细胞程序性坏死相关疾病的潜在治疗靶标。首创型RIPK1抑制剂Necrostatin-1（Nec-1）及其类似物在临床前研究中，已经对多种退行性疾病、炎症、癌症等疾病展示出明确的疗效。例如，对阿尔茨海默病、帕金森氏症、亨廷顿症、老年性黄斑变性等具有缓解作用；对银屑病、色素性视网膜炎、炎症性肠病、自身免疫性疾病、蛙皮素诱导的急性胰腺炎和败血症/全身炎症反应综合症具有保护作用；能有效缓解缺血性脑损伤、缺血性心肌损伤、视网膜缺血/再灌注损伤、视网膜脱离诱导的感光细胞坏死、青光眼、肾缺血再灌注损伤、顺铂诱导的肾损伤和创伤性脑损伤；至少部分缓解由RIPK1依赖性细胞凋亡、坏死或细胞因子生成所相关的其他疾病，包括血液和实体器官恶性肿瘤、细菌感染和病毒感染（包括结核病、流感等）和溶酶体贮积症（尤其是戈谢病）。另一类RIPK1抑制剂GSK2982772也正处于治疗多种自身免疫性疾病的临床试验当中。

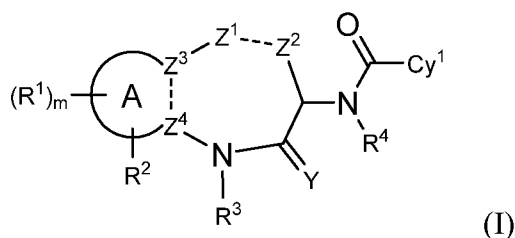
对于用作药剂的激酶抑制剂，尤其是RIPK1激酶抑制剂，存在着需求。然而，现有的靶向程序性坏死相关激酶的抑制剂均存在着不同程度的缺陷，如选择性差、活体抑制活性

仍不够理想、药代性质不佳、口服生物利用度低等，还有一些无法透过血脑屏障进入中枢神经系统，这些缺点均限制了其进一步的研究与临床应用。本领域中仍然需要更多化学结构更新颖、理化性质更佳、药效、药代性质更突出的新型激酶抑制剂，以作为检测、预防和治疗涉及坏死性凋亡相关激酶（例如RIPK1）的疾病的候选药物。

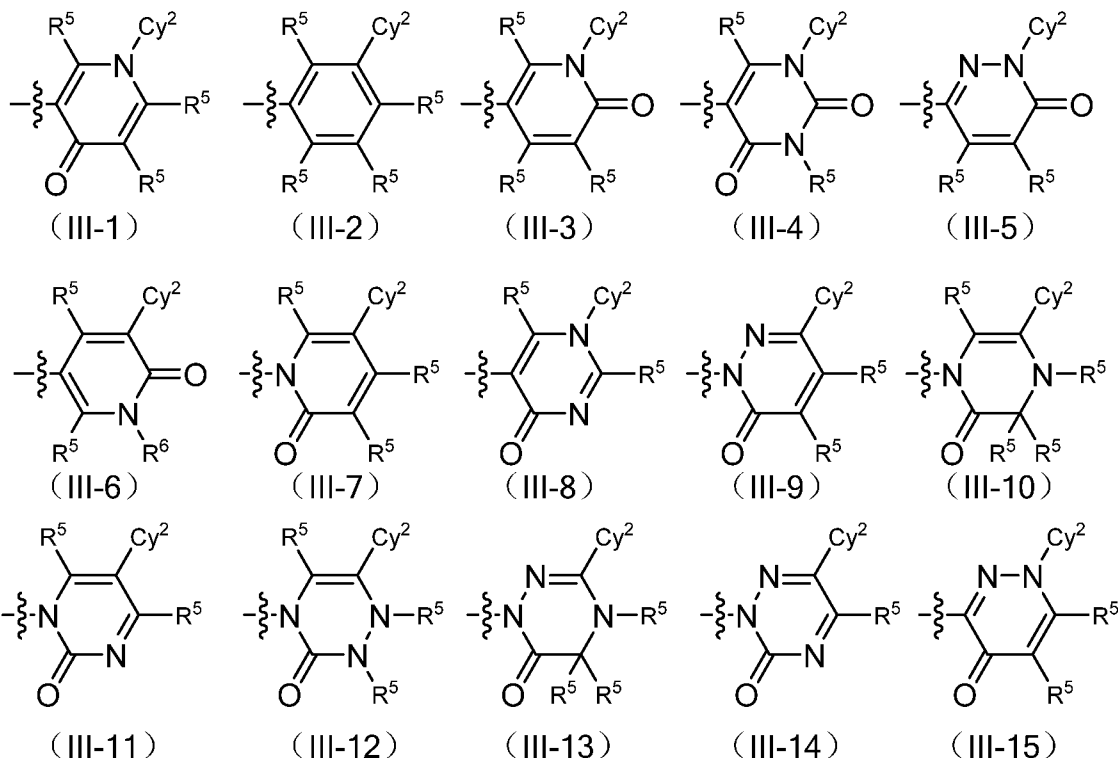
## 发明内容

本发明的目的在于提供RIPK1激酶抑制剂。

本发明的第一方面，提供一种通式(I)所示的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物，



其中，Cy<sup>1</sup>选自下组：



R<sup>5</sup>在每次出现时独立地选自：H、D、卤素、CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代C1-C8烷氧基、氰基、氨基、C1-C8烷基取代的氨基、羟基、巯基、C1-C8烷基巯基；

Cy<sup>2</sup>选自被0-5个R<sup>8</sup>取代的以下基团：C3-C14环烷基、C6-C14元芳基、6-14元杂芳基、或3-14元杂环基；

R<sup>4</sup>在每次出现时独立地选自：H、D、CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>；

各虚线独立地表示单键或双键；

$Z^1$ 选自：O、S、N、 $CR^{z1}$ 、C=O、SO、SO<sub>2</sub>、NH；

$Z^2$ 选自 $C(R^{z2})_2$ 、N、 $CR^{z2}$ ；各 $R^{z2}$ 独立地为H、卤素、羟基、任选取代的C1-C8烷基，或者两个 $R^{z2}$ 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C3-C6碳环或3-6元杂环，

或者 $R^{z2}$ 、 $R^{z1}$ 与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C3-C6碳环或3-6元杂环；

$Z^3$ 、 $Z^4$ 选自C、CH、N；

环A为C6-C14芳环、5元杂芳环、6-14元杂芳环、C3-C14碳环或3-14元杂环；

m选自1、2、3、4；

$R^1$ 在每次出现时独立地选自H、D、“ $R^7-C\equiv C-$ ”、 $R^{1a}$ ；较佳地环A上至少有一个 $R^1$ 为“ $R^7-C\equiv C-$ ”的取代基；

$R^{1a}$ 、 $R^7$ 在每次出现时独立地为由0-5个 $R^{1a2}$ 取代的 $R^{1a1}$ ；

$R^{1a1}$ 、 $R^{1a2}$ 可选被0-5个 $R^{1a3}$ 取代；

$R^{1a3}$ 为“-Linker2- $R^{1a4}$ ”；Linker2不存在，或者Linker2选自：键、O、NH、 $NR^{1a4}$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NR^{1a4}-$ 、3-14元环烷基、3-14元杂环基、C6-C14芳基、5-14元杂芳基；

$R^2$ 不存在，或者 $R^2$ 在 $Z^4$ 的邻位，且与 $R^3$ 及它们所连接的原子一起形成任选取代或未取代的5-6元杂环；

$R^3$ 选自：H、D、CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>；

Y为O、S、 $NR^y$ ，其中 $R^y$ 和 $R^3$ 与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-6元杂环或5-6元杂芳环；

$R^6$ 选自：CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C6-C14芳基；

$R^8$ 在每次出现时独立地选自：H、D、卤素、CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代C1-C8烷氧基、氰基、氨基、C1-C8烷基取代的氨基、羟基、巯基、C1-C8烷基巯基、卤代C1-C8烷基巯基、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C1-C8烷基)$ 、 $-C(=O)-(C1-C8烷基)$ 、氧代、硫代；

$R^{1a1}$ 、 $R^{1a2}$ 在每次出现独立地选自下组：H、D、卤素、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代的C1-C8烷氧基、C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷氧基、C2-C8烯基、卤代C2-C8烯基、C2-C8烯基氧基、卤代C2-C8烯基氧基、C2-C8炔基、卤代C2-C8炔基、C2-C8炔基氧基、卤代C2-C8炔基氧基、C3-C14环烷基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)氧基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)氧基、(C3-C14环烷基)氧基(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)巯基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)巯基、(C3-C14环烷基)巯基(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)NH-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-NH-、(C3-C14环烷基)-NH-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(C3-C14环烷基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)O-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(C3-C14环烷基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-OC(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(C3-C14环烷基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)NH-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(C3-C14环烷基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-NHC(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C3-C14环烷

基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、羟基(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷氧基)-(C3-C14环烷基)-、羟基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、巯基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷硫基)-(C3-C14环烷基)-、巯基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、氨基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷基)NH-(C3-C14环烷基)-、氨基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)O-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HOC(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(C3-C14环烷基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)NH-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(C3-C14环烷基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-、3-14元杂环基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)氧基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-氧基、(3-14元杂环基)氧基-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)巯基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-巯基、(3-14元杂环基)巯基-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)NH-、(3-14元杂环基)(C1-C8烷基)NH-、(3-14元杂环基)-NH-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(3-14元杂环基)-C(=O)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)O-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(3-14元杂环基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-OC(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(3-14元杂环基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)NH-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(3-14元杂环基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-NHC(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、羟基(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷氧基)-(3-14元杂环基)-、羟基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、巯基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷硫基)-(3-14元杂环基)-、巯基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、氨基(3-14元杂环基)、(C1-C8烷基)NH-(3-14元杂环基)-、氨基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)O-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(3-14元杂环基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HOC(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(3-14元杂环基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)NH-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(3-14元杂环基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(3-14元杂环基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-、C6-C14芳基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)氧基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)氧基、(C6-C14芳基)氧基(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)巯基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)巯基、(C6-C14芳基)巯基(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)NH-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NH-、(C6-C14芳基)-NH-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-、(C6-C14芳

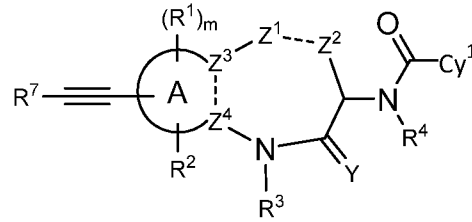
基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)NH-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(C6-C14芳基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-NHC(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、羟基(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷氧基)-(C6-C14芳基)-、羟基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、巯基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷硫基)-(C6-C14芳基)-、巯基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、氨基(C6-C14芳基)、(C1-C8烷基)NH-(C6-C14芳基)-、氨基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)O-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C6-C14芳基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HOC(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(C6-C14芳基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)NH-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(C6-C14芳基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(C6-C14芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-、5-14元杂芳基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)氧基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)氧基、(5-14元杂芳基)氧基(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)巯基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)巯基、(5-14元杂芳基)巯基(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)NH-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NH-、(5-14元杂芳基)-NH-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)NH-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(5-14元杂芳基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-NHC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、羟基(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷氧基)-(5-14元杂芳基)-、羟基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、巯基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷硫基)-(5-14元杂芳基)-、巯基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、氨基(5-14元杂芳基)、(C1-C8烷基)NH-(5-14元杂芳基)-、氨基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)O-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HOC(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(5-14元杂芳基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)NH-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(5-14元杂芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-、羟基、羟基取代的C1-C8烷基、巯基、巯基取代的C1-C8烷基、氨基、氨基取代的C1-C8烷基、-NH(C1-C8烷基)、-N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、氰基、氰基取代的C1-C8烷基、-COOH、-(C1-C8烷基)-COOH、-C(=O)O-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)、-OC(=O)H、-(C1-C8烷基)-OC(=O)H、-OC(=O)-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C1-C8

烷基)、-C(O)H、-(C1-C8烷基)-C(=O)H、-C(=O)-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-C(=O)-(C1-C8烷基)、NH<sub>2</sub>C(=O)-、一个或二个C1-C8烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个C1-C8环烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个C6-C14芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个5-14元杂芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个4-10元杂环基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个C1-C8烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个C1-C8环烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个C6-C14芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个5-14元杂芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个4-10元杂环基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、氧代(=O)、硫代(=S)；

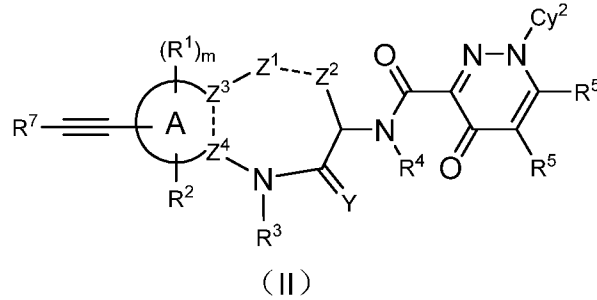
R<sup>1a4</sup>在每次出现时独立地选自下组：H、D、卤素、羟基、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C2-C8烯基、卤代C2-C8烯基、C2-C8炔基、卤代C2-C8炔基、(C1-C15烷基)-OC(=O)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-、(4-12元杂环基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(C1-C15烷基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)-C(=O)-、(4-12元杂环基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)-、(C1-C15烷基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-、(4-12元杂环基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(卤代C1-C15烷基)-OC(=O)-、(卤代C6-C14芳基)-OC(=O)-、(卤代4-12元杂环基)-OC(=O)-、(卤代5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(卤代C1-C15烷基)-C(=O)-、(卤代C6-C14芳基)-C(=O)-、(卤代4-12元杂环基)-C(=O)-、(卤代5-14元杂芳基)-C(=O)-、(卤代C1-C15烷基)-C(=O)O-、(卤代C6-C14芳基)-C(=O)O-、(卤代4-12元杂环基)-C(=O)O-、(卤代5-14元杂芳基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(C1-C8烷基)<sub>3</sub>-Si-(C1-C8烷基)-O-(C1-C8亚烷基)-、被卤素取代或未取代的(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)C(=O)O-、被卤素取代或未取代的(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C3-C14环烷基)C(=O)O-、糖基、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)C(=O)O(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)C(=O)O(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)OC(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)OC(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)-S-C(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)-S-C(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(ONa)<sub>2</sub>、-O-P(=O)(OK)<sub>2</sub>、-O-P(=O)(OLi)<sub>2</sub>、-O-(卤代或未卤代的C1-C8烷基)-P(=O)(O-C1-C8烷基)<sub>2</sub>、(C1-C8烷基)-C(=O)-CH=CH-、氨基酸酰基、C1-C16烷基、卤代C1-C16烷基、C6-C14芳基、卤代C6-C14芳基。

在另一优选例中，至少一个R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>-C≡C-”。即m为1，R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>-C≡C-”；m为2、3或4，其中一个R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>-C≡C-”，其他R<sup>1</sup>独立地选自H、D、“R<sup>7</sup>-C≡C-”、R<sup>1a</sup>。

