综述

MAP3K5 抑制剂司隆色替的结构修饰及构效关系研究进展

兰萍萍[1]，王 辉[1]，刘 华[1]，王甜甜[2*]，王增涛[1*]
（1. 江西中医药大学药学院，江西南昌 330004；
2. 江西中医药大学中药固体制剂制造技术国家工程研究中心，江西南昌 330006）

摘要：作为首个进入临床阶段的有丝分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 5（MAP3K5）抑制剂，司隆色替临床试验的适用证包括非酒精性脂肪肝、肺动脉高压和糖尿病肾病等。由于司隆色替结构新颖、独特，已成为该类抑制剂结构设计、骨架修饰的主要先导化合物。近年来，围绕司隆色替的结构修饰，获得了大量“me-too”类候选物。文章从骨架片段修饰和成环结构修饰 2 方面介绍了司隆色替的修饰策略及构效关系的研究进展，旨在为该领域的研究提供参考。

关键词：MAP3K5 抑制剂；司隆色替；研究进展；结构修饰
中图分类号：R914.4 **文献标志码**：A **文章编号**：1001-8255（2024）02-0165-11
DOI：10.16522/j.cnki.cjph.2024.02.001

Advances in Structure Modification and Structure-activity Relationships of MAP3K5 Inhibitor Selonsertib

LAN Pingping[1], WANG Hui[1], LIU Hua[1], WANG Tiantian[2*], WANG Zengtao[1*]
(*1. School of Pharmacy, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330004; 2. National Pharmaceutical Engineering Center for Solid Preparations of Traditional Chinese Medicine, Jiangxi University of Chinese Medicine, Nanchang 330006*)

ABSTRACT: As the first mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5（MAP3K5） inhibitor in the clinical stage, indications of selonsertib in clinical trials included non-alcoholic steatohepatitis, pulmonary arterial hypertension and diabetic kidney disease. Due to its novel and unique structure, it has become the main lead compound for structural design and backbone modification of this class of inhibitors. In recent years, a large number of“me-too”candidates had been obtained from selonsertib by the structure modification. This paper introduces the progress of structure modification strategies and structure-activity relationships of selonsertib from two aspects of skeleton fragment modification and cyclization structure modification, aiming to provide a reference for research in this field.

Key Words: MAP3K5 inhibitor; selonsertib; research progress; structure modification

收稿日期：2023-04-10
基金项目：国家自然科学基金项目（22067010）、江西省自然科学基金项目（20224BAB206117）、江西中医药大学博士启动基金（2021BSZR024）
作者简介：兰萍萍（1999—），女，硕士研究生，专业方向：新药研发。
通信作者：王甜甜（1984—），女，副教授，从事新药研发的研究。
E-mail：iwangtiantian@126.com
王增涛（1983—），男，教授，从事新药研发的研究。
E-mail：zengtaowang@126.com

司隆色替（selonsertib，**1**，GS-4997，图 1），化学名称为 5-（4- 环丙基 -1*H*- 咪唑 -1- 基）-2- 氟 -*N*-［6-（4- 异丙基 -4*H*-1,2,4- 三唑 -3- 基）吡啶 -2- 基］-4- 甲基苯甲酰胺，是吉利德公司于 2013 年首次报道的高效、高选择性有丝分裂原活化蛋白激酶激酶激酶 5（mitogen-activated protein kinase kinase kinase 5，MAP3K5，又称 ASK1）抑制剂（图 2）。**1** 对 MAP3K5 的半数有效抑制浓度（IC_{50}）可达

5 nmol/L，在大鼠体内的药物代谢半衰期为 5.07 h，口服生物利用度达 75%[1]。

在单侧输尿管梗阻（unilateral ureteral obstruction，UUO）肾脏纤维化大鼠模型中，**1** 可以减少肾脏胶原Ⅳ的诱导和 α- 平滑肌阳性肌成纤维细胞的积聚[1]。此外，在 3D 人肝微组织（hLMT）的非酒精性脂肪肝（non-alcoholic steatohepatitis，NASH）模型中，**1** 能显著降低促纤维化和促炎反应，以及微组织的凋亡和星状细胞活化[2]。在糖尿病肾病（diabetic kidney disease，DKD）大鼠模型中，单独使用 **1** 可保留其肾功能；与依那普利联合治疗可减少巨噬细胞凋亡和细胞损失，显著减轻肾小球硬化程度[3]。**1** 针对肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）的临床Ⅱ期试验结果是中性的，但有必要进一步研究 ASK1-p38 通路在 PAH 中的应用[4]。综上所述，**1** 具有良好的类药性和明确的体内外活性，已被顺利推进到临床试验[5]阶段，其中 NASH 适应证的临床试验已进入Ⅲ期[6]。

1，作为“first-in-class”药物，具有独特、新颖的化学结构，其结构骨架由 4 部分组成（图 1），其中 A 部分为芳环及其连接的取代基部分，该片段位于溶剂暴露区域，主要用于平衡化合物的脂水分配系数，提高其生物利用度，赋予化合物更好的类药性能；B 部分为苯环与含氮杂环之间的酰胺键，**1**-MAP3K5 复合物的晶体结构（图 2）显示了酰胺键羰基与铰链残基 Val757 形成了氢键，从而增强了化合物与靶蛋白的结合力；C 部分为吡啶，是结构修饰的重要位点，可调整分子的刚性、脂溶性和电学性质；D 部分是碱性多氮杂环（三唑片段），可与氨基酸残基 Lys709 形成氢键，提高抑制剂与靶蛋白活性口袋间的结合力。

近年来，以 **1** 的结构为起点，合成了大量“me-too”类候选物。本综述重点介绍了 **1** 的结构修饰策略及其构效关系的研究进展，旨在为该领域的研究提供一定的参考。

1　三唑环片段是保持抑制活性的重要基团

GIBSON 等[7]对 **1** 进行了初步结构解构研究。将 **1** 结构中的三唑环片段移除，得到化合物 **2**（如

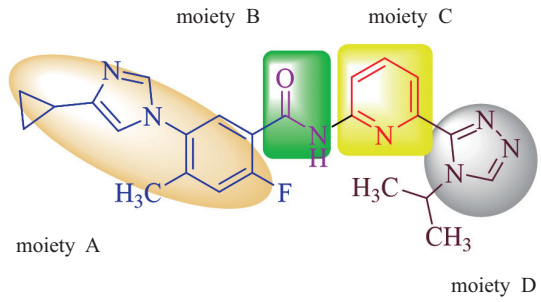


图 1　1 及其结构骨架

Fig.1　**1** and Its Structure Skeleton

图 3 所示）。该修饰引起了活性显著降低（约为 **1** 的 1/1 000），同时配体亲脂性效率（lipophilic ligand efficiency，LLE）和配体效率（ligand efficiency，LE）也略下降（图 3）。相比之下，移除左侧的 4-环丙基咪唑环，得到的化合物 **3** 对 MAP3K5 的抑制活性仅略微降低（约为 **1** 的 1/10），LLE 减小，但 LE 略增加。

