

芳香化合物、含其的药物组合物及其应用

相关申请的交叉引用

本申请要求于 2023 年 07 月 13 日提交中国专利局的申请号为 202310859092.8，名称为芳香化合物、含其的药物组合物及其应用的中国专利申请的优先权，其全部内容通过引用结合在本申请中。

技术领域

本发明属于药物合成领域，具体涉及一种芳香化合物、含其的药物组合物及其应用。

背景技术

蛋白质降解是一种高度受调和必需的维持细胞稳态的进程。泛素-蛋白水解酶复合体通路 (Ubiquitin-proteasome pathway, UPP) 在体内的作用在于将过量蛋白质的选择性鉴别和去除，并且使错误折叠或异常蛋白质降解。泛素分子通过 E3 泛素连接酶与末端赖氨酸残基通过共价键进行连接，从而对蛋白质进行标记再通过蛋白酶体进行降解成为小肽，并最终消化成其组成氨基酸，产生的氨基酸再用作新蛋白质的构建模块。UPP 在多个细胞过程的占有中心地位，并且如果有缺陷或不平衡，那么其引起多种疾病的发病机理。UPP 是调节几乎所有细胞进程的核心，所述细胞进程包括抗原加工、凋亡、细胞器生物发生、细胞周期、DNA 转录和修复、分化和发育、免疫反应和炎症、神经和肌肉退化、神经网络的形态发生、细胞表面受体的调节、离子通道和分泌途径、对应激和细胞外调节剂的响应、核糖体生物发生和病毒感染。有缺陷的蛋白酶体降解与多种临床病症有关，所述病症包括阿尔茨海默病、帕金森病、亨廷顿病、肌营养不良、心血管疾病和癌症等。

蛋白降解靶向嵌合体 (PROTAC) 是一种有效的降解致病蛋白的手段，将与靶蛋白可结合的小分子通过链接部分与 E3 连接酶包括 CRBN、VHL、MDM2、DRAF 等可结合的小分子形成异双功能分子，通过模拟泛素-蛋白酶体途径 (UPP) 将目标蛋白泛素化，从而实现蛋白酶体对目标蛋白的降解。相比小分子抑制剂，蛋白降解靶向嵌合体一个潜在的优势在于其可以除去致病蛋白所有的功能。

目前发现有超过 600 种 E3 泛素连接酶促进不同蛋白质的体内泛素化，其可分为四个家：

HECT 结构域 E3 家族、U-box E3 家族、单体 RING E3 家族和多亚基 E3 家族。Cereblon(CRBN) 连接酶是 PROTAC 技术中应用最为广泛的 E3 连接酶。Cereblon 属于 Cullin RING E3 泛素连接酶，是一种 442 个氨基酸的蛋白质，形成 Cullin-4-RING E3 ubiquitin ligase (CRL4) 复合物，并与适配器蛋白受损的 DNA 结合蛋白 1 (DDB1) 相互作用。在 CRL4 复合物中，CRBN 充当底物特异性受体。已知的 CRBN 配体包括沙利度胺和其他衍生的免疫调节酰亚胺药物。CRBN 与配体结合后，CRBN 的 E3 泛素连接酶活性被重新调节，导致转录因子 Ikaros 和 Aiolos 的募集增加，从而引发随后的泛素化和蛋白酶体降解。目前，CRBN 作为 PROTAC 中的 E3 连接酶，已经成功地用于靶向 30 多种不同的蛋白质，包括与各种癌症有关的蛋白质(Sun X. et al., 2019)、免疫功能紊乱相关蛋白质(Bassi et al., 2018)、神经退行性疾病相关蛋白(Silva et al., 2019)和丙型肝炎病毒蛋白(de Wispelaere et al., 2019)。大多数以 CRBN 为靶向的 PROTAC 采用泊马利多明、4-羟基沙利度胺、烷基连接的沙利度胺衍生物或来那度胺的衍生物。然而，开发更优的 CRBN 配体是可能的。这些全新的 CRBN 配体将为 PROTAC 技术的发展提供了更多的选择。

IRAK4 属于一种丝氨酸/苏氨酸激酶，是介导白介素-1 (IL-1) 受体家族 (IL-1, IL-18 和 IL-33 受体) 和病原体识别 Toll 样受体 (TLR) 信号的关键蛋白。研究表明，当识别外来病原体和炎症应激时，在胞外配体作用下，白介素-1 受体或 TLR 受体招募衔接蛋白髓样分化初级反应蛋白 (Myd88)，进而与 IRAK4 形成复合物，激活 NF- κ B 轻链增强子和激活蛋白 1 (AP-1)，导致细胞产生各种炎症因子的，如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、IL-6 等，从而诱发各种免疫性疾病，如银屑病、化脓性汗腺炎、特异性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等的发生。此外，IRAK4 已被证实与淋巴细胞性白血病和淋巴瘤、阿尔茨海默病、纤维化疾病有关。因此，IRAK4 是一个极具吸引力药物开发靶标。

现阶段，各大制药公司，包括辉瑞 (Pfizer)、吉利德 (Gilead)、拜耳 (Bayer)、居里 (Curis) 等相继推进 IRAK4 小分子抑制剂进入临床，用于血液瘤、银屑病、类风湿性关节、肠炎、系统性红斑狼疮等。其中，辉瑞公司研究的 IRAK4 抑制剂 PF-06650833 进入了二期临床研究阶段。早期的临床结果表明，PF-06650833 有良好的安全性，药效显示 PF-06650833 能够抑制 IRAK4 所介导的炎症通路，这些临床数据充分说明了 IRAK4 是一个经临床验证的成药靶点，有望治疗多种疾病。

近来研究表明，除了 IRAK4 的激酶活性介导的炎症信号通路，IRAK4 蛋白骨架同样可激活某些炎症信号通路。在人皮肤成纤维细胞中，通过 ATP 竞争性的小分子抑制 IRAK4 不能够有效抑制 IL-1 β 刺激下 IL-6 和 TNF- α 的释放。此外，IRAK4 的敲除可有效去除 IL-1、IL-8 及 TLR 配体介导的炎症反应。因此，通过 ATP 竞争性的小分子抑制剂不能够完全去除由 IRAK4

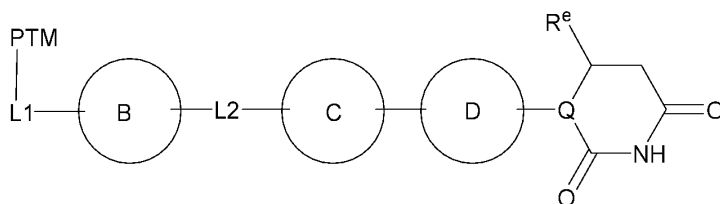
蛋白介导的炎症信号通路。由此可见，通过小分子抑制剂靶向 IRAK4 有其治疗局限性。

蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）是一种有效的降解致病蛋白的手段，将与目标蛋白可结合的小分子通过链接部分与 E3 连接酶包括 CRBN、VHL、MDM2、DRAF 等可结合的小分子形成异双功能分子，通过模拟泛素-蛋白酶体途径（UPP）将目标蛋白泛素化，从而实现蛋白酶体对目标蛋白的降解。相比小分子抑制剂，蛋白降解靶向嵌合体一个潜在的优势在于其可以除去致病蛋白所有的功能。此外，GSK 的科学家证明了将 IRAK4 小分子抑制剂通过链接片段与 E3 连接酶 CRBN 及 VHL 的配体相结合组成蛋白降解靶向嵌合体（PROTAC）可实现 IRAK4 蛋白的降解。同时 Kymera 及 Avinas 针对 IRAK4 进行了相应的 PROTAC 设计。这些新兴的技术为靶向 IRAK4 提供了一种全新的治疗手段。

发明内容

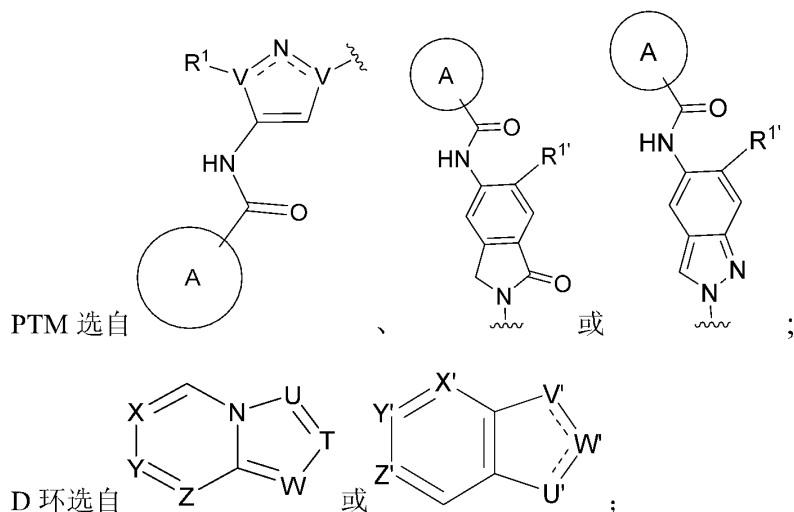
本发明的目的在于解决现有技术的不足，提供了一种靶向 IRAK4 的 PROTAC 药物。

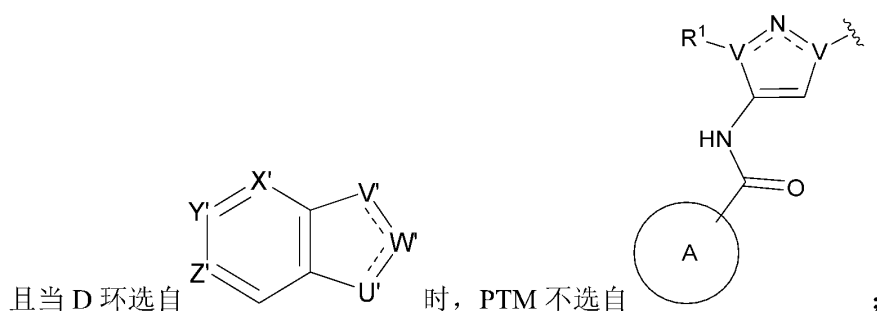
本发明提供了一种式 I 所示的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐：



式 I

其中，





Q 选自 CR^{2a} 、N;

V' 选自 C、N;

U' 选自 CR^2 、 NR^2 ;

W' 选自 CR^3 、N;

X' 选自 C、 CR^4 、N;

Y' 选自 C、 CR^5 、N;

Z' 选自 C、 CR^6 、N;

U 选自 C、 CR^U 、N;

W 选自 C、 CR^W 、N;

T 选自 C、 CR^T 、N;

X 选自 C、 CR^X 、N;

Y 选自 C、 CR^Y 、N;

Z 选自 C、 CR^Z 、N;

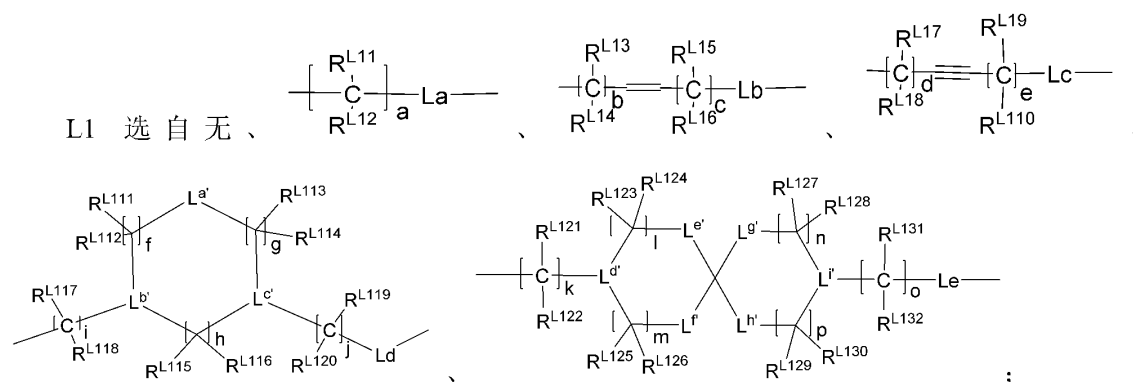
== 表示单键或双键;

V 选自 C、N;

R^1 、 $R^{1'}$ 分别独立选自为氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基胺基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基; 其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、氰基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷基胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基; 所述的杂环基含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子;

A 环独立选自由 0-4 个 R^7 取代的: 5-10 元芳杂环、或 5-6 元芳杂环-5-6 元芳杂环; 所述杂芳基含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子;

R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^U 、 R^W 、 R^T 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^e 、 R^7 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷酰基、取代或未取代的 3-10 元的环烷酰基；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环、3-10 元的环烷基、C1-C6 直链或支链的烷基-C(=O)-、3-10 元的环烷基-C(=O)-；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p 分别独立选自于 0-6；

La 、 Lb 、 Lc 、 Ld 、 Le 、 $L^{a'}$ 、 $L^{e'}$ 、 $L^{f'}$ 、 $L^{g'}$ 、 $L^{h'}$ 分别独立选自于无、O、S、 $-N(R^8)-$ 、 $-C(=O)-R^9-$ 、 $-SO_2R^{10}-$ ； R^8 选自氢、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、

$-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子； R^8 可分别与 R^{L11} 、 R^{L12} 、 R^{L13} 、 R^{L14} 、 R^{L123} 、 R^{L124} 、 R^{L125} 、 R^{L126} 、 R^{L127} 、 R^{L128} 、 R^{L129} 、 R^{L130} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、

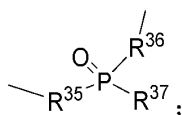
$-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ；

R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 分别独立选自无、氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷酰基、取代或未取代的 3-10 元的环烷酰基；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；

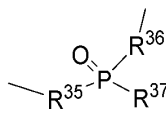
$L^{b'}$ 、 $L^{c'}$ 、 $L^{d'}$ 、 $L^{i'}$ 分别独立选自于 N、 CR^{38} ；

R^{38} 、 R^{L11} 、 R^{L12} 、 R^{L13} 、 R^{L14} 、 R^{L15} 、 R^{L16} 、 R^{L17} 、 R^{L18} 、 R^{L19} 、 R^{L110} 、 R^{L111} 、 R^{L112} 、 R^{L113} 、

R^{L114} 、 R^{L115} 、 R^{L116} 、 R^{L117} 、 R^{L118} 、 R^{L119} 、 R^{L120} 、 R^{L121} 、 R^{L122} 、 R^{L123} 、 R^{L124} 、 R^{L125} 、 R^{L126} 、 R^{L127} 、 R^{L128} 、 R^{L129} 、 R^{L130} 、 R^{L131} 、 R^{L132} 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、



所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子； R^{38} 可与 R^{L111} 、 R^{L112} 、 R^{L113} 、 R^{L114} 、 R^{L115} 、 R^{L116} 、 R^{L117} 、 R^{L118} 、 R^{L119} 、 R^{L120} 、 R^{L121} 、 R^{L122} 、 R^{L123} 、 R^{L124} 、 R^{L125} 、 R^{L126} 、 R^{L127} 、 R^{L128} 、 R^{L129} 、 R^{L130} 、 R^{L131} 、 R^{L132} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、



R^{L111} 、 R^{L112} 、 R^{L113} 、 R^{L114} 、 R^{L115} 、 R^{L116} 、 R^{L117} 、 R^{L118} 、 R^{L119} 、 R^{L120} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-12 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、

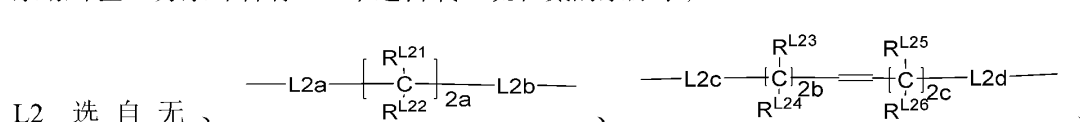
$-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ； R^{L121} 、 R^{L122} 、 R^{L123} 、 R^{L124} 、 R^{L125} 、 R^{L126} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、

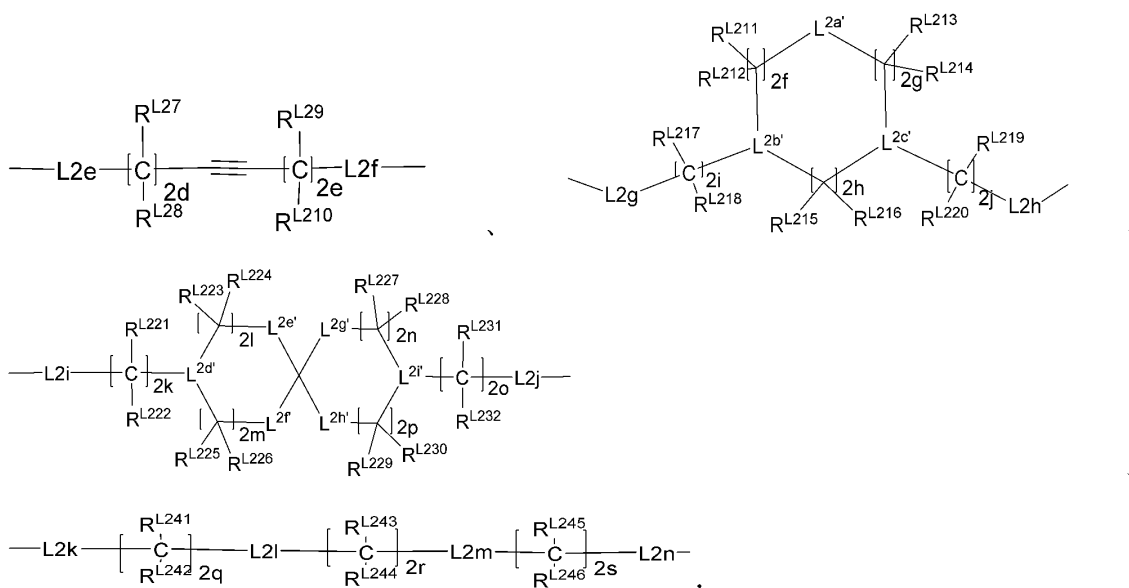
$\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ； R^{L127} 、 R^{L128} 、 R^{L129} 、 R^{L130} 、 R^{L131} 、 R^{L132} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、

$-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ；

B 环选自无、取代或未取代的 C3-C12 环烷基、取代或未取代的 C3-C12 的杂环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、

$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ 、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；





2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2l、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s 分别独立选自于 0-6;

L^{2a} 、 L^{2b} 、 L^{2c} 、 L^{2d} 、 L^{2e} 、 L^{2f} 、 L^{2g} 、 L^{2h} 、 L^{2i} 、 L^{2j} 、 L^{2k} 、 L^{2l} 、 L^{2m} 、 L^{2n} 、 $\text{L}^{2a'}$ 、 $\text{L}^{2c'}$ 、 $\text{L}^{2f'}$ 、 $\text{L}^{2g'}$ 、 $\text{L}^{2h'}$ 独立选自于无、O、S、 NR^{39} 、 COR^{40} 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{41}$;

$\text{L}^{2b'}$ 、 $\text{L}^{2c'}$ 、 $\text{L}^{2d'}$ 、 $\text{L}^{2i'}$ 选自于 N、 CR^{44} ;

R^{39} 、 R^{40} 、 R^{41} 、 R^{44} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L210} 、 R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 、 R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 、 R^{L241} 、 R^{L242} 、 R^{L243} 、 R^{L244} 、 R^{L245} 、 R^{L246} 分别独立选自氢、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、 $-\text{R}^{11}\text{COR}^{12}-$ 、 $-\text{R}^{13}\text{OCOR}^{14}-$ 、 $-\text{R}^{15}\text{COOR}^{16}-$ 、 $-\text{R}^{17}\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}-$ 、 $-\text{R}^{20}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{R}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}-$ 、 $-\text{R}^{25}\text{OSO}_2\text{R}^{26}-$ 、 $-\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{OR}^{28}-$ 、

$-\text{R}^{29}\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}-$ 、 $-\text{R}^{32}\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}-$ 、 $\text{---R}^{35}\text{---P}(\text{O})(\text{R}^{36})(\text{R}^{37})\text{---}$; 所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的

烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子； R^{39} 可分别与 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L210} 、 R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 、 R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、

$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ； R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L215} 、 R^{L216} 、 R^{L217} 、 R^{L218} 、 R^{L219} 、 R^{L220} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-12 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、

$-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ； R^{L221} 、 R^{L222} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、

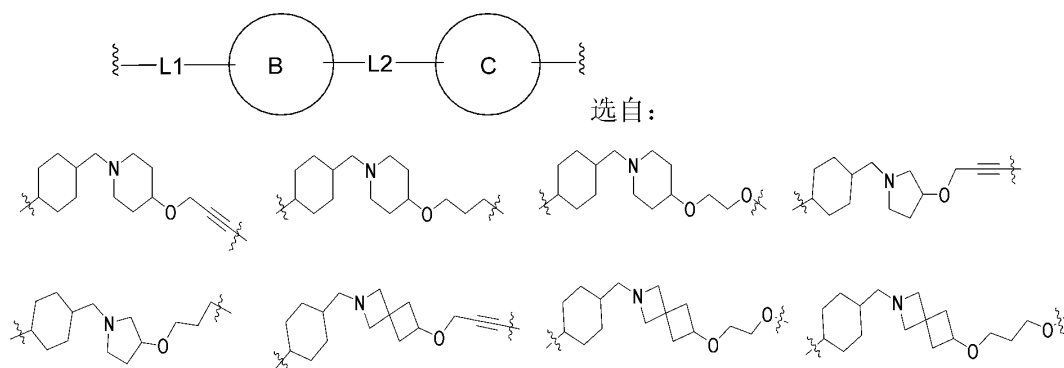
$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\text{P}(O)(R^{36})R^{37}$ ； R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 、 R^{L231} 、 R^{L232} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、

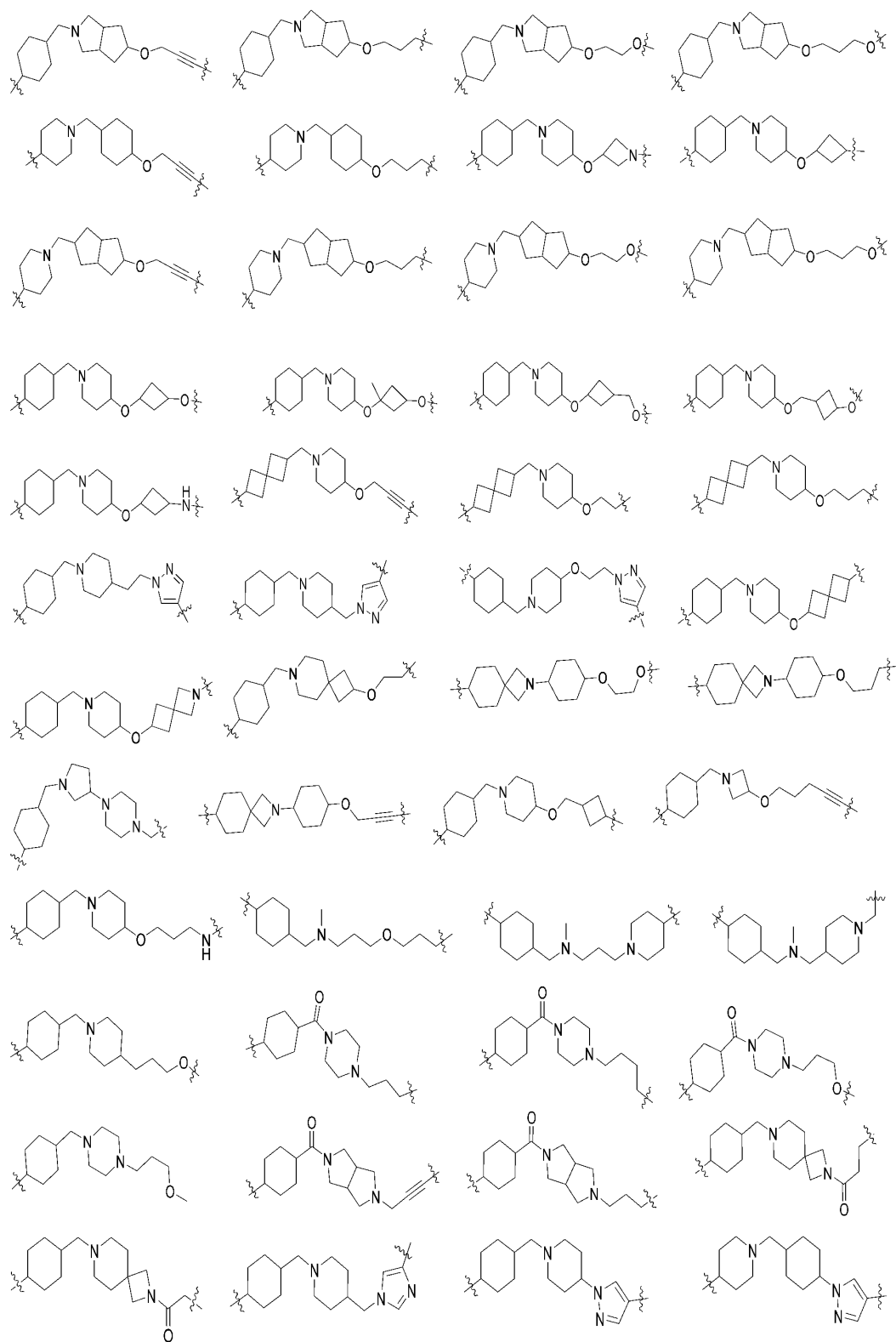
$-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-P(=O)(R^{36})R^{37}$ ；
 或 R^{44} 与 R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 、 R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 、 R^{L231} 、 R^{L232} 可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氖、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、

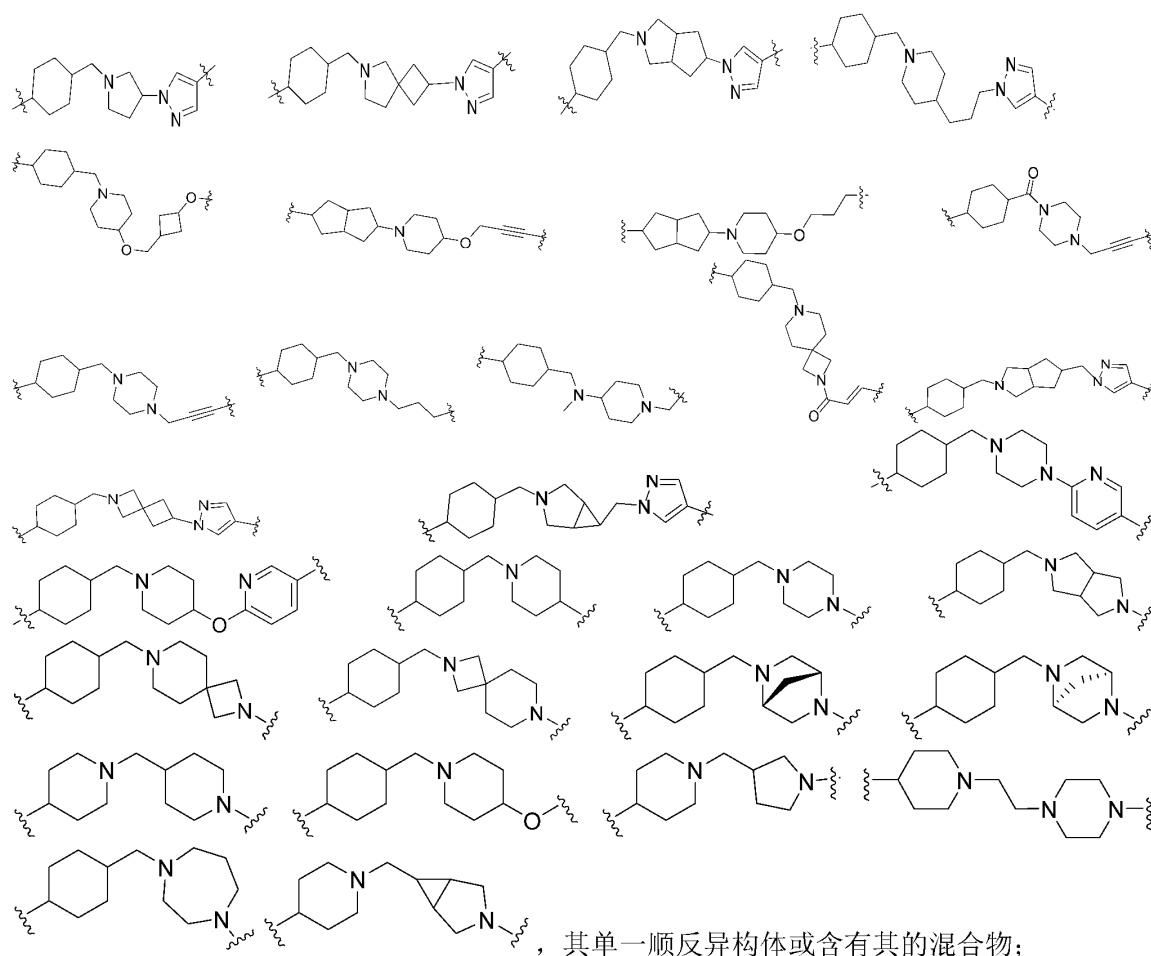
$-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-P(=O)(R^{36})R^{37}$ ；

C 环选自无、取代或未取代的 C3-C12 环烷基、取代或未取代的 C3-C12 的杂环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环；所述取代基独立选自氖、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、卤素取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、

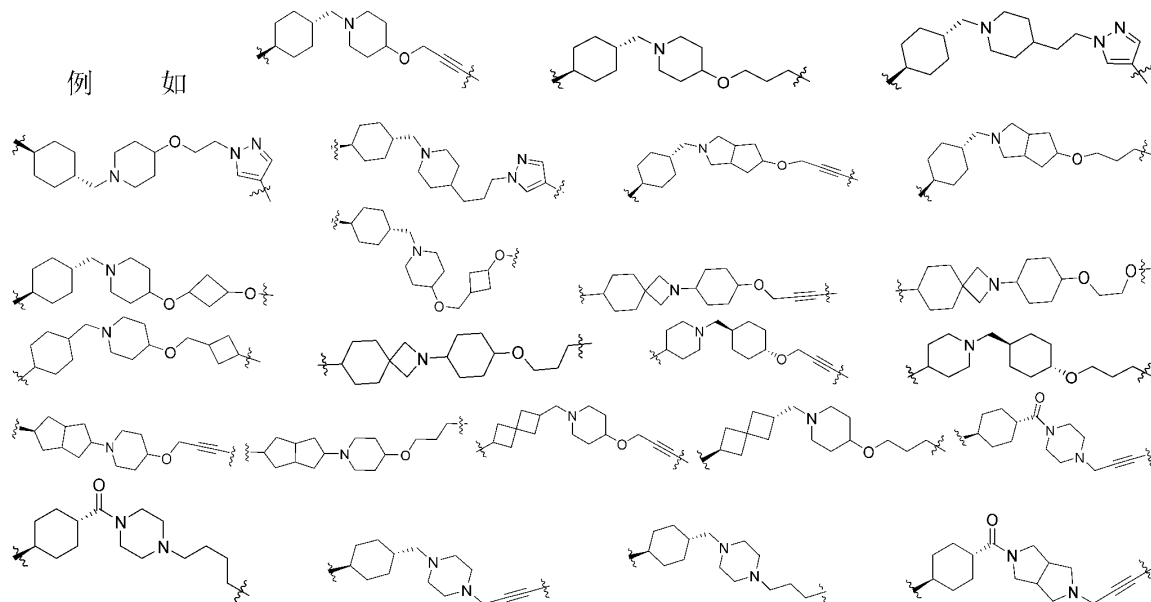
$-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-P(=O)(R^{36})R^{37}$ 、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；

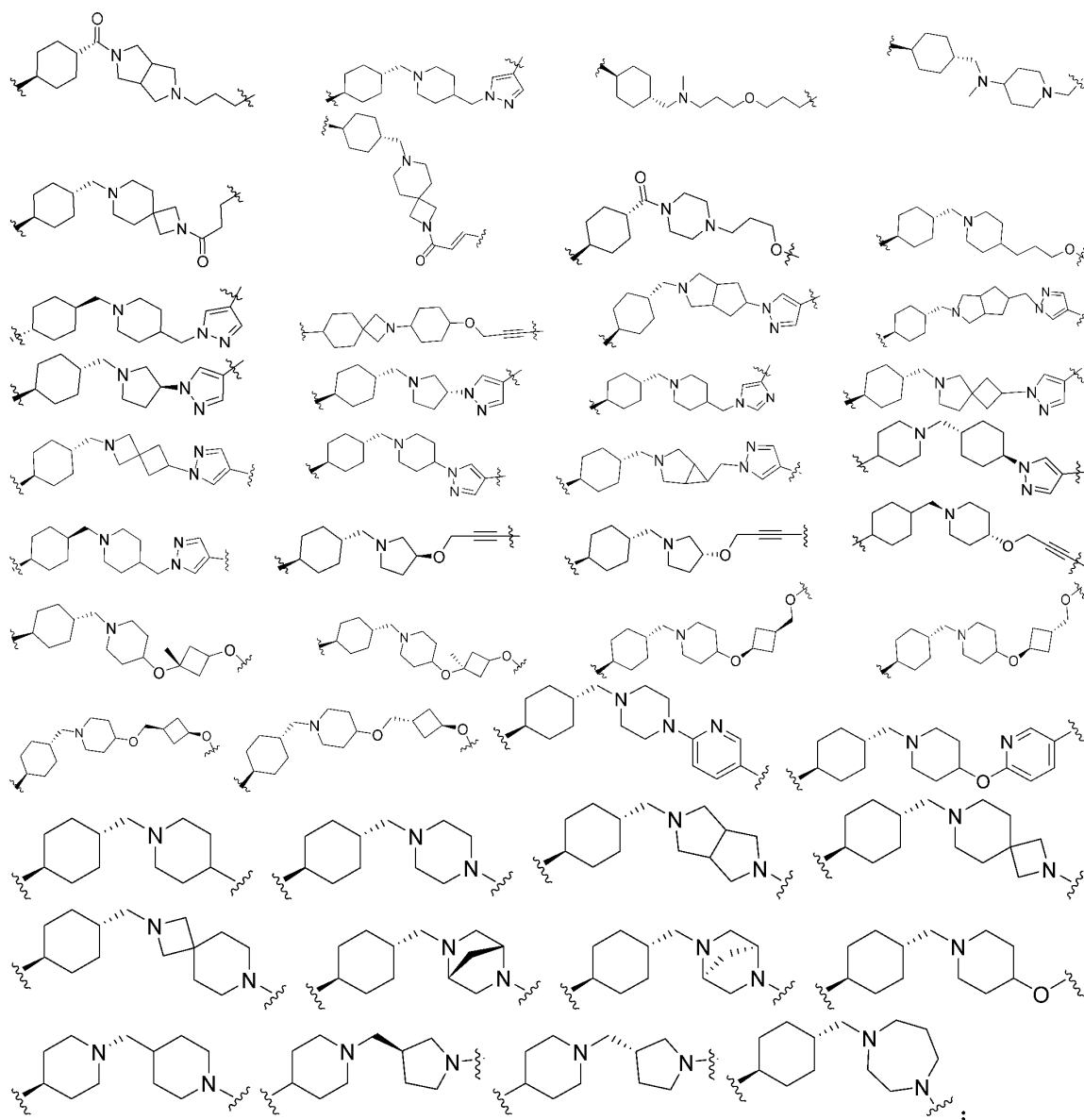






例如

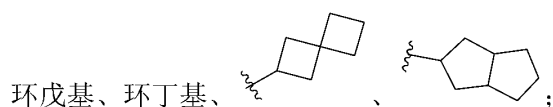




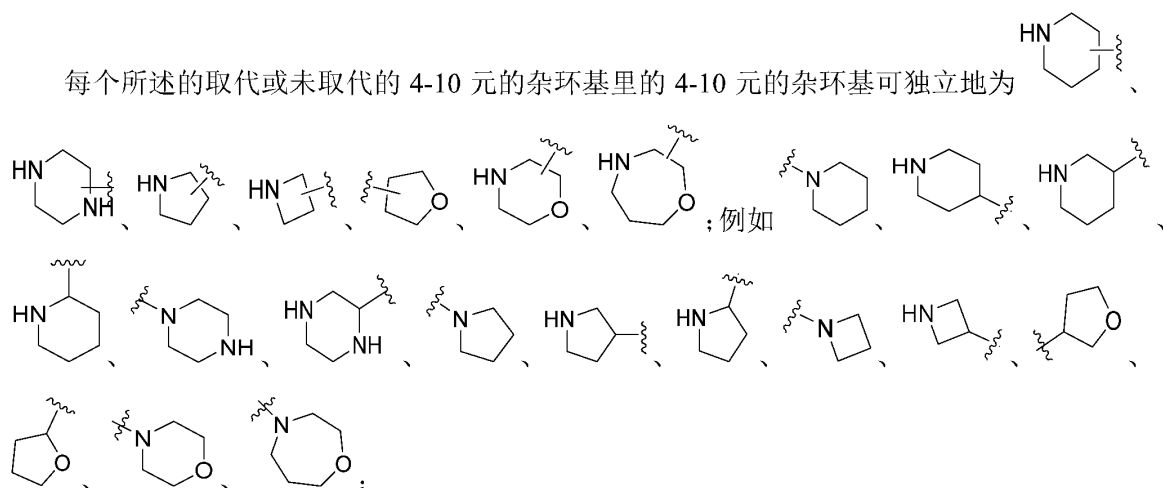
每个所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟或氯；

每个所述的取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基里的 C1-C6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基；例如甲基、乙基或丙基；

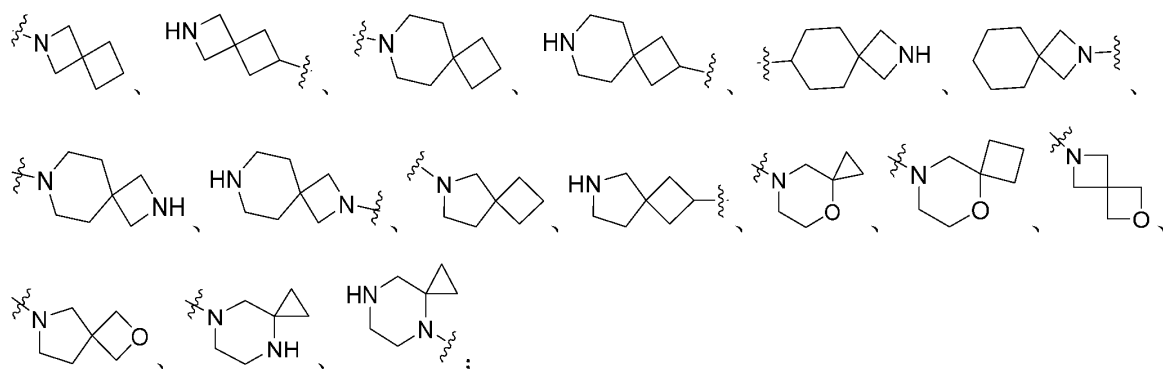
每个所述的取代或未取代的 3-10 元环烷基里的 3-10 元环烷基可独立地为环丙基、环丁基、



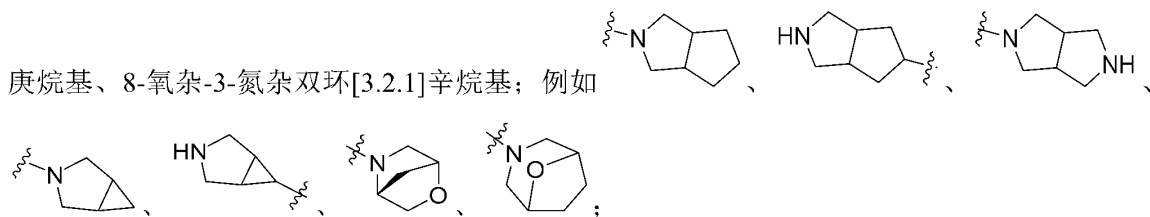
每个所述的取代或未取代的 4-10 元的杂环基里的 4-10 元的杂环基可独立地为



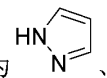
每个所述的取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基里的 C3-C10 的杂螺环基可独立地为 2-氮杂螺环[3.3]庚烷基、7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,7-二氮螺环[3.5]壬烷基、6-氮杂螺环[3.4]辛烷基、4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷基、5-氧杂-8-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.4]辛烷基、4,7-二氮螺环[2.5]辛烷基；例如

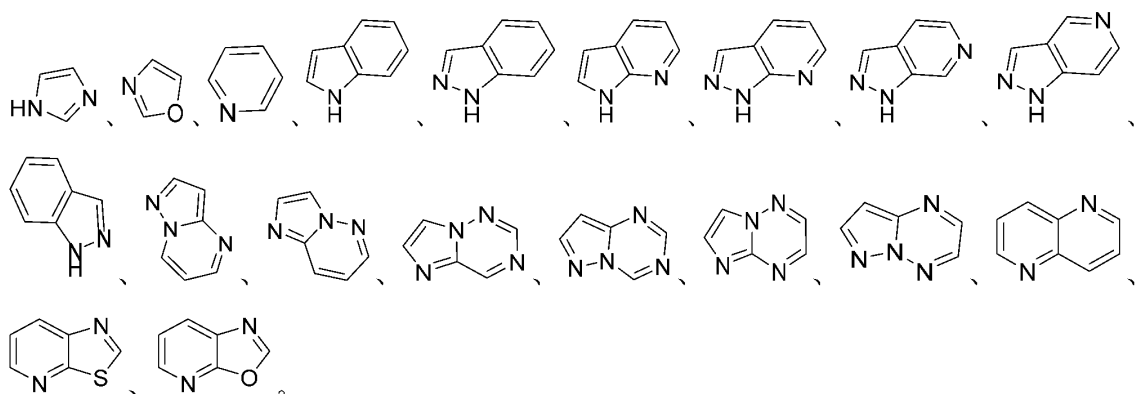


每个所述的取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基里的 C5-C12 的杂桥环基独立地为八氢环戊烷并[C]吡咯基、八氢吡咯[3,4-c]吡咯基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基；例如



每个所述的取代或未取代的取代的 5-10 元芳杂环里的 5-10 元芳杂环可独立地为



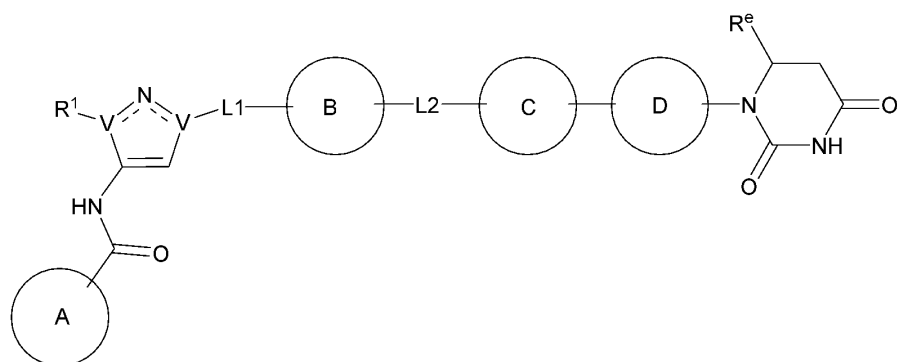


在本发明的一些实施方案中，D 环选自

或

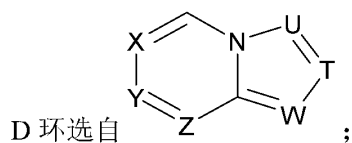
。

在本发明的一些实施方案中，所述式 I 的化合物如式 Ia 所示：



式 Ia

其中，



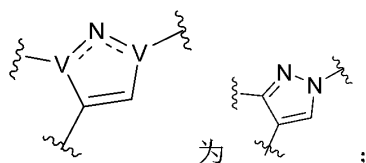
U 选自 N，W 选自 C、CR^W，T 选自 C、CR^T；

或者，W 选自 N，U 选自 C、CR^U，T 选自 C、CR^T；

X、Y 和 Z 中，至多一个为 N；

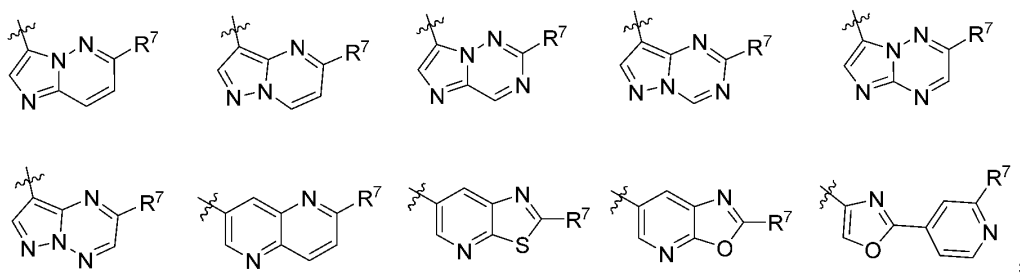
R¹ 选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基；其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基；所述取代的

个数为 1、2 或 3；例如 R^1 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基；

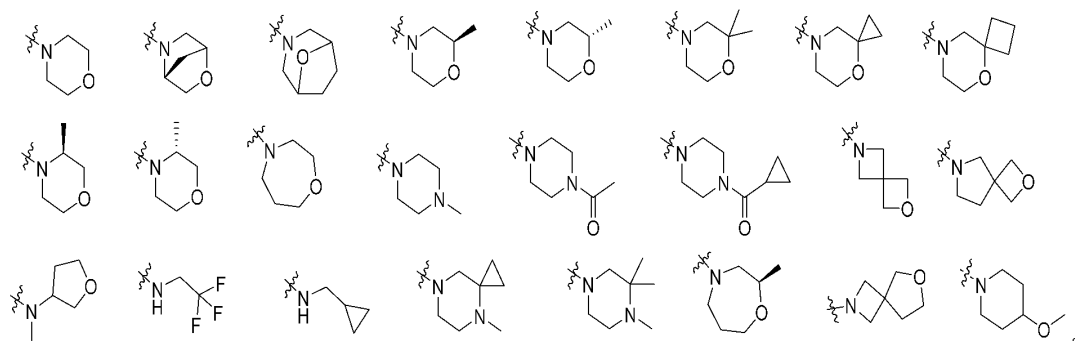


R^U 、 R^W 、 R^T 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^c 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基；例如 H、F 或甲基；

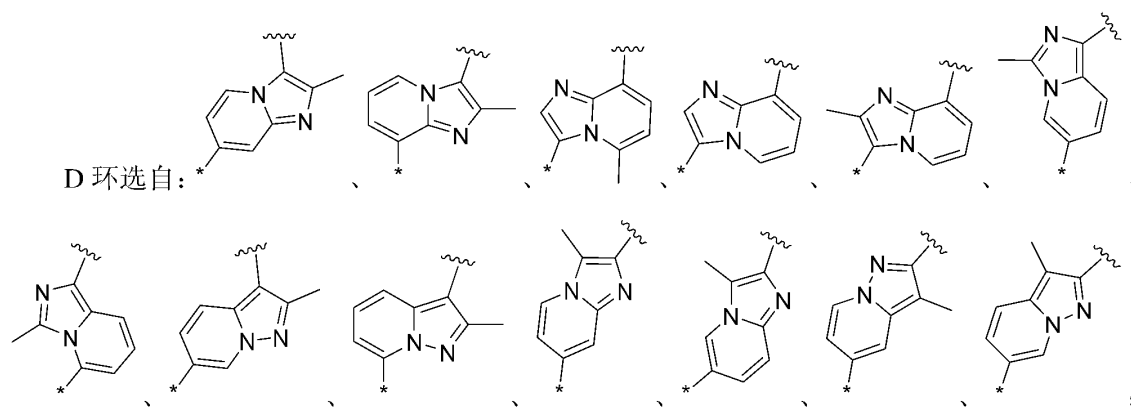
A 环独立选自如下的环：



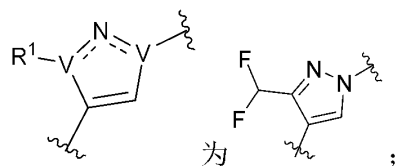
R^7 选自：



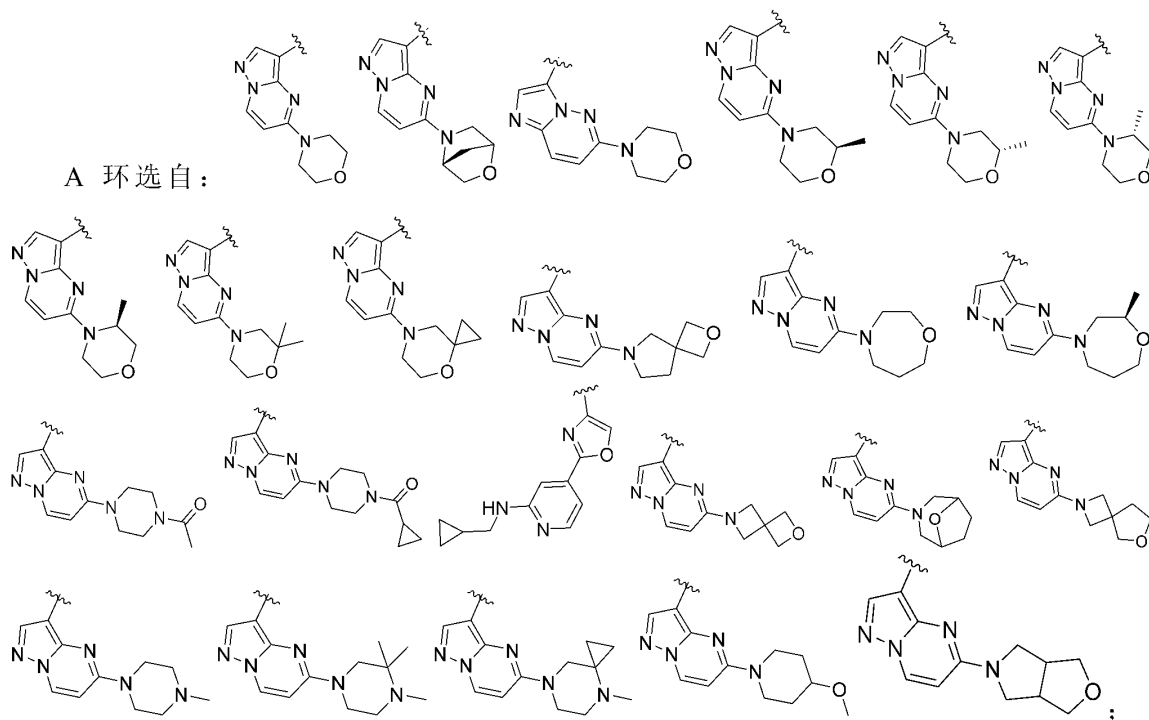
在本发明的一些优选的实施方案中：



其中, *端与 C 环相连;