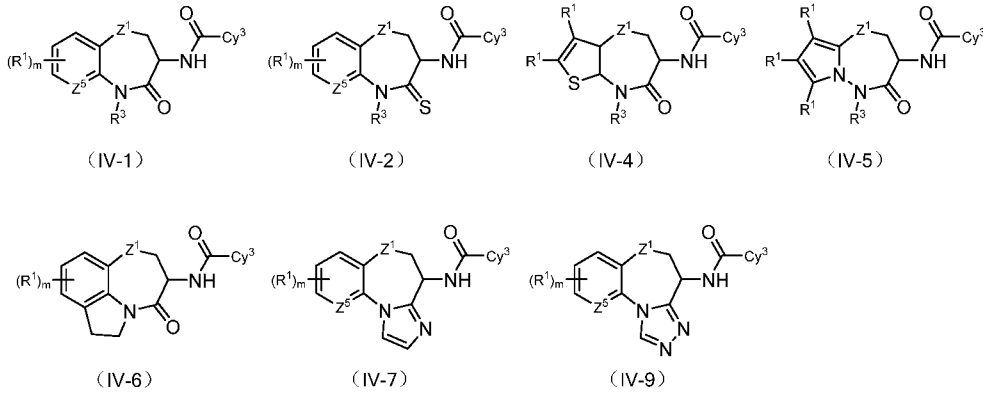
在另一优选例中，通式(I)所示的化合物具有结构：



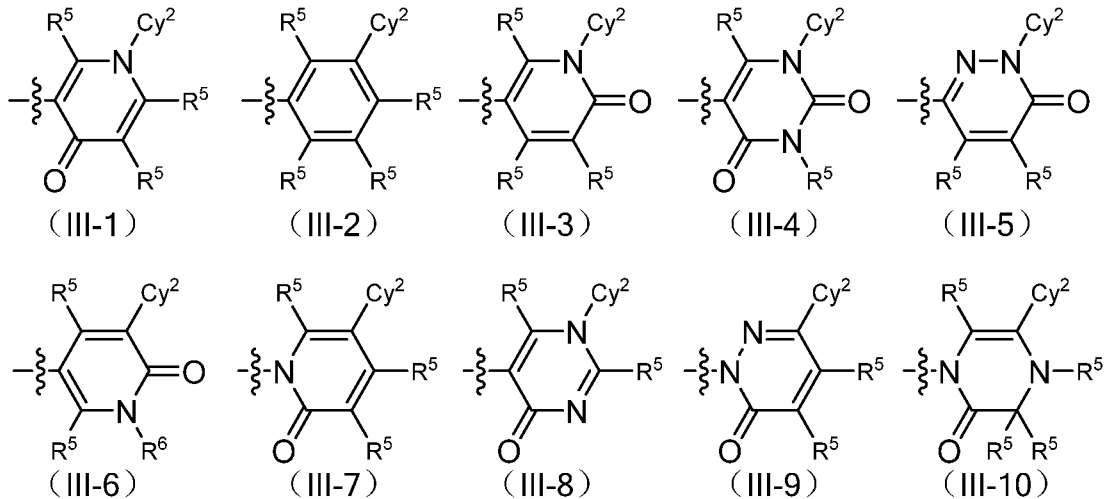
在另一优选例中，通式 (I) 所示的化合物具有式 (II) 所示的结构：

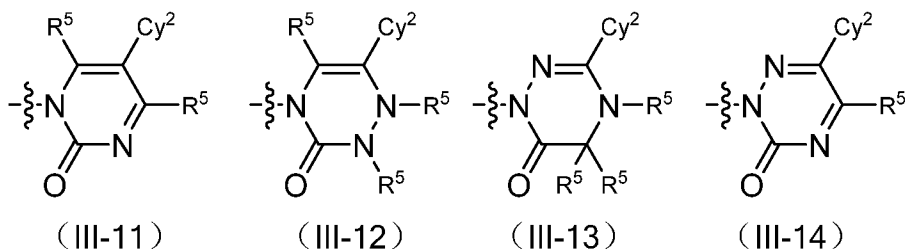


在另一优选例中，所述化合物选自式 (IV-1)、(IV-2)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-9)：



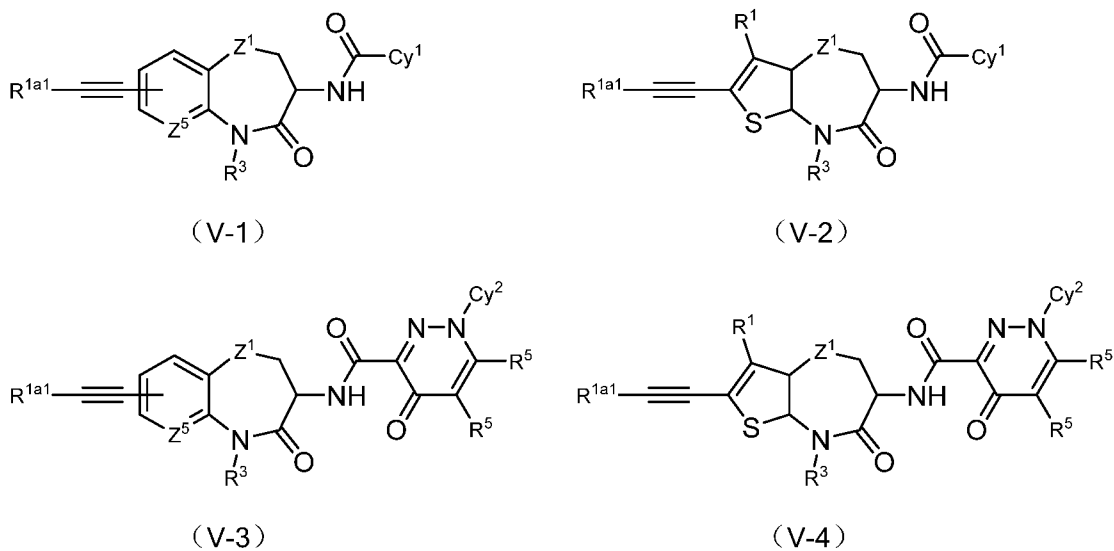
其中，Cy<sup>3</sup>选自式 (III-1) 至 (III-14)：





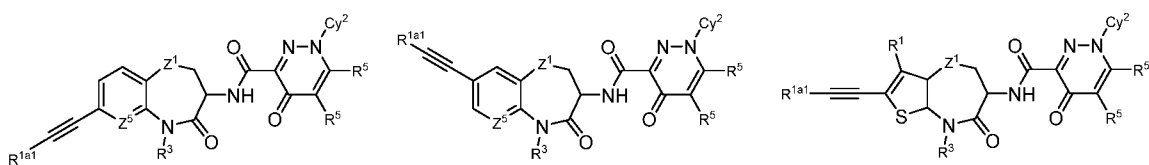
$Z^5$ 选自C-R<sup>1</sup>或N; R<sup>1</sup>、m、Z<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>的定义同前; 较佳地,  $Z^5$ 选自CH或N; m为1时, R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>-C≡C-; R<sup>7</sup>的定义同前。

在另一优选例中, 所述化合物选自式(V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4):



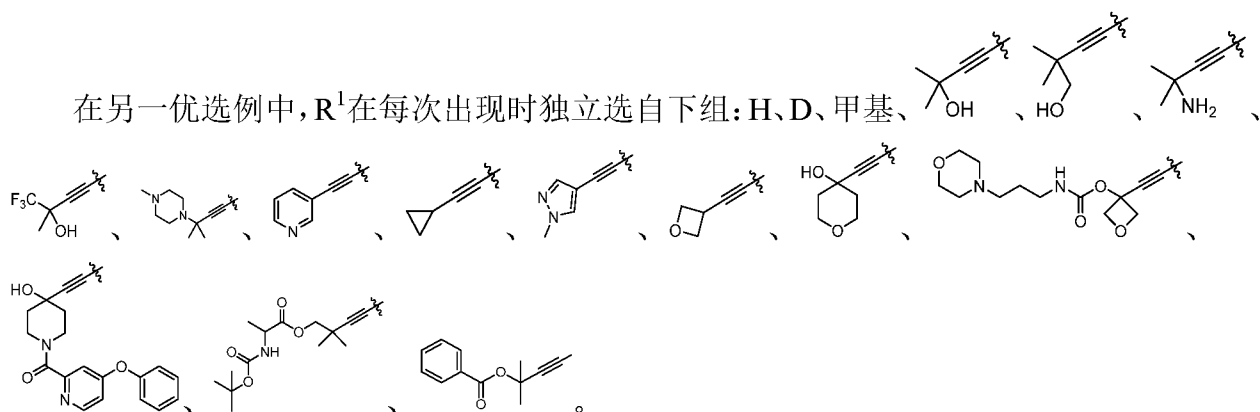
其中,  $Z^5$ 选自C-R<sup>1</sup>或N; R<sup>1a1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>、Cy<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>的定义同前。

在另一优选例中, 所述化合物选自:



式中,  $Z^5$ 选自CH或N; R<sup>1</sup>为C1-C8烷基; R<sup>1a1</sup>、R<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>的定义同前。

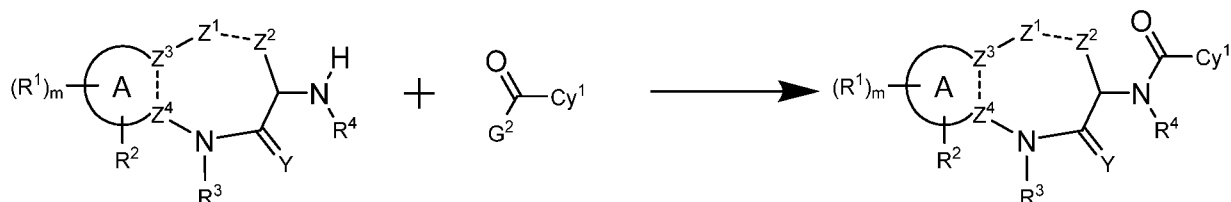
在另一优选例中, R<sup>1</sup>在每次出现时独立选自下组: H、D、甲基、



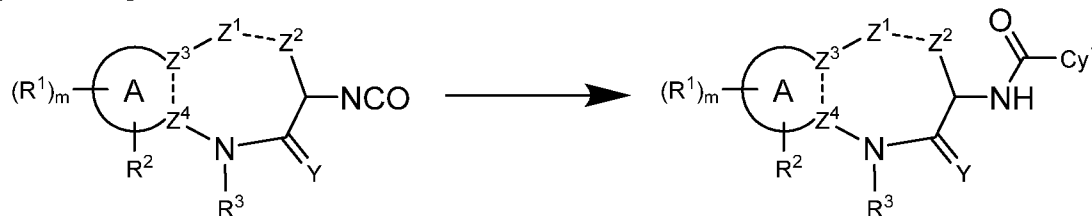
在另一优选例中, 所述化合物为权利要求5中列出的化合物。

本发明的第二方面，提供第一方面所述式 (I) 所示化合物的制备方法，合成步骤至少包括反应式1、反应式2之一所述反应式：

[反应式1]



[反应式2]



其中，

G<sup>2</sup>选自：-OH，卤素，C1-C8烷氧基，C6-C14芳基氧基，-OC(=O)-(C1-C8烷氧基)，-OS(=O)-(C1-C8烷氧基)，-OS(=O)<sub>2</sub>-(C1-C8烷氧基)，-OC(=O)-(C6-C14芳基氧基)，-OS(=O)-(C6-C14芳基氧基)，-OS(=O)<sub>2</sub>-(C6-C14芳基氧基)；

R<sup>4</sup>、R<sup>1</sup>、m、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、Y、Z<sup>1</sup>、Z<sup>2</sup>、Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>、虚线、Cy<sup>1</sup>的定义同前。

本发明的第三方面，提供药物组合物，包含：药学上可接受的载体和一种或多种第一方面所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物。

本发明的第四方面，提供一种受体相互作用蛋白激酶1 (RIPK1) 抑制剂，包含一种或多种第一方面所述的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物，或第三方面所述的药物组合物。

本发明的第五方面，提供第一方面所述化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物或第三方面所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于：1) 检测和/或预防和/或治疗激酶相关疾病；2) 检测和/或预防和/或治疗免疫、炎症和/或感染相关疾病；3) 检测和/或预防和/或治疗缺血和/或再灌注损伤相关疾病；4) 检测和/或预防和/或治疗退行性疾病；5) 检测和/或预防和/或治疗肿瘤相关疾病；6) 检测和/或预防和/或治疗细胞坏死相关疾病；7) 检测和/或预防和/或治疗代谢相关疾病；或者8) 检测和/或预防和/或治疗眼部疾病。

本发明的第六方面，提供第一方面所述化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物或第三方面所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备检测和/或预防和/或治疗选自下组的疾病的药物：

全身型幼年特发性关节炎, 白塞氏病, 白细胞介素-1 转化酶相关性发热综合征, 败血症, 斑秃, 变应性疾病, 过敏性疾病, 乙型肝炎, 丙型肝炎, 多发性硬化, 肺结节病, 肺纤维化, 肺炎, 分枝杆菌感染, 腹腔疾病, 干燥综合征, 骨关节炎, 化脓性汗腺炎, 坏死性小肠结肠炎, 急性胰腺炎, 脊柱关节炎, 结肠炎, 局限性回肠炎, 抗磷脂综合征, 克罗恩病, 溃疡性结肠炎, 类风湿性关节炎, 细菌感染, 流感, 慢性阻塞性肺病, 病毒感染, 脓毒症, 皮炎, 葡萄球菌感染, 自身免疫疾病, 全身性红斑狼疮, 全身性炎症反应综合征, 全身性硬皮病, 朊病毒症, 肾上腺皮质变性, 肾炎, 史-约综合征, 手术感染, 特应性皮炎, 韦格纳肉芽肿, 系统性红斑狼疮, 哮喘, 新冠肺炎, 血管炎, 牙周炎, 炎性肠病, 胰腺炎, 移植器官排斥, 银屑病, 原发性硬化性胆管炎, 肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征, 白细胞介素-1 转换酶相关的发热综合征, 自身免疫特发性血小板减少性紫癜, Fahr 病, GM1 神经节苷脂贮积病, GM2 神经节苷脂贮积病, 艾滋病相关痴呆综合征, Tau 蛋白病, 阿尔茨海默病, 帕金森病, 路易体痴呆, 多系统萎缩症, 多重硬化, 额颞叶痴呆, 法伯病, 弗里德赖希共济失调症, 格林巴利综合征, 亨廷顿病, 原发性侧索硬化, 肌萎缩性侧索硬化, 脊髓性肌萎缩, 假性延髓麻痹, 进行性延髓麻痹, 结节状硬化症, 进行性核上性麻痹, 进行性肌萎缩, 精神分裂症, 脱髓鞘病, 慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病, 尼曼匹克病, 皮质基底节变性, 溶酶体贮积病, 桑德霍夫病, 神经节细胞病, 神经元蜡样脂褐质沉积症, 术后认知障碍, 双相障碍, 糖尿病性神经病, 疼痛 (神经疼痛), 谵妄, 抑郁症, 周围神经病变, 自闭症, 创伤, 创伤性脑损伤, 局部缺血, 创伤性视网膜损伤, 脑血管意外, 脑卒中, 地理性萎缩, 对乙酰胺基酚中毒, 急性肝衰竭, 急性肾损伤, 急性呼吸窘迫综合征, 颅内出血, 脑出血, 脑缺血, 缺血, 缺血性损伤, 缺氧性脑损伤, 缺氧, 烧伤, 烧伤性休克, 实体器官的缺血再灌注损伤, 顺铂诱导的肾损伤, 吸烟诱导的损伤, 心肌梗塞, 心力衰竭, 中毒性表皮坏死松解症, 急性肾小管坏死, 心脏衰竭, NF- $\kappa$ B 关键调节基因突变, 白血病, 髓细胞白血病, 淋巴细胞白血病, T 细胞白血病, 淋巴瘤, T 细胞淋巴瘤, 鼻咽癌, 表皮样癌, 垂体腺瘤, 胆道癌肉瘤, 胆管癌, 多发性骨髓瘤, 儿童实体瘤, 霍奇金病, 非霍奇金淋巴瘤, 非小细胞肺癌, 小细胞肺癌, 肛门区域癌, 睾丸癌, 宫颈癌, 子宫癌, 子宫内膜癌, 卵巢癌, 骨癌, 骨肉瘤, 黑色素瘤, 环境诱发的癌症, 脊柱肿瘤, 甲状腺癌, 甲状旁腺癌, 胶质母细胞瘤, 结肠直肠癌, 卡波西氏肉瘤, 鳞状上皮细胞癌, 脑胶质瘤, 内分泌系统癌症, 尿道癌, 膀胱癌, 皮肤癌, 皮肤或眼内恶性黑色素瘤, 前列腺癌, 三阴性乳腺癌, 神经胶质瘤, 肾或输尿管癌, 肾盂癌, 肾上腺癌, 实体器官恶性肿瘤, 食道癌, 输卵管癌, 头和/或颈癌, 外阴癌, 胃癌, 胃肠间质瘤, 小肠癌, 血液恶性肿瘤, 胰腺癌, 遗传性大动脉瘤, 阴道癌, 阴茎癌, 直肠癌, 肿瘤血管生成, 黄斑病变, 黄斑裂孔, 黄斑毛细血管扩张, 干眼症, 进行性视网膜萎缩, 莱伯氏先天性黑蒙, 囊性黄斑水肿, 年龄相关性黄斑变性, 青光眼, 视网膜神经变性, 缺血性视神经病变, 缺血性视网膜疾病, 糖尿病性视网膜病变, 色素性视网膜炎, 视网膜感光器疾病, 视网膜退行性疾病, 视神经疾病, 视网膜脱离, 医源性视网膜损伤, 视网膜血管疾病, 视锥视杆营养不良, 无脉络膜症, 眼底疾病, 眼血管疾病, 尤塞氏综合征, I 型糖尿病, 非酒精性脂肪肝, 白癜风, 唾液酸苷贮积症, 肠易激综合征, 达农病, 胆固醇酯贮积症, 沃尔曼病,

