

(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
2022年6月30日 (30.06.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/135338 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/5025 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/139649

(22) 国际申请日: 2021年12月20日 (20.12.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202011568684.7 2020年12月25日 (25.12.2020) CN
202110749304.8 2021年7月1日 (01.07.2021) CN
202110930084.9 2021年8月13日 (13.08.2021) CN
202111165942.1 2021年9月30日 (30.09.2021) CN

(71) 申请人: 南京明德新药研发有限公司(MEDSHINE DISCOVERY INC.) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江北新区高新路9号商务办公楼218室, Jiangsu 210032 (CN)。

(72) 发明人: 王建非(WANG, Jianfei); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。谭海忠(TAN, Haizhong); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。张杨(ZHANG, Yang); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。黎健(LI, Jian); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。陈曙辉(CHEN, Shuhui); 中国上海市浦东新区富特中路288号, Shanghai 200131 (CN)。

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

(81) 指定国(除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG,

BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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。

(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)。

根据细则4.17的声明:

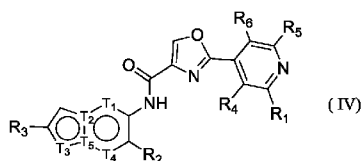
- 关于申请人有权申请并被授予专利(细则4.17(ii))
- 发明人资格(细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) Title: AMIDE OXAZOLE COMPOUND

(54) 发明名称: 酰胺噁唑类化合物



(57) Abstract: Provided is an amide oxazole compound, in particular a compound, as represented by formula (IV), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 摘要: 提供一类酰胺噁唑类化合物, 具体如式(IV)所示化合物或其药学上可接受的盐。



WO 2022/135338 A1

酰胺嘧啶类化合物

本发明主张如下优先权：

CN202011568684.7，申请日 2020 年 12 月 25 日；

CN202110749304.8，申请日 2021 年 07 月 01 日；

CN202110930084.9，申请日 2021 年 08 月 13 日；

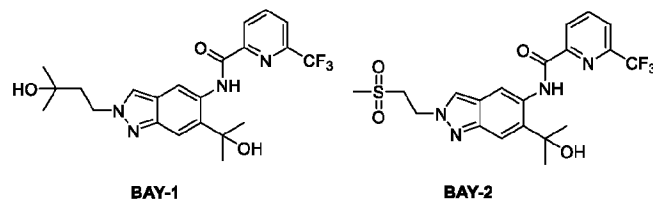
CN202111165942.1，申请日 2021 年 09 月 30 日。

技术领域

本发明涉及一类酰胺嘧啶类化合物，具体如式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐。

背景技术

白细胞介素 1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 是一种丝氨酸/苏氨酸特异性蛋白激酶，属于类酪氨酸激酶 (TLK) 家族成员，是白介素-1、18、33 受体和 Toll 样受体参与的先天性免疫应答中的关键节点。细胞外信号分子与白介素受体或 Toll 样受体结合后，募集形成 MyD88:IRAK4:IRAK1/2 多蛋白复合体，导致 IRAK1/2 磷酸化，介导一系列下游信号传导，从而激活 p38、JNK 和 NF- κ B 信号通路，最终导致前炎症细胞因子的表达。临床病理学研究表明，具有 IRAK4 突变的个体对慢性肺病、炎症性肠病有保护作用。IRAK4 缺陷本身无致死性，个体能够存活至成年，且随年龄增长受感染风险降低。因此，IRAK4 成为了一类重要治疗靶点，可以广泛用于炎症类疾病、免疫类疾病、肿瘤类疾病等多种疾病的治疗。如下图所示，BAY-1 和 BAY-2 是由 Bayer 公司研发的小分子 IRAK4 抑制剂，目前已经开展免疫和肿瘤类疾病的临床研究。

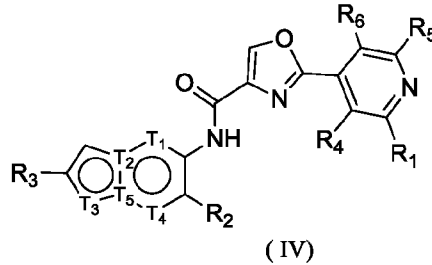


活化 B 细胞样弥漫性大 B 细胞淋巴瘤(ABC-DLBCL)是一种强侵袭性并且预后效果很差的 DLBCL，其通常表现为 B 细胞受体(BCR)通路和髓样分化因子 88(MyD88)通路的异常，从而进一步导致核因子 κ B 蛋白(NF- κ B)信号通路的持续激活。CD79 突变是 BCR 通路中常见异常突变，BTK 抑制剂如 Ibrutinib 等可以抑制该突变引起的 NF- κ B 信号通路异常激活，从而抑制 ABC-DLBCL 细胞的增殖。MyD88 通路的异常以约占 30%的 MyD88^{L265P} 点突变为主，IRAK4 抑制剂可有效阻断异常活化的 MyD88 信号通路，进一步阻断 NF- κ B 通路异常激活。但具有 MyD88^{L265P} 突变的 ABC-DLBCL 患者，因具有异常的 MyD88 信号通路，对 BCR 抑制剂响应较差，而且 Bayer、Nimbus 和 AstraZeneca 的大量研究数据表明在 ABC-DLBCL 异种移植动物模型中，IRAK4 抑制剂与 BTK 抑制剂的联用能显著提高 Ibrutinib 的体内药效。如果能同时有效抑制 BCR 通路和 MyD88 通路的异常，将是治疗 ABC-DLBCL 更为有效的途径，因此开发 IRAK4 和 BTK 双

靶点抑制剂能在阻断 NF-κB 通路上获得双重收益，从治疗机制上讲是非常高效并有效的策略，为 ABC-DLBCL 患者提供一种潜在有效的新治疗方法。

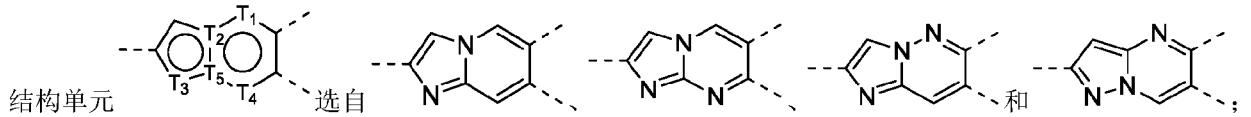
发明内容

本发明提供了式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

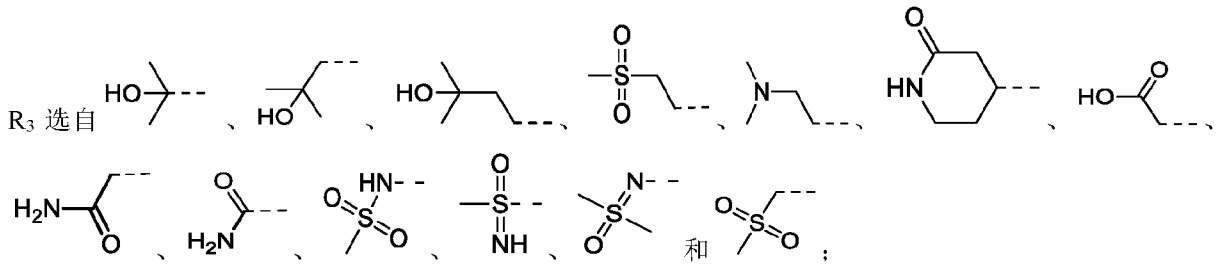
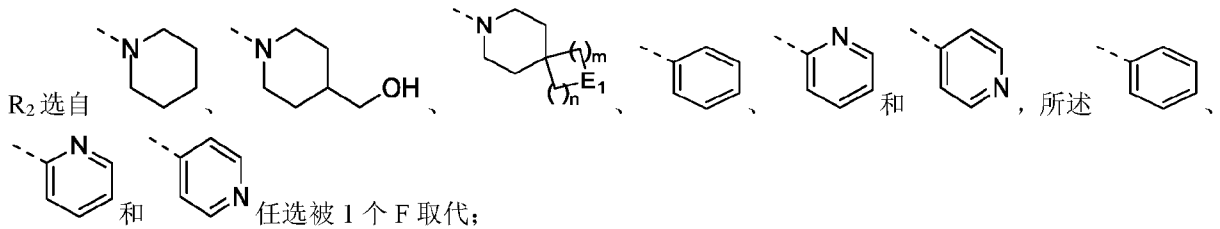
T₁、T₂、T₃、T₄ 和 T₅ 分别独立地选自 CH 和 N；



R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基，所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、C₁₋₃ 烷基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

或者 R₁ 和 R₄ 相连，与连接的原子成环形成吡咯基；



E₁ 选自 NH、O 和 S；

R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

m 为 1 或 2;

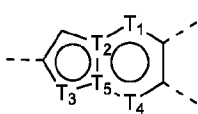
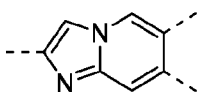
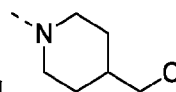
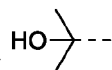
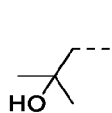
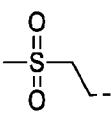
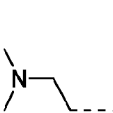
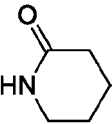
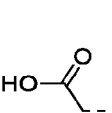
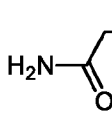
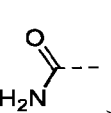
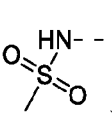
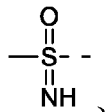
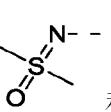
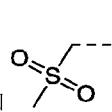
n 为 1 或 2;

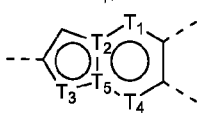
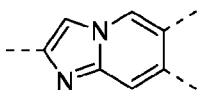
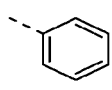
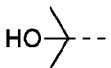
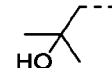
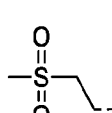
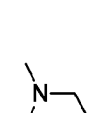
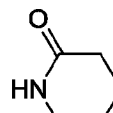
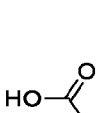
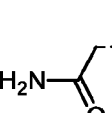
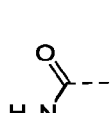
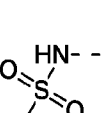
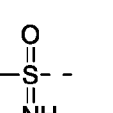
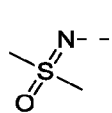
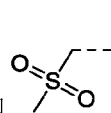
R_a 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

条件是:

1) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₁ 选自 NR_aR_b 和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 或者 R₁ 和 R₄ 与相连的原子形成吡咯基;

2) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、、、、、、、、、、 和 ;

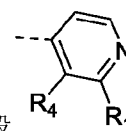
3) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、、、、、、、、、、 和 .

在本发明的一些方案中, 所述 R_a 选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_b 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-CH₂CH₃ 和 -C(=O)-C(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-CH₃ 和 OCH₃, 所述 OCH₃ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 其他变量如本发明所定义。

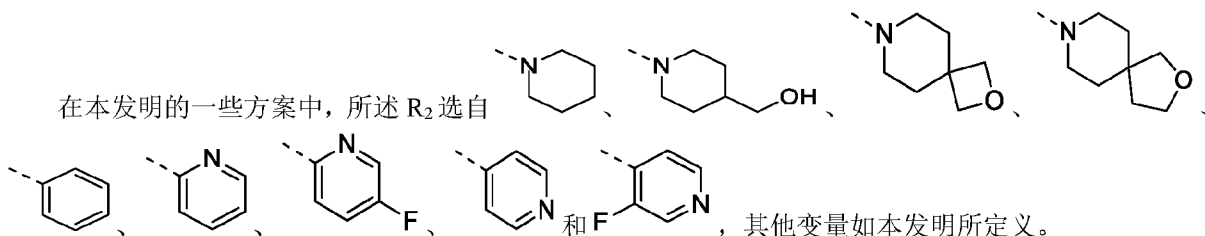
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、CH₃ 和 -OCH₃, 其他变量如本发明所定义。



在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 和 R₄ 相连, 与连接的原子成环形成吡咯基, 使结构片段



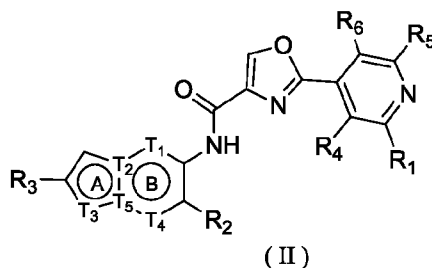
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自



在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

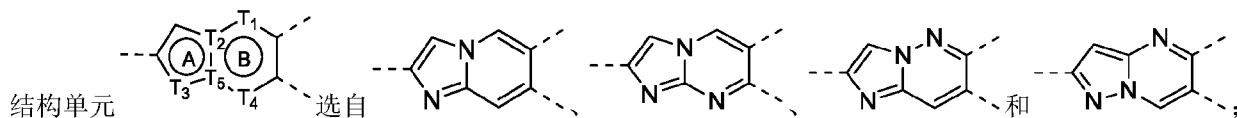
在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 CF₃, 其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

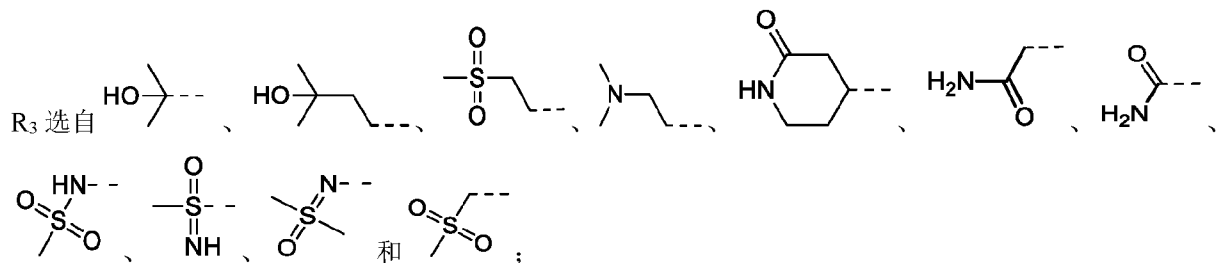
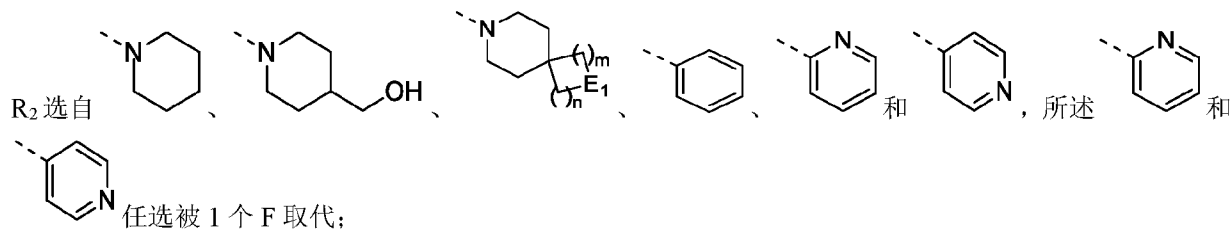
T₁、T₂、T₃、T₄ 和 T₅ 分别独立地选自 CH 和 N;



R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、C₁₋₃ 烷基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₁ 和 R₄ 相连, 与连接的原子成环形成吡咯基;



E₁ 选自 NH、O 和 S；

R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基，所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代；

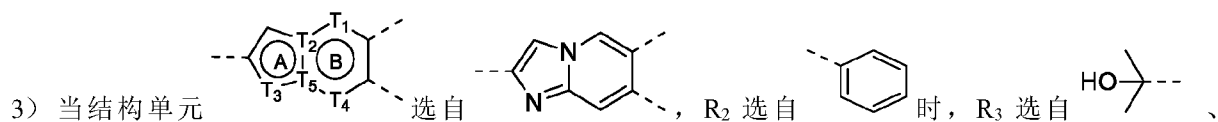
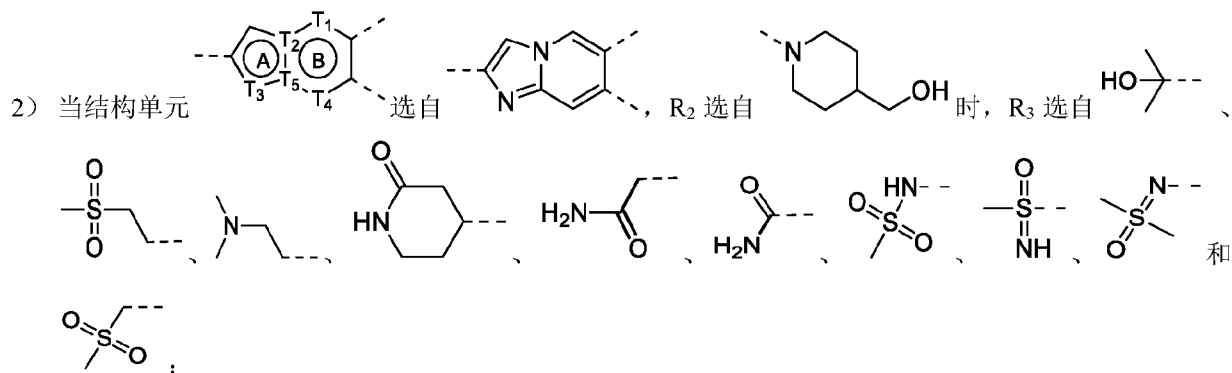
m 为 1 或 2；

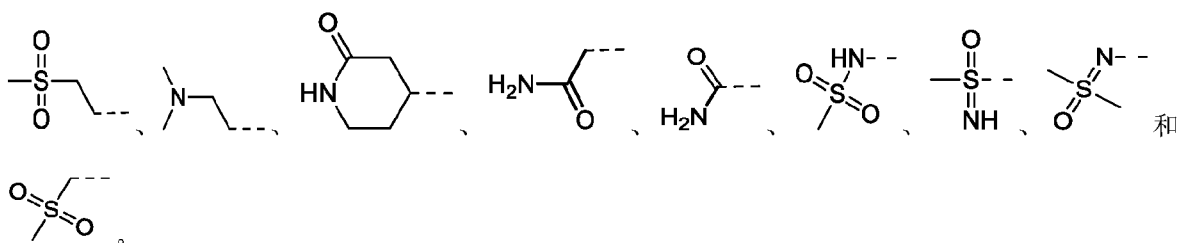
n 为 1 或 2；

R_a 选自 H 和 C₁₋₃ 烷基；

R_b 选自 H、C₁₋₃ 烷基和 -C(O)-C₁₋₃ 烷基；

条件是：



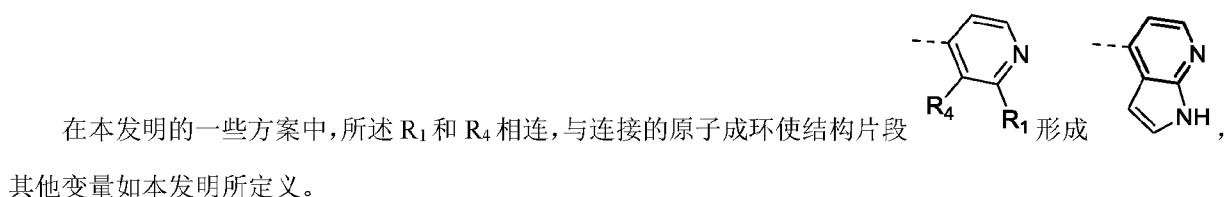


在本发明的一些方案中，所述 R₄ 选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂，其他变量如本发明所定义。

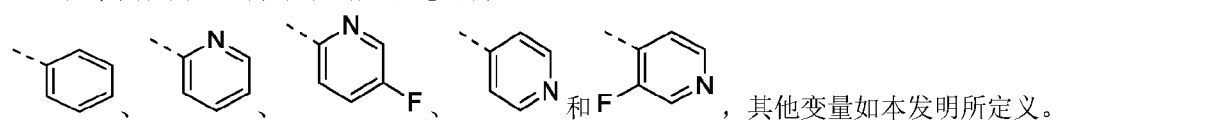
在本发明的一些方案中，所述 R₆ 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃ 和 -C(O)-C(CH₃)₂，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR₄R_b、CH₃、-C(=O)-CH₃ 和 OCH₃，所述 OCH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₁ 选自 NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃、CH₃ 和 -OCH₃，其他变量如本发明所定义。



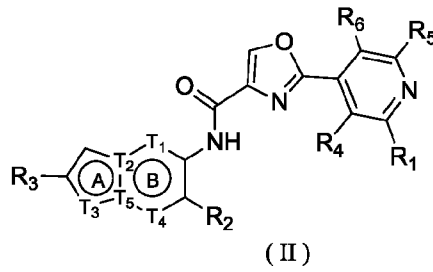
在本发明的一些方案中，所述 R₂ 选自



在本发明的一些方案中，所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂，所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

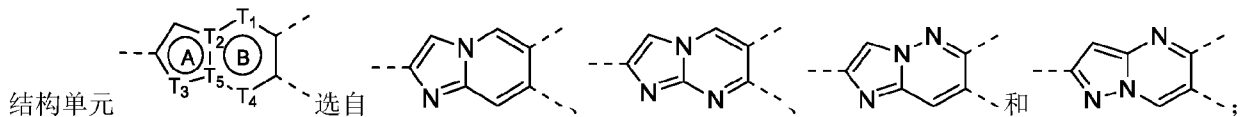
在本发明的一些方案中，所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 CF₃，其他变量如本发明所定义。

本发明提供了式 (II) 所示化合物或其药学上可接受的盐，



其中，

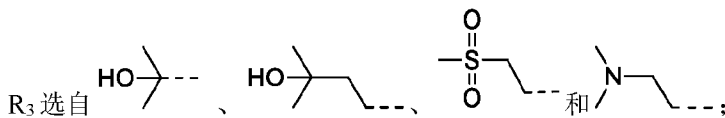
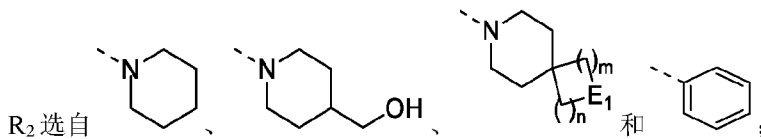
T₁、T₂、T₃、T₄和T₅分别独立地选自CH和N；



R₁选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基，所述C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷氧基分别独立地任选被1、2或3个R_c取代；

R₄选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、C₁₋₃烷基和-C(=O)-C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_d取代；

或者R₁和R₄相连，与连接的原子成环形成吡咯基；



E₁选自NH、O和S；

R₅和R₆分别独立地选自H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-C(=O)-C₁₋₃烷基和C₁₋₃烷基，所述C₁₋₃烷基任选被1、2或3个R_e取代；

m选自1和2；

n选自1和2；

R_a选自H和C₁₋₃烷基；

R_b选自H、C₁₋₃烷基和-C(O)-C₁₋₃烷基；

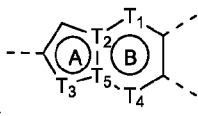
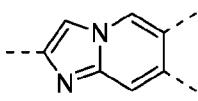
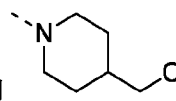
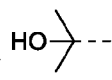
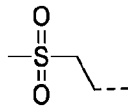
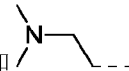
R_c选自F、Cl、Br和I；

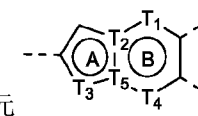
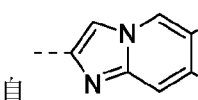
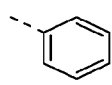
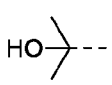
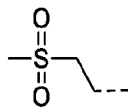
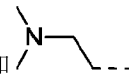
R_d选自F、Cl、Br和I；

R_e选自F、Cl、Br和I；

条件是：

1) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₁ 选自 NR_aR_b 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 或者 R₁ 和 R₄ 与相连的原子形成吡咯基;

2) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、 和 ;

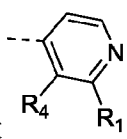
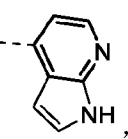
3) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、 和 。

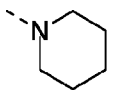
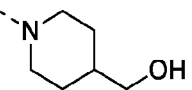
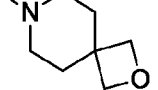
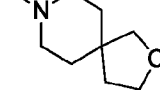
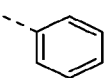
在本发明的一些方案中, 所述 R_a 选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_b 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃ 和 -C(O)-C(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-CH₃ 和 OCH₃, 所述 OCH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(O)CH₃ 和 -OCH₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 和 R₄ 相连, 与连接的原子成环使结构片段  形成 , 其他变量如本发明所定义。

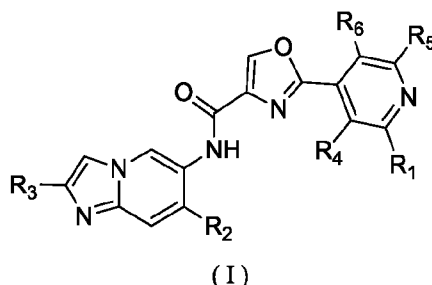
在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自 、、 和  和 , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂, 所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 F 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 CF₃, 其他变量

如本发明所定义。

本发明提供了式 (I) 所示化合物或其药学上可接受的盐，

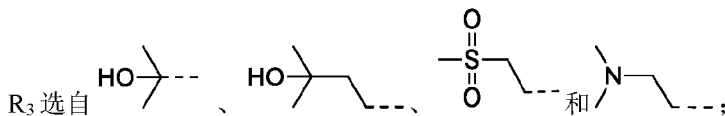
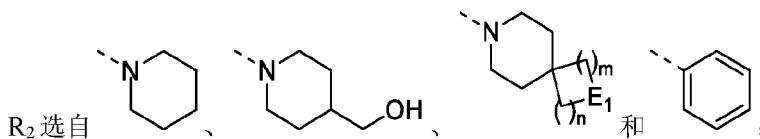


其中，

R_1 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NR_aR_b 、 CH_3 、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 C_{1-3} 烷氧基，所述 C_{1-3} 烷基和 C_{1-3} 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代；

R_4 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NR_aR_b 、 C_{1-3} 烷基和 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_d 取代；

或者 R_1 和 R_4 与相连的原子成环形成吡咯基；



E_1 选自 NH、O 和 S；

R_5 和 R_6 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 $-C(=O)-C_{1-3}$ 烷基和 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选被 1、2 或 3 个 R_e 取代；

m 选自 1 和 2；

n 选自 1 和 2；

R_a 选自 H 和 C_{1-3} 烷基；

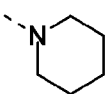
R_b 选自 H、 C_{1-3} 烷基和 $-C(O)-C_{1-3}$ 烷基；

R_c 选自 F、Cl、Br 和 I；

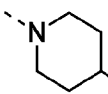
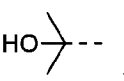
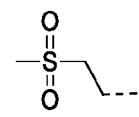
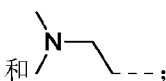
R_d 选自 F、Cl、Br 和 I；

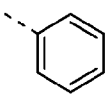
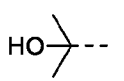
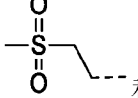
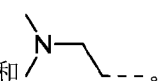
R_e 选自 F、Cl、Br 和 I；

条件是：

1) 当 R₂ 选自  , R₁ 选自 NR_aR_b 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 或者 R₁ 和 R₄ 与相连的原子形成吡咯基;

2) 当 R₂ 选自  , 且 R₁ 选自 CH₃ 时, R₃ 选自  ;

3) 当 R₂ 选自  , R₃ 选自  、  和  ;

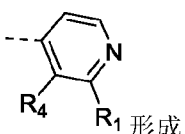
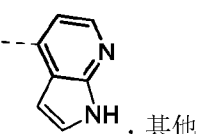
4) 当 R₂ 选自  , R₃ 选自  、  和  。

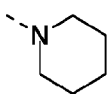
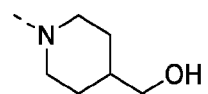
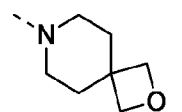
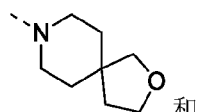
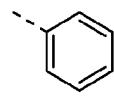
在本发明的一些方案中, 所述 R_a 选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 C(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R_b 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、C(CH₃)₂、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃ 和 -C(O)-C(CH₃)₂, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-CH₃ 和 OCH₃, 所述 OCH₃ 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 选自 NH₂、NHCH₃、N(CH₃)₂、NHC(O)CH₃ 和 OCH₃, 其他变量如本发明所定义。

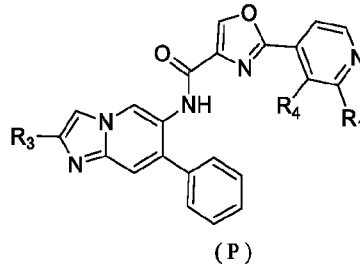
在本发明的一些方案中, 所述 R₁ 和 R₄ 与相连的原子成环使结构片段  形成  , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₂ 选自  、  、  和  和  , 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、CH₃、CH₂CH₃ 和 C(CH₃)₂, 所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 C(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 R_c 取代, 其他变量如本发明所定义。

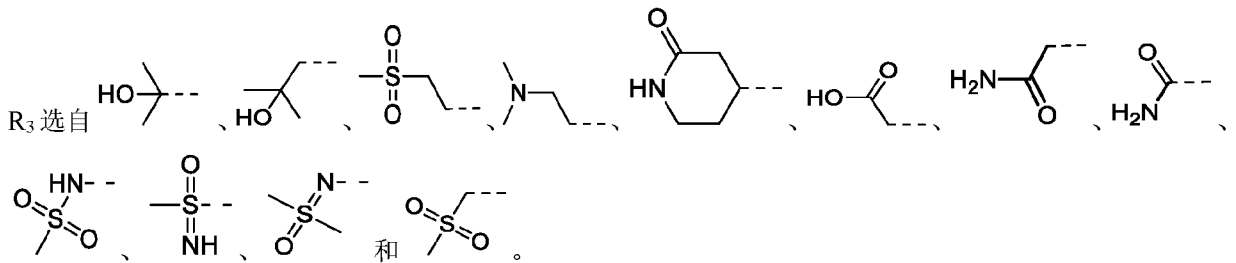
在本发明的一些方案中, 所述 R₄、R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 CF₃, 其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述化合物或其药学上可接受的盐，其化合物选自，



其中，

R₁ 和 R₄ 如本发明所定义；

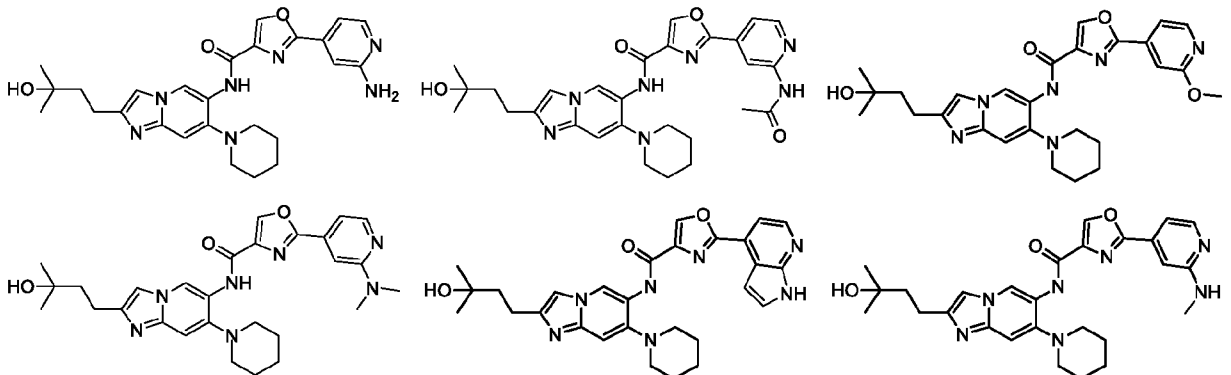


在本发明的一些方案中，所述 R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、NH₂、NH(CH₃)、N(CH₃)₂、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂，所述 CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂ 任选被 1、2 或 3 个 F 取代，其他变量如本发明所定义。

在本发明的一些方案中，所述 R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、CH₃ 和 CF₃，其他变量如本发明所定义。

本发明还有一些方案由上述任意变量组合而来。

本发明还提供了下式所示化合物或其药学上可接受的盐，



术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物的盐，由本发明发现的具有特定取代基的化合物与相对无毒的酸或碱制备。当本发明的化合物中含有相对酸性的功能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的碱与这类化合物接触的方式获得碱加成盐。药学上可接受的碱加成盐包括钠、钾、钙、铵、有机胺或镁盐或类似的盐。当本发明的化合物中含有相对碱性的官能团时，可以通过在纯的溶液或合适的惰性溶剂中用足够量的酸与这类化合物接触的方式获得酸加成盐。药学上可接受的酸加成盐的实例包括无机酸盐，所述无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硝酸、碳酸，碳酸氢根，磷酸、磷酸一氢根、磷酸二氢根、硫酸、硫酸氢根、氢碘酸、亚磷酸等；以及有机酸盐，所述有机酸包括如乙酸、丙酸、异丁酸、马来酸、丙二酸、苯甲酸、琥珀酸、辛二酸、反丁烯二酸、乳酸、扁桃酸、邻苯二甲酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、柠檬酸、酒石酸和甲磺酸等类似的酸；还包括氨基酸（如精氨酸等）的盐，以及如葡萄糖醛酸等有机酸的盐。本发明的某些特定的化合物含有碱性和酸性的官能团，从而可以被转换成任一碱或酸加成盐。

本发明的药学上可接受的盐可由含有酸根或碱基的母体化合物通过常规化学方法合成。一般情况下，这样的盐的制备方法是：在水或有机溶剂或两者的混合物中，经由游离酸或碱形式的这些化合物与化学计量的适当的碱或酸反应来制备。

本发明的化合物可以存在特定的几何或立体异构体形式。本发明设想所有的这类化合物，包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体、(L)-异构体，及其外消旋混合物和其他混合物，例如对映异构体或非对映体富集的混合物，所有这些混合物都属于本发明的范围之内。烷基等取代基中可存在另外的不对称碳原子。所有这些异构体以及它们的混合物，均包括在本发明的范围之内。

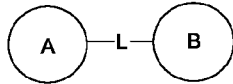
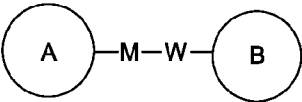
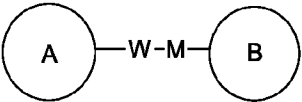
本发明的化合物可以在一个或多个构成该化合物的原子上包含非天然比例的原子同位素。例如，可用放射性同位素标记化合物，比如氚 (^3H)，碘-125 (^{125}I) 或 C-14 (^{14}C)。又例如，可用重氢取代氢形成氘代药物，氘与碳构成的键比普通氢与碳构成的键更坚固，相比于未氘化药物，氘代药物有降低毒副作用、增加药物稳定性、增强疗效、延长药物生物半衰期等优势。本发明的化合物的所有同位素组成的变换，无论放射性与否，都包括在本发明的范围之内。




术语“任选”或“任选地”指的是随后描述的事件或状况可能但不是必需出现的，并且该描述包括其中所述事件或状况发生的情况以及所述事件或状况不发生的情况。


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

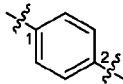
当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立

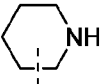
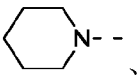
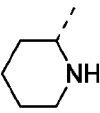
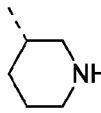
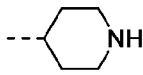
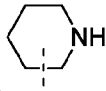
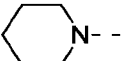
的。因此，例如，如果一个基团被 0-2 个 R 所取代，则所述基团可以任选地至多被两个 R 所取代，并且每种情况下的 R 都有独立的选项。此外，取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

