说明书

发明名称: IRAK4降解剂及其应用

[0001] 本申请要求申请日为2023年3月3日的中国专利申请2023102043068、申请日为2023年5月11日的中国专利申请2023105328859、申请日为2023年6月15日的中国专利申请2023107154349、申请日为2023年8月9日的中国专利申请2023110041666和申请日为2024年2月22日的中国专利申请2024101967699的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

[0002] 本公开属于医药领域，具体涉及一种结合白介素-1受体相关的激酶4(IRAK4)的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其药物组合物、制备方法以及医药用途。

背景技术

[0003] 水解靶向蛋白质的嵌合体(Proteolysis-targeting Chimaeras，简称PROTACs)技术是近几年新兴的新药研发技术，与传统小分子的抑制蛋白质作用的原理不同，PROTACs的作用原理是将这些蛋白送入蛋白酶体进行完全降解，打破了传统药物的定义。其相对传统抑制剂小分子药物，具有多种优势，如使靶点从“不可成药性”变成“可成药性”、不依赖“占位驱动”、解决耐药性问题等。

[0004] PROTAC是双功能联合体分子，包括三部分：一头是靶向目标蛋白的配体结构(TBM,可识别靶蛋白的小分子抑制剂或常见官能团)；另一头是可以招募蛋白降解体系，比如E3连接酶的配体结构；中间是一个连接这两个配体的连接器(linker)。PROTAC分子通过与目的蛋白(TBM)结合后将目的蛋白与E3连接酶进行拉拢，使得E3可以泛素化标记目的蛋白(通过E3连接酶连接的E2酶将TBM带到足够接近的邻位进行多聚泛素化)，被泛素化的目的蛋白可以通过蛋白酶体途径降解掉。对于E3连接酶，人体有超过600种，而迄今为止只有大约10种已被开发用于蛋白降解剂(CRBN、VHL、IAP、MDM2、DCAF15、DCAF16和RNF114

等)，应用最为广泛的CRBN和VHL，这两种E3连接酶的作用域最高，能够灵活高效地降解广泛的靶蛋白，相对广泛的表达实现高水平的系统性降解。

[0005] 白细胞介素-1受体相关激酶4(interleukin-1receptor-associated kinase 4,IRAK-4)是细胞内丝氨酸-苏氨酸激酶IRAK家族的成员之一，介导Toll样受体(TLR)和IL-1受体(IL-1R)激活介导的炎症信号通路，在固有免疫的信号通路中发挥着承上启下的作用。IRAK4可以通过被MyD88招募形成Myddosome被激活，从而激活下游IRAK1/2，导致其随后过度磷酸化、从复合物中解离并与TRAF6结合。激活的TRAF6复合物引发下游信号通路产生促炎症因子(NF-κB，CREB，AP-1，IRF等)。IRAK4的抑制可能会在炎症性疾病的发病和进展中发挥着重要作用。目前，针对IRAK4的抑制剂尚未获批。因此，利用PROTAC技术敲除IRAK4可能是治疗IRAK4相关疾病的另一种策略。

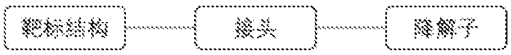
[0006] Kymera研发的KT-474是一种有效的、高选择性的、口服生物可利用的IRAK4降解剂，主要通过发挥异双功能分子作用靶向IRAK4——与IRAK4结合，募集E3泛素连接酶给IRAK4贴“标签”，从而利用蛋白酶体降解系统降解IRAK4。KT-474主要用于治疗IL-1R/TLR驱动疾病，包括特应性皮炎(HS)和化脓性汗腺炎(AD)，以及类风湿性关节炎(RA)和其他炎症性疾病。在临床前研究中，KT-474具有强大的抗炎活性。I期临床试验的健康患者的结果表明，单剂量的KT-474剂量依赖性地降低了IRAK4和各种促炎细胞因子的水平，具有良好的安全性和耐受性。

[0007] 尽管目前已有在研IRAK4降解剂用于治疗炎性疾病，但距离产品上市仍具有较大的不确定性，临床上仍旧缺乏结构多样性、治疗差异化、安全性好的药物，因此持续开发新型IRAK4降解剂，以增加临床样品种类、增加患者可及性仍具有重要的临床意义。

[0008] 发明内容

[0009] 本公开提供一种靶向IRAK4的双功能化合物(即靶向IRAK4的protac分子)，其能够有效将IRAK4募集到E3泛素连接酶以进行降解。

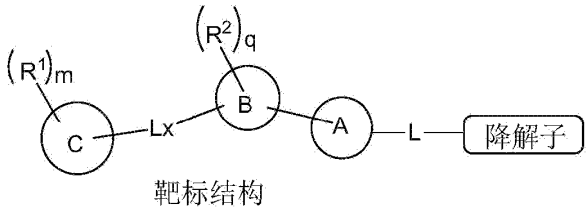
[0010] 本公开所述的靶向IRAK4的双功能化合物，即IRAK4降解剂，其为包含靶标结构、接头与降解子的三联体化合物，如式(X)所示，



(X)

[0011] 其中，靶标结构可以特异性结合靶蛋白，如IRAK蛋白，在三联体化合物中通过共价键与接头相连接；接头为靶标结构与降解子的连接基团，一端与靶标结构共价结合，另一端与降解共价结合；降解子能够结合泛素连接酶，如E3泛素连接酶，与接头共价结合。

[0012] 具体地，第一个方面，本公开提供如下通式(I)所示的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式（I）

[0013] 其中，环C为苯基、5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基；

[0014] R^1选自-CN、$-NR^{1a}R^{1b}$、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、3-6元环烷基、3-6元杂环基、7-9元桥杂环基、6-10元稠杂环基、3-6元环烷基-NH-、苯基、5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基、杂芳基、稠杂芳基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、$-NR^{1a}R^{1b}$、-CN、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基；

[0015] R^{1a}、R^{1b}分别独立地选自H、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、3-6元环烷基、3-6元环烷基-C_{1-6}烷基-、3-6元杂环基、3-6元杂环基-C_{1-6}烷基-；

[0016] m选自0、1、2、3、4；

[0017] 环B选自5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基；

[0018] R^2选自H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基；

[0019] q选自0、1、2、3、4；

[0020] Lx为−C(O)−NR^{La}−；

[0021] R^{La}选自H、C$_{1-6}$烷基、卤代C$_{1-6}$烷基、3−6元环烷基；

[0022] 环A选自任选被一个或多个Rz取代的二价基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基，所述Rz选自卤素、−OH、−NH$_2$、C$_{1-6}$烷基、卤代C$_{1-6}$烷基、C$_{1-6}$烷氧基、卤代C$_{1-6}$烷氧基、3−6元环烷基、3−6元杂环基；

[0023] L为−(B^1)n$_1$−(B^2)n$_2$−(B^3)n$_3$−；

[0024] B^{1}为C$_{1-6}$亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、−C(R^a)(R^b)−、−N(R^c)−、−S−所替换；n$_1$选自0、1；

[0025] B^{2}选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C$_{3-6}$亚环烷基、C$_{5-8}$亚桥环烷基、4−6元亚杂环基、6−8元亚桥杂环基、亚苯基、6−8元亚杂环烯基，所述Ry选自氧代、卤素、C$_{1-6}$烷基、卤代C$_{1-6}$烷基；n$_2$选自0、1；

[0026] B^{3}选自饱和或不饱和的C$_{1-6}$亚烃基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、−C(R^a)(R^b)−、−N(R^c)−、−S−所替换；n$_3$选自0、1；

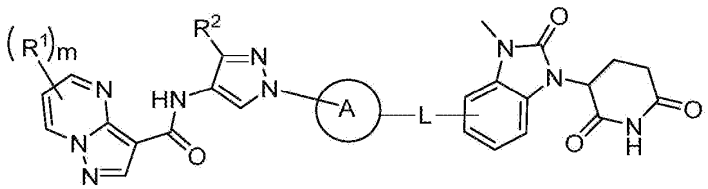
[0027] R^a、R^{b}分别独立地选自H、氘、卤素、C$_{1-6}$烷基、卤代C$_{1-6}$烷基，且R^a、R^{b}不同时为H；

[0028] 或者，同一碳原子上的R^a、R^{b}与其所连接的碳原子共同形成3−6元环烷基、3−6元杂环基；

[0029] R^{c}选自H、C$_{1-6}$烷基；

[0030] 降解子为结合E3酶的配体。

[0031] 在另一优选方案中，所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，具有如下式(IA)所示结构，



靶标结构 降解子

式（IA）

[0032] 其中，R^1选自−CN、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、5−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、−OH、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0033] m选自0、1、2、3、4；

[0034] R^2选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0035] 环A选自二价的如下基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基；

[0036] L选自$-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$；

[0037] B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换； n_1选自0、1；

[0038] B^2选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C_{3-6}亚环烷基、C_{5-8}亚桥环烷基、4−6元亚杂环基、6−8元亚桥杂环基、亚苯基、6−8元亚杂环烯基，所述Ry选自氧代、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；n_2选自0、1；

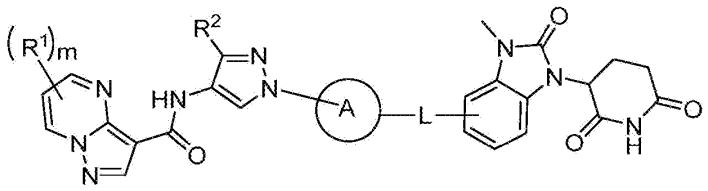
[0039] B^3选自饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链，其中其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_3选自0、1；

[0040] R^a、R^b分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基，且R^a、R^b不同时为H；

[0041] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成3−6元环烷基；

[0042] R^c选自H、C_{1-4}烷基。

[0043] 在另一优选方案中，所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



靶标结构 降解子

式（IA）

[0044] 其中，R^1选自−CN、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、5−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、−OH、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0045] m选自0、1、2、3、4；

[0046] R^2选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0047] 环A选自二价的如下基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基；

[0048] L选自$-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$；

[0049] B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_1选自0、1；

[0050] B^2选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C_{3-6}亚环烷基、C_{6-8}亚桥环烷基、4−6元亚杂环基、6−8元亚桥杂环基、亚苯基、6−8元亚杂环烯基，所述Ry选自氧代、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；n_2选自0、1；

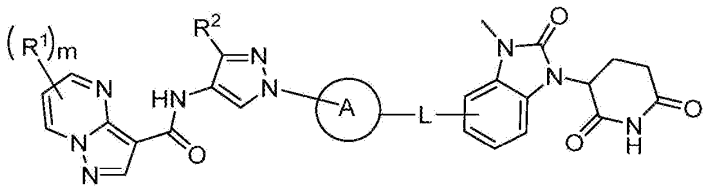
[0051] B^3选自饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链，其中其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_3选自0、1；

[0052] R^a、R^b分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基，且R^a、R^b不同时为H；

[0053] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成3−6元环烷基；

[0054] R^c选自H、C_{1-4}烷基。

[0055] 在另一优选方案中，所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



靶标结构 降解子

式（IA）

[0056] 其中，R^1选自−CN、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、5−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、−OH、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0057] m选自0、1、2、3、4；

[0058] R^2选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

[0059] 环A选自二价的如下基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基；

[0060] L选自$-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$；

[0061] B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_1选自0、1；

[0062] B^2选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C_{3-6}亚环烷基、C_{6-8}亚桥环烷基、4−6元亚杂环基、6−8元亚桥杂环基，所述Ry选自氧代、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；n_2选自0、1；

[0063] B^3选自饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链，其中其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_3选自0、1；

[0064] R^a、R^b分别独立地选自H、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基，且R^a、R^b不同时为H；

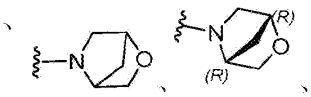
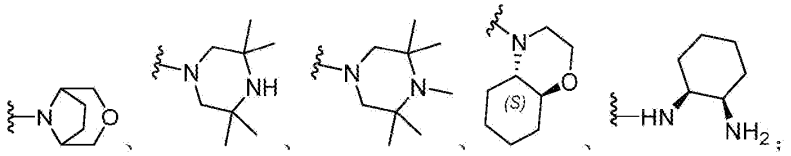
[0065] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成3−6元环烷基；

[0066] R^c选自H、C_{1-4}烷基。

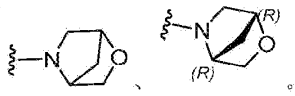
[0067] 在另一优选方案中，其中，所述杂环基、桥杂环基、稠杂环基、杂芳基、稠杂芳基、螺杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1、2、3或4个。

[0068] 在另一优选方案中，其中，R^1选自−CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−。

[0069] 在另一优选方案中，其中，R^1选自7−9元桥杂环基。

[0070] 在另一优选方案中，其中，R^1选自-F、$-CH_3$、-CN、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、  、  ；

[0071] m选自1或2。

[0072] 在另一优选方案中，其中，R^1选自  。

[0073] 在另一优选方案中，所述Rx选自$-NH_2$或C_{1-6}烷基。

[0074] 在另一优选方案中，m选自1或2，优选为1。

[0075] 在另一优选方案中，环B为5-6元杂芳基。

[0076] 在另一优选方案中，R^2为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基，优选卤代C_{1-6}烷基。

[0077] 在另一优选方案中，其中，R^2选自$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$。

[0078] 在另一优选方案中，其中，R^2选自$-CHF_2$。

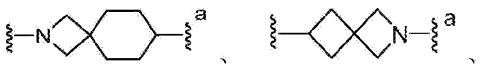
[0079] 在另一优选方案中，q为1。

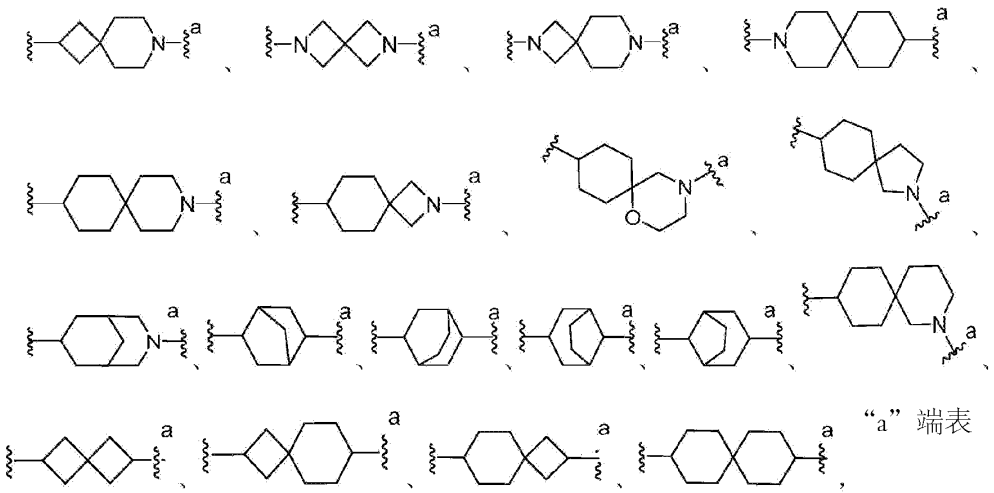
[0080] 在另一优选方案中，Lx为$-C(O)-NR^{La}-\star$，其中$\star$端与环B相连。

[0081] 在另一优选方案中，环A选自未被取代的如下二价基团：7-11元亚螺环烷基、7-11元亚螺杂环基、7-9元亚桥环烷基、7-9元亚桥杂环基。

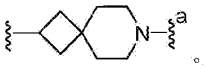
[0082] 在另一优选方案中，其中，环A为7-9元含氮亚螺杂环基。

[0083] 在另一优选方案中，其中，环A选自





“a”端表示与通式(IA)中L相连接的一端。

[0084] 在另一优选方案中，其中，环A选自  。

[0085] 在另一优选方案中，L中，$-(B^3)n_3-$端与降解子相连。

[0086] 在另一优选方案中，其中，L选自$-B^1-B^2-B^3-$，或$-B^1-B^3-$，或$-B^2-B^3-$；优选地，$-B^3-$端与降解子相连。

[0087] 在另一优选方案中，其中，L选自$-B^1-B^2-B^3-$；优选地，$-B^3-$端与降解子相连。

[0088] 在另一优选方案中，其中，L选自$-B^3-$。

[0089] 在另一优选方案中，其中，B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其1-2个亚甲基单位任选地被$-O-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$所替换；优选地，1个亚甲基单位任选地被$-C(O)-$所替换。

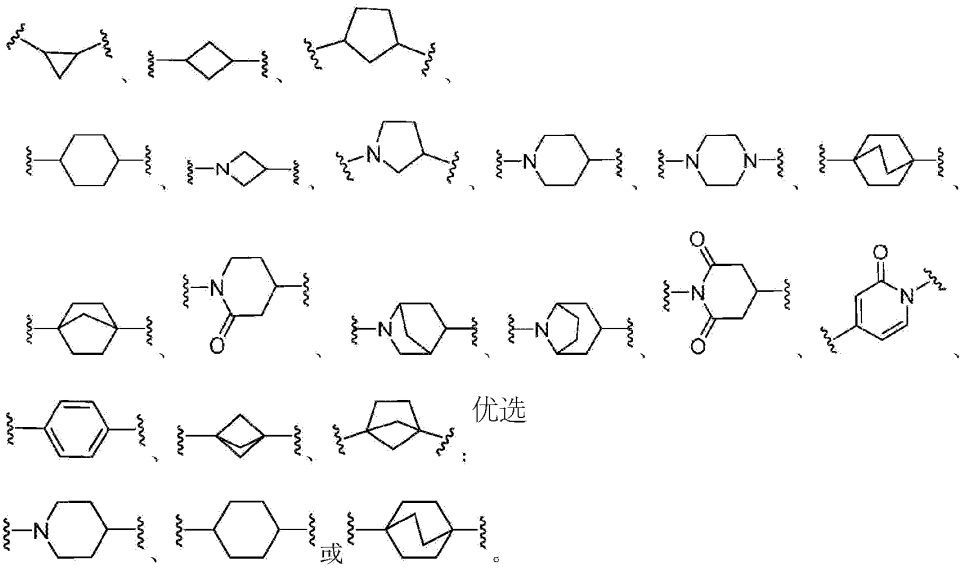
[0090] 在另一优选方案中，其中，B^3选自不饱和的C_{2-6}亚烃基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被$-O-$、$-C(O)-$、$-C(R^a)(R^b)-$所替换；所述亚烃基链通过炔基端与降解子相连；优选地，1个亚甲基单位任选地被$-O-$所替换。

[0091] 在另一优选方案中，其中，R^a、R^b分别独立地选自H、氘、$-CH_3$；且R^a、R^b不同时为H；

[0092] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基。

[0093] 在另一优选方案中，其中，R^c选自H、$-CH_3$；优选为H。

[0094] 在另一优选方案中，其中，B^2选自以下基团：

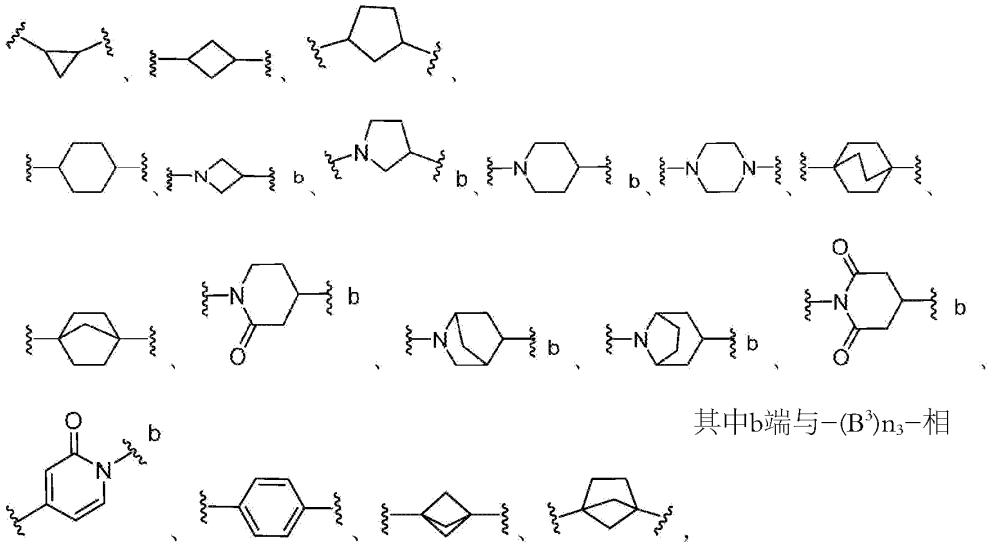


优选

或

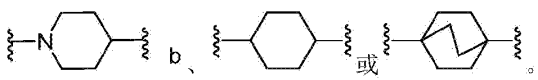
。

[0095] 在另一优选方案中，其中，B^2选自以下基团：



其中b端与$-(B^3)n_3-$相

连；优选



或

。

[0096] 在另一优选方案中，其中，B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$所替换；

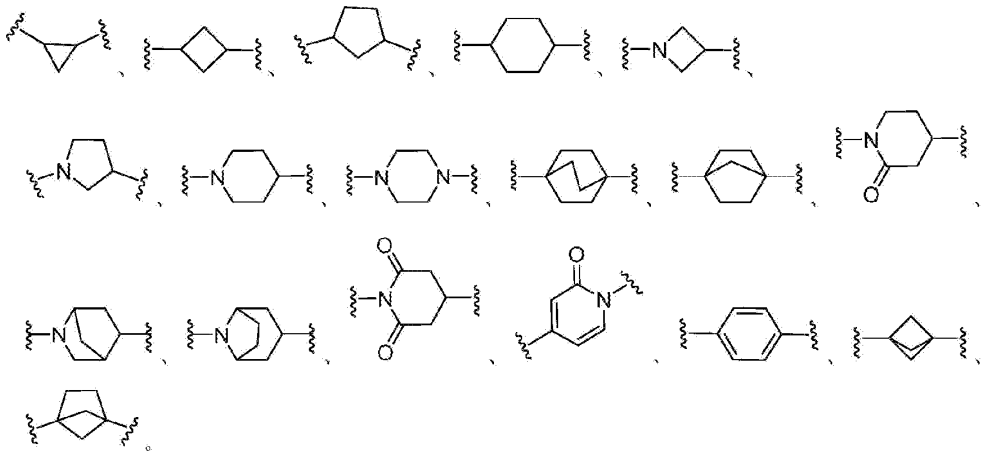
[0097] B^3选自不饱和的C_{2-6}亚烃基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$所替换；所述亚烃基链通过炔基端与降解子相连；

[0098] R^a、R^b分别独立地选自H、氘、$-CH_3$；且R^a、R^b不同时为H；

[0099] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

[0100] R^c选自H、$-CH_3$；

[0101] B^2选自以下基团：



[0102] 在另一优选方案中，其中，B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$所替换；

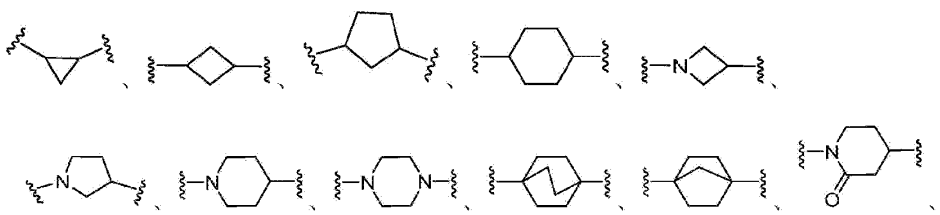
[0103] B^3选自不饱和的C_{2-6}亚烃基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$所替换；所述亚烃基链通过炔基端与降解子相连；

[0104] R^a、R^b分别独立地选自H、$-CH_3$；且R^a、R^b不同时为H；

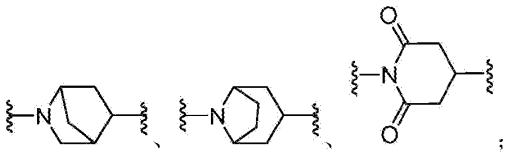
[0105] 或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

[0106] R^c选自H、$-CH_3$；

[0107] B^2选自以下基团：

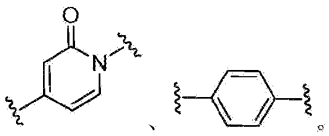


其中B^2基团的描述方式不限制其与两侧

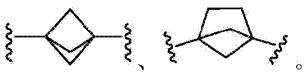


基团的连接顺序。

[0108] 在另一优选方案中，其中，B^2选自以下基团：



[0109] 在另一优选方案中，其中，B^2选自以下基团：



[0110] 在另一优选方案中，其中，R^a、R^b分别独立地选自氘。

[0111] 在另一优选方案中，其中B^3选自C_{2-6}亚炔基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

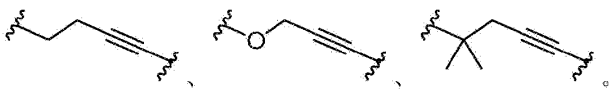
[0112] 在另一优选方案中，其中B^3选自仅末端含有一个三键的C_{2-6}亚炔基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

[0113] 在另一优选方案中，其中B^3选自仅末端含有一个三键的C_{2-4}亚炔基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连。

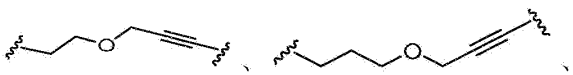
[0114] 在另一优选方案中，其中，B^1选自$-CH_2-$、$-CD_2-$、-C(O)-；

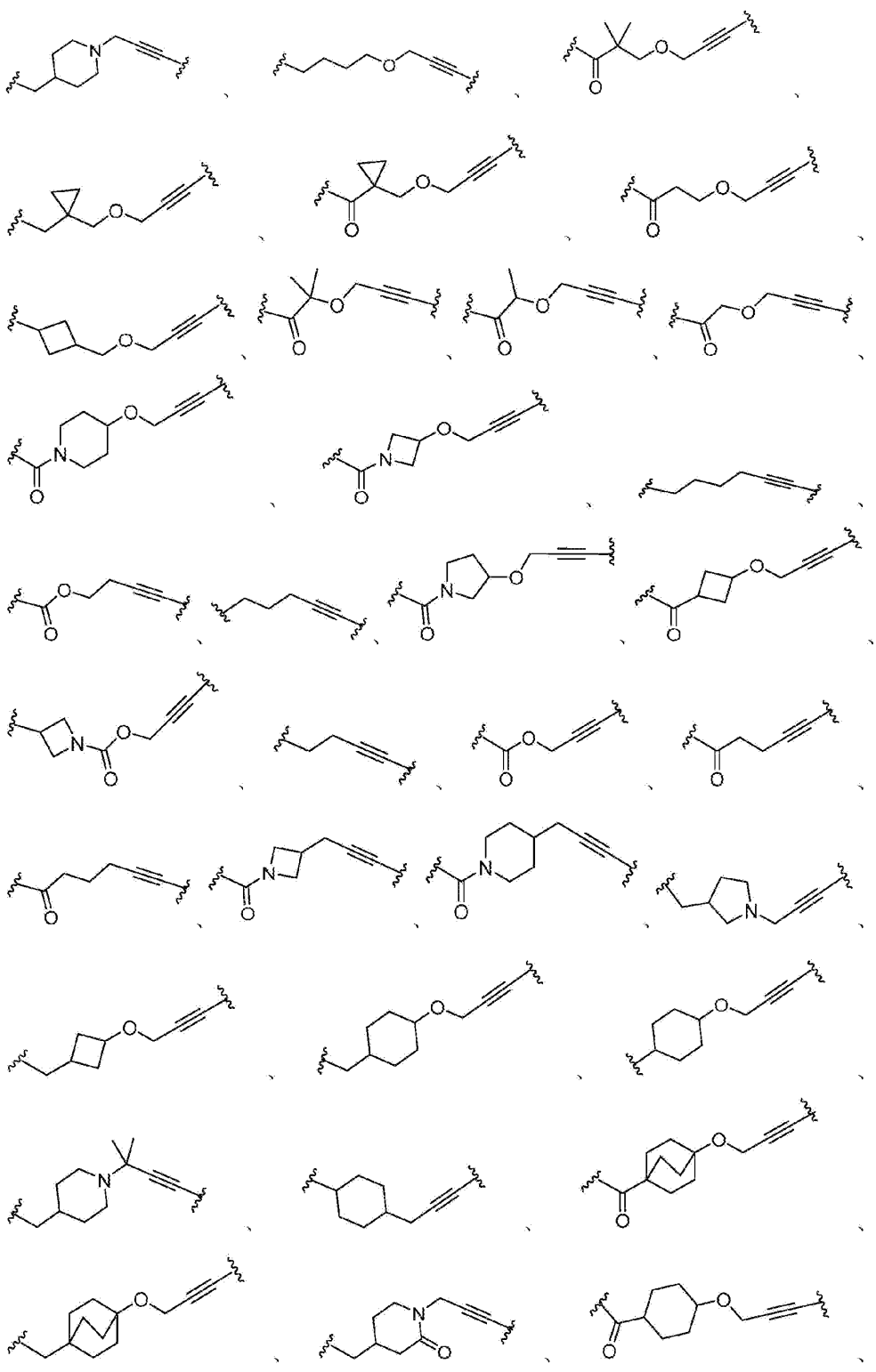
[0115] B^2选自以下二价环：C_{5-6}亚环烷基、C_{6-8}亚桥环烷基、6元亚杂环基、6-8元亚桥杂环基；

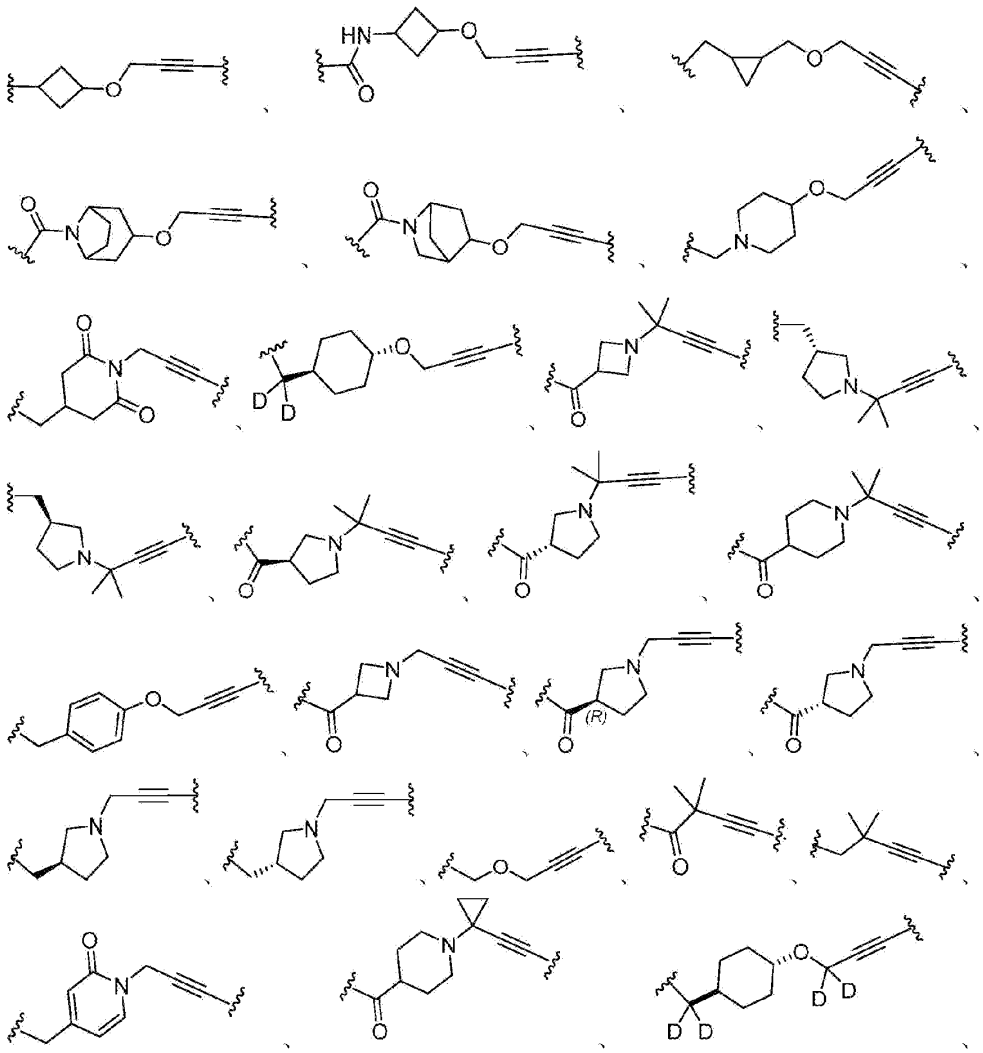
[0116] B^3选自



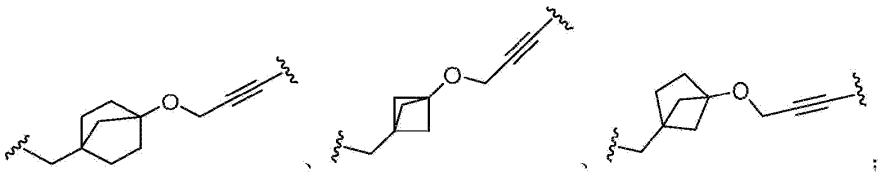
[0117] 在另一优选方案中，其中，L选自





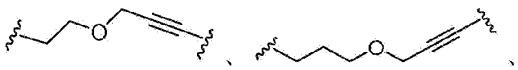


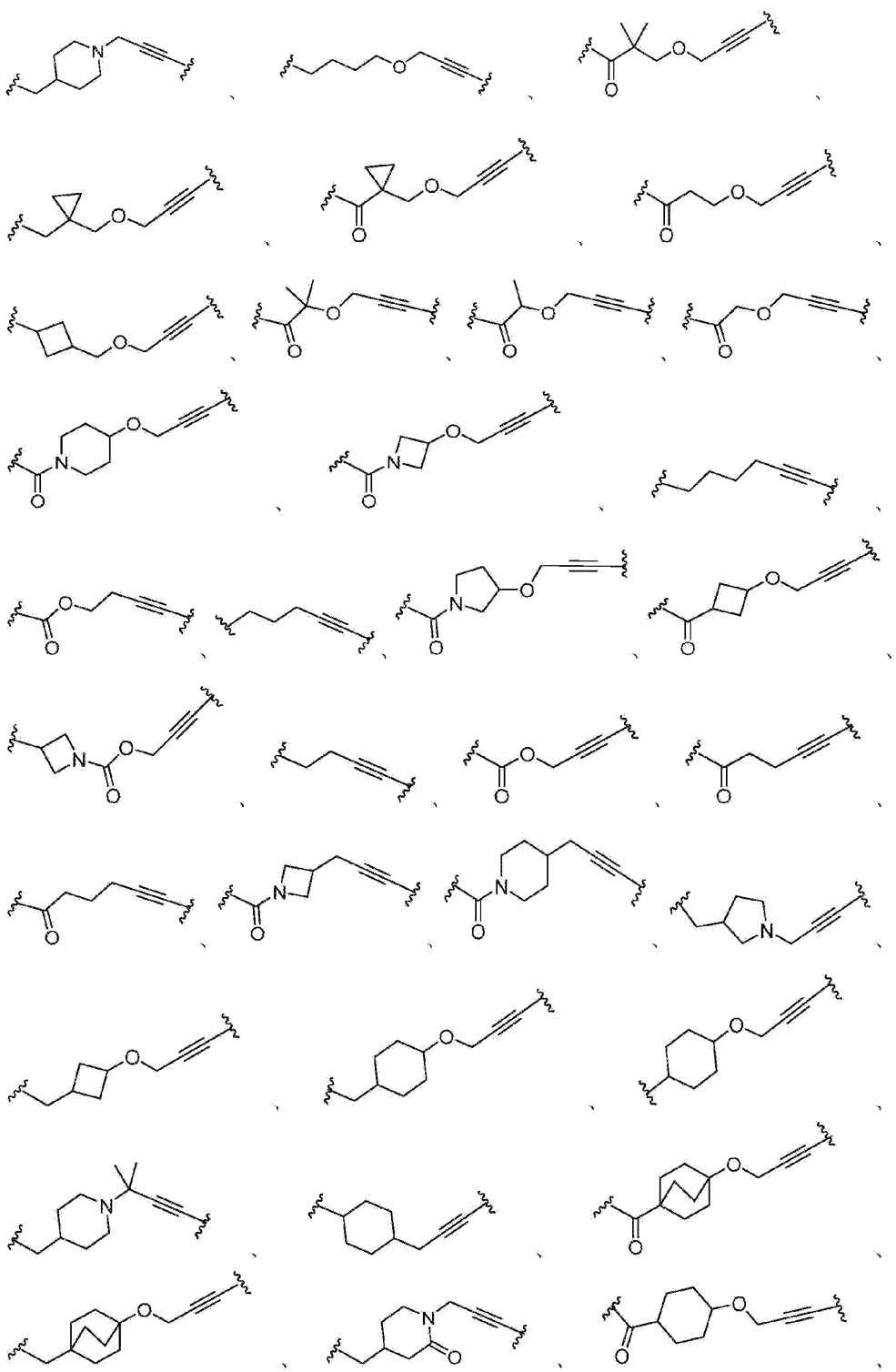
优选

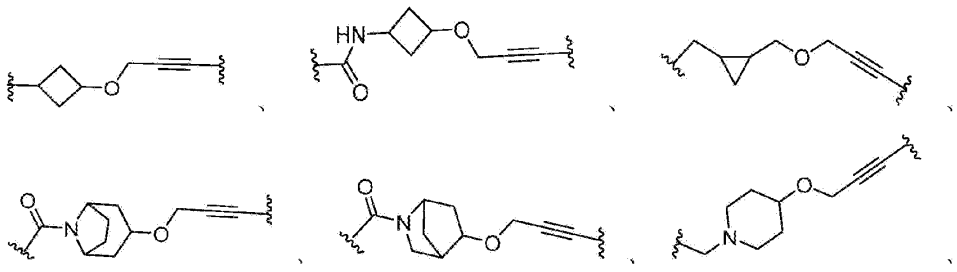


地，L的炔基端与降解子相连。

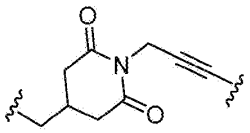
[0118] 在另一优选方案中，其中，L选自





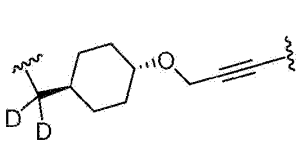


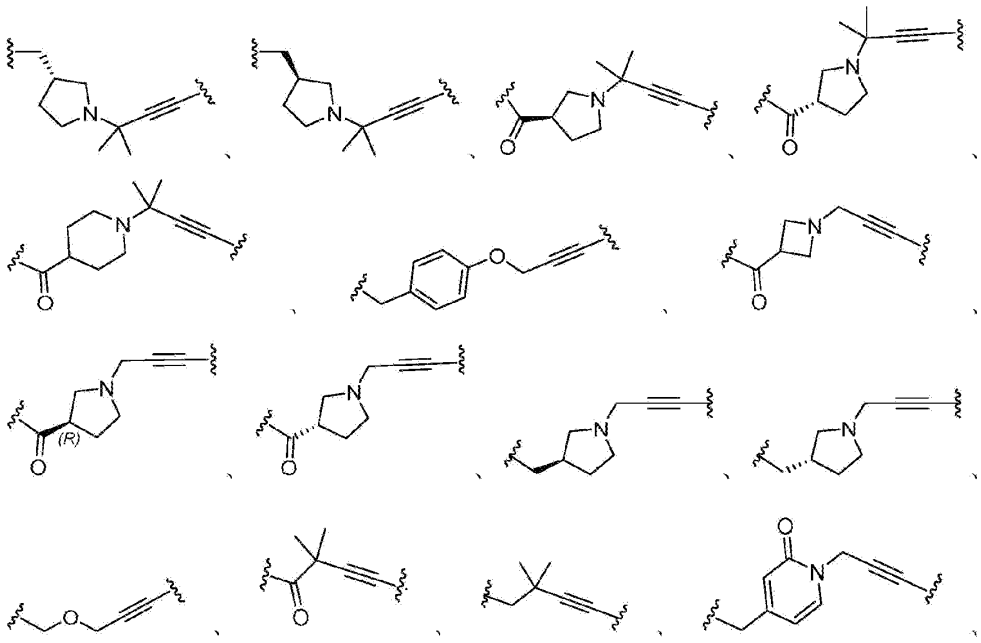
优选地，L的炔基端与降解子相连。

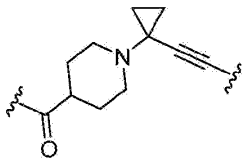
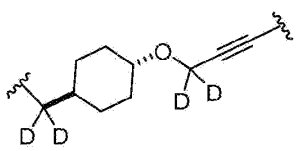


；

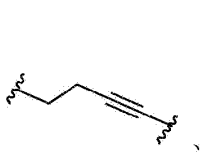
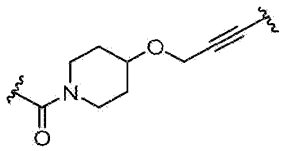
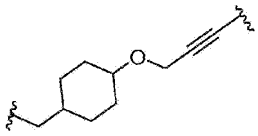
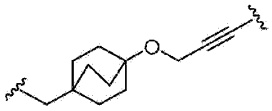
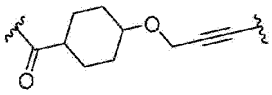
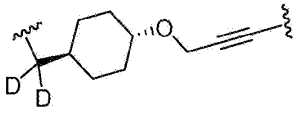
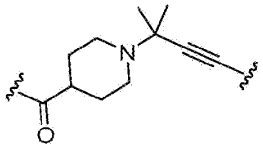
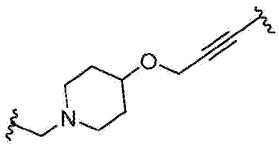
[0119] 在另一优选方案中，其中，L选自



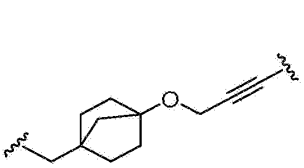
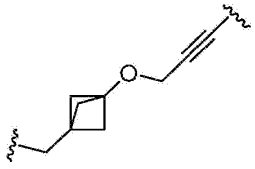
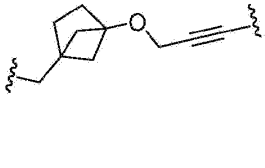



、 
；优选地，L的炔基端与降解子相连。

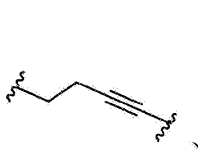
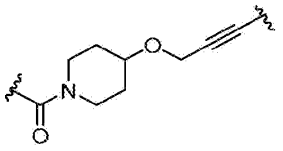
[0120] 在另一优选方案中，其中，L选自

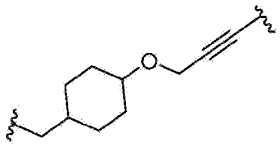
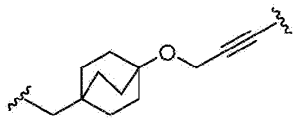

、 
、 
、 
、 
、 
、 
、 
；优选地，L的炔基端与降解子相连。

[0121] 在另一优选方案中，其中，L选自

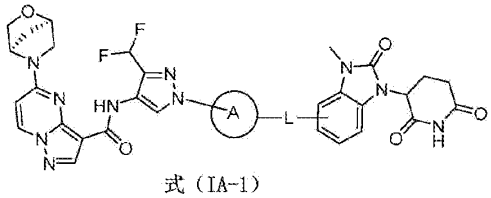

、 
、 
；优选地，L的炔基端与降解子相连。

[0122] 在另一优选方案中，其中，L选自

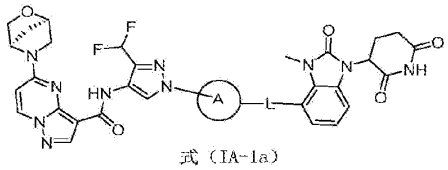

、 
、

优选地，L的炔基端与降解子  、  ；相连。

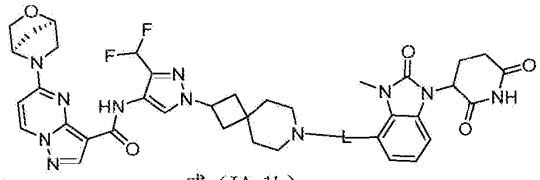
[0123] 在另一优选方案中，所述双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，具有如下通式所示的结构：



式（IA-1）

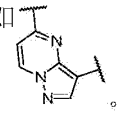


式（IA-1a）



或 式（IA-1b）

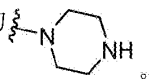
[0124] 环A、L如前述任一方案所定义。

[0125] 在另一优选方案中，每一9-10元稠杂芳基为吡唑并嘧啶基，例如  。

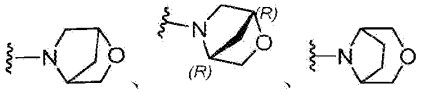
[0126] 在另一优选方案中，每一卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟。

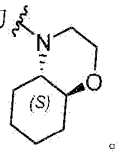
[0127] 在另一优选方案中，每一C_{1-6}烷基为C_{1-4}烷基，例如甲基。

[0128] 在另一优选方案中，每一C_{1-6}烷氧基为C_{1-4}烷氧基，例如甲氧基。

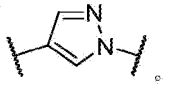
[0129] 在另一优选方案中，每一3-6元杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为  。

[0130] 在另一优选方案中，每一7-9元桥杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为

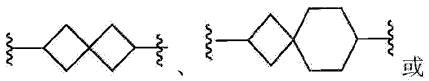
 。

[0131] 在另一优选方案中，每一6-10元稠杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为  。

[0132] 在另一优选方案中，每一3-6元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环已基，例如环已基。

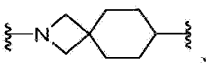
[0133] 在另一优选方案中，每一5-6元杂芳基为吡唑基，例如  。

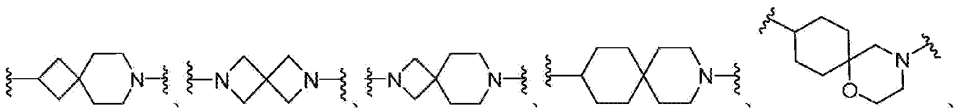
[0134] 在另一优选方案中，每一7-11元亚螺环烷基为

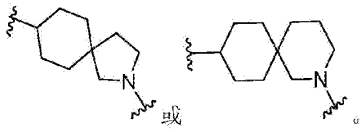
 或

 。

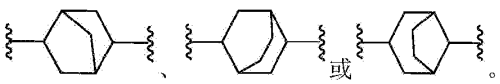
[0135] 在另一优选方案中，每一7-11元亚螺杂环基为

 、  、

 、

 。

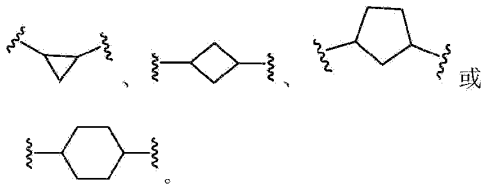
[0136] 在另一优选方案中，每一7-9元亚桥环烷基为

 。

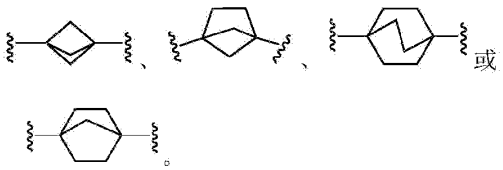
[0137] 在另一优选方案中，每一7-9元亚桥杂环基为  。

[0138] 在另一优选方案中，每一C_{1-6}亚烷基链为C_{1-4}亚烷基链，例如亚甲基或亚乙基。

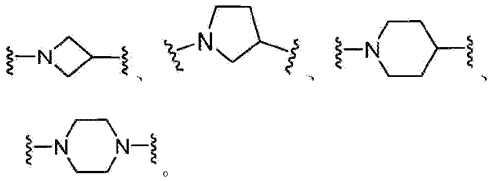
[0139] 在另一优选方案中，每一C_{3-6}亚环烷基为：

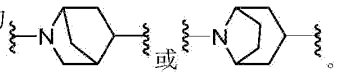


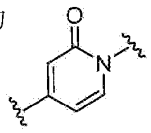
[0140] 在另一优选方案中，每一C_{5-8}亚桥环烷基为



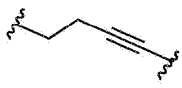
[0141] 在另一优选方案中，每一4-6元亚杂环基为



[0142] 在另一优选方案中，每一6-8元亚桥杂环基为  。

[0143] 在另一优选方案中，每一6-8元亚杂环烯基为  。

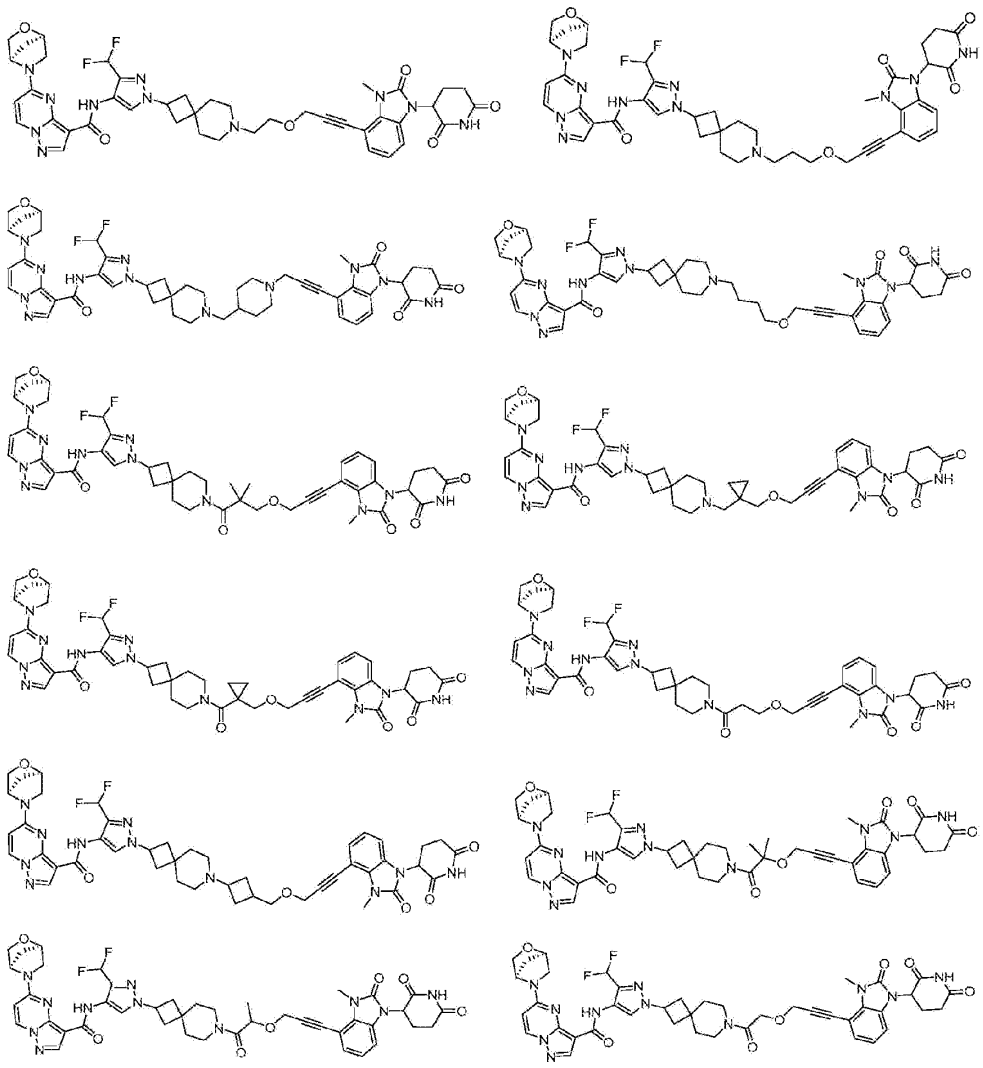
[0144] 在另一优选方案中，每一饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链为不饱和的C_{3-6}亚炔基链，例如

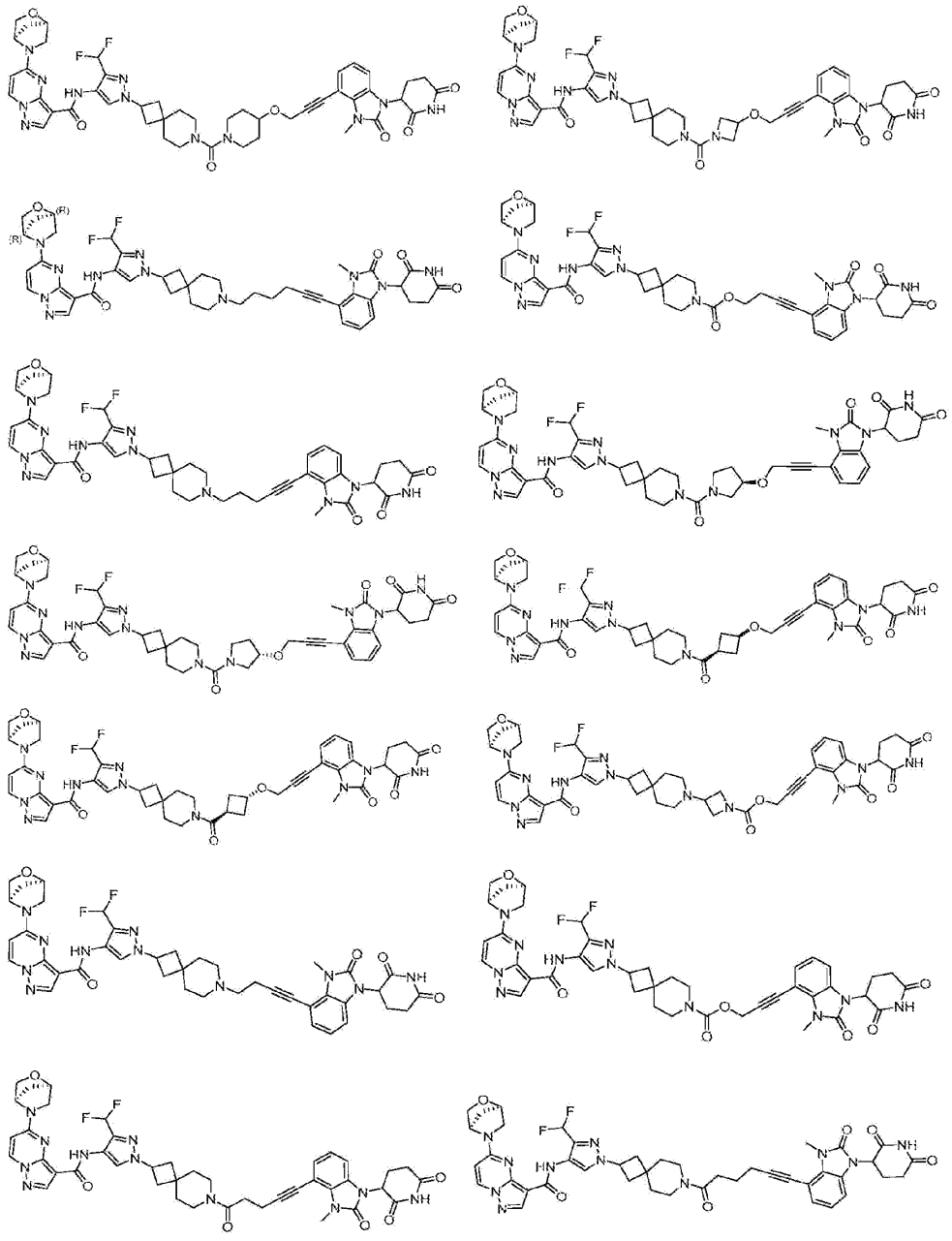
 。

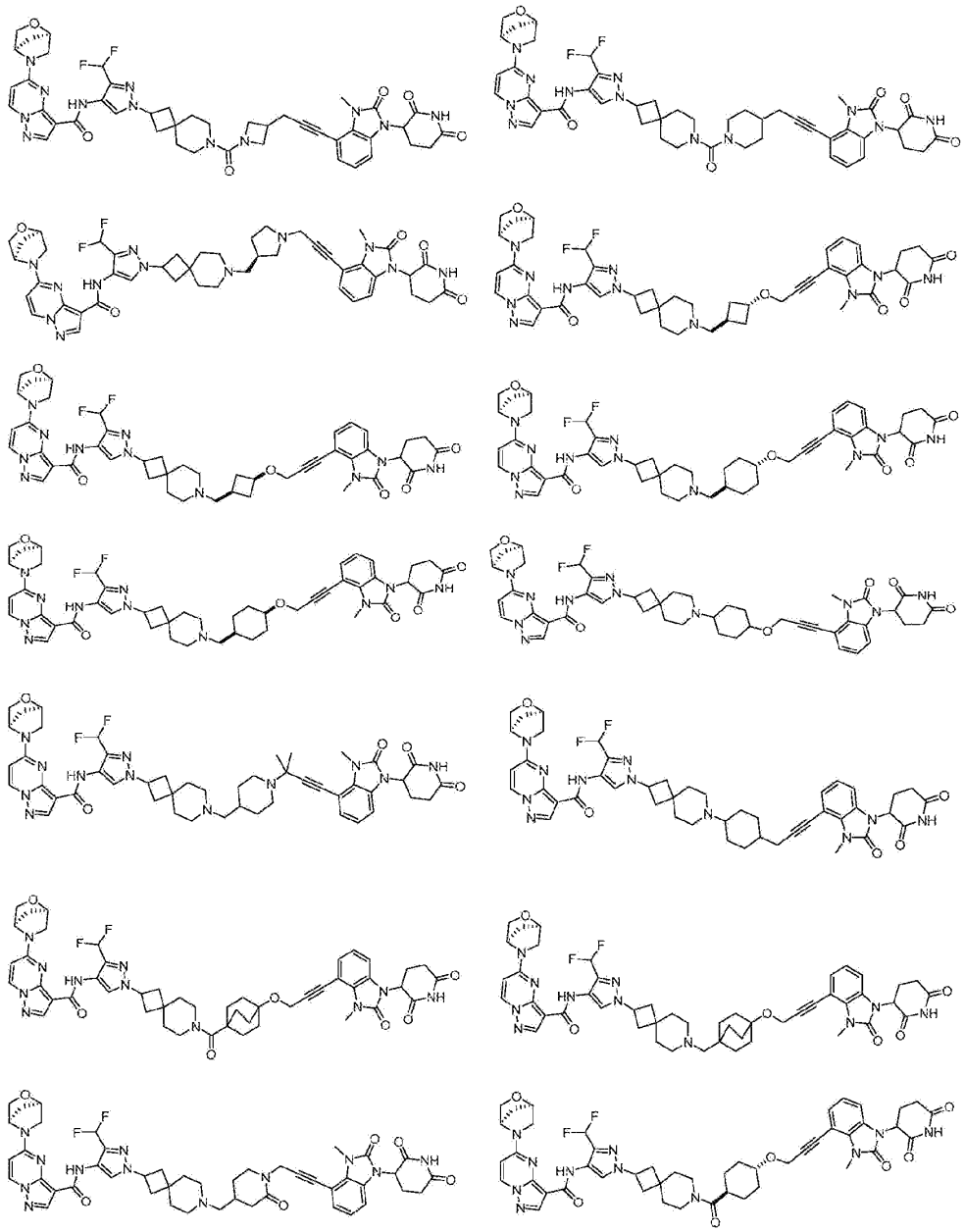
[0145] 本公开所述技术方案中的任一取代基及其任一可选基团可以相互组合形成新的完整的技术方案，所形成的新的技术方案与本申请记载的方案具有相同或相似的技术效果，均包括在本公开的范围之内。