低脂血症，动脉粥样硬化，多种硫酸酯酶缺乏症，法布里病，戈谢病，骨髓纤维化，骨质疏松症，胱氨酸贮积症，肌营养不良，多聚谷氨酰胺疾病，克拉伯病，慢性肾病，门克斯病，囊性纤维化病，庞皮病，泰伊-萨克斯二氏病，溶酶体酸脂酶缺乏，天冬氨酰葡萄糖胺尿症，痛风，威尔逊氏病，线粒体病症，岩藻糖苷贮积症，异染性脑白质营养不良，溶酶体酸脂酶缺乏，粘多糖累积病，粘脂质累积，致密性成骨不全症，血色病，Niemann-Pick病，Heme-氧化的 IRP2 泛素连接酶-1 缺乏，骨坏死，链状泛素链组装复合物缺乏综合征，纤毛病等。

应理解，在本发明范围内中，本发明的上述各技术特征和在下文(如实施例)中具体描述的各技术特征之间都可以互相组合，从而构成新的或优选的技术方案。说明书中所揭示的各个特征，可以被任何提供相同、均等或相似目的的替代性特征取代。限于篇幅，在此不再一一累述。

### 具体实施方式

本发明人经过长期而深入的研究，意外地研发出一种结构新颖、激酶抑制作用显著的通式(I)和/或通式(II)所示化合物。所述的激酶抑制剂具有优异的RIPK1抑制活性，因此可用于制备检测和/或预防和/或治疗涉及细胞死亡和/或相关的疾病的药物组合物。在此基础上，发明人完成了本发明。

### 术语

除非明确另外指出，根据本发明和本文所用的术语具有以下含义：


术语“C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>”是指具有1、2、3、4、5或6个碳原子，“C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>”是指具有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子，依此类推。“5-8元”是指具有5-8个环原子，依此类推。

“取代基”指可以取代被取代基物中的氢原子的原子或基团。示例如下（但并不限于下列示例）：氘代、烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、异氰酸基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、氧代、硫代、-C(=O)R<sup>n</sup>、-C(=O)OR<sup>n</sup>、-C(=O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>C(=O)R<sup>o</sup>、-NR<sup>n</sup>C(=O)OR<sup>o</sup>、NR<sup>n</sup>C(=O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>、-NR<sup>n</sup>S(=O)R<sup>o</sup>、NR<sup>n</sup>S(=O)NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>、-NR<sup>n</sup>S(=O)<sub>2</sub>R<sup>o</sup>、NR<sup>n</sup>S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>o</sup>R<sup>p</sup>、-OR<sup>n</sup>、-SR<sup>n</sup>、-OC(=O)R<sup>n</sup>、-OC(=O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-OC(=O)OR<sup>n</sup>、-S(=O)NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-S(=O)<sub>2</sub>NR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-BR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、B(OR<sup>n</sup>)(OR<sup>o</sup>)、-SiR<sup>n</sup>R<sup>o</sup>R<sup>p</sup>、-OP(=O)R<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-P(=O)R<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-OP(=O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>、-P(=O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>、-NP(=O)R<sup>n</sup>R<sup>o</sup>、-NP(=O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>、-NP(=O)<sub>2</sub>R<sup>n</sup>等，其中R<sup>n</sup>、R<sup>o</sup>、R<sup>p</sup>在每次出现时独立地选自下组：H、D、C1-C12烷基、卤代的C1-C12烷基、C1-C12杂烷基、卤代的C1-C12杂烷基、C3-C12环烷基、卤代的C3-C12环烷基、C3-C12芳基、卤代的C3-C12芳基、C3-C12杂芳基、卤代的C3-C12杂芳基；可选的，R<sup>n</sup>、R<sup>o</sup>及它们所连的原子一起可以形成环结构。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基与被取代物的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。

“取代”指特定的基团上的一个或多个氢原子被特定的取代基所取代。特定的取代基为在前文中相应描述的取代基，或各实施例中所出现的取代基。除非特别说明，某个取代的基团可以在该基团的任何可取代的位点上具有一个选自特定组的取代基，所述的取代基在各个位置上可以是相同或不同的。本领域技术人员应理解，本发明所预期的取代基的组合是那些稳定的或化学上可实现的组合。所述取代基例如(但不限于)：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、氧代、硫代、 $-C(=O)R^n$ 、 $-C(=O)OR^n$ 、 $-C(=O)NR^mR^o$ 、 $-NR^mR^o$ 、 $-NR^mC(=O)R^o$ 、 $-NR^mC(=O)OR^o$ 、 $NR^mC(=O)NR^oR^p$ 、 $-NR^mS(=O)R^o$ 、 $NR^mS(=O)NR^oR^p$ 、 $-NR^mS(=O)_2R^o$ 、 $NR^mS(=O)_2NR^oR^p$ 、 $-OR^n$ 、 $-SR^n$ 、 $-OC(=O)R^n$ 、 $-OC(=O)NR^mR^o$ 、 $-OC(=O)OR^n$ 、 $-S(=O)NR^mR^o$ 、 $-S(=O)_2NR^mR^o$ 、 $-BR^mR^o$ 、 $B(OR^n)(OR^o)$ 、 $-SiR^mR^oR^p$ 、 $-OP(=O)R^mR^o$ 、 $-P(=O)R^mR^o$ 、 $-OP(=O)_2R^n$ 、 $-P(=O)_2R^n$ 、 $-NP(=O)R^mR^o$ 、 $-NP(=O)R^mR^o$ 、 $-NP(=O)_2R^n$ 、 $-NP(=O)_2R^n$ 等，其中 $R^n$ 、 $R^o$ 、 $R^p$ 的定义同前述。

“烷基”指饱和的脂肪族烃基，可以是直链或支链的。所述烷基可以独立地被一个或多个本发明所描述地取代基所取代。烷基基团更进一步地实例包括但不限于甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、3-甲基戊基。烷基可以是任选取代或未取代的。

“烯基”直链或支链的烃基，其中至少一个C-C为 $sp^2$ 双键，其中烯基的基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，其中具体的实例包括，但不限于乙

烯基、烯丙基、烯丁基、等等。烯基可以是任选取代或未取代的。

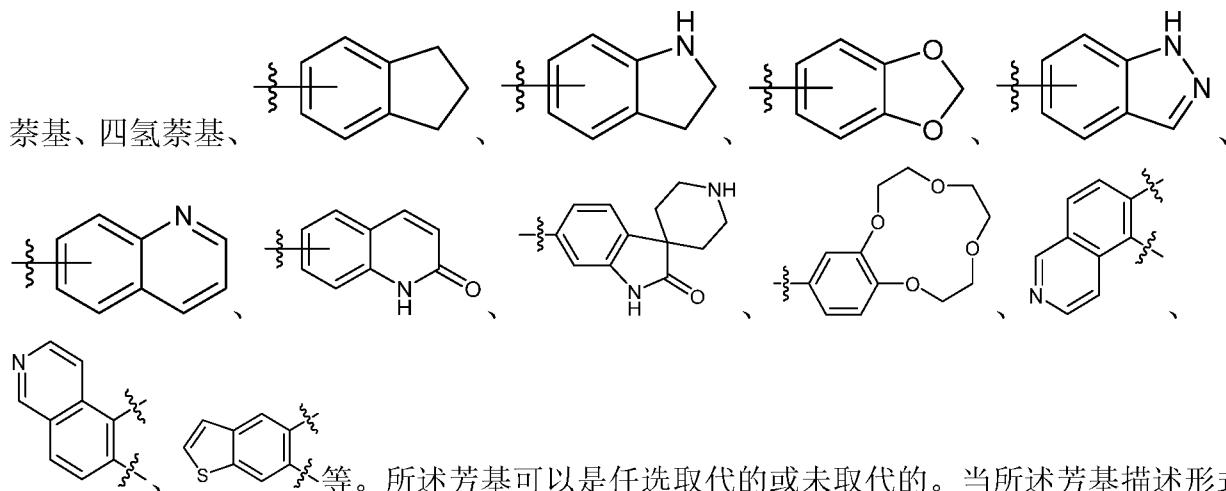
“炔基”指直链或支链的烃基，其中至少一个C-C为 $sp$ 三键，其中炔基基团可以独立任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，具体的实例包括，但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。炔基可以是任选取代或未取代的。

“环结构”指单环或多环结构。通常为环状结构中的某一个原子上相连的两个或多个片段相连进而形成了闭合的结构，包括但不限于环烷烃、杂环烷烃、环内酰胺、芳烃、杂芳烃、并环、桥环、螺环等结构，示例如下(但不限于下列示例)：环丙烷、环丁烷、氧杂环丁烷、环戊烷、环己烷、金刚烷、环己烯、环辛炔、吡啶、苯、吡啶、3,4-二氢-1,4-苯并氧氮杂卓-5(2H)-酮、萘、蒽、菲、喹啉、吡咯并吡啶、吡啶并吡啶、吡啶、二氢吡啶、甾环、卟啉环等。所述环结构可以是任选取代或未取代的。当其作为取代基出现时，指单环或多环上的一个或多个氢原子被移除，从而可以作为被取代物的取代基。

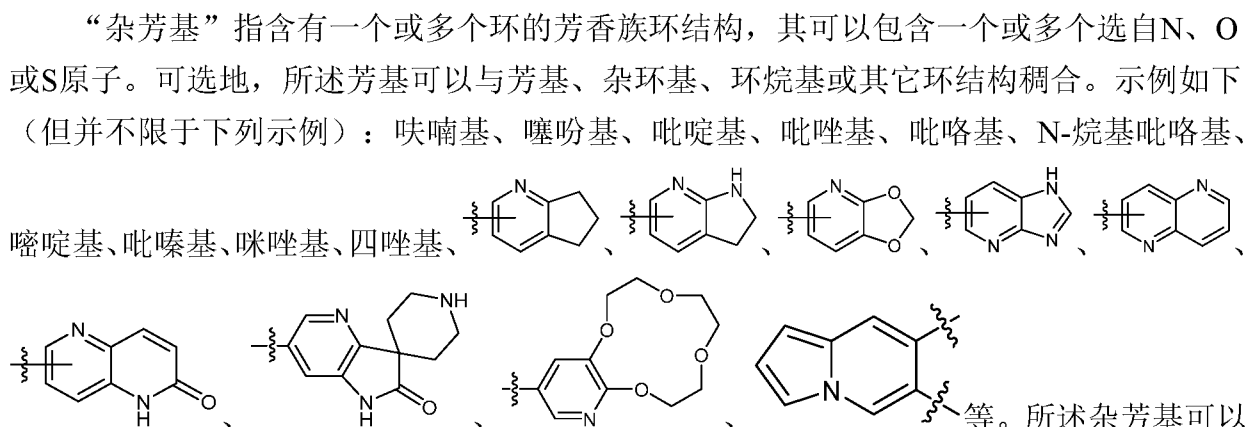
“卤素”指F、Cl、Br或I。

“卤代”指被一个或多个卤素取代。

“芳基”指含有一个或多个环的碳环芳香系统，所述环上不含杂原子。可选地，所述芳基可以与杂芳基、杂环基或其它环结构稠合。示例如下(但不限于下列示例)：苯基、

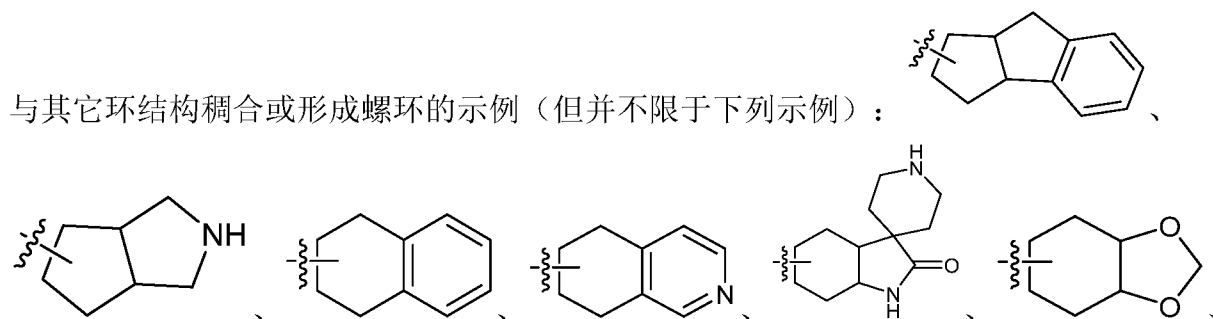


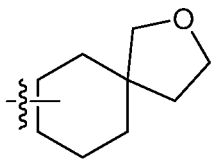
“杂芳基”指含有一个或多个环的芳香族环结构，其可以包含一个或多个选自N、O或S原子。可选地，所述芳基可以与芳基、杂环基、环烷基或其它环结构耦合。示例如下（但并不限于下列示例）：呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡唑基、吡咯基、N-烷基吡咯基、咪唑基、吡嗪基、咪唑基、四唑基、



“环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基。所述环烷基与被取代物直接相连的第一个环结构是非芳香性的。单环环烷基的示例（但并不限于下列示例）：环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基、环辛炔基等；多环环烷基的示例（但并不限于下列示例）：螺环、稠环和桥环的环烷基。可选地，所述环烷基可以与芳基、杂环基、环烷基或其它环结构耦合或形成螺环。

与其它环结构耦合或形成螺环的示例（但并不限于下列示例）：





。所述环烷基可以是任选取代的或未取代的。当所述环烷基基描述形式为“C3-C14环烷基”时，指的是所述环烷基与母体结构连接在一起的环烷基环具有3-14个碳原子，但所述环烷基可选与其它环结构稠合或形成螺环，所述其它环结构指具有3-18个环原子环结构，所述其它环结构可以是任选取代或未取代的。

“杂环基”指至少一个环原子原子是杂原子（例如O、N、S原子等）的饱和或部分不饱和的单环或多环环状结构。示例如下（但并不限于下列示例）：四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢吡咯基、四氢噻吩基、哌啶基、哌嗪基、氮杂环丁基、氮杂环庚基、吗啉基、2-氧代-吡咯烷基、哌嗪-2-酮、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基等。所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基。所述杂环基可以是任选取代的或未取代的。当所述杂烷基基描述形式为“3-14元杂环基”时，指的是所述杂环基与母体结构连接在一起的杂环基环具有3-14个环原子，但所述杂环基可选与其它环结构稠合或形成螺环，所述其它环结构指具有3-18个环原子环结构，所述其它环结构可以是任选取代或未取代的。

“互变异构体”表示具有不同能量的结构同分异构体可以超过低能垒，从而互相转化。比如，质子互变异构体(即质子移变)包括通过质子迁移进行互变，如1H-吡啶与2H-吡啶、1H-苯并[d]咪唑与3H-苯并[d]咪唑，化合价互变异构体包括通过一些成键电子重组而进行互变。

“立体异构体”表示具有相同连接而不同空间排列方式原子的分子。比如，含有一个手性中心、具有相同二维连接方式的两个化合物，如R-甘油醛与S-甘油醛、R-丝氨酸与S-丝氨酸。

“对映异构体”表示互为实物与镜像关系，且不可重叠的立体异构体。比如R-丝氨酸与S-丝氨酸。

“非对映异构体”表示分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。比如酒石酸。

“阻转异构体”表示表示分子因为围绕单键的旋转受阻碍而产生的一组构象异构体。比如6,6'-二硝基-2,2'-联苯二甲酸的各个立体异构体。

“光学异构体”表示两个或多个分子具有相同二维连接方式，但由于构型上的差异而表现出不同旋光性能的化合物。比如左旋氨氯地平与右旋氨氯地平。

“外消旋体”表示具有相同二维连接方式但互为光学异构体的化合物，混合在一起最终表现为无旋光性能的物质。比消旋氨氯地平。

术语“氨基酸酰基”指氨基酸的羧基转化为酰基，并通过该酰基连接到被取代物的取代基。示范性实例包换但不限于下述例子：甘氨酸酰基的结构，是把甘氨酸(NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-COOH)的羧基转化为酰基，获得甘氨酸酰基(NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-C(=O)-)。所述氨基酸包括但不限于α-氨基酸、β-氨基酸、γ-氨基酸、ω-氨基酸。所述氨基酸包括但不限于下述示例：甘氨酸、

丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、甲硫氨酸（蛋氨酸）、脯氨酸、色氨酸、丝氨酸、酪氨酸、半胱氨酸、苯丙氨酸、天冬酰胺、谷氨酰胺、苏氨酸、天门冬氨酸、谷氨酸、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、硒半胱氨酸、吡咯赖氨酸、 $\beta$ -丙氨酸等。