当所列举的连接基团没有指明其连接方向，其连接方向是任意的，例如， 中连接基团 L 为 -M-W-，此时 -M-W- 既可以按与从左往右的读取顺序相同的方向连接环 A 和环 B 构成 ，也可以按照与从左往右的读取顺序相反的方向连接环 A 和环 B 构成 。所述连接基团、取代基和/或其变体的组合只有在这样的组合会产生稳定的化合物的情况下才是被允许的。

除非另有规定，当某一基团具有一个或多个可连接位点时，该基团的任意一个或多个位点可以通过化学键与其他基团相连。当该化学键的连接方式是不定位的，且可连接位点存在 H 原子时，则连接化学键时，该位点的 H 原子的个数会随所连接化学键的个数而对应减少变成相应价数的基团。所述位点与其他基团连接的化学键可以用直形实线键（）、直形虚线键（）、或波浪线（）表示。例如 -OCH₃ 中的直形实线键表示通过该基团中的氧原子与其他基团相连；

 中的直形虚线键表示通过该基团中的氮原子

的两端与其他基团相连； 中的波浪线表示通过该苯基基团中的 1 和 2 位碳原子与其他基团相连；

 表示该哌啶基上的任意可连接位点可以通过 1 个化学键与其他基团相连，至少包括 、、、 这 4 种连接方式，即使 -N- 上画出了 H 原子，但是  仍包括  这种连接方式的基团，只是在连接 1 个化学键时，该位点的 H 会对应减少 1 个变成相应的一价哌啶基。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷基”用于表示直链或支链的由 1 至 3 个碳原子组成的饱和碳氢基团。所述 C₁₋₃烷基包括 C₁₋₂和 C₂₋₃烷基等；其可以是一价（如甲基）、二价（如亚甲基）或者多价（如次甲基）。C₁₋₃烷基的实例包括但不限于甲基（Me）、乙基（Et）、丙基（包括 *n*-丙基和异丙基）等。

除非另有规定，术语“C₁₋₃烷氧基”表示通过一个氧原子连接到分子的其余部分的那些包含 1 至 3 个碳原

子的烷基基团。所述C₁₋₃烷氧基包括C₁₋₂、C₂₋₃、C₁、C₂和C₃烷氧基等。C₁₋₃烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基(包括正丙氧基和异丙氧基)等。

除非另有规定，术语“卤代素”或“卤素”本身或作为另一取代基的一部分表示氟、氯、溴或碘原子。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术上人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本发明的实施例。

本发明所使用的溶剂可经市售获得。本发明采用下述缩略词：DMSO 代表二甲亚砜；EtOH 代表乙醇；MeOH 代表甲醇；M 代表 mol/L；N/A 代表未检测；MgCl₂ 代表氯化镁；EGTA 代表乙二醇双(2-氨基乙基醚)四乙酸；Na₃VO₄ 代表钒酸钠。

本发明的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的常规方法来确认结构，如果本发明涉及化合物的绝对构型，则该绝对构型可以通过本领域常规技术手段予以确证。例如单晶X射线衍射法(SXRD)，把培养出的单晶用Bruker D8 venture衍射仪收集衍射强度数据，光源为CuK α 辐射，扫描方式： φ/ω 扫描，收集相关数据后，进一步采用直接法(Shelxs97)解析晶体结构，便可以确证绝对构型。

化合物依据本领域常规命名原则或者使用 ChemDraw®软件命名，市售化合物采用供应商目录名称。

附图说明

图 1 为血浆 TNF- α 浓度图。

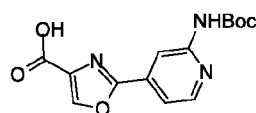
图 2 为人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型荷瘤鼠在给予受试化合物 WX009 后的肿瘤生长曲线。

图 3 为人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型荷瘤鼠在给予受试化合物 WX017、WX027 后的肿瘤生长曲线。

具体实施方式

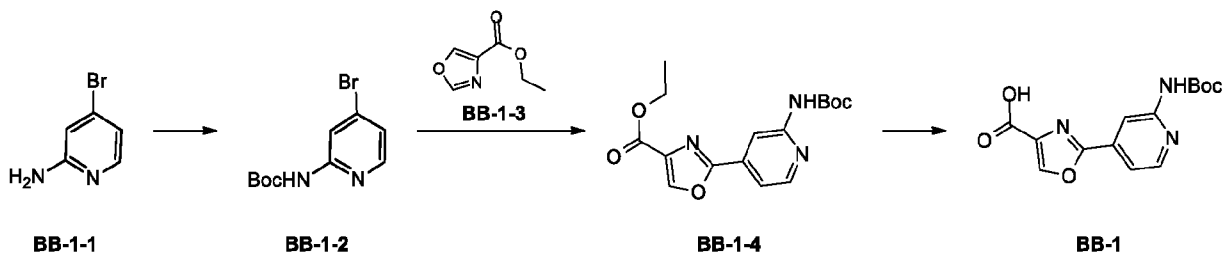
下面通过实施例对本发明进行详细描述，但并不意味着对本发明任何不利限制。本文已经详细地描述了本发明，其中也公开了其具体实施方式，对本领域的技术人员而言，在不脱离本发明精神和范围的情况下针对本发明具体实施方式进行各种变化和改进将是显而易见的。

参考例 1：中间体 BB-1 的合成



BB-1

合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-1-2** 的合成

将化合物 **BB-1-1** (5 g) 加入二氯甲烷 (20 mL), 再加入 4-二甲氨基吡啶 (353.07 mg) 和二碳酸二叔丁酯 (15.77 g), 所得混合液在 25 °C 下搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩后, 粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯= 100:0 到 70:30) 纯化, 得到化合物 **BB-1-2**。

LCMS (ESI) m/z : 216.9 [M-55]⁺

步骤 2: 化合物 **BB-1-4** 的合成

向化合物 **BB-1-2** (1.0 g) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 再加入化合物 **BB-1-3** (620.04 mg), 碳酸铯 (2.39 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (267.90 mg), 在氮气保护下反应液于 60 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 除去溶剂, 粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯= 100:0 到 0:100) 纯化, 得到化合物 **BB-1-4**。

LCMS (ESI) m/z : 278.1 [M-55]⁺

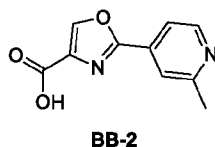
步骤 3: 化合物 **BB-1** 的合成

向化合物 **BB-1-4** (0.6 g) 中, 加入甲醇 (20 mL) 和水 (20 mL), 再加入氢氧化钠 (144.00 mg), 反应液在 40 °C 下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩除去甲醇, 补加水 (50 mL), 在 0 °C 搅拌情况下滴加 1 M 的稀盐酸, 调至 pH=2 左右, 有固体析出。过滤, 用水 (10 mL) 洗涤滤饼。收集滤饼并减压浓缩, 得到化合物 **BB-1**。

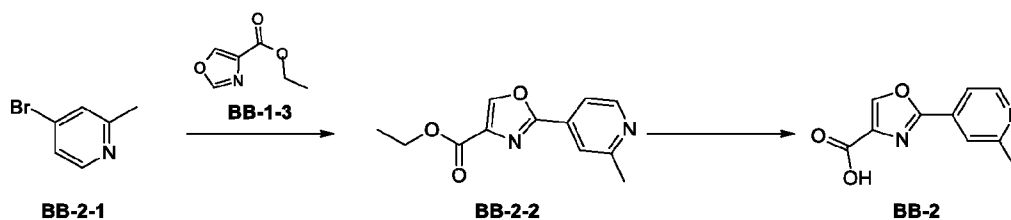
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 13.34 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.59-8.25 (m, 2H), 7.56 (dd, J =1.2 Hz, J =5.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

LCMS (ESI) m/z : 250.0 [M-55]⁺

参考例 2: 中间体 **BB-2** 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-2-2** 的合成

将化合物 **BB-2-1** (16 g), 化合物 **BB-1-3** (13.13 g) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (200.0 mL) 中, 之后加入醋酸钯 (4.18 g), 碳酸铯 (60.61 g), 三邻甲苯基膦 (11.32 g), 反应液在 100 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液过滤后减压浓缩, 粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯= 100:0 到 87:13) 纯化, 得到化合物 **BB-2-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 4.45-4.40 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.43-1.40 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z = 233.2[M+H] $^+$

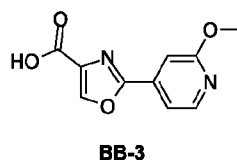
步骤 2: 化合物 **BB-2** 的合成

化合物 **BB-2-2** (6 g) 加入到无水甲醇 (30 mL) 和水 (30 mL) 中之后加入氢氧化钠 (2.07 g), 30 °C 反应 6 小时。将反应液减压浓缩旋出甲醇后, 用 6 M 的盐酸调 pH=5 左右, 过滤后滤饼减压浓缩。加入甲苯 (100.0 mL) 减压浓缩除水, 得到化合物 **BB-2**。

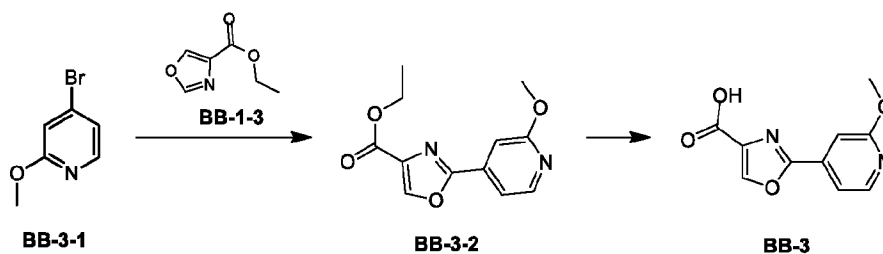
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 8.69 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 2.66 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/z = 205.2[M+H] $^+$

参考例3: 中间体 **BB-3** 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-3-2** 的合成

向化合物 **BB-3-1** (230 mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 再加入化合物 **BB-1-3** (207.16 mg), 叔丁醇钾 (274.52 mg) 和醋酸钯 (27.46 mg), 三邻甲苯基膦 (37.23 mg), 所得混合液在氮气氛围下于 110 °C 下

搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩除去溶剂，所得粗品经柱层析（洗脱液：石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 50:50）纯化，得到化合物 **BB-3-2**。

LCMS m/z : 249.1[M+H]⁺

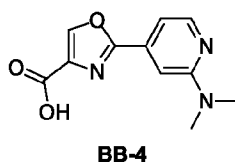
步骤 2：化合物 **BB-3** 的合成

向化合物 **BB-3-2** (150 mg) 中，加入甲醇 (3 mL) 和水 (3 mL)，再加入氢氧化钠 (48.34 mg)，所得混合液在 40 °C 下，搅拌 2 小时。将反应液减压浓缩除去甲醇，补加水 (20 mL)，边搅拌边在 0 °C 下滴加 1 M 的稀盐酸，调至 pH=2 左右，有固体析出。过滤，用水 (2 mL) 洗涤滤饼，收集滤饼，减压浓缩，得到化合物 **BB-3**。

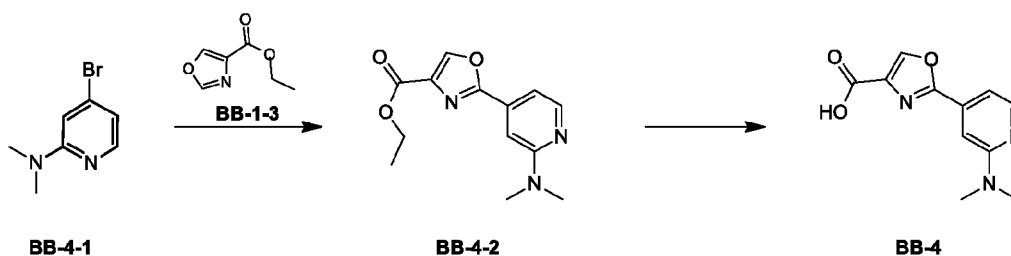
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.95 (s, 1H), 8.36 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J=1.2$ Hz, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).

LCMS m/z : 221.0[M+H]⁺

参考例4：中间体**BB-4**的合成



合成路线：



步骤 1：化合物 **BB-4-2** 的合成

向化合物 **BB-4-1** (1 g) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL)，再加入化合物 **BB-1-3** (842.27 mg)，碳酸铯 (3.24 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]氯化钾 (363.92 mg)，所得混合液在 60 °C 氮气保护下搅拌反应 16 小时。将反应液减压浓缩，除去溶剂，粗品经柱层析（洗脱液：二氯甲烷/甲醇=100:0 到 80:20）纯化，得到化合物 **BB-4-2**。

LCMS m/z : 261.9[M+H]⁺

步骤 2：化合物 **BB-4** 的合成

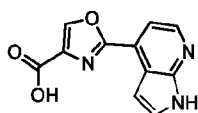
向化合物 **BB-4-2** (250 mg) 中，加入甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL)，再加入氢氧化钠水溶液 (3 M, 637.90 μ L)，所得混合液在 25 °C 下，搅拌 16 小时。将反应液减压浓缩除去甲醇，补加水 (50 mL)，边搅拌边在 0 °C 下，

滴加 1 M 的稀盐酸，调至 pH=2 左右，有固体析出，过滤，用水 (10 mL) 洗涤滤饼，收集滤饼，后得到化合物 **BB-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.30 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.26 (d, J =5.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 2H), 3.10 (s, 6H).

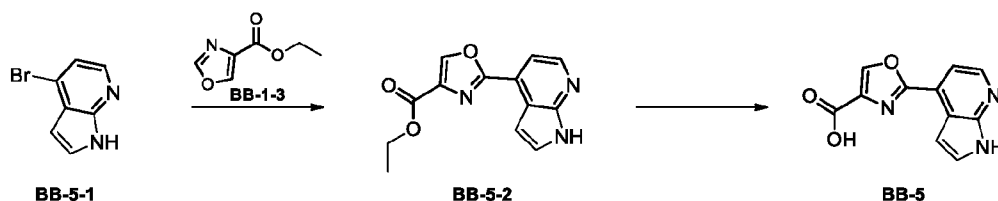
LCMS m/z : 233.9[M+H] $^+$

参考例5: 中间体**BB-5**的合成



BB-5

合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-5-2** 的合成

向反应瓶中依次加入化合物**BB-5-1** (1 g), 化合物**BB-1-3** (716.25 mg), 碳酸铯 (4.96 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯 (371.36 mg), 再加入N,N-二甲基甲酰胺 (20 mL), 氮气保护下反应液在90 °C搅拌反应3小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL)、饱和食盐水 (50 mL) 和水 (50 mL), 过滤后将滤液萃取分液, 水相用乙酸乙酯 (30 mL) 萃取, 合并有机相无水硫酸钠干燥过滤, 减压浓缩, 粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯= 100:0 到 0:100) 纯化, 得到化合物**BB-5-2**。

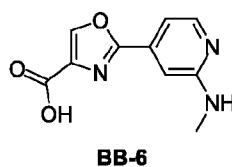
LCMS (ESI) m/z : 258.0 [M+H] $^+$

步骤 2: 化合物 **BB-5** 的合成

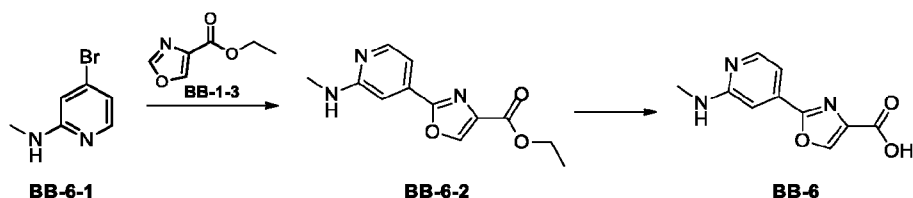
向反应瓶中加入化合物 **BB-5-2** (130 mg), 然后加入无水乙醇 (2.5 mL), 最后加入水 (1.5 mL) 和氢氧化钠 (60.64 mg) 的混合溶液, 反应液在 50 °C 搅拌 2 小时。减压浓缩溶剂后加入水 (5 mL) 超声溶解, 再加入乙酸乙酯 (5 mL) 萃取分液, 收集水相用 4 M 盐酸调至 pH=4 后过滤, 滤饼用水 (5 mL) 淋洗。滤饼减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **BB-5**。

LCMS (ESI) m/z : 230.0 [M+H] $^+$

参考例6: 中间体**BB-6**的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-6-2** 的合成

向化合物**BB-6-1** (0.5 g) 中加入N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入化合物**BB-1-3** (452.72 mg), 碳酸铯 (1.74 g) 和 [1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钡 (7.80 mg), 所得混合液在氮气保护下于60 °C下搅拌反应16小时。减压浓缩后所得粗品经柱层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 80:20) 纯化, 得到化合物 **BB-6-2**。

LCMS (ESI) m/z: 247.9 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **BB-6** 的合成

向化合物 **BB-6-2** (200 mg) 中, 加入甲醇 (10 mL) 和水 (10 mL), 再加入氢氧化钠水溶液 (3 M, 539.27 μL), 所得混合液在 25 °C下搅拌反应 16 小时。减压浓缩后, 补加水 (50 mL), 边搅拌边在 0 °C下, 滴加 1 M 的稀盐酸, 调至 pH=7 左右, 有固体析出, 过滤, 用水 (10 mL) 洗涤滤饼, 收集滤饼, 得到化合物 **BB-6**。

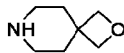
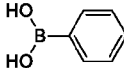
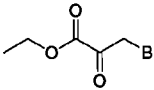
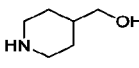
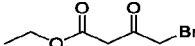
¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ = 8.88 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.15-6.96 (m, 2H), 6.91 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.83 (d, J=4.4 Hz, 3H).

LCMS (ESI) m/z: 219.9 [M+H]⁺

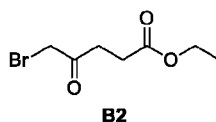
下表 1 中的各个中间体均为商业市售试剂。

表 1

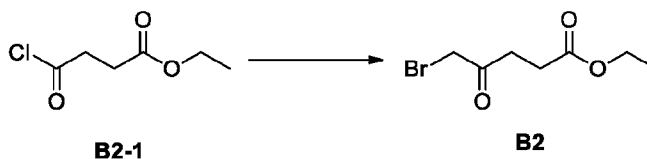
编号	结构	CAS
B2-1		14794-31-1
B1		479195-19-2

B3		241820-91-7
B4		98-80-6
B5		70-23-5
B6		6457-49-4
B7		13176-46-0

参考例7: 中间体B2的合成



合成路线:

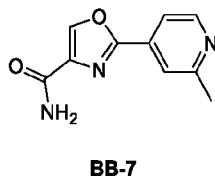


步骤 1: 化合物 **B2** 的合成

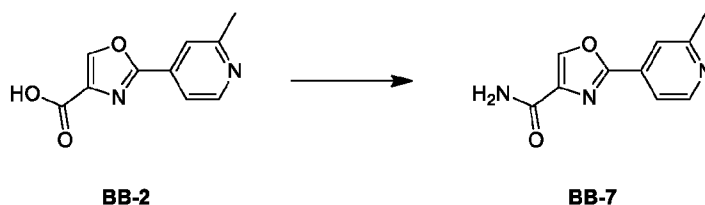
将化合物 **B2-1** (25 g) 加入到乙腈 (25 g) 中, 然后加入三甲基硅重氮甲烷 (2 M, 113.92 mL), 25 °C 反应 1 小时。降温至 0 °C 缓慢加入氢溴酸 (46.55 g, 纯度: 33%) 的乙酸溶液, 滴加完毕反应液升温 25 °C 搅拌 1 小时。将溶剂减压浓缩后粗品, 粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 90:10) 纯化, 得到化合物 **B2**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 4.05-3.98 (m, 3H), 3.84 (s, 1H), 2.84-2.75 (m, 2H), 2.55-2.51 (m, 2H), 1.15-1.12 (m, 3H).

参考例8: 中间体BB-7的合成



合成路线:



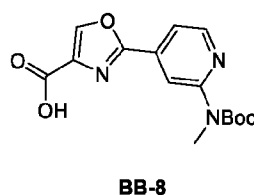
步骤 1: 化合物 **BB-7** 的合成

将化合物 **BB-2** (1 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (15 mL) 中, 然后加入氯化铵 (523.96 mg), N-(3-二甲基氨基丙基)-N-乙基碳二亚胺 (1.41 g), 1-羟基苯并三氮唑 (992.67 mg), 二异丙基乙胺 (3.16 g), 反应在 25 °C 下反应 16 小时。将反应液加入水 (20 mL), 然后用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 收集水相, 减压浓缩得到粗品化合物。所得粗品使用机分纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (250*50 mm*10 μm); 流动相: [水 (碳酸氢铵) -乙腈]; 梯度乙腈%: 1%-35%, 10min), 得到化合物 **BB-7**。

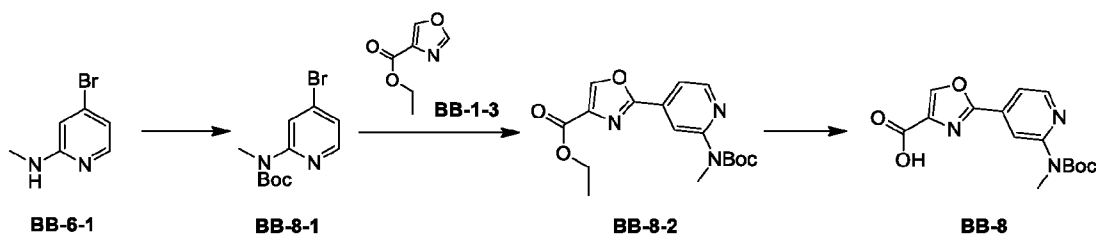
LCMS (ESI) m/z : 204.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.67 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.83-7.80 (m, 2H), 7.75-7.73 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 2.59 (s, 3H).

参考例 9: 中间体 **BB-8** 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 **BB-8-1** 的合成

将化合物 **BB-6-1** (1 g) 加入到无水四氢呋喃 (20 mL) 中, 降温 -5 °C 加入 1M 的二(三甲基硅)氨基锂的正己烷溶液 (10.69 mL), 搅拌 10 分钟后, 加入碳酸二叔丁酯 (1.17 g), 升温至 25 °C 反应 1 小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液 (40 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (40 mL*3) 萃取后, 合并有机相无水硫酸钠干燥, 过滤滤液减压浓缩, 浓缩后所得粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯 = 100:0 到 95:5) 纯化, 得到化合物 **BB-8-1**。

LCMS (ESI) m/z : 287.0 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **BB-8-2** 的合成

向预先干燥的反应瓶中加入**BB-8-1** (0.75 g), 化合物**BB-1-3** (368.60 mg), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾 (191.11 mg), 碳酸铯 (2.55 g) 和N,N-二甲基甲酰胺 (7.5 mL), 抽换氮气三次, 在60 °C反应16小时。将反应液倒入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 饱和食盐水 (50 mL) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压旋干后所得粗品经柱层析 (洗脱液:石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 0:100) 纯化, 得到化合物**BB-8-2**。

LCMS (ESI) m/z : 348.2[M+H]⁺

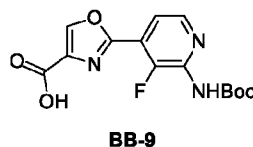
步骤 3: 化合物 **BB-8** 的合成

将化合物 **BB-8-2** (0.55 g) 加入到甲醇 (10 mL) 和水 (2 mL) 中, 之后加入氢氧化钠 (126.66 mg), 25 °C 反应 2 小时。将反应液减压浓缩至甲醇消失, 用 2M 的盐酸调 pH=4 左右过滤, 滤饼减压浓缩得到化合物 **BB-8**。

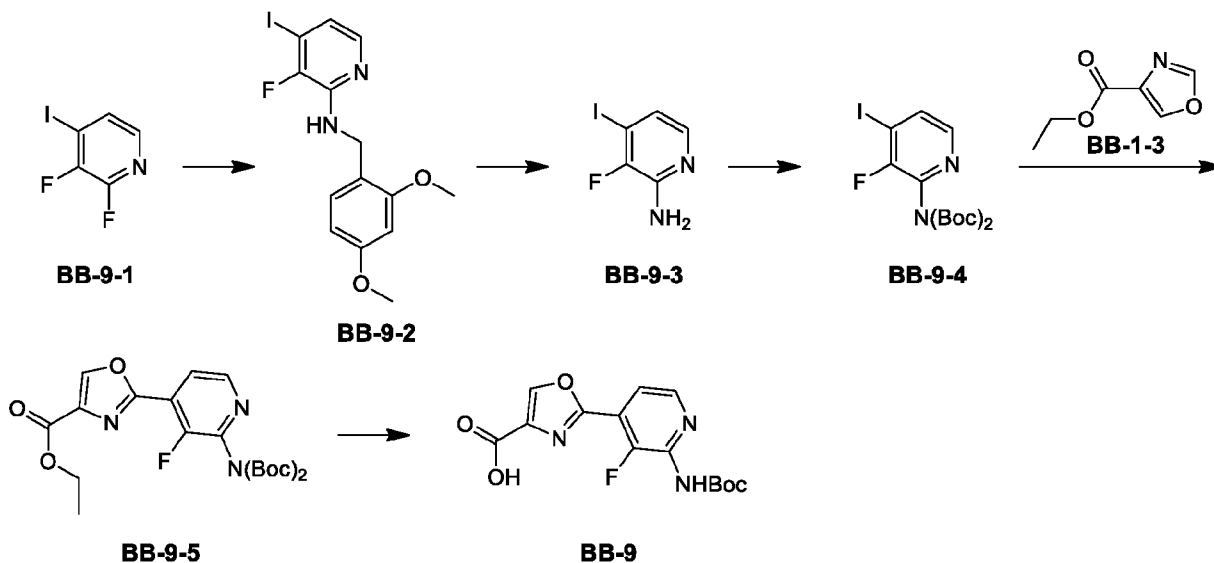
LCMS (ESI) m/z : 320.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 8.64 (s, 1H), 8.54 (d, J =5.20 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.76–7.75 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 1.56 (s, 9H).

参考例10: 中间体BB-9的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-9-2** 的合成

将化合物 **BB-9-1** (2 g), 2,4 二甲氧基苯胺 (1.53 g), 二甲基亚砜 (10 mL), N,N 二异丙基乙胺 (3.22 g) 加到反应瓶中, 氮气置换三次, 并在 120 °C 下反应 2 小时。反应液加水 (10 mL), 加甲基叔丁基醚 (30 mL *3) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得化合物 **BB-9-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.56 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.25 (d, J =8.00 Hz, 1 H), 6.84 (dd, J =5.20 Hz, J =4.00 Hz, 1 H), 6.53-6.40 (m, 2 H), 5.08 (s, 1 H), 4.58 (d, J =5.60 Hz, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H)。

步骤 2: 化合物 **BB-9-3** 的合成

将化合物 **BB-9-2** (3 g), 三氟乙酸 (15 mL) 加到反应瓶中, 并在 20 °C 下反应 3 小时, 反应液加冰水 (50 mL), 加饱和碳酸氢钠溶液调节 pH=8 左右, 而后加二氯甲烷 (50 mL *2) 萃取, 合并有机相, 有机相经饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **BB-9-3**。

LCMS: m/z (ESI) = 238.9[M+H]⁺

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.50 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.00 (dd, J =5.20 Hz, J =4.00 Hz, 1 H), 4.72 (s, 2 H)。

步骤 3: 化合物 **BB-9-4** 的合成

将化合物 **BB-9-3** (1.6 g), 二氯甲烷 (30 mL), 碳酸二叔丁酯 (2.93 g), 三乙胺 (2.04 g), 4-二甲氨基吡啶 (328.52 mg) 加到反应瓶中, 而后在 20 °C 下反应 12 小时; 反应液浓缩得粗品产物, 粗品经硅胶柱层析分离, 纯化 (洗脱液为:石油醚:乙酸乙酯=90:10 到 80:20), 得到化合物 **BB-9-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.96 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.69 (dd, J =4.80 Hz, J =4.20 Hz, 1 H), 1.44 (s, 18 H)。

步骤 4: 化合物 **BB-9-5** 的合成

将化合物 **BB-9-4** (1.6 g), 化合物 **BB-1-3** (541.01 mg), N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钨 (267.15 mg), 氟化铯 (1.66 g) 加到反应瓶中, 并在 60 °C 下反应 12 小时, 反应液加饱和食盐水 (30 mL), 加甲基叔丁基醚 (30 mL *3) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品产物, 粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱液为:石油醚:乙酸乙酯=95:5 到 94:6), 得到化合物 **BB-9-5**。

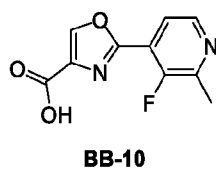
LCMS: m/z (ESI) = 452.2[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 **BB-9** 的合成

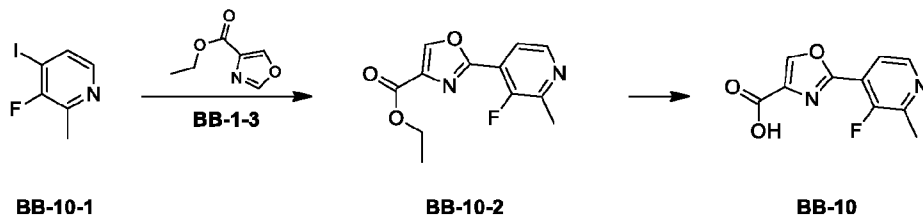
将化合物 **BB-9-5** (1.1 g), 甲醇 (5 mL), 水 (5 mL), 氢氧化钠 (194.93 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 1 小时; 将反应液浓缩, 用 2M 的盐酸调节 pH=3 左右, 有固体析出, 经过滤得到滤饼浓缩除水得化合物 **BB-9**。

LCMS: m/z (ESI) = 324.1[M+H]⁺

参考例11: 中间体**BB-10**的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-10-2** 的合成

将化合物 **BB-10-1** (1 g), 化合物 **BB-1-3** (1.16 g), *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 碳酸铯 (4.48 g), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钾 (502.68 mg) 加到反应瓶中, 并在 60 °C 下反应 12 小时, 反应液浓缩得粗品产物, 粗品产物经硅胶柱层析分离, 纯化 (洗脱液为: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 到 90:10), 得到化合物 **BB-10-2**。

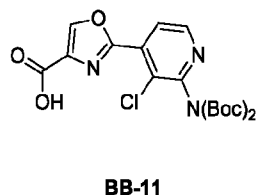
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 8.44-8.38 (m, 2 H), 7.86 (t, *J*=5.20 Hz, 1 H), 4.45 (d, *J*=7.20 Hz, 2 H), 2.63 (d, *J*=3.20 Hz, 3 H), 1.42 (t, *J*=7.20 Hz, 3 H).

步骤 2: 化合物 **BB-10** 的合成

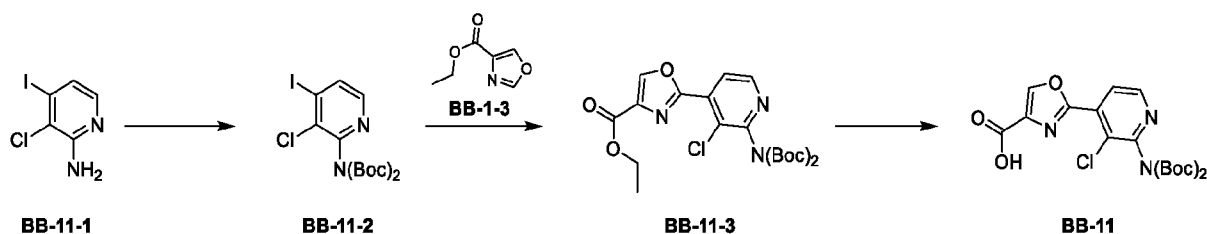
将化合物 **BB-10-2** (1 g), 水 (5 mL), 乙醇 (10 mL), 一水合氢氧化锂 (191.43 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 3 小时; 反应液浓缩出乙醇, 用 2 M 的盐酸调节 pH=4, 有固体析出并过滤, 滤饼浓缩除水得化合物 **BB-10**。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.02 (s, 1 H), 8.46 (d, *J*=4.80 Hz, 1 H), 7.83 (t, *J*=5.20 Hz, 1 H), 2.55 (d, *J*=3.60 Hz, 3 H).