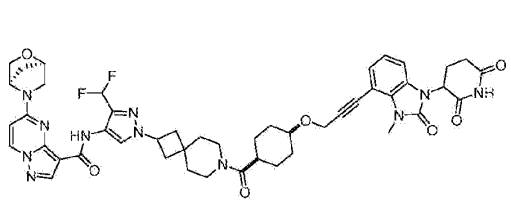
[0146] 本公开以上技术方案之间可以相互组合进行限定，所形成的新的方案均包括在本公开范围之内。

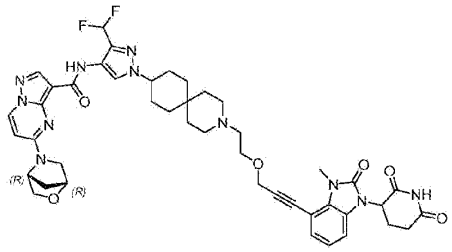
[0147] 在另一优选方案中，所述双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下化合物：

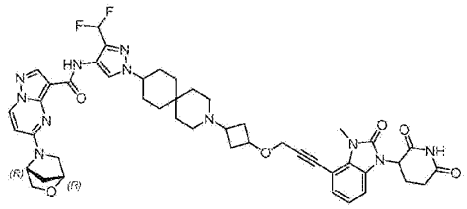


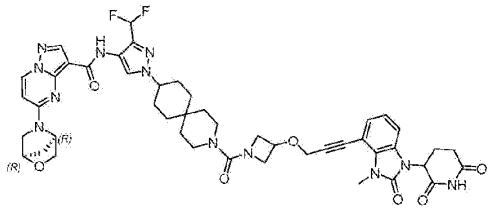


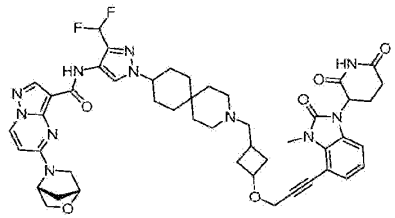


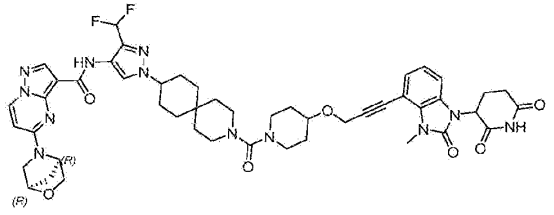


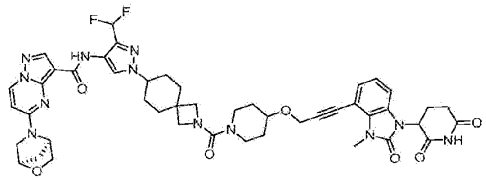


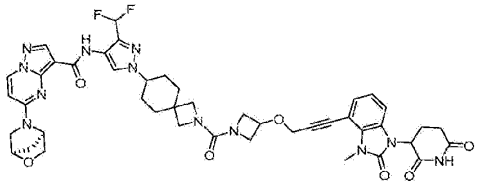


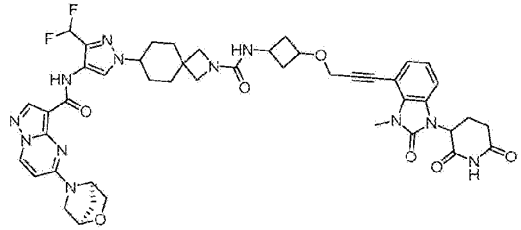


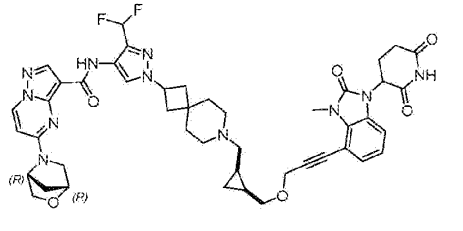


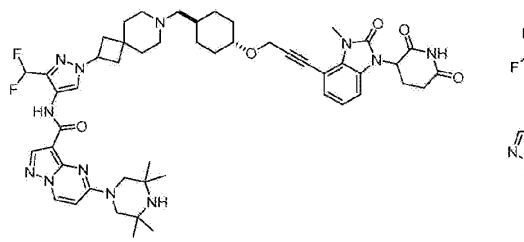


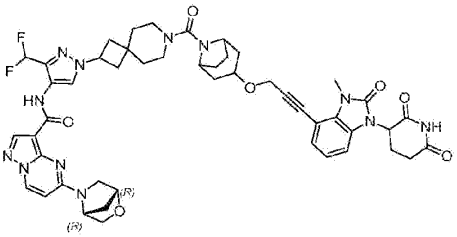


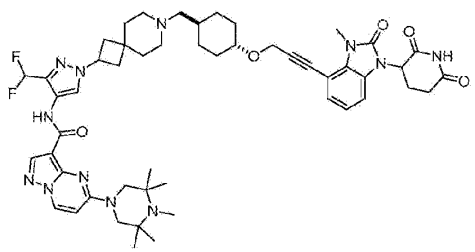


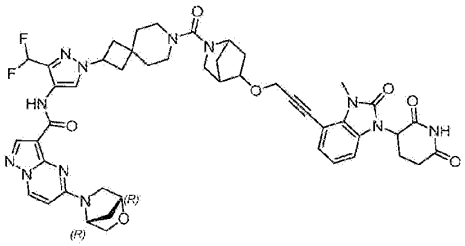


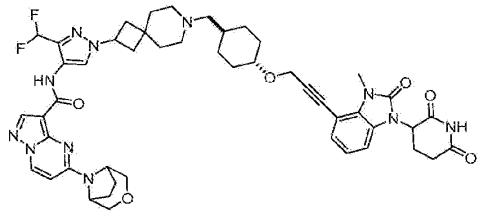


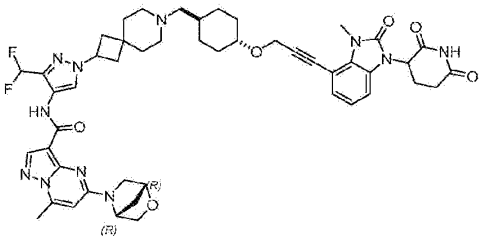


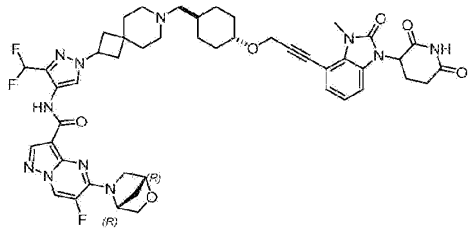


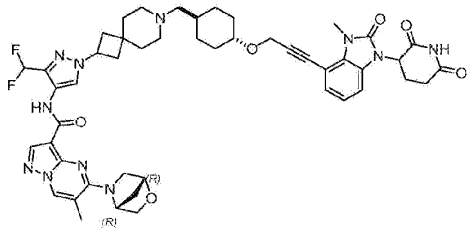


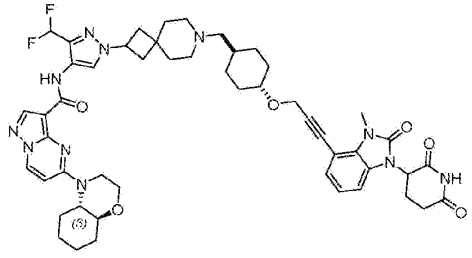


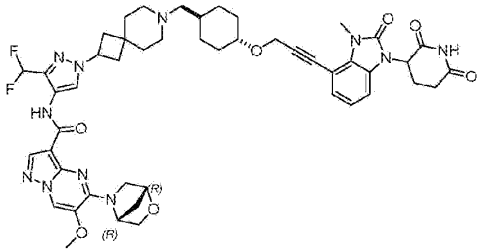


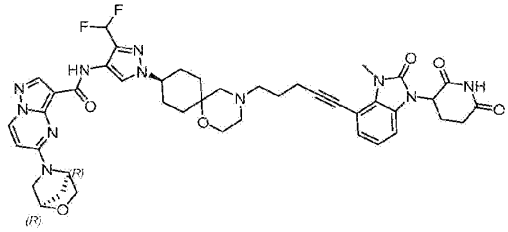


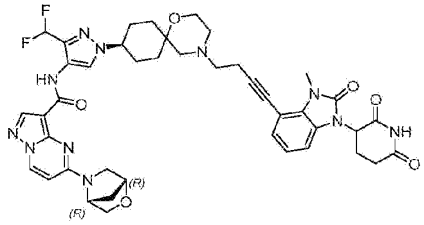


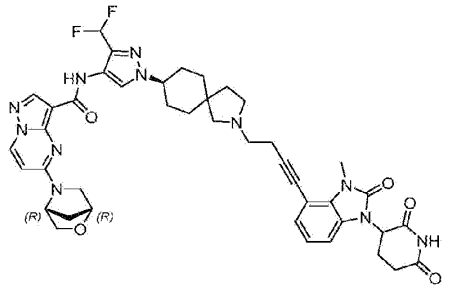


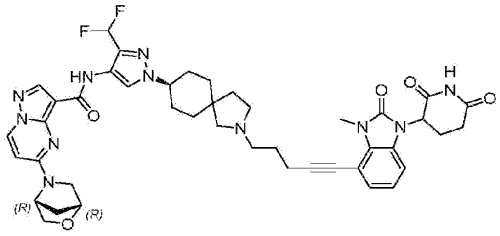


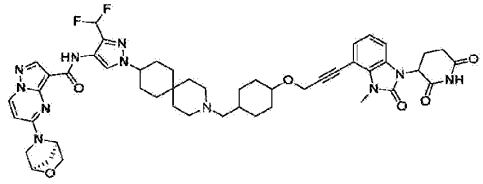


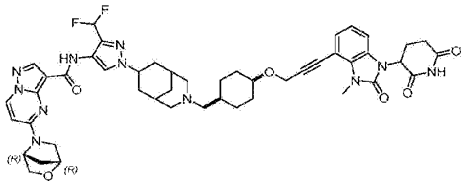


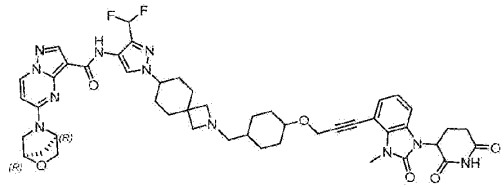


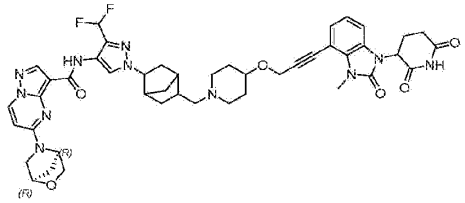


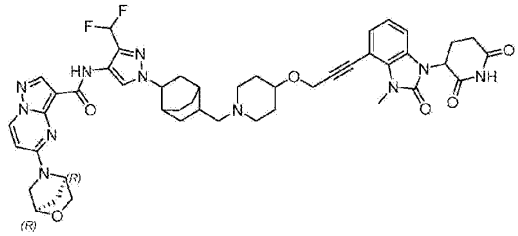


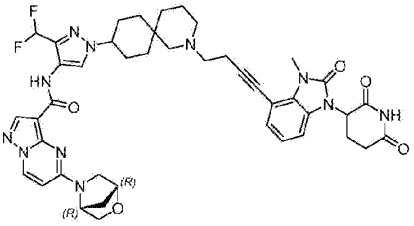


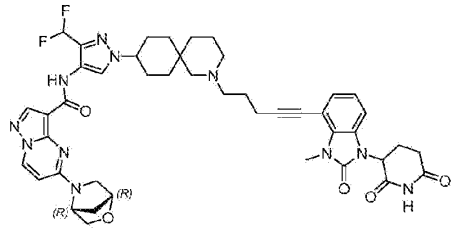


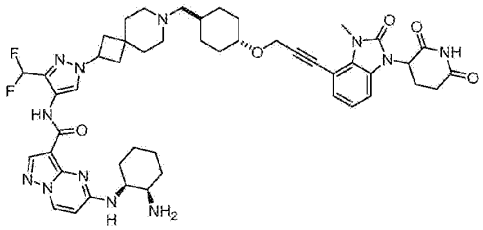


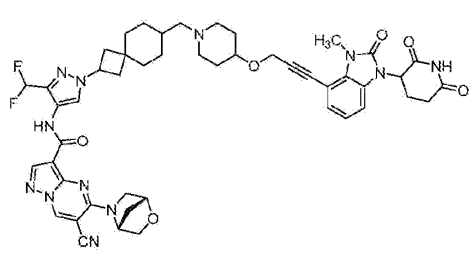


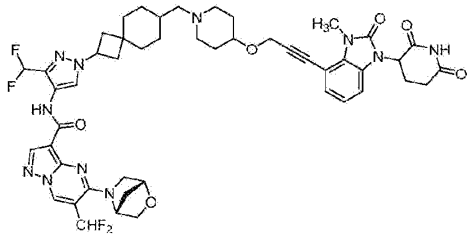


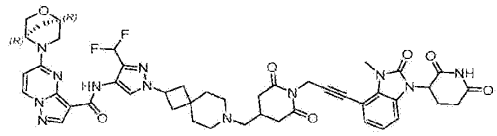


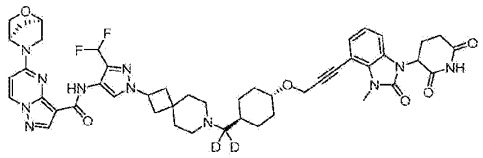


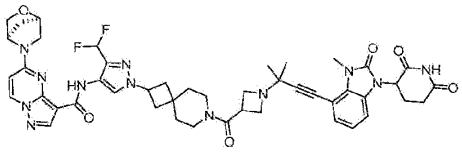


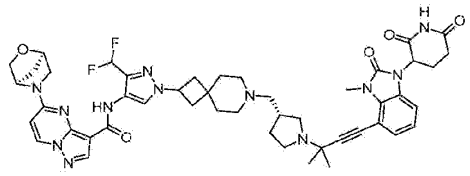


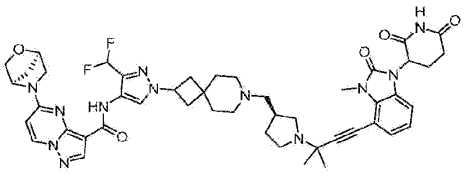


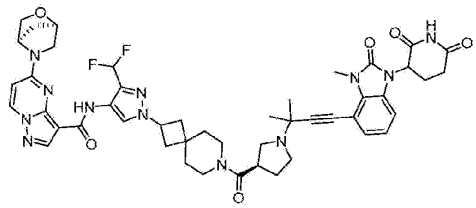


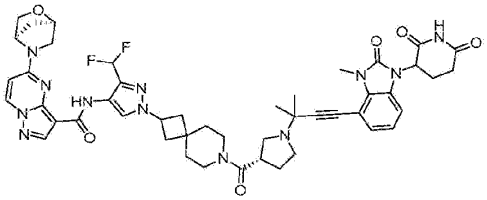


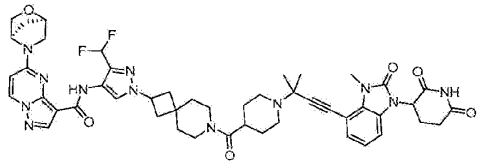


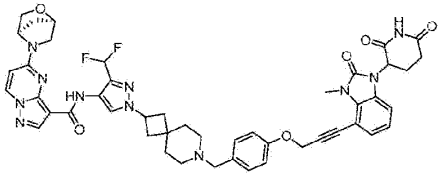


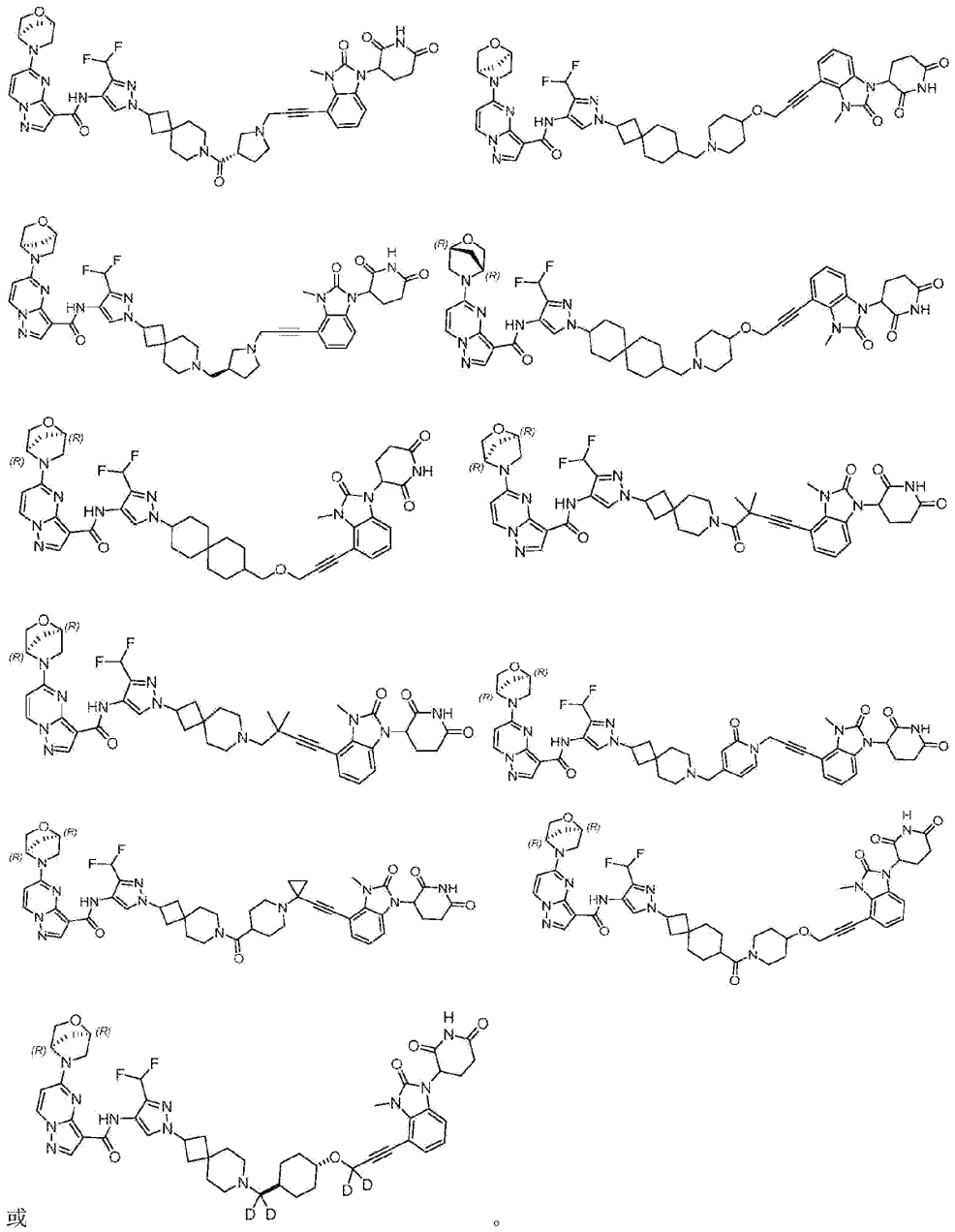






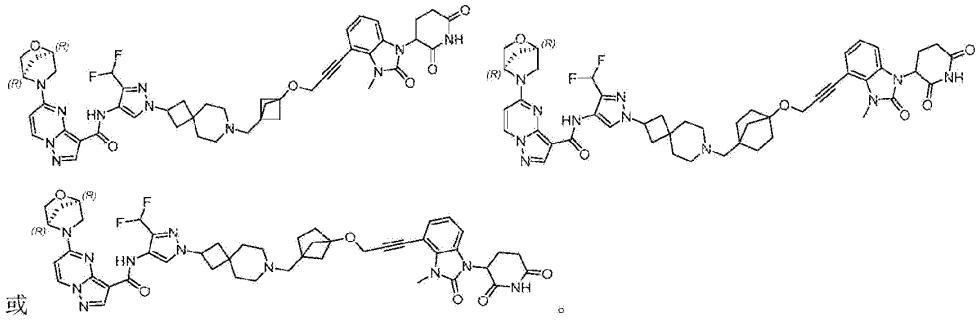






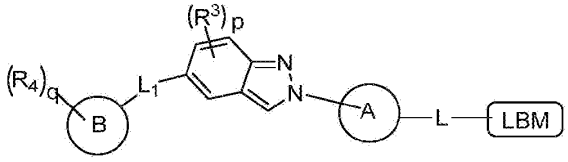
或 。

[0148] 在另一优选方案中，所述双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下化合物：



或 。

[0149] 本公开第二方面，还提供一种式如下式(IB)所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



式（IB）

[0150] 其中，环B选自8-10元稠杂芳基；

[0151] L_1选自-N(R^d)-C(O)-或-C(O)-N(R^d)-；

[0152] R^d选自H、C_{1-4}烷基；

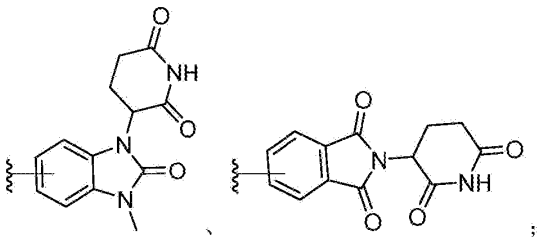
[0153] R^3选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基；

[0154] p选自0、1、2、3；

[0155] R^4选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、7-9元桥杂环基；

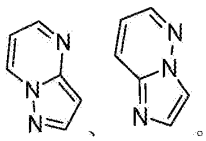
[0156] q选自0、1、2、3、4；

[0157] LBM选自



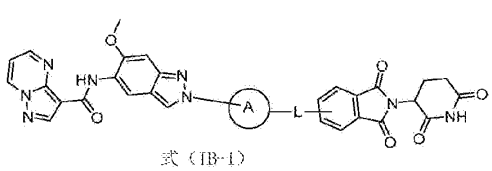
、 ；

[0158] 环A和L如本公开第一方面任一方案所定义。

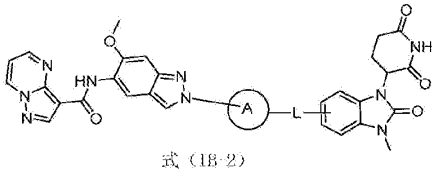
[0159] 本公开另一方案中，其中，环B选自  、。

[0160] 本公开另一方案中，其中，R^3选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$；p选自0、1、2。

[0161] 本公开另一方案中，所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，具有如下所示的结构：



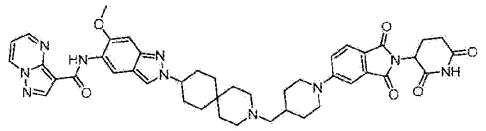
式（IB-1）

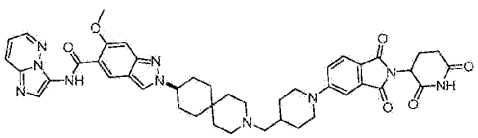


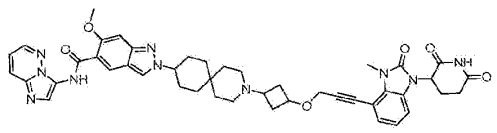
式（IB-2）

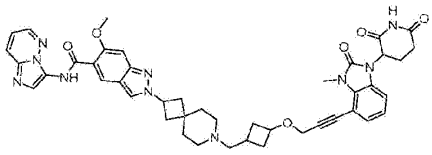
[0162] 其中环A、L如前述任一方案所定义。

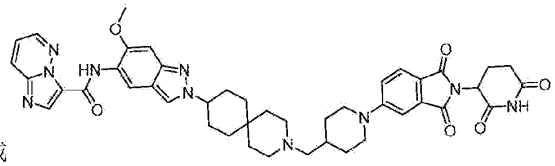
[0163] 本公开另一方案中，所述式(IB)化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自











或。

[0164] 本公开第三方面，还提供一种药物组合物，含有本公开第一、二方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的赋形剂，所述药物组合物可为药学上可接受的任一剂型。根据本公开，药学上可接受的赋形剂是无毒性、与活性成分相容且其他方面生物学性质上适用于生物体的物质。特定赋形剂的选择将取决于用于治疗特定患者的

给药方式或疾病类型和状态。药学上可接受的赋形剂其实例包括但不限于：药学领域常规的溶剂、稀释剂、分散剂、助悬剂、表面活性剂、等渗剂、增稠剂、乳化剂、粘合剂、润滑剂、稳定剂、水合剂、乳化加速剂、缓冲剂、吸收剂、着色剂、离子交换剂、脱模剂、涂布剂、矫味剂、抗氧化剂等。必要时，还可以在药物制剂组合物中加入香味剂、防腐剂和甜味剂等。

[0165] 在另一优选方案中，所述的药物组合物中，所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐的含量为1%-95%。

[0166] 在本公开的某些实施方案中，所述的药物组合物中，所述的药学上可接受的赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

[0167] 本公开第四方面，还提供了含有本公开第一、二方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途，所述药物用于预防和/或治疗由IRAK4介导的相关疾病。

[0168] 在另一优选方案中，所述的IRAK4介导的相关疾病选自免疫炎性疾病。

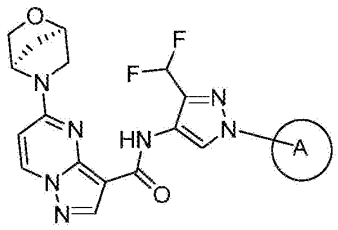
[0169] 在另一优选方案中，所述的IRAK4介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

[0170] 本公开第五方面，还提供一种治疗由IRAK4介导的相关疾病的方法，将治疗有效量的本公开第一方面中任一方案所述化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐施用于受试者。所述的受试者主要指人。

[0171] 在另一优选方案中，所述的IRAK4介导的相关疾病选自免疫炎性疾病。

[0172] 在另一优选方案中，所述的IRAK4介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

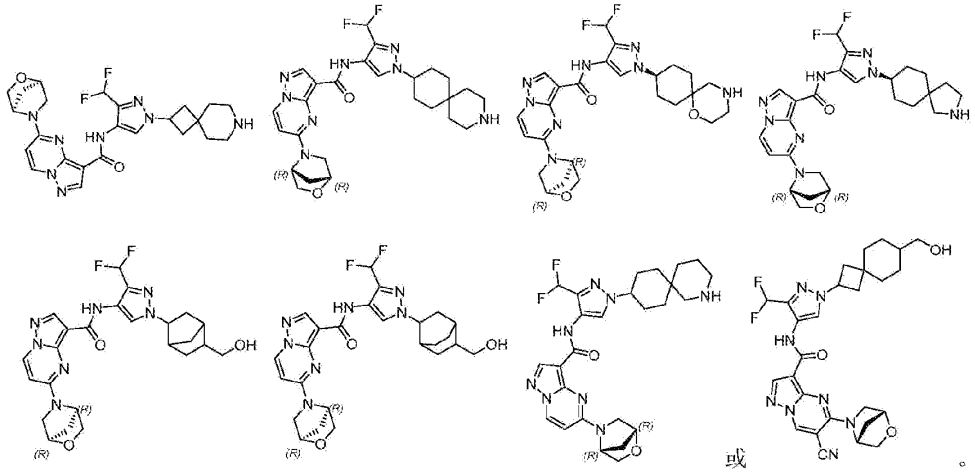
[0173] 本公开第六方面，提供以下化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



式（Z）

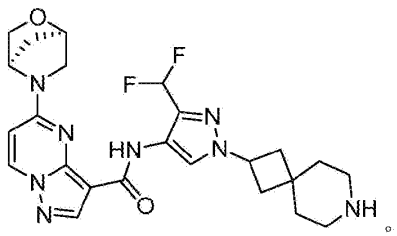
[0174] 其中，环A如上述任一方案所定义。

[0175] 在另一优选方案中，式(Z)化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下结构：



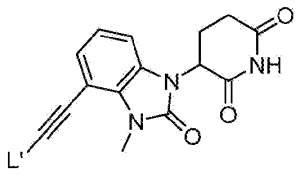
或。

[0176] 在另一优选方案中，式(Z)化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下结构：



。

[0177] 本公开第七方面，提供式(X)所示化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



（X）

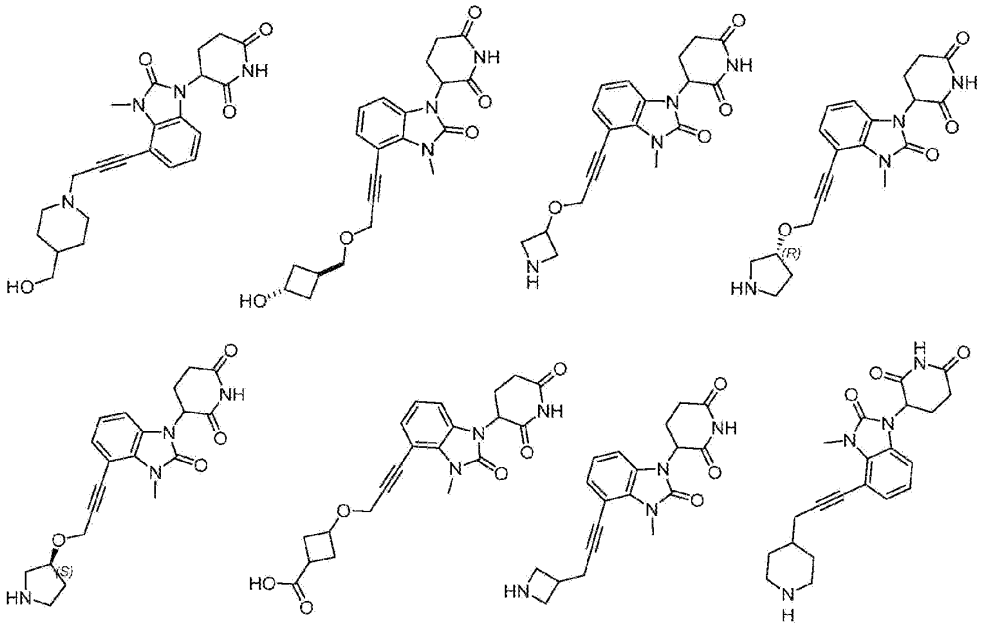
[0178] 其中，L为$B^{1-1}-B^{2}-B^{3-1}-$；

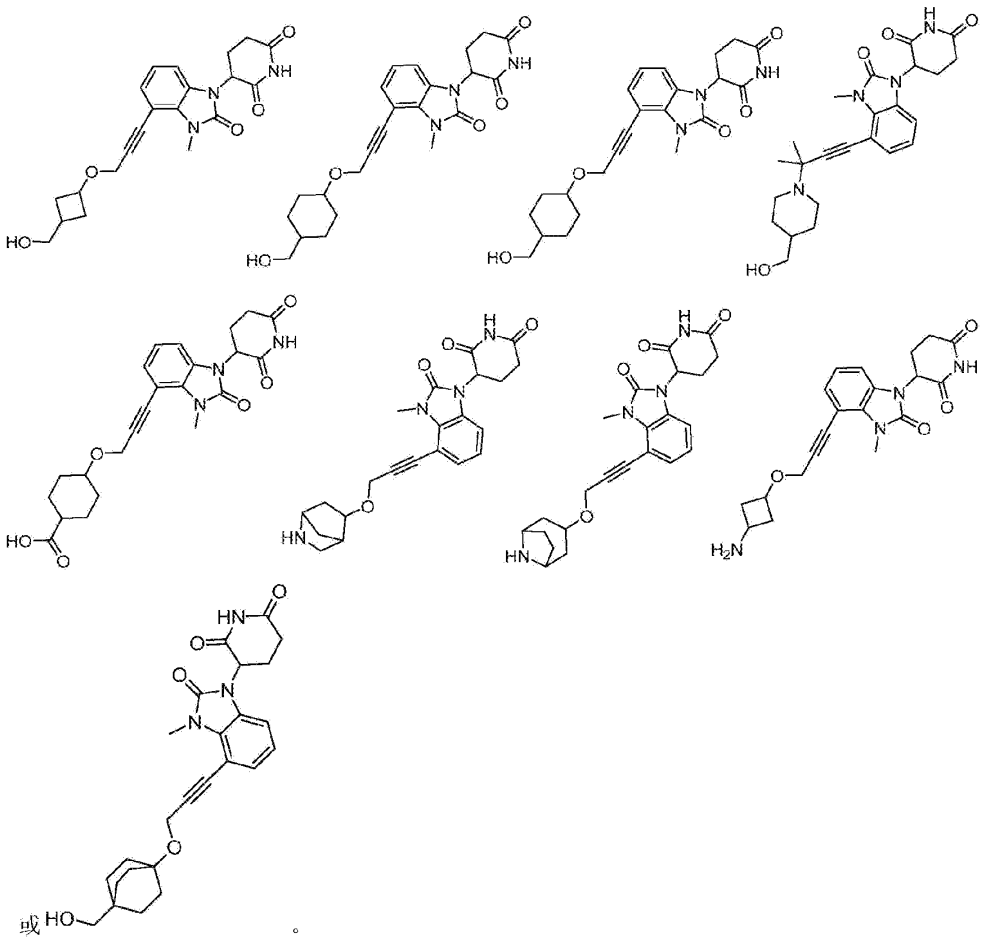
[0179] B^{1-1}为羟基、氨基、羧基或羟基取代的C_{1-3}烷基；

[0180] B^{3-1}为C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被$-O-$、$-C(O)-$、$-C(R^{a})(R^{b})-$、$-N(R^{c})-$、$-S-$所替换；R^{a}、R^{b}分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基，且R^{a}、R^{b}不同时为H；

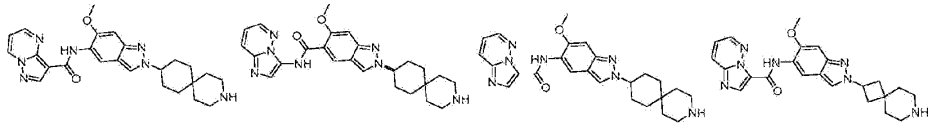
[0181] B^{2}如本公开第一方面所定义。

[0182] 在另一优选方案中，式(X)化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，选自如下结构：





[0183] 本公开第八方面，提供以下化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



[0184] 本公开第九方面，进一步包括第六方面、第七方面所涉及的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备IRAK4降解剂中的用途；优选地，所述IRAK4降解剂如本公开第一方面所述。

[0185] 本公开第十方面，进一步包括第八方面所涉及的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备IRAK4降解剂中的用途。

[0186] 说明和定义

[0187] 在本公开中，除非另有说明，否则本文中所使用的科学和技术名词具有本领域技术人员通常所理解的含义，然而为了更好的理解本公开，下面提供了部分术语的定义。当本公开提供的术语的定义与本领域技术人员所通常理解的含义不相符时，以本公开所提供的术语的定义和解释为准。

[0188] 本公开中，所述的“E3酶”包括现有技术中已公开的、属于E3家族的酶种类，例如CRBN、VHL、MDM2、IAPs、TRIM24、DCAF15、DCAF16和RNF114等。具体的E3酶种类的配体如文献“Jaeseok Lee,et.al,Discovery of E3Ligase Ligands for Target Protein Degradation Molecules,2022,27(19):6515.”中所示结构。

[0189] 术语“药学上可接受的”指在合理的医学判断范围内适合与人类和动物的组织接触使用而无过度的毒性、刺激、过敏反应或其它的问题或并发症，与合理的收益/风险比相当的那些化合物、材料、组合物和/或剂型。

[0190] 术语“药学上可接受的盐”是指本公开化合物与相对无毒的酸或碱制备得到的衍生物。这些盐可以在化合物合成、分离、纯化期间就被制备，或者单独使用经过纯化的化合物的游离形式与适合的酸或碱反应。当化合物中含有相对酸性的官能团时，与碱金属、碱土金属氢氧化物或有机胺反应得到碱加成盐，包括基于碱金属与碱土金属的阳离子以及无毒的铵、季铵和胺阳离子，还涵盖氨基酸的盐等。当化合物中含有相对碱性的官能团时，与有机酸或无机酸反应得到酸加成盐。

[0191] 术语“有效预防或治疗量”是指本公开化合物或其药学上可接受的盐指以适用于任何医学治疗和/或预防的合理效果/风险比治疗障碍的足够量的化合物。但应认识到，本公开所示化合物或其药学上可接受的盐和组合物的总日用量须由主诊医师在可靠的医学判断范围内作出决定。对于任何具体的患者，具体的治疗有效剂量水平须根据多种因素而定，所述因素包括所治疗的障碍和该障碍的严重程度；所采用的具体化合物的活性；所采用的具体组合物；患者的年龄、体重、一般健康状况、性别和饮食；所采用的具体化合物的给药时间、给药途

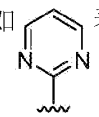
径和排泄率；治疗持续时间；与所采用的具体化合物组合使用或同时使用的药物；及医疗领域公知的类似因素。

[0192] 本公开所述的“异构体”包括几何异构体以及立体异构体，例如阻转异构体、顺反异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、及其外消旋混合物和其他混合物，所有这些混合物都属于本公开的范围之内。术语“对映异构体”是指互为镜像关系的立体异构体。术语“互变异构体”是指官能团异构体的一种，其通过一个或多个双键位移而具有不同的氢的连接点，例如，酮和它的烯醇形式是酮-烯醇互变异构体。术语“非对映异构体”是指分子具有两个或多个手性中心，并且分子间为非镜像的关系的立体异构体。术语“顺反异构体”是指分子中双键或者成环碳原子单键不能自由旋转而存在的不同空间构型。术语“阻转异构体”由于单键旋转受到阻碍或旋转非常缓慢从而能够分离出来的立体异构体。

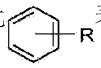
[0193] 本公开化合物的立体异构体可以通过手性合成或手性试剂或者其他常规技术制备。例如本公开某化合物的一种对映体，可以通过不对称催化技术或者手性助剂衍生技术制备得到。或者通过手性拆分技术，从混合物中得到单一立体构型的化合物。或者用手性起始原料，直接制备得到。本公开中的光学纯化合物的分离通常是使用制备色谱完成的，采用手性色谱柱，达到分离手性化合物的目的。

[0194] 本公开所述的“氘代物”是指本公开化合物中一个或多个氢被氘元素取代所衍生的化合物。

[0195] 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，例如，术语“可任选地被一个或多个R取代”是指可以被一个或多个R取代，也可以不被R取代。当任何变量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。例如，如果一个基团被0-2个R_a所取代，则所述基团可以任选地至多被两个R_a所取代，并且每种情况下的R_a都有独立的选项。

[0196] 当取代基结构中出现~~~表示该原子为键合原子，例如  表示嘧啶环上的C原子为键合原子。取代基结构中出现破折号“–”指示用于取代基的连接点，例如–CH_3通过C原子连接。“”和“”表示一个立体中心的绝对构型，即R或S构型。“”或“”表示顺式(cis)或反式(trans)构型，双实键或双虚键均表示顺式构型，一实一虚表示反式构型。

[0197] 本公开中L选自–$(B^1)n_1$–$(B^2)n_2$–$(B^3)n_3$–；当n_1或n_2或n_3为0时，表示相应的基团不存在，其左右两侧基团直接通过化学键相连；具体地，如：当仅n_1为0时，L为–$(B^2)n_2$–$(B^3)n_3$–；当仅n_2为0时L为–$(B^1)n_1$–$(B^3)n_3$–；当仅n_3为0时，L选自–$(B^1)n_1$–$(B^2)n_2$–。

[0198] 当一个取代基的键可以交叉连接到一个环上的两个原子时，这种取代基可以与这个环上的任意原子相键合。例如，结构单元  表示取代基R可以在苯环上的任意一个位置发生取代。

[0199] 当列出的取代基未指明该取代基通过哪个原子连接至给定基团或给定结构式时，则该取代基可通过其任一可键合原子来连接。

[0200] 本公开所述的“烷基”是指具有指定碳原子数的支链或直链饱和脂肪族烷烃去掉一个氢衍生的基团。例如“C_{1-10}烷基”是指包括C_1、C_2、C_3、C_4、C_5、C_6、C_7、C_8、C_9、C_{10}烷基，包括“C_{1-6}烷基”、“C_{1-4}烷基”、“C_{1-3}烷基”；具体实例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、异丙基、仲丁基、2–甲基丁基、1,1–二甲基丁基等。

[0201] 本公开所述“卤代烷基”是指烷基中的氢被一个或多个卤素取代所得到的基团，如“氟代甲基”包括一氟甲基、二氟甲基、三氟甲基；优选地，本公开所述的“卤代烷基”为“卤代C_{1-6}烷基”、“卤代C_{1-4}烷基”。烷基如前文所定义。

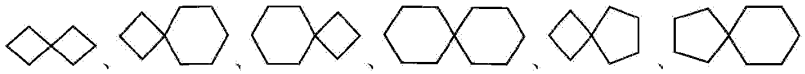
[0202] 本公开所述的“氧代”是指所述基团被“=O”结构取代，如“–CH_2–”被氧代形成“–C(O)–”，“S”被氧代形成“S(O)”或“$S(O)_2$”。

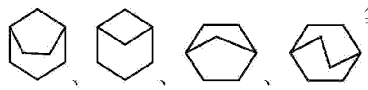
[0203] 本公开所述的“亚烃基”是指具有指定碳原子数的支链或直链的烷烃、烯烃、炔烃去掉两个氢原子所衍生的基团，包括“亚烷基”、“亚烯基”、“亚炔基”，所述的亚烃基可进一步被其他基团所取代；其中“亚烯基”、“亚炔基”是分别是指烃基链中至少含有一个双键、三键，为不饱和烃链。本公开所述的“亚烃基”包括“C_{1-15}亚烃基”，优选“C_{2-10}亚烃基”、“C_{4-6}亚烷基”、“C_{2-10}亚烷基”、“C_{5-7}亚炔基”、“C_{7-10}亚烷基”、“C_{5-7}亚烯基”、“C_{1-6}亚烃基”、“C_{1-3}亚烷基”、“C_{2-6}亚炔基”等。优选地，本公开所述的“亚烷基”优选为“直链亚烷基”；所述亚烷基链的具体实例包括但不限于：$-CH_2-$、$-CH_2CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH(CH_2)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2-$、$-CH(CH_2)CH_2CH_2-$、$-CH(CH_2CH_2)CH_2-$、$-C(CH_2)(CH_2)CH_2-$、$-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$等；优选地，本公开所述的“亚甲基单位”指的是$-CH_2-$。本公开所述的“亚烯基”的具体实例包括但不限于：$-CH=CH-$、$-CH=CHCH_2-$、$-CH=C(CH_3)CH_2-$、$-CH=CHCH_2CH=CH-$、$-CH_2CH=CHCH_2-$、$-CH_2CH=CHCH_2CH_2-$；本公开所述的“亚炔基”的具体实例包括但不限于$-C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2-$、$-C\equiv C-CH_2CH_2CH_2-$、$-CH_2-C\equiv C-CH_2CH_2CH_2-$、$-C\equiv C-CH_2C\equiv C-$、$-C\equiv C-CH_2CH=CH-$等。进一步地，本公开所述的“任一亚甲基单位任选地被替换”，如“$-CH_2CH_2CH_2-$”中任一亚甲基单位被$-C(O)-$所替换，可形成但不限于以下结构$-C(O)CH_2CH_2-$、$-CH_2C(O)CH_2-$、$-CH_2CH_2C(O)-$、$-C(O)CH_2C(O)-$等。

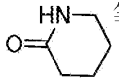
[0204] 本公开所述的“环”包括但不限于“环烷烃”、“螺环烷烃”、“桥环烷烃”、“杂环”、“杂环烯烃”、“螺杂环”、“桥杂环”、“稠杂环”、“杂芳环”、“稠杂芳环”等，其衍生的一价环可分别为“环烷基”、“螺环烷基”、“桥环烷基”、“杂环基”、“杂环烯基”、“螺杂环基”、“桥杂环基”、“杂芳基”、“稠杂芳基”；其衍生的“二价环”是指环系结构去掉两个氢原子所衍生的基团，其键合位点可分别连接至不同的基团或连接至同一基团的不同位置，衍生的二价环可分别为“亚环烷基”、“亚桥环烷基”、“亚螺环烷基”、“亚杂环基”、“亚杂环烯基”“亚螺杂环基”“亚桥杂环基”“亚稠杂环基”“亚杂芳基”等。

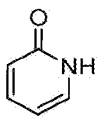
[0205] 本公开所述“环烷烃”是指单环、饱和环状烷烃结构，所述环烷烃中的碳原子可以被氧代，即碳原子被−C(O)−所替换。其包括“C_{3-8}环烷烃”、“C_{3-6}环烷烃”、“C_{3-5}环烷烃”等，具体实例包括但不限于：环丙烷、环丁烷、环戊烷、环己烷、环庚烷、环辛烷。

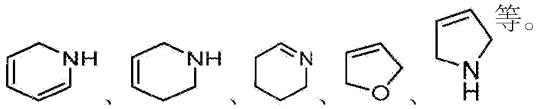
[0206] 本公开所述“螺环烷烃”指两个或两个以上相邻的环烷烃共用一个环原子所形成的环状结构，所述环烷烃中的碳原子可以被氧代，即碳原子被−C(O)−所替换。其包括“C_{7-11}螺环烷烃”、“C_{7-9}螺环烷烃”等，具体实例包括但不限于：

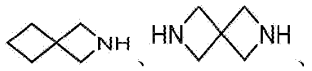


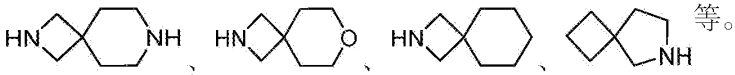
[0207] 本公开所述“桥环烷烃”是指两个或两个以上相邻的环烷烃共用两个非相邻的环原子所形成的环状结构，所述环烷烃中的碳原子可以被氧代，即碳原子被−C(O)−所替换。其包括“C_{6-10}桥环烷烃”、“C_{6-8}桥环烷烃”等，具体实例包括但不限于：  等。

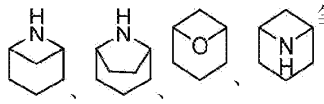
[0208] 本公开所述“杂环”是指“环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构，所述的杂原子/杂原子团选自O、NR、N(O)、S、S(O)、$S(O)_2$，R为H或任一可存在的取代基团，所述“环烷烃”如前述定义。所述杂环优选含有1−2个选自NR和/或O的杂原子，更优选含1个NR和0−1个NR或O杂原子。所述杂环优选“含氮杂环”，其是指环原子至少一个为NR的杂环。所述杂环包括3−8元杂环、3−6元杂环、4−6元杂环、5−6元杂环、4−6元含氮杂环、5−6元含氮杂环。具体实例包括但不限于：四氢呋喃、四氢吡咯、哌啶、吗啉、哌嗪、  等。

[0209] 本公开所述的“杂环烯烃”是指“杂环”中含有至少一个成环双键、且不具有芳香性的杂环基团。所述杂环烯烃优选含有1−2个选自NR和/或O的杂原子，更优选含1个NR和0−1个NR或O杂原子。 所述“杂环烯烃”包括“5−8元杂环烯烃”、“6−8元杂环烯烃”。具体实例包括但不限于：  、

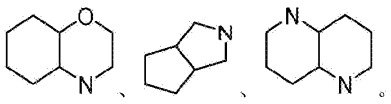

等。

[0210] 本公开所述“螺杂环”是指“螺环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构，所述的杂原子/杂原子团选自O、NR、N(O)、S、S(O)、$S(O)_2$，R为H或任一可存在的取代基团，所述“螺环烷烃”如前述定义。其包括但不限于杂环螺杂环、杂环螺环烷烃形成的环状结构。所述螺杂环优选含有1-2个选自NR和/或O的杂原子，更优选含1个NR和0-1个NR或O杂原子。所述的螺杂环优选“含氮螺杂环”，其是指环原子至少一个为NR的螺杂环。所述螺杂环包括7-11元螺杂环、7-9元螺杂环、7-11元含氮螺杂环、7-9元含氮螺杂环。具体实例包括但不限于： 

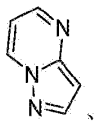

等。

[0211] 本公开所述的“桥杂环”是指“桥环烷烃”中至少一个碳原子被杂原子/杂原子团替换所衍生的环状结构，所述的杂原子/杂原子团选自O、NR、N(O)、S、S(O)、$S(O)_2$，R为H或任一可存在的取代基团，所述“桥环烷烃”如前述定义。所述桥杂环优选“含氮桥杂环”，其是指环原子至少一个为NR的杂环。所述桥杂环包括“6-10元桥杂环”、“6-8元桥杂环”等，具体实例包括但不限于： 
等。

[0212] 本公开所述的“稠杂环”是指两个或两个以上的环之间共用两个相邻的环原子所形成饱和环状结构、且至少一个环为杂环，所述“杂环”如前述定义。其包括但不限于杂环并杂环、杂环并环烷烃形成的结构。所述的稠杂环优选含有1-2个选自NR和/或O的杂原子，更优选含1个NR和0-1个NR或O杂原子。所述的稠杂环优选“含氮稠杂环”，其是指环原子至少一个为NR的稠杂环。所述的稠杂环包括6-10元稠杂环、8-10元稠杂环。其具体实例包括但不限于


。

[0213] 本公开所述的“杂芳环”是指至少一个环原子为杂原子的单环或多环芳烃，所述杂原子选自N、O、S，当所述杂芳基含N原子时，还包括其氮氧化物。所述多环杂芳环即稠杂芳环，其包括但不限于苯并5-6元杂芳环、5-6元杂芳环并5-6元杂芳环。所述杂芳环包括5-6元杂芳环、7-10元双环稠杂芳环、8-14元稠杂芳环。所述杂芳环优选“含氮杂芳环”，是指至少一个环原子为N的杂芳环。杂芳环的实例包括但不限于吡咯、呋喃、噻吩、吡唑、咪唑、吡嗪、哒嗪、三嗪、恶唑、异恶唑、噻唑、异噻唑、吡啶、嘧啶、吲唑、吲哚、异喹啉、喹喔啉、苯并恶唑、苯并呋喃、苯并噻吩、苯并噻唑、苯并咪唑、喹啉、喹唑啉、



等。

[0214] 本公开所述的取代基和/或变量的组合应在这些组合产生稳定化合物或可用的合成中间体时才允许。稳定化合物或稳定结构是指足够稳定以经受化学反应、以有用的纯度分离出、可以配制成有效治疗药物的化合物。

[0215] 如本文所用，术语“降解剂”为可结合到IRAK4激酶和E3连接酶两者之间，引起IRAK4激酶的泛素化和后续降解的双功能化合物。在某些实施例中，降解剂的DC50小于约50μM、小于约1μM、小于约500nM、小于约100nM、小于约10nM或小于约1nM。

[0216] 本公开化合物的有益效果：

[0217] (1)本公开化合物对IRAK4靶点具有较好的降解活性，能有效抑制炎性因子的分泌。

[0218] (2)本公开化合物具有良好药代动力学性质，有较高的暴露量、适宜的清除率等优效性质。

[0219] (3)本公开化合物具有较佳的安全性，如更低心脏毒性等。

附图说明

[0220] 图1为测试实施例6中，口服给予小鼠15mg/kg、50mg/kg、150mg/kg三个不同剂量水平的KT-474和本公开实施例22化合物后，小鼠血浆及腹腔灌洗液中炎性因子浓度水平。

[0221] 图2为测试实施例6中，口服给予小鼠15mg/kg、50mg/kg、150mg/kg三个不同剂量水平的KT-474和本公开实施例22化合物后，小鼠脾脏中IRAK4的体内降解水平。

具体实施方式

[0222] 本公开中部分化合物的制备方法引用了前述类似化合物的制备方法。本领域人员应当知晓，在使用或参照使用其引用的制备方法时，反应物的投料比、反应溶剂、反应温度等可根据反应物的不同，进行适当的调整。

[0223] 本公开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公开的实施例。

[0224] 除非另外说明，本公开的所有反应均在连续的磁力搅拌下，在干燥氮气或氩气气氛下进行，溶剂为干燥溶剂，其中：(i)温度以摄氏度(℃)表示，操作在室温下进行，所述室温一般指15-35℃，优选20-30℃，更优选20-25℃；(ii)溶剂的去除采用旋转蒸发仪减压蒸发；(iii)反应过程用LC-MS或薄层色谱(TLC)跟踪；(iv)终产物具有满意的氢核磁共振光谱(1H-NMR)和/或质谱(MS)数据。本公开产物纯化所采用的方法包括但不限于：制备型高效液相色谱或薄层色谱或柱层析等方法，所采用的纯化试剂为本领域的常规溶剂，如二氯甲烷、甲醇、乙酸乙酯、石油醚、乙腈、水等，具体使用的种类及比例可通过本领域常规方法进行确定。

[0225] 测试仪器：

[0226] 本公开的化合物结构是通过核磁共振(NMR)或/和液质联用色谱(LC-MS)来确定的。NMR化学位移(δ)以百万分之一(ppm)的单位给出。NMR的测定使用Bruker Neo 400M或者Bruker Ascend 400核磁仪器，测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d6)、氘代甲醇(CD_3OD)和/或氘代氯仿($CDCl_3$)，内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0227] 液质联用色谱LC-MS的测定用Shimadzu 2030Plus-LCMS2020质谱仪、Agilent 1260-6125B single quadrupole质谱仪或者Shimadzu LCMS-2020质谱仪。HPLC的测定使用Shimadzu LCMS-2020或Agilent 1260高效液相色谱。

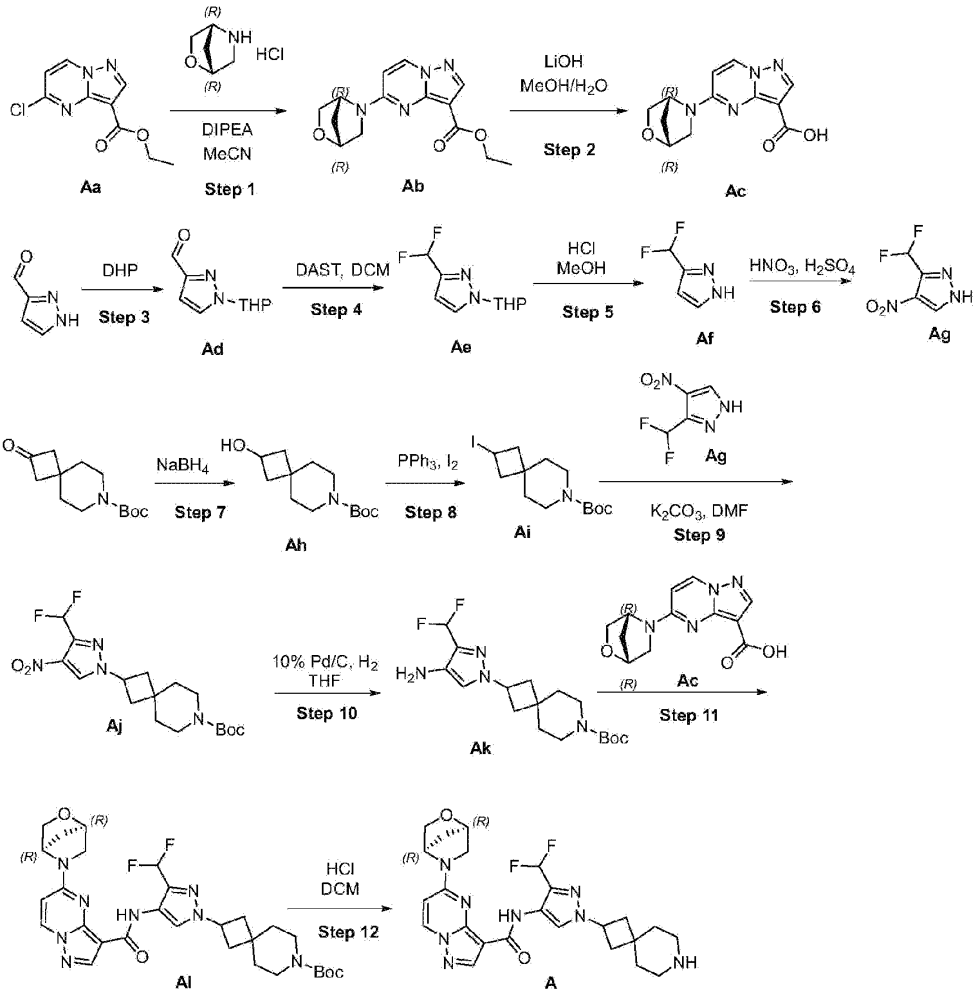
[0228] 制备高效液相色谱使用Shimadzu FRC-40 equipped with LC-20AP and PDA-20A(色谱柱：Synergi Max-RP,150×30mm,4m)或GILSON Trilution LC(色谱柱为SunFire Prep C18,10μm,19×250mm；XBridge Prep C18,10μm,19×250mm))。

[0229] 本公开中所使用的原料或中间体化合物为市购或自研合成，自研合成的中间体结构及其制备已记录在本公开中。本公开中手性中间体或手性产物的手性可通过其使用的手性原料进行判断，当反应位点为非手性位点时，原料手性通常与产物手性相同。

[0230] 在本公开中使用的化学缩写形式及其指代的化学名称如下：

化学缩写	化学名称
DHP	邻苯二甲酸二己酯
TEA	三乙醇胺
DCM	二氯甲烷
DAST	二乙氨基三氟化硫(
Dess-Martin	戴斯-马丁试剂，1,1,1-三乙酰氧基-1,1-二氢-1,2-苯碘酰-3(1H)-酮
PE	石油醚
EtOAc	乙酸乙酯
DEAD	偶氮二甲酸二乙酯
PMB	对甲氧基苄基

[0231] IRAK4 Warhead A的合成：



[0232] 步骤1:室温并且氩气保护下将Aa(8.32g,36.88mmol)和(1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2,2,1]庚烷盐酸盐(5g,36.88mmol)溶解于乙腈(60mL)中，搅拌下缓慢滴加N,N-二异丙基乙胺(14.3g,110.63mmol)。反应液随后60℃下搅拌过夜。LC-MS显示原料消耗完全，并且有唯一产物Ab生成。向冷却后的反应液中加水(100mL)后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到Ab(10.1g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.32-8.20(m,2H),6.12(brs,1H),5.45(brs,1H),4.82-4.71(m,1H),4.42-4.26(m,2H),4.02-3.84(m,2H),3.51-3.37(m,2H),2.12-1.87(m,2H),1.41-1.39(m,3H).

