

包含环丁基的化合物

相关申请的引用

本申请要求于 2023 年 08 月 23 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202311073391.5 号中国专利申请、于 2024 年 04 月 30 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202410544791.8 号中国专利申请以及于 2024 年 08 月 15 日向中华人民共和国国家知识产权局提交的第 202411125992.0 号中国专利申请的优先权和权益，在此将其全部内容以援引的方式整体并入文本中。

技术领域

本申请涉及包含环丁基的化合物、其制备方法、含有该化合物的药物组合物、以及其在治疗相关疾病（例如癌症）中的用途。

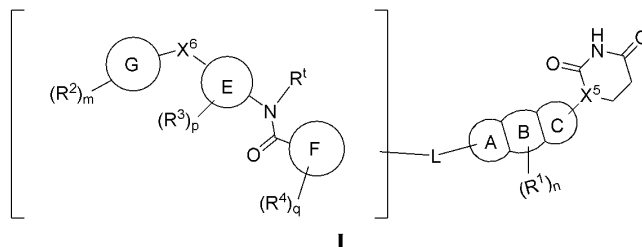
背景技术

雄激素受体(androgen receptor, AR)属于核受体超家族中的类固醇受体，当与雄激素(如睾酮和二氢睾酮等)结合后，AR 从热休克蛋白形成的复合体中被释放出来，进行磷酸化反应，形成二聚体，并转移到细胞核内，结合到与它相关的 DNA 片段上，从而刺激其目标基因的转录。配体结合所激活的雄激素受体的转录活性由共活化子(co-activators)的蛋白质协调而完成。AR 拮抗剂的主要作用是直接阻止睾酮或二氢睾酮与雄激素受体结合，阻断雄激素对细胞的作用，起到抗雄激素和抑制细胞增长的作用，最终促使细胞凋亡，达到治疗前列腺癌的重要作用。

PROTAC(proteolysis targeting chimera)分子是一类能够同时结合靶向蛋白和 E3 泛素连接酶的双功能化合物，此类化合物能够诱导靶向蛋白被细胞的蛋白酶体识别，引起靶向蛋白的降解，能够有效地降低靶向蛋白在细胞中的含量。通过在 PROTAC 分子引入能结合不同靶向蛋白的配体，使 PROTAC 技术应用于各种疾病的治疗成为可能，该技术近年来得到了广泛的关注。

发明详述

一方面，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 不存在或选自 C₅₋₁₅ 环烯基、5-15 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基；

环 C 选自 5-6 元杂芳基；

每个 R¹ 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基任选地被一个或多个取代基取代；

n 选自 0、1、2 或 3；

L 选自连接基团；

X⁵ 选自 C(R⁵)或 N；

R^f 选自 H、卤素、氘或任选地被一个或多个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基（例如 R^f 选自卤素、氘或任选地被一个或多个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基）；

X⁶ 选自 -O-、-NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-，所述-NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-任选地被一个或多个取代基取代；

每个 R²、R³ 及 R⁴ 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基任选地被一个或多个取代基取代；

m、p 及 q 分别独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

环 G 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 E 选自 C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基；

环 F 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

R¹ 选自氢、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元杂环烯基、6 元杂环烯基、7 元杂环烯基、8 元杂环烯基或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 不存在，或选自环戊烯基、单环己烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基、噁唑基或二氢噁嗪基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基或 5-6 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基或 5 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₁₀ 环烯基或 5-10 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₈ 环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 5-9 元杂环烯基。在一些实施方案中，环 A 选自含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-9 元杂环烯基。在一些实施方案中，环 A 选自含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-8 元杂环烯基。在一些实施方案中，环 A 选自含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-7 元杂环烯基。在一些实施方案中，环 A 选自含有 1-2 个 N 原子的 5-7 元杂环烯基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自环戊烯基、单环己烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基或二氢噁嗪基。