参考例12: 中间体BB-11的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-11-2** 的合成

将化合物 **BB-11-1** (1 g), 二氯甲烷 (10 mL), 碳酸二叔丁酯 (2.14 g), 三乙胺 (1.19 g), 4-二甲氨基吡啶 (96.02 mg) 加到反应瓶中, 而后在 20 °C 下反应 12 小时。反应液浓缩得粗品产物, 粗品产物经硅胶柱层析分离, 纯化 (梯度洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=90:10 到 83:17), 得到化合物 **BB-11-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 8.03 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.77 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 1.42 (s, 18 H)。

步骤 2: 化合物 **BB-11-3** 的合成

化合物 **BB-11-2** (1.6 g), 化合物 **BB-1-3** (521.43 mg), N,N -二甲基甲酰胺 (16 mL), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁氯化钯 (257.48 mg), 碳酸铯 (3.44 g) 加到反应瓶中, 并在 60 °C 下反应 12 小时。反应液加饱和食盐水 (30 mL), 加甲基叔丁基醚 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品产物, 粗品产物经硅胶柱层析分离, 纯化 (梯度洗脱剂为:石油醚:乙酸乙酯=95:5 到 0:100), 得到化合物 **BB-11-3**。

LCMS: m/z (ESI) = 312.0[M+H-156] $^+$;

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.18 (s, 1 H), 8.65 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 8.06 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 4.35 (t, J =7.20 Hz, 2 H), 1.37-1.34 (m, 21 H)。

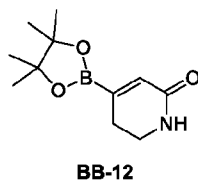
步骤 3: 化合物 **BB-11** 的合成

将化合物 **BB-11-3** (1 g), 乙醇 (5 mL), 水 (2.5 mL), 一水合氢氧化锂 (102.37 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 2.5 小时。将反应液用 2M 的盐酸调节 pH=4, 有固体析出, 过滤, 滤饼用二氯甲烷:甲醇=8:1 (100 mL) 溶解, 而后经无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **BB-11**。

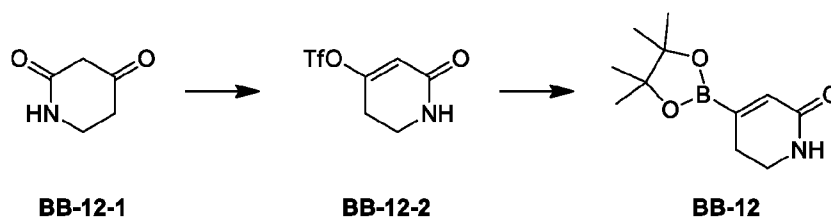
LCMS: m/z (ESI) = 340.1[M+H-100] $^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ =9.01 (s, 1 H),8.64 (d, J =5.20 Hz, 1 H),8.05 (d, J =5.20 Hz, 1 H),1.36 (s, 18 H)。

参考例13: 中间体BB-12的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **BB-12-2** 的合成

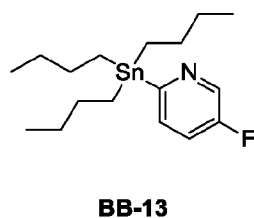
将化合物 **BB-12-1** (5.0 g) 溶于四氢呋喃 (50.0 mL) 中, 然后加入三乙胺 (8.95 g), 降温至 0 °C 加入 N-苯基双(三氟甲烷磺酰)亚胺 (18.95 g) 的四氢呋喃 (10.0 mL) 溶液, 反应液在 25 °C 反应 16 小时。向反应液中加入饱和氯化铵 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤并减压浓缩, 粗品经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 91:9 到 50:50) 纯化得到化合物 **BB-12-2**。

LCMS (ESI) m/z : 246.1 [M+H]⁺

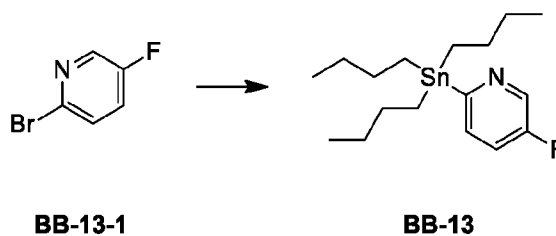
步骤 2: 化合物 **BB-12** 的合成

向反应瓶中加入化合物 **BB-12-2** (1 g)、双联嘧啶醇硼酸酯 (1.24 g) 溶于 1,4-二氧六环 (30 mL), 然后加入 1,1-双(二苯基磷)二茂铁氯化钾 (596.88 mg) 和乙酸钾 (800.59 mg), 反应在 70 °C 反应 1.5 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用乙酸乙酯 (50.0 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤并减压浓缩得到粗品化合物 **BB-12**, 直接用于下一步。

参考例 14: 中间体 **BB-13** 的合成



合成路线:

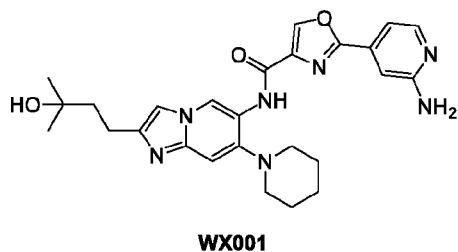


步骤 1: 化合物 **BB-13** 的合成

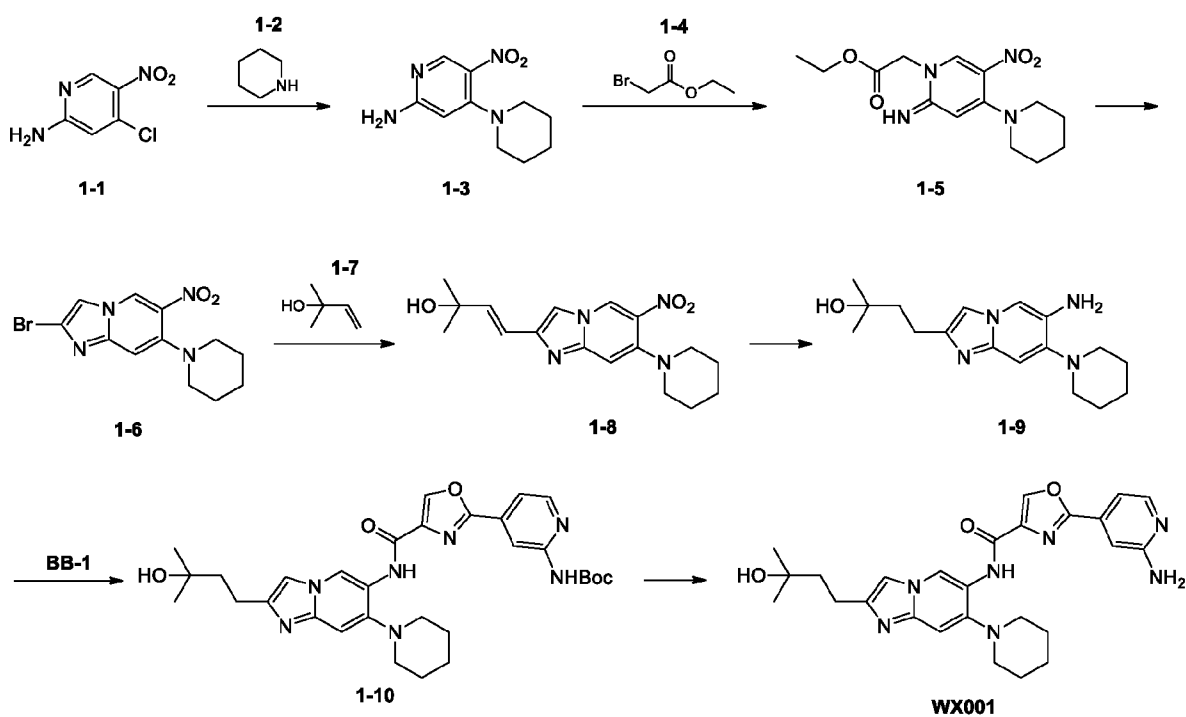
向反应瓶中加入化合物 **BB-13-1** (5.0 g) 和四氢呋喃 (60 mL), 置换氮气, 降温至 -78 °C, 搅拌下加入正丁基锂的正己烷溶液 (2.5 M, 11.36 mL), 在 -78 °C 继续滴加三正丁基氯化锡 (10.25 g), 在 -78 °C 继续反应 2 小时。

将反应液缓慢倒入饱和氯化铵 (100 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤, 减压浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 90:10) 纯化得到化合物BB-13。

实施例 1: 化合物 WX001 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 1-3 的合成

向化合物 1-1 (50 g) 中加入四氢呋喃 (500 mL), 再加入化合物 1-2 (122.65 g), 所得反应液在 20 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 收集滤液, 浓缩得到固体粗品。向此粗品中加入甲基叔丁基醚:石油醚 (1:1, 200 mL) 混合溶剂, 匀浆 16 小时后过滤, 收集固体得到化合物 1-3。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.55 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.08-2.85 (m, 4H), 1.59 (d, J =4.0 Hz, 6H).

LCMS (ESI) m/z : 223.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 2: 化合物 1-5 的合成

向化合物 1-3 (11 g) 加入化合物 1-4 (83.05 g), 所得反应液在 40 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤, 滤饼用乙酸乙酯 (10 mL) 洗涤两次。收集滤饼, 干燥得到化合物 1-5 的氢溴酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 309.2 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 1-6 的合成

向化合物 1-5 的氢溴酸盐 (10.5 g) 中加入 1,2-二氯甲烷 (150 mL), 再加入三溴氧磷 (15.47 g), 所得反应液在 100-110 °C 下搅拌反应 34 小时。再补加三溴氧磷 (15.5 g), 反应液在 110 °C 下继续搅拌反应 36 小时。将反应液冷却至室温后缓慢倾倒入常温水 (150 mL) 中。倒入完毕后, 向淬灭液中滴加入 2 M 的氢氧化钠水溶液, 使溶液 pH=10 左右。再加入二氯甲烷 (200 mL*3) 萃取, 合并有机相, 加入饱和食盐水 (200 mL) 洗涤, 收集有机相用无水硫酸钠干燥后过滤浓缩, 所得粗品经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 20:80) 纯化, 得到化合物 1-6。

LCMS (ESI) m/z : 327.1 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 1-8 的合成

向化合物 1-6 (0.8 g) 中加入二氧六环 (10 mL), 再加入化合物 1-7 (2.12 g), 碳酸钾 (1.02 g), 二氯化钼 (87.26 mg) 和三环己基磷 (137.99 mg), 在氮气保护下反应液于 110 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液经硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷:甲醇(1:1, 20 mL) 洗涤两次, 收集滤液经减压浓缩后所得粗品, 经柱层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 70:30) 纯化, 得到化合物 1-8。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.39 - 9.30 (m, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.71 - 6.58 (m, 2H), 3.27 (s, 4H), 2.00 (s, 1H), 1.74 (s, 6H), 1.40 (s, 6H).

LCMS (ESI) m/z : 331.3 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 1-9 的合成

向化合物 1-8 (650 mg) 中加入甲醇 (100 mL), 在微氮气流下加入湿钼/碳 (50 mg, 纯度: 10%), 反应液在氢气 (50 psi) 条件下于 25 °C 下反应 16 小时。将反应液经硅藻土过滤, 滤饼用甲醇 (20 mL) 洗涤, 合并滤液并减压浓缩, 得到化合物 1-9。

LCMS (ESI) m/z : 303.3 [M+H]⁺

步骤 6: 化合物 1-10 的合成

将化合物 1-9 (100 mg) 中加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入化合物 BB-1 (106.00 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (188.60 mg) 和三乙胺 (100.38 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液过滤后, 粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含 (0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 41%-71%, 8min), 得到化合物 1-10 的三氟乙

酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 590.4 [M+H]⁺

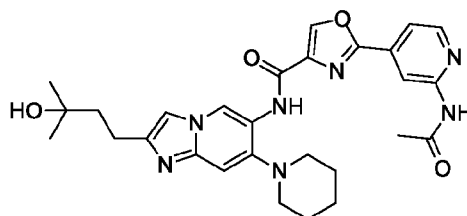
步骤 7: 化合物 **WX001** 的合成

向化合物 **1-10** 的三氟乙酸盐 (5 mg) 中加入二氯甲烷 (5 mL), 再加入三氟乙酸 (32.26 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 0.5 小时。将反应液减压浓缩除去溶剂, 加入乙腈 (10 mL) 和水 (1 mL) 溶解后, 得到化合物 **WX001** 的三氟乙酸盐。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.58 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.08 (d, J =6.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (d, J =6.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.17-3.12 (m, 4H), 2.98-2.91 (m, 2H), 1.99-1.89 (m, 6H), 1.78 (s, 2H), 1.30 (s, 6H).

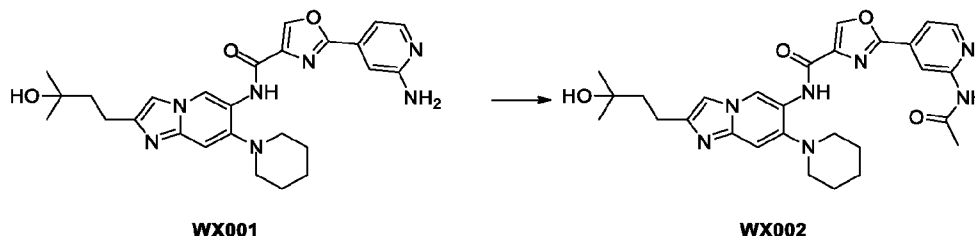
LCMS (ESI) m/z : 490.4 [M+H]⁺

实施例 2: 化合物 **WX002** 的合成



WX002

合成路线:



WX001

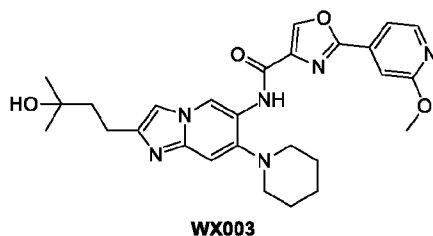
WX002

步骤 1: 化合物 **WX002** 的合成

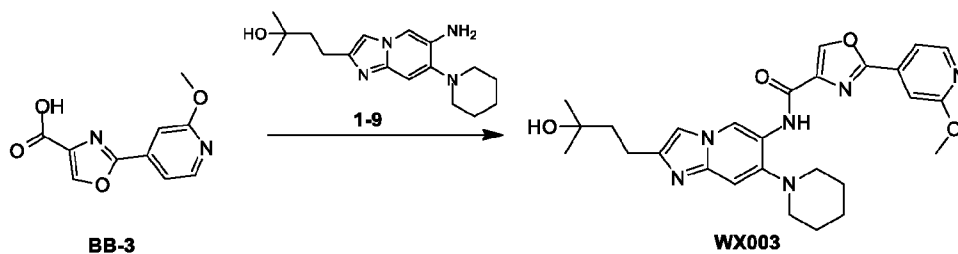
向化合物 **WX001** (40 mg) 加入二氯甲烷 (5 mL), 然后加入醋酸酐 (43.60 mg) 和三乙胺 (82.68 mg), 所得混合液在 20 °C 下搅拌反应 16 小时后将混合液升温至 40 °C 并且搅拌反应 16 小时。向反应液中加入 3 M 的氢氧化钠水溶液 (5 mL), 在 40 °C 下搅拌 16 小时。将反应液浓缩后, 粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含 (0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 27%-57%, 8min), 得到化合物 **WX002** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 532.5 [M+H]⁺

实施例 3: 化合物 WX003 的合成



合成路线:



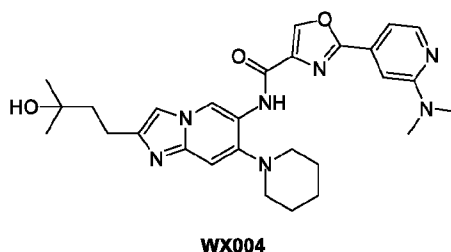
步骤 1: 化合物 WX003 的合成

向化合物 **1-9** (30 mg) 中加入二甲基甲酰胺 (3 mL), 再加入化合物 **BB-3** (32.76 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (56.58 mg) 和 N,N-二异丙基乙胺 (25.64 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液过滤后直接使用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含 (0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 45%-67%, 8min), 得到化合物 **WX003** 的三氟乙酸盐。

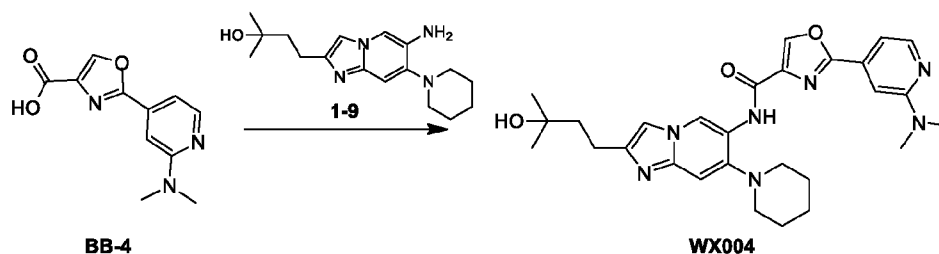
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 13.83 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.55 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 7.34 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.88 - 2.78 (m, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.17 (s, 6H).

LCMS m/z : 505.3[M+H] $^+$

实施例 4: 化合物 WX004 的合成



合成路线:



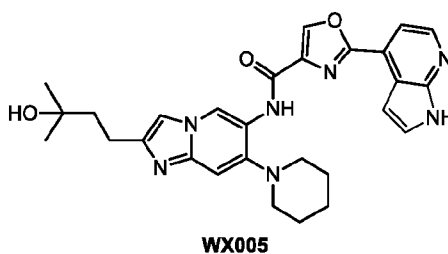
步骤 1: 化合物 **WX004** 的合成

向化合物 **1-9** (30 mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入化合物 **BB-4** (24.29 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (56.58 mg) 和三乙胺 (30.11 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 16 小时。将反应液直接使用机分纯化 (柱子: Phenomenex Gemini-NX C18 (80*30mm*3 μ m); 流动相: [含 (10 mM) 碳酸氢铵的水溶液-乙腈]; 梯度 B%:48%-78%, 9min), 馏分浓缩后再次使用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含 (0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 41%-71%, 8min), 得到化合物 **WX004** 的三氟乙酸盐。

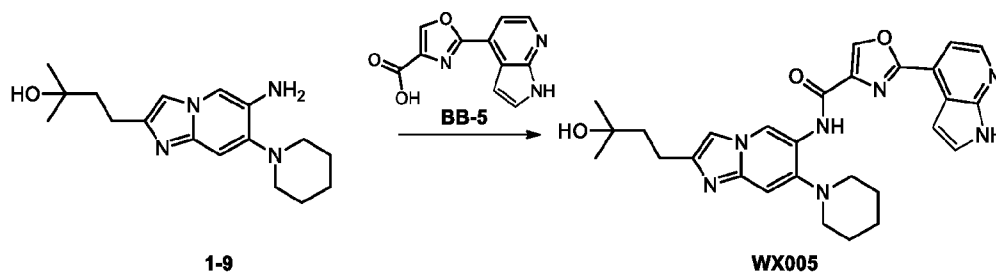
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 9.64 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.20 (d, J =6.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 3.31 (s, 6H), 3.19-3.09 (m, 4H), 3.01-2.88 (m, 2H), 2.09-1.88 (m, 6H), 1.77 (d, J =5.2 Hz, 2H), 1.30 (s, 6H).

LCMS m/z : 518.4[M+H] $^+$

实施例 5: 化合物 **WX005** 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **WX005** 的合成

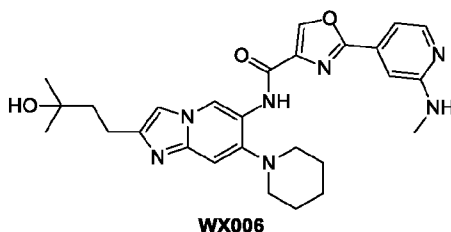
向化合物 **BB-5** (27 mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL) 和 N,N-二异丙基乙胺 (38.06 mg), 然后加入 O-

(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (67.19 mg), 最后加入化合物 **1-9** (35.63 mg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (0.5 mL) 的混合溶液, 反应液在 30 °C 搅拌反应 1 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 分液, 有机相经无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩溶剂所得粗品使用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna C18 (100*30mm*5 μ m); 流动相: [含 (0.04%) 盐酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 10%-40%, 10min), 得到化合物 **WX005** 的盐酸盐。

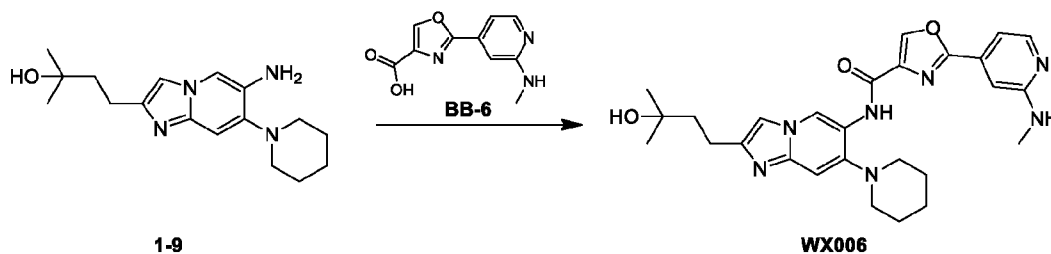
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 9.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.76 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.18-3.10 (m, 4H), 2.98-2.88 (m, 2H), 2.03-1.88 (m, 6H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.32-1.27 (s, 6H)。

LCMS (ESI) m/z : 514.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 6: 化合物 **WX006** 的合成



合成路线:



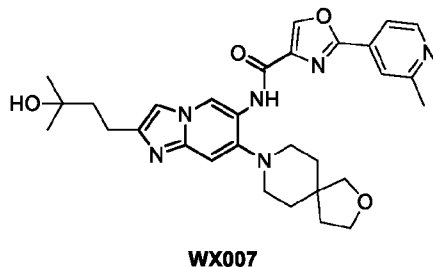
步骤 1: 化合物 **WX006** 的合成

向化合物 **1-9** (30 mg) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 再加入化合物 **BB-6** (23.92 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (56.58 mg) 和三乙胺 (72.70 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液过滤后, 得到粗品直接使用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含 (0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 17%-47%, 8min), 得到化合物 **WX006** 的三氟乙酸盐。

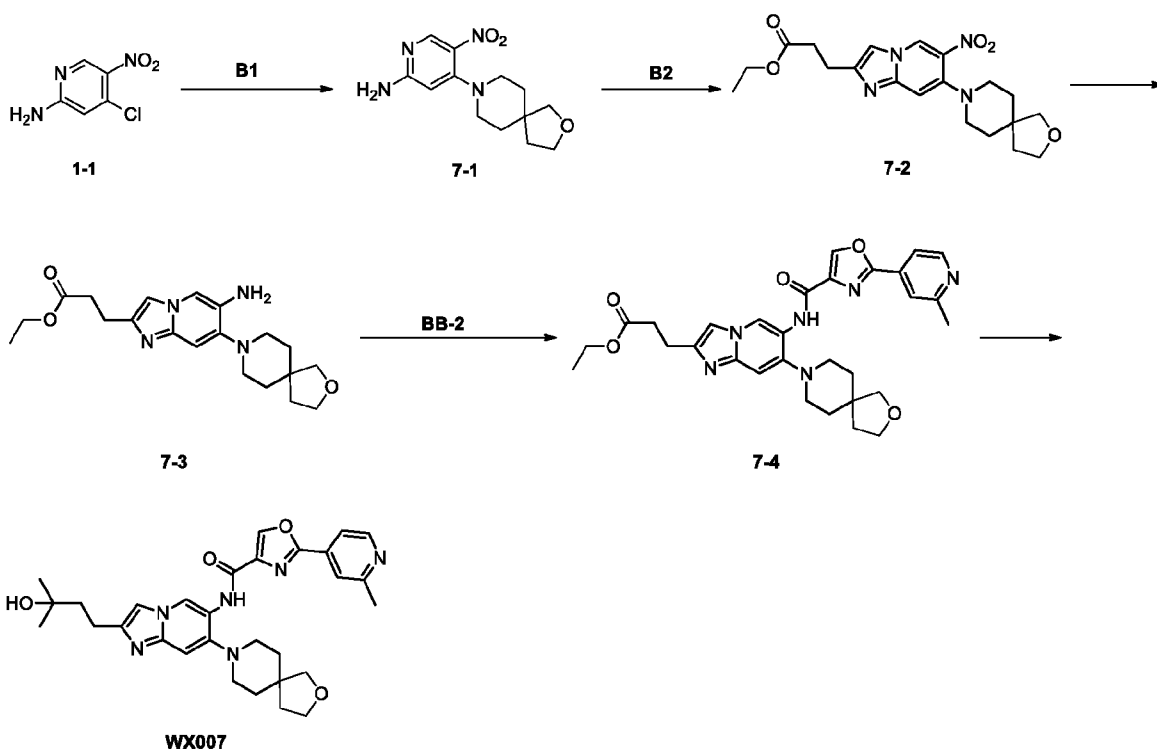
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO-d_6) δ = 9.66 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.22 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 3.09 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.90 (s, 3H), 2.87-2.80 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.82-1.74 (m, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.19 (s, 6H)。

LCMS (ESI) m/z : 504.4 $[M+H]^+$

实施例 7: 化合物 WX007 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 7-1 的合成

将化合物 1-1 (1.0 g), 化合物 **B1** (1.1 g) 加入到无水乙醇 (12.0 mL) 中, 之后加入 *N,N*-二异丙基乙基胺 (2.23 g), 反应液于 90 °C 搅拌反应 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (80 mL) 稀释, 有机相用饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 洗涤三次, 有机相用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩, 得到化合物 7-1。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 8.55 (s, 1H), 6.94 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 3.77-3.73 (m, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.02-2.97 (m, 4H), 1.76-1.73 (s, 2H), 1.66-1.58 (m, 4H).

LCMS (ESI) m/z : 279.2 $[M+H]^+$

步骤 2: 化合物 7-2 的合成

将化合物 **7-1** (1.5 g), 碳酸氢钠 (1.1 g) 加入到 1,4-二氧六环 (33.0 mL) 中, 搅拌状态下加入化合物 **B2** (2.1 g), 在氮气环境中反应液于 75 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30.0 mL*4) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤并减压浓缩, 所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物 **7-2**。

LCMS (ESI) m/z : 403.3[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **7-3** 的合成

将湿钨/碳 (0.3 g) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 之后加入乙醇 (15.0 mL), 再加入化合物 **7-2** (0.45 g), 反应液在氢气 (50 psi) 条件下于 30 °C 下反应 3 小时。将反应液经硅藻土过滤除去催化剂, 并将滤液减压浓缩至干, 得到化合物 **7-3**。

LCMS (ESI) m/z : 373.3[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **7-4** 的合成

将化合物 **7-3** (200.0 mg), 化合物 **BB-2** (131.5 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (408.3 mg) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (173.5 mg) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (3.0 mL) 中, 反应液在 25 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 中, 经二氯甲烷 (50.0 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物 **7-4**。

LCMS (ESI) m/z : 559.4[M+H]⁺

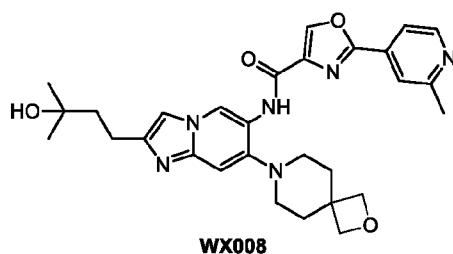
步骤 5: 化合物 **WX007** 的合成

在 0 °C 下将甲基氯化镁 (3 M, 3.76 mL) 的四氢呋喃溶液缓慢加入到无水四氢呋喃 (8.0 mL) 中, 之后缓慢滴加化合物 **7-4** (90.0 mg) 的无水四氢呋喃溶液 (2.0 mL), 反应液升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (50.0 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 将滤液浓缩后所得粗品直接使用制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*25mm*5 μ m); 流动相: [含 (10 mM) 碳酸氢铵的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 20%-60%, 10min), 得到化合物 **WX007**。

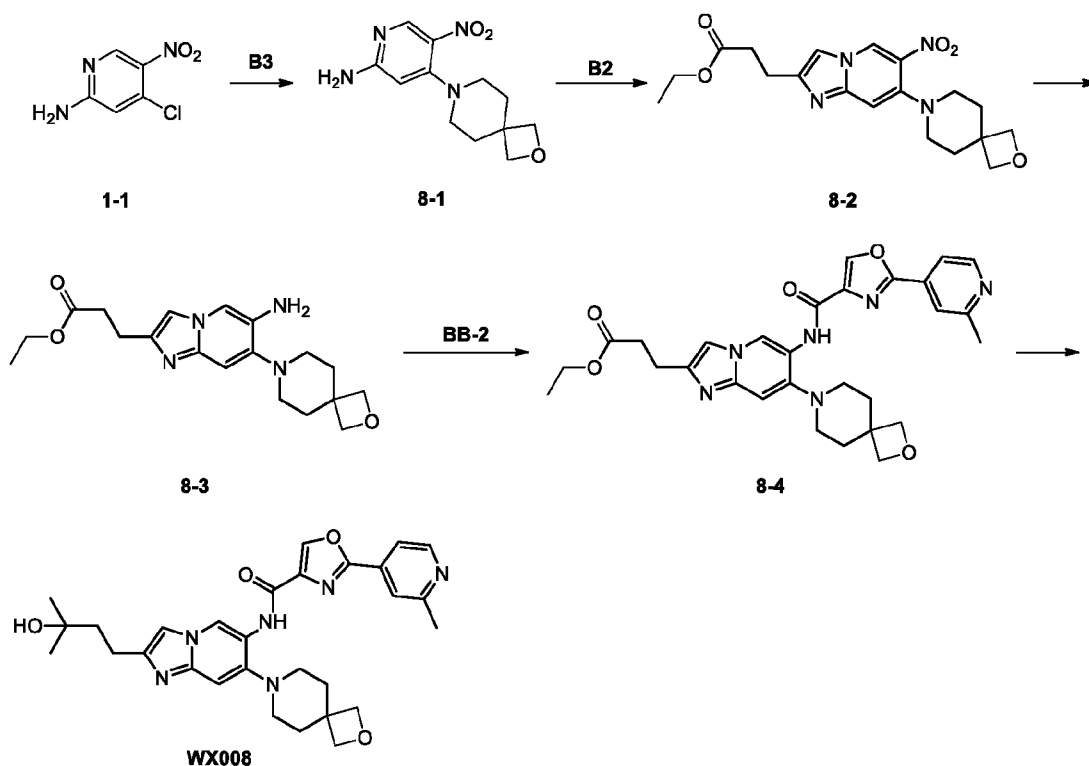
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.82 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.81-3.78 (m, 2H), 3.60 (s, 2H), 2.93-2.91 (m, 4H), 2.68-2.64 (m, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.86-1.83 (m, 6H), 1.75-1.71 (m, 2H), 1.13 (s, 6H).

LCMS (ESI) m/z : 545.4[M+H]⁺.

实施例 8: 化合物 **WX008** 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **8-1** 的合成

将化合物 **1-1** (0.65 g), 化合物 **B3** (500.14 mg) 加入到无水乙醇 (7.5 mL) 中, 之后加入 N,N-二异丙基乙基胺 (1.45 g), 反应液在 90 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩所得粗品直接经柱层析 (洗脱液: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 50:50) 纯化, 得到化合物 **8-1**。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.57 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 5.92 (s, 1H), 4.35 (s, 4H), 2.93-2.90 (s, 4H), 1.92-1.9 (m, 4H).

LCMS (ESI) *m/z*: 265.2[M+H]⁺,

步骤 2: 化合物 **8-2** 的合成

化合物 **8-1** (0.38 g), 碳酸氢钠 (289.91 mg) 加入到 1,4-二氧六环 (8.0 mL) 中, 搅拌状态下加入化合物 **B2** (577.33 mg), 置换氮气后反应液于 75 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液减压浓缩, 所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物 **8-2**。

LCMS (ESI) m/z : 389.2[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **8-3** 的合成

将雷尼镍 (13.23 mg) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 之后加入无水乙醇 (10.0 mL) 和化合物**8-2** (0.06 g), 反应液在氢气 (50 psi) 条件下于30 °C下反应3小时。过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩至干, 得到化合物**8-3**。

LCMS (ESI) m/z : 359.3[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **8-4** 的合成

将化合物**8-3** (30 mg), 化合物**BB-2** (20.51 mg), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (47.74 mg) 和N,N-二异丙基乙基胺 (21.63 mg) 加到N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中, 反应液在25 °C搅拌反应12小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (15.0 mL) 中, 经乙酸乙酯 (20.0 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物**8-4**。

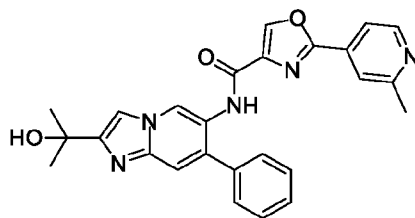
LCMS (ESI) m/z : 545.3[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 **WX008** 的合成

0 °C下将甲基氯化镁 (3 M, 244.83 μL) 的四氢呋喃溶液缓慢加入到无水四氢呋喃 (2.0 mL) 中, 之后缓慢滴加化合物 **8-4** (5 mg) 的无水四氢呋喃溶液 (0.5 mL), 10 °C搅拌 0.5 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (10.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20.0 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物 **WX008**。

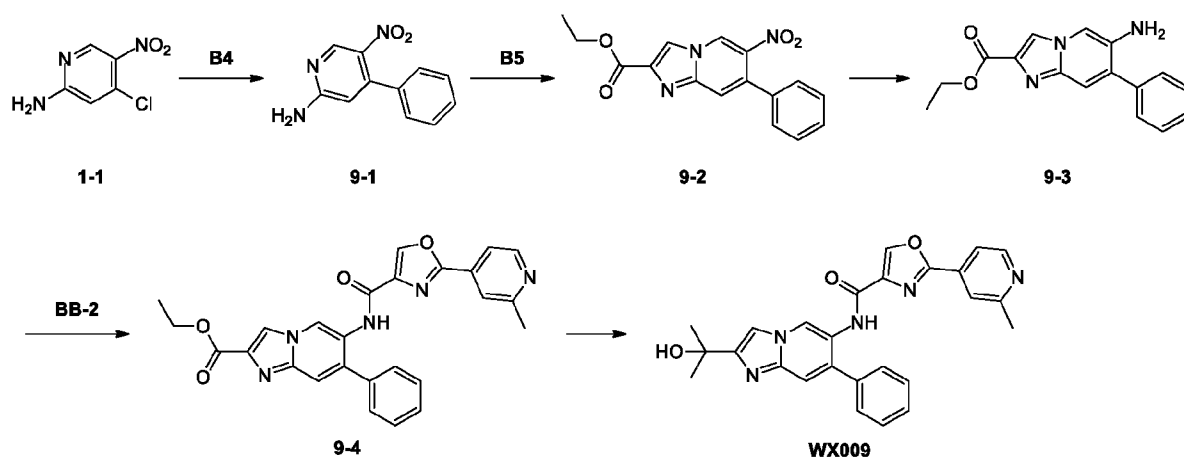
LCMS (ESI) m/z : 531.4[M+H]⁺

实施例 9: 化合物 **WX009** 的合成



WX009

合成路线:



步骤 1: 化合物 9-1 的合成

将化合物 1-1 (2.0 g), 化合物 B4 (1.69 g) 溶于甲苯 (24.0 mL) 和乙醇 (6.0 mL) 中, 然后加入四三苯基磷钼 (665.8 mg), 1 M 的碳酸钠水溶液 (34.5 mL)。反应液在 100 °C 搅拌反应 12 小时后, 加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释后, 分液后所得有机相用饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 洗两次。将有机相并用无水硫酸钠干燥后过滤, 滤液减压浓缩得到粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=80:20 到 0:100) 纯化, 得到化合物 9-1。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.81-8.74 (m, 1H), 7.43-7.29 (m, 7H), 6.40-6.31 (m, 1H)。

步骤 2: 化合物 9-2 的合成

将化合物 9-1 (2.0 g), 化合物 B5 (18.1 g) 加入到反应瓶中, 反应液在氮气氛围下于 90 °C 搅拌反应 12 小时。将甲基叔丁基醚/乙酸乙酯 (15:1, 15 mL) 混合液倒入到反应液中, 搅拌析出固体过滤, 滤饼减压浓缩至干, 得到化合物 9-2。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.76 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.51-7.43 (m, 5H), 4.40-4.35 (m, 2H), 1.37-1.32 (m, 3H)。

步骤 3: 化合物 9-3 的合成

将雷尼镍 (247.69 mg) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 之后加入乙醇 (10.0 mL), 再加入化合物 9-2 (0.9 g), 反应液在氢气 (50 psi) 条件下于 25 °C 下反应 2 小时。将反应液经硅藻土过滤除去催化剂, 并将滤液减压浓缩至干, 得到化合物 9-3。

LCMS (ESI) m/z : 282.1[M+H] $^+$

步骤 4: 化合物 9-4 的合成

将化合物 9-3 (0.5 g), 化合物 BB-2 (544.37 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.35 g) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (574.29 mg) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (10.0 mL) 中, 反应液在 25 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (100 mL), 经二氯甲烷 (100 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤除去干燥剂, 将滤液浓缩后所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20:1)

纯化，得到化合物**9-4**。

LCMS (ESI) m/z : 468.2[M+H]⁺

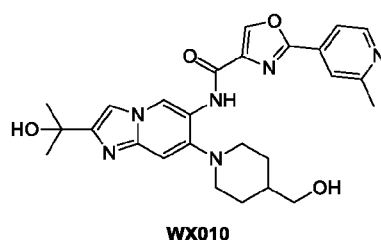
步骤 5: 化合物 **WX009** 的合成

在 0 °C 下将甲基氯化镁 (3 M, 5.13 mL) 的四氢呋喃溶液缓慢加入到无水四氢呋喃 (5.0 mL) 中，之后缓慢滴加化合物 **9-4** (90 mg) 的无水四氢呋喃 (5.0 mL) 溶液，反应液升温至 25 °C 搅拌反应 0.5 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (50.0 mL) 中，用乙酸乙酯 (50.0 mL*3) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥，过滤除去干燥剂，将滤液浓缩后所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=15:1) 纯化，得到化合物 **WX009**。

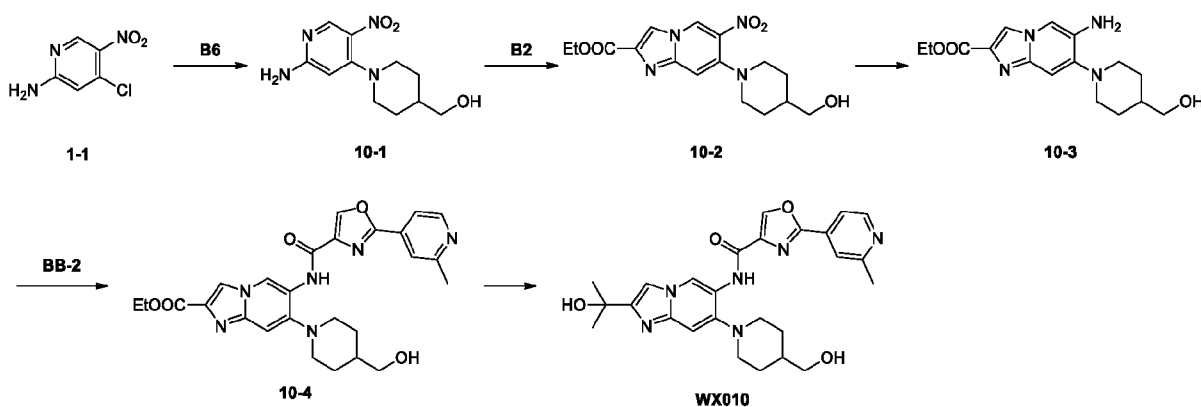
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.72 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 6H), 5.08 (s, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

LCMS (ESI) m/z : 454.2[M+H]⁺

实施例 10: 化合物 **WX010** 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 **10-1** 的合成

将化合物 **1-1** (2.2 g), 化合物 **B6** (1.53 g) 加入到无水乙醇 (25.0 mL) 中，之后加入 *N,N*-二异丙基乙基胺 (4.91 g), 90 °C 反应 12 小时。将反应液减压浓缩，粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 40:60)

纯化，得到化合物 **10-1**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 8.60 (s, 1H), 6.97 (s, 2H), 5.98 (s, 1H), 4.59-4.57 (m, 1H), 3.37-3.34 (m, 2H), 3.29-3.23 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H), 1.37-1.31 (m, 2H).