[0233] 步骤2:室温下将Ab(10.1g,35.03mmol)溶解于无水甲醇/水(100mL/25mL)中，搅拌下加入氢氧化锂一水合物(8.82g,210.19mmol)。反应液随后在60℃下搅拌过夜。LC-MS显示原料有微量剩余，并且主产物为Ac。向冷却后的反应液中加水(100mL)稀释，在冰水浴下用稀盐酸(1M)调节pH值至5。所得混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩，得到Ac(8.7g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.36-8.28(m,2H),6.40-6.17(m,1H),5.22,4.82(s,1H),4.68(s,1H),3.99-3.90(m,2H),3.72-3.51(m,2H),2.13-2.03(m,2H).

[0234] 步骤3:1H-吡唑-5-甲醛(58.7g,610.89mmol)和TsOH·H_2O溶于DCM(580mL)中，冷却至0℃，缓慢加入DHP(61.6g,733.07mmol)。撤去冰浴，升至室温反应过夜。向反应液中加入TEA(23.5mL)，旋蒸浓缩，残余物经硅胶柱纯化，得到Ad(88g).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 10.00(s,1H),7.68(dd,J＝2.6,0.6Hz,1H),6.83(d,J＝2.8Hz,1H),5.49-5.45(m,1H),4.09-4.05m,1H),3.77-3.70(m,1H),2.16-2.03(m,3H),1.77-1.63(m,3H).

[0235] 步骤4:将Ad(88g,488.33mmol)溶于DCM(500mL)，0℃下滴DAST(157g,976.65mmol)，撤去冰浴室温反应过夜。TLC(PE/EtOAc＝10/1)监测并未反应完全。反应液用$NaHCO_3$(3L)缓慢淬灭，分出有机相，水相继续用DCM萃取(3×1L)，合并有机相，Na_2SO_4干燥、过滤、旋蒸浓缩，残余物经硅胶柱纯化，得到Ae(69.65g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.63(d,J＝2.4Hz,1H),6.70(t,J＝55.0Hz,1H),6.51(d,J＝2.4Hz,1H),5.39-5.35(m,1H),4.07-4.03(m,1H),3.75-3.65(m,1H),2.15-1.97(m,3H),1.74-1.57(m,3H).

[0236] 步骤5:将Ae(25.7g,127.10mmol)溶于MeOH(254mL)，0℃下加入HCl(4M in 1,4-二氧六环)(254mL,1.016mol)，撤去冰浴室温反应过夜。TLC监测反应完全。反应液浓缩后加入饱和$NaHSO_3$(420mL)和EtOAc(420mL)，室温下搅拌1h，EtOAc(3×200mL)萃取，有机相合并后用Na_2SO_4干燥，旋蒸浓缩后得到Af(16.8g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.65-7.63(m,1H),6.80(t,J＝55.6Hz,1H),6.56-6.54(m,1H).

[0237] 步骤6:将Af(14.0g,118.56mmol)溶于浓H_2SO_4(140mL)，冰浴至0℃，滴加HNO_3(65%,40.23g,414.95mmol)，缓慢升至室温，再逐渐升至60℃，115℃过夜反应。反应液冷至室温，倒入冰水(1L)中，并用EtOAc(3×1L)萃取。有机相合并后经Na_2SO_4干燥、旋蒸浓缩，经纯化得到Ag(7.79g).^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.46(s,1H),7.35(t,J=53.6Hz,1H).

[0238] 步骤7:室温下将2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-甲酸叔丁酯(9.57g,39.99mmol)溶解于无水甲醇(100mL)中，冰水浴并且搅拌下缓慢加入硼氢化钠(1.82g,47.99mmol)。反应液缓慢恢复至室温并且搅拌1小时。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(100mL)后用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到Ah(9.14g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.37-4.28(m,1H),3.35-3.27(m,4H),2.31-2.25(m,2H),1.80-1.78(m,1H),1.71-1.65(m,2H),1.54-1.47(m,4H),1.45(s,9H).

[0239] 步骤8:室温下将Ah(9.14g,37.87mmol)溶解于甲苯(90mL)中，冰水浴并且搅拌下依次加入三苯基磷(14.90g,56.81mmol)，咪唑(5.16g,75.75mmol)和碘(14.42g,56.81mmol)。反应液缓慢恢复至室温并搅拌1小时后再加热至60℃并搅拌1小时。LC-MS显示原料反应完全。向反应液中加水(200mL)后用乙酸乙酯(3×200mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(400mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离得到Ai(7.98g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.54-4.45(m,1H),3.34-3.30(m,2H),3.29-3.25(m,2H),2.69-2.63(m,2H),2.45-2.39(m,2H),1.69-1.65(m,2H),1.57-1.53(m,2H),1.44(s,9H).

[0240] 步骤9:室温下将Ai(5g,14.24mmol)和Ag(2.11g,12.94mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(50mL)中，搅拌下加入碳酸钾(3.58g,25.88mmol)。反应液随后在100℃下搅拌过夜。LC-MS显示原料反应完全。将反应液冷却至室温后加水(100mL)，再用乙酸乙酯(3×100mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到Aj(3.8g,收率:76%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 9.13(s,1H),7.32(t,J=53.0Hz,1H),5

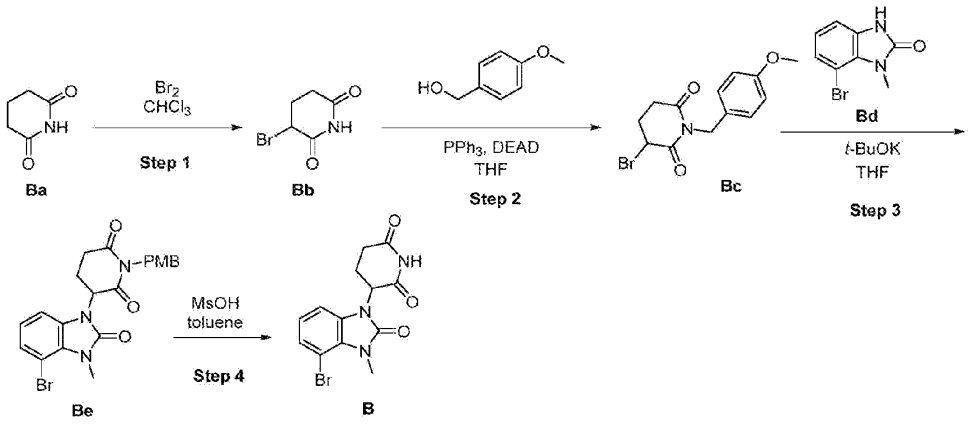
.05−5.00(m,1H),3.32−3.29(m,2H),3.25−3.21(m,2H),2.44−2.38(m,2H),2.30−2.23(m,2H),1.60−1.53(m,4H),1.39(s,9H).

[0241] 步骤10:室温下将Aj(3.8g,9.83mmol)溶解于四氢呋喃(60mL)中，室温下加入10%湿钯炭(1.9g)，反应液随后在30℃并且氢气球保护下搅拌3小时。LC−MS显示原料反应完全。将反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯(100mL)洗涤。将合并的滤液浓缩，得到所需产物Ak(3.4g)。MS(ESI)M/Z:357[M+H$^+$].

[0242] 步骤11:室温并且氩气保护下将Ak(2.00g,5.61mmol)和Ac(1.50g,5.76mmol)溶解于乙腈(40mL)中，冰水浴并且搅拌下加入1−甲基咪唑(1.60mL,20.07mmol)和N,N,N',N'−四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(TCFH,2.40g,8.55mmol)，置换氩气三次，随后反应液在50℃并且氩气保护下搅拌过夜。LC−MS显示原料反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(40mL)后用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×40mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离得到所需产物Al(3.40g)。MS(ESI)M/Z:599.1[M+H$^+$].

[0243] 步骤12:室温下将Al(3.40g,5.68mmol)溶解于二氯甲烷(40mL)中，冰水浴并且搅拌下加入盐酸/1,4−二氧六环溶液(4M,14mL,56mmol)。反应液随后在室温下搅拌2小时。LC−MS显示原料反应完全。将反应液浓缩，得到所需产物粗品A(3.87g，盐酸盐)。MS(ESI)M/Z:499.6[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 9.51(d,J=5.2Hz,1H),8.89(s,2H),8.79(d,J=8.0Hz,1H),8.42(d,J=4.0Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.14(t,J=53.6Hz,1H),6.89−6.45(m,1H),5.28−5.08(m,1H),5.00−4.92(m,1H),4.80−4.74(m,1H),3.87−3.73(m,2H),3.65−3.43(m,2H),3.04−2.95(m,4H),2.47−2.41(m,2H),2.30−2.24(m,2H),2.06−1.92(m,2H),1.88−1.84(m,2H),1.82−1.79(m,2H).

[0244] 中间体B的合成：



[0245] 步骤1:室温下将戊二酰亚胺(100g,884.0mmol)置于500mL闷罐中，加入氯仿(200mL)，并在搅拌下缓慢加入液溴(141g,884.0mmol)，密封后反应液在105℃下搅拌过夜。LC-MS显示原料基本反应完全，且主产物为Bb。将反应液冷却至室温并浓缩，所得残渣用乙酸乙酯(1L)溶解，经饱和碳酸氢钠水溶液(500mL)洗涤，饱和食盐水(500mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离得到所需产物Bb(78g)。MS(ESI)M/Z:192.0[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.05(s,1H),4.88(t,J=4.8Hz,1H),2.56-2.52(m,2H),2.49-2.43(m,1H),2.19-2.10(m,1H).

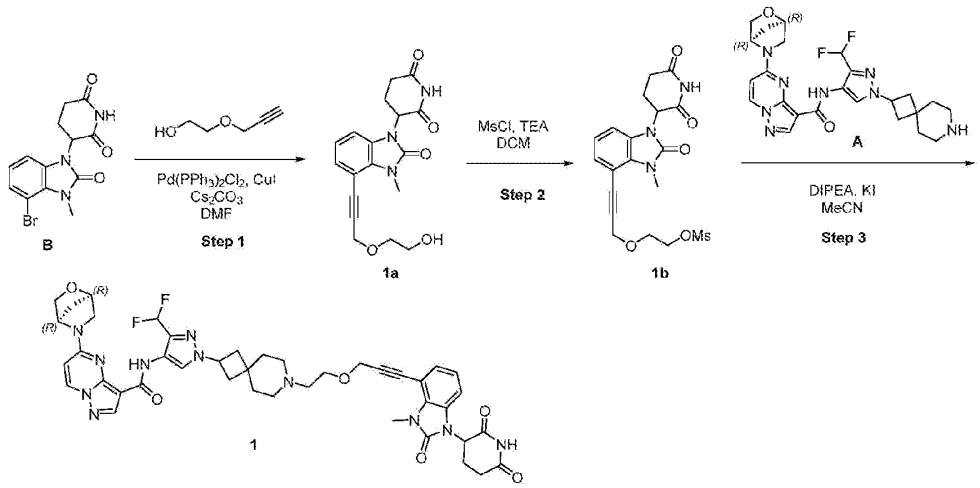
[0246] 步骤2:室温下将对甲氧基苯甲醇(20.6g,148.9mmol)溶解于干燥的四氢呋喃(500mL)中，搅拌下加入三苯基膦(39.1g,148.9mmol)和Bb(26g,135.4mmol)，然后将反应液降温至0℃，并在氩气保护下缓慢滴加偶氮二甲酸二乙酯(25.9g,148.9mmol)。滴加完毕后反应液自然升温至室温搅拌过夜。LC-MS显示原料反应完全。将反应液浓缩，残渣经硅胶柱层析分离纯化，得到所需产物Bc(29.7g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.34-7.27(m,2H),6.87-6.78(m,2H),4.90(dd,J=37.9,13.8Hz,2H),4.74-4.68(m,1H),3.78(s,3H),3.10-2.96(m,1H),2.80-2.69(m,1H),2.42-2.30(m,1H),2.27-2.17(m,1H).

[0247] 步骤3:室温下将Bd(19.8g,87.4mmol)分散于干燥的四氢呋喃(400mL)中，搅拌并降温至0℃，在氩气保护下加入叔丁醇钾(16.7g,148.5mmol)，反应液在此温度下继续搅拌1小时，随后升温至45℃并在6小时内缓慢滴加Bc(30.0g,96.1mmol)的干燥四氢呋喃溶液(300mL)。滴加完毕后反应液继续在45℃下搅拌3小时。LC-

MS显示原料基本反应完全，将反应液冷却至0℃，缓慢加入饱和食盐水(300mL)淬灭并分液，有机相再用饱和食盐水(300mL)洗涤一次，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物Be(18.3g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 7.29−7.15(m,3H),7.13−7.04(m,1H),6.94(t,J＝8.0Hz,1H),6.89−6.81(m,2H),5.57(dd,J＝13.0,5.4Hz,1H),4.79(q,J＝14.3Hz,2H),3.72(s,3H),3.64(s,3H),3.13−2.94(m,1H),2.88−2.65(m,2H),2.14−1.99(m,1H).

[0248] 步骤4:室温下将Be(18.3g,19.9mmol)溶解于甲苯(140mL)和甲基磺酸(70mL)中，加热至120℃搅拌5小时。LC−MS显示原料反应完全。将反应液冷却至室温并浓缩，所得残渣缓慢滴加至冰水(1L)中，过滤，干燥，即为所需产物B(10.5g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),7.24(d,J＝8.0Hz,1H),7.17(d,J＝8.0Hz,1H),6.98(t,J＝8.2Hz,1H),5.41(dd,J＝12.4,5.2Hz,1H),3.64(s,3H),2.96−2.82(m,1H),2.77−2.59(m,2H),2.10−1.98(m,1H).

[0249] 实施例1



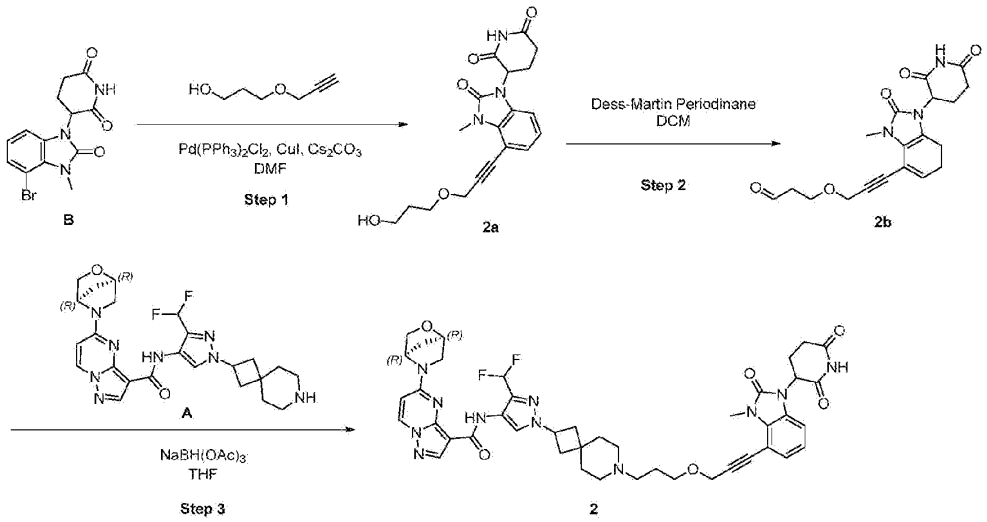
[0250] 步骤1:室温下向干燥的100mL单口烧瓶中加入B(300mg,0.89mmol)和干燥N,N−二甲基甲酰胺(5mL)，氩气保护下加入羟乙基炔丙基醚(179mg,1.78mmol)，二(三苯基膦)二氯化钯(62mg,0.089mmol)，碘化亚铜(17mg,0.089mmol)和碳酸铯(870mg,2.67mmol)。混合物氩气置换三次，氩气保护下加热至80℃搅拌2小时。LC−MS显示反应完全。将反应液冷却至室温并且搅拌下加入饱和氯化铵水溶液(20mL)，所得混合物用二氯甲烷(3×50mL)萃取。合并后的有机萃取液经饱和食

盐水(100mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到需要的1a(103mg)。

[0251] 步骤2:室温下将1a(250mg,699.56μmol)和三乙胺(155mg,1.54mmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中，冰水浴并且搅拌下加入甲基磺酰氯(120mg,1.05mmol)。反应液随后加热至30℃并且氩气保护下搅拌1小时。LC-MS显示原料消失。向冷却后的反应液中加水(30mL)后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×0mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到1b(80mg)。MS(ESI)M/Z:436.1[M+H$^+$]；434.1[M-H$^-$].^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 11.23(s,1H),7.20-7.12(m,2H),7.06-7.01(m,1H),5.40(dd,J=12.2,5.4Hz,1H),4.52(s,2H),4.39-4.36(m,2H),3.83-3.80(m,1H),3.71-3.63(m,1H),3.61(s,3H),3.20(s,3H),2.95-2.83(m,1H),2.77-2.60(m,2H),2.07-1.99(m,1H).

[0252] 步骤3:室温并且氩气保护下将1b(30mg,68.89μmol)和A(粗品盐酸盐,51mg,103.34μmol)溶解于乙腈(2mL)中，搅拌下加入碘化钾(14mg,82.67μmol)和N,N-二异丙基乙胺(44mg,344.47μmol)。反应液随后在85℃并且氩气保护下反应过夜。LC-MS显示原料少量剩余，并且主产物为1。将反应液冷却至室温后向其中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)，再用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到1(7.93mg)。MS(ESI)M/Z:838.5[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.41-8.39(m,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),7.27-6.96(m,4H),6.88-6.44(m,1H),5.43-5.36(m,1H),5.28-5.07(m,1H),5.00-4.90(m,1H),4.79-4.74(m,1H),4.40(s,2H),3.84-3.57(m,8H),3.47-3.43(m,1H),2.93-2.84(m,1H),2.76-2.60(m,2H),2.50-2.10(m,9H),2.06-1.90(m,4H),1.89-1.55(m,4H).

[0253] 实施例2



[0254] 步骤1:室温下将B(6.0g,17.7mmol)和3-(丙-2-炔-1-基氧基)丙烷-1-醇(4.0g,35.5mmol)溶解于干燥的N,N-二甲基甲酰胺(60mL)中，搅拌并在氩气保护下依次加入碳酸铯(14.4g,44.4mmol)，双(三苯基膦)二氯化钯(1.25g,1.77mmol)和碘化亚铜(676mg,3.55mmol)，随后反应液在80℃并且氩气保护下搅拌5小时。

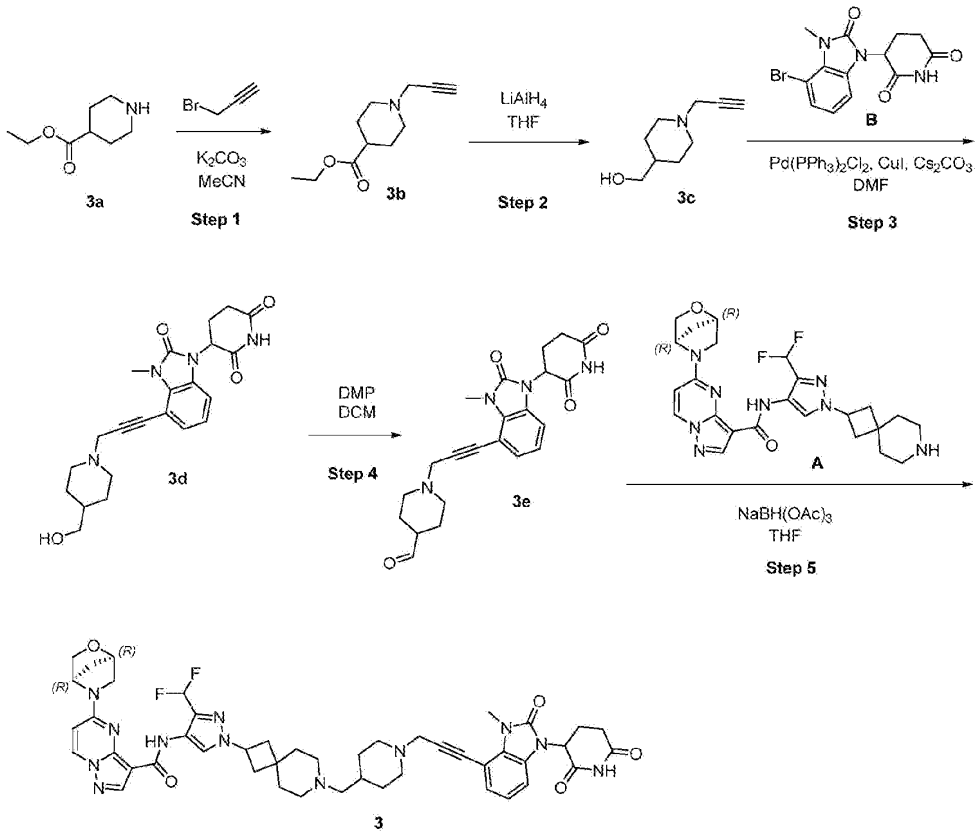
[0255] LC-MS显示原料反应完全。将反应液冷却至室温并过滤。滤液浓缩，向所得残渣中加入乙酸乙酯(200mL)和饱和食盐水(100mL)后分液。有机相再用饱和食盐水(100mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物2a(2.9g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),7.17(d,J=7.3Hz,1H),7.12(d,J=7.3Hz,1H),7.03(t,J=7.8Hz,1H),5.40(dd,J=12.6,5.3Hz,1H),4.54-4.31(m,3H),3.64(s,3H),3.60(t,J=6.5Hz,2H),3.47(t,J=6.3Hz,2H),2.97-2.82(m,1H),2.78-2.57(m,2H),2.10-1.98(m,1H),1.77-1.61(m,2H).

[0256] 步骤2:室温下将2a(95.0mg,255.8μmol)溶解于二氯甲烷(4mL)中，冰水浴冷却并且搅拌下加入戴斯-马丁氧化剂(162.7mg,383.7μmol)。反应液在室温下搅拌过夜。LC-MS显示原料消失。将反应液过滤，向滤液中加入水(20mL)和二氯甲烷(20mL)分层，水相再用二氯甲烷(10mL×2)萃取。合并后的有机相经饱和氯化钠水溶液洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液浓缩，所得粗品产物经薄层制备色谱纯化，得到2b(46mg)。MS(ESI)M/Z:370.1[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),9.67(t,J=1.9Hz,1H),7.18(d,J=7.6Hz,1H),7.15-7.10(m,1H),7.03(t

J＝7.8Hz,1H),5.40(dd,J＝12.6,5.4Hz,1H),4.45(s,2H),3.87(t,J＝6.0Hz,2H),3.64(s,3H),2.96−2.82(m,1H),2.81−2.56(m,4H),2.10−1.95(m,1H).

[0257] 步骤3:室温下将2b(35mg,0.09mmol)和A(粗品盐酸盐,47mg,0.09mmol)溶解于四氢呋喃(2mL)中，冰水浴并且搅拌下加入三乙酰氧基硼氢化钠(100mg,0.47mmol)。随后反应液在室温下搅拌2小时。LC−MS显示原料反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)后用乙酸乙酯(2×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液浓缩，所得粗品残渣经薄层制备色谱纯化，得到所需产物2(10.79mg)。MS(ESI)M/Z:852[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.6Hz,1H),8.79(d,J＝7.6Hz,1H),8.41(d,J＝4.0Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.27−7.00(m,4H),6.86−6.44(m,1H),5.43−5.35(m,1H),5.28−5.07(m,1H),4.96−4.90(m,1H),4.80−4.74(m,1H),4.44(s,2H),3.84−3.51(m,7H),3.44−3.39(m,2H),2.93−2.60(m,3H),2.51−2.07(m,10H),2.06−1.48(m,9H).

[0258] 实施例3



[0259] 步骤1:室温下将3a(2.0g,12.72mmol)溶解于乙腈(63mL)中，搅拌下加入碳酸钾(4.4g,31.8mmol)。冰水浴冷却至0℃并且搅拌下加入3-溴丙炔(1.72g,13.99mmol)。反应液随后在室温下搅拌1小时。薄层色谱显示原料消耗完全并且有新点生成。将反应液慢慢滴加到水中，再用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到3b(2.75g,收率:81%)，为无色液体。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.14(q,J=7.1Hz,2H),3.30(d,J=2.4Hz,2H),2.89-2.85(m,2H),2.35-2.21(m,4H),2.09-1.62(m,4H),1.25(t,J=7.1Hz,3H).

[0260] 步骤2:室温下将3b(2.03g,10.40mmol)溶解于四氢呋喃(15mL)中。反应液在0℃并且搅拌下慢慢滴加四氢铝锂的四氢呋喃溶液(2.5M,12.48mL,31.2mmol)，反应液随后在0℃下搅拌1小时。薄层色谱显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢滴加到冰水中淬灭，所得混合物再用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所

得残渣经硅胶柱层析分离，得到3c(1.18g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 3.50(d,J＝6.5Hz,2H),3.30(d,J＝2.4Hz,2H),2.92(d,J＝11.5Hz,2H),2.29−2.12(m,3H),1.82−1.75(m,2H),1.55−1.45(m,1H),1.38−1.20(m,2H).

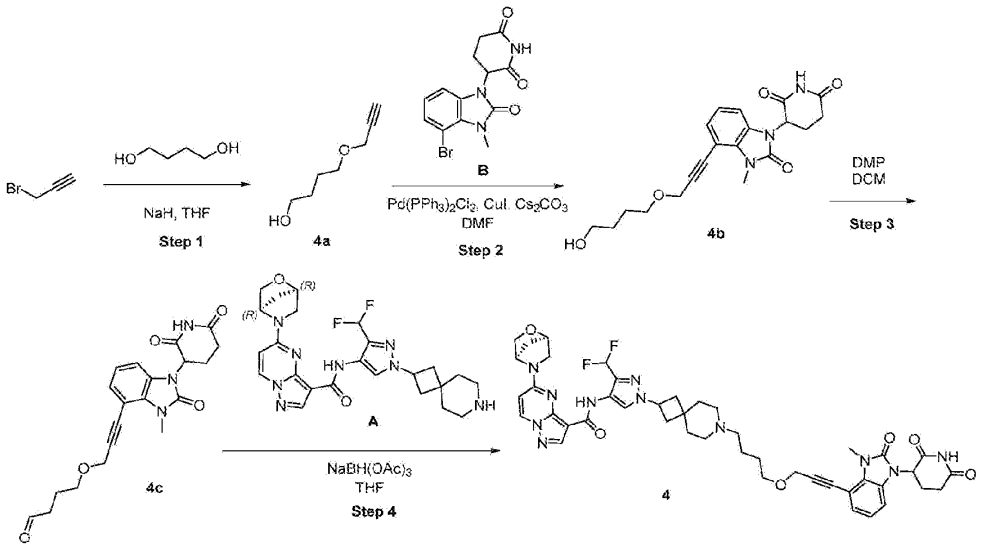
[0261] 步骤3:室温下将3c(159mg,1.04mmol)溶解于N,N−二甲基甲酰胺(10mL)中，氩气保护下加入B(422mg,1.25mmol)，碘化亚铜(39.61mg,0.21mmol)和碳酸铯(1.36g,4.16mmol)。反应液置换氩气三次后加入双三苯基磷二氯化钯(146mg,0.21mmol)。反应液随后氩气保护并于80℃下搅拌2小时。LC−MS显示原料消耗完全并且有产物生成。向冷却后的反应液中加水稀释，所得混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离,得到3d(178mg)。MS(ESI)M/Z:411.2[$M+H^+$].

[0262] 步骤4:室温下将3d(100mg,0.259mmol)溶解于N,N−二甲基甲酰胺(2mL)中，冰水浴冷却至0℃并且搅拌下加入Dess−Martin氧化剂(165mg,0.389mmol)，反应液随后在室温下搅拌4小时。LC−MS显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢滴加到饱和碳酸氢钠水溶液中，再用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到3e(48mg)。MS(ESI)M/Z:409.2[$M+H^+$].^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.67(s,1H),8.06(s,1H),7.17(d,J＝7.9Hz,1H),6.98(t,J＝7.9Hz,1H),6.74(d,J＝7.8Hz,1H),5.19(dd,J＝12.6,5.3Hz,1H),3.77(s,3H),3.58(s,2H),2.96−2.90(m,3H),2.84−2.75(m,2H),2.50−2.20(m,5H),2.05−1.95(m,3H).

[0263] 步骤5:室温下将3e(24mg,0.058mmol)，A(粗品盐酸盐,32mg,0.058mmol)溶解于四氢呋喃(1mL)中，冰水浴下搅拌20分钟，加入三乙酰氧基硼氢化钠(50mg,0.235mmol)。反应液随后室温搅拌过夜。LC−MS显示原料消耗完全并且有产物生成。将反应液缓慢加入水中淬灭，所得混合物用乙酸乙酯(3×5mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(5mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到3(13.8mg,收率26%)。MS(ESI)M/Z:891.4[$M+H^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.1Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.40(s,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−7.00(m,4H),6.89−

6.45(m,1H),5.43−5.37(m,1H),5.28−5.08(m,1H),4.94(s,1H),4.80−4.75(m,1H),3.84−3.71(m,2H),3.65(s,3H),3.58−3.43(m,4H),2.98−2.65(m,7H),2.33−2.20(m,7H),2.20−1.98(m,5H),1.71−1.64(m,7H),1.24−1.15(m,3H).

[0264] 实施例4

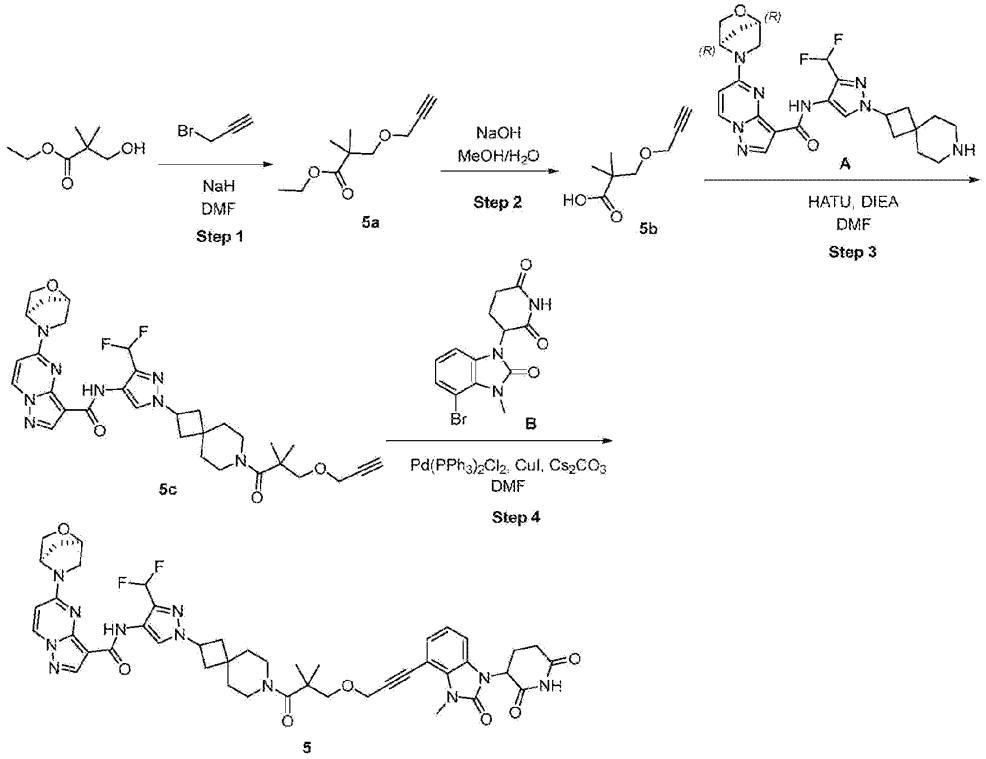


[0265] 步骤1:室温下将1,4−丁二醇(11.36g,126.09mmol)溶解于四氢呋喃(30mL)中，冷却至0℃并且搅拌下加入氢化钠(60%,2.02g,50.44mmol)。反应液随后室温下搅拌1小时。冷却至0℃并且搅拌下缓慢滴加3−溴丙炔(3.0g,25.22mmol)的四氢呋喃(10mL)溶液。滴加完毕反应液随后室温下搅拌过夜。薄层色谱显示原料消耗完全并且有新点生成。反应液加水稀释后用乙酸乙酯(3×40mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到4a(2.75g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.15(d,J=2.4Hz,2H),3.67(t,J=5.8Hz,2H),3.57(t,J=5.9Hz,2H),2.43(t,J=2.4Hz,1H),1.78−1.65(m,5H).

[0266] 后续反应操作参照实施例2。得到4(22.06mg,收率:42%)。MS(ESI)M/Z:866.5[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J=4.8Hz,1H),8.79(d,J=8.0Hz,1H),8.40(d,J=3.6Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.28−7.00(m,4H),6.89−6.44(m,1H),5.44−5.39(m,1H),5.28−5.08(m,1H),4.95−4.90(m,1H),4.80−4.74(m,1H),4.43(s,2H),3.84−3.72(m,2H),3.64−3.62(m,4H),3.59−3.55(m,3H),3.47−

3.43(m,1H),2.91−2.85(m,1H),2.75−2.57(m,3H),2.38−2.28(m,4H),2.20−2.11(m,3H),2.06−1.92(m,4H),1.75−1.50(m,8H).

[0267] 实施例5



[0268] 步骤1:室温下将2−羟甲基异丁酸乙酯(5.0g,mmol)溶解于N,N−二甲基甲酰胺(50mL)中，冰水浴并且搅拌下加入氢化钠(60%,2.05g,51.3mmol)。20分钟后，向反应溶液中加入3−溴丙炔(3.25mL,4.48g,37.62mmol)。20分钟后撤去冰水浴，反应液在氩气保护下室温搅拌过夜。薄层色谱显示原料消失并且有新点生成。向反应混合物中加入饱和氯化铵水溶液(约50mL)。所得物用乙酸乙酯(3×00mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到5a(2.12g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.17−4.11(m,4H),3.53(s,2H),2.41(t,J=2.2Hz,1H),1.25(t,J=7.0Hz,3H),1.20(s,6H).

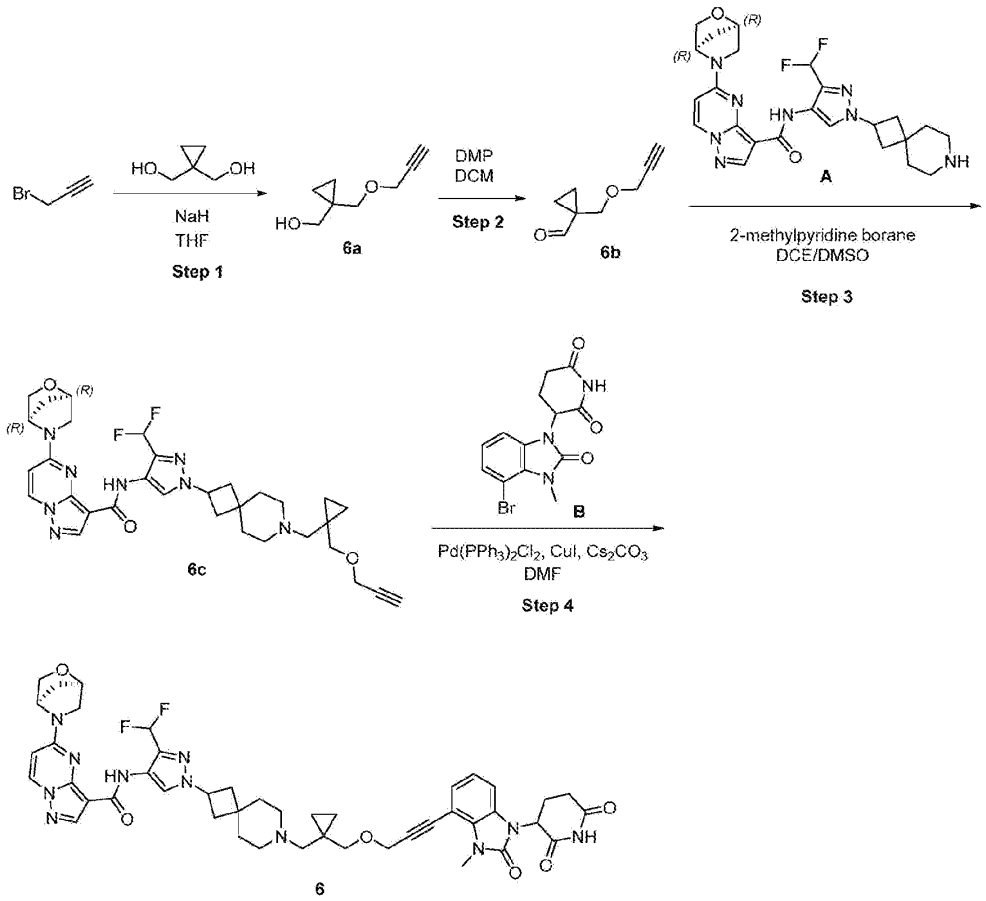
[0269] 步骤2:室温下将5a(1.0g,5.43mmol)溶解于甲醇/水(10mL/5mL)中，加入氢氧化钠(2.17g,54.3mmol)。反应液在100℃下搅拌2小时。薄层色谱显示反应完全。用浓盐酸将冷却的反应液pH调节至5，所得混合物用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并

后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。浓缩滤液，得到粗品5b(772mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.18(d,J＝2.4Hz,2H),3.55(s,2H),2.43(t,J＝2.2Hz,1H),1.24(s,6H).

[0270] 步骤3:冰水浴下向A(140mg,0.28mmol)和5b(50mg,0.32mmol)的N,N−二甲基甲酰胺(2mL)溶液中加入2−(7−氮杂苯并三氮唑)−N,N,N',N'−四甲基脲六氟磷酸酯(HATU,72mg,0.56mmol)。5分钟后，加入N,N−二异丙基乙胺(0.1mL,0.42mmol)。反应液随后在室温下搅拌5小时。LC−MS显示反应完全。向反应液中加水(约5mL)后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(2×10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到粗品(106mg)。粗品再经薄层制备色谱纯化，得到5c(58mg)。MS(ESI)M/Z:637.4[M+H^+].

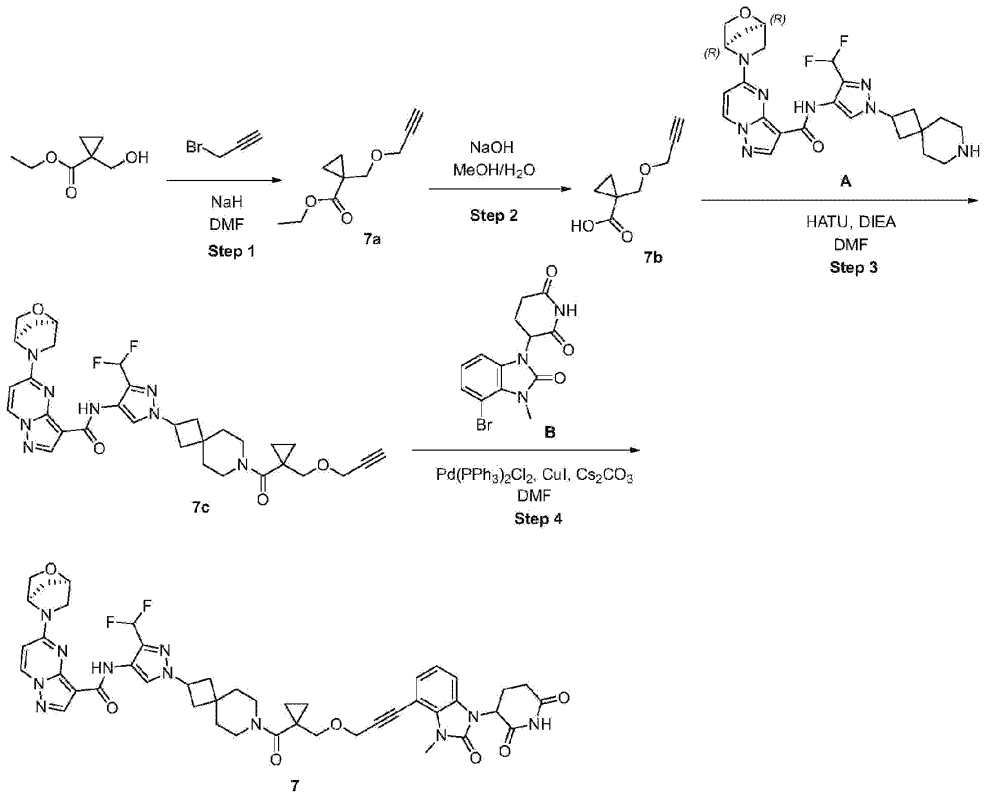
[0271] 步骤4:氩气保护下将B(15mg,0.044mmol)和5c(58mg,0.091mmol)溶解于N,N−二甲基甲酰胺(2mL)中，再依次加入碳酸铯(29mg,0.090mmol)，碘化亚铜(2mg,0.0089mmol)和双三苯基磷二氯化钯(3mg,0.0046mmol)，随后反应液在80℃并且氩气保护下搅拌6小时。LC−MS显示反应结束。冷却后的反应溶液经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(约10mL)洗涤。滤液加水后用乙酸乙酯萃取(3×10mL)。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，用无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣薄层制备色谱分离，得到5(8.81mg)。MS(ESI)M/Z:894.3[M+H^+].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.11(s,1H),9.51(d,J＝5.6Hz,1H),8.78(d,J＝7.6Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.27(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−7.01(m,5H),6.88−6.44(m,1H),5.42−5.37(m,1H),5.28−5.07(m,1H),4.94−4.85(m,2H),4.77(d,J＝16.0Hz,1H),4.47(s,2H),3.81(s,2H),3.65−3.59(m,9H),2.70−2.57(m,2H),2.33−2.27(m,4H),2.14(t,J＝9.6Hz,3H),2.06−1.90(m,5H),1.60−1.44(m,6H).

[0272] 实施例6



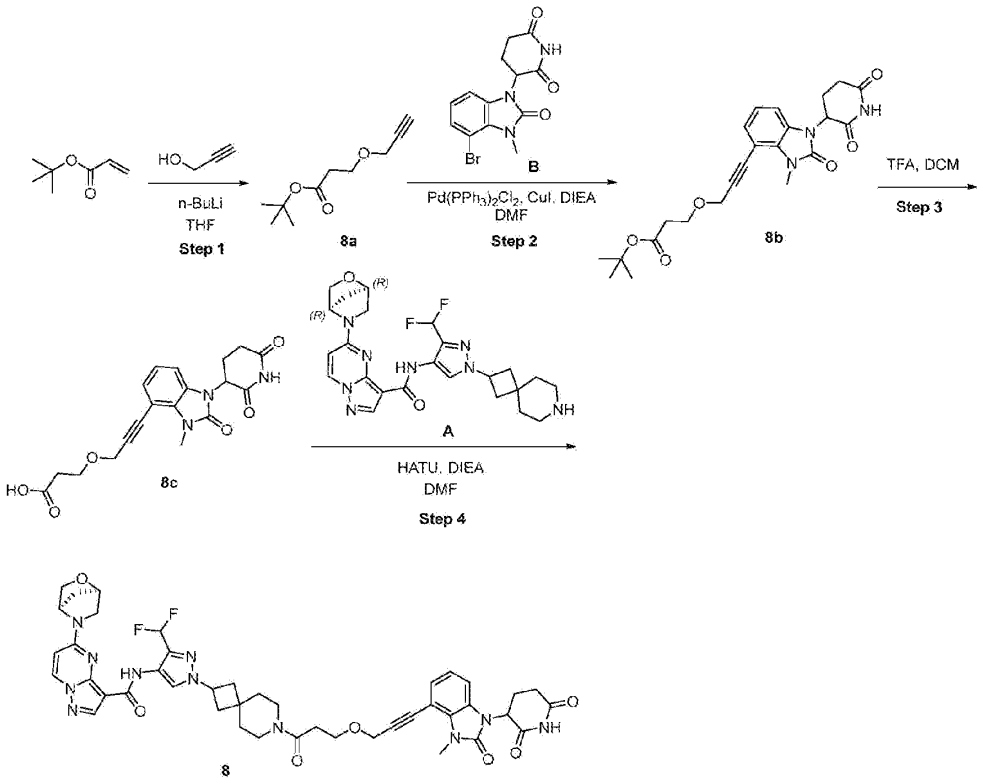
[0273] 参照实施例4，得到所需产物6(11.83mg)。MS(ESI)M/Z:877.38[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz, DMSO-d_6) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.6Hz,1H),8.40(d,J=2.8Hz,1H),8.47(d,J=5.6Hz,1H),7.28-7.00(m,4H),6.87-6.44(m,1H),5.44-5.07(m,2H),4.98-4.74(m,2H),4.45(s,2H),3.84-3.72(m,2H),3.66-3.59(m,4H),3.47-3.35(m,3H),2.92-2.60(m,4H),2.42-1.93(m,12H),1.79-1.48(m,4H),0.49-0.31(m,4H).

[0274] 实施例7



[0275] 参照实施例5，得到所需产物7(5.06mg)。MS(ESI)M/Z:892.3[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J＝5.6Hz,1H),8.79(d,J＝8.0Hz,1H),8.39(d,d,J＝3.6Hz,1H),8.27(d,J＝5.6Hz,1H),7.30−6.44(m,5H),5.42−5.07(m,2H),4.96−4.75(m,2H),4.45(s,2H),3.84−3.51(m,12H),2.90−2.55(m,3H),2.28−1.90(m,8H),1.60−1.45(m,4H),0.91−0.73(m,4H).

[0276] 实施例8



[0277] 步骤1:0℃并且氩气保护下向搅拌着的丙炔醇(6.4mL,110mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中用注射器加入正丁基锂(1.6M in hexanes,7mL,11.2mmol)。反应液在0℃并且氩气保护下搅拌10分钟。0℃下用注射器缓慢滴加丙烯酸叔丁酯(14.6mL,110mmol)。反应液缓慢恢复至室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示原料基本消耗完全。向反应液中加入乙酸(1mL)后搅拌10分钟。所得混合物加水(100mL)后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(200mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到8a(14g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 4.12−4.10(m,2H),3.62(t,J＝6.2Hz,2H),3.42−3.40(m,1H),2.44(t,J＝6.2Hz,2H),1.40(s,9H).

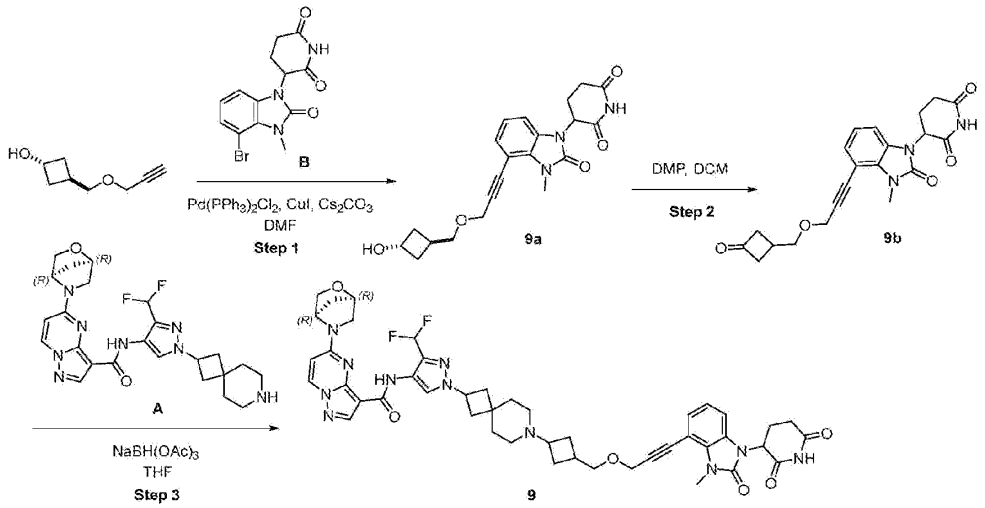
[0278] 步骤2:室温下向干燥的B(200mg,0.59mmol)和8a(220mg,1.18mmol)的干燥N,N−二甲基甲酰胺(8mL)溶液中一次性加入N,N−二异丙基乙胺(459mg,3.56mmol)，氩气条件下再加入双三苯基磷二氯化钯(28mg,0.04mmol)和碘化亚铜(24mg,0.12mmol)，反应液在氩气保护下加热至80℃并且搅拌5小时。LC−MS显示原料反应完全并且主产物为8b(40%,254nm；[M+H]$^+$＝442,R.T.＝1.57min)。将冷却后的

反应液用乙酸乙酯(30mL)稀释后经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(30mL)洗涤。向滤液中加水(50mL)后用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到纯的8b(146mg)。MS(ESI)M/Z:464.1[M+Na^+].

[0279] 步骤3:冰水浴下向搅拌着的8b(146mg,0.33mmol)的二氯甲烷(2mL)溶液中滴加三氟乙酸(2mL)。反应液随后缓慢恢复至室温并且搅拌2小时。LC-MS显示主产物为8c，原料已消耗完全。将反应液旋蒸除去二氯甲烷和三氟乙酸。向所得粗品残渣中加入纯净水(30mL)后经冷冻干燥过夜，得到粗品8c(58mg)。MS(ESI)M/Z:386.1[M+H^+].

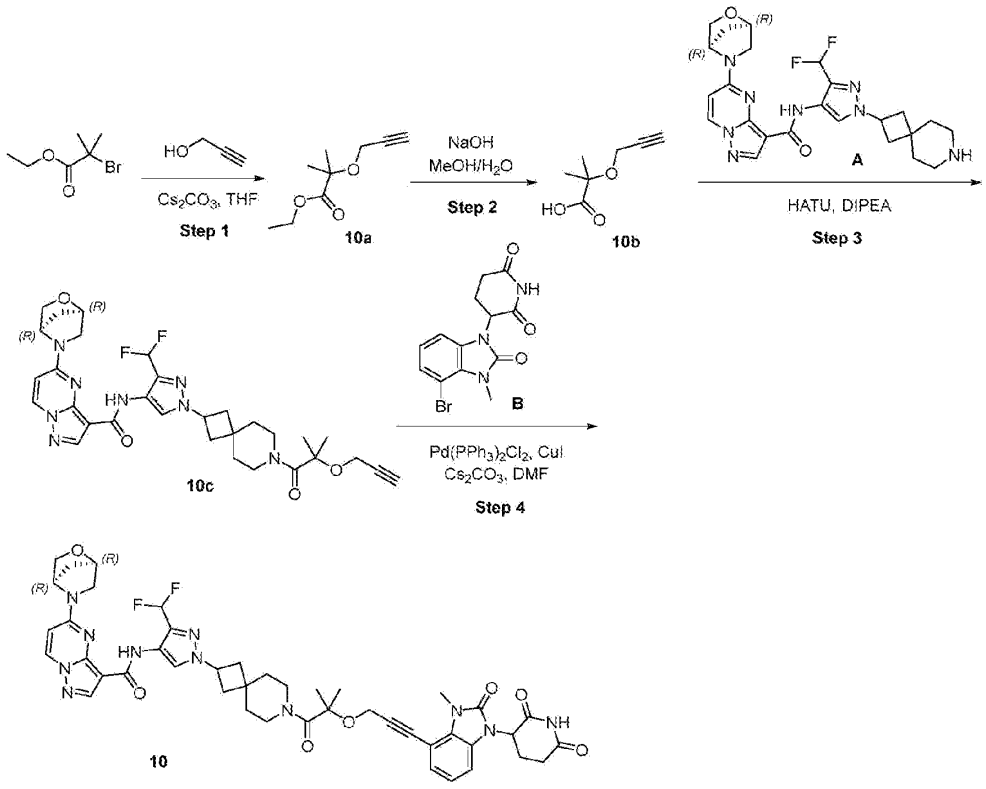
[0280] 步骤4:室温并且氩气保护下向搅拌着的A(50mg,0.1mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(3mL)溶液中依次加入8c(57.9mg,0.15mmol)，2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(HATU,76mg,0.2mmol)和N,N-二异丙基乙胺(64.5mg,0.5mmol)。反应液缓慢恢复室温并且氩气保护下搅拌1小时。LC-MS显示原料反应完全并且主产物为8(34%)。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到纯的8(2.07mg+16.31mg，收率:22%)。MS(ESI)M/Z:866.55[M+H^+]；864.30[M-H^-].^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),9.51(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.6Hz,1H),8.41(d,J=4.0Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.29-7.01(m,4H),6.89-6.44(m,1H),5.44-5.39(m,1H),5.28-5.08(m,1H),4.99-4.94(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.44(s,2H),3.84-3.73(m,4H),3.65-3.59(m,5H),3.47-3.43(m,4H),2.90-2.84(m,1H),2.75-2.60(m,4H),2.38-2.33(m,2H),2.23-2.17(m,2H),2.08-1.95(m,3H),1.65-1.53(m,4H).

[0281] 实施例9



[0282] 参照实施例2，得到所需产物9(2.83mg)。MS(ESI)M/Z:878.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.61(s,1H),8.47−8.41(m,2H),8.32(d,J＝8.0Hz,2H),7.22−7.17(m,1H),7.04−6.97(m,2H),6.80−6.73(m,2H),6.12(d,J＝7.6Hz,1H),5.45(s,1H),5.35−5.17(m,2H),4.84−4.60(m,3H),4.40(s,2H),4.10−4.07(m,1H),4.00−3.95(m,2H),3.81(s,3H),3.68−3.64(m,2H),3.61−3.56(m,2H),3.51−3.48(m,2H),2.98−2.92(m,2H),2.88−2.67(m,4H),2.48−2.36(m,8H),2.12−2.09(m,2H),2.03−1.97(m,2H).