该研究[7]结果表明，三唑环是保持分子活性的重要基团，这与 **1** 抑制 MAP3K5 的作用模式相吻合。三唑环可与氨基酸残基 Lys709 形成强的氢键相互作用，有利于保持其抑制活性；咪唑环则处于溶剂暴露区，该位点的变化对活性未产生明显影响。

同时，GIBSON 等[7]以噻唑类化合物 **4** 为起始结构（图 4），引入三唑环片段，得到化合物 **5**，其抑制活性得到了约 166 倍的提高，再次验证上述假设，即三唑环片段是该类抑制剂不可缺少的活性基团。随后，在不增加化合物芳香性和亲脂性的前提下，延长吡唑的连接基团，共设计了 5 个化合物，这些化合物对 MAP3K5 的抑制效力均得到了不同程度的提高，其中化合物 **6** 的 IC_{50} 达 60 nmol/L，为此 5 个化合物中最高，LLE 同时被提高。在进一步的体外吸收、分布、代谢和排泄（absorption，distribution，metabolism and excretion，ADME）分析中，化合物 **6** 表现出低清除率、高热力学溶解度（pH 6.8）以及对不同细胞色素 p450 亚型的低抑制率。

该项研究结果为 **1** 的结构修饰奠定了基础，

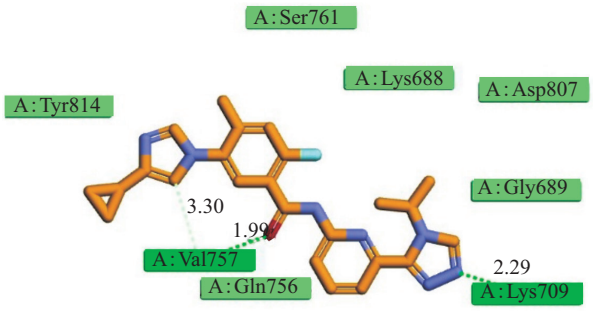


图 2　1-MAP3K5 的蛋白激酶结构域

Fig.2　Kinase Domains of **1**-MAP3K5

目前分为骨架片段修饰替代和成环结构修饰这 2 种策略。

2　骨架片段修饰

2.1　1 的 A 片段修饰

2018 年，LOVERING 等[8] 以 **1** 为起始结构，在 A 片段中引入磺胺基团来替代咪唑环丙基，得到化合物 **7**，其 IC_{50} 为 0.1 nmol/L，实现了 50 倍抑制活性的提高（图 5）。随后，为了平衡化合物的脂水分配系数，提高化合物的膜透过性，用甲磺酰基替代化合物 **7** 结构中的磺胺基团，得到化合物 **8** 在犬

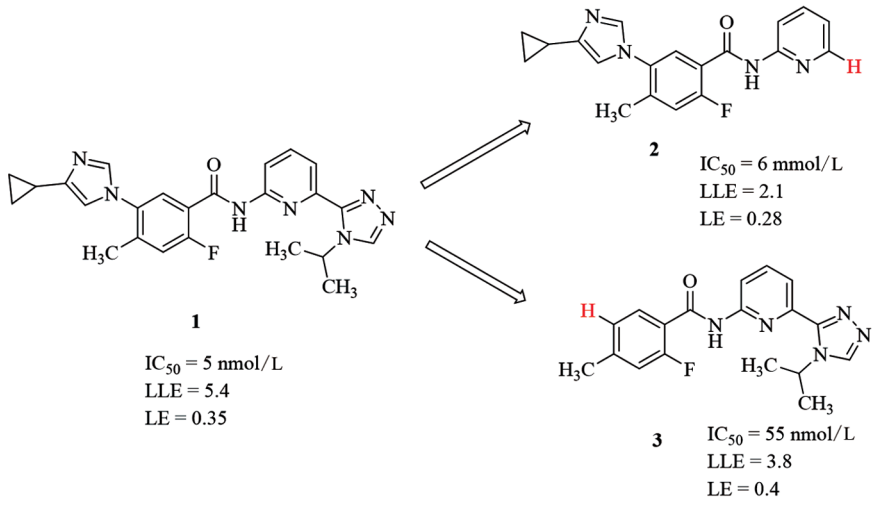


图 3　1 的三唑片段解构分析

Fig.3　Deconstruction Analysis of Triazole Fragment in **1**

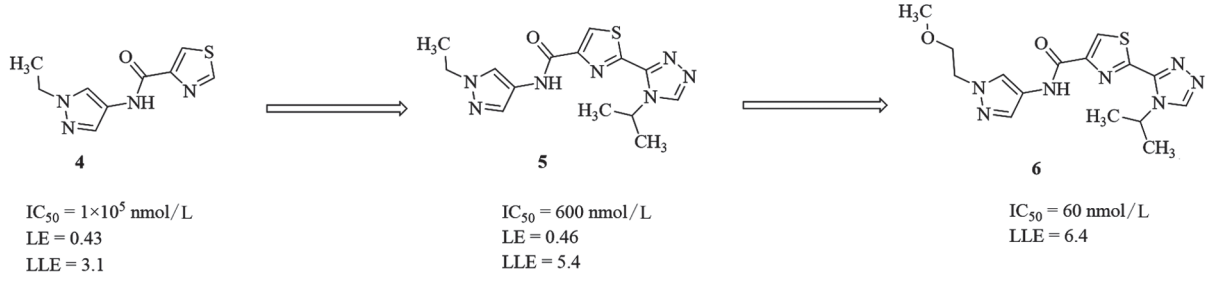


图 4　化合物 4 的优化

Fig.4　Optimization of Compound **4**

肾细胞（Ralph Russ canine kidney，RRCK）中的被动膜渗透性值由 2.3 提高至 7.2[8]，尽管其活性较 **7** 略有降低，但比 **1** 略有提升。