步骤 2: 化合物 **10-2** 的合成

将 **10-1** (1 g) 和化合物 **B2** (1.3 g) 溶于 1,4-二氧六环 (20.0 mL), 加入碳酸氢钠 (333.00 mg) 后置换氮气, 反应液氮气氛围下于 75 °C 反应 12 小时。将反应液直接减压浓缩, 所得粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0-99:1) 纯化, 得到化合物 **10-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ = 8.83 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.49-4.44 (m, 2H), 3.60-3.59 (m, 2H), 3.35-3.32 (m, 2H), 2.86-2.80 (m, 2H), 1.89-1.86 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.52-1.51 (m, 2H), 1.49-1.43 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 349.2[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **10-3** 的合成

将雷尼镍 (0.1 g) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 之后加入无水乙醇 (10.0 mL), 化合物 **10-2** (0.2 g), 反应液在氩气 (50 psi) 条件下于 35 °C 下反应 3 小时。过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩至干, 得到化合物 **10-3**。

LCMS (ESI) m/z : 319.2[M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **10-4** 的合成

将化合物 **10-3** (0.2 g), 化合物 **BB-2** (128.27 mg), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (358.29 mg) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (202.98 mg) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中, 并在 35 °C 搅拌 12 小时。将反应液倒入半饱和食盐水 (20.0 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取后, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=20:1) 纯化, 得到化合物 **10-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ = 9.71 (s, 2H), 9.67 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.14-8.10 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 4.47-4.41 (m, 2H), 3.49-3.41 (m, 4H), 2.93-2.88 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 1.92-1.89 (m, 2H), 1.74-1.72 (m, 3H), 1.41-1.36 (m, 3H)

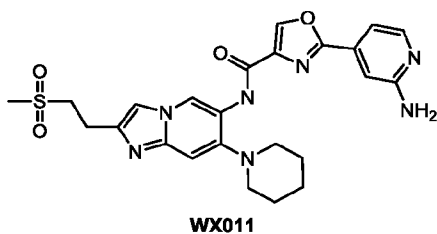
LCMS (ESI) m/z : 505.3[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 **WX010** 的合成

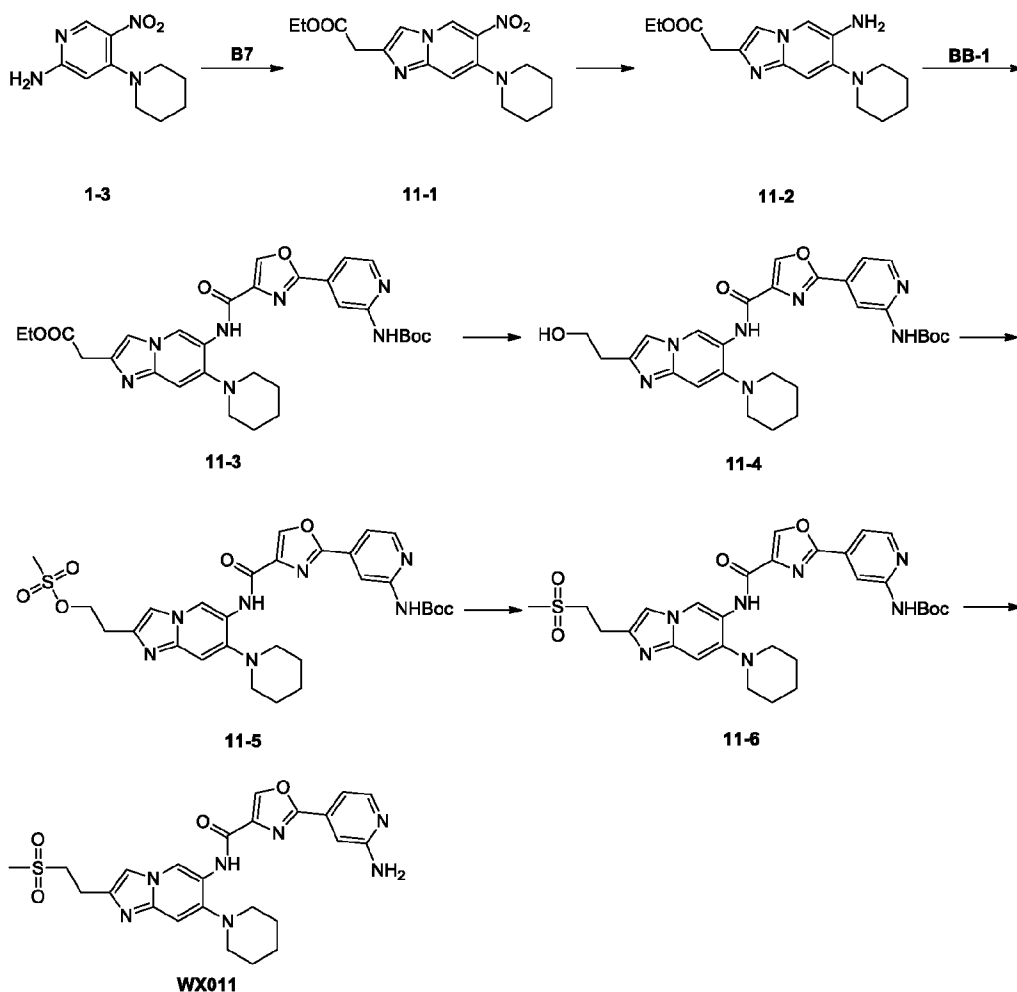
0 °C 下将甲基氯化镁 (3 M, 3.17 mL) 的四氢呋喃溶液缓慢加入到无水四氢呋喃 (5.0 mL) 中, 之后缓慢滴加化合物 **10-4** (0.04 g) 的无水四氢呋喃 (2.0 mL) 溶液, 10 °C 搅拌 0.5 小时。将反应液倒入饱和氯化铵水溶液 (30.0 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (30.0 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 滤液减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=10:1) 纯化, 得到化合物 **WX010**。

LCMS (ESI) m/z : 491.4[M+H]⁺.

实施例 11: 化合物 WX011 的合成



合成路线:



步骤 1: 化合物 11-1 的合成

向化合物 1-3 (10 g) 中, 加入化合物 B7 (18.81 g), 所得混合液在 90 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液中加入二氯甲烷和甲醇的混合溶液中 (1:1, 100 mL), 经柱层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 70:30) 纯化, 得到化合物 11-1。

LCMS (ESI) m/z : 333.2 $[M+H]^+$

步骤 2: 化合物 11-2 的合成

将化合物 **11-1** (6.5 g) 溶于乙醇 (300 mL), 加入雷尼镍 (150 mg), 反应液在氢气 (50 psi) 条件下于 50 °C 下反应 16 小时。将反应液经硅藻土过滤, 收集滤液并减压浓缩后送积分纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含(0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度 B%: 15%-45%, 8min), 得到化合物 **11-2** 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 303.3 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **11-3** 的合成

向化合物 **11-2** 的三氟乙酸盐 (1.6 g) 中加入 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL), 再加入 **BB-1** (997.11 mg), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (2.92 g) 和碳酸钾 (1.59 g), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。向反应液中加入二氯甲烷 (50 mL), 再用水 (50 mL) 洗涤三次, 收集有机相用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 过滤减压浓缩所得粗品加入甲醇 (5 mL) 匀浆 16 小时, 有固体析出, 过滤后收集滤饼并干燥, 得到化合物 **11-3**。

LCMS (ESI) m/z : 590.0 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **11-4** 的合成

向化合物 **11-3** (550 mg) 中加入四氢呋喃 (20 mL), 冷却至 -20 °C, 再向其中滴加四氢铝锂 (88.50 mg) 的四氢呋喃 (2 mL) 的混合液, 所得混合液由 -20 °C 回温至 10 °C, 并在该温度下搅拌反应 16 小时。向反应液中滴加入饱和酒石酸钾钠溶液 (0.2 mL) 淬灭。经硅藻土过滤, 滤饼用四氢呋喃 (5 mL) 洗涤, 收集滤液用无水硫酸钠干燥。过滤除去干燥剂, 过滤减压浓缩所得粗品经制备硅胶板 (洗脱液: 二氯甲烷:甲醇=10:1) 纯化, 得到化合物 **11-4**。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ = 9.87 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.45 - 8.36 (m, 2H), 7.57 (dd, J =1.6, Hz J =5.2 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.00 (t, J =5.6 Hz, 2H), 3.71 (t, J =5.6 Hz, 1H), 3.03 - 2.89 (m, 6H), 2.18 (s, 2H), 2.04 - 1.94 (m, 4H), 1.57 (s, 9H)。

LCMS (ESI) m/z : 548.0[M+H]⁺

步骤 5: 化合物 **11-5** 的合成

向化合物 **11-4** (185 mg) 中加入三氯甲烷 (10 mL) 和三乙胺 (102.56 mg), 在 0 °C 下, 再滴加入甲烷黄酰氯 (0.88 g) 溶于三氯甲烷(5 mL) 的混合液, 所得混合液由 0 °C 回温到 20 °C 搅拌反应 1 小时。将反应液慢慢倒入搅拌下的冰水 (10 mL) 中, 加入二氯甲烷 (10 mL) 萃取两次后合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩所得粗品经柱层析 (洗脱液: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 80:20) 纯化后, 得到化合物 **11-5**。

LCMS (ESI) m/z : 626.3[M+H]⁺

步骤 6: 化合物 **11-6** 的合成

将化合物 **11-5** (35 mg), 甲基亚磺酸钠盐 (11.42 mg) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 之后加入碘化钾 (18.57 mg)。该反应在微波仪 80 °C 反应 1 小时。反应液直接减压浓缩除去溶剂, 得到化合物 **11-6**。

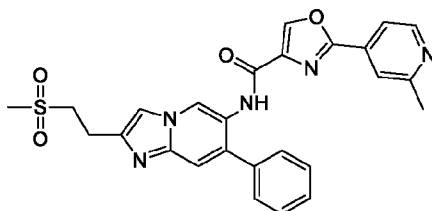
LCMS (ESI) m/z: 610.0 [M+H]⁺

步骤 7: 化合物 **WX011** 的合成

向化合物 **11-6** (35 mg) 中加入二氯甲烷 (5 mL), 再加入三氟乙酸 (65.45 mg), 所得混合液在 40 °C 下搅拌反应 2 小时。将反应液减压浓缩除去溶剂, 所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Welch Xtimate C18 (100*40mm*3 μ m); 流动相: [含(0.075%) 三氟乙酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 11%-41%, 8min), 得到化合物 **WX011** 的三氟乙酸盐。

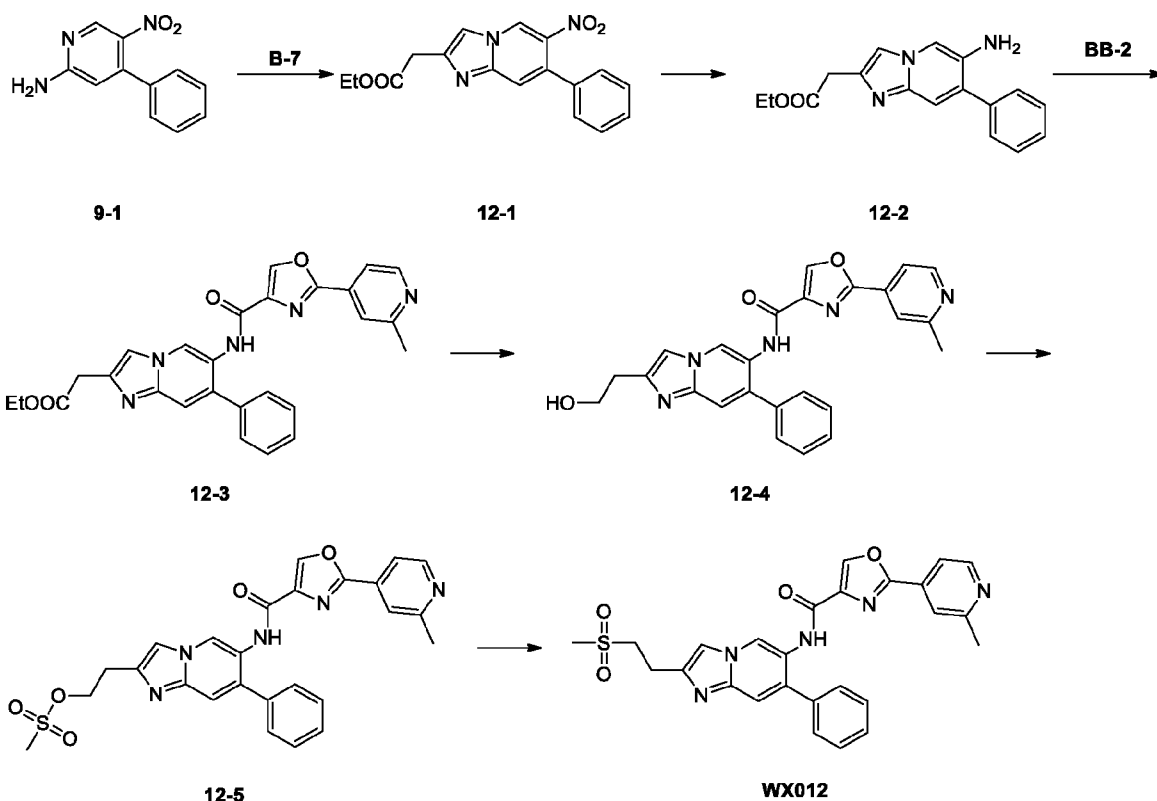
LCMS (ESI) m/z: 510.2 [M+H]⁺

实施例 12: 化合物 **WX012** 的合成



WX012

合成路线



步骤 1: 化合物 12-1 的合成

将化合物 9-1 (3.5 g) 和化合物 B-7 (10.20 g) 加入到反应瓶中, 在 90 °C 反应 12 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释后倒入到碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 中后分液, 水相经乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取后合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩所得粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 99.5:0.5) 纯化, 得到化合物 12-1。

LCMS (ESI) m/z : 326.2[M+H]⁺。

步骤 2: 化合物 12-2 的合成

将钯碳 (500 mg, 纯度: 10%) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 之后加入无水乙醇 (10.0 mL) 和化合物 12-1 (0.8 g), 反应液在氢气 (50 psi) 氛围于 35 °C 反应 3 小时。过滤除去催化剂, 滤液减压浓缩至干, 得到化合物 12-2。

LCMS (ESI) m/z : 296.2[M+H]⁺。

步骤 3: 化合物 12-3 的合成

将化合物 12-2 (0.7 g) 和化合物 BB-2 (580.74 mg) 加到 N,N-二甲基甲酰胺 (15.0 mL) 中, 之后加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.35 g) 和 N,N-二异丙基乙基胺 (612.66 mg), 反应液在 25 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液倒入半饱和食盐水 (50.0 mL) 中后用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并

有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，减压浓缩得到粗品经柱层析(洗脱剂:二氯甲烷/甲醇=100:0到99:1)纯化，得到化合物**12-3**。

LCMS (ESI) m/z : 482.3[M+H]⁺。

步骤 4: 化合物 **12-4** 的合成

将化合物 **12-3** (200 mg) 溶于四氢呋喃 (10 mL) 中，之后降温-10 °C后加入四氢锂铝 (15.76 mg)，反应 1 小时。向反应液中滴加饱和酒石酸钾钠溶液 (0.3 mL)，搅拌 5 分钟后加入无水硫酸钠干燥过滤，滤液减压浓缩所得粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 97.5:2.5)纯化，得到化合物 **12-4**。

LCMS (ESI) m/z : 440.3[M+H]⁺。

步骤 5: 化合物 **12-5** 的合成

将化合物 **12-4** (40 mg) 加入到氯仿 (2.0 mL) 中，之后加入三乙胺 (27.63 mg)，降温至 10 °C后加入甲基磺酰氯 (15.64 mg)的氯仿 (0.5 mL) 的溶液后，升温至 25 °C反应 20 分钟。将反应液倒入水 (10.0 mL) 中后分液，水相经二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取，合并有机相并用无水硫酸钠干燥过滤，滤液减压浓缩，得到化合物 **12-5**。

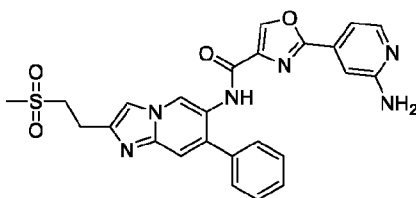
LCMS (ESI) m/z : 518.3[M+H]⁺。

步骤 6: 化合物 **WX012** 的合成

将化合物 **12-5** (30 mg)，甲基亚磺酸钠盐 (10.65 mg) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (2.0 mL) 中，之后加入碘化钾 (28.87 mg)，反应在 80 °C微波反应 1 小时。反应液用乙酸乙酯 (10.0 mL) 稀释后倒入半饱和食盐水 (30.0 mL) 中，分液，水相经乙酸乙酯 (30 ml*4) 萃取后合并有机相，无水硫酸钠干燥过滤减压浓缩，粗品直接经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Gemini-NX C18 (75*30mm*3μm); 流动相: [含 (10 mM) 碳酸氢铵的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 25%-45%, 8min)，得到化合物 **WX012**。

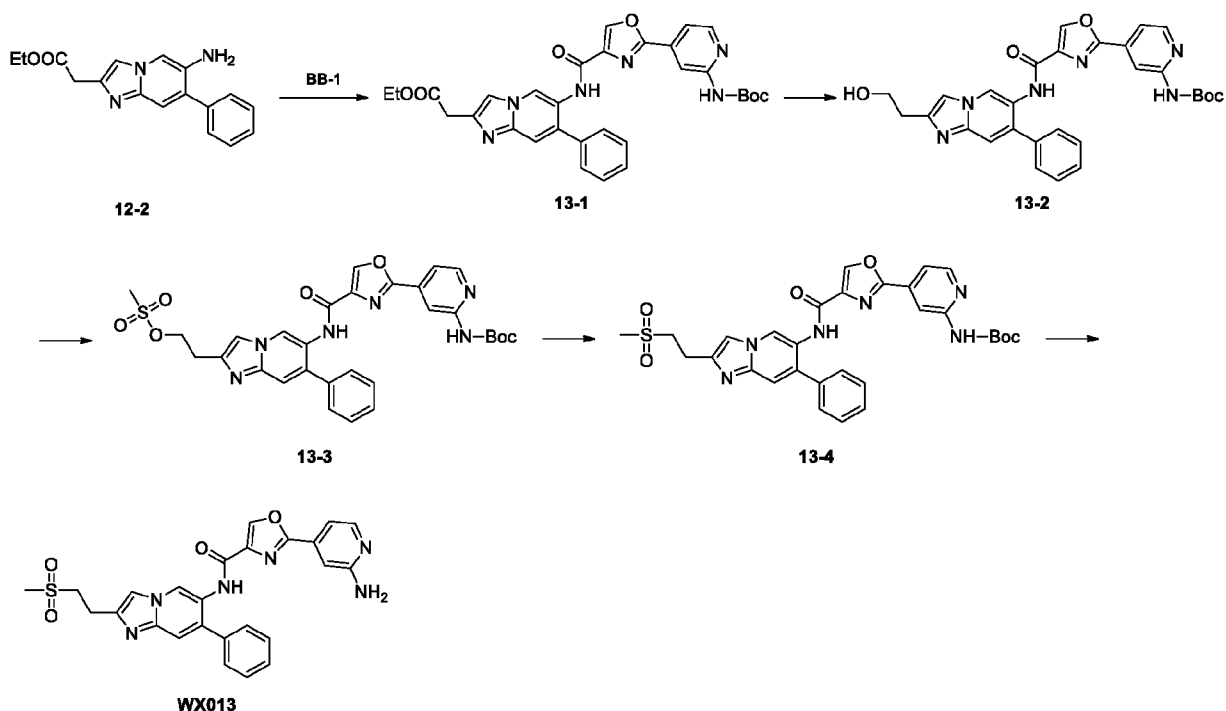
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.06 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.58-7.49 (m, 6H), 3.56-3.53 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.60 (s, 3H)。

实施例 13: 化合物 **WX013** 的合成



WX013

合成路线



步骤 1: 化合物 13-1 的合成

在预先干燥的单口瓶中加入化合物 **BB-1** (659.50 mg) 和 *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 然后加入二异丙基乙胺 (558.40 mg), 再加入 *O*-(7-氮杂苯并三氮唑-1-*YL*)-*N,N,N,N*-四甲基脒六氟磷酸盐 (1.23 g), 反应在 20 °C 搅拌 0.5 小时。再加入化合物 **12-2** (638 mg), 反应在 20 °C 搅拌 15.5 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 后分液, 有机相用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩所得粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 50:50) 纯化, 向浓缩馏分后所得产物中加入甲醇 (1 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL), 超声 5 分钟后过滤, 收集滤饼得到化合物 **13-1**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 10.14 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 7H), 3.82 (s, 2H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.07-1.04 (m, 3H).

LCMS (ESI) m/z : 583.4 $[\text{M} + \text{H}]^+$

步骤 2: 化合物 13-2 的合成

在预先干燥的单口瓶加入化合物 **13-1** (460 mg) 和无水四氢呋喃 (10 mL), 冰浴 0 °C 下加入四氢铝锂 (37.46 mg), 反应液在 0 °C 下搅拌反应 0.5 小时。向反应液中缓慢加入水 (2.0 mL) 淬灭反应, 淬灭完毕后加入乙酸乙酯 (5.0 mL), 过滤所得滤饼用二氯甲烷/甲醇 (1:1, 10.0 mL) 混合溶剂淋洗; 滤液用饱和食盐水 (5.0 mL) 洗涤并分液, 所得有机相与之前混合溶剂混合并用无水硫酸钠干燥过滤, 减压浓缩滤液得到粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 95:5) 纯化, 得到化合物 **13-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10.16$ (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.47 - 8.43 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 7H), 4.73 - 4.67 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 2H), 2.83 - 2.90 (m, 2H), 1.51 (s, 9H)

LCMS (ESI) m/z :541.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 3: 化合物 **13-3** 的合成

将化合物**13-2** (50 mg) 加入到氯仿 (2.0 mL) 中, 加入三乙胺 (46.26 mg), 降温至 0°C 后搅拌10分钟, 之后缓慢加入甲基磺酰氯 (63.58 mg) 的氯仿 (1.0 mL) 溶液, 升温至 20°C 反应13小时50分钟。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液 (5.0 mL)后萃取分液, 有机相用5 M的柠檬酸水溶液 (5.0 mL) 洗涤后分液, 有机相再用水 (5.0 mL) 洗涤后分液, 收集有机相无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩至干, 得到化合物**13-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) $\delta = 9.85$ (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.40-8.35 (m, 2H), 7.83 - 7.69 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 7.57-7.52 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 4.88-4.73 (m, 2H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 1.62 (s, 9H).

LCMS (ESI) m/z :619.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 4: 化合物 **13-4** 的合成

在预先干燥的反应瓶中加入化合物 **13-3** (35 mg), 碘化钾 (28.17 mg), 甲基亚磺酸钠盐 (16.18 mg), 然后加入 N,N -二甲基甲酰胺 (2.0 mL), 油浴 80°C 搅拌 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL), 分液, 水相用二氯甲烷/甲醇 (10:1) 的混合溶液 (5.0 mL*3) 萃取, 分液, 合并有机相无水硫酸钠干燥过滤, 减压浓缩溶剂至干。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 二氯甲烷/甲醇=100:0 到 95:5) 纯化, 得到化合物 **13-4**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 10.15$ (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 - 7.40 (m, 7H), 3.54 (m, 2H), 3.21 - 3.13 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 1.52 (s, 9H)

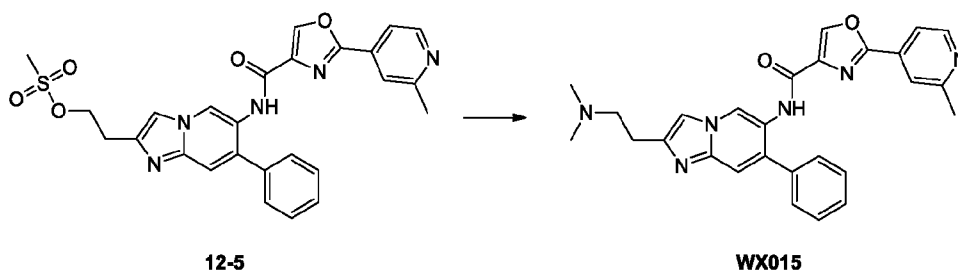
LCMS (ESI) m/z :603.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 5: 化合物 **WX013** 的合成

在预先干燥的单口瓶中加入化合物 **13-4** (20 mg), 向其中加入盐酸/甲醇 (4 M, 16.67 mL), 40°C 减压蒸馏溶剂至干, 重复上述操作, 得到化合物 **WX013** 的盐酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) $\delta = 9.96$ (s, 1H), 9.37-9.28 (m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.13 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.90-7.81 (m, 1H), 7.65-7.50 (m, 6H), 7.34-7.24 (m, 1H), 7.14-7.06 (m, 1H), 3.65-3.56 (m, 2H), 3.35-3.28 (m, 2H), 3.08 (s, 3H).

LCMS (ESI) m/z :503.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$



步骤 1: 化合物 **WX015** 的合成

将化合物 **12-5** (25 mg), 二甲胺水溶液 (27.22 mg, 纯度: 40%) 加入到二氧六环 (2.0 mL) 中, 之后加入碘化钾 (24.06 mg), 反应在 90 °C 反应 12 小时。将反应液倒入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取后合并有机相, 用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩所得粗品直接经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*30mm*10 μ m); 流动相: [含 (10 mM) 碳酸氢铵的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 10%-40%, 10min), 得到化合物 **WX015**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ = 9.71 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 2.91-2.87 (m, 3H), 2.75-2.74 (m, 3H), 2.67 (s, 1H), 2.59 (s, 4H), 2.30 (s, 3H).

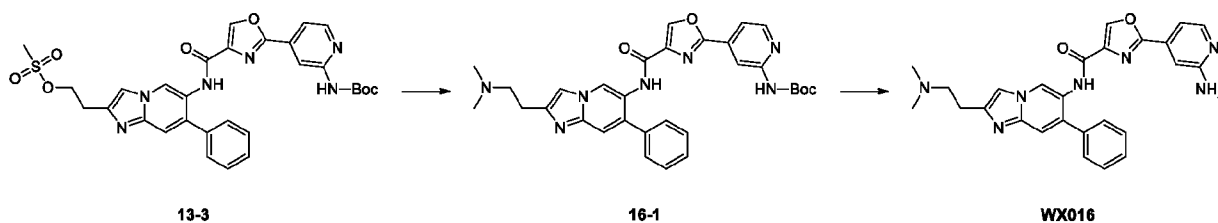
LCMS (ESI) m/z : 467.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

实施例 16: 化合物 **WX016** 的合成



WX016

合成路线



步骤 1: 化合物 **16-1** 的合成

在预先干燥的微波管中加入化合物 **13-3** (50 mg) 和 1,4-二氧六环 (10 mL), 然后加入碘化钾 (33.54 mg), 三乙胺 (18.18 mg) 和二甲胺的水溶液 (178.00 mg, 纯度: 40%), 升温至 80 °C 搅拌 2 小时, 补加二甲胺的水溶液 (267.00 mg, 纯度: 40%), 反应在 80 °C 搅拌 2 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (10 mL)、饱和食盐

水 (10 mL) 和水 (10 mL) 后分液, 水相再加入二氯甲烷/甲醇 (10:1, 10 mL) 混合溶液萃取分液, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥后过滤, 减压浓缩得到化合物 **16-1**。

LCMS (ESI) m/z: 568.4 [M+H]⁺

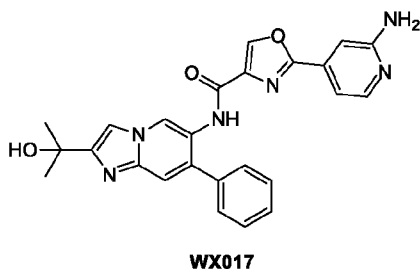
步骤 2: 化合物 **WX016** 的合成

向单口瓶中加入化合物 **16-1** (60.00 mg) 后将盐酸/甲醇 (4 M, 83.3 mL) 加入瓶中, 45 °C 减压蒸馏溶剂至干后, 多次重复操作得到粗品, 所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna C18 (100*30mm*5 μ m); 流动相: [含 (0.04%) 盐酸的水溶液-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 10%-40%, 10min), 得到化合物 **WX016** 的盐酸盐。

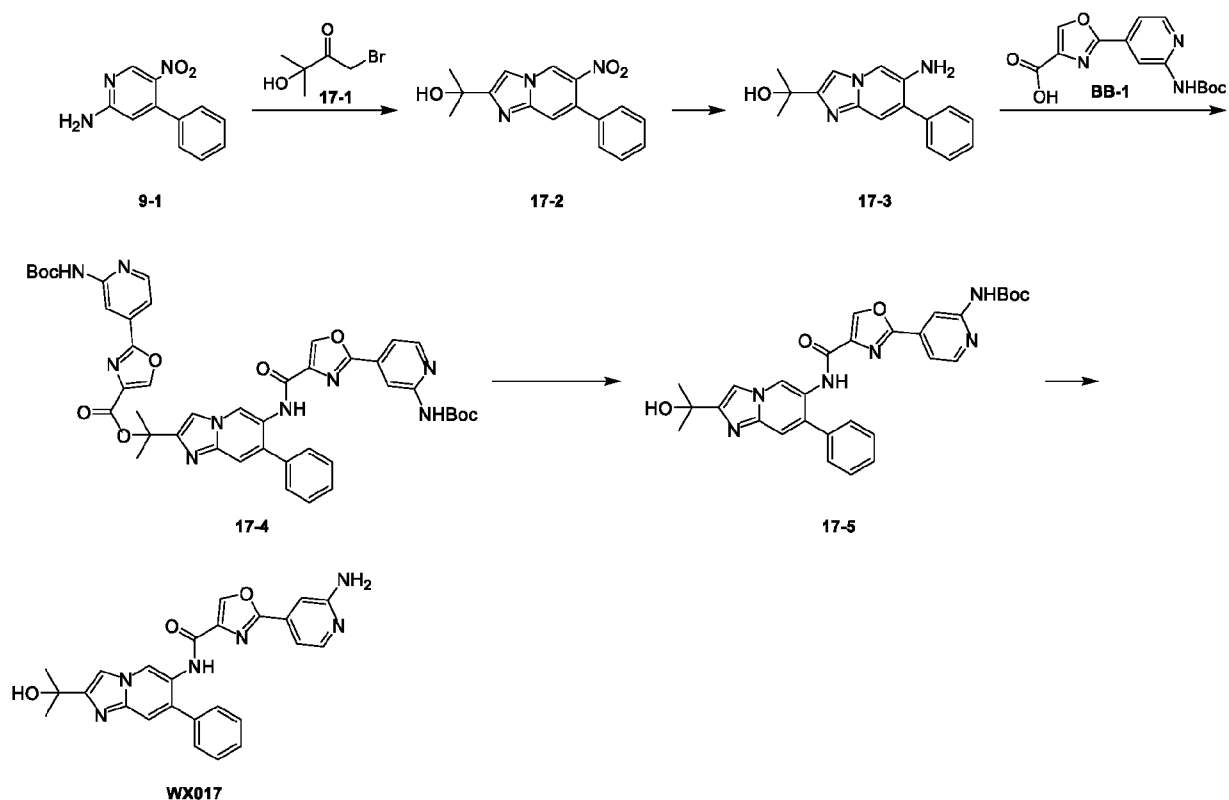
LCMS (ESI) m/z: 468.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94-7.85 (m, 2H), 7.57-7.44 (m, 6H), 7.34-7.29 (m, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.97 (s, 6H).

实施例 17: 化合物 **WX017** 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 **17-2** 的合成

将化合物 **9-1** (0.5 g) 溶于 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 然后加入化合物 **17-1** (630.88 mg) 和碳酸氢钠 (585.55 mg), 反应在 70 °C 下反应 16 小时。将反应液减压浓缩然后倒入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 中, 分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 1:1) 纯化, 得到化合物 **17-2**。

步骤 2: 化合物 **17-3** 的合成

将化合物 **17-2** (0.13 g) 溶于乙醇 (3 mL) 和乙酸 (1 mL) 中, 然后加入铁粉 (146.51 mg), 反应在 40 °C 下反应 2 小时。将反应液减压浓缩然后倒入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL) 中, 过滤分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到化合物 **17-3**。

LCMS (ESI) m/z: 268.3 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **17-4** 的合成

将化合物 **17-3** (0.12 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 然后加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐 (256.02 mg) 和化合物 **BB-1** (274.08 mg) 二异丙基乙胺 (174.04 mg), 反应在 25 °C 下反应 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (20 mL) 和水 (20 mL) 后过滤, 滤饼减压浓缩得到粗品化合物 **17-4**。

LCMS (ESI) m/z: 842.4 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 17-5 的合成

将化合物 17-4 (0.08 g) 溶于四氢呋喃 (1 mL) 水 (0.5 mL) 和甲醇 (1 mL) 中, 然后加入一水合氢氧化锂 (7.98 mg), 反应在 25 °C 下反应 48 小时。将反应液用 1 M 的盐酸调节 pH 值到 7, 然后减压浓缩至干得到化合物 17-5。

LCMS (ESI) m/z: 555.3 [M+H]⁺

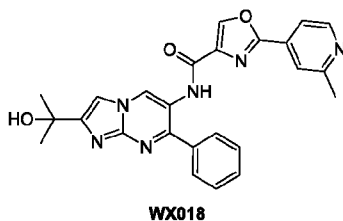
步骤 5: 化合物 WX017 的合成

将化合物 17-5 (0.03 g) 溶于二氯甲烷 (1 mL) 和三氟乙酸 (0.5 mL) 中, 反应在 25 °C 下反应 1 小时, 将反应液减压浓缩得到粗品化合物。所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*30mm*10 μm); 流动相: [水 (碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 15%-45%, 8min), 得到化合物 WX017。

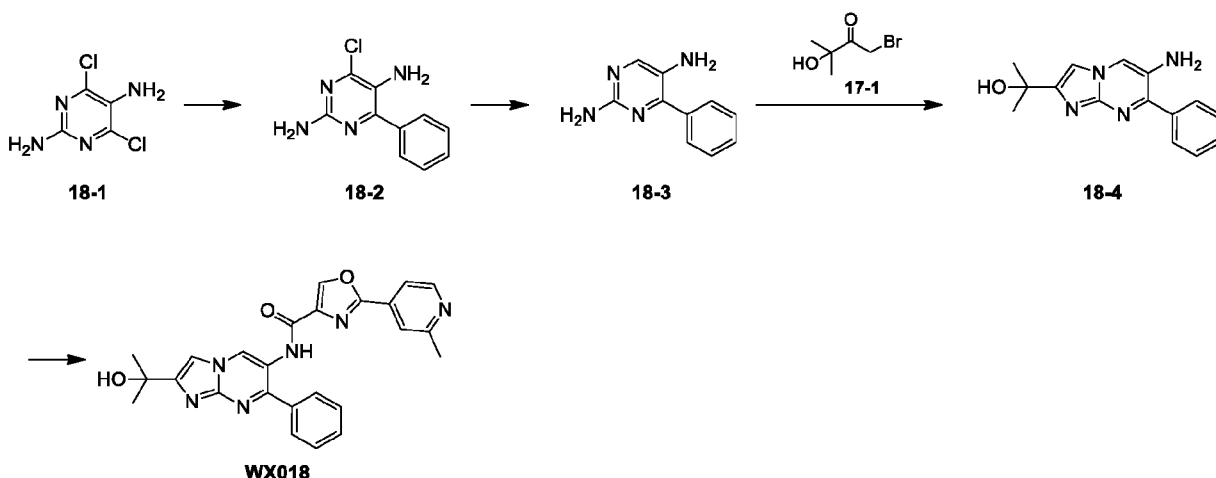
LCMS (ESI) m/z: 455.3 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ = 8.88 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.71-7.68 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 6H), 7.11-7.10 (m, 1H), 1.53 (s, 6H).