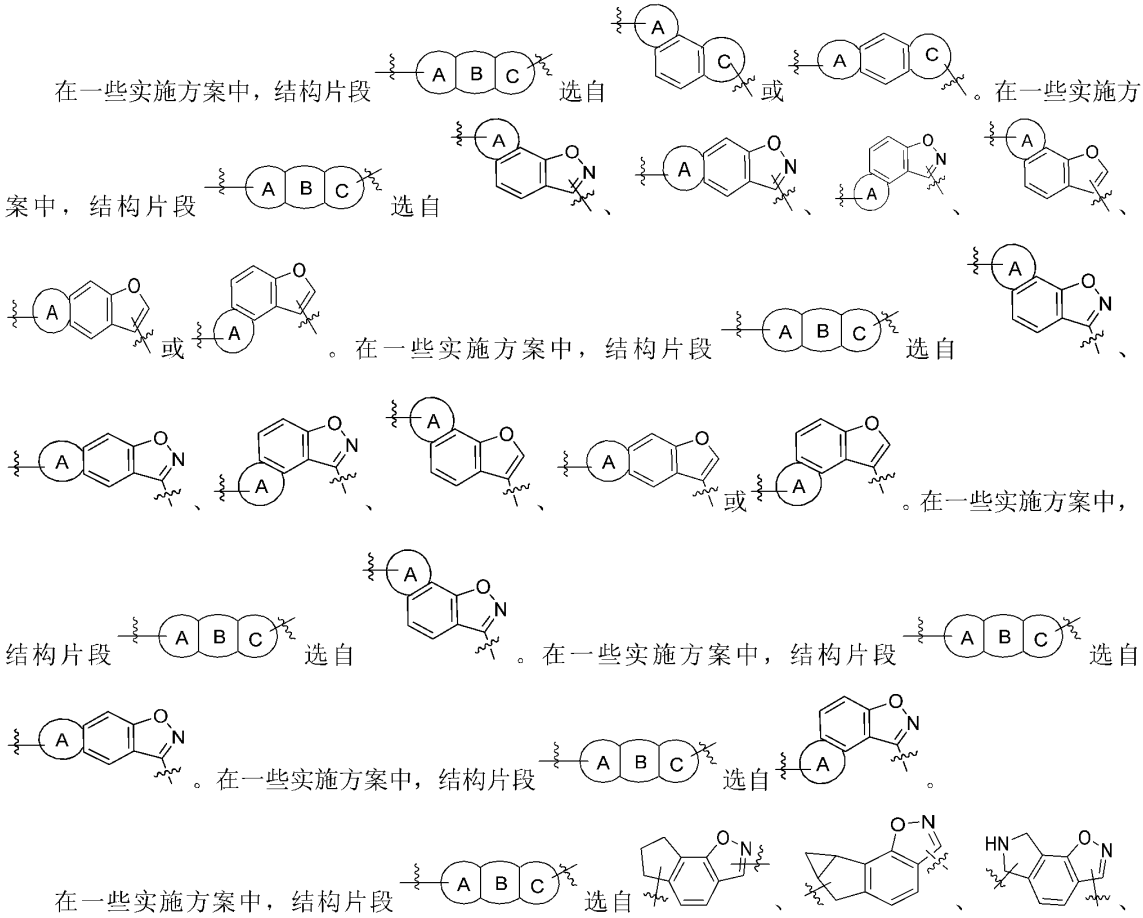
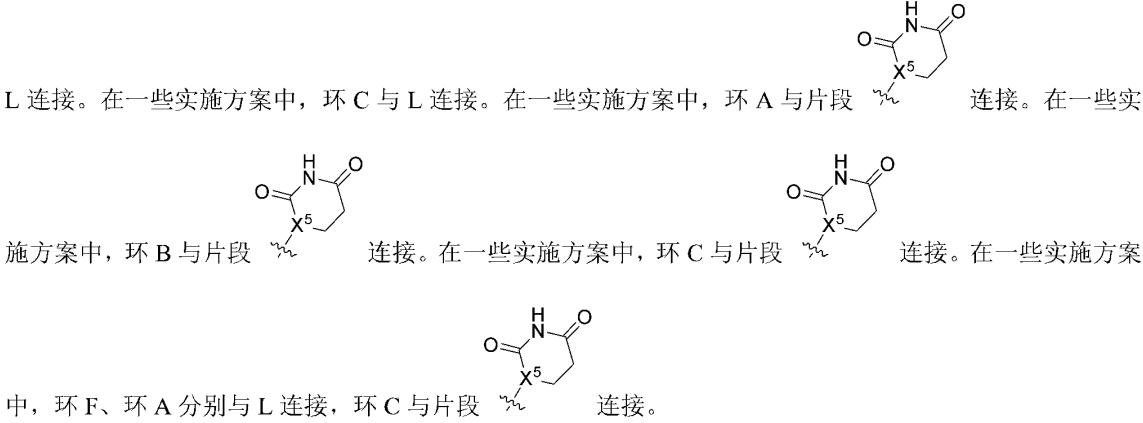
在一些实施方案中，环 A 为环戊烯基。在一些实施方案中，环 A 为单环己烯基。在一些实施方案中，环 A 为双环己烯基。在一些实施方案中，环 A 为二氢吡咯基。在一些实施方案中，环 A 为四氢吡啶基。在一些实施方案中，环 A 为四氢氮杂草基。在一些实施方案中，环 A 为氮杂螺环壬烯基。在一些实施方案中，环 A 为氮杂螺环辛烯基。在一些实施方案中，环 A 为二氢噁嗪基。

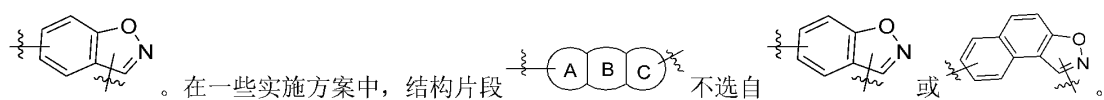
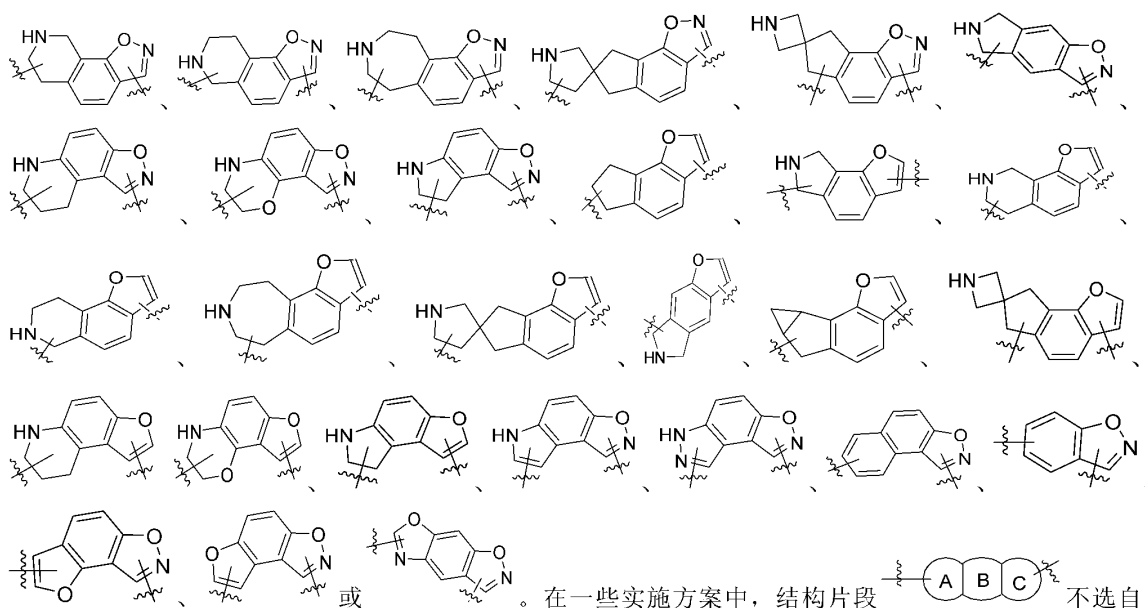
在一些更具具体实施方案中，环 A 选自苯基、吡咯基、吡啶基、呋喃基或噁唑基。