[0283] 实施例10

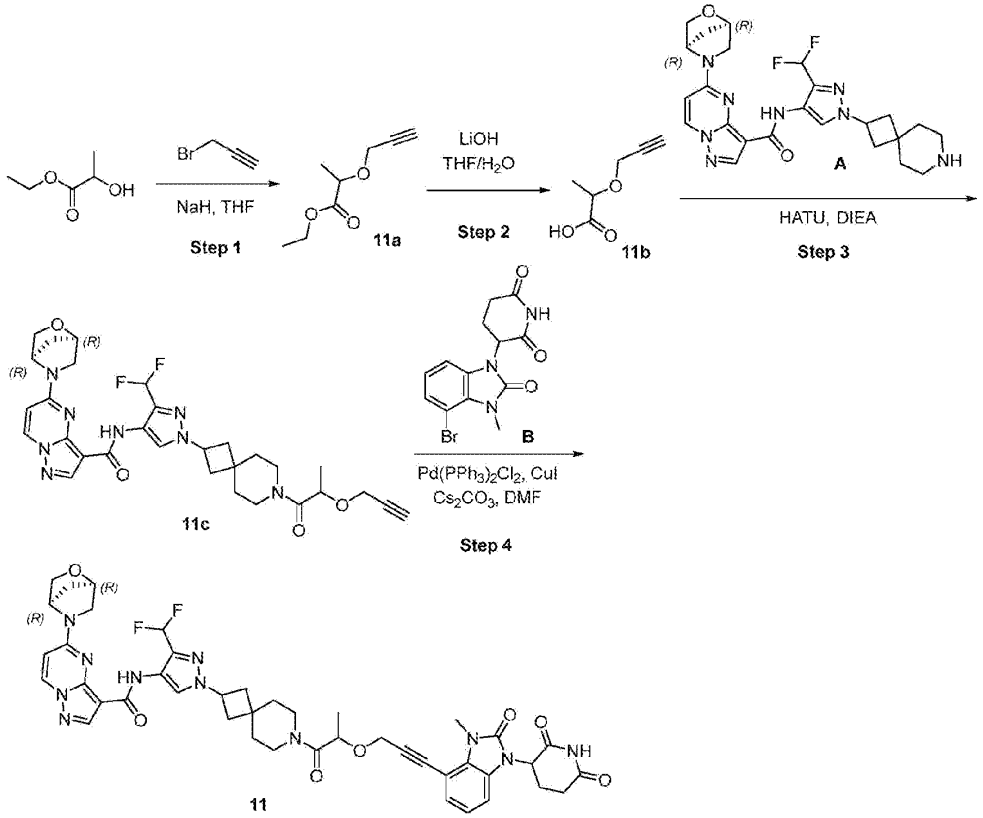


[0284] 步骤1:室温下将2-溴-2-甲基丙酸乙酯(1.0g,5.13mmol)溶解于四氢呋喃(10mL)中，冰水浴并且搅拌下加入碳酸铯(3.34g,10.26mmol)。20分钟后缓慢加入丙炔醇(0.30mL,5.13mmol)。20分钟后将反应液恢复至室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示溴代物原料消耗完全并且有新点生成。冰水浴并且搅拌下向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(约20mL)。所得混合物用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到10a(200mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.27-4.15(m,4H),2.42(t,J=2.4Hz,1H),1.48(s,6H),1.33-1.24(m,3H).

[0285] 后续操作参照实施例5，得到所需产物10(4.6mg)。MS(ESI)M/Z:880.5[M+H^+].^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J=4.8Hz,1H),8.79(d,J=8.0Hz,1H),8.41(d,J=4.0Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.28-7.00(m,4H),6.88-6.44(m,1H),5.43-5.08(m,2H),5.01-4.97(m,1H),4.77(d,J=17.2Hz,1H),4.37(s,2H),3.95-3.81(m,4H),3.64-3.59(m,5H),3.51-3.43(m,2H),2.91-2.85(m,1H),2.72-

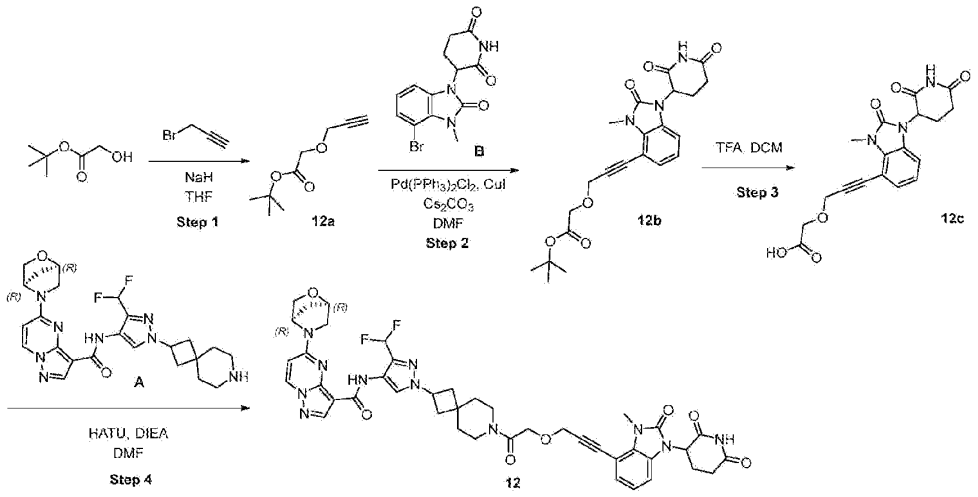
2.58(m,2H),2.41−2.33(m,2H),2.24−2.19(m,2H),2.06−1.94(m,3H),1.80−1.50(m,4H),1.42(s,6H).

[0286] 实施例11



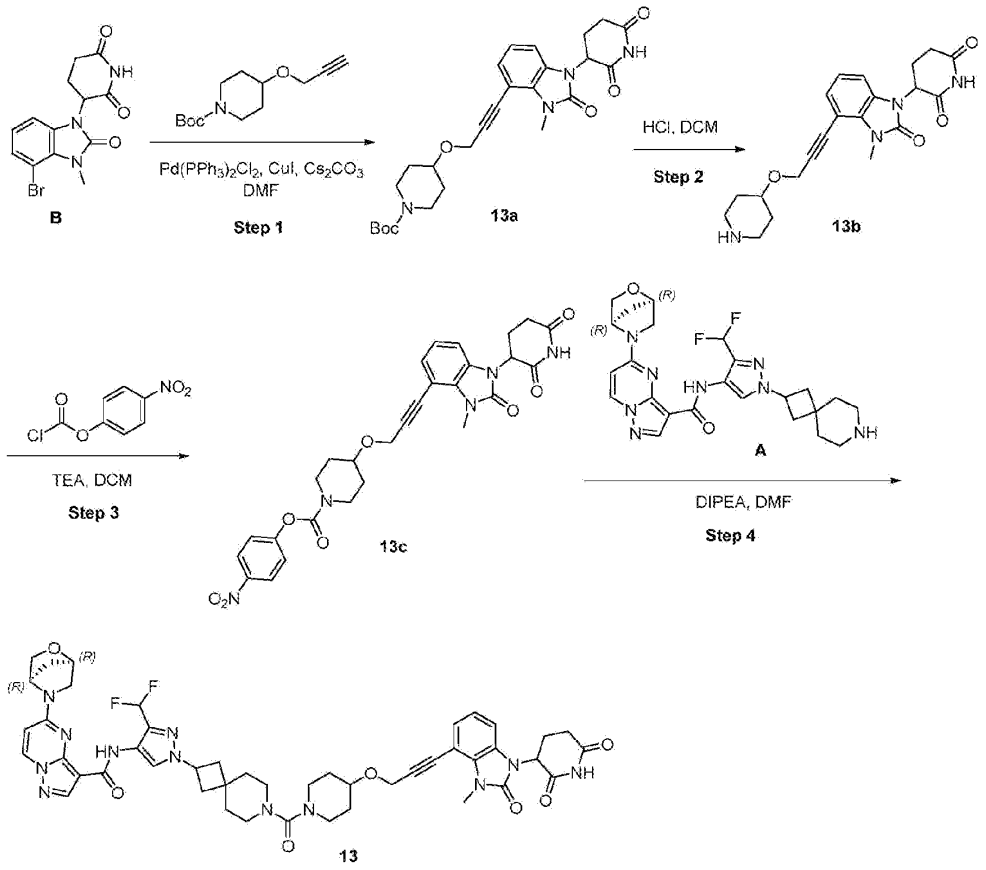
[0287] 参照实施例5，得到所需产物11(3.1mg)。MS(ESI)M/Z:866.4[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=8.0Hz,1H),8.41(d,J=4.0Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.29−7.00(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.42−5.38(m,1H),5.28−5.08(m,1H),4.98−4.93(m,1H),4.80−4.75(m,1H),4.62−4.56(m,1H),4.52−4.37(m,2H),3.84−3.80(m,2H),3.75−3.72(m,1H),3.64−3.63(m,3H),3.59(s,1H),3.54−3.43(m,4H),2.92−2.84(m,1H),2.76−2.59(m,3H),2.49−2.15(m,4H),2.07−1.93(m,3H),1.66−1.49(m,4H),1.29−1.27(m,2H).

[0288] 实施例12



[0289] 参照实施例5，得到所需产物12(36.29mg)。MS(ESI)M/Z:852.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.2Hz,1H),8.85(s,2H),8.79(d,J＝7.6Hz,1H),8.69(s,1H),8.41(d,J＝3.6Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.55−7.46(m,1H),7.20−7.01(m,4H),6.88−6.45(m,1H),5.41(dd,J＝12.6,5.4Hz,1H),5.28−5.07(m,1H),5.00−4.93(m,1H),4.80−4.75(m,1H),4.54(s,2H),4.29(d,J＝6.8Hz,2H),3.81(s,3H),3.63−3.57(m,4H),3.55−3.30(m,1H),2.95−2.55(m,3H),2.40−2.35(m,2H),2.24−2.19(m,2H),2.06−1.93(m,2H),1.69−1.50(m,4H).

[0290] 实施例13



[0291] 步骤1:室温并且氩气保护下将B(1.0g,2.96mmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中，依次加入4-(丙-2-炔-1-基氧基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(1.42g,5.91mmol)，碳酸铯(1.93g,5.91mmol)，碘化亚铜(112mg,591.43μmol)和双三苯基磷二氯化钯(207mg,295.72μmol)。反应液80℃并且氩气保护下搅拌2小时。LC-MS显示原料B有少量剩余，并且主产物为13a。将反应液冷却至室温后加水(100mL)，再用乙酸乙酯(3×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤，滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到13a(1.03g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.26(s,1H),7.16(d,J=8.0Hz,1H),6.99(t,J=7.8Hz,1H),6.76(d,J=7.6Hz,1H),5.20(dd,J=12.6,5.4Hz,1H),4.46(s,2H),3.81-3.73(m,6H),3.16-3.09(m,2H),2.98-2.66(m,3H),2.34-2.17(m,1H),1.94-1.81(m,2H),1.60-1.52(m,2H),1.46(s,9H).

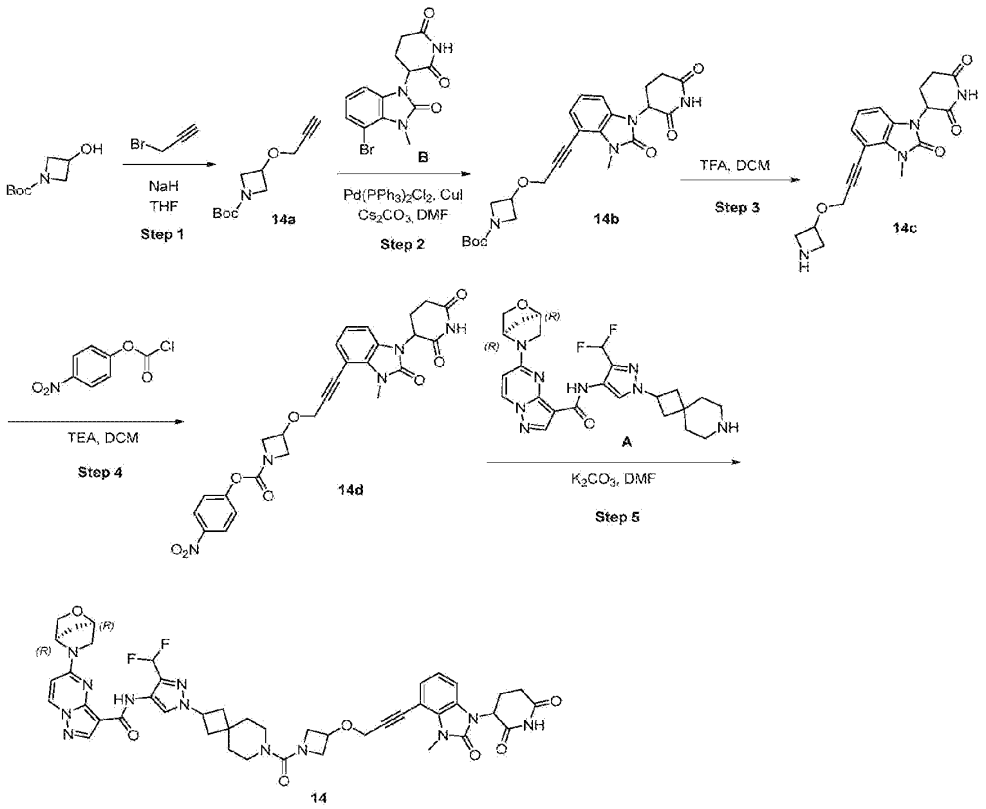
[0292] 步骤2:冰水浴下将13a(300mg,604.15μmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中，搅拌下加入三氟乙酸(1.17g,12.08mmol)。反应液缓慢恢复室温并且搅拌2小时。LC-MS显示原料消耗完全并且13b为主产物。将反应液减压浓缩，得到13b(236mg,三氟乙酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 7.25-7.00(m,3H),5.40(dd,J=12.6,5.4Hz,1H),4.50(s,2H),3.72-3.67(m,1H),3.64(s,3H),3.08-3.02(m,2H),2.93-2.83(m,1H),2.76-2.60(m,3H),2.04-2.00(m,1H),1.94-1.91(m,2H),1.53-1.45(m,2H).

[0293] 步骤3:将13b(100mg,252.24μmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(76mg,378.36μmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中，0℃并且搅拌下加入三乙胺(76mg,756.72μmol)。反应液室温并且氩气保护下搅拌1小时。LC-MS显示原料消失。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)后用二氯甲烷(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化得到13c(77mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.28-8.23(m,2H),8.20-8.13(m,1H),7.32-7.28(m,2H),7.18(d,J=8.8Hz,1H),7.00(t,J=8.0Hz,1H),6.78(d,J=7.2Hz,1H),5.22-5.17(m,1H),4.50(s,2H),3.98-3.80(m,3H),3.78(s,3H),3.59-3.38(m,2H),3.00-2.66(m,3H),2.29-2.18(m,1H),2.04-1.92(m,2H),1.83-1.71(m,2H).

[0294] 步骤4:室温并且氩气保护下将13c(57mg,101.50μmol)和A(61mg,121.81μmol)溶解于N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中，搅拌下加入碳酸钾(42mg,304.51μmol)。反应液随后在80℃并且氩气保护下反应过夜。LC-MS显示原料少量剩余，并且主产物为13。将反应液冷却至室温后加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)，所得混合物用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(60mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到13(26.78mg)。MS(ESI)M/Z:921.4[M+H^+]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.41-8.40(m,1H),8.27-8.25(m,1H),7.29-7.01(m,4H),6.88-6.44(m,1H),5.43-5.37(m,1H),5.28-5.07(m,1H),5.02-4.92(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.50(s,2H),3.83-3.69(m,3H),3.64-3.57(m,4H),3.49-3.36(m,3H),3.18-3.09(m,2H),3.08-3.01(m,2H),2.93-

2.84(m,3H),2.76−2.61(m,2H),2.42−2.32(m,2H),2.25−2.15(m,2H),2.05−1.87(m,5H),1.69−1.53(m,4H),1.48−1.39(m,2H).

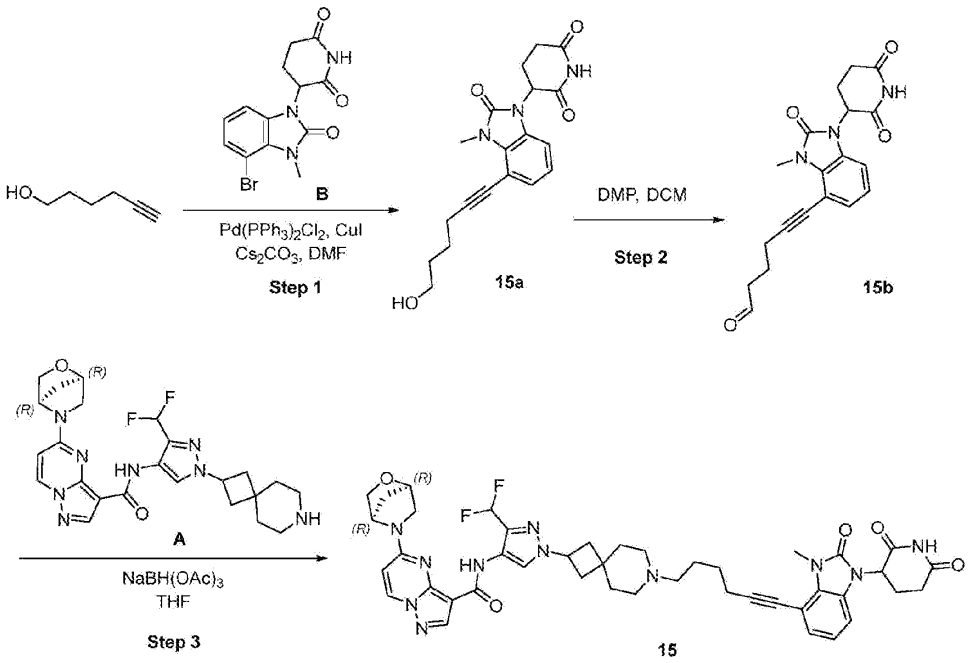
[0295] 实施例14



[0296] 步骤1:冰水浴下向搅拌着的N−Boc−3−羟基氮杂环丁烷(10.1g,58.31mmol)的四氢呋喃(100mL)溶液中加入氢化钠(60%,2.80g,69.97mmol)。冰水浴下搅拌0.5小时后将反应液恢复至室温并搅拌0.5小时。向反应液中加入3−溴丙炔(8.32g,69.97mmol,6.03mL)。随后反应液于60℃并且氩气保护下搅拌过夜。LC−MS显示反应完全。将反应液冷却后在冰水浴并且搅拌下加入饱和氯化铵水溶液(约100mL)淬灭，所得混合物用水约100mL)稀释后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液真空浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物14a(11.60g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 4.39−4.32(m,1H),4.14(d,J=2.4Hz,2H),4.04−3.99(m,2H),3.71−3.67(m,2H),3.46(t,J=2.4Hz,1H),1.37(s,9H).

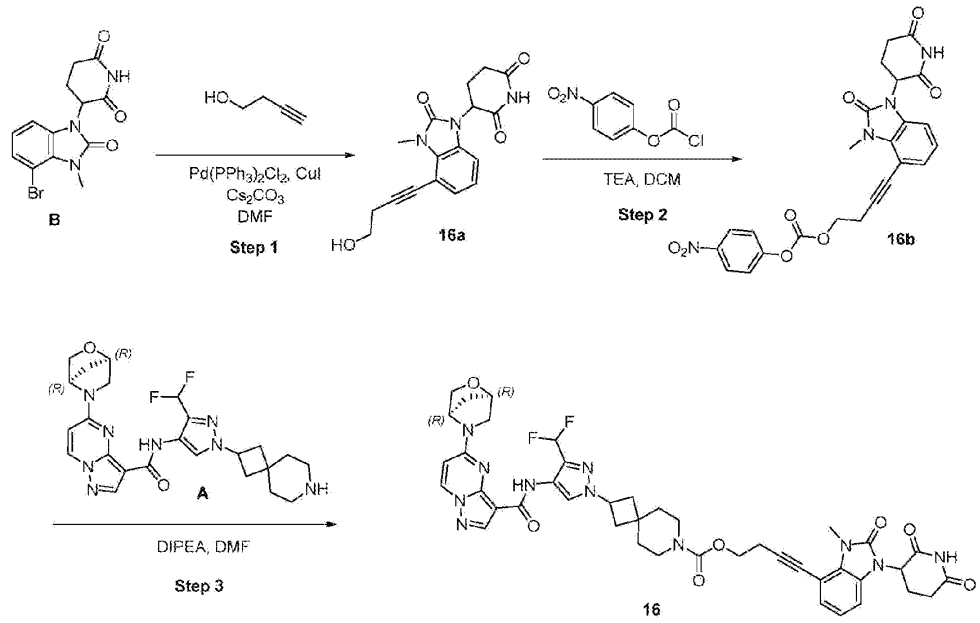
[0297] 后续反应参照实施例13，得到所需产物14(25.4mg)。MS(ESI)M/Z:893.2[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.63(s,1H),8.83(br,1H),8.49(d,J＝10.0Hz,2H),8.32(d,J＝7.6Hz,1H),7.17(dd,J＝8.0,0.8Hz,1H),7.00(t,J＝7.8Hz,1H),6.92−6.64(m,2H),6.12(d,J＝7.6Hz,1H),5.45(s,1H),5.22(dd,J＝12.8,5.2Hz,1H),4.83−4.71(m,2H),4.48−4.39(m,3H),4.20−4.16(m,2H),4.05−3.95(m,4H),3.78(s,3H),3.59(d,J＝9.2Hz,1H),3.49(d,J＝9.2Hz,1H),3.33−3.24(m,2H),3.22−3.12(m,2H),2.99−2.92(m,1H),2.89−2.83(m,1H),2.81−2.67(m,1H),2.42−2.36(m,2H),2.31−2.20(m,3H),2.12−2.09(m,1H),2.04−1.97(m,1H),1.57−1.51(m,4H).

[0298] 实施例15



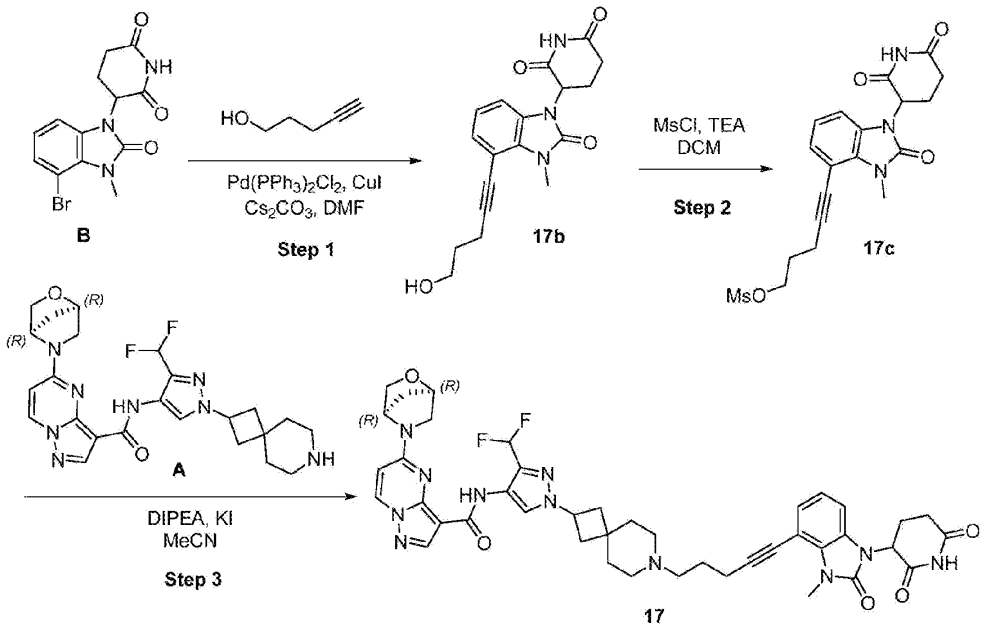
[0299] 参照实施例2，得到所需产物15(9.02mg)。MS(ESI)M/Z:836.5[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J＝5.2Hz,1H),8.79(d,J＝7.6Hz,1H),8.42−8.40(m,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−6.97(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.42−5.36(m,1H),5.28−5.07(m,1H),5.01−4.90(m,1H),4.80−4.74(m,1H),3.83−3.72(m,2H),3.65(s,3H),3.62−3.59(m,1H),3.45−3.39(m,2H),2.94−2.85(m,1H),2.75−2.60(m,3H),2.39−2.13(m,9H),2.05−1.90(m,4H),1.84−1.44(m,8H).

[0300] 实施例16



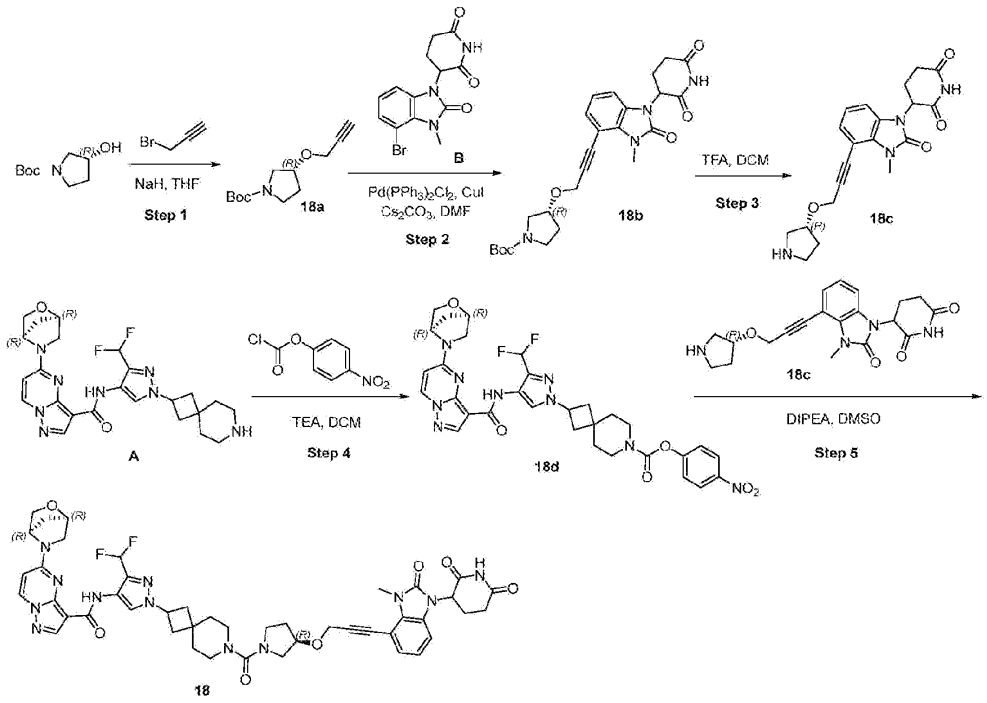
[0301] 参照实施例13，得到所需产物16(134.24mg)。MS(ESI)M/Z:852.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.11(s,1H),9.49(d,J＝4.8Hz,1H),8.78(d,J＝8.0Hz,1H),8.40(d,J＝4.4Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−6.98(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.42−5.37(m,1H),5.28−5.07(m,1H),4.99−4.90(m,1H),4.80−4.75(m,1H),4.23−4.19(m,2H),3.83−3.73(m,2H),3.64(s,3H),3.62−3.57(m,1H),3.46−3.30(m,5H),2.92−2.82(m,3H),2.75−2.59(m,2H),2.35−2.30(m,2H),2.20−2.15(m,2H),2.07−1.92(m,3H),1.60−1.57(m,2H),1.53−1.51(m,2H).

[0302] 实施例17



[0303] 参照实施例1，得到所需产物17(72.51mg)。MS(ESI)M/Z:822.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J＝4.8Hz,1H),8.78(d,J＝7.6Hz,1H),8.42(d,J＝3.6Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−6.98(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.42−5.37(m,1H),5.28−5.07(m,1H),5.01−4.90(m,1H),4.80−4.75(m,1H),3.84−3.72(m,2H),3.65−3.59(m,5H),3.50−3.40(m,1H),2.95−2.85(m,1H),2.76−2.54(m,7H),2.44−2.13(m,6H),2.07−1.52(m,9H).

[0304] 实施例18



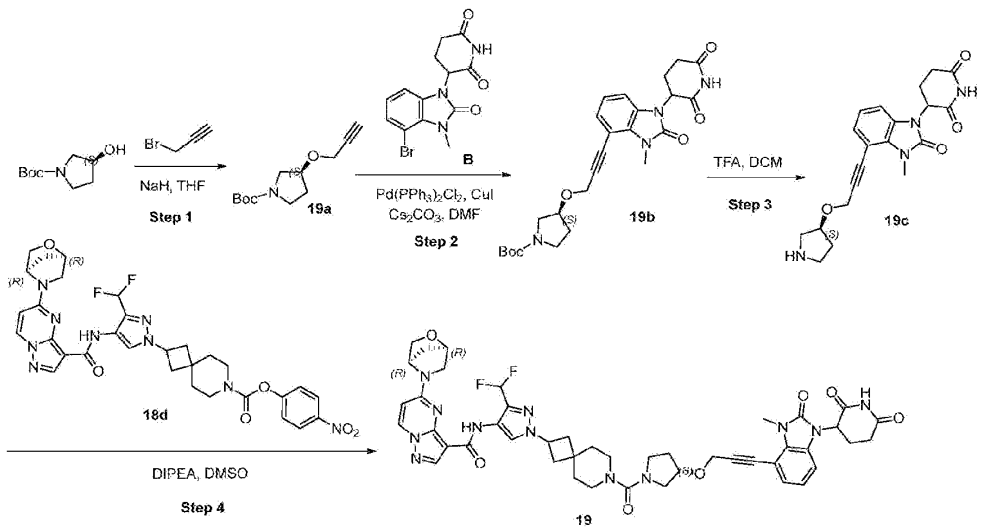
[0305] 参照实施例14，得到所需中间体18c(5.8g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.28−4.20(m,1H),4.18−4.11(m,2H),3.51−3.35(m,4H),2.44(t,J＝2.4Hz 1H),2.10−1.89(m,2H),1.46(s,9H).

[0306] 步骤4:冰水浴并且搅拌下将A(100mg,200.59μmol)和对硝基苯基氯甲酸酯(61mg,300.88μmol)溶解于二氯甲烷(3mL)中，冰水浴并且搅拌下加入三乙胺(61mg,601.76μmol)。反应液随后升温至室温并且氩气保护下搅拌1小时。LC-MS显示原料消失。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)后用二氯甲烷(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到18d(85mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.62(s,1H),8.49−8.45(m,1H),8.43−8.41(m,1H),8.34−8.31(m,1H),8.28−8.23(m,2H),7.31−7.28(m,2H),6.79(t,J＝54.0Hz,1H),6.13(d,J＝8.0Hz,1H),5.46(s,1H),4.83−4.77(m,2H),4.01−3.96(m,2H),3.69−3.48(m,6H),2.54−2.37(m,4H),2.13−2.09(m,1H),2.05−1.97(m,1H),1.82−1.77(m,4H).

[0307] 步骤5:室温并且氩气保护下将18d(70mg,105.48μmol)和18c(61mg,158.22μmol)溶解于二甲基亚砜(1mL)中，搅拌下加入N,N-二异丙基乙胺(136mg,1.05

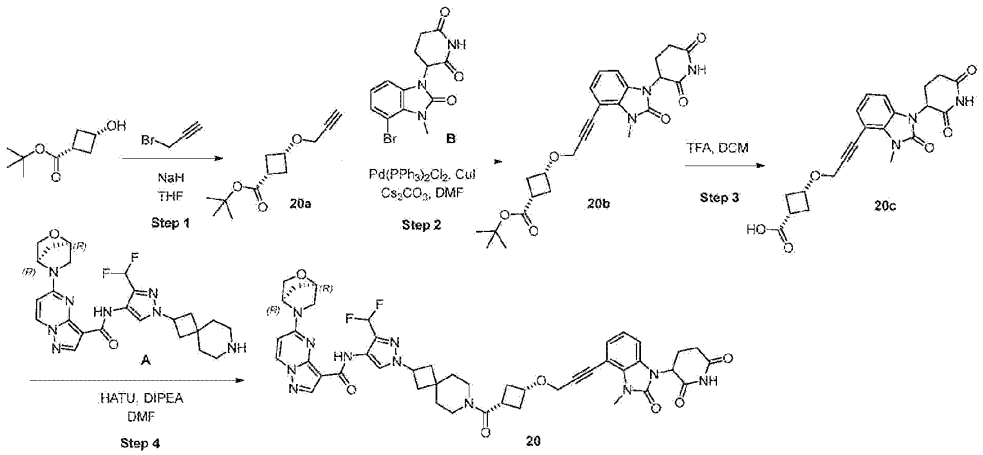
mmol)。反应液随后在100℃并且氩气保护下搅拌过夜。LC-MS显示主产物为18。将反应液冷却至室温，向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(30mL)后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(60mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到18(5.11mg)。MS(ESI)M/Z:907.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J=4.8Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.41-8.40(m,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.29-7.01(m,4H),6.88-6.44(m,1H),5.43-5.38(m,1H),5.28-5.07(m,1H),5.00-4.90(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.54-4.44(m,2H),4.32-4.23(m,1H),3.85- 3.72(m,2H),3.68-3.51(m,5H),3.47-3.21(m,4H),3.18-2.81(m,5H),2.74-2.60(m,2H),2.38-2.27(m,2H),2.22-2.11(m,2H),2.08-1.83(m,5H),1.68-1.42(m,4H).

[0308] 实施例19



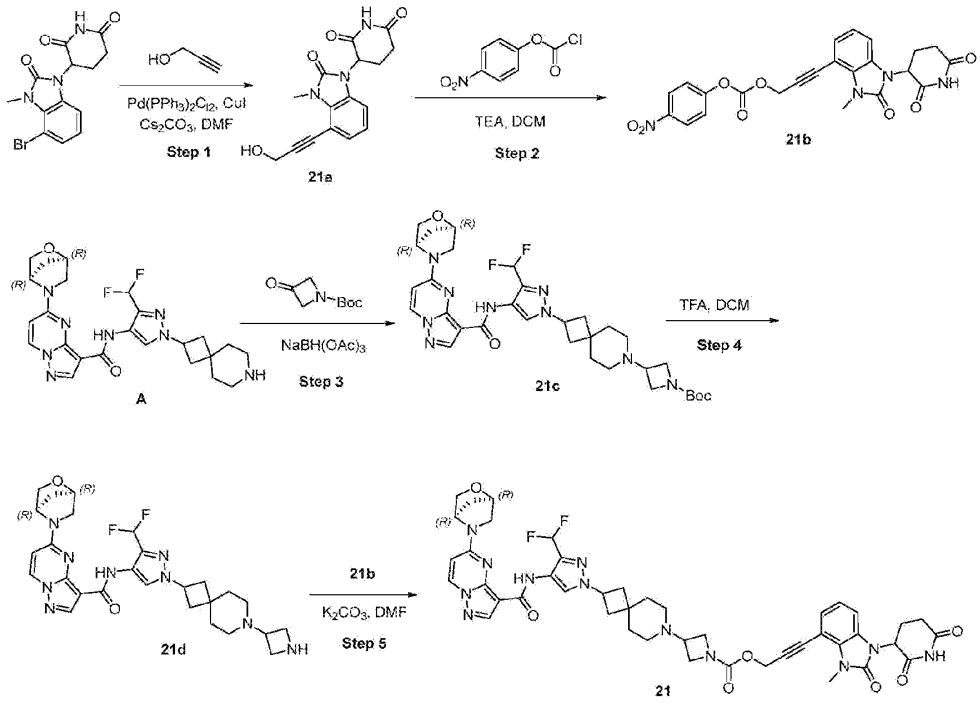
[0309] 参照实施例18，得到所需产物19(12.02mg)。MS(ESI)M/Z:907.5[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.73-9.20(m,2H),8.64-8.52(m,2H),8.32(d,J=6.8Hz,1H),7.19-7.16(m,1H),7.01-6.96(m,1H),6.91-6.63(m,2H),6.12(d,J=7.6Hz,1H),5.45(s,1H),5.32-5.22(m,1H),4.79(s,1H),4.69(t,J=8.0Hz,1H),4.55(t,J=16.0Hz,1H),4.40-4.33(m,1H),4.26-4.21(m,1H),3.97(s,2H),3.78(d,J=1.2Hz,3H),3.66-3.40(m,6H),3.22-2.69(m,8H),2.34-2.2(m,4H),2.13-1.97(m,5H),1.53-1.47(m,3H).

[0310] 实施例20



[0311] 参照实施例12，得到所需产物20(1.96mg)。MS(ESI)M/Z:892.6[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.51(d,J=8.8Hz,1H),8.75(d,J=15.2Hz,1H),8.41(d,J=4.4Hz,1H),8.26(d,J=5.2Hz,1H),7.00−7.29(m,4H),6.40−6.90(m,1H),5.35−5.45(m,1H),5.28(s,1H),5.05(s,1H),4.90−5.00(m,1H),4.75(d,J=13.6Hz,2H),4.38(s,2H),4.10(d,J=8.4Hz,3H),3.91(s,2H),3.80(s,2H),2.85−2.95(m,4H),2.65−2.72(m,4H),2.32−2.40(m,2H),2.15−2.29(m,3H),2.00−2.10(m,3H),1.99−1.95(m,2H),1.19−1.63(m,4H).

[0312] 实施例21



[0313] 步骤1:室温并且氩气保护下将B(300mg,891.84μmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中，依次加入炔丙醇(100mg,1.78mmol)，碳酸铯(581mg,1.78mmol)，碘化亚铜(34mg,1.78μmol)和双三苯基磷二氯化钯(62mg,89.18μmol)。反应液80℃并且氩气保护下搅拌2小时。LC-MS显示原料B有少量剩余，并且主产物为21a。将反应液冷却至室温后加水(50mL)，再用乙酸乙酯(30mL×3)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(25mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离得到21a(81mg,收率:29%)，为黄色固体。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d$_6$) δ 11.11(s,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),7.08(d,J=8.0Hz,1H),7.02(t,J=7.6Hz,1H),5.42-5.36(m,2H),4.36(d,J=6.0Hz,2H),3.65(s,3H),2.97-2.82(m,1H),2.77-2.57(m,2H),2.04-1.99(m,1H).

[0314] 步骤2:冰水浴并且搅拌下向21a(80mg,0.26mmol)和4-硝基氯甲酸苯酯(105mg,0.52mmol)的二氯甲烷(2.0mL)溶液中加入三乙胺(0.11mL,0.78mmol)。反应液于10分钟后恢复至室温并且在氩气保护下搅拌2小时。LC-MS显示反应完全。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(15mL)后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，

所得残渣经硅胶柱层析分离和薄层制备色谱分离，得到21b(38mg)。MS(ESI)M/Z:479.1[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 8.32−8.29(m,2H),8.05(s,1H),7.43−7.40(m,2H),7.22−7.19(m,1H),7.04−6.99(m,1H),6.82−6.79(m,1H),5.22−5.17(m,1H),5.14(s,2H),3.78(s,3H),2.99−2.93(m,1H),2.87−2.70(m,2H),2.26−2.22(m,1H).

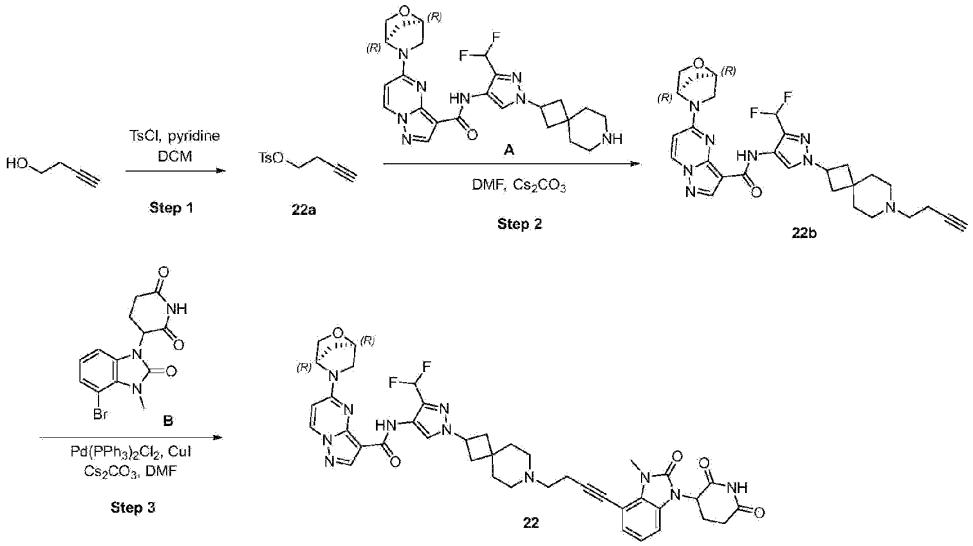
[0315] 步骤3:冰水浴下将A(300mg,601.76μmol)和1−Boc−3−氮杂环丁酮(515mg,3.01mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)中，冰水浴并且搅拌下加入三乙酰氧基硼氢化钠(510mg,2.41mmol)。反应液随后室温搅拌2小时。LC−MS显示原料消耗完全，并且有21c生成。向反应液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(20mL)后用乙酸乙酯(3×20mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液减压浓缩，所得残渣经薄层制备色谱纯化，得到21c(240mg)。MS(ESI)M/Z:654.5[M+H$^+$].

[0316] 步骤4:冰水浴下将21c(240mg,367.12μmol)溶解于二氯甲烷(4mL)中，搅拌下加入三氟乙酸(418mg,3.67mmol)。反应液缓慢恢复室温并且搅拌1小时。LC−MS显示原料消耗完全并且21d为主产物。将反应液减压浓缩，得到21d(80mg,粗品三氟乙酸盐)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 9.51(d,J＝5.2Hz,1H),9.30−9.08(m,3H),8.79(d,J＝8.4Hz,1H),8.44(d,J＝4.4Hz,1H),8.26(d,J＝5.2Hz,1H),7.27−7.00(m,1H),6.88−6.45(m,1H),5.27−5.08(m,1H),5.03−4.95(m,1H),4.79−4.74(m,1H),4.40−4.26(m,3H),4.20−4.08(m,2H),3.87−3.44(m,5H),2.49−2.44(m,1H),2.36−2.21(m,3H),2.08−1.64(m,7H).

[0317] 步骤5:室温下将21d(60mg,108.69μmol)，21b(40mg,83.61μmol)和碳酸钾(35mg,250.83μmol)分散在N,N−二甲基甲酰胺(2mL)中。反应液随后加热至60℃并搅拌3小时。LC−MS显示原料有少量剩余并且有产物生成。将反应液冷却至室温，加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)后用乙酸乙酯(3×10mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(6×10mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经薄层制备色谱分离，得到21(17.52mg)。MS(ESI)M/Z:893.4[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.2Hz,1H),8.78(d,J＝7.6Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.28−7.00(m,4H),6.87−

6.44(m,1H),5.42−5.38(m,1H),5.27−5.07(m,1H),4.98−4.90(m,3H),4.79−4.75(m,1H),4.02−3.88(m,2H),3.82−3.70(m,4H),3.64−3.43(m,5H),3.09−3.03(m,1H),2.93−2.83(m,1H),2.76−2.58(m,2H),2.34−2.14(m,8H),2.08−1.92(m,3H),1.69−1.56(m,4H).

[0318] 实施例22



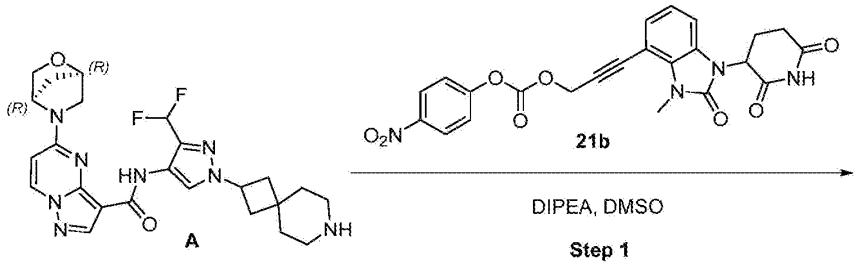
[0319] 步骤1:室温下将3−丁炔−1−醇(0.5g,7.13mmol)溶解于二氯甲烷(10mL)中，冰水浴并且搅拌下依次加入对甲苯磺酰氯(1.63g,8.56mmol)和吡啶(850mg,10.70mmol)。反应液随后在室温下搅拌16小时。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加饱和氯化铵水溶液(20mL)后用乙酸乙酯(2×50mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物22a(860mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 7.80(d,J=7.6Hz,2H),7.36(d,J=8.0Hz,2H),4.10(t,J=7.0Hz,2H),2.57−2.52(m,2H),2.45(s,3H),1.99(t,J=2.8Hz,1H).

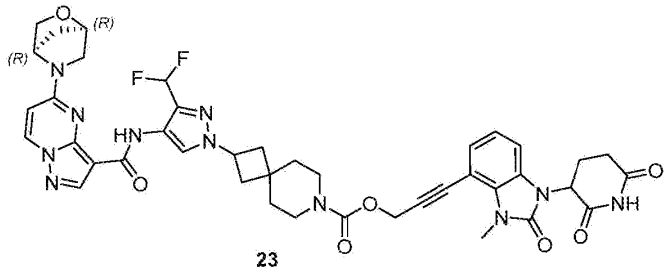
[0320] 步骤2:室温下将22a(201.8mg,0.90mmL)溶解于N,N−二甲基甲酰胺(4mL)中，搅拌下加入A(300mg,0.60mmol)和碳酸铯(586.5mg,1.80mmol)。反应液随后在60℃下搅拌过夜。LC−MS显示原料反应完全。向冷却后的反应液中加水(30mL)后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和碳酸氢钠水溶液(2×30mL)洗涤，饱和食盐水(2×30mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所

得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物22b(123mg)。MS(ESI)M/Z:551.4 [M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.61(s,1H),8.43(t,J＝8.4Hz,2H),8.32(d,J＝7.6Hz,1H),6.78(t,J＝54.0Hz,1H),6.13(d,J＝7.6Hz,1H),5.46(s,1H),4.81(d,J＝10.4Hz,1H),4.75−4.67(m,1H),4.02−3.94(m,2H),3.62−3.44(m,2H),2.61(t,J＝7.6Hz,2H),2.55−2.35(m,8H),2.33−2.24(m,2H),2.14−2.09(m,1H),1.99(t,J＝2.6Hz,2H),1.78−1.70(m,5H).

[0321] 步骤3:室温并且氩气保护下将22b(123mg,0.22mmol)和B(50mg,0.15mmol)溶解于干燥的N,N−二甲基甲酰胺(2mL)中，氩气保护下依次加入碳酸铯(122.2mg,0.38mmol)，双三苯基磷二氯化钯(16mg,0.022mmol)和碘化亚铜(9.0mg,0.045mmol)。随后反应在80℃并且氩气保护下搅拌5小时。LC−MS显示有产物22生成。将冷却后的反应液过滤，滤饼用乙酸乙酯(20mL)洗涤。向滤液中加入饱和碳酸氢钠水溶液(10mL)后用乙酸乙酯(2×20mL)萃取。合并后的有机相经饱和氯化钠水溶液(5×20mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经薄层制备色谱分离，得到所需产物22(6.9mg)。MS(ESI)M/Z:808.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.61(s,1H),8.43(t,J＝10.8Hz,2H),8.32(d,J＝8.0Hz,1H),8.10(s,1H),7.12(d,J＝8.0Hz,1H),7.00−6.94(m,1H),6.78(t,J＝54.6Hz,1H),6.71(d,J＝8.0Hz,1H),6.13(t,J＝7.6Hz.1H),5.46(s,1H),5.25−5.16(m,1H),4.83−4.68(m,2H),4.01−3.95(m,2H),3.80(s,3H),3.62−3.48(m,2H),2.99−2.96(m,1H),2.88−2.70(m,2H),2.68(s,4H),2.50−2.35(m,11H),1.75(s,4H).

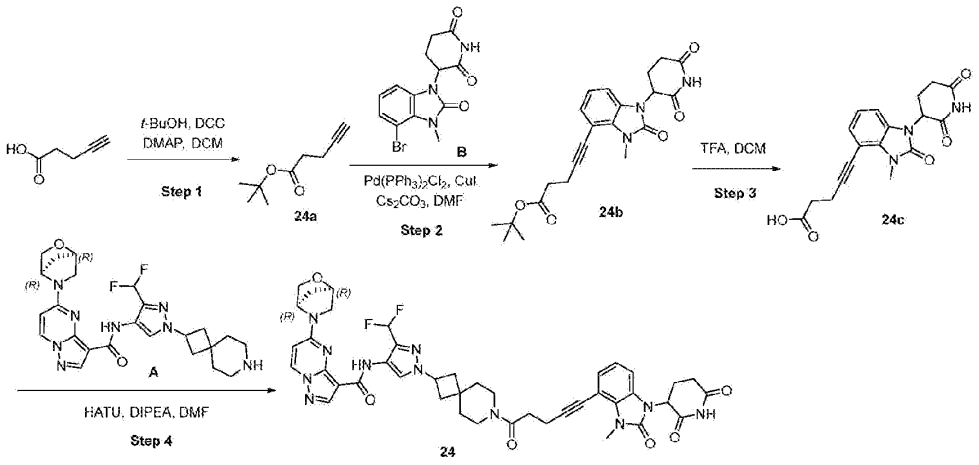
[0322] 实施例23





[0323] 参照实施例16，得到所需产物23(20.25mg)。MS(ESI)M/Z:838.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.2Hz,1H),8.78(d,J＝7.6Hz,1H),8.41(d,J＝4.0Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.29−7.01(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.43−5.38(m,1H),5.28−5.07(m,1H),5.01−4.94(m,3H),4.77(d,J＝15.2Hz,1H),3.84−3.72(m,2H),3.65−3.59(m,5H),3.47−3.39(m,3H),3.39−3.32(m,1H),2.94−2.85(m,1H),2.76−2.60(m,2H),2.43−2.37(m,2H),2.26−2.20(m,2H),2.08−1.95(m,3H),1.67−1.57(m,4H).

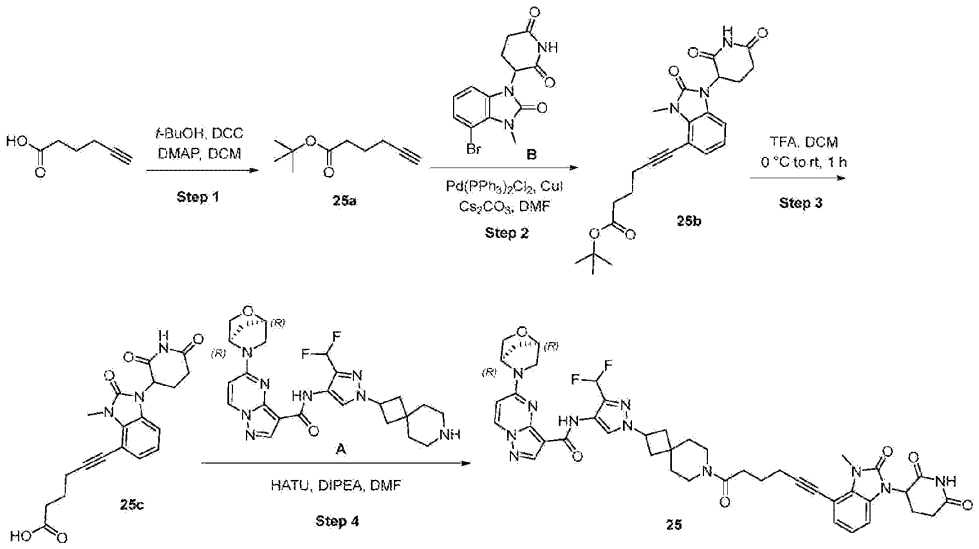
[0324] 实施例24



[0325] 步骤1:室温下将4-戊炔酸(2g,19.04mmol)和叔丁醇(21.16g,285.46mmol)溶解于二氯甲烷(40mL)中，冰水浴并且搅拌下加入二环已基碳二亚胺(DCC,6.31g,30.59mmol)和4-二甲氨基吡啶(DMAP,0.5g,4.08mmol)。反应液随后在室温下搅拌过夜。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加入稀盐酸(0.5M,50mL)后用乙酸乙酯(2×100mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水(3×50mL)洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得粗品残渣经硅胶柱层析分离，得到所需产物24a(1.27g)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 2.45(s,4H),1.97(s,1H),1.46(s,9H).

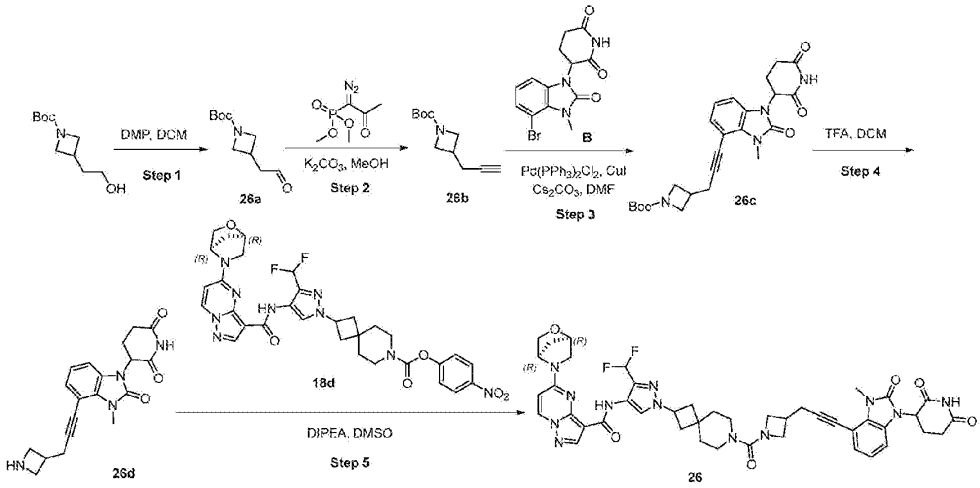
[0326] 后续步骤参照实施例8，得到所需产物24(17.05mg)。MS(ESI)M/Z:836.6[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.6Hz,1H),8.41(d,J=3.6Hz,1H),8.26(t,J=5.6Hz,1H),7.29-6.95(m,4H),6.89-6.44(m,1H),5.43-5.37(m,1H),5.28-5.07(m,1H),5.03-4.95(m,1H),4.80-4.75(m,1H),3.84-3.72(m,2H),3.65-3.59(m,4H),3.50-3.30(m,4H),2.92-2.84(m,1H),2.74-2.59(m,7H),2.42-2.30(m,2H),2.25-2.19(m,2H),2.09-1.90(m,3H),1.70-1.50(m,4H).

[0327] 实施例25



[0328] 参照实施例24，得到所需产物25(2.25mg)。MS(ESI)M/Z:850.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.51(d,J＝5.2Hz,1H),8.80(d,J＝7.2Hz,1H),8.42(d,J＝2.4Hz,1H),8.28(d,J＝4.8Hz,1H),7.28−6.97(m,4H),6.89−6.45(m,1H),5.44−5.35(m,1H),5.28−5.08(m,1H),5.01−4.95(m,1H),4.80−4.75(m,1H),3.84−3.72(m,3H),3.68−3.55(m,4H),3.47−3.33(m,5H),2.92−2.60(m,6H),2.40−2.30(m,2H),2.24−2.18(m,1H),2.05−1.95(m,4H),1.83−1.79(m,2H),1.66−1.50(s,4H).

[0329] 实施例26

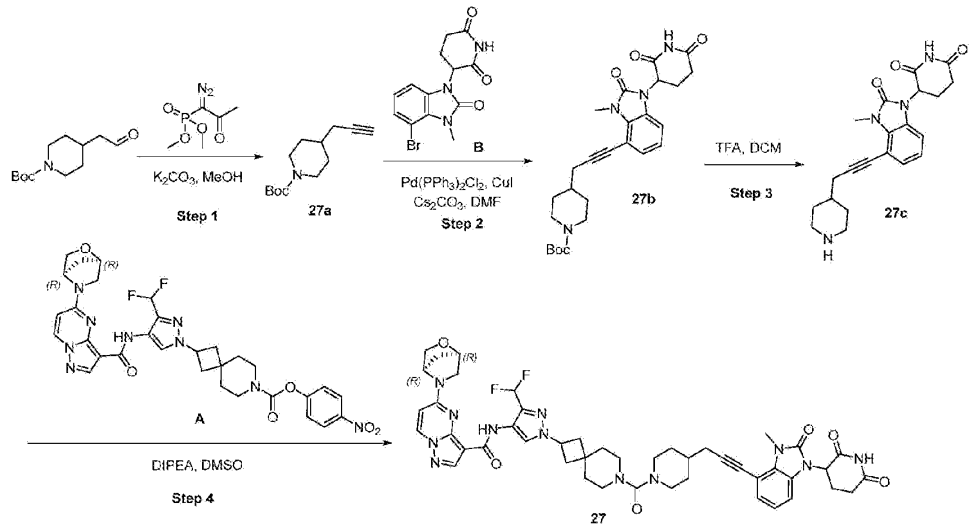


[0330] 步骤1:冰水浴下向搅拌着的3-(2-羟基乙基)氮杂丁烷-1-羧酸叔丁酯(1.0g,4.97mmol)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入Dess-Martin氧化剂(4.22g,9.94mmol)。反应液于10分钟后恢复至室温并且氩气保护下继续搅拌1小时。薄层色谱显示反应完全。反应液经硅藻土过滤。滤饼用乙酸乙酯(30mL)洗涤，合并后的滤液加水后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，所得残渣经硅胶柱层析分离，得到26a(567mg)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.77(s,1H),4.13(t,J=8.6Hz,2H),3.59-3.55(m,2H),2.99-2.82(m,3H),1.43(s,9H).

[0331] 步骤2:室温下向搅拌着的26a(630mg,3.23mmol)的甲醇(10mL)溶液中加入(1-重氮基-2-氧代丙基)膦酸二甲酯(682mg,3.55mmol)和碳酸钾(670mg,4.85mmol)。反应液在室温并且氩气保护下搅拌过夜。薄层色谱显示原料反应完全。向反应液中加水(30mL)后用乙酸乙酯(3×30mL)萃取。合并后的有机相经饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥并过滤。滤液浓缩，得到26b(600mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 3.89(brs,2H),3.55(brs,2H),2.85(t,J=2.6Hz,1H),2.70-2.62(m,1H),2.43-2.40(m,2H),1.37(s,9H).

