

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2022年3月10日 (10.03.2022)



(10) 国际公布号
WO 2022/048605 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/04 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2021/116287

(22) 国际申请日: 2021年9月2日 (02.09.2021)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202010921464.1 2020年9月4日 (04.09.2020) CN

(71) 申请人: 南昌奥瑞药业有限公司 (AUBRAK THERAPEUTICS) [CN/CN]; 中国江西省南昌市高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件产业园10号楼2层B区, Jiangxi 330000 (CN)。

(72) 发明人: 张继跃 (ZHANG, Jiyue); 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件产业园10#厂房1-2层, Jiangxi 330096 (CN)。 杨光 (YANG, Guang); 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件产业园10#厂房1-2层, Jiangxi 330096 (CN)。 李文龙 (LI, Wenlong); 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件产业园10#厂房1-2层, Jiangxi 330096 (CN)。 邓斌 (DENG, Bin); 中国江西省南昌市南昌高新技术产业开发区艾溪湖北路688号中兴南昌软件产业园10#厂房1-2层, Jiangxi 330096 (CN)。

(74) 代理人: 上海弼兴律师事务所 (SHANGHAI BESHINING LAW OFFICE); 中国上海市小木桥路681号外经大厦21楼, Shanghai 200032 (CN)。

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

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

根据细则4.17的声明:

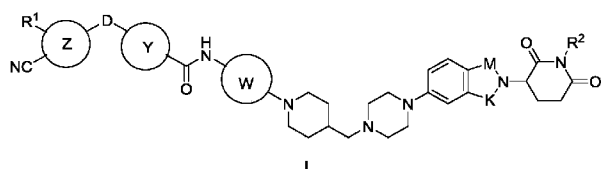
- 关于申请人有权申请并被授予专利 (细则4.17(ii))
- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) Title: HETEROCYCLIC COMPOUND, PREPARATION METHOD THEREFOR, INTERMEDIATE, COMPOSITION, AND APPLICATIONS

(54) 发明名称: 一种杂环化合物、其制备方法、中间体、组合物以及应用



(57) Abstract: Provided are a compound as represented by formula I, a stereoisomer of same, a tautomer of same, a solvate of same, a pharmaceutically acceptable salt of same, a metabolic product of same, or a prodrug of same. The compound has improved inhibitory activity with respect to AR-dependent LNCap cells and has reduced toxicity with respect to AR-independent PC-3 cells.

(57) 摘要: 提供了一种如式I所示的化合物, 其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药。该化合物对AR依赖的LNCap细胞有较好的抑制活性, 并对不依赖AR的PC-3细胞有较小的毒性。

WO 2022/048605 A1

一种杂环化合物、其制备方法、中间体、组合物以及应用

本申请要求申请日为 2020 年 9 月 4 日的中国专利申请 2020109214641 的优先权。本申请引用上述中国专利申请的全文。

技术领域

本发明涉及药物化学领域，具体涉及一种杂环化合物、其制备方法、中间体以及应用。

背景技术

前列腺癌是一种常见的男性恶性肿瘤，在全球范围内的发病率仅次于肺癌，排在所有男性恶性肿瘤第二位。中国前列腺癌发病率逐年递增，预计到 2020 年前列腺癌将成为我国男性癌症死亡第三大疾病。目前，雄激素去势治疗（ADT）是早期前列腺癌主要治疗方法，包括手术去势法和药物去势法。但 ADT 不能治愈前列腺癌，经过 14-30 个月的中位治疗时间后，几乎所有患者都会逐渐发展为去势抵抗性前列腺癌（CRPC），患者对 ADT 不再敏感，中位生存期小于 20 个月。在前列腺癌组织中，雄激素受体（AR）的增殖或突变能使其对血清中较低含量的雄激素敏感，是前列腺癌恶化的主要原因。目前，治疗 CRPC 的雄激素受体抑制剂代表药物有阿比特龙、恩杂鲁胺等。然而，15-25% 的患者对阿比特龙和恩杂鲁胺等第二代激素治疗没有反应，大多数产生反应性的患者最终会产生严重的耐药性，导致预后不良。

泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)是细胞中蛋白降解的主要途径，参与细胞中 80% 以上的蛋白质的降解。UPS 由泛素(Ub)、泛素活化酶(E1)、泛素结合酶(E2)、泛素-蛋白质连接酶(E3)、26S 蛋白酶体及其目标蛋白组成。泛素活化酶系统负责活化泛素，并将其结合到待降解的蛋白上，形成靶蛋白多聚泛素链，即泛素化。蛋白酶体系统可以识别已泛素化的蛋白并将其降解。蛋白水解靶向嵌合分子(protein proteolysis-targeting chimeras, PROTACs)是一种杂合双功能小分子化合物，包括一个能够与目标靶蛋白结合的小分子化合物，在其合适位置上连接基团，再与一个能够与 E3 泛素连接酶结合的小分子化合物连接。PROTACs 通过将目标靶蛋白和细胞内的 E3 拉近，形成靶蛋白-PROTACs-E3 三元聚合体，通过 E3 泛素连接酶给目标靶蛋白加上泛素化蛋白标签，利用泛素-蛋白酶体系统(ubiquitin-proteasome system, UPS)特异性地降解靶蛋白。

2018 年，Arvinus 公司披露了一类靶向雄激素受体的降解剂（US 2018/0099940 A1），其代表药物 ARV-110，目前处于临床 I 期用于治疗 CRPC。临床 I 期数据结果也表明，ARV-110 在转移性去势抵抗前列腺癌（mCRPC）患者身上安全且有效。

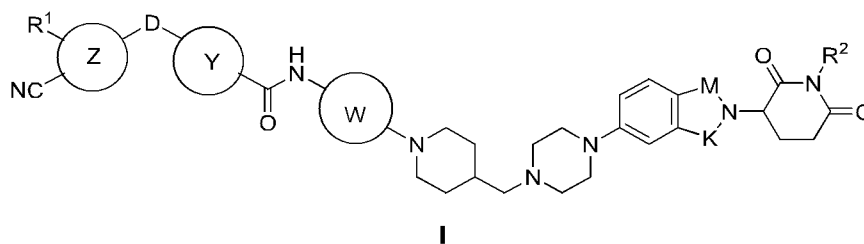
发明内容

本发明所要解决的技术问题是为了克服现有技术中靶向雄激素受体的降解剂种类少的缺陷，而提供一种杂环化合物、其制备方法、中间体以及应用。本发明的杂环化合物对 AR 依赖的 LNCap 细胞

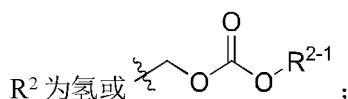
有较好的抑制活性，其可用于治疗前列腺癌。

本发明主要是通过以下技术方案解决上述技术问题的。

本发明提供一种如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，



其中， R^1 为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、一个或多个卤素取代的 C_1 - C_4 烷基（当卤素为多个时，所述的卤素相同或不同）、 C_1 - C_4 烷氧基、一个或多个卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基（当卤素为多个时，所述的卤素相同或不同）、 C_1 - C_4 烷基- $C(=O)$ -、 C_1 - C_4 烷基-S-或- $NR^{1-1}R^{1-2}$ ；



D 为 O、 NR^{6-1} 或 $CR^{6-2}R^{6-3}$ ；

K 为- $C(=O)$ -或 $CR^{7-1}R^{7-2}$ ；

M 为- $C(=O)$ -或 $CR^{11-1}R^{11-2}$ ；

环 W 为 C_6 - C_{10} 芳环、一个或多个 R^{8-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳环（当 R^{8-1} 为多个时， R^{8-1} 相同或不同）、5-10 元杂芳环、或一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环（当 R^{8-2} 为多个时， R^{8-2} 相同或不同）；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；所述的一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环中所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

环 Z 为 C_6 - C_{10} 芳环或 5-10 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

环 Y 为 C_3 - C_{10} 脂环、一个或多个 R^{9-1} 取代的 C_3 - C_{10} 脂环、3-10 元杂脂环、或一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环；所述的 3-10 元杂脂环中的杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3；所述的一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环中的 3-10 元杂脂环中的杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^{2-1} 为 C_1 - C_4 烷基；

R^{6-1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^{6-2} 、 R^{6-3} 、 R^{7-1} 、 R^{7-2} 、 R^{11-1} 和 R^{11-2} 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基；

R^{8-1} 和 R^{8-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_4 烷基；

R^{9-1} 和 R^{9-2} 独立地为卤素、羟基或 C_1-C_4 烷基。

在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物中，所述的卤素（例如 R^1 、一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷基、 R^{6-2} 、 R^{6-3} 、 R^{7-1} 、 R^{7-2} 、 R^{8-1} 、 R^{8-2} 、 R^{9-1} 、 R^{9-2} 、 R^{11-1} 、 R^{11-2} 等中的卤素）独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟、氯或溴。

在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物中，所述的 C_1-C_4 烷基（ R^1 、一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷基、 R^{1-1} 、 R^{1-2} 、 R^{2-1} 、 R^{6-2} 、 R^{6-3} 、 R^{7-1} 、 R^{7-2} 、 R^{8-1} 、 R^{8-2} 、 R^{9-1} 、 R^{9-2} 、 R^{11-1} 、 R^{11-2} 等中的 C_1-C_4 烷基）独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基，例甲基。

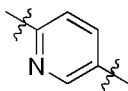
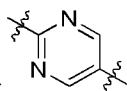
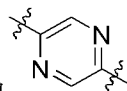
在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物中，所述的 C_1-C_4 烷氧基（例如 R^1 、一个或多个卤素取代的 C_1-C_4 烷氧基等中的 C_1-C_4 烷氧基）独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基。

在本发明一实施方案中，当环 W 为 C_6-C_{10} 芳环时，所述的 C_6-C_{10} 芳基为苯环或萘环，优选为苯环。

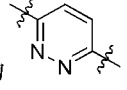
在本发明一实施方案中，当环 W 为一个或多个 R^{8-1} 取代的 C_6-C_{10} 芳环时，所述的 C_6-C_{10} 芳基为苯环或萘环，例如苯环。

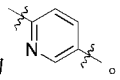
在本发明一实施方案中，当环 W 为 5-10 元杂芳环时，所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环和所述的 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N，杂原子个数优选为 1 或 2。所述的 5-

6 元杂芳环优选为哒嗪环、吡啶环、嘧啶环或吡嗪环。所述的哒嗪环优选为 。所述的吡啶

环优选为 。所述的嘧啶环优选为 。所述的吡嗪环优选为 。

在本发明一实施方案中，当环 W 为一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环时，所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环和所述的 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N，杂原子个数优

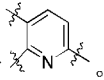
选为 1 或 2。所述的 5-6 元杂芳环优选为哒嗪环或吡啶环。所述的哒嗪环优选为 。所述的吡

啶环优选为 。

在本发明一实施方案中，所述的 R^{8-2} 的个数为 1 个。

在本发明一实施方案中，当环 Z 为 C_6-C_{10} 芳环时，所述的 C_6-C_{10} 芳环为苯环或萘环，例如苯环。


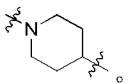
在本发明一实施方案中，当环 Z 为 5-10 元杂芳环时，所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环和 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N，杂原子个数优选为 1。所述的 5-10 元杂芳

环优选为吡啶环，进一步优选为 。

在本发明一实施方案中，当环 Y 为 C₃-C₁₀ 脂环时，所述的 C₃-C₁₀ 脂环为 C₄-C₇ 脂环，优选为丁环、戊环、己环、庚环或螺[3,3]庚环。所述的 C₃-C₁₀ 脂环可为单环或螺环，例如单环。

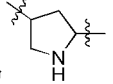
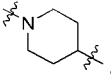
在本发明一实施方案中，当环 Y 为一个或多个 R⁹⁻¹ 取代的 C₃-C₁₀ 脂环时，所述的 C₄-C₁₀ 脂环为 C₄-C₆ 脂环，优选为丁环、戊环或己环。所述的一个或多个 R⁹⁻¹ 取代的 C₃-C₁₀ 脂环中的 C₃-C₁₀ 脂环可为单环或螺环，例如单环。

在本发明一实施方案中，所述的 R⁹⁻¹ 的个数为 1、2 或 4 个。

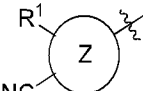
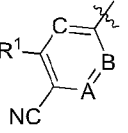
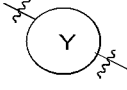
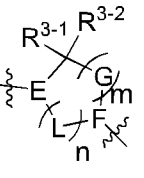
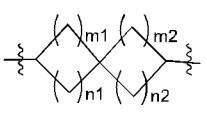
在本发明一实施方案中，当环 Y 为 3-10 元杂脂环时，所述的 3-10 元杂脂环为 5-6 元杂脂环；所述的 3-10 元杂脂环和 5-6 元杂脂环中的杂原子优选为 N，杂原子个数优选为 1。所述的 3-10 元杂脂环优选为四氢吡咯环或哌啶环。所述的四氢吡咯环优选为 。所述的哌啶环优选为 。

所述的 3-10 元杂脂环可为单环或螺环。

在本发明一实施方案中，当环 Y 为一个或多个 R⁹⁻² 取代的 3-10 元杂脂环时，所述的 3-10 元杂脂环为 5-6 元杂脂环；所述的 3-10 元杂脂环和 5-6 元杂脂环中的杂原子优选为 N，杂原子个数优选为 1。

所述的 3-10 元杂脂环优选为四氢吡咯环或哌啶环。所述的四氢吡咯环优选为 。所述的哌啶环优选为 。所述的一个或多个 R⁹⁻² 取代的 3-10 元杂脂环中的 3-10 元杂脂环可为单环或螺环。

在本发明一实施方案中，所述的 R⁹⁻² 的个数为 1 个。

在本发明一实施方案中， 为 ,  为  或 ，其中 E 与 D 相连；

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢、卤素、羟基或 C₁₋₄ 烷基；

A 为 N 或 CR⁴⁻¹；

B 为 N 或 CR⁴⁻²；

C 为 N 或 CR⁴⁻³；

E 为 N 或 CR⁴⁻⁴；

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵；

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CR⁵⁻²R⁵⁻³；

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CR¹⁰⁻²R¹⁰⁻³；

R⁴⁻¹、R⁴⁻²、R⁴⁻³、R⁴⁻⁴、R⁴⁻⁵、R⁵⁻²、R⁵⁻³、R¹⁰⁻²、R¹⁰⁻³ 独立地为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基；

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基；

m 和 n 独立地为 0、1、2 或 3；

m₁、m₂、n₁ 和 n₂ 独立地为 0、1、2 或 3，且 m₁ 和 n₁ 不同时为 0，m₂ 和 n₂ 不同时为 0。

在本发明一实施方案中，所述的卤素（例如 R³⁻¹、R³⁻²、R⁴⁻¹、R⁴⁻²、R⁴⁻³、R⁴⁻⁴、R⁴⁻⁵、R⁵⁻²、R⁵⁻³、R¹⁰⁻²、R¹⁰⁻³ 等中的卤素）独立地为氟、氯、溴或碘。

在本发明一实施方案中，所述的 C₁-C₄ 烷基（R³⁻¹、R³⁻²、R⁴⁻¹、R⁴⁻²、R⁴⁻³、R⁴⁻⁴、R⁴⁻⁵、R⁵⁻¹、R⁵⁻²、R⁵⁻³、R¹⁰⁻²、R¹⁰⁻³、等中的 C₁-C₄ 烷基）独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

在本发明一实施方案中，R¹ 为卤素或一个或多个卤素取代的 C₁-C₄ 烷基，例如卤素。

在本发明一实施方案中，R² 为氢。

在本发明一实施方案中，R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢、羟基或 C₁₋₄ 烷基。

在本发明一实施方案中，B 为 CR⁴⁻²。

在本发明一实施方案中，C 为 CR⁴⁻³。

在本发明一实施方案中，K 为 -C(=O)- 和 M 为 -C(=O)-；或，K 为 CR⁷⁻¹R⁷⁻² 和 M 为 -C(=O)-；或，K 为 -C(=O)- 和 M 为 CR¹¹⁻¹R¹¹⁻²。

在本发明一实施方案中，环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环、5-10 元杂芳环或一个或多个 R⁸⁻² 取代的 5-10 元杂芳环，例如 C₆-C₁₀ 芳环。

在本发明一实施方案中，R⁴⁻¹ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁴⁻² 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁴⁻³ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁴⁻⁴ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁵⁻² 和 R⁵⁻³ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁶⁻¹ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁶⁻² 和 R⁶⁻³ 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁷⁻¹ 和 R⁷⁻² 为氢。

在本发明一实施方案中，R⁸⁻² 独立地为卤素。

在本发明一实施方案中，R⁹⁻² 独立地为 C₁-C₄ 烷基。

在本发明一实施方案中，R¹⁰⁻² 和 R¹⁰⁻³ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基。

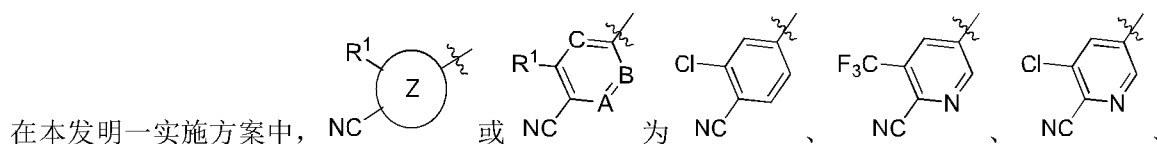
在本发明一实施方案中，R¹¹⁻¹ 和 R¹¹⁻² 为氢。

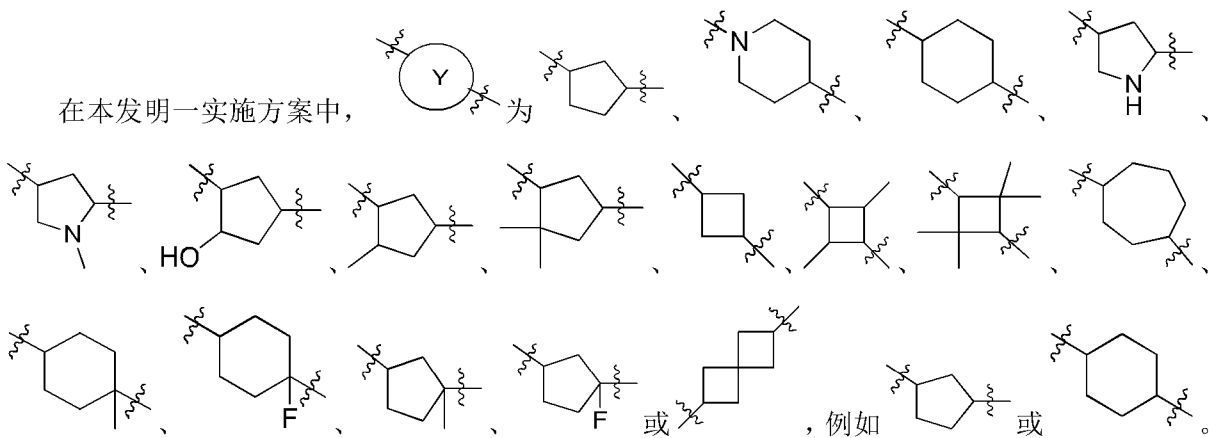
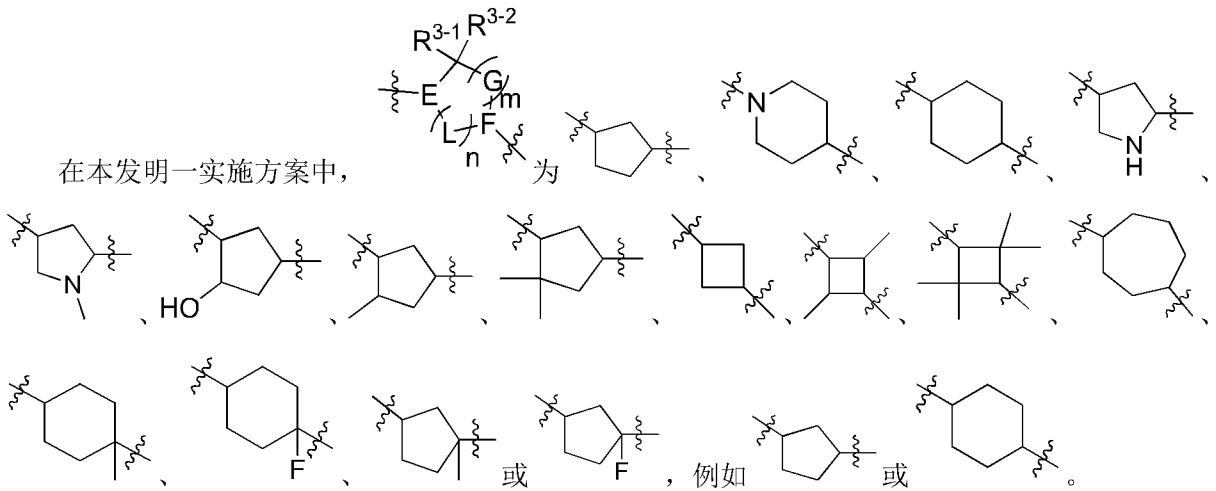
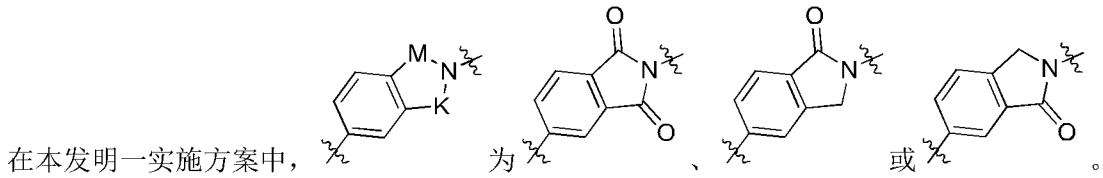
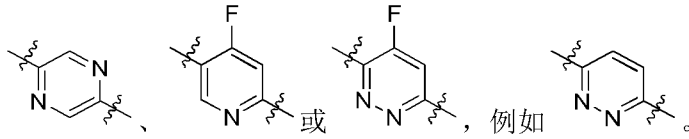
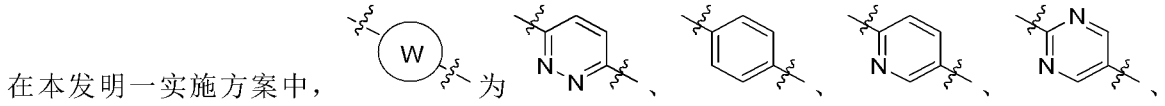
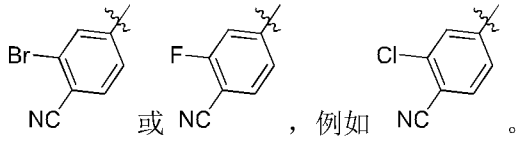
在本发明一实施方案中，m 为 0、1 或 2。

在本发明一实施方案中，n 为 0、1 或 2。

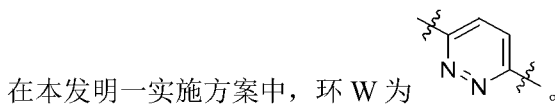
在本发明一实施方案中，所述的一个或多个卤素取代的 C₁-C₄ 烷基为三氟甲基。

在本发明一实施方案中，D 为 O 或 NH，例如 O。





在本发明一实施方案中，R²为氢。



在本发明一实施方案中， m_1 、 m_2 、 n_1 和 n_2 为 1。

在本发明一实施方案中，K 为 $-C(=O)-$ 和 M 为 $CR^{11-1}R^{11-2}$ ；或，K 为 $CR^{7-1}R^{7-2}$ 和 M 为 $-C(=O)-$ 。

在本发明一实施方案中，其中，

R^1 为卤素或一个或多个卤素取代的 C_1 - C_4 烷基；

R^2 为氢；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氢、羟基或 C_{1-4} 烷基；

A 为 N 或 CH；

B 为 CH；

C 为 CH；

D 为 O、NH 或 CH_2 ；

E 为 N 或 CH；

F 为 N 或 CR^{4-5} ；

G 独立地为 NR^{5-1} 或 CH_2 ；

L 独立地为 NR^{10-1} 或 $CR^{10-2}R^{10-3}$ ；

K 为 $-C(=O)-$ 或 CH_2 ；

M 为 $-C(=O)-$ ；

环 W 为 C_6 - C_{10} 芳环、5-10 元杂芳环、或一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；所述的一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环中所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

R^{4-5} 为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基；

R^{8-2} 独立地为卤素；

R^{5-1} 和 R^{10-1} 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^{10-2} 、 R^{10-3} 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

m 和 n 独立地为 0、1、2 或 3；和

m_1 、 m_2 、 n_1 和 n_2 独立地为 0、1、2 或 3，且 m_1 和 n_1 不同时为 0， m_2 和 n_2 不同时为 0。

在本发明一实施方案中，其中，

R^1 为卤素；

R^2 为氢；

R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氢；

A 为 N 或 CH；

B 为 CH；

C 为 CH；

D 为 O、NH 或 CH_2 ；

E 为 N 或 CH;

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵;

K 为 -C(=O)-或 CH₂;

M 为 -C(=O)-;

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CH₂;

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CH₂;

环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0 或 1; 和

n 为 1 或 2。

在本发明一实施方案中, 其中,

R¹ 为卤素;

R² 为氢;

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢;

A 为 N 或 CH;

B 为 CH;

C 为 CH;

D 为 O、NH 或 CH₂;

E 为 CH;

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵;

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CH₂;

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CH₂;

K 为 -C(=O)-或 CH₂;

M 为 -C(=O)-;

环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0 或 1; 和

n 为 1 或 2。

在本发明一实施方案中, 其中,

R¹ 为氯;

R² 为氢;

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢;

A 为 CH;

B 为 CH;

C 为 CH;

D 为 O;

E 为 CH;

F 为 CH;

G 独立地为 CH₂;

L 独立地为 CH₂;

K 为 -C(=O)- 和 M 为 CH₂; 或, K 为 CH₂ 和 M 为 -C(=O)-;

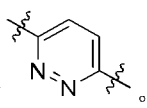
环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R^{4,5} 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

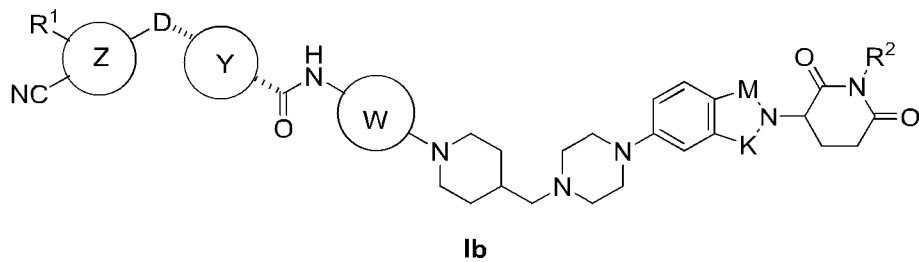
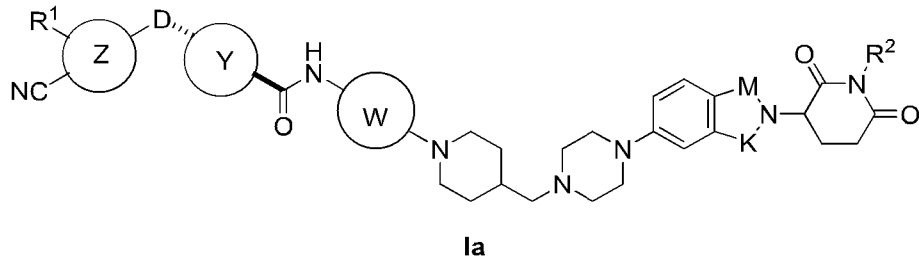
R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0 或 1;

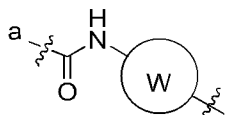
n 为 2;

且当 m 为 0 时, 环 W 为 .

在本发明一实施方案中, 所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 或 Ib 所示的化合物:







其中, D 为 O 或 NH;

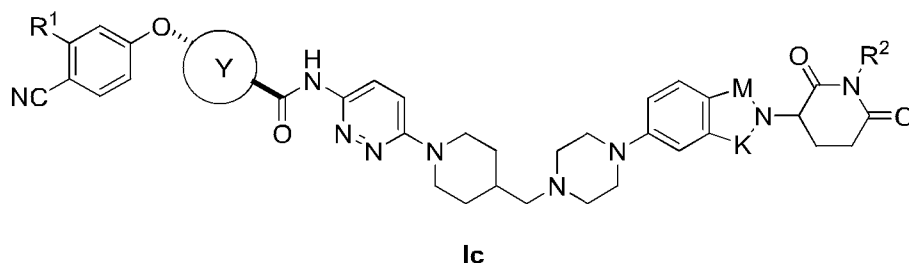


D 与环 Y 上的碳原子连接，

环 Z、环 Y、环 W、K、M、N、R¹ 和 R² 的定义同前所述；



式 Ia 中，“”（直形虚线键）和“”（直形实线键）表示的与其连接的接团位于环 Y 平面的两侧；式 Ib 中，“”（直形虚线键）和“”（直形虚线键）表示的与其连接的接团位于环 Y 平面的同侧。

在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ic 所示的化合物：



Ic

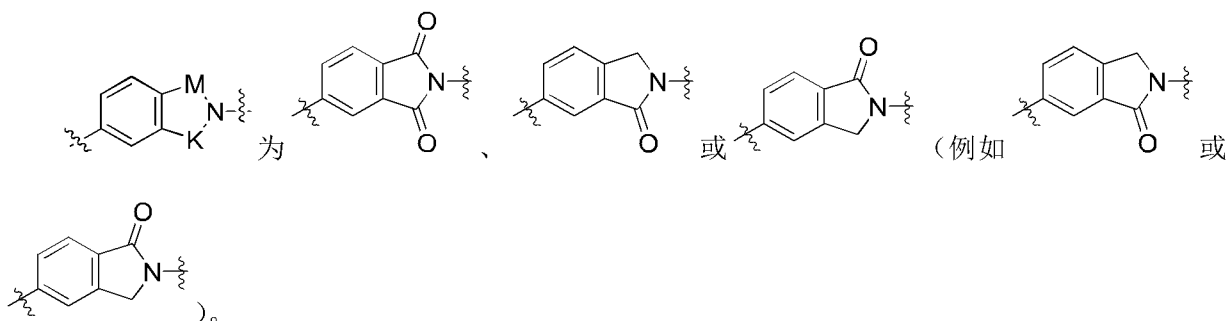
其中，环 Y 为戊环或己环；环 Z、K、M、R¹ 和 R² 的定义同前所述；

式 Ic 中，“”（直形虚线键）和“”（直形实线键）表示的与其连接的接团位于环 Y 平面的两侧。

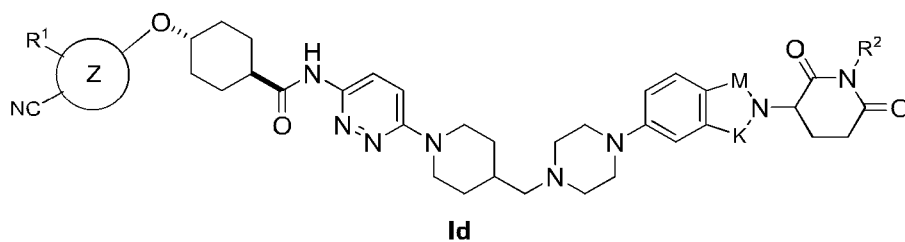
优选，所述的如式 Ic 所示的化合物中：

R¹ 为卤素（例如氟、氯或溴）；

R² 为 H；



在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如式 Id 所示的化合物：



Id

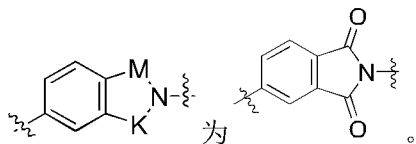
其中，环 Z、K、M、R¹ 和 R² 的定义同前所述。

优选，所述的如式 Id 所示的化合物中，

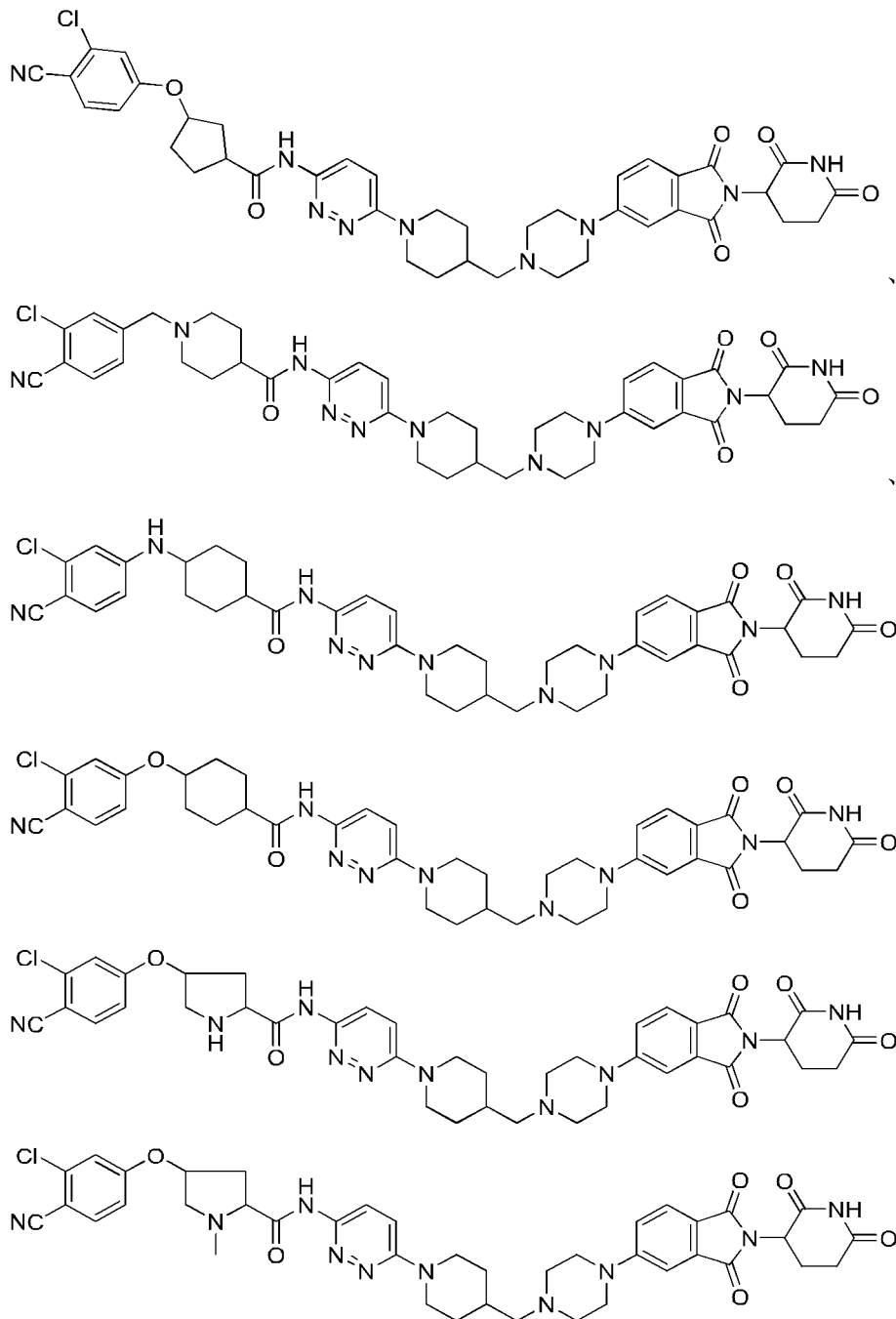
R¹ 为卤素（例如氯）；

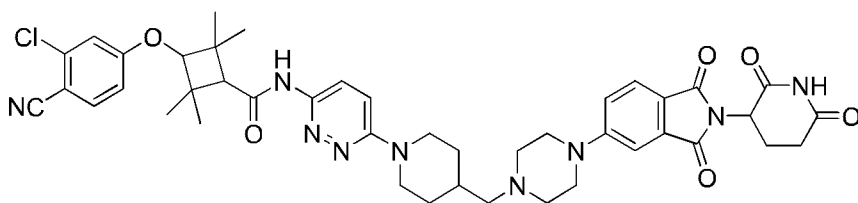
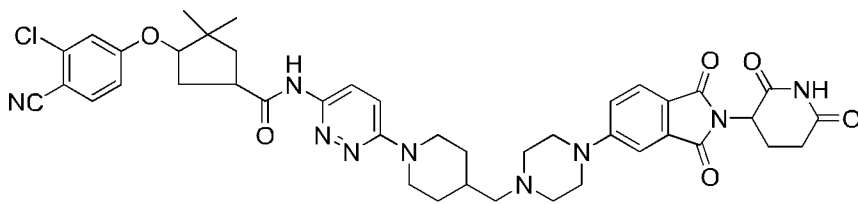
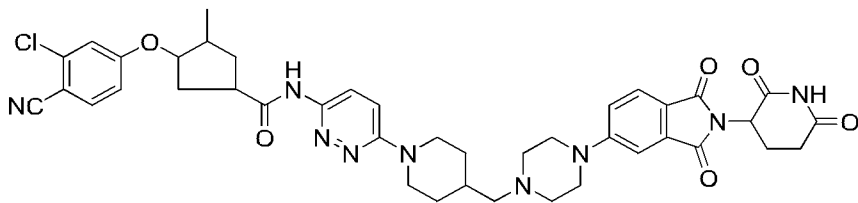
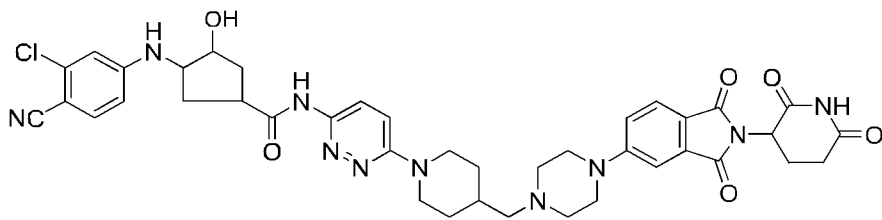
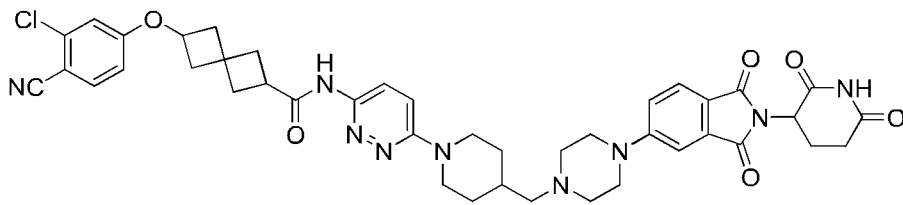
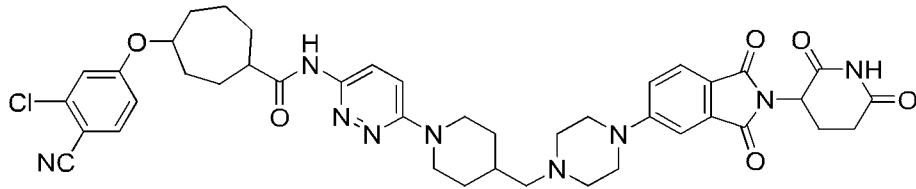
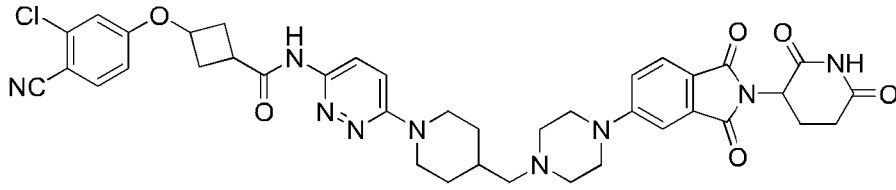
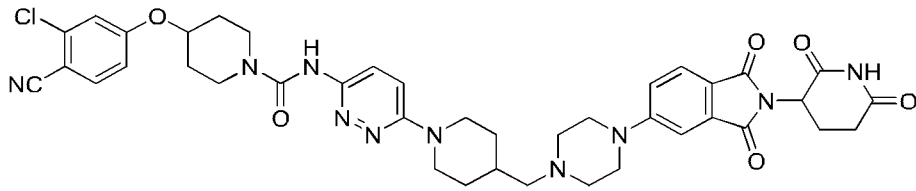
R² 为 H；