术语“糖基”指单糖或低聚糖通过提供半缩醛羟基的形式形成的取代基。所述单糖包括醛糖和酮糖。所述单糖包括丙糖、丁糖、戊糖、己糖、庚糖。所述低聚糖又名寡糖，指含有2-11个单糖，且各单糖通过糖苷键聚合而成的化合物。所述单糖或多糖的示例如下（但并不限于下列示例）：赤藓糖、苏力糖、阿拉伯糖、核糖、木糖、来苏糖、葡萄糖、甘露糖、果糖、半乳糖、乳糖、蔗糖、麦芽糖、 $\alpha$ -环糊精、 $\beta$ -环糊精、 $\gamma$ -环糊精。

本发明所述药学上可接受的盐可以是阴离子与式（I）化合物上带正电荷的基团形成的盐。合适的阴离子为氯离子、溴离子、碘离子、硫酸根、硝酸根、磷酸根、柠檬酸根、甲基磺酸根、三氟乙酸根、乙酸根、苹果酸根、甲苯磺酸根、酒石酸根、富马酸根、谷氨酸根、葡萄糖醛酸根、乳酸根、戊二酸根或马来酸根。类似地，可以由阳离子与式（I）化合物上的带负电荷的基团形成盐。合适的阳离子包括钠离子、钾离子、镁离子、钙离子和铵离子，例如四甲基铵离子。

在另一优选例中，“药学上可接受的盐”是指式（I）化合物同选自下组的酸形成的盐类：氢氟酸、盐酸、氢溴酸、磷酸、乙酸、草酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、氨基磺酸、水杨酸、三氟甲磺酸、萘磺酸、马来酸、柠檬酸、醋酸、乳酸、酒石酸、琥珀酸、酢浆草酸、丙酮酸、苹果酸、谷氨酸、对甲苯磺酸、萘磺酸、乙磺酸、萘二磺酸、丙二酸、富马酸、丙酸、草酸、三氟乙酸、硬脂酸、扑酸、羟基马来酸、苯乙酸、苯甲酸、谷氨酸、抗坏血酸、对氨基苯磺酸、2-乙酰氧基苯甲酸和羟乙磺酸等；或者式（I）化合物与无机碱形成的钠盐、钾盐、钙盐、铝盐或铵盐；或者通式I化合物与有机碱形成的甲胺盐、乙胺盐或乙醇胺盐。

### 药物组合物

本发明提供了一种药物组合物，包含药学上可接受的载体和一种或多种治疗有效量的本发明的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物。

本发明的药物组合物包含安全有效量范围内的本发明化合物或其药理上可接受的盐及药理上可以接受的赋形剂或载体。其中“安全有效量”指的是：化合物的量足以明显改善病情，而不至于产生严重的副作用。通常，药物组合物含有1-2000mg本发明化合物/剂，更佳地，含有50-200mg本发明化合物/剂。较佳地，所述的“一剂”为一个胶囊或药片。

“药学上可以接受的载体”指的是：一种或多种相容性固体或液体填料或凝胶物质，它们适合于人使用，而且必须有足够的纯度和足够低的毒性。“相容性”在此指的是组合物中各组份能和本发明的化合物以及它们之间相互掺和，而不明显降低化合物的药效。药学上可以接受的载体部分例子有纤维素及其衍生物(如羧甲基纤维素钠、乙基纤维素钠、纤维素乙酸酯等)、明胶、滑石、固体润滑剂(如硬脂酸、硬脂酸镁)、硫酸钙、植物油(如豆油、芝麻油、花生油、橄榄油等)、多元醇(如丙二醇、甘油、甘露醇、山梨醇等)、乳化

剂(如吐温®)、润湿剂(如十二烷基硫酸钠)、着色剂、调味剂、稳定剂、抗氧化剂、防腐剂、无热原水等。

所述的药物组合物为注射剂、囊剂、片剂、丸剂、散剂或颗粒剂。

本发明化合物或药物组合物的施用方式没有特别限制，代表性的施用方式包括(但不限于)：口服、瘤内、直肠、肠胃外(静脉内、肌肉内或皮下)、和局部给药。

用于口服给药的固体剂型包括胶囊剂、片剂、丸剂、散剂和颗粒剂。在这些固体剂型中，活性化合物与至少一种常规惰性赋形剂(或载体)混合，如柠檬酸钠或磷酸二钙，或与下述成分混合：(a) 填料或增容剂，例如，淀粉、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅胶；(b) 粘合剂，例如，羟甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；(c) 保湿剂，例如，甘油；(d) 崩解剂，例如，琼脂、碳酸钙、马铃薯淀粉或木薯淀粉、藻酸、某些复合硅酸盐、和碳酸钠；(e) 缓溶剂，例如石蜡；(f) 吸收加速剂，例如，季胺化合物；(g) 润湿剂，例如鲸蜡醇和单硬脂酸甘油酯；(h) 吸附剂，例如，高岭土；和(i) 润滑剂，例如，滑石、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、十二烷基硫酸钠，或其混合物。胶囊剂、片剂和丸剂中，剂型也可包含缓冲剂。

固体剂型如片剂、糖丸、胶囊剂、丸剂和颗粒剂可采用包衣和壳材制备，如肠衣和其它本领域公知的材料。它们可包含不透明剂，并且，这种组合物中活性化合物或化合物的释放可以延迟的方式在消化道内的某一部分中释放。可采用的包埋组分的实例是聚合物物质和蜡类物质。必要时，活性化合物也可与上述赋形剂中的一种或多种形成微胶囊形式。

用于口服给药的液体剂型包括药学上可接受的乳液、溶液、悬浮液、糖浆或酞剂。除了活性化合物外，液体剂型可包含本领域中常规采用的惰性稀释剂，如水或其它溶剂，增溶剂和乳化剂，例如，乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙酸乙酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺以及油，特别是棉籽油、花生油、玉米胚油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油或这些物质的混合物等。

除了这些惰性稀释剂外，组合物也可包含助剂，如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料。

除了活性化合物外，悬浮液可包含悬浮剂，例如，乙氧基化异十八烷醇、聚氧乙烯山梨醇和脱水山梨醇酯、微晶纤维素、甲醇铝和琼脂或这些物质的混合物等。

用于肠胃外注射的组合物可包含生理上可接受的无菌含水或无水溶液、分散液、悬浮液或乳液，和用于重新溶解成无菌的可注射溶液或分散液的无菌粉末。适宜的含水和非水载体、稀释剂、溶剂或赋形剂包括水、乙醇、多元醇及其适宜的混合物。

用于局部给药的本发明化合物的剂型包括软膏剂、散剂、贴剂、喷射剂和吸入剂。活性成分在无菌条件下与生理上可接受的载体及任何防腐剂、缓冲剂，或必要时可能需要的推进剂一起混合。

本发明化合物可以单独给药，或者与其他药学上可接受的其他化合物(如抗肿瘤药物)联合给药。

本发明治疗方法可以单独施用，或者与其它治疗手段或者治疗药物联用。

使用药物组合物时，是将安全有效量的本发明化合物适用于需要治疗的哺乳动物(如人)，其中施用剂量为药理学上认为的有效给药剂量，对于60kg体重的人而言，日给药剂量通常为1~2000mg，优选5~500mg。当然，具体剂量还应考虑给药途径、病人健康状况等因素，这些都是熟练医师技能范围内的。

下面结合具体实施例，进一步阐述本发明。应理解，这些实施例仅用于说明本发明而不适用于限制本发明的范围。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，通常按照常规条件(如 Sambrook 等人，分子克隆：实验室手册(New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1989)中所述的条件)或按照制造厂商所建议的条件。除非另外说明，否则百分比和份数是重量百分比和重量份数。

除非另行定义，文中所使用的所有专业与科学用语与本领域熟练人员所熟悉的意义相同。此外，任何与所记载内容相似或均等的方法及材料皆可应用于本发明方法中。文中所述的较佳实施方法与材料仅作示范之用。

#### 缩写定义

HATU: N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒

DMF: N,N-二甲基甲酰胺; TEA: 三乙胺; DIPEA: 二异丙基乙基胺

DMAC: N,N-二甲基乙酰胺; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

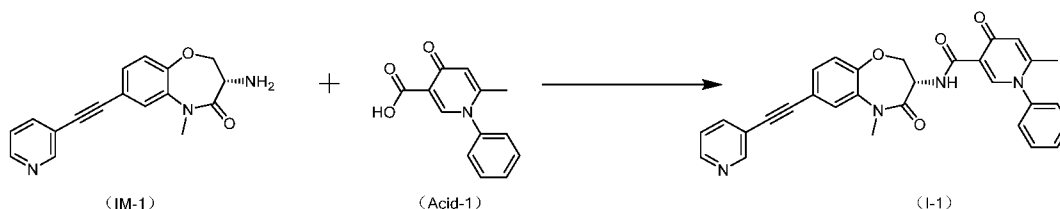
NBS: N-溴代丁二酰亚胺; NMP: N-甲基吡咯烷酮; Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>: 四三苯基膦钯

DPPA: 叠氮磷酸二苯酯; 4-DMAP: 4-二甲氨基吡啶; NaBH<sub>3</sub>CN: 氰基硼氢化钠

PTSA: 对甲基苯磺酸; MeOH: 甲醇; EtOH: 乙醇; Boc<sub>2</sub>O: 二叔丁基二碳酸酯

DMSO: 二甲基亚砜; Pd(dppf)Cl<sub>2</sub>: [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯

#### 实施例 1:



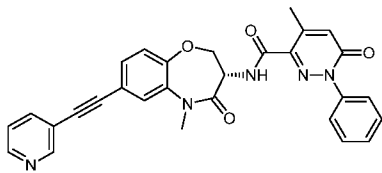
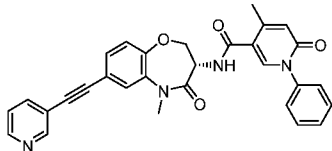
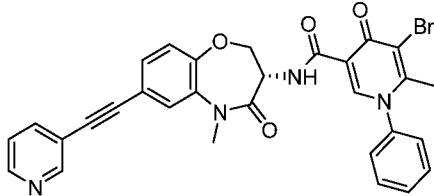
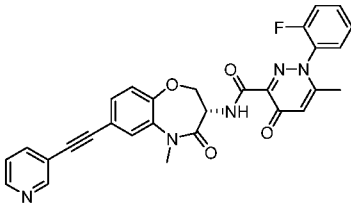
将30 mg的 (IM-1)、35 mg的 (Acid-1) 和78 mg的N,N,N',N'-四甲基-O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)六氟磷酸脒(HATU, CAS: 148893-10-1)溶于3 mL的N,N-二甲基甲酰胺(DMF)中，搅拌下加入50 μL二异丙基乙基胺(DIPEA)，而后于室温搅拌12小时。将反应混合物倾入到水中，乙酸乙酯萃取三次，合并乙酸乙酯层，用饱和氯化钠洗涤五次，最后有机相经无水硫酸钠干燥后浓缩，经制备薄层层析纯化得I-1，产量：47 mg，产率：92.1%。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.02 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.80 – 8.74 (m, 1H), 8.56 (dd, *J* = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.9, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 5.2, 1.9 Hz, 3H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.14 (dt, *J* = 11.3, 7.2 Hz, 1H),

4.68 (dd,  $J = 9.7, 7.3$  Hz, 1H), 4.40 (dd,  $J = 11.4, 9.7$  Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.05 (s, 3H). LC-MS: 505.3.  $[M+H]^+$

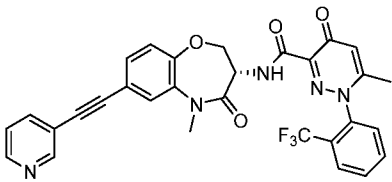
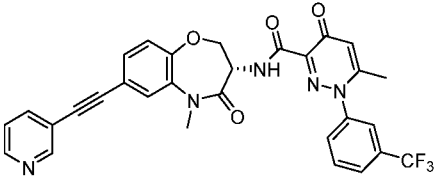
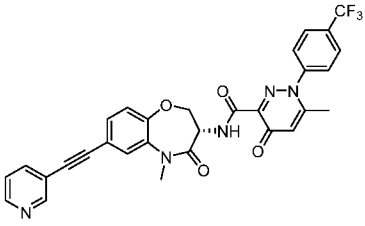
使用相同的合成方法, 以不同的氨基化合物和羧基化合物为起始原料, 获得以下化合物:

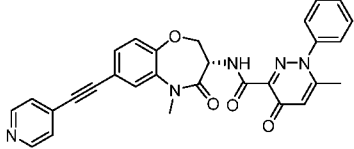
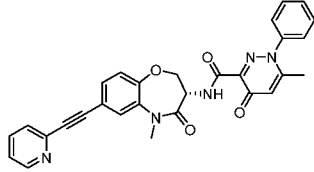
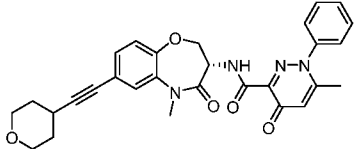
编号	结构式	HNMR	LCMS
II-1		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ) $\delta$ 10.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.62 – 8.54 (m, 1H), 7.93 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.72 – 7.66 (m, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 5H), 7.52 – 7.39 (m, 2H), 7.28 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.09 (dt, $J = 11.1, 7.0$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 9.7, 7.2$ Hz, 1H), 4.32 (dd, $J = 11.3, 9.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).	506.3
I-2		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ) $\delta$ 8.80 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.87 – 7.79 (m, 2H), 7.74 (dd, $J = 7.1, 2.0$ Hz, 2H), 7.58 – 7.46 (m, 4H), 7.40 (ddd, $J = 16.5, 7.1, 2.0$ Hz, 4H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 5.22 – 5.09 (m, 1H), 4.64 (dd, $J = 9.8, 7.4$ Hz, 1H), 4.52 (ddd, $J = 11.6, 9.7, 1.7$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).	488.3
I-3		$^1\text{H}$ NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ ) $\delta$ 9.44 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.59 (dd, $J = 4.8, 1.7$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.94 (dt, $J = 7.9, 1.9$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58 – 7.41 (m,	508.3

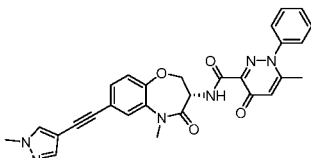
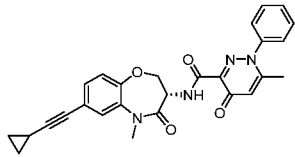


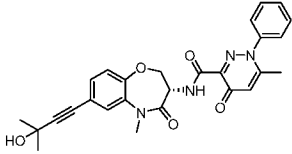
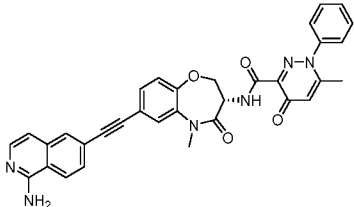
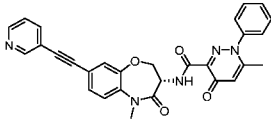
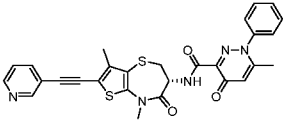
I-6		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Acetone- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 8.71 (dd, <i>J</i> = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 7.89 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.55 – 7.37 (m, 5H), 7.26 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (q, <i>J</i> = 1.3 Hz, 1H), 4.95 (dt, <i>J</i> = 11.4, 7.2 Hz, 1H), 4.62 (dd, <i>J</i> = 9.8, 7.3 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 11.4, 9.8 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.40 (s, 3H).	506.3
I-11		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.74 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.42 (m, 8H), 7.27 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.00 (dd, <i>J</i> = 11.6, 7.4 Hz, 1H), 4.56 (dd, <i>J</i> = 9.9, 7.4 Hz, 1H), 4.45 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.43 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 3H), 2.37 (s, 3H).	503.3
I-12			583.1 585.1
II-2		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.66 (t, <i>J</i> = 6.9 Hz, 1H), 8.77 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 8.02 – 7.97 (m, 1H), 7.74 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 2H), 7.68 (t, <i>J</i> = 6.7	524.2