实施例 18: 化合物 WX018 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 18-2 的合成

将化合物 18-1 (2 g) 和苯硼酸 (1.36 g) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 然后加入碳酸钠 (5.92 g) 和四三苯基磷钾 (645.54 mg), 反应在 100 °C 下反应 16 小时。将反应液倒入水 (50 mL) 中, 再用乙酸

乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 3:1) 纯化, 得到化合物 **18-2**。

LCMS (ESI) m/z: 221.2 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **18-3** 的合成

氮气保护下, 将湿钨碳 (0.5 g, 10% 纯度) 溶于甲醇 (10 mL) 中, 然后加入化合物 **18-2** (1.1 g) 和氢氧化钠水溶液 (996.95 mg, 20% 纯度), 反应液在氢气 (15 psi) 条件下于 25 °C 下反应 1 小时。将反应液过滤, 滤液减压浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 3:1) 纯化, 得到化合物 **18-3**。

步骤 3: 化合物 **18-4** 的合成

将化合物 **18-3** (0.3 g) 和化合物 **17-1** (437.47 mg) 碳酸氢钠 (406.02 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL) 中, 反应在 80 °C 下反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 然后加入水 (20 mL) 并用乙酸乙酯 (20 mL) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 1:1) 纯化, 得到化合物 **18-4**。

LCMS (ESI) m/z: 269.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.25 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.48 (m, 3H), 4.98 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 1.48 (s, 6H).

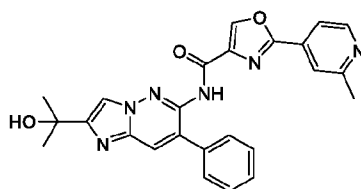
步骤 4: 化合物 **WX018** 的合成

将化合物 **18-4** (0.24 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 然后加入 O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脒六氟膦盐 (510.16 mg) 和化合物 **BB-2** (182.64 mg) 二异丙基乙胺 (346.81 mg), 反应在 25 °C 下反应 16 小时。将反应液加入水 (5 mL) 和乙酸乙酯 (5 mL) 后过滤, 滤饼减压浓缩至干得到化合物 **WX018**。

LCMS (ESI) m/z: 455.3 [M+H]⁺

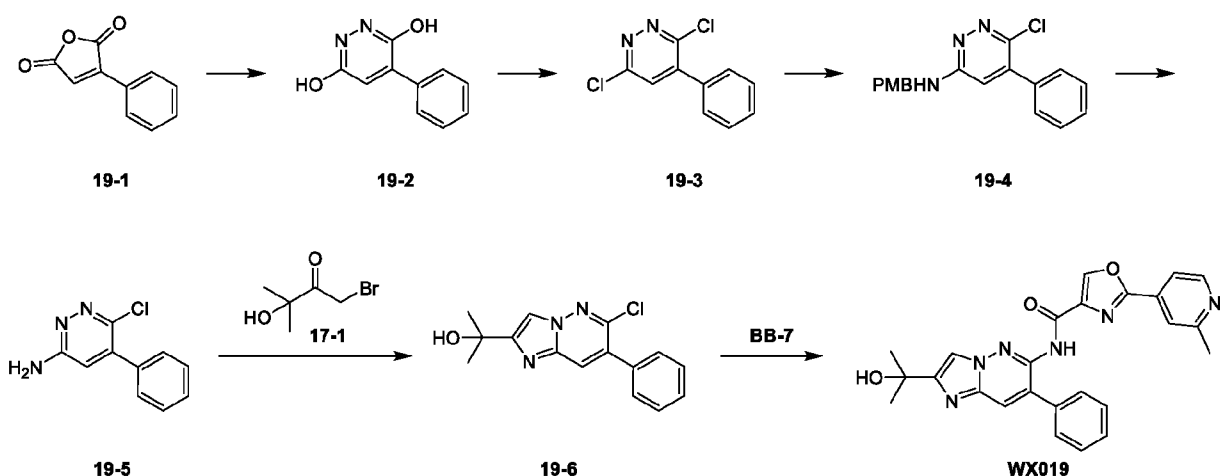
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.24 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 4H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.50-7.49 (m, 3H), 5.21 (s, 1H), 2.74 (s, 3H), 1.53 (s, 6H).

实施例 19: 化合物 **WX019** 的合成



WX019

合成路线



步骤 1: 化合物 19-2 的合成

将化合物 19-1 (10 g) 溶于水 (200 mL) 中, 然后加入硫酸脲 (7.47 g), 反应在 100 °C 下反应 16 小时。将反应液直接过滤, 滤饼用水 (200 mL) 淋洗, 滤饼减压浓缩得到化合物 19-2。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ = 8.62 (s, 2H), 8.25-8.23 (m, 5H), 7.99 (s, 1H)。

步骤 2: 化合物 19-3 的合成

将化合物 19-2 (3 g) 溶于氧氯化磷 (24.44 g), 反应在 80 °C 下反应 16 小时。将反应液倒入水 (300 mL) 中搅拌 1 小时后过滤, 滤饼用水 (100 mL) 搅拌 1 小时后过滤得到化合物 19-3。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ = 8.20 (s, 1H), 7.64-7.62 (m, 2H), 7.57-7.55 (m, 3H)。

步骤 3: 化合物 19-4 的合成

将化合物 19-3 (2 g) 溶于二甲亚砜 (1 mL) 中, 然后加入对甲氧基苄胺 (6.09 g), 反应在 120 °C 下反应 16 小时。将反应液倒入饱和氯化铵 (50 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水 (50 mL*3) 洗涤, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=10:1 到 3:1) 纯化, 得到化合物 19-4。

LCMS (ESI) m/z: 326.2 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 19-5 的合成

将化合物 19-4 (2 g) 溶于三氟乙酸 (25 mL) 中, 反应在 70 °C 下反应 2 小时。将反应液减压浓缩, 然后倒入碳酸氢钠溶液 (50 mL) 中, 然后用乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩得到粗品化合物。残渣用粗品经柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯= 3:1 到 1:1) 纯化, 得到化合物 19-5。

LCMS (ESI) m/z: 206.1 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 19-6 的合成

将化合物 19-5 (0.1 g) 化合物 17-1 (132.04 mg) 和碳酸氢钠 (122.55 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 反

合物**20-1**。

LCMS (ESI) m/z : 270.1 [M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **20-2** 的合成

向反应瓶中加入**20-1** (5.0 g) 溶于乙酸乙酯 (75.0 mL), 然后加入二氯化锡的二水合物 (25.11 g) 反应液在 50 °C 反应 16 小时。向反应液中加入 25% 氨水调 pH=7, 然后过滤, 滤液减压浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 到 91:9) 纯化, 得到化合物**20-2**。

LCMS (ESI) m/z : 240.2 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **20-3** 的合成

向反应瓶中加入 **20-2** (0.5 g)、化合物 **BB-2** (511.18 mg)、N,N-二异丙基乙胺 (674.09 mg)、O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (1.19 g) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (12 mL), 置换氮气后在 25 °C 反应 16 小时。向反应液中加入水 (3 mL) 和乙酸乙酯 (3 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤并收集滤饼。滤饼用 0.1 M 氢氧化钠水溶液 (10 mL) 匀浆 1 小时, 过滤并收集滤饼得到化合物 **20-3**。

LCMS (ESI) m/z : 426.2 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **20-4** 的合成

向微波管中加入化合物 **20-3** (0.3 g)、4-吡啶硼酸 (129.90 mg)、碳酸钠 (2 M, 880.64 μ L)、双(三苯基膦) 二氯化钨 (24.72 mg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (10 mL), 置换氮气后在 110 °C、1 bar 下微波反应 16 小时。将反应液过滤, 收集滤饼得到化合物 **20-4**。

LCMS (ESI) m/z : 469.2 [M+H]⁺

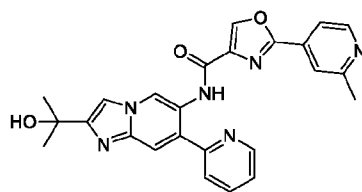
步骤 5: 化合物 **WX020** 的合成

0 °C 下将 3 M 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液 (2.42 mL) 加入到无水四氢呋喃 (5 mL) 中, 之后缓慢滴加化合物 **20-4** (170.00 mg) 的无水四氢呋喃 (2 mL) 溶液, 升温至 25 °C 反应 0.5 小时。将反应液加入到水 (20 mL) 中, 之后加乙酸乙酯 (20 mL *3) 萃取分液, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*30mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 20%-40%, 8min) 纯化得到化合物 **WX020**。

LCMS (ESI) m/z : 455.3 [M+H]⁺

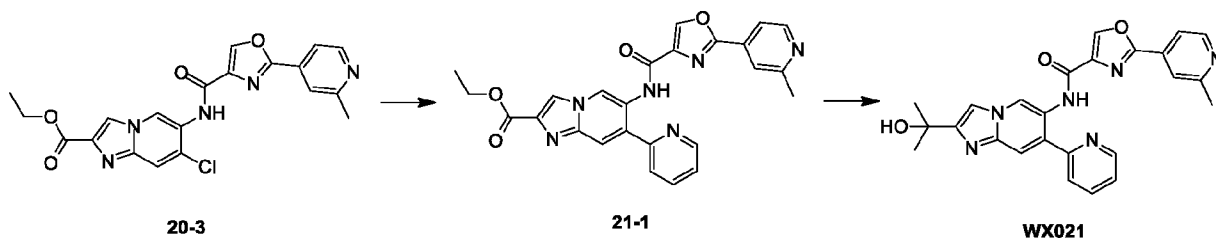
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.08 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.69-8.68 (m, 1H), 8.63-8.68 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73-7.72 (m, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 5.13 (s, 1H), 2.60 (s, 3H), 1.52 (s, 6H).

实施例 21: 化合物 WX021 的合成



WX021

合成路线



步骤 1: 化合物 21-1 的合成

将化合物 20-3 (0.1 g)、2-三丁基甲锡烷吡啶 (129.68 mg)、氯(2-二环己基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基)[2-(2-氨基-1,1-联苯)]钪(II) (18.48 mg) 溶于 1,4-二氧六环 (9 mL) 中, 反应液在 100 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液直接过滤, 水 (10 mL) 洗涤滤饼, 收集滤饼得到化合物 21-1。

LCMS (ESI) m/z : 469.2[M+H]⁺

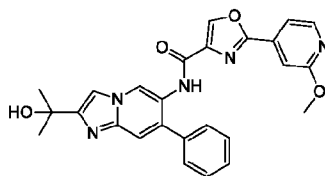
步骤 2: 化合物 WX021 三氟乙酸盐的合成

向反应瓶中加入四氢呋喃 (10 mL), 抽换氮气三次, 降温至 0 °C, 加入 3 M 的甲基氯化镁的四氢呋喃溶液 (7.47 mL), 再加入化合物 21-1 (0.35 g) 和四氢呋喃 (5 mL) 的混合溶液, 升温至 25 °C, 反应 1 小时。将反应液缓慢倒入水 (10 mL) 中, 用乙酸乙酯 (10 mL*3) 萃取分液, 有机相减压旋干经过制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna (80*30mm*3 μm); 流动相: [水(三氟乙酸)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 15%-37%, 8 min) 纯化得到化合物 WX021 的三氟乙酸盐。

LCMS (ESI) m/z : 455.3[M+H]⁺

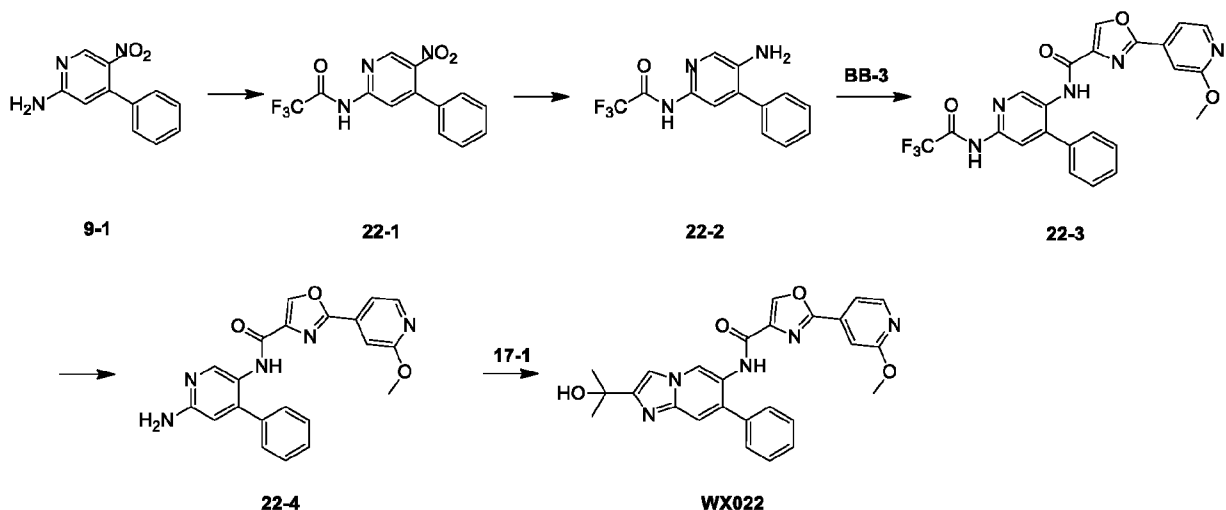
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.00 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.08-9.03 (m, 1H), 8.79-8.75 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (s, 1H) 8.24-8.21 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 1H), 7.79-7.75 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

实施例 22: 化合物 WX022 的合成



WX022

合成路线



步骤 1: 化合物 22-1 的合成

将化合物9-1 (5 g) 加入到无水二氯甲烷 (100 mL) 中, 降温至0 °C后缓慢加入三乙胺 (3.53 g) 和三氟乙酸酐 (6.93 g), 0 °C搅拌1小时。将反应液加入饱和氯化铵水溶液 (100 mL) 中, 二氯甲烷 (50 mL*2) 萃取分液, 合并有机相无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到化合物22-1。

LCMS (ESI) m/z : 312.0[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 22-2 的合成

将湿钨碳 (2 g, 10%纯度) 加入到氩气保护的干燥氢化瓶中, 加入无水甲醇 (100 mL), 化合物22-1 (7 g), 氢气 (50 psi) 30 °C反应2小时。反应结束, 硅藻土过滤, 滤液减压浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚:乙酸乙酯=100:0到75:25) 纯化得到化合物22-2。

LCMS (ESI) m/z : 282.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.48-7.41 (m, 4H), 7.40 (s, 1H).

步骤 3: 化合物 22-3 的合成

将化合物22-2 (0.6 g), 化合物 BB-3 (563.70 mg) 加入到N,N-二甲基甲酰胺 (3 mL) 中, 之后加入O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (1.22 g), N,N-二异丙基乙基胺 (827.19 mg), 25 °C下反应12小时。向反应液中加入水 (10 mL)搅拌2小时过滤, 滤饼减压浓缩得到化合物22-3。

LCMS (ESI) m/z : 484.0[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.25-12.15 (m, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.56-7.47 (m, 6H), 7.26 (s, 1H), 3.93 (s, 3H).

步骤 4: 化合物 22-4 的合成

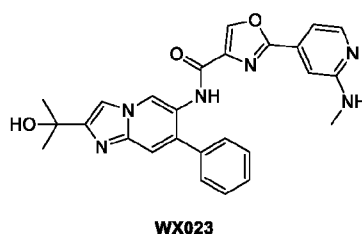
将化合物22-3 (0.32 g) 加入到无水甲醇 (5 mL) 中, 加入无水碳酸钾 (228.73 mg), 60 °C反应2小时。向反应液中加入水 (4 mL) 搅拌0.5小时后过滤, 滤饼减压浓缩得到化合物22-4。

步骤 5: 化合物 **WX022** 的合成

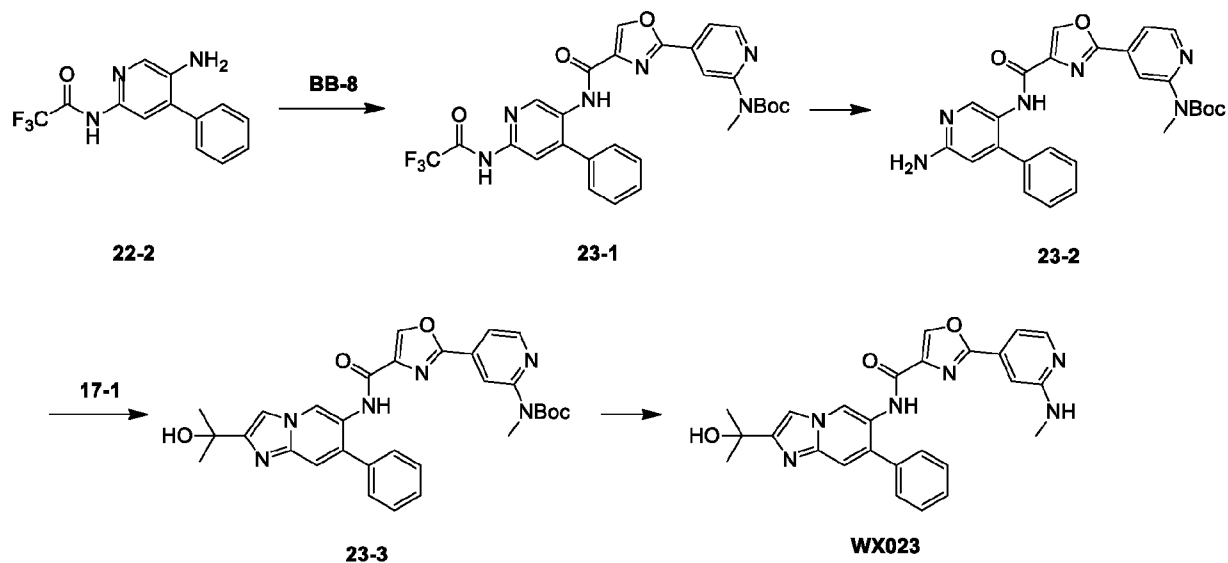
将化合物 **22-4** (0.22 g), 化合物 **17-1** (185.05 mg) 加入到无水二氧六环 (4 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (119.27 mg), 75 °C 反应 12 小时。将反应液加入到水 (30 mL) 中, 乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取分液, 合并有机相无水硫酸钠干燥过滤, 有机相减压旋干经过制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex C18 (80*40 mm*3 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 25%-45%, 8 min) 纯化得到化合物 **WX022**。

LCMS (ESI) m/z : 470.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ = 9.23 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28–8.27 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57–7.55 (m, 5H), 7.45 (s, 1H), 7.40–7.38 (m, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 6H)。

实施例 23: 化合物 **WX023** 的合成

合成路线

步骤 1: 化合物 **23-1** 的合成

将化合物 **22-2** (0.3 g), 化合物 **BB-8** (408.74 mg) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 之后加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷酸盐 (608.41 mg), N,N-二异丙基乙基胺 (344.67 mg), 40 °C 反应 16 小时。向反应液中加入水 (10 mL) 搅拌 1 小时后过滤, 滤饼减压浓缩, 粗品加入到 0.1M 的氢氧化钠水溶液 (10 mL) 中, 搅拌 2 小时后, 过滤滤饼减压浓缩得到化合物 **23-1**。

LCMS (ESI) m/z : 583.2[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 **23-2** 的合成

将化合物**23-1** (0.46 g) 加入到无水甲醇 (10 mL) 中, 之后加入碳酸钾 (272.84 mg), 60 °C反应16小时。向反应液中加入水 (10 mL) 搅拌1小时后过滤, 滤饼减压浓缩, 得到化合物**23-2**。

LCMS (ESI) m/z : 487.3[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 **23-3** 的合成

将化合物 **23-2** (0.32 g), 化合物 **17-1** (214.32 mg) 加入到无水二氧六环 (6 mL) 中, 加入碳酸氢钠 (138.13 mg), 反应液在 75 °C反应 5 小时。向反应液中加入水 (6 mL) 搅拌 1 小时后, 过滤滤饼减压浓缩除水, 得到化合物 **23-3**。

LCMS (ESI) m/z : 569.3[M+H]⁺

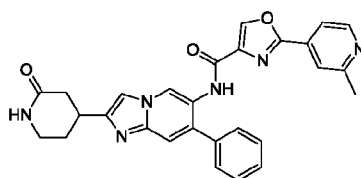
步骤 4: 化合物 **WX023** 的合成

将化合物 **23-3** (0.3 g) 加入到无水二氯甲烷 (36 mL), 三氟乙酸 (12 mL) 混合液中, 之后 25 °C反应 2 小时。将反应液减压浓缩后, 所得粗品经过制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*30 mm*10 μm); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 20%-50%, 10 min) 纯化, 得到化合物 **WX023**。

LCMS (ESI) m/z : 469.3[M+H]⁺

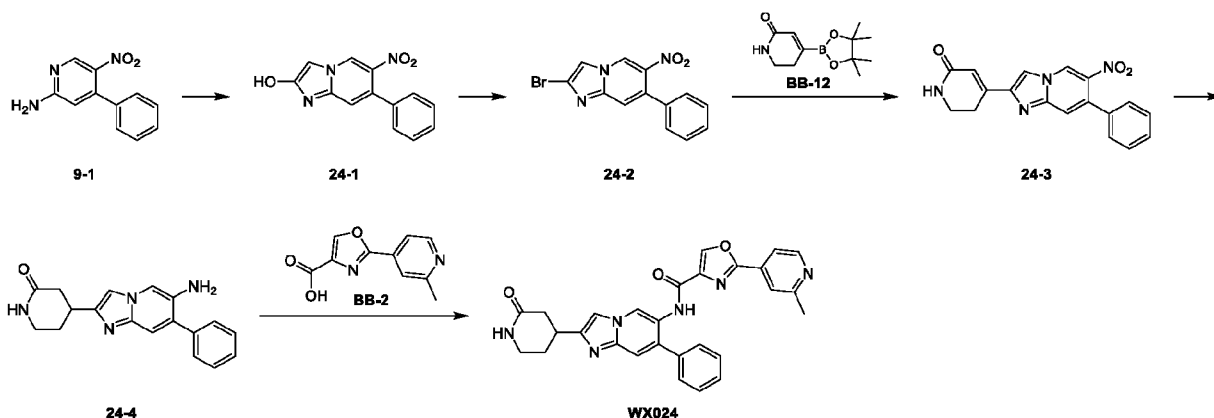
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ=9.69 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57–7.45 (m, 6H), 6.94–6.93 (m, 3H), 5.18 (s, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.52 (s, 6H)。

实施例 24: 化合物 **WX024** 的合成



WX024

合成路线



步骤 1: 化合物 24-1 氢溴酸盐的合成

将化合物 9-1 (15 g) 和溴乙酸甲酯 (106.62 g) 放在小瓶中, 反应再 40 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入甲基叔丁基醚 (200.0 mL), 然后过滤, 滤饼减压浓缩得到化合物 24-1 的氢溴酸盐。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.36 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.16 (s, 1H), 5.35 (s, 2H)。

步骤 2: 化合物 24-2 的合成

将化合物 24-1 的氢溴酸盐 (21 g) 溶于乙腈 (20 mL) 中, 然后加入三溴氧磷 (35.82 g) 的乙腈 (20 mL) 溶液, 反应在 80 °C 下反应 144 小时。将反应液倒入饱和碳酸氢钠溶液 (200.0 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (50.0 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤并减压旋干, 然后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯 = 91:9 到 0:100) 纯化得到化合物 24-2。

步骤 3: 化合物 24-3 的合成

向反应瓶中加入化合物 24-2 (0.6 g)、化合物 BB-12 (1.51 g) 溶于 1,4-二氧六环 (20 mL), 然后加入 [1,1-双(二叔丁基膦)二茂铁] 二氯化钨(II) (61.64 mg) 和碳酸钾 (2M, 1.89 mL), 反应在 100 °C 反应 2.5 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL), 用二氯甲烷 (50.0 mL) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品产物, 粗品经硅胶柱层析纯化 (洗脱液为: 二氯甲烷: 甲醇 = 99:1 到 91:9), 得到化合物 24-3。

LCMS (ESI) m/z : 335.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 4: 化合物 24-4 的合成

氮气保护下, 将化合物湿钯碳 (0.1 g, 10% 纯度) 放在氢化瓶中, 然后加入甲醇 (10 mL), 然后将化合物 24-3 (0.06 g) 加入, 反应在氢气 50 psi 压力于 30 °C 下反应 16 小时。将反应液用硅藻土过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 24-4。

LCMS (ESI) m/z : 307.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$

步骤 5: 化合物 WX024 的合成

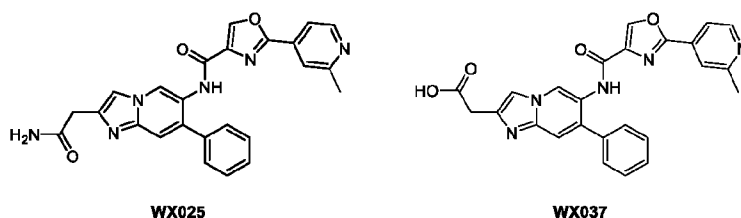
将化合物 24-4 (0.1 g) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL) 中, 然后加入 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N,N-四

甲基脲六氟磷酸盐 (186.17 mg) N,N-二异丙基乙基胺(126.56 mg) 和化合物 **BB-2** (79.98 mg), 反应在 40 °C 下搅拌 16 小时。向反应液中加入水 (50.0 mL) 过滤, 滤饼减压浓缩得到粗品化合物。所得粗品使用机分纯化 (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40 mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度乙腈%: 25%-45%, 8min) 纯化得到化合物 **WX024**。

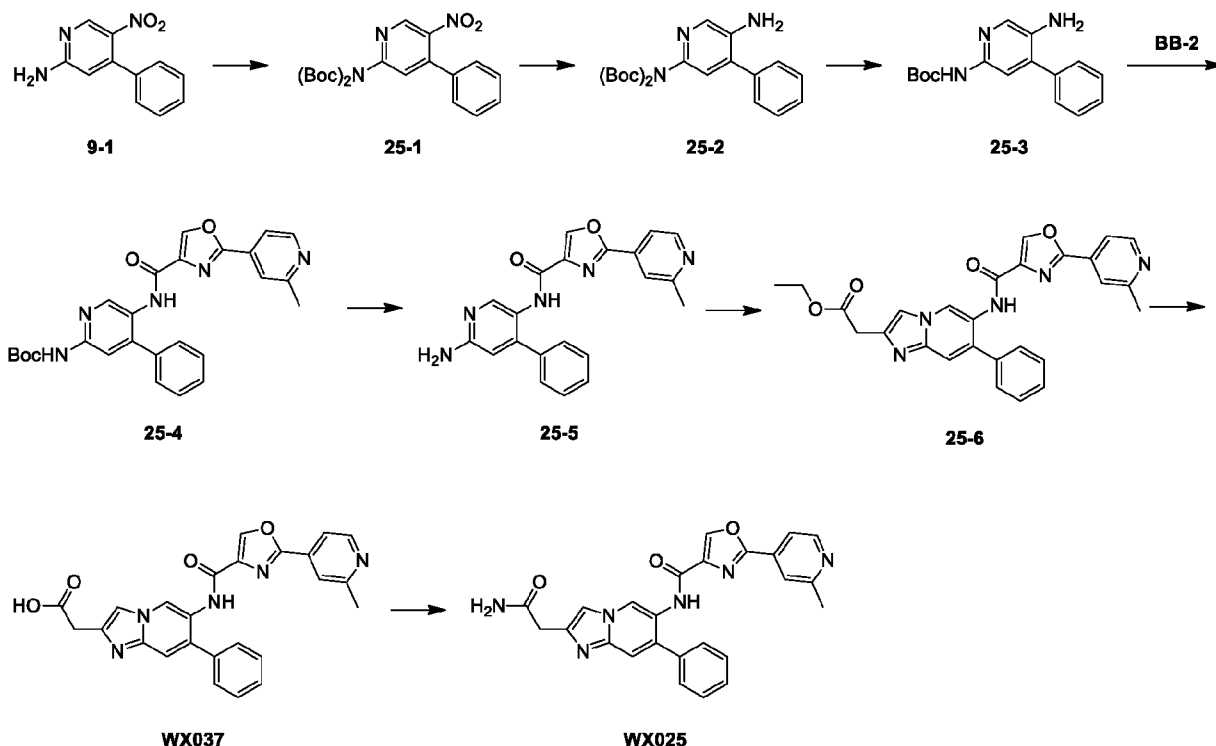
LCMS (ESI) m/z : 493.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, D₂O-*d*₂) δ = 8.82 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.64-7.62 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.20 (s, 5H), 3.10-3.09 (m, 1H), 3.08-3.07 (m, 2H), 2.58-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.32-2.25 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.69-1.67 (m, 1H).

实施例 25: 化合物 **WX025** 和 **WX037** 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 **25-1** 的合成

将化合物 **9-1** (78 g), 二氯甲烷 (390 mL), 4-二甲氨基吡啶 (6.64 g), Boc 酸酐 (237.30 g) 加到反应瓶中, 而后在 20 °C 下, 反应 12 小时。将反应液加入到饱和氯化铵 (50 mL) 中, 分液, 有机相用饱和氯化铵水溶液 (50 mL) 洗涤一次, 有机相浓缩得粗品产物。粗品产物经用甲醇 (1200 mL) 加热至 80 °C 溶解, 将反应液移置 20 °C 室温下, 加入水 (600 mL), 搅拌 30 分钟, 过滤, 滤饼浓缩得产物。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.55 (s, 18 H), 7.35 (dd, $J=6.40$ Hz, $J=3.20$ Hz, 2 H), 7.50-7.44 (m, 3 H), 7.66 (s, 1 H), 8.93 (s, 1 H).

步骤 2: 化合物 **25-2** 的合成

将湿钨碳 (7.4 g, 10% 纯度) 加到氢化瓶中, 用甲醇 (10 mL) 润湿, 在加入化合物 **25-1** (74 g) 的甲醇 (730 mL) 溶液, 而后在温度 30 °C, 氢气压力 50 psi 下反应 12 小时。将反应液加硅藻土过滤, 滤饼用二氯甲烷:甲醇=10:1 (3000 mL) 淋洗, 滤液浓缩得化合物 **25-2**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CD_3OD) δ = 1.43 (s, 18 H), 6.96 (s, 1 H), 7.55-7.43 (m, 5 H), 7.94 (s, 1 H).

步骤 3: 化合物 **25-3** 的合成

将化合物 **25-2** (128 g), 甲醇 (1280 mL), 水 (300 mL), 氢氧化钠 (53.13 g) 加到反应瓶中, 而后在 40 °C 下反应 12 小时。反应液加水 (65 mL), 加乙酸乙酯萃取 (45 mL*2) 萃取分液, 合并有机相, 有机相浓缩得到化合物 **25-3**。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 1.52 (s, 9 H), 3.61 (s, 2 H), 7.51-7.40 (m, 6 H), 7.76 (s, 1 H), 7.84 (s, 1 H).

步骤 4: 化合物 **25-4** 的合成

将化合物 **BB-2** (40.00 g), 化合物 **25-3** (46.58 g), N,N -二甲基甲酰胺 (120 mL), N,N -二异丙基乙胺 (63.29 g), O -(7-氮杂苯并三唑-1-基)- N,N,N,N -四甲基脲六氟磷酸盐 (93.11 g) 加到反应瓶中而后在 40 °C 下反应 12 小时。反应液过滤, 滤饼用 1M 氢氧化钠水溶液 (200 mL) 匀浆 30 分钟, 过滤, 滤饼烘干 24 小时, 温度 45 °C, 得到化合物 **25-4**。

LCMS (ESI) m/z : 472.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 9.95 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67-7.66 (m, 1H), 7.51-7.46 (m, 5H), 2.57 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

步骤 5: 化合物 **25-5** 的合成

将化合物 **25-4** (66.5 g), 三氟乙酸 (220 mL), 二氯甲烷 (660 mL) 加到反应瓶中, 而后在 20 °C 下反应 12 小时。反应液浓缩得粗品产物, 粗品产物加 1M 的氢氧化钠水溶液 (400 mL) 调节 pH 值至 7, 加二氯甲烷:甲醇=3:1 (500 mL*5) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品产物。粗品产物用 0.5 M 的氢氧化锂的水溶液 (130 mL) 匀浆 10 分钟, 过滤, 滤饼用乙腈 (100 mL) 打浆, 过滤, 滤饼浓缩除去溶残得化合物 **25-5**。

LCMS (ESI) m/z : 372.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.58 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66-8.65 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69-7.68 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 5H), 6.47 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).

步骤 6: 化合物 **25-6** 的合成

将化合物 **25-5** (1 g), 1,4-二氧六环 (10 mL), 化合物 **B7** (1.41 g), 碳酸氢钠 (678.58 mg) 加到反应瓶中, 并在 75 °C 下反应 12 小时。向反应液中加水 (10 mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼浓缩得粗品, 粗品产物经硅胶柱层析分离, 纯化 (梯度洗脱剂为: 二氯甲烷: 甲醇=95:5 到 90:10), 得到化合物 **25-6**。

LCMS: m/z (ESI) = 482.2[M+H]⁺

步骤 7: 化合物 **WX037** 的合成

将化合物 **25-6** (0.44 g), 乙醇 (6 mL) 加到反应瓶中, 在加入一水合氢氧化锂 (43.77 mg) 的水 (2 mL) 溶液, 并在 25 °C 下反应 3 小时。反应液加 1M 的盐酸调节 pH 值至 4, 加二氯甲烷: 甲醇=8:1 (50 mL *3) 萃取, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品化合物 **WX037**。

取一部分粗品 **WX037** (0.18 g, 396.96 μ mol, 1 eq) 经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna C18 (75*30mm*3 μ m); 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 20%-50%, 8min) 得到化合物 **WX037**。

LCMS: m/z (ESI) = 453.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.88 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.69 (d, J =4.80 Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 7.86 (s, 1 H), 7.72 (s, 1 H), 7.66-7.57 (m, 6 H), 3.99 (s, 2 H), 2.60 (s, 3 H).