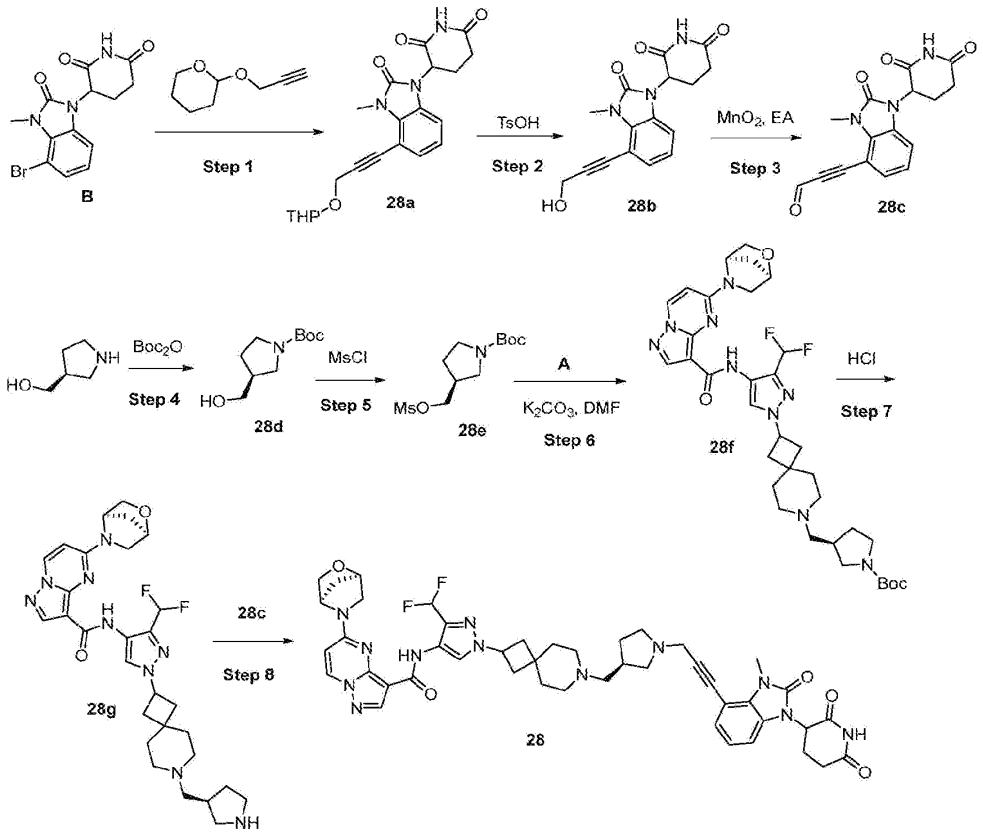
[0332] 后续步骤参照实施例18，得到所需产物26(14.70mg)。MS(ESI)M/Z:877.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.13(s,1H),9.50(d,J=5.6Hz,1H),8.79(d,J=8.0Hz,1H),8.41(d,J=4.0Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.29-6.98(m,4H),6.89-6.44(m,1H),5.42-5.37(m,1H),5.28-5.08(m,1H),5.00-4.92(m,1H),4.80-4.75(m,1H),4.04-3.99(m,2H),3.83-3.70(m,5H),3.63-3.59(m,5H),3.47-3.43(m,1H),3.20-3.11(m,4H),2.77-2.72(m,3H),2.39-2.33(m,2H),2.22-2.16(m,2H),2.04-1.95(m,3H),1.58-1.50(m,5H).

[0333] 实施例27



[0334] 参照实施例26，得到所需产物27(6.33mg)。MS(ESI)M/Z:905.4[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.51(d,J＝5.2Hz,1H),8.79(d,J＝7.6Hz,1H),8.41(d,J＝4.0Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.30−6.97(m,4H),6.89−6.44(m,1H),5.42−5.37(m,1H),5.28−5.08(m,1H),5.00−4.95(m,1H),4.80−4.75(m,1H),3.84−3.72(m,2H),3.64−3.43(m,7H),3.13−3.04(m,4H),2.95−2.84(m,1H),2.77−2.60(m,4H),2.41−2.33(m,2H),2.24−2.16(m,2H),2.08−1.95(m,4H),1.79−1.58(m,7H),1.38−1.25(m,3H).

[0335] 实施例28



[0336] 步骤1:在室温下，将2-(丙-2-烯-1-氧基)四氢-2H-吡喃(312mg，2.22mmol)，B(300mg，0.9mmol)，碳酸铯(876.6mg，2.7mmol)，碘化亚铜(618mg，0.09mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(60mg，0.09mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下搅拌3小时。LCMS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到28a(140mg)。MS(ESI)M/Z:398.1[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3) δ 8.04(s,1H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),6.98(t,J=7.9Hz,1H),6.75(d,J=7.8Hz,1H),5.19(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.89(t,J=3.4Hz,1H),4.53(d,J=3.6Hz,2H),3.93-3.84(m,1H),3.79(d,J=4.4Hz,3H),3.60-3.53(m,1H),1.85-1.73(m,2H),1.67-1.50(m,9H).

[0337] 步骤2:将28a(140mg,0.352mmol)和对甲苯磺酸(72mg,0.704mmol)溶于甲醇(5mL)。将反应体系置换氮气并将在25℃搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入二氯甲烷(30mL)稀释反应液，反应液用水洗(30mL×3)三遍，萃取有机相，有机相用饱和食盐水(300mL×3次) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到28b(70mg)。MS(ESI)M/Z:314.1[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),7.15(d,J＝7.7Hz,1H),7.10－7.06(m,1H),7.02(t,J＝7.8Hz,1H),5.40(dd,J＝12.7,5.3Hz,1H),4.36(s,2H),2.96－2.83(m,1H),2.65(s,2H),1.99(s,1H),1.17(s,1H).

[0338] 步骤3:将28b(70mg,0.22mmol)溶于的乙酸乙酯(5mL)将反应体系置换氮气并往反应液中缓慢加入二氧化锰(350mg,2.2mmol)，在室温搅拌过夜。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入乙酸乙酯(20mL)稀释反应液，然后过滤得到滤液，有机相先用饱和食盐水(20mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到28c(55mg)。MS(ESI)M/Z:312.1[M+H$^+$]。

[0339] 步骤4:在室温下，将(S)－吡咯烷－3－基甲醇(1.5g，14.5mmol)，二碳酸二叔丁酯(4.6g，22mmol)，4－二甲氨基吡啶(180mg，1.45mmol)，和三乙胺(3.0g，29mmol)溶于二氯甲烷(10mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在25度油浴下搅拌12小时。LC－MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到28d(1.8g)。

[0340] 步骤5:在室温下，将28d(300mg，1.5mmol)和三乙胺(450mg，4.5mmol)溶于二氯甲烷(5mL)中。反应体系冷却至零度缓慢滴加甲基磺酰氯(258mg，2.25mmol)，然后抽真空换氮气多次。反应液在25度油浴下搅拌12小时。LC－MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(15mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(10mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩得到28e(340mg)。

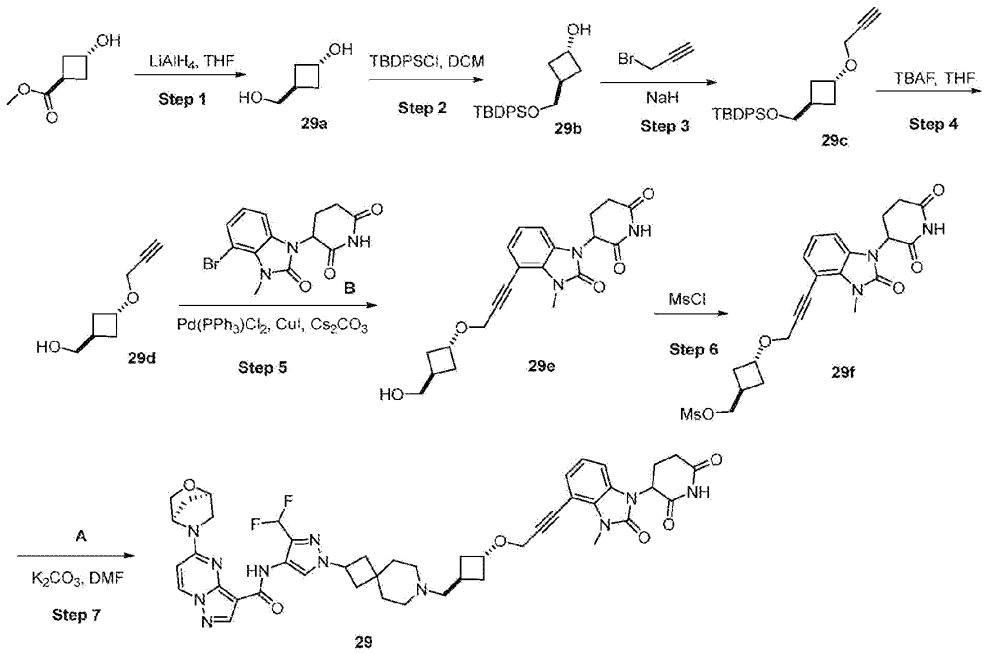
[0341] 步骤6:在室温下，将28e(309mg，0.99mmol)，A(450mg，0.9mmol)，碘化钾(372mg，2.7mmol)和碳酸钾(150mg，0.9mmol)溶于N,N－二甲基甲酰胺(10mL)中。

反应体系抽真空换氮气多次。反应液在90度油浴下搅拌12小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到28f(270mg)。MS(ESI)M/Z:583.1[M+H+]。

[0342] 步骤7:在室温下，将28f(270mg，0.39mmol)溶于二氧六环(3mL)中，随后在零度下滴加盐酸二氧六环(3mL)。反应液在25度油浴下搅拌2小时。LCMS监测显示原料消失后，减压浓缩后调节PH值到7-8，随后通过反相制备得到28g(170mg)。MS(ESI)M/Z:583.1[M+H+]。

[0343] 步骤8:在室温下，将28g(300mg，0.9mmol)，碳酸铯(876.6mg，2.7mmol)，碘化亚铜(618mg，0.09mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(60mg，0.09mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(6mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下搅拌3小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到28(140mg)。MS(ESI)M/Z:398.1[M+H+]。^{1}H NMR(400MHz,CDCl3) δ 8.04(s,1H),7.18(d,J=7.5Hz,1H),6.98(t,J=7.9Hz,1H),6.75(d,J=7.8Hz,1H),5.19(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.89(t,J=3.4Hz,1H),4.53(d,J=3.6Hz,2H),3.93 - 3.84(m,1H),3.79(d,J=4.4Hz,3H),3.60 - 3.53(m,1H),1.85 - 1.73(m,2H),1.67 - 1.50(m,9H).

[0344] 实施例29



[0345] 步骤1：将(1R，3R)-3-羟基环丁烷-1-甲酸甲酯(5.0g,38.4mmol)溶于干燥的四氢呋喃(32mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝(2.5M，30.7mL)，反应在0℃搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入四氢呋喃(300mL)稀释反应液，然后缓慢加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化，得到29a(2.7g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 4.86(d,J＝6.3Hz,1H),4.46(t,J＝5.4Hz,1H),4.16－4.09(m,1H),3.35(dd,J＝7.0,5.5Hz,2H),2.18－2.05(m,1H),2.01－1.92(m,2H),1.88－1.78(m,2H).

[0346] 步骤2：将29a(2.5g,24.5mmol)和咪唑(5.0g,73.5mmol)溶于二氯甲烷(30mL)。将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加叔丁基二苯基氯硅烷(8.1g,29.4mmol)，反应在25℃搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入二氯甲烷(30mL)稀释反应液，反应液用水洗(30mL×3)三遍，萃取有机相，有机相用饱和食盐水(300mL×3次)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到29b(2.7g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.65－7.54(m,5H)

,7.54 - 7.36(m,5H),4.92(d,J＝6.3Hz,1H),4.15(dd,J＝13.7,6.8Hz,1H),3.61(d,J＝6.5Hz,2H),2.33 - 2.21(m,1H),2.09 - 2.00(m,2H),1.95 - 1.85(m,2H),1.00(s,9H).

[0347] 步骤3：将29b(220mg,0.65mmol)溶于干燥的四氢呋喃(3.5mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠(52mg,1.30mmol)。待反应在0℃搅拌1小时后，将溴丙炔(153.4mg,1.29mmol)缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温并搅拌过夜。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯(30mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到29c(190mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 7.74 - 7.52(m,4H),7.52 - 7.37(m,6H),4.27 - 4.13(m,1H),4.00(d,J＝2.4Hz,2H),3.63(d,J＝6.1Hz,2H),3.36(t,J＝2.4Hz,1H),2.41 - 2.29(m,1H),2.12 - 2.04(m,2H),2.04 - 1.93(m,2H),1.01(s,9H).

[0348] 步骤4：在室温下，将29c(190mg,0.50mmol)溶于四氢呋喃(3mL)中，然后将四丁基氟化铵(1.0M，1.0mL)缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌2小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(15mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯(15mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到29d(70mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 4.56(t,J＝5.3Hz,1H),4.15 - 4.10(m,1H),4.00(d,J＝2.4Hz,2H),3.42 - 3.34(m,3H),2.28 - 2.14(m,1H),2.04 - 1.88(m,4H).

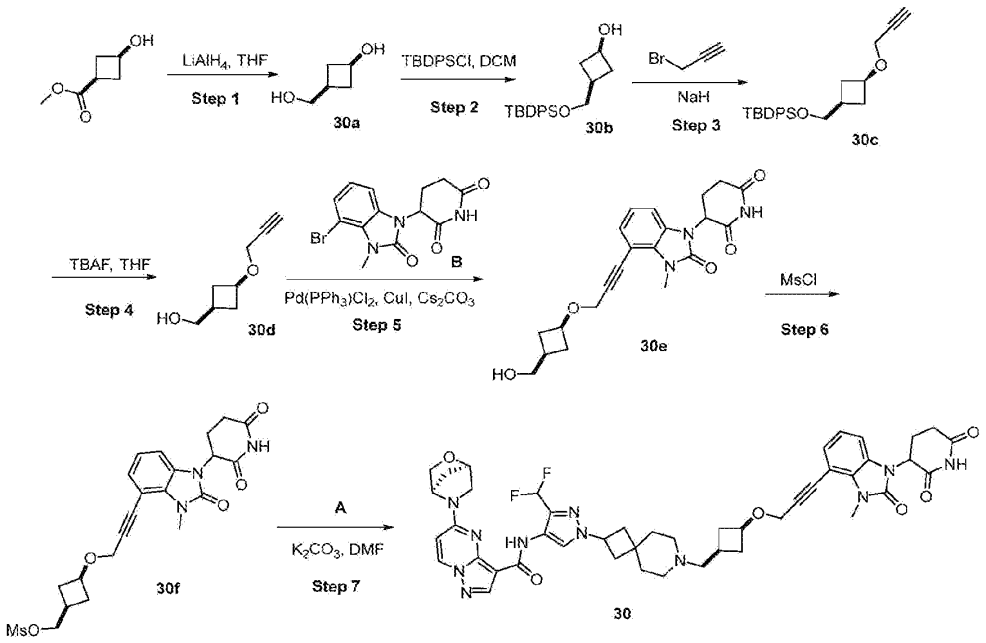
[0349] 步骤5：在室温下，将29d(31.1mg，0.22mmol)，3-(4-溴-3-甲基-2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并[d]咪唑-1-基)哌啶-2,6-二酮(50.0mg，0.15mmol)，碳酸铯(344.3mg，0.75mmol)，碘化亚铜(2.8mg，0.015mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(10.5mg，0.015mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下封管搅拌3小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压

浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到29e(12mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),7.18(d,J＝7.6Hz,1H),7.14－7.09(m,1H),7.03(t,J＝7.9Hz,1H),5.40(dd,J＝12.7,5.3Hz,1H),4.58(t,J＝5.3Hz,1H),4.43(s,0.3H),4.33(s,1.7H),4.28－4.20(m,1H),3.64(s,3H),3.39(dd,J＝6.5,5.5Hz,2H),2.96－2.82(m,1H),2.77－2.59(m,2H),2.28－2.18(m,1H),2.08－1.97(m,5H).

[0350] 步骤6：在室温下，将29e(110mg，0.28mmol)溶于二氯甲烷(3mL)中。在0℃时加入三乙胺(85mg，0.84mmol)，对甲基磺酰氯(47.8mg，0.42mmol)，反应液在室温搅拌两小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用二氯甲烷(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到29f(100mg)。MS(ESI)M/Z:476.2[M+H$^+$]。

[0351] 步骤7：在室温下，29f(100mg，0.21mmol)，A(115.0mg，0.23mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(1.5mL)中。然后加入碳酸钾(86.9mg，0.63mmol)。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在50℃下搅拌18小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物29(8.8mg)。MS(ESI)M/Z:878.3[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.4Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.31－6.97(m,4H),6.87(d,J＝7.8Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.5H),5.4(dd,J＝12.7,5.4Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.07(s,0.5H),4.98－4.87(m,1H),4.77(d,J＝16.2Hz,1H),4.34(s,2H),4.31－4.21(m,1H),3.82(d,J＝9.9Hz,2H),3.74(d,J＝7.5Hz,1H),3.63(s,3H), 3.63－3.57(m,2H),3.47－3.42(m,1H),2.95－2.84(m,1H),2.77－2.71(m,1H),2.71－2.65(m,1H),2.35－2.27(m,6H),2.23－2.11(m,3H),2.07－1.93(m,7H),1.58(dd,J＝16.5,12.2Hz,4H).

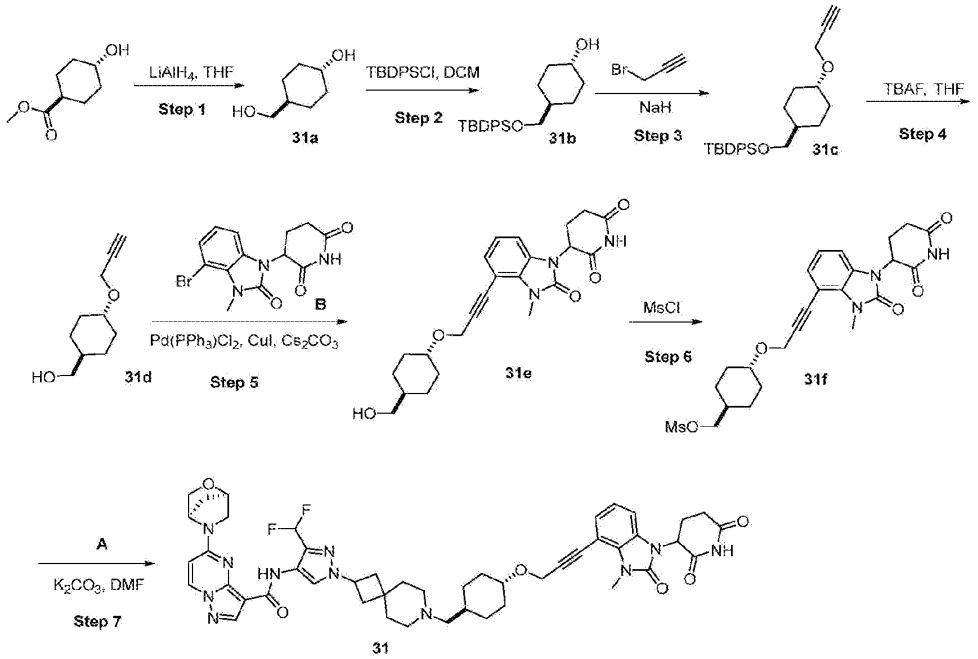
[0352] 实施例30



[0353] 参照实施例29，得到所需产物30(8.5mg)。MS(ESI)M/Z:878.4[M+H$^+$]。

^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.29－6.97(m,4H),6.87(d,J＝7.9Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.5H),5.40(dd,J＝12.6,5.3Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.07(s,0.5H),4.98－4.88(m,1H),4.77(d,J＝16.0Hz,1H),4.43(s,2H),3.85－3.72(m,3H),3.63(d,J＝3.8Hz,3H),3.59(s,1H),3.45(d,J＝9.8Hz,0.5H),3.33(s,0.5H),2.88(m,J＝20.3,9.5Hz,1H),2.78－2.57(m,2H),2.31(m,J＝12.5,5.1Hz,4H),2.22(s,1H),2.19－2.12(m,2H),2.10－1.90(m,6H),1.79(m,J＝10.7Hz,2H),1.64(m,2H),1.58(m,3H),1.46(m,J＝12.9Hz,4H),1.25－1.18(m,2H).

[0354] 实施例31



[0355] 步骤1：将(1r，4r)-4-羟基环己烷-1-甲酸甲酯(5.0g,31.6mmol)溶于干燥的四氢呋喃(50mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝(2.5M，25.2mL)，反应在0℃搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入四氢呋喃(300mL)稀释反应液，然后缓慢加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到31a(2.6g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 4.44(d,J=4.4Hz,1H),4.34(t,J=5.3Hz,1H),3.32 - 3.24(m,1H),3.18(t,J=5.8Hz,2H),1.88 - 1.75(m,2H),1.74 - 1.61(m,2H),1.31 - 1.16(m,1H),1.15 - 0.98(m,2H),0.94 - 0.76(m,2H).

[0356] 步骤2：将31a(2.3g,17.7mmol)和咪唑(3.6g,53.1mmol)溶于二氯甲烷(40mL)。将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加叔丁基二苯基氯硅烷(5.8g,21.2mmol)，反应在25℃搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入二氯甲烷(50mL)稀释反应液，反应液用水洗(50mL×3)三遍，萃取有机相，有机相用饱和食盐水(300mL×3次)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到31b(3.8g)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD) δ 7.72 - 7.58(m,4H),7.47 - 7.32(m,6H),

3.52 - 3.38(m,3H),1.98 - 1.91(m,2H),1.90 - 1.74(m,2H),1.53 - 1.40(m,1H),1.32 - 1.25(m,2H),1.11 - 0.94(m,11H).

[0357] 步骤3：将31b(3.5g,9.5mmol)溶于干燥的四氢呋喃(3.5mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0℃，在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠(1.1g,28.4mmol)。待反应在0℃搅拌1小时后，将溴丙炔(3.4g,28.4mmol)缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温并搅拌过夜。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入饱和氯化铵水溶液(100mL)淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯(100mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(100mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到31c(2.0g)。

[0358] 步骤4：在室温下，将31c(1.8g,4.4mmol)溶于四氢呋喃(20mL)中，然后将四丁基氟化铵(1.0M，8.8mL)缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌2小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(20mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯(20mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到31d(670mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 4.38(t,J=5.3Hz,1H),4.13(d,J=2.4Hz,2H),3.37 - 3.33(m,1H),3.33 - 3.25(m,1H),3.24 - 3.14(m,2H),2.03 - 1.93(m,2H),1.78 - 1.65(m,2H),1.35 - 1.22(m,1H),1.15 - 1.02(m,2H),0.96 - 0.80(m,2H).

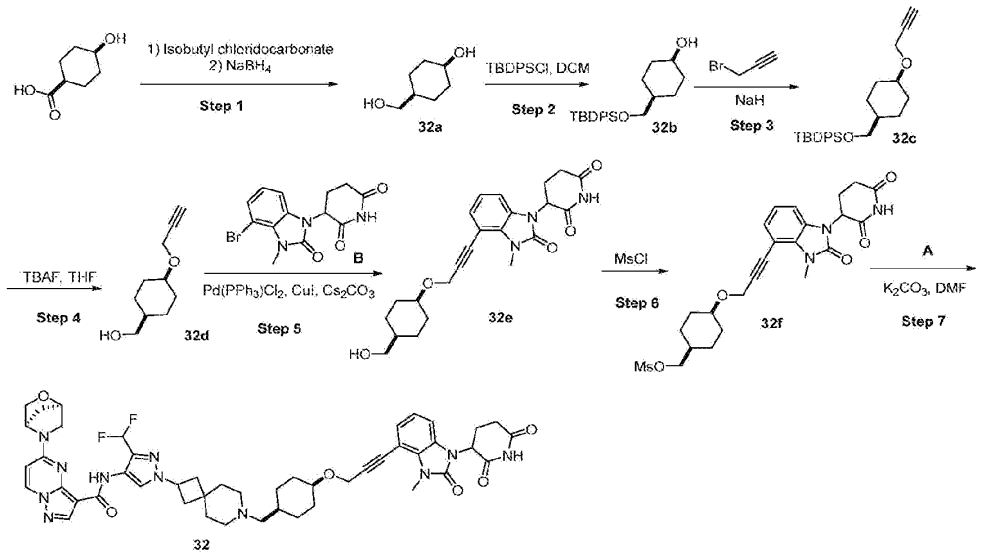
[0359] 步骤5:在室温下，将31d(364.9mg，2.25mmol)，B(500.0mg，1.5mmol)，碳酸铯(2.4g，7.5mmol)，碘化亚铜(28.5mg，0.15mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(105.1mg，0.15mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下封管搅拌3小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(200mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到31e(300mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),7.17(d,J=7.7Hz,1H),7.11(d,J=7.0Hz,1H),7.03(t,J=7.9Hz,1H),5.40(dd,J=12.7,5.3Hz,1H),4.46(s,2H),3.64(s,3H),3.50 - 3.37(m,1H),3.30(s,1H),3.20(m,2H),2.97 - 2.81(m,1H),2.79 - 2.61(m,2H),2.11 -

2.00(m,3H),1.75(d,J＝11.6Hz,2H),1.37－1.25(m,1H),1.16－1.06(m,1H),0.99－0.77(m,2H).

[0360] 步骤6：在室温下，将31e(270mg，0.63mmol)溶于二氯甲烷(8mL)中。在0℃时加入三乙胺(318.8mg，3.1mmol)，对甲基磺酰氯(291.9mg，2.5mmol)，反应液在室温搅拌两小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用二氯甲烷(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到31f(160mg)。MS(ESI)M/Z:504.0[M+H$^+$]。

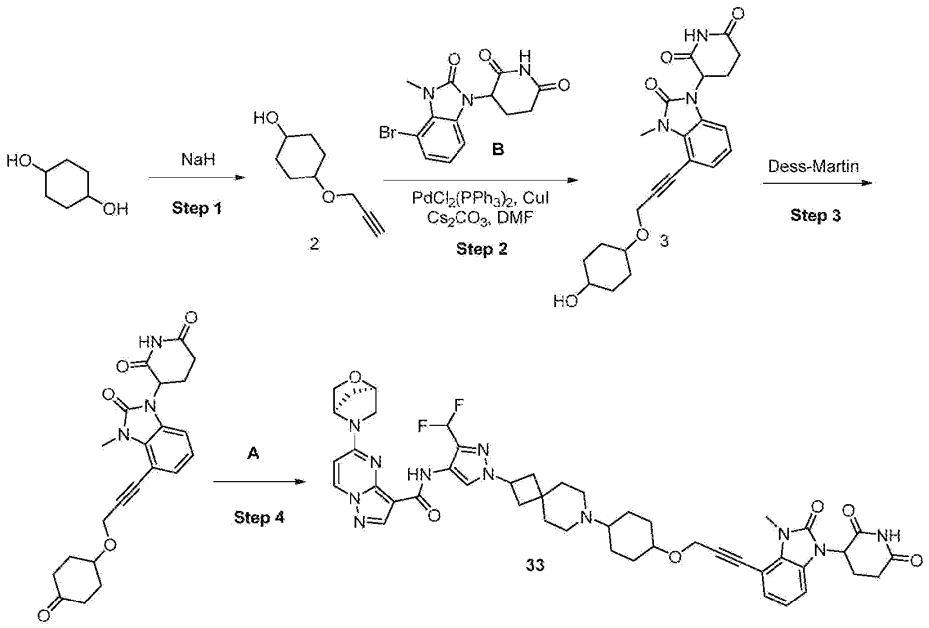
[0361] 步骤7：在室温下，31f(160mg，0.32mmol)，A(207.2mg，0.42mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中。然后加入碳酸钾(176.6mg，1.28mmol)。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在50℃下搅拌18小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物31(18.9mg)。MS(ESI)M/Z:906.8[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.2Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝3.9Hz,1H),8.25(d,J＝5.7Hz,1H),7.41－6.92(m,4H),6.87(d,J＝7.9Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.7Hz,0.5H),5.40(dd,J＝12.7,5.3Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.08(s,0.5H),5.00－4.86(m,1H),4.77(d,J＝16.4Hz,1H),4.46(s,2H),3.87－3.69(m,2H),3.64(s,3H),3.63－3.54(m,1H),3.50－3.39(m,2H),2.95－2.83(m,1H),2.79－2.58(m,2H),2.37－2.10(m,8H),2.05－1.93(m,7H),1.78(d,J＝11.9Hz,2H),1.61(d,J＝22.8Hz,4H),1.52－1.38(m,1H),1.21－1.07(m,2H),0.95－0.76(m,2H).

[0362] 实施例32



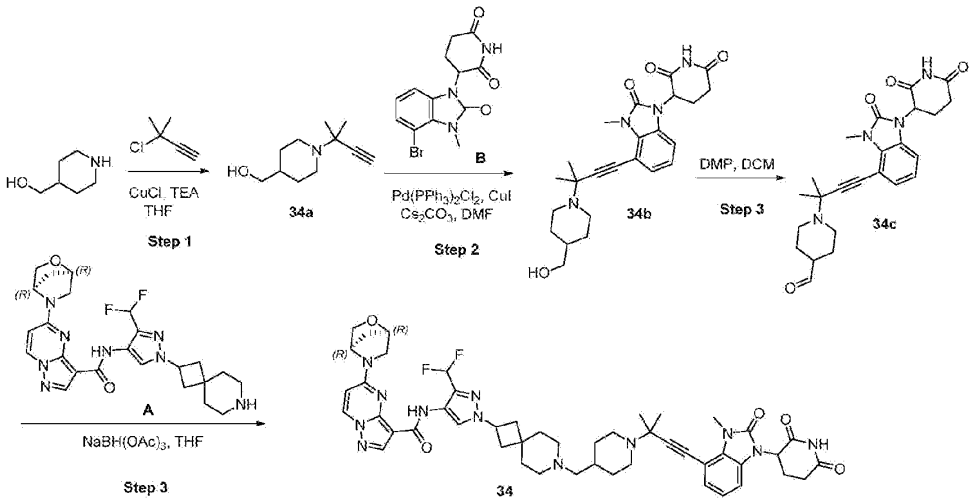
[0363] 参照实施例31，得到所需产物32(12.39mg)。MS(ESI)M/Z:906.5[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.29－6.97(m,4H),6.87(d,J＝7.9Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.5H),5.40(dd,J＝12.6,5.3Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.07(s,0.5H),4.98－4.88(m,1H),4.77(d,J＝16.0Hz,1H),4.43(s,2H),3.85－3.72(m,3H),3.63(d,J＝3.8Hz,3H),3.59(s,1H),3.45(d,J＝9.8Hz,0.5H),3.33(s,0.5H),2.88(m,J＝20.3,9.5Hz,1H),2.78－2.57(m,2H),2.31(m,J＝12.5,5.1Hz,4H),2.22(s,1H),2.19－2.12(m,2H),2.10－1.90(m,6H),1.79(m,J＝10.7Hz,2H),1.64(m,2H),1.58(m,3H),1.46(m,J＝12.9Hz,4H),1.25－1.18(m,2H).

[0364] 实施例33



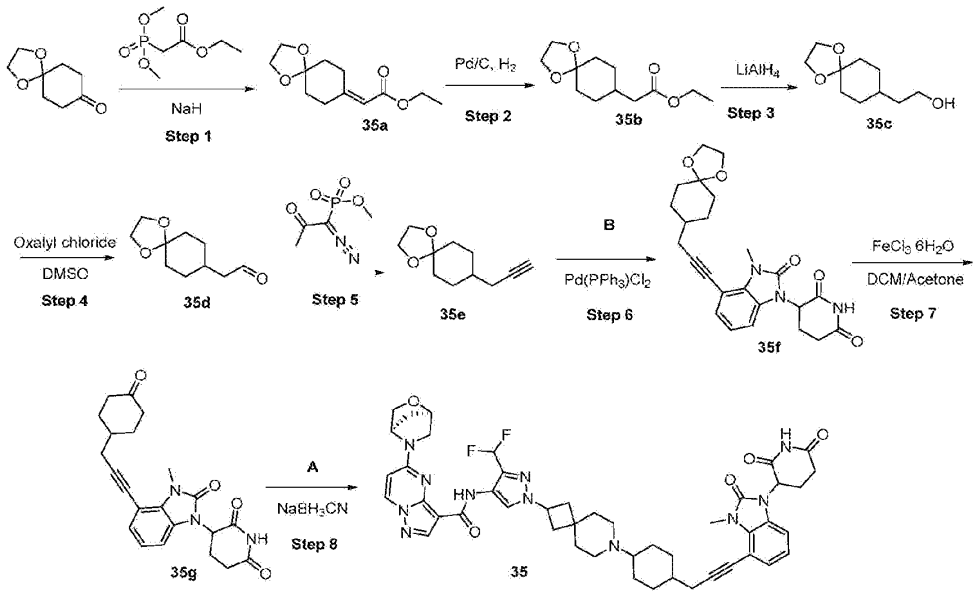
[0365] 参照实施例4，得到所需产物33(2.4mg)。MS(ESI)M/Z:892.4[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.2Hz,1H),8.79(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝3.8Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.19－7.08(m,2.5H),7.03(t,J＝7.9Hz,1.4H),6.87(d,J＝7.8Hz,0.49H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.53H),5.40(dd,J＝12.6,5.4Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.08(s,0.5H),4.97－4.87(m,1H),4.77(d,J＝15.5Hz,1H),4.47－4.41(m,2H),3.82(d,J＝9.9Hz,1.4H),3.74(d,J＝7.2Hz,1H),3.65－3.63(m,3.64H),3.59(s,1H),3.48－3.39(m,1H),3.29(s,1H),2.93－2.84(m,1H),2.75－2.60(m,2H),2.46－2.42(m,1H),2.38－2.23(m,5H),2.07－1.98(m,3H),1.94－1.86(m,2H),1.75(d,1H),1.65－1.56(m,3H),1.49－1.42(m,2H),1.27－1.21(m,1H).

[0366] 实施例34



[0367] 参照实施例3，得到所需产物34(13.58mg)。MS(ESI)M/Z:919.2[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.4Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.39(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.30－6.96(m,4H),6.87(d,J＝8.0Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.5H),5.39(dd,J＝12.8,5.2Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.07(s,0.5H),4.99－4.88(m,1H),4.77(d,J＝17.4Hz,1H),3.84－3.72(m,2H),3.65(d,J＝3.6Hz,3H),3.60(d,J＝11.7Hz,1H),3.45(d,J＝10.3Hz,1H),3.11(d,J＝10.0Hz,2H),2.97－2.83(m,1H),2.77－2.60(m,3H),2.39－2.27(m,5H),2.17(t,J＝10.3Hz,6H),2.09－1.86(m,4H),1.79－1.58(m,6H),1.43(s,6H),1.18－1.03(m,2H).

[0368] 实施例35



[0369] 步骤1：将氢化钠(8.6g,38.4mmol)溶于干燥的四氢呋喃(50mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢加1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-酮(5.0g,32.0mmol溶于10mL四氢呋喃)。待反应在0摄氏度搅拌1小时后，将反应液冷却至-20摄氏度，将2-(二甲氧基磷酰基)乙酸乙酯(8.6g,38.4mmol溶于8mL四氢呋喃)缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温并搅拌2.5小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入水(500mL)淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯(500mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(100mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到35a(4.4g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 5.45 - 5.32(m,1H),4.05(dt,J=12.3,4.2Hz,2H),3.86(s,4H),2.97(s,2H),2.20 - 2.07(m,4H),1.65(t,J=6.5Hz,2H),1.17(t,J=7.1Hz,3H).

[0370] 步骤2：将35a(4.0g,17.6mmol)和钯碳(4.0g,17.6mmol)溶于乙醇(25mL)，室温中反应体系在氢气氛围搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入乙醇(100mL)稀释反应液，将黑色固体通过布氏漏斗过滤，滤饼用乙醇冲洗两遍，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到35b(2.2g)。MS(ESI)M/Z:229.1[M+H$^+$]。

[0371] 步骤3：将35b(2.2g,9.6mmol)溶于干燥的四氢呋喃(30mL)并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢滴加氢化锂铝(2.5M，7.7mL)，反应在0摄氏度搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入四氢呋喃(300mL)稀释反应液，然后缓慢加入$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$淬灭多余的氢化锂铝。反应液中产生大量的白色固体，过滤，滤液减压浓缩。所得混合物用硅胶柱层析纯化得到用减压蒸馏悬干得到35c(1.45g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 4.31(t,J＝5.1Hz,1H),3.83(s,4H),3.47－3.37(m,2H),1.63(d,J＝10.1Hz,4H),1.47－1.28(m,5H),1.18－1.04(m,2H).

[0372] 步骤4：将草酰氯(0.2mL,2.42mmol)溶于干燥的二氯甲烷(3mL)将反应体系置换氮气并将其置于干冰丙酮浴中。待反应体系冷却至−78摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢加二甲基亚砜(0.35mL,4.84mmol溶于3mL二氯甲烷)。待反应在−78搅拌0.5小时后，将35c(300mg，1.61mmol溶于3mL二氯甲烷)缓慢滴加到反应体系中，反应在−78继续搅拌1小时。TLC监测显示原料消失后，往反应液中加入三乙胺(12mL)并在室温下搅拌0.5小时后，再往反应液中加入水(50mL)，混合液用二氯甲烷(50mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到35d(250mg，收率84.4%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 9.65(t,J＝2.0Hz,1H),3.83(s,4H),2.33(dd,J＝6.8,2.0Hz,2H),1.92－1.78(m,1H),1.69－1.57(m,4H),1.53－1.39(m,2H),1.27－1.12(m,2H).

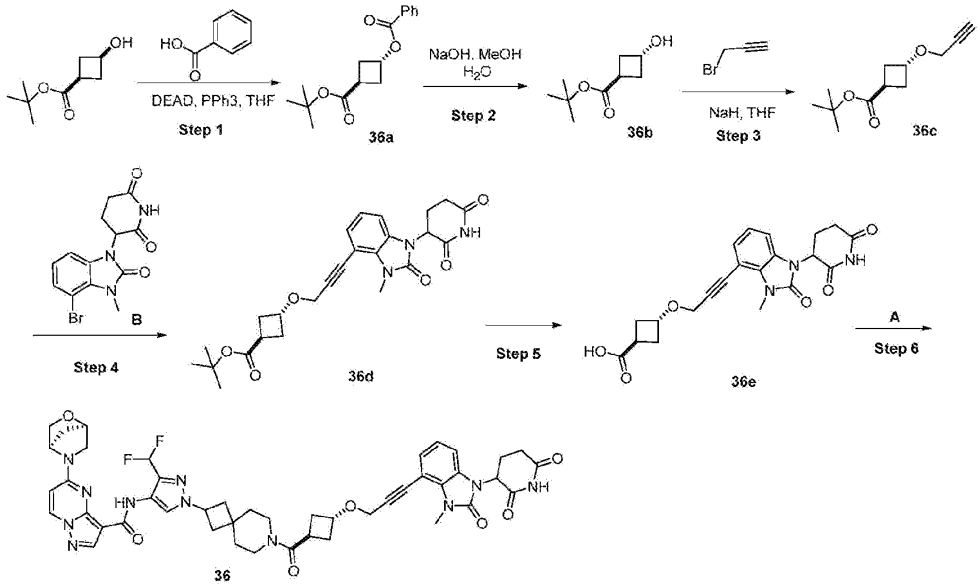
[0373] 步骤5：在室温下，35d(250mg，1.36mmol)和碳酸钾(563.1mg，4.08mmol)溶于甲醇(5mL)中。然后加入(1−重氮−2−氧代−丙醇)−膦酸二甲酯(313.0mg，4.08mmol)，反应液在室温下搅拌18小时。LC−MS监测显示原料消失后，减压浓缩反应液，向残留物中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到35e(220mg，收率89.8%)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 3.83(s,4H),2.77(t,J＝2.7Hz,1H),2.09(dd,J＝6.5,2.7Hz,2H),1.73－1.61(m,4H),1.50－1.38(m,3H),1.30－1.20(m,2H).

[0374] 步骤6:在室温下，将35e(167.1mg，0.93mmol)，B(200.0mg，0.62mmol)，碳酸铯(1.0g，3.1mmol)，碘化亚铜(11.8mg，0.062mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(43.5mg，0.062mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(16mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下封管搅拌3小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入水(200mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(200mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到35f(100mg)。MS(ESI)M/Z:438.3[M+H$^+$]。

[0375] 步骤7：在室温下，将35f(100mg,0.23mmol)溶于二氯甲烷/丙酮(4mL/1mL)中，然后将三氯化铁(III)六水合物(216.5mg,0.8mmol)缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌过夜。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入碳酸氢钠水溶液(20mL)淬灭，混合液用二氯甲烷(20mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化得到35g(62mg)。MS(ESI)M/Z:394.0[M+H$^+$]。

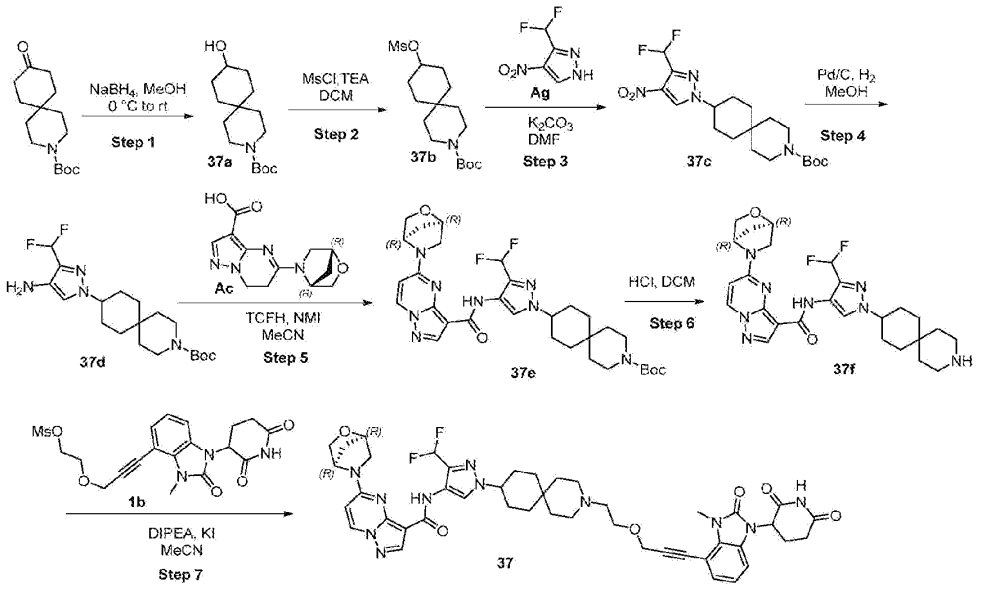
[0376] 步骤8:在室温下，35g(60mg,0.15mmol)溶于四氢呋喃/N,N-二甲基甲酰胺的混合溶液中(0.8mL/0.4mL)随后在反应液中加入A(83.4mg，0.17mmol)和醋酸钾(16.2mg，0.17mmol)，反应体系抽真空换氮气多次。反应液在25摄氏度下搅拌2小时。中，然后将氰基硼氢化钠(18.9mg，0.30mmol)缓慢加入反应液中。反应液在室温下继续搅拌2小时。LC-MS监测显示原料消失后，向反应液中加入饱和氯化铵水溶液(30mL)淬灭，混合液用乙酸乙酯(50mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物经制备型高效液相色谱纯化，得到最终产物35(12.0mg)。MS(ESI)M/Z:876.5[M+H$^+$]。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.11(s,1H),9.50(d,J=5.1Hz,1H),8.79(d,J=7.7Hz,1H),8.39(d,J=4.1Hz,1H),8.26(d,J=5.7Hz,1H),7.20-6.92(m,4H),6.87(d,J=7.9Hz,0.5H),6.46(d,J=7.8Hz,0.5H),5.38(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.08(s,0.5H),5.00-4.85(m,1H),4.77(d,J=16.4Hz,1H),3.85-3.71(m,2H), 3.66-3.57(m,4.5H),3.48-3.41(m,0.5H),3.29(s,2H),2.95-2.82(m,1H),2.78-2.57(m,2H),2.40-2.26(m,6H),2.21-2.10(m,3H),2.08-1.74(m,6H),1.74-1.41(m,10H).

[0377] 实施例36



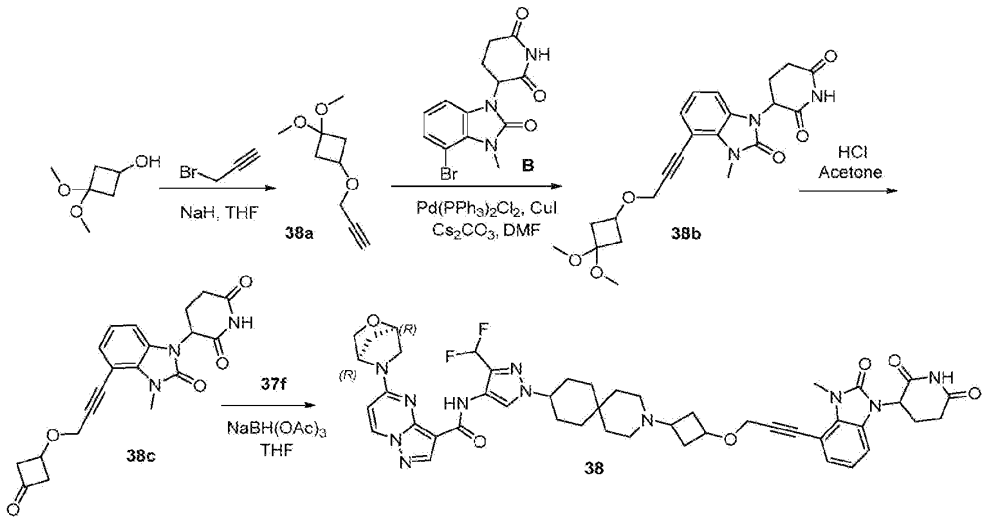
[0378] 参照实施例20，得到所需产物36(11.4mg)。MS(ESI)M/Z:892.4[M+H$^+$].^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.1Hz,1H),8.79(d,J＝7.7Hz,1H),8.41(d,J＝4.1Hz,1H),8.26(d,J＝5.7Hz,1H),7.35－6.94(m,4H),6.87(d,J＝7.9Hz,0.5H),6.46(d,J＝7.7Hz,0.5H),5.40(dd,J＝12.6,5.3Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.08(s,0.5H),5.03－4.91(m,1H),4.77(d,J＝17.3Hz,1H),4.37(s,2H),4.23－4.13(m,1H),3.87－3.71(m,2H),3.64(s,3H),3.63－3.57(m,1.5H),3.52－3.37(m,2.5H),3.26－3.17(m,1H),2.96－2.81(m,1H),2.77－2.60(m,2H),2.43－2.34(m,4H),2.26－2.18(m,5H),2.06－1.91(m,4H),1.65－1.50(m,4H)

[0379] 实施例37



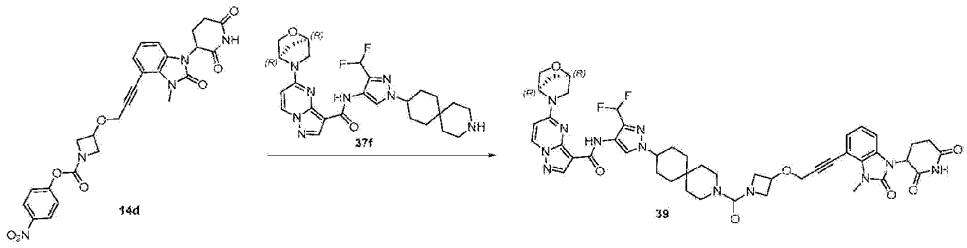
[0380] 参照实施例1，得到所需产物37(2.44mg)。MS(ESI)M/Z:866.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.61(s,1H),8.69(s,1H),8.54−8.27(m,3H),7.18(d,J=7.9Hz,1H),6.99(t,J=7.9Hz,1H),6.92−6.61(m,2H),6.12(d,J=7.5Hz,1H),5.49−5.18(m,2H),4.80−4.60(m,1H),4.52−4.35(m,2H),3.99−3.94(m,3H),3.85−3.76(m,4H),3.54(dd,J=36.4,9.4Hz,2H),3.02−2.57(m,7H),2.25(s,1H),2.09(s,1H),2.01−1.59(m,12H),1.30−1.20(m,4H).

[0381] 实施例38



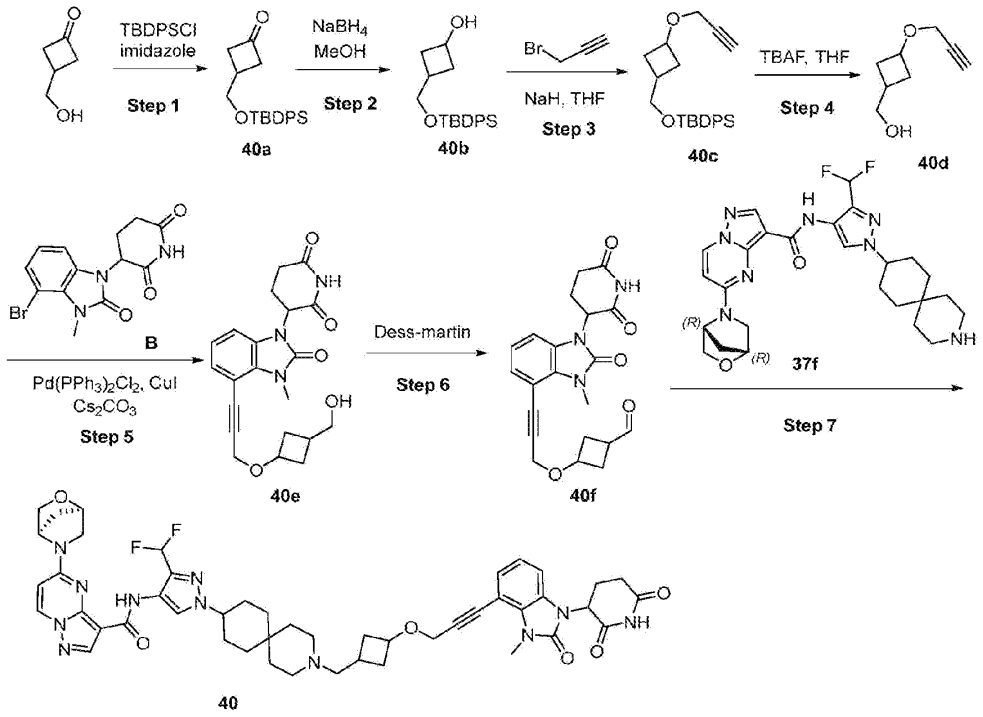
[0382] 参考前述实施例，得到所需产物38(1.96mg)。MS(ESI)M/Z:892.1[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz, DMSO−d_6) δ 11.15(s,1H),10.03(s,1H),9.51(s,1H),8.80(s,1H),8.44(s,1H),8.26(s,1H),7.20−6.99(m,5H),6.88−6.47(m,1H),5.50−5.05(m,2H),4.80−4.75(m,1H),4.43(s,2H),4.20−4.15(m,1H),3.88−3.55(m,5H),2.89−2.66(m,8H),2.23−2.10(m,5H),2.03−1.88(m,10H),1.55−1.40(m,5H).

[0383] 实施例39



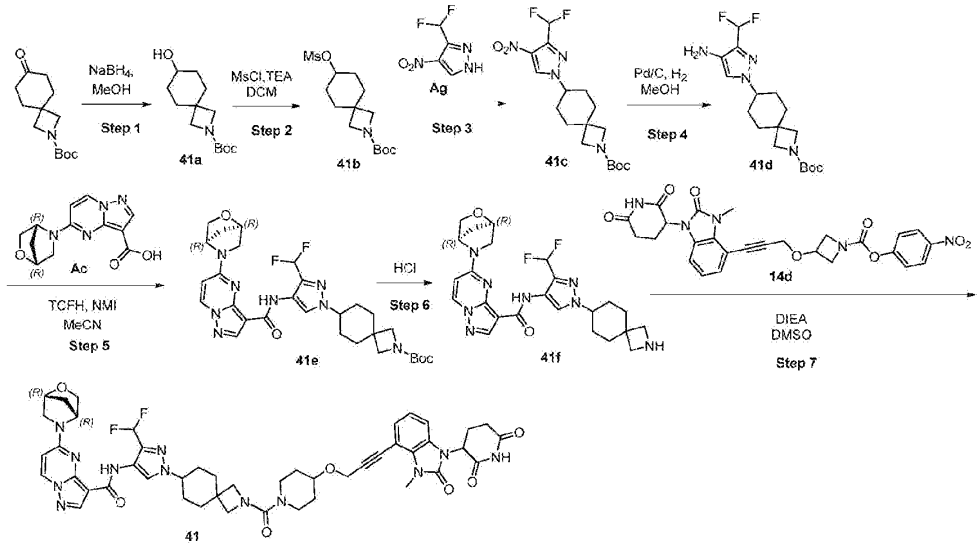
[0384] 参考前述实施例，得到所需产物39(1.22mg)。MS(ESI)M/Z:921.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,Methanol−d_4) δ 9.74(s,1H),8.52(d,J＝7.9Hz,1H),8.43−8.23(m,3H),7.50−7.32(m,3H),7.27−7.12(m,4H),7.11−6.68(m,2H),6.44(d,J＝8.4Hz,1H),5.46−5.29(m,2H),4.73−4.45(m,3H),4.27−4.17(m,2H),4.00−3.94(m,3H),3.83−3.63(m,6H),2.95−2.75(m,6H),2.23−1.85(m,11H).

[0385] 实施例40



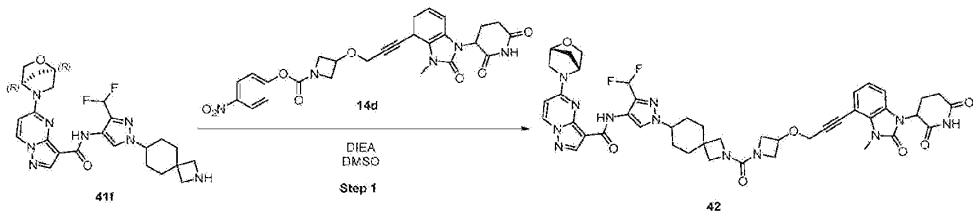
[0386] 参考前述实施例，得到所需产物40(1.52mg)MS(ESI)M/Z:906.2[M+H]$^+$；^{1}H NMR(400MHz,Methanol-d_4) δ 8.51(d,J=7.8Hz,1H),8.41-8.26(m,3H),7.19-7.12(m,3H),7.10-6.97(m,2H),6.87(d, J=8.5Hz,1H),6.73(d,J=8.0Hz,1H),6.43(d,J=7.8Hz,1H),5.46-5.30(m,2H),4.79(d,J=7.2Hz,1H),4.38(d,J=3.9Hz,2H),4.16-4.14(m,2H),3.93(d,J=3.9Hz,2H),3.74(s,4H),3.73-3.62(m,2H),3.50(d,J=9.8Hz,1H),2.82-2.79(m,8H),2.58-2.53(m,2H),2.23-2.13(m,3H),2.07(d,J=18.9Hz,2H),2.01-1.95(m,5H),1.56(s,3H).

[0387] 实施例41



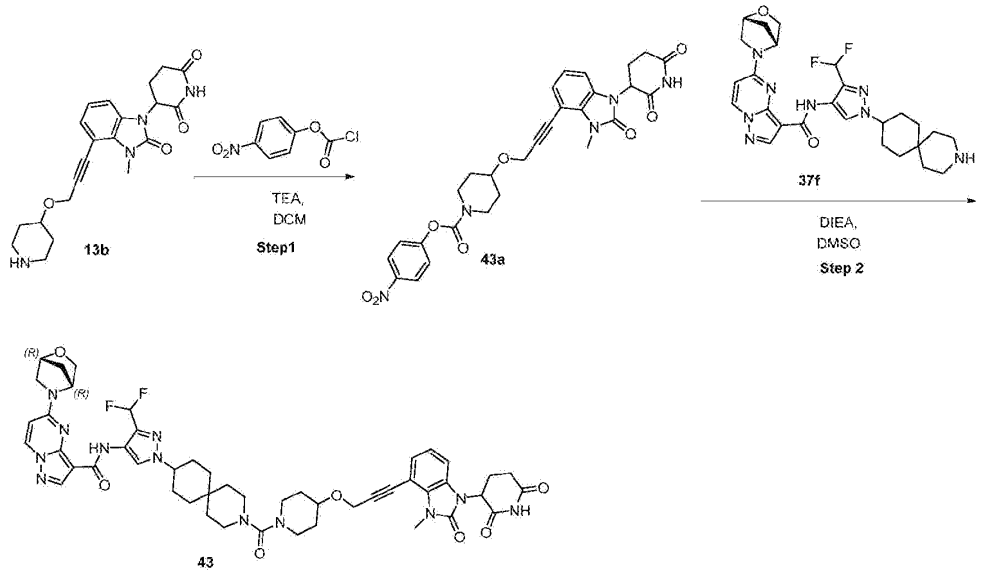
[0388] 参考前述实施例，得到所需产物41(2.38mg)。MS(ESI)M/Z:921.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.50(d,J＝6.0Hz,1H),8.78(d,J＝7.7Hz,1H),8.40(d,J＝4.8Hz,1H),8.26(d,J＝5.4Hz,1H),7.27−7.02(m,4H),6.88−6.43(m,1H),5.44−5.36(m,1H),5.28−5.06(m,1H),4.77(d,J＝17.3Hz,1H),4.51(s,2H),4.26−4.15(m,1H),3.82−3.51(m,14H),3.03−2.83(m,3H),2.78−2.60(m,3H),2.08−1.89(m,8H),1.81−1.71(m,2H),1.65−1.55(m,2H),1.45−1.36(m,2H).