2020 年，ZHANG 等[9] 合成了一系列结构新颖的脲类化合物（图 5），可特异性地靶向抑制 MAP3K5。研究人员最初发现化合物 **9** 可在微摩尔水平上抑制 MAP3K5（IC_{50}=2 838 nmol/L）。随后，该课题组通过系统的构效关系研究，发现了具有高效、高选择性的化合物 **10**，其结构含有 1 个新颖的吡唑并［1,5-*a*］吡啶骨架，对 MAP3K5 的抑制活性高达 33.8 nmol/L，并且在随后的激酶选择性试验中表现出对凋亡信号调节激酶 2（ASK2）和转化生长因子激酶 1（TAK1）的高选择性（对 ASK2 为 156 倍；对 TAK1 为 147 倍）。

2.2　1 的 B 片段修饰

XU 等[10] 对 **1** 的 B 片段酰胺链进行改造（图 6），并报道了噁唑类化合物 **11** 的相关研究（已发表专利：WO 2019099203）。用噁唑环来替代原来的酰胺连接链，化合物 **11** 仍然具有良好的 MAP3K5 抑制活性，其 IC_{50} ≤ 50 nmol/L。该研究结果表明，B 片段中的酰胺连接链并非是活性必需基团，可用五元杂环等替代，为开发新颖的骨架抑制剂提供了启示。

2.3　1 的 C 片段修饰

美国吉利德公司发表的专利[11] 中利用生物电子等排原理，将 **1** 的吡啶环替换成噻唑环，以及在 A 片段中引入吡啶杂环，制备了 33 个具有噻唑结构的 MAP3K5 抑制剂。其中，同时在 A 片段中引入吡啶杂环的化合物 **12** 是带有环丙基三唑环的抑制剂，其 IC_{50} 为 7 nmol/L（图 7），以此为起始结构进一步优化。用三氟丙烷基团替代环丙基，得到化合物 **13**，其抑制活性得到约 2 倍的提高。NOTTE[12] 在化合物 **12** 的基础上，在 A 片段的吡啶环中引入哌啶酰胺杂环，得到了具有强抑制活性的化合物 **14**，其 IC_{50} 仅 0.4 nmol/L，有近 20 倍的提高。推测哌啶酰胺的引入，一方面改变了分子电性，有利于其获得活性更佳的配体分子；另一方面，末端酰胺基团的延伸，增加了配体分子与靶蛋白氨基酸残基的相互作用，从而增强化合物与靶蛋白的结合能力。

2.4　1 的 D 片段修饰

1 的 D 片段含有 1 个三唑环，可与 MAP3K5 蛋白形成强氢键，对分子的活性影响较大，因此很少在此位点进行结构改造。但近期，美国 Enanta 制药公司对 D 片段的修饰方案进行了探讨，用四唑、三唑、咪唑等五元杂环进行了替代修饰（图 8），发现四唑环修饰的化合物 **15** 和 **16** 具有较强的抑制活性，其 IC_{50} 值均小于 10 nmol/L。而三唑环修饰的化合物 **17** 的活性值在 10 ～ 100 nmol/L，咪唑修饰的化合物 **18** 的抑制活性较低，其 IC_{50} 值大于 1×10^3 nmol/L[13]。

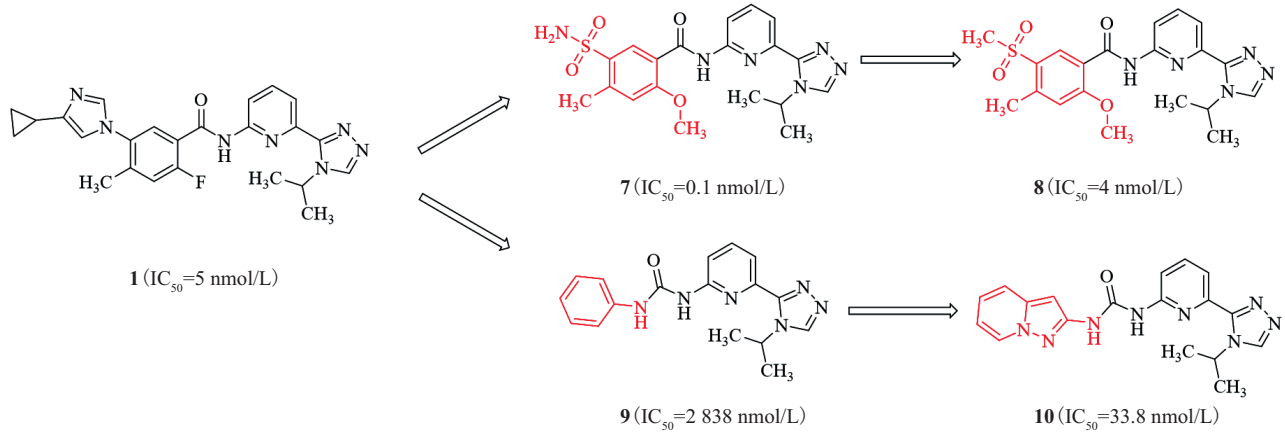


图 5　1 片段 A 的修饰

Fig.5　Modification for Moiety A of **1**

1 的 D 片段在一定范围内可进行保守改造。修饰替代的结构片段通常含有氮杂环，以便保留与氨基酸残基的相互作用。

3 成环结构修饰

成环结构修饰是构建新型骨架结构的另一种重要策略，它可以改变药物分子的刚性、亲脂性、立体几何构型和构象限制等。目前已报道的基于 **1** 结构的成环结构修饰，主要是以下 5 种策略：咪唑与苯环成环、苯环与酰胺连接链成环、吡啶环和三唑成环、三唑环的 3、4 位成环、苯环与三唑成环。通过成环结构修饰可以获得丰富的新骨架结构抑制剂，且多数修饰后的化合物增强了对 MAP3K5 的抑制活性。

3.1 咪唑与苯环成环

1 的咪唑和苯环成环修饰，可形成新的三环结构，增加分子的刚性，丰富化合物结构（图 9）。由于该位置恰好处于靶蛋白的溶剂暴露区，对分子的活性影响较小，因此易获得具有新骨架的高活性抑制剂。ZHANG 等[14] 设计并合成了一系列三环类新骨架抑制剂，如图 9 所示（化合物 **19** ～ **27**）。这些化合物大多具有较强的抑制活性，只有 **20** 和 **22**，用噻唑替代吡啶环，抑制活性出现了一定程度下降。

3.2 苯环与酰胺键成环

苯环与酰胺连接链的成环结构修饰，是 **1** 结构中的 A 和 B 片段进行成环稠合，并形成一种新的苯并杂环结构（图 10）。

LANIER 等[15] 设计合成了一系列异吲哚酮类衍生物，其中化合物 **28** 可特异性地抑制 MAP3K5，IC_{50} 值为 12.6 nmol/L。此外，在 **28** 异吲哚酮结构骨架的基础上，通过构效关系研究，发现了强效候选