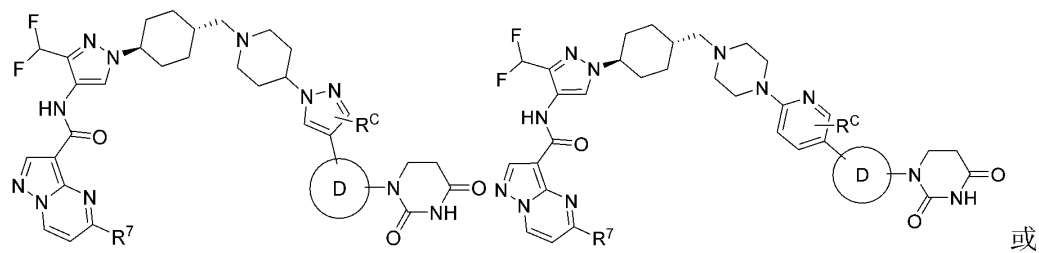


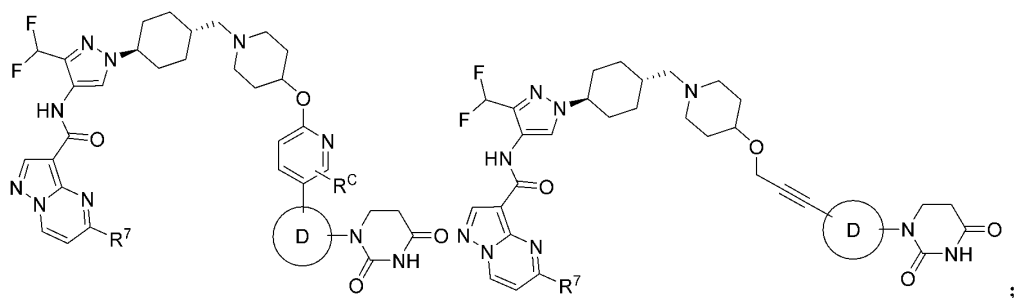
A 环选自:



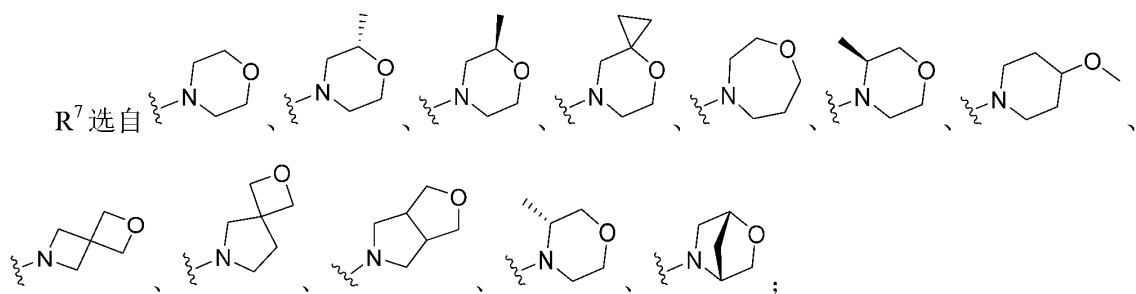
R^c 为氢或甲基。

进一步地, 式 Ia 所示的化合物如下所示:



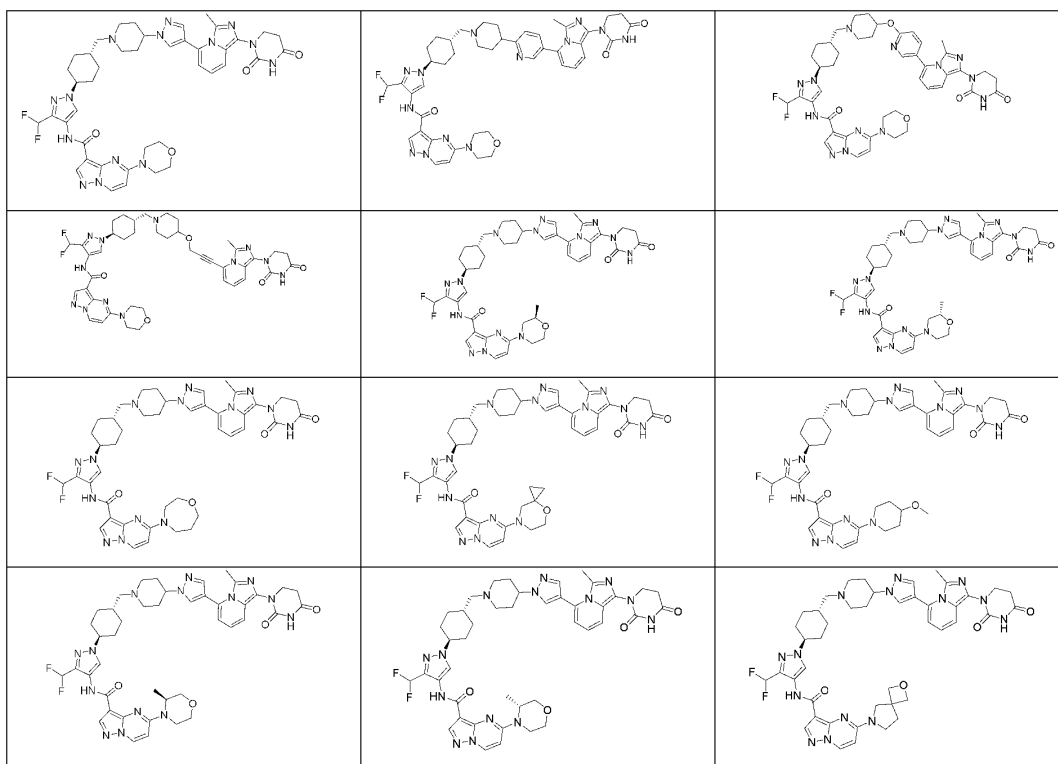


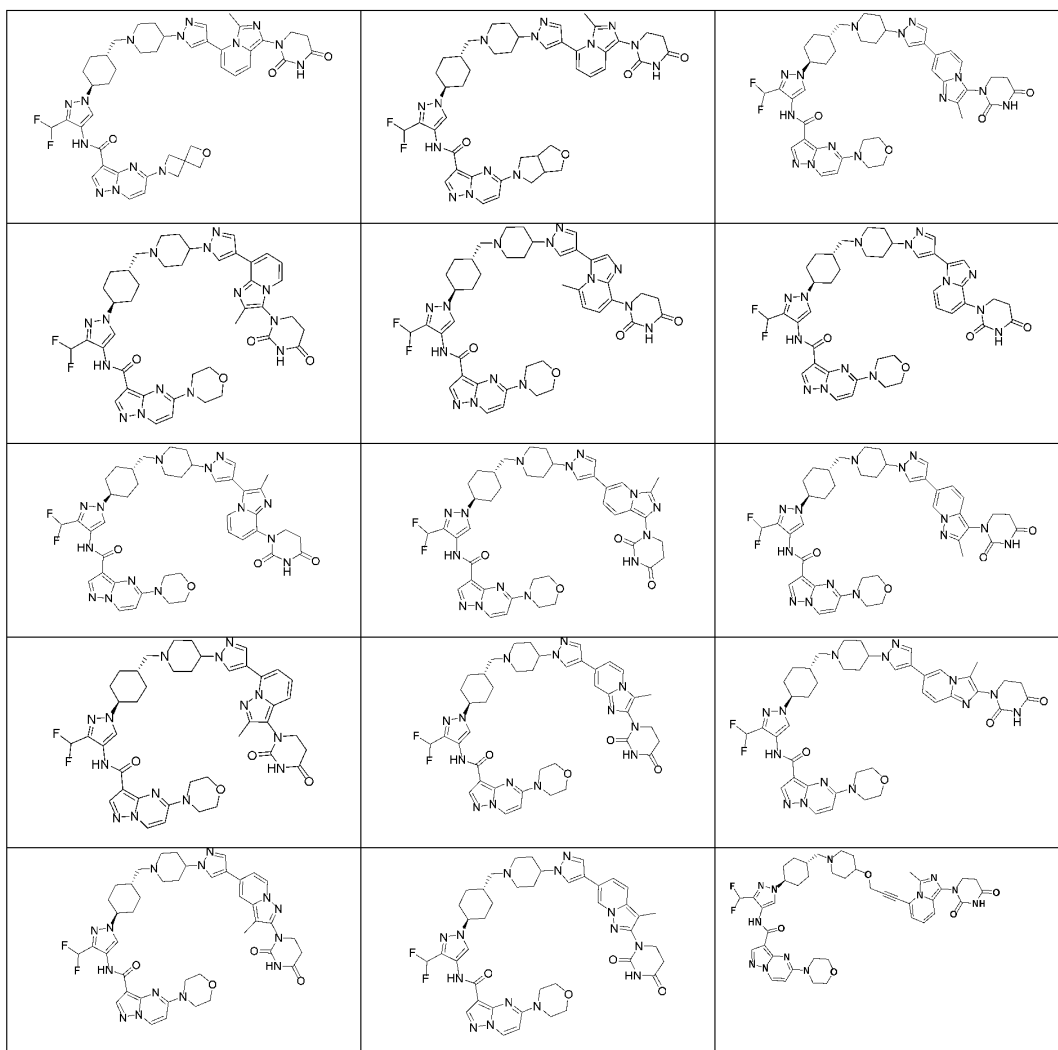
其中，



R^C 选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基。

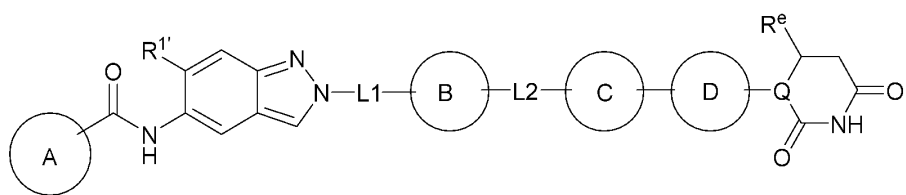
在本发明的一些具体实施方案中，所述化合物选自如下结构：





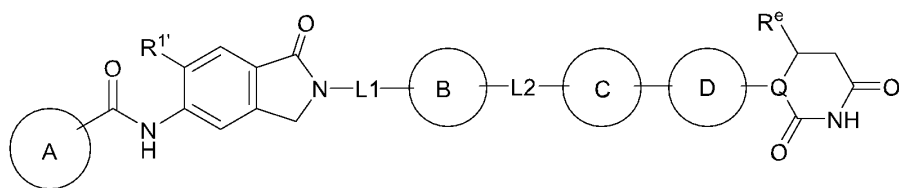
o

在本发明的一些优选的实施方案中，所述式 I 的化合物如式 Ib 或式 Ic 所示：



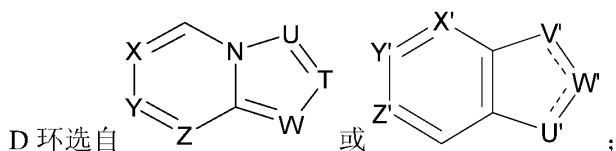
式 Ib

或



式 Ic

其中，



D 环选自

Q 选自 CR^{2a} 、N；

U 选自 N，W 选自 C、 CR^W ，T 选自 C、 CR^T ；

或者，W 选自 N，U 选自 C、 CR^U ，T 选自 C、 CR^T ；

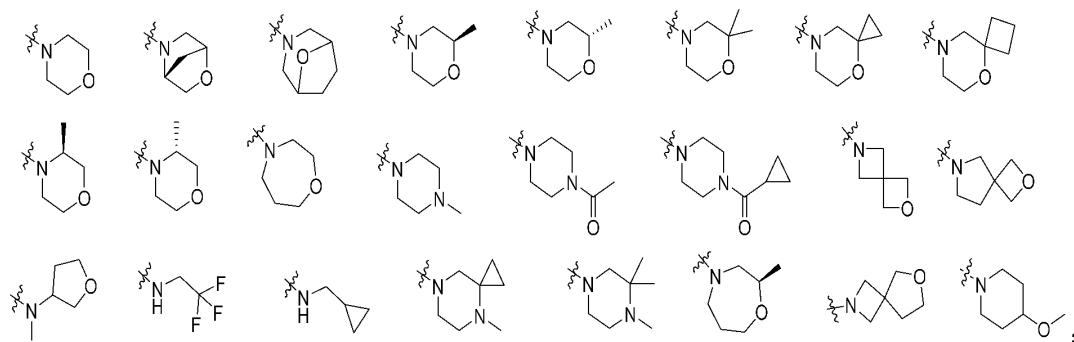
X、Y 和 Z 中，至多一个为 N；

V' 选自 N 或 C，U' 选自 CR^2 或 NR^2 ，W' 选自 CR^3 、N；

X' 选自 CR^4 、N；Y' 选自 CR^5 、N；Z' 选自 C、 CR^6 、N；且 X'、Y' 和 Z' 中，至多一个为 N；

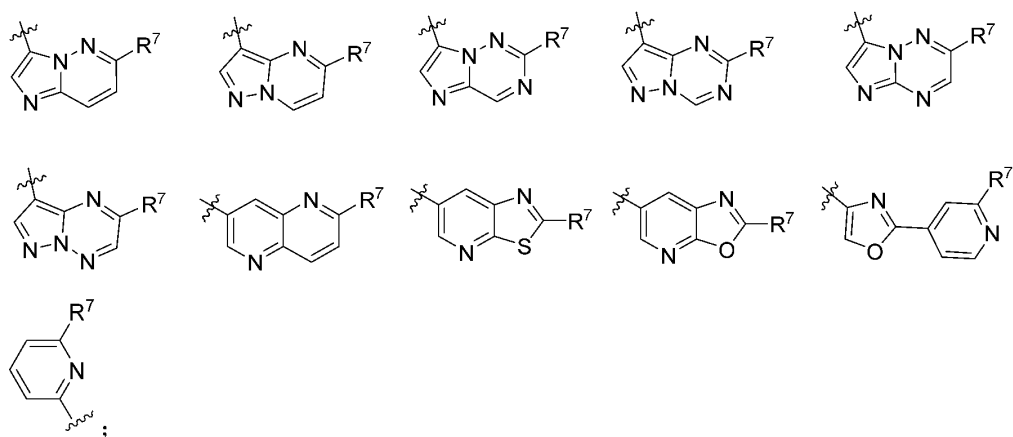
$R^{1'}$ 选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基胺基；其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、4-10 元的杂环基、3-10 元的环烷基、C1-C6 直链或支链的烷基-C(=O)-、3-10 元的环烷基-C(=O)-；所述取代的个数为 1、2 或 3；

例如 $R^{1'}$ 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基；又例如 $R^{1'}$ 选自：



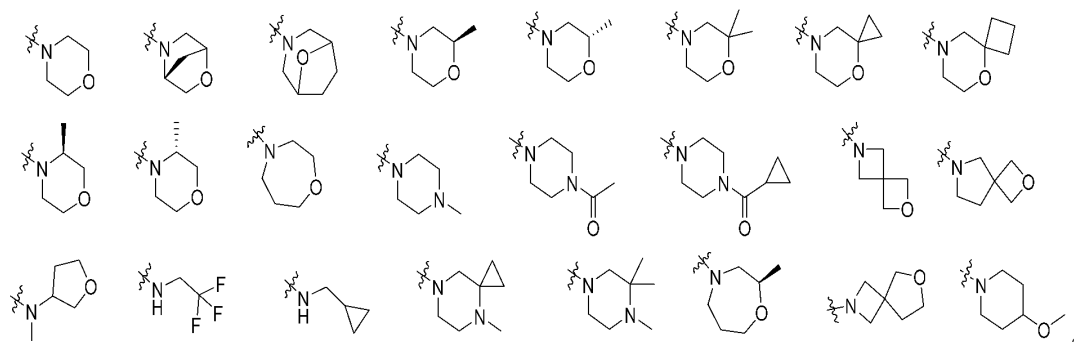
R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^U 、 R^W 、 R^T 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^e 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元环烷基；例如 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基；

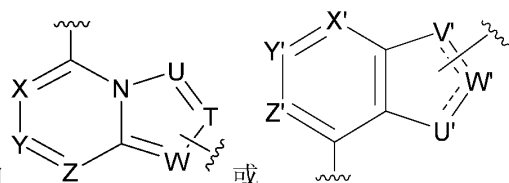
A 环独立选自如下的环：



R^7 选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基胺基；其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、4-10 元的杂环基、3-10 元的环烷基、C1-C6 直链或支链的烷基-C(=O)-、3-10 元的环烷基-C(=O)-；所述取代的个数为 1、2 或 3；

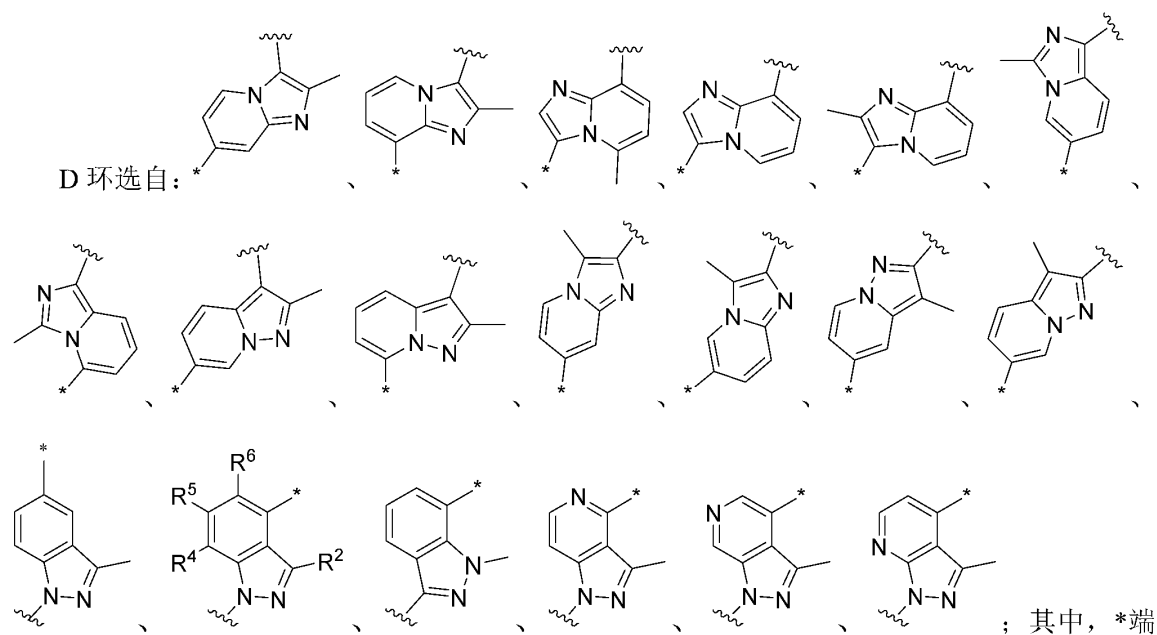
例如 R^7 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基；又例如 R^7 选自：



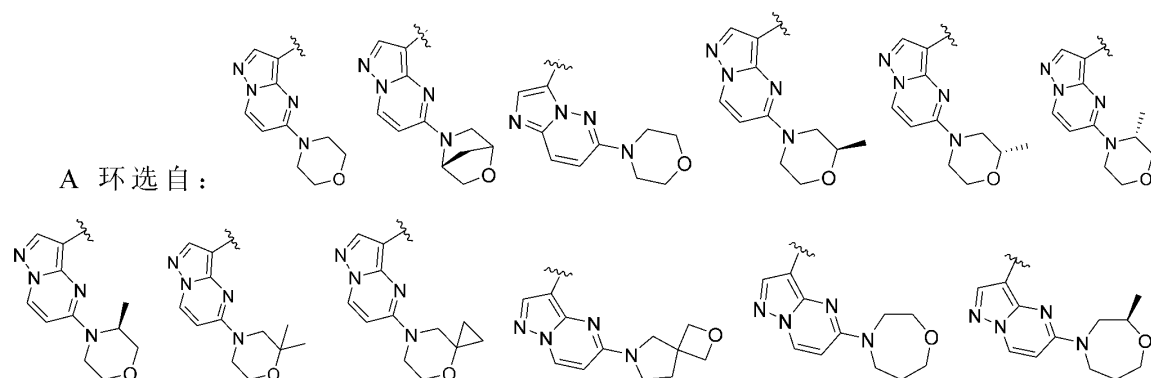


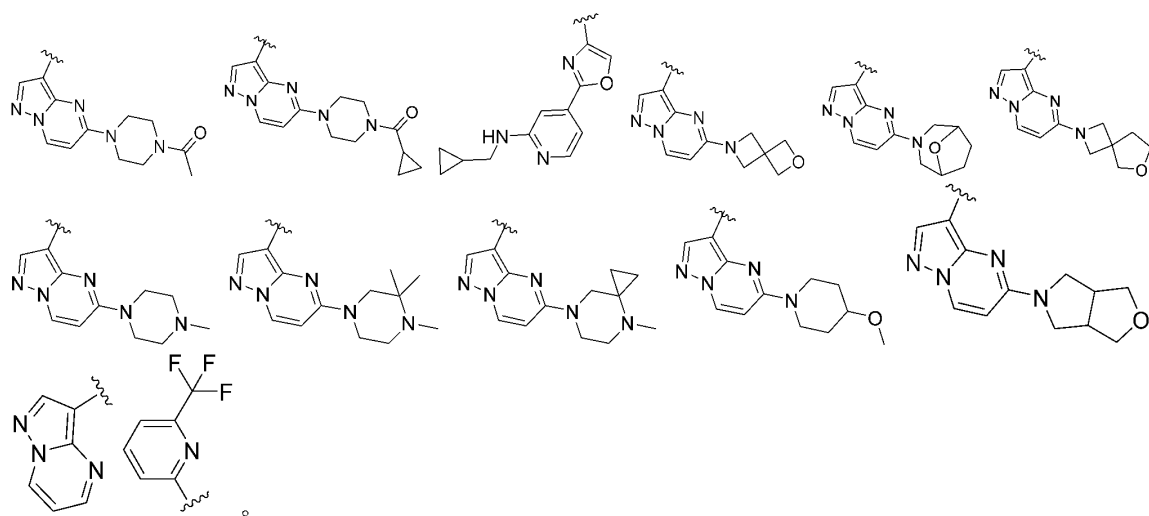
在一些优选的实施方案中，D 环选自

在本发明的一些优选的实施方案中：

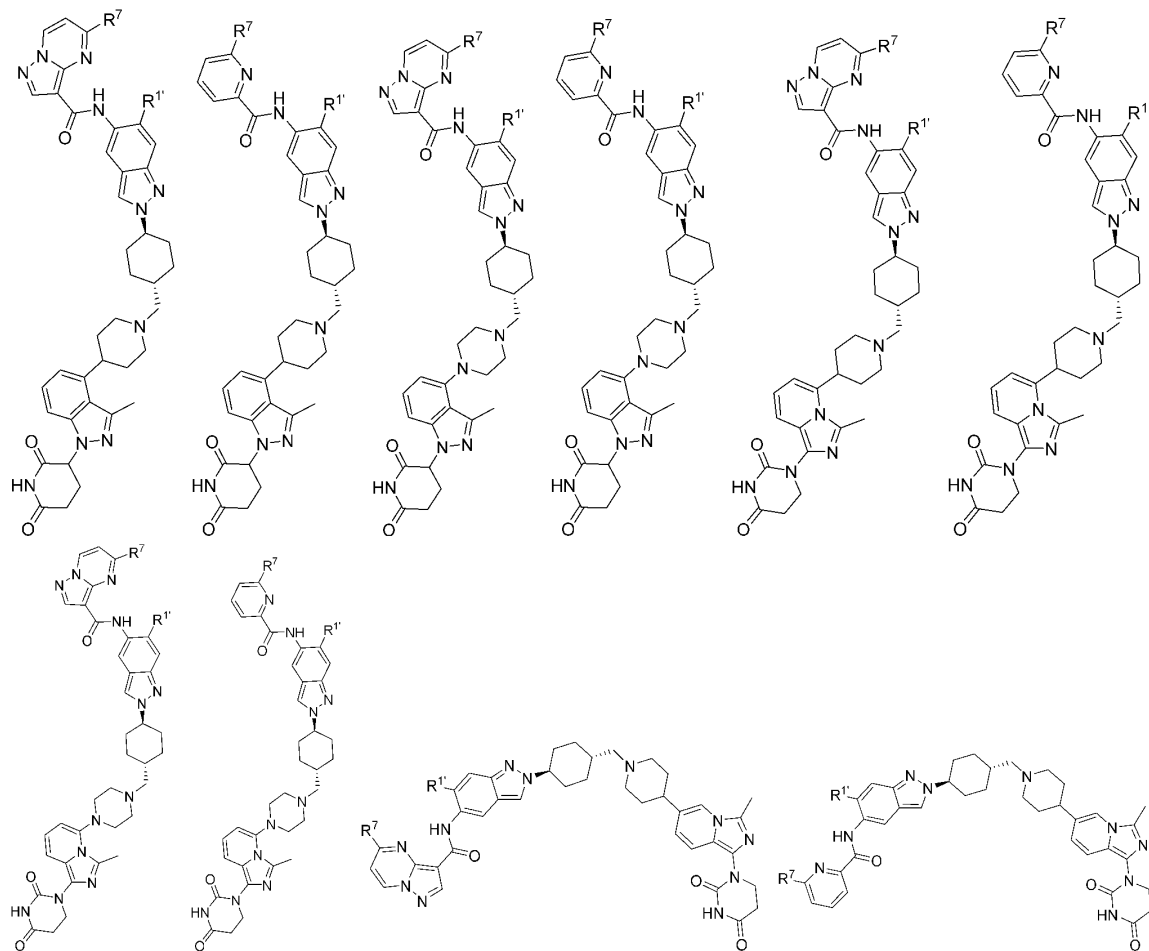


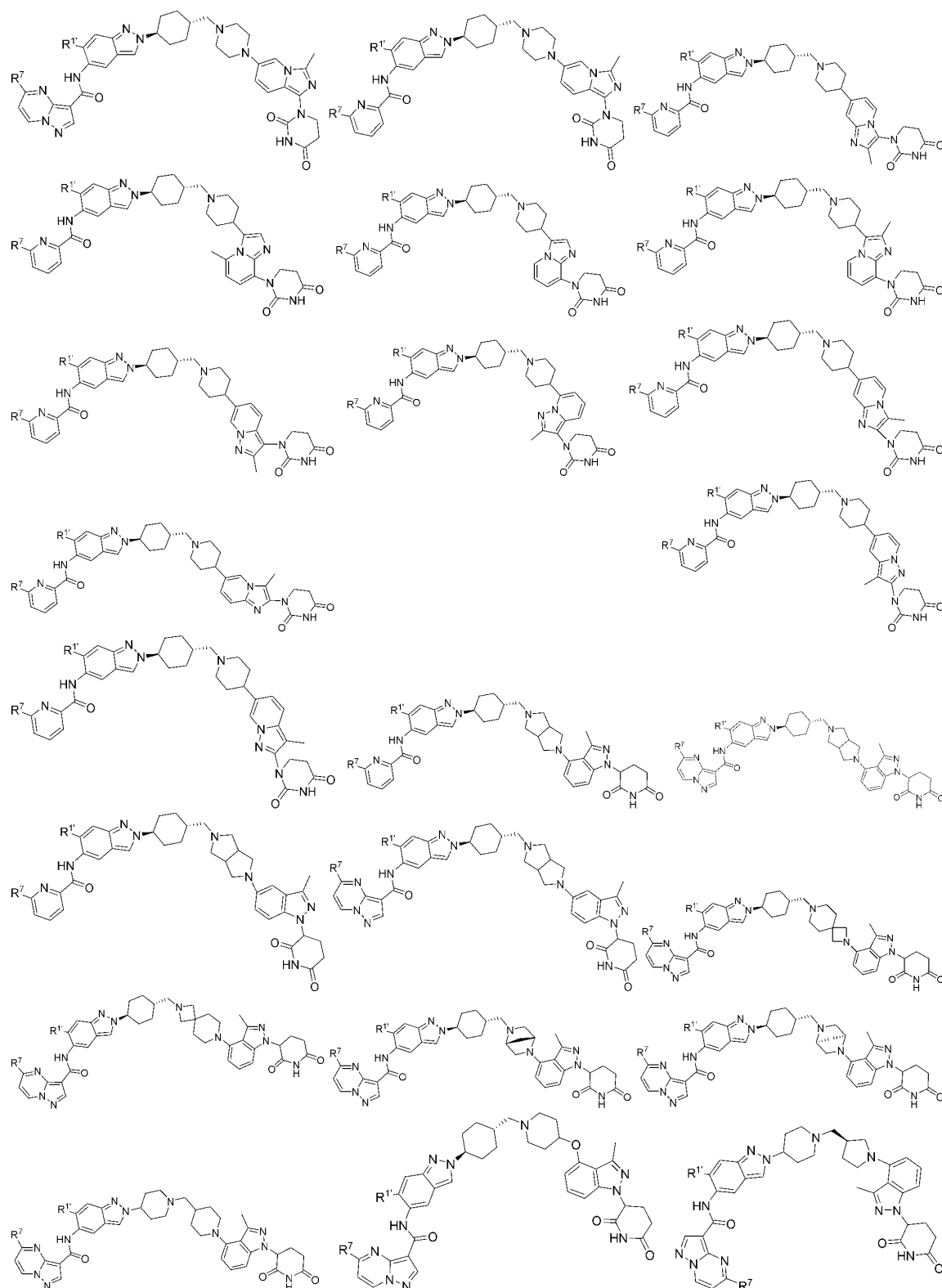
与 C 环相连；其中， R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元环烷基；优选地， R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基；

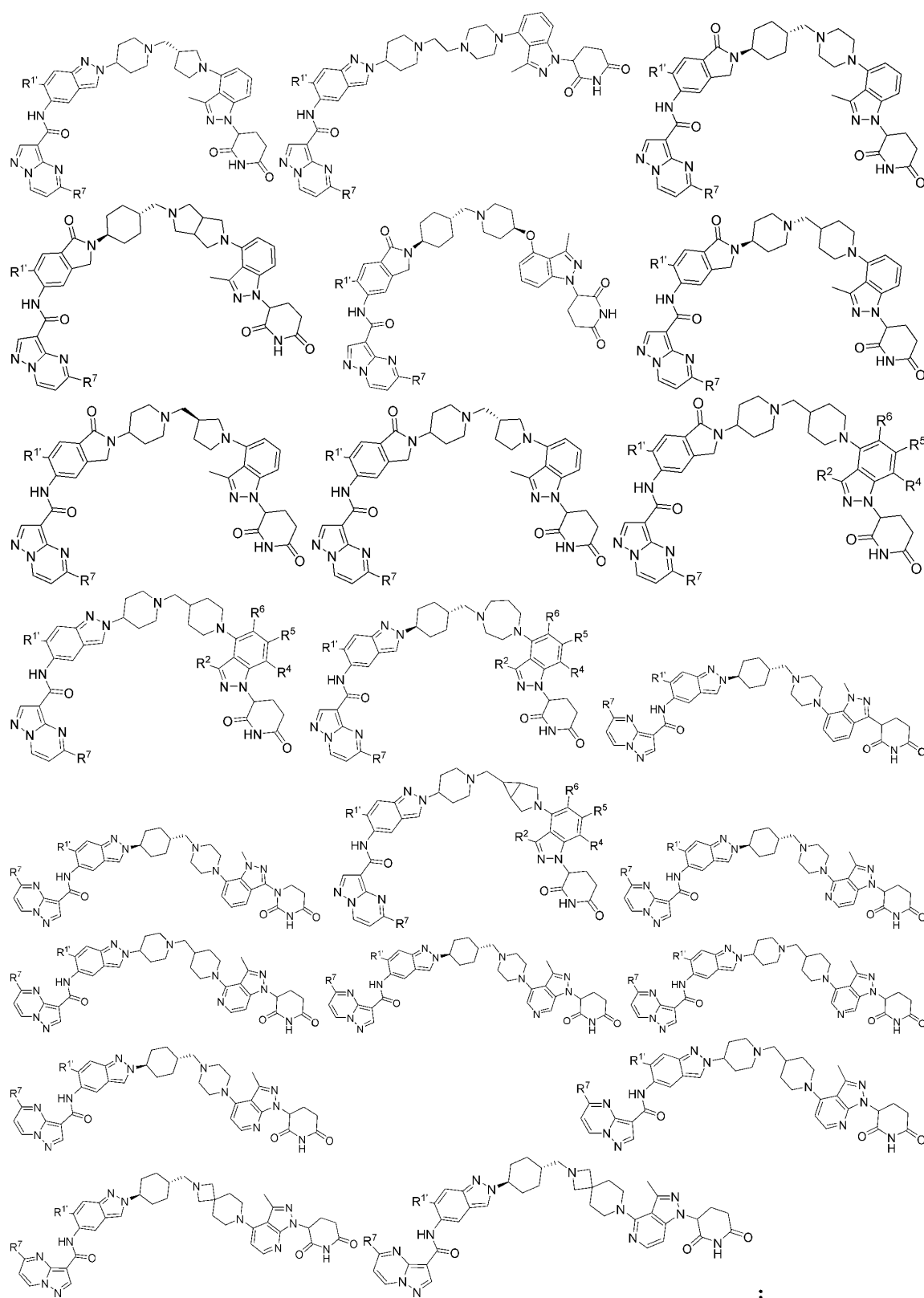




进一步地，式 Ib 所示的化合物如下所示：



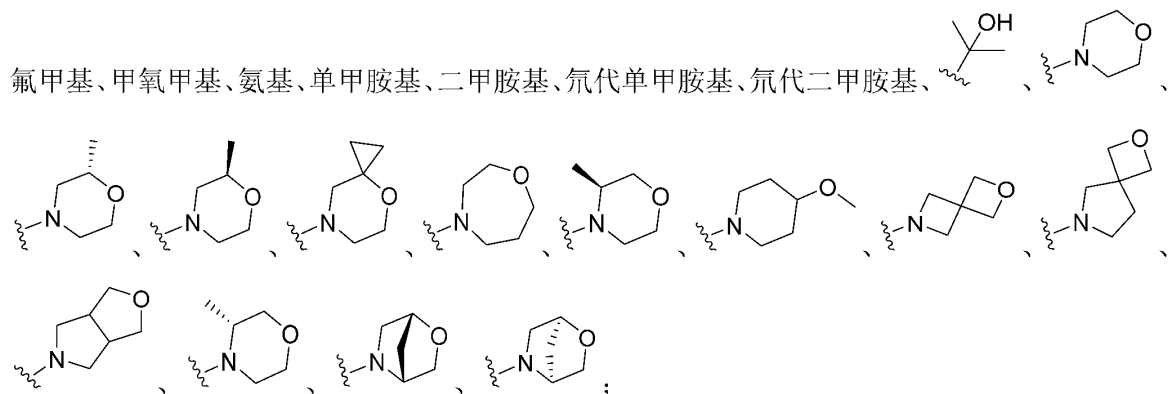


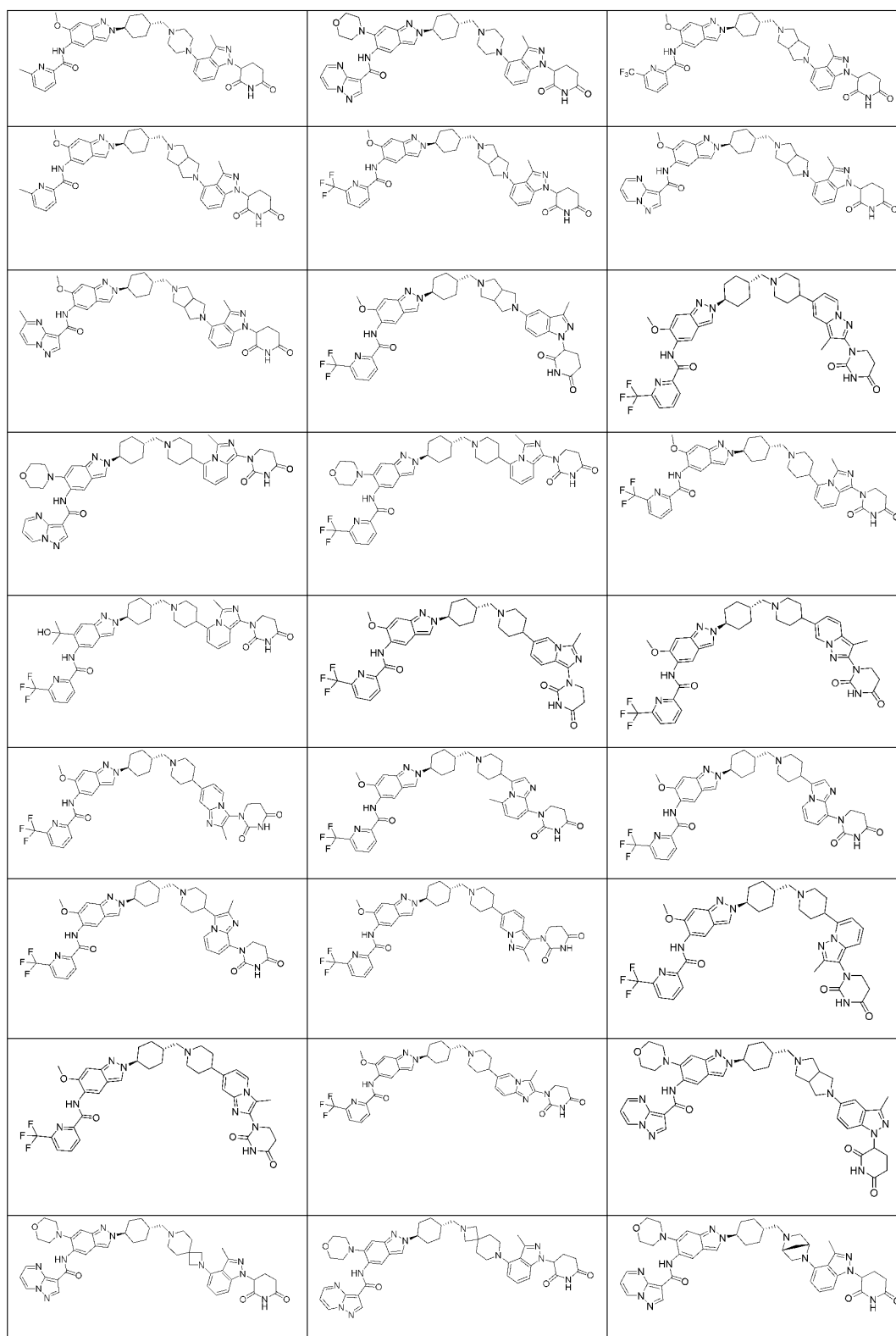


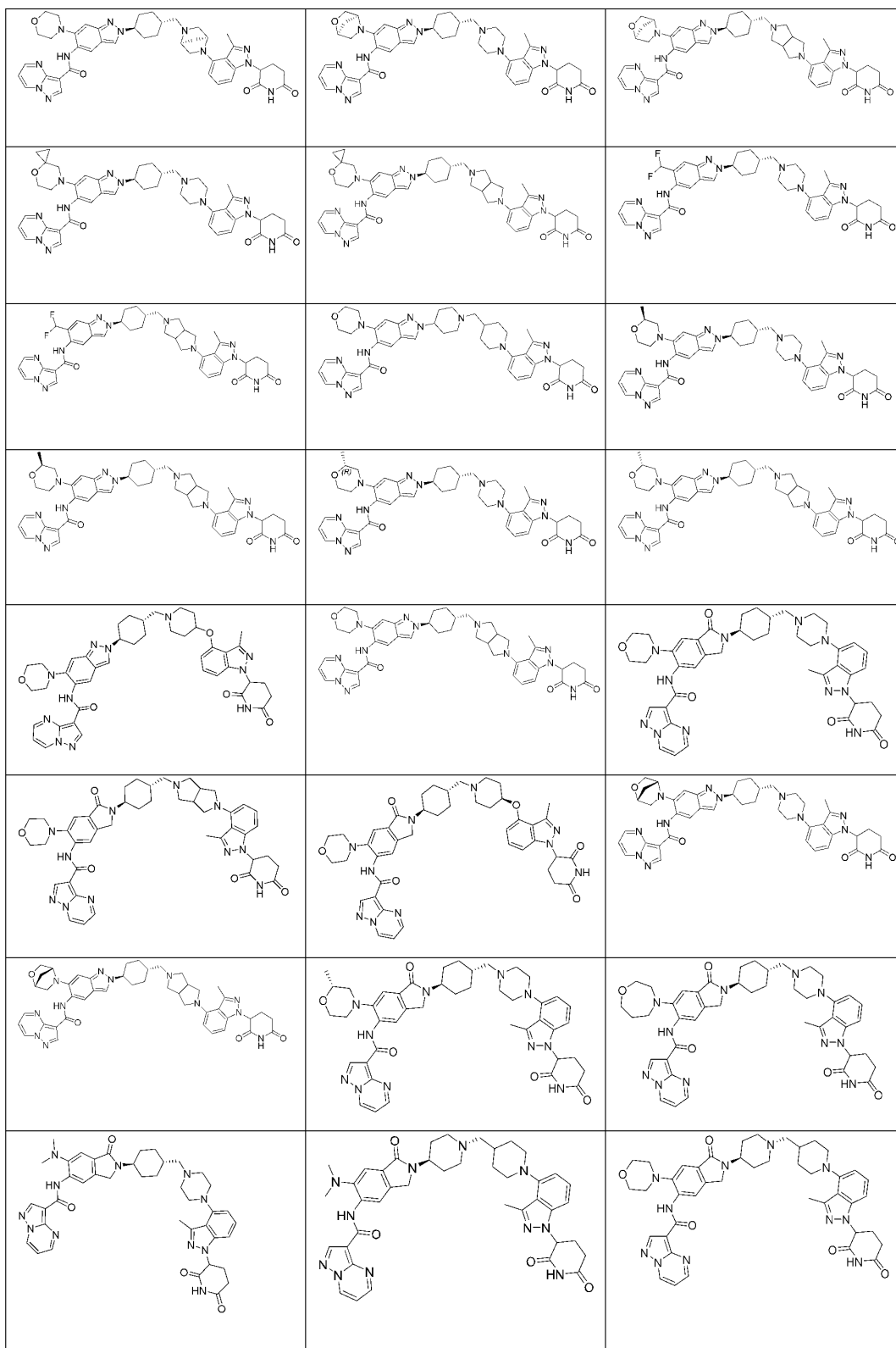
其中，

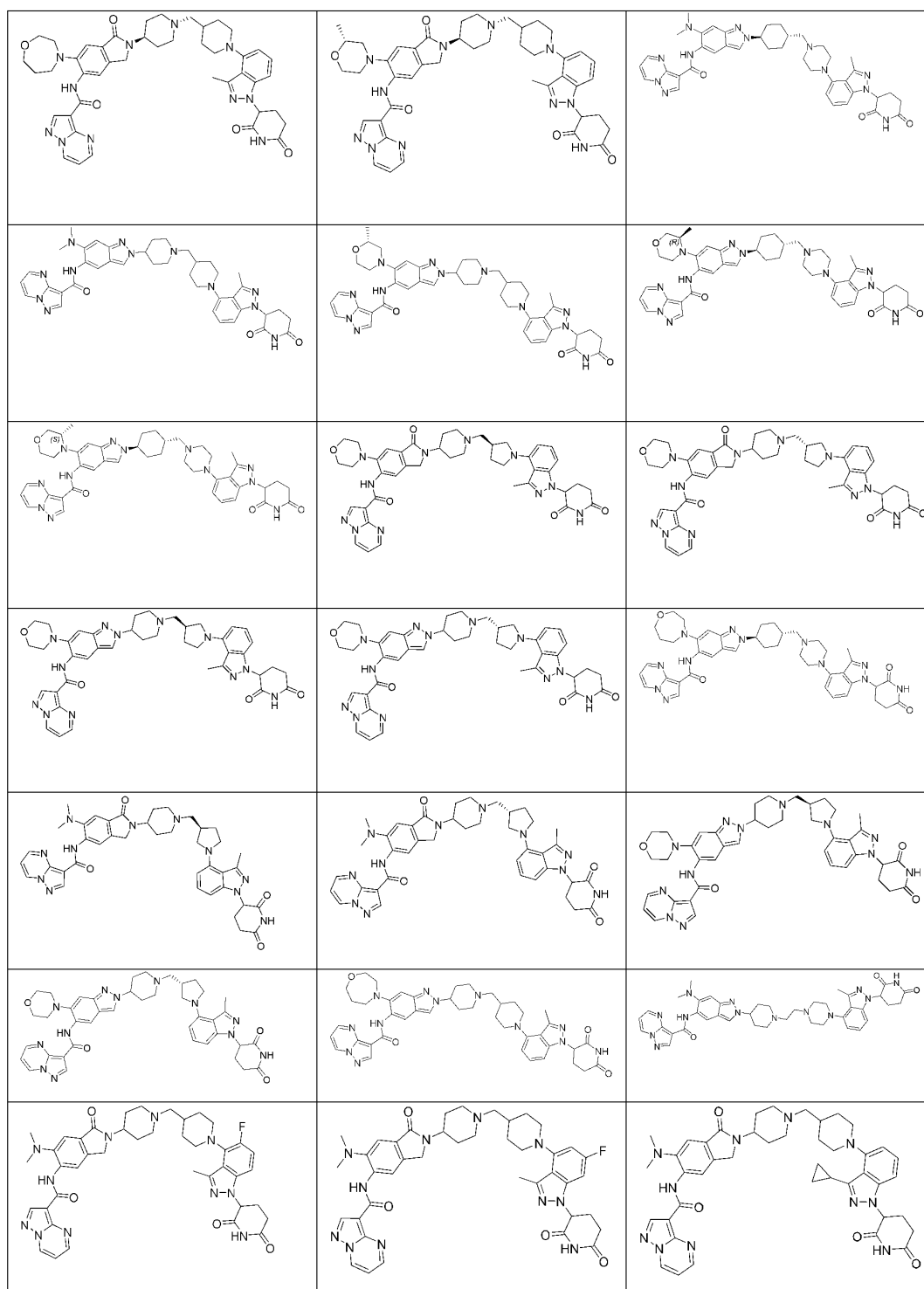
R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基；

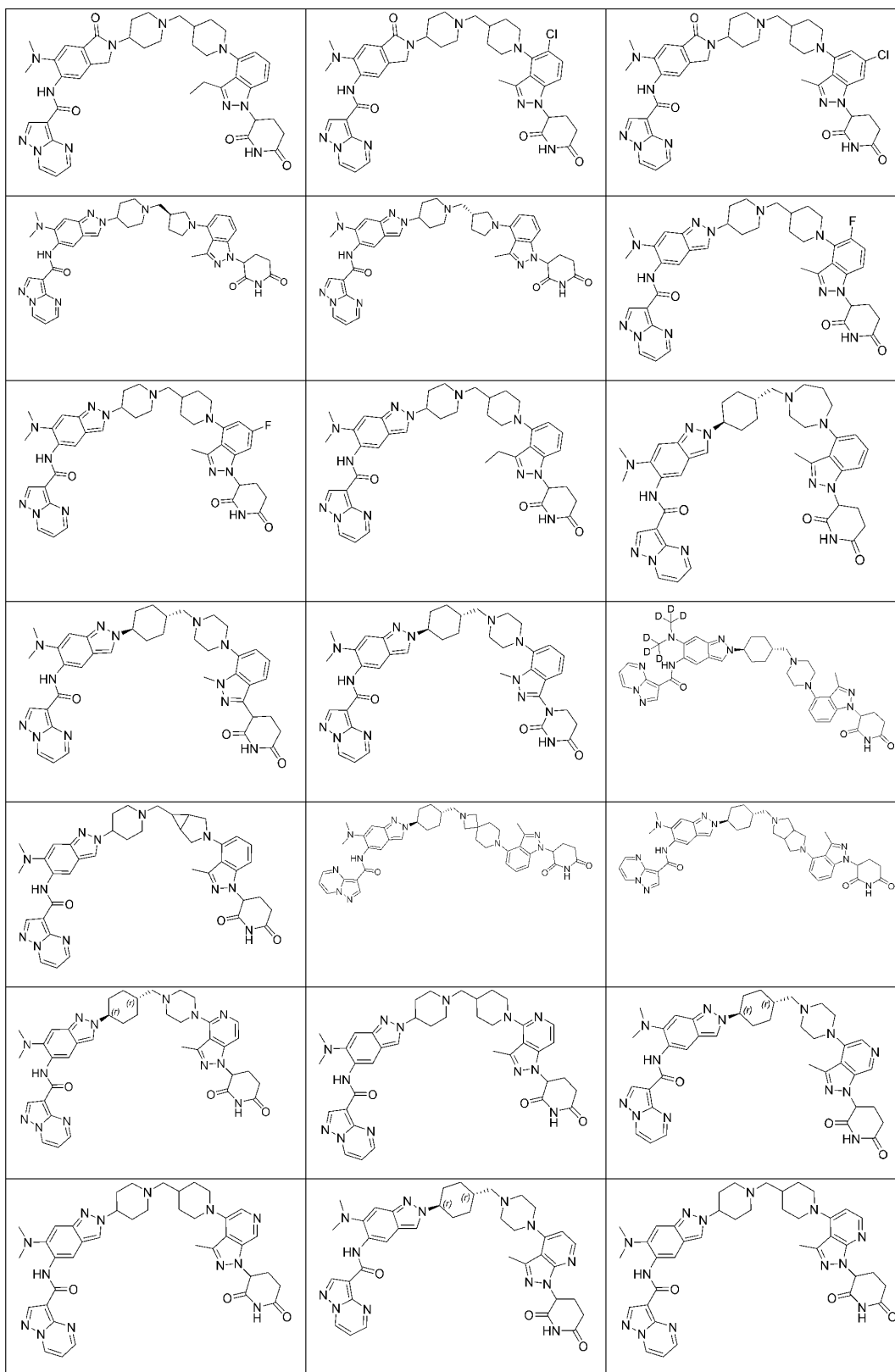
R^1 选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、单

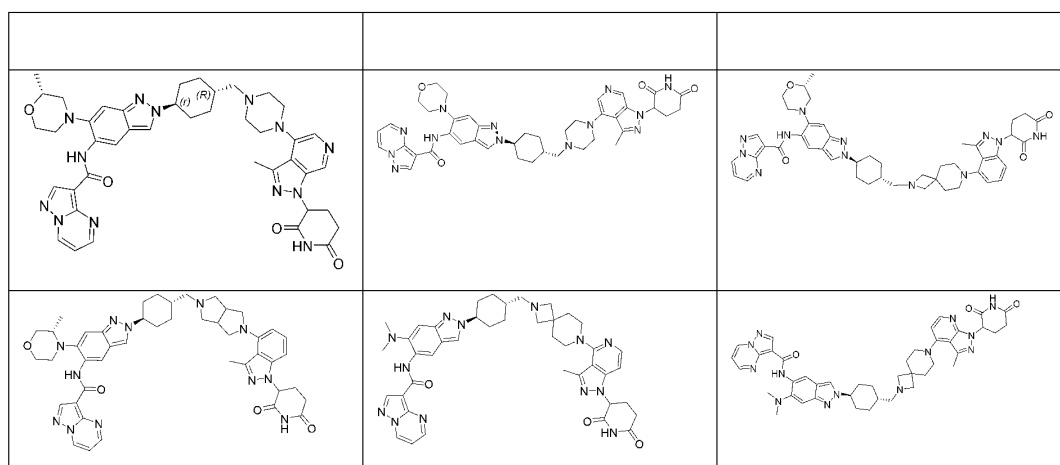












o.