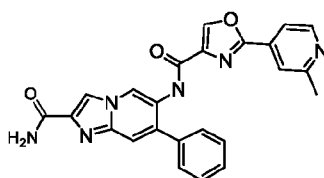
步骤 8: 化合 **WX025** 的合成

将化合物 **WX037** (0.2 g), 氯化铵 (117.96 mg), N,N 二甲基甲酰胺 (2 mL), 1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐 (126.83 mg), 二异丙基乙胺 (570.03 mg), 1-羟基苯并三唑 (89.39 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 12 小时。将反应液加入到饱和氯化铵水溶液 (20 mL) 中, 再加乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取分液, 合并有机相, 有机相浓缩得粗品, 经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40 mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 15%-50%, 8 min) 纯化, 得到化合物 **WX025**。

LCMS: m/z (ESI) = 453.2[M+H]⁺

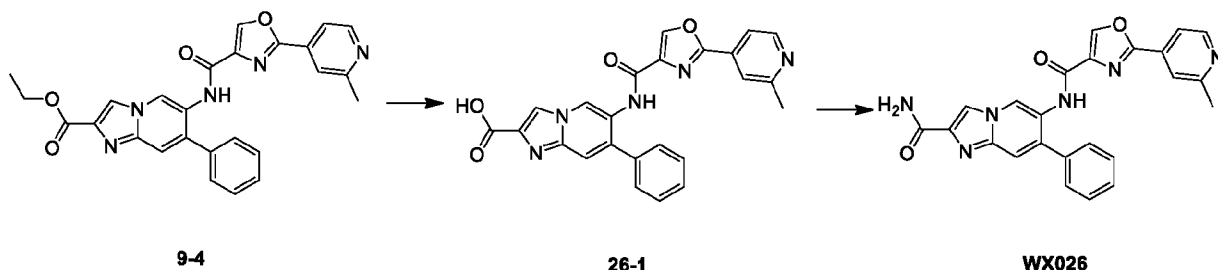
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.73 (s, 1 H), 9.02 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 8.67 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.73 (s, 1 H), 7.65 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.58-7.44 (m, 7 H), 6.98 (s, 1 H), 3.56 (s, 2 H), 2.59 (s, 3 H).

实施例 26: 化合物 **WX026 的合成**



WX026

合成路线



9-4

26-1

WX026

步骤 1: 化合物 **26-1** 的合成

将化合物 **9-4** (0.2 g) 溶于乙醇 (4 mL) 和水 (4 mL) 中, 再加入一水合氢氧化锂 (53.86 mg), 反应液在 25 °C 搅拌反应 3 小时。将反应液进行减压旋干, 乙醇相旋出, 剩余水相用 1M 的盐酸水溶液调节 pH 值到 4~5, 搅拌 10 分钟后直接过滤, 再用水 (10 mL) 洗涤滤饼, 收集滤饼用乙腈 (10 mL) 匀浆 1 小时后过滤, 收集滤饼, 得到化合物 **26-1**。

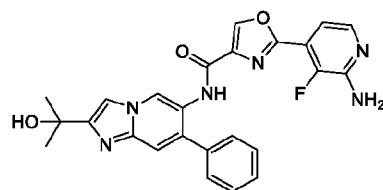
步骤 2: 化合物 **WX026** 的合成

向反应瓶中加入 **26-1** (0.14 g)、氯化铵 (34.08 mg)、1-乙基-(3-二甲氨基丙基)碳酰二亚胺盐酸盐 (91.61 mg)、1-羟基苯并三唑 (64.58 mg)、N,N-二异丙基乙胺 (205.88 mg) 和 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 抽换氮气三次, 反应液在 40 °C 搅拌反应 16 小时。将反应液缓慢倒入水 (20 mL) 中, 用乙酸乙酯 (20 mL*3) 萃取分液, 有机相减压旋干经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 20%-50%, 8min) 纯化得到化合物 **WX026**。

LCMS (ESI) m/z: 439.1[M+H]⁺

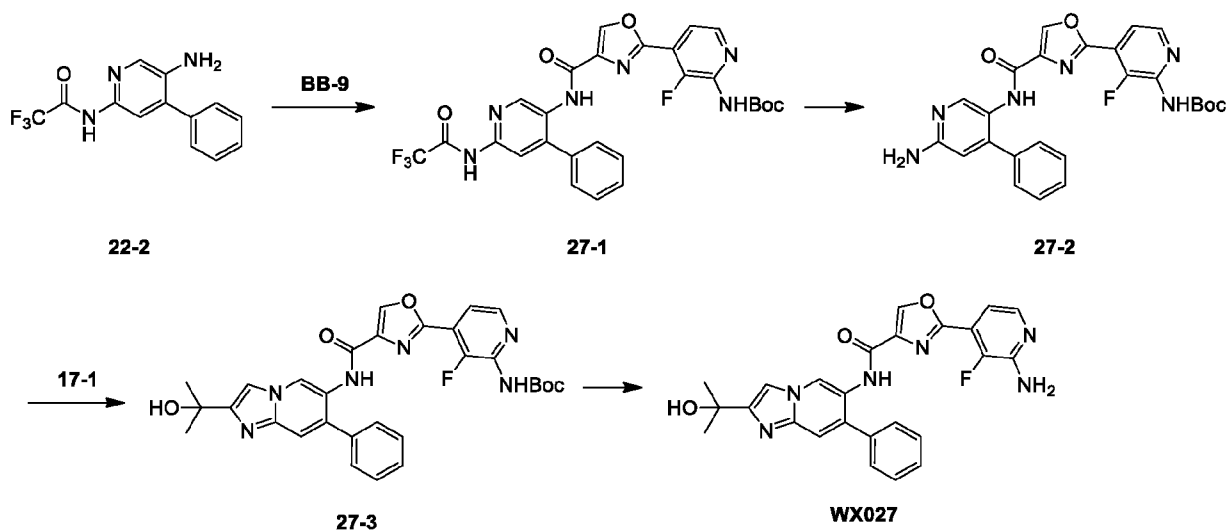
¹H NMR (400MHz, D₂O-d₂) δ = 9.00 (s, 1H), 8.30-8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.54 (s, 1H) 7.71 (s, 5H), 2.42 (s, 3H).

实施例 27: 化合物 **WX027** 的合成



WX027

合成路线



步骤 1: 化合物 27-1 的合成

将化合物 **BB-9** (0.44 g), 化合物 **22-2** (459.33 mg), N,N 二甲基甲酰胺(5 mL), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)- N,N,N,N -四甲基脲六氟磷酸酯 (776.28 mg), 二异丙基乙胺 (527.71 mg) 加到反应瓶中, 并在 $40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 12 小时; 向反应液中加饱和氯化铵溶液 (15 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼浓缩除水, 得到粗品化合物 **27-1**。

LCMS: m/z (ESI) = 587.2[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 27-2 的合成

将化合物 **27-1** (0.7 g), 甲醇 (15 mL), 碳酸钾 (412.40 mg) 加到反应瓶中, 并在 $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下, 反应 1 小时, 反应液加水 (20 mL), 有固体析出, 过滤, 滤饼浓缩除水得粗品产物, 粗品经硅胶柱层析分离, 纯化 (洗脱液为: 二氯甲烷:甲醇=96:4 到 95:5 到 90:10), 得到化合物 **27-2**。

LCMS: m/z (ESI) = 491.1[M+H]⁺

步骤 3: 化合物 27-3 的合成

将化合物 **27-2** (260 mg), 化合物 **17-1** (160.06 mg), 1,4 二氧六环 (3 mL), 碳酸氢钠 (111.42 mg) 加到反应瓶中, 并在 $75\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下反应 3 小时, 向反应液中加水 (15 mL), 过滤得到固体, 滤饼浓缩除水, 得到化合物 **27-3**。

LCMS: m/z (ESI) = 573.3[M+H]⁺

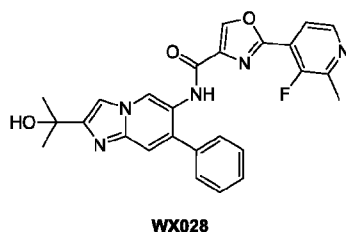
步骤 4: 化合物 **WX027** 的合成

将化合物 **27-3** (0.18 g), 二氯甲烷 (2 mL), 三氟乙酸 (0.5 mL) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 12 小时, 反应液浓缩得粗品产物, 所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex C18 (80*30mm*3 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 15%-45%, 8 min), 得到化合物 **WX027**。

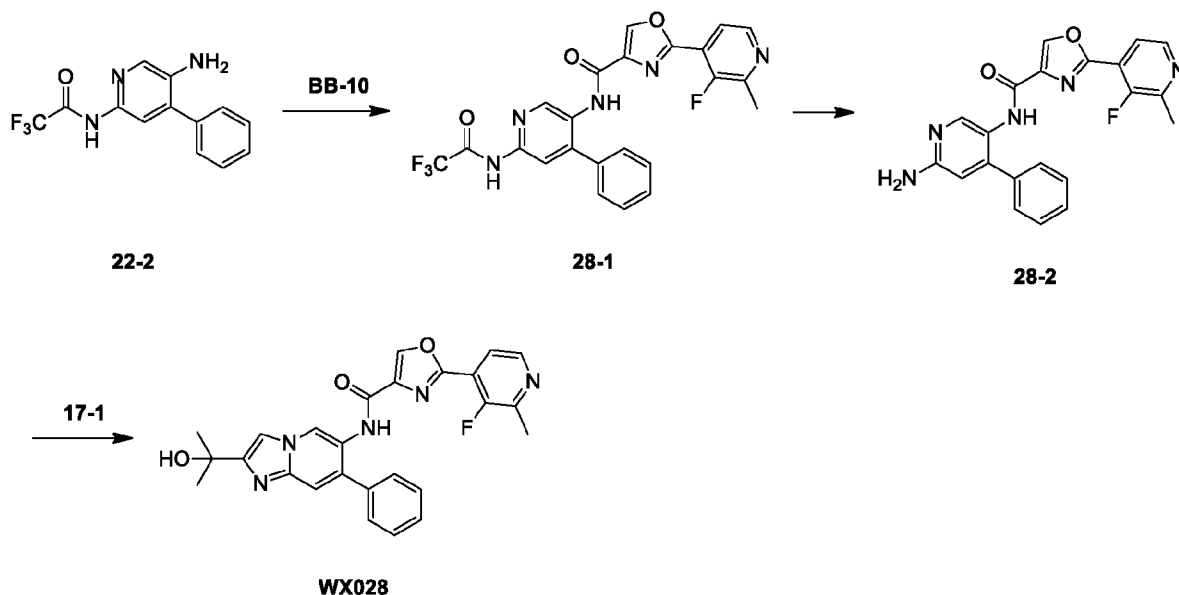
LCMS: m/z (ESI) = 473.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.67 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.92 (s, 1 H), 7.93-7.87 (m, 2 H), 7.57-7.45 (m, 6 H), 6.96-6.92 (m, 1 H), 6.62 (s, 2 H), 5.17-5.04 (m, 1 H), 1.51 (s, 6 H)。

实施例 28: 化合物 **WX028** 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 **28-1** 的合成

将化合物 **BB-10** (0.89 g), 化合物 **22-2** (1.02 g), *N,N*-二甲基甲酰胺 (10 mL), 2-(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N,N*-四甲基脲六氟磷酸酯 (2.08 g), 二异丙基乙胺 (1.41 g) 加到反应瓶中, 并在 40 °C 下反应 12 小时。反应完毕向反应液中加水 (15 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼浓缩除水, 得到化合物 **28-1**。

LCMS: m/z (ESI) = 486.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 12.17 (d, J =3.60 Hz, 1 H), 9.93 (s, 1 H), 9.00 (s, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 8.49 (d, J =4.80 Hz, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.76 (t, J =5.20 Hz, 1 H), 7.59-7.48 (m, 5 H), 2.56 (d, J =3.20 Hz, 3 H).

步骤 2: 化合物 **28-2** 的合成

将化合物 **28-1** (1.1 g), 甲醇 (15 mL), 碳酸钾 (626.41 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下反应 12 小时。反应液加水 (30 mL), 加二氯甲烷 (20 mL) 萃取, 分液, 水相再用二氯甲烷:甲醇=10:1 (30 mL *3) 萃取分液, 合并有机相, 有机相浓缩得化合物 **28-2**。

LCMS: m/z (ESI) = 390.1[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.57 (s, 1 H), 8.87 (s, 1 H), 8.47 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.78 (t, J =5.20 Hz, 1 H), 7.47-7.36 (m, 5 H), 6.46 (s, 1 H), 6.06 (s, 2 H), 2.54 (d, J =3.20 Hz, 3 H).

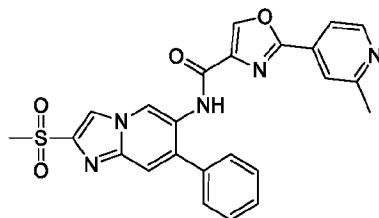
步骤 3: 化合物 **WX028** 的合成

将化合物 **28-2** (0.15 g), 1,4 二氧六环 (2 mL), 化合物 **17-1** (106.18 mg), 碳酸氢钠 (82.12 mg) 加到反应瓶中, 并在 75 °C 下, 反应 3 小时, 反应液降温至 25 °C 加水 (15 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼浓缩得粗品, 粗品产物加入甲醇 (5 mL), 70 °C 搅拌 2 小时, 趁热过滤, 滤饼再用乙醇 (3 mL) 于 25 °C 匀浆 1 小时后过滤, 得到化合物 **WX028**。

LCMS: m/z (ESI) = 472.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.71 (s, 1 H), 8.98 (d, J =10.00 Hz, 2 H), 8.49 (d, J =5.20 Hz, 1 H), 7.85 (s, 1 H), 7.74 (t, J =5.20 Hz, 1 H), 7.57-7.52 (m, 2 H), 7.51-7.42 (m, 4 H), 5.08 (s, 1 H), 2.56 (d, J =3.20 Hz, 3 H), 1.51 (s, 6 H).

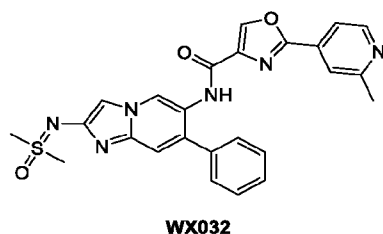
实施例 29: 化合物 **WX029** 的合成



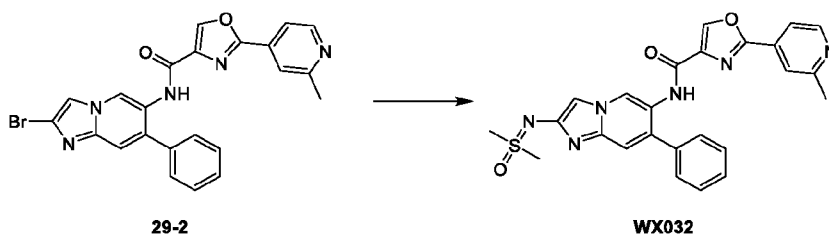
WX029

合成路线

实施例 30: 化合物 WX032 的合成



合成路线



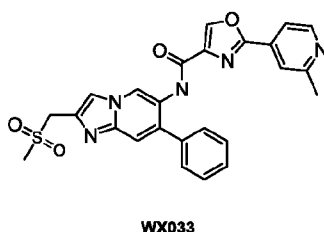
步骤 1: 化合物 **WX032** 的合成

将化合物 **29-2** (0.2 g), 二甲基亚磺酰亚胺 (58.92 mg) 加入到二氧六环 (4 mL) 中, 之后加入叔丁醇钠 (81.05 mg), 2-二叔丁基膦-2',4',6'-三异丙基联 (17.91 mg), 甲烷磺酸 (2-二叔丁基膦基-2,4,6-三异丙基-1,1-联苯基) (2-氨基-1,1-联苯-2-基) 钡(II) (33.50 mg), 100 °C 反应 16 小时。将反应液加入到水 (50 mL) 中, 之后用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相并用无水硫酸钠干燥, 过滤所得滤液减压浓缩。粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge BEH C18 (100*30mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 30%-50%, 8min), 得到化合物 **WX032**。

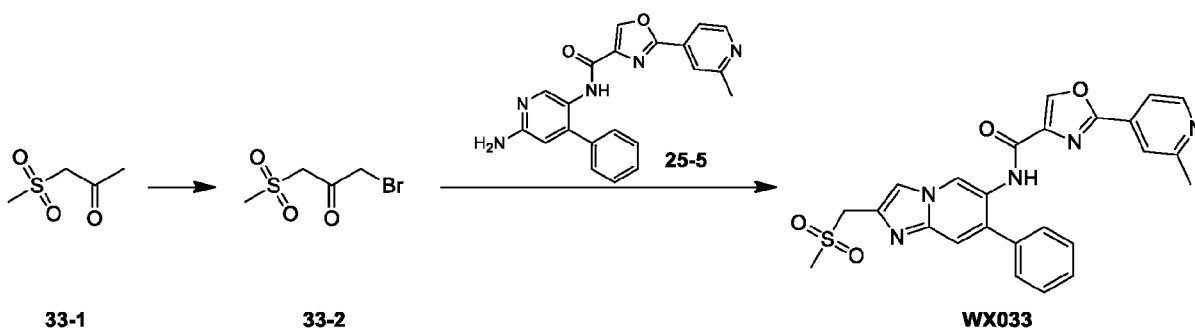
LCMS (ESI) m/z : 487.2[M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.68 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57–7.55 (m, 1H), 7.52–7.50 (m, 2H), 7.48-7.45 (m, 3H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 3.37 (s, 6H), 2.60 (s, 3H).

实施例 31: 化合物 WX033 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 33-2 的合成

将化合物**33-1** (2.0 g) 溶于氯仿 (20.0 mL) 中, 置换氮气三次, 加入三氯化铝 (33.33 mg) 和溴素 (2.58 g), 反应液在 25 °C 反应 16 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 用二氯甲烷 (10 mL*3) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 抽滤并减压浓缩, 浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚: 乙酸乙酯=100:0 到 0:100) 纯化得到化合物**33-2**。

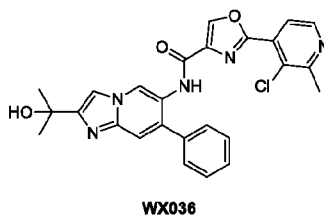
步骤 2: 化合物 WX033 的合成

向反应瓶中加入化合物 **25-5** (0.1 g)、化合物 **33-2** (86.86 mg)、碳酸氢钠 (67.86 mg) 和 1,4-二氧六环 (3 mL), 置换氮气三次, 在 100 °C 反应 16 小时。将反应液直接浓缩, 粗品用甲醇 (5 mL) 和二氯甲烷 (5 mL) 溶解, 过滤, 滤液减压浓缩得到产物粗品, 粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna C18 (75*30mm*10 μ m); 流动相: [水(甲酸)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 1%-45%, 8min) 纯化得到化合物 **WX033**。

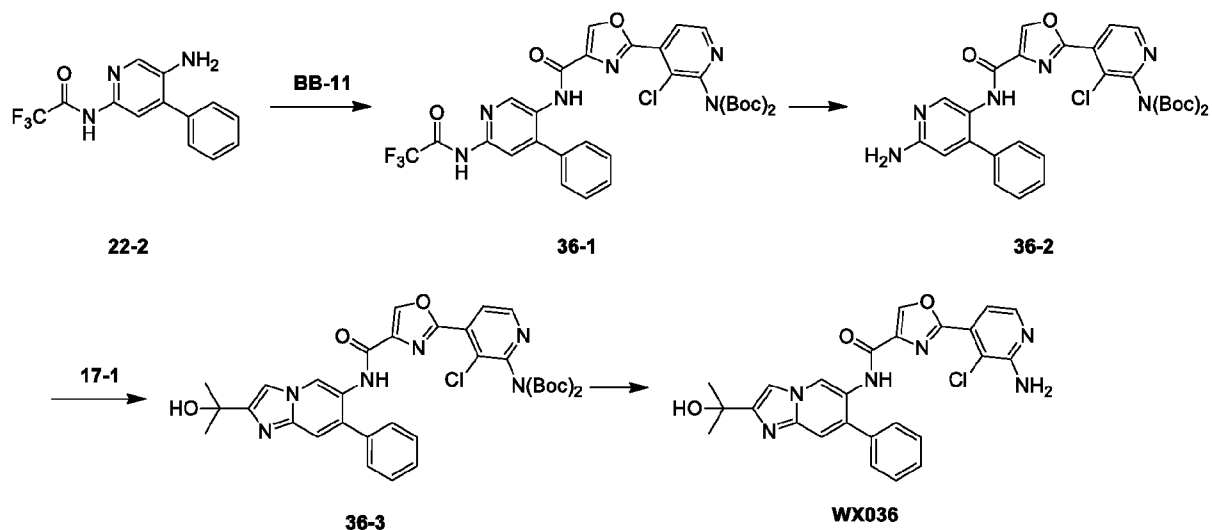
LCMS (ESI) m/z : 488.1 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 9.75 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68-8.66 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66-7.64 (m, 1H), 7.59-7.56 (m, 3H), 7.54-7.47 (m, 3H), 4.64 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.59 (s, 3H).

实施例 32: 化合物 WX036 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 36-1 的合成

将化合物 **22-2** (0.85 g), 化合物 **BB-11** (486.20 mg), N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脒六氟磷酸盐 (1.31 g), 二异丙基乙胺 (1.12 g) 加到反应瓶中, 并在 40 °C 下反应 12 小时。向反应液中加水 (20 mL), 搅拌 10 分钟, 过滤, 滤饼浓缩除水得到粗品, 粗品产物经硅胶柱层析分离, 纯化 (梯度洗脱剂为: 二氯甲烷:甲醇=94:6 到 91:9), 得到化合物 **36-1**。

LCMS: m/z (ESI) = 703.2[M+H]⁺

步骤 2: 化合物 36-2 的合成

将化合物 **36-1** (0.22 g), 甲醇 (5 mL), 碳酸钾 (129.74 mg) 加到反应瓶中, 并在 25 °C 下, 反应 24 小时。反应液加水 (10 mL), 过滤, 滤饼用二氯甲烷:甲醇=5:1 (30 mL) 溶解, 并用无水硫酸钠干燥有机相, 过滤, 滤液浓缩得化合物 **36-2**。

LCMS: m/z (ESI) = 507.3[M+H-100]⁺

步骤 3: 化合物 36-3 的合成

将化合物 **36-2** (0.122 g), 1,4 二氧六环 (2 mL), 化合物 **17-1** (72.76 mg), 碳酸氢钠 (50.65 mg) 加到反应瓶中, 并在 75 °C 下反应 3 小时。向反应液中加入水 (20 mL), 加二氯甲烷:甲醇=6:1 (70 mL *2) 萃取分液, 合并有机相, 有机相浓缩得化合物 **36-3**。

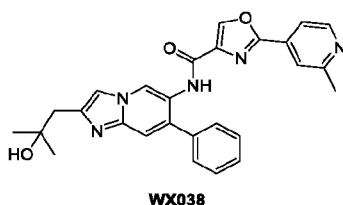
LCMS: m/z (ESI) = 589.2 [M+H-100]⁺

步骤 4: 化合物 WX036 的合成

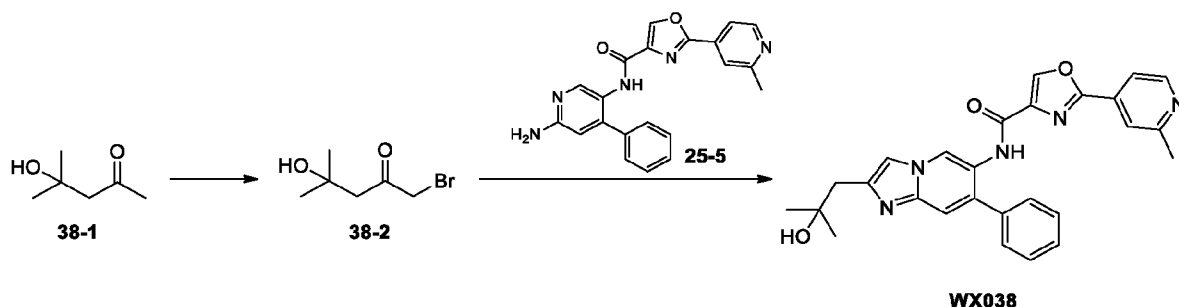
将化合物 **36-3** (0.12 g), 二氯甲烷 (1 mL) 加到反应瓶中, 降温至 0 °C, 滴加三氟乙酸 (1 mL), 并在 25 °C 下反应 12 小时。反应液浓缩得粗品, 粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Phenomenex Luna C18 (75*30mm*3 μ m);流动相: [水(甲酸)-乙腈];梯度乙腈%: 1%-40%, 8min) 得到化合物 **WX036**。

$^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) $\delta = 9.56$ (s, 1 H), 9.12 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.06 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 7.90 (s, 1 H), 7.57- 7.53 (m, 2 H), 7.51-7.44 (m, 4 H), 7.02 (d, $J=4.80$ Hz, 1 H), 6.70 (s, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 1.52 (s, 6 H).

实施例 33: 化合物 WX038 的合成



合成路线



步骤 1: 化合物 38-2 的合成

将化合物 38-1 (0.5 g) 加入到无水甲醇 (3 mL) 中, 之后降温至 0°C 后缓慢滴加溴素 (687.89 mg), 0°C 继续反应 3 小时。将反应液加入到水 (30 mL) 中之后二氯甲烷 (40 mL*3) 萃取后合并有机相无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压浓缩得到化合物 38-2。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.86$ (s, 2 H), 2.77 (s, 2 H), 1.23 (s, 6 H).

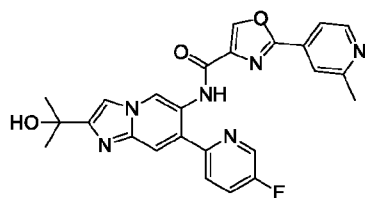
步骤 2: 化合物 WX038 的合成

将化合物 25-5 (0.11 g), 化合物 38-2 (103.99 mg) 加入到无水二氧六环 (2 mL) 中之后加入碳酸氢钠 (62.20 mg), 75°C 反应 16 小时。将反应液加入到水 (30 mL) 中, 再用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取, 合并有机相, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩。粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge Prep OBD (150*40mm*10 μm); 流动相: [水(碳酸氢铵)-乙腈]; 梯度: 乙腈%: 30%-55%, 8min) 得到化合物 WX038。

LCMS (ESI) m/z : 468.2[M+H] $^+$

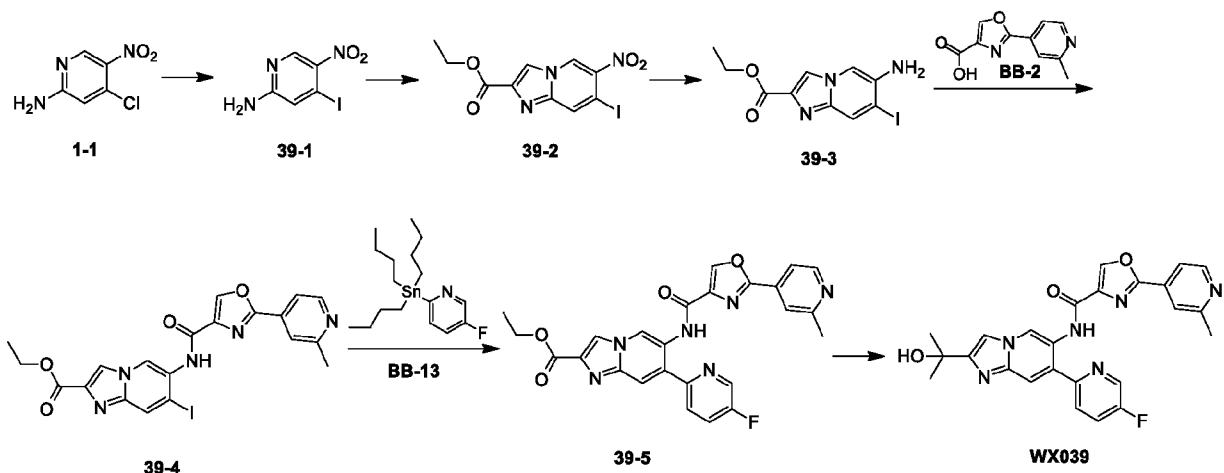
$^1\text{H NMR}$ (400MHz, DMSO) $\delta = 9.72$ (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.68(s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51-7.50 (m, 2H), 7.49-7.48 (m, 4H), 4.71 (s, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.16(s, 6H).

实施例 34: 化合物 WX039 的合成



WX039

合成路线



步骤 1: 化合物 39-1 的合成

将化合物 1-1 (10.0 g) 溶于 2-丁酮 (100.0 mL) 中, 然后加入氢碘酸 (8.84 g) 和碘化钠 (25.91 g), 反应液在 85 °C 搅拌反应 12 小时。将反应液直接减压浓缩, 粗品加入水 (250.0 mL) 搅拌 15 分钟, 过滤得到产物粗品。将 15 g 亚硫酸钠配置成饱和水溶液, 将产物粗品与亚硫酸钠饱和溶液混合, 搅拌 1 小时后, 过滤得到化合物 39-1。

LCMS (ESI) m/z : 265.9 [M+H]⁺¹H NMR (400MHz, DMSO) δ = 8.72 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.12 (s, 1H).

步骤 2: 化合物 39-2 的合成

向反应瓶中加入化合物 39-1 (5.0 g) 溶于 1,4-二氧六环 (75.0 mL), 然后加入溴代丙酮酸乙酯 (5.52 g), 碳酸氢钠 (4.76 g), 反应液在 70 °C 反应 16 小时。将反应液减压浓缩, 用水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL) 溶清, 分液, 水相用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 滤液减压浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯 = 100:0 到 50:50) 纯化得到化合物 39-2。

LCMS (ESI) m/z : 362.0 [M+H]⁺

步骤 3: 化合物 39-3 的合成

向反应瓶中加入化合物 39-2 (2.0 g)、二氯化锡二水合物 (7.50 g) 和乙酸乙酯 (30 mL), 置换氮气后在 50 °C 反应 16 小时。向反应液中加入乙酸乙酯 (30.0 mL), 用 25% 的氨水调节 pH 值至 7~8, 过滤, 收集滤液减压

浓缩后经过柱层析 (洗脱剂: 石油醚/乙酸乙酯=100:0 到 50:50) 纯化得到化合物**39-3**。

LCMS (ESI) m/z : 332.1 [M+H]⁺

步骤 4: 化合物 **39-4** 的合成

向反应瓶中加入化合物**39-3** (1.0 g)、化合物**BB-2** (739.99 mg)、N,N-二异丙基乙胺 (975.83 mg)、O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-yl)-N,N,N,N-四甲基脲六氟磷盐 (1.72 g) 和N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 置换氮气后在40 °C 下反应16小时。向反应液中加入水 (10 mL) 和乙酸乙酯 (10 mL), 搅拌0.5小时, 过滤, 收集滤饼用0.1 M 氢氧化钠水溶液 (20 mL), 搅拌1小时, 过滤, 收集滤饼得到化合物**39-4**。

LCMS (ESI) m/z : 518.1 [M+H]⁺

步骤 5: 化合物 **39-5** 的合成

向反应瓶中加入化合物**39-4** (0.44 g)、化合物**BB-13** (492.47 mg)、双(三特丁基膦)钼 (43.47 mg) 和二氧六环 (5 mL), 置换氮气, 在100 °C反应16小时。将反应液减压浓缩后经过柱层析纯化 (洗脱剂:石油醚/乙酸乙酯 =100:0 到 90:10) 纯化得到化合物**39-5**。

LCMS (ESI) m/z : 487.2 [M+H]⁺

步骤 6: 化合物 **WX039** 的合成

在 0 °C 将 3 M 甲基氯化镁四氢呋喃溶液(2.06 mL) 缓慢滴加到四氢呋喃 (4 mL) 中, 再加入溶有化合物 **39-5** (0.05 g) 的四氢呋喃 (1 mL) 溶液, 在 25 °C 反应 1 小时。将反应液缓慢加入到饱和氯化铵水溶液 (30 mL) 中, 用乙酸乙酯 (30 mL*3) 萃取后合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤, 滤液减压旋干, 所得粗品经制备 HPLC 分离纯化 (柱子: Waters Xbridge Prep OBD C18 (150*40mm*10 μ m); 流动相: [水(碳酸氢铵) -乙腈]; 梯度乙腈%: 10%-40%, 8min) 纯化得到化合物 **WX039**。

LCMS (ESI) m/z : 473.2 [M+H]⁺

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ = 10.00 (s, 1H), 8.87-8.84 (m, 2H), 8.68-8.64 (m, 2H), 8.48-8.46 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55-7.50 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.51 (s, 6H).