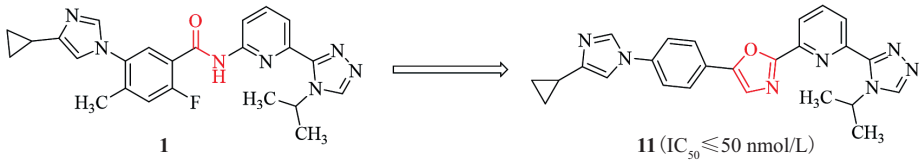


图 6 1 片段 B 的修饰

Fig.6 Modification for Moiety B of **1**

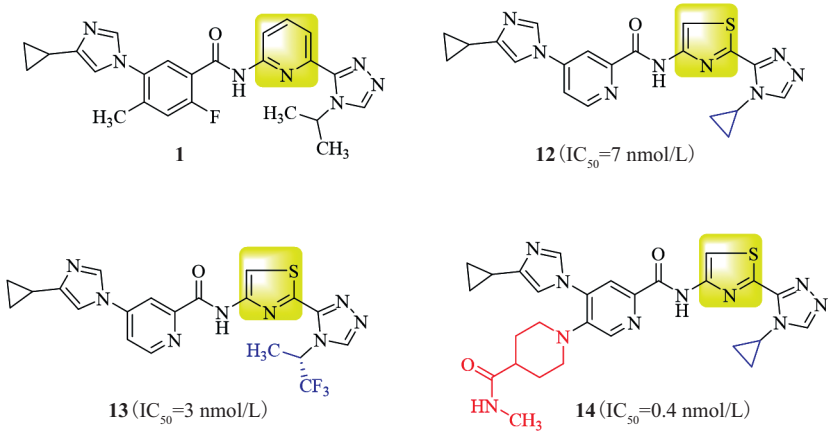


图 7 C 片段的修饰及代表化合物

Fig.7 Modification for Moiety C and the Representative Compounds

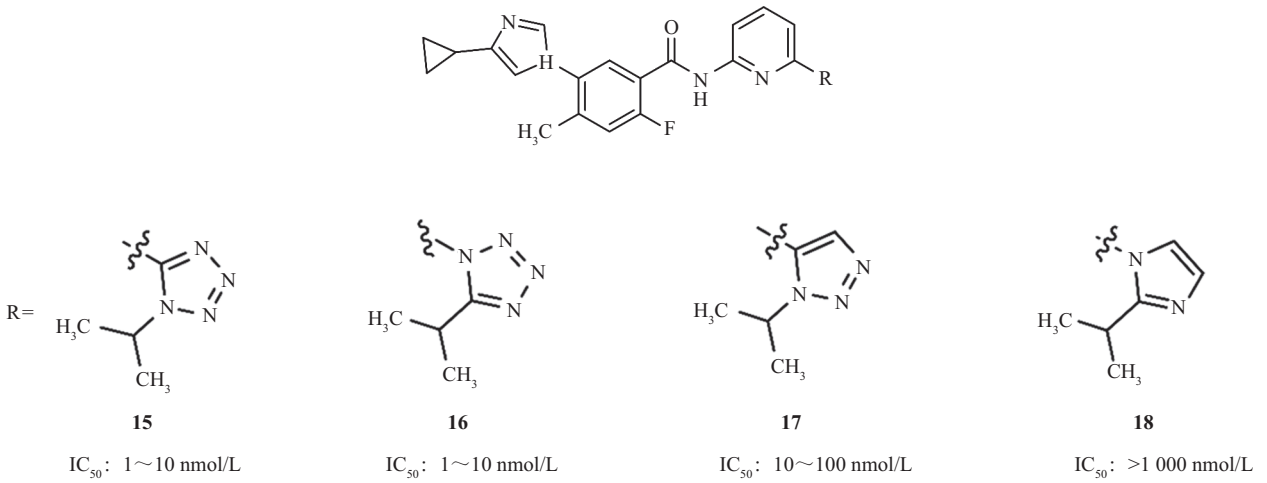


图 8　D 片段的修饰及代表化合物

Fig.8　Modification for Moiety D and the Representative Compounds

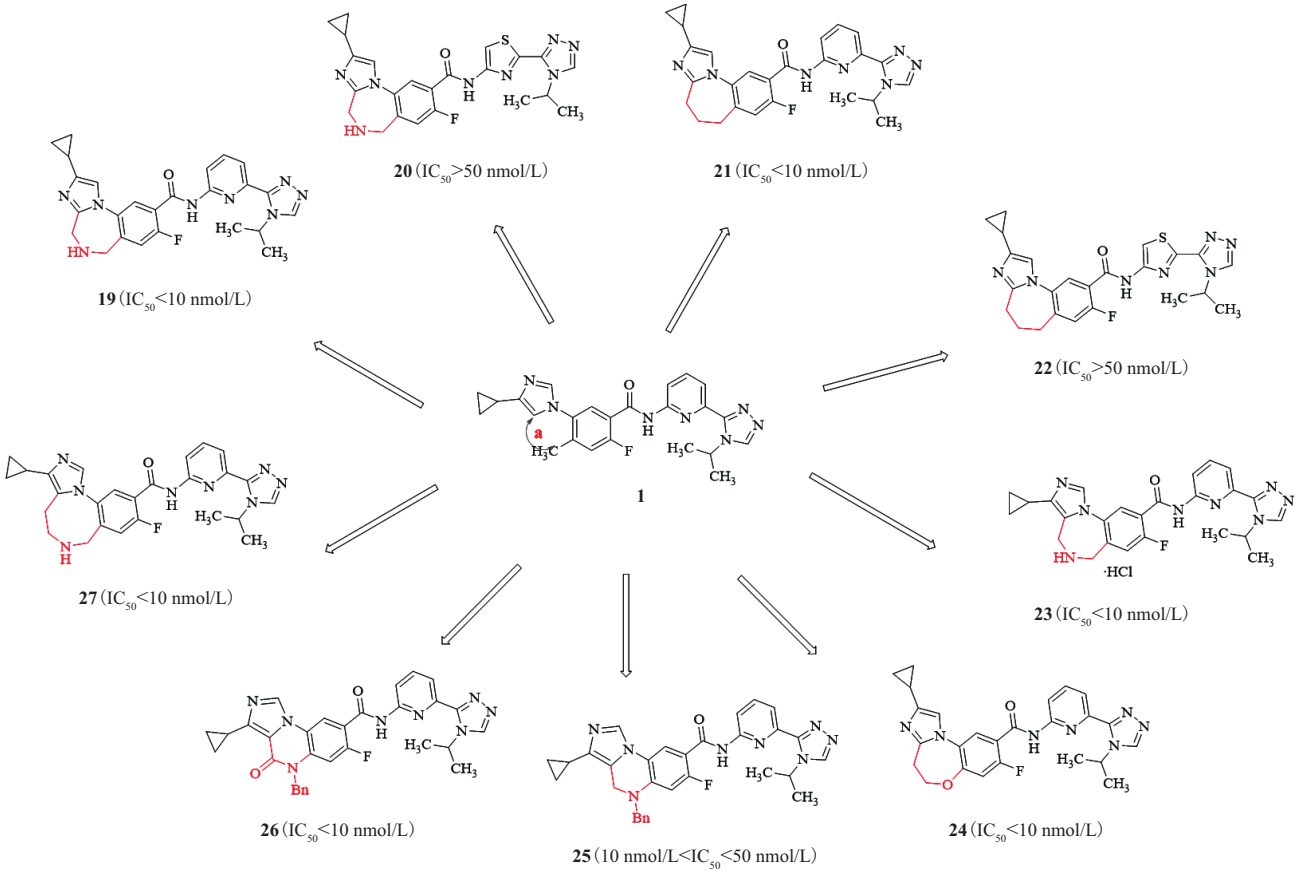


图 9　1 中咪唑与苯环的成环修饰

Fig.9　Ring Formation between Imidazole and Benzene of **1**

物 **29**。化合物 **29** 中含有特异性的（*R*）- 羟基丙基手性取代基团，使其在体外对 MAP3K5 的试验中表现出高抑制活性，IC_{50} 值仅 5 nmol/L。在 356 种激酶的选择性试验中，化合物 **29** 均具有良好的选择性，对其中的 324 种激酶的选择性较 MAP3K5 高 30 倍；同时，体内药效学试验显示，化合物 **29** 可提供显著的组织保护以抵抗心肌缺血影响的效果 [15]。