本发明还提供了前述的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途；所述的药物可为用于治疗和预防白介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 信号转导通路、白细胞介素-6(IL-6)受体和肿瘤坏死因子 α (TNF α) 中的一种或多种相关或介导的疾病的药物，或者，所述的药物可为治疗和/或预防自身免疫性疾病和/或癌症或增生性疾病的药物。

进一步地，前述的用途中

所述的疾病包括癌症、神经退行性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎症性疾病、遗传性疾病、激素相关疾病、代谢紊乱性疾病、与器官移植有关的疾病、免疫缺陷疾病、骨破坏性疾病、增生性疾病、传染病、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、T 细胞活化导致的病变、心血管病；

癌症或增生性疾病可选自脑癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、食道癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、阴道癌、宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、头颈癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金或非霍奇金淋巴瘤、精原细胞瘤、黑色素瘤、白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、ABC DLBCL、慢性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞淋巴细胞性白血病、淋巴浆细胞性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、脾边缘区域淋巴瘤、浆细胞瘤或血管内大 B 细胞淋巴瘤；表皮过度增殖性疾病、牛皮癣、前列腺增生、IL-1 驱动的疾病、MyD88 驱动的疾病；

所述 MyD88 驱动的疾病可选自 ABC DLBCL、华氏巨球蛋白血症、霍奇金淋巴瘤、原发性

皮肤 T 细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病；

所述的神经退行性疾病可选自阿尔茨海默症、帕金森、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿氏病、脑缺血、创伤性神经退行性疾病、移植物抗宿主病；

所述的炎性疾病可选自眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、静脉炎性结膜炎、过敏性鼻炎、溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血、特发性血小板减少症、皮肤痤疮；或另一种自身免疫反应发生的炎性疾病，选自系统性狼疮红斑、类风湿性关节炎、多发性软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬·约翰逊综合征、特发性脂肪泻、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或其他自身免疫性炎症肠病、肠易激综合征、腹腔疾病、牙周炎、透明膜疾病、肾脏疾病、肾小球疾病、酒精性肝病、内分泌眼病、Grave 病，结节病、肺泡炎、慢性超敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、干燥综合征、葡萄膜炎角膜结膜炎、间质纤维化、银屑病关节炎、系统性幼年特发性关节炎、肾炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、鼻窦炎、慢性阻塞性肺病、肺部疾病、囊性纤维化、阑尾炎、特应性皮炎、过敏、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、附睾炎、筋膜炎、纤维炎、胃炎、肠胃炎、过敏性紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白 A 肾病、间质性肺疾病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、多发性肌炎、肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、斑秃、疱疹样皮炎、皮下皮炎、白癜风、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性天疱疮、寻常型天疱疮、叶天疱疮、大疱表皮松解症、急慢性痛风、慢性痛风性关节炎、牛皮癣、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎。

本发明中提供的化合物和衍生物可以根据 IUPAC(国际纯粹与应用化学联合会)或 CAS(化学文摘服务社, CoLumbus, OH)命名系统命名。

关于本发明的使用术语的定义：除非另有说明，本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语；对于本文没有具体定义的术语，应该根据公开内容和上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

“可进一步被取代”是指“取代”可以但不必须发生，该说明包括发生或不发生的情形。

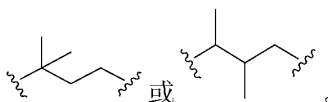
碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示,例如,前缀 C_{a-b} 烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此,例如,“ C_{1-4} 烷基”是指包含 1~4 个碳原子的烷基。

本发明中所述的“烷基”是指具有指定数目的成员原子的饱和烃链。例如, $C_1\sim_6$ 烷基是指具有 1 至 6 个成员原子,例如 1 至 4 个成员原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基基团可任选地被一个或多个如本文所定义的取代基取代。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基。烷基基团也可以是其他基团的一部分,所述其他基团为例如 $C_1\sim_6$ 烷氧基。

本发明中所述的“亚烷基”是指具有指定数目个碳原子的二价饱和脂族烃基。“ $C_a\sim_b$ 亚烷基”是指具有 a 至 b 个碳原子的亚烷基基团。亚烷基基团包括支链和直链烃基基团。例如,“ $C_1\sim_6$ 亚烷基”意在包括亚甲基、亚乙基、亚丙基、2-甲基亚丙基、二甲基亚乙基、亚戊基等等。因此,术语“亚丙基”可以通过下列结构例举:



同样地,术语“二甲基亚丁基”可以例如通过下列结构的任一种例举:



本发明中所述的“烯基”是指具有指定数目个碳原子且具有至少 1 个乙烯基不饱和位点($>C=C<$)的直链或支链烃基基团。例如, C_{a-b} 烯基是指具有 a 至 b 个碳原子的烯基基团并且意在包括例如乙烯基、丙烯基、异丙烯基、1,3-丁二烯基等。

本发明中所述的“炔基”是指含有至少一个三键的直链一价烃基或支链一价烃基。术语“炔基”还意在包括具有一个三键和一个双键的那些烃基基团。例如, C_{2-6} 炔基意在包括乙炔基、丙炔基等。

本发明中所述的“卤素”为氟、氯、溴或碘。

本发明中所述的“卤素烷基”、“卤素取代的烷基”指烷基中的氢原子可被一个或多个 卤素原子取代。例如 C_{1-4} 卤素烷基指氢原子被一个或多个卤素原子取代的包含 1~4 个碳原子的烷基。还例如三氟甲基、二氟甲基等。

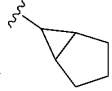
本发明中所述的“=O”、“=S”等取代基是指氧原子或硫原子取代两个氢原子以形成双键,或取代孤对电子以形成双键。

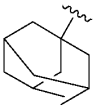
本发明中所述的“-OR”、“-NRR”等是指 R 基团与氧原子或氮原子以单键相连。

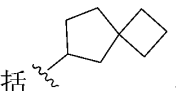
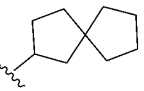
本发明中所述的“-C(O)R”、“-S(O)₂R”、“-P(O)RR”等中的氧原子是与碳原子或硫原子或磷原子以双键相连,R 与碳原子或硫原子以单键相连。本发明中所述的“-C(O)NRR”、

“-S(O)₂NRR”等中的氧原子是与碳原子或硫原子以双键相连，氮原子与碳原子或硫原子以单键相连，R 与氮原子以单键相连。本发明中所述的“-NRC(O)R”“-NRS(O)₂R”等中一个 R 是与氮原子以单键相连，另一个 R 是与碳原子或硫原子以单键相连，氮原子与碳原子或硫原子以单键相连，氧原子是与碳原子或硫原子以双键相连。

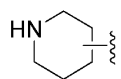
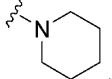
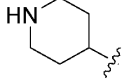
本发明中所述的“环烷基”是指具有多个碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连、螺环和金刚烷体系)的饱和或部分饱和的环状基团。对于具有不含环杂原子的芳族和非芳族环的多环体系，当连接点位于非芳族碳原子时，适用术语“环烷基”(例如 5,6,7,8-四氢化萘-5-基)。术语“环烷基”包括环烯基基团，诸如环己烯基。环烷基基团的实例包括例如，金刚烷基、环丙基、环丁基、环己基、环戊基、环辛基、环戊烯基和环己烯基。包括多双环烷基环体系的环烷基基团的实例是双环己基、双环戊基、双环辛基等。下面例举并命名两种此类

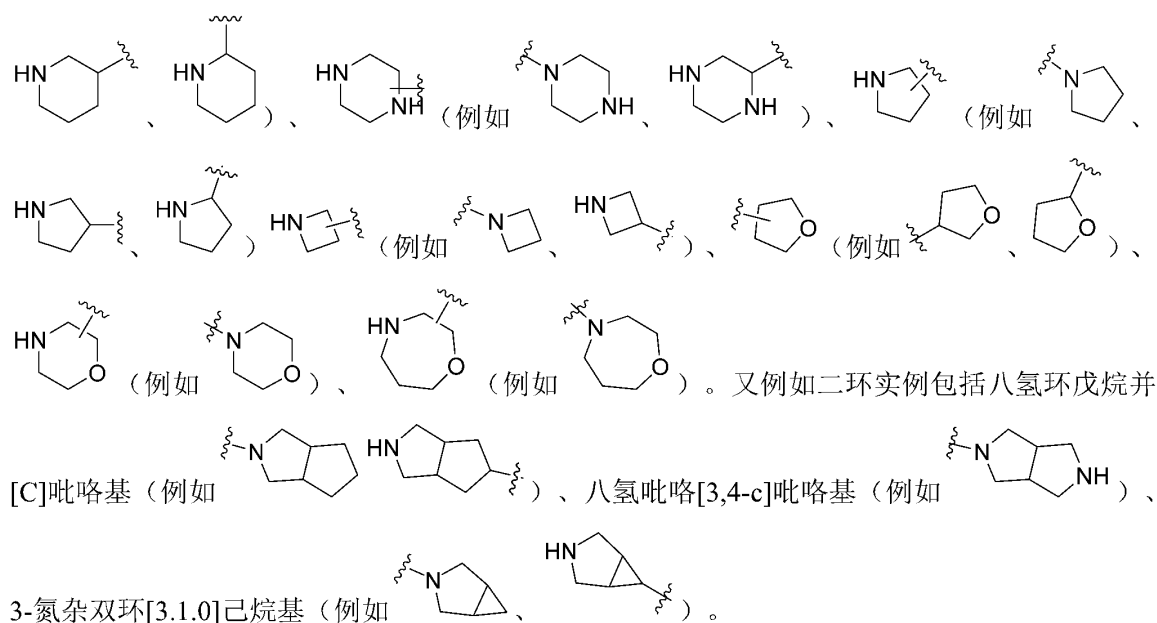
双环烷基多环结构： 双环己基和  双环己基。金刚烷基包括但不限于以下结构：

。本发明桥环（桥连的环烷基）的具体实例包括  等。本发明螺环的具体实例包

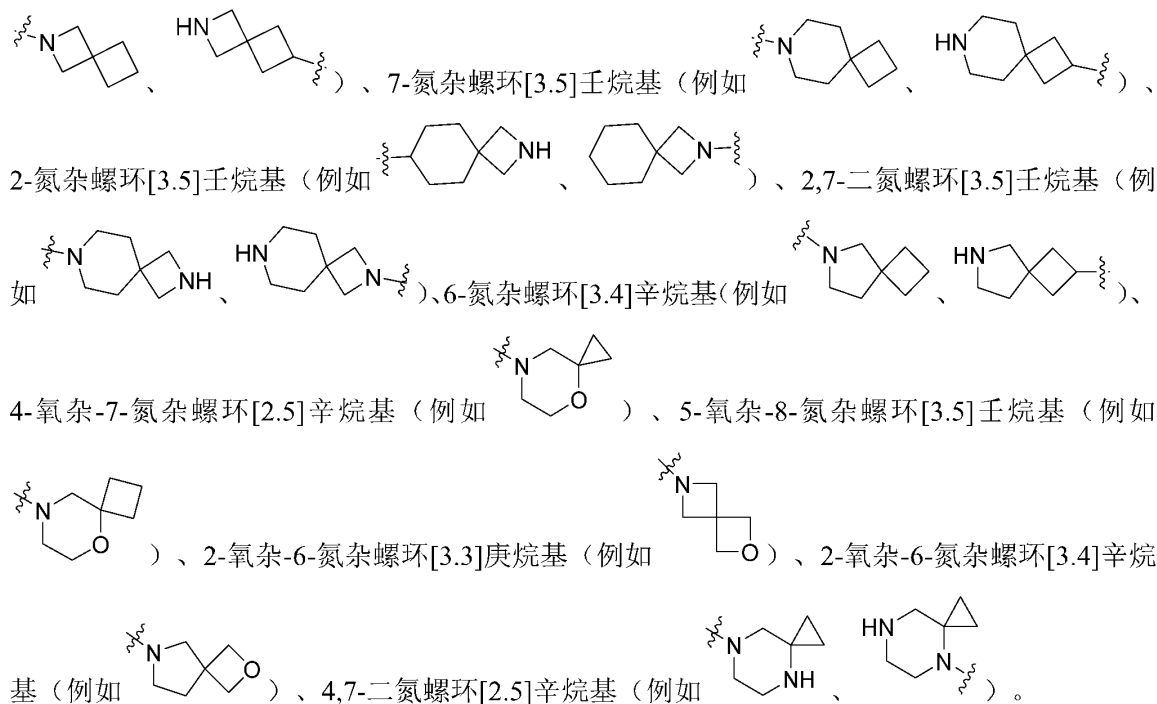
括 、 等。

本发明中所述的“杂环”、“杂环烷基”是指包含至少一个杂原子的饱和环或非芳香性的不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子等。通常表示多个环原子的一价饱和或部分不饱和单环或二环环系统、优选 3 至 9 个环原子的一价饱和或部分不饱和单环或二环环系统，其包含 1、2 或 3 个选自 N、O 和 S 的环杂原子，其余的环原子是碳。二环表示由共有两个环原子的两个环组成的，即将两个环分开的桥是单键或是一个或两个环原子的链。单环饱和杂环烷基的实例是氧杂环丁基、氮杂环丁基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷-3-基、四氢呋喃基、四氢-噻吩基、吡啶烷基、咪唑烷基、噻唑烷基、哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、1, 1-二氧化-硫代吗啉-4-基、氮杂环庚基、二氮杂环庚基、高哌嗪基或氧杂氮杂环庚基。二环饱和杂环烷基的实例是 8-氮杂-二环[3.2.1]辛基、奎宁环基、8-氧杂-3-氮杂-二环[3.2.1]辛基、9-氮杂-二环[3.3.1]壬基、部分不饱和杂环烷基的实例是二氢呋喃基、咪唑啉基、

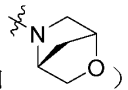
四氢-吡啶基或二氢吡喃基。另外一些实例包括但不限于： (例如 、、

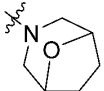


本发明所述的“杂螺环基”、“杂螺环”是指包含至少一个杂原子、并且其中 1 个碳原子为两个环所共用的基团，所述的杂螺环基含 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；包括饱和的或部分不饱和的非芳香杂螺环基；例如 4-10 元的杂螺环烷基，可为 2-氮杂螺环[3.3]庚烷基 (例如



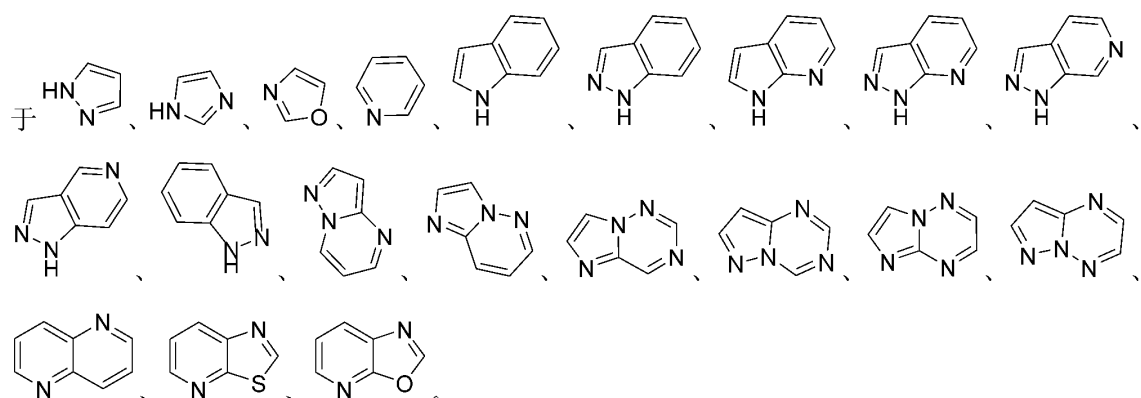
本发明所述的“杂桥环基”、“杂桥环”是指包含至少一个杂原子的并且有两个环共用两个非相邻碳原子或杂原子的基团，所述的杂桥环基含 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子。包括饱

和的或部分不饱和的非芳香杂桥环基；例如 2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基（例如 ）、

8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基（例如 ）。

本发明中所述的“芳环”、“芳基”是指具有多个碳原子的芳烃基团。芳基通常包含单环、二环或三环芳基。此外，本文所用的术语“芳基”是指可以是单个芳环或稠合在一起的多个芳环的芳族取代基。非限制性实例包括苯基、萘基或四氢萘基。

本发明中所述的“芳杂环”、“芳杂环基”是指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子等。通常包含多个环原子的、其中一个或多个环原子选自 O、N、S 的杂原子的芳族单环或双环烃。优选地有一到三个杂原子。杂环芳基例如代表：吡啶基、咪唑基、噻唑基、噻吩基、异噻吩基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并吡喃基、苯并噻吡喃基、呋喃基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、异噻吩基、三唑基、四唑基、吡唑基、咪唑基、噻吩基、噻二唑基、苯并咪唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基。另外一些实例包括但不限于



“立体异构体”包括对映异构体和非对映异构体；

术语“药学上可接受的”是指某载体、运载物、稀释剂、辅料，和/或所形成的盐通常在化学上或物理上与构成某药物剂型的其它成分相兼容，并在生理上与受体相兼容。

术语“盐”和“可药用的盐”是指上述化合物或其立体异构体，与无机和/或有机酸和碱形成的酸式和/或碱式盐，也包括两性离子盐(内盐)，还包括季铵盐，例如烷基铵盐。这些盐可以是在化合物的最后分离和纯化中直接得到。也可以是通过将上述化合物，或其立体异构体，与一定数量的酸或碱适当(例如等当量)进行混合而得到。这些盐可能在溶液中形成沉淀而以过滤方法收集，或在溶剂蒸发后回收而得到，或在水介质中反应后冷冻干燥制得。本发明中所述盐可以是化合物的盐酸盐、硫酸盐、枸橼酸盐、苯磺酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、磷酸盐、乙酸盐、

丙酸盐、丁二酸盐、草酸盐、苹果酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、酒石酸盐或三氟乙酸盐。

在某些实施方式中，本发明的一种或多种化合物可以彼此联合使用。也可选择将本发明的化合物与任何其它的活性试剂结合使用，用于制备调控细胞功能或治疗疾病的药物或药物组合物。如果使用的是一组化合物，则可将这些化合物同时、分别或有序地对受试对象进行给药。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

本发明的有益效果是：

本发明公开了式 I 所示化合物，该类化合物能够有效降解 IRAK4 或者以其他方式抑制 IRAK4 的活性。在 IRAK4 介导的疾病包括免疫性疾病(如银屑病、化脓性汗腺炎、特异性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等，酒精肝、自身免疫性肝病、痤疮等)、肿瘤（如多发性骨髓瘤、淋巴细胞性白血病和淋巴瘤等）、阿尔茨海默病和纤维化疾病等疾病中具有非常好的应用前景。

与阳性化合物（Kymera Therapeutics, Inc.的专利,专利号 WO2020113233）相比较，本发明的化合物在以下方面都具有优势，包括：对 R848 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果，对 LPS+IL-1 β 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果，在 THP1 细胞中降解 IRAK4 蛋白的效果，在肝微粒体的稳定性，对 IMQ 诱导的银屑病皮肤增厚及耳厚的治疗效果，以及口服生物利用度。所以本发明公开的化合物为临床上筛选和/或制备与 IRAK4 活性相关的疾病的药物提供了一种新的选择。

附图说明

图 1 为本发明化合物对 IMQ 诱导的银屑病皮肤增厚的治疗作用；

图 2 为本发明化合物对 IMQ 诱导的银屑病耳厚的显著治疗作用。

具体实施方式

以下通过实施例的方式进一步说明本发明，但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法，按照常规方法和条件，或按照商品说明书选择。

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

实施例若无特殊说明，反应的温度为室温，室温是指 20~25℃。所有温度以℃(摄氏度)表示。

过夜为 14±1h。

高效液相色谱(HPLC)测定条件：Waters 高压液相色谱仪(e2695/e2487)。分析型高效液相色谱条件：C18 柱 (3.5μm, 4.6x 75mm)，紫外检测波段为 220 和 254nm，洗脱条件 5-95% 乙腈(含 0.1% V/V TFA 或 10 mmol NH₄CO₃)梯度洗 10 分钟。

反相纯化使用 Gilson GX-281 反相制备色谱仪或者 Biotage IsoLera One 快速纯化系统。

NMR 的测定是用 Bruker AvanceIII 400 或 600 核磁仪，NMR 位移(δ)以 10⁻⁶ (ppm)的单位给出。溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆)，氘代氯仿(CDCl₃) 和氘代甲醇(CD₃OD)等，内标为四甲基硅烷(TMS)。

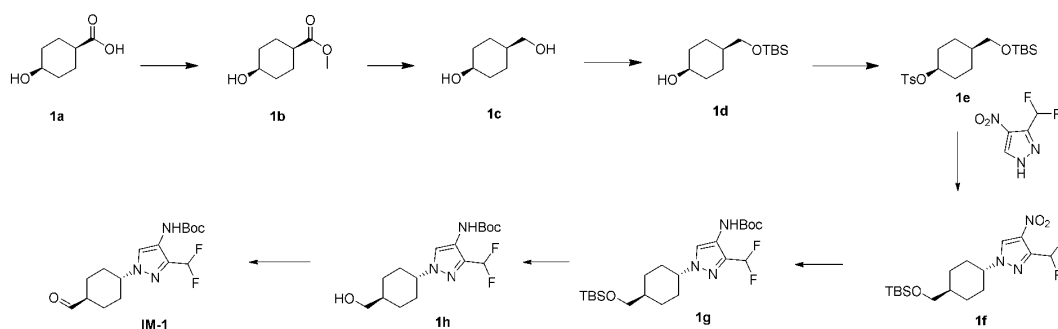
本发明的已知的起始原料、试剂和溶剂等可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于成都金山化学试剂有限公司、上海毕得医药科技有限公司和上海泰坦科技股份有限公司等。

本发明的已知的起始原料、试剂和溶剂等可以采用或按照本领域已知的方法来合成，或可购买于成都金山化学试剂有限公司、上海毕得医药科技有限公司和上海泰坦科技股份有限公司等。

在上述讨论和下述实施例中，下列缩写具有如下含义。如果某一缩写没有定义，则它具有通常被接受的含义。MPLC 为中压制备色谱；TLC 为薄层色谱；MeOH 为甲醇；EtOH 为乙醇；DMAP 是指 4-二甲氨基吡啶；DMF 为 N,N-二甲基甲酰胺；DMA 为 N,N-二甲基乙酰胺；EA 为乙酸乙酯；THF 为四氢呋喃；DMSO 为二甲基亚砜；DCM 为二氯甲烷；DCE 为二氯乙烷；MTBE 为甲基叔丁基醚；Boc₂O 为二碳酸二叔丁酯；Boc 为叔丁基氧羰基；SEMCl 为 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基氯；SEM 为 2-(三甲硅烷基)乙氧甲基；CbzCl 为苄氧甲酰氯；Cbz 为苄氧甲酰基；FmocCl 为氯甲酸-9-苄基甲酯；Fmoc 为 9-苄基甲氧基甲酰基；MsCl 为甲磺酰氯；Ms 为甲磺酰基；TBSCl 为叔丁基二甲基氯硅烷；TBS 为叔丁基二甲基氯硅基；TBDPSCl 为叔丁基二苯基氯硅烷；TBDPS 为叔丁基二苯基硅基；TBAF 为四丁基氟化铵；NBS 为 N-溴代丁二酰亚胺；TFA 为三氟乙酸；DBU 为 1,8-二氮杂二环十一碳-7-烯；DIPEA 为 N,N-二异丙基乙胺；TEA 为三乙胺；HATU 为 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；HBTU 为 2-(苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯；NMM 为氮甲基吗啉。

实施例

中间体 IM-1 的合成



步骤一：中间体 1b 的合成

化合物 1a (850 g, 3.47 mmol) 加入至甲醇中，加入 1/200 的浓硫酸，65°C 回流反应 12h。反应完全后，加入碳酸钠饱和溶液，调 pH 至 7，过滤浓缩，加入 EA 2000 mL，饱和盐水萃取三次 400 mL x 3 无水硫酸钠干燥，浓缩，得到化合物 1b (900 g)，直接投入一步。

步骤二：中间体 1c 的合成

化合物 1b (900 g) 加入 THF (6000 mL) 中，在 -20°C 下，少量多次加入氢化锂铝 150 g。反应完全后，依次加入和氢化锂铝等量水，等量 15% 氢氧化钠水溶液，3 倍量水溶液淬灭，过滤，浓缩，即可得到化合物 1c (410 g)。

步骤三：中间体 1d 的合成

冰水浴下，化合物 1c (400 g) 加入 DCM (6000 mL)，化合物 4 (251 g)，滴加 TBSCl 521 g 的 DCM 溶液，常温反应 12h，反应完全后，浓缩，加入水 (2000 mL) 洗 3 次，DCM 洗 2 次水相，饱和盐水 1000 mL 萃取有机相 1 次，无水硫酸钠干燥，浓缩即可得到化合物 1d (737 g)。

步骤四：中间体 1e 的合成

化合物 1d (720 g, 2.95 mol) 溶于 DCM (10 L)，快速滴加 TsCl 940 克的二氯甲烷溶液 (2eq)，慢慢滴加 DMAP 的 DCM 溶液，30°C 反应 12 h。反应完全后，加水 2 L，DCM 2L 萃取 2 次，10% 柠檬酸萃取有机相 1 次，饱和 NaHCO₃ 洗 1 次，饱和盐水洗一次，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩，硅胶柱层析得到化合物 6 (760 g)。

步骤五：中间体 1f 的合成

3-(二氟甲基)-4-硝基-1H-吡唑 (73.64g) 加入 DMF (1L)，碳酸铯 (1.4eq)，反应 10min，加入化合物 1e (180g)，60°C 反应 12h，加入水 2500mL，石油醚 500mL 萃取 3 次，500 mL 水洗 2 次，饱和盐水 500 mL 洗石油醚一次，无水硫酸钠干燥，浓缩过层析柱，即可得到化合物 1f (52.6g)。

步骤六：中间体 1g 的合成

化合物 8 (52.6 g)，加入甲醇 500 mL，三乙胺 1eq，(Boc)₂O (3eq)，常温搅拌 10 min，加入钨碳 0.05

eq, 氢气置换 3 次, 常温反应过夜。反应完全后, 过滤浓缩即得化合物 9 (62 g)。

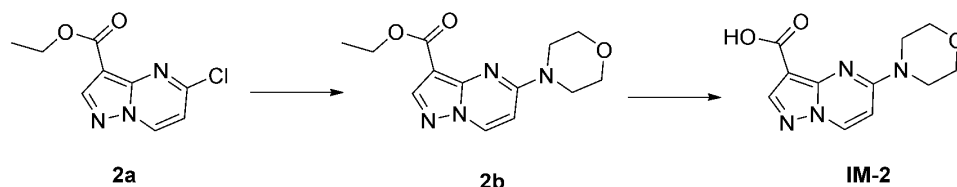
步骤七: 中间体 1h 的合成

化合物 1g (62 g) 加入 THF 300 mL, 冰水浴下, 滴加 HF.py (2eq), 自然回温, 搅拌 12h。反应完全后, 加水和 EA 萃取 3 次, 饱和碳酸氢钠洗有机相 1 次, 饱和盐水洗有机相一次, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过层析柱得化合物(39.6 g)。ESI-LCMS: m/z 346 [M+1], 1.45min。

步骤八: 中间体 IM-1 的合成

化合物 1h (39.6 g) 加入 DCM 250 mL, 冰水浴下, 少量多次加入 DMP (1.3eq), 搅拌 3h。反应完全后, 饱和碳酸氢钠调 pH 到 7, 过滤, 分液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过层析柱得化合物 1(31 g)。ESI-LCMS: m/z 344 [M+1], 1.55 min。

中间体 IM-2 的合成



步骤一: 中间体 2b 的合成

将 5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (2.25 g, 10 mmol) 溶解于 10 毫升乙腈, 然后加入吗啉 (1.31 g, 15 mmol) 和 DIPEA (2.58 g, 20 mmol), 然后加热回流 2 小时。反应完全后, 加入 10 毫升水并析出固体, 冷却后过滤, 并用水冲洗滤饼, 收集固体, 烘干得到 5-吗啉基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 2.55 克。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 277。

步骤二: 中间体 IM-2 的合成

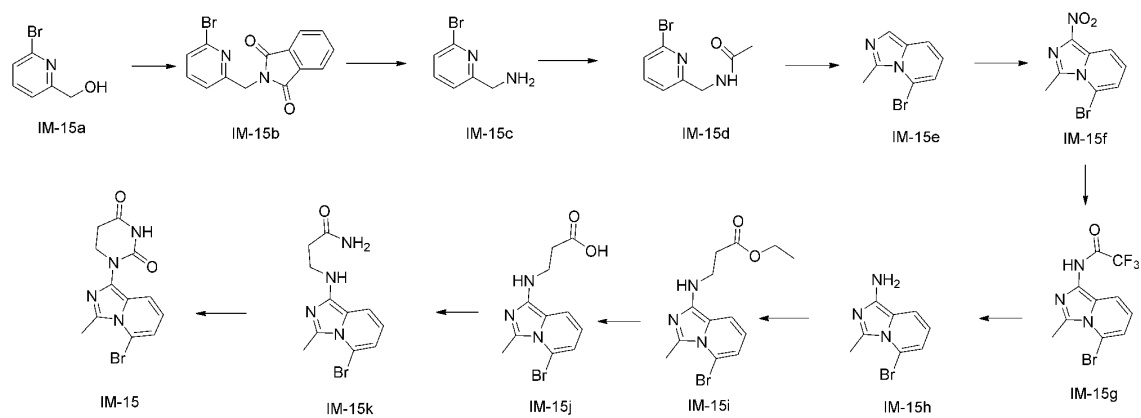
将 5-吗啉基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸乙酯 (2.55 g, 9.2 mmol) 溶解于 20 毫升甲醇, 然后加入氢氧化钠 (800 毫克) 的水 (10 毫升) 溶液, 室温搅拌 16 小时。反应完全后, 加入 1 M 的稀盐酸将 pH 值调至 5-6 左右并有固体析出。减压除去有机溶剂, 然后过滤, 并用水冲洗固体。收集固体并且烘干得到 5-吗啉基吡唑并[1,5-a]嘧啶-3-羧酸 2.01 克。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 249。

中间体 IM-3 到 IM-13 的合成: 中间体 IM-3 到 IM-13 的制备方法类似于中间体 IM-2 的制备, 如表 1 所示。

表 1 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-3		IM-9	
IM-4		IM-10	
IM-5		IM-11	
IM-6		IM-12	
IM-7		IM-13	
IM-8		IM-14	

中间体 IM-15 的合成



步聚一：中间体 IM-15b 的合成

将 IM-15a (15 g), 三苯基磷 (31 g), 邻苯二甲酰亚胺(12.9 g)溶于 200 mL THF 中, 在 0°C 下, 缓慢加入偶氮二甲酸二异丙酯(23.5 mL)。加毕, 室温反应过夜, 浓缩, 经柱层析, 得黄色固体 (20 g)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 316.9。

步骤二：中间体 IM-15c 的合成

将 IM-15b(20 g)溶于 200 mL 乙醇中, 加入 10 mL 水合肼, 加热, 回流 5 h。冷却至室温, 过滤, 将滤液进行浓缩, EA 萃取, 有机层相继用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品, 未经分离纯化, 直接投入下一步使用。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 186.9。

步骤三：中间体 IM-15d 的合成

将 IM-15c(10g)溶于 100 mL 二氯甲烷中, 加入 11 mL 三乙胺, 冷却, 在 0°C 下, 滴加 6 mL 醋酸酐。加毕, 室温反应 2 h。加入 20 mL 水, 二氯甲烷萃取, 收集有机层, 相继用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品 8 g, 未经分离纯化, 直接投入一步使用。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 228.9。

步骤四：中间体 IM-15e 的合成

将 IM-15d(8 g)溶于 60 mL 三氯氧磷中, 回流, 过夜。将反应液浓缩, 残余物加入冰块, 用饱和碳酸钠溶液中和, 乙酸乙酯萃取, 有机层相继用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。经柱层析, 得产品 5g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 210.9。

步骤五：中间体 IM-15f 的合成

将 IM-15e(5 g)溶于 50 mL 浓硫酸中, 在冰浴下, 滴加 1.8 mL 浓硝酸, 反应过夜。向反应液中缓慢加入冰块, 析出黄色固体。抽滤, 黄色固体用水洗涤, 抽滤, 收集滤饼。真空减压干燥, 得目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 255.9。

步骤六：中间体 IM-15g 的合成

将 IM-15f(2 g)溶于 20 mL 三氟醋酸中, 相继加入 2.7 mL 三氟醋酸酐, 锌粉(2.55 g), 室温反应。反应完毕, 将反应液进行浓缩, 残余物用 EA 萃取, 有机层相继用水洗, 饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。经柱层析, 得目标产物 1.8 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 321.9。

步骤七：中间体 IM-15h 的合成

将 IM-15g(1.5 g)溶于 20 mL 甲醇中, 加入 1.3 g 碳酸钾, 加热回流, 待反应完毕后。抽滤, 浓缩滤液, 得目标产物, 未经纯化, 用于投入下步使用。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 225.9。

步骤八：中间体 IM-15i 的合成

将 IM-15h(1 g)溶于溶于 10 mL 乙醇中, 相继加入 2 mL 三氟甲烷磺酸, 4.8 mL 丙烯酸乙酯。加

热回流。待反应完毕，浓缩，EA 萃取，有机层相继用饱和碳酸钠水溶液进行洗涤，饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 900 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 327.2。

步骤九：中间体 15j 的合成

将 IM-15i(900 mg)溶于 6 mL MeOH/THF/H₂O(V/V/V = 4/1/1)中，加入 165 mg 氢氧化钠，室温反应。反应完毕，浓缩，蒸除有机溶剂，水相调节 PH 至 4，渐出白色固体，抽滤，收集滤饼，干燥得 800 mg 白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 298.0。

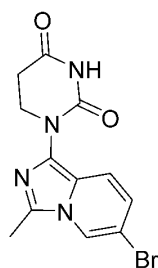
步骤十：中间体 IM-15k 的合成

将 IM-15j (800 mg)分散在 10 mL 二氧六环中，相继加入 255 mg 碳酸氢胺，0.33 mL 吡啶，703 mg Boc 酸酐。加毕，加热至 60 °C，反应 3 小时。浓缩，加入水，渐出白色固体，抽滤，干燥得 750 mg 目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 297.0。

步骤十一：中间体 IM-15 的合成

将 IM-15k(500 mg)，1.36 g 碳基二咪唑，1.64 g 碳酸铯分散在 5 mL 乙腈中，回流，反应完毕，浓缩。二氯甲烷萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 360 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 323.1。

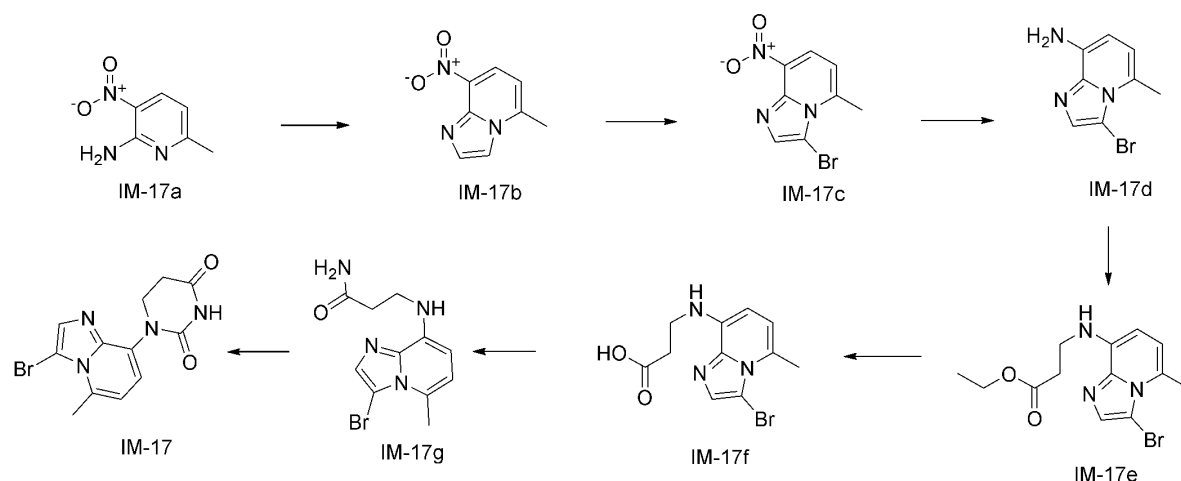
中间体 IM-16 的合成



IM-16

中间体 IM-16 的制备方法类似于中间体 IM-15 的制备方法。

中间体 IM-17 的合成



步聚一：中间体 IM-17b 的合成

将 IM-17a(5 g)溶于 30 mL DME 中，加入 3.1 g 二氯乙醛。加热，反应 6 小时。抽滤，收集固体，得 5.2 g 黄色固体。LCMS (ESI-MS): 178 [M+H]⁺

步聚二：中间体 IM-17c 的合成

将 IM-17b 溶于 50 mL DMF 中，分批加入 NBS 4.98 g，在室温下，反应 2 小时，抽滤，得黄色固体 4.8 g 黄色固体。LCMS (ESI-MS): 256 [M+H]⁺。

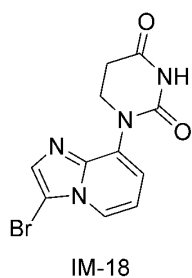
步骤三：中间体 IM-17d 的合成

将 IM-17c(4.8 g)溶于 MeOH/H₂O(V/V = 3/1)，加入 10 g 氯化铵，10.5 g 铁粉，氮保，在 80 °C 下反应 2 小时。抽滤，将滤液进行浓缩，残余物用 EA 萃取，合并有机层，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用二氯甲烷打浆，得白色固体。LCMS (ESI-MS): 226 [M+H]⁺; ¹HNMR(400 MHz, CD₃OD) δ 7.44 (s, 1H), 6.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.94 (s, 3H).

步骤四到七：中间体 IM-17 的合成

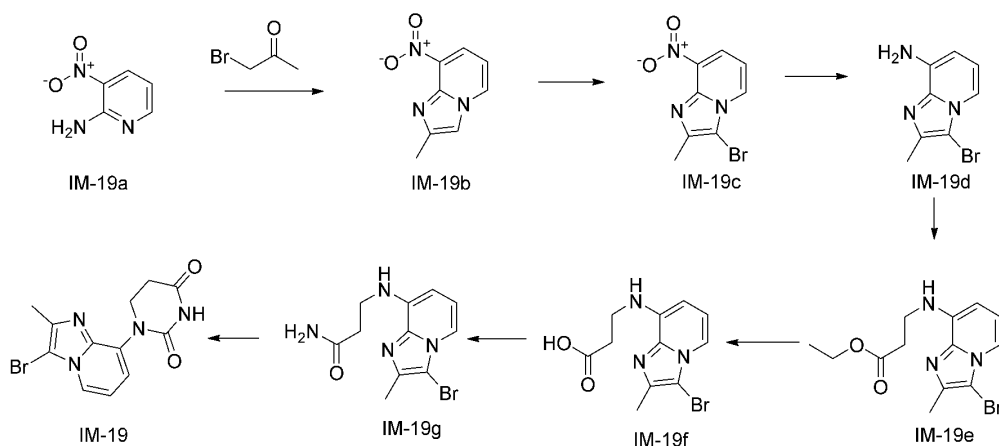
步骤四到七，用类似于制备 IM-15 的步骤八到十一。LCMS (ESI-MS): 323.0 [M+H]⁺。

中间体 IM-18 的合成



中间体 IM-18 的制备方法类似于中间体 IM-17 的制备方法。

中间体 IM-19 的合成



步骤一：中间体 IM-19b 的合成

将 IM-17a(5 g)溶于 30 mL DME 中，加入 5.9 g 1-溴丙-2-酮。加热，反应 6 小时。抽滤，收集固体，得 5.2 g 黄色固体。

步骤二：中间体 IM-19c 的合成

将 IM-19b(4 g)溶于 40 mL DMF 中，分批加入 NBS 4.8 g，在室温下，反应 2 小时，向反应液中加入 500 mL 水，抽滤，得黄色固体 5 g 黄色固体。

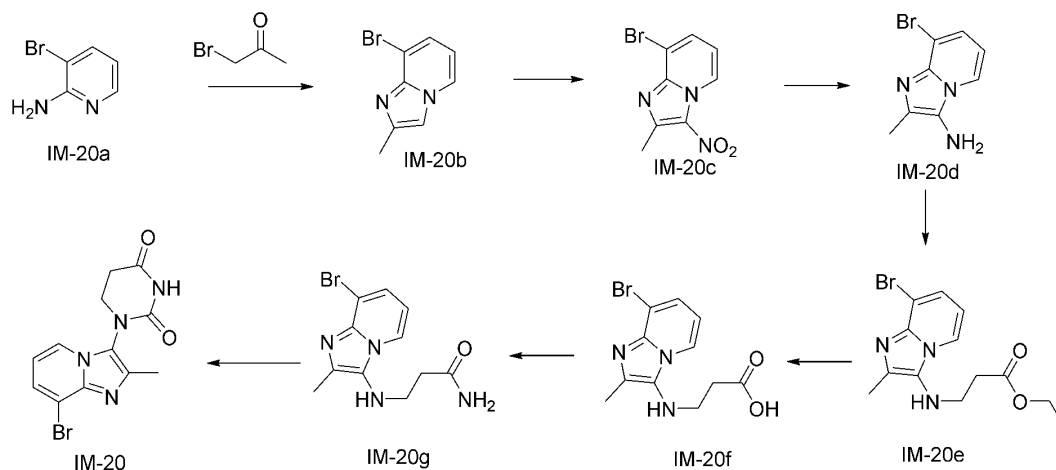
步骤三：中间体 IM-19d 的合成

将 IM-19c(5 g)溶于 100 mL MeOH/H₂O(V/V = 3/1)，加入 11 g 氯化铵，12 g 铁粉，氮保，在 80 °C 下反应 2 小时。抽滤，将滤液进行浓缩，残余物用 EA 萃取，合并有机层，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物经柱层析得目标产物。LCMS (ESI-MS): 226 [M+H]⁺; ¹HNMR(400 MHz, DMSO) δ 7.48 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 2H), 2.32 (s, 3H).