生物测试数据

试验例 1: 体外 IRAK4 激酶活性评价

采用 ³³P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC₅₀ 值来评价受试化合物对人 IRAK4 的抑制能力。

缓冲液条件: 20 mM HEPES (pH 7.5), 10 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na₃VO₄, 2 mM DTT, 1% DMSO。

试验步骤：室温下，将受试化合物溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液待用。将底物溶解在新配制的缓冲液中，向其中加入受测 IRAK4 激酶并混合均匀。利用声学技术 (Echo 550) 将溶有受试化合物的 DMSO 溶液加入上述混匀的反应液中。孵化 15 分钟后，加入 ^{33}P -ATP 开始反应。反应在室温下进行 120 分钟后，将反应液点在 P81 离子交换滤纸 (Whatman # 3698-915) 上。用 0.75% 磷酸溶液反复清洗滤纸后，测定滤纸上残留的磷酸化底物的放射性。激酶活性数据用含有受试化合物的激酶活性和空白组 (仅含有 DMSO) 的激酶活性的比对表示，通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC_{50} 值，实验结果如表 2 所示。

表 2：本发明化合物体外 IRAK4 激酶活性筛选试验结果

化合物编号	IRAK4/ IC_{50} (nM)
WX001	1.8
WX002	6.6
WX003	0.6
WX004	12
WX005	1.5
WX006	1.0
WX007	0.4
WX008	4.3
WX009	0.9
WX010	2.1
WX011	4.7
WX012	0.4
WX013	1.8
WX014	2.5
WX015	0.4
WX016	2.0
WX017	0.1
WX018	5.1
WX021	0.3
WX022	0.1
WX023	0.1

WX025	0.1
WX027	0.1
WX028	0.1
WX029	0.1
WX032	0.9
WX036	0.4
WX038	0.3

结论：本发明化合物对 IRAK4 普遍展现出较好的抑制活性。

试验例 2：体外 BTK 激酶活性评价：

采用 ^{33}P 同位素标记激酶活性测试 (Reaction Biology Corp) 测定 IC_{50} 值来评价受试化合物对人 BTK 的抑制能力。

缓冲液条件：20 mM Hepes (pH 7.5), 10 mM MgCl_2 , 1 mM EGTa, 0.02% Brij35, 0.02 mg/mL BSA, 0.1 mM Na_3VO_4 , 2 mM DTT, 1% DMSO。

试验步骤：室温下，将受试化合物溶解在 DMSO 中配制成 10 mM 溶液待用。将底物溶解在新配制的缓冲液中，向其中加入 BTK 激酶并混合均匀。将溶解于 DMSO 中的化合物通过 Echo550 (Acoustic technology; nanoliter range) 加入到激酶反应混合物中。室温下孵育 20 分钟后，加入 ^{33}P -ATP 开始反应。反应在室温下进行 2 小时后，将反应液点利用 P81 离子交换滤纸采用过滤-结合法检测放射性。激酶活性数据用含有受试化合物的激酶活性和空白组 (仅含有 DMSO) 的激酶活性的比对表示，通过 Prism4 软件 (GraphPad) 进行曲线拟合得到 IC_{50} 值，实验结果如表 3 所示。

表 3：本发明化合物体外 BTK 激酶活性筛选试验结果

化合物编号	BTK/ IC_{50} (nM)
WX001	7.9
WX003	15.4
WX005	0.6
WX006	0.7
WX007	4.1
WX008	71
WX009	20.1

WX010	21.2
WX011	1.3
WX012	14.4
WX013	2.9
WX014	0.5
WX015	5.6
WX016	1.6
WX017	5.2
WX021	19.8
WX022	45
WX023	1.0
WX027	2.9

结论：本发明化合物对 BTK 普遍展现出较好的抑制活性。

试验例 3：体外 THP-1 细胞学活性评价

THP-1 细胞学 TNF- α Elisa 实验

1. 实验材料:

THP-1 人急性单核细胞白血病细胞系购自 ATCC (Cat # TIB-202), 培养在 37°C, 5% CO₂ 培养箱中。培养基成分为 RPMI1640 (Gibco, Cat # 22400-105), 补加成分为 10% FBS (Gibco, Cat # 10091148); 1% PenStrep (Gibco, Cat # 15140); 0.05 mM 的 β -巯基乙醇 (Sigma, Cat # M6250)。

2. 实验方法:

使用 TNF- α Elisa 试剂盒检测细胞培养上清样品中 TNF- α 的含量。TNF- α 是由 150 ng/mL 的 LPS (Sigma, Cat # L6529) 刺激 THP-1 细胞所产生。

对数生长期正常培养的 THP-1 细胞以一定浓度($1 \times 10^5/100\mu\text{L}$)种在 96 孔板中(Coming #3599), 然后放到细胞培养箱中孵育。两个小时后加入 16.7 μL 不同浓度的待测化合物(8*最终浓度), 在培养箱中孵育。一个小时后加入 16.7 μL 的 1200 ng/mL 的 LPS, 在培养箱中孵育。18 小时后离心并收集培养上清样品, 用 TNF- α Elisa 试剂盒可以检测 TNF- α 的含量。最后在 envision 读板机上读取 OD 信号(OD450-OD570)。

3. 数据分析:

将 OD450-OD570 信号值转换为百分抑制率。

抑制率% = (ZPE-sample)/(ZPE-HPE)*100。

“HPE”表示没有 LPS 刺激细胞的对照孔 OD450-OD570 信号值，“ZPE”表示有 LPS 刺激细胞的对照孔的 OD450-OD570 信号值。通过 excel 加载项中的 XLFit 计算出化合物的 IC₅₀ 值。

方程式：Y=Bottom + (Top-Bottom)/(1+(IC₅₀/X)^HillSlope)。

测试结果汇总如表 4 所示。

表 4：本发明化合物体外筛选试验结果

化合物编号	THP-1/IC ₅₀ (nM)
WX001	20
WX002	116
WX005	171
WX006	94
WX009	60
WX013	6
WX015	60
WX017	15.9
WX027	41.9
WX036	57.1

结论：本发明化合物在 THP-1 细胞活性实验中普遍展现出较好的抑制细胞 TNF- α 生成活性。

试验例 4：体外 OCI-LY10 和 TMD-8 细胞学活性评价

1. 实验目的

使用肿瘤细胞系 OCI-LY10 和 TMD-8，检测本发明化合物体外抑制肿瘤细胞增殖的作用。

2. 材料和方法

2.1 细胞株

OCI-LY10 人弥漫性大 B 淋巴瘤细胞，来源于南京科佰生物科技有限公司

TMD-8 人弥漫性大 B 淋巴瘤细胞，来源于南京科佰生物科技有限公司

2.2 试剂和耗材

Cell Titer Glo (Cat# G7571, Promega)

96 孔透明底白色细胞培养板 (Cat# 3610, Corning Costar)

胎牛血清 (Cat#10099-141, GIBCO)

培养基 (Invitrogen)

台式酶标仪 ENVISION (PE, 2104)

3. 实验步骤

3.1 试剂配制

a). 培养基的配制

细胞株 培养基

TMD-8 MEM + 10%FBS

OCI-LY10 IMDM+20%FBS+55 μ M 2-巯基乙醇

b). 化合物的制备

用 DMSO 稀释化合物使终浓度为 10 mM。化合物新鲜配制，现配现用。

3.2 实验过程

a). 收集对数生长期细胞，计数，用完全培养基重新悬浮细胞，调整细胞浓度至合适浓度（依照细胞密度优化试验结果确定），接种 96 孔板，每孔加 100 μ L 细胞悬液。细胞在 37 $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO₂ 培养箱中孵育 24 小时。

b). 用培养基将待测化合物稀释至 50 μ M 后梯度稀释 8 次。按 25 μ L/孔加入细胞。化合物终浓度从 10 μ M 至 0 μ M，3 倍梯度稀释，共 9 个浓度点。

c). 细胞置于 37 $^{\circ}$ C，100 %相对湿度，5 % CO₂ 培养箱中分别孵育 72 小时；

d). 向培养液中加入 60 μ L CTG 检测试剂。

e). 充分震荡，避光反应 10 min。在 ENVISION 上测定 Luminescence，计算抑制率。

3.3 数据处理

细胞生长抑制率% = $[(RLU_v - RLU_s) / (RLU_v - RLU_b)] \times 100\%$

RLUs: 样品处理细胞（样品处理组）的 RLU (细胞 + 待测化合物 + CTG)

RLUv: 溶剂处理细胞（溶剂对照组）的 RLU (细胞 + DMSO + CTG)

RLUb: 无细胞空白对照（空白组）的 RLU (培养基 + DMSO + CTG)

4. 实验结果

实验结果如表 5 所示。

表 5: 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物编号	OCI-LY10/IC ₅₀ (nM)	TMD-8/IC ₅₀ (nM)
-------	--------------------------------	-----------------------------

WX001	29	10
WX002	125	/
WX005	/	325
WX006	36	183
WX009	48	37
WX011	6	28
WX012	20	/
WX013	8	20
WX014	18	40
WX015	36	/
WX016	3	6
WX017	7	10
WX023	14	/
WX027	26	32.2
WX029	48	/
WX036	15.2	16.7

结论：本发明化合物分别在 OCI-LY10 和 TMD-8 细胞系中，对细胞的增殖展现出较好的抑制活性。

试验例 5：体外 OCI-LY3 细胞学活性评价

1. 实验目的

使用肿瘤细胞系 OCI-LY3 检测本发明化合物体外抑制肿瘤细胞增殖的作用。

2. 实验细胞系信息及细胞培养

该实验所用的肿瘤细胞系由南京科佰生物科技有限公司提供，具体信息见下表 6。

表 6：实验细胞系信息

细胞名称	细胞来源	细胞培养基
OCI-LY3	南京科佰生物科技有限公司	IMDM+20%FBS+0.05 mM 2-巯基乙醇+1% 青霉素/链霉素

3. 实验方法

将 OCI-LY3 细胞系培养于对应的培养基中，于 37℃ 和 5% CO₂ 条件下培养，达到对数生长期的细胞

用于实验铺板。收集细胞，800 rpm 5 分钟离心，培养基重悬，铺 96 孔板。37 °C, 5%CO₂ 培养箱中培养过夜后加入不同浓度梯度的药物（加入 10 μL 配制好的受试化合物稀释液），于 37 °C, 5%CO₂ 培养箱孵育 72 小时。细胞培养板与 CTG 试剂在室温避光孵育 30 分钟，恢复至室温。在生物安全柜中避光加入 CTG 溶液 100 μL/孔，振板机避光振动混匀 2 分钟，室温避光孵育 10 分钟。使用 Perkin Elmer Envision 仪器读取发光值并记录。

4. 数据处理及分析

通过将每个药物浓度下测得的发光值结果减去空白对照组发光值，并将该数值与 DMSO 组的比值作为细胞抑制率（%）。利用 GraphPad 软件，把药物浓度的对数（log 药物浓度）对抑制率作图，软件会通过非线性回归（Nonlinear Regression）的 log（inhibitor）vs. response-variable slop (four parameters) 算法自动拟合计算出 IC₅₀ 值以及 95%可信限的值。

5. 实验结果

实验结果如表 7 所示。

表 7: 本发明化合物体外筛选试验结果

化合物编号	OCI-LY3/ IC ₅₀ (nM)
WX001	57
WX009	121
WX011	26
WX013	34
WX014	41
WX016	37
WX017	18
WX027	48
WX036	42

结论：本发明化合物对 OCI-LY3 细胞系中，对细胞的增殖具有显著抑制作用。

实验例 6: 小鼠药代动力学研究

实验目的:

本实验旨在研究受试化合物静脉注射和口服给药后在 CD-1 雄性小鼠血浆中的药代动力学情况。

实验操作:

静脉注射组：称取受试化合物适量使用 5%DMSO/10%Solutol/85%H₂O 溶解并用 6M 的盐酸调节 pH 到

4-5, 涡旋制备得 1.5 mg/mL 澄清溶液, 0.22 μm 微孔滤膜过滤后备用。选取 6 至 10 周龄的 CD-1 雄性小鼠, 静脉注射给予受试化合物溶液, 剂量为 3 mg/kg。样品采集时间为: 0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8、24 小时。

口服给药组: 称取受试化合物适量使用 5%DMSO/10%Solutol/85% H_2O 溶解并用 6M 的盐酸调节 pH 到 3-4, 涡旋制备得 2.0 mg/mL 澄清溶液备用。选取 6 至 10 周龄的 CD-1 雄性小鼠, 口服给予受试化合物, 剂量为 10 mg/kg。样品采集时间为: 0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、24 小时。

每个时间点通过颈静脉采集大约 50 μL 全血用于制备血浆供高效液相色谱-串联质谱 (LC-MS/MS) 进行浓度测定。所有动物在采集完最后一个时间点的 PK 样品后进行 CO_2 麻醉安乐死。采用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动学软件的非房室模型处理血浆浓度, 使用线性对数梯形方法计算药动学参数, 实验结果如表 8 所示。

表 8: 受试化合物的药代动力学结果

剂量	药代动力学参数	化合物 WX009	化合物 WX017	化合物 WX027
IV	半衰期 $T_{1/2}$ (h)	8.1	2.3	1.9
	清除率 CL (ml/min/kg)	5.9	15.1	28.2
	表观分布容积 $V_{d_{ss}}$ (L/kg)	1.5	0.5	0.8
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC_{0-24h} (nM.h)	17877	7672	3766
PO	达峰时间 T_{max} (h)	0.5	0.8	0.3
	达峰浓度 C_{max} (nM)	17800	6520	4930
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC (nM.h)	47983	10432	8079
	生物利用度 F (%)	78%	41%	64%

结论: 本发明化合物在 CD-1 小鼠药代动力学研究显示出低的药物清除率, 口服给药后, 能够快速达峰, 且呈现较高的口服吸收生物利用度。

试验例 7: 大鼠药代动力学研究

实验目的:

本实验旨在研究受试化合物静脉注射和口服给药后在 SD 雄性大鼠血浆中的药代动力学情况。

实验操作:

选取 7 至 10 周龄的 SD 雄性大鼠, 静脉和口服给药的剂量分别为 1 mg/kg 和 3 mg/kg。灌胃组大鼠在

给药前禁食至少 12 小时，给药 4 小时后恢复供食；静脉注射组自由饮食，整个试验期间自由饮水。

药物配制操作：静脉注射组，称取化合物适量使用 5%DMSO/10%Solutol/85%H₂O 溶解，涡旋制备得 0.5 mg/mL 澄清溶液，0.22 μm 微孔滤膜过滤后备用；灌胃组，化合物适量使用 5%DMSO/10%Solutol/85%H₂O 溶解，涡旋制备得均一的混悬液备用。实验当天静脉组动物通过尾静脉单次注射给予相应化合物，给药体积为 2 mL/kg；口服组通过单次灌胃给予相应化合物，给药体积为 5 mL/kg。在给药前称量动物体重，根据体重计算给药体积。样品采集时间为：0.083（注射组），0.25，0.5，1，2，4，6，8，10（灌胃组），24 h。每个时间点通过颈静脉采集大约 250 uL 全血用于制备血浆供高效液相色谱-串联质谱（LC-MS/MS）进行浓度测定。所有动物在采集完最后一个时间点的 PK 样品后进行 CO₂ 麻醉安乐死。采用 WinNonlin™ Version 6.3 (Pharsight, Mountain View, CA) 药动力学软件的非房室模型处理血浆浓度，使用线性对数梯形法方法计算药动力学参数，实验结果如表 9 所示。

表 9：化合物的药代动力学结果

剂量	药代动力学参数	化合物 WX009	化合物 WX017	化合物 WX027
IV	半衰期 T _{1/2} (h)	2.5	4.1	1.4
	清除率 CL (ml/min/kg)	1.1	7.0	4.0
	表观分布容积 V _{dss} (L/kg)	0.2	0.8	0.3
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC _{0-24h} (nM.h)	35541	5513	8838
PO	达峰时间 T _{max} (h)	1.3	0.8	0.3
	达峰浓度 C _{max} (nM)	10080	1016	4329
	血浆浓度-时间曲线下面积 AUC (nM.h)	59138	4769	10168
	生物利用度 F (%)	55%	29%	38%

结论：本发明化合物在 SD 大鼠药代动力学研究显示出低的药物清除率，口服给药后，能够快速达峰，且呈现较高口服吸收生物利用度。

试验例 8：LPS 诱导 SD 大鼠体内 TNF-α 分泌模型活性评价

1. 实验目的

探索化合物 WX009 在 LPS 诱导 SD 大鼠体内 TNF-α 分泌模型上的药效学作用。

2. 材料方法

实验用雌性 SD 大鼠，根据动物体重采用蛇形随机分组法分成 4 组，分别为假模型组（Sham）、模型

组 (Model)、地塞米松(剂量: 0.5mpk, DEX-0.5mpk)组及测试药物 WX009 (剂量: 25mpk, WX009-25mpk)组, 每组 6~9 只动物。造模方式采用单次腹腔注射 1 mg/kg LPS; 造模前 0.5 h 口服灌胃给药地塞米松和测试药物。造模 2 h 后, 动物称重, 腹腔注射戊巴比妥钠麻醉所有实验动物, 通过舌下静脉采集一份抗凝全血, 抗凝剂: EDTA-K2, 分离血浆, 血浆体积约 200 μ L, 用于炎症因子 TNF- α 含量检测。

3. 结果

试验终点时, 动物血浆 TNF- α 浓度检测结果显示 (图 1)。与假模型组相比, 模型组动物血浆 TNF- α 含量显著上升 ($p < 0.001$)。与模型组相比, 地塞米松-0.5mpk 组动物血浆 TNF- α 含量显著下降 ($p < 0.01$); 测试化合物 WX009-25mpk 组能够显著降低动物血浆 TNF- α 含量, 具有显著的统计学差异 ($p < 0.01$)。

试验例 9: 受试化合物 WX009 对人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型的体内药效学研究

1. 实验目的

本研究使用人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤在雌性 SCID 小鼠模型的体内药效, 评价化合物 ibrutinib (依鲁替尼)、BAY-1、ibrutinib 联用 BAY-1、以及 WX009 高中低三个剂量下的抗肿瘤作用。

2. 实验方法

2.1 模型建立

TMD8 细胞培养于含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基中, 维持在 5% CO₂ 的 37 °C 饱和湿度培养箱中。收集对数生长期 TMD8 细胞, 重悬于 RPMI-1640 基础培养基中, 1:1 加入 Matrigel, 调整细胞浓度至 4×10^7 /mL。在无菌条件下, 接种 0.1mL 细胞悬液至 SCID 鼠右侧背部皮下, 接种浓度为 4×10^6 /0.1mL/小鼠。

2.2 分组及给药观察

待肿瘤长到一定大小时, 淘汰肿瘤体积过大、过小或肿瘤形状不规则的动物, 挑选肿瘤体积 100.72~184.05 mm³ 的动物, 根据肿瘤体积采用随机区组法将动物分为 7 组, 每组 8 只小鼠, 肿瘤平均体积约 140.82 mm³。每天监测动物的健康状况及死亡情况, 例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动, 摄食摄水量, 体重变化 (每周测量两次体重), 肿瘤大小 (每周测量两次肿瘤体积), 外观体征或其它不正常情况。

表 10 人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 SCID 小鼠异种移植瘤模型研究方案

组别	受试物	动物数	给药剂量 (mg/kg)	给药途径	给药频率
1	溶媒	8	/	PO	QD
2	ibrutinib	8	20	PO	QD
3	BAY-1	8	50	PO	QD
4	BAY-1	8	50	PO	QD
	联用 ibrutinib		20	PO	QD

5	WX009	8	20	PO	BID
6	WX009	8	10	PO	BID
7	WX009	8	5	PO	BID

2.3 评价指标

肿瘤体积 (tumor volume, TV) 计算公式为: $1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别为肿瘤测量的长和宽。抑瘤率 TGI (%) 计算公式为: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

2.4 数据分析

本研究中, 实验数据均以 Mean \pm SEM 表示。统计分析基于试验结束时 RTV 的数据运用 IBM SPSS Statistics 软件进行分析。两组间比较用 T test 进行分析, 三组或多组间比较用 one-way ANOVA 进行分析, 如果方差齐 (F 值无显著性差异), 应用 Tukey's 法进行分析, 如果方差不齐 (F 值有显著性差异), 应用 Games-Howell 法进行检验。p < 0.05 认为有显著性差异。

3. 实验结果及讨论

本实验评价了化合物 ibrutinib、BAY-1、BAY-1 联用 ibrutinib 以及 WX009 高中低三个剂量下在人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤在雌性 SCID 小鼠模型中的药效。本次试验中所有实验组在整个给药期间, 动物平均体重皆未出现明显的下降, 小鼠耐受性良好。实验结果如表 11 和图 2 所示。

表 11. 化合物在人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型的抑瘤药效评价
(基于给药后第 18 天肿瘤体积计算得出)

受试物	TGI(%)
溶媒	--
ibrutinib 20mg/kg QD	12.95
BAY-1 50mg/kg QD	17.65
BAY-1 50mg/kg QD 联用 ibrutinib 20mg/kg QD	107.56
WX009 20mg/kg BID	96.55
WX009 10mg/kg BID	85.10
WX009 5mg/kg BID	86.28

实验结论: IRAK4 和 BTK 双靶点抑制剂 WX009 的低剂量给药组 5mg/kg (BID) 单药即展现显著抑瘤效果 (TGI=86%), 显著优于 BTK 抑制剂 ibrutinib (20mg/kg, QD) 的单药药效 (TGI=13%) 和 IRAK4 抑制剂 BAY-1 (50mg/kg, QD) 的单药药效 (TGI=18%), 展现了 IRAK4 与 BTK 双通路同时抑制的显著作用。

试验例 10: 受试化合物 WX017 和 WX027 对人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型的体内药效学研究

1. 实验目的

本研究使用人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤在雌性 SCID 小鼠模型的体内药效, 评价化合物 ibrutinib (依鲁替尼)、BAY-1、ibrutinib 联用 BAY-1、以及 WX017 和 WX027 高中低三个剂量下的抗肿瘤作用。

2. 实验方法

2.1 模型建立

TMD8 细胞培养于含 10% FBS 的 RPMI-1640 培养基中, 维持在 5% CO₂ 的 37 °C 饱和湿度培养箱中。收集对数生长期 TMD8 细胞, 重悬于 RPMI-1640 基础培养基中, 1:1 加入 Matrigel, 调整细胞浓度至 4×10⁷/mL。在无菌条件下, 接种 0.1mL 细胞悬液至 SCID 鼠右侧背部皮下, 接种浓度为 4×10⁶/0.1mL/小鼠。

2.2 分组及给药观察

待肿瘤长到一定大小时, 淘汰肿瘤体积过大、过小或肿瘤形状不规则的动物, 挑选肿瘤体积 108.76~188.11 mm³ 的动物, 根据肿瘤体积采用随机区组法将动物分为 10 组, 每组 6 只小鼠, 肿瘤平均体积约 152.11 mm³。每天监测动物的健康状况及死亡情况, 例行检查包括观察肿瘤生长和药物治疗对动物日常行为表现的影响如行为活动, 摄食摄水量, 体重变化 (每周测量两次体重), 肿瘤大小 (每周测量两次肿瘤体积), 外观体征或其它不正常情况。

表 12 人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 SCID 小鼠异种移植瘤模型研究方案

组别	受试物	动物数	给药剂量 (mg/kg)	给药途径	给药频率
1	溶媒	6	/	PO	QD
2	ibrutinib	6	20	PO	QD
3	BAY-1	6	50	PO	QD
4	BAY-1	6	50	PO	QD
	联用 ibrutinib		20	PO	QD
5	WX017	6	3	PO	BID
6	WX017	6	10	PO	BID
7	WX017	6	20	PO	BID
8	WX027	6	3	PO	BID
9	WX027	6	10	PO	BID
10	WX027	6	20	PO	BID

2.3 评价指标

肿瘤体积 (tumor volume, TV) 计算公式为: $1/2 \times a \times b^2$, 其中 a、b 分别为肿瘤测量的长和宽。抑瘤率 TGI (%) 计算公式为: $TGI(\%) = [1 - (\text{某处理组给药结束时平均瘤体积} - \text{该处理组开始给药时平均瘤体积}) / (\text{溶剂对照组治疗结束时平均瘤体积} - \text{溶剂对照组开始治疗时平均瘤体积})] \times 100\%$ 。

2.4 数据分析

本研究中，实验数据均以 Mean±SEM 表示。统计分析基于试验结束时 RTV 的数据运用 IBM SPSS Statistics 软件进行分析。两组间比较用 T test 进行分析，三组或多组间比较用 one-way ANOVA 进行分析，如果方差齐（F 值无显著性差异），应用 Tukey's 法进行分析，如果方差不齐（F 值有显著性差异），应用 Games-Howell 法进行检验。p < 0.05 认为有显著性差异。

3. 实验结果及讨论

本实验评价了化合物 ibrutinib、BAY-1、BAY-1 联用 ibrutinib 以及 WX017 和 WX027 高中低三个剂量下在人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤在雌性 SCID 小鼠模型中的药效。本次试验中所有实验组在整个给药期间，动物平均体重皆未出现明显的下降，小鼠耐受性良好。实验结果如表 13 和图 3 所示。

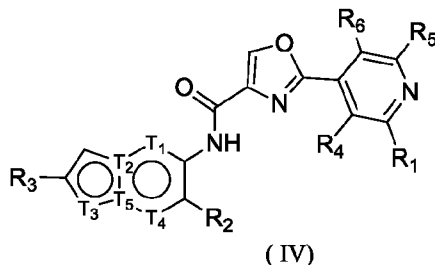
表 13. 化合物在人弥漫大 B 淋巴瘤 TMD8 细胞皮下异种移植瘤模型的抑瘤药效评价
(基于给药后第 11 天肿瘤体积计算得出)

受试物	TGI(%)
溶媒	--
ibrutinib 20mg/kg QD	39
BAY-1 50mg/kg QD	43
BAY-1 50mg/kg QD 联用 ibrutinib 20mg/kg QD	113
WX017 3 mg/kg BID	86
WX017 10 mg/kg BID	100
WX017 20 mg/kg BID	114
WX027 3 mg/kg BID	78
WX027 10 mg/kg BID	90
WX027 20 mg/kg BID	104

实验结论：IRAK4 和 BTK 双靶点抑制剂 WX017 和 WX027 的低剂量给药组 3mg/kg (BID) 单药即展现显著抑瘤效果 (TGI 分别为 86% 和 78%)，显著优于 BTK 抑制剂 ibrutinib (20mg/kg, QD) 的单药药效 (TGI=39%) 和 IRAK4 抑制剂 BAY-1 (50mg/kg, QD) 的单药药效 (TGI=43%)，展现了 IRAK4 与 BTK 双通路同时抑制的显著作用。

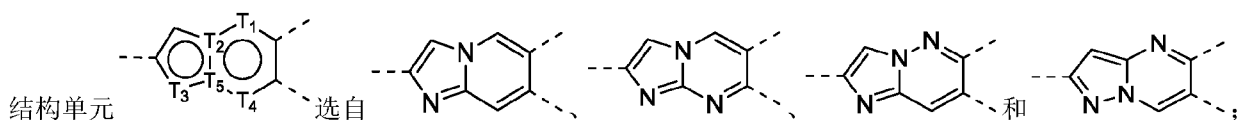
权利要求

1. 式 (IV) 所示化合物或其药学上可接受的盐,



其中,

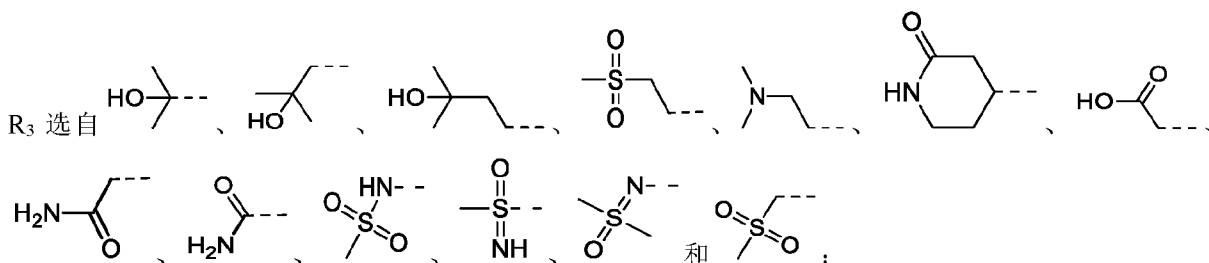
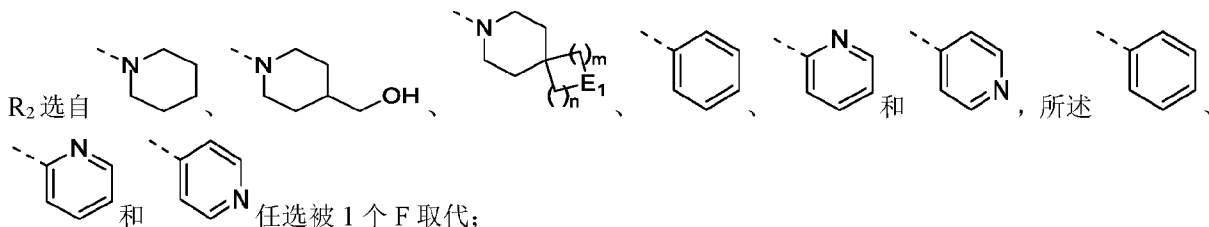
T₁、T₂、T₃、T₄ 和 T₅ 分别独立地选自 CH 和 N;



R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷氧基分别独立地任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

R₄ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-NR_aR_b、C₁₋₃ 烷基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

或者 R₁ 和 R₄ 相连, 与连接的原子成环形成吡咯基;



E₁ 选自 NH、O 和 S;

R₅ 和 R₆ 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-C(=O)-C₁₋₃ 烷基和 C₁₋₃ 烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基任选被 1、2 或 3 个卤素取代;

m 为 1 或 2;

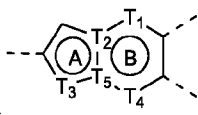
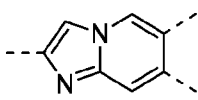
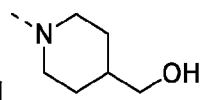
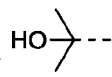
n 为 1 或 2;

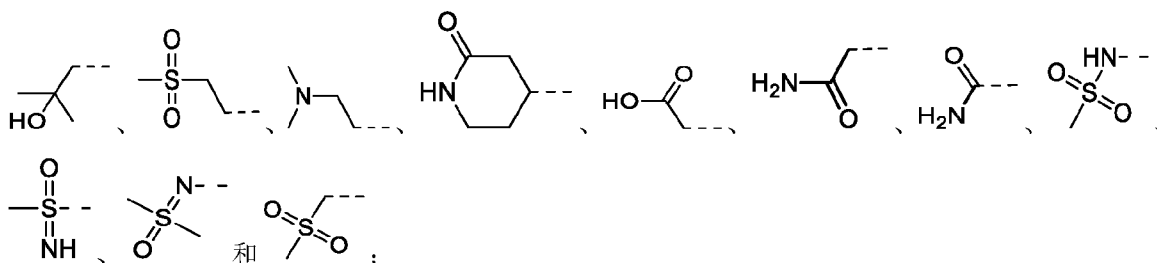
R_a 分别独立地选自 H 和 C₁₋₃ 烷基;

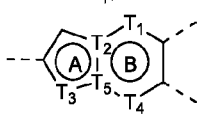
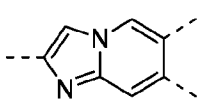

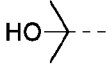
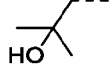
R_b 分别独立地选自 H、C₁₋₃ 烷基和 -C(=O)-C₁₋₃ 烷基;

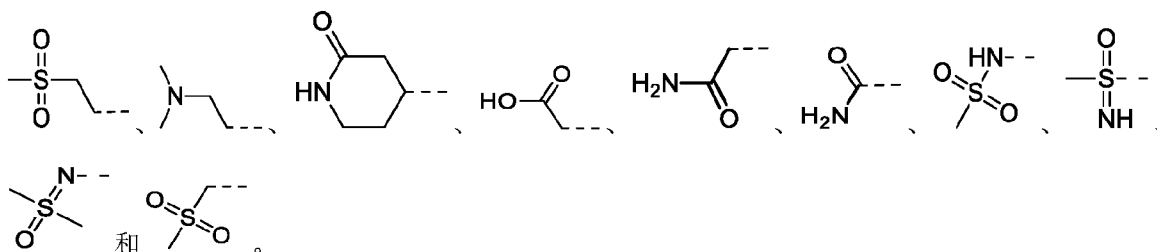
条件是:

1) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₁ 选自 NR_aR_b 和 C₁₋₃ 烷氧基, 所述 C₁₋₃ 烷氧基任选被 1、2 或 3 个卤素取代, 或者 R₁ 和 R₄ 与相连的原子形成吡咯基;

2) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、



3) 当结构单元  选自 , R₂ 选自  时, R₃ 选自 、、



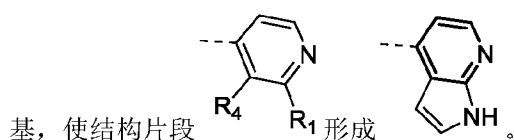
2. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₄ 选自 H、CH₃、CH₂CH₃ 和 CH(CH₃)₂。

3. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_b 选自 H、CH₃、CH₂CH₃、CH(CH₃)₂、-C(=O)-CH₃、-C(=O)-CH₂CH₃ 和 -C(=O)-C(CH₃)₂。

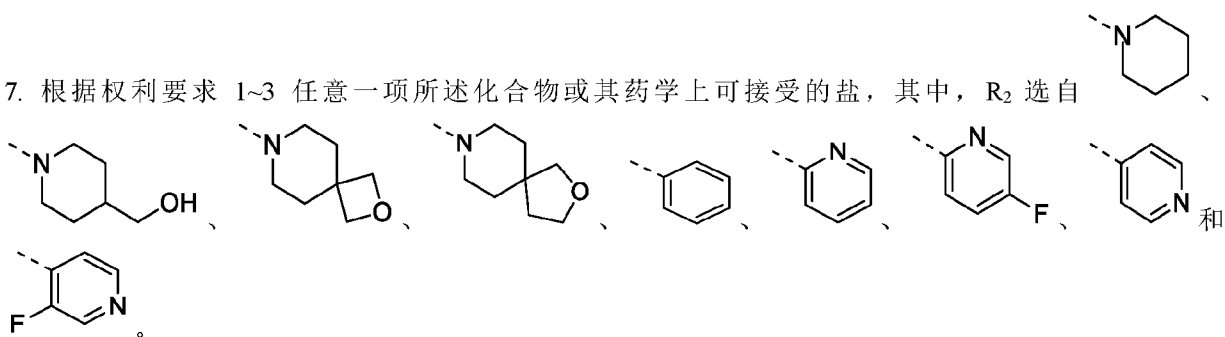
4. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、-NR_aR_b、CH₃、-C(=O)-CH₃ 和 -OCH₃, 所述 -OCH₃ 任选被 1、2 或 3 个卤素取代。

5. 根据权利要求 4 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 选自 NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC(=O)CH₃、CH₃ 和 -OCH₃。

6. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R₁ 和 R₄ 相连, 与连接的原子成环形成吡咯



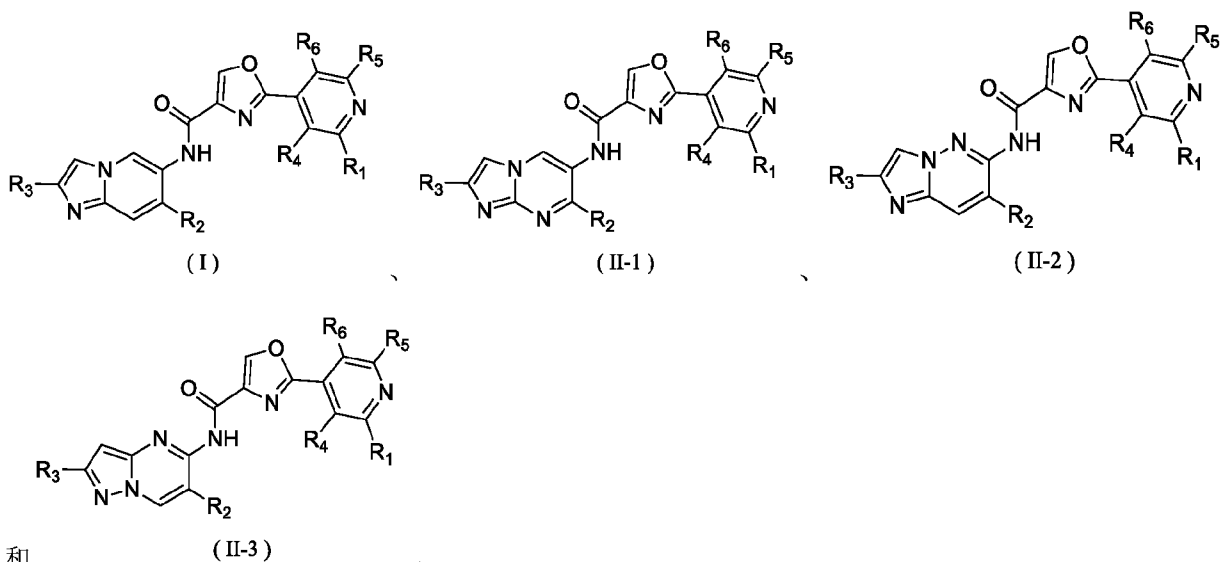
7. 根据权利要求 1~3 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_2 选自



8. 根据权利要求 1 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、OH、CN、 NH_2 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $-CH(CH_3)_2$, 所述 CH_3 、 CH_2CH_3 和 $-CH(CH_3)_2$ 任选被 1、2 或 3 个 F 取代。

9. 根据权利要求 8 所述化合物或其药学上可接受的盐, 其中, R_4 、 R_5 和 R_6 分别独立地选自 H、F、Cl、Br、I、 CH_3 和 CF_3 。