此外，专利报道了酞嗪酮类（**30** ～ **32**）[16]、二氢喹啉酮类（**33**）[16]、色酮类（**34** ～ **35**）[17]、异吲哚酮类（**36**）[18] 等化合物，均是通过苯环和酰胺键的成环修饰获得，其中多数对 MAP3K5 的抑制活性较高。其中，化合物 **34** 的 IC_{50} 值为 1.3 nmol/L，在大鼠体内的生物利用度为 53.3%（灌胃）。二甲基氨基修饰的化合物 **35**，进一步增强了对激酶的体外抑制活性（IC_{50} 为 0.4 nmol/L），同时生物利用度也大幅提高，达到 98.1% [17]。

3.3 吡啶和三唑成环

吡啶和三唑成环结构修饰，是 **1** 的 C 和 D 片段直接成环获得的新三环结构，一般是含有氧原子的七元杂环，可在环上的合适位置引入取代基团（图 11）。

XU 等 [19] 设计、合成了一系列氧氮杂萘衍生物，其中 D 片段主要是由咪唑（化合物 **40**，**42**）、三唑（化合物 **37** ～ **39**，**41**）、四唑（化合物 **43**）为结构单元参与成环，均可特异性抑制 MAP3K5 活性。其中（*S*）- 羟甲基化合物 **43** 具有最强的抑制活性，IC_{50} 值为 0.9 nmol/L。该位置的环化并未影响到化合物的抑制活性，却大幅增加了分子刚性，使分子更具平面性，能以更稳定的活性构象参与到对靶蛋白的抑制作用中，同时该修饰方式丰富了抑制剂的结构多样性。