步骤四到七：中间体 IM-19 的合成

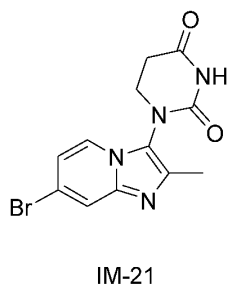
步骤四到七，用类似于制备 IM-15 的步骤八到十一。LCMS (ESI-MS):323.0 [M+H]⁺

中间体 IM-20 的合成



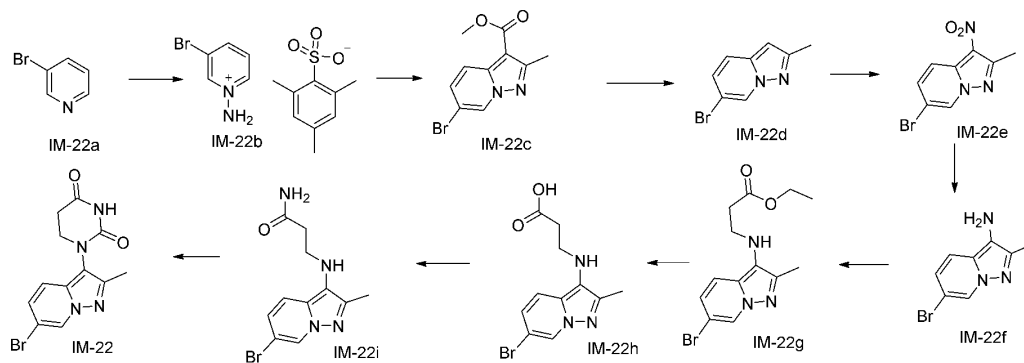
中间体 IM-20 的制备方法类似于中间体 IM-19 的制备方法。LCMS (ESI-MS):323.0 [M+H]⁺

中间体 IM-21 的合成



中间体 IM-21 的制备方法类似于中间体 IM-19 的制备方法。LCMS (ESI-MS):323.0 [M+H]⁺

中间体 IM-22 的合成



步骤一：中间体 IM-22b 的合成

化合物 MSH (31.00 g) 加入至 DCM (150 mL) 中，缓慢加入化合物 IM-22a(15g)。搅拌过夜，LCMS 监控，浓缩反应液，得到化合物 IM-22b 粗品。

步骤二：中间体 IM-22c 的合成

将上步粗品加入至 DMF (150 mL) 中，冰浴下加入碳酸钾 (26 g)，丁-2-炔酸甲酯(18 g)化合物室温搅拌过夜。LCMS 监控，浓缩，柱层析得到化合物 IM-22c (5 g)。ESI-LCMS: m/z 268.9 [M+H]⁺。

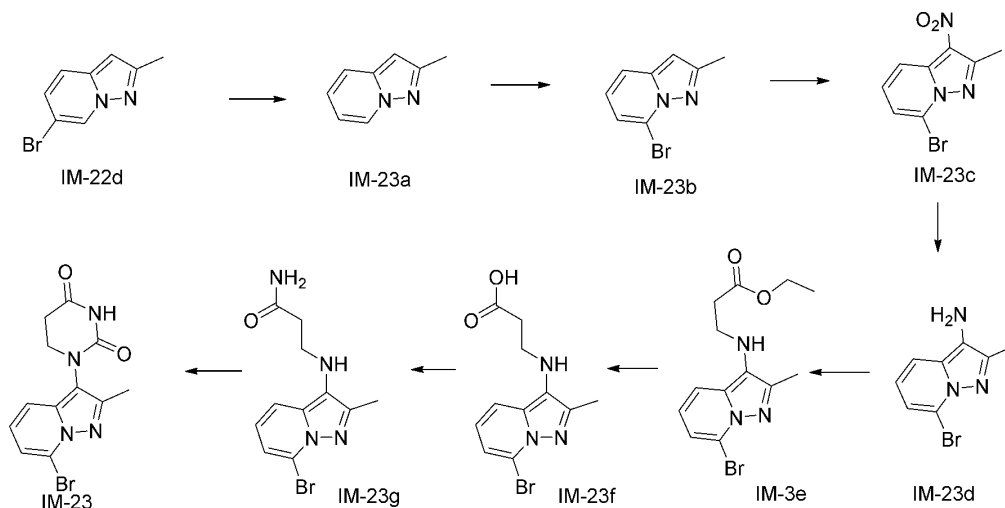
步骤三：中间体 IM-22d 的合成

将 IM-22c (5 g) 溶于 25 mL 醋酸中，加入 10 mg 氢溴酸(48%)的水溶液，加热至 100 °C，过夜。反应完毕后，乙酸乙酯萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 3.5 g。ESI-LCMS: m/z 210.9 [M+H]⁺。

步骤四到九：中间体 IM-22 的合成

制备中间体 IM-22 的步骤四到九类似于制备中间体 IM-20 的步骤二到七。ESI-LCMS: m/z 323.0 [M+H]⁺。

中间体 IM-23 的合成



步骤一：中间体 IM-23a 的合成

将 IM-22d(1.5 g)溶于 10 mL 甲醇中，加入三乙胺(1.1 mL), 150 mg 钯碳，在氢气球下，置换 3 遍，室温反应过夜。抽滤，浓缩滤液，经柱层析，得目标产物(600 mg)。

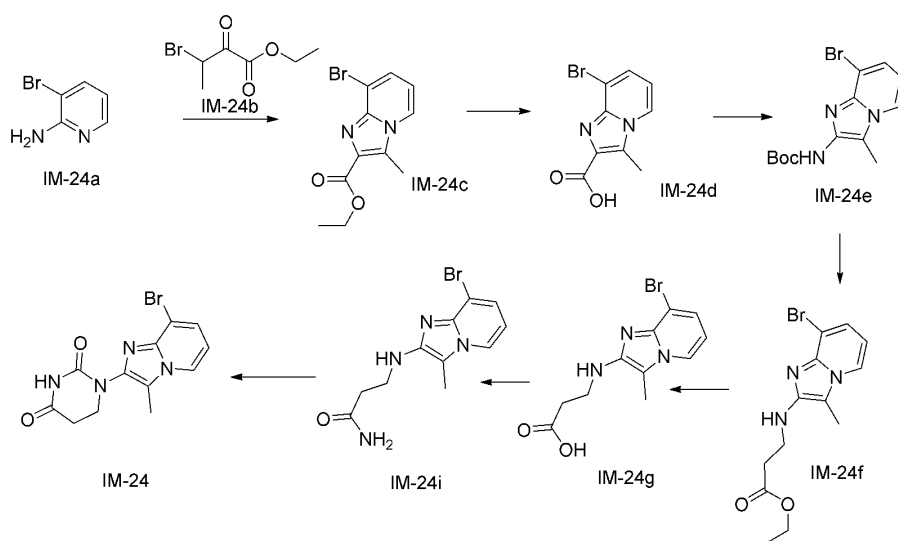
步骤二：中间体 IM-23b 的合成

将 IM-23a(600 mg)溶于 6 mL 无水四氢呋喃中, 冷却至 -78°C , 滴加正丁基锂 4.3 mL(1.6 M), 滴毕, 反应 30 分钟, 加入 2.2 g 1,2-二溴四氯乙烷, 反应继续反应 30 分钟。缓慢升温至室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取, 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。经柱层析, 得目标产物 700 mg。ESI-LCMS: m/z 210.9 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤三到八: 中间体 IM-23 的合成

制备中间体 IM-23 的步骤三到八类似于制备中间体 IM-20 的步骤二到七。ESI-LCMS: m/z 323.0 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

中间体 IM-24 的合成



步骤一: 中间体 IM-24c 的合成

将 IM-24a(4 g)溶于 30 mL DME 中, 加入 3.7 g IM-24b。加热, 反应 6 小时。抽滤, 收集固体, 复溶于 30 mL 甲醇中。加热至 80°C , 反应过夜。浓缩, 得到目标化合物。LCMS (ESI-MS): 285 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$

步骤二: 中间体 IM-24d 的合成

将 IM-24c(4.9 g)溶于 30 mL 四氢呋喃, 15 mL 甲醇, 7.5 mL 水中, 加入 1.3 g 氢氧化锂, 室温反应 3 h。浓缩蒸除有机溶剂, 调 PH 至 4-5, 析出固体, 抽滤, 收集滤饼, 得到 2.9 g 白色固体。LCMS (ESI-MS): 255 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ 。

步骤三: 中间体 IM-24e 的合成

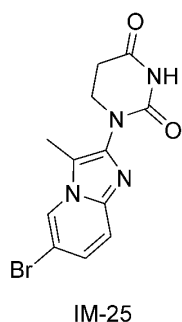
将 IM-24d 溶于 30 mL 叔丁醇中, 加入 4.4 g DIEA, 6.1 g DPPA, 在氮保下, 加热至 80°C , 反应过夜。于反应液中加入 50 mL 水, 乙酸乙酯萃取。有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸

钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 950 mg 白色固体。LCMS (ESI-MS): 326 $[M+H]^+$, ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.2, 2.0$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 1.54 (s, 9H).

步骤四到七：中间体 IM-24 的合成

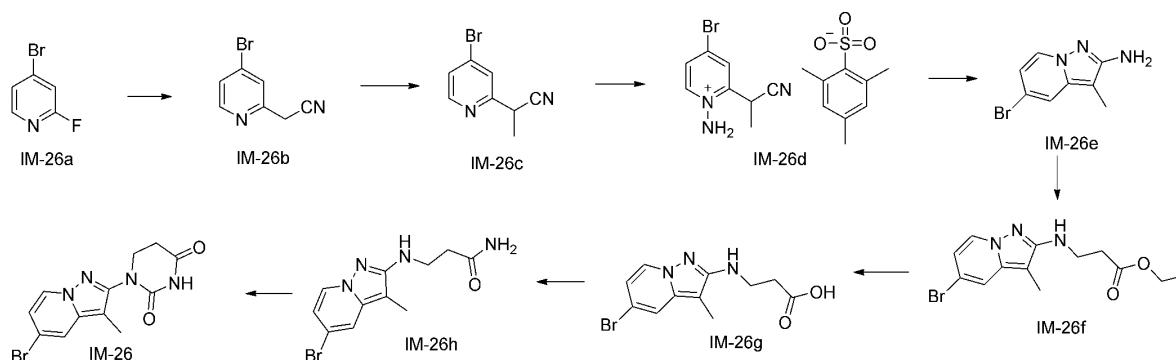
步骤四到七，用类似于制备 IM-15 的步骤八到十一。LCMS (ESI-MS): 323.0 $[M+H]^+$

中间体 IM-25 的合成



中间体 IM-25 的制备方法类似于中间体 IM-24 的制备方法。LCMS (ESI-MS): 323.0 $[M+H]^+$

中间体 IM-26 的合成



步骤一：中间体 IM-26b 的合成

于 200 mL 无水四氢呋喃中，加入 15 mL 乙腈，冷却至 -78°C ，加入正丁基锂(178 mL, 1.6 M)，反应液在 -78°C 反应 45 min，缓慢加入 IM-26a(20 g)。加毕，反应液温度升温至 -30°C ，反应 2 小时。反应液用饱和氯化铵溶液进行淬灭，加入 200 mL 水，乙酸乙酯萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 16 g。LCMS (ESI-MS): 196.9 $[M+H]^+$

步骤二：中间体 IM-26c 的合成

将 16 g 溶于 100 mL DMF 中，在冰水浴下，氮气保护下，分批加入 NaH(6.5 g, 60%)，搅拌 15 min，15.4 mL 硫酸二甲酯。加毕，反应液温度升至室温，反应过夜，加水淬灭。乙酸乙酯萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 14 g。LCMS (ESI-MS):210.9 [M+H]⁺

步骤三：中间体 IM-26d 的合成

步骤三的的合成类似于制备中间体 IM-22 步骤一。

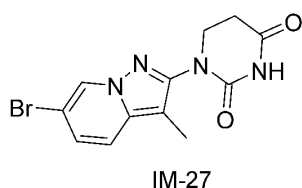
步骤四：中间体 IM-26e 的合成

将 IM-26d(20 g)溶于 100 mL 甲醇中，加入 K₂CO₃(13 g)，室温搅拌过夜。浓缩，于残余物中加入水，二氯甲烷萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 9.7 g。LCMS (ESI-MS):225.9 [M+H]⁺

步骤五到八：中间体 IM-26 的合成

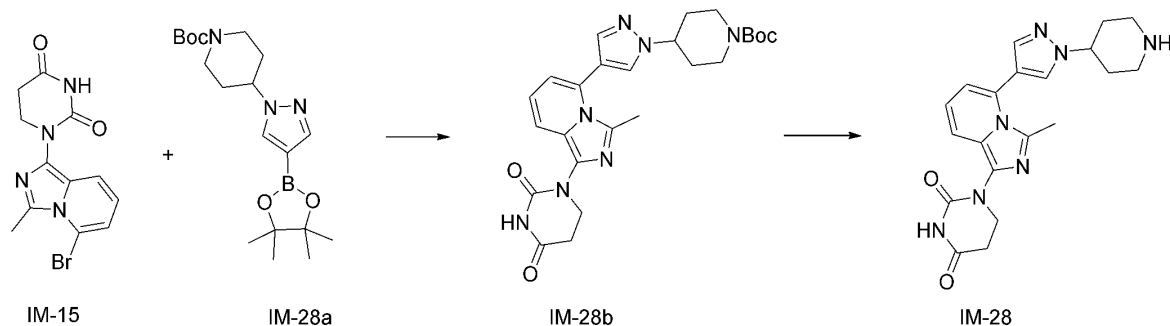
步骤五到八，用类似于制备 IM-15 的步骤八到十一。LCMS (ESI-MS):323.0 [M+H]⁺

中间体 IM-27 的合成



中间体 IM-27 的制备方法类似于中间体 IM-26 的制备方法。LCMS (ESI-MS):323.0 [M+H]⁺

中间体 IM-28 的合成



步骤一：中间体 IM-28b 的合成

将 IM-15(500 mg), IM-28a(876 mg), K_3PO_4 (985 mg)分散在 5 mL 二氧六环, 1mL 水中, 在氮气保护下, 加入 $Pd(PPh_3)_4$ (89.4 mg)。置换 3 次氮气, 在 90 °C 下, 加热 18 h, 浓缩, 残余物经柱层析, 得目标产物(420 mg)。LCMS (ESI-MS):494.2 $[M+H]^+$

步骤二: 中间体 IM-28 的合成

将 IM-28b 加入 4 M HCl 二氧六环溶液, 待原料消失, 然后用旋转蒸发仪除去溶剂, 得到 IM-28, 未经纯化, 直接用于一步反应。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 394.2$ 。

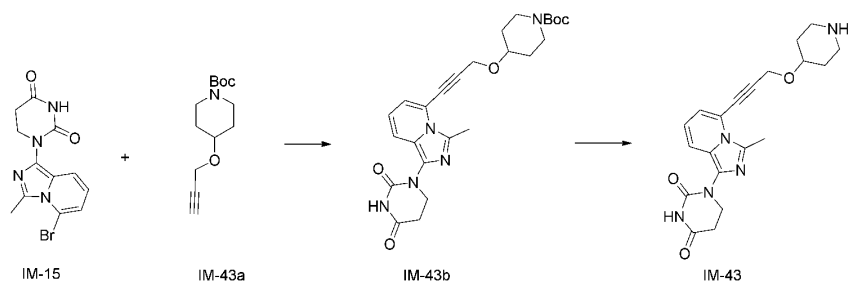
中间体 IM-29 到 IM-42 的合成: 中间体 IM-29 到 IM-42 的制备方法类似于中间体 IM-28 的制备, 如表 2 所示。

表 2 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-29		IM-36	
IM-30		IM-37	
IM-31		IM-38	
IM-32		IM-39	
IM-33		IM-40	
IM-34		IM-41	

IM-35		IM-42	
-------	--	-------	--

中间体 IM-43 的合成



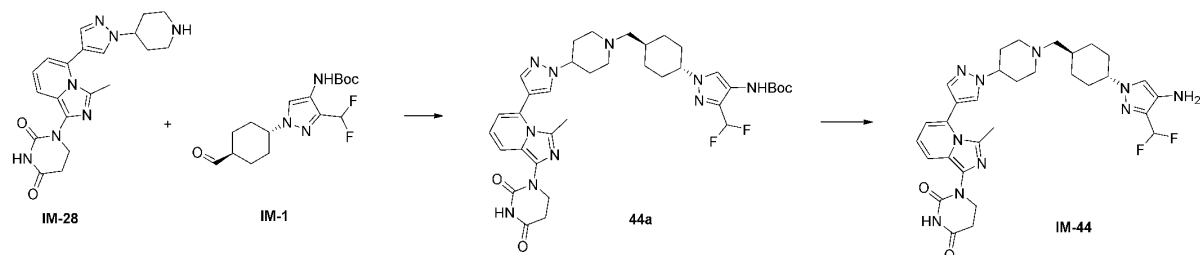
步骤一：中间体 43b 的合成

将 IM-15 (150 mg) 溶解于 5 毫升 DMF，然后加入 N-Boc-4-炔丙氧基哌啶 (124 mg)、二三苯基磷二氯化钼 (33 mg) 和碳酸铯 (306 mg)。然后将反应体系用氮气保护，并且在 100°C 搅拌过夜。反应完成后用乙酸乙酯和水萃取，再将水相用乙酸乙酯洗两遍。收集有机相并且用饱和食盐水洗一遍，然后无水硫酸钠干燥，用旋转蒸发仪除去溶剂。残留物经柱层析纯化，得到目标化合物。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 482.2$ 。

步骤二：中间体 IM-43 的合成

将 IM-43b 溶解于二氧六环，再加入 4 M HCl 二氧六环溶液，待原料消失，然后用旋转蒸发仪除去溶剂，得到 IM-43 盐酸盐，未经纯化，用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 382.2$ 。

中间体 IM-44 的合成



步骤一：中间体 IM-44a 的合成

将 IM-1 (700 mg) 溶于 DMF/THF (1.0 mL/15.0 mL)，反应液冷却至 -10 °C，加入 IM-28 (776

mg.), TEA (412 mg), 在氩气保护下, 搅拌 0.5 h。然后将 HOAc (367 mg) 和 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1.3 g) 加入反应液中, 搅拌 3 h。反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 用硅胶柱进行分离(DCM/MeOH = 100/1 to 20/1), 得到白色固体, 产率 77%。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 721.4$ 。

步骤二: 中间体 IM-44 的合成

将 IM-44a (1 g) 溶于 10 mL 二氧六环, 加入盐酸二氧六环溶液 (4M), 反应液在室温下搅拌 5h。反应完毕, 将反应液浓缩得到目标产物, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 621.3$ 。

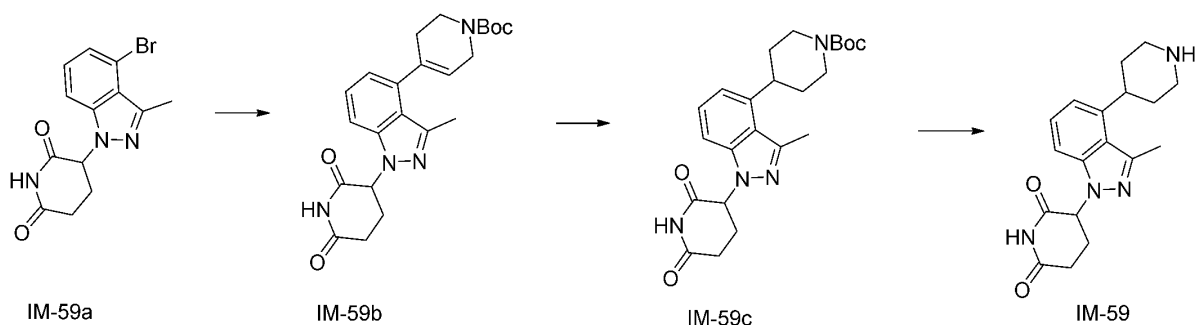
中间体 IM-45 到 IM-58b 的合成: 中间体 IM-45 到 IM-58b 的制备方法类似于中间体 IM-44 的制备, 如表 3 所示。

表 3 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-45		IM-53	
IM-46		IM-54	
IM-47		IM-55	
IM-48		IM-56	
IM-49		IM-57	

IM-50		IM-58a	
IM-51		IM-58b	
IM-52			

中间体 IM-59 的合成



步骤一：中间体 IM-59b 的合成

将 IM-59a(2 g), *N*-Boc-1,2,5,6-四氢吡啶-4-硼酸频哪醇酯(1.5 g), K_2CO_3 (1.72 g) 分散于 20 mL 二氧六环和 5 mL 水中, 在氮气保护下, 加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(725 mg), 氮气置换反应体系中的空气, 在氮气保护并且在 90 °C 反应 18 小时。于反应液中加入 20 mL 二氧六环, 超声分散均匀后, 通过硅藻土抽滤, 浓缩滤液, 将残余物分散在 20 mL 乙腈中, 加入 CDI(5 g), 在 80 °C 下回流。反应完毕, 浓缩, 经柱层析得 900 mg 目标产物。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 425.3$ 。

步骤二：中间体 IM-59c 的合成

将 IM-59b(900 mg)溶于 15 mL 乙醇中, 加入 100 mg Pd/C, 在氢气下, 加热至 60 °C 反应 18 小时。通过硅藻土抽滤, 浓缩滤液, 得目标产物 700 mg, 未经分离纯化, 直接用于下一步。LCMS

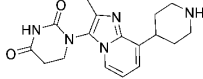
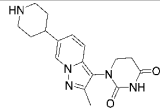
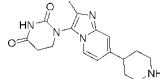
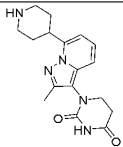
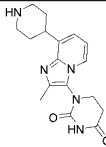
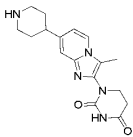
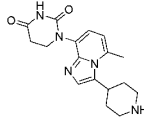
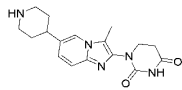
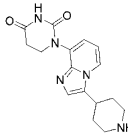
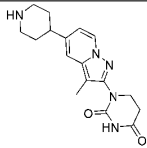
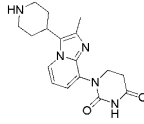
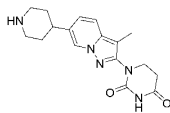
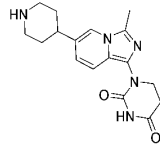
(ESI) m/z: [M+1] = 427.2。

步骤三：中间体 IM-59 的合成

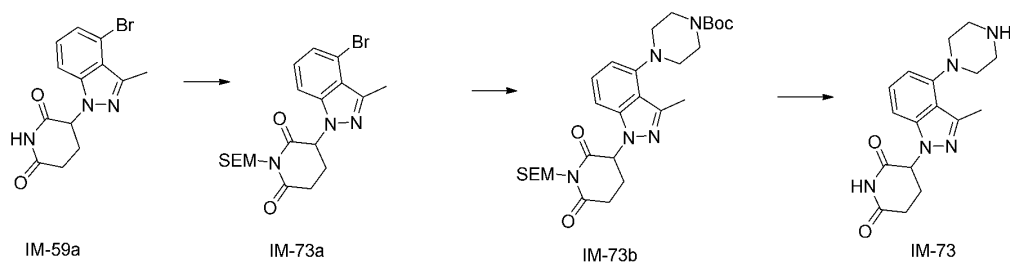
将 IM-59c (500 mg) 溶于 5 mL 二氧六环，加入盐酸二氧六环溶液 (4M)，反应液在室温下搅拌 5h。反应完毕，将反应液浓缩得到目标产物，未经纯化，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 327.2。

中间体 IM-60 到 IM-72 的合成：中间体 IM-60 到 IM-72 的制备方法类似于中间体 IM-59 的制备，如表 4 所示。

表 4 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-60		IM-67	
IM-61		IM-68	
IM-62		IM-69	
IM-63		IM-70	
IM-64		IM-71	
IM-65		IM-72	
IM-66			

中间体 IM-73 的合成



步骤一：中间体 IM-73a 的合成

将 IM-59a(5 g)溶于 50 mL 四氢呋喃中，用冰水浴冷却，分批加入钠氢(931 mg)，在冰水浴下搅拌 10 分钟，加入 SEM-Cl(3 g)。加毕，反应回温至室温，反应过夜，将反应用饱和氯化铵溶液淬灭。乙酸乙酯萃取，有机层相继用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得粗品。经柱层析，得目标产物 5.6 g。LCMS (ESI-MS):452.1 $[M+H]^+$

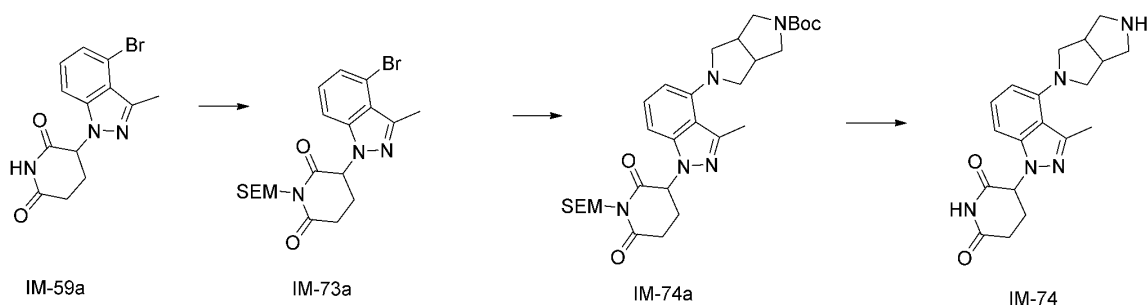
步骤二：中间体 IM-73b 的合成

将 IM-73a(3 g), Cs_2CO_3 (4.3 g), Ruphos(609 mg)分散于 30 mL 二氧六环中，在氮气保护下，加入 $Pd_2(dba)_3$ (607 mg)，氮气置换反应体系中的空气，在氮气保护并且在 100 °C 反应 18 小时。于反应液中加入 20 mL 二氧六环，超声分散均匀后，通过硅藻土抽滤，浓缩滤液，将残余物经柱层析得 1.8 g 目标产物。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 558.7$ 。

步骤三：中间体 IM-73 的合成

将 IM-73b (500 mg) 溶于 8 mL 二氯甲烷中，加入 TFA (2 mL)，反应液在室温下搅拌 4h。反应完毕，将反应液浓缩得到目标产物，未经纯化，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 328.2$ 。

中间体 IM-74 的合成



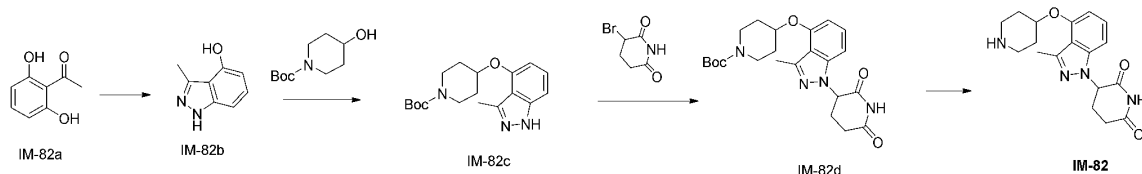
中间体 IM-74 的合成的制备方法类似于 IM-73 的合成。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 354.2$ 。

中间体 IM-75 到 IM-81 的合成：中间体 IM-75 到 IM-81 的制备方法类似于中间体 IM-73 的制备，如表 5 所示。

表 5 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-75		IM-79	
IM-76		IM-80	
IM-77		IM-81	
IM-78			

中间体 IM-82 的合成



步骤一：IM-82b 的合成

将 2,6-二羟基苯乙酮(5.6 g, 36.83 mmol)溶于 56 mL 乙二醇中，加入 28 mL 水合肼，反应液在 160° C 搅拌 3 小时。反应完毕后，加入乙酸乙酯萃取，有机层用水洗涤，硫酸钠干燥，过滤，浓缩，经柱层析(PE/EA = 10 /1 to 5/1)得目标产物，产率 77%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 149.2。

步骤二：IM-82c 的合成

将 3-甲基-1H-吡唑-4-醇(4.2 g, 28.37 mmol)溶于 42 mL 四氢呋喃，相继加入 4-羟基哌啶-1-羧酸叔丁酯(6.28 g, 31.22 mmol)，PPh₃ (9.67 g, 36.87 mmol) 及 DIAD (8.6 g, 42.53 mmol)。加毕，反应液回流过夜，抽滤，将滤液浓缩，柱层析(PE/EA = 10 /1 to 1/1)，得到 4.5g 产品。产率 48%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 332.19。

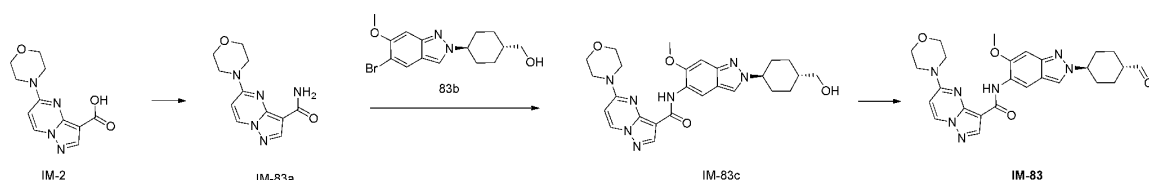
步骤三：IM-82d 的合成

将化合物 IM-82c(4.5 g, 13.59 mmol)溶于 DMSO/THF(v/v = 25 mL/25 mL)中, 在 0 °C, 氮气保护下, 分批加入 NaH (1.63 g, 67.92 mmol), 搅拌 30 min, 然后加入 KI (1.8 g, 10.86 mmol)的 20 mL DMSO 溶液及 3-溴哌啶-2,6-二酮(5.19 g, 27.18 mmol)的四氢呋喃(20mL)溶液, 逐渐回温至室温, 搅拌 1 小时。反应完毕, 降温 0-10° C, 加入 2MHCl 调节 PH=6-7, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析(PE/EA = 3/1)得目标产物 2.5g, 产率 42%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 443.22。

步骤四: IM-82 的合成

将 IM-82d (100 mg) 溶于 4 mL 二氯甲烷中, 加入 TFA (1 mL), 反应液在室温下搅拌 4 h。反应完毕, 将反应液浓缩得到目标产物, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 343.17。

中间体 IM-83 的合成



步骤一: 中间体 IM-83a 的合成

将 IM-2(2 g), 吡啶(1.3 g), 碳酸氢胺(1.3 g)分散于 15 mL 二氧六环中, 加入 Boc_2O (2.6 g)。加毕, 反应液加热至 60 °C, 反应 3 小时。于反应液中加入 45 mL 水, 抽滤, 滤饼用少许二氧六环洗涤, 收集固体, 干燥, 得 1.85 g 白色固体。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 248.1。

步骤二: 中间体 IM-83c 的合成

将 IM-83b(1.56 g, 制备方法源自 WO2020/264499), IM-83a(1.25 g), Cs_2CO_3 (3.60 g), Xantphos(532 mg)分散于 20 mL 二氧六环中, 在氮气保护下, 加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (421 mg), 氮气置换反应体系中的空气, 在氮气保护并且在 80 °C 反应 72 小时。于反应液中加入 20 mL 二氧六环, 超声分散均匀后, 通过硅藻土抽滤, 浓缩滤液, 将残余物经柱层析得 320 mg 目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 506.2。

步骤三: 中间体 IM-83 的合成

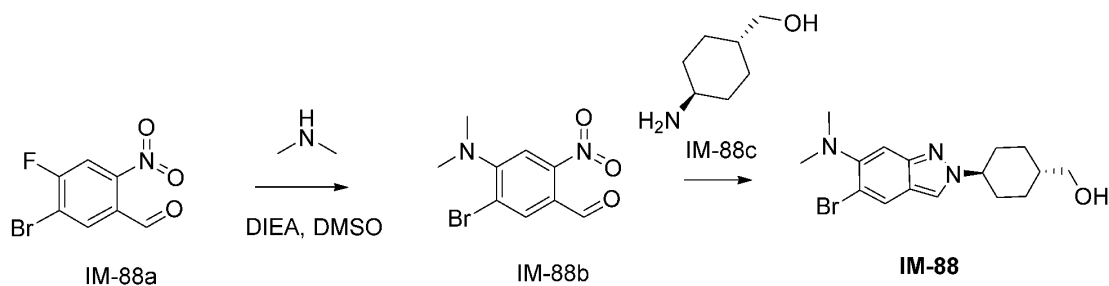
化合物 IM-83c (100 mg) 溶于 3 mL DCM, 冰水浴下, 加入 DMP (1.3 eq), 搅拌 3h。反应完全后, 饱和碳酸氢钠调 pH 到 7, 过滤, 分液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过层析柱得化合物 IM-80(80 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 504.2。

中间体 IM-84 到 IM-87 的合成：中间体 IM-84 到 IM-87 的制备方法类似于中间体 IM-83 的制备，如表 6 所示。

表 6 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-84		IM-86	
IM-85		IM-87	

中间体 IM-88 的合成



步骤一：IM-88b 的合成

将 5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛(15 g)，二甲胺盐酸盐 (9.86 g)溶于 150 mL 的 DMSO 中，加入二异丙基乙胺(15.63 g)，反应液在 90 度反应过夜。反应完成后用水（600 mL）稀释，EA（100mL*3）萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，浓缩干燥，柱层析纯化（PE/DCM=5/1）得目标产物，得到产品 7.53 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 272.98。

步骤二：IM-88 的合成

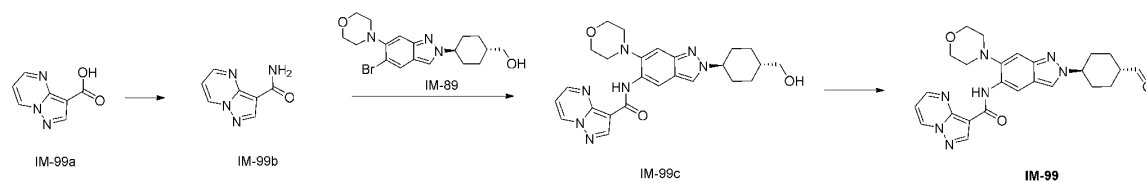
将 IM-88b（2.5 g）溶于 30 mL 的异丙醇中,再加入 IM-85c(1.43 g),氮气保护 80 度反应四小时后自然降温到 25 °C，再向反应液中加入三丁基膦(5.56 g)，氮气保护 80 度反应 16h。反应完成后旋去有机溶剂，加水（100 mL）稀释，EA(50 mL*3)萃取，有机相用饱和食盐水洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，浓缩。柱层析纯化（PE/EA=1:1），得到产品 4.5 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 352.1。

中间体 IM-89 到 IM-98 的合成：中间体 IM-89 到 IM-98 的制备方法类似于中间体 IM-88 的制备，如表 7 所示。

表 7 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-89		IM-94	
IM-90		IM-95	
IM-91		IM-96	
IM-92		IM-97	
IM-93		IM-98	

中间体 IM-99 的合成



步骤一：IM-99b 的合成

将吡唑并[1, 5-a]嘧啶-3-羧酸(1.5g, 9.20mmol)溶于 15mL 1,4-二氧六环中, 搅拌溶解, 加入吡啶 (0.727g, 9.19mmol), BOC 酸酐 (3.01g, 13.79mmol), NH_4HCO_3 (1.45g, 18.34mmol), 反应液室温水浴搅拌 12h。反应完成后, 用硅藻土过滤, 水洗, 1,4-dioxane 洗, 真空干燥箱烘干至恒重得目标产物, 产率 67%。LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 163.19$ 。

步骤二：IM-99c 的合成

将 IM-99b (1g, 6.17mmol), IM-86 (2.21g, 5.60mmol), CS_2CO_3 (4.38g, 13.44

mmol), Xantphos(0.649g, 1.12mmol) 溶于 19mL 的 1,4-二氧六环中, 最后快速加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0.513g, 0.56mmol), 氮气置换 5 次, 100°C 反应 16h。反应完成后用硅藻土过滤, 真空旋干, 经柱层析纯化(DCM/MeOH=100/1 to 20/1)得到目标产物, 得到 1.168g 产品。产率 61.47%。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 476.49$ 。

步骤三: IM-99 的合成

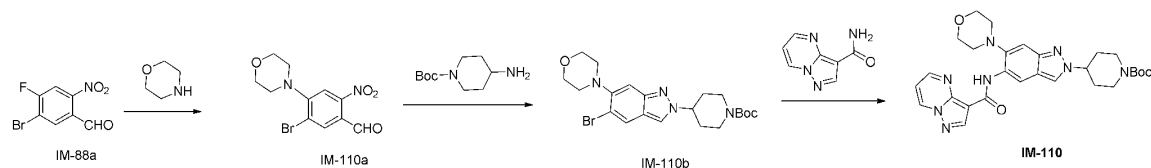
在 DCM (18mL) 中加入草酰氯(0.434g, 3.42mmol), 在干冰乙醇浴-70 度的条件下, 滴加 DMSO(0.544g, 6.96mmol)/DCM(1mL)溶液, 搅拌 0.5h, 加入 IM-95c(1.1 g, 2.28mmol)/DCM(7mL)溶液, 搅拌 30min, DIPEA(1.47g, 11.37mmol)/DCM(2mL), 搅拌 15-30min 用乙腈送 LCMS 检测, 反应完成后加水 (20mL), DCM (30mL*3) 萃取, 有机层用饱和食盐水洗, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得目标产物。得到 1g 产品, 产率 93.46%。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 476.49$ 。

中间体 IM-100 到 IM-109 的合成: 中间体 IM-100 到 IM-109 的制备方法类似于中间体 IM-99 的制备, 如表 8 所示。

表 8 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-100		IM-105	
IM-101		IM-106	
IM-102		IM-107	
IM-103		IM-108	
IM-104		IM-109	

中间体 IM-110 的合成



步骤一：IM-110a 的合成

将 5-溴-4-氟-2-硝基苯甲醛 (35.6g, 143.43mmol), 吗啉 (50.1g, 575.06mmol) 溶于 445mL 的 DMSO 中, 反应液在 80 度反应 1h。反应完成后用水 (890mL) 稀释, EA (900mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 浓缩干燥, 柱层析纯化 (PE/EA=10/1 to 1/4) 得目标产物, 得到产品 35g, 产率 77.6%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 316.12。

步骤二：IM-110b 的合成

将 IM-110a (7g, 22.22mmol) 溶于 231mL 的异丙醇中, 再加入 4-氨基吡啶-1-羧酸叔丁酯 (5.34g, 26.66mmol), 氮气保护 80 度反应四小时后自然降温到 25 °C, 再向反应液中加入三丁基膦 (13.48g, 66.63mmol), 氮气保护 80 度反应 16h。反应完成后旋去有机溶剂, 加水 (200mL) 稀释, EA (200mL*3) 萃取, 有机相用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩。柱层析纯化 (PE/EA=10:1 to PE/EA=5/1), 得到产品 10g, 产率 96.7%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 467.29。

步骤三：IM-110 的合成

将 IM-110b (2g, 4.30mmol), 吡唑并 [1, 5-a] 嘧啶-3-甲酰胺 (0.77g, 4.75mmol), Cs₂CO₃ (3.36g, 10.31mmol), Xantphos (0.50g, 0.864mmol) 溶于 20mL 1,4-二氧六环, 最后快速加 Pd₂(dba)₃ (0.39g, 0.426mmol), 氮气置换 5 次, 反应液在 100 °C 反应 16h。反应完成后用硅藻土过滤, 旋干, 柱层析纯化 (DCM/MeOH=100:1 to DCM/MeOH=40:1), 得到产品 156mg, 产率为 6.8%。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 547.63。

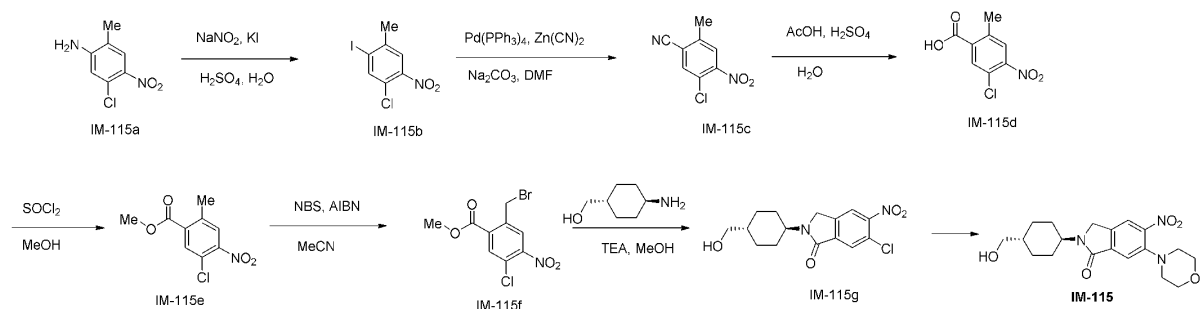
中间体 IM-111 到 IM-114 的合成: 中间体 IM-111 到 114 的制备方法类似于中间体 IM-105 的制备, 如表 9 所示。

表 9 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
-------	----	-------	----

IM-111		IM-113	
IM-112		IM-114	

中间体 IM-115 的合成



步骤一：中间体 IM-115b 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯胺（10 g, 53.6 mmol）的硫酸溶液（3 M, 100 mL）置于 0 °C 冰浴条件下，缓慢滴加（大约 1 小时）亚硝酸钠（3.70 g, 53.6 mmol）的水溶液（10 mL）。滴加完毕后冰浴条件下搅拌 10 分钟，加入碘化钾（10.7 g, 64.3 mmol）的水溶液。反应温度保持 0 °C 冰浴条件搅拌 1 小时后缓慢升至室温 25 °C，室温 25 °C 继续搅拌 1 小时，TLC 检测反应完全。反应混合物用水（500 mL）稀释，乙酸乙酯（3 X 200 mL）萃取三次。合并有机层，饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩。硅胶柱层析（石油醚:乙酸乙酯 1:0 至 100:1）纯化化合物得到黄色固体 1-氯-5-碘-4-甲基-2-硝基苯（11.6 g, 产率 72%）。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 2.43 (s, 3H)。

步骤二：中间体 IM-115c 的合成

将 1-氯-5-碘-4-甲基-2-硝基苯（11.6 g, 39.2 mmol）溶于 DMF 溶液（80 mL），加入四三苯基磷钯（4.53 g, 3.92 mmol）和碳酸钠（8.31 g, 78.4 mmol）后，加入氰化锌固体（2.76 g, 23.5 mmol），抽真空，氮气交换三次。氮气保护条件下，50 °C 搅拌 24 小时，TLC 监测反应完全。反应混合

物用水 (500 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (3 X 300 mL) 萃取三次。合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。硅胶柱层析 (石油醚: 乙酸乙酯 1:0 至 80: 1) 纯化化合物得到黄色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲腈 (5.99 g, 产率 78%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82-7.79 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)。

步骤三: 中间体 IM-115d 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲腈 (1 g, 5 mmol) 溶于冰醋酸溶液 (10 mL), 加入水 (10 mL) 和浓硫酸 (10 mL) 后加热至 120 °C 反应过夜, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物温度降至室温后用水 (100 mL) 稀释, 固体析出, 抽滤干燥得灰白色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸 (0.86 g, 产率 80%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.22 (1H), 7.76 (s, 1H), 2.70 (s, 3H)。

步骤四: 中间体 IM-115e 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸 (0.90 g, 4.15 mmol) 溶于甲醇溶液 (10 mL), 缓慢滴加 (大约 1 小时) 氯化亚砷溶液 (0.3 mL, 4.15 mmol) 后加热至 80 °C 回流过夜, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后加入二氯甲烷 (10 mL) 及饱和碳酸氢钠溶液 (20 mL), 二氯甲烷 (3 X 50 mL) 萃取三次。合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。硅胶柱层析纯化得到浅白色固体 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (0.84 g, 产率 87%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.64 (s, 3H)。

步骤五: 中间体 IM-115f 的合成

将 5-氯-2-甲基-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.1 g, 13.5 mmol) 溶于乙腈溶液 (60 mL), 加入 NBS (2.88 g, 16.2 mmol) 和 AIBN (0.11 g, 0.68 mmol) 后, 氮气保护, 加热至 70 °C 回流 16 小时, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后加入乙酸乙酯 (100 mL) 及水 (100 mL), 乙酸乙酯 (3 X 100 mL) 萃取三次。合并有机层, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩。硅胶柱层析纯化得到黄色固体 2-溴甲基-5-氯-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.80 g, 产率 91%)。¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 8.15 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.01 (s, 3H)。

步骤六: 中间体 IM-115g 的合成

将 2-溴甲基-5-氯-4-硝基苯甲酸甲酯 (3.1 g, 13.5 mmol) 溶于甲醇溶液 (40 mL), 加入 (4-

氨基环己基) 甲醇 (2.01 g, 15.6 mmol) 后, 加入三乙胺溶液 (3.61 mL, 25.9 mmol) 氮气保护, 加热至 80 °C 回流 16 小时, TLC 监测反应完全后停止反应。反应混合物减压蒸馏, 蒸干溶剂后硅胶柱层析纯化得到黄色固体 (2.40 g, 产率 57%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.25 (tt, *J* = 3.6, 12.1 Hz, 1H), 3.53 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.62-1.55 (m, 2H), 1.55-1.49 (m, 1H), 1.46 (s, 1H), 1.28-1.17 (m, 2H)。

步骤七: 中间体 IM-115 的合成

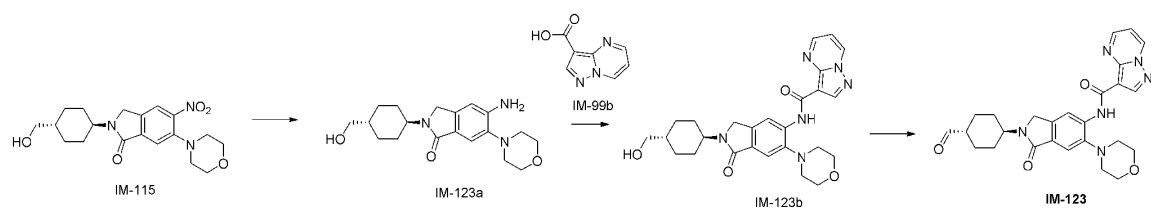
将 IM-115g(4.5 g), 二异丙基乙胺(7.2 mL)溶于 45 mL DMSO, 于反应液中加入吗啉(2.42 mL), 加热至 90 °C, 反应 12 小时。向反应液中加入 150 mL 水, 用乙酸乙酯萃取, 收集有机层, 相继用水洗, 饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。粗品用经柱层析(PE/EA = 1/1), 得 3.3 g。LCMS (ESI) *m/z*: [M+1] = 376.2。

中间体 IM-116 到 IM-122 的合成: 中间体 IM-116 到 122 的制备方法类似于中间体 IM-115 的制备, 如表 10 所示。

表 10 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-116		IM-120	
IM-117		IM-121	
IM-118		IM-122	
IM-119			

中间体 IM-123 的合成



步骤一：中间体 IM-123a 的合成

将 IM-115(5 g)溶于 50 mL MeOH/H₂O(4/1), 相继加入铁粉(7.4 g)和氯化铵(7.1 g), 在 70 °C 加热下回流, 反应 4 小时。LC-MS 检测原料反应完毕。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用 DCM/MeOH (10/1)溶液洗涤, 收集滤液, 减压浓缩, 残余物用 DCM 萃取。收集有机层, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 4 g。未经纯化, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 346.2。

步骤二：中间体 IM-123b 的合成

IM-99b (2.36 g)溶于 30 mL 乙腈中, 加入氮甲基咪唑(3.57 g), 冷却至 0 °C, 加入 TCFH(4.26 g), 搅拌 10 min, 加入 IM-123a (5.00 g)。加毕后, 反应在室温下反应 2 h, 加水淬灭反应。蒸除有机溶剂, 乙酸乙酯萃取。收集有机层, 用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩。残余物经柱层析分离得到目标化合物 IM-123b(700 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 491.24。

步骤三：中间体 IM-123 的合成

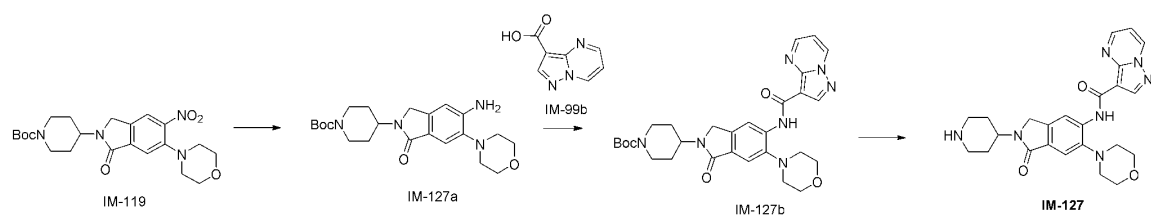
IM-123 的制备方法类似于制备中间体 IM-99 的步骤三。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 489.24。

中间体 IM-124 到 IM-126 的合成: 中间体 IM-124 到 126 的制备方法类似于中间体 IM-123 的制备, 如表 11 所示。

表 11 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-124		IM-126	
IM-125			

中间体 IM-127 的合成



步骤一：中间体 127a 的合成

将 IM-119(3.5 g)溶于 50 mL MeOH/H₂O(4/1), 相继加入铁粉(4.4 g)和氯化铵(4.2 g), 在 70 °C 加热下回流, 反应过夜。LC-MS 检测原料反应完毕。将反应液通过硅藻土过滤, 滤饼用 DCM/MeOH (10/1)溶液洗涤, 收集滤液, 减压浓缩, 残余物用 DCM 萃取。收集有机层, 饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 减压浓缩得粗品 2.68 g。未经纯化, 直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 417.2。

步骤二：中间体 127b 的合成

IM-99b (1.1 g)溶于 30 mL 乙腈中, 加入氮甲基咪唑(2.04 g), 冷却至 0 °C, 加入 TCFH(2.27 g), 搅拌 10 min, 加入 IM-127a (2.6 g)。加毕后, 反应在 40 °C 下反应 2 h, 抽滤, 滤饼相继用水洗, 乙腈洗涤, 干燥, 得产品 2.6 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 562.2。

步骤三：中间体 127 的合成

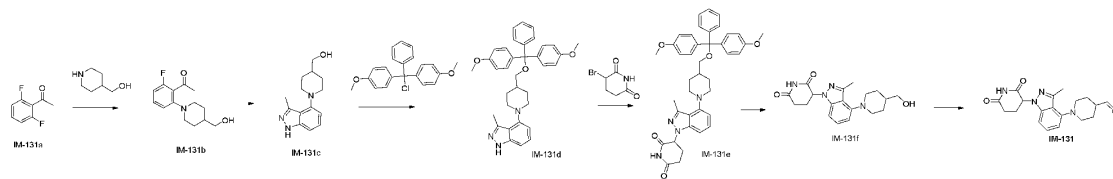
IM-127b(200 mg)溶于 4 mL DCM 中, 冷却至 0 °C, 加入 1 mL TFA。回温搅拌 2 小时, LC-MS 检测反应完毕。浓缩, 残余物直接用于下一步。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 462.2。

中间体 IM-128 到 IM-130 的合成: 中间体 IM-128 到 130 的制备方法类似于中间体 IM-127 的制备, 如表 12 所示。

表 12 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-128		IM-130	
IM-129			

中间体 IM-131 的合成



步骤一：中间体 IM-131b 的合成

IM-131a (3 g) 和 4-羟甲基哌啶 (3.3 g) 溶解在 NMP (30 mL) 中，室温下加入 K_2CO_3 (5.3 g)， $120^\circ C$ 反应 16 h。加入水 (100 mL)，乙酸乙酯 (50 mL*3) 萃取，合并有机相，饱和食盐水 (100 mL) 洗涤有机相，干燥过滤，旋干所得粗品，正相纯化 (PE to EA:PE = 3:1) 得到 IM-131b (3.8 g)。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 252.1$ 。