II-5		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.70 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.98 (dq, <i>J</i> = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.95 – 7.81 (m, 2H), 7.73 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.64 (t, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 8.3, 3.3 Hz, 1H), 6.88 (dd, <i>J</i> = 2.5, 0.8 Hz, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 4.72 (ddd, <i>J</i> = 9.9, 7.3, 5.5 Hz, 1H), 4.37 (dt, <i>J</i> = 11.3, 9.6 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 1.5 Hz, 3H).	574.2
II-6		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.75 – 8.66 (m, 1H), 8.52 (dd, <i>J</i> = 5.0, 1.6 Hz, 1H), 8.01 – 7.95 (m, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.42 (m, 2H), 7.25 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.09 (dd, <i>J</i> = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 9.8, 7.2 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 11.3, 9.8 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H).	574.2
II-7		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.72 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, <i>J</i> = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.60 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.7 Hz, 1H), 7.99 (ddd, <i>J</i> = 7.9, 3.9, 1.9 Hz, 3H), 7.85 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 2H), 7.75 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.32 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H),	573.9

		6.90 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 4.94 (dt, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.60 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.38 – 4.30 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).	
II-8		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Acetone-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.91 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 8.65 – 8.61 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.63 – 7.56 (m, 5H), 7.50 – 7.46 (m, 3H), 7.30 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 5.10 (dt, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 1H), 4.71 (dd, $J = 9.6, 7.2$ Hz, 1H), 4.33 (dd, $J = 11.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.26 – 2.25 (m, 3H).	506.2
II-9		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol-d <sub>4</sub> ) $\delta$ 8.56 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.88 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 6.3, 2.8$ Hz, 3H), 7.55 – 7.47 (m, 3H), 7.43 (ddd, $J = 7.7, 5.0, 1.1$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.88 – 6.85 (m, 1H), 5.11 (dd, $J = 11.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.73 (dd, $J = 9.8, 7.2$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 11.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	506.2
II-10		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ 10.78 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 5H), 7.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J =$	513.2

		8.3 Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 4.91 (dt, $J = 11.3, 7.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 9.8, 7.3$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J = 11.3, 9.8$ Hz, 1H), 3.82 (dt, $J = 11.5, 4.3$ Hz, 2H), 3.46 (ddd, $J = 11.6, 9.1, 2.8$ Hz, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 0.8$ Hz, 3H), 1.90 – 1.81 (m, 2H), 1.62 (ddt, $J = 13.9, 9.3, 4.6$ Hz, 2H).	
II-11		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.84 (s, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 4H), 7.54 – 7.48 (m, 3H), 7.36 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 1H), 5.09 (dd, $J = 11.3, 7.3$ Hz, 1H), 4.70 (dd, $J = 9.9, 7.3$ Hz, 1H), 4.34 (dd, $J = 11.1, 9.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.42 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).	509.2
II-12		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) $\delta$ 7.61 – 7.47 (m, 5H), 7.38 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 8.3, 1.9$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.01 (dd, $J = 11.2, 7.3$ Hz, 1H), 4.65 (dd, $J = 9.7, 7.4$ Hz, 1H), 4.33 – 4.24 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.46 (tt, $J = 8.2, 4.9$ Hz, 1H), 0.90 – 0.83 (m, 2H), 0.78 – 0.70 (m, 2H).	469.1

II-13		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 7.62 – 7.55 (m, 3H), 7.53 – 7.47 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.05 (dd, <i>J</i> = 11.1, 7.4 Hz, 1H), 4.71 – 4.64 (m, 1H), 4.32 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.55 (s, 6H).	487.2
II-14		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) δ 10.82 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 8.40 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 4H), 7.71 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 6H), 7.34 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.96 (dt, <i>J</i> = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 4.64 – 4.58 (m, 1H), 4.35 (t, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.17 (s, 3H).	571.3
II-15		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> <sub>4</sub> ) δ 8.63 (d, <i>J</i> = 71.8 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.64 – 7.56 (m, 3H), 7.53 – 7.42 (m, 6H), 6.86 (s, 1H), 5.10 (dd, <i>J</i> = 11.3, 7.3 Hz, 1H), 4.72 (dd, <i>J</i> = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 4.36 (dd, <i>J</i> = 11.2, 9.9 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 2.26 (s, 3H).	506.3
II-16		<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i> ) δ 11.03 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 8.78 – 8.72 (m, 1H), 8.55 (dd, <i>J</i> = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.79 (dt, <i>J</i> = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.52	542.2

	(p, $J = 4.1, 3.7$ Hz, 3H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 5.00 (dt, $J$ = 11.4, 6.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, $J = 11.1, 6.5$ Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.19 (t, $J =$ 11.3 Hz, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).	
--	---	--

### 实验例2：化合物分子水平对RIPK1激酶活性的影响

384孔板中，加入2  $\mu$ L酶和1  $\mu$ L不同浓度化合物，同时设置不加激酶和化合物的0%激酶活性对照孔和不加化合物的100%激酶活性对照孔，室温孵育10min。继续加入2  $\mu$ L ATP+底物肽段的混合液（底物终浓度100  $\mu$ g/mL，ATP终浓度10  $\mu$ M），37 $^{\circ}$ C孵育1h。每孔加入5  $\mu$ L ADP-Glo™ Reagent，室温孵育40分钟，去除未反应ATP。每孔加入10  $\mu$ L Kinase Detection Reagent，室温孵育30-60分钟，使反应中生成的ADP转化为ATP。检测荧光信号（luminescence: integration time 0.5s）。通过平均RLU值表示0%激酶活性（无酶和化合物）和100%激酶活性（无化合物）来计算每个孔的抑制率，IC<sub>50</sub>值采用GraphPad Prism软件计算求得。

表 1：化合物对 RIPK1 酶抑制活性

编号	IC <sub>50</sub>	编号	IC <sub>50</sub>
I-1	+	II-4	+
II-1	+	II-5	+
I-2	+	II-6	+
I-5	+	II-11	+
I-6	+	II-12	+
I-11	+	II-13	+
I-12	+	II-14	+
II-2	+	II-15	+
II-3	+	II-16	+

其中，+表示IC<sub>50</sub>小于(≤) 0.1  $\mu$ M，从表1可以看出，本发明化合物对RIPK1酶具有明显的抑制作用。

### 实验例3：化合物对I2.1细胞程序性坏死回复作用

测试I2.1细胞株（人源急性T细胞白血病Jurkat细胞的FADD突变体，细胞中FADD蛋白缺失，单独TNF $\alpha$ 即可诱导细胞发生程序性坏死）。以CCK-8细胞计数试剂盒（Dojindo）检测。

处于对数生长期的I2.1细胞按合适密度接种至96孔培养板中，培养过夜后，先加入不同浓度的化合物，一小时之后加入20 ng/mL的TNF $\alpha$ 刺激，并设定不加化合物不加刺激因

子对照孔（阳性对照）和不加化合物加刺激因子对照孔（阴性对照）。待化合物作用细胞24h后，化合物对细胞增殖的影响采用CCK-8细胞计数试剂盒（Dojindo）检测，每孔加入10  $\mu$ L CCK-8试剂，置于37 $^{\circ}$ C培养箱中放置2-4小时后，用全波长式微孔板酶标仪SpectraMax 190读数，测定波长为450 nm。

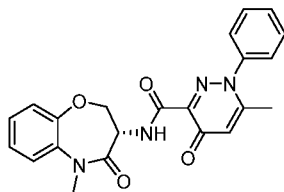
采用以下列公式计算化合物对细胞程序性坏死的回复率(%)：

$$\text{回复率}(\%) = (\text{OD 给药孔} - \text{OD 阴性对照孔}) / (\text{OD 阳性对照孔} - \text{OD 阴性对照孔}) \times 100\%$$

IC<sub>50</sub>值采用GraphPad Prism软件计算求得。

表 2：化合物对 I2.1 细胞死亡的回复率

化合物	IC <sub>50</sub>
II-1	+
II-12	+
II-13	+
II-14	+
II-15	+
对比化合物 1	-



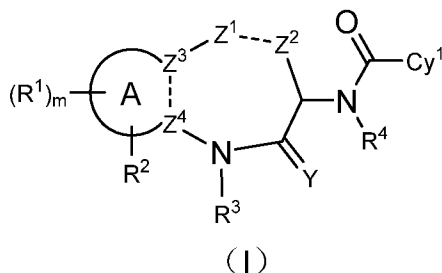
其中，“+”表示IC<sub>50</sub>小于( $\leq$ )1  $\mu$ M；“-”表示IC<sub>50</sub>大于( $>$ )1  $\mu$ M

从上述试验结果可以看出，相对于“对比化合物1”，本发明化合物对于TNF $\alpha$ 诱导的Hepa1-6细胞死亡具有明显回复作用。

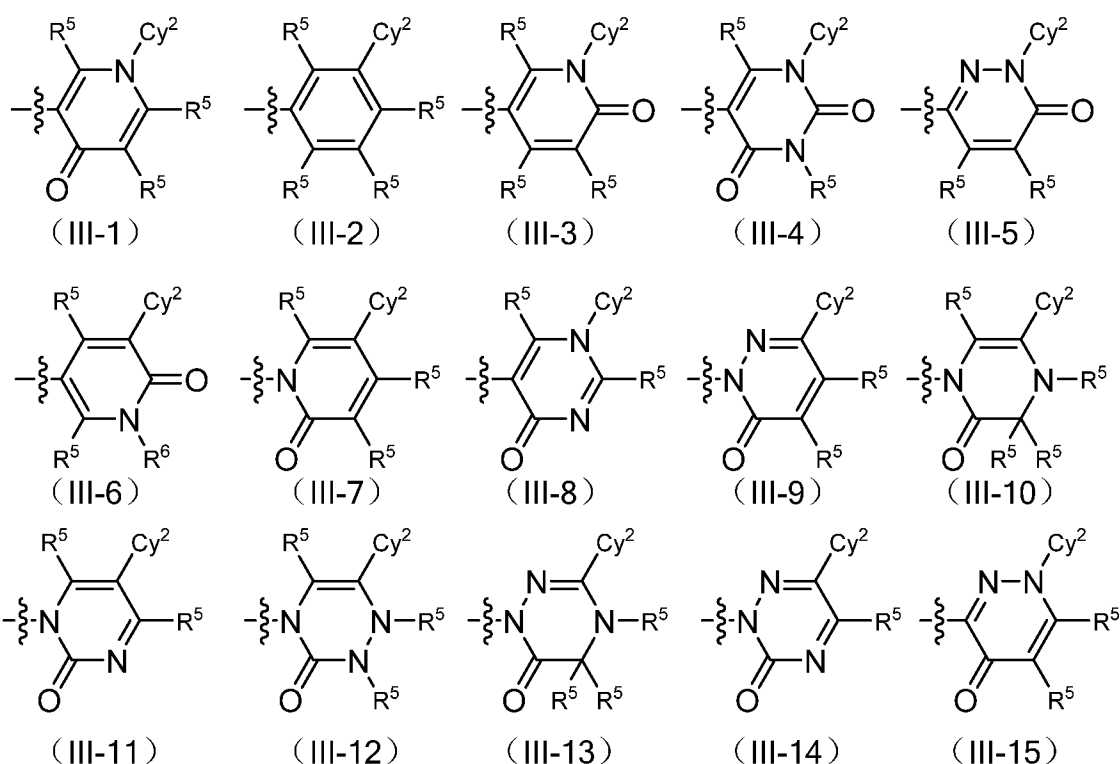
在本发明提及的所有文献都在本申请中引用作为参考，就如同每一篇文献被单独引用作为参考那样。此外应理解，在阅读了本发明的上述讲授内容之后，本领域技术人员可以对本发明作各种改动或修改，这些等价形式同样落于本申请所附权利要求书所限定的范围。

## 权利要求书

1、一种通式(I)所示的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物,



其中, Cy<sup>1</sup>选自下组:



R<sup>5</sup>在每次出现时独立地选自: H、D、卤素、CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代C1-C8烷氧基、氰基、氨基、C1-C8烷基取代的氨基、羟基、巯基、C1-C8烷基巯基;

Cy<sup>2</sup>选自被0-5个R<sup>8</sup>取代的以下基团: C3-C14环烷基、C6-C14元芳基、6-14元杂芳基、或3-14元杂环基;

R<sup>4</sup>在每次出现时独立地选自: H、D、CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>;

各虚线独立地表示单键或双键;

Z<sup>1</sup>选自: O、S、N、C=O、SO、SO<sub>2</sub>、NH;

Z<sup>2</sup>选自C(R<sup>22</sup>)<sub>2</sub>、N、CR<sup>22</sup>;

各R<sup>22</sup>独立地为H、卤素、羟基、任选取代的C1-C8烷基,或者两个R<sup>22</sup>与它们所连接的碳原子一起形成任选取代的C3-C6碳环或3-6元杂环;

Z<sup>3</sup>、Z<sup>4</sup>选自C、CH、N；

环A为C6-C14芳环、5元杂芳环、6-14元杂芳环、C3-C14碳环或3-14元杂环；

m选自1、2、3、4；

R<sup>1</sup>在每次出现时独立地选自H、D、“R<sup>7</sup>-C≡C-”、R<sup>1a</sup>；较佳地环A上至少有一个R<sup>1</sup>为“R<sup>7</sup>-C≡C-”的取代基；

R<sup>1a</sup>、R<sup>7</sup>在每次出现时独立地为由0-5个R<sup>1a2</sup>取代的R<sup>1a1</sup>；

R<sup>1a1</sup>、R<sup>1a2</sup>可选被0-5个R<sup>1a3</sup>取代；

R<sup>1a3</sup>为“-Linker2-R<sup>1a4</sup>”；Linker2不存在，或者Linker2选自：键、O、NH、NR<sup>1a4</sup>、-C(=O)O-、-C(=O)NH-、-C(=O)NR<sup>1a4</sup>-、3-14元环烷基、3-14元杂环基、C6-C14芳基、5-14元杂芳基；

R<sup>2</sup>不存在，或者R<sup>2</sup>在Z<sup>4</sup>的邻位，且与R<sup>3</sup>及它们所连接的原子一起形成任选取代或未取代的5-6元杂环；

R<sup>3</sup>选自：H、D、CH<sub>3</sub>、CD<sub>3</sub>；

Y为O、S、NR<sup>y</sup>，其中R<sup>y</sup>和R<sup>3</sup>与它们所连接的原子一起形成任选取代的5-6元杂环或5-6元杂芳环；

R<sup>6</sup>选自：CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C6-C14芳基；

R<sup>8</sup>在每次出现时独立地选自：H、D、卤素、CD<sub>3</sub>、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代C1-C8烷氧基、氰基、氨基、C1-C8烷基取代的氨基、羟基、巯基、C1-C8烷基硫基、卤代C1-C8烷基硫基、-C(=O)NH<sub>2</sub>、-C(=O)NH(C1-C8烷基)、-C(=O)-(C1-C8烷基)、氧代、硫代；

R<sup>1a1</sup>、R<sup>1a2</sup>在每次出现独立地选自下组：H、D、卤素、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C1-C8烷氧基、卤代的C1-C8烷氧基、C1-C6烷氧基取代的C1-C6烷氧基、C2-C8烯基、卤代C2-C8烯基、C2-C8烯基氧基、卤代C2-C8烯基氧基、C2-C8炔基、卤代C2-C8炔基、C2-C8炔基氧基、卤代C2-C8炔基氧基、C3-C14环烷基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)氧基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)氧基、(C3-C14环烷基)氧基(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)硫基、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)硫基、(C3-C14环烷基)硫基(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)NH-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-NH-、(C3-C14环烷基)-NH-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(C3-C14环烷基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)O-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(C3-C14环烷基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-OC(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(C3-C14环烷基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-C(=O)NH-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(C3-C14环烷基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(C3-C14环烷基)-NHC(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、羟基(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷氧基)-(C3-C14环烷基)-、羟基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、巯基(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷硫基)-(C3-C14环烷基)-、巯基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、氨基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷基)NH-(C3-C14环烷基)-、氨基(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、