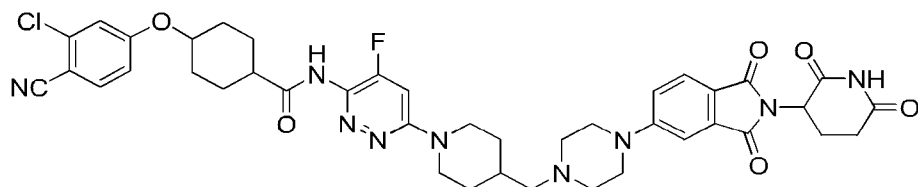
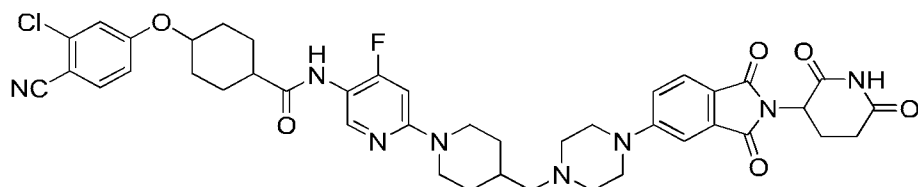
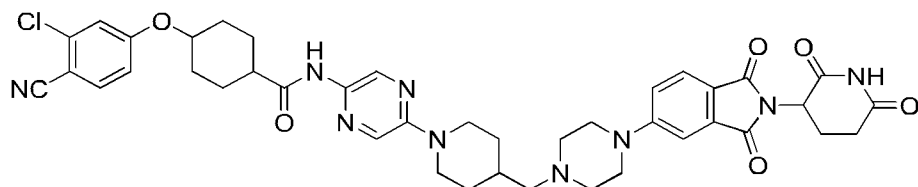
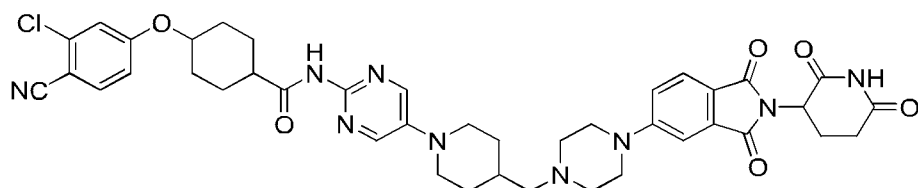
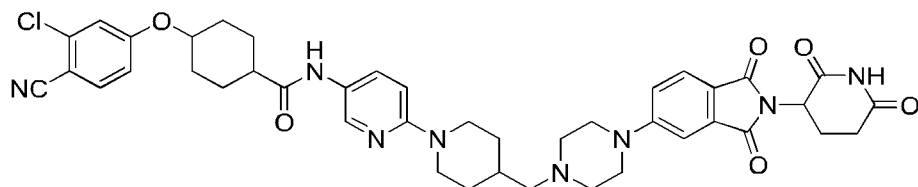
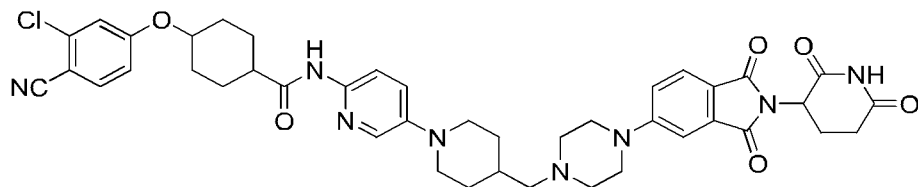
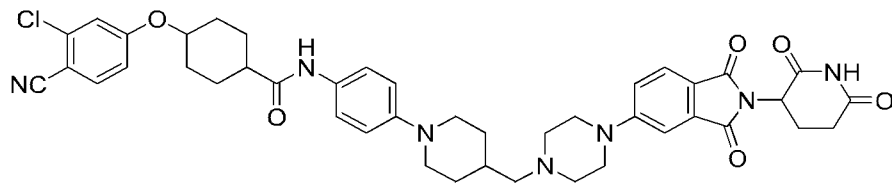
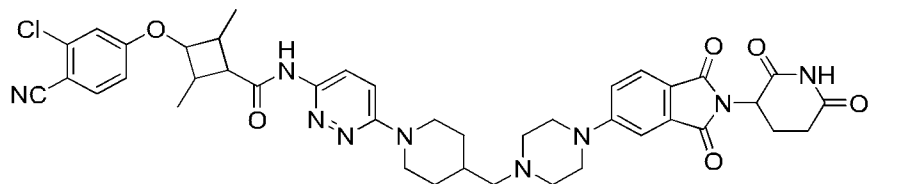
环 Z 为 C₆-C₁₀ 芳环（例如苯环）；

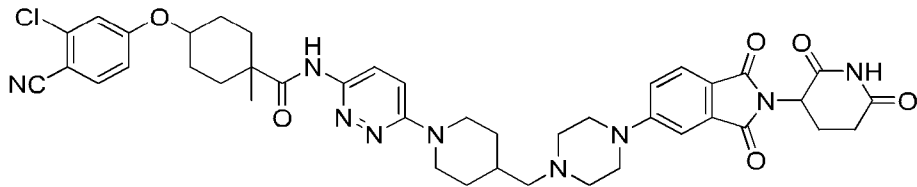
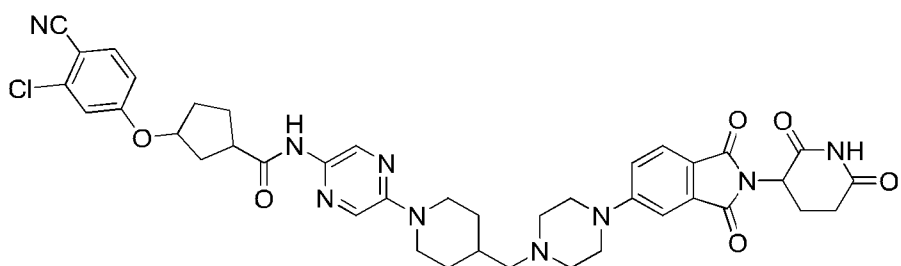
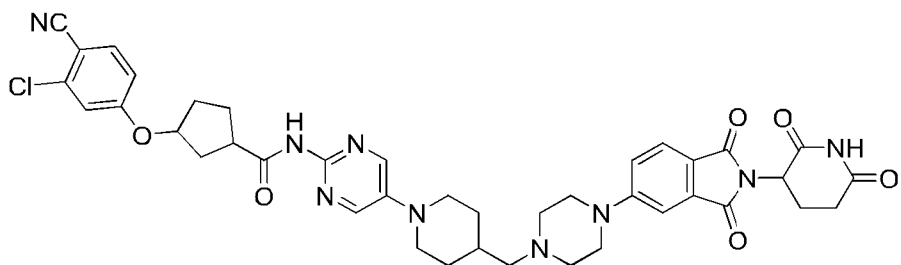
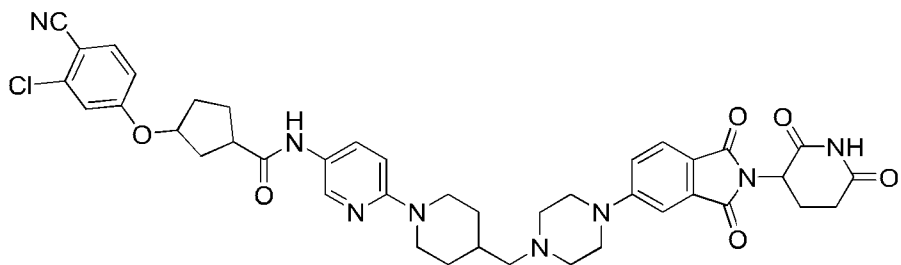
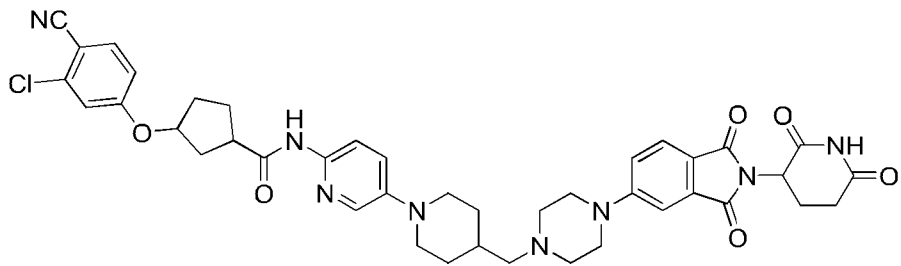
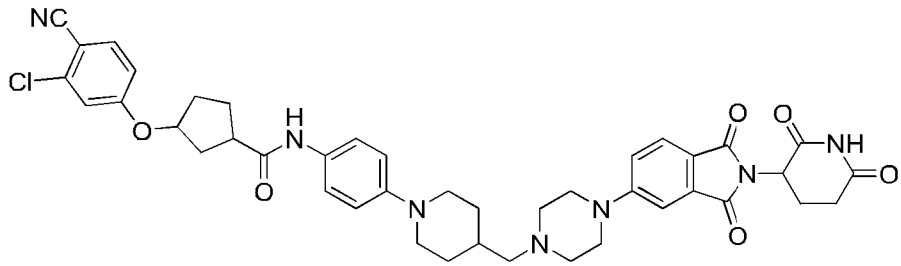


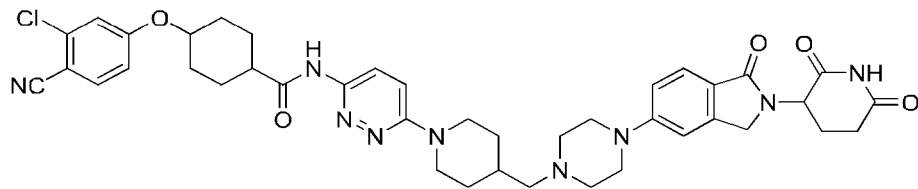
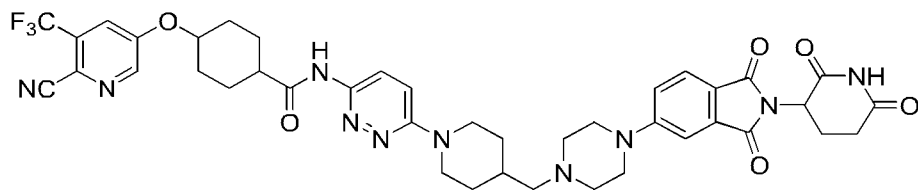
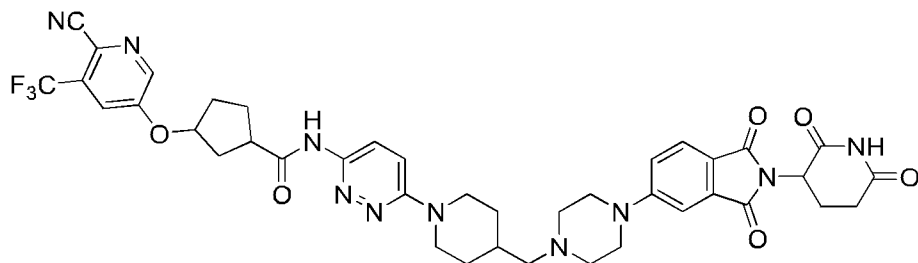
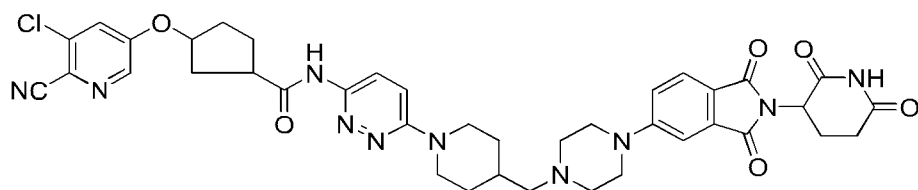
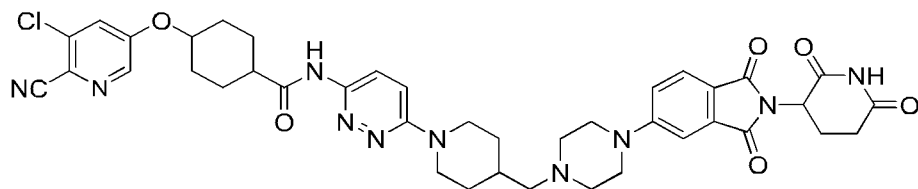
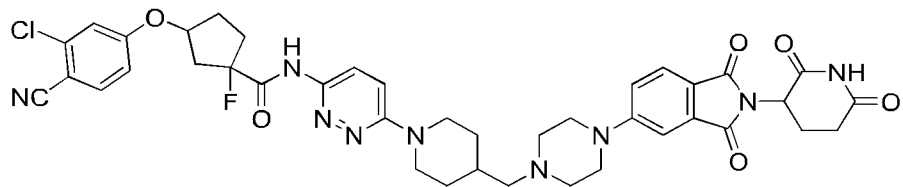
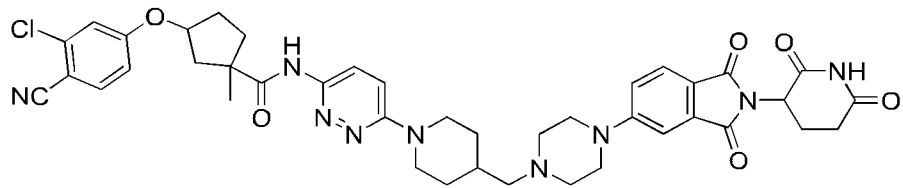
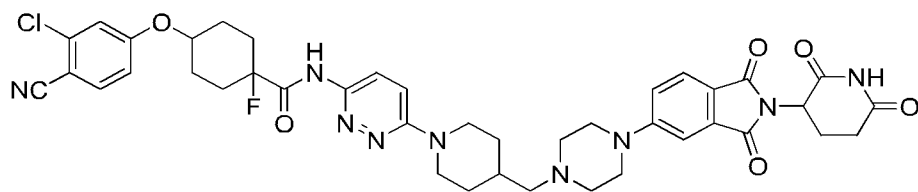
在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一所示的化合物：

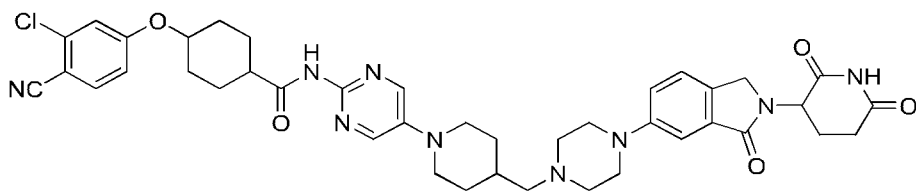
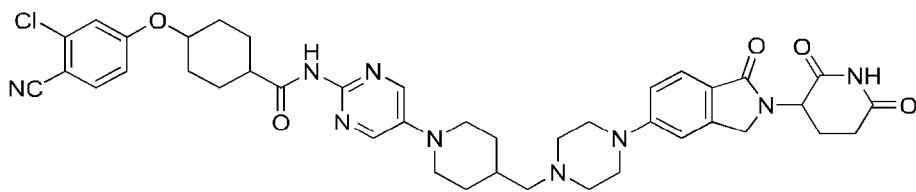
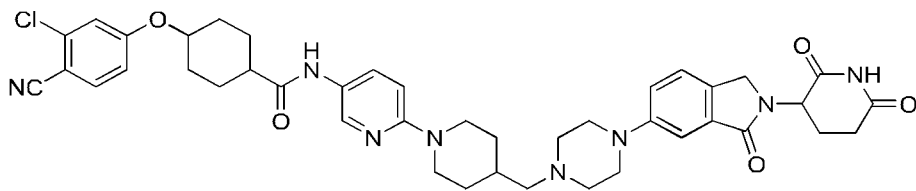
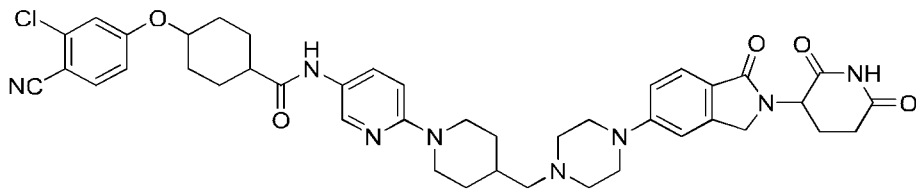
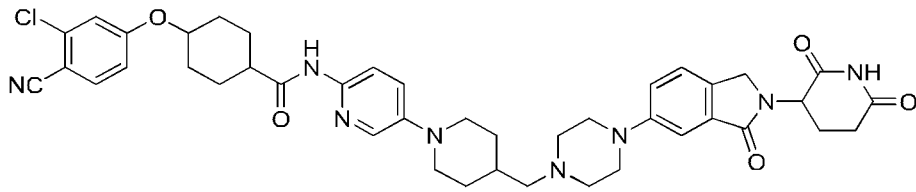
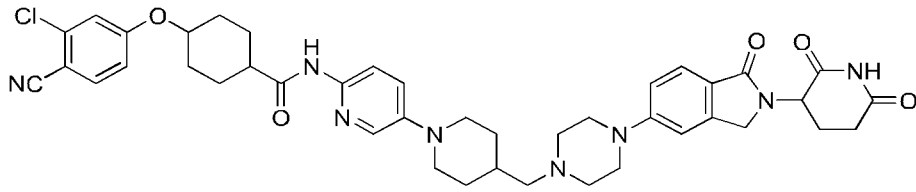
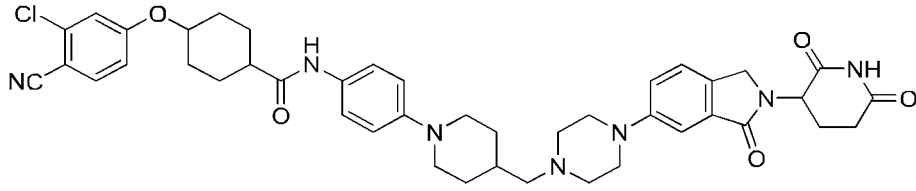
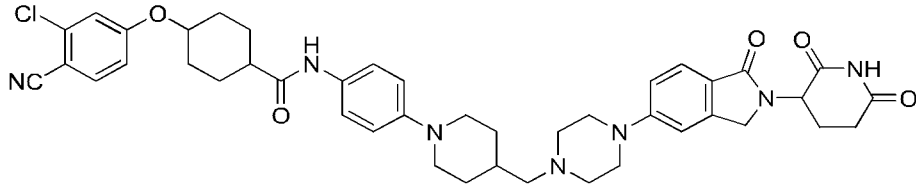
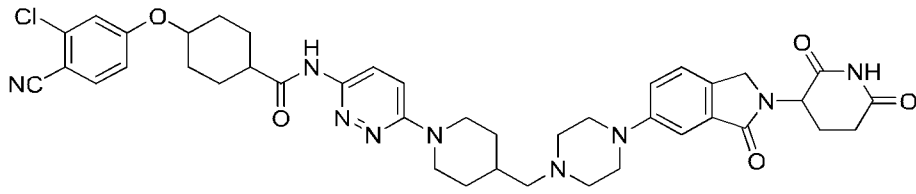


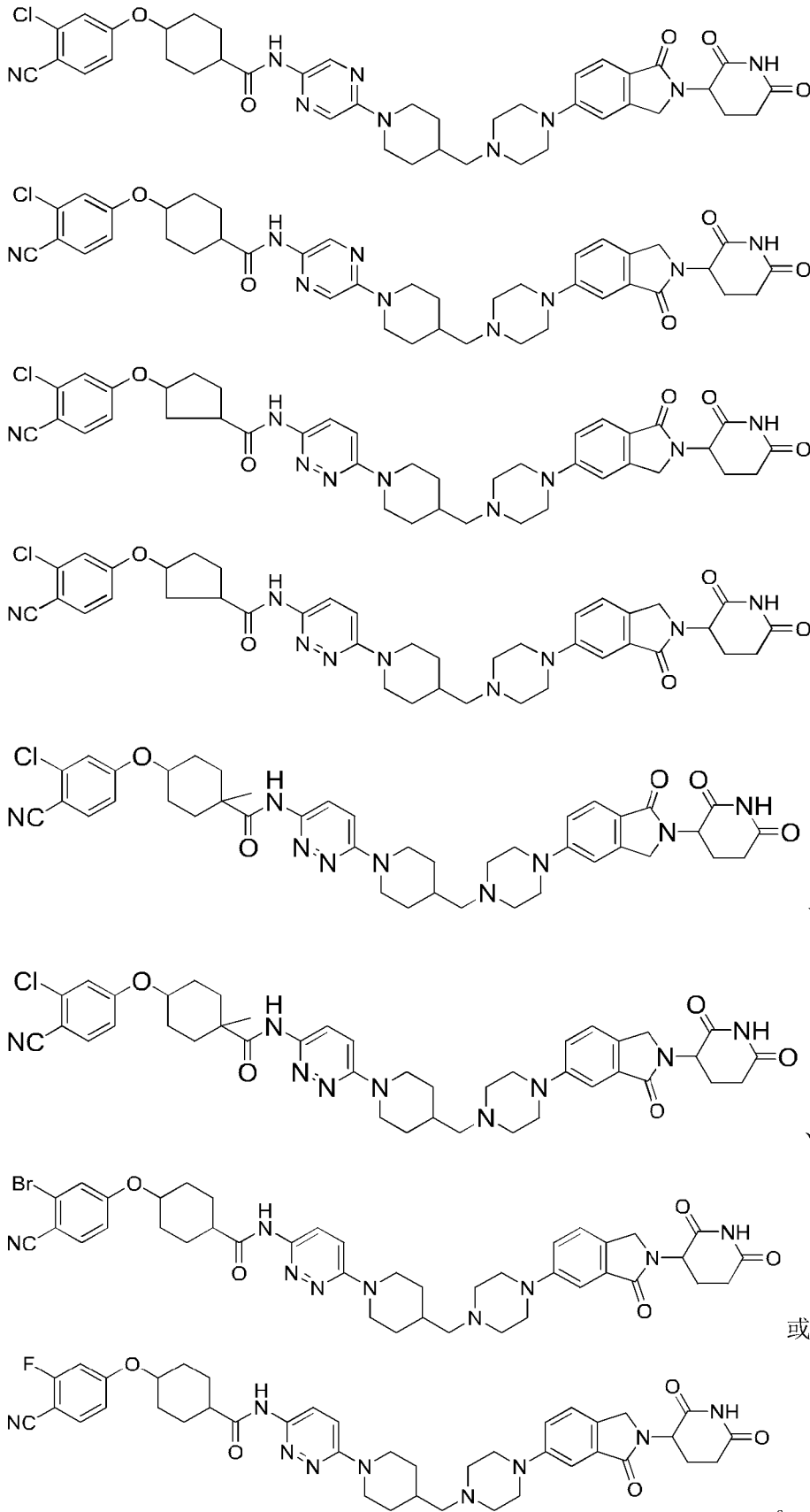




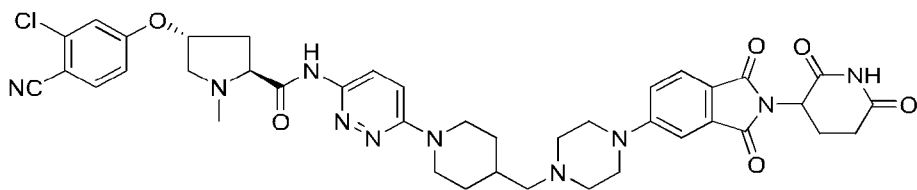
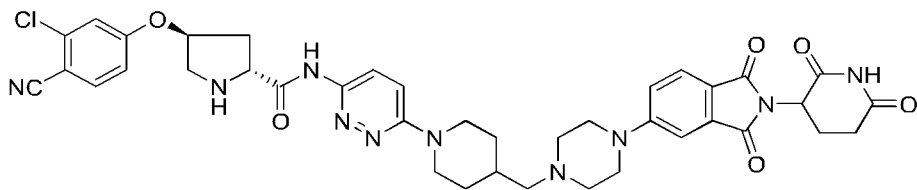
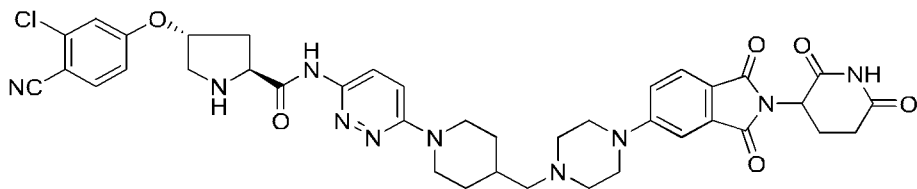
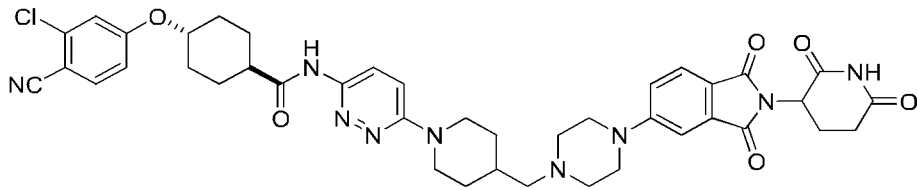
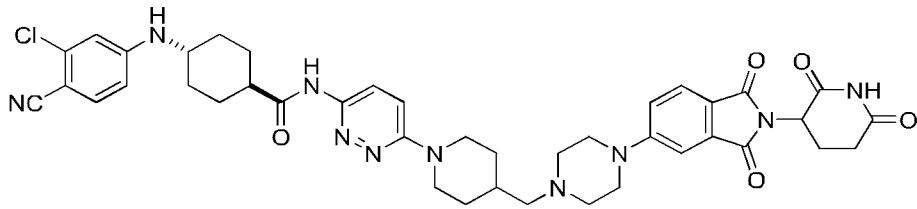
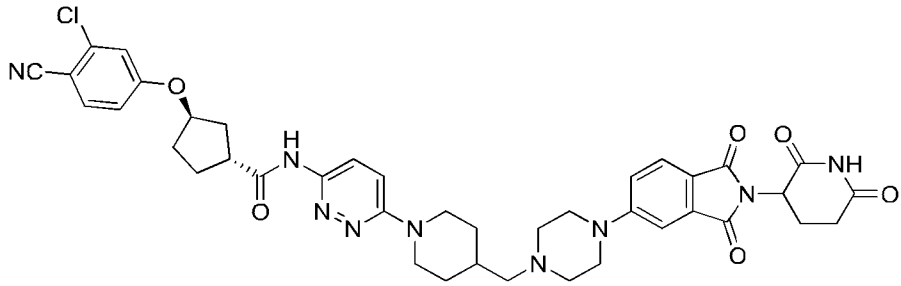
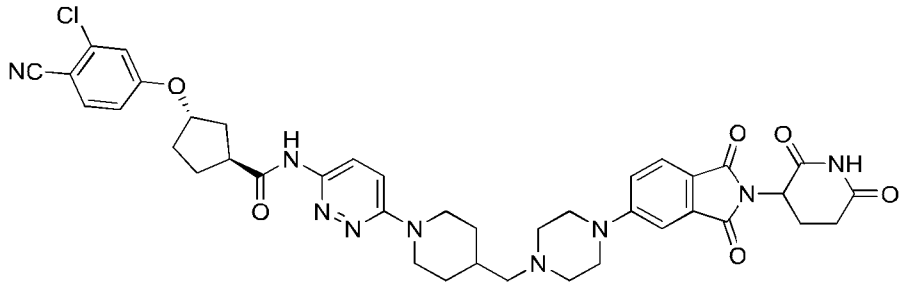


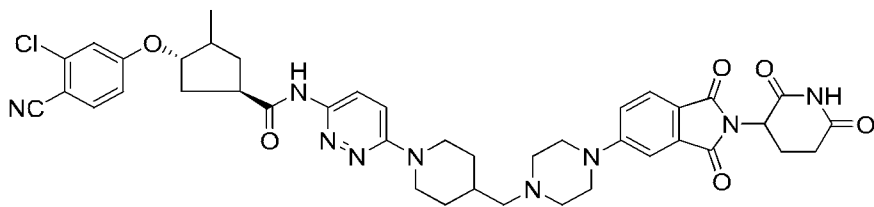
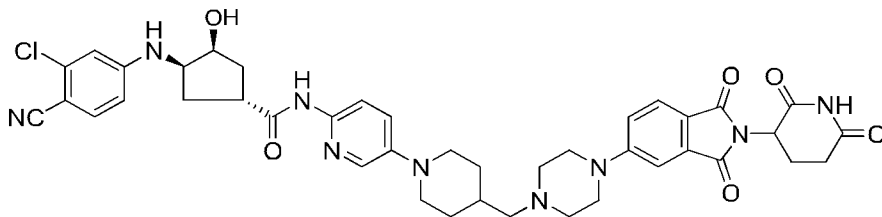
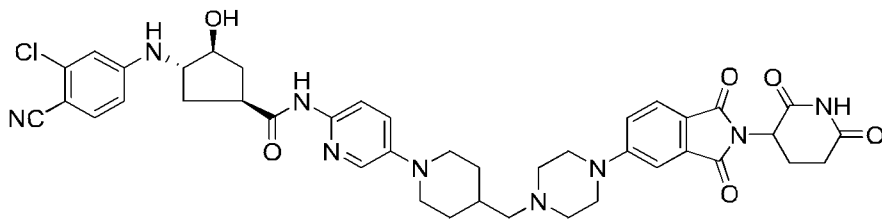
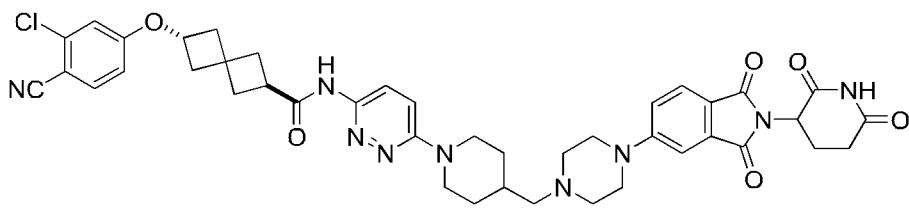
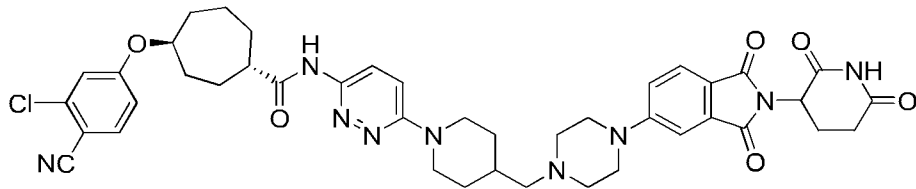
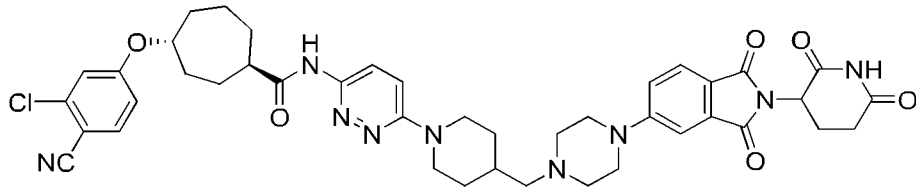
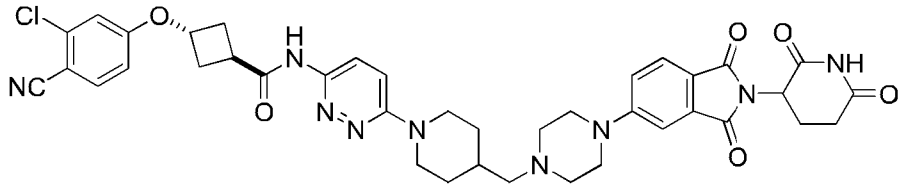
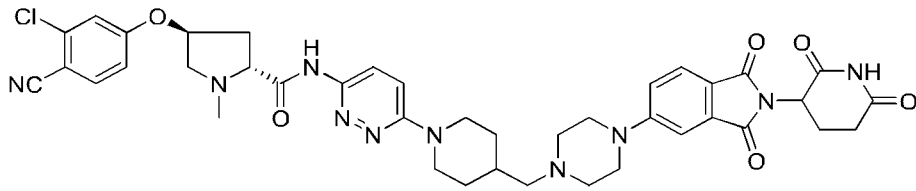


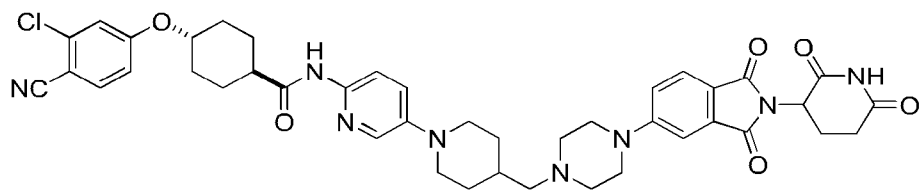
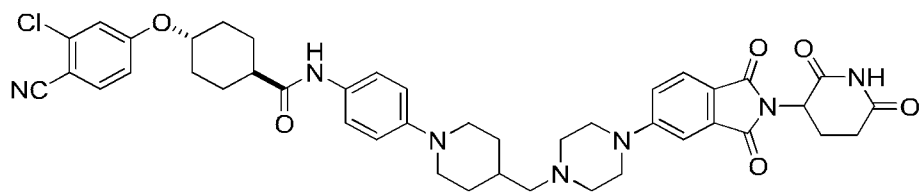
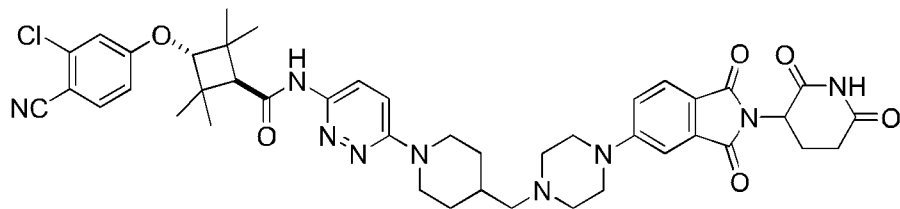
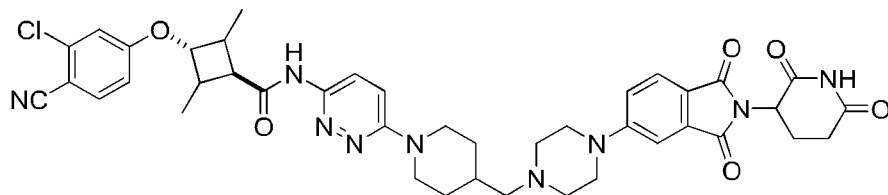
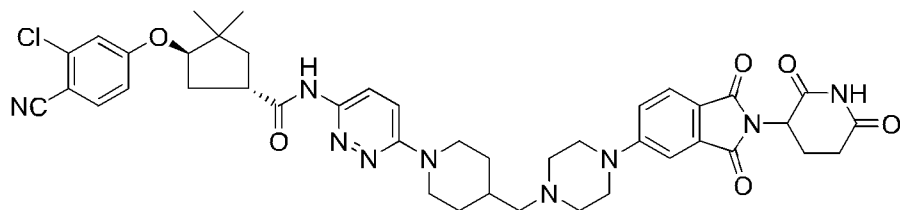
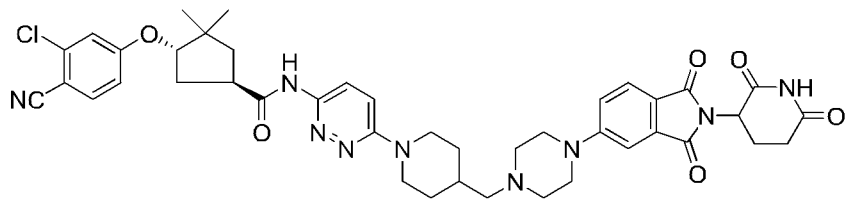
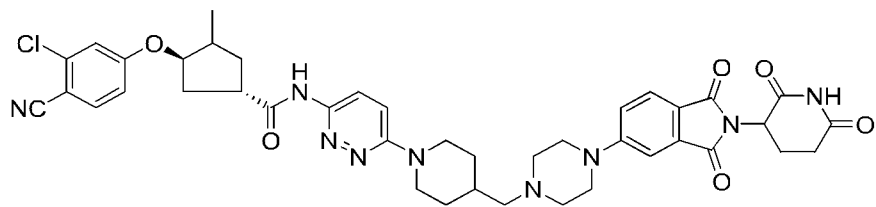


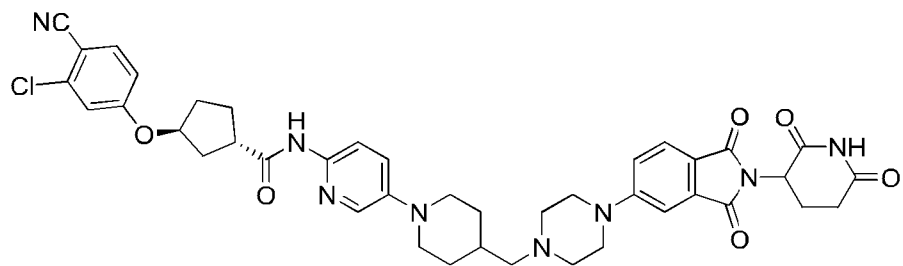
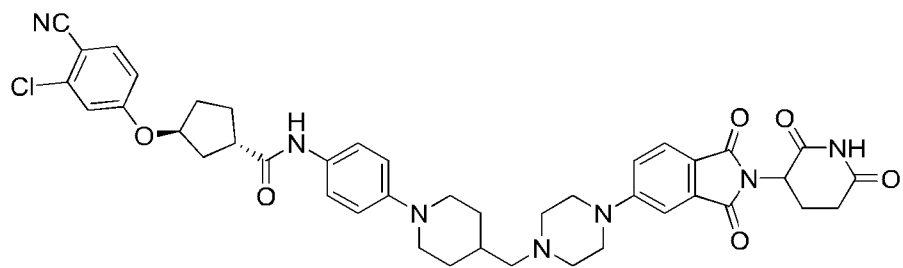
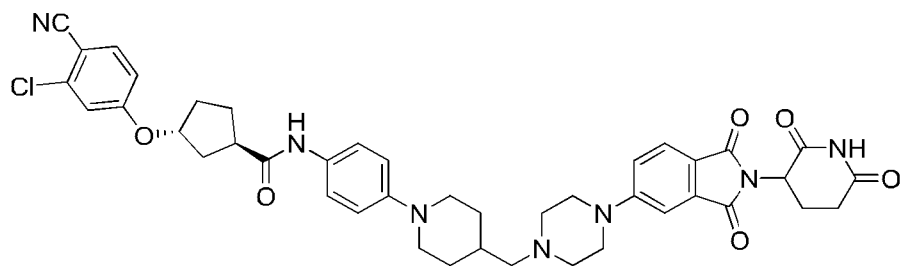
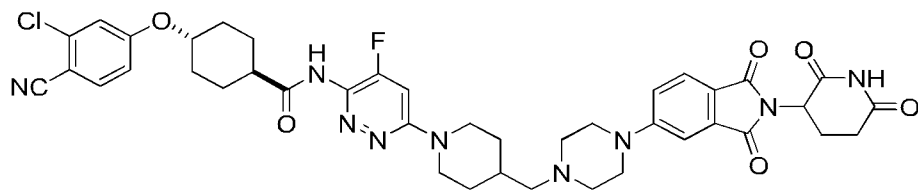
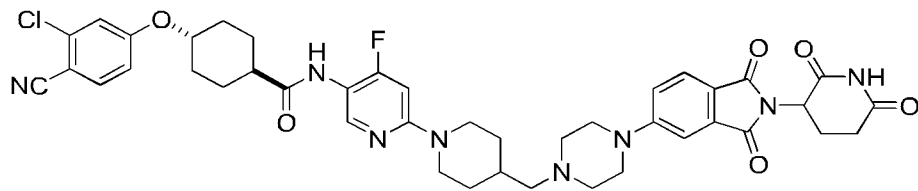
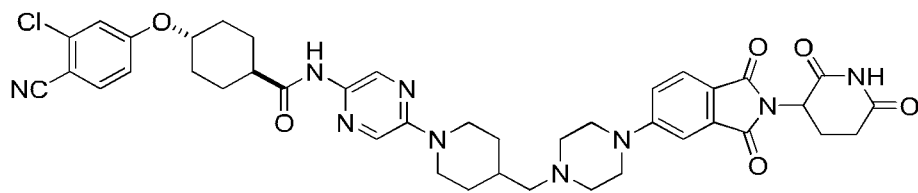
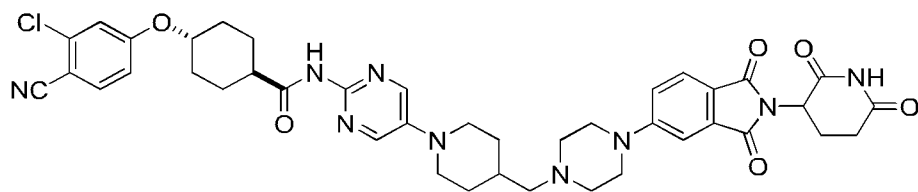