步骤二：中间体 IM-131c

IM-131b (1g) 溶解于乙二醇 (10 mL) 中，加入水合肼 (1 mL, 20.615 mmol)， $220^\circ C$ 微波反应 2h，LCMS 显示反应完毕。加入水 (50 mL)，乙酸乙酯 (60 mL*3) 萃取，合并有机相，干燥，过滤旋干，反相纯化 (流动相: TFA (0.05% in water)/MeCN, 60% 左右出产品) 得到 IM-131c。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 246.1$ 。

步骤三：中间体 IM-131d 的合成

IM-131c (780 mg) 溶解于吡啶 (10 mL) 中，在冰浴下加入 DMTr-Cl (1.12 g)，缓慢升至室温反应 1h，LCMS 显示反应完毕。旋干溶剂正相纯化 (PE to PE:EA = 5:1) 得到 1g 目标化合物。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 548.2$ 。

步骤四：中间体 IM-131e 的合成

IM-131d 溶解于 THF (10 mL) 和 DMSO (10 mL) 中，在冰浴下加入 NaH (208.14 mg)，冰浴下反应 0.5 h，加入 KI (230.35 mg, 1.388 mmol) 和 3-溴哌啶-2,6-二酮 (832.62 mg, 4.336 mmol)。缓慢升至室温，室温反应 2h，LCMS 显示反应完毕，加入冰水淬灭反应，乙酸乙酯萃取，合并有机相，干燥，过滤，旋干得到目标产物，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 659.3$ 。

步骤五：中间体 IM-131f 的合成

IM-131e (1.1 g, 1.670 mmol) 溶于 DCM (6 mL) 中，室温下加入 TFA (2 mL, 26.118 mmol)，室温搅拌 2h，LCMS 显示反应完毕。溶剂旋干反相纯化得到 (130 mg,) 流动相: TFA (0.05% in water)/MeCN, 55% 左右出产品)。LCMS (ESI) m/z: $[M+1] = 357.1$ 。

步骤六：中间体 IM-131 的合成

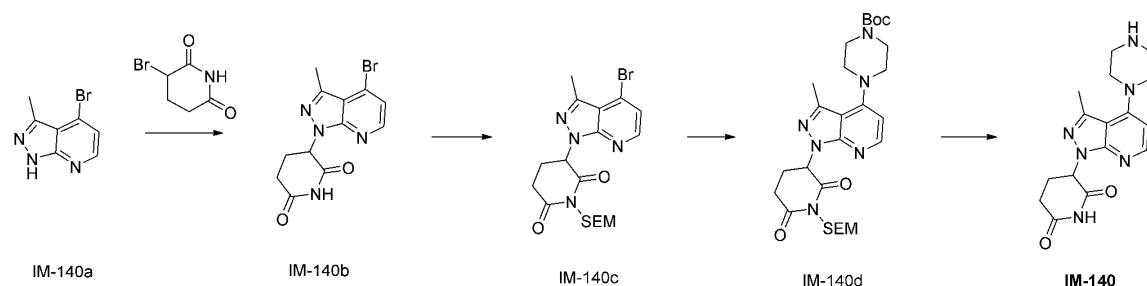
IM-131f (50 mg, 0.140 mmol) 溶于 MeCN (3 mL) 中, 加入 IBX 2-碘酰基苯甲酸 (50.96 mg, 0.182 mmol), 加热至 65°C, 反应 2h, LCMS 显示反应完毕, 过滤, 滤液旋干得到粗品 (50 mg, 0.085 mmol, 60.34%) 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 355.2。

中间体 IM-132 到 IM-139 的合成: 中间体 IM-132 到 139 的制备方法类似于中间体 IM-131 的制备, 如表 13 所示。

表 13 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-132		IM-136	
IM-133		IM-137	
IM-134		IM-138	
IM-135		IM-139	

中间体 IM-140 的合成



步骤一: 中间体 IM-140b 的合成

将化合物 IM-140a (5 g) 溶于 DMSO/THF (v/v = 25 mL/25 mL) 中, 在 0 °C, 氮气保护下, 分

批加入 NaH (3.77 g), 搅拌 30 min, 然后加入 KI (3 g), 滴加 3-溴哌啶-2,6-二酮(9 g)的 20 mL DMSO 和溶四氢呋喃 (20mL) 溶液, 逐渐回温至室温, 搅拌 1 小时。反应完毕, 降温 0-10°C, 加入 2MHCl 调节 PH=6-7, 乙酸乙酯萃取, 有机层用饱和食盐水洗涤, 硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 经柱层析得目标产物 3g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 323.0。

步骤二: 中间体 IM-140c 的合成

将 IM-140b(3 g)溶于 40 mL DMF 中, 用冰水浴冷却, 相继加入 DBU(4.7 g)和 SEMCl(2.3 g)。加毕, 加热至 40 °C, 反应过夜。乙酸乙酯萃取, 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。经柱层析, 得目标产物 2.8 g。LCMS (ESI-MS):453.1 [M+H]⁺

步骤三: 中间体 IM-140d 的合成

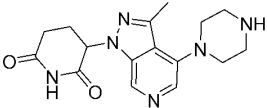
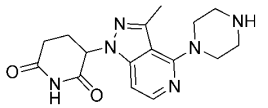
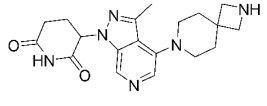
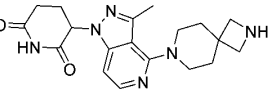
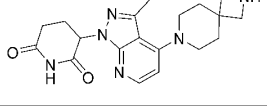
将 IM-140c(1.5 g), Cs₂CO₃ (2.2 g), Ruphos(300 mg)分散于 20 mL 二氧六环中, 在氮气保护下, 加入 Pd₂(dba)₃ (300 mg), 氮气置换反应体系中的空气, 在氮气保护并且在 100 °C 反应 18 小时。于反应液中加入 20 mL 二氧六环, 超声分散均匀后, 通过硅藻土抽滤, 浓缩滤液, 将残余物经柱层析得 800 mg 目标产物。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 559.2。

步骤四: 中间体 IM-140 的合成

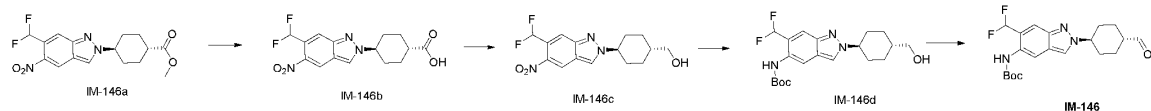
将 IM-140d (100 mg) 溶于 2 mL 二氯甲烷中, 加入 TFA (1 mL), 反应液在室温下搅拌 4h。反应完毕, 将反应液浓缩得到目标产物, 未经纯化, 直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 329.2。

中间体 IM-141 到 IM-145 的合成: 中间体 IM-141 到 145 的制备方法类似于中间体 IM-140 的制备, 如表 14 所示。

表 14 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-141		IM-142	
IM-143		IM-144	
IM-145			

中间体 IM-146 的合成



步骤一：中间体 IM-146b 的合成

IM-146a(2 g, 制备方法源自 WO2020/264499)溶于 20 mL MeOH, 20 mL THF 和 10 mL 水中, 加入 LiOH(375 mg), 反应过夜。浓缩蒸除有机溶剂, 水相调 PH-4, 析出黄色固体, 抽滤, 干燥, 得目标产物 1.5 g。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 340.3。

步骤二：中间体 IM-146c 的合成

IM-146b(1.49 g)和 NMM(470 mg)溶于 20 mL THF 中, 氮气保护下, 在 0°C 下, 滴加氯甲酸异丁酯(643 mg)。加毕, 搅拌 30 min, 抽滤, THF 洗涤。收集滤液, 在 0°C 下, 滴入 NaBH₄(335 mg)的水溶液, 反应 1 小时, 乙酸乙酯萃取, 有机层相继用饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 得粗品。经柱层析, 得目标产物 1.35 g。LCMS (ESI-MS):326.2 [M+H]⁺

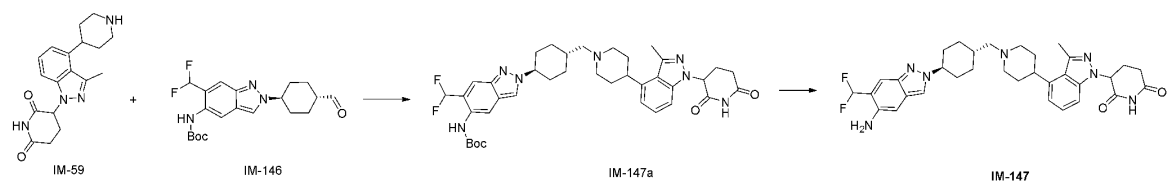
步骤三：中间体 IM-146d 的合成

化合物 IM-146c(1.35 g), 加入甲醇 20 mL, 三乙胺(629 mg), (Boc)₂O (2.72 g), 常温搅拌 10 min, 加入钨碳 0.05 eq, 氢气置换 3 次, 常温反应过夜。反应完全后, 过滤浓缩, 残余物经柱层析得目标产物 1.64 g。LCMS (ESI-MS):396.2 [M+H]⁺

步骤四：中间体 IM-146 的合成

化合物 IM-146d (100 mg) 溶于 3 mL DCM, 冰水浴下, 加入 DMP(135 mg), 搅拌 3h。反应完全后, 饱和碳酸氢钠调 pH 到 7, 过滤, 分液, 无水硫酸钠干燥, 浓缩, 过层析柱得化合物 IM-146(78 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 394.2。

中间体 IM-147 的合成



步骤一：中间体 IM-147a 的合成

将 IM-59 (500 mg) 溶于 DMF/THF (1.0 mL/10.0 mL), 反应液冷却至 -10 °C, 加入 IM-146(600 mg), TEA (300 mg), 在氩气保护下, 搅拌 0.5 h。然后将 HOAc (262 mg)和

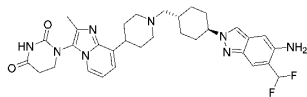
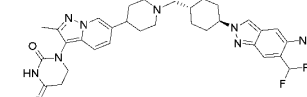
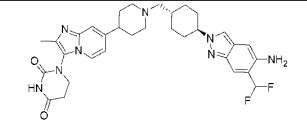
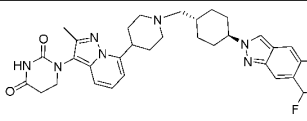
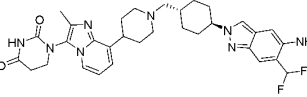
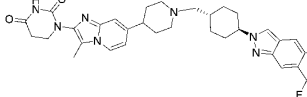
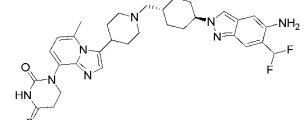
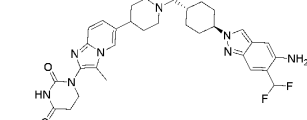
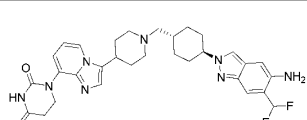
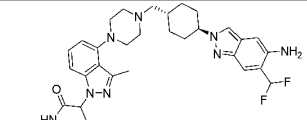
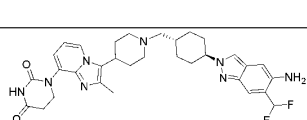
NaBH(OAc)₃ (928 mg) 加入反应液中，搅拌 3 h。反应液用水淬灭，乙酸乙酯萃取，合并有机层，用饱和食盐水洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥，浓缩，用硅胶柱进行分离(DCM/MeOH = 100/1 to 20/1)，得到目标化合物 568 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 704.3。

步骤二：中间体 IM-144 的合成

将 IM-147a (500 mg) 溶于 8 mL 二氯甲烷中，加入 TFA (2 mL)，反应液在室温下搅拌 4h。反应完毕，将反应液浓缩得到目标产物，未经纯化，直接用于下一步反应。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 604.4。

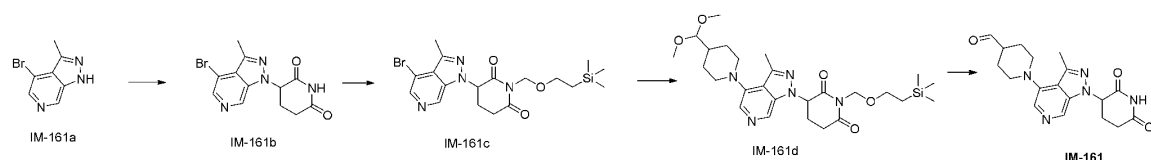
中间体 IM-148 到 IM-160 的合成：中间体 IM-148 到 IM-160 的制备方法类似于中间体 IM-147 的制备，如表 15 所示。

表 15 化合物编号及结构

化合物编号	结构	化合物编号	结构
IM-148		IM-155	
IM-149		IM-156	
IM-150		IM-157	
IM-151		IM-158	
IM-152		IM-159	
IM-153			

IM-154		IM-160	
--------	--	--------	--

中间体 IM-161 的合成



步骤一：中间体 IM-161b 的合成

将 IM-161a (1 g)溶于 THF/DMSO=1:1 (10 mL),0-10°C加入 NaH (0.94 g), 搅拌半小时, 加入 KI (0.63 g, 3.773 mmol)、3-溴哌啶-2,6-二酮 (1.81 g)的 THF/DMSO=1:1 (10 mL)溶液。

LCMS 检测 IM-161a 反应完毕后,反应液使用饱和 NH_4Cl 溶液(20mL)淬灭,乙酸乙酯(10mL*3)萃取,收集有机层,用饱和氯化钠洗涤两次,无水硫酸钠干燥,浓缩称重,获得产品 1.45 g。

LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 322.9$ 。

步骤二：中间体 IM-161c 的合成

将 IM-161b(1.45 g)溶于 DMF (15 mL),加入 DBU (1.006 mL, 6.731 mmol)、SEMCl (0.953 mL, 5.384 mmol), 加毕,反应 40°C搅拌 4 小时。LCMS 显示原料被消耗,加 5 倍水稀释,加入乙酸乙酯萃取三次,收集有机相,再加水洗涤两次,继续加入饱和食盐水洗涤两次,有机相使用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩。粗品使用柱层析法(PE/EA=1:1),得产品 845 mg。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 452.70$ 。

步骤三：中间体 IM-161d 的合成

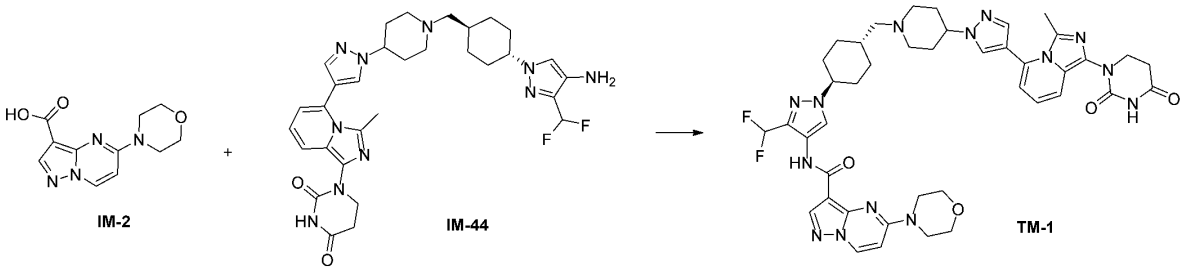
将 IM-161c (470 mg), 4-(二甲氧基甲基)-哌啶 (248.13 mg), Cs_2CO_3 (846.20 mg), RuPhos (96.96 mg)溶解在无水 1,4-dioxane (10 mL), 氮气转换 3 次,在氮气保护下,最后加入 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (95.13 mg, 0.104 mmol), 置换 3 次,升温回流 100 度,搅拌 4h。EA 萃取,NaCl 洗涤,浓缩,柱层析(PE/EA= 1/1-EA),得产品 100 mg 油状物。LCMS (ESI) m/z: $[\text{M}+1] = 532.66$ 。

步骤三：中间体 IM-161 的合成

在 25 mL 茄形瓶中加入反应物 IM-161d (100 mg, 0.188 mmol), 用 DCM (1.5 mL)溶解, 在 0 °C 下, 加入 0.5 mL TFA, 搅拌过夜。浓缩, 加入二氯甲烷和水, 分层, 有机相用饱和碳酸氢钠溶液及 NaCl 溶液洗涤, 硫酸钠干燥, 浓缩得产品。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 356.2。

以下是本发明化合物的合成。

实施例一：TM-1 的合成

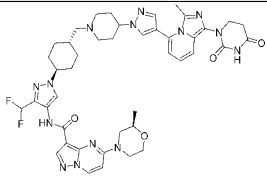
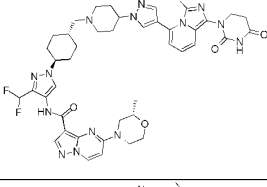
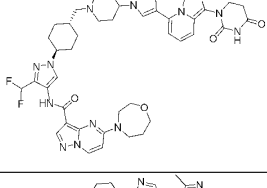
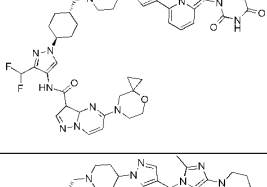
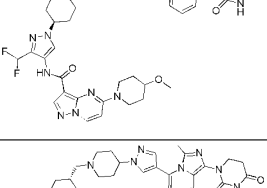
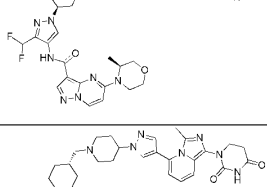
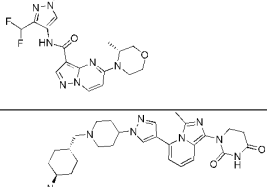
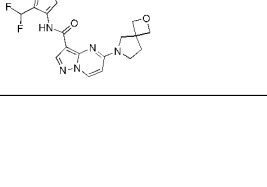


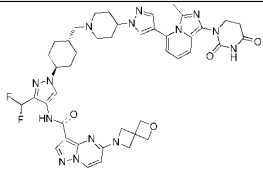
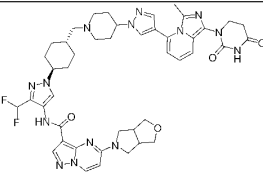
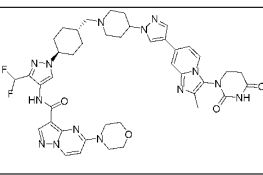
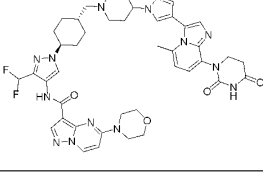
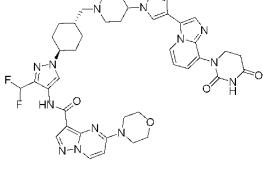
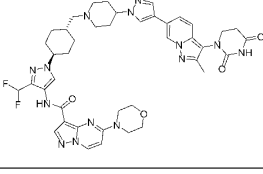
化合物 IM-2 (80 mg)加入至乙腈 (2 mL) 中, 加入 NMI (82 mg), TCFH (115 mg), 室温下搅拌 15 分钟, 随后加入溶于 DMF 的化合物 5 (160 mg), 室温搅拌过夜。LCMS 监控, 浓缩, 加水析出固体, 过滤, 固体通过高压反相制备得化合物 TM-1(32.9 mg)。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。

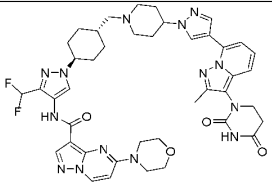
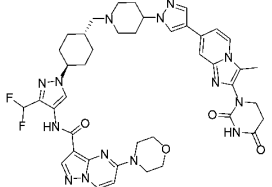
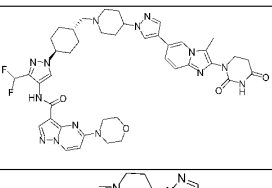
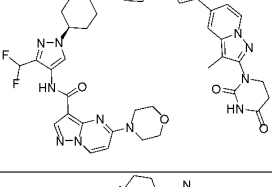
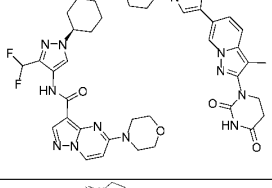
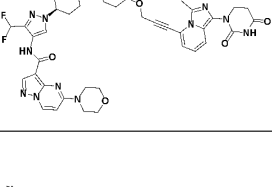
实施例二到实施例二十四的合成: 实施例 TM-2 到 TM-24 的制备方法类似于中间体 TM-1 的制备, 如表 16 所示。

表 16 化合物编号及结构

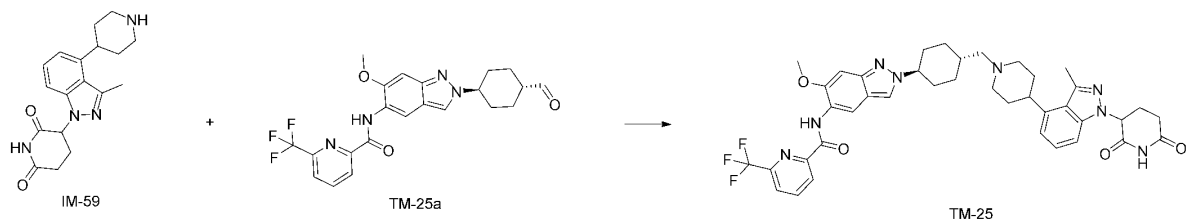
实施例 编号	化合物 编号	结构	表征
实施例 二	TM-2		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 862.4。
实施例 三	TM-3		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 878.3。

实施例四	TM-4		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 865.4。
实施例五	TM-5		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 865.4。
实施例六	TM-6		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 865.4。
实施例七	TM-7		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 877.4。
实施例八	TM-8		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 879.5。
实施例九	TM-09		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 865.4。
实施例十	TM-10		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 865.4。
实施例十一	TM-11		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 877.4。

实施例十二	TM-12		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 863.3。
实施例十三	TM-13		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 877.4。
实施例十四	TM-14		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。
实施例十五	TM-15		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.3。
实施例十六	TM-16		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 837.3。
实施例十七	TM-17		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.46 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.81 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.55 – 8.18 (m, 4H), 7.80 (s, 1H), 7.23 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.12 – 6.78 (m, 3H), 4.33 – 4.14 (m, 2H), 3.86 (t, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 3.78 (br, 4H), 3.72 (br, 4H), 2.98 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 2.78 (t, <i>J</i> = 6.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 – 1.54 (m, 11H), 1.16 – 1.00 (m, 2H).
实施例十八	TM-18		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。

实施例十九	TM-19		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.3。
实施例二十	TM-20		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。
实施例二十一	TM-21		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。
实施例二十二	TM-22		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.4。
实施例二十三	TM-23		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 851.5。
实施例二十四	TM-24		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。

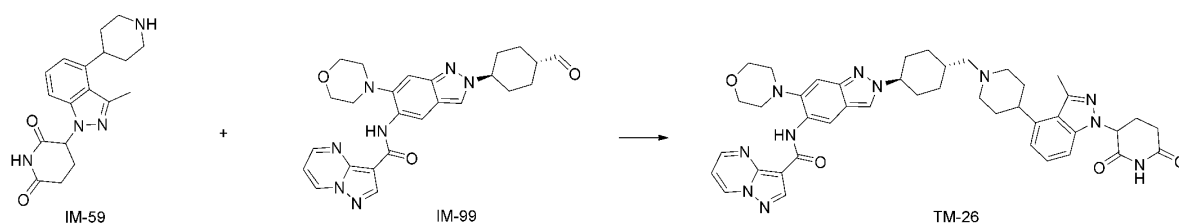
实施例二十五：TM-25 的合成



将 IM-59 (23 mg) 溶于 DMF/THF (0.25 mL/1 mL), 反应液冷却至 -10 °C, 加入 TM-24a (30 mg, 方法源自于 WO2020/264499), TEA (10 mg), 在氩气保护下, 搅拌 0.5 h。然后将

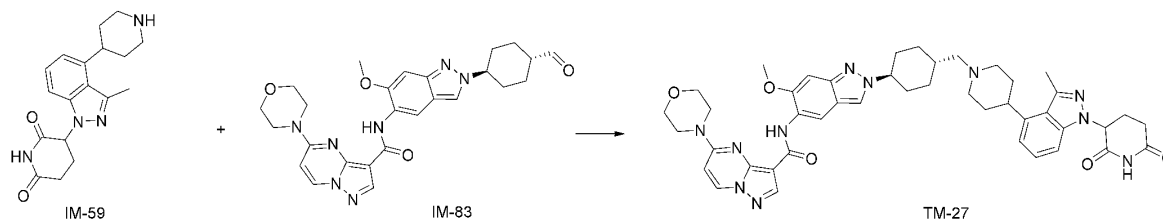
NaBH(OAc)₃ (21 mg) 加入反应液中, 搅拌 3 h。反应液用水淬灭, 乙酸乙酯萃取, 合并有机层, 用饱和食盐水洗涤。然后将有机层用无水硫酸钠干燥, 浓缩, 经反相制备, 得到目标化合物 15 mg。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 757.34。¹H NMR (400 MHz, Methanol-*d*₄) δ 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.31 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46-7.33 (d, *J* = 9.9 Hz, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.65 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H), 4.51-4.37 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.84-3.61 (m, 3H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.98 – 2.69 (m, 7H), 2.41 – 1.98 (m, 10H), 1.67 – 1.04 (m, 4H)。

实施例二十六: TM-26 的合成



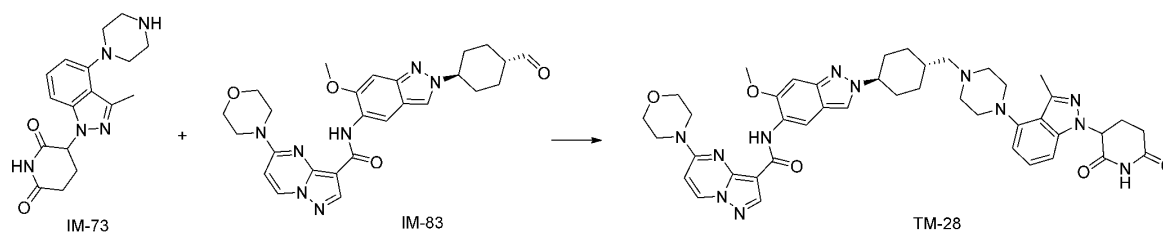
TM-26 的制备方法类似于 TM-25。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.5。

实施例二十七: TM-27 的合成



TM-27 的制备方法类似于 TM-25。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 814.6。

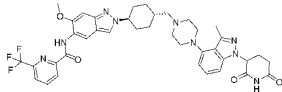
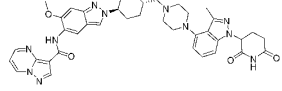
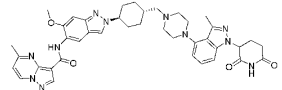
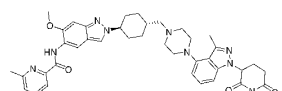
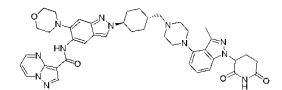
实施例二十八: TM-28 的合成

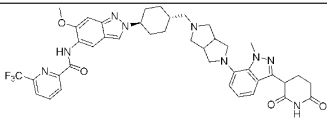
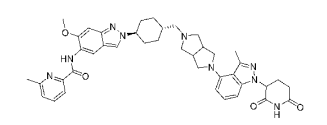
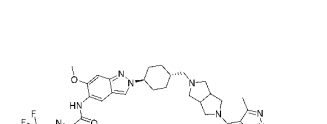
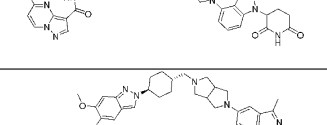
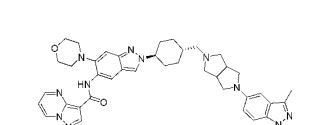


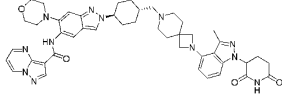
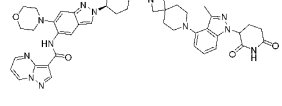
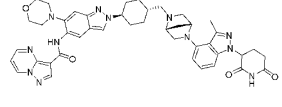
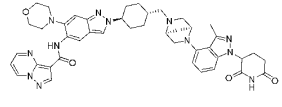
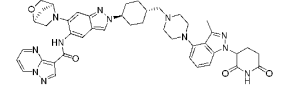
TM-28 的制备方法类似于 TM-25。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 815.5。

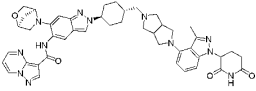
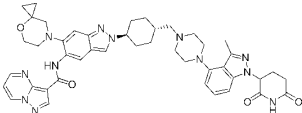
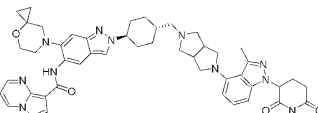
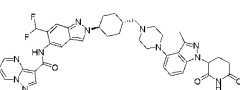
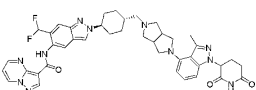
实施例二十九到实施例一百一十四的合成: 实施例 TM-29 到 TM-114 的制备方法类似于 TM-25 制备, 如表 17 所示。

表 17 化合物编号及结构

实施 例编 号	化合物 编号	结构	表征
实施 例二 十九	TM-29		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 758.4。 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.77 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.51-4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.97 – 2.67 (m, 8H), 2.40-2.22 (m, 3H), 2.19 – 1.86 (m, 5H), 1.44 – 1.24 (m, 3H).
实施 例三 十	TM-30		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.3。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.03 (br, 4H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 6H), 2.30-2.11 (m, 5H), 2.04 – 1.84 (m, 5H), 1.68 (br, 2H), 1.20 – 1.09 (m, 3H).
实施 例三 十一	TM-31		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。
实施 例三 十二	TM-32		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 704.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.14 – 7.81 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.56 – 4.12 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (br, 4H), 2.93 – 2.76 (m, 1H), 2.78 – 2.55 (m, 9H), 2.34 – 2.09 (m, 5H), 2.06 – 1.82 (m, 4H), 1.75-1.62 (br, 1H), 1.21-1.07 (m, 2H).
实施 例三 十三	TM-33		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 785.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.5 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.47-4.34 (m, 1H), 3.98-3.82 (m, 4H), 3.13-2.96 (s, 4H), 2.95-2.88

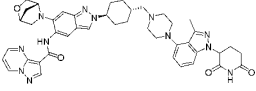
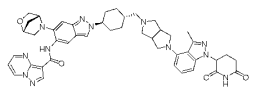
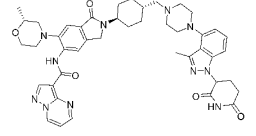
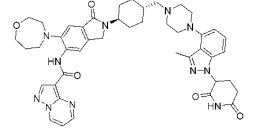
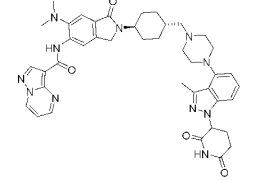
			(m, 4H), 2.87-2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 8H), 2.36 – 2.10 (m, 5H), 2.04-1.85 (m, 4H), 1.76-1.62 (m, 1H), 1.21-1.06 (m, 3H).
实施 例三 十四	TM-34		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.3。
实施 例三 十五	TM-35		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 730.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.02-7.94 (m, 2H), 7.55 (dd, <i>J</i> = 6.9, 1.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.16-7.08 (m, 2H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.42-4.30 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.07 – 2.78 (m, 6H), 2.77 – 2.53 (m, 10H), 2.32 (br, 2H), 2.30 – 2.08 (m, 3H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.68-1.53 (m, 1H), 1.21 – 1.03 (m, 3H).
实施 例三 十六	TM-36		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.3。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.50 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.40 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.31 – 7.05 (m, 3H), 6.70 – 6.53 (m, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.9 Hz, 1H), 4.43-4.31 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.10 – 2.78 (m, 8H), 2.79 – 2.54 (m, 7H), 2.41-2.27 (m, 2H), 2.25 – 2.08 (m, 3H), 2.03 – 1.82 (m, 4H), 1.67-1.51 (m, 1H), 1.30-1.08 (m, 3H).
实施 例三 十七	TM-37		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 756.3。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.02 (br, 1H), 10.53 (s, 1H), 9.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.34 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.40-4.28 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.31-3.21 (m, 2H), 3.00 – 2.78 (m, 5H), 2.77 – 2.61 (m, 5H), 2.57-2.52 (m, 3H), 2.28 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 3H), 2.04-1.82 (m, 5H), 1.63-1.50 (m, 1H), 1.19-1.05 (m, 2H).
实施 例三 十八	TM-38		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 770.4。
实施 例三 十九	TM-39		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.4。
实施 例四 十	TM-40		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 811.41。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.00 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.42 – 7.31 (m, 2H), 7.03 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.43-4.29 (m, 1H), 3.95 – 3.84 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.97 – 2.79 (m, 7H), 2.73 – 2.57 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.27 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 2.24-2.07 (m,

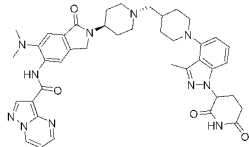
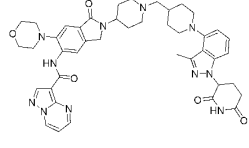
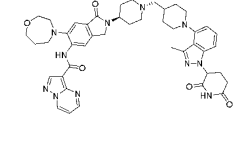
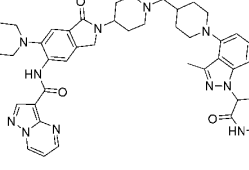
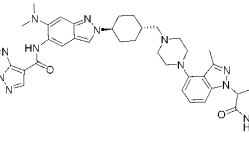
			3H), 2.04 – 1.82 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 1H), 1.19 – 0.99 (m, 2H).
实施 例四 十一	TM-41		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 825.53。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.98 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.15 (t, <i>J</i> = 7.90 Hz, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.09 (d, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 5.62 (dd, <i>J</i> = 12.1, 5.0 Hz, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.98 – 3.83 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.96 – 2.78 (m, 5H), 2.75 – 2.63 (m, 3H), 2.55 (s, 3H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.22-2.08 (m, 5H), 2.02-1.86 (m, 5H), 1.82-1.75 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 1H), 1.18 – 1.00 (m, 2H).
实施 例四 十二	TM-42		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 825.53。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 12.0, 5.2 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.13-3.02 (m, 4H), 3.00 – 2.77 (m, 9H), 2.75-2.64 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.24 – 2.08 (m, 4H), 1.99-1.83 (m, 7H), 1.49-1.36 (m, 1H), 1.21 – 0.98 (m, 2H).
实施 例四 十三	TM-43		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 797.17。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.7 Hz, 1H), 6.98 (dd, <i>J</i> = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 7.4, 4.7 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.18-4.11 (br, 1H), 3.94 – 3.82 (m, 4H), 3.58 – 3.46 (m, 2H), 2.96 – 2.87 (m, 4H), 2.86-2.65 (m, 3H), 2.60 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.25 – 2.06 (m, 4H), 2.06 – 1.74 (m, 6H), 1.54-1.41 (br, 2H), 1.21-1.04 (m, 3H).
实施 例四 十四	TM-44		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 797.82。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 – 6.43 (m, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 4.45-4.33 (m, 1H), 4.18-4.11 (br, 1H), 3.94 – 3.84 (m, 4H), 3.57 – 3.46 (m, 2H), 2.98 – 2.84 (m, 4H), 2.87 – 2.64 (m, 3H), 2.61 (s, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.25 – 2.06 (m, 4H), 2.06 – 1.74 (m, 6H), 1.54-1.41 (br, 2H), 1.21-1.04 (m, 3H).
实施 例四 十五	TM-45		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 797.70。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.87 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41-4.32 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 7.3

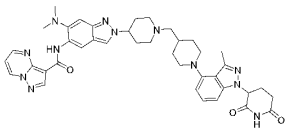
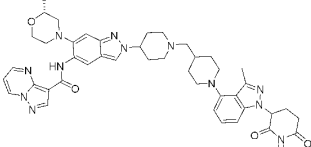
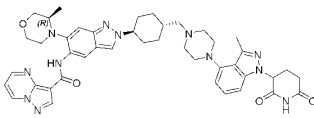
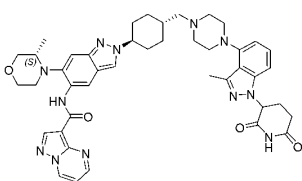
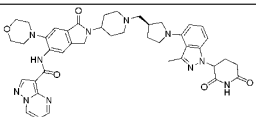
			Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 3.12-2.96 (m, 4H), 2.89 – 2.79 (m, 1H), 2.75 – 2.56 (m, 7H), 2.33 – 2.12 (m, 5H), 2.06 – 1.81 (m, 5H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.22-1.05 (m, 3H).
实施例四十六	TM-46		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 823.59$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (br, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.73-3.69 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 2.98 – 2.78 (m, 6H), 2.77 – 2.60 (m, 5H), 2.59-2.52 (m, 4H), 2.35 – 2.10 (m, 6H), 2.04-1.80 (m, 6H), 1.64-1.49 (m, 2H), 1.18 – 1.02 (m, 3H).
实施例四十七	TM-47		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 811.58$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.46-4.32 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.12-2.87 (m, 9H), 2.77 – 2.59 (m, 8H), 2.30 – 2.10 (m, 4H), 2.03 – 1.87 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.53-1.39 (m, 1H), 1.32-1.11 (m, 2H), 0.88-0.82 (m, 1H), 0.78-0.72 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H).
实施例四十八	TM-48		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 837.41$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.03 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.99 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.05 – 2.80 (m, 9H), 2.73 – 2.54 (m, 8H), 2.34 – 2.08 (m, 5H), 2.02 – 1.85 (m, 5H), 1.68-1.40 (m, 2H), 1.20 – 1.07 (m, 2H), 0.89-0.83 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 2H), 0.53-0.46 (m, 2H).
实施例四十九	TM-49		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 750.35$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.5$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.33 (dt, $J = 7.0, 3.6$ Hz, 1H), 7.28 – 7.06 (m, 3H), 6.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.7, 5.1$ Hz, 1H), 4.76 – 4.29 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.03 (br, 3H), 2.91-2.78 (m, 1H), 2.77 – 2.57 (m, 7H), 2.39 – 2.13 (m, 5H), 2.11 – 1.90 (m, 4H), 1.85-1.56 (m, 1H), 1.31-1.10 (m, 3H).
实施例五十	TM-50		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 776.36$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.88 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.25 – 7.04 (m, 3H), 6.59 (d, $J =$

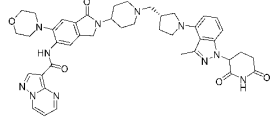
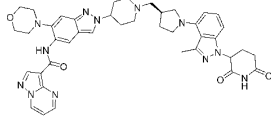
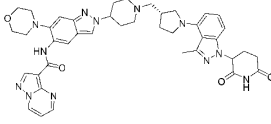
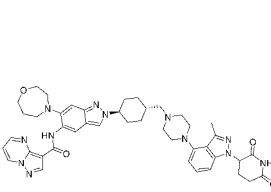
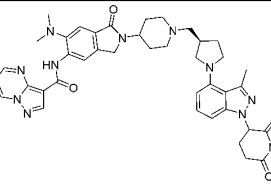
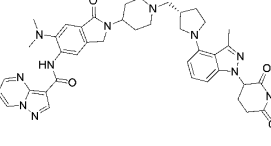
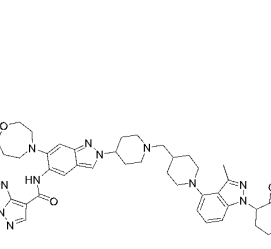
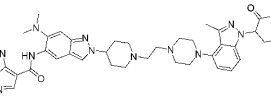
			7.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.56-4.44 (m, 1H), 3.30 – 3.22 (m, 2H), 2.99 – 2.76 (m, 5H), 2.78 – 2.62 (m, 5H), 2.61-2.52 (m, 4H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 3H), 2.05-1.87 (m, 4H), 1.70-1.52 (m, 1H), 1.20 – 1.08 (m, 2H).
实施 例五 十一	TM-51		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 785.30$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.39 (dd, $J = 6.9, 1.3$ Hz, 1H), 8.97 (dd, $J = 4.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.36 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (br, 1H), 4.12 – 3.68 (m, 4H), 3.37-3.28 (m, 3H), 3.02 (br, 2H), 3.00 – 2.82 (m, 4H), 2.89-2.78 (m, 1H), 2.74-2.64 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.34-2.27 (m, 2H), 2.24-2.17 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 5H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 2H).
实施 例五 十二	TM-52		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 799.80$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.30 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 2H), 4.46-4.32 (m, 1H), 4.14 – 3.74 (m, 3H), 3.12 – 2.78 (m, 8H), 2.76 – 2.55 (m, 8H), 2.37 – 2.12 (m, 6H), 2.05-1.82 (m, 4H), 1.77-1.60 (m, 1H), 1.36 – 1.04 (m, 5H).
实施 例五 十三	TM-53		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 825.30$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.1, 1.3$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.45-4.32 (m, 1H), 4.06 – 3.84 (m, 3H), 3.30-3.19 (m, 2H), 3.02 – 2.76 (m, 8H), 2.74 – 2.61 (m, 5H), 2.61 – 2.52 (m, 4H), 2.35 – 2.08 (m, 5H), 2.05 – 1.84 (m, 4H), 1.68-1.49 (m, 1H), 1.36 – 1.07 (m, 5H).
实施 例五 十四	TM-54		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 799.30$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.29 – 7.21 (m, 1H), 7.17 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H), 4.53 – 4.30 (m, 1H), 4.12 – 3.74 (m, 3H), 3.12 – 2.95 (m, 5H), 2.95 – 2.79 (m, 3H), 2.76-2.53 (m, 9H), 2.31 – 2.09 (m, 6H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.76-1.58 (m, 1H), 1.26 – 1.07 (m, 5H).
实施 例五 十五	TM-55		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 825.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.3$ Hz, 1H), 8.93 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.28 – 7.17 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.8, 5.0$ Hz, 1H),

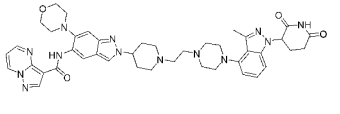
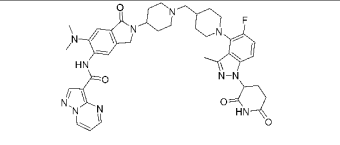
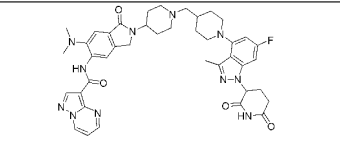
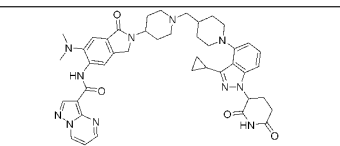
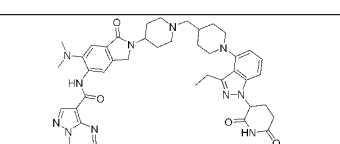
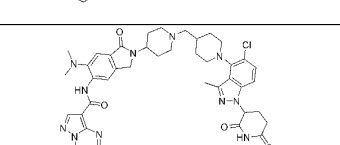
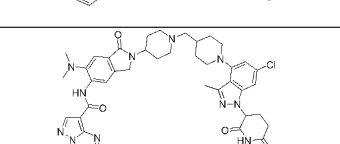
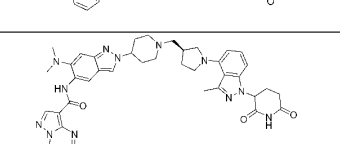
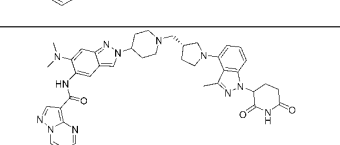
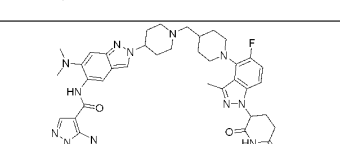
			4.38-4.32 (m, 1H), 4.19 – 3.78 (m, 3H), 3.28-3.20 (m, 1H), 3.06 – 2.77 (m, 7H), 2.78 – 2.62 (m, 5H), 2.59-2.49 (m, 4H), 2.32 – 2.07 (m, 5H), 2.04-1.82 (m, 4H), 1.64-1.51 (m, 1H), 1.19-1.04 (m, 5H).
实施 例五 十六	TM-56		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 800.39. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.57 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.64 (br, 1H), 4.44-4.33 (m, 1H), 3.95-3.82 (m, 4H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.88 – 2.78 (m, 1H), 2.76 – 2.61 (m, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.45 – 2.32 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 4H), 2.10 – 1.56 (m, 9H), 1.35 – 1.04 (m, 4H).
实施 例五 十七	TM-57		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 811.41. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.03 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.4 Hz, 1H), 9.12 – 8.87 (m, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.46-4.33 (m, 1H), 3.88 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 4H), 3.02 – 2.78 (m, 9H), 2.80 – 2.60 (m, 5H), 2.58-2.50 (m, 4H), 2.36 – 2.09 (m, 5H), 2.08 – 1.80 (m, 5H), 1.58-1.51 (m, 1H), 1.20-1.05 (m, 3H).
实施 例五 十八	TM-58		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 800.40. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.99 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.5 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.62 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 5.68 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.0 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.00 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.94-3.82 (m, 4H), 3.15 – 2.80 (m, 10H), 2.77 – 2.55 (m, 8H), 2.28-2.16 (m, 3H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.83-1.71 (m, 2H), 1.73 – 1.48 (m, 3H), 1.16-0.98 (m, 2H).
实施 例五 十九	TM-59		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 826.30. ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 10.91 (s, 1H), 9.13 – 8.64 (m, 4H), 8.20 (br, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 5.23 (dd, <i>J</i> = 10.1, 5.1 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.27-4.17 (m, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 4H), 3.33-2.91 (m, 11 H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.67-2.34 (m, 5H), 2.15-1.83 (m, 6H), 1.70-1.52 (m, 4H), 0.92-0.78 (m, 2H).
实施 例六 十	TM-60		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 815.41. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.39 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.2 Hz, 1H), 8.98 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.4 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (d, <i>J</i> = 8.5 Hz, 1H), 6.56 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 5.65 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.63 (br, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 3.93-3.84 (m, 4H), 3.03 – 2.78 (m, 5H), 2.78 – 2.55 (m, 8H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.26-2.08 (m, 3H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.84-1.69 (m, 4H), 1.69 –

			1.47 (m, 3H), 1.03 (q, $J = 11.5, 10.6$ Hz, 2H).
实施 例六 十一	TM-61		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 797.40$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.28 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.4, 7.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.72 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.10-2.97 (m, 5H), 2.92 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.59 (m, 8H), 2.37 – 2.12 (m, 6H), 2.04 – 1.84 (m, 6H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.20 – 1.06 (m, 2H).
实施 例六 十二	TM-62		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 823.41$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.04 (s, 1H), 10.48 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.87 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.27 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.67 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 1H), 3.54 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.17 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 2.95-2.79 (m, 5H), 2.78 – 2.60 (m, 5H), 2.59 – 2.52 (m, 4H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24-2.08 (m, 4H), 2.04 – 1.83 (m, 6H), 1.63-1.52 (m, 1H), 1.21 – 1.00 (m, 2H).
实施 例六 十三	TM-63		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 814.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.88 (s, 1H), 9.39 (dt, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 8.95 (dt, $J = 4.3, 1.5$ Hz, 1H), 8.86 – 8.65 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.40-7.35 (m, 1H), 7.27-7.21 (m, 1H), 7.20 – 7.15 (m, 1H), 6.62 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.06 – 3.80 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.91 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 10H), 2.27 – 2.17 (m, 3H), 1.92 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 5H).
实施 例六 十四	TM-64		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 814.3$.
实施 例六 十五	TM-65		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 758.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 2H), 9.40-9.36 (m, 1H), 8.98-8.95 (m, 1H), 8.76-8.70 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 6.69 – 6.55 (m, 1H), 5.72-5.65 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.02 (s, 4H), 2.94 – 2.78 (m, 3H), 2.76 (s, 6H), 2.74 – 2.65 (m, 3H), 2.63-2.59 (m, 4H), 2.26 – 2.17 (m, 3H), 1.95-1.87 (m, 2H), 1.80-1.77 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 3H), 1.14-1.03 (m, 2H).