[0389] 实施例42



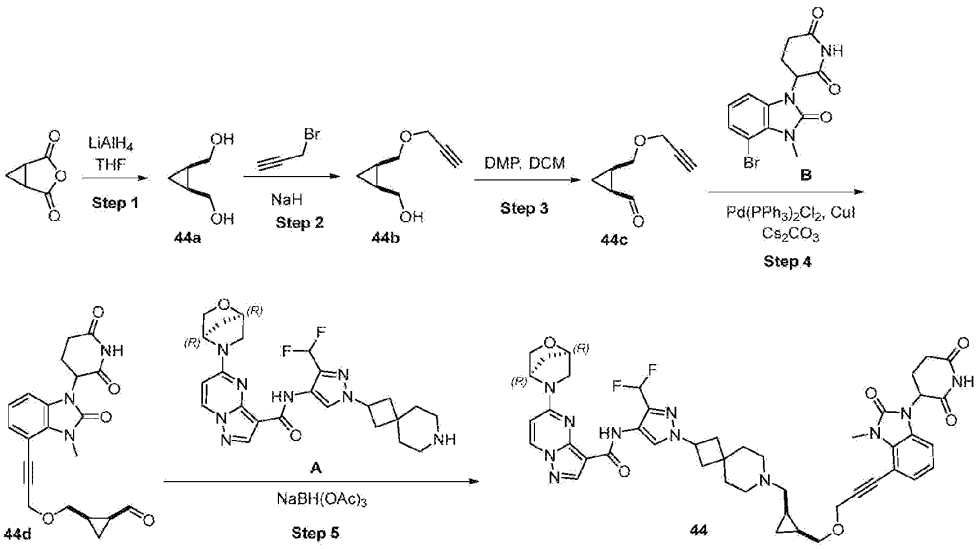
[0390] 参考前述实施例，得到所需产物42(24.29m，甲酸盐)。MS(ESI)M/Z:893.2[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.56−9.44(m,1H),8.78(d,J＝7.8Hz,1H),8.45−8.37(m,1H),8.26(d,J＝5.4Hz,1H),7.27−7.02(m,4H),6.89−6.43(m,1H),5.45−5.36(m,1H),5.28−5.07(m,1H),4.77(d,J＝17.4Hz,1H),4.47(s,2H),4.26−4.16(m,1H),4.14−4.05(m,2H),3.85−3.74(m,4H),3.70−3.53(m,8H),2.96−2.83(m,1H),2.78−2.58(m,3H),2.08−1.84(m,8H),1.81−1.67(m,2H),1.66−1.54(m,2H).

[0391] 实施例43



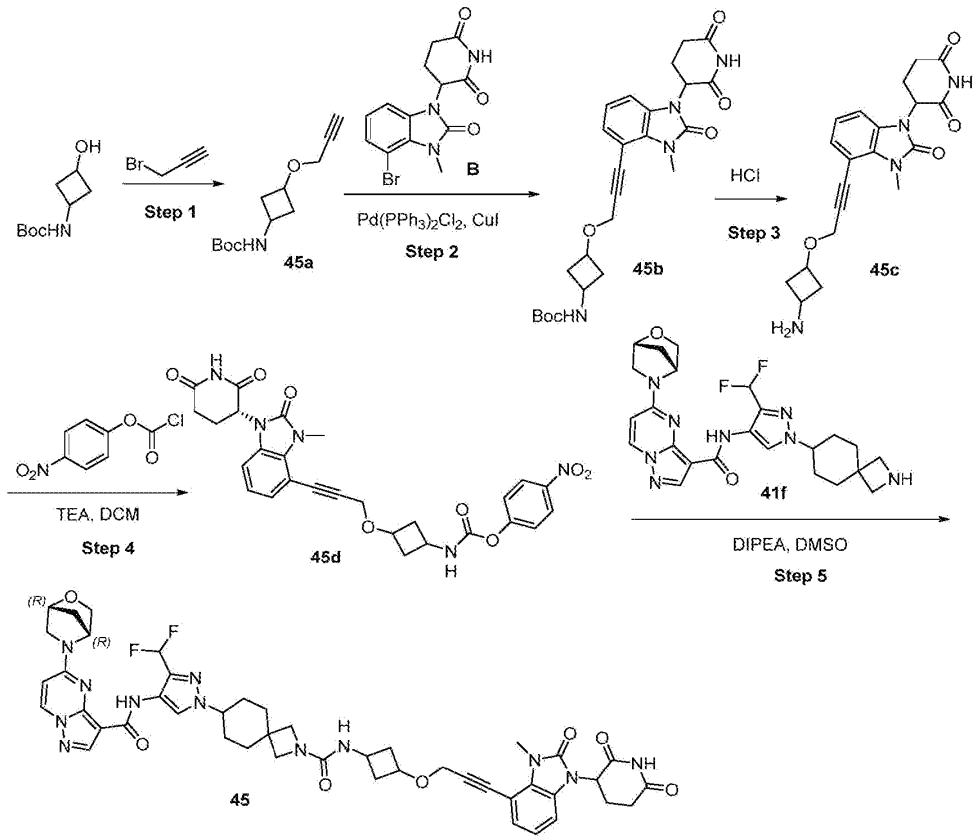
[0392] 参考前述实施例，得到所需产物43(4.1mg)。MS(ESI)M/Z:949.1[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.50(d,J＝5.9Hz,1H),8.79(d,J＝7.7Hz,1H),8.42(d,J＝4.7Hz,1H),8.26(d,J＝5.7Hz,1H),7.25−7.00(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.41(dd,J＝12.7,5.3Hz,1H),5.28−5.07(m,1H),4.77(d,J＝16.4Hz,1H),4.50(s,2H),4.22−4.18(m,1H),3.86−3.79(m,1H),3.74(d,J＝7.9Hz,1H),3.65(s,3H),3.59(s,1H),3.45−3.30(m,4H),3.14(s,4H),2.93−2.86(m,3H),2.80−2.58(m,3H),2.11−1.94(m,4H),1.94−1.75(m,8H),1.65−1.20(m,6H).

[0393] 实施例44



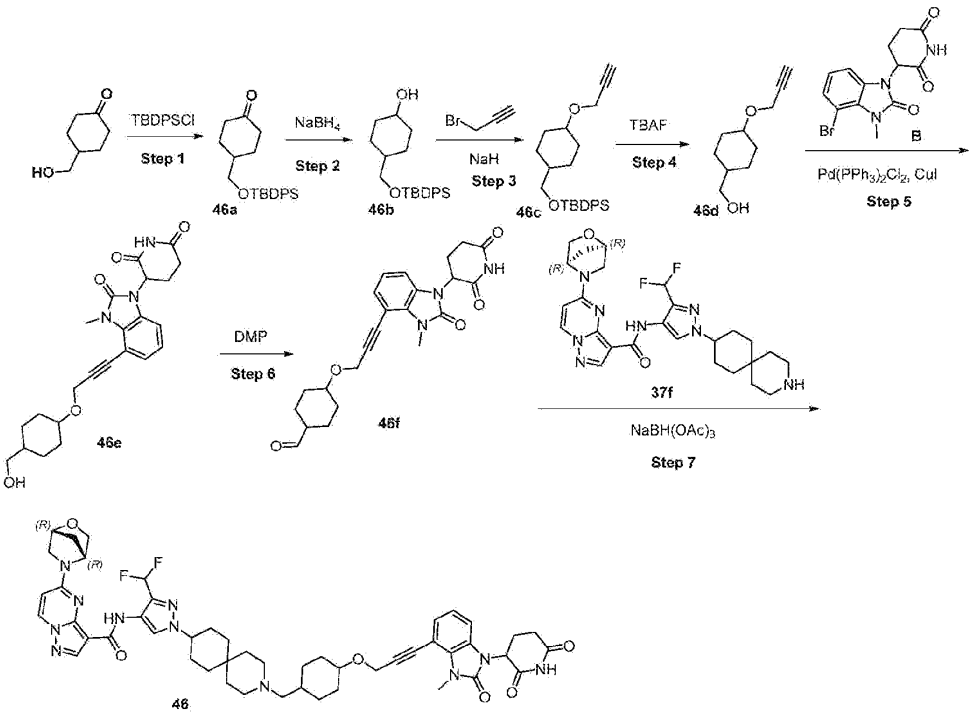
[0394] 参考前述实施例，得到所需产物44(11.14mg)。MS(ESI)M/Z:878.60[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 10.39(s,1H),9.67(d,J=12.4Hz,1H),8.69-8.56(m,2H),8.33(dd,J=7.6,2.0Hz,1H),7.20(d,J=8.0Hz,1H),7.00(s,1H),6.89-6.62(m,2H),6.12(d,J=7.6Hz,1H),5.44(s,1H),5.37-5.17(m,1H),4.80(s,1H),4.64-4.61(m,1H),4.52-4.46(m,1H),4.32-4.22(m,1H),3.97(s,3H),3.80(d,J=6.8 Hz,4H),3.58(d,J=9.6Hz,1H),3.49(d,J=9.6Hz,1H),3.39-3.20(m,2H),2.95-2.80(m,4H),2.40-2.16(m,8H),2.11-2.08(m,2H),2.00-1.97(m,1H),1.46-1.43(m,2H),1.29-1.24(m,3H),1.07-0.84(m,2H).

[0395] 实施例45



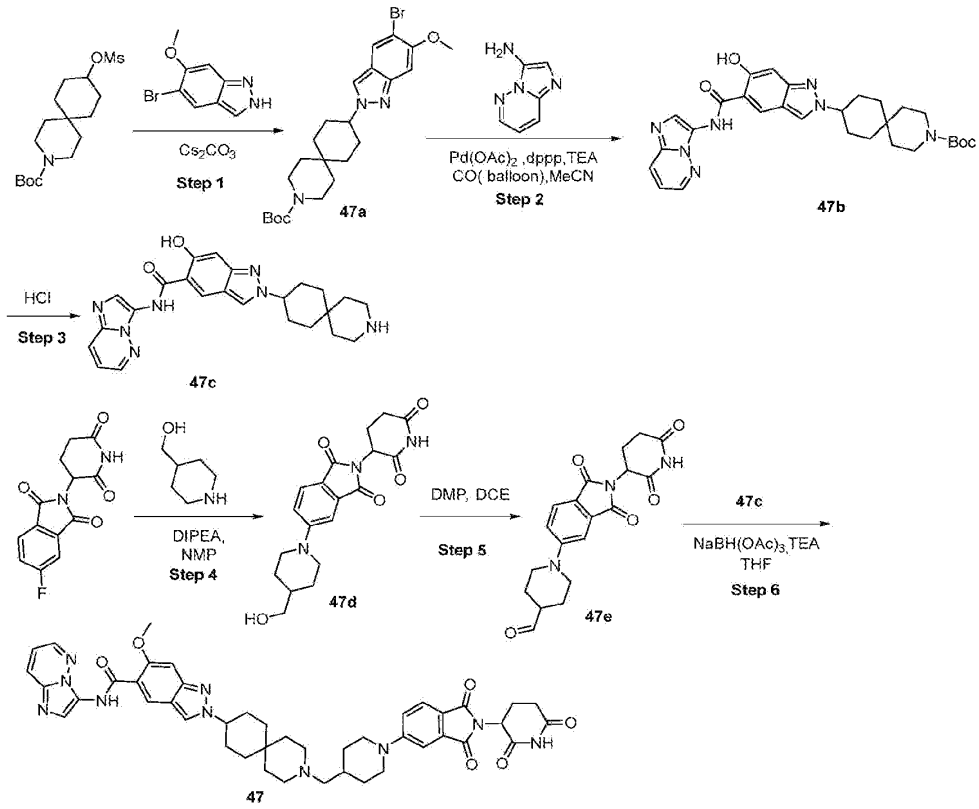
[0396] 参考前述实施例，得到所需产物45(2.19mg,甲酸盐)。MS(ESI)M/Z:907.2[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.60(s,1H),8.42(s,2H),8.31(s,1H),8.21(s,1H),7.17(d,J=8.0Hz,1H),6.98(d,J=7.6Hz,1H),6.91-6.57(m,2H),6.15-6.11(m,1H),5.45(s,1H),5.36-5.18(m,2H),4.79(s,1H),4.33(s,3H),4.21(d,J=7.4Hz,1H),4.05-3.95(m,3H),3.77(s,3H),3.69(s,2H),3.65-3.45(m,4H),2.95-2.72(m,4H),2.50(s,1H),2.25-2.20(m,2H),2.15-1.95(m,7H),1.85-1.15(m,6H).

[0397] 实施例46



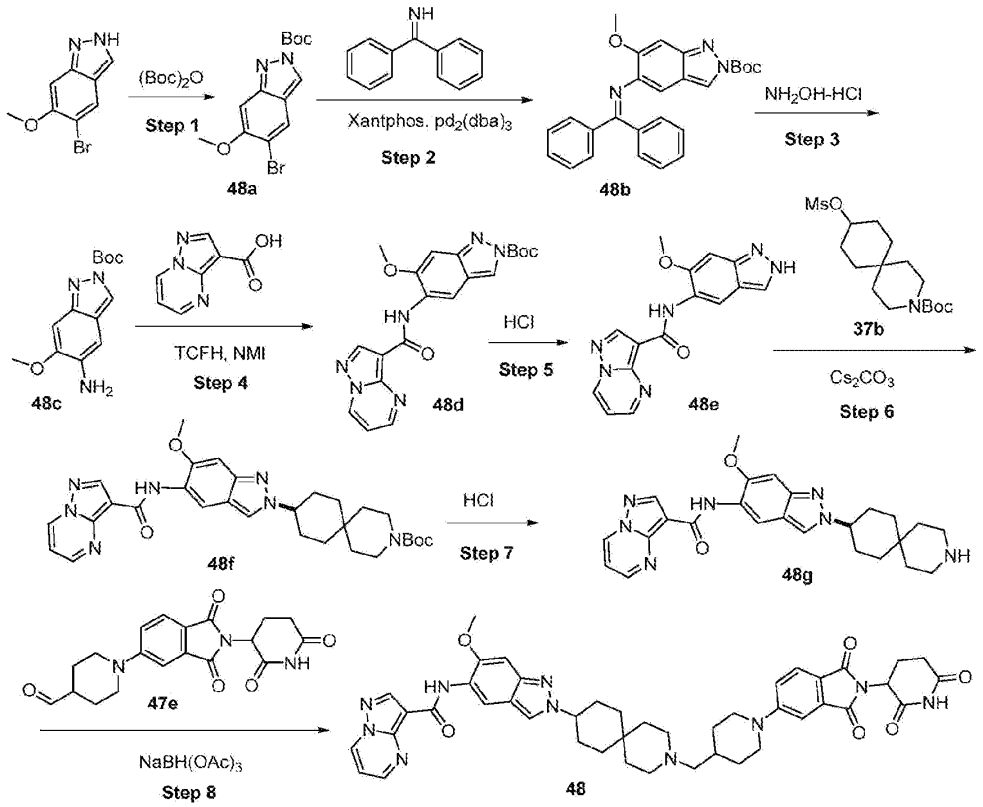
[0398] 参考前述实施例，得到所需产物46(14.13mg)。MS(ESI)M/Z:934.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.49(d,J＝5.4Hz,1H),8.79(d,J＝7.7Hz,1H),8.41(d,J＝4.2Hz,1H),8.25(d,J＝5.6Hz,1H),7.22(d,J＝26.4Hz,1H),7.17−7.11(m,2H),7.05−7.02(m,1H),6.88−6.44(m,1H),5.47−5.34(m,1H),5.28−5.08(m,1H),4.77(d,J＝17.9Hz,1H),4.47(s,2H),4.19(s,1H),3.86−3.70(m,2H),3.64(s,3H),3.62−3.57(m,1H),3.50−3.40(m,1H),3.30−3.27(m,1H),2.95−2.80(m,1H),2.78−2.56(m,3H),2.36−2.25(m,3H),2.05−1.80(m,16H),1.57−1.10(m,9H).

[0399] 实施例47



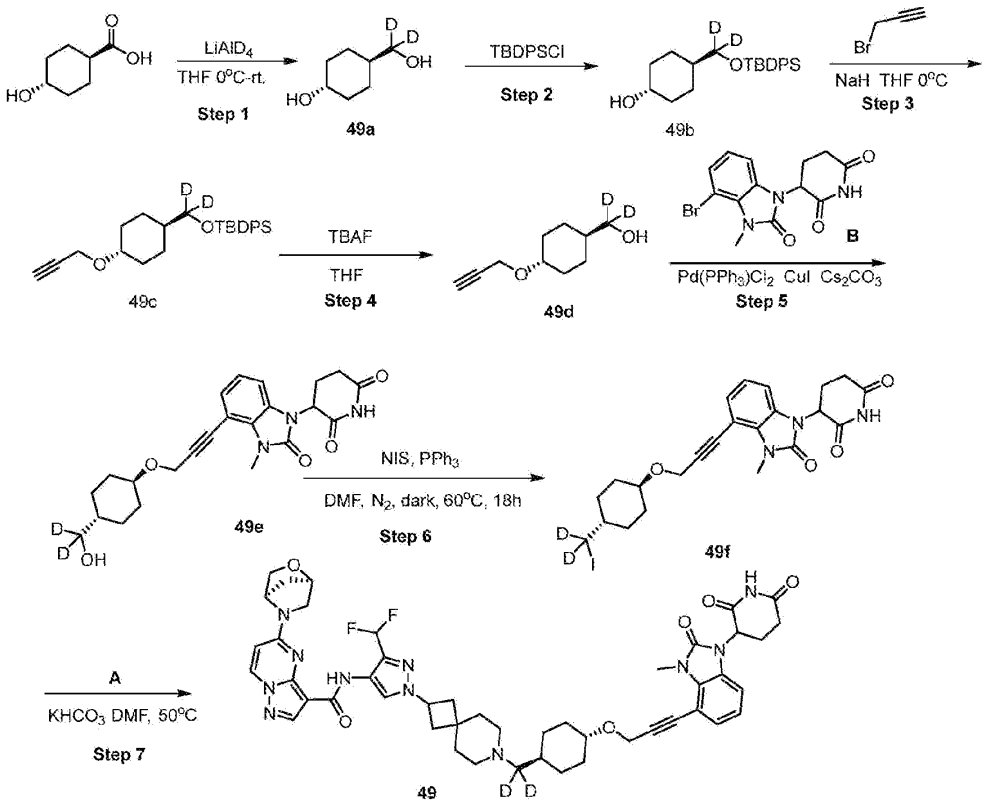
[0400] 参考前述实施例，得到所需产物47(2.06mg)。MS(ESI)M/Z:813.3[M+H^+]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.10(s,1H),11.08(s,1H),9.24(s,1H),8.71(d,J=3.4Hz,1H),8.65(s,1H),8.60(s,1H),8.22(d,J=9.2Hz,1H),8.12(s,1H),7.68(d,J=8.6Hz,1H),7.36(s,1H),7.32(dd,J=9.3,4.3Hz,1H),7.26(s,2H),5.07(dd,J=12.8,5.2Hz,1H),4.49(s,1H),4.13(s,3H),4.08(s,2H),3.08−3.02(m,7H),2.98−2.79(m,1H),2.69−2.55(m,2H),2.35−2.14(m,4H),2.06−1.95(m,5H),1.90−1.82(m,3H),1.65−1.50(m,4H),1.33−1.20(m,3H).

[0401] 实施例48



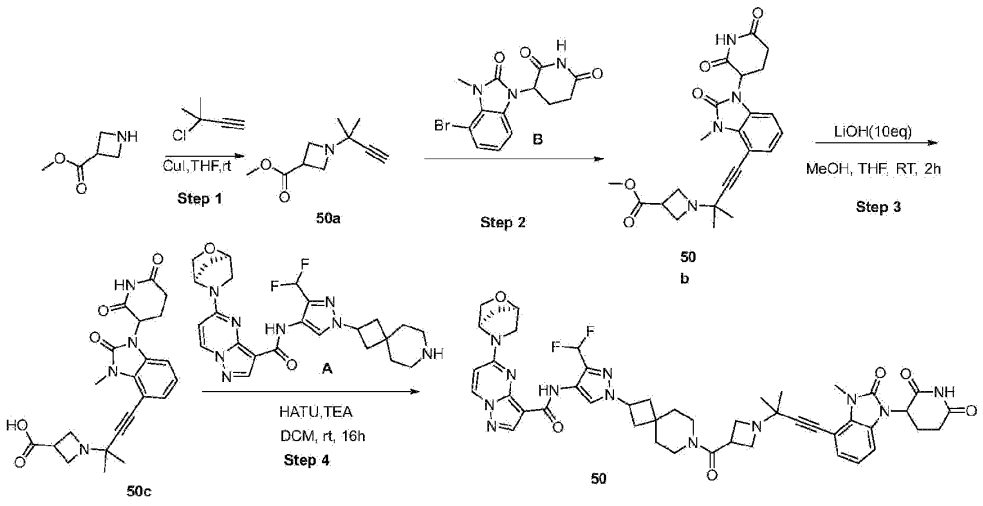
[0402] 参考前述实施例，得到所需产物48(2.07mg)。MS(ESI)M/Z:813.2[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.08(s,1H),10.53(s,1H),9.38(dd,J＝7.0,1.5Hz,1H),8.96(dd,J＝4.2,1.5Hz,1H),8.70(s,1H),8.68(s,1H),8.31(s,1H),7.65(d,J＝8.5Hz,1H),7.35(dd,J＝7.0,4.2Hz,1H),7.31(s,1H),7.23(d,J＝8.6Hz,1H),7.11(s,1H),5.07(dd,J＝12.9,5.4Hz,1H),4.37−4.33(m,1H),4.07−4.02(m,1H),4.02(s,3H),3.00−2.82(m,3H),2.65−2.33(s,5H),2.28−2.10(m,1H),2.05−1.80(m,11H),1.66−1.30(m,6H),1.25−1.16(m,4H).

[0403] 实施例49



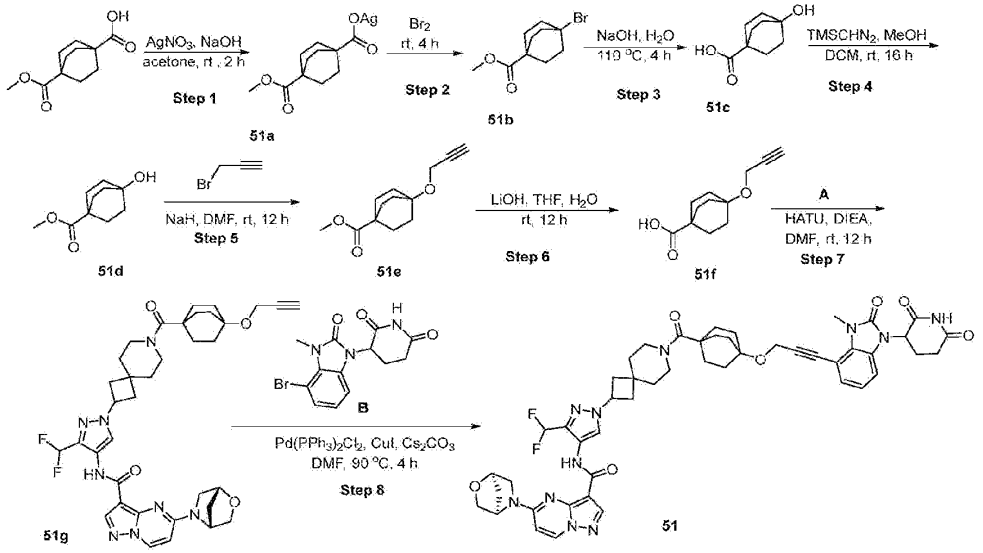
[0404] 参考实施例31，得到所需产物49(23mg)。MS(ESI)M/Z:908.1[M+H+]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.13(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.7Hz,1H),8.42(s,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.31 - 6.96(m,4H),6.87(d,J=8.0Hz,0.5H),6.46(d,J=7.7Hz,0.5H),5.40(dd,J=12.6,5.3Hz,1H),5.27(s,0.5H),5.08(s,0.5H),4.96(s,1H),4.77(d,J=18.3Hz,1H),4.48(s,2H),3.86 - 3.71(m,2H),3.66(s,3H),3.63 - 3.56(m,1.5H),3.49 - 3.41(m,1.5H),2.95 - 2.82(m,1H),2.76 - 2.63(m,2H),2.37 - 2.25(m,4H),2.24 - 2.14(m,2H),2.11 - 1.88(m,7H),1.88 - 1.74(m,3H),1.68 - 1.55(m,2H),1.49 - 1.39(m,1H),1.09 - 0.97(m,2H),0.81 - 0.68(m,2H).

[0405] 实施例50



[0406] 参考前述实施例，得到所需产物50(6mg)。MS(ESI)M/Z:905.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.45(d,J＝6,1H),8.78(d,J＝7.6,1H),8.41(d,J＝2.8,1H),8.26(d,J＝5.2,1H),7.14(t,J＝6.6,3H),7.04−6.86(m,2H),6.46(d,J＝8,1H),5.42−5.37(m,1H),5.28(s,1H),5.07(s,1H),4.97−4.95(m,1H),4.79−4.75(m,1H),3.81(s,1H),3.75−3.73(m,1H),3.67−3.59(m,5H),2.89−2.85(m,1H),2.73−2.61(m,3H),2.39−2.33(m,3H),2.23−2.18(m,2H),2.05−1.95(m,4H),1.61−1.45(m,5H),1.22(s,9H).

[0407] 实施例51



[0408] 步骤1:反应瓶中加入4-(甲氧羰基)双环[2.2.2]辛烷-1-羧酸(1.22g,5.75mmol)，丙酮(10mL)，搅拌，在室温下滴加1M氢氧化钠溶液(5.8mL,5.8mmol)，形成清澈溶液后加入4M硝酸银水溶液(1.5mL,6.0mmol)，室温搅拌2h。过滤，滤渣用水，甲基叔丁醚，丙酮洗涤，抽干溶剂，得到51a(1.82g)。

[0409] 步骤2:反应瓶中加入51a(1.82g,5.75mmol),抽换N_2，加入正己烷(12mL)，滴加液溴(920mg,5.75mmol)，搅拌4小时。过滤取滤液，滤渣用甲基叔丁醚(15mL x 3)和饱和碳酸氢钠溶液(20mL x 3)洗涤。有机相用盐水(20mL)洗，无水硫酸钠干燥，旋干得到51b(909mg)。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 3.63(s,3H),2.29-2.19(m,6H),2.00-1.93(m,6H).

[0410] 步骤3:反应瓶中加入51b(13.3g,53.8mmol),氢氧化钠(12.9g,323mmol)，水(300mL)。110℃反应24h。反应结束后加入4M盐酸溶液调节pH至3-4，加入EA(50mL x 3)萃取，有机相用饱和氯化钠(100mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干，得到51c(4.5g)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6) δ 11.96(s,1H),4.21(s,1H),1.79-1.72(m,6H),1.55-1.44(m,6H).

[0411] 步骤4:反应瓶中加入51c(4.5g,26.5mmol),抽换氮气，加入无水二氯甲烷(10mL)与无水甲醇(10mL)至溶液澄清，氮气氛下滴加三甲基硅基重氮甲烷(2M,53mmol,26.5mL)，室温反应过夜。反应结束通过柱层析分离得到51d(2.0g)。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 3.63(s,3H),1.94-1.88(m,6H),1.70-1.62(m,6H).

[0412] 步骤5:反应瓶中加入51d(2.0g,10.9mmol),抽换氮气，加入无水DMF(10mL)，氢化钠(60%wt,872mg,21.8mmol)室温反应30min。之后加入炔丙基溴(2.59g，21.8mmol)，室温反应过夜。反应完成后，加入水(30mL)淬灭,EA(30mL x 4)萃取，有机相用饱和氯化钠溶液(100mL)洗涤,无水硫酸钠干燥，通过柱层析分离得到51e(720mg)。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 4.00(d,J=2.4Hz,2H),3.57(s,3H),2.31(t,J=2.4Hz,1H),1.91-1.81(m,6H),1.71-1.62(m,6H).

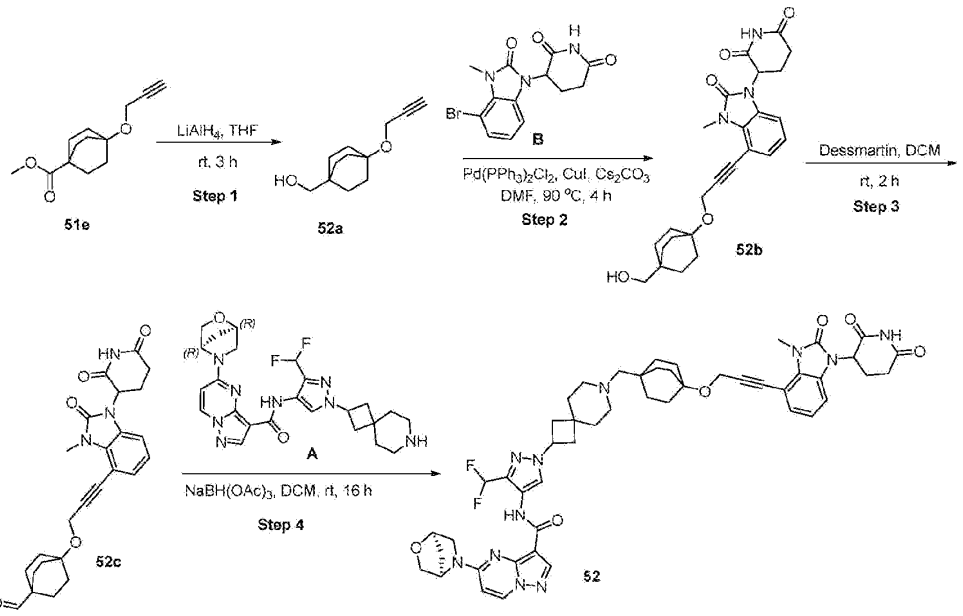
[0413] 步骤6:反应瓶中加入51e(100mg,0.45mmol),LiOH(54mg,2.25mmol)，THF(2mL),水(0.4mL)，室温反应过夜。反应结束后，加入1M稀盐酸水溶液调pH至3-4，加入EA(10mLx3)萃取，有机相用食盐水(20mL)洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干得

到51f(85mg)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 12.05(s,1H),4.01(d,J＝2.4Hz,2H),3.27(t,J＝2.4Hz,1H),1.83－1.74(m,6H),1.66－1.57(m,6H).

[0414] 步骤7:反应瓶中加入51f(20mg,0.096mmol),抽换氮气，加入无水DMF(2mL),HATU(40mg,0.106mmol),室温反应30min。加入A(48mg，0.096mmol)，室温反应过夜。反应结束后，加入水(10mL),EA(10mL x 3)萃取水相，有机相用饱和食盐水(10mLx5)洗涤，无水硫酸钠干燥，旋干得到51g(38mg)。$[M+H]^+$＝689.5

[0415] 步骤8:室温下将B(110mg,0.32mmol)，51g(450mg，0.65mmol)，碳酸铯(212mg，0.65mmol)，CuI(12mg，0.06mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(46mg，0.06mmol)，溶解于超干DMF(3mL)中，充分置换N_2,在90℃搅拌12小时。LC−MS监控。加水淬灭(5mL)，乙酸乙酯(5mL×3mL)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，通过制备TLC分离纯化，得到所需产物51(4.5mg)。MS(ESI)M/Z:946.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.1(s,1H),9.50(d,J＝5.2Hz,1H),8.78(d,J＝8.0Hz,1H),8.41(d,J＝4.0Hz,1H),8.25(d,J＝5.2Hz,1H),7.28−7.02(m,4H),6.87−6.46(m,1H),5.41−5.37(m,1H),5.27−5.07(m,1H),4.99−4.95(m,1H),4.79−4.75(m,1H),4.35(s,2H),3.83−3.72(m,2H),3.63−3.59(m,4H),3.51−3.43(m,4H),2.92−2.60(m,3H),2.41−2.36(m,2H),2.24−2.19(m,3H),2.03−1.95(m,3H),1.92−1.88(m,6H),1.73−1.71(m,6H),1.59−1.53(m,4H).

[0416] 实施例52



[0417] 步骤1:室温下将51e(260mg,1.17mmol)溶于超干THF(4mL)，在0℃下缓慢加入氢化铝锂(1.75mL,1.75mmol)，升回室温搅拌3h。反应完成后，加水淬灭，EA(5mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，得到52a 170mg(74.9%)。

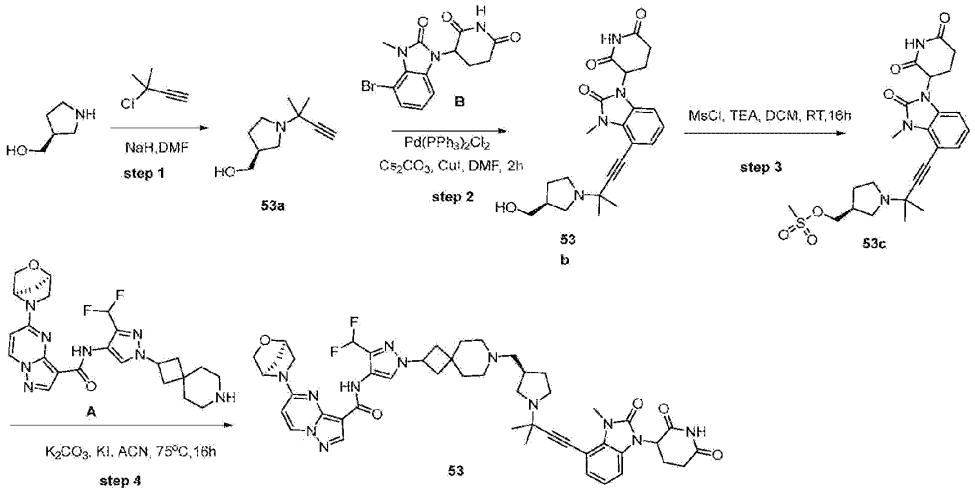
[0418] 步骤2:室温下将52a(170mg,0.87mmol)，B(300mg，0.62mmol)，碳酸铯(395mg，1.24mmol)，CuI(24mg，0.12mmol)，$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(89mg，0.12mmol)，溶解于超干DMF(5mL)中，充分置换N_2,在90℃搅拌4小时。LC-MS监控。加水淬灭(5mL)，乙酸乙酯(5mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，通过制备TLC分离纯化，得到52b 120mg。MS(ESI)M/Z:452.3[$M+H^+$]。

[0419] 步骤3:室温下将52b(120mg,0.26mmol)，溶于DCM(3mL)，加入Dessmartin氧化剂(戴斯-马丁试剂，124mg,0.29mmol)，在室温下搅拌2h。LCMS监控，反应完成后，加水淬灭，DCM(5mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后，通过制备TLC分离纯化得到52c 90mg(75.6%)。MS(ESI)M/Z:450.1[$M+H]^+$。

[0420] 步骤4:室温下将52c(32mg,0.07mmol)，A(32mg，0.07mmol)，溶于DCM(3mL)，加入$NaBH(OAc)_3$(18mg,0.08mmol)，在室温下搅拌16h。LC-MS监控。加水淬灭(5mL)，DCM(5mL×3)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，通过制备TLC分离纯化得到粗品(30mg)，随后采用高压制备液相进一步分离纯化得到所需产物52(13.8mg)。MS(ESI)M/Z:932.8[$M+H^+$]；^1H NMR(400MHz,DMSO

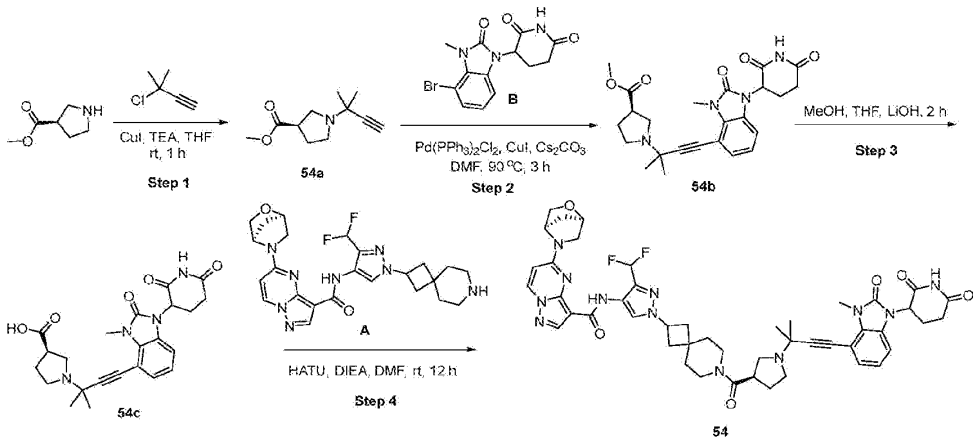
−d_6) δ 11.17(s,1H),9.55(d,J＝5.2Hz,1H),8.82(d,J＝7.6Hz,1H),8.43(d,J＝4.0Hz,1H),8.31(d,J＝5.6Hz,1H),7.54−7.06(m,4H),6.92−6.49(m,1H),5.47−5.43(m,1H),5.33−5.12(m,1H),4.99−4.92(m,1H),4.84−4.80(m,1H),4.38(s,2H),3.88−3.80(m,2H),3.69−3.65(m,5H),3.50−3.48(m,1H),2.98−2.90(m,1H),2.81−2.67(m,2H),2.44−2.29(m,6H),2.23−1.93(m,8H),1.72−1.64(m,7H),1.59−1.47(m,7H).

[0421] 实施例53



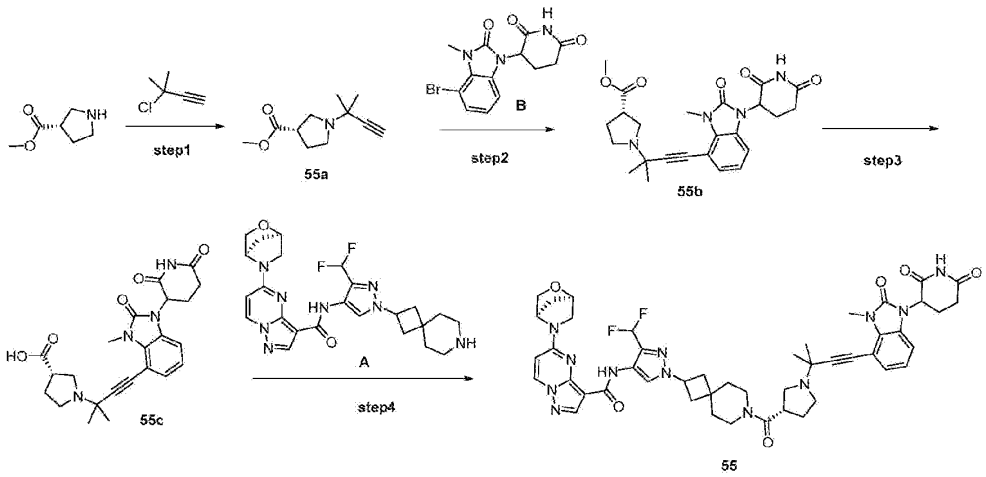
[0422] 参考前述实施例，得到所需产物53(6.4mg)。MS(ESI)M/Z:905.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,Chloroform−d) δ 9.63(s,1H),8.54(d,J＝9.2Hz,2H),8.33(s,1H),7.14(d,J＝8.1Hz,1H),7.02－6.94(m,1H),6.76(d,J＝7.6Hz,1H),6.13(s,1H),5.51(s,1H),5.20(d,J＝40.7Hz,1H),4.80(d,J＝10.5Hz,1H),4.70(t,J＝8.5Hz,1H),3.96(d,J＝7.4Hz,2H),3.91－3.70(m,4H),3.54(dd,J＝33.2,14.8Hz,2H),3.18－2.57(m,8H),2.53－1.89(m,17H),1.64(s,6H).

[0423] 实施例54



[0424] 参考前述实施例，得到所需产物54(2.5mg)。MS(ESI)M/Z:919.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ :9.46(s,1H),8.53−8.41(m,2H),8.35−8.24(m,1H),7.11−7.08(m,1H),6.93−6.87(m,1H),6.71−6.65(m,1H),6.05(d,J＝2.8Hz,1H),5.38(s,1H),5.17−5.03(m,1H),4.76−4,60(m,2H),3.95−3.86(m, 2H),3.72(s,3H),3.57−3.37(m,4H),3.31−3.04(m,4H),2.96−2.83(m,5H),2.81−2.61(m,2H),2.45−2.15(m,7H),2.06−1.91(m,5H),1.47−1.42(m,6H).

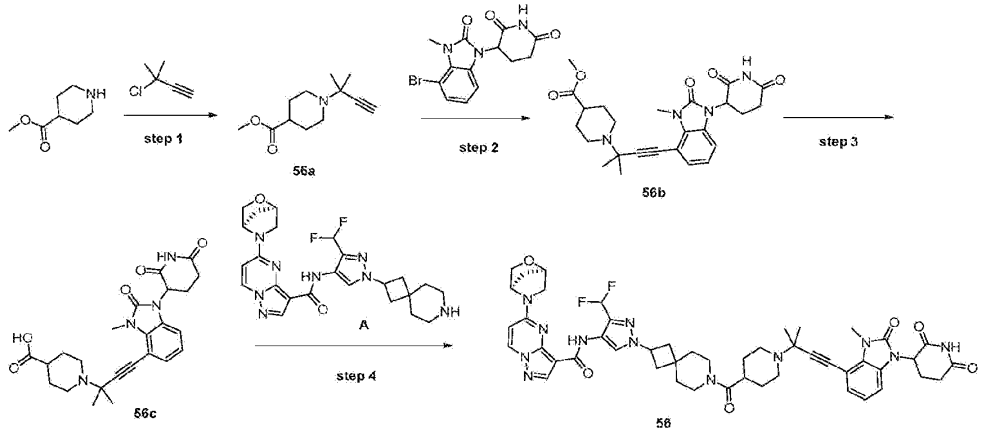
[0425] 实施例55



[0426] 参考前述实施例，得到所需产物55(16.1mg)。MS(ESI)M/Z:919.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,Chloroform−d) δ 9.56(s,1H),8.57 - 8.35(m,2H),8.25(d,J＝7.6Hz,1H),7.10(d,J＝7.5Hz,1H),6.95 - 6.87(m,1H),6.70(d,J＝7.8Hz,1H),6.06(d,J＝7.7Hz,1H),5.37(s,1H),5.18(d,J＝40.4Hz,1H),4.76 - 4.52(m,2H),3.90(s,2H),3.72(s,

3H),3.54 - 3.40(m,3H),3.29(s,1H),3.16 - 3.07(m,6H),3.00 - 2.72(m,6H),2.44 - 1.88(m,11H),1.45(s,6H).

[0427] 实施例56



[0428] 步骤1:室温下将4-哌啶甲酸甲酯(0.5g,3.49mmol)溶解于四氢呋喃(5mL)中，加入3-氯-3-甲基-1-丁炔(0.53g,5.2mmol)，TEA(881mg,8.73mmol),然后搅拌10分钟。将CuI(66mg，0.349mmol) 加入体系中，搅拌0.5h。然后加入40mL水与80mL乙酸乙酯萃取三次后取有机相，加入无水硫酸钠干燥。旋干后得到产品56a(470mg)。^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 3.61(s,3H),2.99(dt,J=11.7,3.6Hz,2H),2.28 - 2.07(m,4H),1.68(qd,J=11.6,3.7Hz,2H),1.33(s,6H).

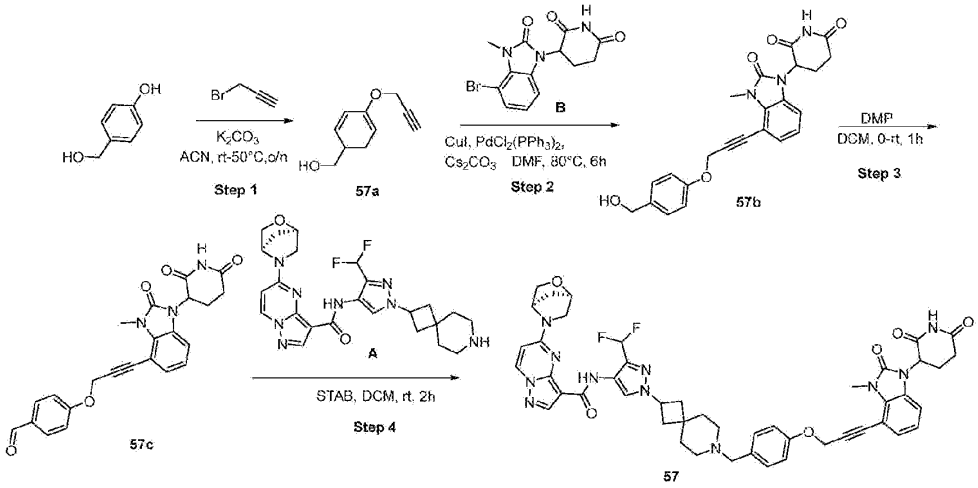
[0429] 步骤2:室温下取56a(100mg,0.48mmol),B(100mg,0.29mmol),$Pd(PPh_3)_2Cl_2$(37mg,0.05mmol),CuI(10mg,0.05mmol),碳酸铯(360mg,1.1mmol)溶于DMF(2mL)在90℃搅拌1小时。反应完成后，硅藻土过滤得到粗产品，通过制备TLC纯化得到产品56b(90mg)。MS(ESI)M/Z:467.2[$M+H^+$]。

[0430] 步骤3:室温下将56b(47mg,0.1mmol)溶解于THF/MeOH=1/1(6mL)混合溶剂中，加入LiOH(36mg，1.5mmol)，反应液在40℃下搅拌1h，后加入40mL二氯甲烷，过滤掉多余的盐后，用制备TLC纯化得到56c(25mg)。MS(ESI)M/Z:453.3[$M+H^+$]。

[0431] 步骤4:室温下将56c(20mg,0.044mmol),HATU(18.5mg，0.048)加入0.5mL二氯甲烷后室温搅拌5分钟，后将A(22mg，0.044mmol)，TEA(13mg，0.13mmol)溶解于二氯甲烷(0.5mL)中，加入到反应体系40℃搅拌2小时。反应完

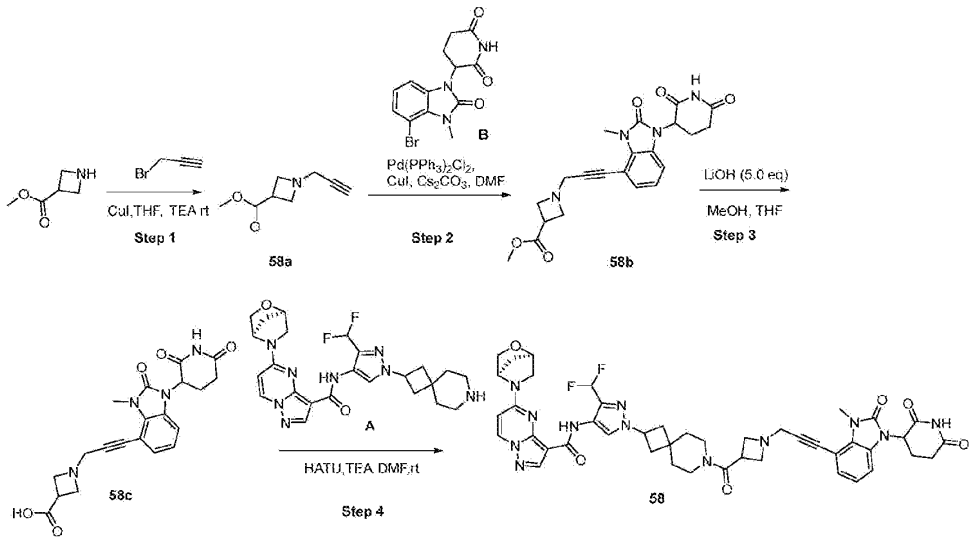
成后，用制备TLC纯化得到所需产物56(13.3mg)。MS(ESI)M/Z:933.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 9.53(s,1H),8.50(s,1H),8.35(d,J=10.0Hz,1H),8.24(s,1H),7.11(s,1H),6.92(s,1H),6.69(s,1H),6.06(s,1H),5.37(s,1H),5.13(s,1H),4.69(d,J=21.9Hz,2H),3.90(s,2H),3.71(s,3H),3.47(d,J=38.1Hz,4H),3.27(s,1H),3.19(s,2H),2.76(d,J=69.2Hz,4H),2.34(d,J=37.0Hz,8H),1.83(d,J=80.8Hz,10H),1.43(s,6H).

[0432] 实施例57



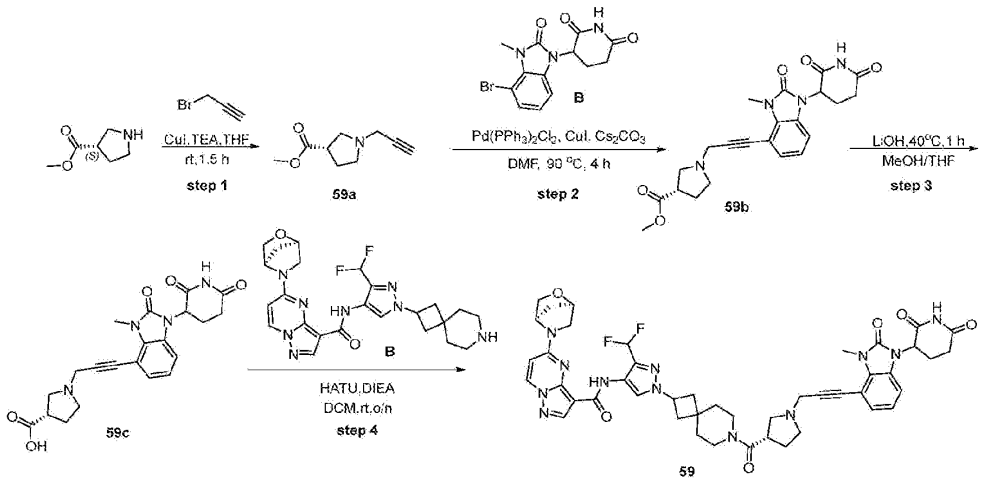
[0433] 参考前述实施例，得到所需产物57(2.5mg)。MS(ESI)M/Z:900.5[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6) δ 11.11(s,1H),9.49(d,J=5.2Hz,1H),8.78(d,J=7.6Hz,1H),8.39(d,J=4.0Hz,1H),8.25(d,J=5.2Hz,1H),7.24(d,J=8.4Hz,2H),7.14(dd,J=26.4,7.8Hz,2H),7.02(dt,J=7.6,3.6Hz,3H),6.86(d,J=7.8Hz,1H),6.45(d,J=7.6Hz,1H),5.38(dd,J=12.8,5.4Hz,1H),5.27(s,1H),5.11(d,J=7.4Hz,2H),5.07(s,1H),4.98 - 4.88(m,1H),4.77(d,J=17.2Hz,1H),3.82(d,J=10.4Hz,2H),3.74(d,J=7.6Hz,1H),3.66 - 3.56(m,2H),3.45(s,2H),3.39 - 3.36(m,2H),2.87(t,J=14.8Hz,1H),2.68 - 2.59 (m,2H),2.33(d,J=8.8Hz,4H),2.16(d,J=19.6Hz,3H),1.99(dd,J=20.8,10.3Hz,3H),1.62(d,J=23.2Hz,4H),1.23(s,2H).

[0434] 实施例58



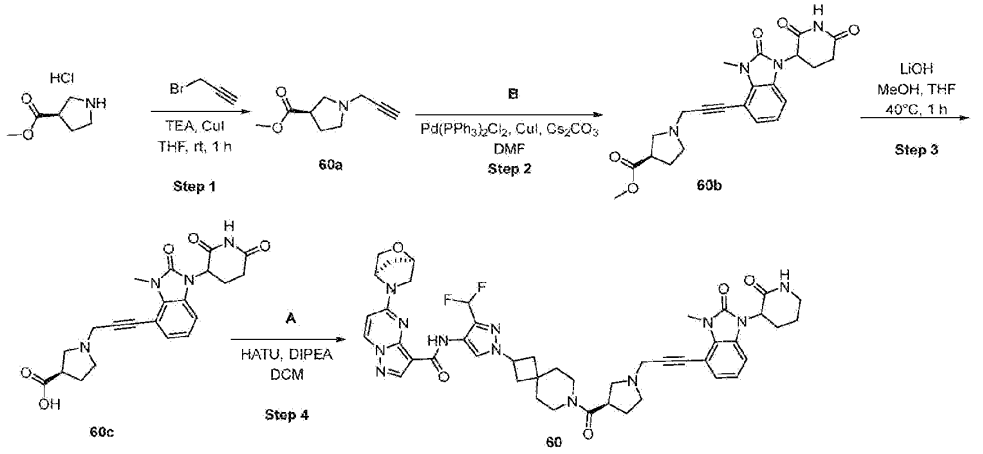
[0435] 参考前述实施例，得到所需产物58(1.8mg)。MS(ESI)M/Z:877.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.51(d,J＝5.6Hz,1H),8.79(d,J＝7.8Hz,1H),8.41(d,J＝4.2Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.15(dd,J＝13.2,8.0Hz,2H),7.03(t,J＝7.8Hz,1H),6.87(d,J＝8.0Hz,1H),6.46(d,J＝8.0Hz,1H),5.40(dd,J＝12.4,5.6Hz,1H),4.98(t,J＝8.4Hz,1H),4.78(d,J＝17.2Hz,1H),3.82(d,J＝9.6Hz,1H),3.67(s,2H),3.60(s,1H),3.49(d,J＝19.2Hz,4H),3.17(s,2H),2.88(d,J＝17.2Hz,2H),2.80－2.70(m,1H),2.61(s,1H),2.39(t,J＝10.0Hz,2H),2.33(t,J＝2.0Hz,1H),2.22(t,J＝10.0Hz,2H),2.00(dd,J＝19.6,10.1Hz,3H),1.59(d,J＝18.0Hz,2H),1.51(s,1H),1.25(d,J＝10.7Hz,6H),0.86(s,1H).

[0436] 实施例59



[0437] 参考前述实施例，得到所需产物59(5.3mg)。MS(ESI)M/Z:891.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.55(s,1H),8.47−8.39(m,2H),8.27 - 8.25(m,1H),7.13−7.11(m,1H),6.92(t,J＝8Hz,1H),6.84−6.57(m,2H),6.05(d,J＝7.6Hz,1H),5.38(s,1H),5.16−5.12(m,1H),4.76 - 4.66(m,2H),3.93−3.89(m,2H),3.82−3.75(m,5H),3.56−3.50(m,2H),3.44−3.29(m,5H),3.10 - 2.97(m,2H),2.90−2.64(m,4H),2.36−2.24(m,4H),2.18 - 2.08(m,4H),2.05 - 1.98(m,5H).

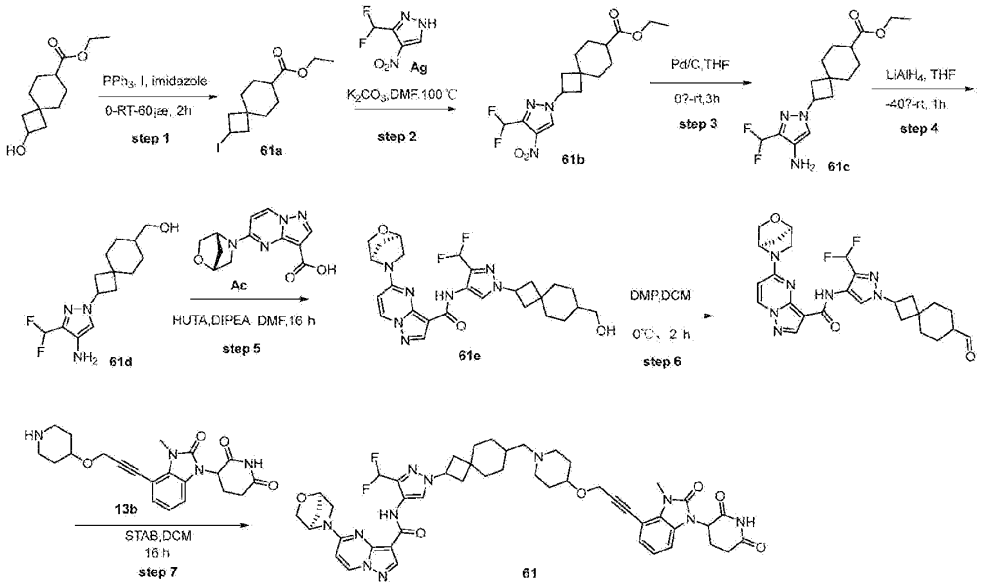
[0438] 实施例60



[0439] 参考前述实施例，得到所需产物60(8.0mg)。MS(ESI)M/Z:891.6[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.79(d,J＝7.8Hz,1H),8.42(d,J＝4.1Hz,1H),8.26(d,J＝5.5Hz,1H),8.13(s,0.6H),7.17(dd,J＝18.6,7

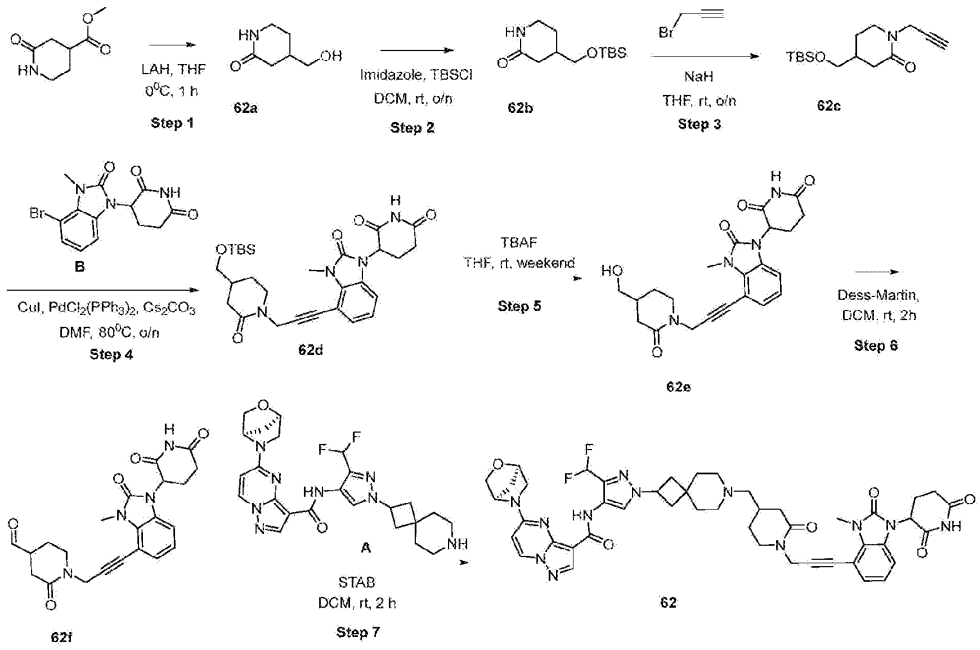
.3Hz,3H),7.08 - 7.00(m,1H),6.87(d,J=7.9Hz,0.5H),6.46(d,J=7.8Hz,0.5H),5.40(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),5.18(d,J=79.8Hz,1H),4.99(q,J=7.7Hz,1H),4.77(d,J=17.9Hz,1H),4.02(s,2H),3.78(d,J=25.0Hz,2H),3.63(d,J=23.6Hz,5H),3.52 - 3.43(m,4H),3.11 - 2.80(m,4H),2.79 - 2.58(m,3H),2.46 - 2.30(m,3H),2.29 - 2.12(m,3H),2.06 - 1.91 (m,4H),1.72 - 1.50(m,4H).