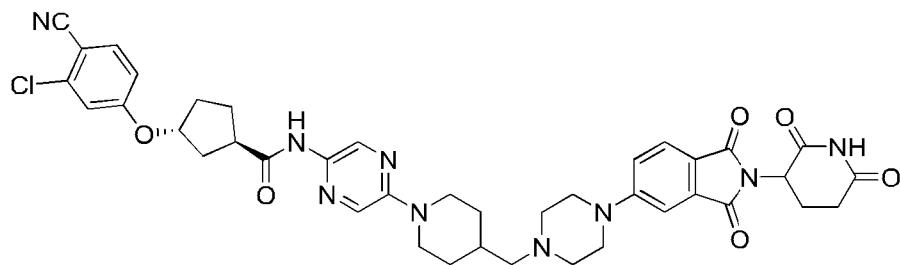
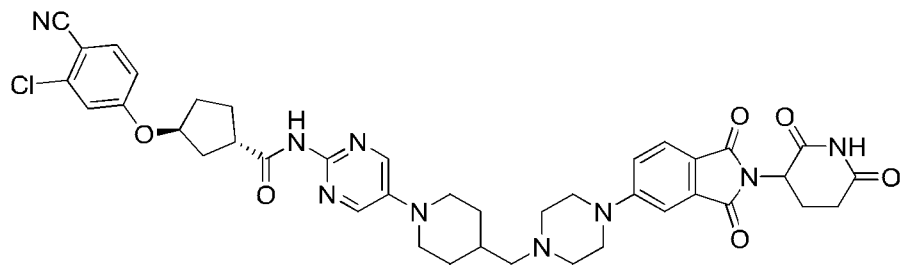
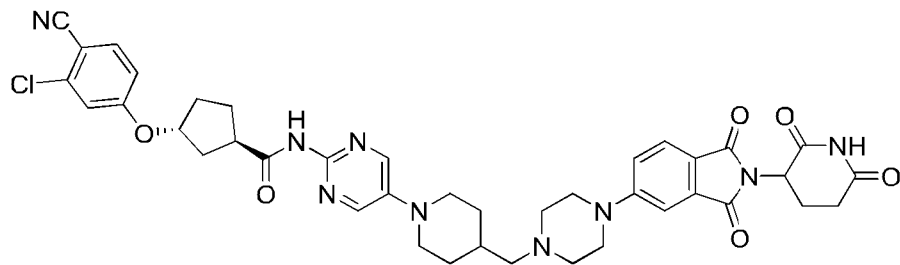
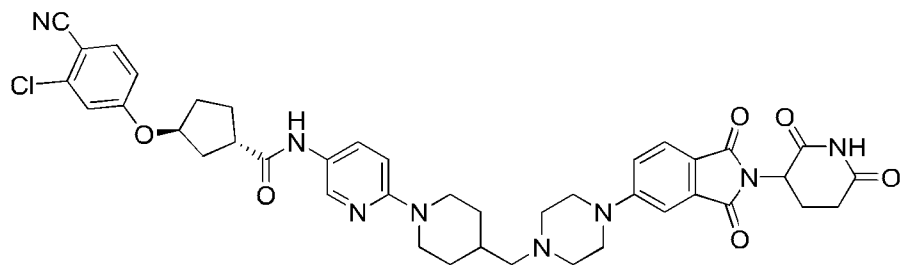
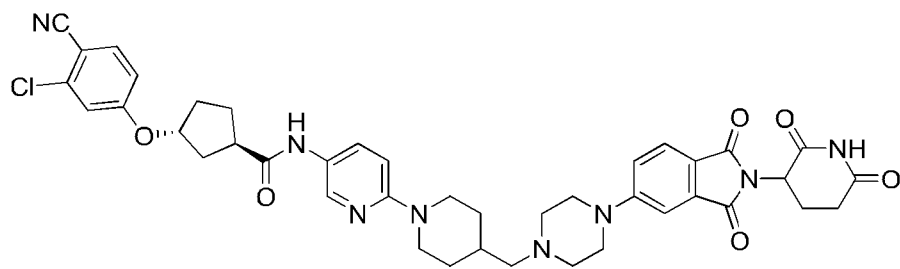
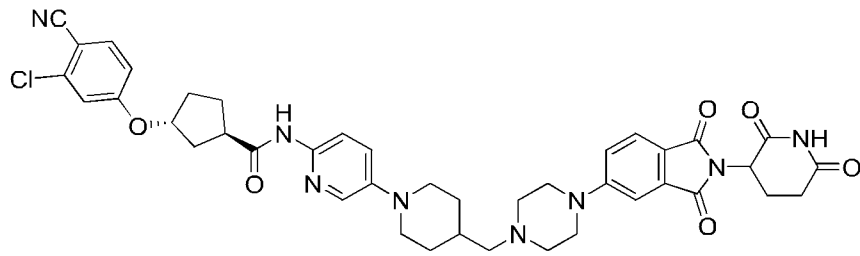
在本发明一实施方案中，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一所示的化合物，

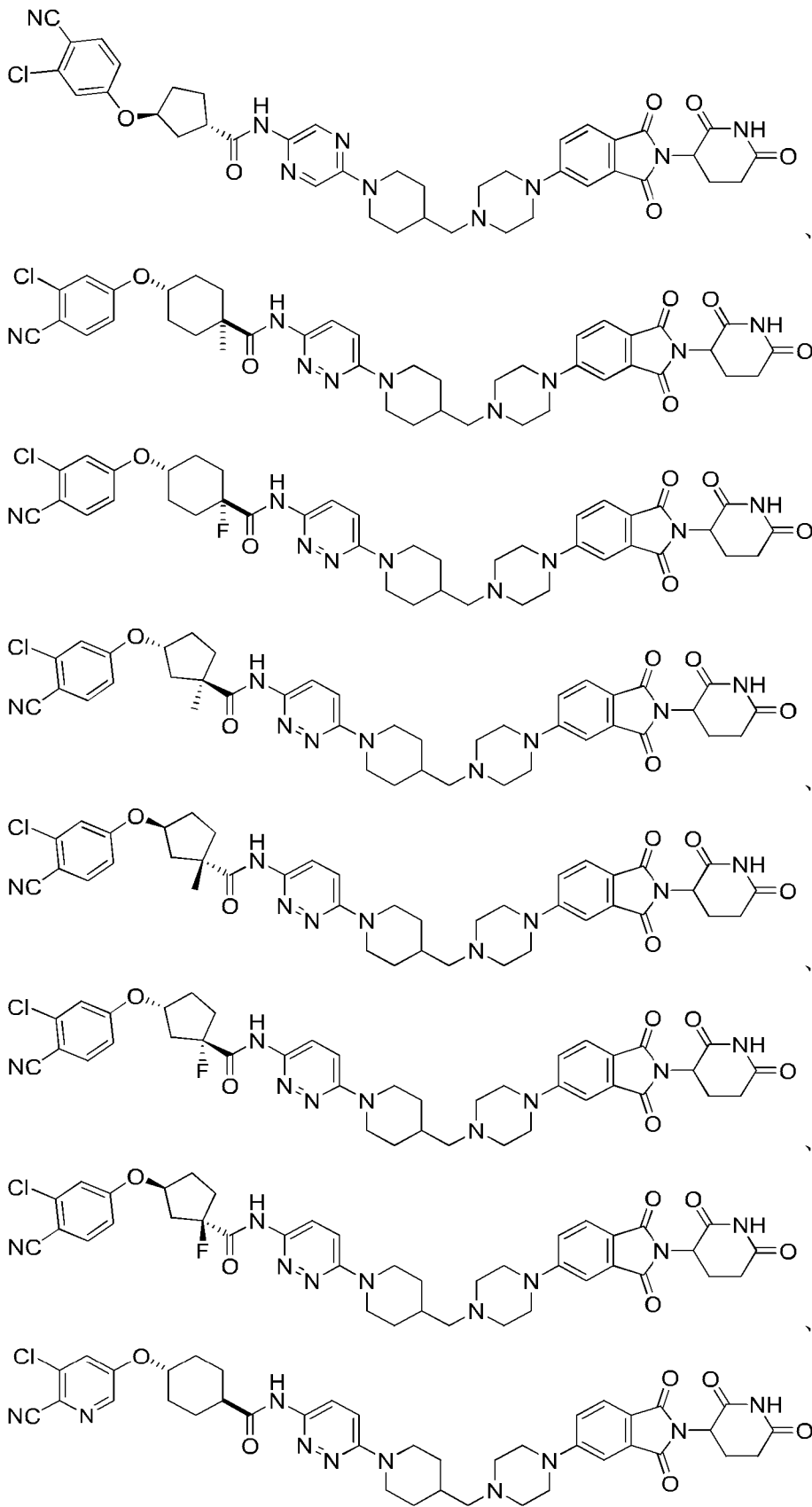


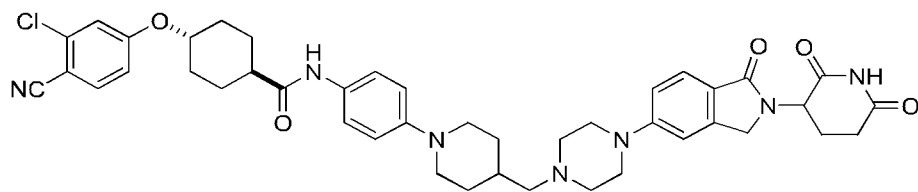
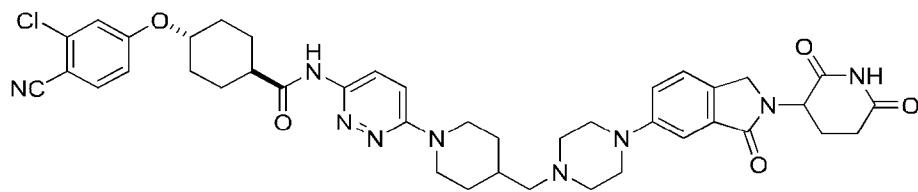
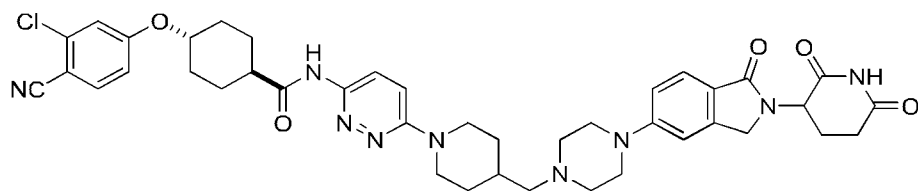
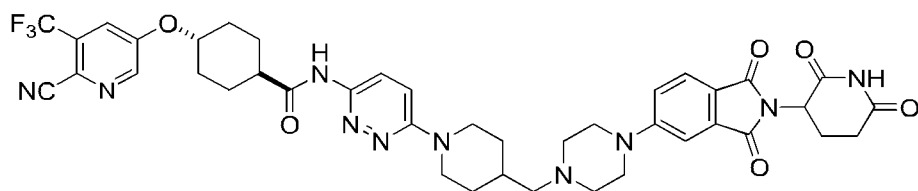
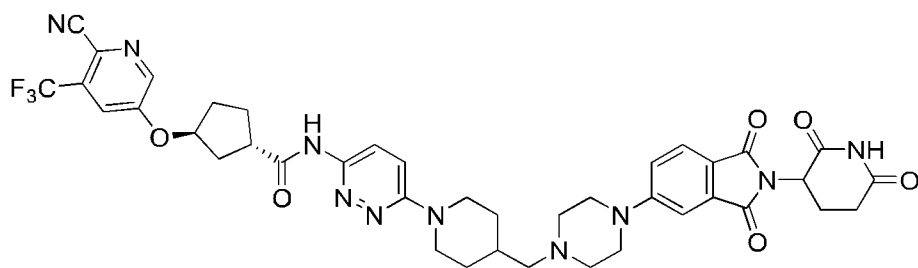
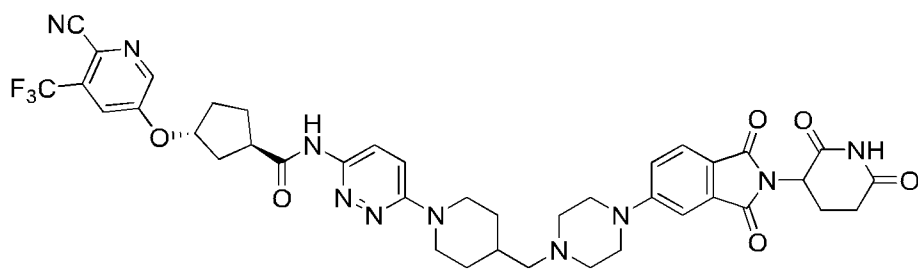
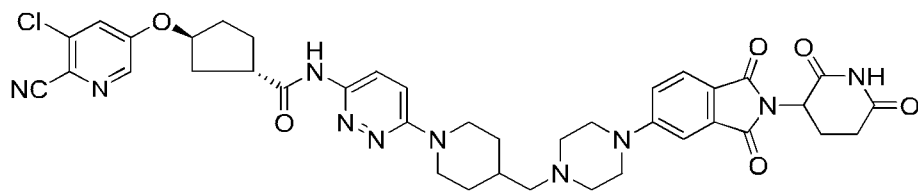
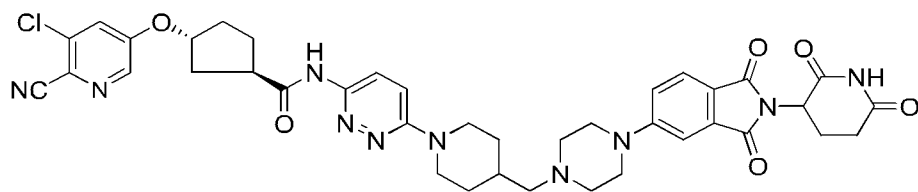


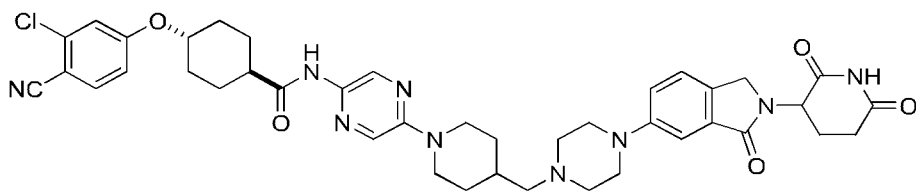
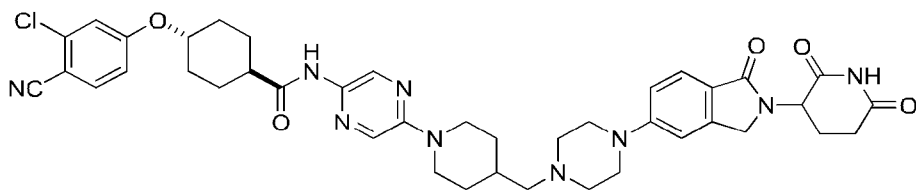
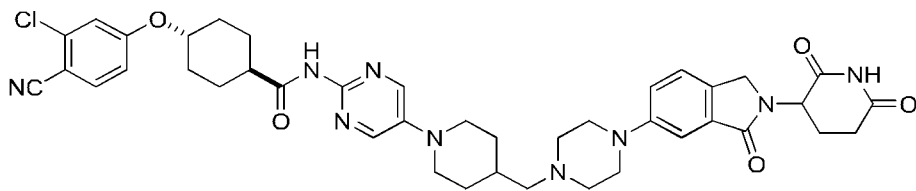
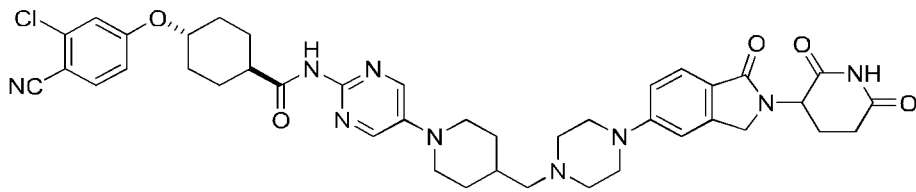
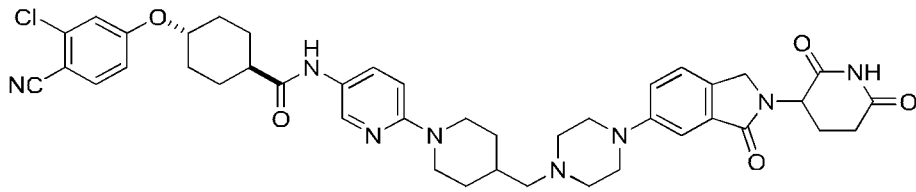
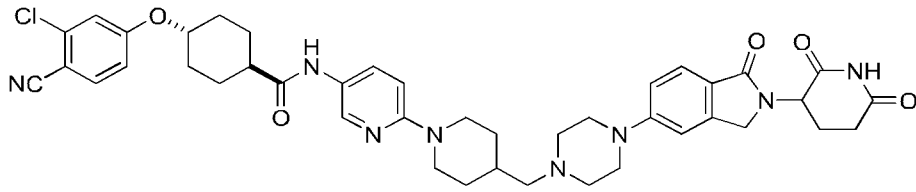
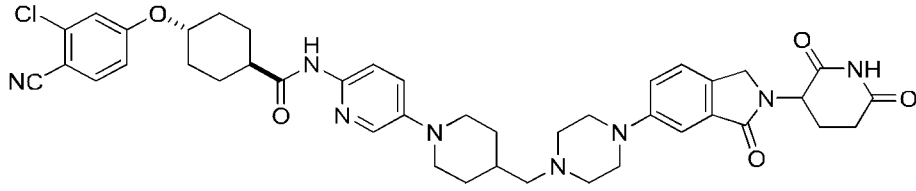
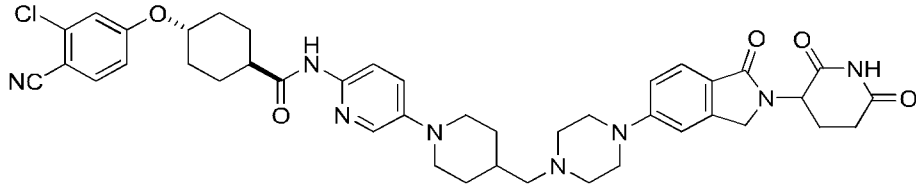
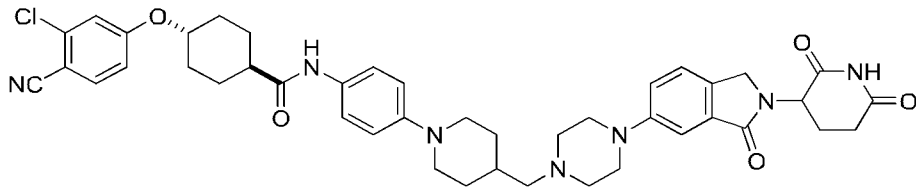


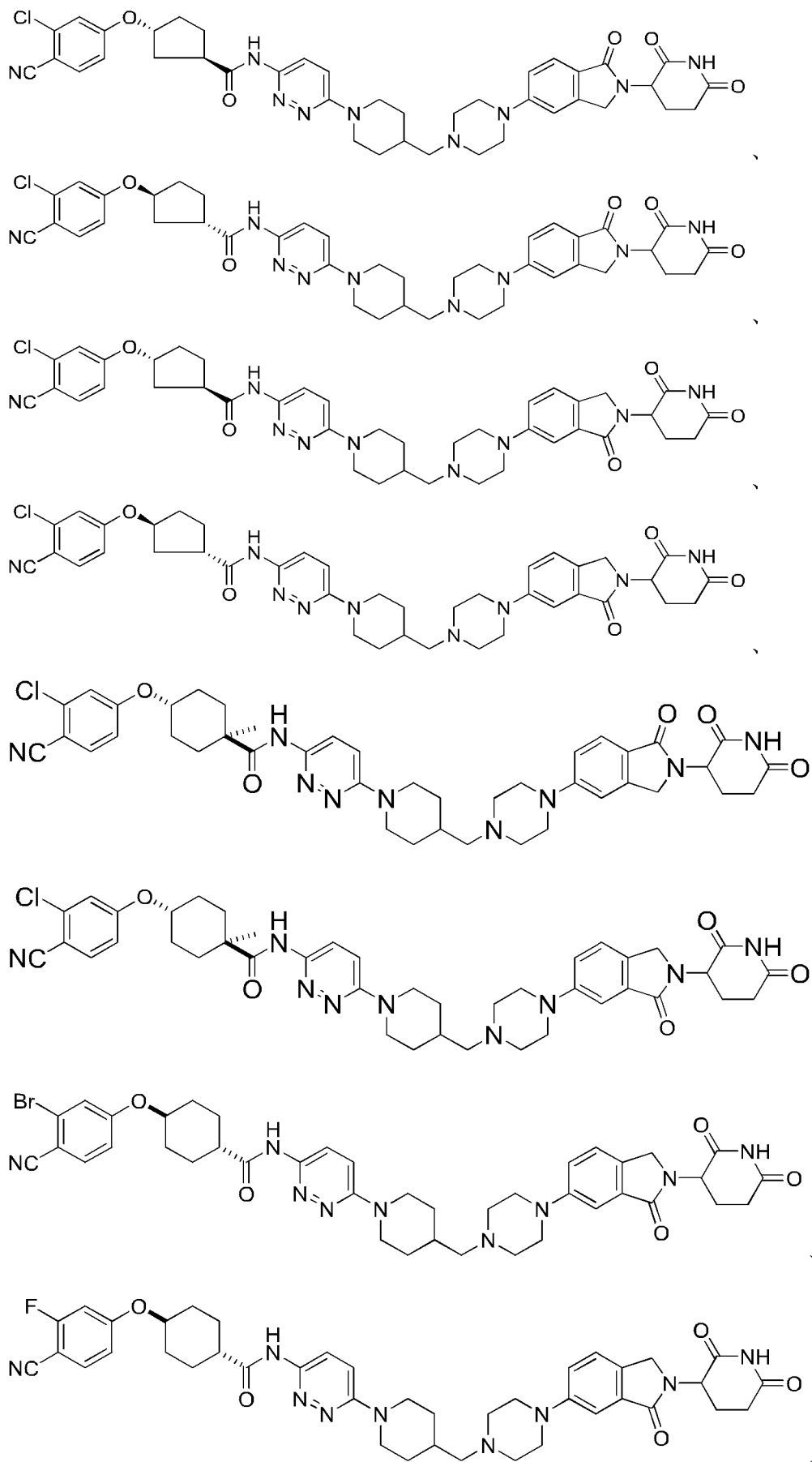






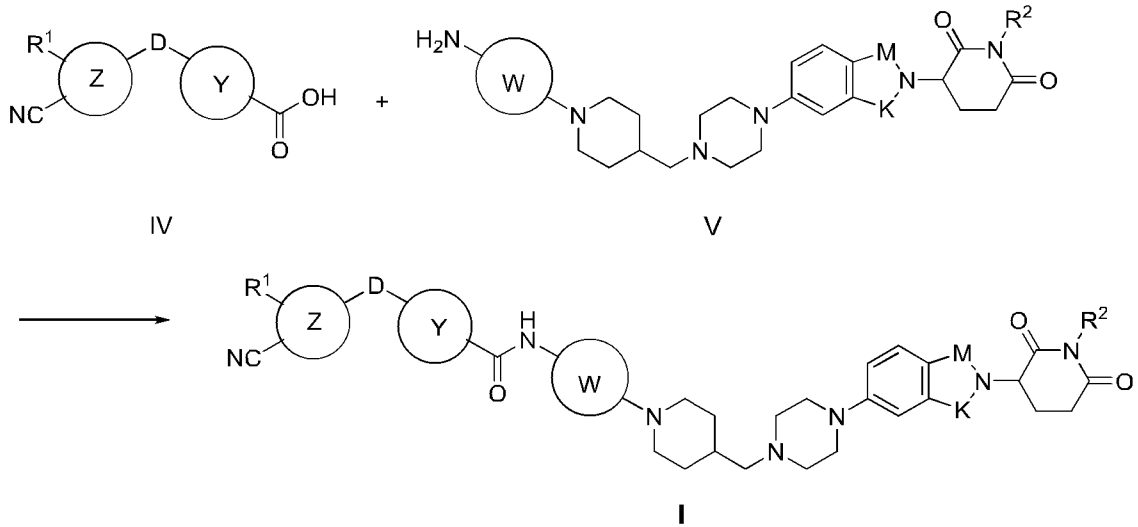






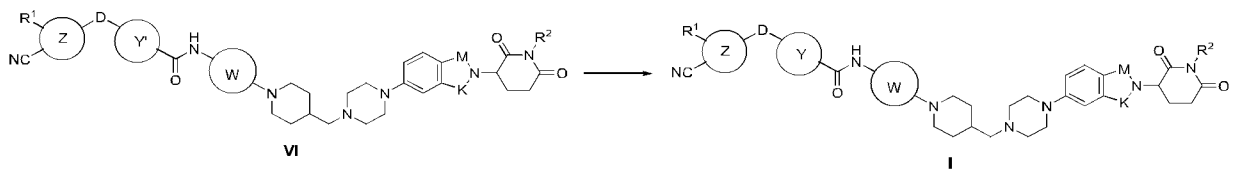
本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的化合物的制备方法，其为以下任一方法：

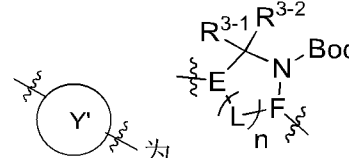
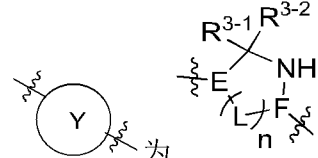
方法一包括以下步骤：溶剂中，在碱和缩合剂的作用下，将如式 IV 所示的化合物和如式 V 所示的化合物进行如下所示的缩合反应即可，



其中，环 Z、环 Y、D、K、M、环 W、R¹ 和 R² 的定义同前所述；

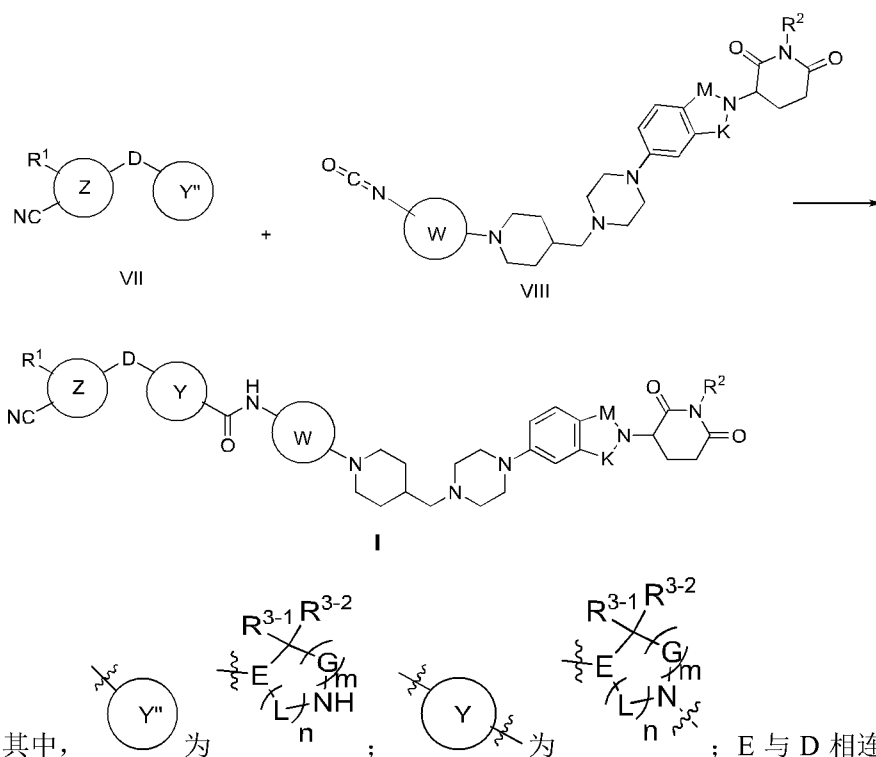
方法二包括以下步骤：溶剂中，在酸的作用下将如式 VI 所示的化合物进行如下所示的脱保护反应即可，



其中， 为 ；E 与 D 相连；环 Z、D、E、F、K、

M、环 W、L、R¹、R²、R³⁻¹、R³⁻² 和 n 同前所述；

方法三包括如下步骤：在溶剂中，将如式 VII 所示的化合物和如式 VIII 所示的化合物进行如下所示的加成反应即可，



所述的缩合反应中，所述的溶剂可为本领域该类反应常规的溶剂，本发明特别优选为酰胺类溶剂，进一步优选为 *N,N*-二甲基甲酰胺。

所述的缩合反应中，所述的如式 IV 所示的化合物在所述的溶剂中的摩尔浓度可为本领域该类反应常规的摩尔浓度，本发明特别优选为 0.0001~0.1 mol/L，进一步优选为 0.004~0.01 mol/L（例如 0.008 mol/L）。

所述的缩合反应中，所述的碱可为本领域该类反应常规的碱，优选为有机胺，进一步优选为 *N,N*-二异丙基乙胺。

所述的缩合反应中，所述的碱与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比可为该类反应常规的摩尔比，本发明特别优选为 0.8:1~3:1，进一步优选为 0.9:1~1.3:1（例如 1:1）。

所述的缩合反应中，所述的缩合剂可为本领域该类反应常规的缩合剂，本发明特别优选为 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐。

所述的缩合反应中，所述的缩合剂与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比可为该类反应常规的摩尔比，本发明特别优选为 1:1~3:1，进一步优选为 1:1~1.5:1（例如 1.2:1）。

所述的缩合反应中，所述的如式 V 所示的化合物与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比可为该类反应常规的摩尔比，本发明特别优选为 0.8:1~3:1，进一步优选为 0.9:1~1.3:1（例如 1:1）。

所述的缩合反应中，所述缩合反应的反应温度可为本领域该类反应常规的反应温度，本发明特别优选为室温。

所述的缩合反应中，反应进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监测，一般以监测到所述的如式 V 所示的化合物或所述的如式 IV 所示的化合物消失为反应终点。

所述缩合反应的反应时间优选为 1~3 小时（例如 2 小时）。

所述的缩合反应中，所述的缩合反应结束后还可进一步包括后处理步骤。所述的后处理步骤可包括浓缩和纯化。所述的纯化的方式可为制备 TLC。所述的制备 TLC 所使用的洗脱剂可为二氯甲烷和甲醇（体积比优选为 15:1）。

所述的脱保护反应中，所述的溶剂可为本领域该类反应常规的溶剂，本发明特别优选为醚类溶剂，进一步优选为二氧六环。

所述的脱保护反应中，所述的如式 VI 所示的化合物在所述的溶剂中的摩尔浓度可为本领域该类反应常规的摩尔浓度，本发明特别优选为 0.0001~0.1 mol/L，进一步优选为 0.002~0.004 mol/L（例如 0.0028 mol/L）。

所述的脱保护反应中，所述的酸可为本领域该类反应常规的酸，优选为无机酸，进一步优选为盐酸。

所述的脱保护反应中，所述脱保护反应的反应温度可为本领域该类反应常规的反应温度，本发明特别优选为室温。

所述的脱保护反应中，反应进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监测，一般以监测到所述的如式 VI 所示的化合物消失为反应终点。所述脱保护反应的反应时间优选为 1~3 小时（例如 2 小时）。

所述的脱保护反应中，所述的脱保护反应结束后还可进一步包括后处理步骤。所述的后处理步骤可包括浓缩。

所述的加成反应中，所述的溶剂可为本领域该类反应常规的溶剂，本发明特别优选为酰胺类溶剂，进一步优选为 *N,N*-二甲基甲酰胺。

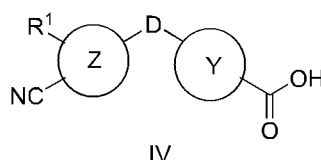
所述的加成反应中，所述的如式 VII 所示的化合物与所述的如式 VIII 所示的化合物的摩尔比可为该类反应常规的摩尔比，本发明特别优选为 0.8:1~3:1，进一步优选为 0.9:1~1.3:1（例如 1:1）。

所述的加成反应中，所述加成反应的反应温度可为本领域该类反应常规的反应温度，本发明特别优选为室温。

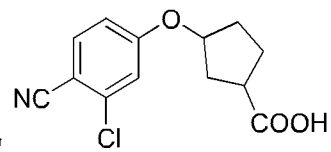
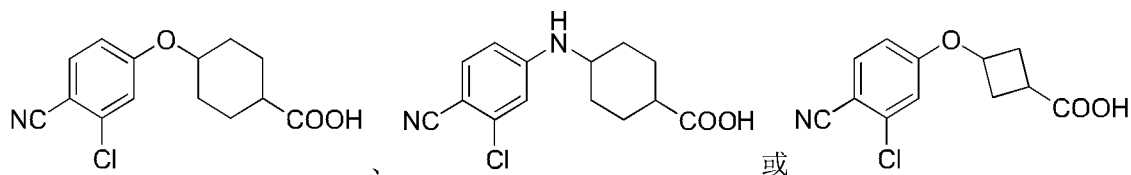
所述的加成反应中，反应进程可以采用本领域中的常规监测方法（例如 TLC、HPLC 或 NMR）进行监测，一般以监测到所述的如式 VII 所示的化合物或所述的如式 VIII 所示的化合物消失为反应终点。所述加成反应的反应时间优选为 1~3 小时（例如 2 小时）。

所述的加成反应中，所述的加成反应结束后还可进一步包括后处理步骤。所述的后处理步骤可包括浓缩和纯化。

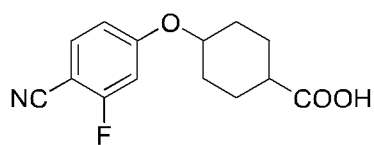
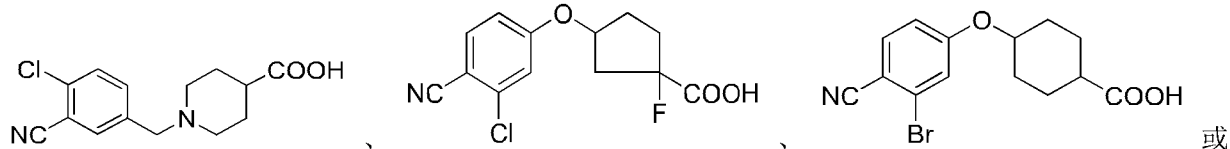
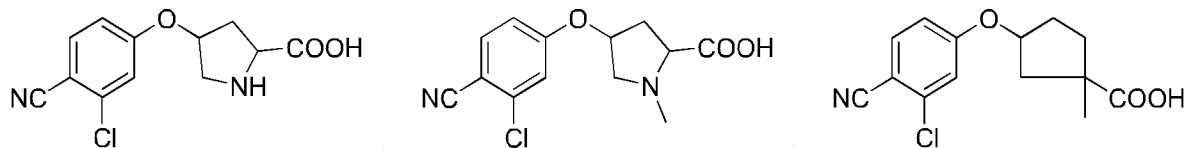
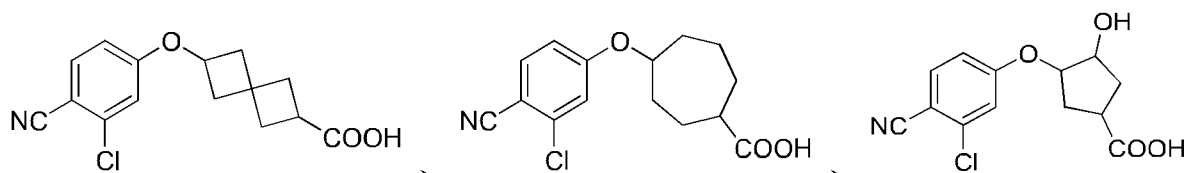
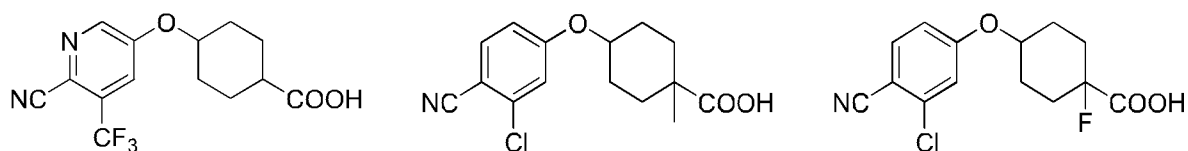
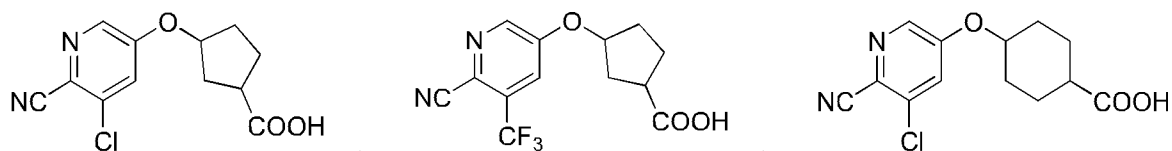
本发明还提供了一种如式 IV 所示的化合物或其立体异构体，



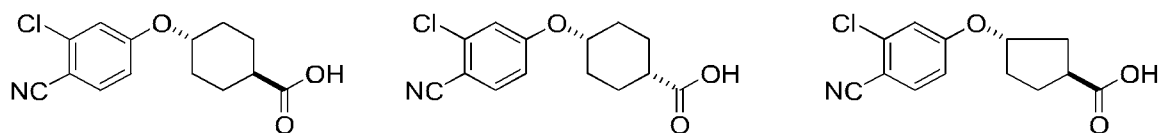
其中，环 Z、环 Y、D 和 R¹ 的定义同前所述；且如式 IV 所示的化合物不为

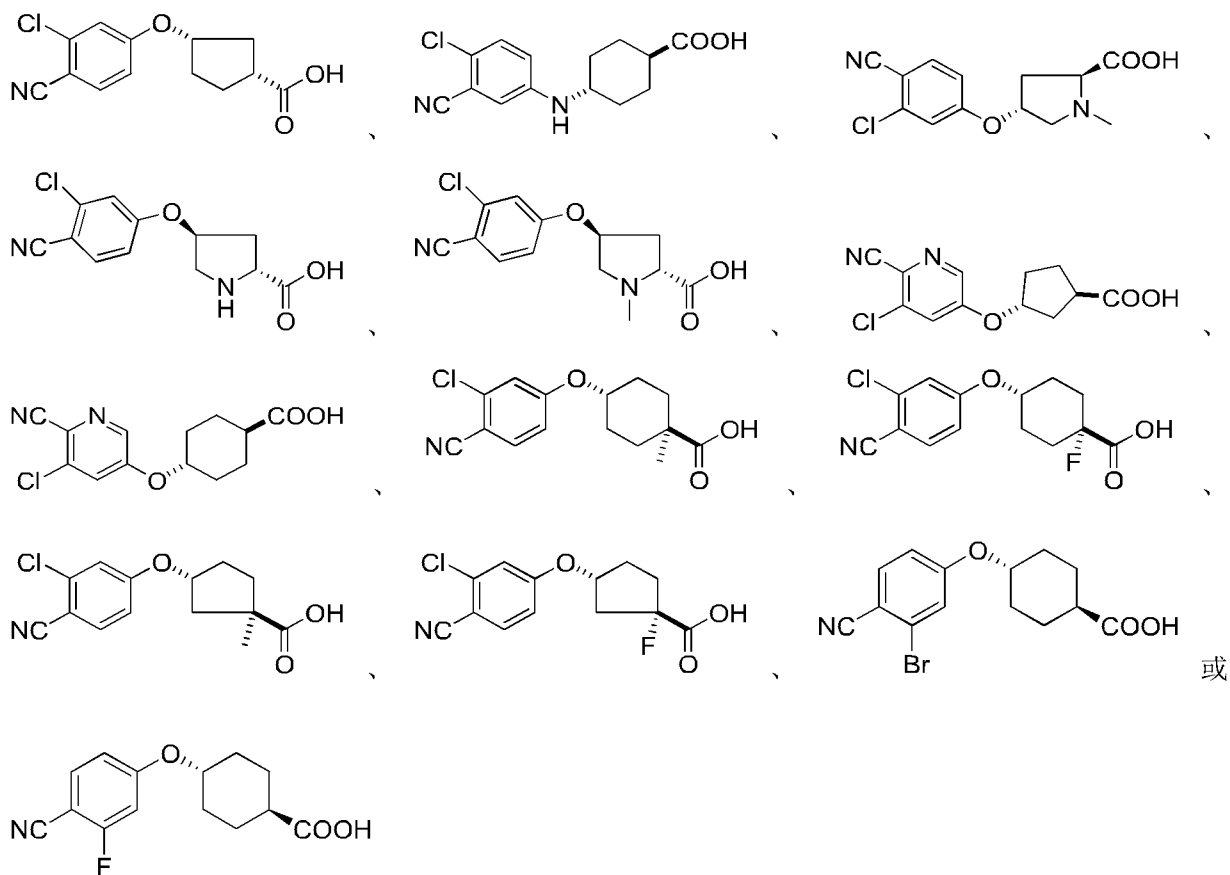


在本发明一实施方案中，所述的如式 IV 所示的化合物为

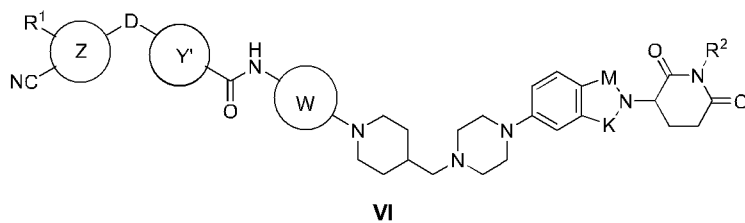


在本发明一实施方案中，所述的如式 IV 所示的化合物的立体异构体为



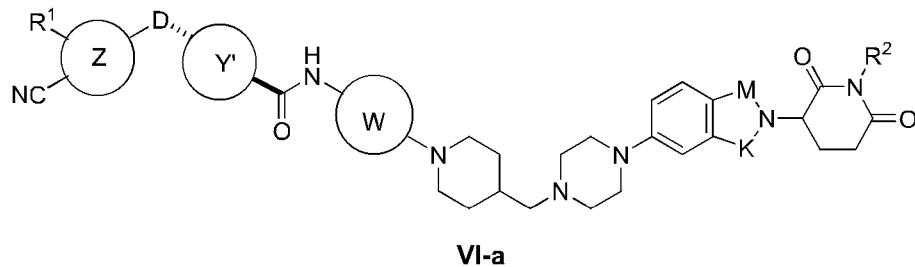


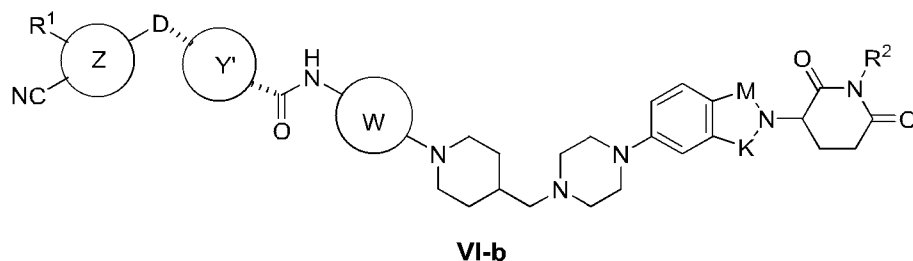
本发明还提供了如式 VI 所示的化合物或其立体异构体，



其中，环 Z、环 Y'、D、K、M、环 W、R¹ 和 R² 的定义同前所述。

在本发明一实施方案中，所述的如式 VI 所示的化合物为如式 VI-a 或 VI-b 所示的化合物：

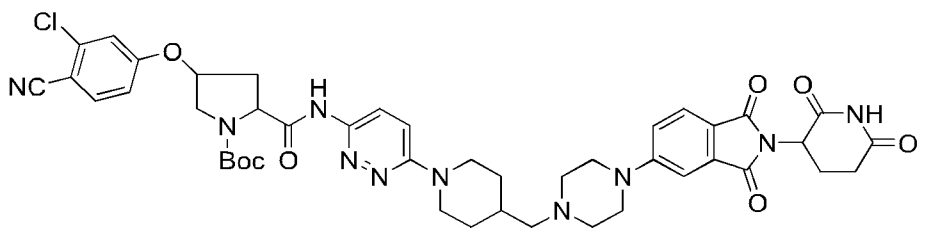




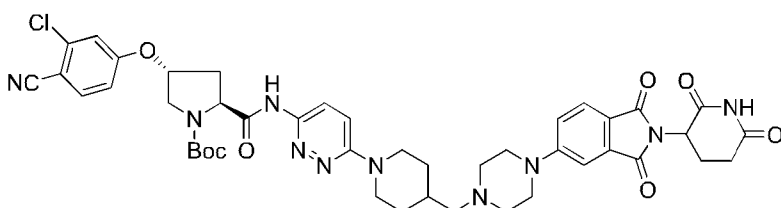
环 Z、环 Y'、D、K、M、环 W、R¹ 和 R² 的定义同前所述；

式 VI-a 中，“”（直形虚线键）和“”（直形实线键）表示的与其连接的接团位于环 Y 平面的两侧；式 VI-b 中，“”（直形虚线键）和“”（直形虚线键）表示的与其连接的接团位于环 Y 平面的同侧。