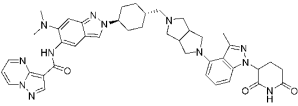
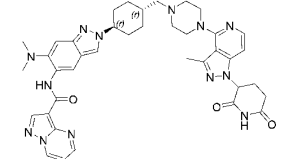
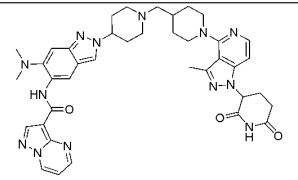
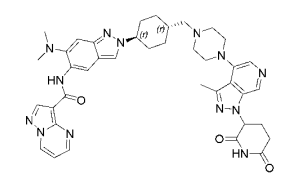
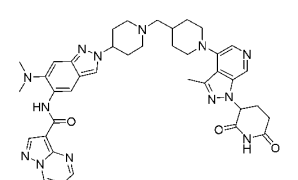
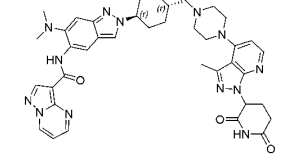
实施 例六 十六	TM-66		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 758.3。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.08 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.98 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.67 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.10 – 3.95 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 2.98 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 2.86 (td, J = 12.9, 6.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.74 – 2.65 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.27 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.08 – 1.98 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 4H), 1.70 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 1.38 (q, J = 10.7, 9.6 Hz, 2H).
实施 例六 十七	TM-67		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 800.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.90 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 9.00 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.90 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.91 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.87 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.64 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.34 – 2.17 (m, 3H), 2.12 – 1.97 (m, 2H), 1.86 (dd, J = 24.3, 11.8 Hz, 4H), 1.76 – 1.65 (m, 3H), 1.45 – 1.33 (m, 2H), 1.23 (d, J = 3.3 Hz, 2H).
实施 例六 十八	TM-68		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 814.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.02 (d, J = 18.6 Hz, 2H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.74 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 4.07 – 3.81 (m, 5H), 3.21 – 3.02 (m, 4H), 3.02 – 2.77 (m, 4H), 2.76 – 2.64 (m, 4H), 2.61-2.55 (m, 4H), 2.30-2.12 (m, 3H), 2.10-1.98(m, 4H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.75-1.60(m, 3H), 1.45-1.30 m, 2H).
实施 例六 十九	TM-69		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 814.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 9.40 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.96 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.7, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.10-3.85 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.03 – 2.78 (m, 6H), 2.76 – 2.56 (m, 8H), 2.30-2.15(m, 3H), 2.03 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 1.93-1.79 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 3H), 1.42-1.30(m, 2H), 1.13 (d, J = 6.2 Hz, 3H).
实施 例七 十	TM-70		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.30。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.07 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.47 – 9.28 (m, 1H), 8.95 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 6.9, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 11.7, 4.9 Hz, 1H),

			4.49-4.33 (m, 1H), 4.01-3.80 (m, 3H), 3.56 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.12 – 2.78 (m, 6H), 2.76-2.56 (m, 7H), 2.40 – 2.11 (m, 4H), 2.08 – 1.86 (m, 4H), 1.78-1.59 (m, 1H), 1.25-1.09 (m, 2H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).
实施 例七 十一	TM-71		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 743.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.37 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (dd, $J = 7.0, 4.2$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.01 (s, 1H), 2.84 – 2.60 (m, 15H), 2.37 – 1.99 (m, 10H), 1.95-1.65 (m, 3H), 1.47-1.32 (m, 2H), 0.90 – 0.83 (m, 1H).
实施 例七 十二	TM-72		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 799.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.05 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.93 (dd, $J = 4.2, 1.7$ Hz, 1H), 8.75 (d, $J = 19.8$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 7.0, 4.3$ Hz, 1H), 7.23 (dd, $J = 8.4, 7.3$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.68 (dd, $J = 11.8, 5.1$ Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.06 – 3.81 (m, 3H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.06 – 2.91 (m, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 3H), 2.75 – 2.52 (m, 8H), 2.29 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 1H), 2.18-2.05 (m, 6H), 1.95-1.85 (m, 2H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.45-1.30 (m, 2H), 1.12 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H).
实施 例七 十三	TM-73		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 799.40$. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.38 (dd, $J = 7.0, 1.5$ Hz, 1H), 8.95 (dd, $J = 4.1, 1.5$ Hz, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.9, 5.1$ Hz, 1H), 4.56 – 4.30 (m, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 3H), 3.56 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 3.28 – 3.22 (m, 1H), 3.03 (br, 4H), 2.97 – 2.79 (m, 3H), 2.76 – 2.57 (m, 7H), 2.37 – 2.13 (m, 5H), 2.09 – 1.83 (m, 4H), 1.74-1.63 (m, 1H), 1.20-1.10 (m, 2H), 0.75 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).
实施 例七 十四	TM-74		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 799.40$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 11.04 (s, 1H), 9.43 – 9.28 (m, 1H), 8.95 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 6.9, 4.2$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 5.69 (dd, $J = 11.7, 4.9$ Hz, 1H), 4.48-4.35 (m, 1H), 4.01-3.79 (m, 3H), 3.56 (t, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.28 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 2.78 (m, 7H), 2.79 – 2.56 (m, 7H), 2.39 – 2.09 (m, 6H), 2.09 – 1.84 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 1H), 1.28-1.05 (m, 2H), 0.75 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).
实施 例七 十五	TM-75		LCMS (ESI) m/z : $[M+1] = 785.40$.

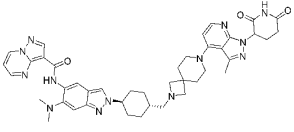
实施 例七 十六	TM-76		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 785.40。
实施 例七 十七	TM-77		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 771.40。
实施 例七 十八	TM-78		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 771.40。
实施 例七 十九	TM-79		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 799.40。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.45-4.34 (m, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 4H), 3.23 – 2.95 (m, 9H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.77 – 2.56 (m, 8H), 2.29 – 2.08 (m, 7H), 2.04-1.83 (m, 4H), 1.75-1.62 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 2H)。
实施 例八 十	TM-80		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.40。
实施 例八 十一	TM-81		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.40。
实施 例八 十二	TM-82		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 799.40。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.05 (s, 1H), 10.77 (s, 1H), 9.38 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.73 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 8.36 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 8.4, 7.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.92 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.19 – 3.13 (m, 2H), 3.13 – 3.08 (m, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.2, 13.5, 5.2 Hz, 1H), 2.77 – 2.66 (m, 4H), 2.61 (s, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.20 (dd, J = 9.8, 5.3 Hz, 1H), 2.10 (q, J = 10.0, 7.9 Hz, 7H), 1.91 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.74 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.64 – 1.53 (m, 1H), 1.48 – 1.32 (m, 4H)。
实施 例八 十三	TM-83		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 758.30。

实施例八十四	TM-84		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 800.40。
实施例八十五	TM-85		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 776.4。
实施例八十六	TM-86		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 776.4。
实施例八十七	TM-87		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.4。
实施例八十八	TM-88		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 772.4。
实施例八十九	TM-89		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 792.3。
实施例九十	TM-90		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 792.3。
实施例九十一	TM-91		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 728.4。
实施例九十二	TM-92		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 728.4。
实施例九十三	TM-93		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 761.4。

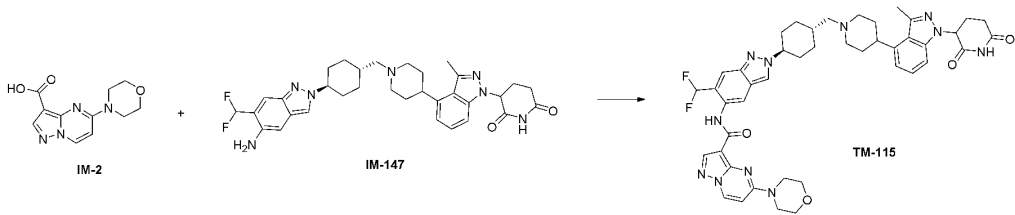
实施 例九 十四	TM-94		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 761.4。
实施 例九 十五	TM-95		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 757.4。
实施 例九 十六	TM-96		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 757.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, <i>J</i> = 8.4, 7.4 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.66 (dd, <i>J</i> = 11.9, 5.1 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 3.32 – 3.26 (m, 2H), 2.88 – 2.65 (m, 14H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 2H), 2.24 – 2.11 (m, 3H), 2.03 – 1.82 (m, 6H), 1.67-1.55 (m, 1H), 1.19-1.07 (m, 2H)。
实施 例九 十七	TM-97		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.3。
实施 例九 十八	TM-98		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 743.3。
实施 例九 十九	TM-99		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 749.4。
实施 例一 百	TM-10 0		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 741.3。
实施 例一 百零 一	TM-10 1		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 783.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.41-4.28 (m, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.01 (br, 4H)。

			2.97 – 2.80 (m, 5H), 2.76 (s, 6H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.38-2.28 (m, 2H), 2.23 – 2.06 (m, 4H), 1.96-1.78 (m, 8H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 2H).
实施 例一 百零 二	TM-10 2		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 769.3。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.05 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.37 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.18 – 7.07 (m, 1H), 6.64 (d, J = 20.8 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 3.31-3.16 (m, 5H), 2.71 (d, J = 43.2 Hz, 1H), 2.25 – 1.82 (m, 8H), 1.62 (s, 1H), 1.17 (s, 3H).
实施 例一 百零 三	TM-10 3		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.7。
实施 例一 百零 四	TM-10 4		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。
实施 例一 百零 五	TM-10 5		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.73 – 8.67 (m, 3H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 3.13 (br, 4H), 2.89-2.55 (m, 15H), 2.36-2.23 (m, 3H), 2.21-2.10 (m, 2H), 2.04-1.81 (m, 4H), 1.76-1.60 (m, 1H), 1.20-1.08 (m, 2H).
实施 例一 百零 六	TM-10 6		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.86 (s, 1H), 9.36 (dd, J = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.95 (dd, J = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.33 (dd, J = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.86 (dd, J = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.58 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.51 (s, 8H), 3.49-3.39 (m, 3H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.90-2.70 (m, 8H), 2.63 (s, 3H), 2.35-2.24 (m, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 5H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.82-1.67 (m, 1H), 1.47-1.33 (m, 2H).
实施 例一 百零 七	TM-10 7		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。

实施例一百零八	TM-10 8		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 744.4。
实施例一百零九	TM-10 9		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 800.8. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.7 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, <i>J</i> = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 4.46-4.36 (m, 1H), 4.09 – 3.71 (m, 3H), 3.13 (br, 4H), 3.04 – 2.53 (m, 14H), 2.34 – 2.23 (m, 3H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.06-1.86 (m, 4H), 1.72 (br, 1H), 1.12 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 5H).
实施例一百一十	TM-11 0		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 786.80. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.11 (s, 1H), 10.67 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.97 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.74 – 7.63 (m, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, <i>J</i> = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 4.41 (t, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 4.13 (dd, <i>J</i> = 5.8, 3.4 Hz, 1H), 3.89 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.92 (t, <i>J</i> = 4.5 Hz, 4H), 2.86 – 2.59 (m, 8H), 2.34-2.25 (m, 3H), 2.20-2.08 (m, 2H), 2.06-1.84 (m, 5H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.25-1.08 (m, 2H).
实施例一百一十一	TM-11 1		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.94. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.04 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.7 Hz, 1H), 8.93 (dd, <i>J</i> = 4.3, 1.6 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.22 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 5.67 (dd, <i>J</i> = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 4.41 (br, 1H), 4.09 – 3.78 (m, 4H), 3.20 – 2.77 (m, 11H), 2.78 – 2.54 (m, 8H), 2.28-2.13 (m, 3H), 2.12 – 1.81 (m, 8H), 1.70-1.40 (m, 2H), 1.11 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz, 3H).
实施例一百一十二	TM-11 2		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 825.7. ¹ H NMR (600 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 2H), 9.38 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.95 (dd, <i>J</i> = 4.1, 1.7 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.35 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.20 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 5.64 (dd, <i>J</i> = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 4.46 – 4.34 (m, 1H), 3.95 (dd, <i>J</i> = 11.2, 3.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.81 (m, 2H), 3.56 (t, <i>J</i> = 10.7, 2H), 3.28-3.22 (m, 2H), 2.97 – 2.51 (m, 17H), 2.29 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 2.14 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 1.99 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 2H), 1.91 (dd, <i>J</i> = 17.6, 7.9 Hz, 2H), 1.62-1.55 (m, 1H), 1.13 (dd, <i>J</i> = 25.1, 12.2 Hz, 2H), 0.75 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H).
实施例一百一十三	TM-11 3		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.89. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.36 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.6 Hz, 1H), 8.94 (dd, <i>J</i> = 4.2, 1.6 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 2H), 7.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.33 (dd, <i>J</i> = 7.0, 4.2 Hz, 1H), 7.08 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 5.69 (dd, <i>J</i> = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.41-4.29 (m, 1H), 3.21 (s, 5H), 3.09 (s, 4H), 2.92 – 2.66 (m, 8H), 2.56 (s, 3H), 2.40 (d, <i>J</i> = 6.3 Hz,

			2H), 2.27-2.05 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 7H), 1.49-1.37 (m, 1H), 1.20-1.07 (m, 2H).
实施 例一 百一 十四	TM-11 4		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 784.36。

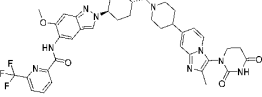
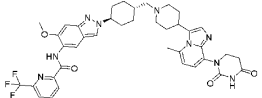
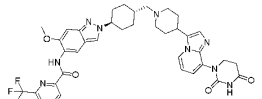
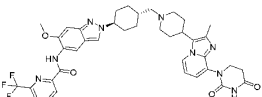
实施例一百一十五：TM-115 的合成

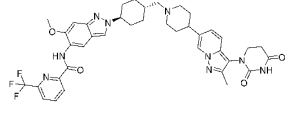
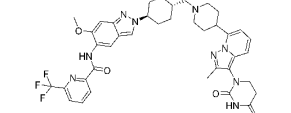
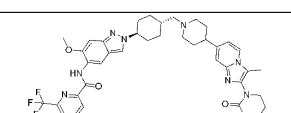
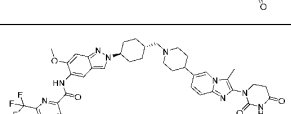
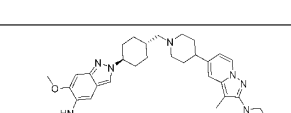
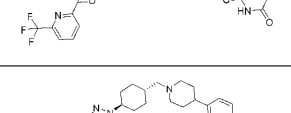
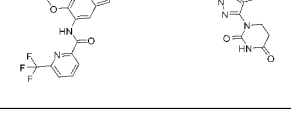


TM-115 的制备方法类似于 TM-1。LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 834.4。

实施例一百一十六到实施例一百二十六的合成：实施例 TM-116 到 TM-126 的制备方法类似于 TM-25 制备，如表 18 所示。

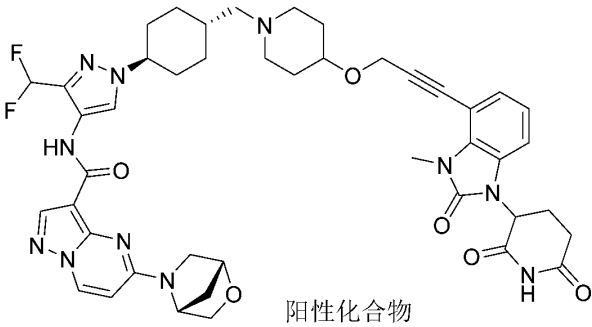
表 18 化合物编号及结构

实施例 编号	化合物 编号	结构	表征
实施 例一 百一 十六	TM-116		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施 例一 百一 十七	TM-117		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施 例一 百一 十八	TM-118		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施 例一 百一 十九	TM-119		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。 ¹ H NMR (400 MHz, Methanol- <i>d</i> ₄) δ 8.76 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.42 (dd, <i>J</i> = 7.0, 1.1 Hz, 1H), 8.30 (t, <i>J</i> = 7.9 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 0.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, <i>J</i> = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, <i>J</i> = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.95 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 4.57 (s, 3H), 4.47 – 4.34 (m, 1H), 3.87 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 3.23 – 3.11 (m, 3H), 2.93 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.39 (d, <i>J</i> = 6.9 Hz, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 6H), 2.16 – 1.95 (m, 5H), 1.85 (d, <i>J</i> =

			8.3 Hz, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 3H).
实施例一百二十	TM-120		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十一	TM-121		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十二	TM-122		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十三	TM-123		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十四	TM-124		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十五	TM-125		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。
实施例一百二十六	TM-126		LCMS (ESI) m/z: [M+1] = 839.4。

以下用测试例说明本发明化合物的有益效果。

发明所用阳性化合物出自 Kymera Therapeutics, Inc.的专利，专利号 WO2020113233，为申请人自己合成，结构如下：



测试例一： 本发明化合物对人类 THP-1 细胞 TNF α 分泌水平的抑制效果

本实验在含 10% FBS/ 1%青霉素/链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1μM。

取化合物 DMSO 溶解成储液，并用培养基稀释成 3X 工作浓度，加入 96 孔板，每孔 100μL；取对数生长期的 THP1 细胞计数，并稀释成 2 x 10⁶/mL 浓度，加入上述含化合物的 96 孔板中，每孔 100μL，混匀，于 37℃，5%CO₂ 培养箱中培养 1 小时。然后继续加入 LPS 至最终浓度为 1 ng/mL，并继续于 37℃，5%CO₂ 培养箱中培养 5 小时。然后 1000 rpm 离心 1 min，并分别取 16 uL 上清液，按 TNFα ELISA 检测试剂盒进行检测，读取 OD450 值，根据标准曲线换算成 TNFα 浓度，并用 GraphPad 5.0 拟合剂效曲线计算 EC₅₀ 值。

测试例二：本发明化合物对人类外周血液单核细胞（PBMC）中在 R848 刺激情况下 IL-6 分泌水平的抑制效果

(1) 实验方法：

本实验在含 10% FBS/ 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1μM。取化合物 DMSO 溶解成储液，用培养基 4 倍梯度稀释至 4×工作液浓度，加入 96 孔板，每孔 50μL；取 PBMC（批号：HPP20062307，四川厚朴生物科技有限公司）细胞计数，并稀释成 2×10⁶/mL 浓度，加入上述含化合物的 96 孔板中，每孔 150μL，混匀，于 37℃，5% CO₂ 培养箱中培养 20h。然后继续加入 R848 至最终浓度为 2.5μg/mL，并继续于 37℃，5%CO₂ 培养箱中培养 24h。然后 2000 rpm 离心 4min，取上清液稀释 110×，按 IL-6 ELISA 检测试剂盒进行检测，读取 OD450 值，根据标准曲线换算成 IL-6 浓度，并用 GraphPad 5.0 拟合剂效曲线计算 IC₅₀ 值。

(2) 实验结果

实验结果见下表 19。

表 19 化合物对 R848 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
阳性化合物	38.45 (两次测试平均结果)
TM-25	27.99
TM-27	46.79
TM-28	23.31
TM-29	56.27
TM-33	13.04

TM-46	46.79
TM-54	4.26
TM-55	5.09
TM-57	3.43
TM-58	3.57
TM-59	2.21
TM-61	3.01
TM-66	261.6

半抑制浓度，或称半抑制率，即 IC₅₀，其在间接竞争 ELISA 标准曲线中是一个非常重要的数据。一般 IC₅₀ 的数值越小，说明抗体的特异性能越强。

表 19 结果显示：本发明化合物在对 R848 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果具有明显的优势。

测试例三：本发明化合物对人类外周血液单核细胞（PBMC）中在 LPS+IL-1 β 刺激下，IL-6 分泌水平的抑制效果

本实验在含 10% FBS/ 1%青霉素-链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1 μ M。取化合物 DMSO 溶解成储液，用培养基 5 倍梯度稀释至 4 $\times$ 工作液浓度，加入 96 孔板，每孔 50 μ L；取 PBMC（批号：HPP20062307，四川厚朴生物科技有限公司）细胞计数，并稀释成 2 $\times 10^6$ /mL 浓度，加入上述含化合物的 96 孔板中，每孔 150 μ L，混匀，于 37 $^{\circ}$ C，5% CO₂ 培养箱中培养 24h。然后继续加入 LPS 和 IL-1 β 至最终浓度为 10ng/mL 和 20ng/mL，并继续于 37 $^{\circ}$ C，5%CO₂ 培养箱中培养 20h。然后 2000 rpm 离心 4min，取上清液稀释 110 $\times$ ，按 IL-6 ELISA 检测试剂盒进行检测，读取 OD₄₅₀ 值，根据标准曲线换算成 IL-6 浓度，并用 GraphPad 5.0 拟合剂效曲线计算 IC₅₀ 值。结果见表 20。

表 20 化合物对 LPS+IL-1 β 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果

化合物编号	IC ₅₀ (nM)
阳性化合物	38.44(两次测试平均结果)
TM-26	12.22
TM-27	9.53
TM-30	3.69
TM-32	22.24

TM-33	10.23
TM-35	29.54
TM-36	4.987
TM-37	4.99
TM-39	115.2
TM-40	138.2
TM-45	5.48
TM-47	45.8
TM-48	47.79
TM-49	16.53
TM-50	3.81
TM-51	9.15
TM-52	10.46
TM-53	38.45
TM-54	6.29
TM-55	7.63
TM-56	5.49
TM-57	8.67
TM-58	3.53
TM-59	3.57
TM-60	4.40
TM-61	7.06
TM-62	11.93
TM-63	0.90
TM-65	7.15
TM-66	19.35
TM-67	52.77
TM-68	3.23
TM-69	22.85
TM-70	1.18
TM-71	24.93
TM-72	6.82

TM-73	43.78
TM-74	29.41
TM-79	39.02
TM-82	36.46
TM-96	7.18
TM-101	1.17
TM-102	5.94
TM-103	0.72
TM-105	34.25
TM-106	54.93
TM-109	39.21
TM-113	0.62
TM-114	4.79

半抑制浓度，或称半抑制率，即 IC50，其在间接竞争 ELISA 标准曲线中是一个非常重要的数据。一般 IC50 的数值越小，说明抗体的特异性能越强。

表 20 结果显示：本发明化合物 LPS+IL-1 β 诱导 PBMC 细胞 IL-6 分泌水平的抑制效果具有明显的优势。

测试例四：本发明化合物对人类外周血液单核细胞（PBMC）中 IRAK4 降解水平的研究

本实验在含 10% FBS/1%青霉素/链霉素的 RPMI 1640 培养基中进行，化合物起始测定浓度为 1 μ M。

将冷冻人类 PBMC 解冻到培养基中。以最少 2.5 $\times 10^6$ /mL 培养细胞。在 37 $^{\circ}$ C/5%CO₂ 下培育 PBMC 并且使其静置隔夜。在隔夜回收之后，通过锥虫蓝排除法进行细胞计数/存活率评估。将细胞密度调节到 2.5 $\times 10^6$ /mL。再将其加到 96 孔板中，每孔 90 μ L。取化合物 DMSO 溶解成储液，并用培养基稀释成 3X 工作浓度，加入上述 96 孔板，每孔 10 μ L。于 37 $^{\circ}$ C，5%CO₂ 培养箱中培养 20 小时。在处理结束时，收集细胞并且在 1800 rpm 离心 5 分钟。1 $\times$ PBS 洗涤并且在 1800 rpm 下离心 5 分钟。冷冻细胞集结粒并且储存在-80 $^{\circ}$ C下直到进一步加工。通过在溶解缓冲剂中再悬浮来产生溶解物。用 BCA 试剂盒进行蛋白质定量。每道装载 20 μ g 蛋白质并且在 26 孔 4-12%Bis-Tris SDS-page 凝胶上操作。使用伯乐混合 MW turbo 程序(BioRad Mixed MW turbo program)对 PVDF 膜进行转印 7 分钟。在室温下将膜在摇荡器上阻断一小时。将初级抗体在 4 $^{\circ}$ C下在摇荡器上培育隔夜。膜 3 $\times$ TBST 洗涤，各 5 分钟。添加二级抗体且在室温下在摇荡

器上培育一小时。膜 3×TBST 洗涤，各 5 分钟，并且用去离子 H₂O 充分冲洗。使用利科奥德赛 CLx 扫描膜，且使用 Image Studio 简化版本 5.2 软件对波段进行定量。

测试例五：化合物在 THP1 细胞中对 IRAK4 蛋白降解效果

将 THP-1 细胞种到 96 孔细胞培养板中，每孔 5×10⁴ 个细胞，100 μL 培养基。细胞培养板在 37°C，5% CO₂ 培养箱中培养过夜。每孔细胞中加入 100 nl 制备好的化合物储液，以及无化合物的 DMSO 储液。细胞培养板在 37°C，5% CO₂ 培养箱中处理 24 小时。向 20 mL 细胞裂解缓冲液中，加入一片蛋白酶抑制剂，以及一片磷酸酶抑制剂，轻轻混匀至完全溶解。向 4x 制样缓冲液中加入终浓度 200 mM DTT，配置成 4x 制样工作液。用超纯水稀释 20x 电泳缓冲液至 1x。用超纯水稀释 20x 转膜缓冲液至 1x，并加入 20% 甲醇。用超纯水稀释 10x 电泳缓冲液至 1x。IRAK4 蛋白一抗工作液：在 20 mL 封闭液中加入 IRAK4 抗体 20 μl；β-Actin 一抗工作液：在 20 mL 封闭液中加入 beta-actin(13E5) Rabbit mAb 抗体 2 μl。IRAK4 蛋白二抗工作液：Donkey Anti-Goat IgG H&L (HRP) 在封闭液中进行 1/5000 稀释；β-Actin 二抗工作液：Anti-rabbit IgG, HRP-linked antibody 在封闭液中进行 1/10000 稀释。细胞培养板 3000rpm, 离心 3min, 小心吸掉大部分培养基，细胞板倒置，300 rpm, 离心 30s; 每孔加入 45 μL lysis buffer 300 转震荡 30s, 冰上静置 30min，20min 时吹打 30 下；18 μL 蛋白上清加 4x 制样工作液 6μL 进行样品制备，70°C 加热 10 min。剩余蛋白样品 -80°C 保存。在预制胶中，每孔上样 8 μl，恒压 120 V 进行电泳，约 60 min。使用 PVDF 膜进行转膜，恒流 300 mA，1 小时。转膜后，用封闭液室温封闭 1 小时。一抗工作液 4°C 孵育过夜。用 1×TBST 缓冲液洗膜，3×10 min。二抗工作液室温孵育 1 小时。用 1×TBST 缓冲液洗膜，3×10 min，用显色液进行曝光显色。使用 ImagJ 软件，计算各个条带的灰度值，进行半定量分析并用 GraphPad Prism8.0 计算 DC₅₀。结果见表 21。

表 21 化合物在 THP1 细胞中对 IRAK4 蛋白降解效果

化合物编号	DC ₅₀ (nM)
阳性化合物	3.46
TM-55	4.81
TM-57	3.12
TM-66	0.57
TM-96	0.58
TM-101	< 0.1
TM-102	0.9

TM-105	< 0.1
TM-106	0.044
TM-109	4.67
TM-113	1.06

DC50 (nM) 是一个衡量化合物降解活性的指标，数值越低表示降解活性越强。

上述结果表明：本发明化合物在 THP1 细胞中具有更优的降解效果。

测试例六： 以下是本发明化合物对完全弗式佐剂（CFA）诱导的关节炎 Lewis 大鼠模型的药效实验。

实验方法：

（1）动物模型建立：取雄性 Lewis 大鼠(约 100 - 125 g)分组，每组中有 8 只大鼠。随机分成 6 组，分别是正常对照组，模型对照组，测试化合物低、中、高 3 个剂量组（10 mg/kg、30 mg/kg、100 mg/kg）和阳性药对照组(PF06650883, 30 mg/kg)。除正常组外，第 0 天各实验组建立大鼠 AA 模型，方法是在大鼠的左侧后足足跗注射含灭活的结核分枝杆菌(H37RA, 10 mg/ml)完全弗氏佐剂 0.08 ml 造成大鼠佐剂性关节炎模型。造模第 10 天起通过口服给药来进行用不同剂量测试物质的治疗。连续 10 天。分别于造模后第 8, 11, 14, 17, 20, 23 和 26 天，关节评分、分别检测左右后足足踝直径来观察药物对大鼠佐剂性关节炎的影响。

关节炎评价指标如下：

A、关节评分

四肢：按 0-4 五级评分：无红斑或红肿（0）；轻微的红斑或肿胀，其中的一个前/后趾关节有红斑或肿胀（1）；多于一只趾出现红斑或肿胀（2）；踝或腕关节下的足爪肿胀（3）；包括踝关节在内的全部足爪肿胀（4）。大鼠四只足分别评分，最高评分为 16 分。分别于造模后 8, 11, 17, 14, 17, 20, 23 和 26 天进行关节评分，并记录结果。

B、测量足踝直径

分别于造模前和造模后 8, 11, 17, 14, 17, 20, 23 和 26 天用游标卡尺测量大鼠左、右足踝内侧到外侧的直径和足踝厚度，并记录结果。试验结果的计量资料以数学平均数加减标准差 (mean ± SD) 表示，用 SPSS11.0 软件进行各给药组与对照组之间进行检验。

测试例七： 代谢稳定性测试

预热空的孵化板 T60 和 NCF60 10 分钟;在 100 mM 磷酸盐缓冲液中将肝微粒体稀释至 0.56 mg/mL, 将 445 uL 微粒体工作溶液 (0.56 mg/mL) 转移到预热的“孵化”板 T60 和 NCF60 中, 然后将孵化板 T60 和 NCF60 在 37°C 下持续摇动预孵育 10 分钟。 将 54 μL 肝微粒体转移到空白板, 然后将 6 μL NADPH 辅因子添加到空白板中, 然后将 180 μL 淬灭溶液添加到空白板中; 将 5 μL 复合工作溶液 (100 μM) 添加到含有微粒的孵化板 (T60 和 NCF60) 中, 并彻底混合 3 次; 对于 NCF60 板, 添加 50 uL 缓冲液并彻底混合 3 次。开始计时; 板将在 37°C 振荡孵育 60 分钟; 在淬灭板 T0 中, 添加 180 μL 淬灭溶液和 6 μL NADPH 辅因子。确保板已冷却以防止蒸发, 对于 T60 板, 彻底混合 3 次, 并在 0 分钟时间点立即将 54 μL 混合物移至淬灭板。然后将 44 μL NADPH 辅因子添加到孵化板 (T60) 中。开始计时; 板将在 37°C 振荡孵育 60 分钟。在 5、15、30、45 和 60 分钟时, 将 180 μL 淬灭溶液添加到淬灭板中, 混合一次, 然后将每个时间点的 60 μL 样品从 T60 板连续转移到淬灭板。

就 NCF60 而言, 混合一次, 并在 60 分钟的时间点将 60 μL 样品从 NCF60 孵化转移到包含淬灭溶液的淬灭板。将所有采样板振摇 10 分钟, 然后在 4°C 下以 4000 rpm 的速度离心 20 分钟, 将 80 μL 上清液转移到 240 μL HPLC 水中, 并通过板振动器混合 10 分钟; 在 LC-MS/MS 分析之前, 将每个生物分析板密封并振摇 10 分钟。结果见表 22。

表 22 测试物在肝微粒体中的代谢稳定性

化合物	种属	
	人肝微粒体(t _{1/2} , min)	鼠肝微粒体(t _{1/2} , min)
阳性化合物	39.4	29.4
TM-25	117.1	128.7
TM-33	77.9	46.9
TM-56	80.8	70.1

结果表明: 本发明化合物在肝微粒体稳定性比阳性化合物 (阳性药) 更佳。

测试例八: 本发明化合物对银屑病模型的治疗作用

雄性 BALB/c 小鼠, 6-8 周龄, 适应性饲养 1 周后随机分为 15 组或者 6 组, 即 Control 组、咪喹莫特模型组 (即 Model 组)、丙酸氯倍他索组 (即 CLO 组) 和本发明化合物 TM-57 ICL-004192 (3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg)、TM-109ICL-004240 (3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg、

60mg/kg)、TM-101ICL-004250(3mg/kg、10mg/kg、30mg/kg、60mg/kg), 每组 5 只。以及 Control 组、咪喹莫特模型组(即 Model 组)、丙酸氯倍他索组(即 CLO 组)。第 0 天在小鼠背部用脱毛膏脱毛, 脱毛面积为 2.5cm×1.5cm。第一天开始用 IMQ 乳膏造模, 并灌胃相应的药物治疗。本发明化合物每日早晚两次灌胃相应剂量药物, 两次灌胃间隔 8 h, 在当天首次灌胃 2h 后在小鼠背部脱毛部位及左耳涂抹 IMQ 乳膏, 背部脱毛部位及左耳 IMQ 乳膏给药剂量分别为 62.5mg 和 7.5mg。CLO 组在小鼠背部脱毛部位及左耳涂抹 IMQ 乳膏 5h 后涂抹丙酸氯倍他索乳膏, 一天一次。空白组和 IMQ 组每日早晚两次灌胃溶媒, 两次灌胃间隔 8h, 在当天首次灌胃间隔 2h 后于当天分别在小鼠背部脱毛部位及耳朵涂抹凡士林和 IMQ 乳膏, 连续给药 5 天。

参考银屑病面积与严重性指数(PASI)评分标准。从造模第 1d 开始, 每日上午对背部皮肤皮损处银屑、红斑和厚度按 0~4 评分, 评分标准见表 1。将 3 项得分相加得到总分, 即为 PASI 总分。第 1 d 开始, 每日上午使用数显游标卡尺测量小鼠左耳耳厚, 测量三次, 取平均值。

表 23 银屑病面积与严重性指数(PASI)评分标准

	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
鳞屑	表面无鳞屑	部分皮损表面上覆有鳞屑	大多数皮损表面覆盖有鳞屑	皮损部位几乎全部被鳞屑覆盖	皮损部位全部被鳞屑覆盖
红斑	无红斑	淡红色	红色	深红色	紫红色
厚度	皮损与正常皮肤齐平	皮损较正常皮肤表面稍高	皮损中等度隆起	皮损肥厚, 隆起明显	皮损高度肥厚, 明显凸起

图 1 为本发明化合物对 IMQ 诱导的银屑病皮肤增厚的治疗作用; 图 2 为本发明化合物对 IMQ 诱导的银屑病耳厚的治疗作用。

结果显示: 本发明化合物对 IMQ 诱导的银屑病皮肤增厚及耳厚有显著治疗作用。

图 1 化合物对 IMQ 诱导的银屑病皮肤增厚治疗效果中, 与 Model 组相比较, TM-57(30mg/kg, BID)的 $P<0.01$ 。

图 2 化合物对 IMQ 诱导的银屑病耳厚治疗效果中, 与 Model 组相比较, TM-57(10mg/kg, BID)的 $P<0.05$, TM-57(30mg/kg, BID)的 $P<0.0001$, TM-109(60mg/kg, BID)的 $P<0.01$, TM-101(60mg/kg, BID)的 $P<0.05$ 。

测试例九：本发明在体内的药物代谢测试

ICR 小鼠药代动力学实验：本实验选择口服灌胃给药和尾静脉注射给药两种给药方式。口服的给药剂量为 5 mg/kg，用本专利发明化合物给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，精密称取化合物，精密称取适量药物，先以二甲基亚砜（DMSO）溶解，以配制终体积 5%的 DMSO，10%的 Solutol，85%的 H₂O 按比例依次加入适量 Solutol 和 H₂O，超声、涡漩混匀。配制成 0.5 mg/mL 的澄清药物溶液。静注的给药剂量为 1 mg/kg，用 ICL004-原料药给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，分别精密称取适量药物，以配制终体积 20%的 PEG 400，80% Saline 按比例依次加入适量 PEG 400 和 Saline，超声、涡漩混匀。配制成 0.1 mg/mL 的澄清药物溶液。

ICR 小鼠 12 只，体重 28-32 g，随机分成 2 组。禁食但可自由饮水过夜后，第一组灌胃给药，于给药后 15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、24 小时（其中 15 分钟、1 小时、4 小时、8 小时使用同一批 3 只小鼠；30 分钟、2 小时、6 小时、24 小时使用同一批 3 只小鼠）分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血 100 μ L 于抗凝管中，血液样品一小时以内以 10000rpm 4 $^{\circ}$ C 离心 20 分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存，以备 LC-MS/MS 分析；第二组静注给药，于给药后 5 分钟、15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、24 小时（其中 5 分钟、30 分钟、2 小时、8 小时使用同一批 3 只小鼠；15 分钟、1 小时、4 小时、24 小时使用同一批 3 只小鼠）分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血 100 μ L 于抗凝管中，血液样品一小时以内以 10000rpm 4 $^{\circ}$ C 离心 20 分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于 -20 $^{\circ}$ C 冰箱保存，以备 LC-MS/MS 分析。

SD 大鼠药代动力学实验：本实验选择口服灌胃给药和尾静脉注射给药两种给药方式。口服的给药剂量为 5 mg/kg，用本专利发明化合物给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，精密称取化合物，精密称取适量药物，先以二甲基亚砜（DMSO）溶解，以配制终体积 5%的 DMSO，10%的 Solutol，85%的 H₂O 按比例依次加入适量 Solutol 和 H₂O，超声、涡漩混匀。配制成 0.5 mg/mL 的澄清药物溶液。静注的给药剂量为 1 mg/kg，用 ICL004-原料药给药。给药体积为 10 mL/kg。临用前，分别精密称取适量药物，以配制终体积 20%的 PEG 400，80% Saline 按比例依次加入适量 PEG 400 和 Saline，超声、涡漩混匀。配制成 0.1 mg/mL 的澄清药物溶液。

SD 大鼠 6 只，体重 180-220 g，随机分成 2 组。禁食但可自由饮水过夜后，第一组灌胃给药，于给药后 15 分钟、30 分钟、1 小时、2 小时、4 小时、6 小时、8 小时、24 小时分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血 200 μ L 于抗凝管中，血液样品一小时以内以 10000rpm

4℃离心20分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于-20℃冰箱保存，以备LC-MS/MS分析；第二组静注给药，于给药后5分钟、15分钟、30分钟、1小时、2小时、4小时、8小时、24小时分别于每个时间点于每个时间点经眼眶采血200μL于抗凝管中，血液样品一小时以内以10000rpm 4℃离心20分钟（离心前至于冰盒上保存）取上层清液即血浆，于-20℃冰箱保存，以备LC-MS/MS分析。结果见表24。

表 24 本发明化合物的药代动力学数据

化合物	参数 Parameters		剂量 dose(mg/kg)	AUC _{all} (ng*h/mL)	AUC _{inf} (ng*h/mL)	血药峰浓度 C _{max} (ng/ml)	口服生物 利用度 F _{obs} (%)
TM-33	BALB/c Mice	iv	1.00	63065.60±1142 5.58	104470.75±3934 2.92	6800.67±64 1.88	
		ig	3.00	135385.09±571 53.54	288780.52±1286 50.93	12411.33±3 040.99	92.14
	SD Rats	iv	1.00	2248.59±547.02	2302.65±576.45	530.33±66.6 7	
		ig	5.00	13829.46±7748. 72	10578.22±5379.0 9	1101.67±57 3.70	91.88
TM-56	ICR Mice	iv	1.00	523.76±51.47	613.27±124.89	81±8.66	
		ig	5.00	2507.33±627.92	2819.01±514.60	219.67±90.4 7	91.93
	SD Rats	iv	1.00	1901.21±225.92	1984.24±242.35	477.00±137. 18	
		ig	5.00	1064.13±8.84	1120.19	96.00±1.14	10.73
TM-57	BALB/c Mice	iv	1.00	789.91±206.64	795.40±206.32	276.00±92.4 1	
		ig	5.00	1768.21±717.84	1923.78±767.12	342.33±39.2 5	48.37
	SD Rats	iv	1.00	498.93±75.21	525.73±56.33	225.00±57.8 2	
		ig	5.00	579.63±231.80	1225.02±780.91	79.67±20.74	46.60
TM-109	BALB/c Mice	iv	1.00	3218.10±469.68	3221.69±168.57	605.33±57.4 2	
		ig	5.00	10074.42±3328. 16	10145.03±3331.5 2	1300.33±18 6.94	62.98
	SD Rats	iv	1.00	537.15±60.78	776.30±365.22	101.33±25.1 5	
		ig	5.00	268.13±74.60	305.51±118.33	23.00±4.24	7.87

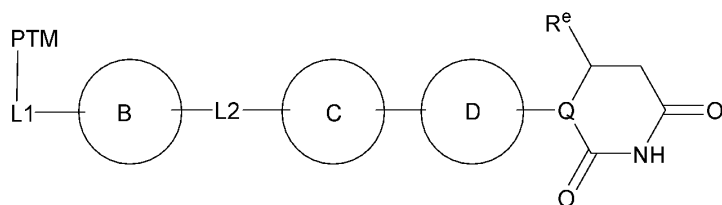
TM-101	BALB/c Mice	iv	1.00	3389.06±267.86	3524.46±264.82	579.67±73.12	
		ig	5.00	3371.54±1045.96	3552.65±1054.87	356.00±65.18	20.06
	SD Rats	iv	1.00	625.23±120.37	673.55±110.46	151.00±27.84	
		ig	5.00	373.63±115.53	435.21±136.94	23.00±7.55	11.09

结果如下：本发明化合物在小鼠和大鼠体内具有优异的口服生物利用度。

综上，本发明公开了式 I 所示化合物，该类化合物能够有效降解 IRAK4 或者以其他方式抑制 IRAK4 的活性。在 IRAK4 介导的疾病包括免疫性疾病(如银屑病、化脓性汗腺炎、特异性皮炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等，酒精肝、自身免疫性肝病、痤疮等)、肿瘤（如多发性骨髓瘤、淋巴细胞性白血病和淋巴瘤等）、阿尔茨海默病和纤维化疾病等疾病中具有非常好的应用前景，为临床上筛选和/或制备与 IRAK4 活性相关的疾病的药物提供了一种新的选择。

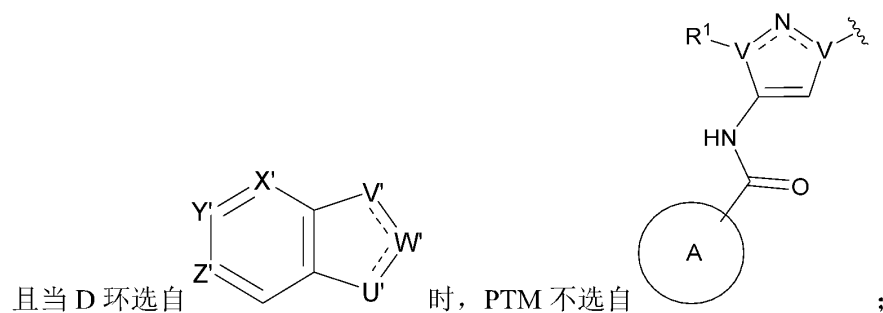
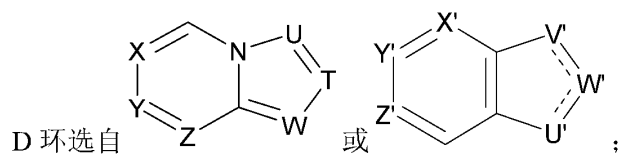
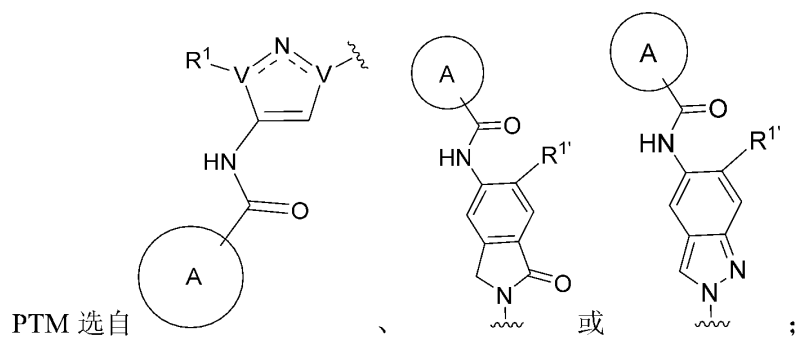
权 利 要 求 书

1. 式 I 所示的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐：



式 I

其中，



Q 选自 CR^{2a} 、N；

V' 选自 C、N；

U' 选自 CR^2 、 NR^2 ；

W' 选自 CR^3 、N；

X'选自 C、CR⁴、N;

Y'选自 C、CR⁵、N;

Z'选自 C、CR⁶、N;

U 选自 C、CR^U、N;

W 选自 C、CR^W、N;

T 选自 C、CR^T、N;

X 选自 C、CR^X、N;

Y 选自 C、CR^Y、N;

Z 选自 C、CR^Z、N;

==表示单键或双键;

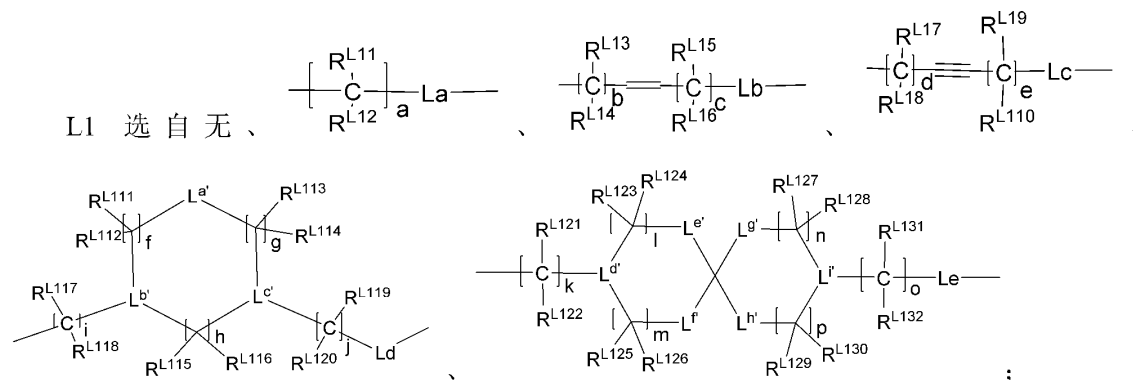
V 选自 C、N;

R¹、R^{1'}分别独立选自为氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基; 其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、氰基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基; 所述的杂环基含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子;

A 环独立选自由 0-4 个 R⁷取代的: 5-10 元芳杂环、或 5-6 元芳杂环-5-6 元芳杂环; 所述杂芳基含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子;

R^{2a}、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^U、R^W、R^T、R^X、R^Y、R^Z、R^e、R⁷ 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烷基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷酰基、取代或未取代的 3-10 元的环烷酰基; 所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6

直链或支链的烷酰基、3-10元的环烷酰基、4-10元的杂环基、C5-C12的杂桥环基、C3-C10的杂螺环基、6-10元的芳环、5-10元的芳杂环、3-10元的环烷基、C1-C6直链或支链的烷基-C(=O)-、3-10元的环烷基-C(=O)-；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有1-4个选自氧、硫和氮的杂原子；



a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l、m、n、o、p 分别独立选自于 0-6；

La、Lb、Lc、Ld、Le、L^{a'}、L^{e'}、L^{f'}、L^{g'}、L^{h'} 分别独立选自于无、O、S、-N(R⁸)-、-C(=O)-R⁹-、-SO₂R¹⁰-；R⁸ 选自氢、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、-R¹¹COR¹²-、-R¹³OCOR¹⁴-、-R¹⁵COOR¹⁶-、-R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-、-R²⁰CONR²¹R²²-、-R²³SO₂R²⁴-、-R²⁵OSO₂R²⁶-、-R²⁷SO₂OR²⁸-、

-R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-、-R³²SO₂NR³³R³⁴-、 $\begin{array}{c} R^{36} \\ | \\ R^{35}-P-O \\ | \\ R^{37} \end{array}$ ；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；R⁸ 可分别与 R^{L11}、R^{L12}、R^{L13}、R^{L14}、R^{L15}、R^{L16}、R^{L17}、R^{L18}、R^{L19} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和

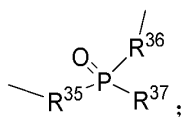
烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷基胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、

$-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $-R^{35}P(=O)(R^{36})(R^{37})-$ ；

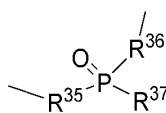
R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{37} 分别独立选自无、氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷酰基、取代或未取代的 3-10 元的环烷酰基；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷基胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；

$L^{b'}$ 、 $L^{c'}$ 、 $L^{d'}$ 、 $L^{i'}$ 分别独立选自 N、CR³⁸；

R^{38} 、 R^{L11} 、 R^{L12} 、 R^{L13} 、 R^{L14} 、 R^{L15} 、 R^{L16} 、 R^{L17} 、 R^{L18} 、 R^{L19} 、 R^{L110} 、 R^{L111} 、 R^{L112} 、 R^{L113} 、 R^{L114} 、 R^{L115} 、 R^{L116} 、 R^{L117} 、 R^{L118} 、 R^{L119} 、 R^{L120} 、 R^{L121} 、 R^{L122} 、 R^{L123} 、 R^{L124} 、 R^{L125} 、 R^{L126} 、 R^{L127} 、 R^{L128} 、 R^{L129} 、 R^{L130} 、 R^{L131} 、 R^{L132} 分别独立选自氢、氘、卤素、氰基、羟基、胺基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、

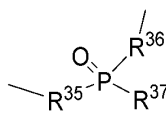


所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子； R^{38} 可与 R^{L11} 、 R^{L12} 、 R^{L13} 、 R^{L14} 、 R^{L15} 、 R^{L16} 、 R^{L17} 、 R^{L18} 、 R^{L19} 、 R^{L20} 、 R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 、 R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 、 R^{L32} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-\text{R}^{11}\text{COR}^{12}-$ 、 $-\text{R}^{13}\text{OCOR}^{14}-$ 、 $-\text{R}^{15}\text{COOR}^{16}-$ 、 $-\text{R}^{17}\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}-$ 、 $-\text{R}^{20}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{R}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}-$ 、 $-\text{R}^{25}\text{OSO}_2\text{R}^{26}-$ 、 $-\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{OR}^{28}-$ 、 $-\text{R}^{29}\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}-$ 、 $-\text{R}^{32}\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}-$ 、