在一些更具具体实施方案中，环 A 选自苯基、吡咯基或吡啶基。

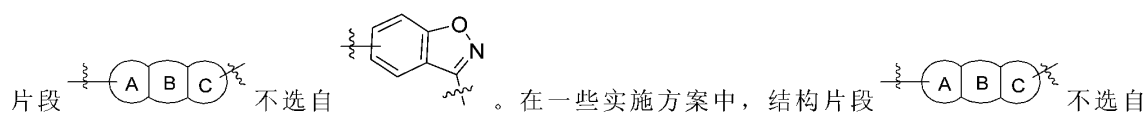
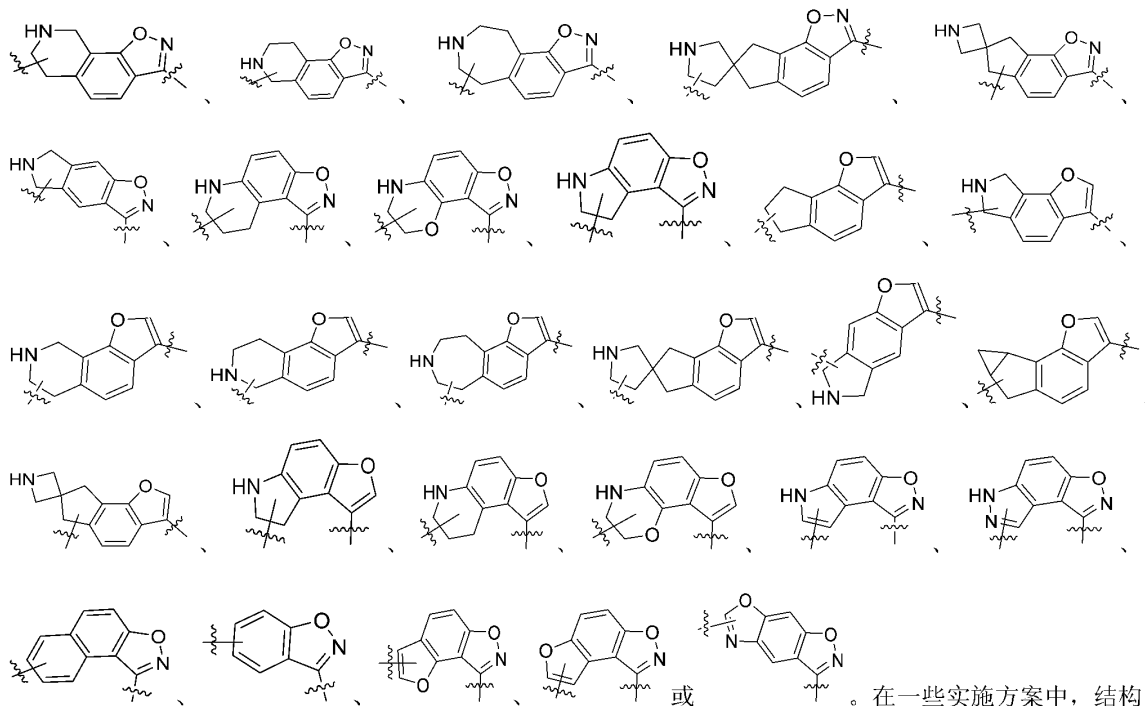
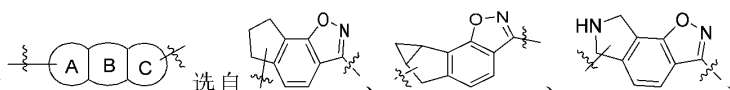
在一些实施方案中，所述环 B 选自苯基或 6 元杂芳基（例如含有 1-3 个、1-2 个 N 原子的 6 元杂芳基）。在一些实施方案中，所述环 B 为苯基。

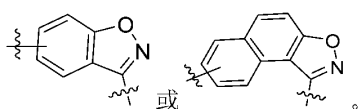
在一些实施方案中,所述环 C 选自 5 元杂芳基。在一些实施方案中,所述环 C 选自异噁唑基或呋喃基。
在一些具体实施方案中,环 C 是异噁唑基。在一些具体实施方案中,环 C 是呋喃基。
在一些具体实施方案中,环 A 是存在的,当环 A 及环 B 都为苯基时,环 C 不为噁唑基。
在一些实施方案中,R¹ 的取代位置选自环 A 或环 B。在一些实施方案中,R¹ 的取代位置选自环 A。在一些实施方案中,R¹ 的取代位置选自环 B。在一些实施方案中,R¹ 的取代位置选自环 C。
在一些实施方案中,环 F 与 L 连接。在一些实施方案中,环 A 与 L 连接。在一些实施方案中,环 B 与