10. 根据权利要求 1~9 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,

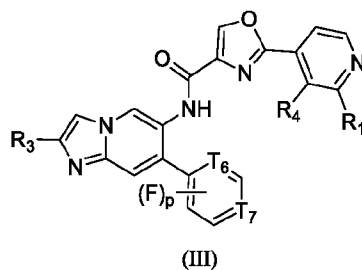


和

其中,

R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 和 R_6 如权利要求 1~9 任意一项所定义。

11. 根据权利要求 1~9 任意一项所述化合物或其药学上可接受的盐, 其化合物选自,



其中，

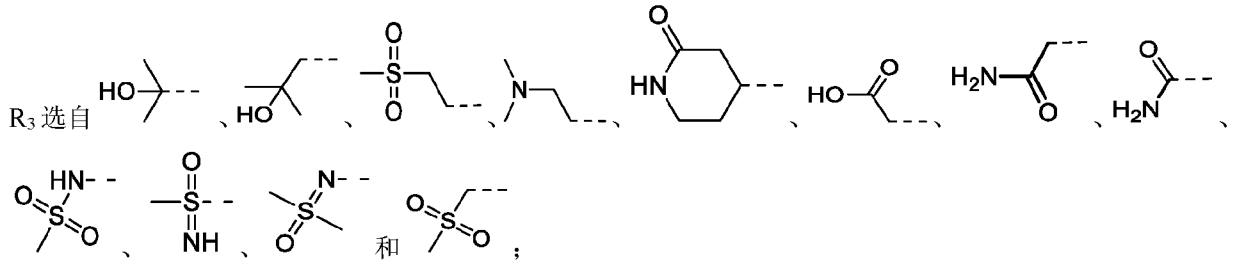
R₁ 如权利要求 1、4 或 5 任意一项所定义；

R₄ 如权利要求 1、8 或 9 任意一项所定义；

T₆ 选自 CH 和 N；

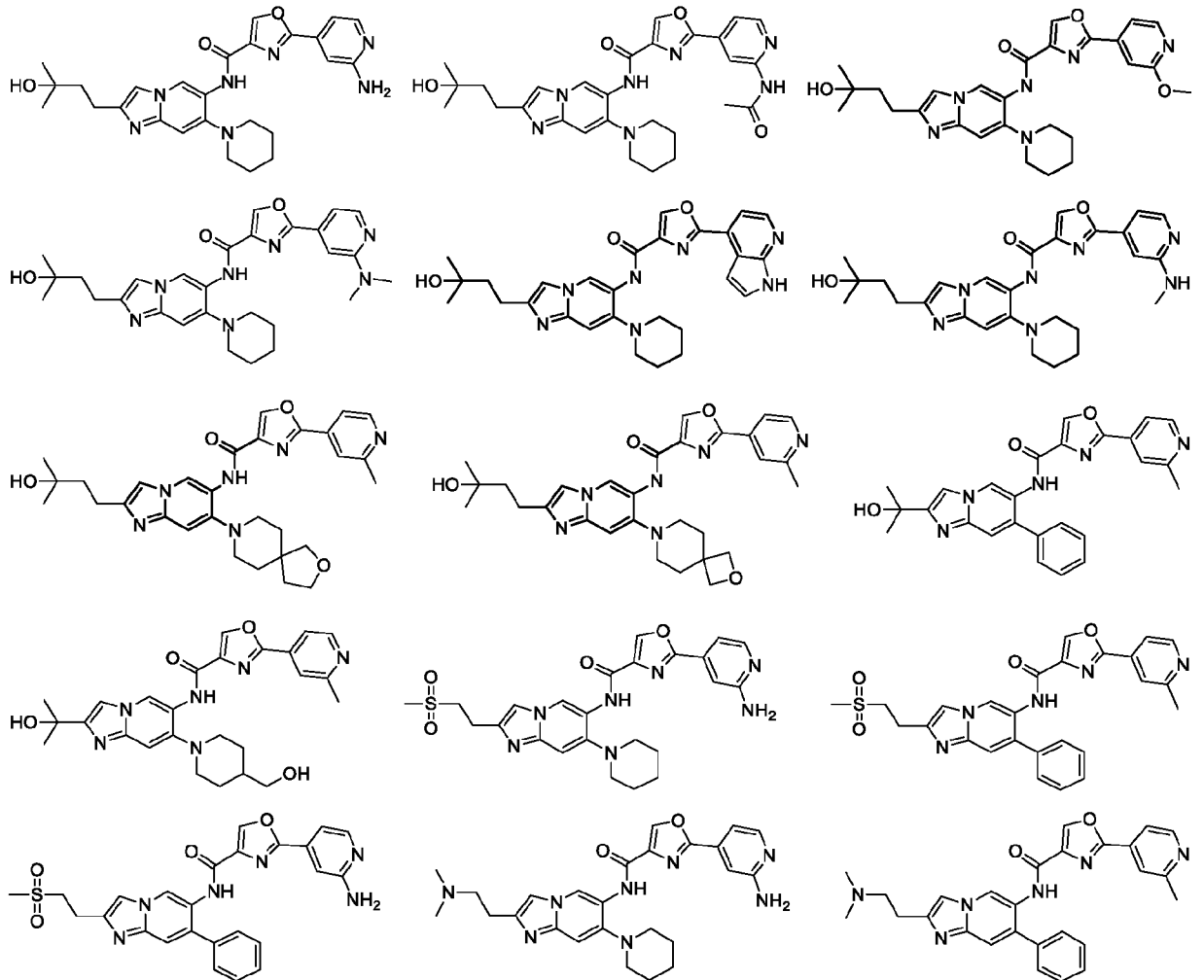
T₇ 选自 CH 和 N；

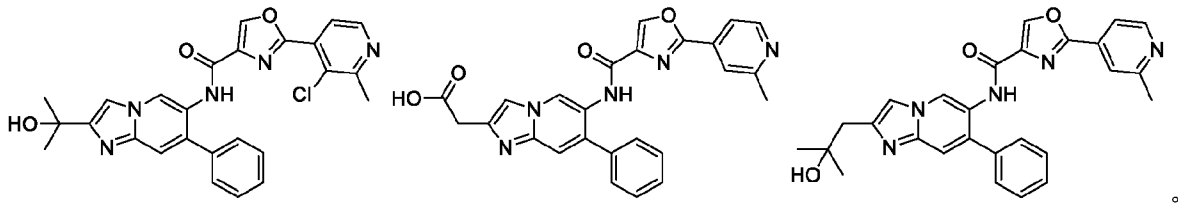
且 T₆ 和 T₇ 不同时为 N；



p 为 0 或 1。

12. 下式所示化合物或其药学上可接受的盐，





13. 根据权利要求 1~12 任意一项所述的化合物或其药学上可接受的盐在制备治疗与血液瘤相关的药物中的应用。

14. 根据权利要求 13 所述的应用，其中所述血液瘤为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤。

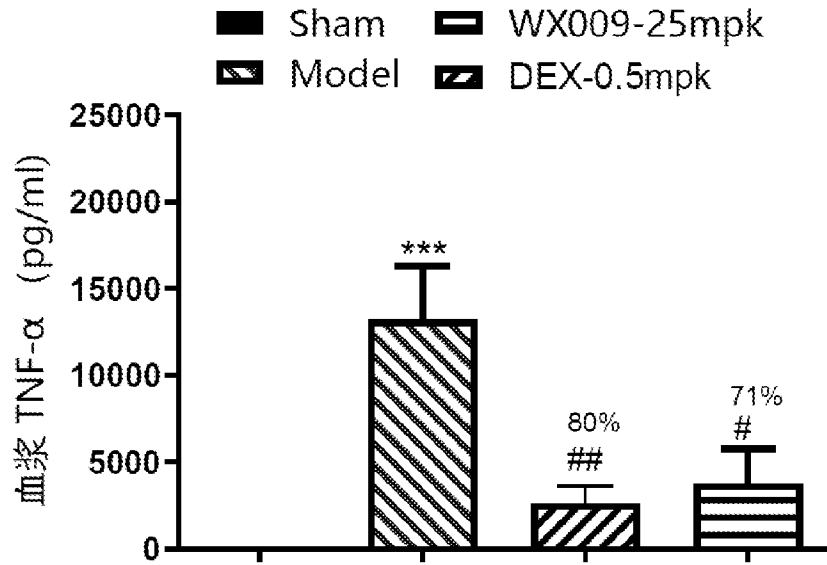


图 1

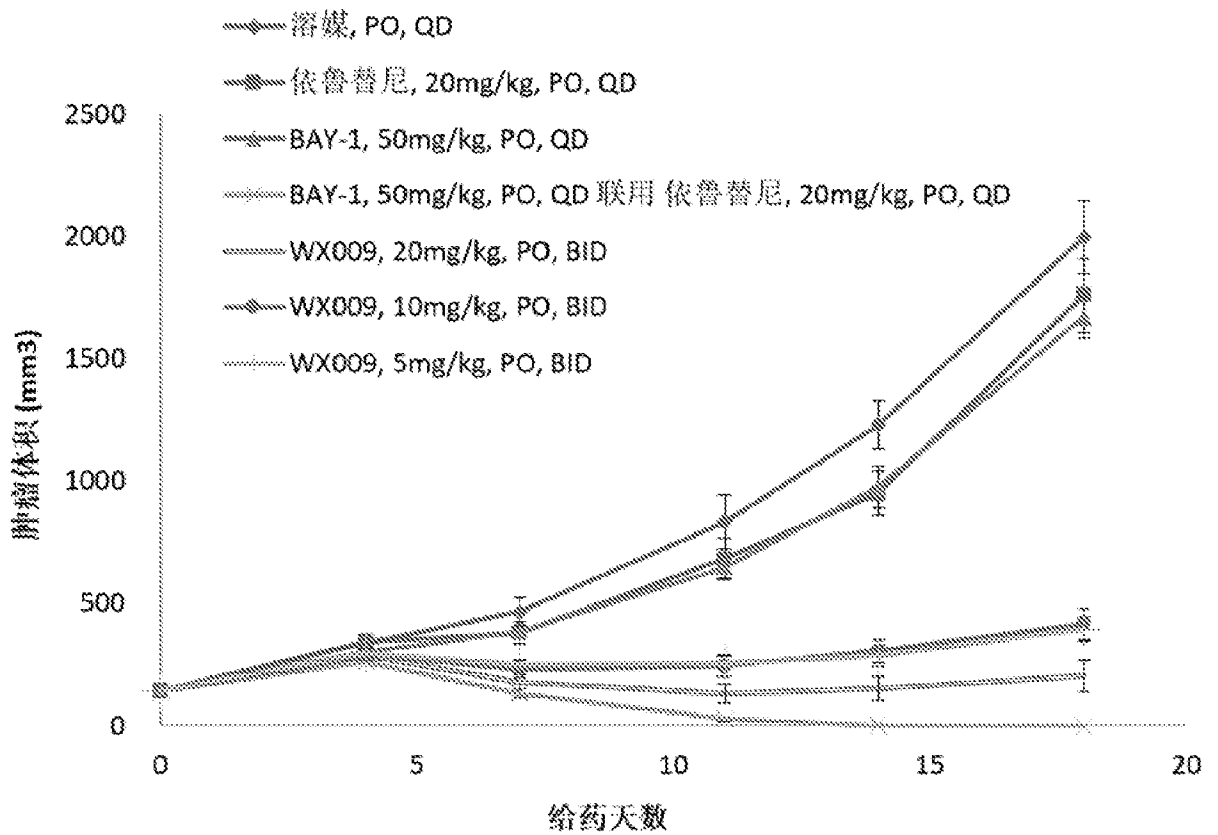


图 2

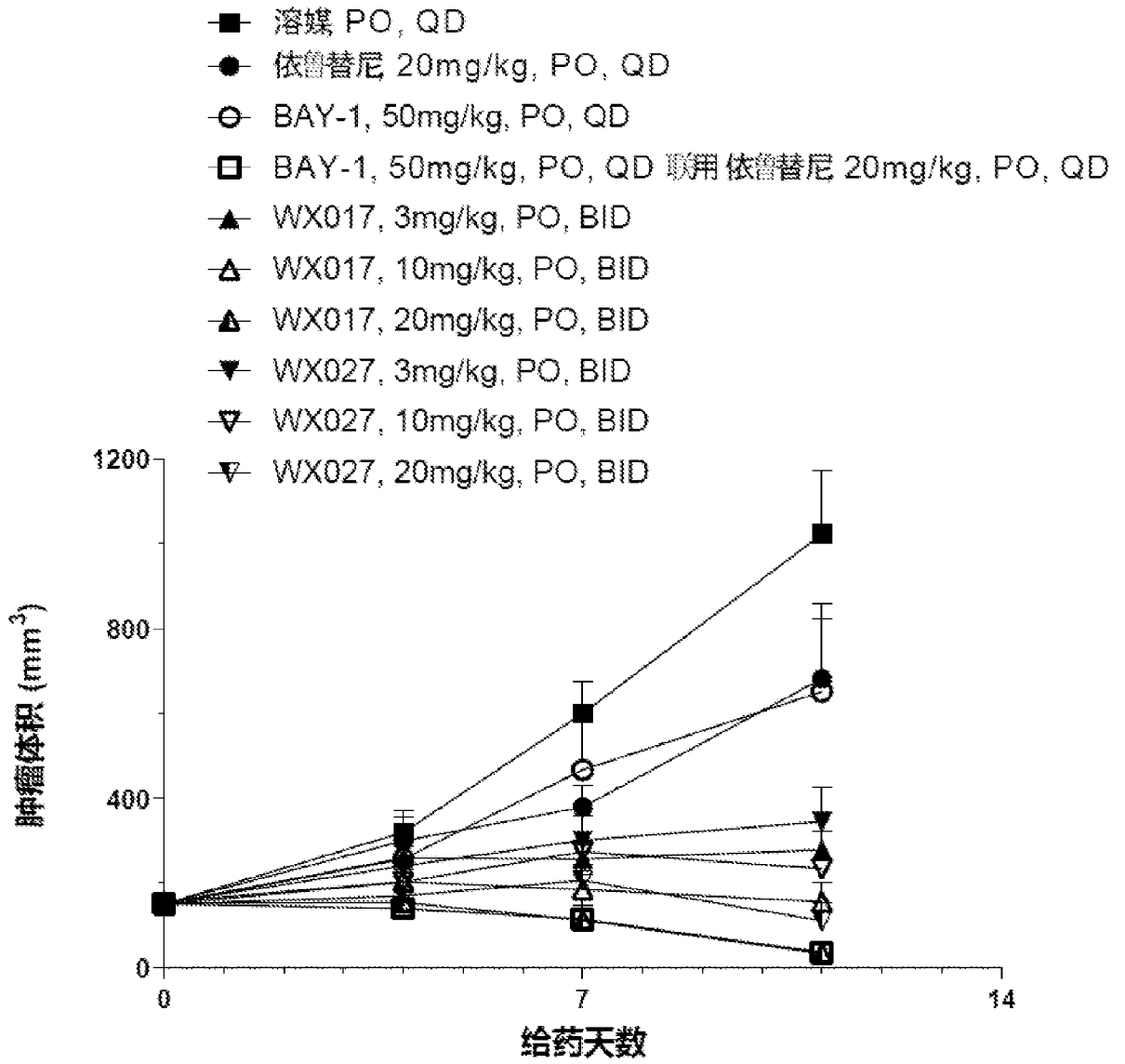


图 3

注：PO 代表口服，QD 代表一天一次，BID 代表一天两次。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139649

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(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)

WPABSC; CNTXT; WPABS; ENTXT; CJFD; DWPI; ENTXTC; VEN; STN(REGISTRY, CAPLUS); IRAK4, BTK, 白细胞介素受体相关激酶4, 肿瘤, 淋巴瘤, 酰胺, 噁唑, oxazole, amide, 咪唑并吡啶, 咪唑并嘧啶, 咪唑并哒嗪, 吡唑并嘧啶, tumor, cancer, antitumor, anticancer, structural formula search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2021004533 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 14 January 2021 (2021-01-14) abstract, claims 1-15, embodiment 1-46, test examples 1-7	1-14
A	WO 202150626 A1 (BIOGEN MA INC.) 23 July 2020 (2020-07-23) abstract, claims 1-41, embodiments 233, 540-543	1-14
A	CN 110691589 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 14 January 2020 (2020-01-14) abstract, claims 1-96, embodiments 1-3	1-14
A	CN 110785418 A (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.) 11 February 2020 (2020-02-11) abstract, claims 1-45, embodiment 9	1-14
A	CN 106458982 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 22 February 2017 (2017-02-22) abstract, claims 1-28, embodiments 1-129, table 1	1-14
A	WO 2020035020 A1 (ZHEJIANG HISUN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 February 2020 (2020-02-20) abstract, claims 1-10, description embodiments 1-4, page 13 table 1	1-14

 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

07 March 2022

Date of mailing of the international search report

15 March 2022

Name and mailing address of the ISA/CN

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

Authorized officer

Facsimile No. (86-10)62019451

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/139649

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 106456609 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LTD.) 22 February 2017 (2017-02-22) abstract, claims 1-26, embodiments 1-46, table 1	1-14
A	WO 2019089580 A1 (CURIS, INC.) 09 May 2019 (2019-05-09) abstract, claims 1-116	1-14
A	CN 108024971 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 11 May 2018 (2018-05-11) abstract, claims 1-27, embodiments 1-18, table 1	1-14
A	CN 106456619 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 22 February 2017 (2017-02-22) abstract, claims 1-23, embodiments 1-135, table 1	1-14
A	CN 108026065 A (AURIGENE DISCOVERY TECHNOLOGIES LIMITED) 11 May 2018 (2018-05-11) abstract, claims 1-36, embodiments 1-39, table 1	1-14
A	GUMMADI, Venkateshwar Rao et al. "Discovery of CA-4948, an Orally Bioavailable IRAK4 Inhibitor for Treatment of Hematologic Malignancies." <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 11, No. 12, 14 October 2020 (2020-10-14), ISSN: 2374-2381, pp. 2374-2381	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021004533	A1	14 January 2021	None			
WO	2020150626	A1	23 July 2020	EP	3911652	A1	24 November 2021
CN	110691589	A	14 January 2020	WO	2018178947	A2	04 October 2018
				BR	112019018991	A2	14 April 2020
				KR	20190130023	A	20 November 2019
				JP	2020512343	A	23 April 2020
				CA	3056893	A1	04 October 2018
				MX	2019011158	A	17 October 2019
				EA	201992322	A2	31 July 2020
				EA	201992322	A3	30 September 2020
				IL	269536	D0	28 November 2019
				PH	12019502138	A1	29 June 2020
				US	2021290628	A1	23 September 2021
				EP	3600270	A2	05 February 2020
				EP	3600270	A4	26 August 2020
				AU	2018242623	A1	17 October 2019
				SG	11201908171 T	A	30 October 2019
CN	110785418	A	11 February 2020	EP	3642201	A1	29 April 2020
				WO	2018234342	A1	27 December 2018
				US	2020115383	A1	16 April 2020
				US	10899772	B2	26 January 2021
				JP	2020524663	A	20 August 2020
CN	106458982	A	22 February 2017	KR	20160115933	A	06 October 2016
				EA	201691401	A1	30 November 2016
				SG	11201605408 R	A	28 July 2016
				PH	12016501338	A1	15 August 2016
				WO	2015104662	A1	16 July 2015
				CU	20160109	A7	02 February 2017
				CA	2935880	A1	16 July 2015
				JP	2017505337	A	16 February 2017
				AU	2015205348	A1	28 July 2016
				MX	2016009011	A	23 January 2017
				IL	246555	D0	31 August 2016
				HK	1231480	A1	22 December 2017
				EP	3092226	A1	16 November 2016
				EP	3092226	B1	13 March 2019
				US	2016326151	A1	10 November 2016
				US	10160753	B2	25 December 2018
WO	2020035020	A1	20 February 2020	CN	110835338	A	25 February 2020
CN	106456609	A	22 February 2017	CU	20160188	A7	05 June 2017
				WO	2015193846	A1	23 December 2015
				CA	2952188	A1	23 December 2015
				US	2017152263	A1	01 June 2017
				HK	1231411	A1	22 December 2017
				PH	12016502382	A1	20 February 2017
				IL	249345	D0	28 February 2017
				MX	2016017147	A	07 June 2017
				SG	11201610009 X	A	27 January 2017
				JP	2017518348	A	06 July 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139649

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				AU	2015275730	A1	15 December 2016
				EP	3157521	A1	26 April 2017
				EP	3157521	A4	14 February 2018
				BR	112016029853	A2	22 August 2017
				KR	20170016500	A	13 February 2017
				EA	201692418	A1	28 April 2017
WO	2019089580	A1	09 May 2019	IL	274248	D0	30 June 2020
				PH	12020550457	A1	22 March 2021
				CA	3079628	A1	09 May 2019
				US	2020345704	A1	05 November 2020
				KR	20200080254	A	06 July 2020
				EP	3704108	A1	09 September 2020
				EP	3704108	A4	25 August 2021
				JP	2021501145	A	14 January 2021
				US	2019134010	A1	09 May 2019
				US	10758518	B2	01 September 2020
				EA	202090497	A1	23 November 2020
				SG	11202002386 W	A	29 April 2020
				CN	111225911	A	02 June 2020
				AU	2018359248	A1	26 March 2020
				BR	112020008214	A2	27 October 2020
CN	108024971	A	11 May 2018	AU	2016293446	A1	15 February 2018
				BR	112018000635	A2	18 September 2018
				EA	201890308	A1	31 August 2018
				CA	2992408	A1	19 January 2017
				JP	2018524365	A	30 August 2018
				HK	1249435	A1	02 November 2018
				PH	12018500041	A1	09 July 2018
				WO	2017009806	A1	19 January 2017
				MX	2018000396	A	02 May 2018
				US	2018208605	A1	26 July 2018
				EP	3322409	A1	23 May 2018
				EP	3322409	A4	24 July 2019
				IL	256581	D0	28 February 2018
				KR	20180026537	A	12 March 2018
CN	106456619	A	22 February 2017	EP	3094329	A1	23 November 2016
				EP	3094329	A4	31 May 2017
				EP	3094329	B1	26 September 2018
				JP	2020164546	A	08 October 2020
				JP	6977111	B2	08 December 2021
				PL	3466955	T3	28 June 2021
				DK	3466955	T3	01 February 2021
				AU	2019283795	A1	16 January 2020
				AU	2019283795	B2	01 April 2021
				JP	2017502088	A	19 January 2017
				JP	6479850	B2	06 March 2019
				SG	11201605486 W	A	30 August 2016
				EP	3466955	A1	10 April 2019
				EP	3466955	B1	16 December 2020
				HK	1231410	A1	22 December 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/139649

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		PL 3094329 T3	29 March 2019
		HU E041926 T2	28 June 2019
		DK 3094329 T3	19 November 2018
		CA 2935887 A1	16 July 2015
		PH 12020500529 A1	26 July 2021
		HU E052252 T2	28 April 2021
		EA 201691428 A1	30 December 2016
		EA 031913 B1	29 March 2019
		AU 2015205374 A1	28 July 2016
		AU 2015205374 B2	23 August 2018
		CU 20160111 A7	03 March 2017
		CU 24389 B1	04 April 2019
		PT 3094329 T	26 November 2018
		IL 246575 D0	31 August 2016
		IL 246575 A	31 December 2019
		US 2018370988 A1	27 December 2018
		US 10640517 B2	05 May 2020
		CN 111362966 A	03 July 2020
		RS 58024 B1	28 February 2019
		LT 3466955 T	25 February 2021
		HR P20210094 T1	05 March 2021
		PT 3466955 T	29 January 2021
		RS 61448 B1	31 March 2021
		US 2018022758 A1	25 January 2018
		US 10047104 B2	14 August 2018
		EA 201891917 A1	28 February 2019
		EA 038748 B1	14 October 2021
		IL 284952 D0	31 August 2021
		PH 12016501344 A1	15 August 2016
		AU 2021203761 A1	08 July 2021
		CN 112106241 A	18 December 2020
		US 2020190112 A1	18 June 2020
		US 10995100 B2	04 May 2021
		CY 1121433 T1	29 May 2020
<hr/>			
CN	108026065 A	11 May 2018	IL 256584 D0 28 February 2018
			US 2018201609 A1 19 July 2018
			PH 12018500040 A1 09 July 2018
			HK 1249509 A1 02 November 2018
			CU 20180006 A7 05 June 2018
			BR 112018000624 A2 18 September 2018
			WO 2017009798 A1 19 January 2017
			MX 2018000512 A 13 April 2018
			JP 2018524372 A 30 August 2018
			CA 2992406 A1 19 January 2017
			AU 2016293441 A1 01 February 2018
			EP 3322698 A1 23 May 2018
			EP 3322698 A4 09 January 2019
			KR 20180025896 A 09 March 2018
			EA 201890307 A1 31 October 2018
<hr/>			

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/139649

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61K 31/5025(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 35/00(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. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>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>WPABSC;CNTXT;WPABS;ENTXT;CJFD;DWPI;ENTXTC;VEN;STN(REGISTRY, CAPLUS):IRAK4, BTK, 白细胞介素受体相关激酶4, 肿瘤, 淋巴瘤, 酰胺, 噁唑, oxazole, amide, 咪唑并吡啶, 咪唑并嘧啶, 咪唑并哒嗪, 吡唑并嘧啶, tumor, cancer, antitumor, anticancer, 结构式检索</p>																										
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021004533 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年1月14日 (2021 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-15, 实施例1-46, 试验例1-7</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020150626 A1 (BIOGEN MA INC.) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 摘要, 权利要求1-41, 实施例233、540-543</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110691589 A (奥列基因发现技术有限公司) 2020年1月14日 (2020 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-96, 实施例1-3</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 110785418 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2020年2月11日 (2020 - 02 - 11) 摘要, 权利要求1-45, 实施例9</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106458982 A (奥列基因发现技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-28, 实施例1-129, 表1</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>WO 2020035020 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2020年2月20日 (2020 - 02 - 20) 摘要, 权利要求1-10, 说明书实施例1-4, 第13页表1</td> <td>1-14</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 106456609 A (奥瑞基尼探索技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-26, 实施例1-46, 表1</td> <td>1-14</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	PX	WO 2021004533 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年1月14日 (2021 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-15, 实施例1-46, 试验例1-7	1-14	A	WO 2020150626 A1 (BIOGEN MA INC.) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 摘要, 权利要求1-41, 实施例233、540-543	1-14	A	CN 110691589 A (奥列基因发现技术有限公司) 2020年1月14日 (2020 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-96, 实施例1-3	1-14	A	CN 110785418 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2020年2月11日 (2020 - 02 - 11) 摘要, 权利要求1-45, 实施例9	1-14	A	CN 106458982 A (奥列基因发现技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-28, 实施例1-129, 表1	1-14	A	WO 2020035020 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2020年2月20日 (2020 - 02 - 20) 摘要, 权利要求1-10, 说明书实施例1-4, 第13页表1	1-14	A	CN 106456609 A (奥瑞基尼探索技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-26, 实施例1-46, 表1	1-14
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求																								
PX	WO 2021004533 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年1月14日 (2021 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-15, 实施例1-46, 试验例1-7	1-14																								
A	WO 2020150626 A1 (BIOGEN MA INC.) 2020年7月23日 (2020 - 07 - 23) 摘要, 权利要求1-41, 实施例233、540-543	1-14																								
A	CN 110691589 A (奥列基因发现技术有限公司) 2020年1月14日 (2020 - 01 - 14) 摘要, 权利要求1-96, 实施例1-3	1-14																								
A	CN 110785418 A (豪夫迈 罗氏有限公司) 2020年2月11日 (2020 - 02 - 11) 摘要, 权利要求1-45, 实施例9	1-14																								
A	CN 106458982 A (奥列基因发现技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-28, 实施例1-129, 表1	1-14																								
A	WO 2020035020 A1 (浙江海正药业股份有限公司) 2020年2月20日 (2020 - 02 - 20) 摘要, 权利要求1-10, 说明书实施例1-4, 第13页表1	1-14																								
A	CN 106456609 A (奥瑞基尼探索技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-26, 实施例1-46, 表1	1-14																								
<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:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p>																										
<p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2022年3月7日</p>		<p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2022年3月15日</p>																								
<p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p>		<p>授权官员</p> <p>王莉敏</p> <p>电话号码 86-(10)-53960198</p>																								

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
A	WO 2019089580 A1 (CURIS, INC.) 2019年5月9日 (2019 - 05 - 09) 摘要, 权利要求1-116	1-14
A	CN 108024971 A (奥列基因发现技术有限公司) 2018年5月11日 (2018 - 05 - 11) 摘要, 权利要求1-27, 实施例1-18, 表1	1-14
A	CN 106456619 A (奥列基因发现技术有限公司) 2017年2月22日 (2017 - 02 - 22) 摘要, 权利要求1-23, 实施例1-135, 表1	1-14
A	CN 108026065 A (奥列基因发现技术有限公司) 2018年5月11日 (2018 - 05 - 11) 摘要, 权利要求1-36, 实施例1-39, 表1	1-14
A	GUMMADI, Venkateshwar Rao 等. "Discovery of CA-4948, an Orally Bioavailable IRAK4 Inhibitor for Treatment of Hematologic Malignancies." ACS Medicinal Chemistry Letters, 第11卷, 第12期, 2020年10月14日 (2020 - 10 - 14), ISSN: 2374-2381, 第2374-2381页	1-14

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139649

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	2021004533	A1	2021年1月14日	无			
WO	2020150626	A1	2020年7月23日	EP	3911652	A1	2021年11月24日
CN	110691589	A	2020年1月14日	WO	2018178947	A2	2018年10月4日
				BR	112019018991	A2	2020年4月14日
				KR	20190130023	A	2019年11月20日
				JP	2020512343	A	2020年4月23日
				CA	3056893	A1	2018年10月4日
				MX	2019011158	A	2019年10月17日
				EA	201992322	A2	2020年7月31日
				EA	201992322	A3	2020年9月30日
				IL	269536	D0	2019年11月28日
				PH	12019502138	A1	2020年6月29日
				US	2021290628	A1	2021年9月23日
				EP	3600270	A2	2020年2月5日
				EP	3600270	A4	2020年8月26日
				AU	2018242623	A1	2019年10月17日
				SG	11201908171T	A	2019年10月30日
CN	110785418	A	2020年2月11日	EP	3642201	A1	2020年4月29日
				WO	2018234342	A1	2018年12月27日
				US	2020115383	A1	2020年4月16日
				US	10899772	B2	2021年1月26日
				JP	2020524663	A	2020年8月20日
CN	106458982	A	2017年2月22日	KR	20160115933	A	2016年10月6日
				EA	201691401	A1	2016年11月30日
				SG	11201605408R	A	2016年7月28日
				PH	12016501338	A1	2016年8月15日
				WO	2015104662	A1	2015年7月16日
				CU	20160109	A7	2017年2月2日
				CA	2935880	A1	2015年7月16日
				JP	2017505337	A	2017年2月16日
				AU	2015205348	A1	2016年7月28日
				MX	2016009011	A	2017年1月23日
				IL	246555	D0	2016年8月31日
				HK	1231480	A1	2017年12月22日
				EP	3092226	A1	2016年11月16日
				EP	3092226	B1	2019年3月13日
				US	2016326151	A1	2016年11月10日
				US	10160753	B2	2018年12月25日
WO	2020035020	A1	2020年2月20日	CN	110835338	A	2020年2月25日
CN	106456609	A	2017年2月22日	CU	20160188	A7	2017年6月5日
				WO	2015193846	A1	2015年12月23日
				CA	2952188	A1	2015年12月23日
				US	2017152263	A1	2017年6月1日
				HK	1231411	A1	2017年12月22日
				PH	12016502382	A1	2017年2月20日
				IL	249345	D0	2017年2月28日
				MX	2016017147	A	2017年6月7日
				SG	11201610009X	A	2017年1月27日
				JP	2017518348	A	2017年7月6日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139649

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 2015275730 A1	2016年12月15日
		EP 3157521 A1	2017年4月26日
		EP 3157521 A4	2018年2月14日
		BR 112016029853 A2	2017年8月22日
		KR 20170016500 A	2017年2月13日
		EA 201692418 A1	2017年4月28日
WO 2019089580 A1	2019年5月9日	IL 274248 D0	2020年6月30日
		PH 12020550457 A1	2021年3月22日
		CA 3079628 A1	2019年5月9日
		US 2020345704 A1	2020年11月5日
		KR 20200080254 A	2020年7月6日
		EP 3704108 A1	2020年9月9日
		EP 3704108 A4	2021年8月25日
		JP 2021501145 A	2021年1月14日
		US 2019134010 A1	2019年5月9日
		US 10758518 B2	2020年9月1日
		EA 202090497 A1	2020年11月23日
		SG 11202002386W A	2020年4月29日
		CN 111225911 A	2020年6月2日
		AU 2018359248 A1	2020年3月26日
		BR 112020008214 A2	2020年10月27日
CN 108024971 A	2018年5月11日	AU 2016293446 A1	2018年2月15日
		BR 112018000635 A2	2018年9月18日
		EA 201890308 A1	2018年8月31日
		CA 2992408 A1	2017年1月19日
		JP 2018524365 A	2018年8月30日
		HK 1249435 A1	2018年11月2日
		PH 12018500041 A1	2018年7月9日
		WO 2017009806 A1	2017年1月19日
		MX 2018000396 A	2018年5月2日
		US 2018208605 A1	2018年7月26日
		EP 3322409 A1	2018年5月23日
		EP 3322409 A4	2019年7月24日
		IL 256581 D0	2018年2月28日
		KR 20180026537 A	2018年3月12日
CN 106456619 A	2017年2月22日	EP 3094329 A1	2016年11月23日
		EP 3094329 A4	2017年5月31日
		EP 3094329 B1	2018年9月26日
		JP 2020164546 A	2020年10月8日
		JP 6977111 B2	2021年12月8日
		PL 3466955 T3	2021年6月28日
		DK 3466955 T3	2021年2月1日
		AU 2019283795 A1	2020年1月16日
		AU 2019283795 B2	2021年4月1日
		JP 2017502088 A	2017年1月19日
		JP 6479850 B2	2019年3月6日
		SG 11201605486W A	2016年8月30日
		EP 3466955 A1	2019年4月10日
		EP 3466955 B1	2020年12月16日
		HK 1231410 A1	2017年12月22日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/139649

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)	
		PL 3094329 T3	2019年3月29日	
		HU E041926 T2	2019年6月28日	
		DK 3094329 T3	2018年11月19日	
		CA 2935887 A1	2015年7月16日	
		PH 12020500529 A1	2021年7月26日	
		HU E052252 T2	2021年4月28日	
		EA 201691428 A1	2016年12月30日	
		EA 031913 B1	2019年3月29日	
		AU 2015205374 A1	2016年7月28日	
		AU 2015205374 B2	2018年8月23日	
		CU 20160111 A7	2017年3月3日	
		CU 24389 B1	2019年4月4日	
		PT 3094329 T	2018年11月26日	
		IL 246575 D0	2016年8月31日	
		IL 246575 A	2019年12月31日	
		US 2018370988 A1	2018年12月27日	
		US 10640517 B2	2020年5月5日	
		CN 111362966 A	2020年7月3日	
		RS 58024 B1	2019年2月28日	
		LT 3466955 T	2021年2月25日	
		HR P20210094 T1	2021年3月5日	
		PT 3466955 T	2021年1月29日	
		RS 61448 B1	2021年3月31日	
		US 2018022758 A1	2018年1月25日	
		US 10047104 B2	2018年8月14日	
		EA 201891917 A1	2019年2月28日	
		EA 038748 B1	2021年10月14日	
		IL 284952 D0	2021年8月31日	
		PH 12016501344 A1	2016年8月15日	
		AU 2021203761 A1	2021年7月8日	
		CN 112106241 A	2020年12月18日	
		US 2020190112 A1	2020年6月18日	
		US 10995100 B2	2021年5月4日	
		CY 1121433 T1	2020年5月29日	
<hr/>				
CN	108026065 A	2018年5月11日	IL 256584 D0	2018年2月28日
			US 2018201609 A1	2018年7月19日
			PH 12018500040 A1	2018年7月9日
			HK 1249509 A1	2018年11月2日
			CU 20180006 A7	2018年6月5日
			BR 112018000624 A2	2018年9月18日
			WO 2017009798 A1	2017年1月19日
			MX 2018000512 A	2018年4月13日
			JP 2018524372 A	2018年8月30日
			CA 2992406 A1	2017年1月19日
			AU 2016293441 A1	2018年2月1日
			EP 3322698 A1	2018年5月23日
			EP 3322698 A4	2019年1月9日
			KR 20180025896 A	2018年3月9日
			EA 201890307 A1	2018年10月31日
<hr/>				