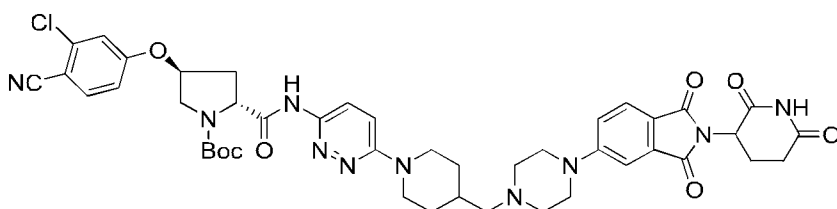
在本发明一实施方案中，所述的如式 VI 所示的化合物为



在本发明一实施方案中，所述的如式 VI 所示的化合物的立体异构体为



或



本发明还提供了一种药物组合物，其包括所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，以及药学上可接受的辅料。

本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药、或所述的药物组合物在制备雄激素受体降解剂中的应用。

本发明还提供了一种所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药、或所述的药物组合物在制备治疗与雄激素受体相关疾病的药物中的应用。

在本发明一实施方案中，所述的与雄激素受体相关疾病为前列腺癌，优选为转移性去势抵抗前列

腺癌。

在本发明的各部分，描述了连接取代基。当该结构清楚地需要连接基团时，针对该基团所列举的马库什变量应理解为连接基团。例如，如果该结构需要连接基团并且针对该变量的马库什基团定义列举了“烷基”或“芳基”，则应该理解，该“烷基”或“芳基”分别代表连接的亚烷基基团或亚芳基基团。再例如，在一些具体的结构中，当芳基为连接基团时，则该芳基基团代表连接的亚芳基基团。

术语“多个”是指2个、3个、4个、5个或6个。当为多个时，取代基或者杂原子的种类可以相同或者不同。

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





术语“立体异构体”包括顺式和反式异构体、(-)-和(+)-对映体、(R)-和(S)-对映体、非对映异构体、(D)-异构体和(L)-异构体。

术语“互变异构体”是指在室温下，不同官能团异构体处于动态平衡，并能很快的相互转化。若互变异构体是可能的（如在溶液中），则可以达到互变异构体的化学平衡。例如，质子互变异构体（也称质子转移互变异构体）包括通过质子迁移来进行的互相转化，如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。其中酮-烯醇互变异构化的具体实例是戊烷-2,4-二酮与4-羟基戊-3-烯-2-酮两个互变异构体之间的互变。

术语“溶剂合物”是指本发明化合物与化学计量或非化学计量的溶剂结合形成的物质。溶剂合物中的溶剂分子可以有序或非有序排列的形式存在。所述的溶剂包括但不限于：水、甲醇、乙醇等。

术语“脂环”是指由碳原子组成的饱和和环状结构。

术语“杂脂环”是指由碳原子和杂原子组成的饱和和环状结构，其中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为1、2或3。

除非另有说明，用楔形实线键（）和楔形虚线键（）表示一个立体中心的绝对构型，用直形实线键（）和直形虚线键（）表示立体中心的相对构型。

本发明所述的室温为10-30 °C。

在不违背本领域常识的基础上，上述各优选条件，可任意组合，即得本发明各较佳实例。

本发明所用试剂和原料均市售可得。

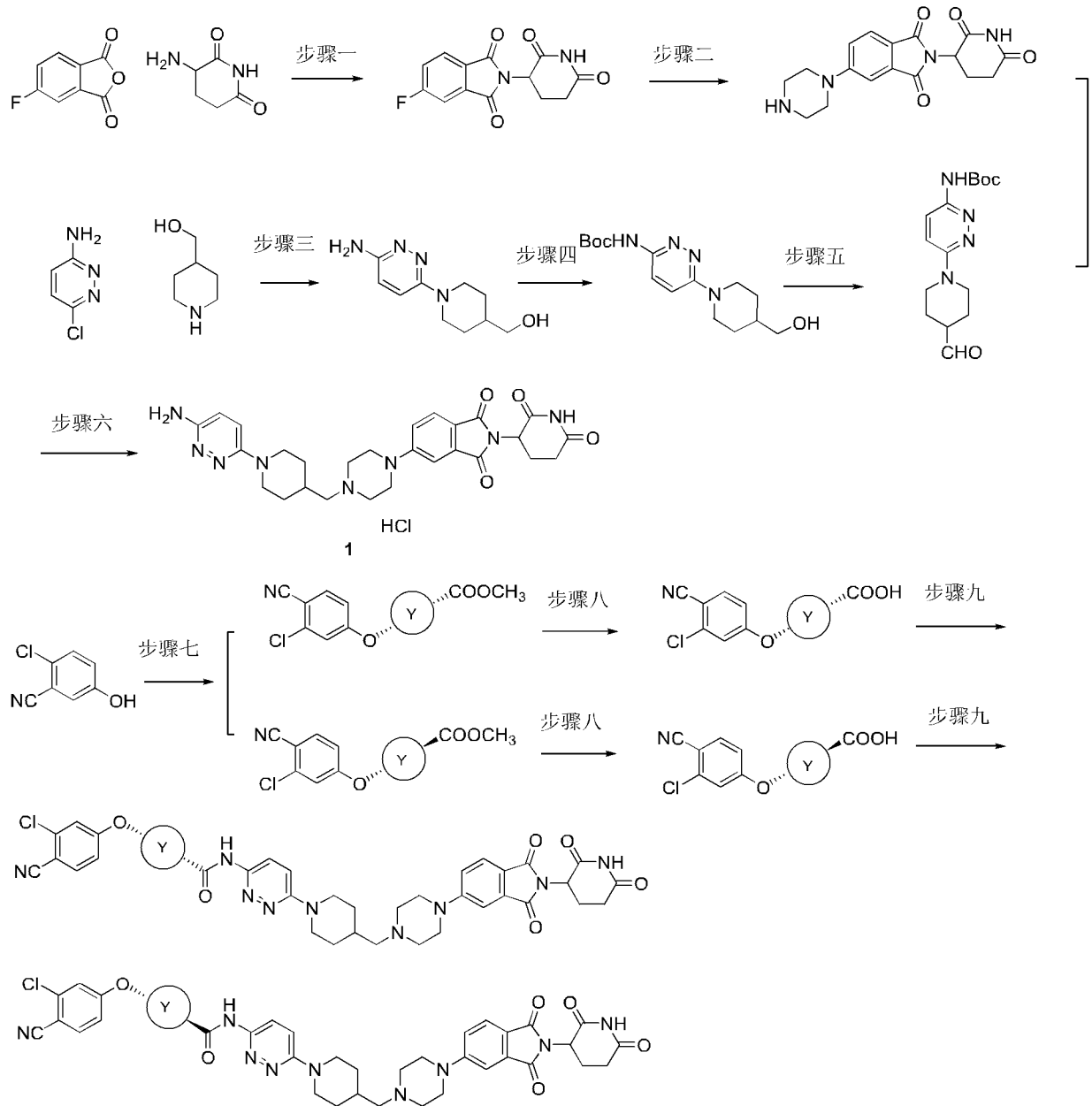
本发明的积极进步效果在于:本发明的杂环化合物对 AR 依赖的 LNCap 细胞有较好的抑制活性, 并对不依赖 AR 的 PC-3 细胞有较小的毒性。

具体实施方式

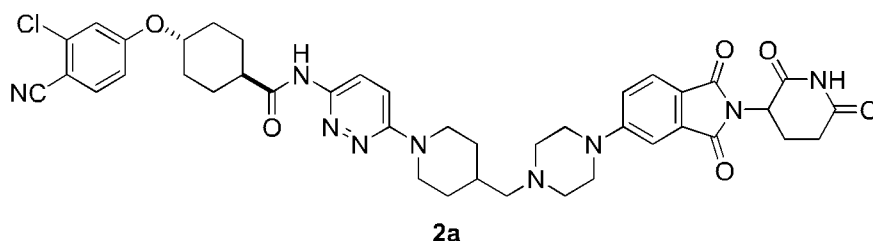
下面通过实施例的方式进一步说明本发明, 但并不因此将本发明限制在所述的实施例范围之中。下列实施例中未注明具体条件的实验方法, 按照常规方法和条件, 或按照商品说明书选择。

参考例 1

合成路线



实施例 1



步骤一：将 5-氟苯并咪唑-1,3-二酮（5.0 g, 30.1 mmol, 1 eq）溶于醋酸（50 mL）中，分别加入 3-氨基哌嗪-2,6-二酮（4.2 g, 33.1 mmol, 1.1 eq）及醋酸钾（5.9 g, 60.2 mmol, 2 eq），所得混合物在 90°C 搅拌过夜。TLC 检测反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水（50 mL），有固体析出，抽滤，滤饼水洗，干燥，得灰色固体 8.05 g。

步骤二：将步骤一所得产物（3.0 g, 10.9 mmol, 1 eq）溶于 DMSO（50 mL）中，分别加入 N-Boc 哌嗪（3.0 g, 16.3 mmol, 1.5 eq）及 DIEA（2.8 g, 21.7 mmol, 2 eq），所得混合物于 130°C 下搅拌 3 h。TLC 检测反应结束后，将反应液冷却至室温，加入水（50 mL），有固体析出，抽滤，滤饼水洗，干燥，得黄色固体 3.63 g。ESI MS m/z 343 [M+H]⁺。

步骤三：将 3-氨基-6-氯吡嗪（10 g, 77.2 mmol, 1 eq）与 4-羟甲基哌啶（9.9 g, 77.2 mmol, 1 eq）混合于 140°C 下搅拌 6 h，TLC 检测反应结束后，反应液浓缩后，柱层析（DCM/MeOH = 30:1 - 10:1）得产物 10.7 g，ESI MS m/z 223 [M+H]⁺。

步骤四：将步骤三所得产物（2 g, 28.8 mmol, 1 eq）溶于叔丁醇（50 mL）中，分别加入 Boc 酸酐（7.6 g, 34.6 mmol, 1.2 eq）、三乙胺（4.4 g, 43.2 mmol, 1.2 eq）及 DMAP（352 mg, 2.9 mmol, 0.1 eq），所得混合物室温搅拌过夜。TLC 检测反应结束后，减压除去叔丁醇，加入乙酸乙酯（200 mL）稀释，分别用水（200 mL）洗，饱和食盐水（200 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物柱层析（DCM/MeOH = 50:1）得白色固体产物 8.5 g。ESI MS m/z 309 [M+H]⁺。

步骤五：将步骤四所得产物（3 g, 9.7 mmol, 1 eq）溶于二氯甲烷（50 mL）中，分别加入 Dess-Martin（6.2 g, 14.6 mmol, 1.5 eq）、碳酸氢钠（1.2 g, 14.6 mmol, 1.5 eq），所得混合物室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去二氯甲烷，加入乙酸乙酯（200 mL）稀释，分别用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）洗，饱和食盐水（200 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物柱层析（PE/EA = 3:1）得产物 520 mg。ESI MS m/z 307 [M+H]⁺。

步骤六：将步骤五所得产物（265 mg, 0.77 mmol, 1 eq）溶于二氯甲烷（20 mL）中，加入步骤二所得产物（237 mg, 0.77 mmol, 1 eq），室温搅拌半小时后，加入醋酸硼氢化钠（328 mg, 1.55 mmol, 2 eq），所得混合物室温搅拌 3.5 h。TLC 检测反应结束后，滴入饱和氯化铵水溶液淬灭，加入二氯甲烷（50 mL）稀释，分别用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）洗，饱和食盐水（200 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物柱层析（PE/EA = 1:1）得产物 240 mg。将该产物溶于二氧六环（10 mL）中，滴入 HCl 的二氧六环溶液（4 M, 10 mL），室温搅拌过夜。TLC 检测反应结束后，减压浓缩得黄色固体 230 mg。ESI MS m/z 533 [M+H]⁺。

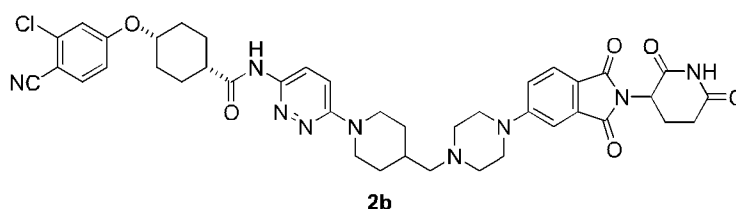
步骤七：将 3-氰基-4-氯苯酚（500 mg, 3.26 mmol, 1 eq）、4-羟基环己烷甲酸甲酯（3.9 mmol, 1.2 eq）、三苯基膦（1.02 g, 3.91 mmol, 1.2 eq）溶于 THF（20 mL）中，氮气条件下于 0°C 搅拌 0.5 h，

加入 DBAD (900 mg, 3.91 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 4 h。TLC 检测反应结束后, 减压浓缩后柱层析 (PE/EA = 20:1) 分别得到反式产物 ESI MS m/z 294 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.91 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.21 (ddd, $J = 13.6, 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 2.31 (ddd, $J = 14.4, 7.2, 3.6$ Hz, 1H), 2.19 – 1.96 (m, 4H), 1.45 – 1.30 (m, 4H) 及顺式产物, ESI MS m/z 294 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.48 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.78 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 2.37 (ddd, $J = 9.9, 8.9, 3.9$ Hz, 1H), 1.96 – 1.77 (m, 4H), 1.78 – 1.55 (m, 4H)。

步骤八: 将步骤七所得反式产物 (100 mg, 0.34 mmol, 1 eq) 溶于甲醇 (5 mL) 中, 滴入 10% NaOH 水溶液 (5 mL), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL) 洗, 水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4, 加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释, 水 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 75 mg。ESI MS m/z 280 $[M+H]^+$ 。

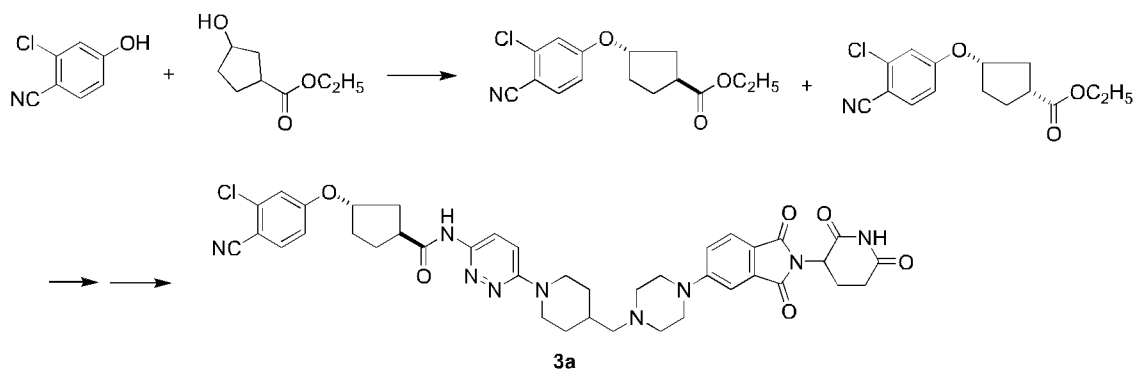
步骤九: 将步骤八所得产物 (11 mg, 0.04 mmol, 1 eq)、**1** (20 mg, 0.04 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中, 分别加入 DIEA (18 mg, 0.12 mmol, 1 eq) 及 HATU (18 mg, 0.05 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去 DMF, pre-TLC (DCM/MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 **2a** 15 mg。ESI MS m/z 794 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.07 (s, 1H), 10.57 (s, 1H), 7.99 (t, $J = 12.9$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37 – 7.29 (m, 2H), 7.26 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.12 – 5.00 (m, 1H), 4.65 – 4.48 (m, 1H), 4.25 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.45 (s, 3H), 2.93 – 2.80 (m, 4H), 2.65 – 2.52 (m, 4H), 2.27 – 2.09 (m, 4H), 1.96 – 1.54 (m, 15H)。

实施例 2



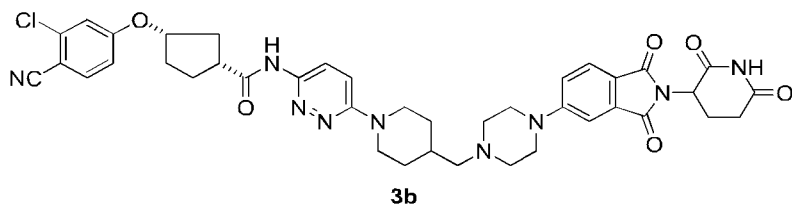
以实施例 1 步骤七的顺式产物为原料, 按照实施例 1 的合成方法得到黄色固体产物 **2b** 10 mg。ESI MS m/z 794 $[M+H]^+$ 。

实施例 3



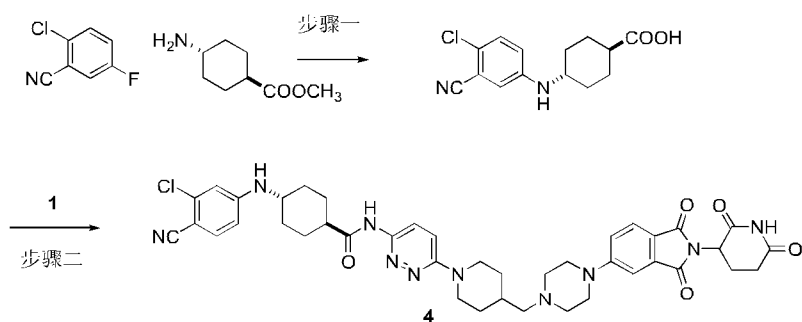
按照实施例 1 步骤七的合成方法, 分别得到 Rf 值大的反式中间体及 Rf 值小的顺式中间体, 将反式中间体按照实施例 1 的合成方法, 最终得到黄色固体产物 **3a** 11 mg。ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 - 7.54 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11 - 6.86 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.71 (s, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 1H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.17 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 2H), 2.73 (s, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.56 (t, $J = 1.5$ Hz, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 3H), 2.04 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.90 (s, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.35 (s, 1H)。

实施例 4



将实施例 3 中的顺式中间体, 按照实施例 1 的合成方法得到黄色固体产物 **3b** 12 mg。ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 。

实施例 5

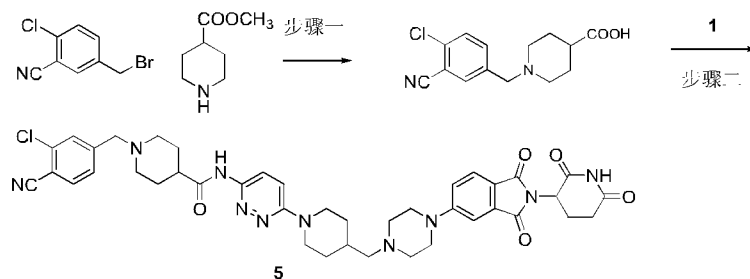


步骤一: 将 2-氯-5-氟苯甲腈 (500 mg, 3.21 mmol, 1 eq)、反-4-氨基环己烷甲酸甲酯 (505 mg, 3.21 mmol, 1 eq) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 加入三乙胺 (650 mg, 6.43 mmol, 2 eq) 后, 120°C 搅拌过夜。TLC 检测反应结束后, 减压除去二氧六环, 残余物溶于甲醇 (20 mL) 中, 滴入 10% NaOH 水溶液 (20 mL), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL)

洗，水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，水（50 mL）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 20 mg。ESI MS m/z 278 [M-H]⁻。

步骤二：将步骤一所得产物（11 mg，0.04 mmol，1 eq）、**1**（20 mg，0.04 mmol，1 eq）溶于 DMF（5 mL）中，分别加入 DIEA（18 mg，0.12 mmol，1 eq）及 HATU（18 mg，0.05 mmol，1.2 eq），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC（DCM/MeOH = 15:1）纯化得黄色固体产物 **4** 5 mg。ESI MS m/z 793 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 7.03 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.80 (s, 1H), 3.69 – 3.64 (m, 2H), 3.53 – 3.48 (m, 2H), 3.36 – 3.30 (m, 2H), 3.26 – 3.21 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.70 – 2.53 (m, 5H), 2.50 (s, 1H), 2.35 – 2.21 (m, 2H), 2.20 – 2.11 (m, 4H), 2.01 – 1.90 (m, 2H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.76 – 1.54 (m, 5H), -0.78 (s, 1H)。

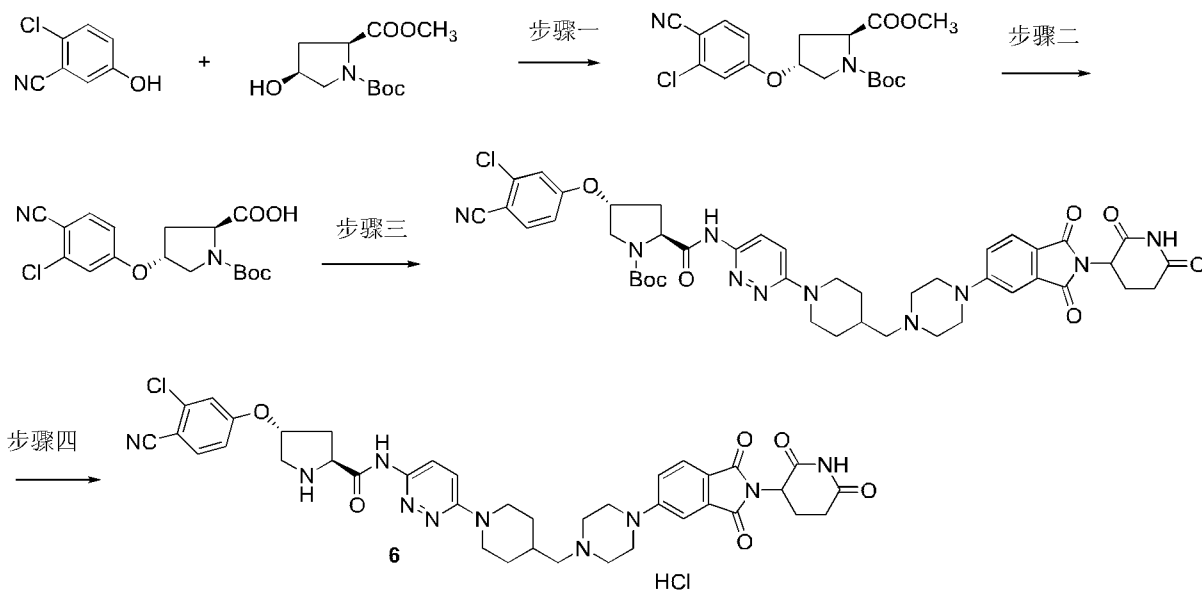
实施例 6



步骤一：将 2-氯-5-溴甲基苯甲腈（500 mg，2.17 mmol，1 eq），哌啶-4-甲酸甲酯（372 mg，2.6 mmol，1.2 eq）溶于无水乙腈（20 mL）中，加入碳酸钾（450 mg，3.25 mmol，1.5 eq）后，室温搅拌。TLC 检测反应结束后，减压除去乙腈，残余物溶于甲醇（20 mL）中，滴入 10% NaOH 水溶液（20 mL），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，加入水（50 mL）稀释，乙酸乙酯（50 mL）洗，水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，水（50 mL）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 620 mg。ESI MS m/z 279 [M-H]⁻。

步骤二：将步骤一所得产物（11 mg，0.04 mmol，1 eq）、**1**（20 mg，0.04 mmol，1 eq）溶于 DMF（5 mL）中，分别加入 DIEA（18 mg，0.12 mmol，1 eq）及 HATU（18 mg，0.05 mmol，1.2 eq），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC（DCM/MeOH = 15:1）纯化得黄色固体产物 **5** 8 mg。ESI MS m/z 793 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.24 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.64 – 7.50 (m, 3H), 7.27 (d, $J = 29.0$ Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.63 – 3.58 (m, 2H), 3.58 – 3.53 (m, 2H), 3.40 – 3.34 (m, 2H), 3.25 – 3.19 (m, 2H), 2.94 – 2.89 (m, 2H), 2.80 (d, $J = 19.5$ Hz, 2H), 2.75 – 2.70 (m, 2H), 2.65 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H), 2.57 (s, 1H), 2.43 (t, $J = 4.8$ Hz, 2H), 2.33 – 2.23 (m, 3H), 1.79 – 1.74 (m, 1H), 1.68 – 1.63 (m, 2H), 1.43 (s, 1H), 1.33 – 1.28 (m, 2H)。

实施例 7



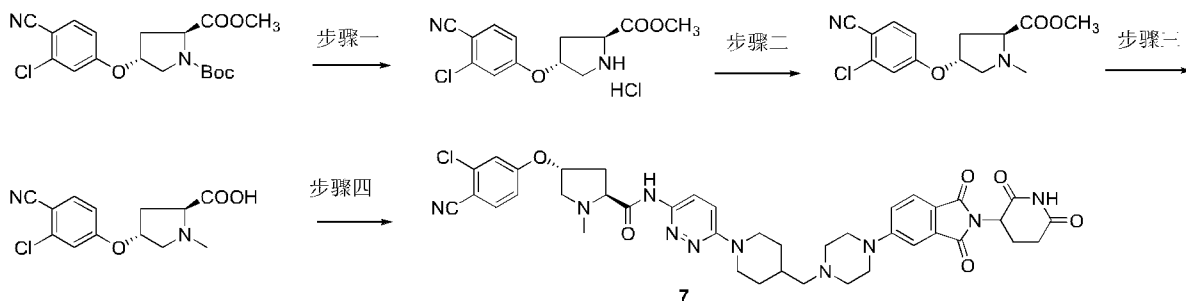
步骤一：将 3-氰基-4-氯苯酚 (500 mg, 3.26 mmol, 1 eq)、*N*-Boc-顺式-4-羟基-L-脯氨酸甲酯 (958 mg, 3.91 mmol, 1.2 eq)、三苯基膦 (1.02 g, 3.91 mmol, 1.2 eq) 溶于 THF (20 mL) 中，氮气条件下于 0 °C 搅拌 0.5 h，加入 DBAD (900 mg, 3.91 mmol, 1.2 eq)，室温搅拌 4 h。TLC 检测反应结束后，减压浓缩后柱层析 (PE / EA = 20:1) 得到无色油状 625 mg。ESI MS m/z 381 [M+H]⁺。

步骤二：将步骤一所得产物 (100 mg, 0.26 mmol, 1 eq) 溶于甲醇 (5 mL) 中，滴入 10% NaOH 水溶液 (5 mL)，室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，加入水 (50 mL) 稀释，乙酸乙酯 (50 mL) 洗，水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，水 (50 mL) 洗，饱和食盐水 (50 mL) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 72 mg。ESI MS m/z 365 [M-H]⁻。

步骤三：将步骤二所得产物 (14 mg, 0.04 mmol, 1 eq)、**1** (20 mg, 0.04 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中，分别加入 DIEA (18 mg, 0.12 mmol, 1 eq) 及 HATU (18 mg, 0.05 mmol, 1.2 eq)，室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC (DCM / MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 15 mg。ESI MS m/z 881 [M+H]⁺。

步骤四：将步骤三所得产物 (15 mg, 0.017 mmol, 1 eq) 溶于二氧六环 (5 mL) 中，缓慢滴入 HCl 的二氧六环溶液 (4 M, 1 mL)，室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去溶剂，得黄色固体产物 **6** 16 mg。ESI MS m/z 781 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.24 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.81 (d, J = 18.2 Hz, 2H), 3.62 – 3.57 (m, 2H), 3.39 – 3.31 (m, 4H), 3.31 – 2.92 (m, 4H), 3.00 (s, 1H), 3.00 (s, 1H), 2.77 (t, J = 1.2 Hz, 3H), 2.64 (t, J = 8.2 Hz, 3H), 2.56 (s, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 2.21 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 2H)。

实施例 8



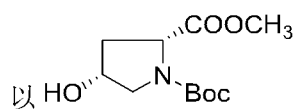
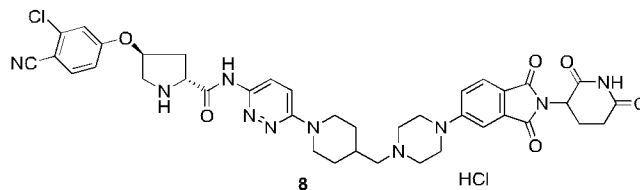
步骤一：将实施例 7 步骤一所得产物（100 mg，0.26 mmol，1 eq）溶于二氧六环（10 mL）中，缓慢滴入 HCl 的二氧六环溶液（5 mL），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去溶剂，得黄色固体产物 73 mg。ESI MS m/z 281 $[M+H]^+$ 。

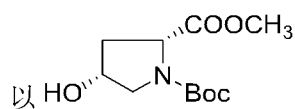
步骤二：将步骤一所得产物（73 mg，0.26 mmol，1 eq）溶于无水乙腈（20 mL）中，分别加入碳酸钾（72 mg，0.52 mmol，2 eq）及碘甲烷（44 mg，0.31 mmol，1.2 eq）后，室温搅拌。TLC 检测反应结束后，减压除去乙腈，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，水（50 mL）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 65 mg。ESI MS m/z 295 $[M+H]^+$ 。

步骤三：将步骤二所得产物（65 mg，0.22 mmol，1 eq）溶于甲醇（5 mL）中，滴入 10% NaOH 水溶液（5 mL），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，加入水（50 mL）稀释，乙酸乙酯（50 mL）洗，水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯（50 mL）稀释，水（50 mL）洗，饱和食盐水（50 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物白色固体 52 mg。ESI MS m/z 279 $[M-H]^-$ 。

步骤四：将步骤三所得产物（11 mg，0.04 mmol，1 eq）、**1**（20 mg，0.04 mmol，1 eq）溶于 DMF（5 mL）中，分别加入 DIEA（18 mg，0.12 mmol，1 eq）及 HATU（18 mg，0.05 mmol，1.2 eq），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC（DCM/MeOH = 15:1）纯化得黄色固体产物 **32** 13 mg。ESI MS m/z 795 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.01 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 6.41 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.67 – 3.62 (m, 2H), 3.55 – 3.45 (m, 4H), 3.29 (s, 1H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.87 – 2.82 (m, 2H), 2.69 (s, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 2.44 (s, 1H), 2.35 (s, 1H), 2.32 – 2.24 (m, 2H), 2.07 (s, 1H), 2.03 – 1.98 (m, 3H), 1.79 – 1.69 (m, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 3H)。

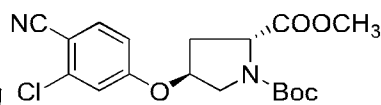
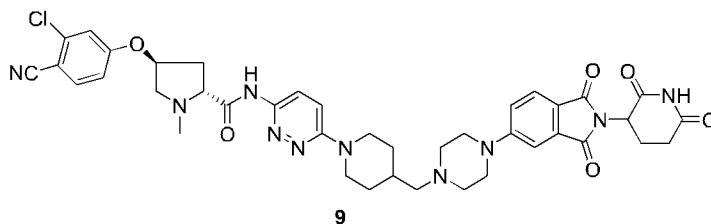
实施例 9



以  为起始原料，按照实施例 7 的合成方法得到黄色固体产物 **8** 15 mg。ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.42

(s, 1H), 7.15 – 7.02 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.64 (t, J = 6.9 Hz, 3H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 3.02 – 2.89 (m, 4H), 2.80 (s, 1H), 2.56 – 2.44 (m, 5H), 2.34 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 2.31 – 2.24 (m, 2H), 2.11 (s, 1H), 1.87 (s, 1H), 1.66 – 1.55 (m, 2H), 1.40 – 1.30 (m, 2H)。

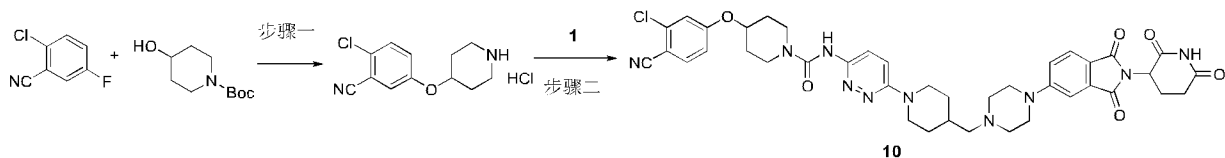
实施例 10



以实施例 9 中合成的  为起始原料，按照实施例 8 的合成方法得到

黄色固体产物 **9** 14 mg。ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.34 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.59 (d, J = 35.6 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.99 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.79 (s, 1H), 3.65 – 3.60 (m, 2H), 3.51 – 3.46 (m, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 1H), 3.31 – 3.08 (m, 4H), 2.87 (t, J = 22.7 Hz, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.61 (s, 1H), 2.58 – 2.42 (m, 5H), 2.33 – 2.23 (m, 5H), 2.05 (s, 1H), 1.74 – 1.69 (m, 1H), 1.48 – 1.43 (m, 1H), 1.35 (s, 1H)。

实施例 11

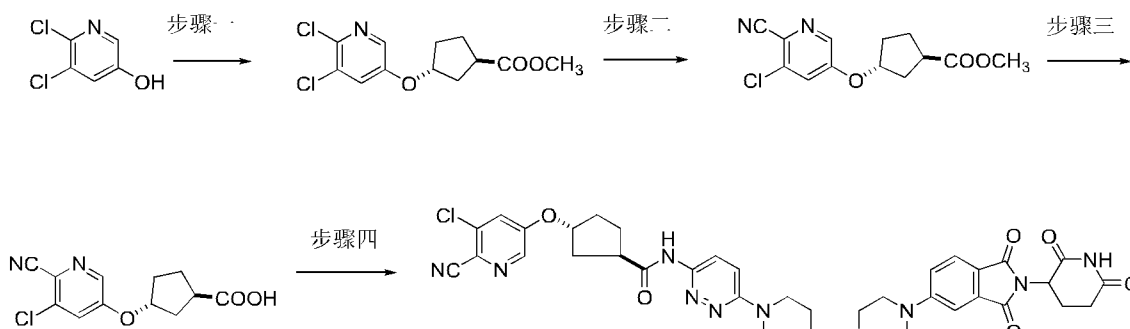


步骤一：将 N-Boc 哌啶甲醇 (776 mg, 3.86 mmol, 1.2 eq) 溶于无水 THF 中，0°C 条件下加入钠氢 (193 mg, 4.82 mmol, 60%, 1.5 eq)，氮气条件搅拌 30 min 后，加入 2-氯-5-氟苯甲腈 (500 mg, 3.21 mmol, 1 eq)、室温搅拌 4 h。TLC 检测反应结束后，加入水淬灭反应，减压除去 THF，加入乙酸乙酯 (100 mL) 稀释，水 (50 mL) 洗，饱和食盐水 (50 mL) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物经柱层析 (PE/EA 10:1) 得产物 520 mg。将以上产物溶于 20 mL 二氧六环中，滴入 HCl 的二氧六环溶液 (4 M, 10 mL)，室温搅拌过夜，抽滤，滤饼二氧六环洗，乙醚洗，干燥得白色固体 450 mg。ESI MS m/z 237 $[M+H]^+$ 。

步骤二：将 **1** (10.2 mg, 0.04 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中，分别加入三光气 (3.3 mg, 0.013 mmol, 0.3 eq) 及三乙胺 (3.8 mg, 0.04 mmol, 1 eq)，室温搅拌 1 h 后，加入步骤一所得产物 (20 mg, 0.04 mmol, 1 eq)，继续搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC (DCM/MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 **10** 2 mg。ESI MS m/z 795 $[M+H]^+$ 。 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.04 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.71 – 3.66 (m, 2H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m,

2H), 3.41 – 3.35 (m, 4H), 3.18 – 3.13 (m, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.82 – 2.77 (m, 2H), 2.70 – 2.48 (m, 5H), 2.33 – 2.25 (m, 4H), 2.10 – 2.05 (m, 2H), 1.66 – 1.61 (m, 2H), 1.42 – 1.36 (m, 3H)。

实施例 12



11

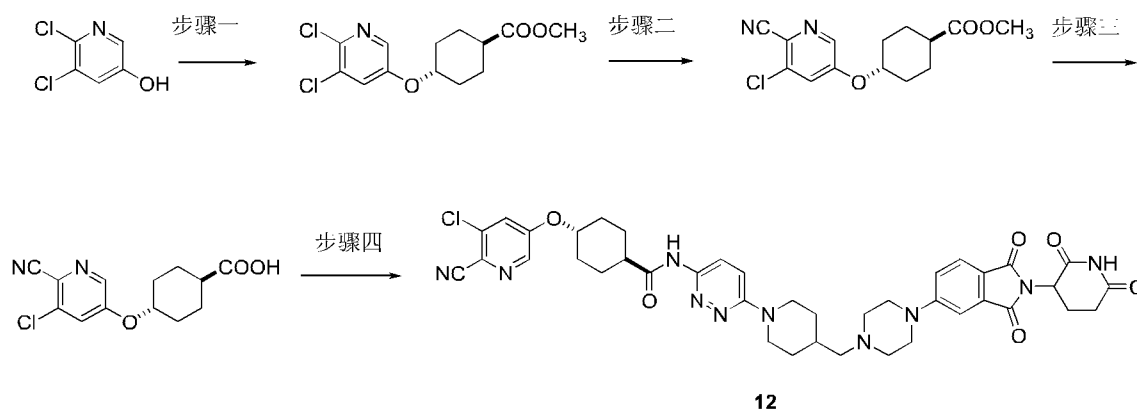
步骤一：将 5,6-二氯吡啶-3-醇 (500 mg, 3.05 mmol, 1 eq)、methyl (1R,3R)-3-乙磺酰氧基)环戊烷-1-甲酸甲酯 (792 mg, 3.35 mmol, 1.1 eq) 溶于 DMF (20 mL) 中，加入碳酸钾 (506 mg, 3.66 mmol, 1.2 eq)，90 °C 搅拌。TLC 检测反应结束后，加入水 (50 mL) 稀释，乙酸乙酯 (50 mL) 萃取三次，有机层浓缩，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析 (PE/EA = 20:1) 得到反式构型产物 325 mg。ESI MS m/z 290 $[M+H]^+$ 。

步骤二：将步骤一所得产物 (50 mg, 0.17 mmol, 1 eq) 溶于无水 DMF (10 mL) 中，分别加入氧化锌 (12 mg, 0.10 mmol, 0.6 eq) 及四三苯基磷钯 (20 mg, 0.02 mmol, 0.1 eq)，氮气条件下 120 °C 搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，加入水 (20 mL) 稀释，乙酸乙酯 (20 mL) 萃取三次，有机层浓缩，饱和食盐水洗，无水硫酸钠干燥，减压浓缩后柱层析 (PE/EA = 20:1) 得到产物 25 mg。ESI MS m/z 281 $[M+H]^+$ 。

步骤三：将步骤二所得产物 (25 mg, 0.086 mmol, 1 eq) 溶于甲醇 (5 mL) 中，滴入 10% NaOH 水溶液 (5 mL)，室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，加入水 (50 mL) 稀释，乙酸乙酯 (50 mL) 洗，水层用 1 M 盐酸调 pH 至 4，加入乙酸乙酯 (50 mL) 稀释，水 (50 mL) 洗，饱和食盐水 (50 mL) 洗，无水硫酸钠干燥后浓缩得产物 18 mg。ESI MS m/z 267 $[M+H]^+$ 。