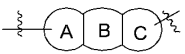


在 一些 实施 方案 中， 结构 片段

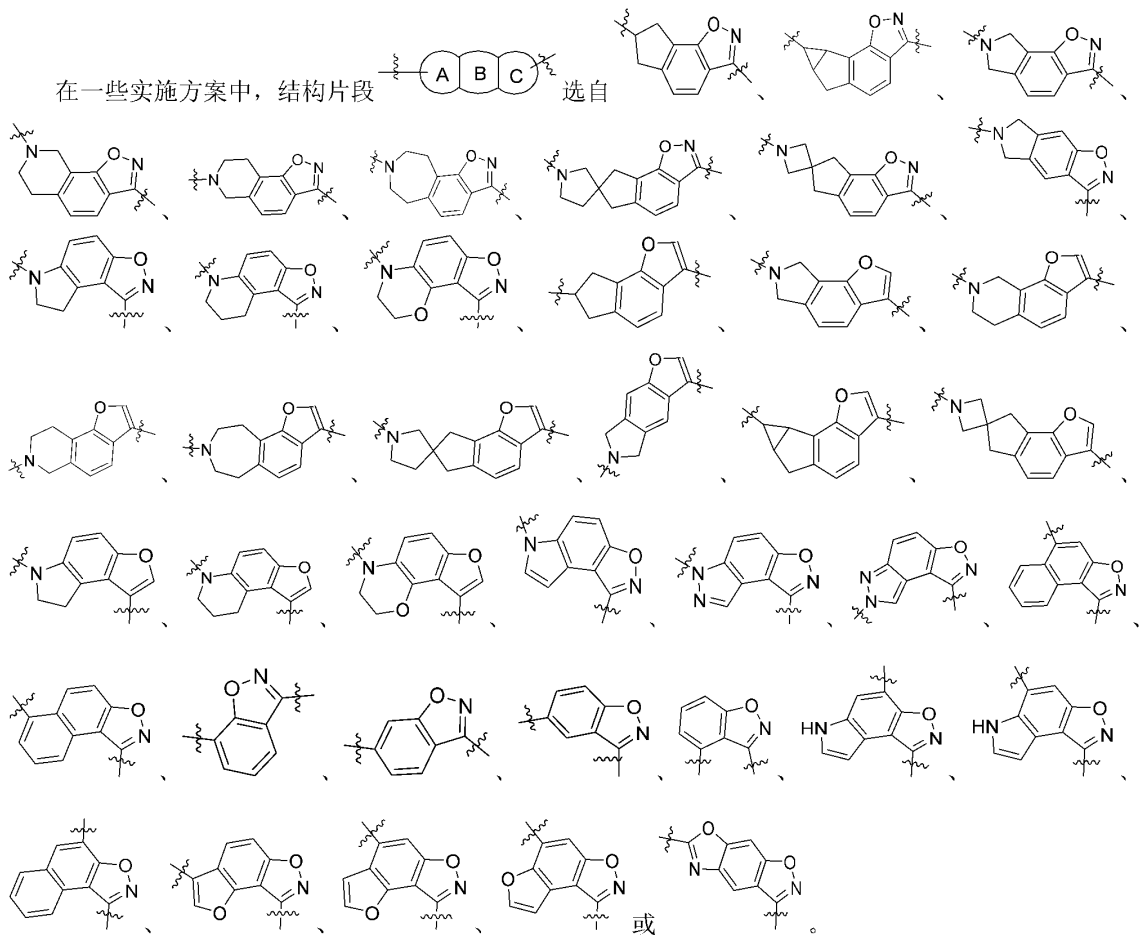




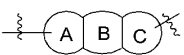
在一些实施方案中，结构片段



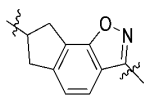
选自



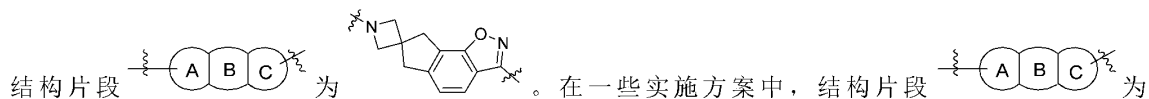
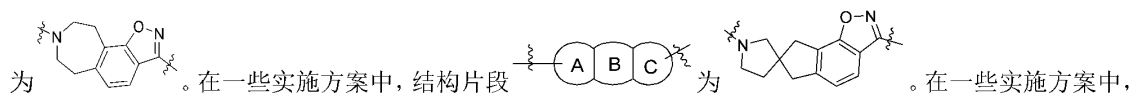
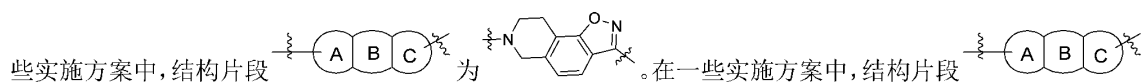
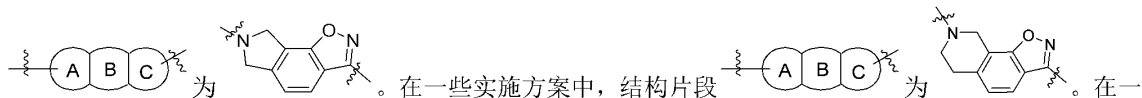
在一些实施方案中，结构片段