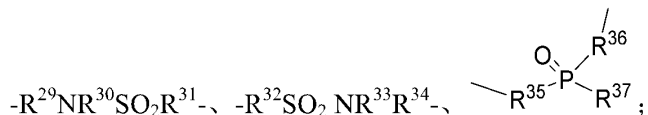
R^{L11} 、 R^{L12} 、 R^{L13} 、 R^{L14} 、 R^{L15} 、 R^{L16} 、 R^{L17} 、 R^{L18} 、 R^{L19} 、 R^{L20} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-12 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-\text{R}^{11}\text{COR}^{12}-$ 、 $-\text{R}^{13}\text{OCOR}^{14}-$ 、 $-\text{R}^{15}\text{COOR}^{16}-$ 、 $-\text{R}^{17}\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}-$ 、 $-\text{R}^{20}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{R}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}-$ 、

$-\text{R}^{25}\text{OSO}_2\text{R}^{26}-$ 、 $-\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{OR}^{28}-$ 、 $-\text{R}^{29}\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}-$ 、 $-\text{R}^{32}\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}-$ 、 $\begin{array}{c} \text{R}^{36} \\ | \\ \text{O} \\ | \\ \text{R}^{35}-\text{P}-\text{R}^{37} \end{array}$ ； R^{L21} 、 R^{L22} 、 R^{L23} 、 R^{L24} 、 R^{L25} 、 R^{L26} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-\text{R}^{11}\text{COR}^{12}-$ 、 $-\text{R}^{13}\text{OCOR}^{14}-$ 、 $-\text{R}^{15}\text{COOR}^{16}-$ 、 $-\text{R}^{17}\text{NR}^{18}\text{COR}^{19}-$ 、 $-\text{R}^{20}\text{CONR}^{21}\text{R}^{22}-$ 、 $-\text{R}^{23}\text{SO}_2\text{R}^{24}-$ 、 $-\text{R}^{25}\text{OSO}_2\text{R}^{26}-$ 、 $-\text{R}^{27}\text{SO}_2\text{OR}^{28}-$ 、 $-\text{R}^{29}\text{NR}^{30}\text{SO}_2\text{R}^{31}-$ 、 $-\text{R}^{32}\text{SO}_2\text{NR}^{33}\text{R}^{34}-$ 、



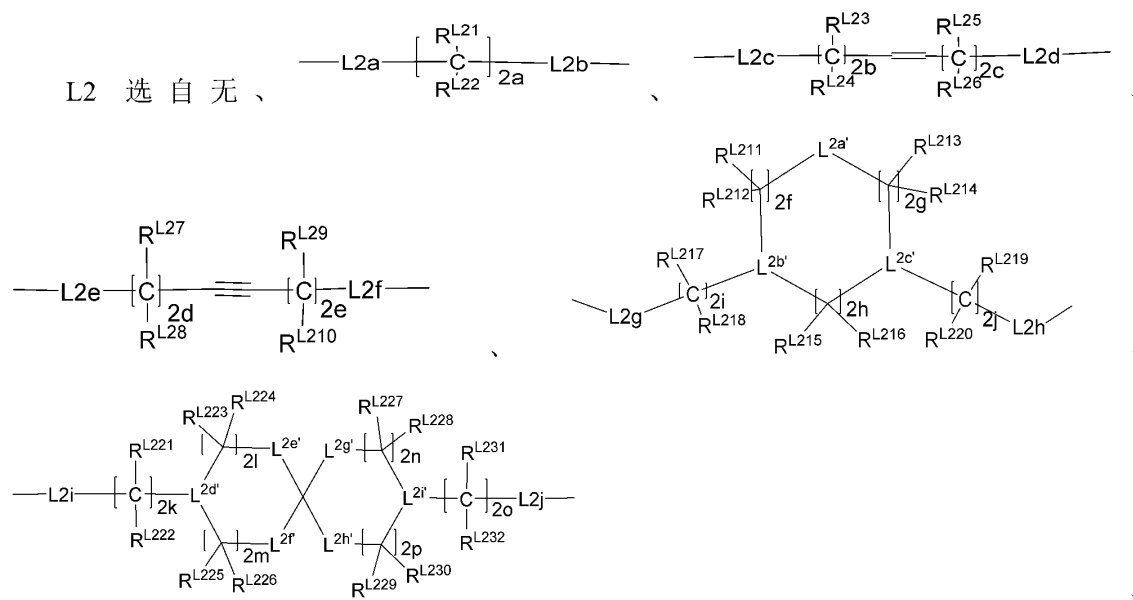
R^{L27} 、 R^{L28} 、 R^{L29} 、 R^{L30} 、 R^{L31} 、 R^{L32} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S

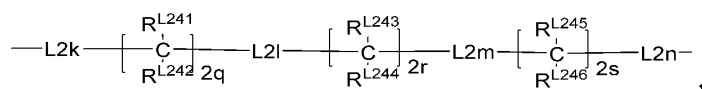
形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氖、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、



B 环选自无、取代或未取代的 C3-C12 环烷基、取代或未取代的 C3-C12 的杂环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环；所述取代基独立选自氖、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、

$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(R^{36})(R^{37})\text{---}$ 、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环；所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子；



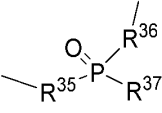


2a、2b、2c、2d、2e、2f、2g、2h、2i、2j、2k、2l、2m、2n、2o、2p、2q、2r、2s 分别独立选自 0-6;

L2a、L2b、L2c、L2d、L2e、L2f、L2g、L2h、L2i、L2j、L2k、L2l、L2m、L2n、L^{2a'}、L^{2e'}、L^{2f'}、L^{2g'}、L^{2h'} 独立选自于无、O、S、NR³⁹、COR⁴⁰、-SO₂R⁴¹;

L^{2b'}、L^{2c'}、L^{2d'}、L^{2i'} 选自于 N、CR⁴⁴;

R³⁹、R⁴⁰、R⁴¹、R⁴⁴、R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L210}、R^{L211}、R^{L212}、R^{L213}、R^{L214}、R^{L223}、R^{L224}、R^{L225}、R^{L226}、R^{L227}、R^{L228}、R^{L229}、R^{L230}、R^{L241}、R^{L242}、R^{L243}、R^{L244}、R^{L245}、R^{L246} 分别独立选自氢、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 3-10 元环烷基、取代或未取代的不饱和 3-10 元环烃基、取代或未取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元的环烷氧基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷胺基、取代或未取代的 3-10 元的环烷胺基、-R¹¹COR¹²-、-R¹³OCOR¹⁴-、-R¹⁵COOR¹⁶-、-R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-、-R²⁰CONR²¹R²²-、-R²³SO₂R²⁴-、-R²⁵OSO₂R²⁶-、-R²⁷SO₂OR²⁸-、

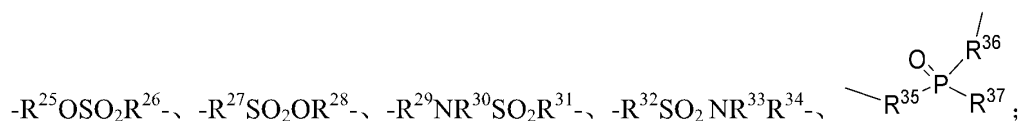
-R²⁹NR³⁰SO₂R³¹-、-R³²SO₂NR³³R³⁴-、; 所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、C1-C6 直链或支链的烷酰基、3-10 元的环烷酰基、4-10 元的杂环基、C5-C12 的杂桥环基、C3-C10 的杂螺环基、6-10 元的芳环、5-10 元的芳杂环; 所述的杂环基、杂桥环基、杂螺环基、芳杂环含有 1-4 个选自氧、硫和氮的杂原子; R³⁹ 可分别与 R^{L21}、R^{L22}、R^{L23}、R^{L24}、R^{L25}、R^{L26}、R^{L27}、R^{L28}、R^{L29}、R^{L210}、R^{L211}、R^{L212}、R^{L213}、R^{L214}、R^{L223}、R^{L224}、R^{L225}、R^{L226}、R^{L227}、R^{L228}、R^{L229}、R^{L230} 通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环; 所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、-R¹¹COR¹²-、-R¹³OCOR¹⁴-、-R¹⁵COOR¹⁶-、-R¹⁷NR¹⁸COR¹⁹-、-R²⁰CONR²¹R²²-、-R²³SO₂R²⁴-、-R²⁵OSO₂R²⁶-、

$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(R^{36})R^{37}$ ； R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L215} 、 R^{L216} 、 R^{L217} 、 R^{L218} 、 R^{L219} 、 R^{L220} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-12 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、

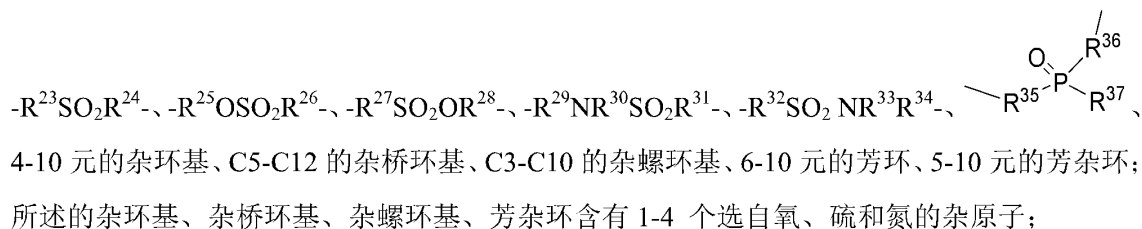
$-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(R^{36})R^{37}$ ； R^{L221} 、 R^{L222} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、

$-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(R^{36})R^{37}$ ； R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 、 R^{L231} 、 R^{L232} 其中任意两基团可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、

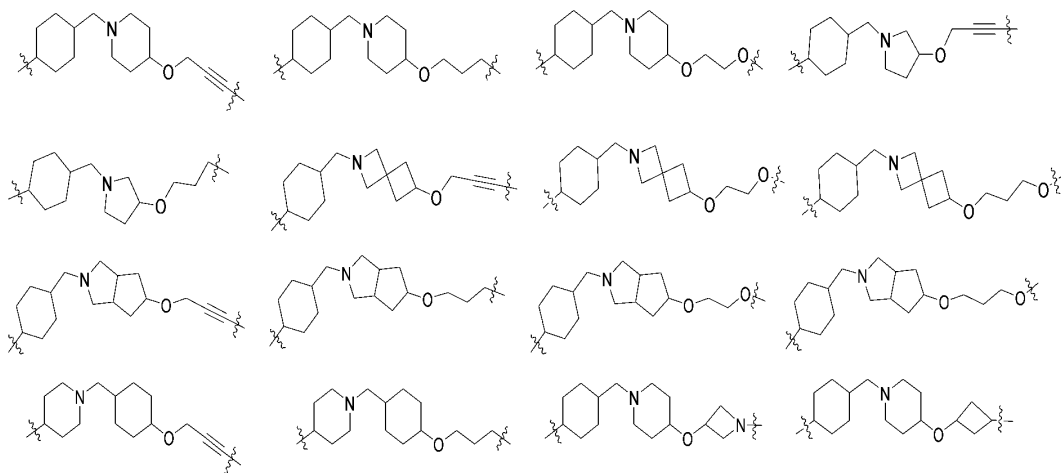
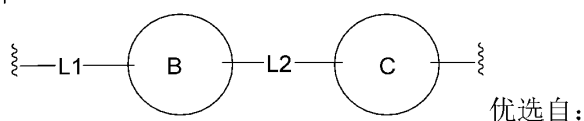
$-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、 $-R^{25}OSO_2R^{26}-$ 、 $-R^{27}SO_2OR^{28}-$ 、 $-R^{29}NR^{30}SO_2R^{31}-$ 、 $-R^{32}SO_2NR^{33}R^{34}-$ 、 $\text{---}R^{35}-\overset{\overset{O}{\parallel}}{P}(R^{36})R^{37}$ ；或 R^{44} 与 R^{L211} 、 R^{L212} 、 R^{L213} 、 R^{L214} 、 R^{L223} 、 R^{L224} 、 R^{L225} 、 R^{L226} 、 R^{L227} 、 R^{L228} 、 R^{L229} 、 R^{L230} 、 R^{L231} 、 R^{L232} 可通过 C、N、O、S 形成含取代或未取代的 3-10 元环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、胺基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、 $-R^{23}SO_2R^{24}-$ 、

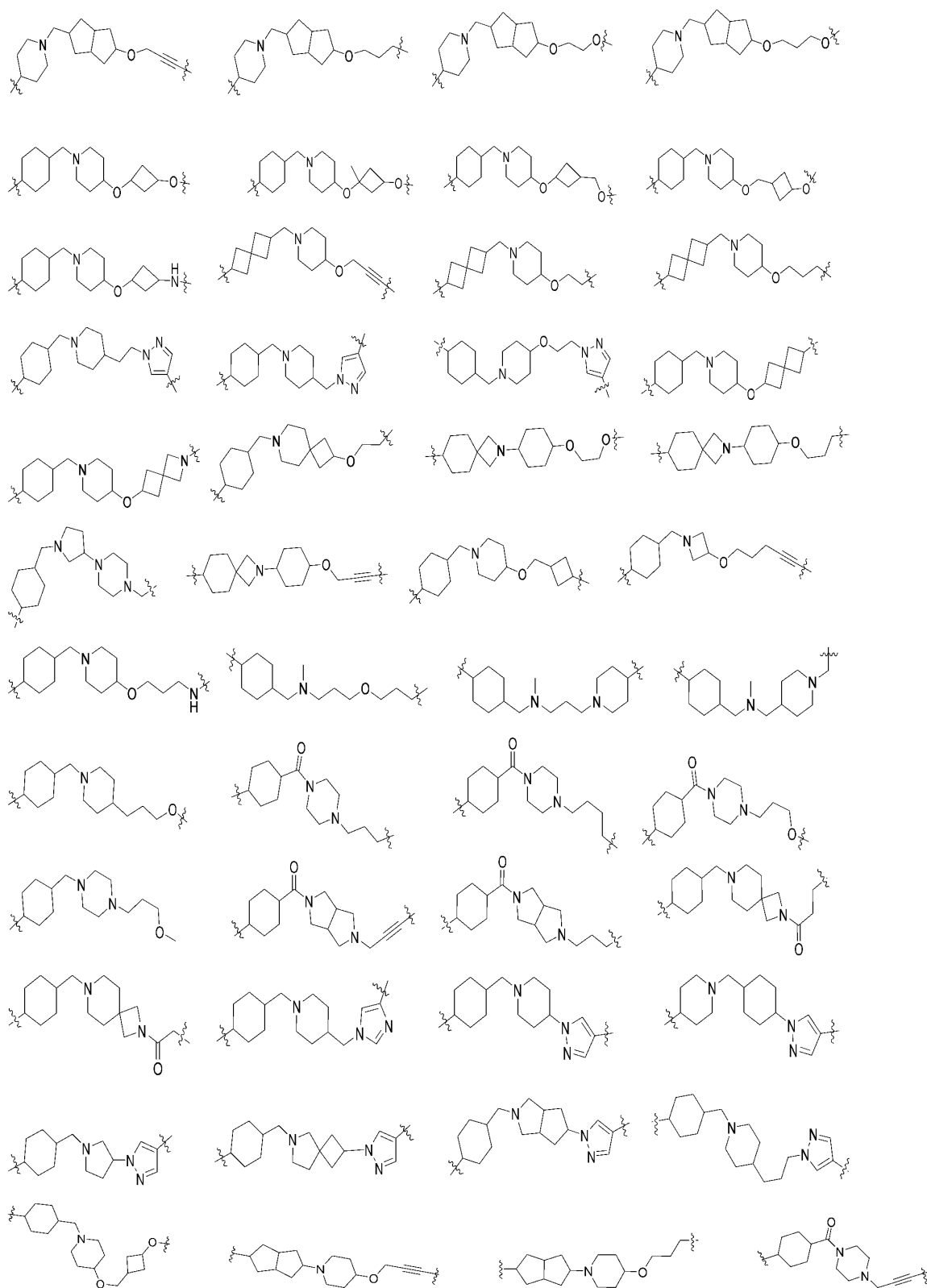


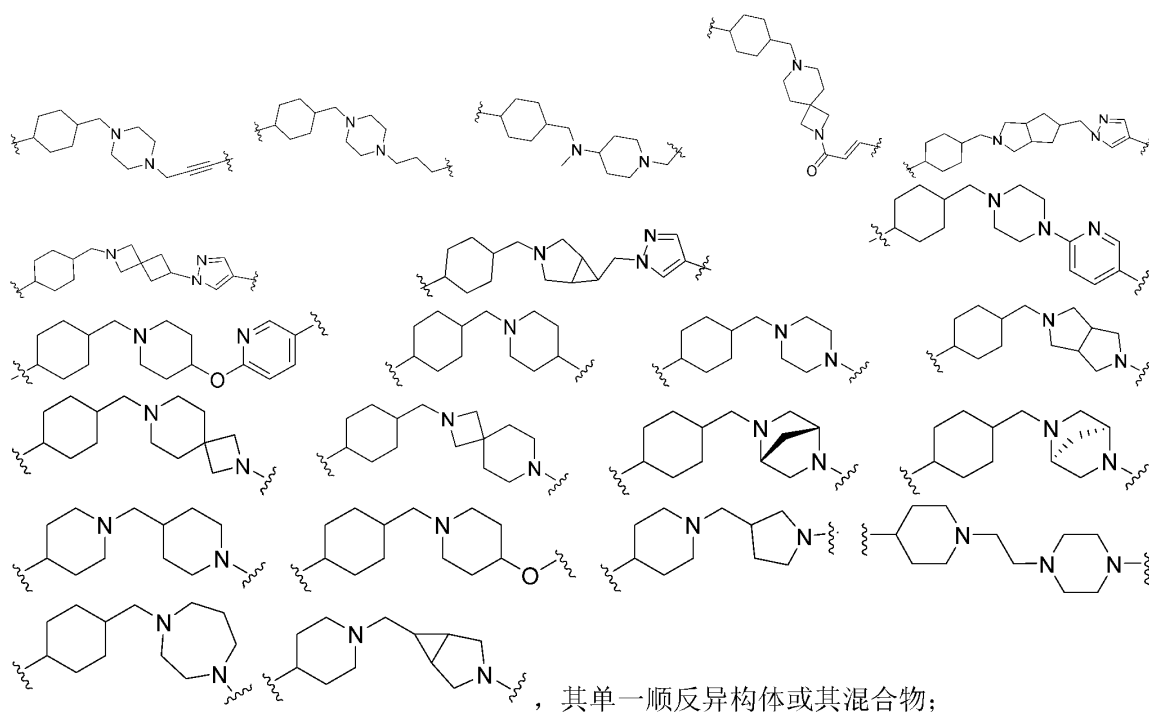
C 环选自无、取代或未取代的 C3-C12 环烷基、取代或未取代的 C3-C12 的杂环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C12 的杂螺环基、取代或未取代的 6-10 元的芳环、取代或未取代的 5-10 元的芳杂环；所述取代基独立选自氘、卤素、氰基、羟基、氨基、C1-C6 直链或支链的烷基、C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、卤素取代的 C2-C6 直链或支链的不饱和烃基、卤素取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、C1-C6 直链或支链的烷胺基、3-10 元的环烷胺基、 $-R^{11}COR^{12}-$ 、 $-R^{13}OCOR^{14}-$ 、 $-R^{15}COOR^{16}-$ 、 $-R^{17}NR^{18}COR^{19}-$ 、 $-R^{20}CONR^{21}R^{22}-$ 、



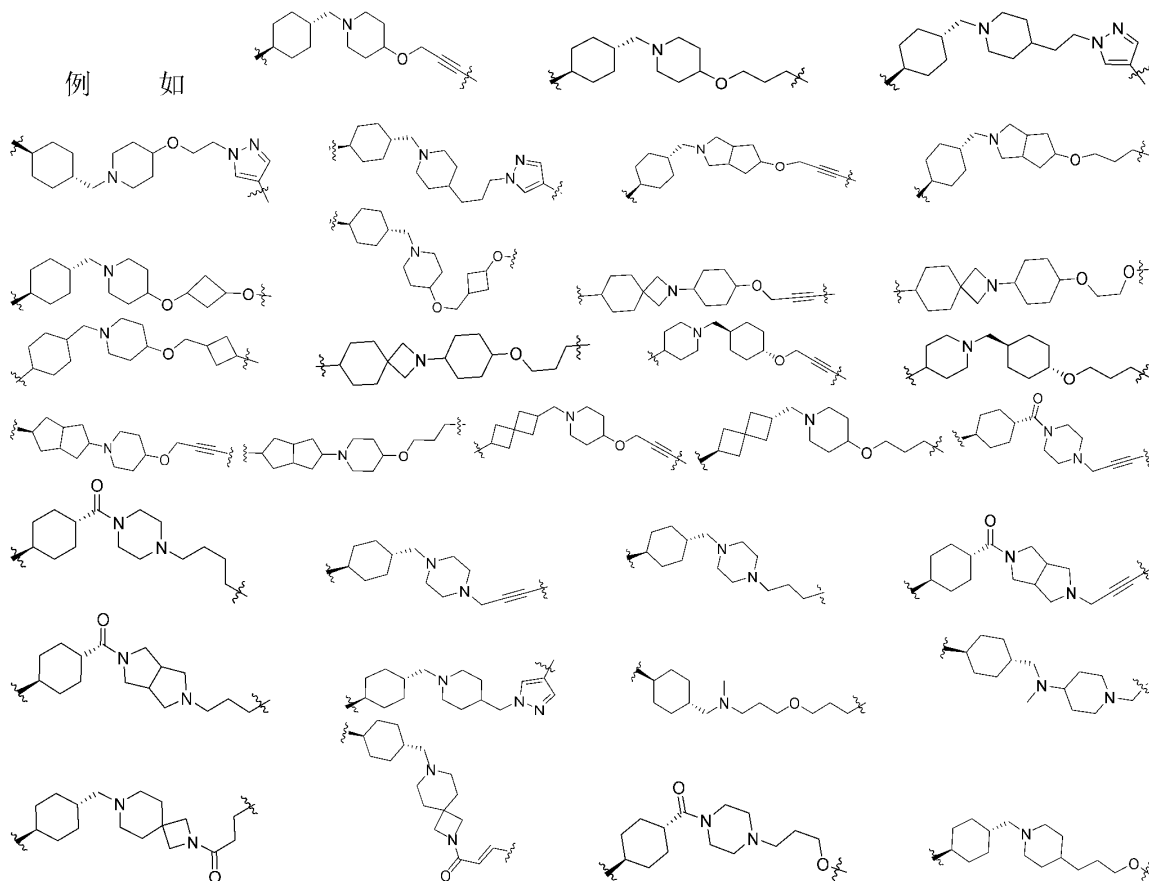
其中

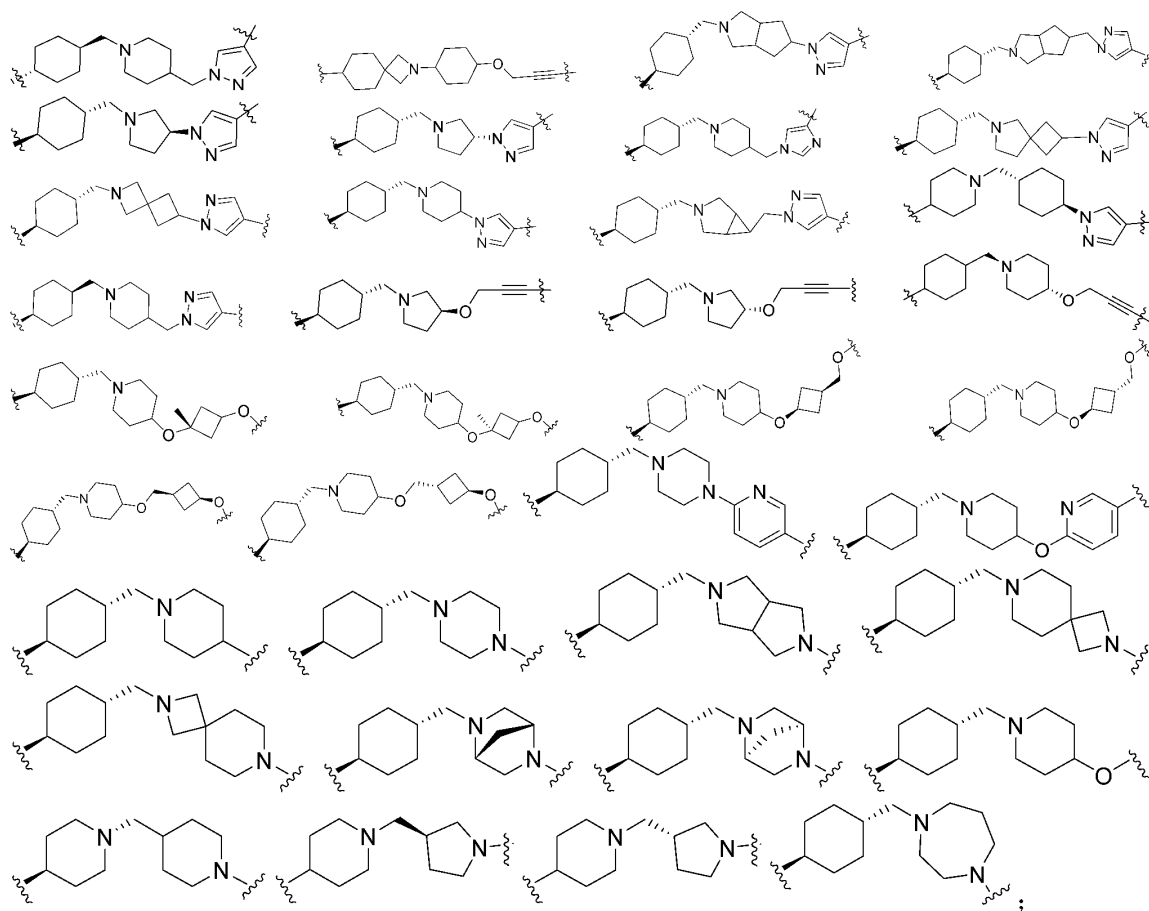






例如

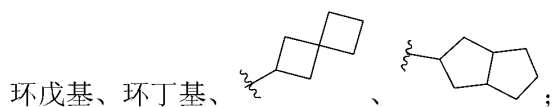




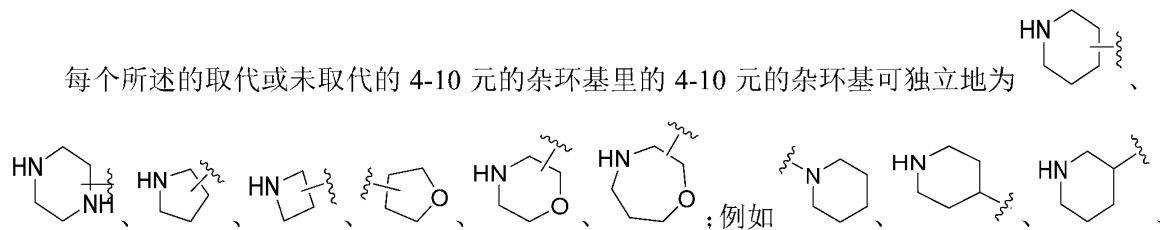
每个所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

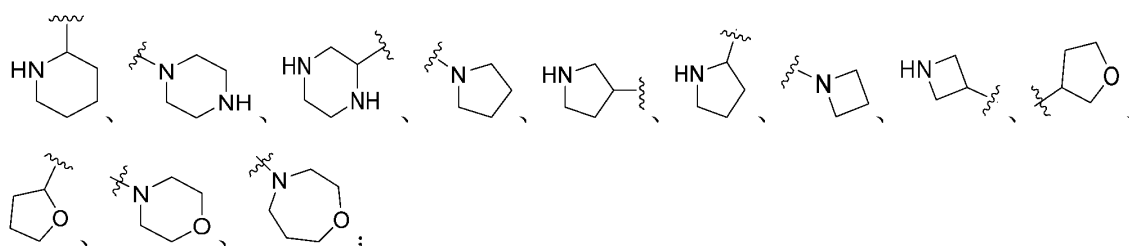
每个所述的取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基里的 C1-C6 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、异戊基、新戊基和己基；

每个所述的取代或未取代的 3-10 元环烷基里的 3-10 元环烷基可独立地为环丙基、环丁基、

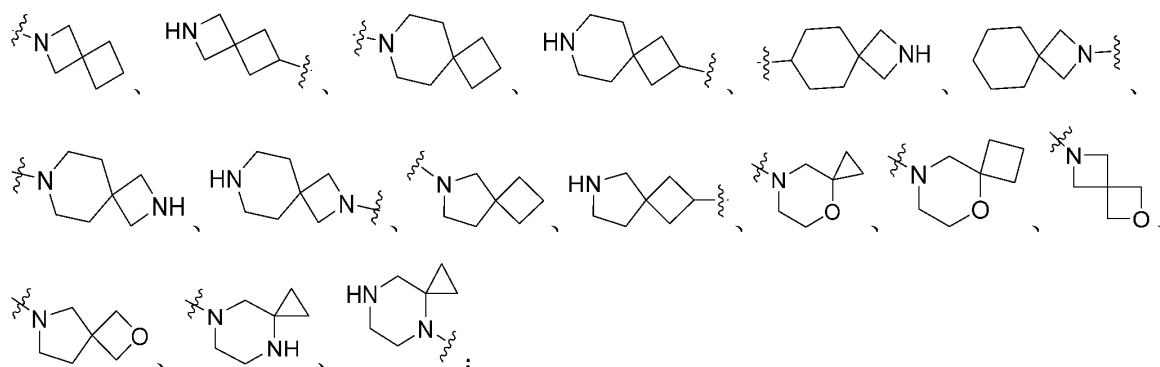


每个所述的取代或未取代的 4-10 元的杂环基里的 4-10 元的杂环基可独立地为

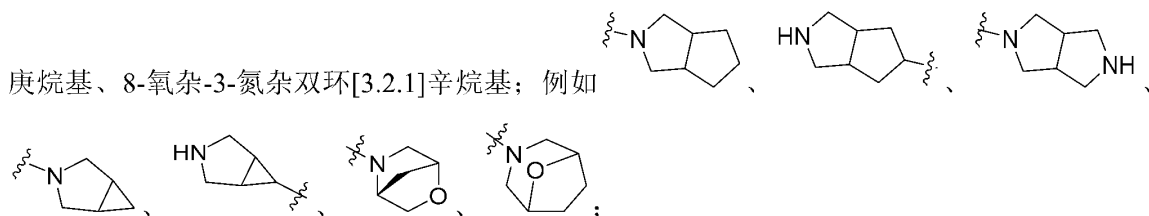




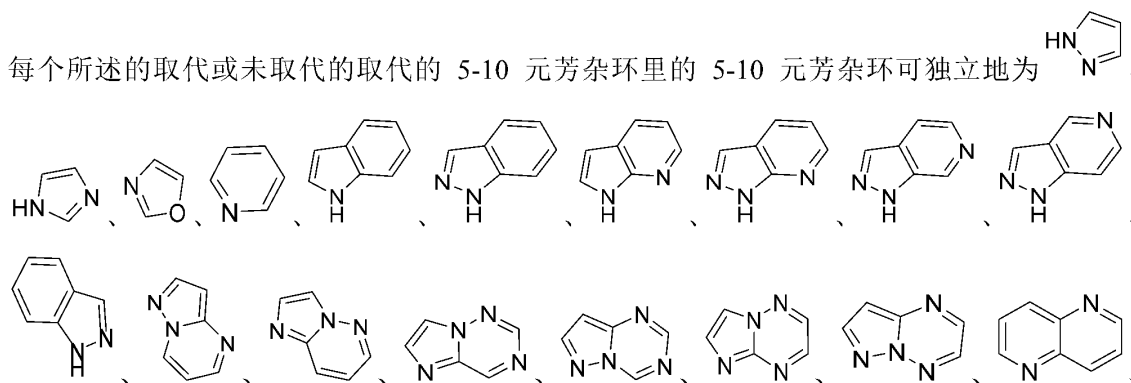
每个所述的取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基里的 C3-C10 的杂螺环基可独立地为 2-氮杂螺环[3.3]庚烷基、7-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2,7-二氮杂螺环[3.5]壬烷基、6-氮杂螺环[3.4]辛烷基、4-氧杂-7-氮杂螺环[2.5]辛烷基、5-氧杂-8-氮杂螺环[3.5]壬烷基、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺环[3.4]辛烷基、4,7-二氮杂螺环[2.5]辛烷基；例如

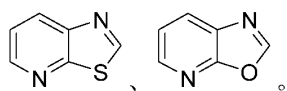


每个所述的取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基里的 C5-C12 的杂桥环基独立地为八氢环戊烷并[C]吡咯基、八氢吡咯[3,4-c]吡咯基、3-氮杂双环[3.1.0]己烷基、2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷基、8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛烷基；例如

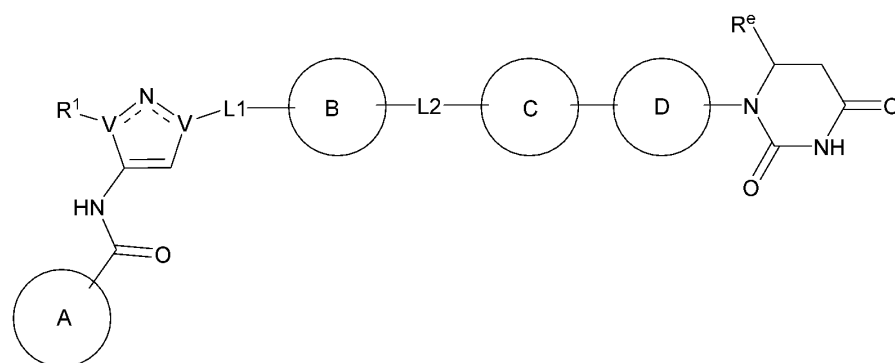


每个所述的取代或未取代的取代的 5-10 元芳杂环里的 5-10 元芳杂环可独立地为



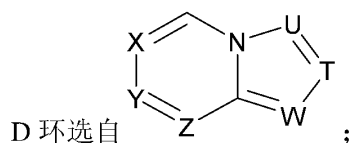


2. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述式 I 的化合物如式 Ia 所示：



式 Ia

其中，

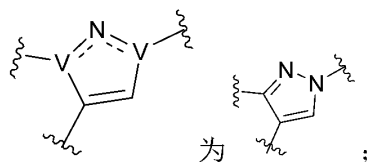


U 选自 N，W 选自 C、CR^W，T 选自 C、CR^T；

或者，W 选自 N，U 选自 C、CR^U，T 选自 C、CR^T；

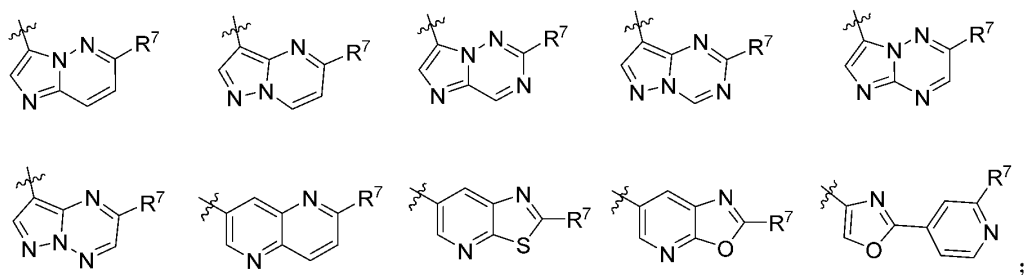
X、Y 和 Z 中，至多一个为 N；

R¹ 选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基；其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基；所述取代的个数为 1、2 或 3；例如 R¹ 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基；

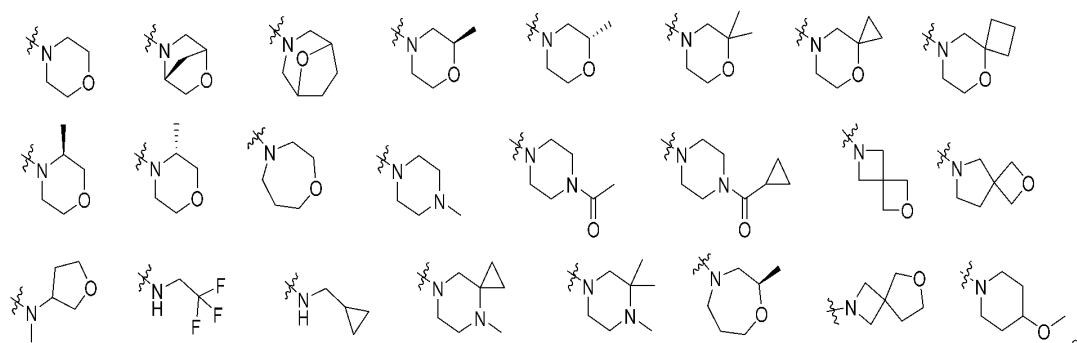


R^U、R^W、R^T、R^X、R^Y、R^Z、R^e 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基；例如 H、F 或甲基；

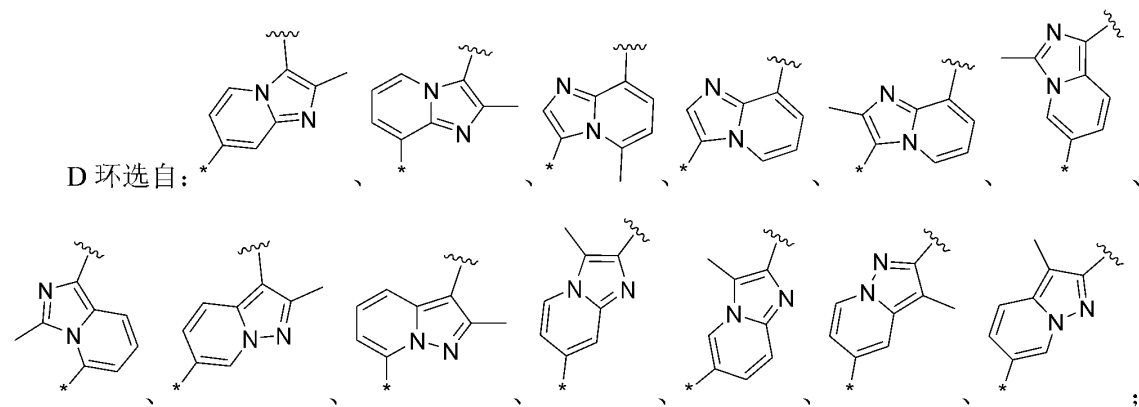
A 环独立选自如下的环:



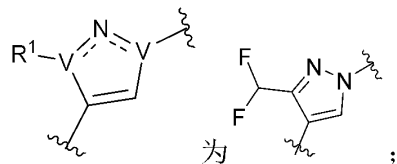
R⁷ 选自:

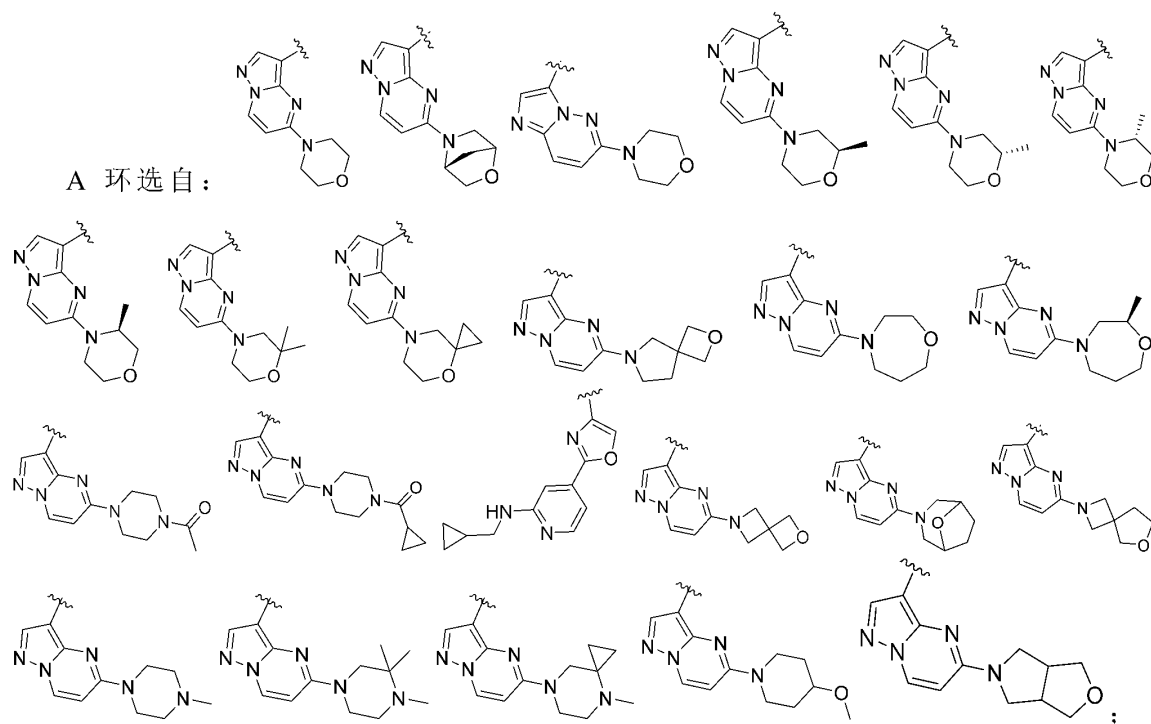


3. 根据权利要求 2 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐, 其特征在于:



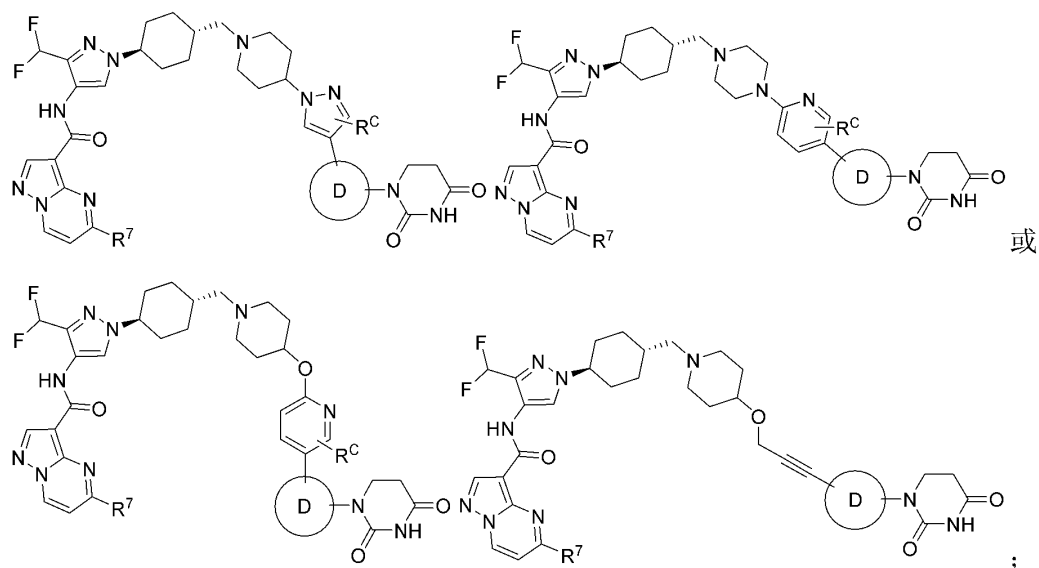
其中, *端与 C 环相连;



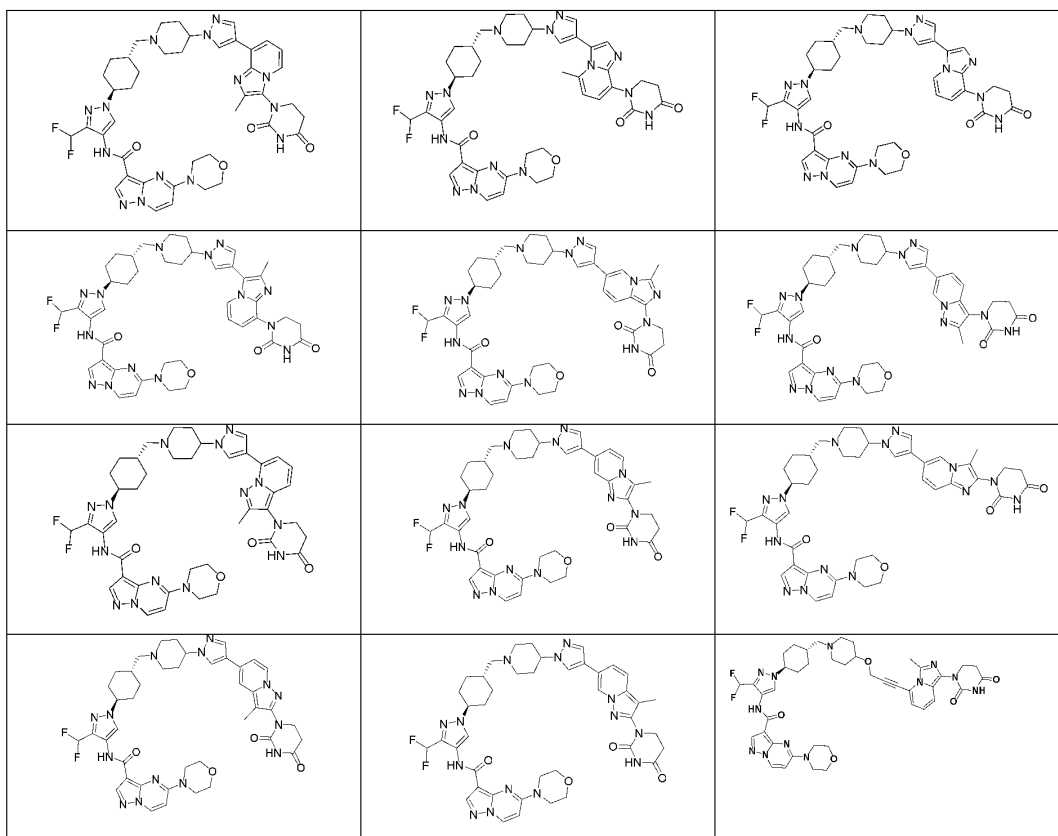


R^c 为氢或甲基。

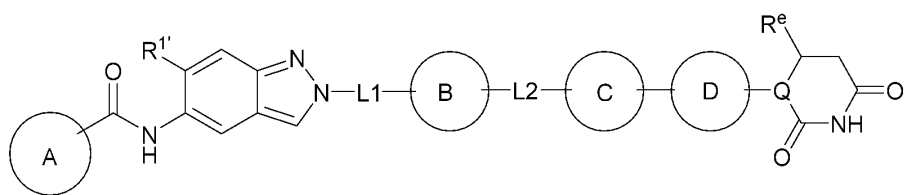
4. 根据权利要求 2 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：式 Ia 所示的化合物如下所示：



其中，

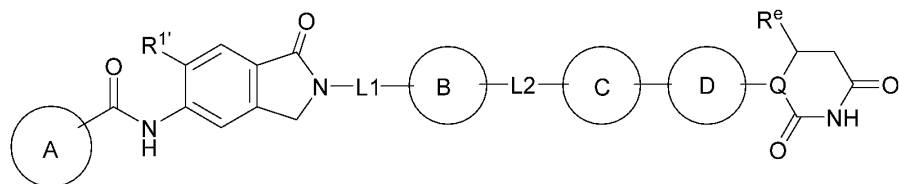


6. 根据权利要求 1 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述式 I 的化合物如式 Ib 或式 Ic 所示：



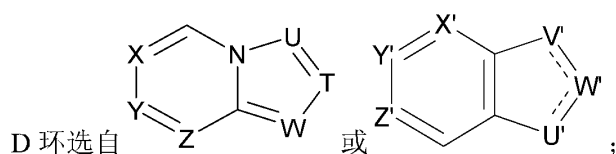
式 Ib

或



式 Ic

其中,



Q 选自 CR^{2a} 、N;

U 选自 N, W 选自 C、 CR^W , T 选自 C、 CR^T ;

或者, W 选自 N, U 选自 C、 CR^U , T 选自 C、 CR^T ;