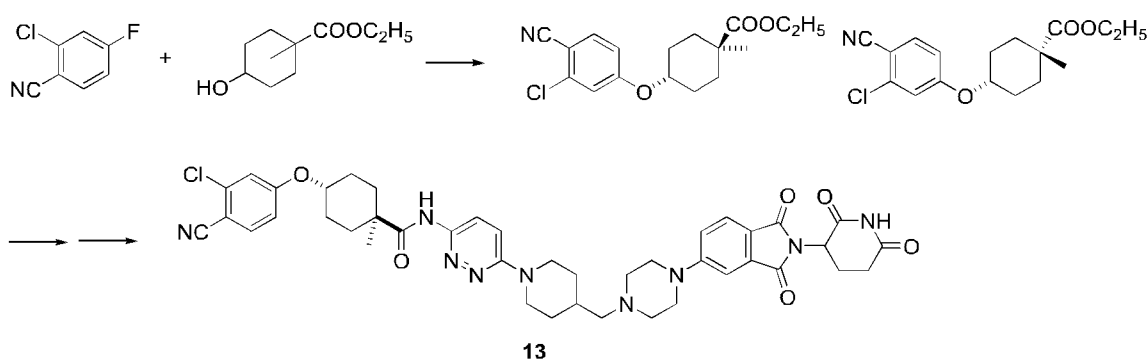
步骤四：将步骤三所得产物 (11 mg, 0.04 mmol, 1 eq)、1 (20 mg, 0.04 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中，分别加入 DIEA (18 mg, 0.12 mmol, 1 eq) 及 HATU (18 mg, 0.05 mmol, 1.2 eq)，室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC (DCM/MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 11 8 mg。ESI MS m/z 781 $[M+H]^+$ 。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.69 (dd, $J = 13.6, 2.4$ Hz, 4H), 3.55 – 3.50 (m, 2H), 3.37 – 3.31 (m, 2H), 3.28 – 3.22 (m, 2H), 2.88 – 2.83 (m, 2H), 2.74 (s, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.60 – 2.55 (m, 3H), 2.51 (s, 1H), 2.40 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.92 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 1.77 (s, 1H), 1.72 – 1.62 (m, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.44 – 1.39 (m, 2H)。

实施例 13



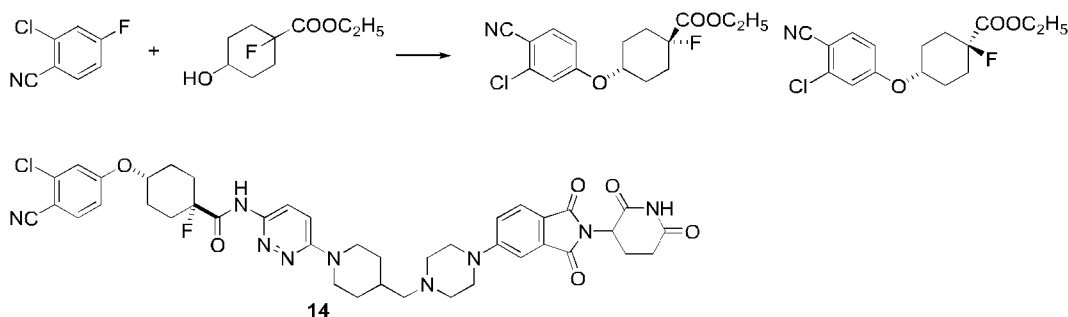
按照实施例 12 的操作得到黄色固体 **12** 12 mg, ESI MS m/z 795 $[M+H]^+$. 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.78 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.03 (d, $J = 16.8$ Hz, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.73 – 3.68 (m, 2H), 3.56 – 3.51 (m, 2H), 3.35 – 3.29 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 2.76 (t, $J = 0.9$ Hz, 3H), 2.71 – 2.54 (m, 6H), 2.54 – 2.46 (m, 2H), 2.34 – 2.22 (m, 2H), 2.22 – 2.11 (m, 2H), 2.02 – 1.95 (m, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 2H), 1.69 – 1.57 (m, 3H)。


实施例 14



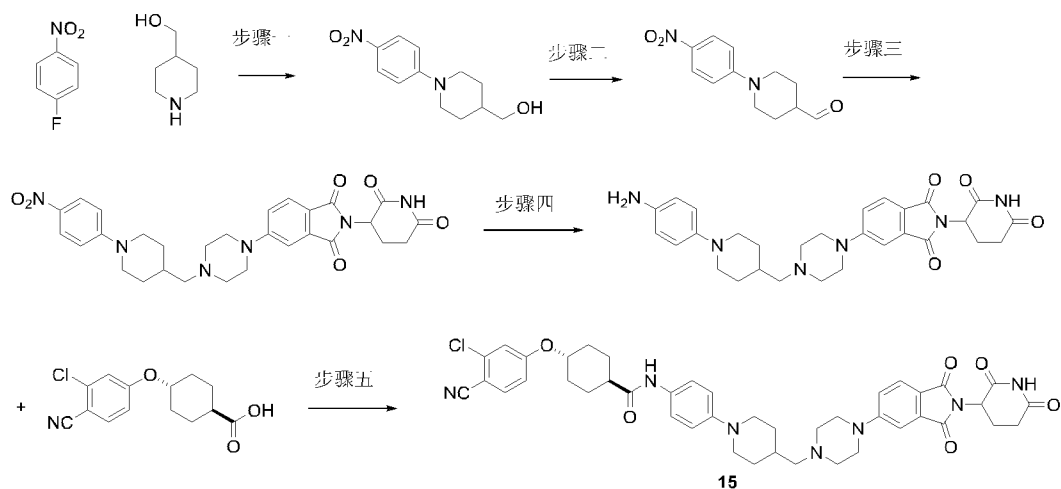
0 度下, 将 CCOC(=O)C1CCC(CC1)O (221mg, 1.30 mmol, 1 eq) 溶于无水 DMF (20 mL) 中, 加入 60% 的钠氢 (62 mg, 4.25 mmol, 1.2 eq) 后, 搅拌 30 min。分批加入 3-氯-4-氰基苯酚 (200 mg, 1.30 mmol, 1 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析分别得到反式 ESI MS m/z 308 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.54 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.82 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.27 (ddd, $J = 13.6, 9.8, 3.8$ Hz, 1H), 4.20 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.28 (s, 2H), 1.98-1.97 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 2H), 1.31 – 1.21 (m, 8H) 及顺式产物 ESI MS m/z 308 $[M+H]^+$, 1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 4.48 - 4.49 (m, 1H), 4.17 (q, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.99 - 1.96 (m, 2H), 1.85-1.84 (m, 2H), 1.76 – 1.65 (m, 2H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.29 – 1.22 (m, 6H)。以反式产物为原料, 按照实施例 1 的操作, 得到黄色固体 **13** 12 mg, ESI MS m/z 808 $[M+H]^+$ 。

实施例 15



0 度下, 将  (244 mg, 1.30 mmol, 1 eq) 溶于无水 DMF (20 mL) 中, 加入 60% 的钠氢 (62 mg, 4.25 mmol, 1.2 eq) 后, 搅拌 30 min。分批加入 3-氯-4-氰基苯酚 (200 mg, 1.30 mmol, 1 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得到 Rf 值大的反式中间体 52 mg 及 Rf 值小的顺式中间体 26 mg, 按照实施例 14 的操作, 得到终产物黄色固体 **14**, ESI MS m/z 812 $[M+H]^+$ 。

实施例 16



步骤一: 将 4-氟硝基苯 (500 mg, 3.54 mmol, 1 eq)、哌啶-4-甲醇 (490 mg, 4.25 mmol, 1.2 eq) 溶于二氧六环 (20 mL) 中, 加入 DIEA (696 μ L, 4.25 mmol, 1.2 eq) 后, 120°C 搅拌过夜。TLC 检测反应结束后, 加入水 (50 mL) 稀释, 乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 有机层用饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥, 浓缩后柱层析得产物 250 mg。ESI MS m/z 237 $[M+H]^+$ 。

步骤二: 将步骤一所得产物 (250 mg, 1.06 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (50 mL) 中, 加入 Dess-Martin (540 g, 14.6 mmol, 1.2 eq), 所得混合物室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去二氯甲烷, 加入乙酸乙酯 (200 mL) 稀释, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残余物柱层析 (PE/EA=3:1) 得产物 180 mg。ESI MS m/z 235 $[M+H]^+$ 。

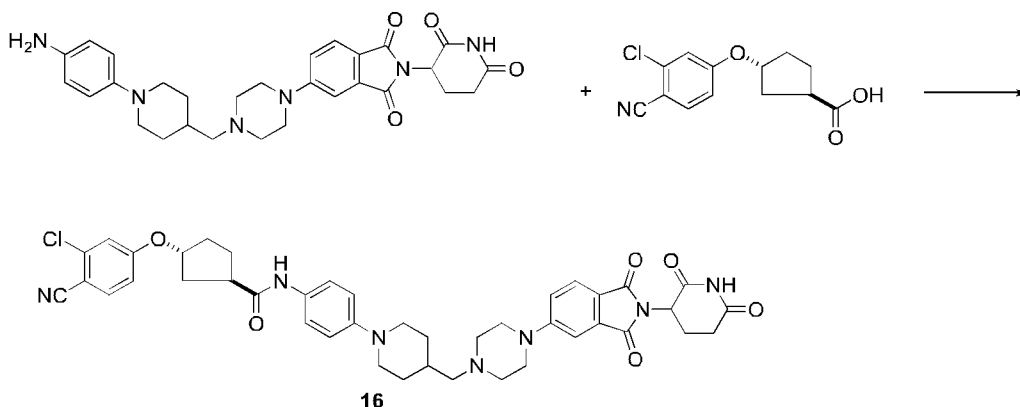
步骤三: 将步骤二所得产物 (180 mg, 0.77 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷 (20 mL) 中, 加入实施

例一中步骤二的产物 (237 mg, 0.77 mmol, 1 eq), 室温搅拌半小时后, 加入醋酸硼氢化钠 (328 mg, 1.55 mmol, 2 eq), 所得混合物室温搅拌 3.5 h。TLC 检测反应结束后, 滴入饱和氯化铵水溶液淬灭, 加入二氯甲烷 (50 mL) 稀释, 分别用饱和碳酸氢钠水溶液 (50 mL) 洗, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 残余物柱层析得产物 160 mg。ESI MS m/z 561 $[M+H]^+$ 。

步骤四: 将步骤三所得产物 (160 mg, 0.29 mmol, 1 eq) 溶于甲醇与饱和氯化铵溶液的混合溶剂中 (1:1, 20 mL) 中, 加入铁粉 (80 mg, 1.43 mmol, 1 eq), 80 度搅拌半小时后, 加入二氯甲烷 (50 mL) 萃取, 饱和食盐水 (200 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩, 得粗品 152 mg。ESI MS m/z 531 $[M+H]^+$ 。

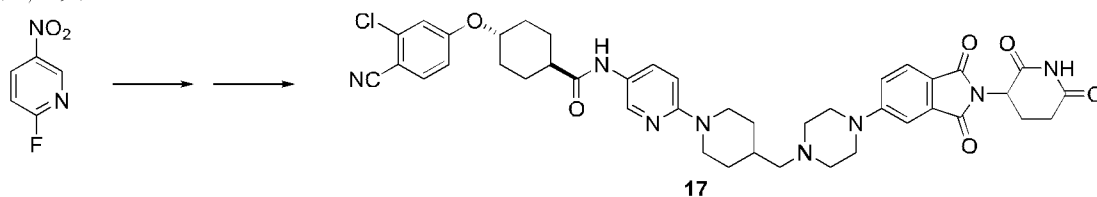
步骤五: 将(1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己烷-1-甲酸 (11 mg, 0.038 mmol, 1 eq)、步骤四所得产物 (20 mg, 0.038 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中, 分别加入 DIEA (6.8 mg, 0.046 mmol, 1.2 eq) 及 HATU (17 mg, 0.046 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去 DMF, pre-TLC (DCM / MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 15 13 mg。ESI MS m/z 792 $[M+H]^+$ 。

实施例 17



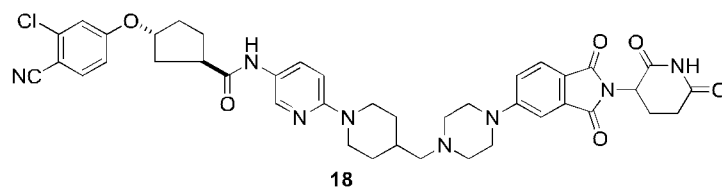
将(1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环戊烷-1-羧酸 (10 mg, 0.038 mmol, 1 eq)、实施例 16 步骤四所得产物 (20 mg, 0.038 mmol, 1 eq) 溶于 DMF (5 mL) 中, 分别加入 DIEA (6.8 mg, 0.046 mmol, 1.2 eq) 及 HATU (17 mg, 0.046 mmol, 1.2 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去 DMF, pre-TLC (DCM / MeOH = 15:1) 纯化得黄色固体产物 16 15 mg。ESI MS m/z 778 $[M+H]^+$ 。

实施例 18



以 2-氟-5-硝基吡啶为原料, 按照实施例 16 的操作, 得到黄色固体 17 10 mg, ESI MS m/z 793 $[M+H]^+$ 。

实施例 19

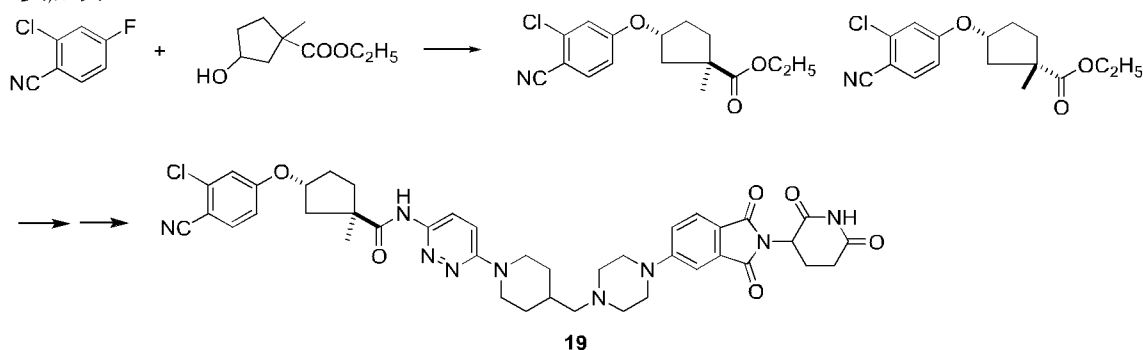


以实施例 18 制备得到的

为起始原料, 按照实

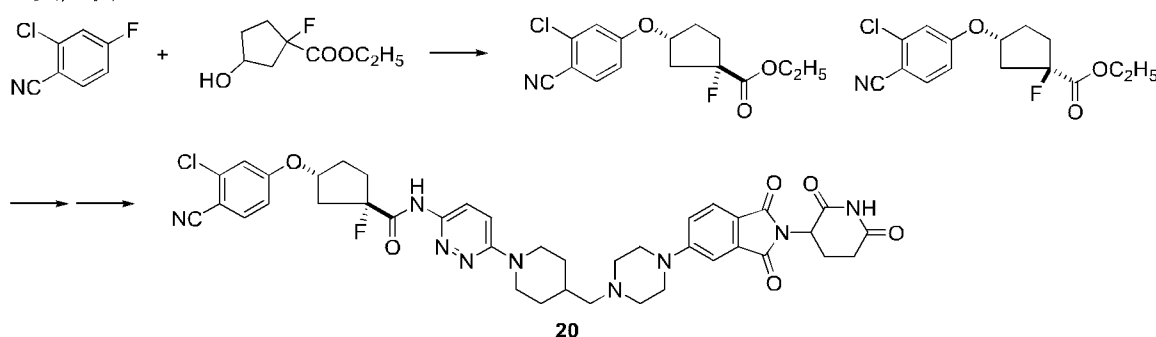
施例 17 的操作, 得到黄色固体 **18** 10 mg, ESI MS m/z 779 $[M+H]^+$ 。

实施例 20



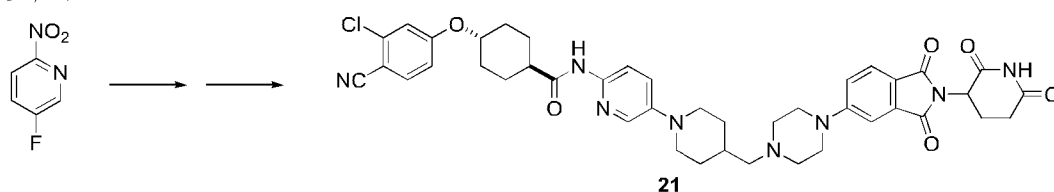
以 1-甲基-3-羟基环戊烷甲酸甲酯为原料, 按照实施例 14 的操作, 得到 Rf 值大的反式中间体及 Rf 值小的顺式中间体, 将反式中间体进行下一步, 最终得到反式产物 **19** 10 mg, ESI MS m/z 794 $[M+H]^+$ 。

实施例 21



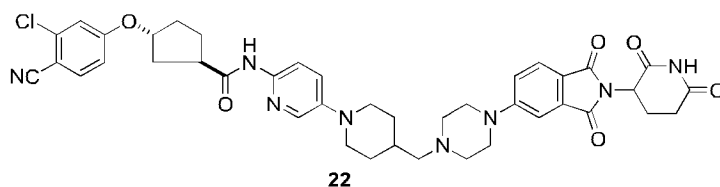
以 1-氟-3-羟基环戊烷甲酸甲酯为原料, 按照实施例 14 的操作, 得到 Rf 值大的反式中间体及 Rf 值小的顺式中间体, 将反式中间体进行下一步, 最终得到反式黄色固体 **20** 8 mg, ESI MS m/z 798 $[M+H]^+$ 。

实施例 22

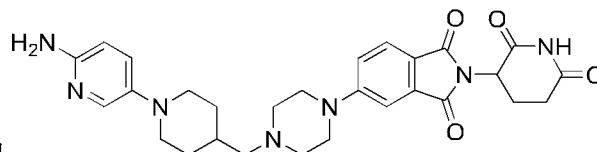


以 2-硝基-5-氟吡啶为原料, 按照实施例 16 的操作, 得到黄色固体 **21** 8 mg, ESI MS m/z 793 $[M+H]^+$ 。

实施例 23



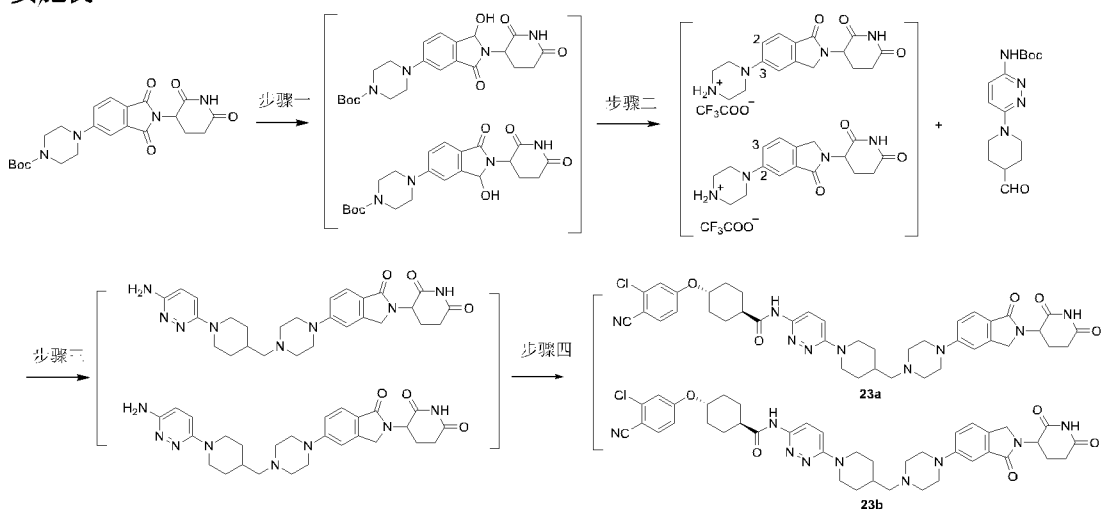
以实施例 22 合成的



为起始原料, 按照实施例

17 的操作, 得到黄色固体 22 10 mg, ESI MS m/z 779 $[M+H]^+$ 。

实施例 24



步骤一: 将 4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉酮-5-基)哌嗪-1-碳酸叔丁酯 (1 g, 2.26 mmol, 1 eq) 溶于乙酸中, 加入锌粉 (1.48 g, 22.6 mmol, 10 eq), 60°C 搅拌 1 h 后, 冷却, 抽滤, 滤液浓缩, 加入 20 mL 水稀释, 饱和碳酸氢钠调 pH 至中性后, 用乙酸乙酯 (50 mL) 萃取, 饱和食盐水 (50 mL) 洗, 无水硫酸钠干燥后浓缩得混合物 470 mg, ESI MS m/z 445 $[M+H]^+$ 。

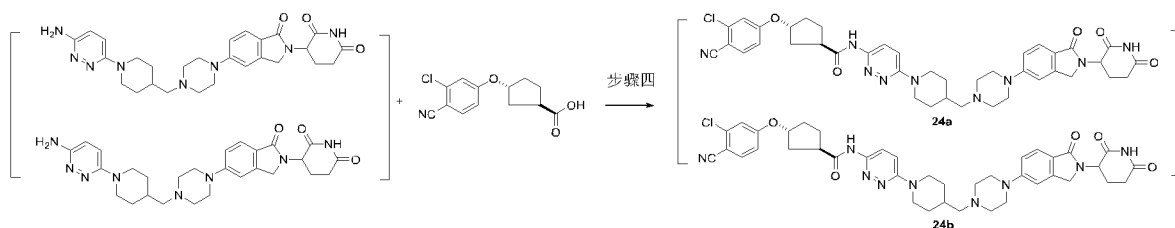
步骤二: 将步骤一所得产物 (470 mg, 1.06 mmol, 1 eq) 溶于二氯甲烷中, 分别滴入三氟乙酸 (923 mg, 9.52 mmol, 9 eq) 及三乙基硅烷 (737 mg, 22.6 mmol, 6 eq), 室温搅拌 2 h 后, 将反应液浓缩, 制备分离, 分别得到 210 mg 3 位取代产物 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 4H), 3.25 (s, 4H), 2.99 - 2.83 (m, 1H), 2.59 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.38 (ddd, J = 25.8, 13.1, 4.2 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H) 及 90 mg 2 位取代的中间体 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.70 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.47 - 3.38 (m, 4H), 3.26 (s, 4H), 3.00 - 2.81 (m, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 1H), 2.08 - 1.88 (m, 1H)。色谱柱: waters BEH C18 液相色谱柱 (250 \times 20 mm, 5 μ m), 流动相 A 为

水（千分之一三氟乙酸），B 为乙腈，15%-30% B 梯度洗脱，流速：1 mL/min，3 位取代产物保留时间为 16.3 min，2 位取代产物保留时间为 17.2 min。

步骤三：将以上产物分别（1 eq）溶于 THF 中，加入（6-(4-甲酰基哌啶-1-基)吡嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯（1 eq）室温搅拌 30 min 后，加入醋酸硼氢化钠（1.1 eq），室温搅拌过夜，TLC 检测反应结束后，滴入饱和氯化铵水溶液淬灭，加入二氯甲烷（50 mL）稀释，分别用饱和碳酸氢钠水溶液（50 mL）洗，饱和食盐水（200 mL）洗，无水硫酸钠干燥后浓缩，残余物柱层析（PE / EA = 1:1）分别得到 3 位取代产物及 2 位取代产物。将产物分别溶于二氧六环（10 mL）中，滴入 HCl 的二氧六环溶液（4 M, 10 mL），室温搅拌过夜。TLC 检测反应结束后，减压浓缩分别得 180 mg 3 位取代产物及 90 mg 2 位取代产物。

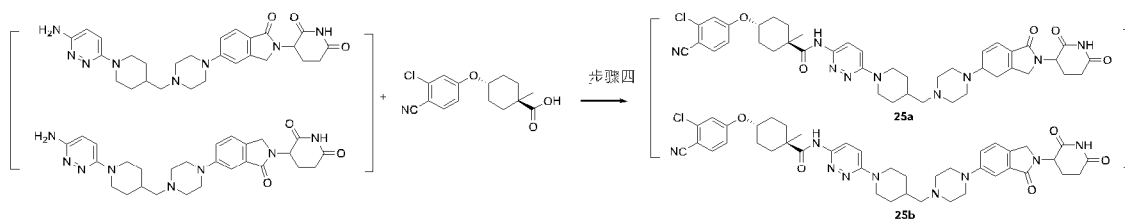
步骤四：将(1R,4R)-4-(3-氯-4-氰基苯氧基)环己烷-1-甲酸（30 mg，0.107 mmol，1 eq）、步骤三所得 3 位及 2 位取代产物（56 mg，0.107 mmol，1 eq）溶于 DMF（10 mL）中，分别加入 DIEA（20 mg，0.132 mmol，1.2 eq）及 HATU（51 mg，0.132 mmol，1.2 eq），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC（DCM / MeOH = 15:1）纯化分别得到 **23a**，ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 及 **23b**，ESI MS m/z 780 $[M+H]^+$ 。

实施例 25



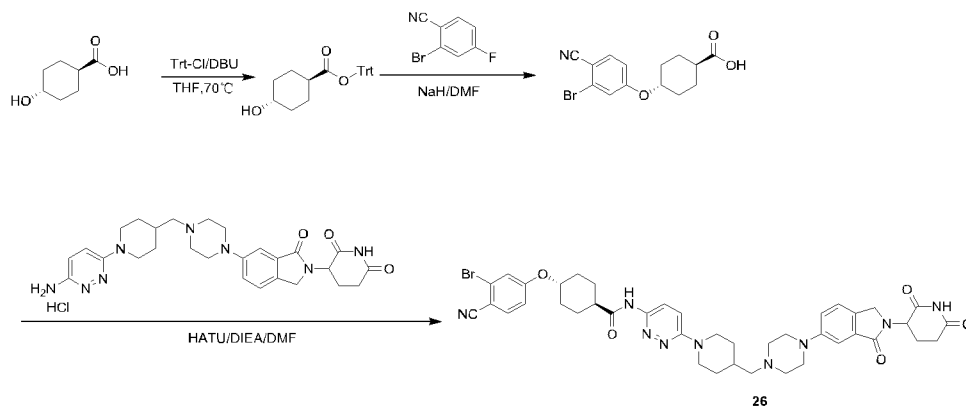
将(1R,3R)-3-(3-氯-4-氰基苯氧基)环戊烷-1-羧酸（15 mg，0.056 mmol，1 eq）、实施例 24 步骤三所得 3 位及 2 位取代产物（30 mg，0.056 mmol，1 eq）溶于 DMF（10 mL）中，分别加入 DIEA（10 mg，0.66 mmol，1.2 eq）及 HATU（26 mg，0.066 mmol，1.2 eq），室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后，减压除去 DMF，pre-TLC（DCM / MeOH = 15:1）纯化分别得到 **24a**，ESI MS m/z 766 $[M+H]^+$ 及 **24b**，ESI MS m/z 766 $[M+H]^+$ 。

实施例 26



以  为原料，按照实施例 25 的操作，得到 **25a** 和 **25b**，ESI MS m/z 794 $[M+H]^+$ 。

实施例 27



步骤一:

将反式-4-羟基环己烷羧酸 (300 mg, 2.081 mmol, 1 eq)、三苯基氯甲烷 (637 mg, 2.289 mmol, 1.1 eq) 溶于 THF (3 mL) 中, 加入 DBU (380 mg, 2.497 mmol, 1.2 eq), N₂ 置换空气三次, 回流搅拌 6 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去 THF, 硅胶柱层析纯化得到产物 402 mg, ESI MS m/z 387 [M+H]⁺。

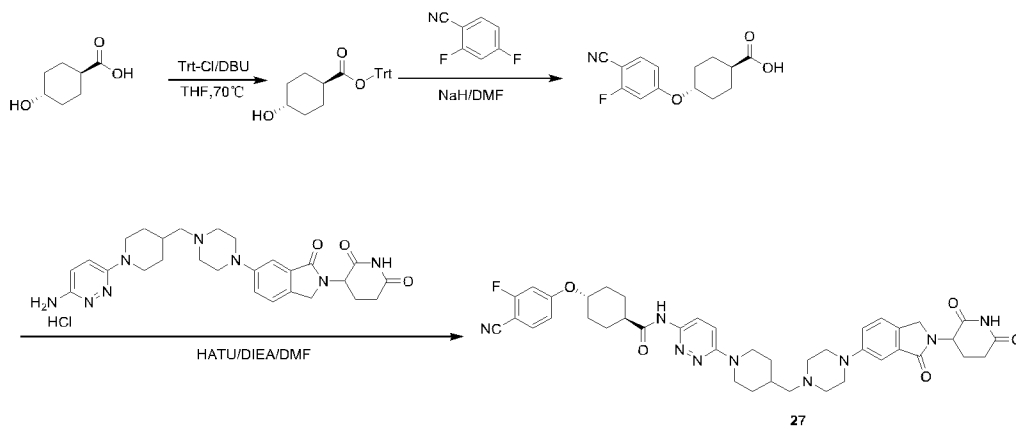
步骤二:

在 0 °C 下, 将步骤一产物 (200 mg, 0.517 mmol, 1 eq) 的 DMF (1 mL) 溶液滴加入 NaH (22.8 mg, 0.569 mmol, 1.1 eq) 的 DMF (1 mL) 悬浮液中, 搅拌反应 30 min, 随即, 滴加 2-溴-4-二氟苯腈 (103 mg, 0.517 mmol, 1 eq) 的 DMF (1 mL) 溶液, 室温搅拌反应 2 h。反应结束后, 使用饱和氯化铵水溶液淬灭反应, EA 萃取, 合并有机相, 无水硫酸钠除水, 减压除去溶剂, 得到产物 100 mg, ESI MS m/z 324 [M+H]⁺。

步骤三:

将步骤二所得产物 (6.59 mg, 0.020 mmol, 1 eq)、实施例 24 步骤三所得 3 位及 2 位取代产物 (16.9 mg, 0.024 mmol, 1.2 eq) 溶于 DMF (1 mL) 中, 分别加入 DIEA (13 mg, 0.101 mmol, 5 eq) 及 HATU (8 mg, 0.020 mmol, 1 eq), 室温搅拌 2 h。TLC 检测反应结束后, 减压除去 DMF, pre-TLC (DCM / MeOH = 12:1) 纯化分别得到 **26** (15.1 mg), ESI MS m/z 824 [M+H]⁺。

实施例 28



以 2,4-二氟苯腈为原料, 按照实施例 27 的方法得到产物 27 (16.7 mg), ESI MS m/z 764 [M+H]⁺

效果实施例 1

实验方法

PC-3 细胞: procell, 货号 CL-0185。LNCaP 细胞: 武汉普诺赛生命科技。

1. PC-3 细胞抗增殖活性

将 PC-3 细胞消化、计数、制成浓度为 2.2×10^4 个/ml 的细胞悬液, 96 孔板中每孔加入 160 μ L 细胞悬液 (每孔 3500 个细胞); 96 孔板置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养 24 小时; 用完全培养基稀释药物至所需浓度, 每孔加入 40 μ L 相应的含药培养基; 96 孔板置于 37 °C, 5% CO₂ 培养箱中培养 4 d; 最后用 CCK-8 法检测细胞活性, 根据公式细胞活力= $(\text{NC-空白组}) - (\text{化合物组-空白组}) / (\text{NC-空白组}) - (\text{PC-空白组}) \times 100\%$ 计算细胞抗增殖活性。NC (negative control) 为 DMSO 组和 PC (positive control) 为 100% 致死率的药物。

2. LNCap 细胞抗增殖活性

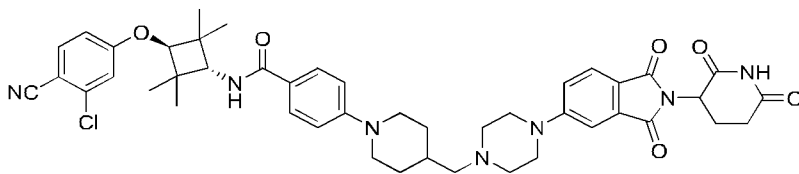
将 LNCap 细胞消化、计数, 制成浓度为 3.13×10^4 个/ml 的细胞悬液, 取足量体积细胞悬液, 加 DCC 培养基稀释细胞密度至 5000 细胞/160 uL, 混匀。取 160 uL 细胞悬液于 96 孔板中, 加入 PC 组, 然后加入适量的 R1881, 每孔加入 160ul 细胞悬液, 37°C 培养箱培养 2 d。用完全培养基稀释药物至所需浓度, 每孔加入 40 μ L 相应的含药培养基; 96 孔板置于 37°C, 5% CO₂ 培养箱中培养 4 d; 最后用 CCK-8 法检测细胞活性, 根据公式细胞活力= $(\text{NC-空白组}) - (\text{化合物组-空白组}) / (\text{NC-空白组}) - (\text{PC-空白组}) \times 100\%$, 计算细胞抗增殖活性。NC (negative control) 为未加 R1881(美曲勃龙)的对照组和 PC (positive control) 为 R1881 的对照组。

表 1. 本发明化合物对 LNCap 细胞及 PC-3 细胞的抑制活性

| 化合物 | LNCap (IC50, μ M) | PC-3 (IC50, μ M) |
|-----------|-----------------------|----------------------|
| 2a | 0.052 | > 10 |
| 2b | 1.12 | > 10 |
| 3a | 0.052 | > 10 |
| 3b | 1.20 | > 10 |
| 4 | 0.525 | > 10 |
| 7 | 0.980 | > 10 |
| 9 | 1.12 | > 10 |
| 10 | 2.54 | > 10 |
| 11 | 0.352 | > 10 |
| 12 | 0.588 | > 10 |
| 13 | 0.120 | > 10 |

| | | |
|-----|-------|------|
| 14 | 0.098 | > 10 |
| 15 | 0.251 | > 10 |
| 16 | 0.363 | > 10 |
| 17 | 0.174 | > 10 |
| 18 | 0.525 | > 10 |
| 19 | 0.088 | > 10 |
| 20 | 0.078 | > 10 |
| 21 | 0.251 | > 10 |
| 22 | 0.173 | > 10 |
| 23a | 0.006 | > 10 |
| 23b | 0.030 | > 10 |
| 24a | 0.009 | > 10 |
| 24b | 0.045 | > 10 |
| 26 | 79.4 | > 10 |
| 27 | 612.4 | > 10 |
| 158 | 0.065 | > 10 |

158 为 US 2018/0099940 A1 中化合物编号为 158 的分子，结构如下所示，



本发明大部分化合物在 LNCap 细胞上显示了纳摩尔级别的活性，且对 PC-3 细胞增殖影响较小。

效果实施例 2

1. 药代动力学实验方法

色谱条件：色谱柱：Waters XBridge C18 液相色谱柱（50 × 2.1 mm, 5 μm），柱温：40℃；流动相 A 为水（0.1%甲酸），流动相 B 为乙腈（0.1%甲酸），洗脱剂：90%B。流速为 1 mL/min。

质谱条件：用 LC-MS/MS 进行测定，离子源为 APIC 源，使用正离子化方式检测，扫描方式为选择性反应监测（MRM）。

标准曲线的建立：精密称取待测样品 1 mg，加入 1 mL DMSO 配制成 1 mg/mL 的标准溶液，以甲醇为稀释剂，逐级稀释至不同浓度（2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000, 2000, 5000 ng/mL），取上清液 1 μL 进行 LC-MS/MS 测定，建立标准曲线。

选取小鼠 9 只，雄性，体重 180-220 g，禁食 12 h，按 5 mg/kg 剂量[溶媒为 PEG300: Solutol HS 15:pH 4.65 acetate buffer(10:10:80)]口服给药给予样品溶液，给药前取空白血，分别于给药后不同时间点取静脉血约 100 μ L，置加有肝素的试管中，离心，取血浆约 50 μ L，-20°C 保存供测试。采血时间点为：18 min、30 min、60 min、120 min、240 min、360 min、480 min、1440 min。取大鼠血浆样品 50 μ L，5500 rpm 离心 18 分钟，取 10 μ L 进行 LC-MS/MS 测定。通过建立的标准曲线计算血药浓度。

2. 药代动力学实验结果

表2. 本发明化合物**2a**与阳性药**158**口服给药（5 mg/kg）的药代动力学参数

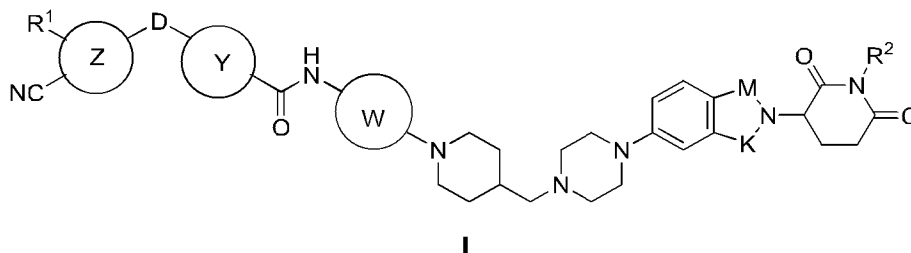
| PK 参数 | 2a | 158 |
|----------------------|----------------|----------------|
| PO AUC (0-t) (nM.h) | 2075 \pm 582 | 6782 \pm 735 |
| Cmax (nM) | 250 \pm 85 | 453 \pm 43 |
| Tmax (h) | 2.0 \pm 0.0 | 4.0 \pm 0.0 |
| T _{1/2} (h) | 5.2 \pm 1.0 | 17.9 \pm 6.5 |

结论：**158**的半衰期为 17.9 h，存在蓄积的现象。本发明化合物 **2a** 具有更为合理的药代动力学性质，相比于 **158**，半衰期更短，药物蓄积可能性低。

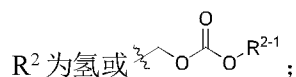
虽然以上描述了本发明的具体实施方式，但是本领域的技术人员应当理解，这些仅是举例说明，在不背离本发明的原理和实质的前提下，可以对这些实施方式做出多种变更或修改。因此，本发明的保护范围由所附权利要求书限定。

权利要求

1. 一种如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，



其中， R^1 为氢、卤素、羟基、 C_1 - C_4 烷基、一个或多个卤素取代的 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、一个或多个卤素取代的 C_1 - C_4 烷氧基、 C_1 - C_4 烷基- $C(=O)$ -、 C_1 - C_4 烷基-S-或- $NR^{1-1}R^{1-2}$ ；



D 为 O、 NR^{6-1} 或 $CR^{6-2}R^{6-3}$ ；

K 为- $C(=O)$ -或 $CR^{7-1}R^{7-2}$ ；

M 为- $C(=O)$ -或 $CR^{11-1}R^{11-2}$ ；

环 W 为 C_6 - C_{10} 芳环、一个或多个 R^{8-1} 取代的 C_6 - C_{10} 芳环、5-10 元杂芳环、或一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；所述的一个或多个 R^{8-2} 取代的 5-10 元杂芳环中所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

环 Z 为 C_6 - C_{10} 芳环或 5-10 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

环 Y 为 C_3 - C_{10} 脂环、一个或多个 R^{9-1} 取代的 C_3 - C_{10} 脂环、3-10 元杂脂环、或一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环；所述的 3-10 元杂脂环中的杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3；所述的一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环中的 3-10 元杂脂环中的杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2 或 3；

R^{1-1} 和 R^{1-2} 独立地为氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^{2-1} 为 C_1 - C_4 烷基；

R^{6-1} 为氢或 C_1 - C_4 烷基；

R^{6-2} 、 R^{6-3} 、 R^{7-1} 、 R^{7-2} 、 R^{11-1} 和 R^{11-2} 独立地为氢、卤素或 C_1 - C_4 烷基；

R^{8-1} 和 R^{8-2} 独立地为卤素或 C_1 - C_4 烷基；

R^{9-1} 和 R^{9-2} 独立地为卤素、羟基或 C_1 - C_4 烷基。

2. 如权利要求 1 所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，

所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘，例如氟、氯或溴；

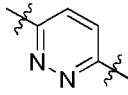
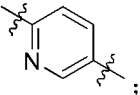
和/或, 所述的 C₁-C₄ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基, 例甲基;

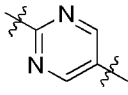
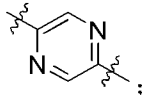
和/或, 所述的 C₁-C₄ 烷氧基独立地为甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、仲丁氧基或叔丁氧基;

和/或, 当环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环时, 所述的 C₆-C₁₀ 芳基为苯环或萘环, 优选为苯环;

和/或, 当环 W 为一个或多个 R⁸⁻¹ 取代的 C₆-C₁₀ 芳环时, 所述的 C₆-C₁₀ 芳基为苯环或萘环, 例如苯环;

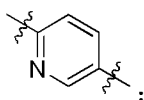
和/或, 当环 W 为 5-10 元杂芳环时, 所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环和所述的 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N, 杂原子个数优选为 1 或 2; 所述的 5-6 元杂芳环优选

为咪唑环、吡啶环、嘧啶环或吡嗪环; 所述的咪唑环优选为 ; 所述的吡啶环优选为 ;

所述的嘧啶环优选为 ; 所述的吡嗪环优选为 ;

和/或, 当环 W 为一个或多个 R⁸⁻² 取代的 5-10 元杂芳环时, 所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环和所述的 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N, 杂原子个数优选为 1 或 2; 所

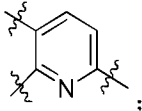
述的 5-6 元杂芳环优选为咪唑环或吡啶环; 所述的咪唑环优选为 ; 所述的吡啶环优选为



和/或, 所述的 R⁸⁻² 的个数为 1 个;

和/或, 当环 Z 为 C₆-C₁₀ 芳环时, 所述的 C₆-C₁₀ 芳环为苯环或萘环, 例如苯环;