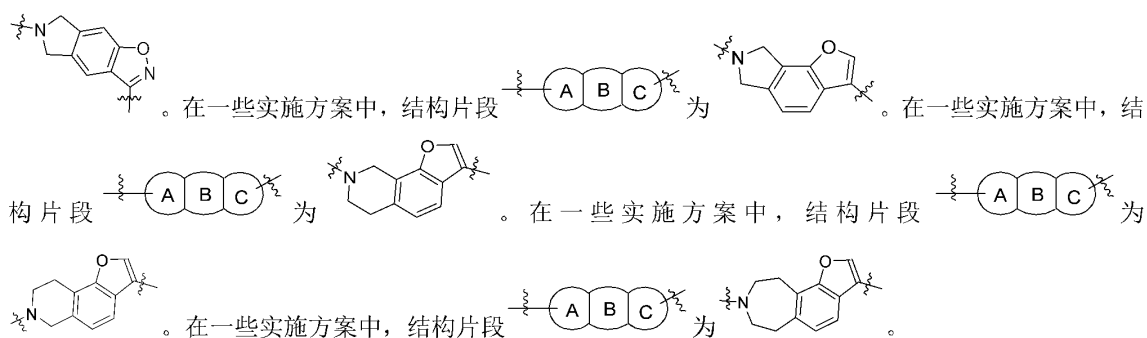


为



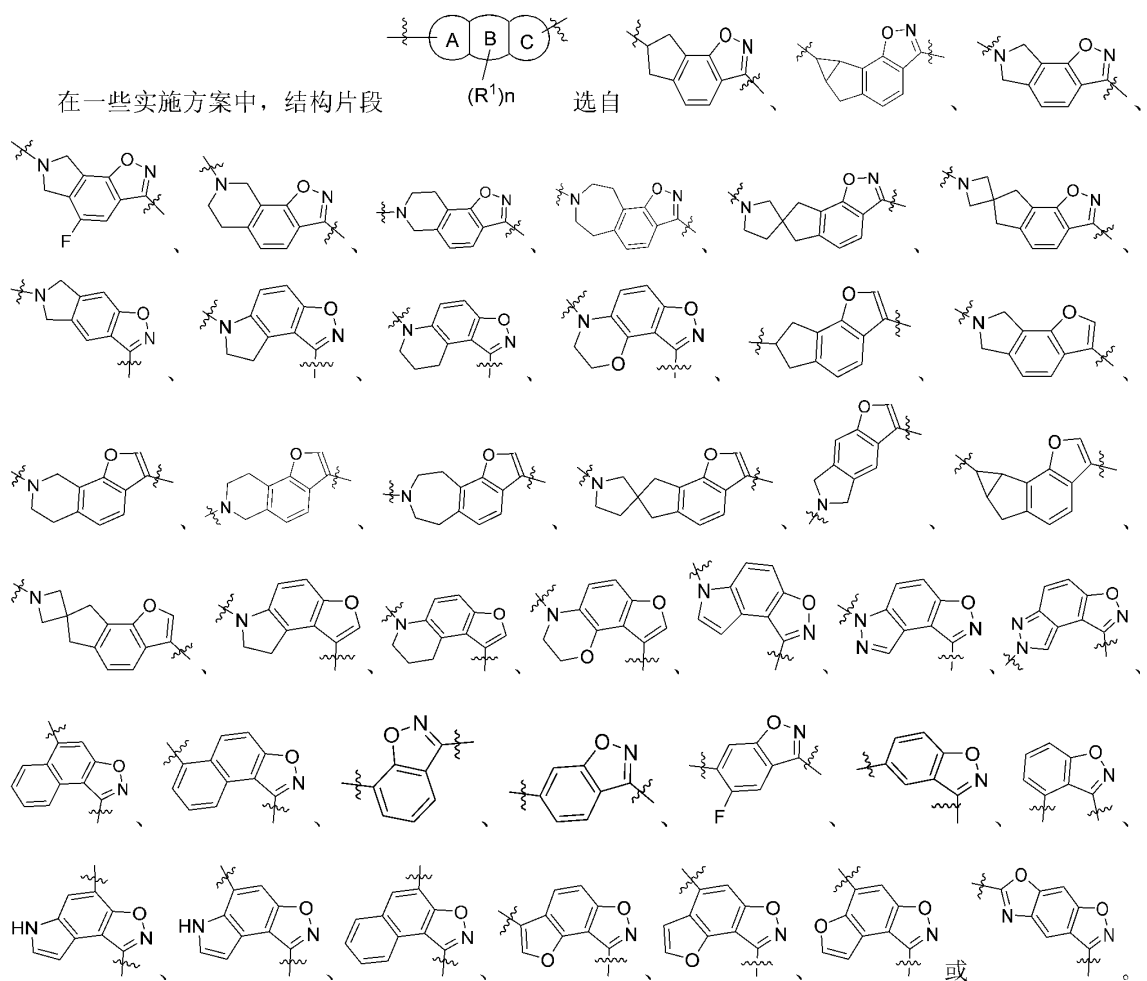
。在一些实施方案中，结构片段





在一些实施方案中，每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或卤代 C₁₋₆ 烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或卤代 C₁₋₆ 烷基任选地被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、或卤代 C₁₋₄ 烷基。在一些实施方案中，每个 R^1 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、或卤代 C₁₋₃ 烷基。在一些实施方案中，每个 R^1 独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂ 或-CN。在一些实施方案中，每个 R^1 独立地选自氟、氯或溴。在一些实施方案中，每个 R^1 独立地为氟。

在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中，n 选自 0 或 1。在一些具体实施方案中，n 为 0。