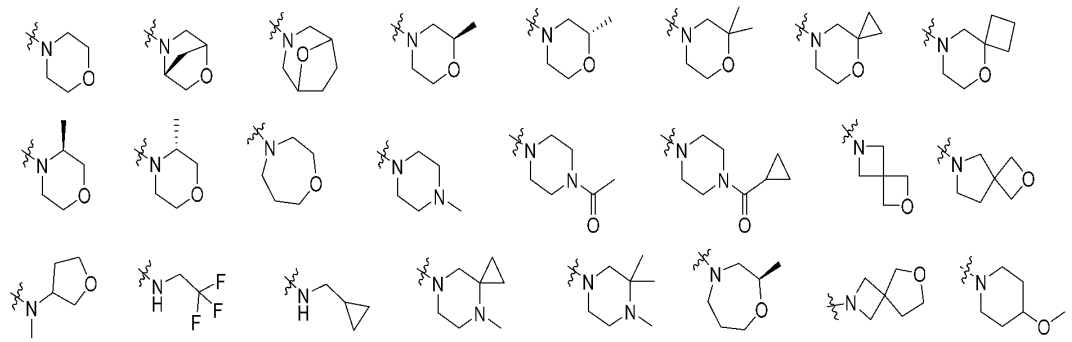
X、Y 和 Z 中, 至多一个为 N;

V' 选自 N 或 C, U' 选自 CR^2 或 NR^2 , W' 选自 CR^3 、N;

X' 选自 CR^4 、N; Y' 选自 CR^5 、N; Z' 选自 C、 CR^6 、N; 且 X'、Y' 和 Z' 中, 至多一个为 N;

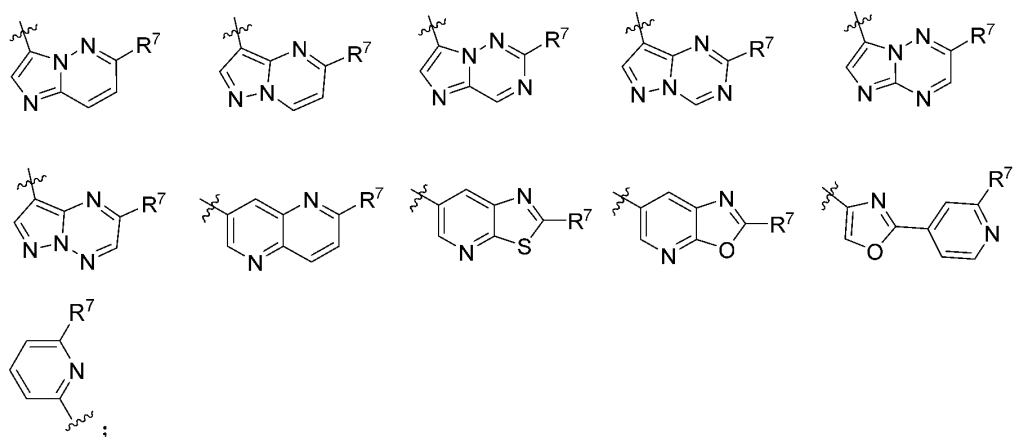
$\text{R}^{1'}$ 选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基基; 其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、4-10 元的杂环基、3-10 元的环烷基、C1-C6 直链或支链的烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、3-10 元的环烷基 $-\text{C}(=\text{O})-$; 所述取代的个数为 1、2 或 3;

例如 $\text{R}^{1'}$ 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基; 又例如 $\text{R}^{1'}$ 选自:



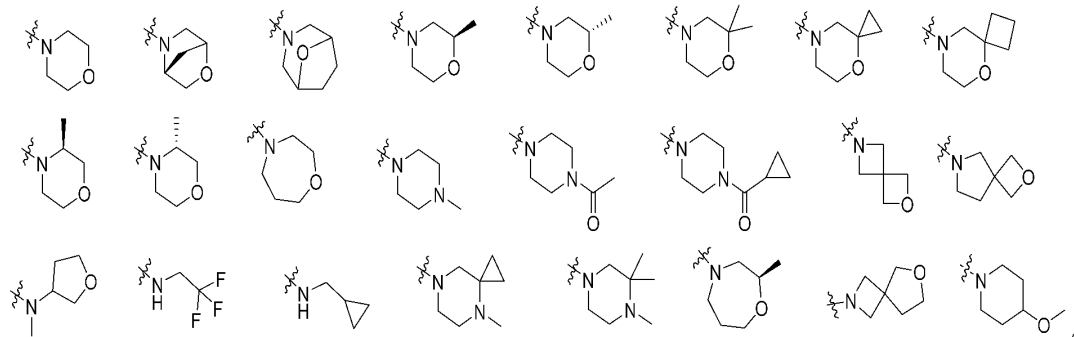
R^{2a} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^U 、 R^W 、 R^T 、 R^X 、 R^Y 、 R^Z 、 R^c 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元环烷基; 例如 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基;

A 环独立选自如下的环:

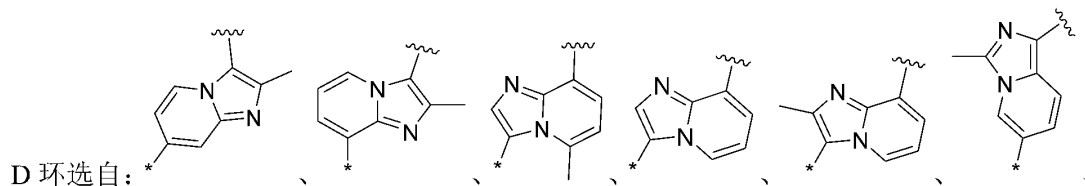


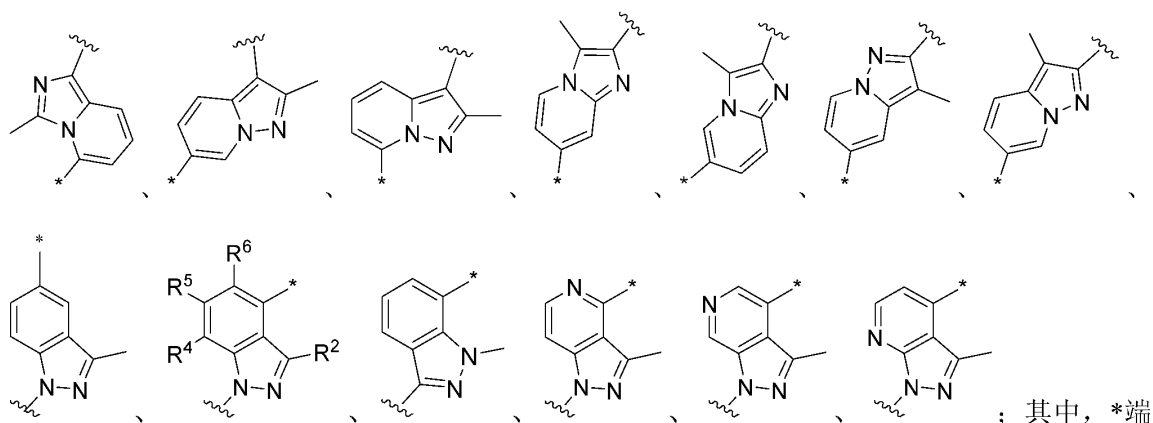
R⁷选自氢、氘、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 4-10 元的杂环基、取代或未取代的 C5-C12 的杂桥环基、取代或未取代的 C3-C10 的杂螺环基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基基；其中所述的取代基独立选自氘、卤素、羟基、C1-C6 直链或支链的烷基、C1-C6 直链或支链的烷氧基、3-10 元的环烷氧基、4-10 元的杂环基、3-10 元的环烷基、C1-C6 直链或支链的烷基-C(=O)-、3-10 元的环烷基-C(=O)-；所述取代的个数为 1、2 或 3；

例如 R^7 选自为氢、氘、卤素、氰基、甲基、乙基、丙基、环丙基、环丁基、环戊基、羟甲基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、甲氧甲基、乙氧甲基、环丙氧甲基；又例如 R^7 选自：

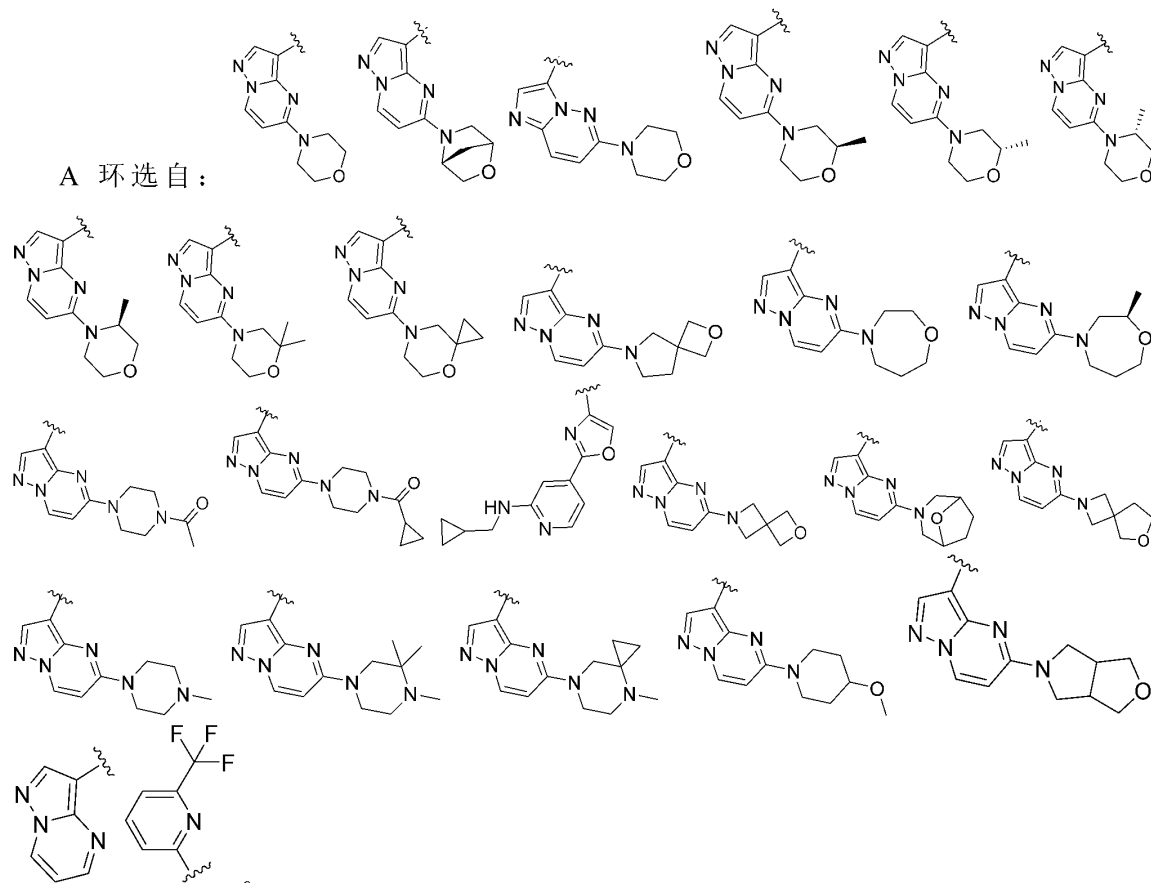


7. 根据权利要求 6 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：



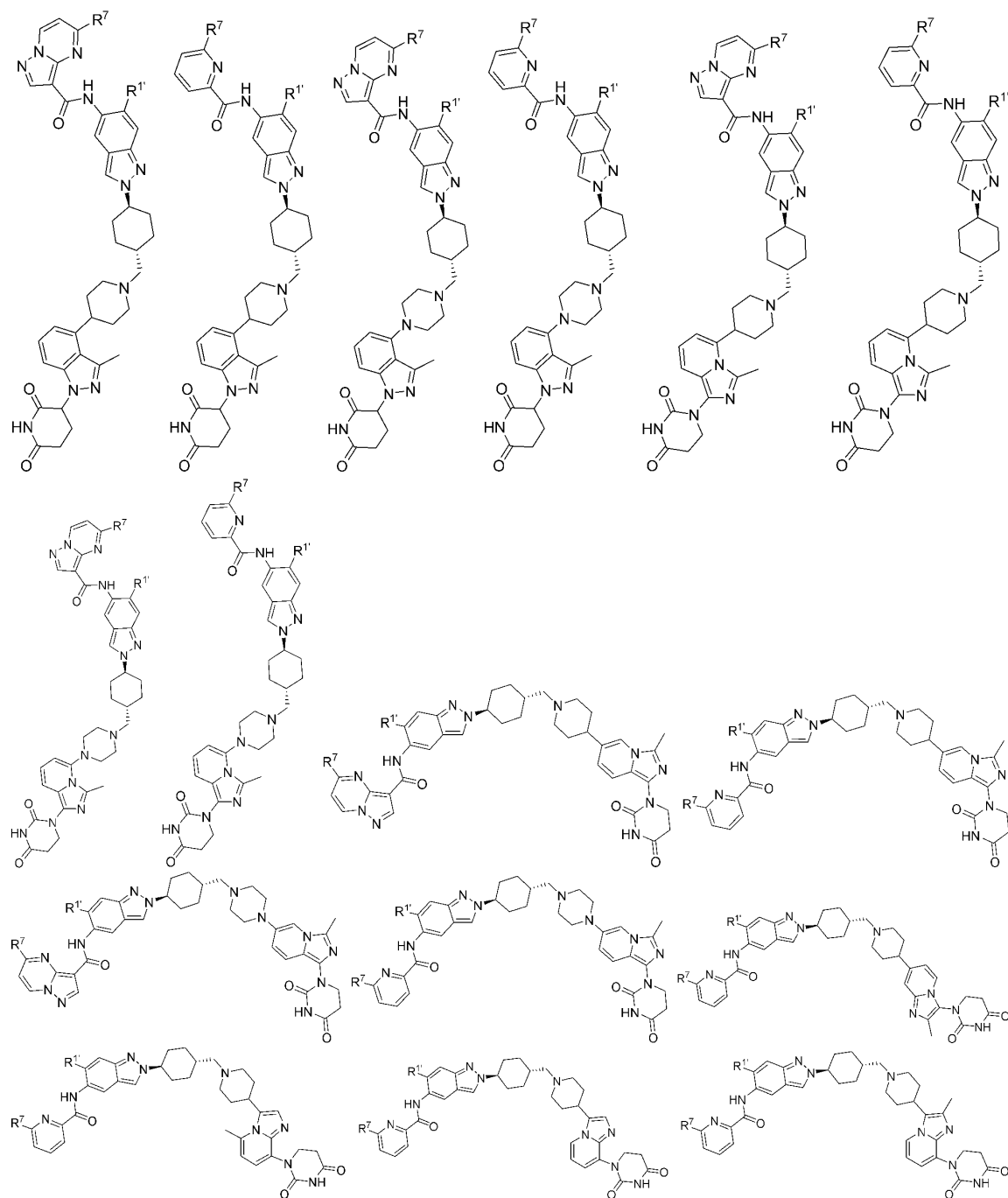


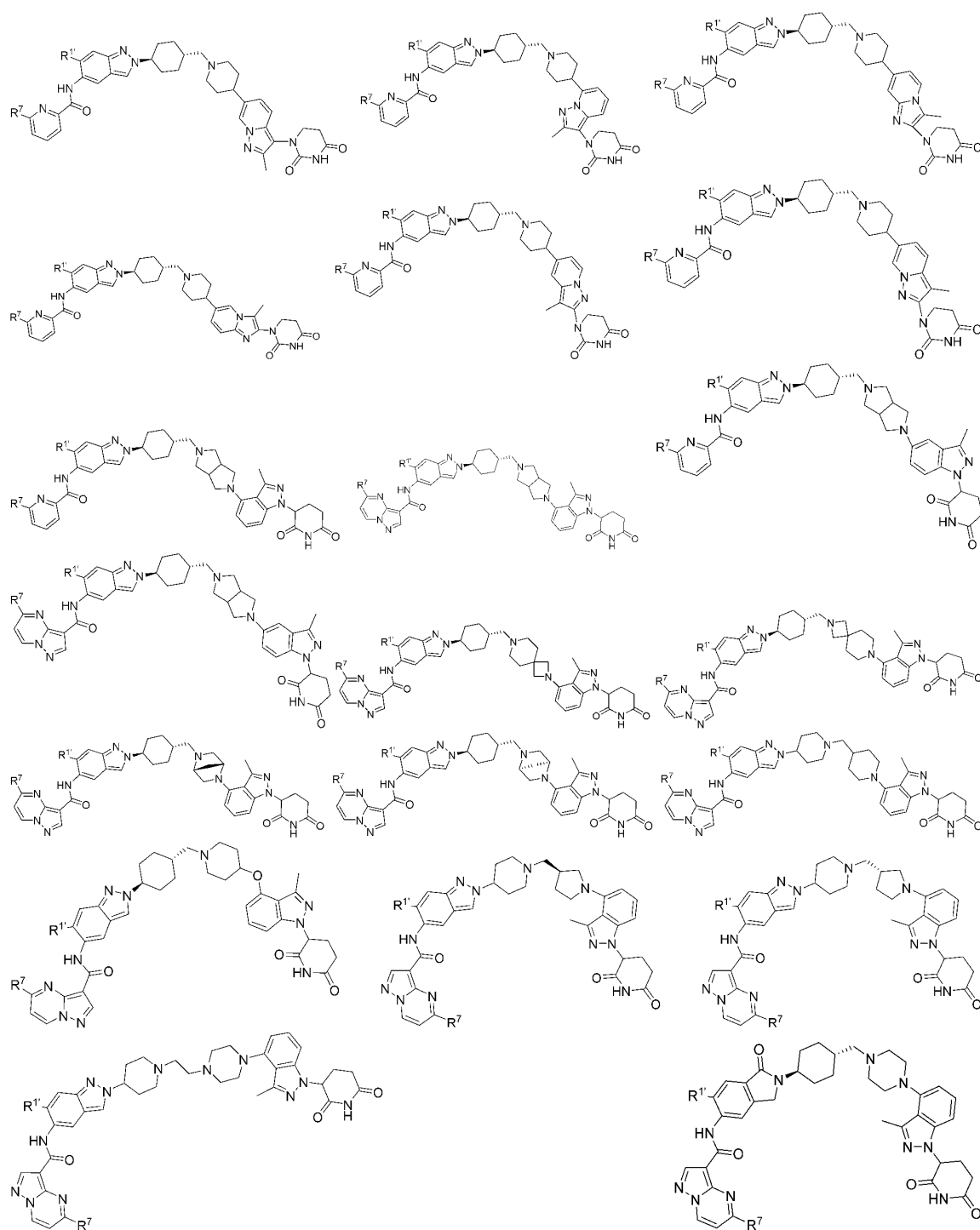
与 C 环相连; 其中, R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自氢、卤素、氰基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷基、取代或未取代的 C1-C6 直链或支链的烷氧基、取代或未取代的 3-10 元环烷基; 优选地, R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基;

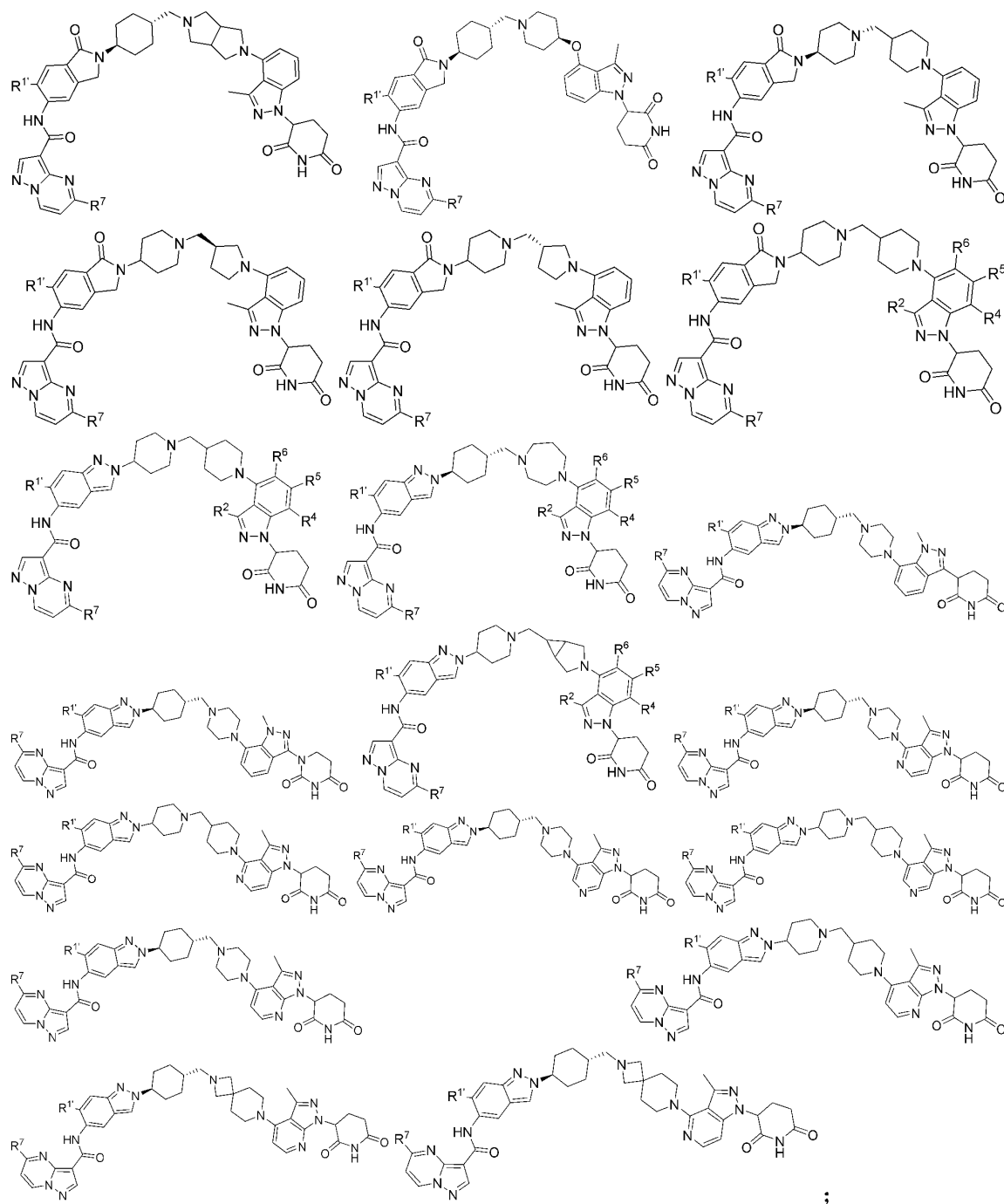


8. 根据权利要求 6 所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的

混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：式 Ib 所示的化合物如下所示：



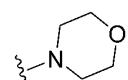


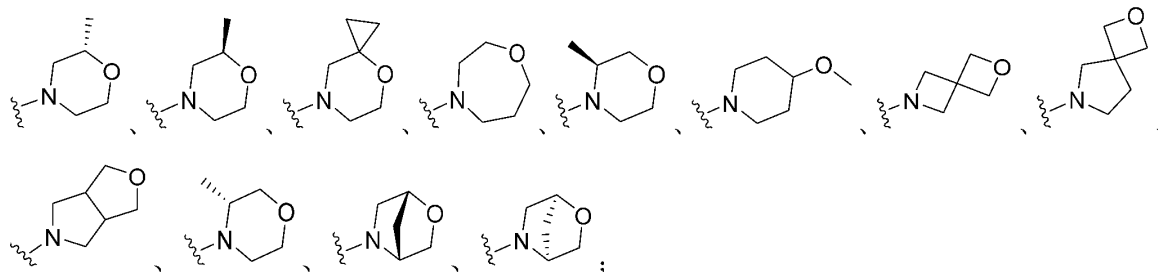


其中，

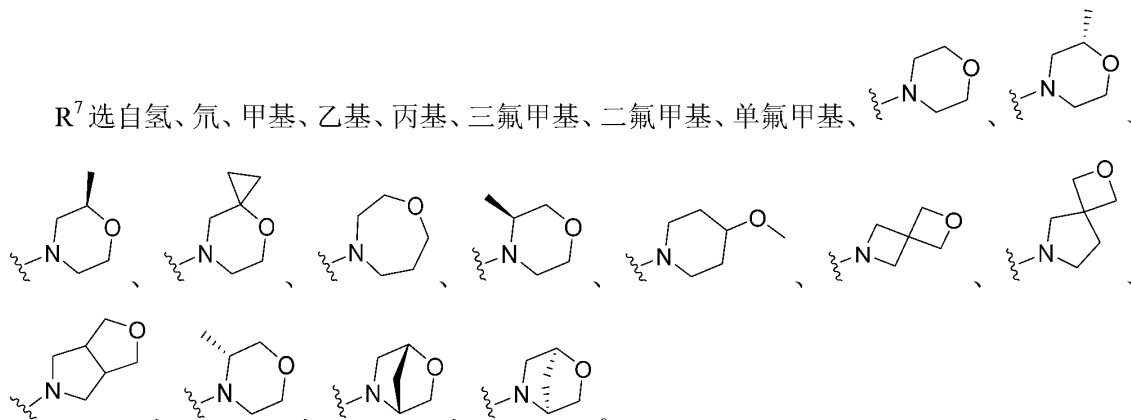
R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 分别独立选自 H、F、Cl、环丙基、环丁基、乙基、正丙基、异丙基、单氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氰基、甲氧基、乙氧基或甲基；

$R^{1'}$ 选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、羟甲基、甲氧基、乙氧基、三氟甲基、二氟甲基、单

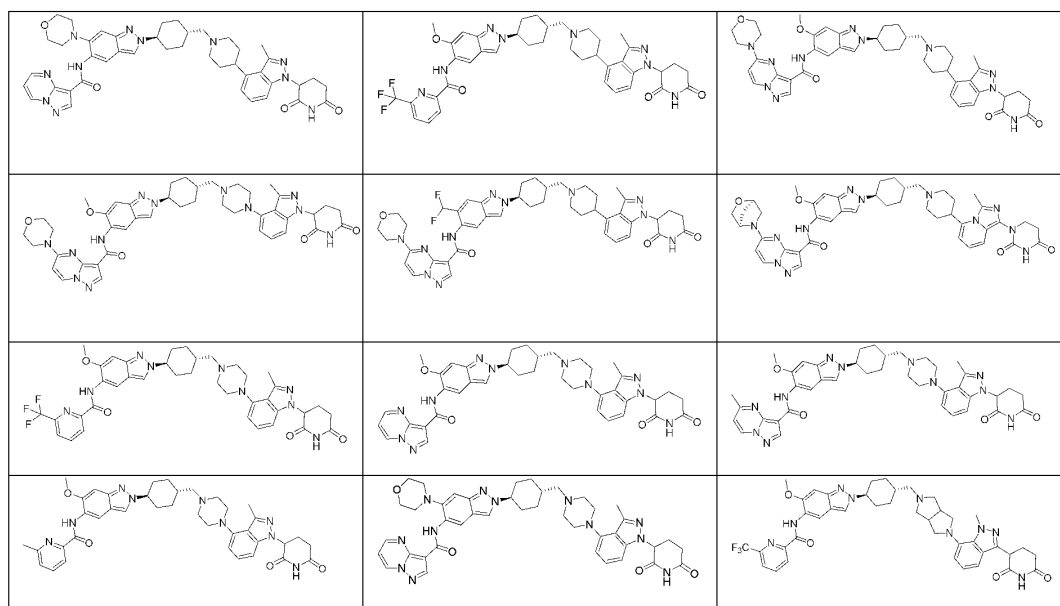
氟甲基、甲氧甲基、氨基、单甲胺基、二甲胺基、氘代单甲胺基、氘代二甲胺基、、、

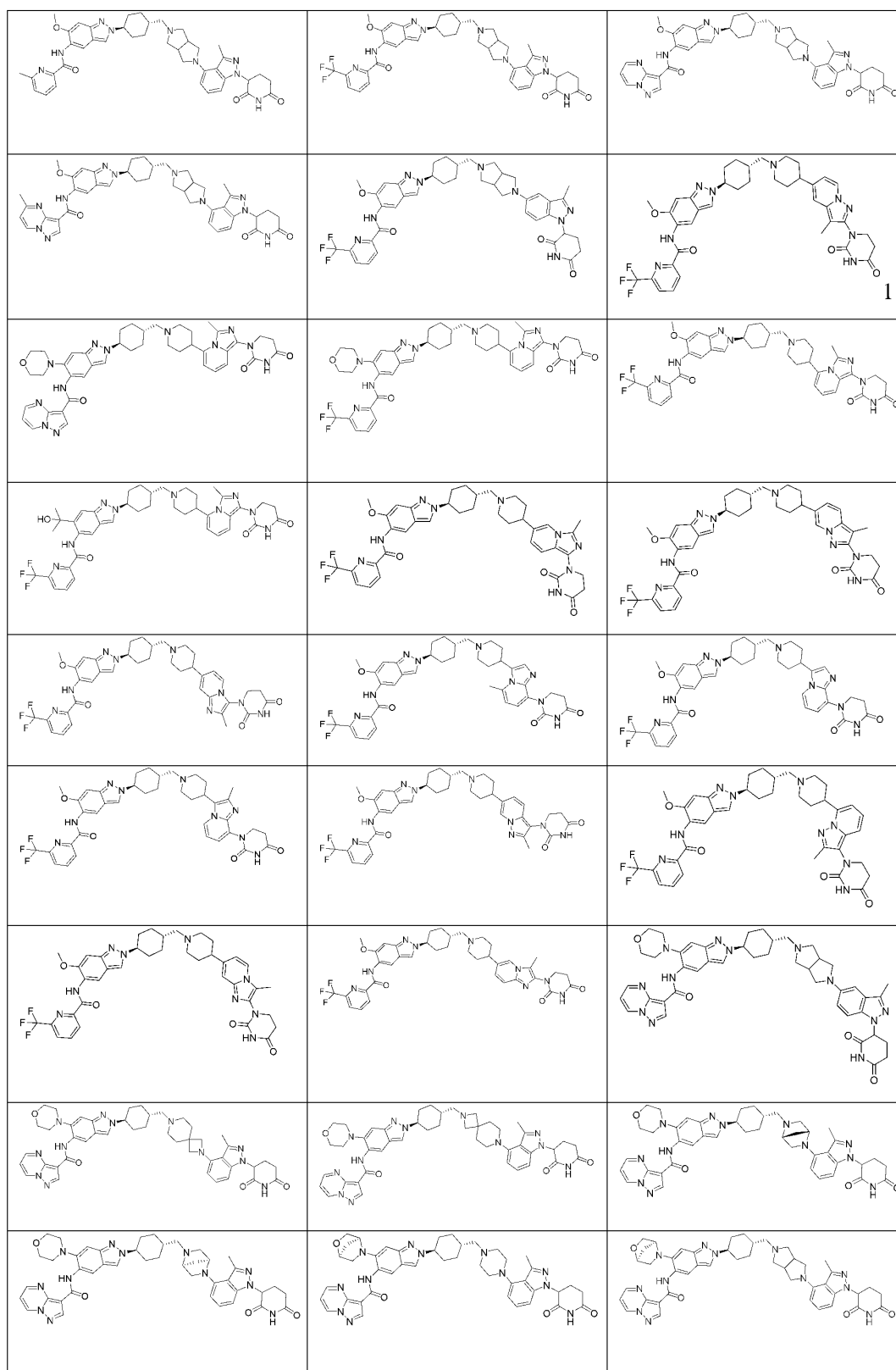


R^7 选自氢、氘、甲基、乙基、丙基、三氟甲基、二氟甲基、单氟甲基、

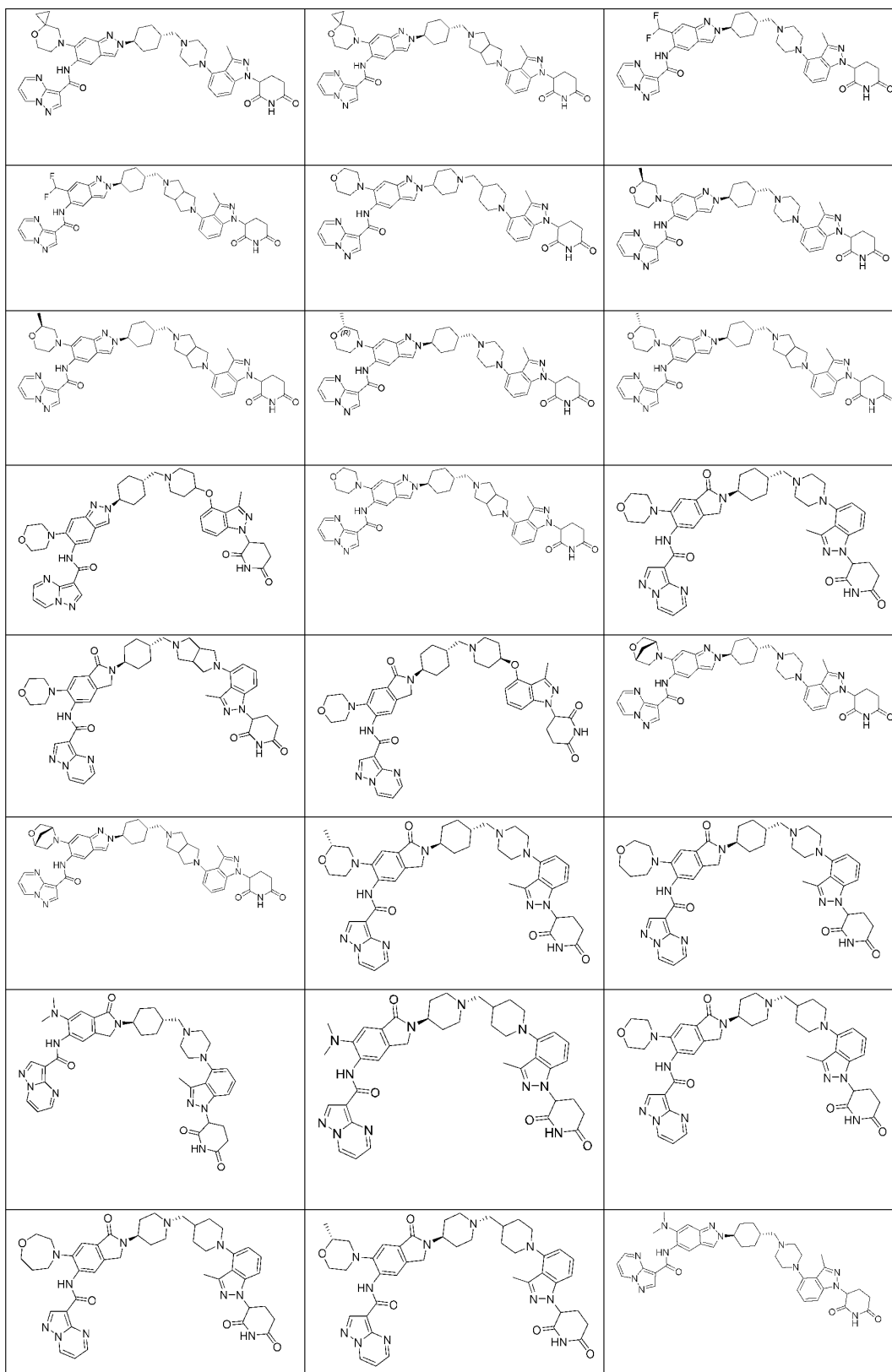


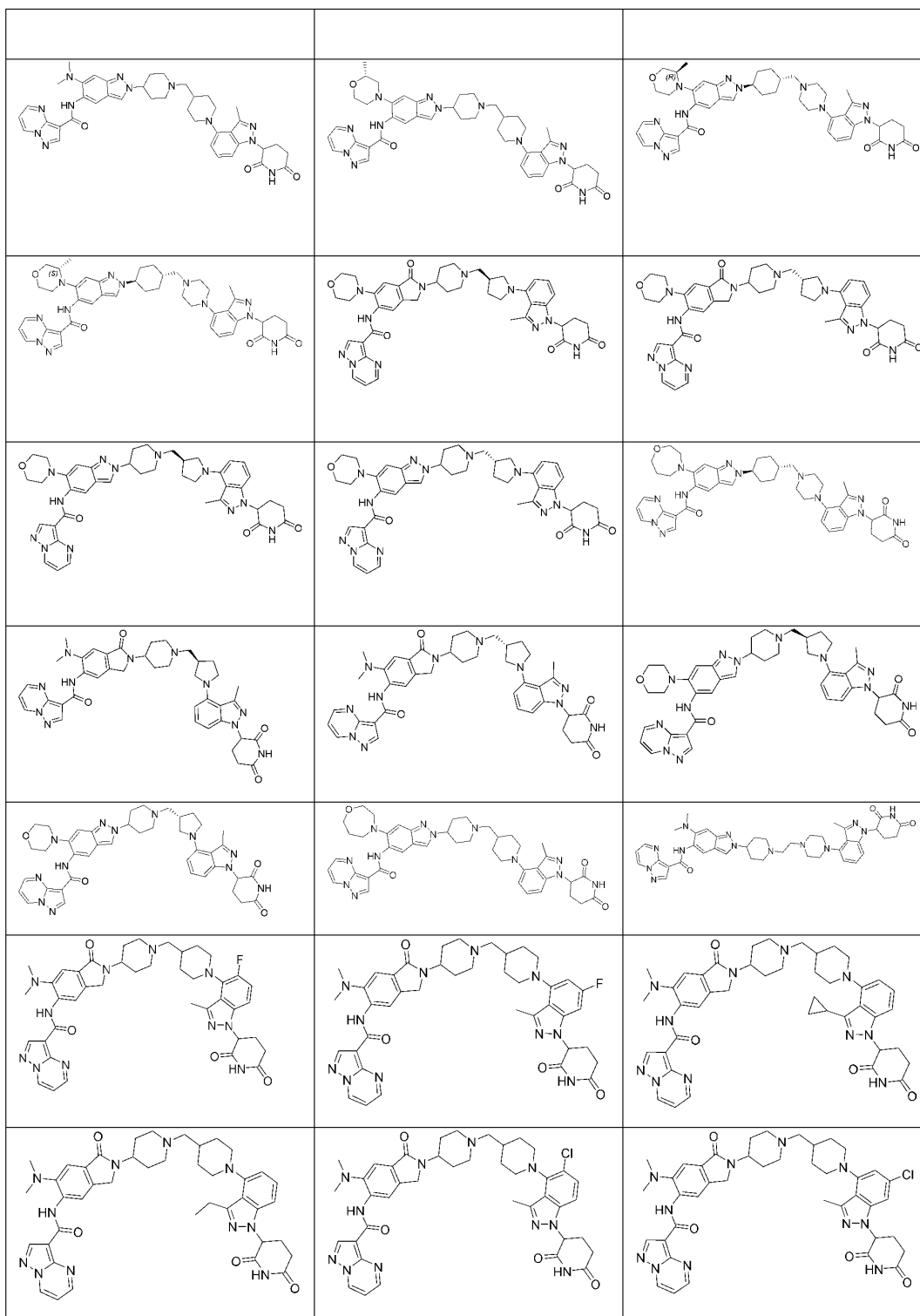
9. 根据权利要求 6~8 任一项所述的化合物、或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物、或其氘代化合物、或其药学上可接受的盐，其特征在于：所述化合物选自如下结构：

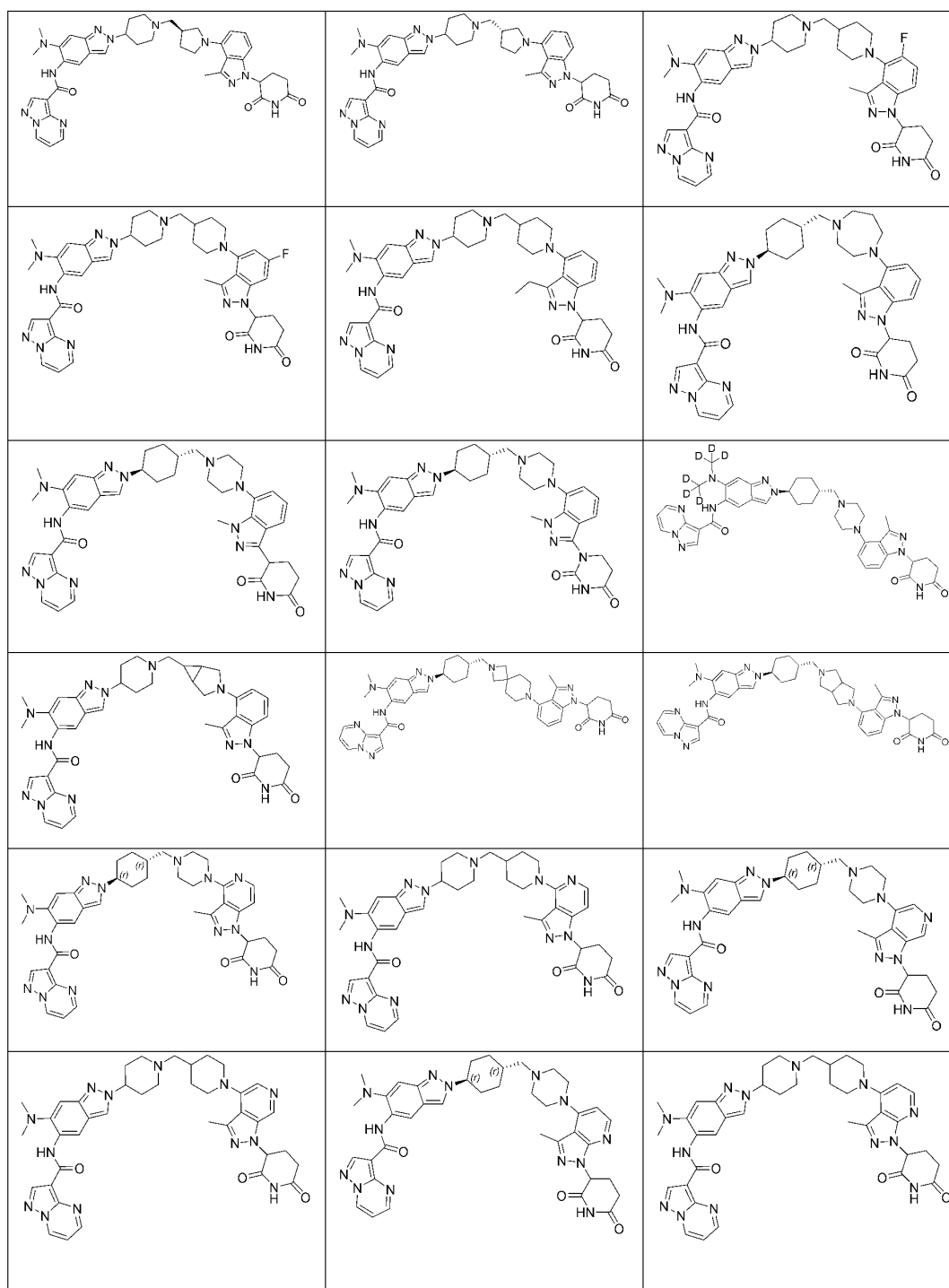


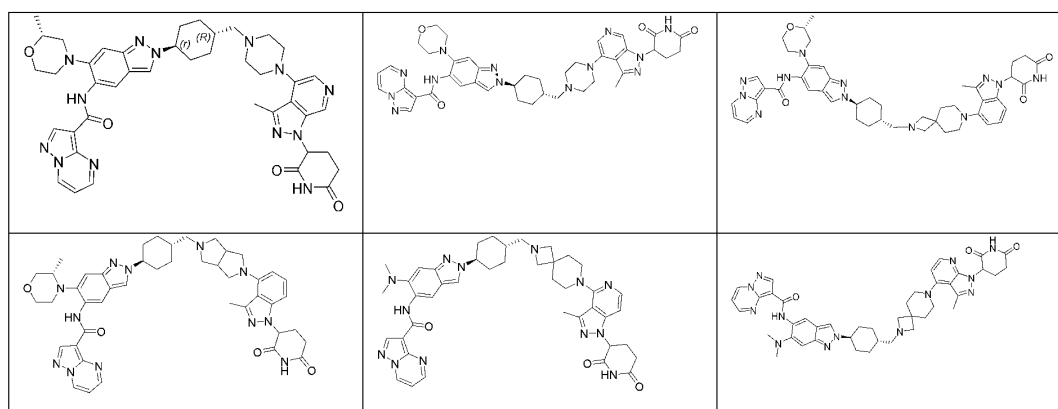


1









10. 权利要求 1-9 中任一项所述的化合物、其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、含有其的混合物或其药学上可接受的盐在制备药物中的用途；所述的药物为用于治疗 and 预防白介素-1 受体相关激酶 4 (IRAK4) 信号转导通路、白细胞介素-6 (IL-6) 受体和肿瘤坏死因子 α (TNF α) 中的一种或多种相关或介导的疾病的药物，或者，所述的药物为治疗 and 预防自身免疫性疾病和/或癌症或增生性疾病的药物。

11. 根据权利要求 10 所述的用途，其特征在于：

所述的疾病包括癌症、神经退行性疾病、病毒性疾病、自身免疫性疾病、炎性疾病、遗传性疾病、激素相关疾病、代谢紊乱性疾病、与器官移植有关的疾病、免疫缺陷疾病、骨破坏性疾病、增生性疾病、传染病、凝血酶诱导的血小板聚集、肝病、T 细胞活化导致的病变、心血管疾病；

癌症或增生性疾病选自脑癌、肾癌、肝癌、膀胱癌、乳腺癌、胃癌、卵巢癌、结肠癌、直肠癌、食道癌、肺癌、前列腺癌、胰腺癌、阴道癌、宫颈癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、喉癌、皮肤癌、骨癌、甲状腺癌、肉瘤、胶质母细胞瘤、神经母细胞瘤、多发性骨髓瘤、头颈癌、表皮样癌、大细胞癌、非小细胞肺癌、淋巴瘤、霍奇金或非霍奇金淋巴瘤、精原细胞瘤、黑色素瘤、白血病、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、ABC DLBCL、慢性淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞性淋巴瘤、原发性渗出性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤/白血病、急性淋巴细胞性白血病、B 细胞淋巴瘤、淋巴浆细胞性淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、脾边缘区域淋巴瘤、浆细胞瘤或血管内大 B 细胞淋巴瘤；表皮过度增殖性疾病、牛皮癣、前列腺增生、IL-1 驱动的疾病、MyD88 驱动的疾病；

所述 MyD88 驱动的疾病选自 ABC DLBCL、华氏巨球蛋白血症、霍奇金淋巴瘤、原发性皮肤 T 细胞淋巴瘤和慢性淋巴细胞性白血病；

所述的神经退行性疾病选自阿尔茨海默症、帕金森、肌萎缩性侧索硬化症、亨廷顿氏病、脑缺血、创伤性神经退行性疾病、移植物抗宿主病；

所述的炎性疾病选自眼部过敏、结膜炎、干燥性角膜结膜炎、静脉炎性结膜炎、过敏性鼻炎、溶血性贫血、再生障碍性贫血、纯红细胞性贫血、特发性血小板减少症、皮肤痤疮；或另一种自身免疫反应发生的炎性疾病，选自系统性狼疮红斑、类风湿性关节炎、多发性软骨炎、硬皮病、韦格纳肉芽肿、皮炎、慢性活动性肝炎、重症肌无力、史蒂芬·约翰逊综合征、特发性脂肪泻、溃疡性结肠炎、克罗恩氏病或其他自身免疫性炎症肠病、肠易激综合症、腹腔疾病、牙周炎、透明膜疾病、肾脏疾病、肾小球疾病、酒精性肝病、内分泌眼病、Grave 病，结节病、肺泡炎、慢性超敏性肺炎、多发性硬化症、原发性胆汁性肝硬化、葡萄膜炎、干燥综合征、葡萄膜炎角膜结膜炎、间质纤维化、银屑病关节炎、系统性幼年特发性关节炎、肾炎、憩室炎、间质性膀胱炎、肾小球肾炎、胰腺炎、遗传性周期性发热综合征、哮喘、急性肺损伤、急性呼吸窘迫综合征、嗜酸性粒细胞增多症、超敏反应、过敏反应、鼻窦炎、慢性阻塞性肺病、肺部疾病、囊性纤维化、阑尾炎、特应性皮炎、过敏、睑缘炎、细支气管炎、支气管炎、滑囊炎、宫颈炎、胆管炎、胆囊炎、慢性移植排斥反应、结膜炎、膀胱炎、泪腺炎、皮炎、皮炎、脑炎、心内膜炎、子宫内膜炎、肠炎、附睾炎、筋膜炎、纤维炎、胃炎、肠胃炎、过敏性紫癜、肝炎、化脓性汗腺炎、免疫球蛋白 A 肾病、间质性肺疾病、喉炎、乳腺炎、脑膜炎、脊髓炎、心肌炎、肌炎、肾炎、卵巢炎、睾丸炎、骨炎、中耳炎、胰腺炎、腮腺炎、心包炎、腹膜炎、咽炎、胸膜炎、静脉炎、肺炎、多发性肌炎、肠炎、前列腺炎、肾盂肾炎、鼻炎、输卵管炎、鼻窦炎、口腔炎、滑膜炎、肌腱炎、扁桃体炎、阴道炎、血管炎、外阴炎、斑秃、疱疹样皮炎、皮下皮炎、白癜风、超敏性血管炎、荨麻疹、大疱性天疱疮、寻常型天疱疮、叶天疱疮、大疱表皮松解症、急慢性痛风、慢性痛风性关节炎、牛皮癣、银屑病关节炎、类风湿性关节炎、青少年类风湿性关节炎、骨关节炎。