3.4 三唑环的 C-3 和 N-4 位成环

1 的三唑环结构是决定整个分子活性的关键骨

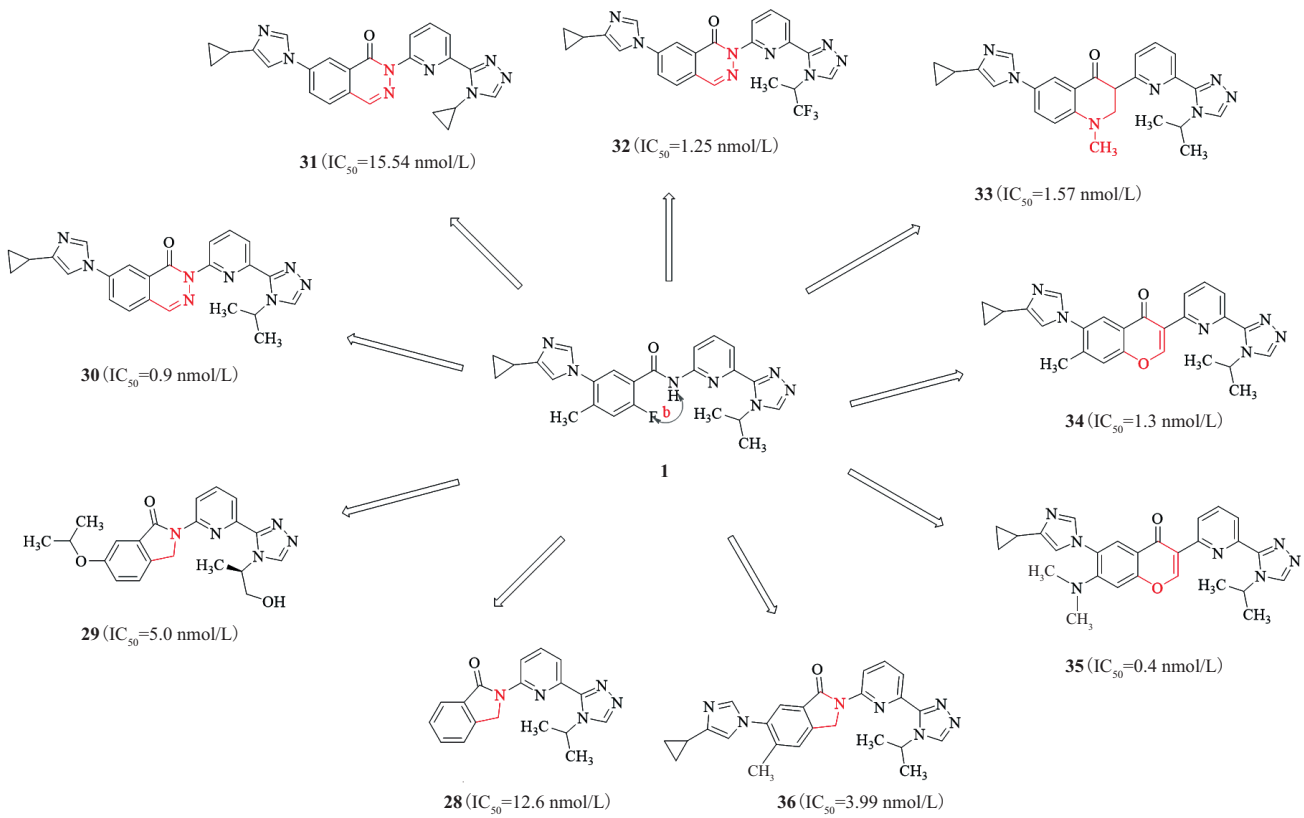


图 10　1 中苯环与酰胺键的成环修饰

Fig.10　Ring Formation between Benzene and Amide Bond of **1**

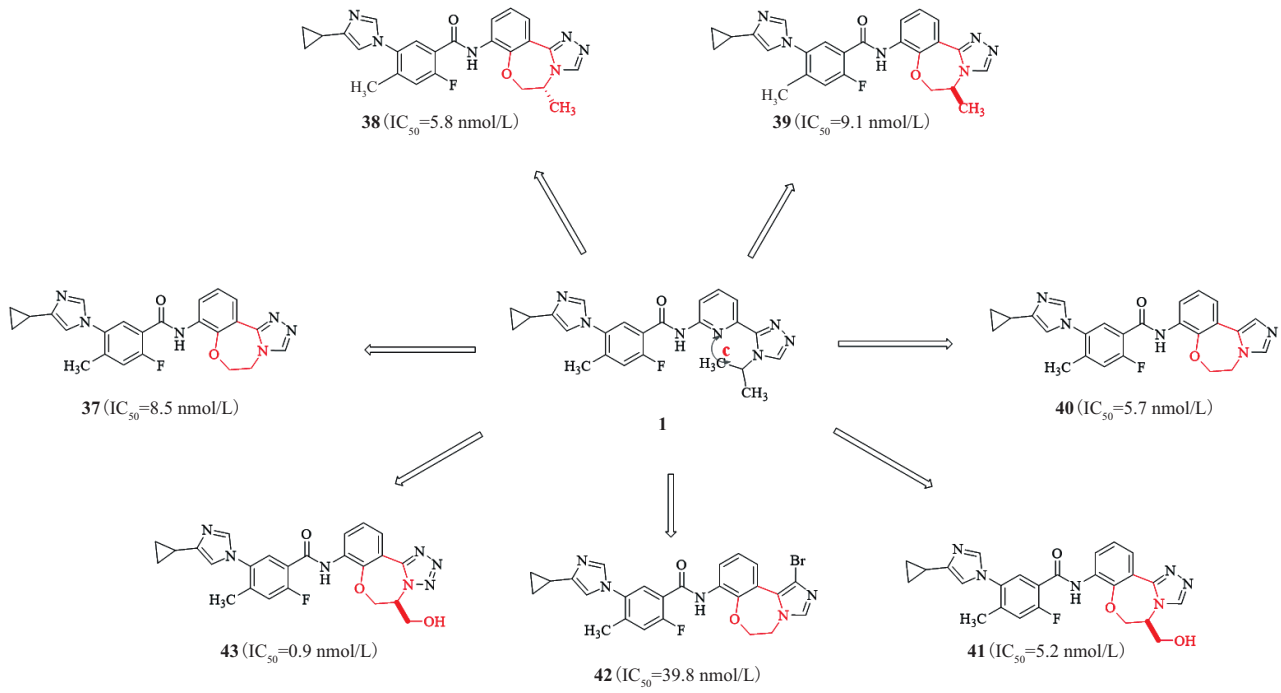


图 11　1 中吡啶和三唑的成环修饰

Fig.11　Ring Formation between Pyridine and Triazoles of **1**

架，它可与 MAP3K5 靶蛋白的氨基酸残基 Lys709 形成强氢键相互作用，通常该位置的结构修饰研究较少，然而并不是绝对不能改造的位点。

近年来，GAO 等[20]、YANG 等[21] 公开了一系列化合物（图 12），结构修饰方式是直接在三唑环基团的 C-3 和 N-4 位置成环，形成吡咯并三唑（化合物 **44**[20]，**46** ～ **48**[20]，**50**[21]）或吡啶并三唑（**45**[20]，**49**[21]，**51**[21]）结构片段，且修饰后产品并未引起抑制活性的降低（IC_{50}<20 nmol/L）。体内药效试验结果表明，化合物 **46** ～ **48** 比 **1** 更能降低 NASH 小鼠血清中丙氨酸转氨酶和门冬氨酸转氨酶的水平[20]。

3.5　苯环与三唑成环

采用“解构 - 环化策略”（deconstruction-cyclization approach），通过烷基链将苯环与三唑环连接成环（图 13）。该类大环结构的设计主要有 2 个方面的优点：①脂肪链的引入，会增加化合物的脂溶性，提高化合物对中枢神经系统的渗透性；②大环的形成，会降低分子结构的构象自由度，使得分子结构更具平面性、更加稳定，有利于提高配体与靶蛋白的结合能力。

HIMMELBAUER 等[22] 设计、合成了一系列新型大环类 MAP3K5 抑制剂（化合物 **52** ～ **63**）用于神经退行性疾病的治疗。研究人员最初的修饰策略是考察大环连接链的长度，合成了一系列不同长度连接链的化合物（**52** ～ **54**）。体外激酶抑制活性试验结果表明，化合物 **53** 具有的 MAP3K5 抑制活性（IC_{50} 为 11 nmol/L）较高，针对脑部神经退行性疾病治疗时的流出比（efflux ratio，ER）更低（2.9）[22]。

在 **53** 的大环链结构基础上，引入不同取代位置和不同立体构型的甲基，获得了一系列化合物 **55** ～ **59**，其中化合物 **55** 的抑制活性最强，IC_{50} 值为 4 nmol/L。尽管化合物 **55**（ER=3.7）的中枢神经系统渗透性明显改善，但其微粒体稳定性较差。为了提高化合物的微粒体稳定性，在化合物 **53** 结构上引入了氟原子，设计得到化合物 **60** 和 **61**。通过大鼠药动学试验，发现化合物 **60** 和 **61** 具有较高的生物利用度，其中 **61** 相对于 **60** 具有更高的体内清除率，这也证实了作者的设计思路。除此之外，作者在化合物 **61** 结构上引入了 1 个甲基，得到化合物 **62**，它具有更高的体内清除率，同时保留了适度