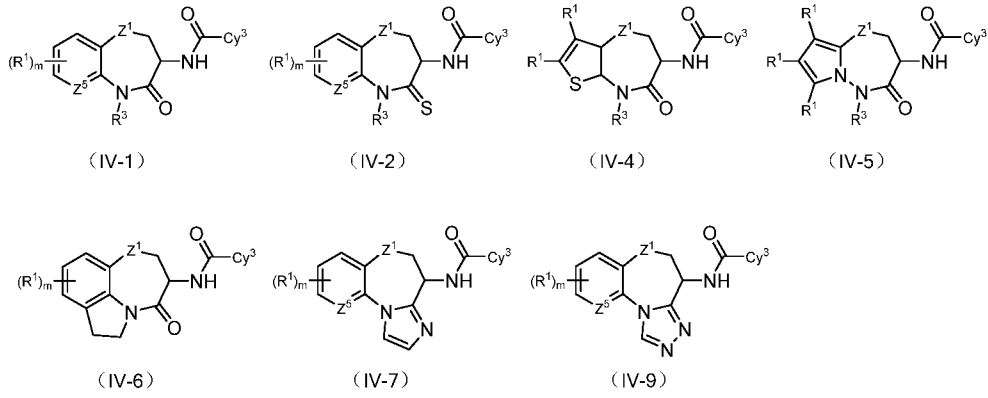
HC(=O)O-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HOC(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(C3-C14环烷基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)NH-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(C3-C14环烷基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(C3-C14环烷基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-、(C1-C8烷基)-(C3-C14环烷基)-(C1-C8烷基)-、3-14元杂环基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)氧基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-氧基、(3-14元杂环基)氧基-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)硫基、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-硫基、(3-14元杂环基)硫基-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)NH-、(3-14元杂环基)(C1-C8烷基)NH-、(3-14元杂环基)-NH-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(3-14元杂环基)-C(=O)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)O-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(3-14元杂环基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-OC(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(3-14元杂环基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-C(=O)NH-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(3-14元杂环基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(3-14元杂环基)-NHC(=O)-、(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(3-14元杂环基)-NHC(=O)-(C1-C8烷基)-、(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、羟基(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基氧基)-(3-14元杂环基)-、羟基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、硫基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷基硫基)-(3-14元杂环基)-、硫基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、氨基(3-14元杂环基)、(C1-C8烷基)NH-(3-14元杂环基)-、氨基(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)O-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(3-14元杂环基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HOC(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(3-14元杂环基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、HC(=O)NH-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(3-14元杂环基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(3-14元杂环基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-、(C1-C8烷基)-(3-14元杂环基)-(C1-C8烷基)-、C6-C14芳基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)氧基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)氧基、(C6-C14芳基)氧基(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)硫基、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)硫基、(C6-C14芳基)硫基(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)NH-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NH-、(C6-C14芳基)-NH-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-C(=O)NH-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(C6-C14芳基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(C6-C14芳基)-NHC(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、羟基(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基氧基)-(C6-C14芳基)-、羟基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、硫基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷基硫基)-(C6-C14

芳基)-、巯基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、氨基(C6-C14芳基)、(C1-C8烷基)NH-(C6-C14芳基)-、氨基(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)O-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C6-C14芳基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HOC(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(C6-C14芳基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、HC(=O)NH-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(C6-C14芳基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(C6-C14芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-、(C1-C8烷基)-(C6-C14芳基)-(C1-C8烷基)-、5-14元杂芳基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)氧基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)氧基、(5-14元杂芳基)氧基(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)巯基、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)巯基、(5-14元杂芳基)巯基(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)NH-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NH-、(5-14元杂芳基)-NH-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)C(=O)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)NH-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-C(=O)NH-、(5-14元杂芳基)-C(=O)NH-(C1-C8烷基)-、(5-14元杂芳基)-NHC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-NHC(=O)-、(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、羟基(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基氧基)-(5-14元杂芳基)-、羟基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、巯基(C3-C14环烷基)、(C1-C8烷基巯基)-(5-14元杂芳基)-、巯基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、氨基(5-14元杂芳基)、(C1-C8烷基)NH-(5-14元杂芳基)-、氨基(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)O-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-C(=O)O-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)O-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HOC(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-O-C(=O)-(5-14元杂芳基)-、HO-C(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)NH-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)C(=O)NH-(5-14元杂芳基)-、HC(=O)NH-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)NHC(=O)-(5-14元杂芳基)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-、(C1-C8烷基)-(5-14元杂芳基)-(C1-C8烷基)-、羟基、羟基取代的C1-C8烷基、巯基、巯基取代的C1-C8烷基、氨基、氨基取代的C1-C8烷基、-NH(C1-C8烷基)、-N(C1-C8烷基)(C1-C8烷基)、氰基、氰基取代的C1-C8烷基、-COOH、-(C1-C8烷基)-COOH、-C(=O)O-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-C(=O)O-(C1-C8烷基)、-OC(=O)H、-(C1-C8烷基)-OC(=O)H、-OC(=O)-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)、-C(O)H、-(C1-C8烷基)-C(=O)H、-C(=O)-(C1-C8烷基)、-(C1-C8烷基)-C(=O)-(C1-C8烷基)、NH<sub>2</sub>C(=O)-、一个或二个C1-C8烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个C1-C8环烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个C6-C14芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个5-14元杂芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、一个或二个4-10元杂环基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-、NH<sub>2</sub>C(=O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个C1-C8烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二

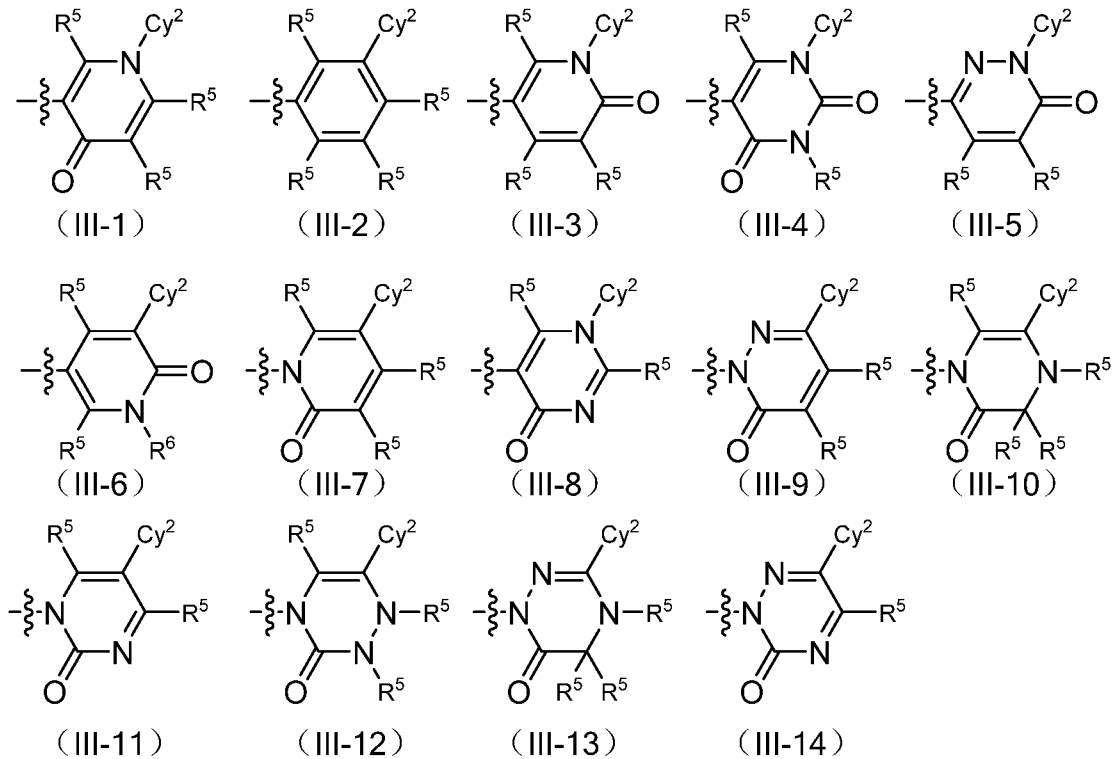
个C1-C8环烷基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个C6-C14芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个5-14元杂芳基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、一个或二个4-10元杂环基取代的NH<sub>2</sub>C(O)-(C1-C8烷基)-、氧代(=O)、硫代(=S)；

R<sup>1a4</sup>在每次出现时独立地选自下组：H、D、卤素、羟基、C1-C8烷基、卤代C1-C8烷基、C2-C8烯基、卤代C2-C8烯基、C2-C8炔基、卤代C2-C8炔基、(C1-C15烷基)-OC(=O)-、(C6-C14芳基)-OC(=O)-、(4-12元杂环基)-OC(=O)-、(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(C1-C15烷基)-C(=O)-、(C6-C14芳基)-C(=O)-、(4-12元杂环基)-C(=O)-、(5-14元杂芳基)-C(=O)-、(C1-C15烷基)-C(=O)O-、(C6-C14芳基)-C(=O)O-、(4-12元杂环基)-C(=O)O-、(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(卤代C1-C15烷基)-OC(=O)-、(卤代C6-C14芳基)-OC(=O)-、(卤代4-12元杂环基)-OC(=O)-、(卤代5-14元杂芳基)-OC(=O)-、(卤代C1-C15烷基)-C(=O)-、(卤代C6-C14芳基)-C(=O)-、(卤代4-12元杂环基)-C(=O)-、(卤代5-14元杂芳基)-C(=O)-、(卤代C1-C15烷基)-C(=O)O-、(卤代C6-C14芳基)-C(=O)O-、(卤代4-12元杂环基)-C(=O)O-、(卤代5-14元杂芳基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-OC(=O)-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-C(=O)-、C1-C8烷基取代的(C1-C15烷基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(C6-C14芳基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(4-12元杂环基)-C(=O)O-、C1-C8烷基取代的(5-14元杂芳基)-C(=O)O-、(C1-C8烷基)<sub>3</sub>-Si-(C1-C8烷基)-O-(C1-C8亚烷基)-、被卤素取代或未取代的(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C1-C8烷基)C(=O)O-、被卤素取代或未取代的(C1-C8烷基)-OC(=O)-(C3-C14环烷基)C(=O)O-、糖基、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)C(=O)O(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)C(=O)O(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)OC(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)OC(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(NH-(C1-C8烷基)-S-C(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(O-卤代或未卤代的C6-C14芳基)(O-(C1-C8烷基)-S-C(=O)(C1-C8烷基))、-O-P(=O)(ONa)<sub>2</sub>、-O-P(=O)(OK)<sub>2</sub>、-O-P(=O)(OLi)<sub>2</sub>、-O-(卤代或未卤代的C1-C8烷基)-P(=O)(O-C1-C8烷基)<sub>2</sub>、(C1-C8烷基)-C(=O)-CH=CH-、氨基酸酰基、C1-C16烷基、卤代C1-C16烷基、C6-C14芳基、卤代C6-C14芳基。

2、根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、多晶型物、互变异构体或其可药用的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物，其特征在于，所述化合物选自式(IV-1)、(IV-2)、(IV-4)、(IV-5)、(IV-6)、(IV-7)、(IV-9)：



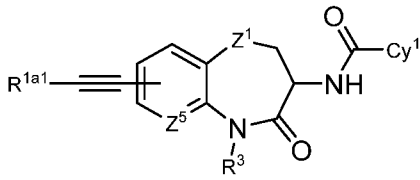
其中，Cy<sup>3</sup>选自式 (III-1) 至 (III-14)：



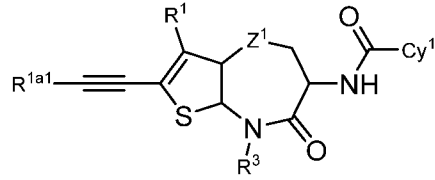
Z<sup>5</sup>选自C-R<sup>1</sup>或N；R<sup>1</sup>、m、Z<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Cy<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>的定义同权利要求1；

较佳地，Z<sup>5</sup>选自CH或N；m为1时，R<sup>1</sup>为R<sup>7</sup>-C≡C-；R<sup>7</sup>的定义同权利要求1。

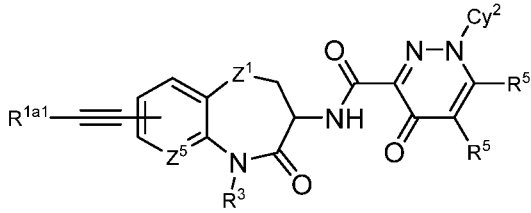
3、根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、多晶型物、互变异构体或其可药用的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物，其特征在于，所述化合物选自式 (V-1)、(V-2)、(V-3)、(V-4)：



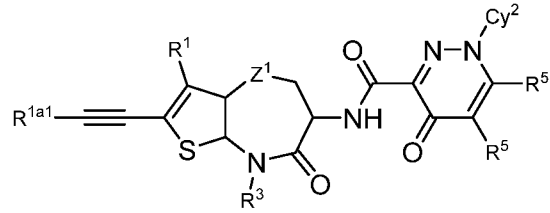
(V-1)



(V-2)

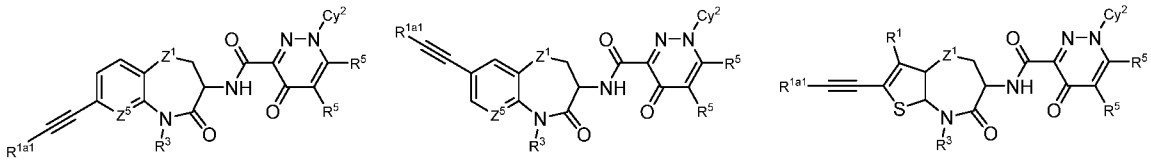


(V-3)



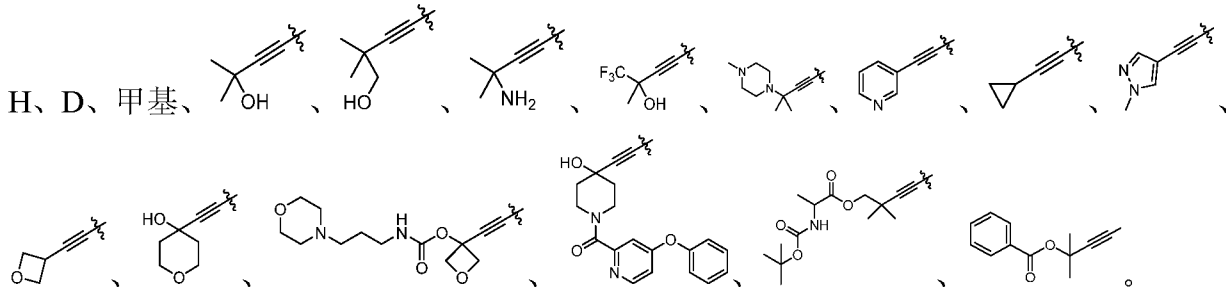
(V-4)

其中，Z<sup>5</sup>选自C-R<sup>1</sup>或N；R<sup>1a1</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>、Cy<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>的定义同权利要求1；  
 较佳地，所述化合物选自：