[0440] 实施例61



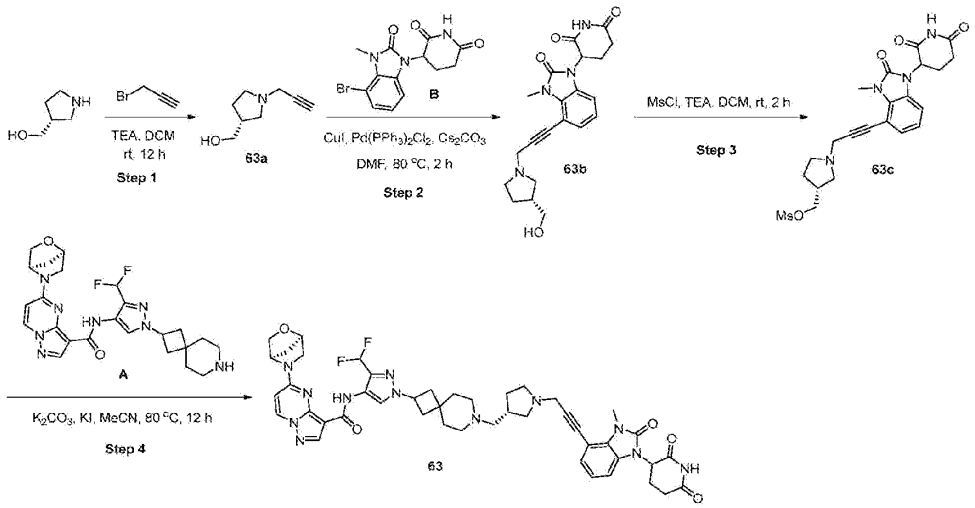
[0441] 参考前述实施例，得到所需产物61(2.1mg)。MS(ESI)M/Z:906.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,Chloroform-d) δ 9.60(s,1H),8.47 - 8.41(m,2H),8.32(d,J=7.6Hz,1H),8.22(s,1H),7.15(d,J=7.6Hz,1H),7.00(t,J=7.6Hz,1H),6.79(s,1H),6.77(d,J=2.8Hz,1H),6.12(d,J=7.6Hz,1H),5.46(s,1H),5.20(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.81(d,J=11.2Hz,1H),4.68(p,J=8.4Hz,1H),4.44(s,2H),3.97(d,J=9.2Hz,2H),3.81(s,1H),3.77(s,3H),3.58(d,J=9.2Hz,1H),3.49(d,J=9.2Hz,1H),2.89 - 3.01(m,3H),2.89 - 2.68(m,4H),2.51(s,2H),2.36 - 2.45(m,1H),2.32 - 2.21(m,5H),1.78 - 1.86(m,4H),1.58 - 1.73(m,4H),1.36 - 1.47(m,2H),1.21 - 1.30(m,1H),0.95 - 1.15(m,2H).

[0442] 实施例62



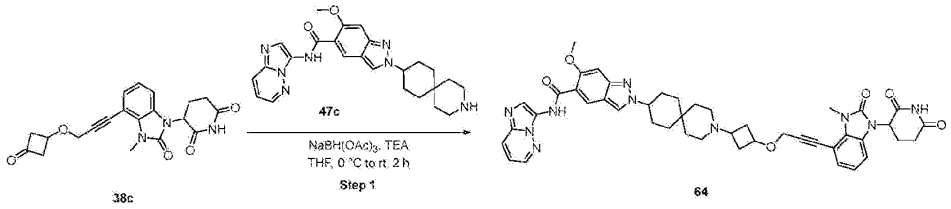
[0443] 参考前述实施例，得到所需产物62(63.1mg)。MS(ESI)M/Z:905.7[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(d,J＝5.3Hz,1H),8.78(dd,J＝7.7,1.0Hz,1H),8.40(d,J＝4.0Hz,1H),8.26(d,J＝5.6Hz,1H),7.27(s,0.3H),7.19－7.06(m,2.6H),7.05－6.99(m,1.3H),6.87(d,J＝7.9Hz,0.5H),6.45(d,J＝7.8Hz,0.5H),5.40(dd,J＝12.7,5.4Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.07(s,0.5H),4.99－4.87(m,1H),4.77(d,J＝16.5Hz,1H),4.50－4.35(m,2H),3.85－3.70(m,2H),3.67－3.57(m,4H),3.50－3.39(m,3H),3.17(d,J＝5.2Hz,1H),2.96－2.84(m,1H),2.78－2.66(m,1H),2.68－2.59(m,1H),2.43－2.20(m,7H),2.20－2.10(m,4H),2.07－2.00(m,2H),1.99－1.89(m,3H),1.71－1.54(m,4H),1.52－1.38(m,1H).

[0444] 实施例63



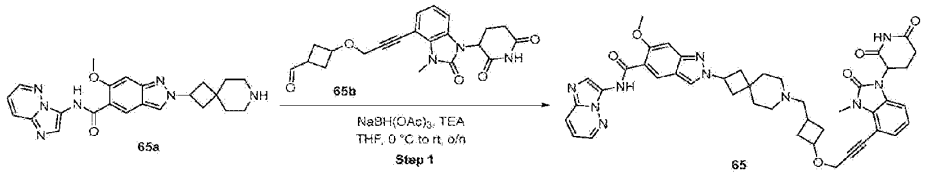
[0445] 参考前述实施例，得到所需产物63(1.93mg)。MS(ESI)M/Z:877.5[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,CD_3OD) δ 8.52−8.48(m,1H),8.36−8.30(m,2H),7.19−7.17(m,1H),7.13−7.10(m,1H),7.07−7.03(m,1H),6.90−6.72(m,1H),6.43(dJ=2.8Hz,1H),5.44(s,1H),5.36−5.32(m,1H),3.94−3.92(m,1H),3.77(s,3H),3.74−3.72(m,1H),3.70−3.68(m,2H),3.52−3.47(m,2H),3.13−3.12(m,1H),3.03−2.96(m,1H),2.93−2.73(m,6H),2.53−2.52(m,3H),2.43−2.39(m,7H),2.32−2.27(m,2H),2.20−2.17(m,1H),2.09−2.05(m,3H),1.77−1.70(m,4H),1.60−1.53(m,1H).

[0446] 实施例64



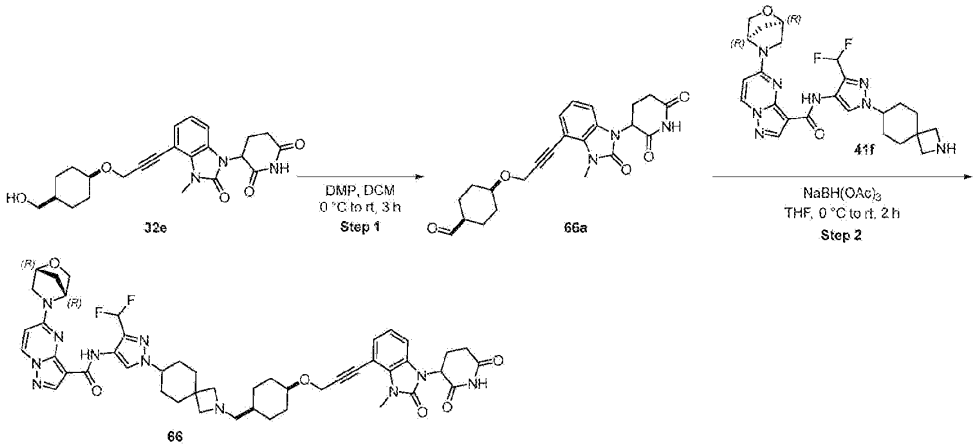
[0447] 参考前述实施例，得到所需产物64(4.4mg)。MS(ESI)M/Z:825.1[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 11.22(s,1H),8.82(s,1H),8.37(s,2H),8.25(s,1H),8.08(s,1H),7.96(dJ=9.0Hz,1H),7.18−7.15(m,2H),7.04−6.94(m,2H),6.76(dJ=7.8Hz,1H),5.20(ddJ=12.4,5.2Hz,1H),4.35(s,2H),4.27(s,3H),3.99−3.96(m,1H),3.77(s,3H),3.06−2.64(m,4H),2.61−2.53(m,3H),2.43−2.30(m,3H),2.25−2.22(m,2H),2.12−2.07(m,5H),2.00−1.87(m,4H),1.85−1.78(m,2H),1.53−1.51(m,1H),1.37−1.33(m,2H).

[0448] 实施例65



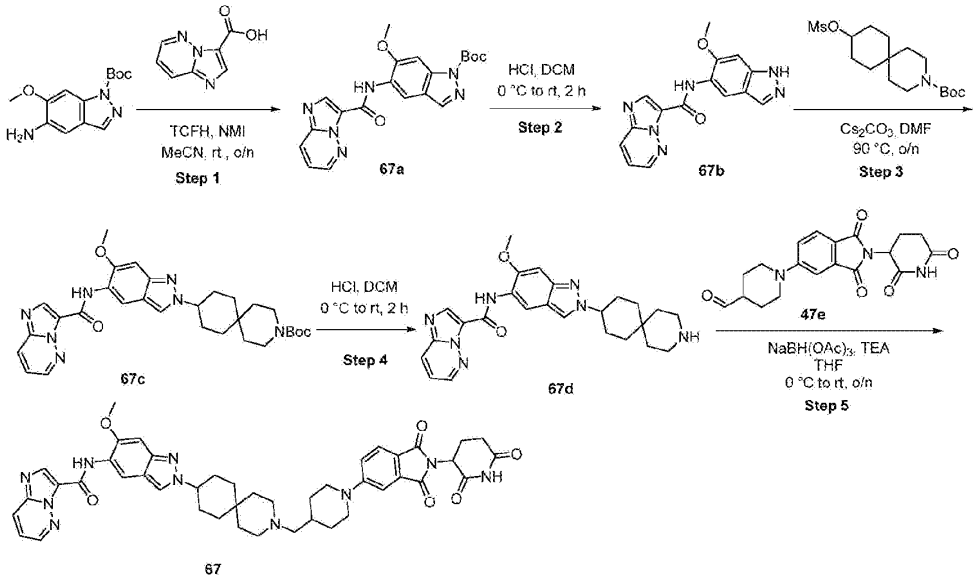
[0449] 参考前述实施例，得到所需产物65(6.7mg)。MS(ESI)M/Z:811.0[M+H+]；1H NMR(400MHz,DMSO−d6) δ 11.26(s,1H),11.13(s,1H),10.71(brs,1H),8.99(d,J=3.8Hz,1H),8.66(s,1H),8.59(s,1H),8.45(d,J=9.2Hz,1H),8.38(s,1H),7.69(dd,J=9.2,4.5Hz,1H),7.31(s,1H),7.20(d,J=7.8Hz,1H),7.13(d,J=7.7Hz,1H),7.04(t,J=7.9Hz,1H),5.43(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),5.28−5.18(m,1H),4.37(s,2H),4.14(s,3H),4.10−3.95(m,1H),3.65(s,3H),3.38−3.17(m,3H),3.15−3.06(m,2H),3.01−2.82(m,3H),2.76−2.60(m,3H),2.48−2.30(m,4H),2.27−2.13(m,1H),2.12−1.84(m,6H),1.82−1.68(m,2H).

[0450] 实施例66



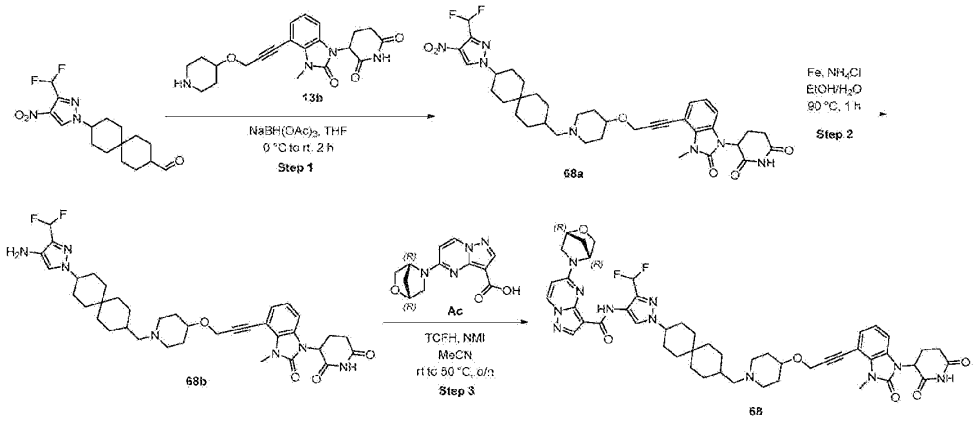
[0451] 参考前述实施例，得到所需产物66(19mg)。MS(ESI)M/Z:904.4[M+H+]；1H NMR(400MHz,CDCl3) δ 9.60(s,1H),8.40(d,J=6.8Hz,2H),8.32(d,J=7.6Hz,1H),7.16(d,J=7.2Hz,1H),6.99(t,J=7.6Hz,1H),6.90−6.58(m,2H),6.12(d,J=7.6Hz,1H),5.44(s,1H),5.20(dd,J=12.4,5.2Hz,1H),4.79(s,1H),4.39(s,2H),4.06−3.92(m,3H),3.90−3.72(m,5H),3.68−3.45(m,5H),2.96−2.94(m,1H),2.87−2.71(m,4H),2.35−2.24(m,3H),2.17−2.09(m,4H),2.00−1.92(m,4H),1.78−1.69(m,4H),1.68−1.66(m,2H),1.56−1.37(m,4H).

[0452] 实施例67



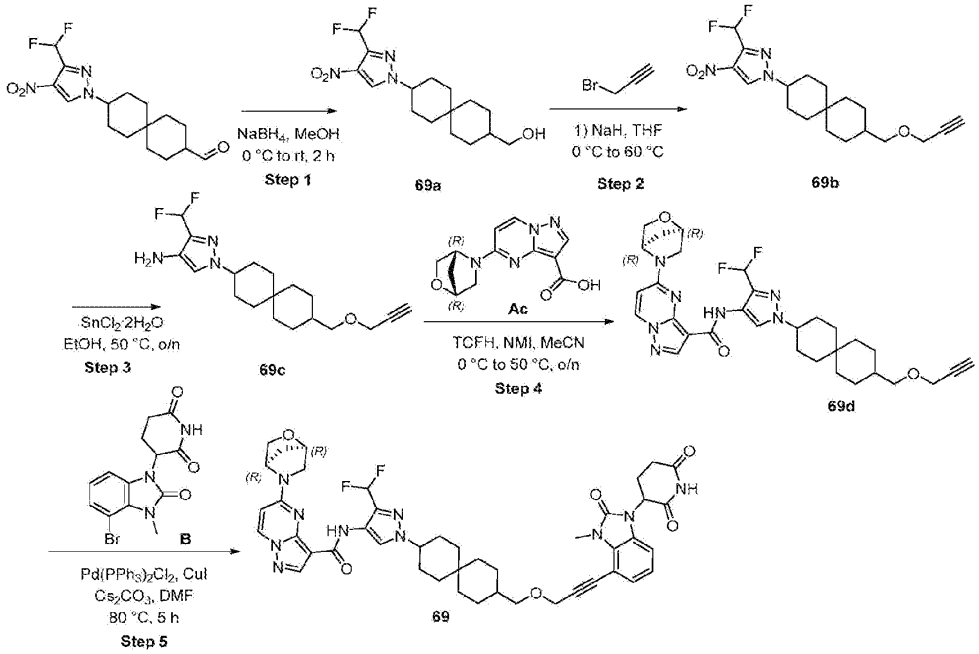
[0453] 参考前述实施例，得到所需产物67(5.3mg)。MS(ESI)M/Z:813.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.19(s,1H),11.07(s,1H),9.01−8.96(m,1H),8.78(s,1H),8.47(s,1H),8.46−8.42(m,1H),7.98(s,1H),7.66(d,J＝8.4Hz,1H),7.56(dd,J＝9.2,4.5Hz,1H),7.38(s,1H),7.33−7.29(m,1H),7.26−7.21(m,1H),5.07(dd,J＝12.8,5.4Hz,1H),4.65−4.54(m,1H),4.13(s,3H),4.09−3.99(m,2H),3.29(s,1H),3.08−2.76(m,4H),2.41−2.30(m,4H),2.21−1.93(m,8H),1.85−1.72(m,6H),1.67−1.61(m,2H),1.40−1.33(m,4H).

[0454] 实施例68



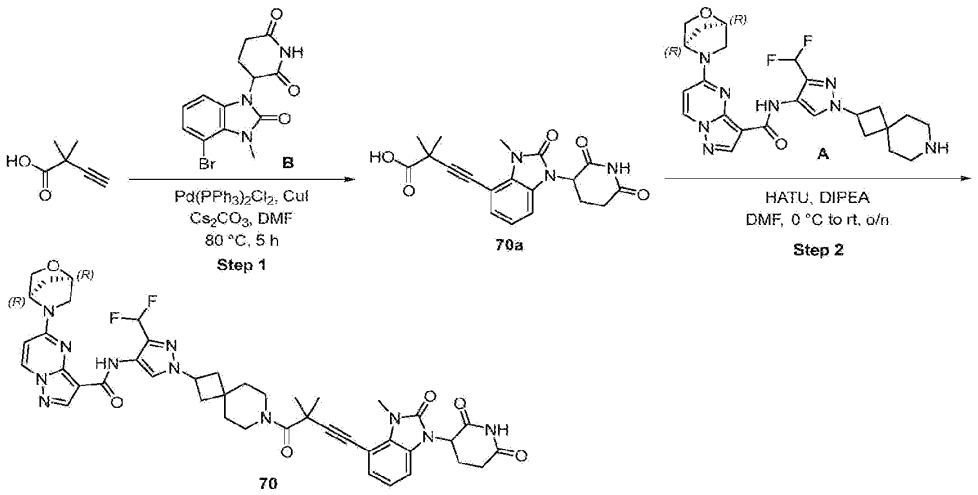
[0455] 参考前述实施例，得到所需产物68(40mg)。MS(ESI)M/Z:934.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.13(s,1H),9.49(dJ＝5.2Hz,1H),8.78(dJ＝7.6Hz,1H),8.41(dJ＝4.4Hz,1H),8.25 (dJ＝5.6Hz,1H),7.26−6.98(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.41(ddJ＝12.6,5.4Hz,1H),5.17(dJ＝80.8Hz,1H),4.77(dJ＝17.6Hz,1H),4.49(s,2H),4.19−4.16(m,1H),3.84−3.72(m,2H),3.65−3.56(m,5H),3.49−3.43(m,1H),2.94−2.85(m,2H),2.77−2.61(m,3H),2.33−1.75(m,14H),1.66−1.49(m,4H),1.44−1.20(m,6H),1.14−0.93(m,4H).

[0456] 实施例69



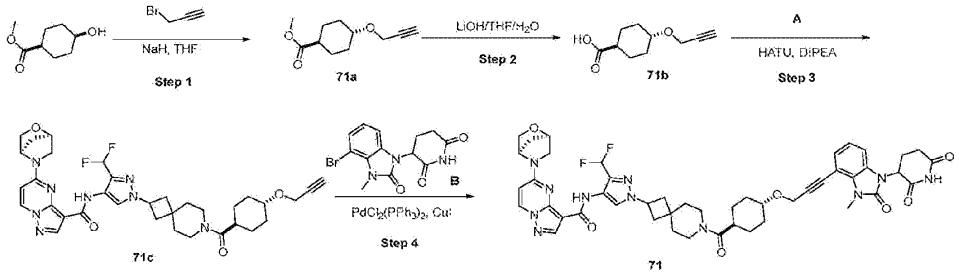
[0457] 参考前述实施例，得到所需产物69(1mg)。MS(ESI)M/Z:851.2[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 9.60(s,1H),8.42(dJ＝6.4Hz,2H),8.31(dJ＝7.6Hz,1H),8.11(dJ＝4.8Hz,1H),7.18(dJ＝7.6Hz,1H),6.99(tJ＝8.0Hz,1H),6.91−6.63(m,2H),6.12(dJ＝7.6Hz,1H),5.46(s,1H),5.36−5.33(m,1H),5.22−5.17(m,1H),4.82−4.79(m,1H),4.40(s,2H),4.07−3.95(m,3H),3.79(s,3H),3.57(dJ＝9.2Hz,1H),3.49(dJ＝9.2Hz,1H),3.43(dJ＝6.0Hz,2H),2.98−2.71(m,3H),2.26−2.20(m,1H),2.12−1.85(m,8H),1.67−1.61(m,1H),1.49−1.45(m,1H),1.39−1.30(m,4H),1.12−0.98(m,4H).

[0458] 实施例70



[0459] 参考前述实施例，得到所需产物70(19mg)。MS(ESI)M/Z:850.4[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO−d_6) δ 11.12(s,1H),9.50(dJ＝5.2Hz,1H),8.78(dJ＝8.0Hz,1H),8.40(dJ＝3.6Hz,1H),8.25(dJ＝5.6Hz,1H),7.28−7.01(m,4H),6.88−6.44(m,1H),5.45−5.36(m,1H),5.28−5.07(m,1H),5.02−4.94(m,1H),4.80−4.74(m,1H),3.85−3.72(m,4H),3.65−3.59(m,5H),3.51−3.43(m,2H),2.93−2.85(m,1H),2.72−2.60(m,2H),2.44−2.38(m,2H),2.27−2.21(m,2H),2.05−1.95(m,3H),1.76−1.64(m,4H),1.51(s,6H).

[0460] 实施例71



[0461] 步骤1：将甲基(1s，4s)−4−羟基环己烷−1−甲酸酯(4.3g,27.2mmol)溶于干燥的四氢呋喃(40mL)将反应体系置换氮气并将其置于冰水浴中。待反应体系冷却至0摄氏度，在氮气氛围下往反应液中缓慢加氢化钠(1.3g,32.6mmol)。待反应在0摄氏度搅拌1小时后，将溴丙炔(3.88g,32.6mmol)缓慢滴加到反应体系中，反应慢慢回到室温搅拌3小时。TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入饱和氯化铵水

溶液(30ml)淬灭反应液，混合液用乙酸乙酯(30mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(50mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到P_1(71a)(140mg)和P_2(72a)(200mg)。

[0462] P_1^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.15(t,J＝5.0Hz,2H),3.75－3.69(m,1H),3.67(s,3H),2.44－2.32 (m,2H),1.94－1.79(m,4H),1.70－1.64(m,2H),1.60－1.51(m,2H).

[0463] P_2^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$) δ 4.19(d,J＝2.4Hz,2H),3.67(s,3H),3.47(tt,J＝10.5,4.1Hz,1H),2.41(t,J＝2.4Hz,1H),2.28(tt,J＝11.7,3.7Hz,1H),2.15－2.02(m,4H),1.55－1.44(m,2H),1.33－1.26(m,2H).

[0464] 步骤2：在室温下，将71a(200mg，1.1mmol)溶于四氢呋喃/水＝4mL/0.8mL中，加入氢氧化锂(230mg，5.49mmol)，反应体系在50摄氏度下搅拌过夜。LCMS监测显示原料消失后，将反应液用乙酸乙酯(30mL×2)萃取，水相用1M的盐酸调PH至3-4后用乙酸乙酯(30mL×2)萃取得到中间体71b。(160mg，淡黄色固体)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 12.04(s,1H),4.13(t,J＝3.9Hz,2H),3.35(m,J＝2.4Hz,2H),2.15(tt,J＝11.5,3.6Hz,1H),2.00－1.94(m,2H),1.91－1.83(m,2H),1.38－1.28(m,2H),1.21－1.12(m,2H).

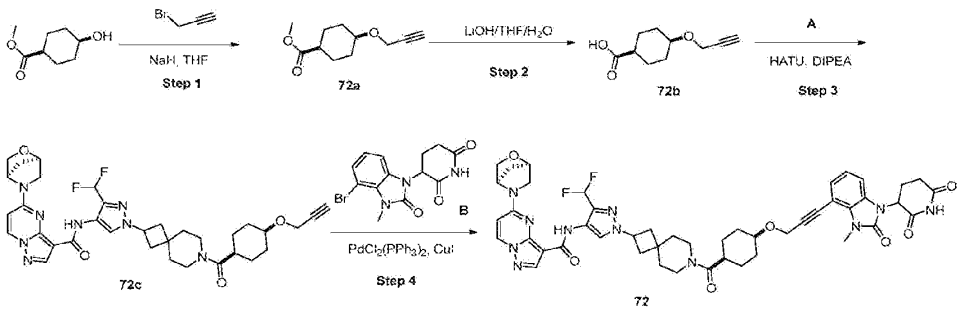
[0465] 步骤3：将71b(101mg，0.554mmol)，中间体A(230mg，0.462mmol)，2-(7-偶氮苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯(263mg，0.693mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)，加入N,N-二异丙基乙胺(150mg，1.155mmol)，反应体系放置于室温搅拌一小时。

[0466] TLC监测显示原料消失后，先往反应液中加入乙酸乙酯30mL，混合液用水(30mL×3次)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残余物用硅胶柱层析纯化得到71c(150mg)。MS(ESI)M/Z:663.3[M+H^+]。

[0467] 步骤4：在室温下，将71c(150mg，0.226mmol)，中间体B(92mg，0.271mmol)，碳酸铯(220mg，0.679mmol)，碘化亚铜(5mg，0.0226mmol)和双(三苯基膦)二氯化钯(16mg，0.0226mmol)溶于N,N-二甲基甲酰胺(4mL)中。反应体系抽真空换氮气多次。反应液在85度油浴下搅拌3小时。LCMS监测显示原料消失后，

向反应液中加入水(30mL)淬灭。混合液用乙酸乙酯(30mL×3)萃取，合并有机相，有机相先用饱和食盐水(30mL)洗涤，然后用无水硫酸钠干燥，过滤，最后减压浓缩。所得残留物用硅胶柱层析纯化，收集产品，得到最终产物71(5.6mg)。MS(ESI)M/Z:920.1[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.10(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.7Hz,1H),8.42(d,J=4.1Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.31－7.09(m,3H),7.03(dd,J=9.8,5.9Hz,1H),6.87(d,J=7.9Hz,0.5H),6.46(d,J=7.8Hz,0.5H),5.40(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.08(s,0.5H),4.99(d,J=7.0Hz,1H),4.77(d,J=16.0Hz,1H),4.47(s,2H),3.80(t,J=16.7Hz,2H),3.65(s,3H),3.61(d,J=10.7Hz,1.5H),3.45(d,J=9.3Hz,3.5H),3.37(s,2H),2.93－2.84(m,1H),2.77－2.68(m,1H),2.65(t,J=5.4Hz,1H),2.40(s,2H),2.23(t,J=9.3Hz,2H),2.12－2.02(m,4H),2.01－1.91(m,2H),1.67(s,3H),1.59(s,2H),1.51(s,1H),1.40(dd,J=25.0,11.6Hz,2H),1.27(d,J=10.9Hz,2H).

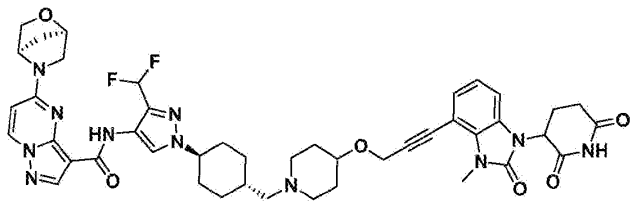
[0468] 实施例72



[0469] 参考实施例71，得到所需产物72(6.9mg)。MS(ESI)M/Z:920.3[M+H$^+$]；^{1}H NMR(400MHz,DMSO) δ 11.10(s,1H),9.50(d,J=5.2Hz,1H),8.79(d,J=7.8Hz,1H),8.41(d,J=4.1Hz,1H),8.26(d,J=5.6Hz,1H),7.19－7.00(m,4H),6.87(d,J=7.9Hz,0.5H),6.46(d,J=7.7Hz,0.5H),5.40(dd,J=12.7,5.4Hz,1H),5.28(s,0.5H),5.08(s,0.5H),4.99(s,1H),4.77(d,J=15.3Hz,1H),4.45(s,2H),3.82(d,J=8.9Hz,2H),3.74(d,J=7.7Hz,0.5H),3.64(s,3H),3.58(d,J=11.3Hz,1.5H),3.45(d,J=9.8Hz,3H),3.37(s,2H),2.88(dd,J=20.6,9.4Hz,1H),2.75－2.62(m,3H),2.40(t,J=9.3Hz,2H),2.23(t,J=10.0Hz,2H),2.08－1.85(m,6H),1.66(s,2H),1.58(d,J=9.8Hz,3H),1.52(s,2H),1.41(s,2H).

[0470] 生物活性测试实施例

[0471] 本测试例中采用的对照分子为KT-474，其制备参考专利WO2020113233A1中化合物I-417的制备方法，其结构如下：



KT-474

[0472] 测试实施例1：化合物对SU-DHL-2和OCI-LY3细胞中IRAK4的降解

[0473] (1)实验目的

[0474] 流式细胞术检测化合物对SU-DHL-2细胞株IRAK4蛋白的降解水平。

[0475] (2)实验材料

[0476] Fix Buffer I，BD Phosflow™，557870

[0477] Perm III buffer，BD Phosflow™，558050

[0478] LIVE/DEAD™ Fixable Violet Dead Cell Stain Kit，Thermo Fisher，L34966

[0479] Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Clone L29-525(RUO)，BD Phosflow™，560315

[0480] (3)实验仪器

[0481] 流式细胞仪，BD,型号：BD LSRFortessa

[0482] (4)实验方法

[0483] 步骤一：SU-DHL-2细胞株在RPMI 1640培养基中培养，培养基中添加10%胎牛血清和1%双抗。

[0484] 步骤二：在第1天，将细胞以每孔2*10的5次方的数量接种100μL在96孔板中。化合物使用DMSO溶解至终浓度为10mM，用培养基以1:5的浓度梯度稀释10个浓度，加入至细胞中，使得最高终浓度为2μM。并以加入0.1%DMSO的细胞孔为阳性对照。在37℃，含5%CO2的培养箱中培养24小时。

[0485] 步骤三：离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。使用LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit，对细胞进行死活染色区分，使用PE Mouse Anti-Human CD14，对单核细胞进行表面染色标记，4℃孵育30分钟。

[0486] 步骤四：离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。加入与培养细胞体积相等的Fix buffer I，37℃固定细胞十分钟。

[0487] 步骤五：离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。加入150uL Perm III试剂，4℃孵育30分钟，进行细胞破膜。离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。

[0488] 步骤六：使用Alexa Fluor 647Mouse anti-Human IRAK4Antibody对细胞进行染色，4℃孵育1小时。使用流式细胞仪进行流式分析。

[0489] (5)数据处理

[0490] 流式数据使用Flowjo软件进行分析。数据显示和DC_{50}(半数最大降解浓度)计算使用Prism 8.0.2(GraphPad)。

[0491] (6)实验结果

[0492] 本公开实施例化合物对IRAK4的降解活性结果参见表1。

[0493] 本公开实施例化合物对SU-DHL-2和OCI-LY3细胞的Dmax基本均在50%以上，最高可达90%左右。

[0494] 结果表明本公开实施例化合物在SU-DHL-2和OCI-LY3细胞中对IRAK4靶点具有较好的降解活性。

[0495] 表1.SU-DHL-2和OCI-LY3细胞中IRAK4的降解结果。

化合物编号	SU-DHL-2 DC_{50} (nM)	OCI-LY3 DC_{50} (nM)
实施例 1	1.4	0.4
实施例 2	1.1	0.4
实施例 3	11	8
实施例 4	8	5
实施例 5	27	28
实施例 6	10	4
实施例 7	12	10
实施例 8	4	2

实施例 9	2.7	2.3
实施例 10	17	13
实施例 11	3	4
实施例 12	5	5
实施例 13	5.7	5
实施例 14	4.6	4.4
实施例 15	5	1.5
实施例 16	5	5
实施例 17	1	1
实施例 18	6	4
实施例 19	7	6
实施例 20	4	4
实施例 21	3	4
实施例 22	1.4	1.3
实施例 24	4	3
实施例 25	6	4
实施例 26	2.9	3.5
实施例 27	22	32
实施例 28	4	2
实施例 29	3	1
实施例 30	3	1
实施例 31	3.3	2.8
实施例 32	3.4	2.7
实施例 33	6.5	
实施例 34	21	
实施例 35	5	
实施例 36	5.6	
实施例 37	24	
实施例 38	68	
实施例 39	17	
实施例 40	33	
实施例 43	61	
实施例 44	5.4	
实施例 46	13	
实施例 47	0.5	
实施例 48	1	
实施例 49	4	

实施例 50	4	
实施例 51	7	
实施例 52	3	
实施例 53	6	
实施例 54	17	
实施例 55	7	
实施例 56	5	
实施例 57	22	
实施例 58	5	
实施例 59	3	
实施例 60	2.5	
实施例 61	4	
实施例 62	1.2	
实施例 63	6.5	
实施例 64	1	
实施例 65	2.8	
实施例 66	13	
实施例 67	45	
实施例 68	24	
实施例 70	16	
实施例 71	5	
实施例 72	4	

[0496] 测试实施例2：化合物对人PBMC中IRAK4的降解

[0497] (1)实验目的

[0498] 流式细胞术检测化合物对人外周血单个核细胞(hPBMC)中单核细胞(monocyte)IRAK4的降解水平。

[0499] (2)实验材料

[0500] Fix Buffer I，BD Phosflow™，557870

[0501] Perm III buffer，BD Phosflow™，558050

[0502] LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit,for UV excitation，Thermo Fisher，L34962

[0503] PE Mouse Anti-Human CD14，BD Pharmingen™，555398

[0504] Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Clone L29-525(RUO)，BD Phosflow ™，560315

[0505] (3)实验仪器

[0506] 流式细胞仪，BD,型号：BD LSRFortessa

[0507] (4)实验方法

[0508] 冻存的hPBMC解冻后在RPMI 1640培养基中培养，培养基中添加10％胎牛血清和1％Pen+Strep，在37℃复苏1小时。

[0509] 在第1天，将细胞以每孔2*10的5次方的数量接种100μL在96孔板中。

[0510] 化合物使用DMSO溶解至终浓度为10mM，用培养基以1:5的浓度梯度稀释10个浓度，加入至细胞中，使得最高终浓度为2μM。并以加入0.1％DMSO的细胞孔为阳性对照。

[0511] 在37℃，含5％CO2的培养箱中培养24小时。

[0512] 离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。

[0513] 使用LIVE/DEAD™ Fixable Blue Dead Cell Stain Kit，对细胞进行死活染色区分，使用PE Mouse Anti-Human CD14，对单核细胞进行表面染色标记，4℃孵育30分钟。

[0514] 离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。

[0515] 加入与培养细胞体积相等的Fix buffer I，37℃固定细胞十分钟。

[0516] 离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。

[0517] 加入150ul Perm III试剂，4℃孵育30分钟，进行细胞破膜。

[0518] 离心后，使用FACS buffer洗涤细胞。

[0519] 使用Alexa Fluor 647 Mouse anti-Human IRAK4 Antibody对细胞进行染色，4℃孵育1小时。

[0520] 使用流式细胞仪进行流式分析。

[0521] (5)数据处理方式

[0522] 流式数据使用Flowjo软件进行分析。数据显示和DC_{50}计算使用Prism 8.0.2(GraphPad)。

[0523] (6)实验结果

[0524] 本公开实施例化合物对IRAK4的降解活性结果参见表2。

[0525] 结果表明本公开实施例化合物在人PBMC细胞中对IRAK4靶点具有较好的降解活性。

[0526] 表2.人PBMC细胞中IRAK4的降解结果

化合物编号	DC_{50} in PBMC (nM)
实施例 13	2.22
实施例 22	0.13
实施例 31	0.3
实施例 36	0.8
实施例 49	0.5
实施例 52	0.65
实施例 56	1.1
KT-474	0.6

[0527] 测试实施例3：化合物对诱导人PBMC炎症因子分泌的抑制

[0528] (1)实验目的

[0529] 基于CBA(微量样本多指标流式蛋白定量技术)方法检测PROTAC小分子对TLR及IL-1诱导的IRAK4下游PBMC细胞炎性因子的影响

[0530] (2)实验材料

名称	厂家	Cat NO.
1640	GIBCO	11875093
FBS	GIBCO	10091-148
human PBMC	Allcells	FPB004F-C
3799 plate	Corsta	3799
IL-6 CBA kit	BD	558276
TNFα CBA kit	BD	558273
CBA buffer	BD	558264
IL-1β	novoprotein	GMP-CG93
R848	Invivogen	tlrl-r848
LPS	Invivogen	tlrl-b5lps

[0531] (3)实验仪器

[0532] 流式细胞仪，BD,型号：BD LSRFortessa

[0533] (4)实验方法

[0534] 步骤一：Human PBMC复苏

[0535] 步骤二：将PBMC细胞密度调整为1E6/mL，用1640个完整的培养基150μL PBMC接种于96孔板，37℃静置1h。

[0536] 步骤三：将50μL连续稀释小分子(工作浓度:10000nM,1:3稀释)药物在37℃培养箱中接种至平板8小时。

[0537] 步骤四:分别加入10μL刺激剂，LPS终浓度100ng/mL，R848终浓度1μg/mL，IL-1β终浓度100ng/mL。

[0538] 步骤五：CBA检测。使用Hu IL-6 CBA Flex Set A7和Hu TNF-CBA Flex Set D9测定细胞培养上清中IL6和TNF-α的浓度。

[0539] 步骤六：配置标准品：2500pg/mL,1250pg/mL，…0。1:2梯度稀释,10个浓度。

[0540] 步骤七：将混合的捕获珠重悬在捕获珠稀释剂中(1:50)，加入细胞培养上清液(50μL)室温孵育10分钟。

[0541] 步骤八：加入检测稀释液配置的检测试剂，室温避光孵育3h。孵育结束时，用洗涤缓冲液清洗一次，重悬检测。

[0542] (5)数据处理

[0543] 使用标准曲线法计算IL-6和TNFa浓度。数据显示和IC_{50}计算采用Prism 8.0.2

[0544] (6)实验结果

[0545] 本公开实施例化合物对诱导人PBMC炎症因子分泌的抑制结果参见表3和表4。

[0546] 结果表明本公开实施例化合物能够有效抑制炎性因子的分泌，具有治疗炎性疾病的潜在价值。

[0547] 表3-1.LPS、R848、IL-1β诱导人PBMC细胞TNFα分泌

化合物编号	IC_{50} (nM)		
	LPS	R848	IL-1β

实施例 13	22.3	20	13
实施例 22	1.2	1.4	0.16
实施例 31	7.7	8.2	2.1
KT474	31	52	13

[0548] 表3-2.LPS、R848、IL-1β诱导人PBMC细胞TNFα分泌

化合物编号	IC_{50} (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 52	8.5	21.5	13.9

[0549] 表4-1.LPS、R848、IL-1β诱导人PBMC细胞IL-6分泌

化合物编号	化合物对诱导分泌的 IC_{50} (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 13	19.7	10	13.2
实施例 22	0.5	0.16	1
实施例 31	4.6	0.9	9.3
KT-474	41	14	18

[0550] 表4-2.LPS、R848、IL-1β诱导人PBMC细胞IL-6分泌

化合物编号	化合物对诱导分泌的 IC_{50} (nM)		
	LPS	R848	IL-1β
实施例 52	8.4	20.3	8.9

[0551] 测试实施例4：化合物对hERG钾通道的抑制

[0552] (1)实验目的

[0553] 使用电生理全细胞手动电压钳方法测试化合物对hERG钾通道(human Ether-a-go-go Related Gene potassium channel)电流的影响。

[0554] (2)实验材料

[0555] 氯化钠(NaCl)Sigma S7653、氯化钾(KCl)Sigma P9333、氯化镁(MgCl2) Sigma M1028

[0556] 氯化钙(CaCl2)Sigma 21115、葡萄糖(Glucose)Sigma G7528、HEPES Sigma H3375、EGTA Sigma E3889、氢氧化钠(NaOH)国药10019718、氢氧化钾(KOH)国药10017018；

[0557] CHO-hERG细胞系(Chinese Hamster Ovary)：稳定表达hERG通道的中国仓鼠卵巢细胞

[0558] 细胞外液配方(mM)：140NaCl,5KCl,1$CaCl_2$,1.25$MgCl_2$,10HEPES和10Glucose，用NaOH调节pH至7.4。

[0559] 细胞内液配方(mM)：140KCl,1$MgCl_2$,1$CaCl_2$,10EGTA和10HEPES，用KOH调节pH至7.2。

[0560] (3)实验仪器

[0561] 膜片钳放大器(Multiclamp 700B,Axon,美国)

[0562] 数模转换器(DigiData 1440A,Axon,美国)

[0563] 倒置显微镜(IX71,Olympus,日本)

[0564] 快速给药系统(RSC-200,Bio-Logic,法国)

[0565] 微操作器(MX7600R,Syskiyou,美国)

[0566] 电极拉制仪(P-97,Sutter,美国)

[0567] 玻璃电极(BF150-86-10,Sutter,美国)

[0568] 防震台与屏蔽网(63-534,TMC,美国)

[0569] 数据采集与分析软件(pClamp,Axon,美国)

[0570] 二氧化碳培养箱(HERAcell 150i,Thermo,美国)

[0571] 生物安全柜(MODEL 1384,Thermo,美国)

[0572] 纯水仪(Milli Q,Millipore,美国)

[0573] (4)实验方法

[0574] (4.1)细胞培养和处理

[0575] 稳定表达hERG的CHO细胞培养于直径35mm的细胞培养皿中，置于37℃，5%CO_2的培养箱培养，每48小时按1:5比例进行传代，培养基配方：90%F12(Invitrogen)，10%胎牛血清(Gibco)，100g/mL G418(Invitrogen)和100g/mL Hygromycin B(Invitrogen)。试验当天，吸走细胞培养液，用细胞外液淋洗一遍后加入0.25%Trypsin-EDTA(Invitrogen)溶液，在室温下消化3-5分钟。吸走消化液，用细胞外液重悬后将细胞转移到用于电生理记录的实验皿中备用。

[0576] (4.2)化合物准备

[0577] 测试当天，将化合物用DMSO配制成10mM母液，再用DMSO稀释成1mM，然后用细胞外液1000倍稀释得到需要测试的最终浓度。阳性对照化合物cisapride准备：取150μM的cisapride DMSO母液10μL，加入到4990L细胞外液中，500倍稀释得到需要测试的最终浓度300nM。最终测试浓度中的DMSO含量不超过0.2%，此浓度的DMSO对hERG钾通道没有影响。

[0578] (4.3)电生理记录过程

[0579] 稳定表达hERG钾通道的CHO细胞，在室温下用全细胞电压钳技术记录hERG钾通道电流。玻璃微电极由玻璃电极毛胚(BF150-86-10，Sutter)经拉制仪拉制而成，灌注电极内液后的尖端电阻为2-5MΩ左右，将玻璃微电极插入放大器探头即可连接至膜片钳放大器。钳制电压和数据记录由pClamp软件通过电脑控制和记录，采样频率为10kHz，滤波频率为2kHz。在得到全细胞记录后，细胞钳制在-100mV，诱发hERG钾电流(I hERG)的步阶电压从-100mV给予一个2s的去极化电压到+20mV，再复极化到-50mV，持续1s后回到-100mV。每5s给予此电压刺激，确定hERG钾电流稳定后(1分钟)开始给药过程。化合物每个测试浓度至少给予1分钟至作用稳态或最长3分钟，每个浓度至少测试2个细胞(n≥2)。

[0580] (5)数据处理

[0581] 数据分析处理采用pClamp，GraphPad Prism 8和Excel软件。不同化合物浓度对hERG钾电流(-50mV时诱发的hERG尾电流峰值)的抑制程度用以下公式计算：

Inhibition% = [1 - (I/Io)] × 100%

[0582] 其中，Inhibition%代表化合物对hERG钾电流的抑制百分率，I和Io分别表示在加药后和加药前hERG钾电流的幅度。

[0583] (6)实验结果

[0584] 表5.hERG钾通道的抑制结果

化合物	hERG (inhibition%)
实施例22	36% @ 1uM
实施例52	16% @ 1uM
KT-474	47% @ 1uM

[0585] 注释：@1uM是指测试化合物的浓度。

[0586] 实验结果表明本公开实施例化合物在hERG上无明显抑制活性，表明本公开化合物具有较好的安全性。

[0587] 测试实施例5：化合物体内药代动力学测定

[0588] 实验一：

[0589] 以C57BL/6小鼠为受试动物，研究本公开化合物在100mg/kg剂量下口服给药在小鼠体内血浆的药代动力学行为。

[0590] 1.试验方案

[0591] 1.1试验药品：

[0592] 本公开实施例13、22、31。

[0593] 1.2试验动物

[0594] C57BL/6，雄性，动物转移自实验机构动物储备库(999M-018)。

[0595] 1.3给药：

[0596] C57BL/6小鼠3只，雄性；给药前一天动物禁食过夜(10～14小时)，自由饮水。给药后4h喂食。PO给药的剂量是100mg/kg，给药体积20mL/kg.

[0597] 1.4实验器材

[0598] 离心机(5810R)购自Eppendorf公司，移液器购自Eppendorf公司，涡旋仪购自Scientific Industries公司

[0599] 1.5样品采集

[0600] 小鼠在给药后，在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时，采用静脉采血0.03mL，置于EDTA-K2试管中，2-8℃ 6800rpm离心5min，分离血浆，于-80℃保存。

[0601] 1.6样品处理

[0602] 1)血浆样品10μL加入200μL甲醇沉淀，混合后18000g离心10分钟。

[0603] 2)取处理后上清溶液，进行LC/MS/MS分析待测化合物的浓度。

[0604] 1.7液相分析

[0605] 液相条件：Shimadzu LC-30AD泵

[0606] 质谱条件：AB Sciex API 5500质谱仪

[0607] 色谱柱：Phenomenex Kinetex 2.6μm C18 50 3.0mm

[0608] 移动相：A液为0.1％甲酸水溶液，B液为0.1％甲酸乙腈

[0609] 流速：0.6mL/min

[0610] 洗脱时间：梯度洗脱0-1.6分钟。

[0611] 2.实验结果与分析

[0612] 药代动力学主要参数用WinNonlin 8.0计算得到。

[0613] 实验结果表明，本公开实施例化合物具有较好的药代动力学性质。

[0614] 表6.小鼠口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	$T_{1/2}$ (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	MRT_{Inf} (hr)	AUC_{last} (hr*ng/mL)	AUC_{Inf} (hr*ng/mL)
实施例13	100	7.6	1	2158	10.9	16306	19243
实施例22	100	5.4	1.7	1396	8	17628	18423
实施例31	100	7.3	3.3	364	10.4	4892	5463

[0615] 实验二：

[0616] 1.1试验药品：

[0617] 本公开实施例52。

[0618] 1.2试验动物

[0619] C57BL/6J，雄性，购自JH Laboratory Animal Co.LTD。Qualification No.:SCXK(SH)2022-0009 20220009007223

[0620] 1.3给药：

[0621] C57BL/6小鼠2只，雄性；自由喂食饮水。PO给药的剂量是100mg/kg，给药体积10mL/kg.