在一些实施方案中，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₅₀亚烷基、C₂₋₅₀亚烯基

或C₂₋₅₀亚炔基,所述C₁₋₅₀亚烷基、C₂₋₅₀亚烯基或C₂₋₅₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₅环烷基、3-15元杂环烷基、4-15元杂环烯基、C₆₋₁₅芳基、含5-15元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₃₀亚烷基、C₂₋₃₀亚烯基或C₂₋₃₀亚炔基,所述C₁₋₃₀亚烷基、C₂₋₃₀亚烯基或C₂₋₃₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环烷基、4-12元杂环烯基、C₆₋₁₂芳基、含5-12元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₂₀亚烷基、C₂₋₂₀亚烯基或C₂₋₂₀亚炔基,所述C₁₋₂₀亚烷基、C₂₋₂₀亚烯基或C₂₋₂₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₀环烷基、3-11元杂环烷基、4-10元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、含5-10元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₁₅亚烷基、C₂₋₁₅亚烯基或C₂₋₁₅亚炔基,所述C₁₋₁₅亚烷基、C₂₋₁₅亚烯基或C₂₋₁₅亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-8元杂环烯基、C₆₋₈芳基、含5-8元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基或C₂₋₁₀亚炔基,所述C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基或C₂₋₁₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基,所述C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换。

在一些实施方案中,所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团: C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基或C₂₋₄亚炔基,所述C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基或C₂₋₄亚炔基中1个或多个(例如1个或2个、1个或3个等)-CH₂-任选地被-O-、C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换。在一些实施方案中,所述L选自C₁₋₆亚烷基,所述C₁₋₆亚烷基中1个或多个-CH₂-任选地被选自-O-、C₃₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基、4-10元杂环烯基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换,所述C₁₋₆亚烷基任选地被一个或多个取代基取代。

在一些实施方案中,所述L选自C₁₋₆亚烷基,所述C₁₋₆亚烷基中1个或多个-CH₂-任选地被选自-O-、C₃₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基、5-6元杂环烯基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换,所述C₁₋₆亚烷基任选地被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中,所述L选自(含有1-2个N原子或O原子的5-8元杂环烷基)-C₁₋₆亚烷基-、-(C₅₋₈环烷基)-C₁₋₆亚烷基-、-C₁₋₆亚烷基-(含有1-2个N原子或O原子的5-8元杂环烷基)-C₁₋₆亚烷基-、或-C₁₋₆亚烷基-(C₅₋₈环烷基)-C₁₋₆亚烷基-。

在一些实施方案中,在所述L的定义中,所述取代基选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₂环烷基或4-12元杂环烷基。在一些实施方案中,在所述L的定义中,所述取代基选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基、二C₁₋₄烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基或4-10元杂环烷基。在一些实施方案中,在所述L的定义中,所述取代基选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基或C₁₋₆烷氧基。在一些实施方案中,在所述L的定义中,所述取代基选自=O、OH、NH₂、卤素或CN。在一些实施方案中,在所述L的定义中,所述取代基为=O。

在一些实施方案中,所述L选自-LNK¹-Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-Cy³-, 其中,

Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: C₃₋₁₂环烷基、4-12元杂环烷基或4-12元杂环烯基;

LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₁₂亚烷基、C₂₋₁₂亚烯基、C₂₋₁₂亚炔基或C₁₋₁₂杂亚烷基;

每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₂环烷基或4-12元杂环烷基。

在一些实施方案中,Cy¹、Cy²及Cy³不同时为键。在一些实施方案中,Cy²及Cy³为键。在一些实施方案

中, LNK¹及LNK²为键。

在一些实施方案中, 所述L选自-Cy¹-, -Cy²-, -LNK¹-, -Cy¹-LNK-, -Cy¹-Cy²-, -LNK¹-Cy¹-LNK-, -LNK-Cy²-LNK²-, -Cy¹-Cy²-LNK²-, -LNK¹-Cy¹-Cy²-, -Cy¹-LNK-Cy²-, -LNK¹-Cy¹-Cy²-LNK²-, -LNK¹-Cy¹-LNK-Cy²-, -Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-, -Cy¹-Cy²-Cy³-或-Cy¹-Cy²-LNK²-Cy³。在一些实施方案中, 所述L选自-Cy¹。在一些实施方案中, 所述L选自-LNK¹。在一些实施方案中, 所述L选自-Cy¹-LNK-。

在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基、C₂₋₁₀亚炔基或C₁₋₁₀杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基或C₁₋₆杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基或C₁₋₄杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₆亚烷基或C₁₋₆杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₄亚烷基或C₁₋₄杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₃亚烷基或C₁₋₃杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团: C₁₋₂亚烷基或C₁₋₂杂亚烷基。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、-NHCH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(O)-或-C(O)CH₂-。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地为键。在一些实施方案中, LNK、LNK¹及LNK²分别独立地为-CH₂-。

在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: C₃₋₁₁环烷基、4-12元杂环烷基或4-11元杂环烯基。在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: C₄₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基或5-6元杂环烯基。在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: C₄₋₉环烷基、4-11元杂环烷基或5-6元杂环烯基。在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: C₄₋₆环烷基、C₉环烷基、4-11元杂环烷基或6元杂环烯基。