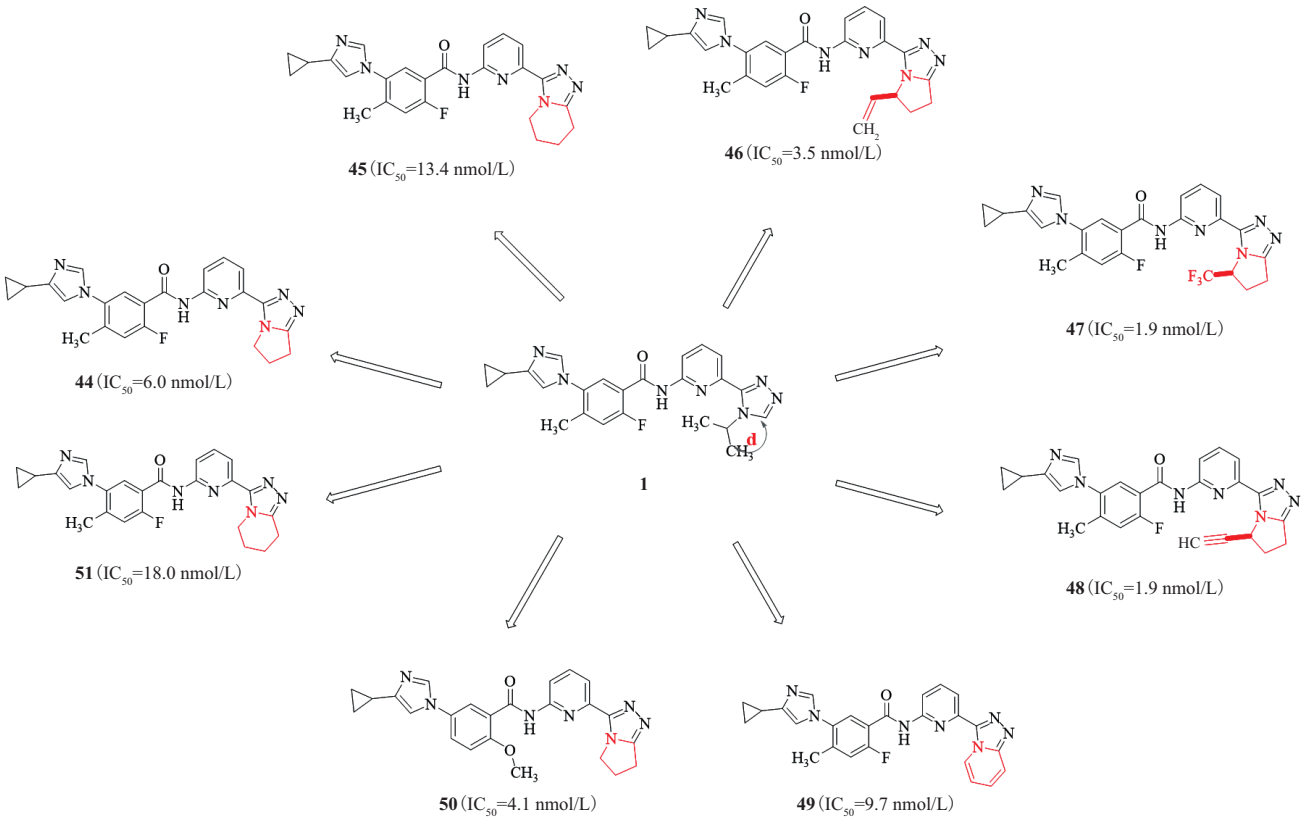


图 12　1 中三唑环的 C-3 和 N-4 位成环修饰

Fig.12　Ring Formation between C-3 and N-4 Positions at the Triazole of **1**

的 ER 值（4.9）。最后，研究人员尝试在苯环 C-5 位上引入较大的吡唑基团（**63**）作为对比，同时发现其具有较低的 ER 值（1.5）[22]。

4　总结与展望

1 作为“first-in-class”新药，已引起了医药界广泛的关注。近年来，围绕 **1** 结构修饰的研究已被大量报道，也获得了很多“me-too”类候选物。从已公开的专利和文献信息来看，对于 **1** 结构的优化改造主要集中在对不同部分的等排取代，或成环结构修饰。但是，目前得到的化合物结构和抑制活性信息大多来源于公开专利，针对化合物的体内药效学和药代学性质评价的研究论文不多。目前，MAP3K5 抑制剂的研发尚处于早期阶段，小分子抑制剂药物的开发仍具有较大空间。

本综述总结了 **1** 结构修饰策略及构效关系的研究进展，为该领域研究提供了一定的参考。**1** 作为 MAP3K5 的靶点抑制剂，其疾病治疗范围依赖于该靶点在信号通路中的功能和所扮演的角色。MAP3K5 除了作为 NASH 的重要靶点外，也可能在肿瘤、神经系统等疾病中发挥重要作用。因此，**1** 作为先导化合物，必定在将来拥有广阔的应用前景。

参考文献：

[1] Gilead Sciences, Inc. Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors: US, 20130197037A1 [P]. 2013-08-01.

[2] MUKHERJEE S, ZHELNIN L, SANFIZ A, *et al*. Development and validation of an *in vitro* 3D model of NASH with severe fibrotic phenotype [J]. *Am J Transl Res*, 2019, **11**(3): 1531-1540.

[3] BADAL S S, TUHAIFI T A, YU Y F, *et al*. Selonsertib enhances kidney protection beyond standard of care in a hypertensive, secondary glomerulosclerosis CKD model [J]. *Kidney360*, 2022, **3**(7): 1169-1182.