和/或, 当环 Z 为 5-10 元杂芳环时, 所述的 5-10 元杂芳环为 5-6 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环和 5-6 元杂芳环中的杂原子优选为 N, 杂原子个数优选为 1; 所述的 5-10 元杂芳环优选为吡啶环,

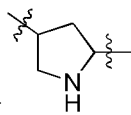
进一步优选为 ;

和/或, 当环 Y 为 C₃-C₁₀ 脂环时, 所述的 C₃-C₁₀ 脂环为 C₄-C₇ 脂环, 优选为丁环、戊环、己环、庚环或螺[3,3]庚环; 所述的 C₃-C₁₀ 脂环可为单环或螺环, 例如单环;

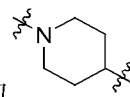
和/或, 当环 Y 为一个或多个 R⁹⁻¹ 取代的 C₃-C₁₀ 脂环时, 所述的 C₄-C₁₀ 脂环为 C₄-C₆ 脂环, 优选为丁环、戊环或己环; 所述的一个或多个 R⁹⁻¹ 取代的 C₃-C₁₀ 脂环中的 C₃-C₁₀ 脂环可为单环或螺环, 例如单环;

和/或, 所述的 R^{9-1} 的个数为 1、2 或 4 个;

和/或, 当环 Y 为 3-10 元杂脂环时, 所述的 3-10 元杂脂环为 5-6 元杂脂环; 所述的 3-10 元杂脂环和 5-6 元杂脂环中的杂原子优选为 N, 杂原子个数优选为 1; 所述的 3-10 元杂脂环优选为四氢吡咯环或哌啶环; 所述的四氢吡咯环优选为



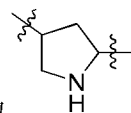
; 所述的哌啶环优选为



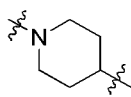
杂脂环可为单环或螺环;

和/或, 当环 Y 为一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环时, 所述的 3-10 元杂脂环为 5-6 元杂脂环; 所述的 3-10 元杂脂环和 5-6 元杂脂环中的杂原子优选为 N, 杂原子个数优选为 1; 所述的 3-10 元

杂脂环优选为四氢吡咯环或哌啶环; 所述的四氢吡咯环优选为



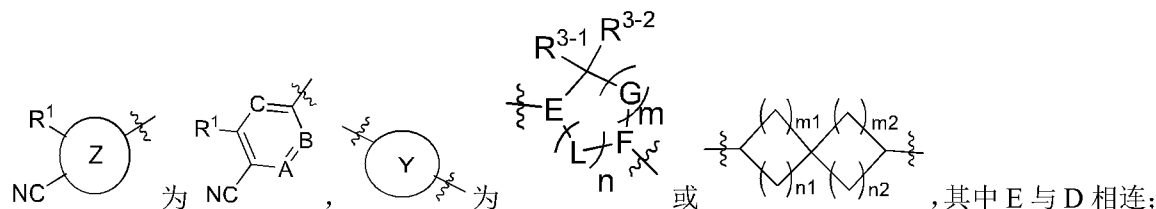
; 所述的哌啶环优选为



; 所述的一个或多个 R^{9-2} 取代的 3-10 元杂脂环中的 3-10 元杂脂环可为单环或螺环;

和/或, 所述的 R^{9-2} 的个数为 1 个。

3. 如权利要求 1 或 2 所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药, 其特征在于,



R^{3-1} 和 R^{3-2} 独立地为氢、卤素、羟基或 C_{1-4} 烷基;

A 为 N 或 CR^{4-1} ;

B 为 N 或 CR^{4-2} ;

C 为 N 或 CR^{4-3} ;

E 为 N 或 CR^{4-4} ;

F 为 N 或 CR^{4-5} ;

G 独立地为 NR^{5-1} 或 $CR^{5-2}R^{5-3}$;

L 独立地为 NR^{10-1} 或 $CR^{10-2}R^{10-3}$;

R^{4-1} 、 R^{4-2} 、 R^{4-3} 、 R^{4-4} 、 R^{4-5} 、 R^{5-2} 、 R^{5-3} 、 R^{10-2} 、 R^{10-3} 独立地为氢、卤素或 C_{1-4} 烷基;

R^{5-1} 和 R^{10-1} 独立地为氢或 C_{1-4} 烷基;

m 和 n 独立地为 0、1、2 或 3;

m_1 、 m_2 、 n_1 和 n_2 独立地为 0、1、2 或 3, 且 m_1 和 n_1 不同时为 0, m_2 和 n_2 不同时为 0。

4. 如权利要求 3 所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，

所述的卤素独立地为氟、氯、溴或碘；

和/或，所述的 C₁-C₄ 烷基独立地为甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基或叔丁基。

5. 如权利要求 3 或 4 所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，

R¹ 为卤素或一个或多个卤素取代的 C₁-C₄ 烷基，例如卤素；

和/或，R² 为氢；

和/或，R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢、羟基或 C₁₋₄ 烷基；

和/或，B 为 CR⁴⁺²；

和/或，C 为 CR⁴⁺³；

和/或，K 为 -C(=O)- 和 M 为 -C(=O)-；或，K 为 CR⁷⁻¹R⁷⁻² 和 M 为 -C(=O)-；或，K 为 -C(=O)- 和 M 为 CR¹¹⁻¹R¹¹⁻²；

和/或，环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环、5-10 元杂芳环或一个或多个 R⁸⁻² 取代的 5-10 元杂芳环，例如 C₆-C₁₀ 芳环；

和/或，R⁴⁺¹ 为氢；

和/或，R⁴⁺² 为氢；

和/或，R⁴⁺³ 为氢；

和/或，R⁴⁺⁴ 为氢；

和/或，R⁵⁻² 和 R⁵⁻³ 为氢；

和/或，R⁶⁻¹ 为氢；

和/或，R⁶⁻² 和 R⁶⁻³ 为氢；

和/或，R⁷⁻¹ 和 R⁷⁻² 为氢；

和/或，R⁸⁻² 独立地为卤素；

和/或，R⁹⁻² 独立地为 C₁-C₄ 烷基；

和/或，R¹⁰⁻² 和 R¹⁰⁻³ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基；

和/或，R¹¹⁻¹ 和 R¹¹⁻² 为氢；

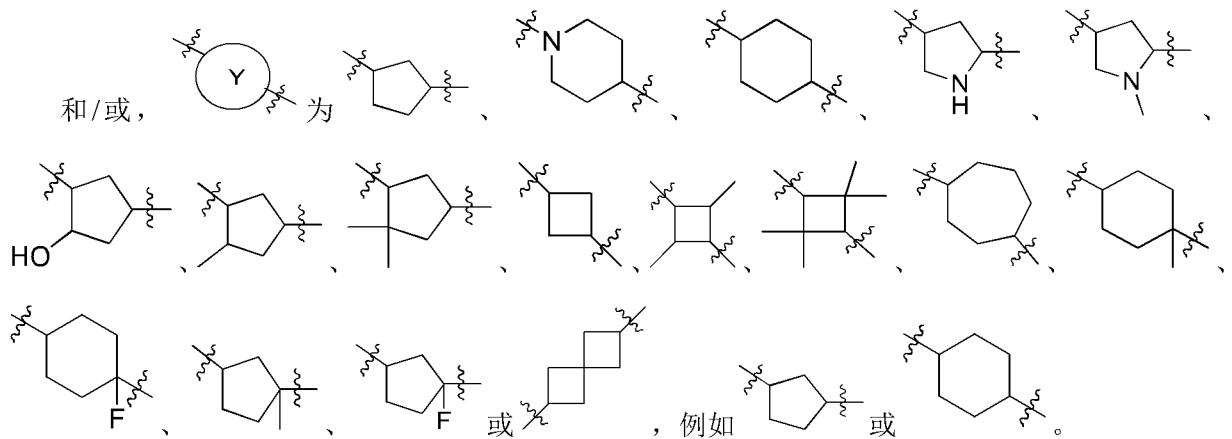
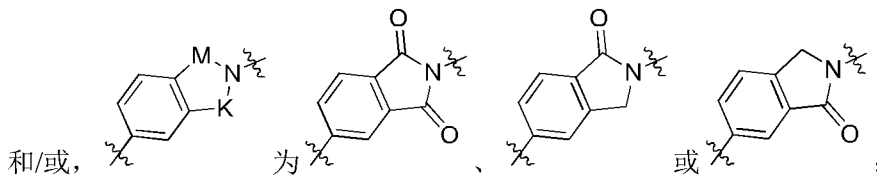
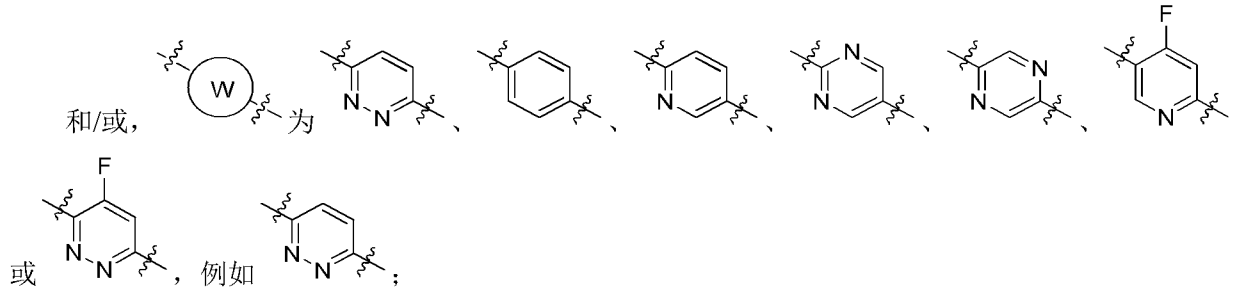
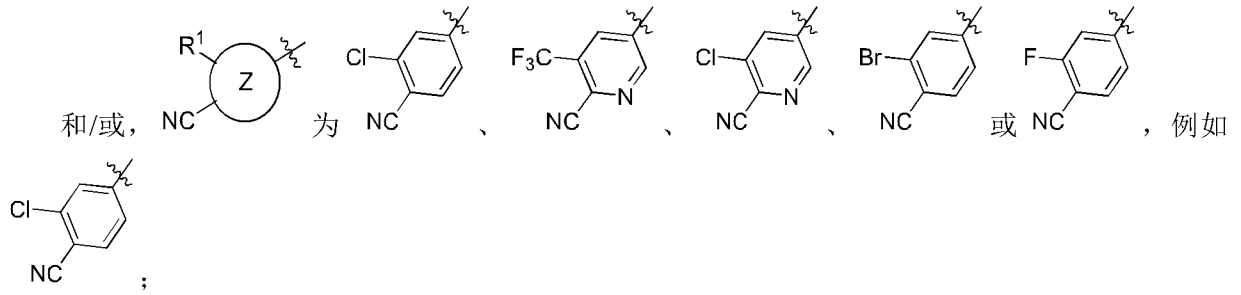
和/或，m 为 0、1 或 2；

和/或，n 为 0、1 或 2。

6. 如权利要求 1-5 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，

D 为 O 或 NH，例如 O；

和/或，R² 为氢；



7. 如权利要求 3-6 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，所述的化合物为如下任一方案：

方案一：

R¹ 为卤素或一个或多个卤素取代的 C₁-C₄ 烷基；

R² 为氢；

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢、羟基或 C₁₋₄ 烷基；

A 为 N 或 CH；

B 为 CH；

C 为 CH；

D 为 O、NH 或 CH₂；

E 为 N 或 CH；

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵;

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CH₂;

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CR¹⁰⁻²R¹⁰⁻³;

K 为 -C(=O)- 或 CH₂;

M 为 -C(=O)-;

环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环、5-10 元杂芳环、或一个或多个 R⁸⁻² 取代的 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4; 所述的一个或多个 R⁸⁻² 取代的 5-10 元杂芳环中所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R⁸⁻² 独立地为卤素;

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

R¹⁰⁻²、R¹⁰⁻³ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

m 和 n 独立地为 0、1、2 或 3; 和

m₁、m₂、n₁ 和 n₂ 独立地为 0、1、2 或 3, 且 m₁ 和 n₁ 不同时为 0, m₂ 和 n₂ 不同时为 0;

方案二:

R¹ 为卤素;

R² 为氢;

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢;

A 为 N 或 CH;

B 为 CH;

C 为 CH;

D 为 O、NH 或 CH₂;

E 为 N 或 CH;

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵;

K 为 -C(=O)- 或 CH₂;

M 为 -C(=O)-;

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CH₂;

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CH₂;

环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为氢或 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0 或 1; 和

n 为 1 或 2;

方案三:

R¹ 为卤素;

R² 为氢;

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢;

A 为 N 或 CH;

B 为 CH;

C 为 CH;

D 为 O、NH 或 CH₂;

E 为 CH;

F 为 N 或 CR⁴⁻⁵;

G 独立地为 NR⁵⁻¹ 或 CH₂;

L 独立地为 NR¹⁰⁻¹ 或 CH₂;

K 为 -C(=O)- 或 CH₂;

M 为 -C(=O)-;

环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环; 所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种, 杂原子的个数为 1、2、3 或 4;

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基;

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为 C₁-C₄ 烷基;

m 为 0 或 1; 和

n 为 1 或 2;

方案四:

R¹ 为氯;

R² 为氢;

R³⁻¹ 和 R³⁻² 独立地为氢;

A 为 CH;

B 为 CH;

C 为 CH;

D 为 O;

E 为 CH;

F 为 CH;

G 独立地为 CH₂;

L 独立地为 CH₂;

K 为 -C(=O)- 和 M 为 CH₂; 或 K 为 CH₂ 和 M 为 -C(=O)-;

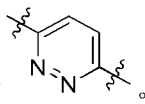
环 W 为 C₆-C₁₀ 芳环或 5-10 元杂芳环；所述的 5-10 元杂芳环中杂原子选自氮、氧和硫中的一种或多种，杂原子的个数为 1、2、3 或 4；

R⁴⁻⁵ 为氢、卤素或 C₁-C₄ 烷基；

R⁵⁻¹ 和 R¹⁰⁻¹ 独立地为 C₁-C₄ 烷基；

m 为 0 或 1；

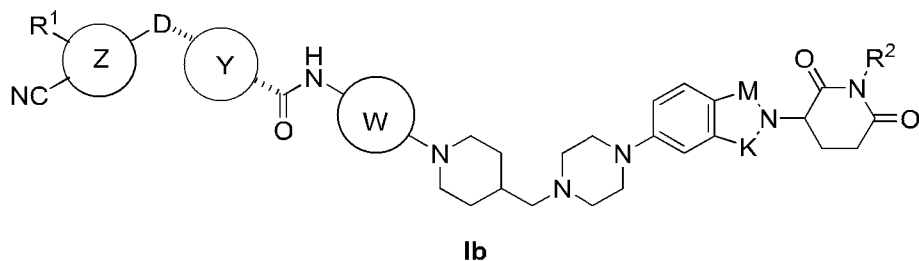
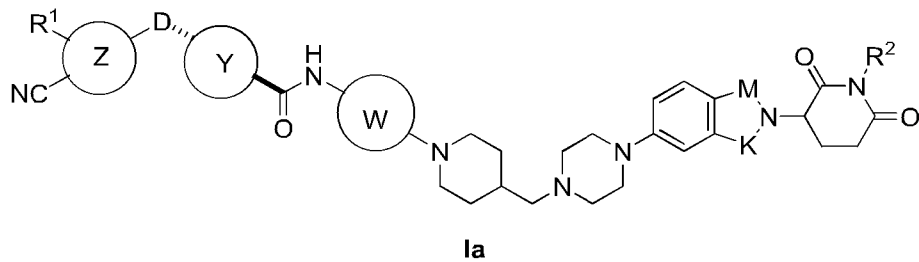
n 为 2；

且当 m 为 0 时，环 W 为 。

8. 如权利要求 1-7 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，所述的化合物为如下任一方案：

方案 a：

所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ia 或 Ib 所示的化合物：

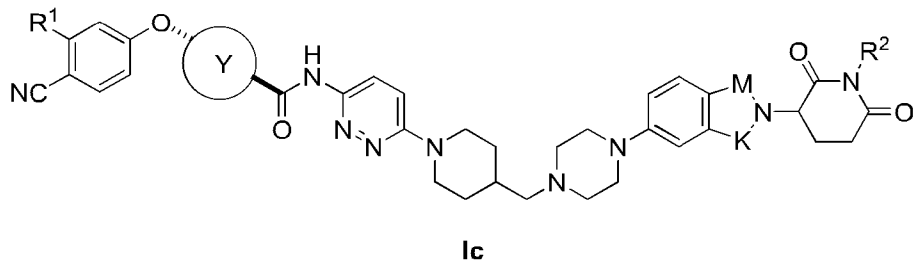


其中，D 为 O 或 NH；

环 Z、环 Y、环 W、K、M、N、R¹ 和 R² 的定义如权利要求 1 所述；

方案 b：

所述的如式 I 所示的化合物为如式 Ic 所示的化合物：

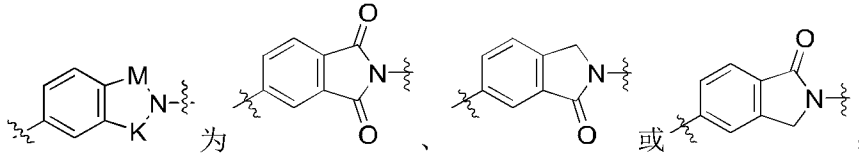


其中，环 Y 为戊环或己环；环 Z、K、M、R¹ 和 R² 的定义如权利要求 1 所述；

优选，所述的如式 Ic 所示的化合物中：

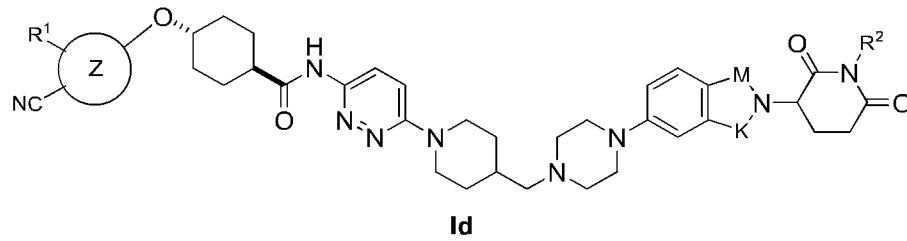
R¹ 为卤素；

R² 为 H；



方案 c：

所述的如式 I 所示的化合物为如式 Id 所示的化合物：



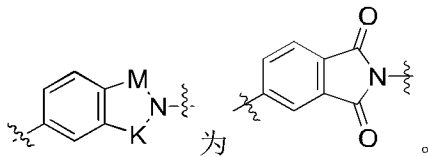
其中，环 Z、K、M、R¹ 和 R² 的定义如权利要求 1 所述；

优选，所述的如式 Id 所示的化合物中，

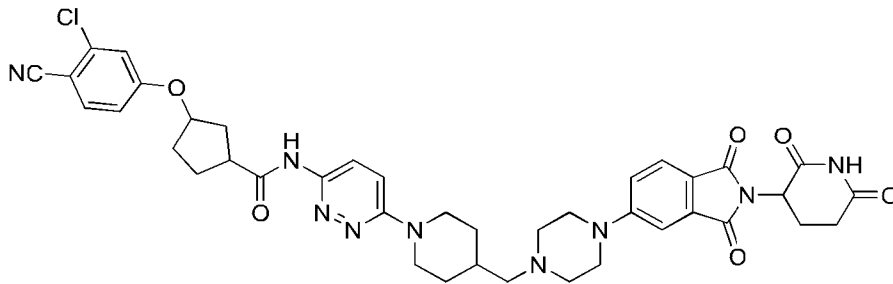
R¹ 为卤素；

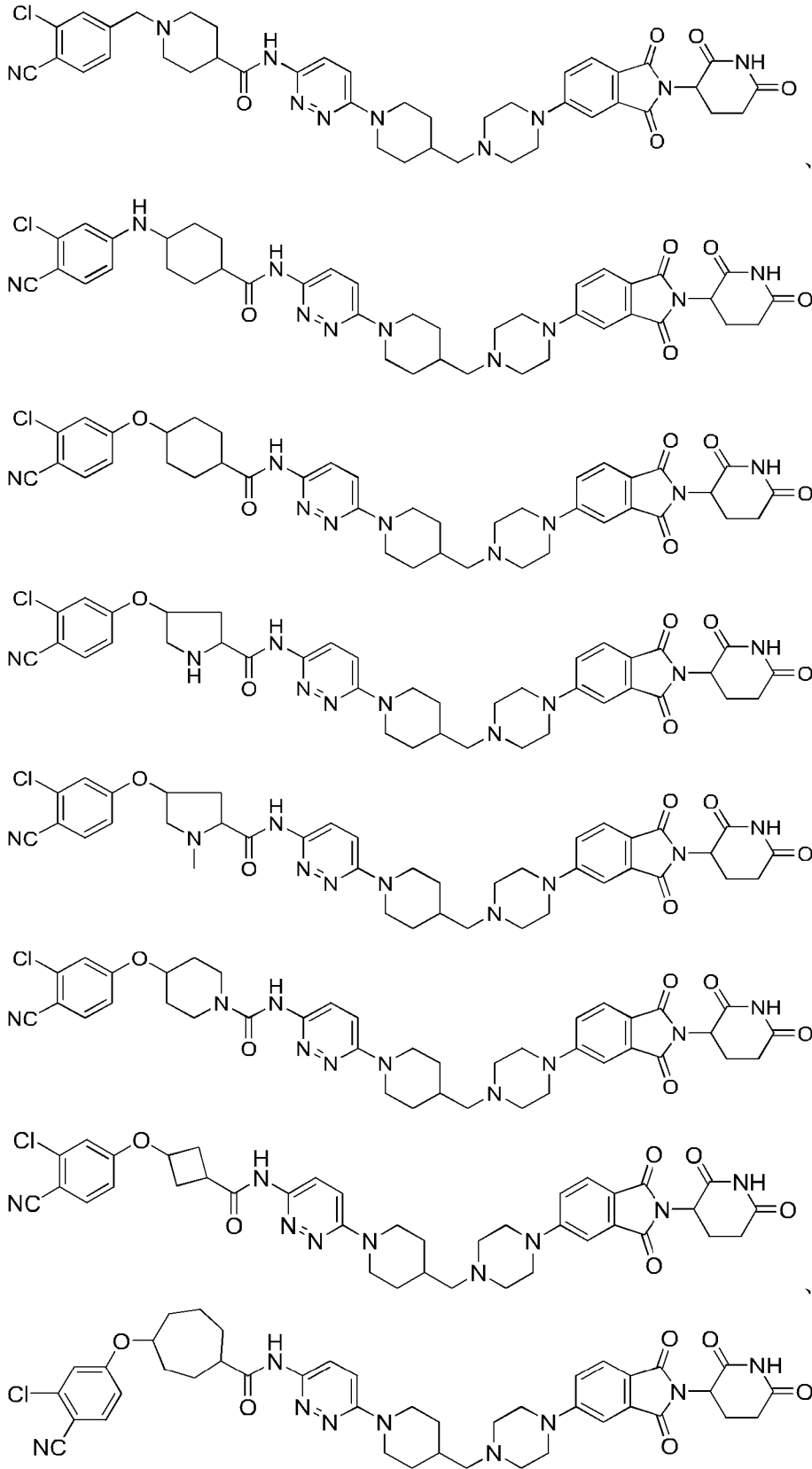
R² 为 H；

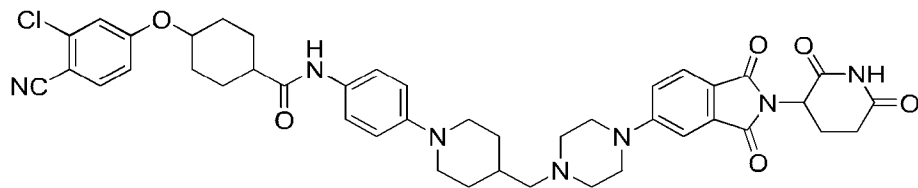
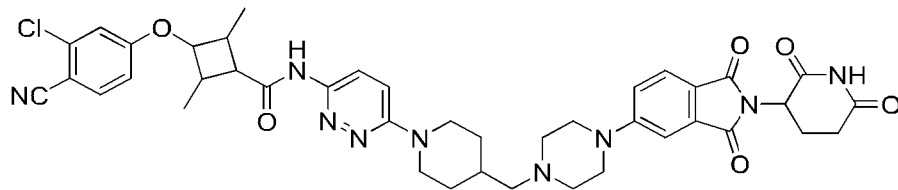
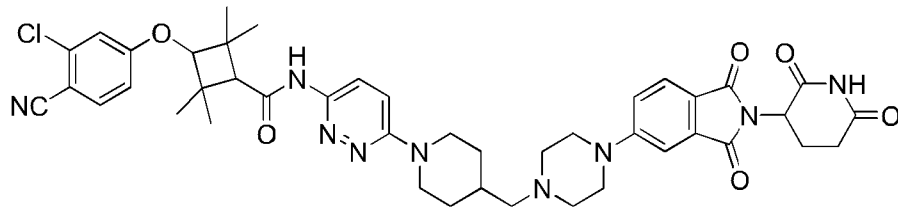
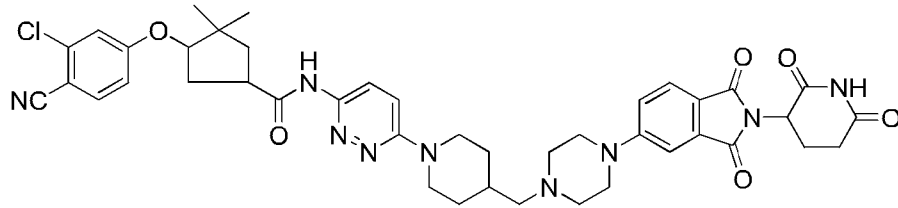
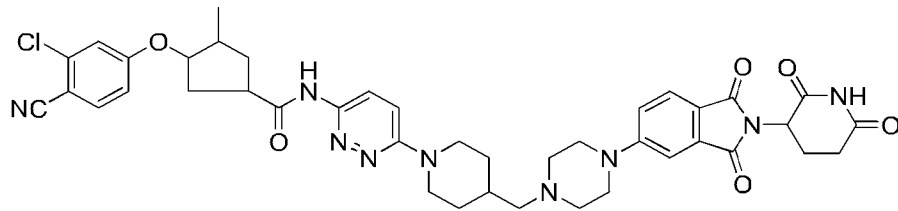
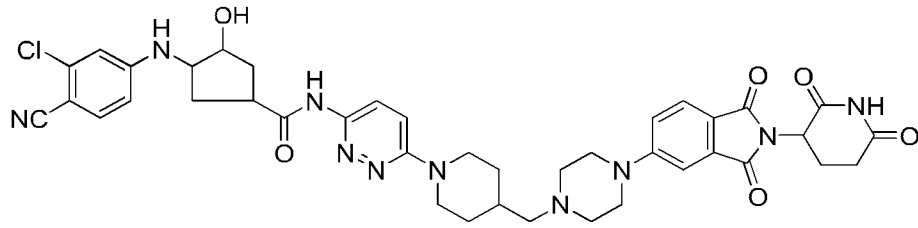
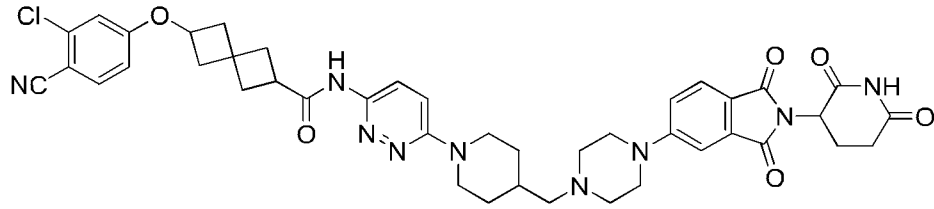
环 Z 为 C₆-C₁₀ 芳环；

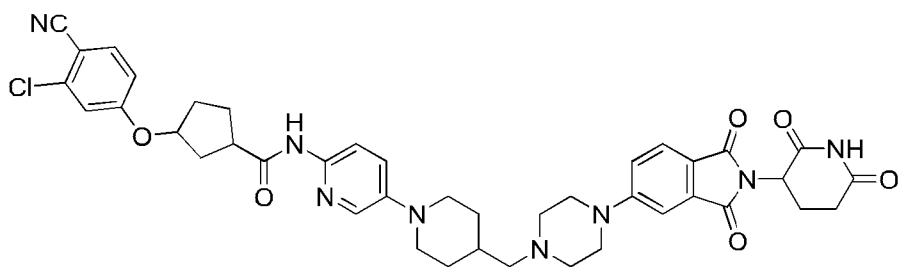
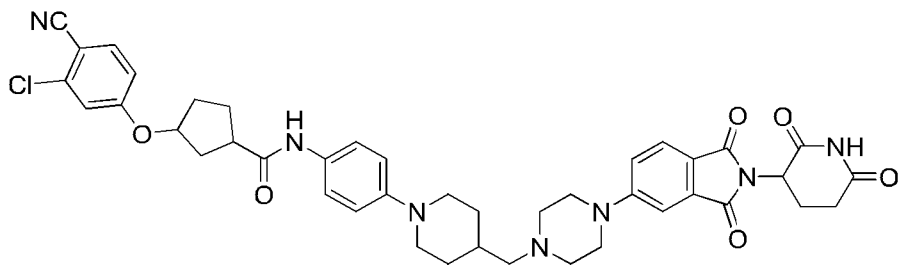
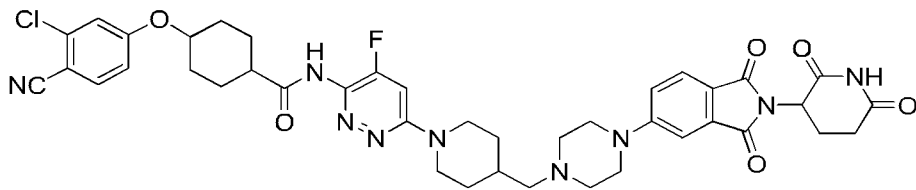
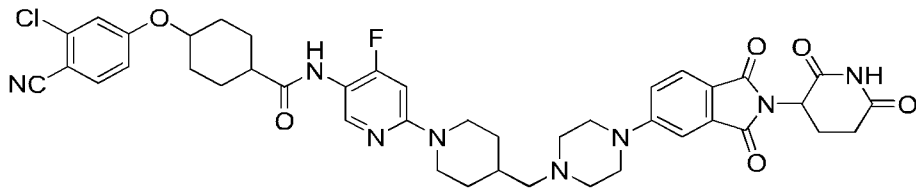
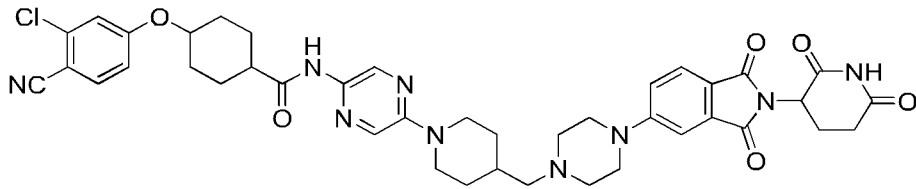
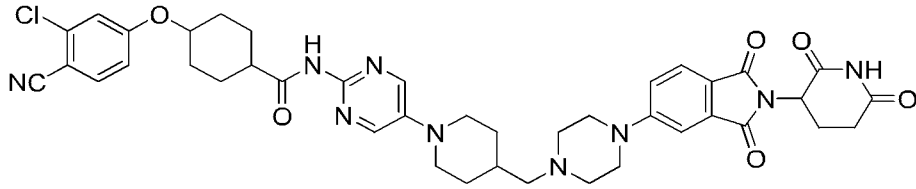
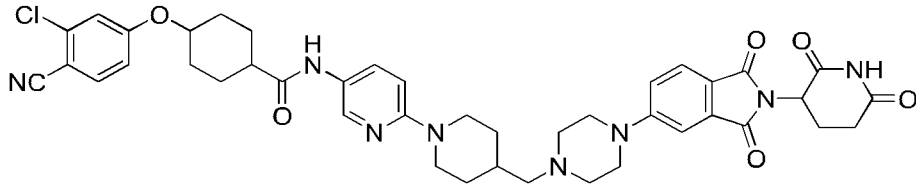
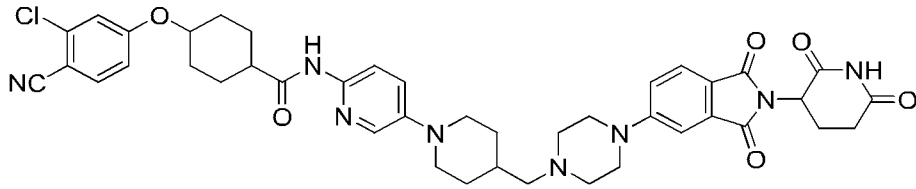


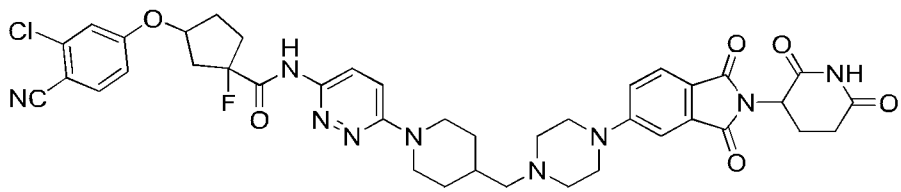
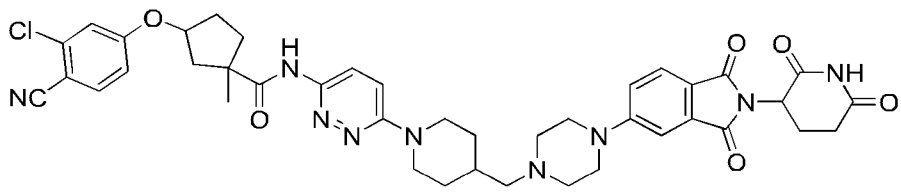
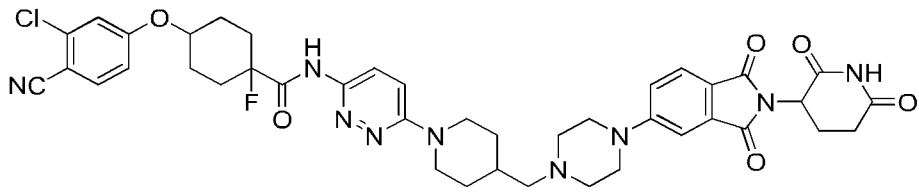
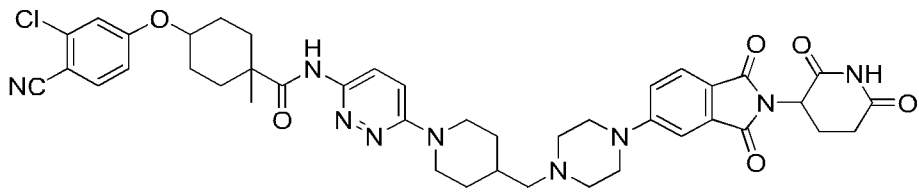
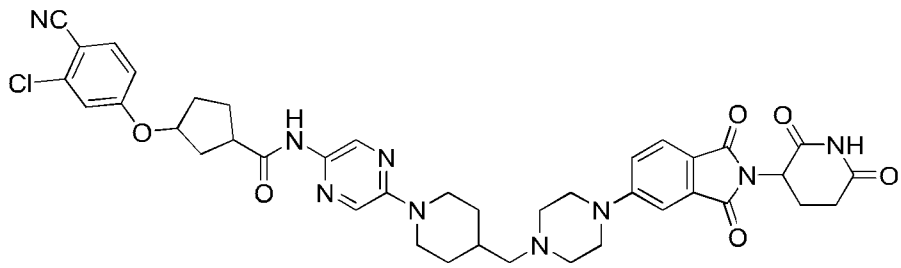
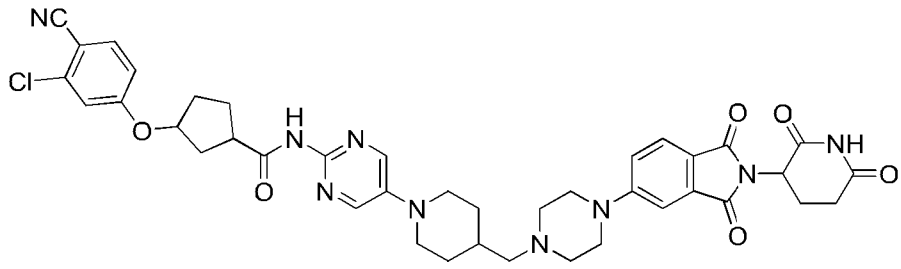
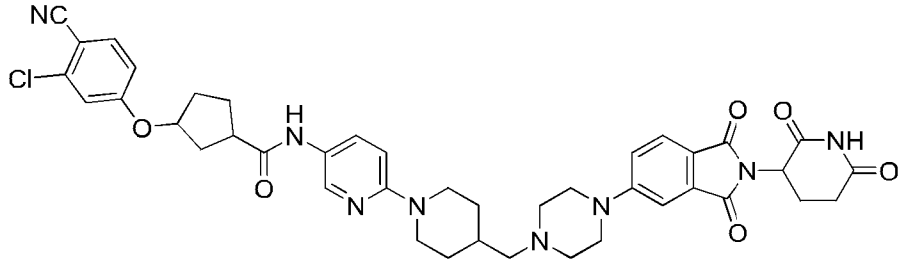
9. 如权利要求 1-8 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药，其特征在于，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一所示的化合物：

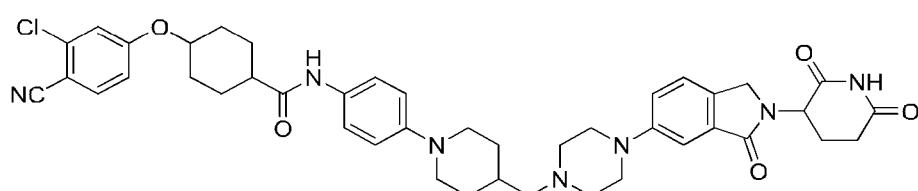
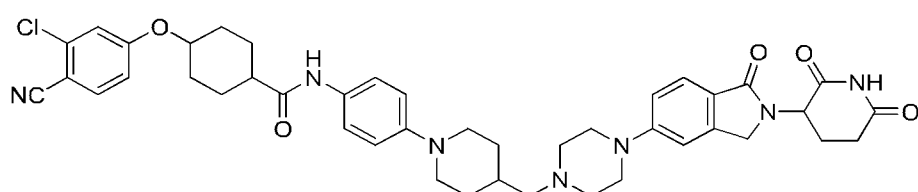
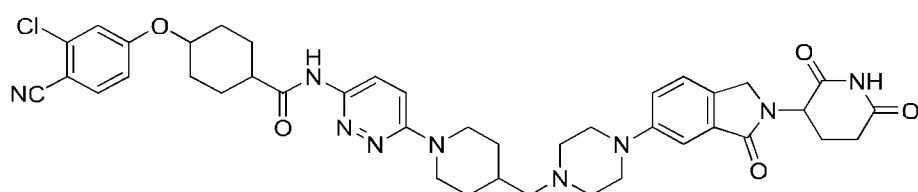
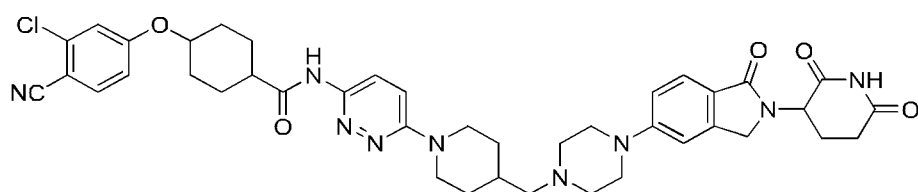
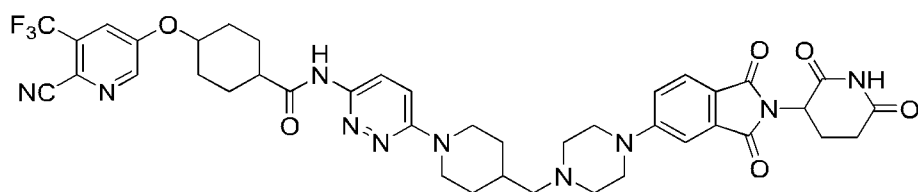
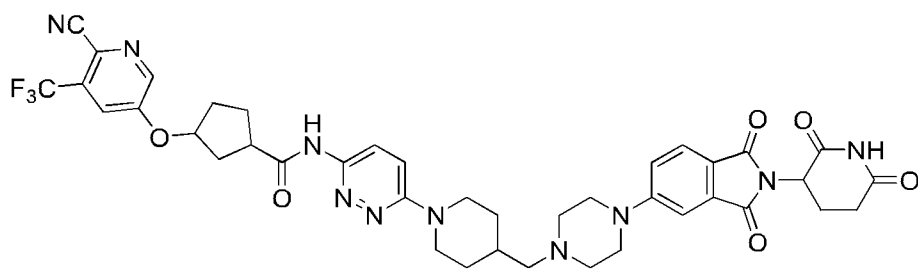
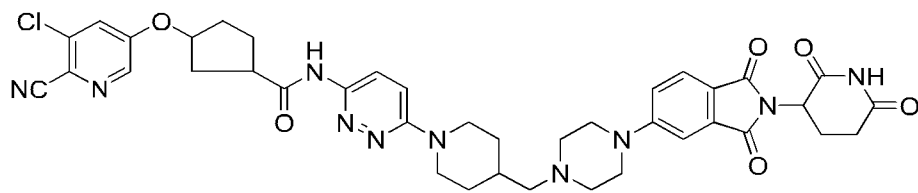
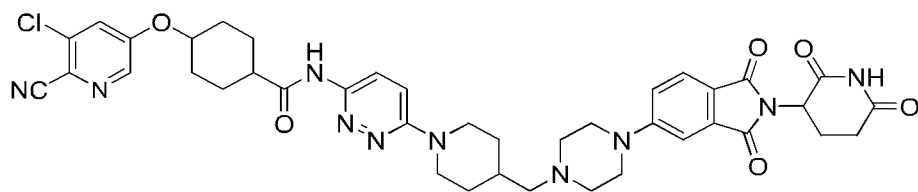