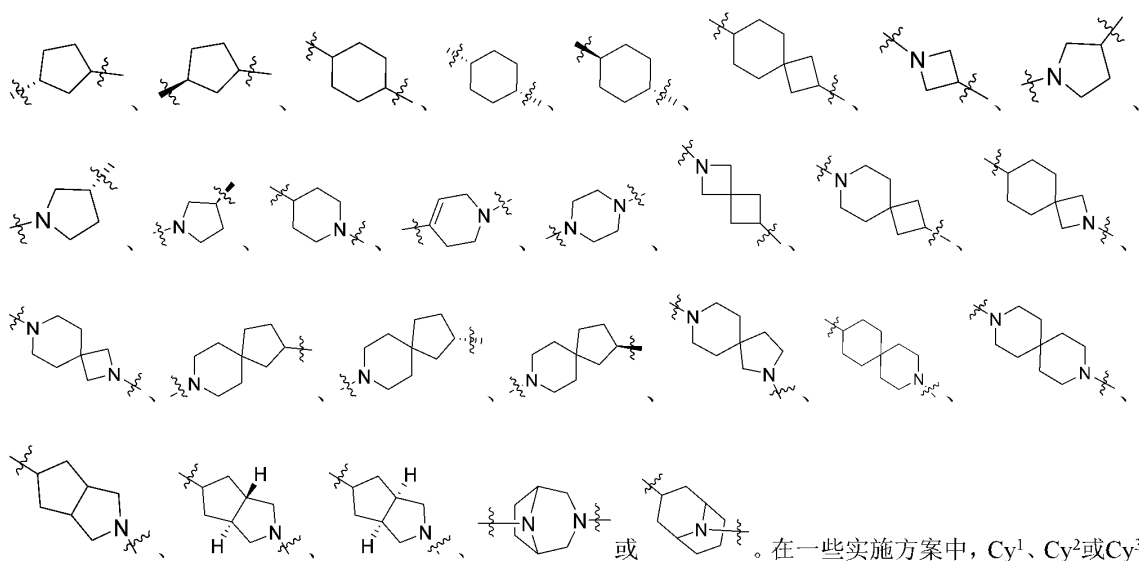
在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 环丁基、环戊基、环己基、螺壬烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡啶基、哌嗪基、一氮杂螺庚烷基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、一氮杂螺癸烷基、二氮杂螺癸烷基、一氮杂螺十一烷基、二氮杂螺十一烷基、八氢环戊基并吡咯基、二氮杂双环辛烷基或一氮杂双环壬烷基。

在一些具体实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 4-11元杂环烷基。在一些具体实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 7-11元杂环烷基。在一些具体实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 4-6元杂环烷基。在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地为键。在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自任选地被一个或多个R^a取代的6元杂环烷基。

在一些具体实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 环丁基、环戊基、环己基、螺壬烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡啶基或哌嗪基。在一些具体实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团: 一氮杂螺庚烷基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、一氮杂螺癸烷基、二氮杂螺癸烷基、一氮杂螺十一烷基、二氮杂螺十一烷基、八氢环戊基并吡咯基、二氮杂双环辛烷基或一氮杂双环壬烷基。

在一些实施方案中, Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、



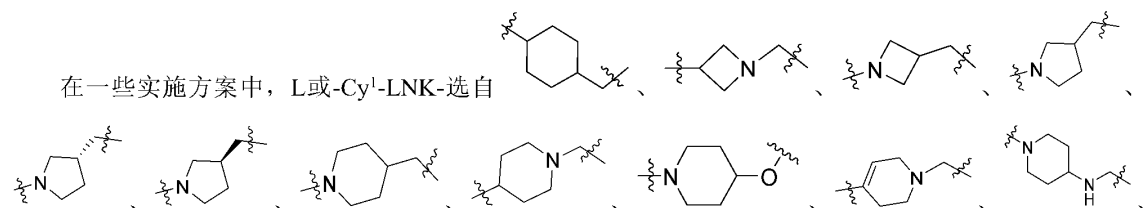
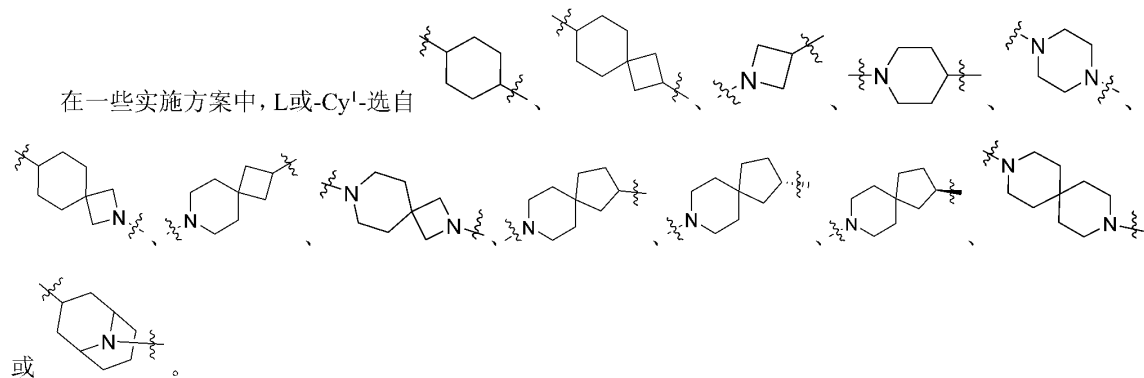


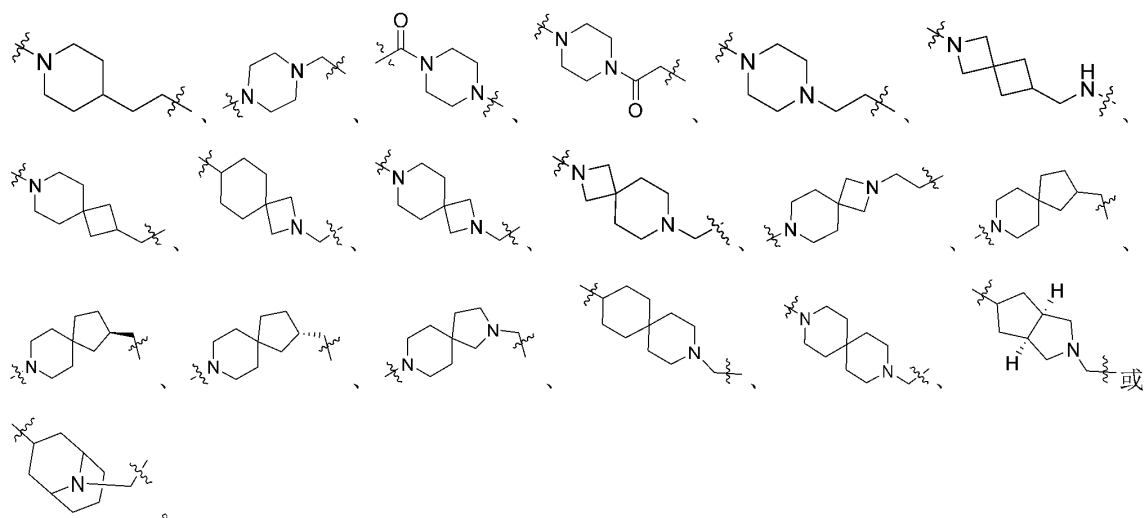
分别独立地为 。在一些实施方案中，Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地为 。