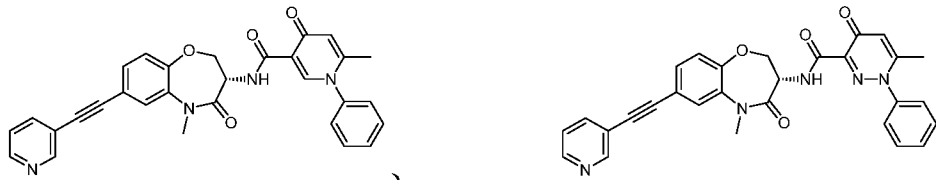


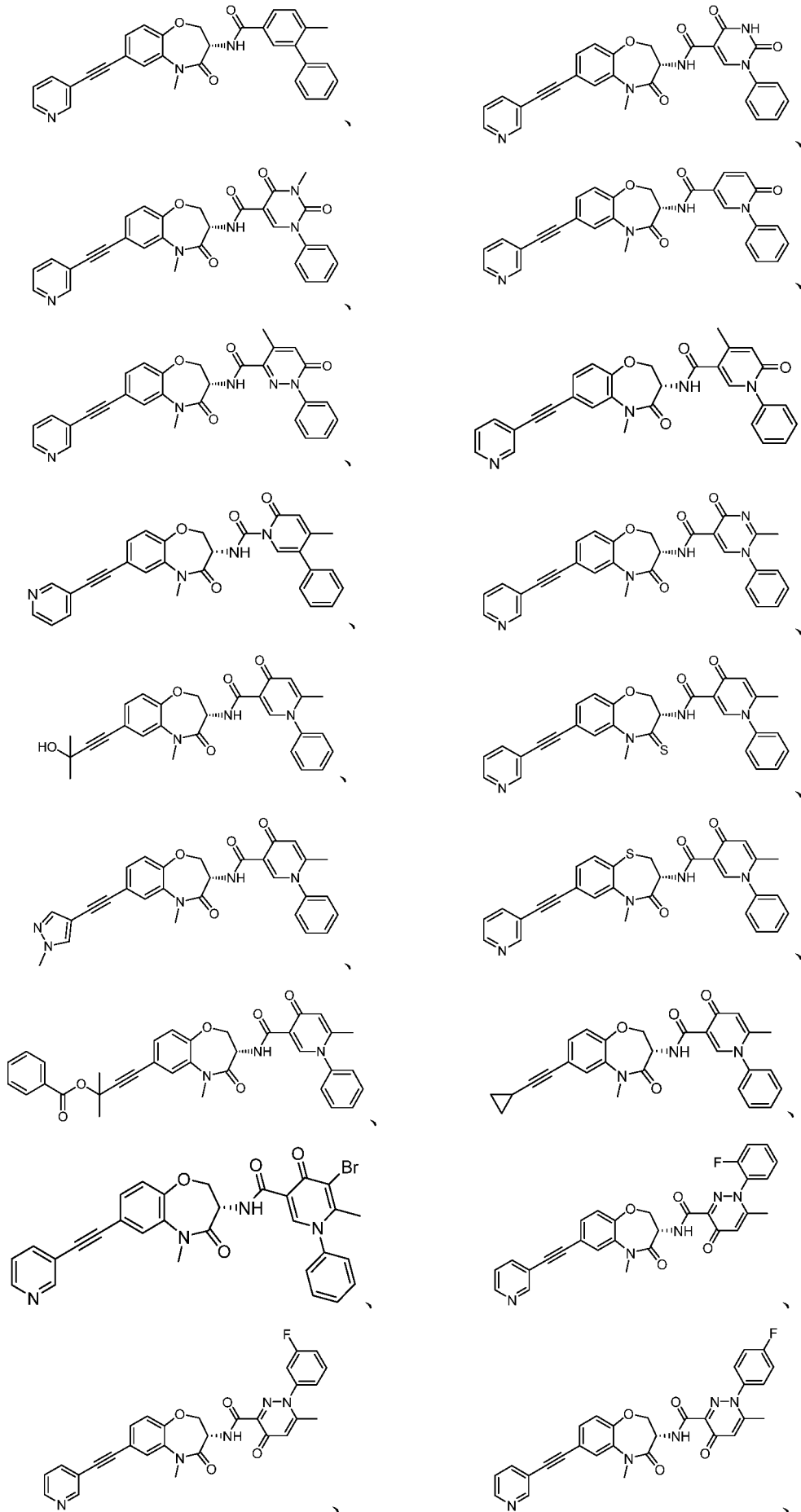
式中，Z<sup>5</sup>选自CH或N；R<sup>1</sup>为C1-C8烷基；R<sup>1a1</sup>、R<sup>3</sup>、Z<sup>1</sup>、Cy<sup>2</sup>、R<sup>5</sup>的定义同权利要求1。

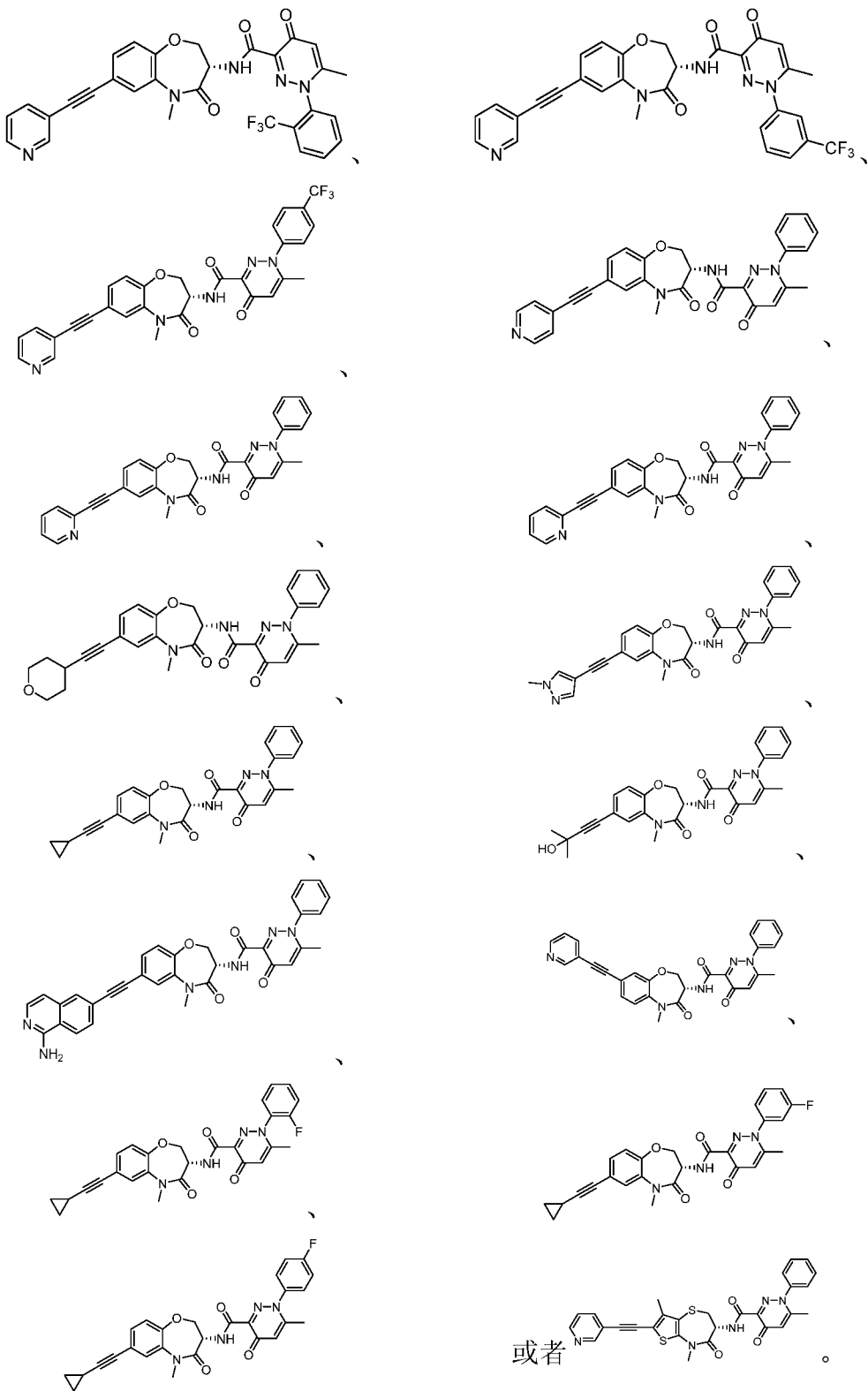
4、根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、多晶型物、互变异构体或其可药用的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物，其特征在于，R<sup>1</sup>在每次出现时独立选自下组：



5、根据权利要求1所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、多晶型物、互变异构体或其可药用的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物，其特征在于，所述化合物为：

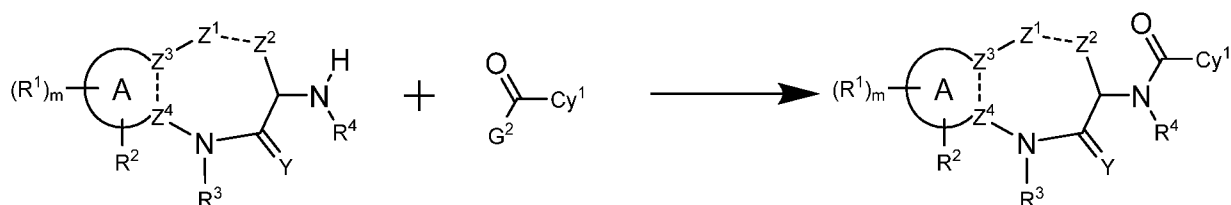




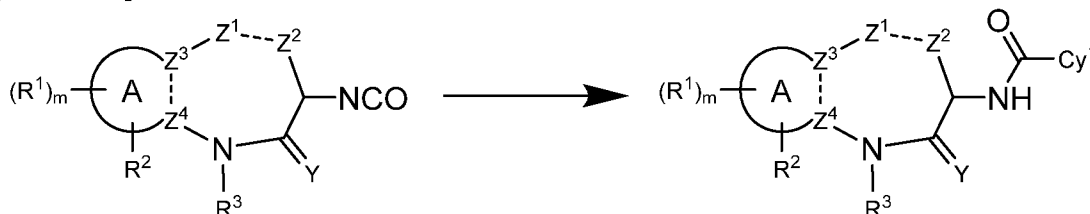


6、一种制备权利要求1所述式 (I) 所示化合物的方法，其特征在于，化合物的合成步骤至少包括反应式1、反应式2之一所述反应式：

## [反应式1]



## [反应式2]



其中,

$G^2$ 选自: -OH, 卤素, C1-C8烷氧基, C6-C14芳基氧基, -OC(=O)-(C1-C8烷氧基), -OS(=O)-(C1-C8烷氧基), -OS(=O)<sub>2</sub>-(C1-C8烷氧基), -OC(=O)-(C6-C14芳基氧基), -OS(=O)-(C6-C14芳基氧基), -OS(=O)<sub>2</sub>-(C6-C14芳基氧基);

$R^4$ 、 $R^1$ 、 $m$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $Y$ 、 $Z^1$ 、 $Z^2$ 、 $Z^3$ 、 $Z^4$ 、虚线、 $Cy^1$ 的定义同权利要求1。

7、一种药物组合物，其特征在于，包含：药学上可接受的载体和一种或多种权利要求1-5中任意一项所述的化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物。

8、一种受体相互作用蛋白激酶1（RIPK1）抑制剂，其特征在于，包含一种或多种权利要求1-5中任意一项所述的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物，或根据权利要求7所述的药物组合物。

9、一种权利要求1-5中任一项所述化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物或根据权利要求7所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备药物，所述药物用于：

- 1) 检测和/或预防和/或治疗激酶相关疾病；
- 2) 检测和/或预防和/或治疗免疫、炎症和/或感染相关疾病；
- 3) 检测和/或预防和/或治疗缺血和/或再灌注损伤相关疾病；
- 4) 检测和/或预防和/或治疗退行性疾病；
- 5) 检测和/或预防和/或治疗肿瘤相关疾病；
- 6) 检测和/或预防和/或治疗细胞坏死相关疾病；
- 7) 检测和/或预防和/或治疗代谢相关疾病；或者

8) 检测和/或预防和/或治疗眼部疾病。

10、一种权利要求1-5中任一项所述化合物或其立体异构体、对映异构体、非对映异构体、阻转异构体、光学异构体、外消旋体、互变异构体或其药学上可接受的盐、其前药、其水合物或溶剂合物、其经同位素标记之化合物或根据权利要求7所述的药物组合物的用途，其特征在于，用于制备检测和/或预防和/或治疗选自下组的疾病的药物：

全身型幼年特发性关节炎，白塞氏病，白细胞介素-1转化酶相关性发热综合征，败血症，斑秃，变应性疾病，过敏性疾病，乙型肝炎，丙型肝炎，多发性硬化，肺结节病，肺纤维化，肺炎，分枝杆菌感染，腹腔疾病，干燥综合征，骨关节炎，化脓性汗腺炎，坏死性小肠结肠炎，急性胰腺炎，脊柱关节炎，结肠炎，局限性回肠炎，抗磷脂综合征，克罗恩病，溃疡性结肠炎，类风湿性关节炎，细菌感染，流感，慢性阻塞性肺病，病毒感染，脓毒症，皮炎，葡萄球菌感染，自身免疫疾病，全身性红斑狼疮，全身性炎症反应综合征，全身性硬皮病，朊病毒症，肾上腺皮质变性，肾炎，史-约综合征，手术感染，特应性皮炎，韦格纳肉芽肿，系统性红斑狼疮，哮喘，新冠肺炎，血管炎，牙周炎，炎性肠病，胰腺炎，移植器官排斥，银屑病，原发性硬化性胆管炎，肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征，白细胞介素-1转换酶相关的发热综合征，自身免疫特发性血小板减少性紫癜，Fahr病，GM1神经节苷脂贮积病，GM2神经节苷脂贮积病，艾滋病相关痴呆综合征，Tau蛋白病，阿尔茨海默病，帕金森病，路易体痴呆，多系统萎缩症，多重硬化，额颞叶痴呆，法伯病，弗里德赖希共济失调症，格林巴利综合征，亨廷顿病，原发性侧索硬化，肌萎缩性侧索硬化，脊髓性肌萎缩，假性延髓麻痹，进行性延髓麻痹，结节状硬化症，进行性核上性麻痹，进行性肌萎缩，精神分裂症，脱髓鞘病，慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病，尼曼匹克病，皮质基底节变性，溶酶体贮积病，桑德霍夫病，神经节细胞病，神经元蜡样脂褐质沉积症，术后认知障碍，双相障碍，糖尿病性神经病，疼痛（神经疼痛），谵妄，抑郁症，周围神经病变，自闭症，创伤，创伤性脑损伤，局部缺血，创伤性视网膜损伤，脑血管意外，脑卒中，地理性萎缩，对乙酰氨基酚中毒，急性肝衰竭，急性肾损伤，急性呼吸窘迫综合征，颅内出血，脑出血，脑缺血，缺血，缺血性损伤，缺氧性脑损伤，缺氧，烧伤，烧伤性休克，实体器官的缺血再灌注损伤，顺铂诱导的肾损伤，吸烟诱导的损伤，心肌梗塞，心力衰竭，中毒性表皮坏死松解症，急性肾小管坏死，心脏衰竭，NF- $\kappa$ B关键调节基因突变，白血病，髓细胞白血病，淋巴细胞白血病，T细胞白血病，淋巴瘤，T细胞淋巴瘤，鼻咽癌，表皮样癌，垂体腺瘤，胆道癌肉瘤，胆管癌，多发性骨髓瘤，儿童实体瘤，霍奇金病，非霍奇金淋巴瘤，非小细胞肺癌，小细胞肺癌，肛门区域癌，睾丸癌，宫颈癌，子宫癌，子宫内膜癌，卵巢癌，骨癌，骨肉瘤，黑色素瘤，环境诱发的癌症，脊柱肿瘤，甲状腺癌，甲状旁腺癌，胶质母细胞瘤，结肠直肠癌，卡波西氏肉瘤，鳞状上皮细胞癌，脑胶质瘤，内分泌系统癌症，尿道癌，膀胱癌，皮肤癌，皮肤或眼内恶性黑色素瘤，前列腺癌，三阴性乳腺癌，神经胶质瘤，肾或输尿管癌，肾盂癌，肾上腺癌，实体器官恶性肿瘤，食道癌，输卵管癌，头和/或颈癌，外阴癌，胃癌，胃肠间质瘤，小肠癌，血液恶性肿瘤，胰腺癌，遗传性大动脉瘤，阴道癌，阴茎癌，直肠癌，肿瘤血管生成，黄斑病

变, 黄斑裂孔, 黄斑毛细血管扩张, 干眼症, 进行性视网膜萎缩, 莱伯氏先天性黑蒙, 囊性黄斑水肿, 年龄相关性黄斑变性, 青光眼, 视网膜神经变性, 缺血性视神经病变, 缺血性视网膜疾病, 糖尿病性视网膜病变, 色素性视网膜炎, 视网膜感光器疾病, 视网膜退行性疾病, 视神经疾病, 视网膜脱离, 医源性视网膜损伤, 视网膜血管疾病, 视锥视杆营养不良, 无脉络膜症, 眼底疾病, 眼血管疾病, 尤塞氏综合症, I型糖尿病, 非酒精性脂肪肝, 白癜风, 唾液酸苷贮积症, 肠易激综合征, 达农病, 胆固醇酯贮积症, 沃尔曼病, 低脂血症, 动脉粥样硬化, 多种硫酸酯酶缺乏症, 法布里病, 戈谢病, 骨髓纤维化, 骨质疏松症, 胱氨酸贮积症, 肌营养不良, 多聚谷氨酰胺疾病, 克拉伯病, 慢性肾病, 门克斯病, 囊性纤维化病, 庞皮病, 泰伊-萨克斯二氏病, 溶酶体酸脂酶缺乏, 天冬氨酰葡萄糖胺尿症, 痛风, 威尔逊氏病, 线粒体病症, 岩藻糖苷贮积症, 异染性脑白质营养不良, 溶酶体酸脂酶缺乏, 粘多糖累积病, 粘脂质累积, 致密性成骨不全症, 血色病, Niemann-Pick病, Heme-氧化的IRP2泛素连接酶-1缺乏, 骨坏死, 链状泛素链组装复合物缺乏综合征, 纤毛病等。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/142343

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
C07D471/04(2006.01)i;C07D498/04(2006.01)i; C07D519/00(2006.01)i;C07D498/10(2006.01)i;A61K31/553(2006.01)i;A61P17/00(2006.01)i;A61P35/00(2006.01)i;A61P25/00(2006.01)i;A		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D,A61K,A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, VEN, STN(CAPLUS, REG), RIP1K抑制剂, 受体相互作用蛋白, Receptor Interactins Protein Kinase, inhibitor		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021108198 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 03 June 2021 (2021-06-03) embodiments 1-83, and claims 63-85	1-2, 4, 6-10
Y	WO 2021108198 A1 (THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM) 03 June 2021 (2021-06-03) embodiments 1-83, and claims 63-85	1-10
Y	WO 2021046437 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.; CHEN, YAN; YU, JIAXIN; SHAW, SIMON; DARWISH, IHAB; TAYLOR, VANESSA; BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR; LUO, ZHUSHOU; KOLLURI, RAO) 11 March 2021 (2021-03-11) claims 1 and 58, and abstract	1-10
Y	CN 111138448 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 12 May 2020 (2020-05-12) claims 1-10, and abstract	1-10
Y	CN 112368278 A (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.) 12 February 2021 (2021-02-12) claims 1-10, and abstract	1-10
Y	US 2021317135 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.) 14 October 2021 (2021-10-14) claims 1-43, and abstract	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search <b>17 February 2023</b>		Date of mailing of the international search report <b>22 March 2023</b>
Name and mailing address of the ISA/CN <b>China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088</b> Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/142343

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020088194 A1 (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 07 May 2020 (2020-05-07) claims 1-10, and abstract	1-10
Y	WO 2021046382 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.; TAYLOR, VANESSA; BHAMIDIPATI, SOMASEKHAR) 11 March 2021 (2021-03-11) claims 1-45, and abstract	1-10
A	WO 2021203011 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.) 07 October 2021 (2021-10-07) entire document	1-10
X	CAS REGISTRY. "RN: 2432277-86-4" <i>STN (REG)</i> , 23 June 2020 (2020-06-23), entire document	1, 2, 4
X	CAS REGISTRY. "RN: 2431871-28-0" <i>STN (REG)</i> , 22 June 2020 (2020-06-22), entire document	1, 2, 4

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

International application No.