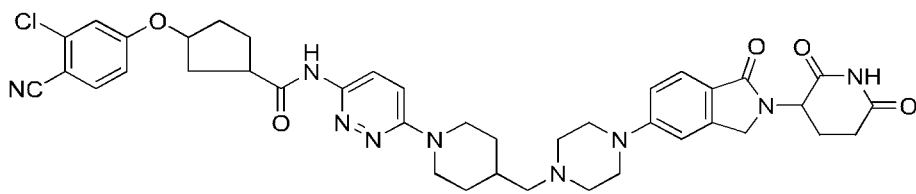
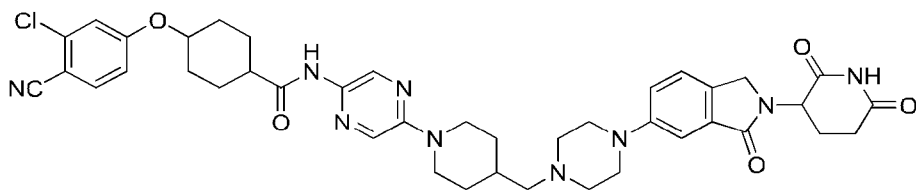
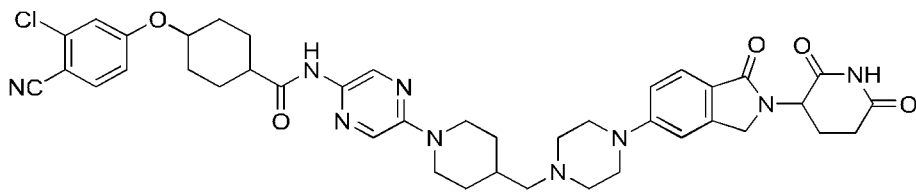
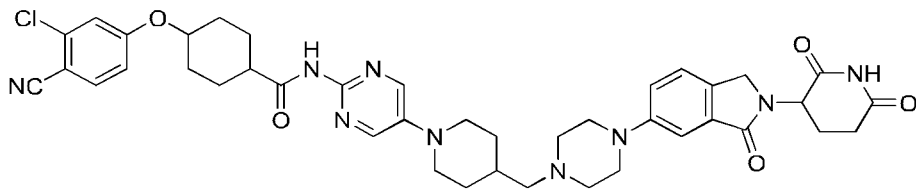
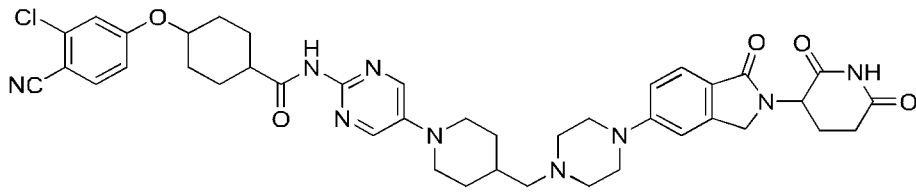
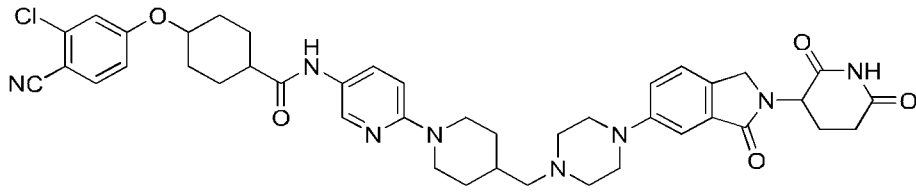
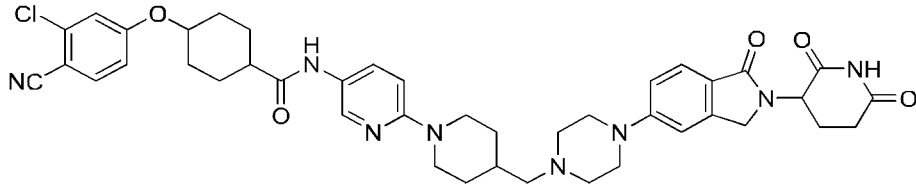
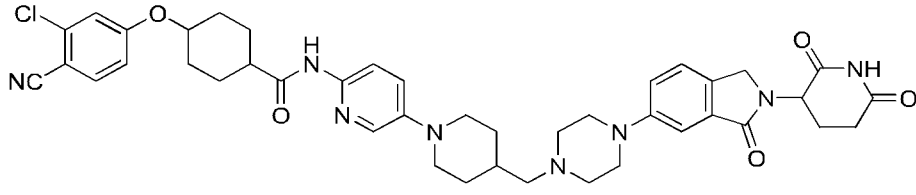
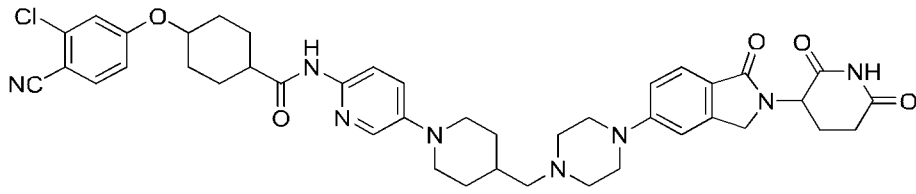


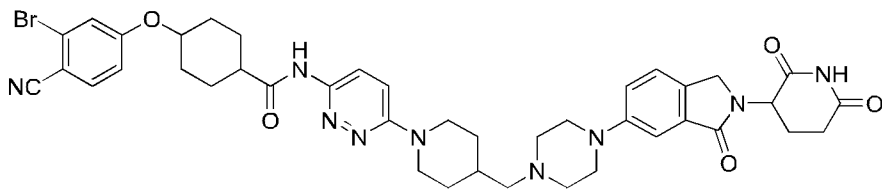
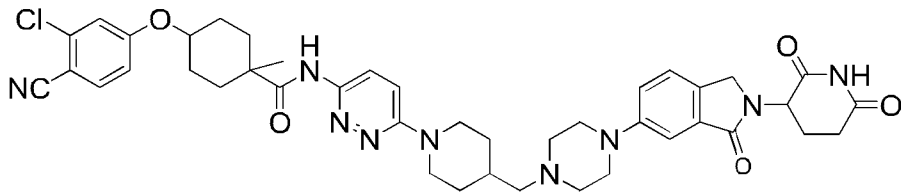
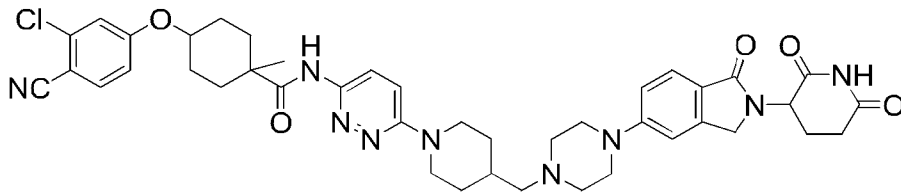
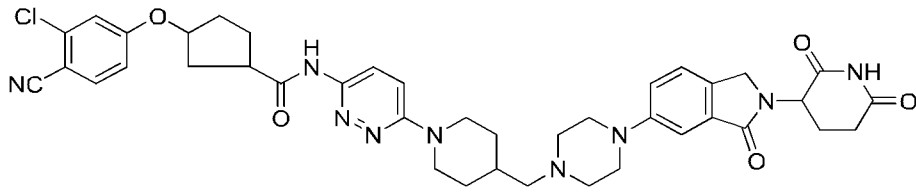




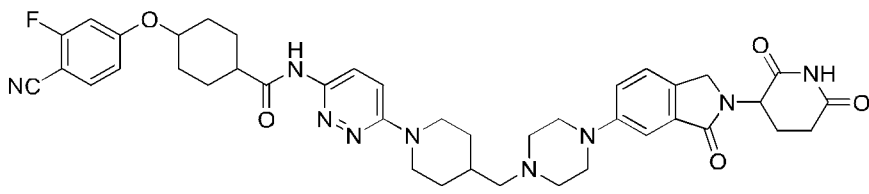






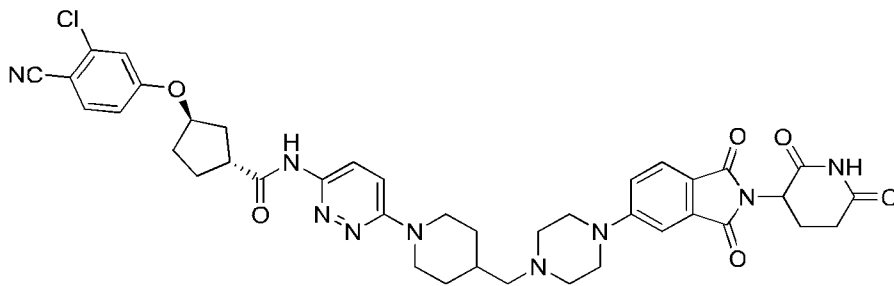
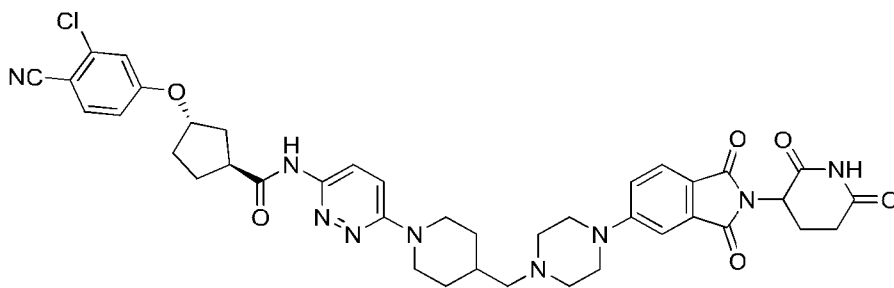


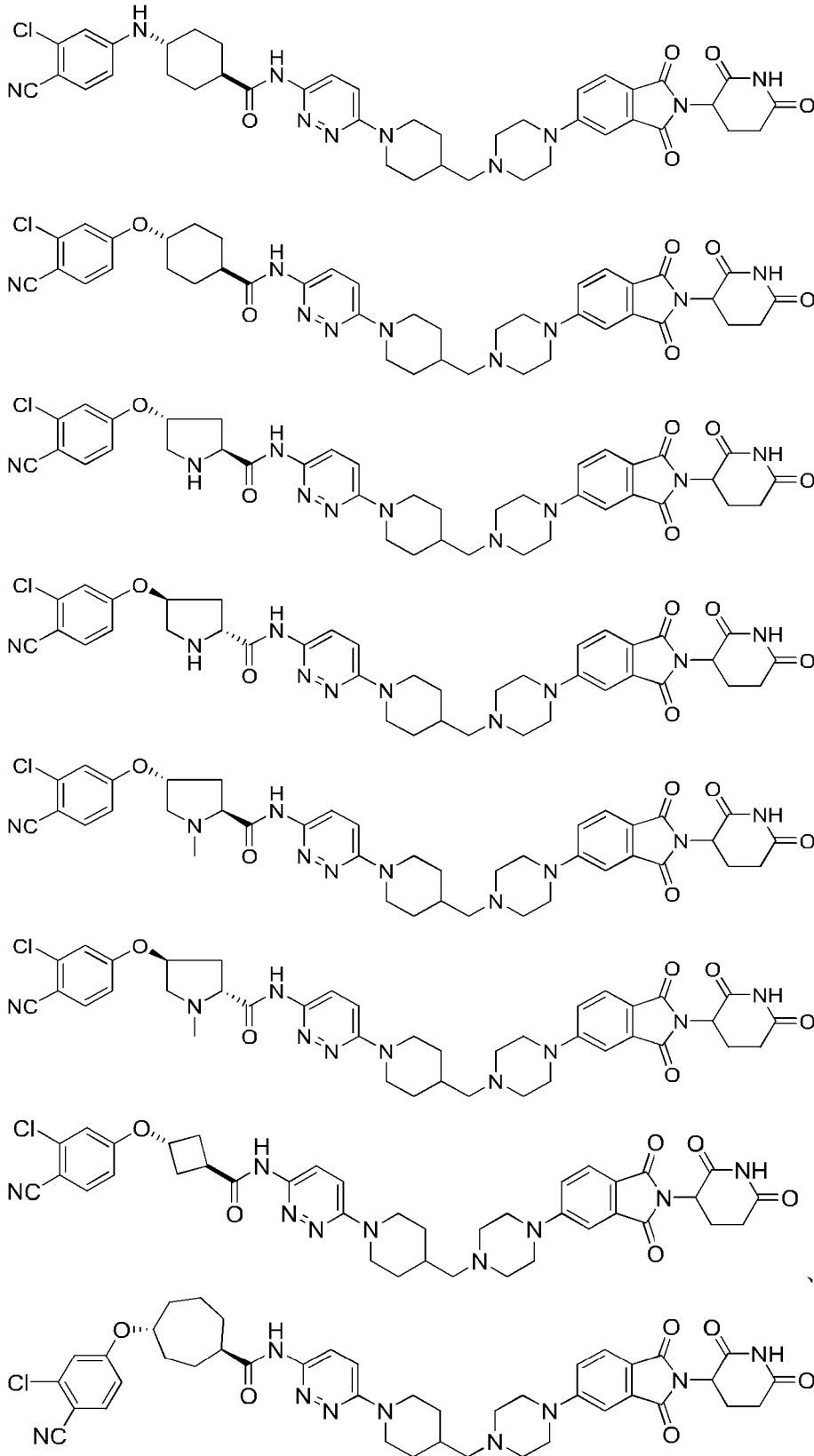
或

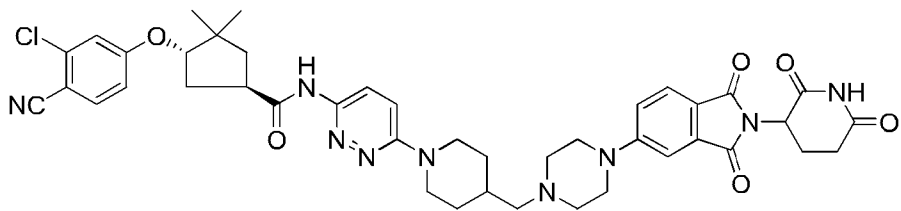
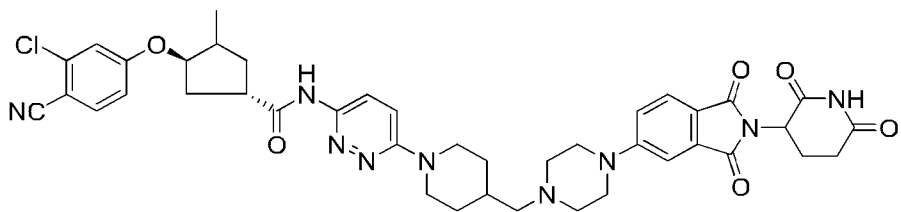
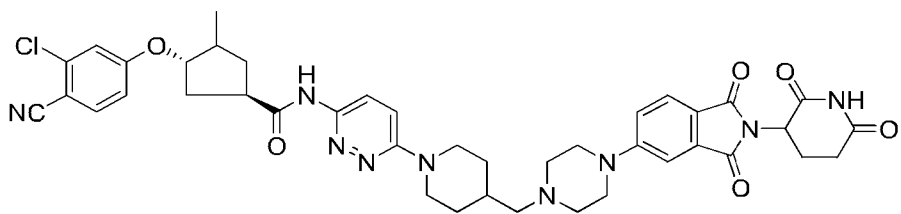
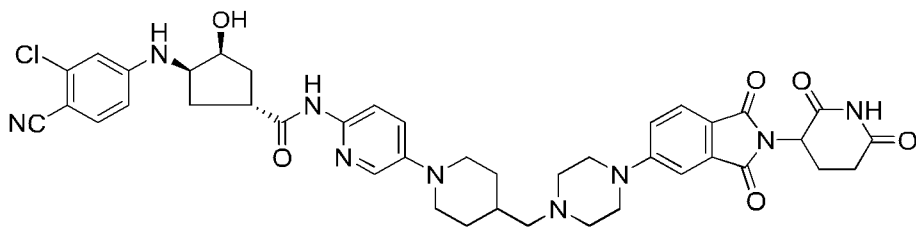
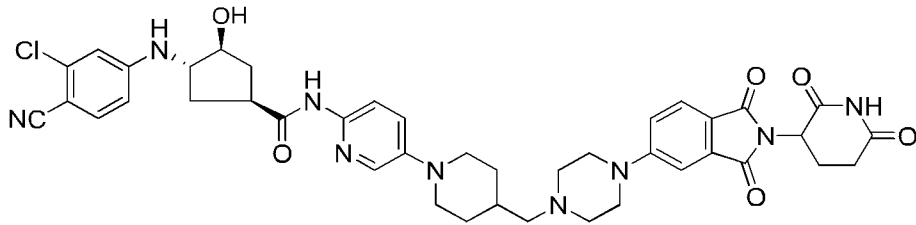
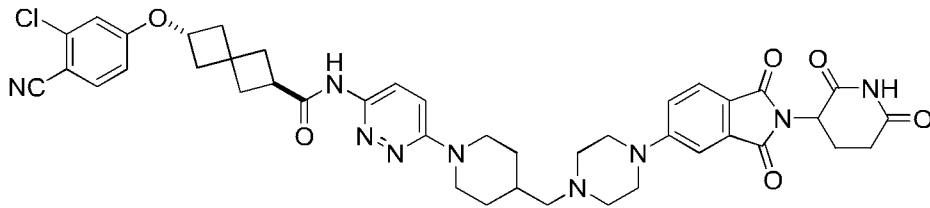
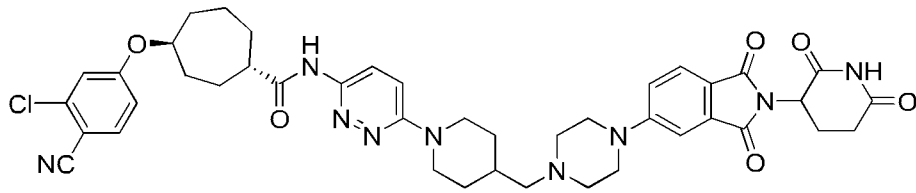


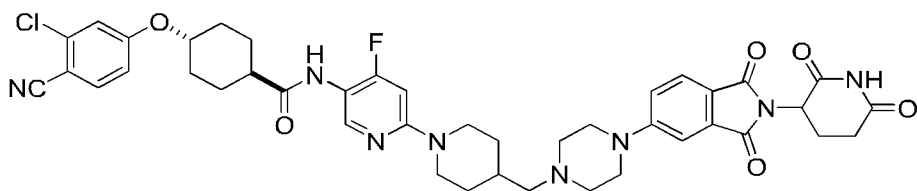
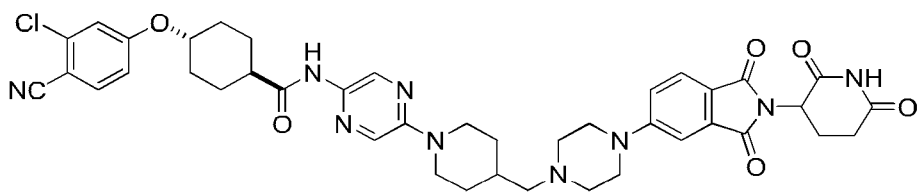
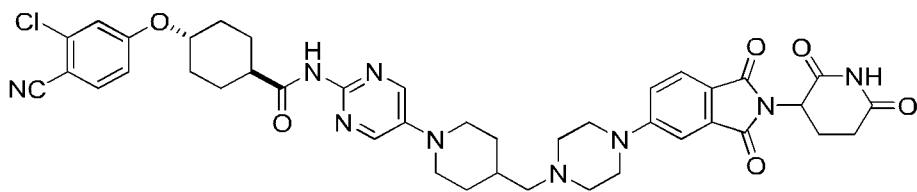
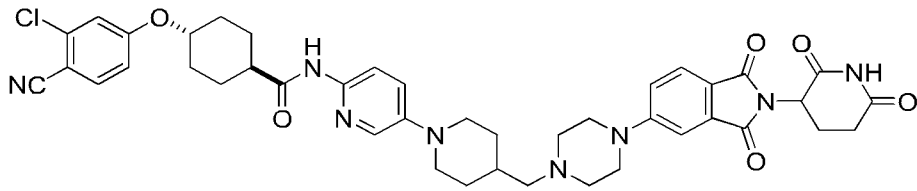
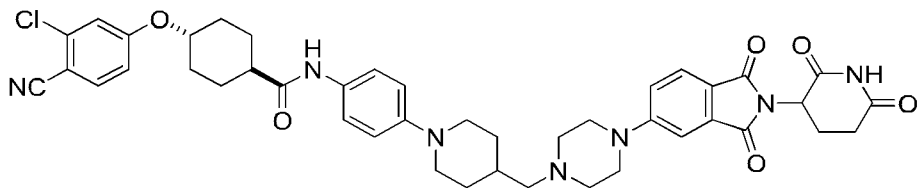
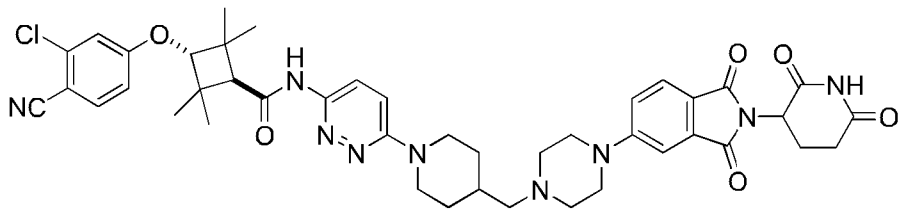
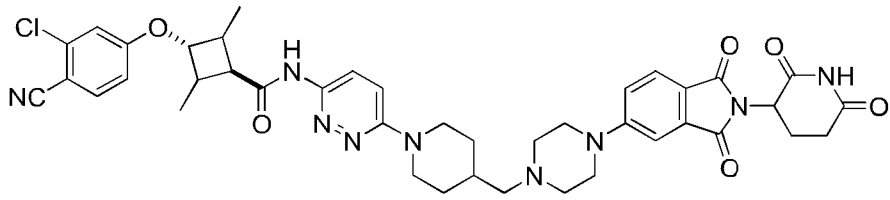
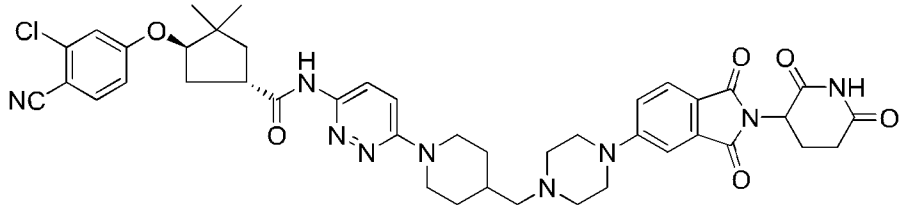
;

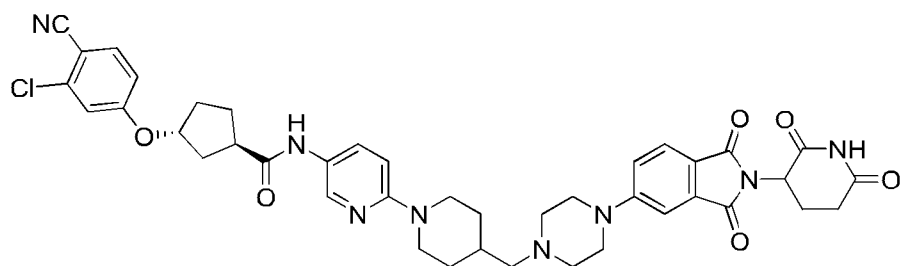
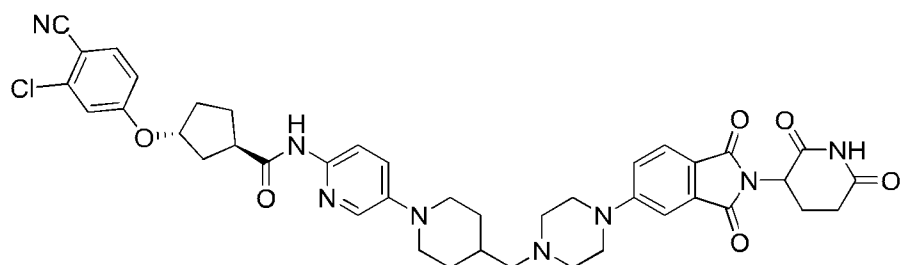
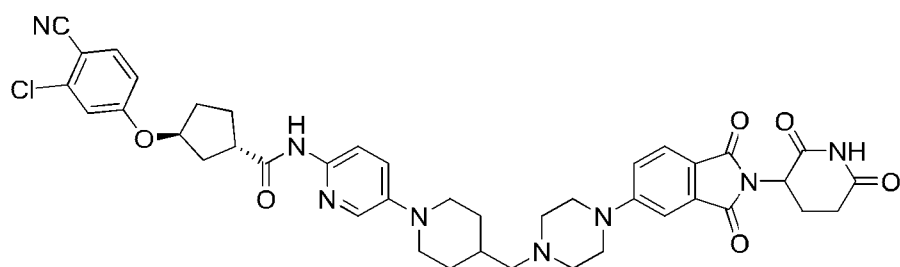
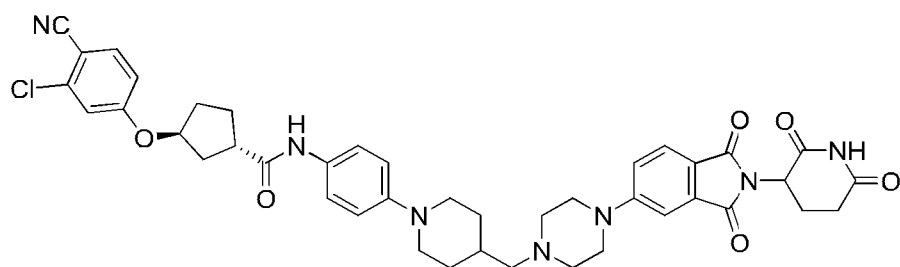
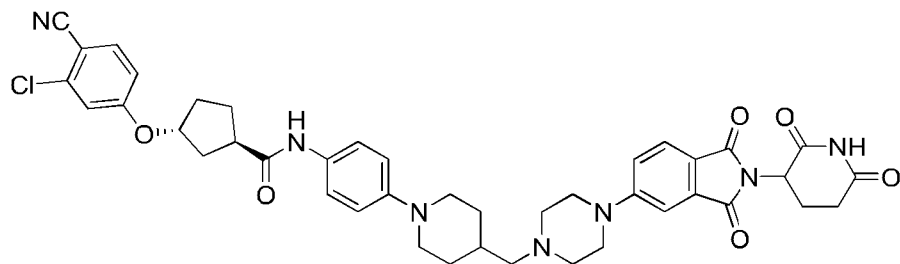
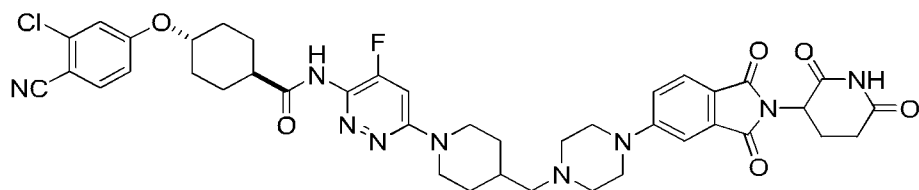
优选，所述的如式 I 所示的化合物为如下任一所示的化合物，

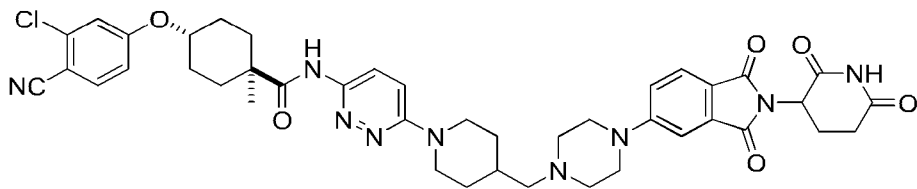
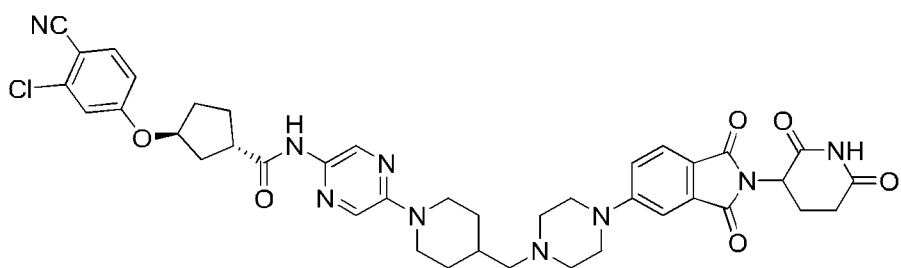
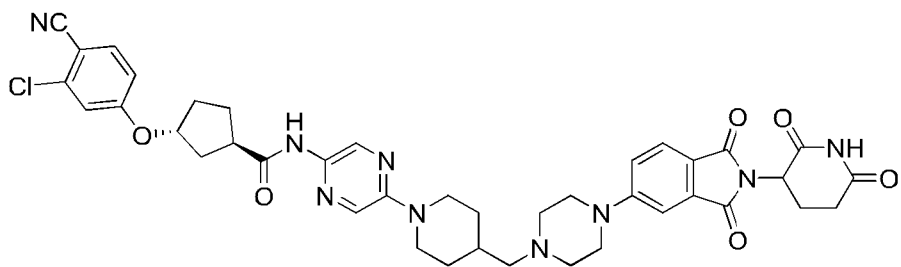
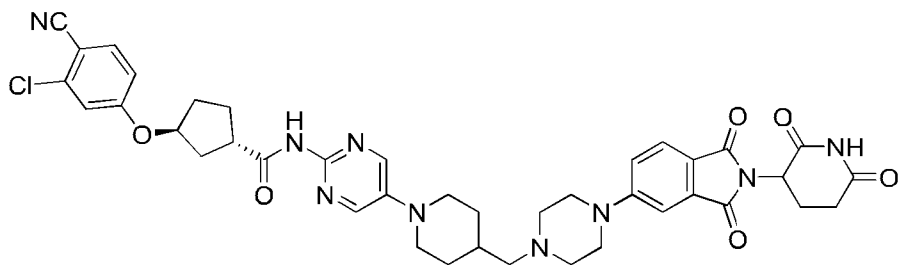
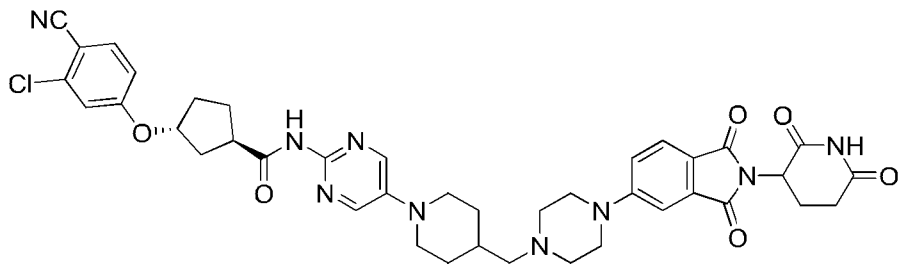
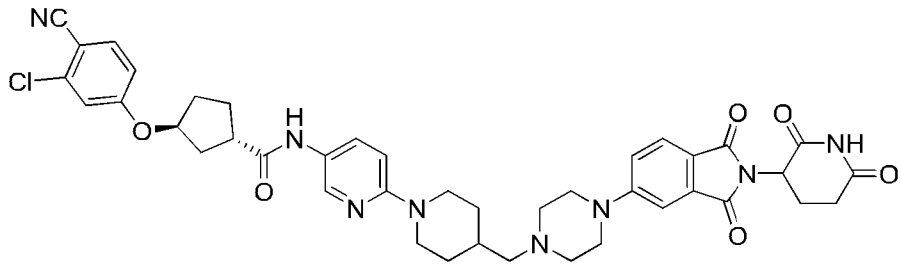


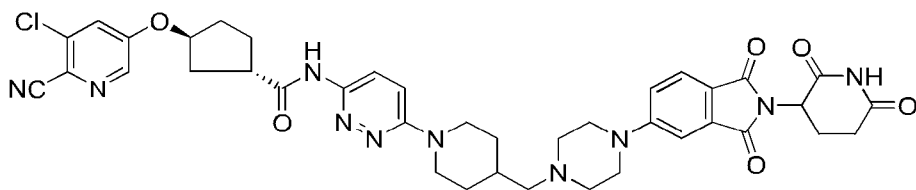
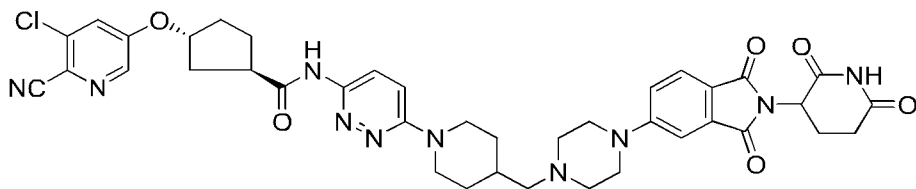
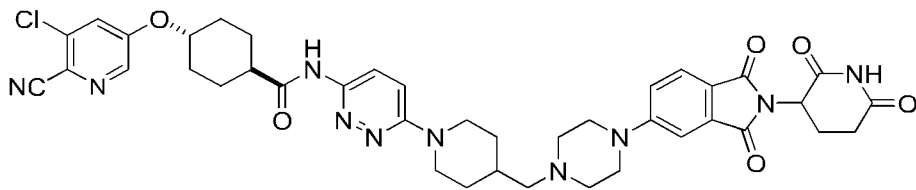
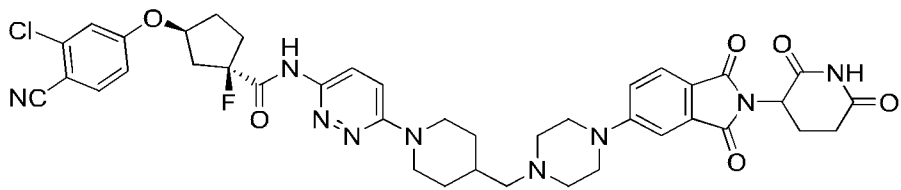
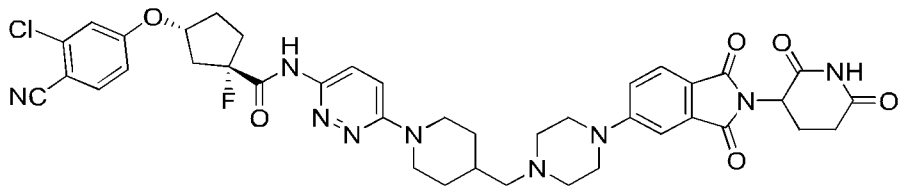
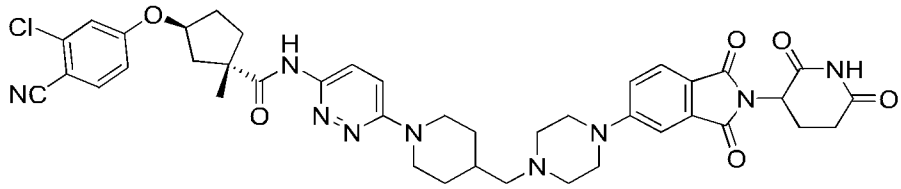
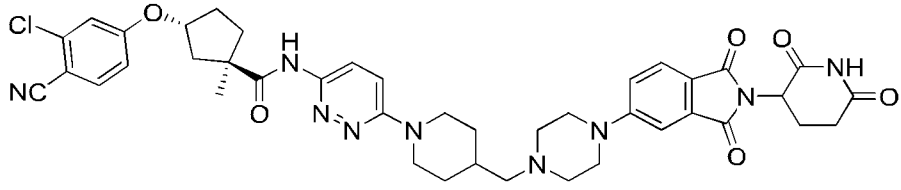
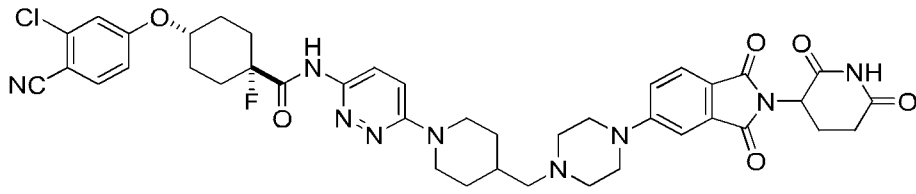


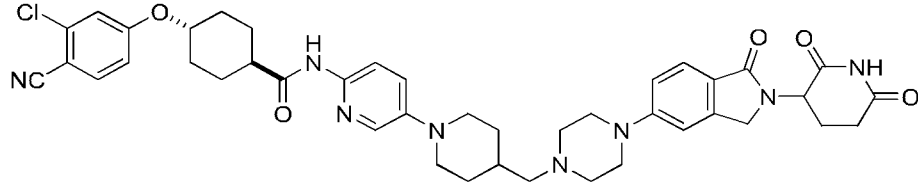
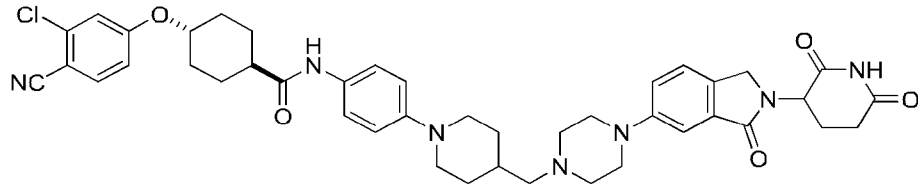
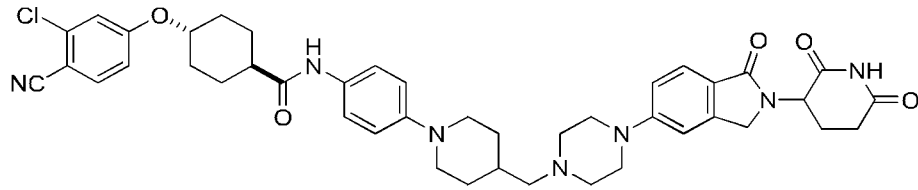
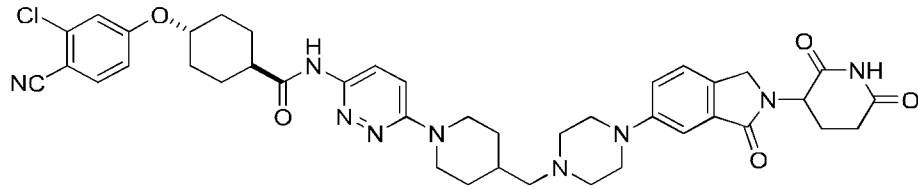
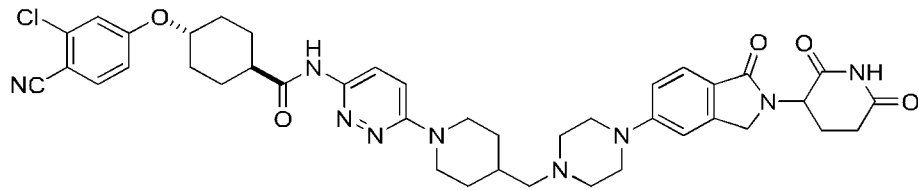
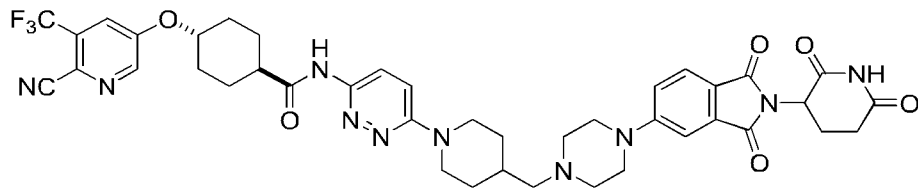
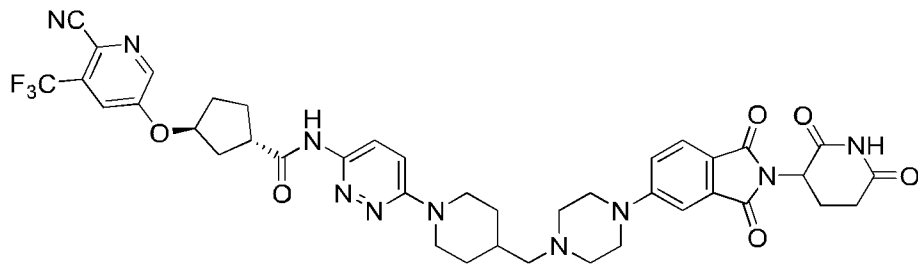
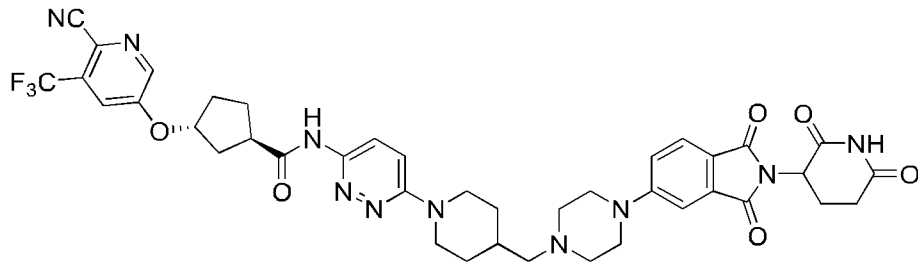