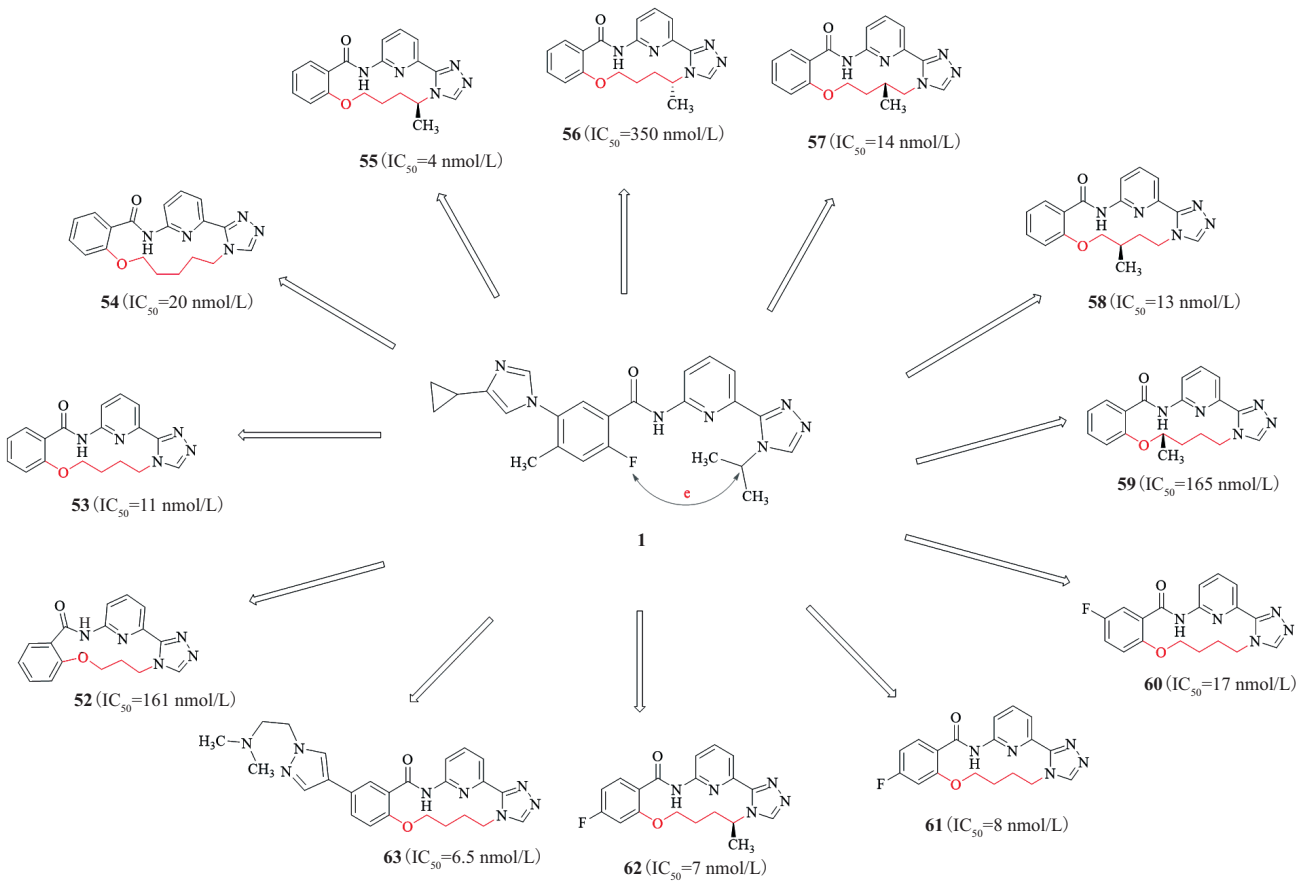


图 13　1 中苯环与三氮唑成环修饰

Fig.13　Ring Formation between Benzene and Triazole of **1**

[4] ROSENKRANZ S, FELDMAN J, MCLAUGHLIN V V, *et al*. Selonsertib in adults with pulmonary arterial hypertension (ARROW): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. *Lancet Respir Med*, 2022, **10**(1): 35-46.

[5] CAZANAVE S C, WARRN A D, PACULA M, *et al*. Peptide-based urinary monitoring of fibrotic nonalcoholic steatohepatitis by mass-barcoded activity-based sensors [J]. *Sci Transl Med*, 2021, **13**(616): abe8939.

[6] NELSON C H, ETCHEVERS K, YI S, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of selonsertib, an apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) inhibitor, following first-in-human single and multiple ascending doses in healthy subjects [J]. *Clin Pharmacokinet*, 2020, **59**(9): 1109-1117.

[7] GIBSON T S, JOHNSON B, FANJUL A, *et al*. Structure-based drug design of novel ASK1 inhibitors using an integrated lead optimization strategy [J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2017, **27**(8): 1709-1713.

[8] LOVERING F, P MORGAN, C ALLAIS, *et al*. Rational approach to highly potent and selective apoptosis signal-regulating kinase1 (ASK1) inhibitors [J]. *Eur J Med Chem*, 2018, **145**: 606-621.

[9] ZHANG S Y, HUANG C Y, LYU X L, *et al*. Discovery of a 2-pyridinyl urea-containing compound YD57 as a potent inhibitor of apoptosis signal-regulating kinase 1 (ASK1) [J]. *Eur J Med Chem*, 2020, (195): 112277.

[10] XU X D. Oxazole and thiazole derivatives as inhibitors of ASK1: WO, 2019099203A1 [P]. 2019-05-23.

[11] Gilead Sciences, Inc. Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors: WO, 2012003387A1 [P]. 2012-01-05.

[12] NOTTE G. Apoptosis signal-regulating kinase inhibitors: WO, 2015095059A1 [P]. 2015-06-25.

[13] MA J, WANG B, XING X C, *et al*. Apoptosis singnal-

regulating kinase 1 inhibitors and methods of use thereof: WO, 2018209354A1 [P]. 2018-11-15.

[14] ZHANG J C, ZOU Q A, CHEN Y W, *et al*. Inhibitor of apoptosis signal-regulated kinase-1 and application thereof: WO, 2019134680A1 [P]. 2019-07-11.

[15] LANIER M, PICKENS J, BIGI S V, *et al*. Structure-based design of ASK1 inhibitors as potential agents for heart failure [J]. *ACS Med Chem Lett*, 2017, **8**(3): 316-320.

[16] LIU G, YU H, TANG J C, *et al*. Kinase inhibitor and preparation method therefor and use thereof: WO, 2018149284A1 [P]. 2018-08-23.

[17] 刘金明, 蔡家强, 唐建川, 等. 吡啶类化合物、其制备方法及用途: 中国, 109956928A [P]. 2019-07-02.

[18] 刘金明, 蔡家强, 唐建川, 等. 取代的三唑类化合物、包含其的药物组合物、其制备方法及其用途: 中国, 110655503A [P]. 2020-01-07.

[19] XU Y Z, HALCOMB R, KIRSCHBERG F A, *et al*. Tricyclic ASK1 inhibitors: WO, 2019200267A1 [P]. 2019-10-17.

[20] GAO P, SUN G J, WANG S B, *et al*. Amide derivative inhibitor and preparation method and application thereof: WO, 2018157856 A1 [P]. 2018-09-07.

[21] YANG X Y, PAN S Q, MA F C, *et al*. Fused bicyclic compounds and uses thereof in medicine: WO, 2019034096A1 [P]. 2019-02-21.

[22] HIMMELBAUER M K, XIN Z L, JONES J H, *et al*. Rational design and optimization of a novel class of macrocyclic apoptosis signal-regulating kinase 1 inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2019, **62**(23): 10740-10756.