[0622] 1.4实验器材

[0623] 离心机(5810R)购自Eppendorf公司，移液器购自Eppendorf公司，涡旋仪购自Scientific Industries公司。

[0624] 1.5样品采集

[0625] 小鼠在给药后，在0.083、0.25、0.5、1、2、4、8和24小时，采用静脉采血0.025mL，置于EDTA-K2试管中，4℃ 2000g离心5min，分离血浆，于-70℃保存。

[0626] 1.6样品处理

[0627] 1)血浆样品5μL加入100μL乙腈沉淀，混合后5800rmp离心10分钟。

[0628] 2)取处理后上清溶液，进行LCMS/MS分析待测化合物的浓度。

[0629] 1.7液相分析

[0630] 液质仪器：LCMS/MS-45(Triple Quad 6500+)

[0631] 色谱柱：Waters BEH C18(2.1×50mm,1.7μm)

[0632] 移动相：A液为H_2O-0.025%FA-1mM NH_4OAc，B液为MeOH-0.025%FA-1mM NH_4OAc

[0633] 流速：0.6mL/min

[0634] 洗脱时间：梯度洗脱0-2.5分钟。

[0635] 2.实验结果与分析

[0636] 药代动力学主要参数用WinNonlin 8.2计算得到，小鼠口服药物的药代动力学参数参见如下表7，实验结果表明，本公开化合物52具有较好的药代动力学性质。

[0637] 表7.小鼠口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	$T_{1/2}$ (hr)	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	MRT_{Inf} (hr)	AUC_{last} (hr*ng/mL)
实施例52	100	NA	8	2205	NA	40075

[0638] 实验三：

[0639] 1.1试验药品：

[0640] 本公开实施例13、22、31和52。

[0641] 1.2试验动物

[0642] 健康Beagle犬，雄性，体重约8-10kg，3只/组。

[0643] 1.3实验方案：

[0644] Beagle犬3只/组，灌胃给予2.5mg/kg的化合物，给药体积为5mL/kg，以10%DMSO+50%PEG400+40%Water(w/v)配制。不禁食，自由饮水。

[0645] 灌胃给药后15min、30min、1h、2h、4h、8h、24h取静脉血0.5-0.8mL，置K2EDTA试管中，4℃离心分离血浆，以液相色谱-串联质谱法测定血浆中化合物的浓度。

[0646] 1.4实验结果：

[0647] 药代动力学主要参数用WinNonlin计算得到，犬口服药物的药代动力学参数参见如下表8，实验结果表明，本公开实施例化合物具有较好的药代动力学性质。

[0648] 表8.犬口服本公开部分化合物的药代动力学参数

实施例	Dose (mpk)	$T_{1/2}$ (hr)	Cmax (ng/mL)	MRT_{Inf} (hr)	AUC_{last} (hr*ng/mL)
实施例13	2.5	2.1	102	4.5	521
实施例22	2.5	7.6	100	11.2	1194
实施例31	2.5	8	15	12	198
实施例52	2.5	13.4	78	20.2	1156
KT-474	2.5	6.7	31	10.3	380

[0649] 测试实施例6：化合物对IL-33诱导的小鼠急性炎症的功效评估

[0650] (1)实验目的

[0651] IL-33是IL-1细胞因子家族的成员，是IL-1受体样1或ST2的配体。IL-33转基因小鼠在角质形成细胞中特异性表达IL-33,可自发产生AD(特应性皮炎)样湿疹，提示IL-33通路在AD中发挥关键作用。使用IL-33腹腔注射诱导小鼠急性炎性模型探究化合物对IL-1R信号通路炎症的作用效果。

[0652] (2)实验材料及方法

[0653] 实验动物：SPF级6-8周龄雄性C57BL/6J小鼠。

[0654] 化合物配置：10%DMSO+50%PEG400+40%灭菌注射用水。通过将化合物溶解在DMSO中，随后添加PEG400和灭菌注射用水来制备，以6N的盐酸调节溶液至澄清。

[0655] IL-33诱导剂配置：将小鼠重组IL-33粉末配置为1μg/μL母液，使用时将40μL 1μg/μL的IL-33溶液中加入3960μL的PBS，颠倒混匀，得到4mL浓度为1μg/100μL的IL-33溶液，现配现用。

[0656] 化合物给药及IL-33炎性诱导：根据小鼠体重随机分组，使用15mg/kg、50mg/kg、150mg/kg最终剂量化合物对小鼠进行口服给药，每日两次。在化合物末次给药后4小时时，向小鼠腹腔注射IL-33 1ug/100ul PBS进行炎性诱导。

[0657] 终止、样本收集和数据：采集血浆，腹腔灌洗液和脾脏，进行后续样本指标检测。

[0658] 在末次给药8h后终止实验，麻醉小鼠进行心脏取血，血样经EDTA-K2抗凝后，3500rpm离心15min取上层血浆。安乐死小鼠于无菌超净台内以75％酒精浸泡消毒3min，腹腔注射2.5mL 4℃预冷的PBS，按摩小鼠腹部5min，以无菌剪和无菌镊剪开小鼠腹部皮肤，显露腹膜，以无菌镊提起剑突处胸骨，在剑突处腹膜剪开1mm^{2}的小口，用移液器伸入腹腔轻轻吹打后吸取2mL的灌洗液，分装至1.5mL离心管-80℃保存。采用ELISA检测小鼠血浆及腹腔灌洗液炎性因子表达水平，采用LC-MS检测小鼠脾脏IRAK4蛋白表达水平。

[0659] (3)实验结果及分析

[0660] 表9.终点血浆及组织药物浓度

C_{8hr}	KT474			实施例 22		
剂量(mpk)	15	50	150	15	50	150
血浆(ng/mL)	100	262	578	54	517	1392
脾脏(ng/mL)	896	1740	7262	369	6135	16257

[0661] 表9结果表明实施例22在50mpk剂量下，在血浆和脾脏中的浓度，与KT-474在150mpk下达到了相同的水平，表明实施例22具有更低的用药剂量。

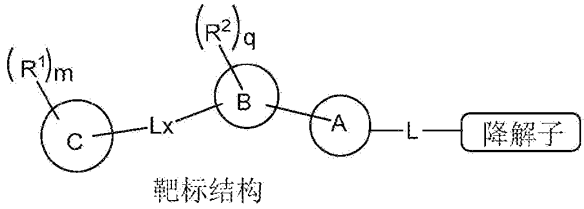
[0662] 图1表示三个PO剂量的实施例22后小鼠血浆及腹腔灌洗液中炎性因子浓度依赖性降低。在血浆药物浓度相当的情况下，实施例22抑炎效果优于KT474

[0663] 图2表示在三个PO剂量实施例22后小鼠脾脏中IRAK4的体内降解。在脾脏药物浓度相当的情况下，实施例22在50mpk降解效果优于KT-474 150mpk 2-3倍。

[0664] 以上所述仅为本申请的较佳实施例，并不用以限制本申请，凡在本申请的精神和原则之内，所做的任何修改、等同替换、改进等，均应包含在本申请保护的范围之内。

权利要求书

[权利要求 1] 通式(I)所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式（I）

其中，环C为苯基、5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基；

R^1选自-CN、$-NR^{1a}R^{1b}$、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、3-6元环烷基、3-6元杂环基、7-9元桥杂环基、6-10元稠杂环基、3-6元环烷基-NH-、苯基、5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基、杂芳基、稠杂芳基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、$-NR^{1a}R^{1b}$、-CN、-OH、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基；

R^{1a}、R^{1b}分别独立地选自H、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、3-6元环烷基、3-6元环烷基-C_{1-6}烷基-、3-6元杂环基、3-6元杂环基-C_{1-6}烷基-；

m选自0、1、2、3、4；

环B选自5-6元杂芳基、9-10元稠杂芳基；

R^2选自H、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、羟基C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基；

q选自0、1、2、3、4；

Lx为$-C(O)-NR^{La}-$；

R^{La}选自H、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、3-6元环烷基；

环A选自任选被一个或多个Rz取代的二价基团：7-11元亚螺环烷基、7-11元亚螺杂环基、7-9元亚桥环烷基、7-9元亚桥杂环基，所述Rz选自卤素、-OH、$-NH_2$、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、卤代C_{1-6}烷氧基、3-6元环烷基、3-6元杂环基；

L为$-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$；

B^1为C_{1-6}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、-S-所替换；n_1选自0、1；

B^2选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C_{3-6}亚环烷基、C_{5-8}亚桥环烷基、4-6元亚杂环基、6-8元亚桥杂环基、亚苯基、6-8元亚杂环烯基，所述Ry选自氧代、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基；n_2选自0、1；

B^3选自饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链，其任一亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、-S-所替换；n_3选自0、1；

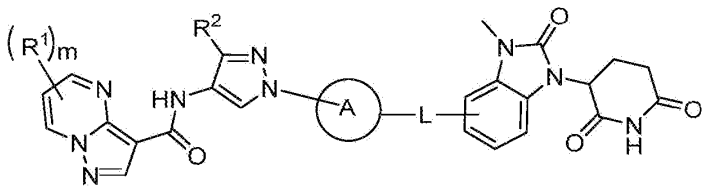
R^a、R^b分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基，且R^a、R^b不同时为H；

或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成3-6元环烷基、3-6元杂环基；

R^c选自H、C_{1-6}烷基；

降解子为结合E3酶的配体。

[权利要求 2] 如权利要求1所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述双功能化合物如下式(IA)所示，



靶标结构 降解子

式（IA）

其中，R^1选自−CN、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、5−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−，其中所述的杂环基、桥杂环基、稠杂环基、环烷基任选被一个或多个Rx取代，所述Rx选自$-NH_2$、−OH、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

m选自0、1、2、3、4；

R^2选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；

环A选自二价的如下基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基；

L选自$-(B^1)n_1-(B^2)n_2-(B^3)n_3-$；

B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_1选自0、1；

B^2选自以下任选被一个或多个Ry取代的二价环：C_{3-6}亚环烷基、C_{5-8}亚桥环烷基、4−6元亚杂环基、6−8元亚桥杂环基、亚苯基、6−8元亚杂环烯基，所述Ry选自氧代、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基；n_2选自0、1；

B^3选自饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链，其中其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$、−S−所替换；n_3选自0、1；

R^a、R^b分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基，且R^a、R^b不同时为H；

或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成3−6元环烷基；

R^c选自H、C_{1-4}烷基。

[权利要求 3] 根据权利要求1或2所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

(1)所述杂环基、桥杂环基、稠杂环基、杂芳基、稠杂芳基、螺杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1、2、3或4个；

(2)R^1选自−CN、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基、3−6元杂环基、7−9元桥杂环基、6−10元稠杂环基、3−6元环烷基−NH−；

(3)Rx选自$-NH_2$或C_{1-6}烷基；

(4)m选自1或2，优选为1；

(5)环B为5−6元杂芳基；

(6)R^2为C_{1-6}烷基或卤代C_{1-6}烷基，优选卤代C_{1-6}烷基；

(7)q为1；

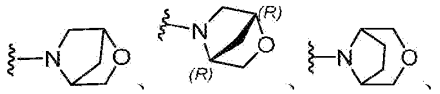
(8)Lx为$-C(O)-NR^{La}-\star$，其中$\star$端与环B相连；

(9)L中，$-(B^3)n_3-$端与降解子相连；

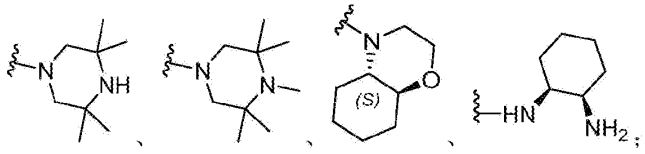
(10)环A选自未被取代的如下二价基团：7−11元亚螺环烷基、7−11元亚螺杂环基、7−9元亚桥环烷基、7−9元亚桥杂环基。

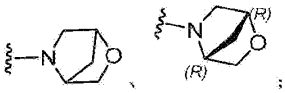
[权利要求 4] 根据权利要求1−3任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R^1选自7−9元桥杂环基。

[权利要求 5] 根据权利要求1−3任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R^1选自−F、$-CH_3$、−CN、$-CHF_2$、$-CF_3$、$-OCH_3$、



优选



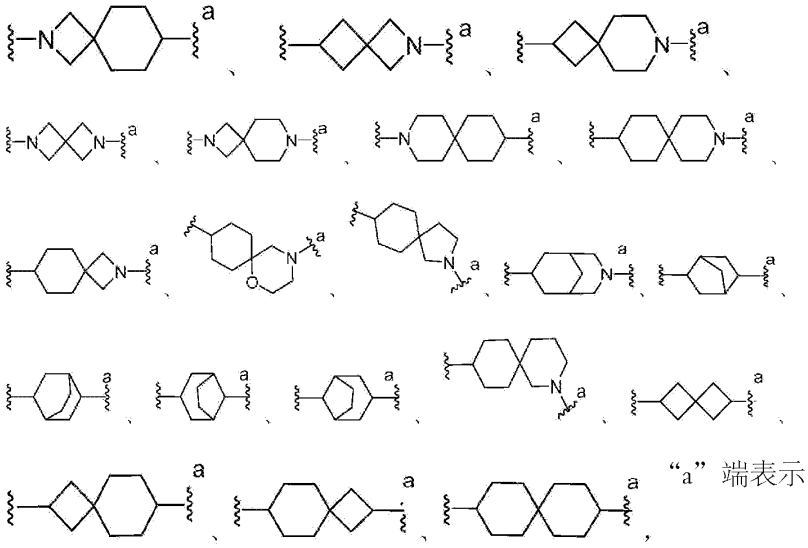


m选自1或2。

[权利要求 6] 根据权利要求1−5任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R^2选自$-CH_3$、$-CH_2F$、$-CHF_2$、$-CF_3$；优选$-CHF_2$。

[权利要求 7] 根据权利要求1−6任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，环A选自7−9元含氮亚螺杂环基。

[权利要求 8] 根据权利要求1−6任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，环A选自



“a”端表示与通式(IA)中L相连接的一端；

优选地，环A选自  。

[权利要求 9] 根据权利要求1−8任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，L选自$-B^1-B^2-B^3-$，或$-B^1-B^3-$，或$-B^2-B^3-$；优选地，L选自$-B^1-B^2-B^3-$；更优选地，$-B^3-$端与降解子相连；

或者，L选自$-B^3-$。

[权利要求 10] 根据权利要求1-9任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

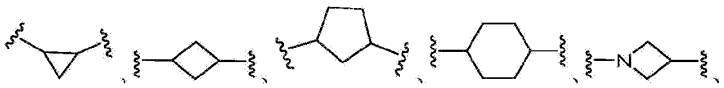
(1)B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$、$-N(R^c)-$所替换；优选地，1个亚甲基单位任选地被-C(O)-所替换；

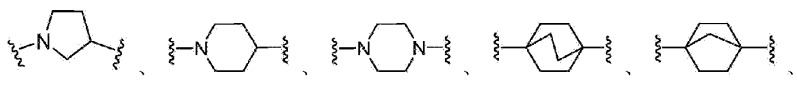
(2)B^3选自不饱和的C_{2-6}亚烃基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、$-C(R^a)(R^b)-$所替换；所述亚烃基链通过炔基端与降解子相连；优选地，1个亚甲基单位任选地被-O-所替换；

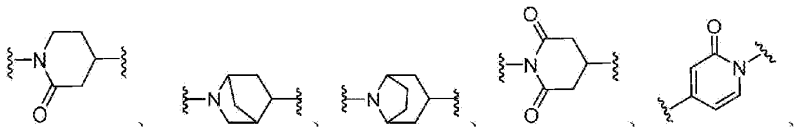
(3)R^a、R^b分别独立地选自H、氘、$-CH_3$；且R^a、R^b不同时为H；或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

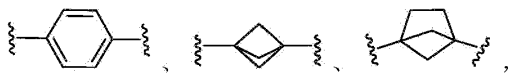
(4)R^c选自H、$-CH_3$；优选为H；

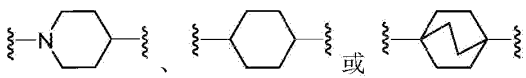
(5)B^2选自以下基团：

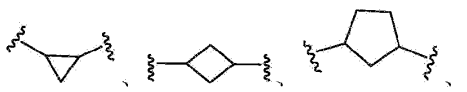


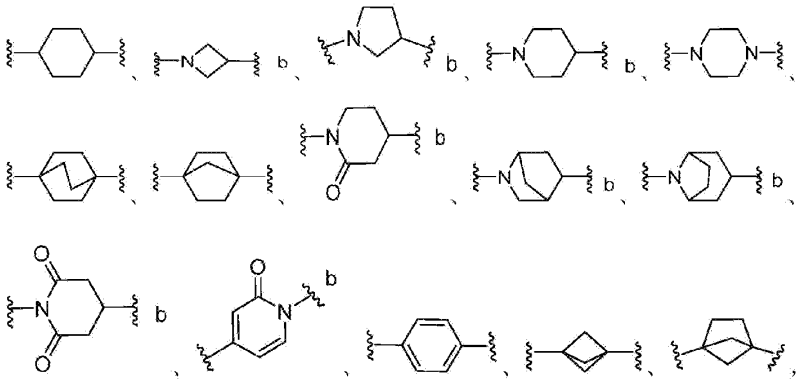




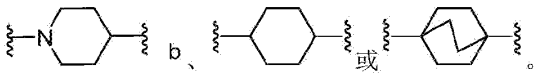

优选


较佳地，B^2选自以下基团：





其中b端与-$(B^3)n_3$-相连；优选



。

[权利要求 11] 根据权利要求1-10任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，B^1选自C_{1-3}亚烷基链，其1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-$C(R^a)(R^b)$-、-$N(R^c)$-所替换；

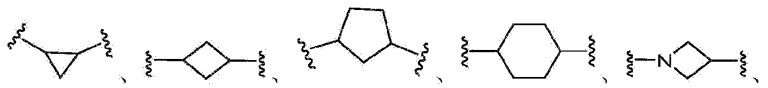
B^3选自不饱和的C_{2-6}亚烃基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-、-$C(R^a)(R^b)$-所替换；所述亚烃基链通过炔基端与降解子相连；

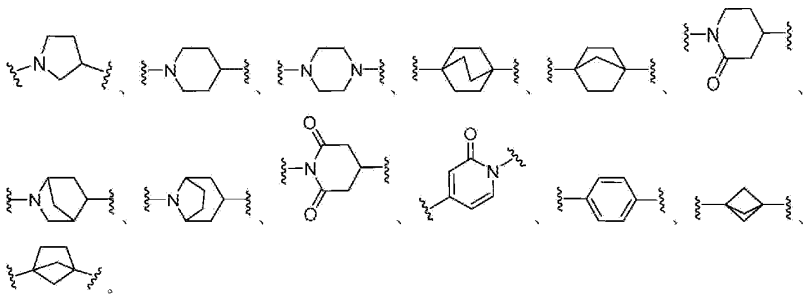
R^a、R^b分别独立地选自H、氘、$-CH_3$；且R^a、R^b不同时为H；

或者，同一碳原子上的R^a、R^b与其所连接的碳原子共同形成环丙基、环丁基；

R^c选自H、$-CH_3$；

B^2选自以下基团：



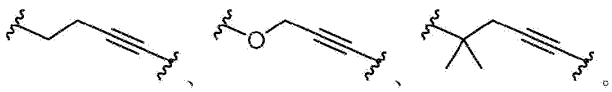


[权利要求 12] 根据权利要求1-11任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，B^3选自C_{2-6}亚炔基链，其中1-2个亚甲基单位任选地被-O-、-C(O)-所替换；所述亚炔基链通过炔基端与降解子相连；优选地，B^3选自仅末端含有一个三键的C_{2-6}亚炔基链；更优选地，B^3选自仅末端含有一个三键的C_{2-4}亚炔基链。

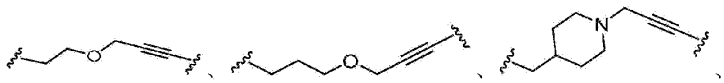
[权利要求 13] 根据权利要求1-12任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，B^1选自$-CH_2-$、$-CD_2-$、-C(O)-；

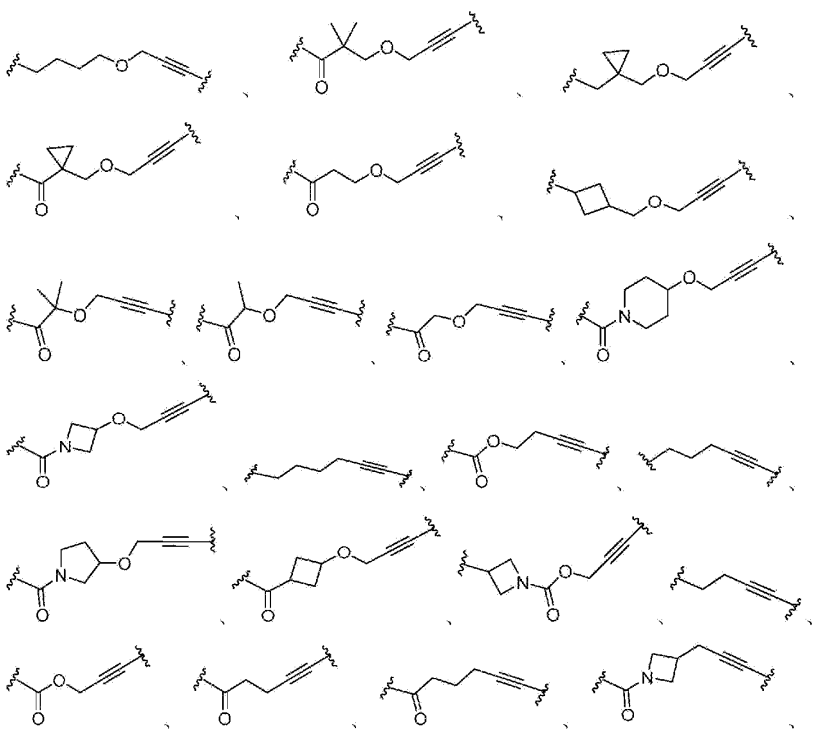
B^2选自以下二价环：C_{5-6}亚环烷基、C_{6-8}亚桥环烷基、6元亚杂环基、6-8元亚桥杂环基；

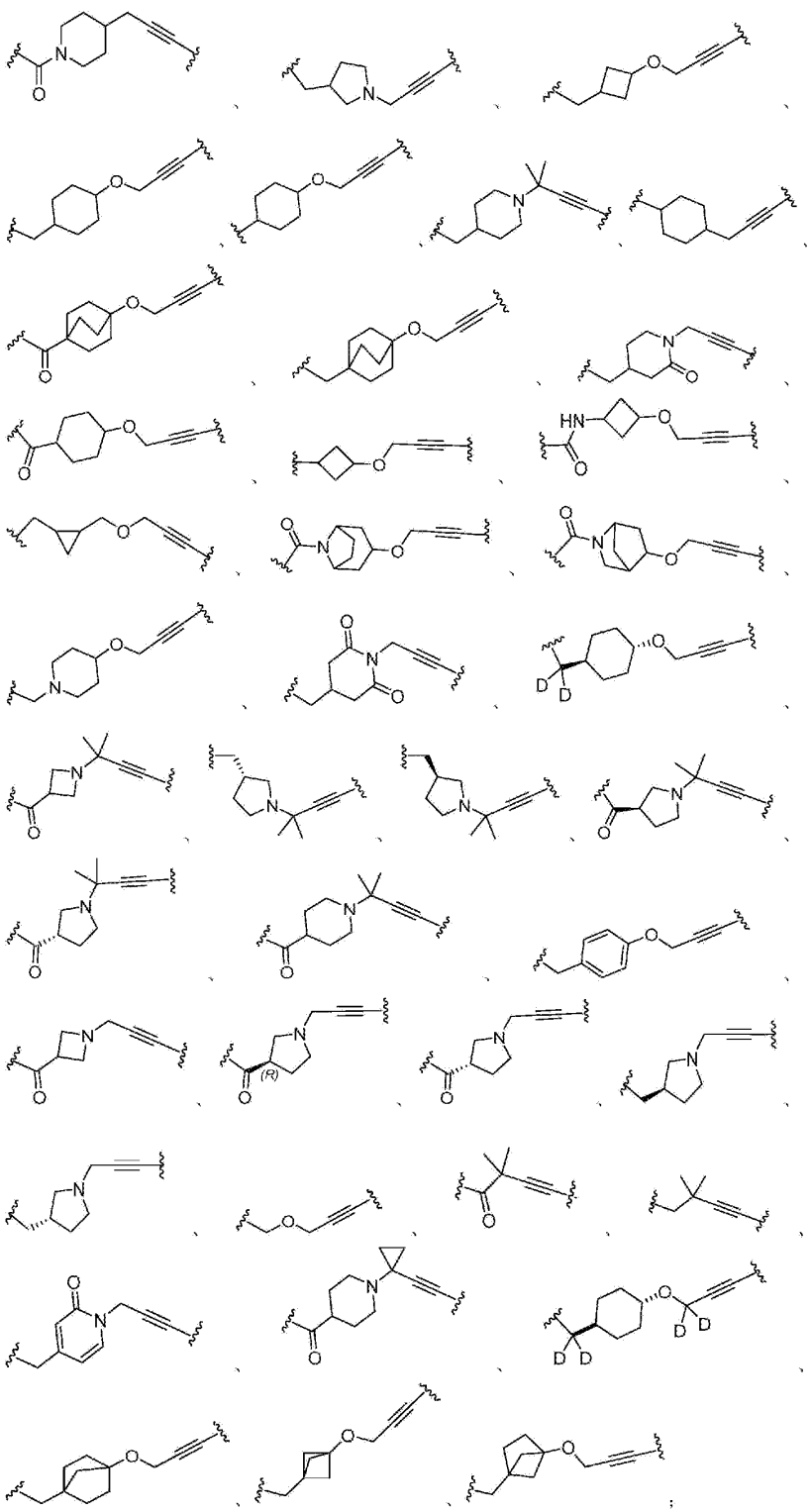
B^3选自



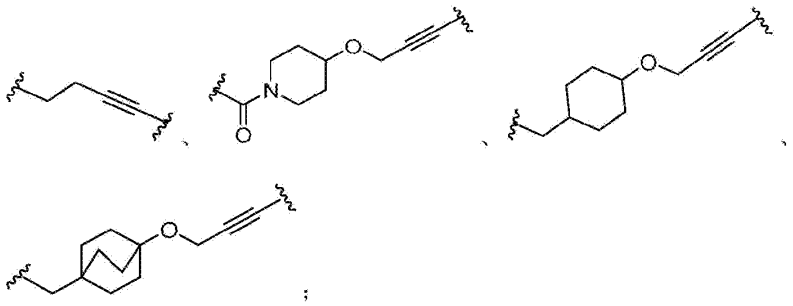
[权利要求 14] 根据权利要求1-13任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，L选自





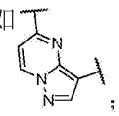


优选地，L选自



更优选地，L的炔基端与降解子相连。

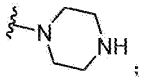
[权利要求 15] 根据权利要求1-14任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，其满足以下条件中的一种或多种：

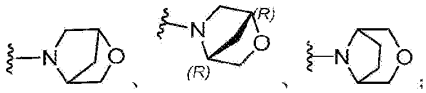
(1)每一9-10元稠杂芳基为吡唑并嘧啶基，例如  ；

(2)每一卤素为氟、氯、溴或碘，例如氟；

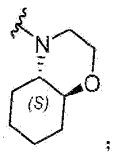
(3)每一C_{1-6}烷基为C_{1-4}烷基，例如甲基；

(4)每一C_{1-6}烷氧基为C_{1-4}烷氧基，例如甲氧基；

(5)每一3-6元杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为  ；

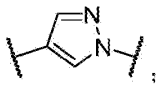
(6)每一7-9元桥杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为  ；

(7)每一6-10元稠杂环基中的杂原子各自独立地选自N、O和S中的一种、两种或三种，杂原子个数各自独立地为1或2个，例如为



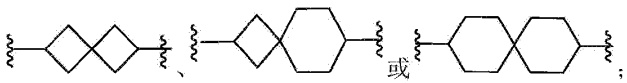
；

(8)每一3-6元环烷基为环丙基、环丁基、环戊基或环己基，例如环己基；

(9)每一5-6元杂芳基为吡唑基，例如 

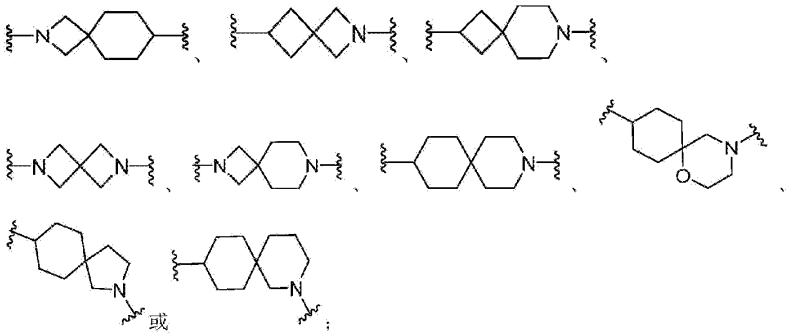
；

(10)每一7-11元亚螺环烷基为



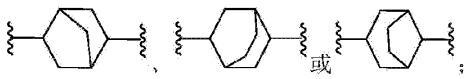
；

(11)每一7-11元亚螺杂环基为



；

(12)每一7-9元亚桥环烷基为



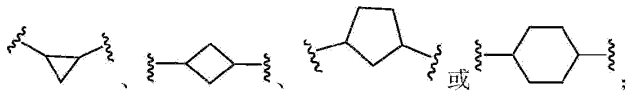
；

(13)每一7-9元亚桥杂环基为 

；

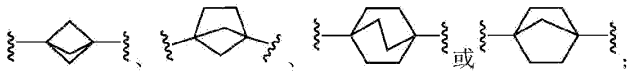
(14)每一C_{1-6}亚烷基链为C_{1-4}亚烷基链，例如亚甲基或亚乙基；

(15)每一C_{3-6}亚环烷基为

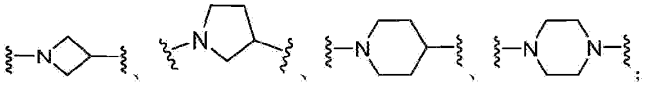


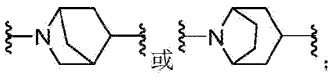
；

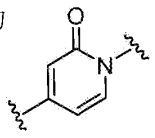
(16)每一C_{5-8}亚桥环烷基为

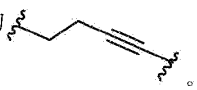


(17)每一4-6元亚杂环基为

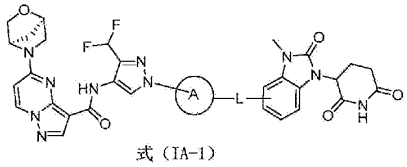


(18)每一6-8元亚桥杂环基为 

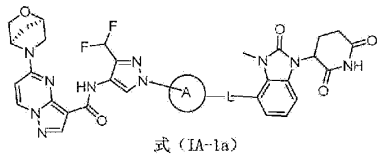
(19)每一6-8元亚杂环烯基为 

(20)每一饱和或不饱和的C_{1-6}亚烃基链为不饱和的C_{3-6}亚炔基链，优选为  。

[权利要求 16] 根据权利要求1-15任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的双功能化合物具有如下通式所示的结构：

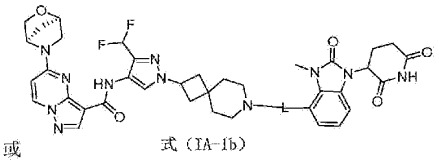


式（IA-1）



式（IA-1a）

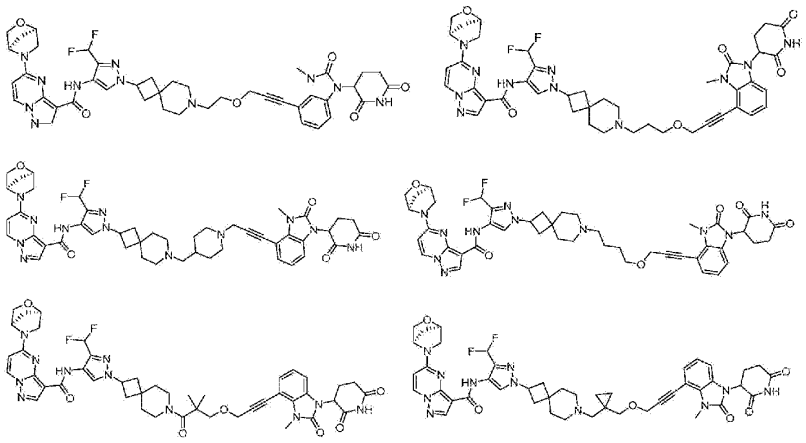
或

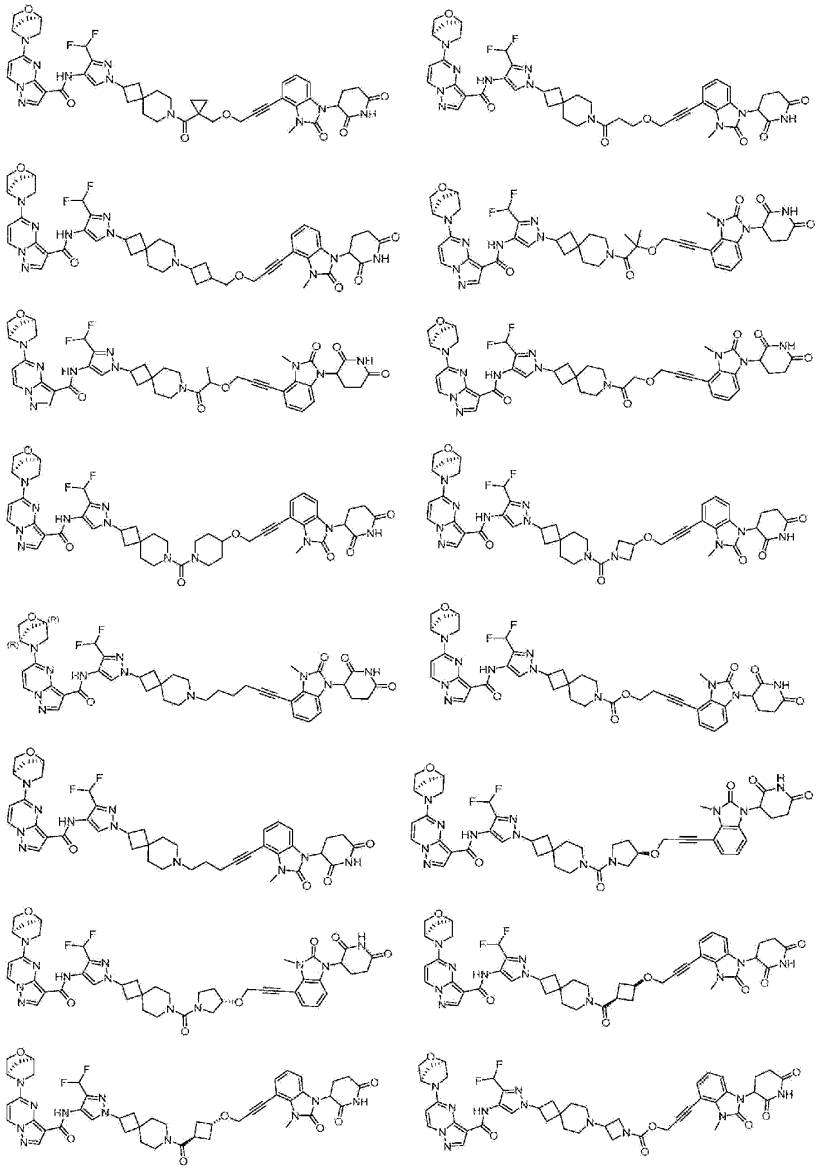


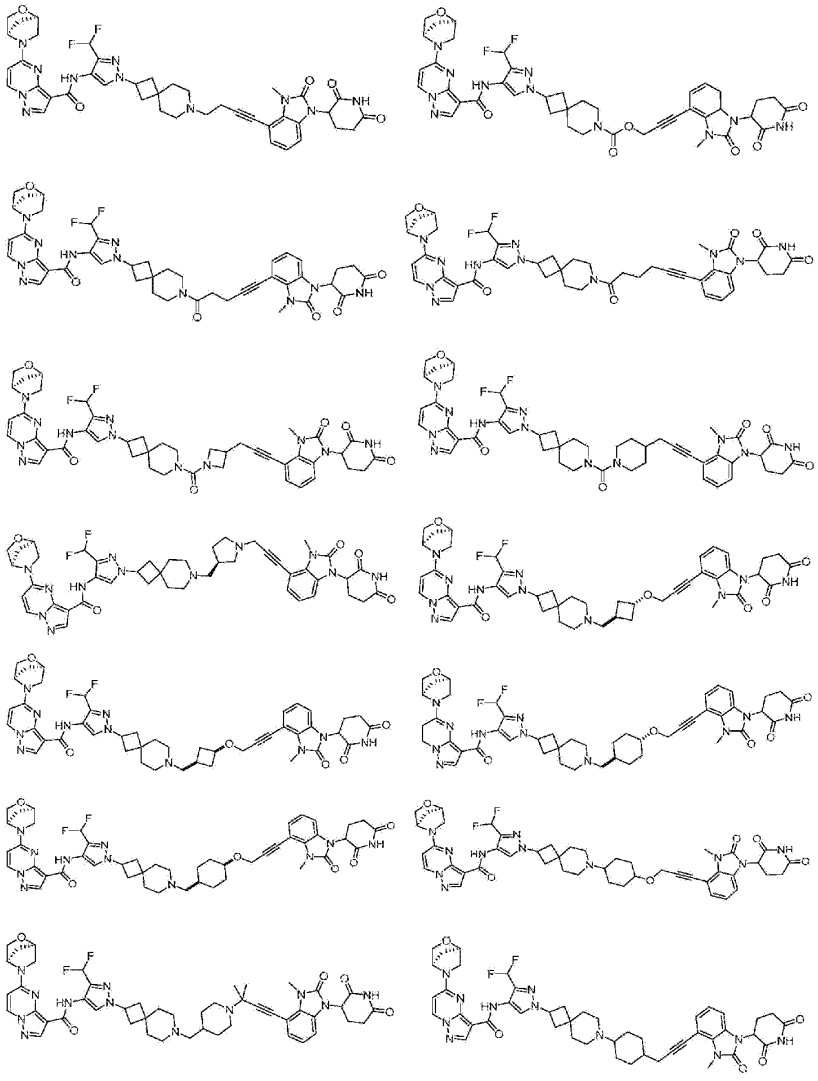
式（IA-1b）

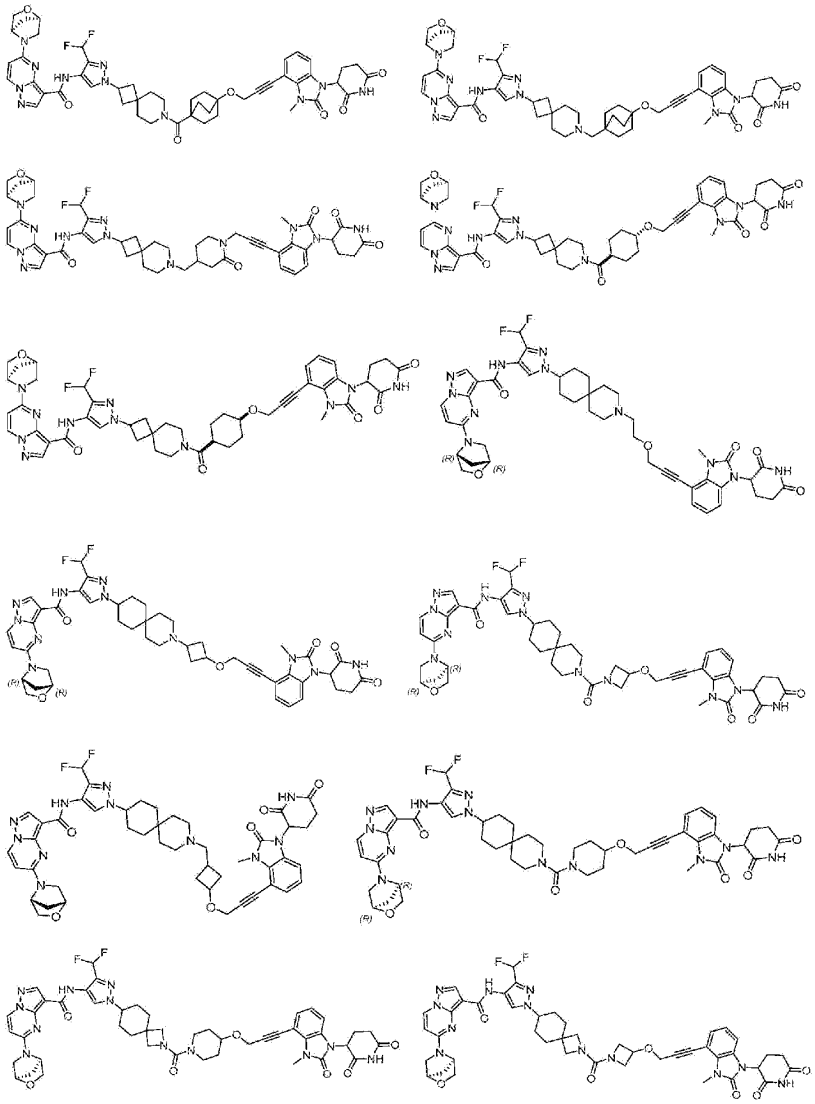
环A、L如权利要求1-15任一项所定义。

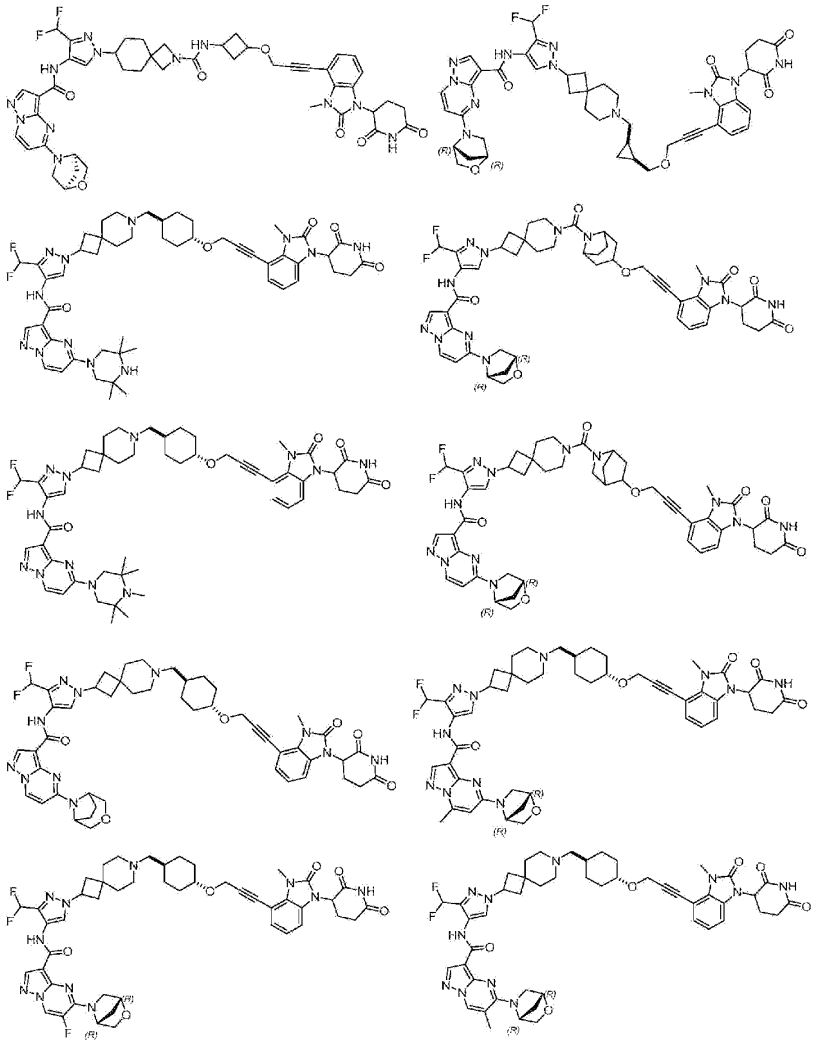
[权利要求 17] 如下所示的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：

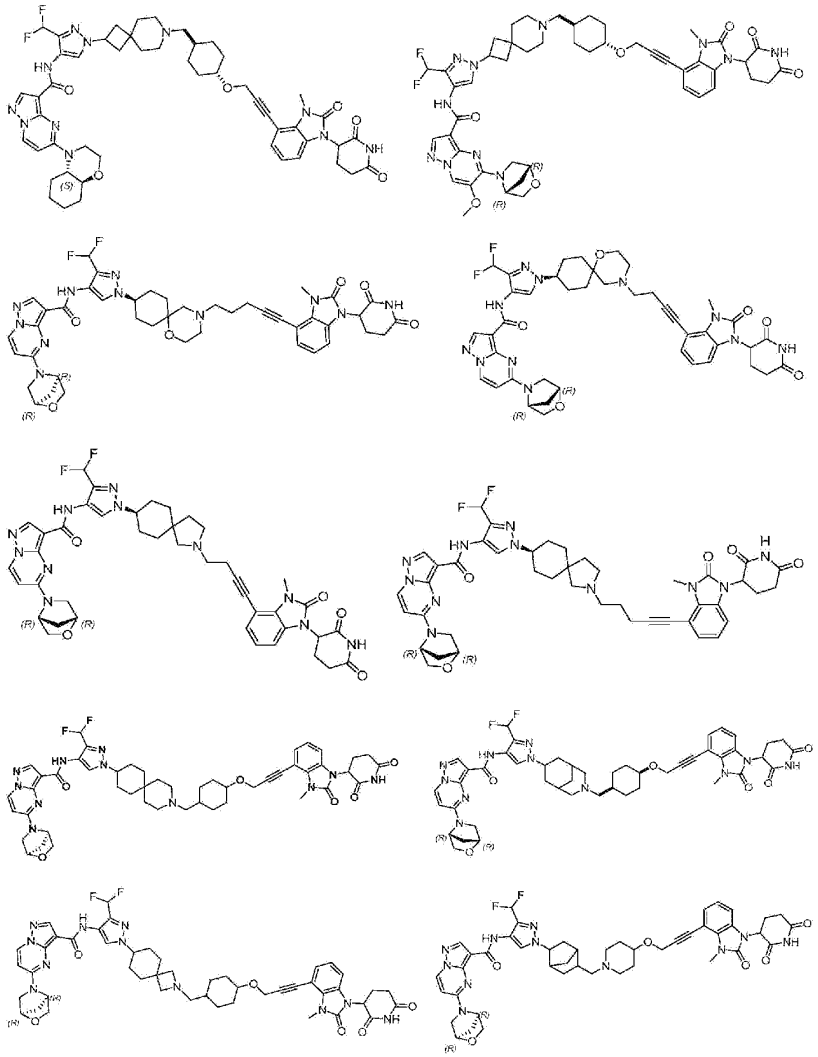


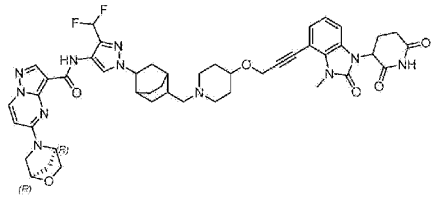


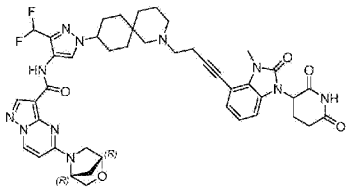


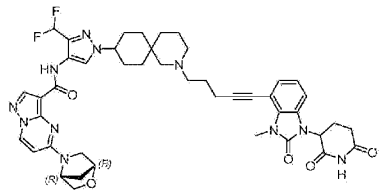


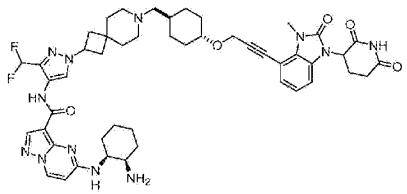


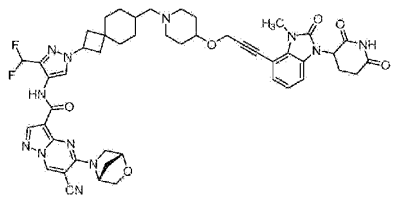


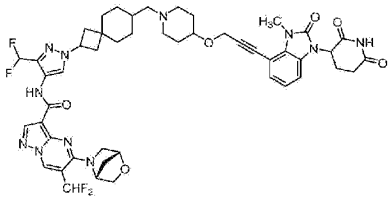


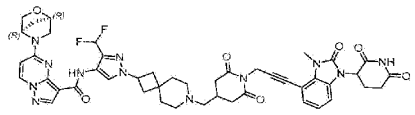


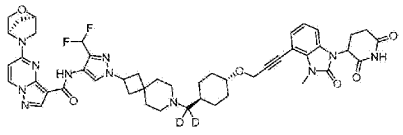


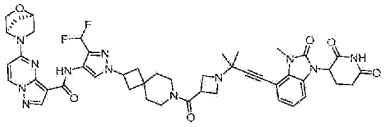


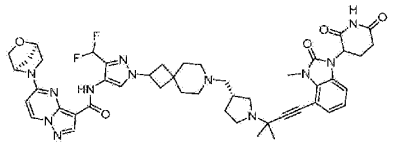


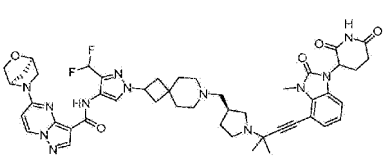


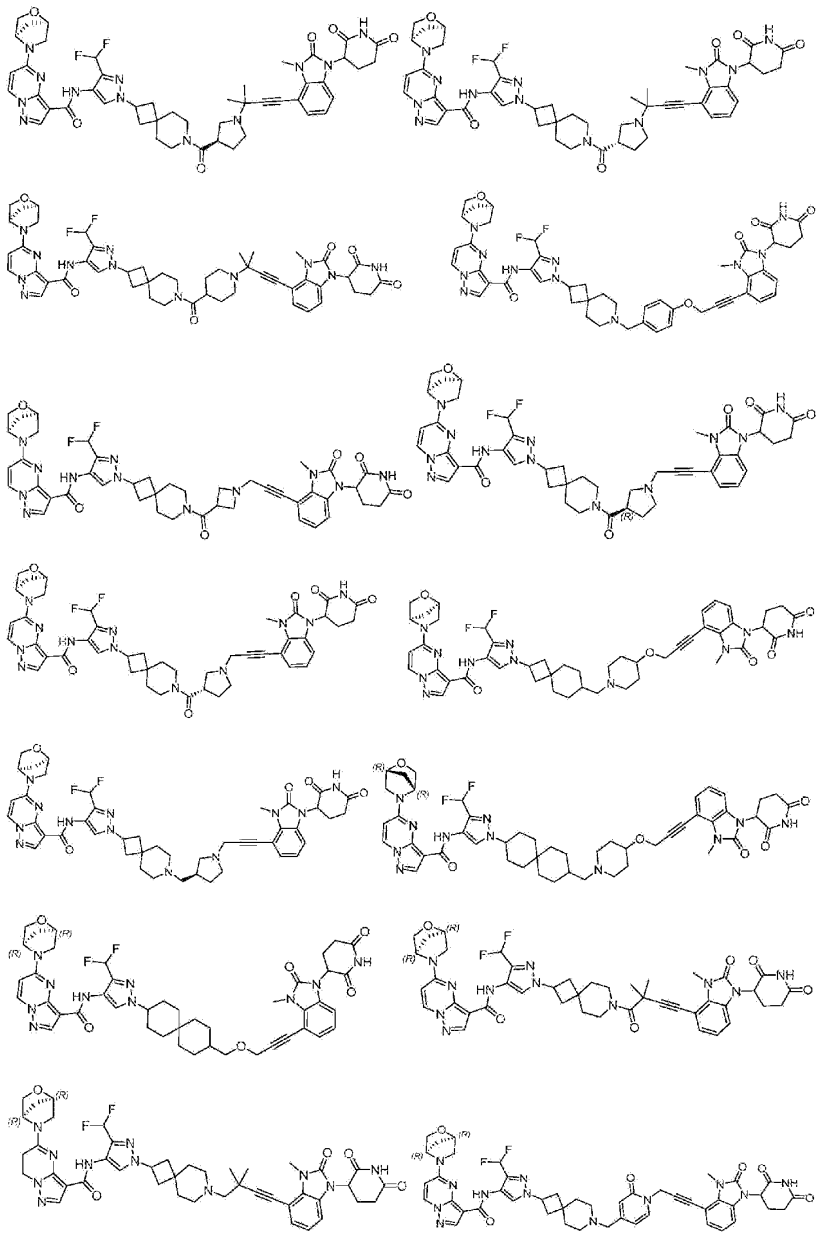


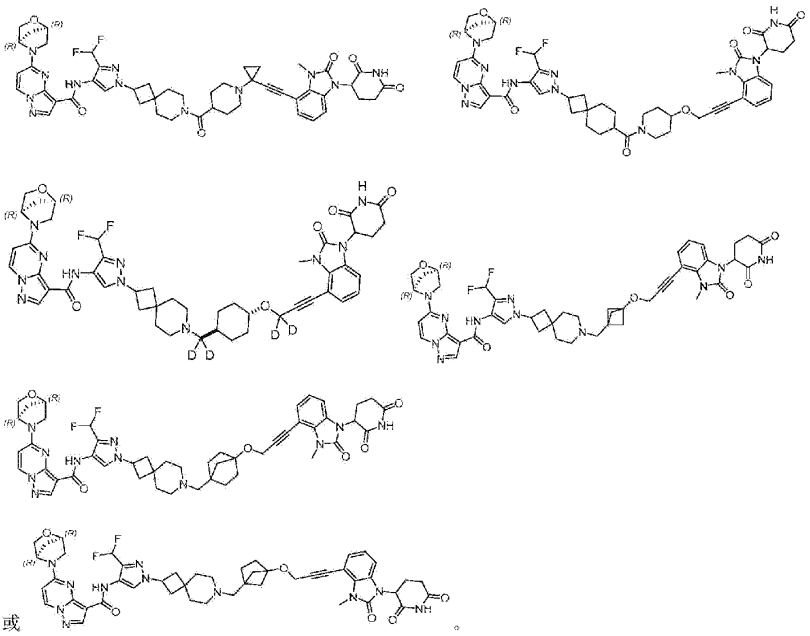






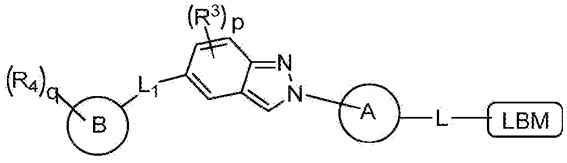






或

[权利要求 18] 如下式(IB)所示双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，



式（IB）

其中，环A、L如权利要求1-15任一项所定义；

环B选自8-10元稠杂芳基；

L_1选自-N(R^d)-C(O)-或-C(O)-N(R^d)-；

R^d选自H、C_{1-4}烷基；

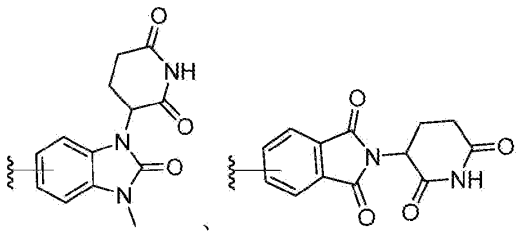
R^3选自C_{1-4}烷基、C_{1-4}烷氧基、卤代C_{1-4}烷基；

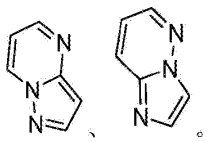
p选自0、1、2、3；

R^4选自C_{1-4}烷基、卤代C_{1-4}烷基、7-9元桥杂环基；

q选自0、1、2、3、4；

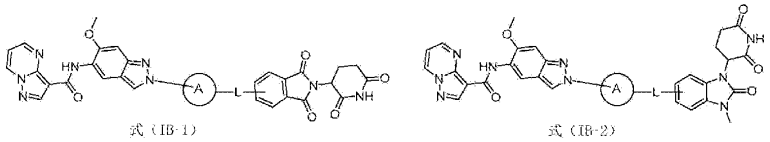
LBM选自



[权利要求 19] 根据权利要求18所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，环B选自  。

[权利要求 20] 根据权利要求18或19所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，R^3选自$-CH_3$、$-CH_2CH_3$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$；p选自0、1、2。

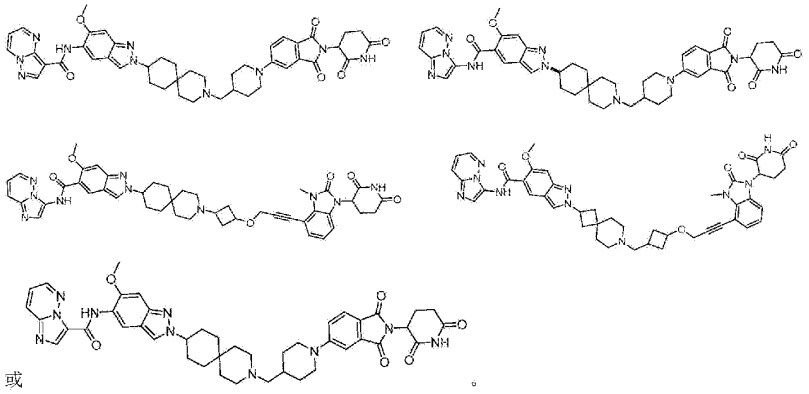
[权利要求 21] 根据权利要求18-20任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的双功能化合物具有如下所示的结构：



式（IB-1） 式（IB-2）

其中环A、L如权利要求1-15任一项所定义。

[权利要求 22] 根据权利要求18-21任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，其特征在于，所述的双功能化合物具有如下所示的结构：



或 。

[权利要求 23] 一种药物组合物，其包含权利要求1-22任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐以及一种或多种药学上可接受的赋形剂；

优选地，所述的药物组合物中，所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐的含量为1%-95%；

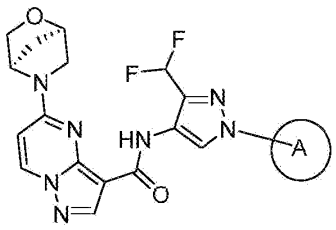
优选地，所述的药物组合物中，所述的药学上可接受的赋形剂包括填充剂、崩解剂、粘合剂、助流剂、润滑剂中的一种或多种。

[权利要求 24] 权利要求1-22任一项所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐，或权利要求23所述的组合物在制备药物中的用途，所述的药物用于预防和/或治疗由IRAK4介导的相关疾病；

优选地，所述的IRAK4介导的相关疾病选自免疫炎性疾病；

优选地，所述的IRAK4介导的相关疾病选自化脓性汗腺炎、类风湿性关节炎、特应性皮炎、红斑狼疮、痛风性关节炎、银屑病、哮喘、慢性阻塞性肺病、息肉性鼻窦炎、炎症性肠病。

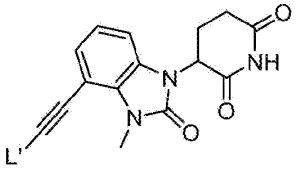
[权利要求 25] 式(Z)所示化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



式（Z）

其中，环A如权利要求1−15任一项所定义。

[权利要求 26] 式(X)所示化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：



（X）

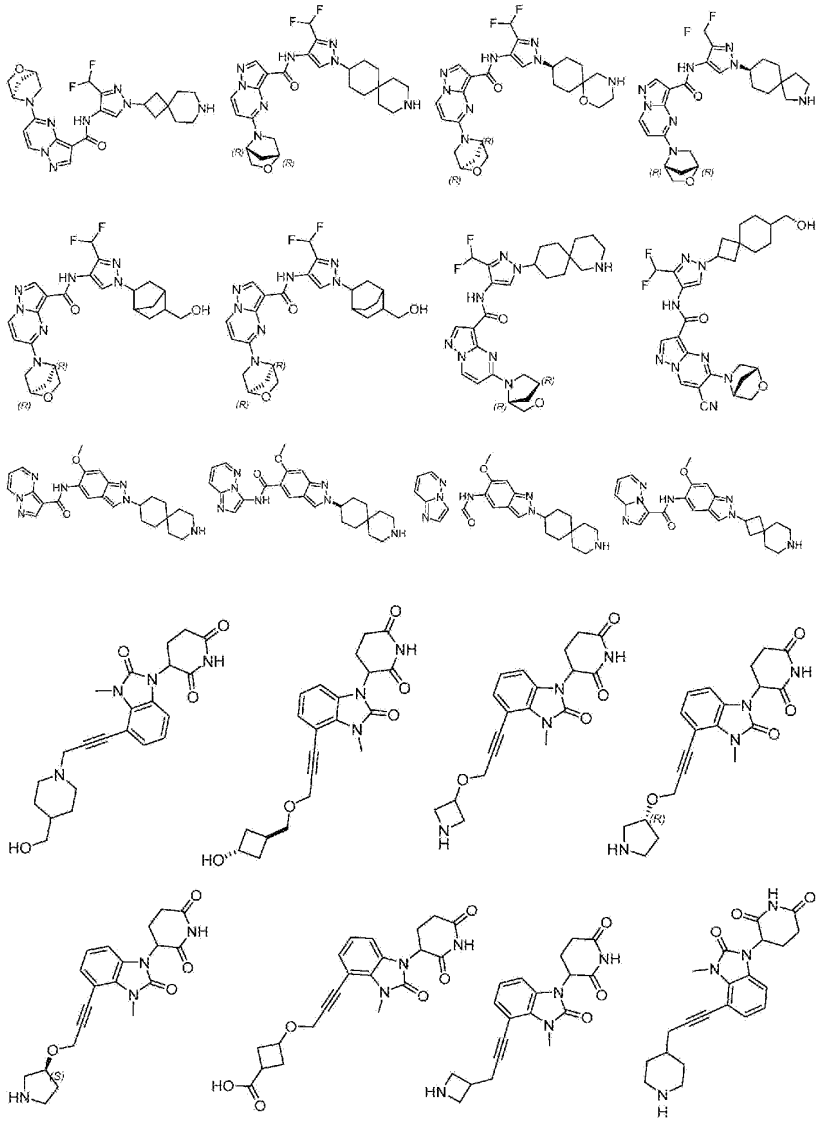
其中，L为$B^{1-1}-B^{2}-B^{3-1}-$；

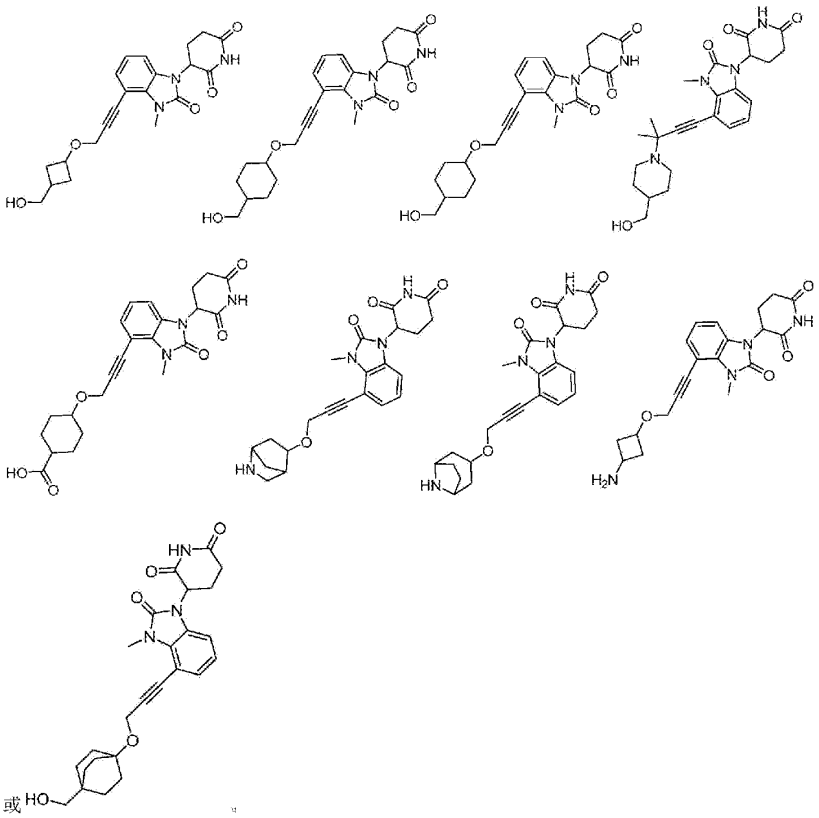
B^{1-1}为羟基、氨基、羧基或羟基取代的C_{1-3}烷基；

B^{3-1}为C_{1-3}亚烷基链，其任一亚甲基单位任选地被−O−、−C(O)−、−C(R^{a})(R^{b})−、−N(R^{c})−、−S−所替换；R^{a}、R^{b}分别独立地选自H、氘、卤素、C_{1-6}烷基、卤代C_{1-6}烷基，且R^{a}、R^{b}不同时为H；

B^{2}如权利要求1−15任一项所定义。

[权利要求 27] 如下所示的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐：





[权利要求 28] 权利要求25或26所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备IRAK4降解剂中的用途；优选地，所述IRAK4降解剂为权利要求1所述的双功能化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐。

[权利要求 29] 权利要求27所述的化合物、其异构体、其氘代物或其药学上可接受的盐在制备IRAK4降解剂中的用途。