**PCT/CN2022/142343**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021108198	A1	03 June 2021	AU	2020391425	A1	16 June 2022
				EP	4065565	A1	05 October 2022
				CA	3162605	A1	03 June 2021
				US	2021154204	A1	27 May 2021
				BR	112022010082	A2	30 August 2022
WO	2021046437	A1	11 March 2021	CO	2022002374	A2	09 August 2022
				EP	4025575	A1	13 July 2022
				US	2021069208	A1	11 March 2021
				TW	202122397	A	16 June 2021
				BR	112022002378	A2	14 June 2022
				AU	2020341708	A1	17 March 2022
				IL	290781	A	01 April 2022
				KR	20220042206	A	04 April 2022
				CR	20220075	A	14 July 2022
				ECSP	22016567	A	31 August 2022
				PE	20221762	A1	11 November 2022
				CA	3149729	A1	11 March 2021
				DOP	2022000042	A	15 August 2022
				JP	2022546605	A	04 November 2022
CN	111138448	A	12 May 2020	US	2021371430	A1	02 December 2021
				US	11498927	B2	15 November 2022
				EP	3872077	A1	01 September 2021
				EP	3872077	A4	01 December 2021
CN	112368278	A	12 February 2021	KR	20210005222	A	13 January 2021
				US	2020407332	A1	31 December 2020
				US	11332451	B2	17 May 2022
				PH	12020551847	A1	28 June 2021
				AU	2019262144	A1	26 November 2020
				JP	2022160665	A	19 October 2022
				JP	7187729	B2	12 December 2022
				CO	2020015156	A2	26 February 2021
				MA	52488	A	10 March 2021
				WO	2019213447	A1	07 November 2019
				JP	2021523226	A	02 September 2021
				PE	20211383	A1	27 July 2021
				ECSP	20078326	A	31 March 2021
				CL	2020002841	A1	24 May 2021
				DOP	2020000198	A	30 April 2021
				EA	202092580	A1	07 April 2021
				US	2021002237	A1	07 January 2021
				US	11370765	B2	28 June 2022
				BR	112020022420	A2	02 March 2021
				CR	20200581	A	11 May 2021
				CA	3099037	A1	07 November 2019
				ZA	202007486	B	29 June 2022
				US	2021040053	A1	11 February 2021
US	11472782	B2	18 October 2022				
JOP	20200278	A1	03 November 2020				
SG	11202010915	XA	30 December 2020				
ZA	202108603	B	30 March 2022				

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

International application No.

**PCT/CN2022/142343**

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				US 2021002236 A1	07 January 2021
				US 11370764 B2	28 June 2022
				US 2021009537 A1	14 January 2021
				US 2021238153 A2	05 August 2021
				US 11377428 B2	05 July 2022
				EP 3788044 A1	10 March 2021
				US 2019337907 A1	07 November 2019
				US 10815206 B2	27 October 2020
US	2021317135	A1	14 October 2021	KR 20220161433 A	06 December 2022
				AR 121717 A1	29 June 2022
				IL 296916 A	01 December 2022
				WO 2021203011 A1	07 October 2021
				CA 3173432 A1	07 October 2021
				TW 202204364 A	01 February 2022
				AU 2021246147 A1	20 October 2022
				BR 112022019492 A2	16 November 2022
WO	2020088194	A1	07 May 2020	JP 2021535190 A	16 December 2021
				JP 7045526 B2	31 March 2022
WO	2021046382	A1	11 March 2021	JP 2022547014 A	10 November 2022
				DOP 2022000051 A	15 August 2022
				AU 2020343671 A1	17 March 2022
				IL 290779 A	01 April 2022
				BR 112022002991 A2	28 June 2022
				EP 4025568 A1	13 July 2022
				CA 3149963 A1	11 March 2021
				CA 3149900 A1	11 March 2021
				US 2021070744 A1	11 March 2021
				US 11479543 B2	25 October 2022
				TW 202122388 A	16 June 2021
				US 2021070735 A1	11 March 2021
				WO 2021046407 A1	11 March 2021
				WO 2021046407 A8	24 February 2022
				AU 2020341681 A1	17 March 2022
				BR 112022002580 A2	19 July 2022
				ECSP 22016571 A	31 August 2022
				KR 20220042204 A	04 April 2022
				JP 2022547504 A	14 November 2022
				KR 20220042429 A	05 April 2022
				JP 2022546520 A	04 November 2022
				EP 4025572 A1	13 July 2022
				US 2021070743 A1	11 March 2021
				US 11407736 B2	09 August 2022
				TW 202122389 A	16 June 2021
				IL 290780 A	01 April 2022
				EP 4025574 A1	13 July 2022
				IL 291033 A	01 May 2022
				WO 2021046447 A1	11 March 2021
				TW 202122391 A	16 June 2021
				AU 2020343681 A1	17 March 2022
				CA 3149926 A1	11 March 2021

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

International application No. <b>PCT/CN2022/142343</b>
---

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		CO 2022002630 A2	21 June 2022
		KR 20220042431 A	05 April 2022
		BR 112022002581 A2	19 July 2022
WO 2021203011 A1	07 October 2021	None	

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2022/142343

<p><b>A. 主题的分类</b></p> <p>C07D471/04 (2006.01) i; C07D498/04 (2006.01) i; C07D519/00 (2006.01) i; C07D498/10 (2006.01) i; A61K31/553 (2006.01) i; A61P17/00 (2006.01) i; A61P35/00 (2006.01) i; A61P25/00 (2006.01) i</p> <p>按照国际专利分类 (IPC) 或者同时按照国家分类和 IPC 两种分类</p>																							
<p><b>B. 检索领域</b></p> <p>检索的最低限度文献 (标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库 (数据库的名称, 和使用的检索词 (如使用))</p> <p>CNXTX, WPABS, VEN, STN (CAPLUS, REG), RIP1K 抑制剂, 受体相互作用蛋白, Receptor Interactins Protein Kinase, inhibitor</p>																							
<p><b>C. 相关文件</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85</td> <td>1-2, 4, 6-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>WO 2021046437 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; CHEN YAN; YU JIAXIN; SHAW SIMON; DARWISH IHAB; TAYLOR VANESSA; BHAMIDIPATI SOMASEKHAR; LUO ZHUSHOU; KOLLURI RAO;) 2021年3月11日 (2021 - 03 - 11) 权利要求1, 58, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 111138448 A (中国科学院上海药物研究所) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1-10, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>CN 112368278 A (里格尔药品股份有限公司) 2021年2月12日 (2021 - 02 - 12) 权利要求1-10, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2021317135 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 权利要求1-43, 摘要</td> <td>1-10</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。      <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型:          “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件          “D” 申请人在国际申请中引证的文件          “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          “&amp;” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85	1-2, 4, 6-10	Y	WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85	1-10	Y	WO 2021046437 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; CHEN YAN; YU JIAXIN; SHAW SIMON; DARWISH IHAB; TAYLOR VANESSA; BHAMIDIPATI SOMASEKHAR; LUO ZHUSHOU; KOLLURI RAO;) 2021年3月11日 (2021 - 03 - 11) 权利要求1, 58, 摘要	1-10	Y	CN 111138448 A (中国科学院上海药物研究所) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1-10, 摘要	1-10	Y	CN 112368278 A (里格尔药品股份有限公司) 2021年2月12日 (2021 - 02 - 12) 权利要求1-10, 摘要	1-10	Y	US 2021317135 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 权利要求1-43, 摘要	1-10
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																					
X	WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85	1-2, 4, 6-10																					
Y	WO 2021108198 A1 (UNIV TEXAS) 2021年6月3日 (2021 - 06 - 03) 实施例1-83, 权利要求63-85	1-10																					
Y	WO 2021046437 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; CHEN YAN; YU JIAXIN; SHAW SIMON; DARWISH IHAB; TAYLOR VANESSA; BHAMIDIPATI SOMASEKHAR; LUO ZHUSHOU; KOLLURI RAO;) 2021年3月11日 (2021 - 03 - 11) 权利要求1, 58, 摘要	1-10																					
Y	CN 111138448 A (中国科学院上海药物研究所) 2020年5月12日 (2020 - 05 - 12) 权利要求1-10, 摘要	1-10																					
Y	CN 112368278 A (里格尔药品股份有限公司) 2021年2月12日 (2021 - 02 - 12) 权利要求1-10, 摘要	1-10																					
Y	US 2021317135 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC) 2021年10月14日 (2021 - 10 - 14) 权利要求1-43, 摘要	1-10																					
国际检索实际完成的日期	2023年2月17日	国际检索报告邮寄日期	2023年3月22日																				
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	授权官员	邢维伟 电话号码 (+86) 010-62086316																				

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	WO 2020088194 A1 (SHANGHAI INST MATERIA MEDICA CAS) 2020年5月7日 (2020 - 05 - 07) 权利要求1-10, 摘要	1-10
Y	WO 2021046382 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS INC; TAYLOR VANESSA; BHAMIDIPATI S0-MASEKHAR;) 2021年3月11日 (2021 - 03 - 11) 权利要求1-45, 摘要	1-10
A	WO 2021203011 A1 (RIGEL PHARMACEUTICALS, INC.) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 全文	1-10
X	CAS REGISTRY. "RN:2432277-86-4" STN(REG), 2020年6月23日 (2020 - 06 - 23), 全文	1-2, 4
X	CAS REGISTRY. "RN:2431871-28-0" STN(REG), 2020年6月22日 (2020 - 06 - 22), 全文	1-2, 4

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/142343

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2021108198	A1	2021年6月3日	AU	2020391425	A1	2022年6月16日
				EP	4065565	A1	2022年10月5日
				CA	3162605	A1	2021年6月3日
				US	2021154204	A1	2021年5月27日
				BR	112022010082	A2	2022年8月30日
WO	2021046437	A1	2021年3月11日	CO	2022002374	A2	2022年8月9日
				EP	4025575	A1	2022年7月13日
				US	2021069208	A1	2021年3月11日
				TW	202122397	A	2021年6月16日
				BR	112022002378	A2	2022年6月14日
				AU	2020341708	A1	2022年3月17日
				IL	290781	A	2022年4月1日
				KR	20220042206	A	2022年4月4日
				CR	20220075	A	2022年7月14日
				ECSP	22016567	A	2022年8月31日
				PE	20221762	A1	2022年11月11日
				CA	3149729	A1	2021年3月11日
				DOP	2022000042	A	2022年8月15日
				JP	2022546605	A	2022年11月4日
CN	111138448	A	2020年5月12日	US	2021371430	A1	2021年12月2日
				US	11498927	B2	2022年11月15日
				EP	3872077	A1	2021年9月1日
				EP	3872077	A4	2021年12月1日
CN	112368278	A	2021年2月12日	KR	20210005222	A	2021年1月13日
				US	2020407332	A1	2020年12月31日
				US	11332451	B2	2022年5月17日
				PH	12020551847	A1	2021年6月28日
				AU	2019262144	A1	2020年11月26日
				JP	2022160665	A	2022年10月19日
				JP	7187729	B2	2022年12月12日
				CO	2020015156	A2	2021年2月26日
				MA	52488	A	2021年3月10日
				WO	2019213447	A1	2019年11月7日
				JP	2021523226	A	2021年9月2日
				PE	20211383	A1	2021年7月27日
				ECSP	20078326	A	2021年3月31日
				CL	2020002841	A1	2021年5月24日
				DOP	2020000198	A	2021年4月30日
				EA	202092580	A1	2021年4月7日
				US	2021002237	A1	2021年1月7日
				US	11370765	B2	2022年6月28日
				BR	112020022420	A2	2021年3月2日
				CR	20200581	A	2021年5月11日
				CA	3099037	A1	2019年11月7日
				ZA	202007486	B	2022年6月29日
				US	2021040053	A1	2021年2月11日
US	11472782	B2	2022年10月18日				
JOP	20200278	A1	2020年11月3日				
SG	11202010915	XA	2020年12月30日				
ZA	202108603	B	2022年3月30日				

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/142343

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)
				US	2021002236	A1	2021年1月7日
				US	11370764	B2	2022年6月28日
				US	2021009537	A1	2021年1月14日
				US	2021238153	A2	2021年8月5日
				US	11377428	B2	2022年7月5日
				EP	3788044	A1	2021年3月10日
				US	2019337907	A1	2019年11月7日
				US	10815206	B2	2020年10月27日
US	2021317135	A1	2021年10月14日	KR	20220161433	A	2022年12月6日
				AR	121717	A1	2022年6月29日
				IL	296916	A	2022年12月1日
				WO	2021203011	A1	2021年10月7日
				CA	3173432	A1	2021年10月7日
				TW	202204364	A	2022年2月1日
				AU	2021246147	A1	2022年10月20日
				BR	112022019492	A2	2022年11月16日
WO	2020088194	A1	2020年5月7日	JP	2021535190	A	2021年12月16日
				JP	7045526	B2	2022年3月31日
WO	2021046382	A1	2021年3月11日	JP	2022547014	A	2022年11月10日
				DOP	2022000051	A	2022年8月15日
				AU	2020343671	A1	2022年3月17日
				IL	290779	A	2022年4月1日
				BR	112022002991	A2	2022年6月28日
				EP	4025568	A1	2022年7月13日
				CA	3149963	A1	2021年3月11日
				CA	3149900	A1	2021年3月11日
				US	2021070744	A1	2021年3月11日
				US	11479543	B2	2022年10月25日
				TW	202122388	A	2021年6月16日
				US	2021070735	A1	2021年3月11日
				WO	2021046407	A1	2021年3月11日
				WO	2021046407	A8	2022年2月24日
				AU	2020341681	A1	2022年3月17日
				BR	112022002580	A2	2022年7月19日
				ECSP	22016571	A	2022年8月31日
				KR	20220042204	A	2022年4月4日
				JP	2022547504	A	2022年11月14日
				KR	20220042429	A	2022年4月5日
				JP	2022546520	A	2022年11月4日
				EP	4025572	A1	2022年7月13日
				US	2021070743	A1	2021年3月11日
				US	11407736	B2	2022年8月9日
				TW	202122389	A	2021年6月16日
				IL	290780	A	2022年4月1日
				EP	4025574	A1	2022年7月13日
				IL	291033	A	2022年5月1日
				WO	2021046447	A1	2021年3月11日
				TW	202122391	A	2021年6月16日
				AU	2020343681	A1	2022年3月17日
				CA	3149926	A1	2021年3月11日

国际检索报告  
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2022/142343

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)
		CO 2022002630 A2	2022年6月21日
		KR 20220042431 A	2022年4月5日
		BR 112022002581 A2	2022年7月19日
W0 2021203011 A1	2021年10月7日	无	