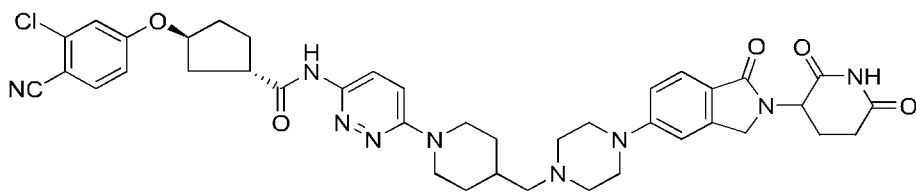
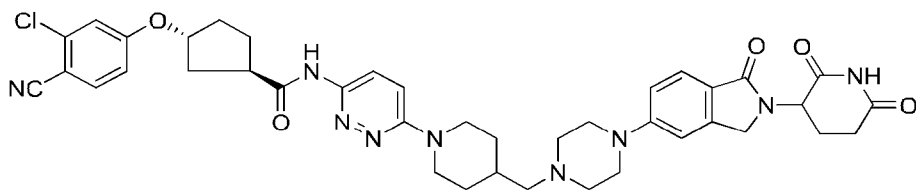
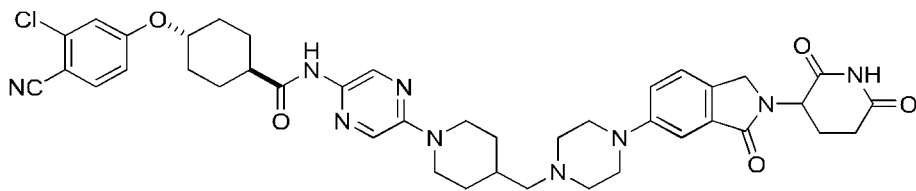
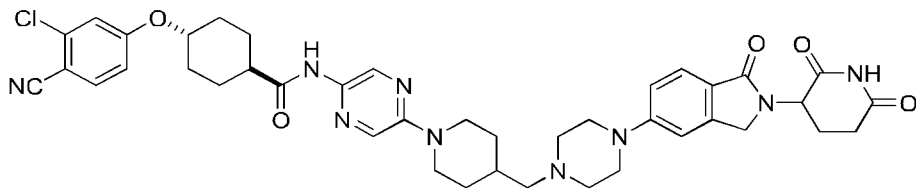
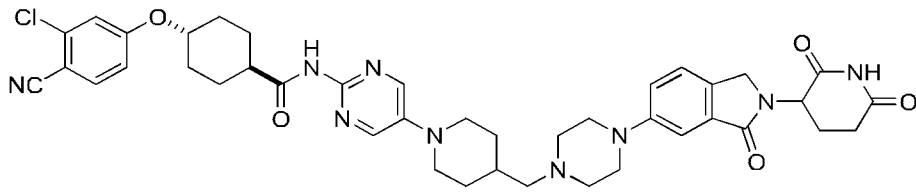
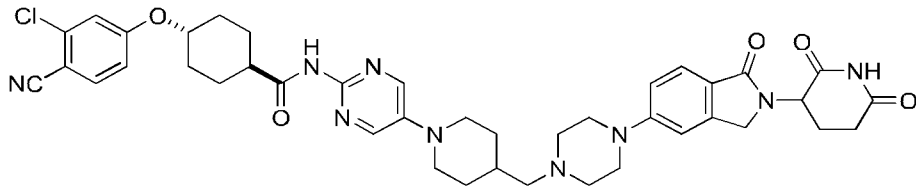
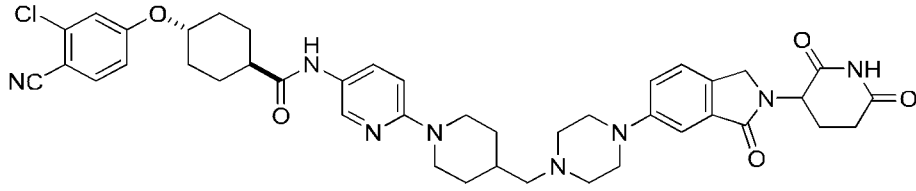
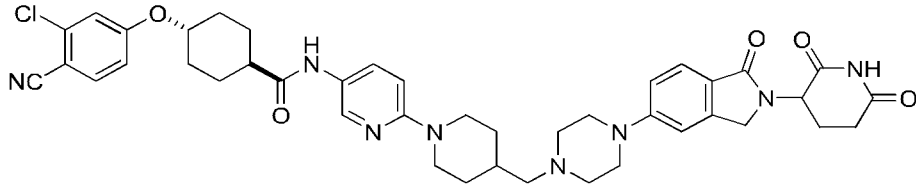
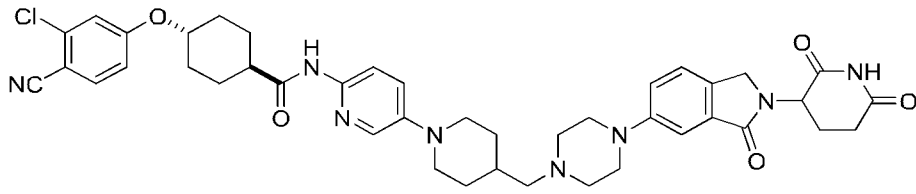


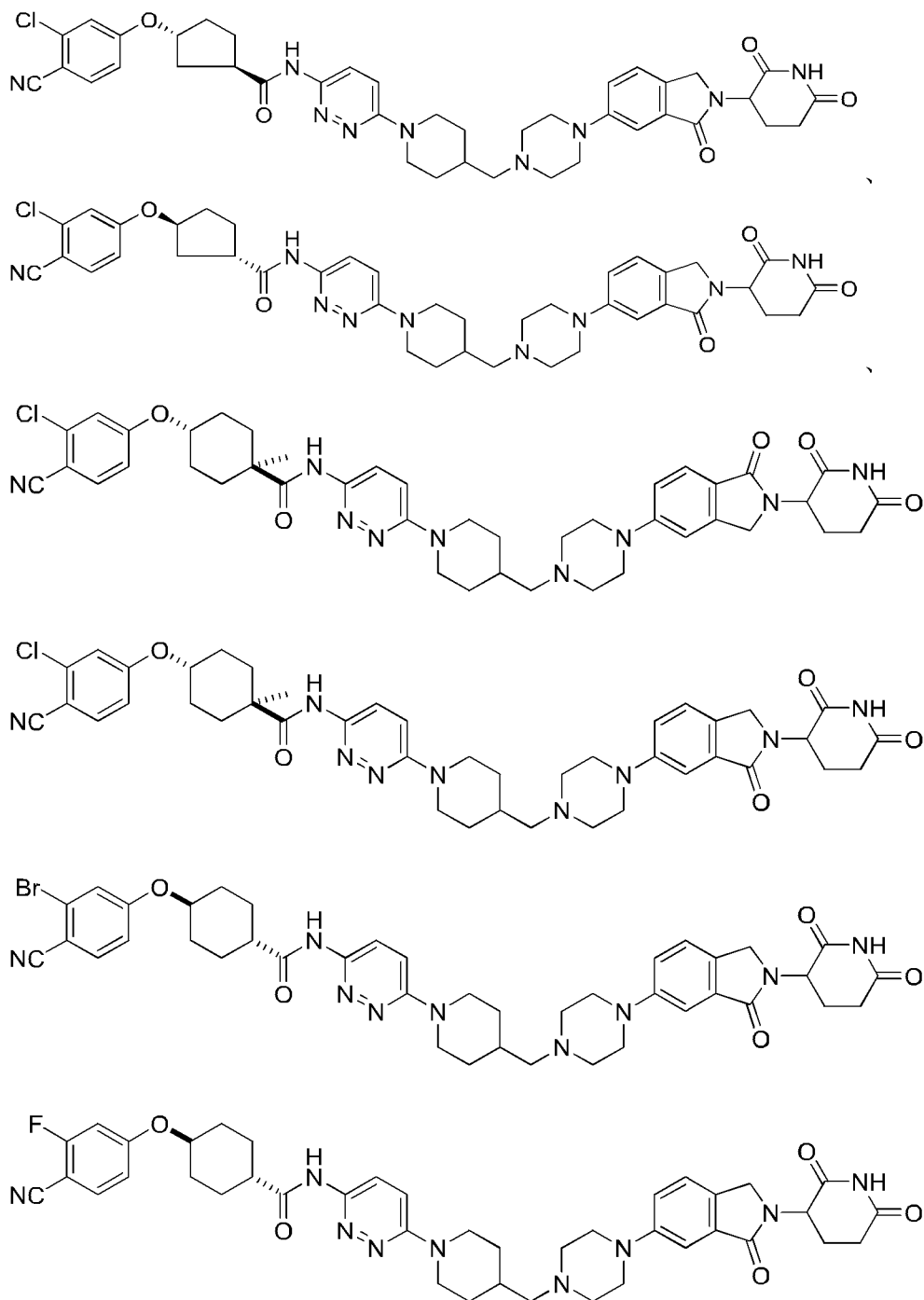






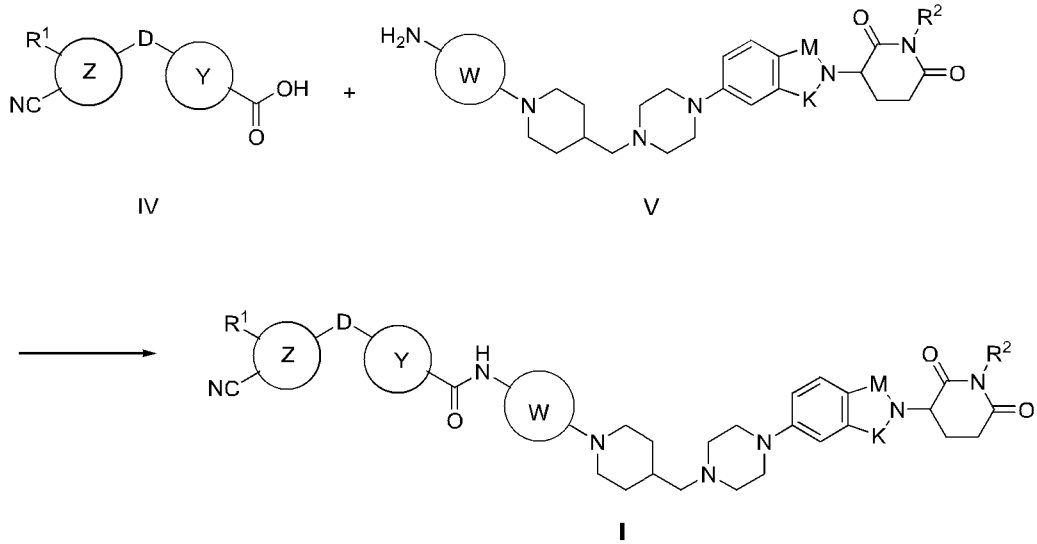






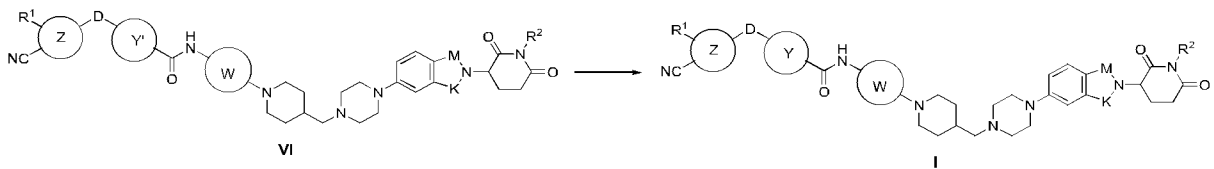
10. 一种如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示化合物的制备方法，其特征在于，其为以下任一方法：

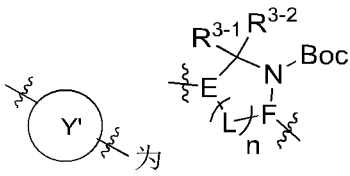
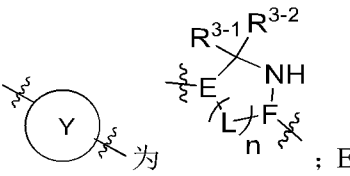
方法一包括以下步骤：溶剂中，在碱和缩合剂的作用下，将如式 IV 所示的化合物和如式 V 所示的化合物进行如下所示的缩合反应即可，



其中，环 Z、环 Y、D、K、M、环 W、R¹ 和 R² 的定义同权利要求 1~9 任一项所述；

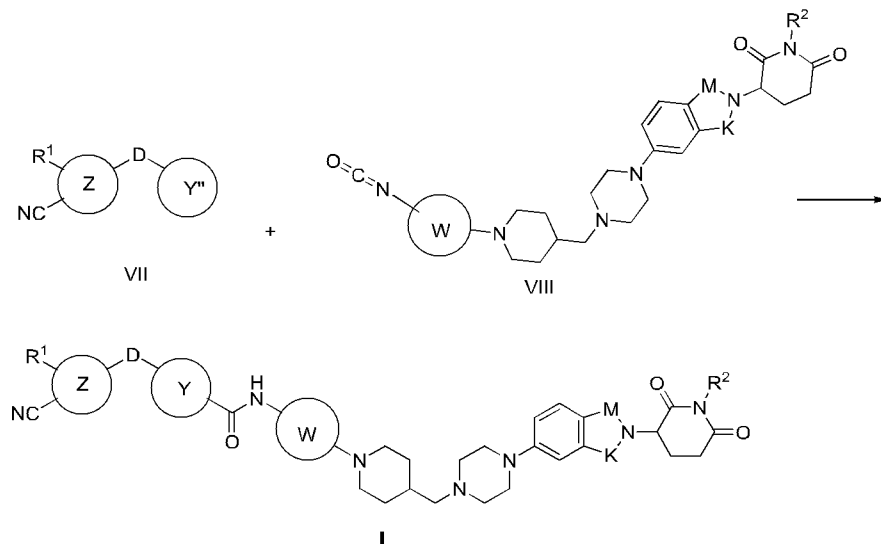
方法二包括以下步骤：溶剂中，在酸的作用下将如式 VI 所示的化合物进行如下所示的脱保护反应即可，

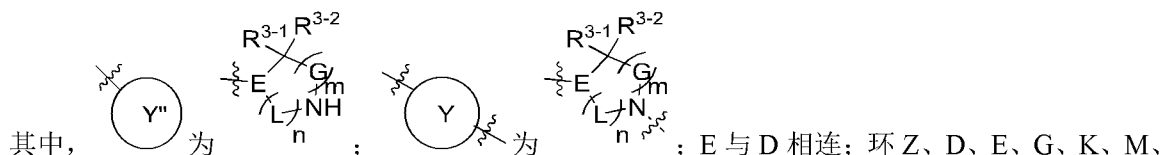


其中， 为  ； E 与 D 相连；环 Z、D、E、F、

K、M、环 W、L、R¹、R²、R³⁻¹、R³⁻² 和 n 的定义同权利要求 1~9 任一项所述；

方法三包括如下步骤：在溶剂中，将如式 VII 所示的化合物和如式 VIII 所示的化合物进行如下所示的加成反应即可，





环 W、L、R¹、R²、R³⁻¹、R³⁻²、m 和 n 的定义同权利要求 1~9 任一项所述。

11. 如权利要求 10 所述的如式 I 所示化合物的制备方法, 其特征在于,

所述的缩合反应中, 所述的溶剂为酰胺类溶剂, 优选为 *N,N*-二甲基甲酰胺;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的如式 IV 所示的化合物在所述的溶剂中的摩尔浓度为 0.0001~0.1 mol/L, 优选为 0.004~0.01 mol/L;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的碱为有机胺, 优选为 *N,N*-二异丙基乙胺;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的碱与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比为 0.8:1~3:1, 优选为 0.9:1~1.3:1;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的缩合剂为 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的缩合剂与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比为 1:1~3:1, 优选为 1:1~1.5:1;

和/或, 所述的缩合反应中, 所述的如式 V 所示的化合物与所述的如式 IV 所示的化合物的摩尔比为 0.8:1~3:1, 优选为 0.9:1~1.3:1;

和/或, 所述缩合反应的反应温度为室温;

和/或, 所述缩合反应的反应时间优选为 1~3 小时;

和/或, 所述的脱保护反应中, 所述的溶剂为醚类溶剂, 优选为二氧六环;

和/或, 所述的脱保护反应中, 所述的如式 VI 所示的化合物在所述的溶剂中的摩尔浓度为 0.0001~0.1 mol/L, 优选为 0.002~0.004 mol/L;

和/或, 所述的脱保护反应中, 所述的酸为无机酸, 优选为盐酸;

和/或, 所述脱保护反应的反应温度为室温;

和/或, 所述脱保护反应的反应时间为 1~3 小时;

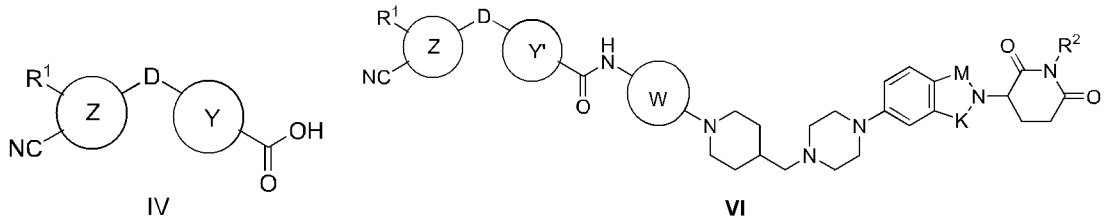
和/或, 所述的加成反应中, 所述的溶剂为酰胺类溶剂, 优选为 *N,N*-二甲基甲酰胺;

和/或, 所述的加成反应中, 所述的如式 VII 所示的化合物与所述的如式 VIII 所示的化合物的摩尔比为 0.8:1~3:1, 优选为 0.9:1~1.3:1;

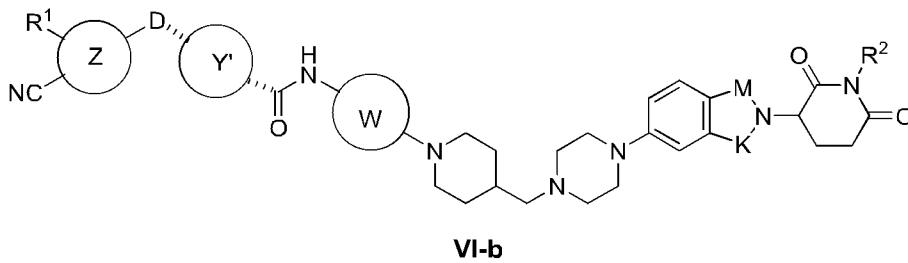
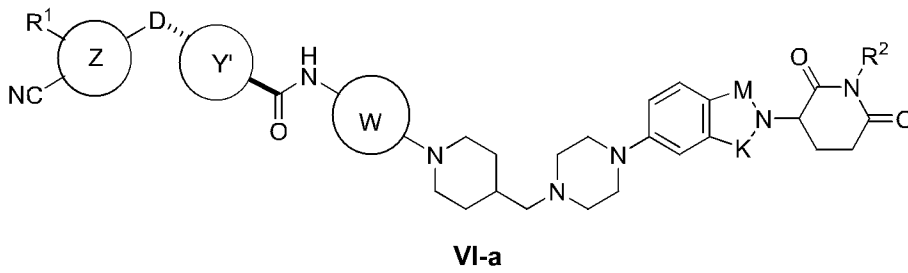
和/或, 所述加成反应的反应温度为室温;

和/或, 所述加成反应的反应时间优选为 1~3 小时。

12. 一种如式 IV 所示的化合物或其立体异构体、如式 VI 所示的化合物或其立体异构体,

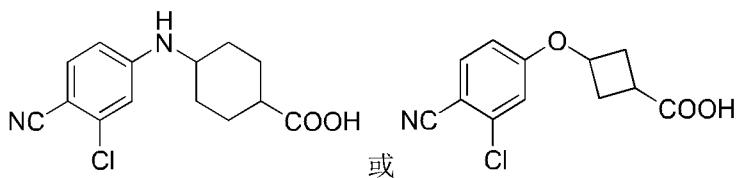


所述的如式 VI 所示的化合物优选为如式 VI-a 或 VI-b 所示的化合物：

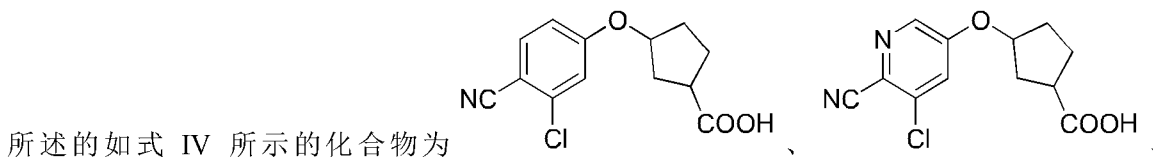


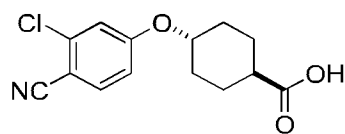
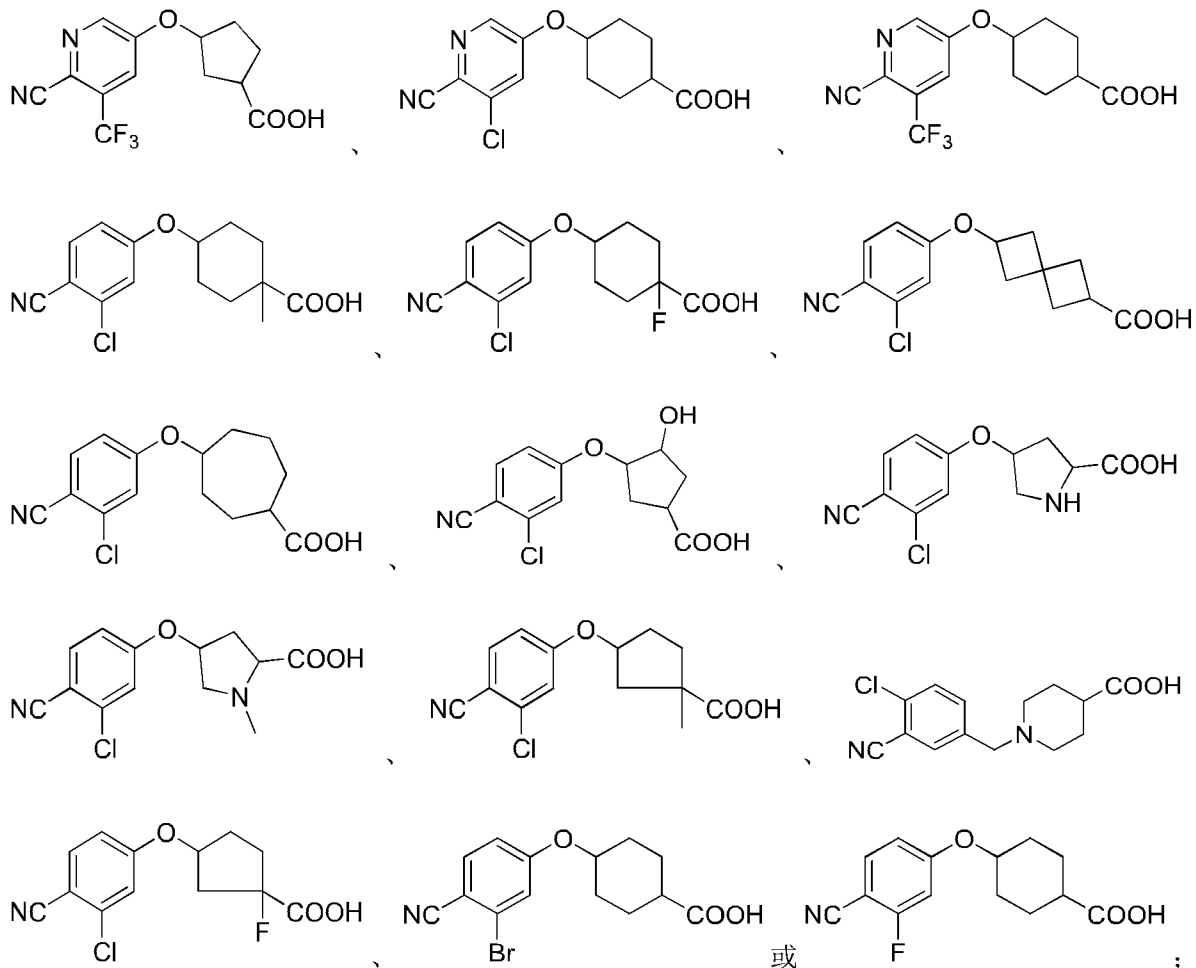
其中，环 Z、环 Y、D、M、K、M、环 W、R¹ 和 R² 的定义同权利要求 1~9 任一项所述；环 Y' 的

定义同权利要求 10 任一项所述；所述且如式 IV 所示的化合物不为 。

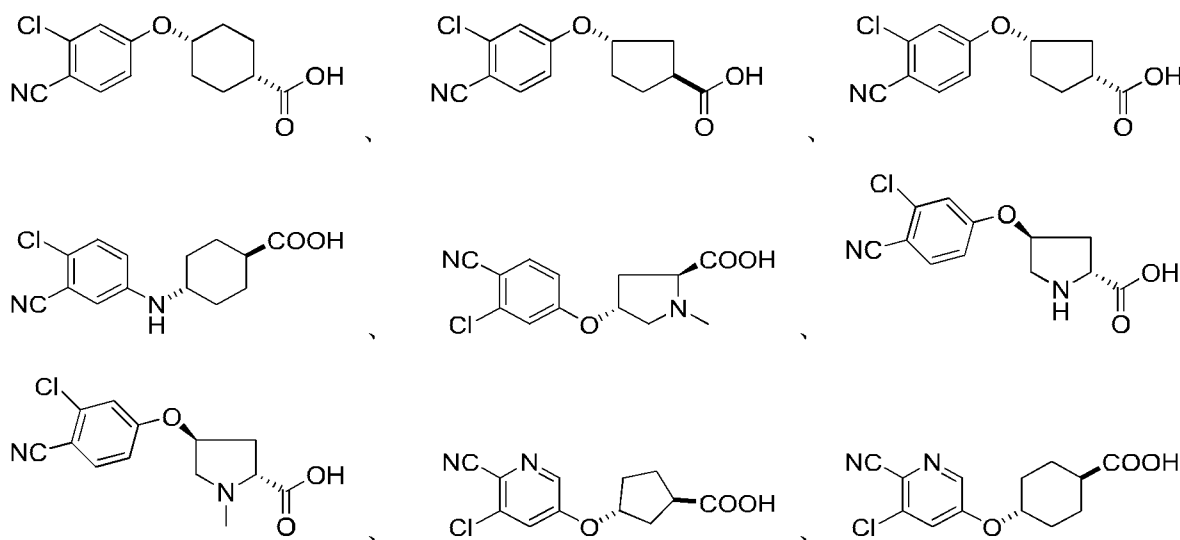


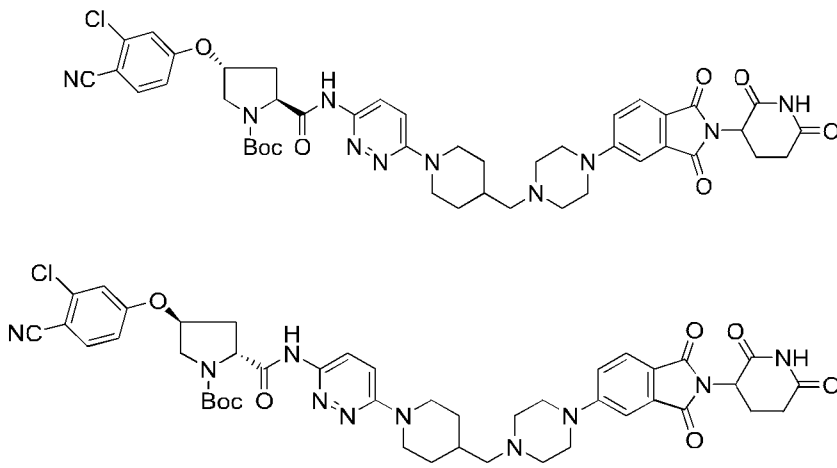
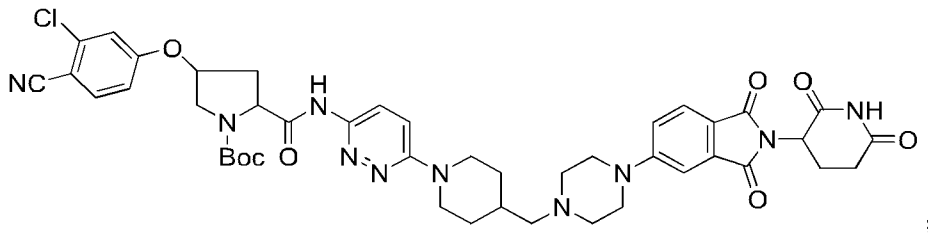
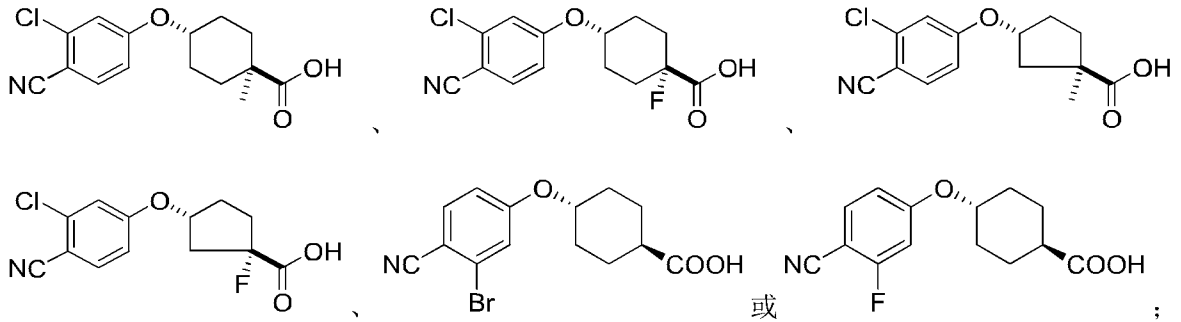
13. 如权利要求 12 所述的如式 IV 所示的化合物或其立体异构体、如式 VI 所示的化合物或其立体异构体，其特征在于，





所述的如式 IV 所示的化合物的立体异构体为





14. 一种药物组合物,其包括如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药,以及药学上可接受的辅料。

15. 一种如权利要求 1-9 任一项所述的如式 I 所示的化合物、其立体异构体、其互变异构体、其溶剂合物、其药学上可接受的盐、其代谢产物或其前药、或如权利要求 14 所述的药物组合物在制备雄激素受体降解剂或治疗与雄激素受体相关疾病的药物中的应用;

所述的与雄激素受体相关疾病优选为前列腺癌,进一步优选为转移性去势抵抗前列腺癌。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2021/116287

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER | | |
|--|---|---|
| C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/277(2006.01)i; A61K 31/4164(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i | | |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED | | |
| Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D; A61K; A61P | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT; EPODOC; WPI; CNTXT; USTXT; REGISTRY(STN); CAPLUS(STN); 张继跃, 杨光, 李文龙, 邓斌, 南昌五元生物, 雄激素, 降解剂, 前列腺, 癌, cancer, tumor, androgen, defradat+, prostate | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| X | CN 110506039 A (ARVINAS INC.) 26 November 2019 (2019-11-26) abstract, claim 1, figure 3, description pages 118-168 | 1-15 |
| X | CN 110612294 A (ARVINAS OPERATIONS, INC.) 24 December 2019 (2019-12-24) abstract, claim 34, description page 370 | 1-15 |
| X | WO 2019199816 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 17 October 2019 (2019-10-17) abstract, claim 1, description page 280 | 1-15 |
| X | ACS. "RN 2222114-60-3 etc." STN Registry, 02 May 2018 (2018-05-02), pp. 1-7 | 13 |
| PX | WO 2021061644 A1 (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 01 April 2021 (2021-04-01) abstract, and claim 1 | 1-15 |
| PX | WO 2021081108 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 29 April 2021 (2021-04-29) abstract, and claims 1-15 | 1-15 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. | | |
| * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search 19 November 2021 | | Date of mailing of the international search report 03 December 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451 | | Authorized officer Telephone No. |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2021/116287

| Patent document cited in search report | | | Publication date (day/month/year) | Patent family member(s) | | | Publication date (day/month/year) |
|--|------------|----|-----------------------------------|-------------------------|-------------|----|-----------------------------------|
| CN | 110506039 | A | 26 November 2019 | EP | 3660004 | A1 | 03 June 2020 |
| | | | | KR | 20190055260 | A | 22 May 2019 |
| | | | | EP | 3526202 | A4 | 29 April 2020 |
| | | | | KR | 102173463 | B1 | 04 November 2020 |
| | | | | JP | 2019530715 | A | 24 October 2019 |
| | | | | KR | 20200020978 | A | 26 February 2020 |
| | | | | US | 2018099940 | A1 | 12 April 2018 |
| | | | | JP | 2020100649 | A | 02 July 2020 |
| | | | | US | 2021171470 | A1 | 10 June 2021 |
| | | | | CN | 111892577 | A | 06 November 2020 |
| | | | | WO | 2018071606 | A1 | 19 April 2018 |
| | | | | US | 2021040044 | A1 | 11 February 2021 |
| | | | | US | 2020095205 | A1 | 26 March 2020 |
| | | | | US | 10844021 | B2 | 24 November 2020 |
| | | | | US | 10584101 | B2 | 10 March 2020 |
| | | | | US | 2021009528 | A1 | 14 January 2021 |
| | | | | EP | 3526202 | A1 | 21 August 2019 |
| CN | 110612294 | A | 24 December 2019 | EP | 3577109 | A1 | 11 December 2019 |
| | | | | WO | 2018144649 | A8 | 22 August 2019 |
| | | | | KR | 20190116315 | A | 14 October 2019 |
| | | | | EP | 3577109 | A4 | 18 November 2020 |
| | | | | US | 2018215731 | A1 | 02 August 2018 |
| | | | | JP | 2020506922 | A | 05 March 2020 |
| | | | | WO | 2018144649 | A1 | 09 August 2018 |
| WO | 2019199816 | A1 | 17 October 2019 | EP | 3774772 | A1 | 17 February 2021 |
| | | | | CA | 3095912 | A1 | 17 October 2019 |
| | | | | KR | 20210003804 | A | 12 January 2021 |
| | | | | CN | 112262134 | A | 22 January 2021 |
| WO | 2021061644 | A1 | 01 April 2021 | US | 2021087171 | A1 | 25 March 2021 |
| WO | 2021081108 | A1 | 29 April 2021 | US | 2021113557 | A1 | 22 April 2021 |

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2021/116287

| <p>A. 主题的分类</p> <p>C07D 401/04(2006.01)i; A61K 31/277(2006.01)i; A61K 31/4164(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-----|-------------------|---------|---|---|------|---|---|------|---|--|------|---|--|----|----|---|------|----|--|------|
| <p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>C07D; A61K; A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNPAT; EPODOC; WPI; CNTXT; USTXT; REGISTRY (STN); CAPLUS (STN); 张继跃, 杨光, 李文龙, 邓斌, 南昌五元生物, 雄激素, 降解剂, 前列腺, 癌, cancer, tumor, androgen, defradat+, prostate</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>CN 110506039 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2019年 11月 26日 (2019-11-26) 摘要, 权利要求1, 附图3, 说明书第118-168页</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>CN 110612294 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年 12月 24日 (2019-12-24) 摘要, 权利要求34, 说明书第370页</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2019199816 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2019年 10月 17日 (2019-10-17) 摘要, 权利要求1, 说明书第280页</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>ACS. "RN 2222114-60-3等" STN Registry, 2018年 5月 2日 (2018-05-02), 1-7页</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021061644 A1 (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 2021年 4月 1日 (2021-04-01) 摘要, 权利要求1</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>PX</td> <td>WO 2021081108 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年 4月 29日 (2021-04-29) 摘要, 权利要求1-15</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table> | | | 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | X | CN 110506039 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2019年 11月 26日 (2019-11-26) 摘要, 权利要求1, 附图3, 说明书第118-168页 | 1-15 | X | CN 110612294 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年 12月 24日 (2019-12-24) 摘要, 权利要求34, 说明书第370页 | 1-15 | X | WO 2019199816 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2019年 10月 17日 (2019-10-17) 摘要, 权利要求1, 说明书第280页 | 1-15 | X | ACS. "RN 2222114-60-3等" STN Registry, 2018年 5月 2日 (2018-05-02), 1-7页 | 13 | PX | WO 2021061644 A1 (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 2021年 4月 1日 (2021-04-01) 摘要, 权利要求1 | 1-15 | PX | WO 2021081108 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年 4月 29日 (2021-04-29) 摘要, 权利要求1-15 | 1-15 |
| 类型* | 引用文件, 必要时, 指明相关段落 | 相关的权利要求 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 110506039 A (阿尔维纳斯股份有限公司) 2019年 11月 26日 (2019-11-26) 摘要, 权利要求1, 附图3, 说明书第118-168页 | 1-15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | CN 110612294 A (阿尔维纳斯运营股份有限公司) 2019年 12月 24日 (2019-12-24) 摘要, 权利要求34, 说明书第370页 | 1-15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | WO 2019199816 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2019年 10月 17日 (2019-10-17) 摘要, 权利要求1, 说明书第280页 | 1-15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| X | ACS. "RN 2222114-60-3等" STN Registry, 2018年 5月 2日 (2018-05-02), 1-7页 | 13 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2021061644 A1 (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 2021年 4月 1日 (2021-04-01) 摘要, 权利要求1 | 1-15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PX | WO 2021081108 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC.) 2021年 4月 29日 (2021-04-29) 摘要, 权利要求1-15 | 1-15 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>* 引用文件的具体类型:</p> <p>“A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件</p> <p>“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利</p> <p>“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)</p> <p>“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件</p> <p>“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件</p> <p>“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件</p> <p>“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性</p> <p>“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性</p> <p>“&” 同族专利的文件</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>国际检索实际完成的日期</p> <p>2021年 11月 19日</p> | | <p>国际检索报告邮寄日期</p> <p>2021年 12月 3日</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>ISA/CN的名称和邮寄地址</p> <p>中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国 北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088</p> <p>传真号 (86-10)62019451</p> | | <p>授权官员</p> <p>金英</p> <p>电话号码 86-(10)-53962308</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2021/116287

| 检索报告引用的专利文件 | | | 公布日 (年/月/日) | 同族专利 | | | 公布日 (年/月/日) |
|-------------|------------|----|----------------|------|-------------|----|----------------|
| CN | 110506039 | A | 2019年 11月 26日 | EP | 3660004 | A1 | 2020年 6月 3日 |
| | | | | KR | 20190055260 | A | 2019年 5月 22日 |
| | | | | EP | 3526202 | A4 | 2020年 4月 29日 |
| | | | | KR | 102173463 | B1 | 2020年 11月 4日 |
| | | | | JP | 2019530715 | A | 2019年 10月 24日 |
| | | | | KR | 20200020978 | A | 2020年 2月 26日 |
| | | | | US | 2018099940 | A1 | 2018年 4月 12日 |
| | | | | JP | 2020100649 | A | 2020年 7月 2日 |
| | | | | US | 2021171470 | A1 | 2021年 6月 10日 |
| | | | | CN | 111892577 | A | 2020年 11月 6日 |
| | | | | WO | 2018071606 | A1 | 2018年 4月 19日 |
| | | | | US | 2021040044 | A1 | 2021年 2月 11日 |
| | | | | US | 2020095205 | A1 | 2020年 3月 26日 |
| | | | | US | 10844021 | B2 | 2020年 11月 24日 |
| | | | | US | 10584101 | B2 | 2020年 3月 10日 |
| | | | | US | 2021009528 | A1 | 2021年 1月 14日 |
| | | | | EP | 3526202 | A1 | 2019年 8月 21日 |
| CN | 110612294 | A | 2019年 12月 24日 | EP | 3577109 | A1 | 2019年 12月 11日 |
| | | | | WO | 2018144649 | A8 | 2019年 8月 22日 |
| | | | | KR | 20190116315 | A | 2019年 10月 14日 |
| | | | | EP | 3577109 | A4 | 2020年 11月 18日 |
| | | | | US | 2018215731 | A1 | 2018年 8月 2日 |
| | | | | JP | 2020506922 | A | 2020年 3月 5日 |
| | | | | WO | 2018144649 | A1 | 2018年 8月 9日 |
| WO | 2019199816 | A1 | 2019年 10月 17日 | EP | 3774772 | A1 | 2021年 2月 17日 |
| | | | | CA | 3095912 | A1 | 2019年 10月 17日 |
| | | | | KR | 20210003804 | A | 2021年 1月 12日 |
| | | | | CN | 112262134 | A | 2021年 1月 22日 |
| WO | 2021061644 | A1 | 2021年 4月 1日 | US | 2021087171 | A1 | 2021年 3月 25日 |
| WO | 2021081108 | A1 | 2021年 4月 29日 | US | 2021113557 | A1 | 2021年 4月 22日 |