在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基或4-10元杂环烷基。在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基或二C₁₋₆烷基氨基。在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基、或二C₁₋₄烷基氨基。

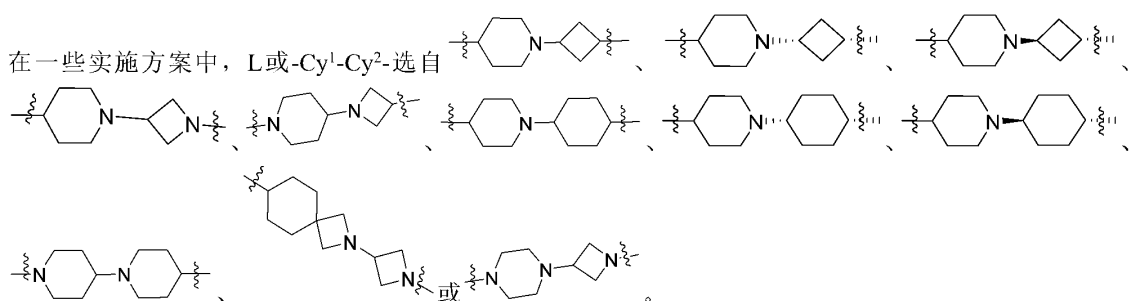
在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN或C₁₋₃烷基。在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂或-CN。在一些实施方案中，每个R^a和R^b各自独立地为=O。

在一些实施方案中，L或-LNK¹-选自键、-NHCH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂-或-C(O)CH₂-。

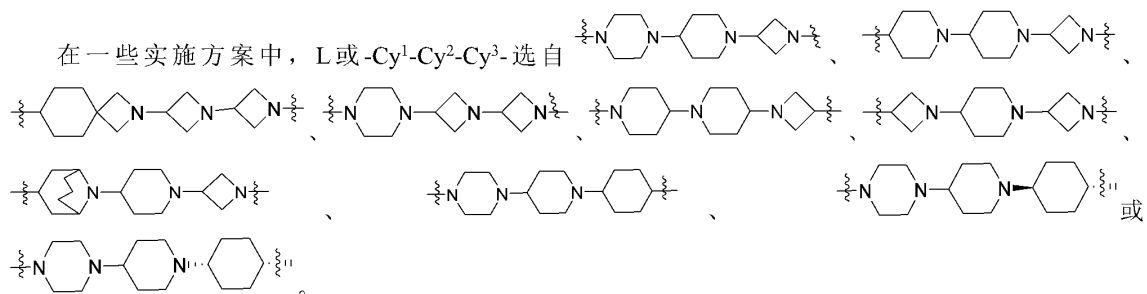




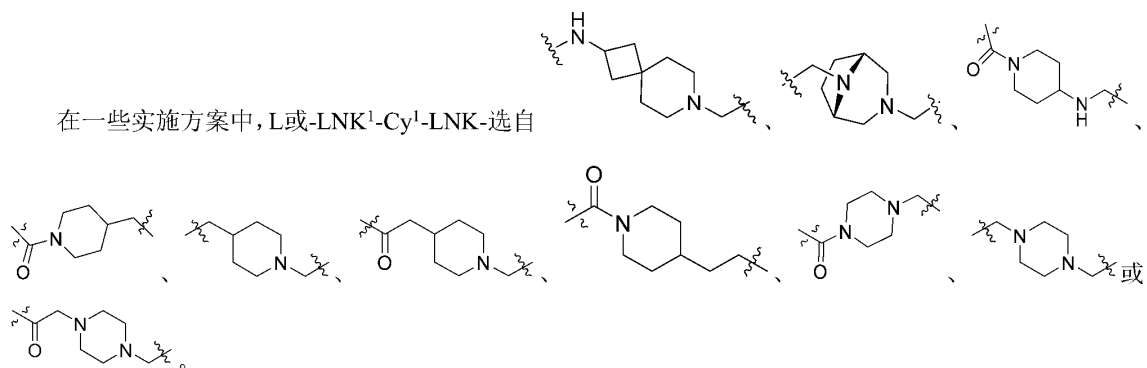
在一些实施方案中，L或-Cy¹-Cy²-选自



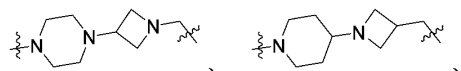
在一些实施方案中，L或-Cy¹-Cy²-Cy³-选自

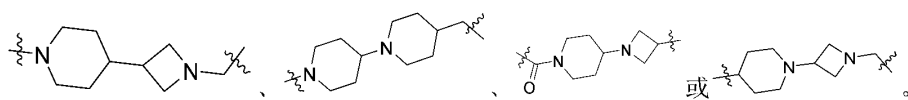


在一些实施方案中，L或-LNK¹-Cy¹-LNK-选自

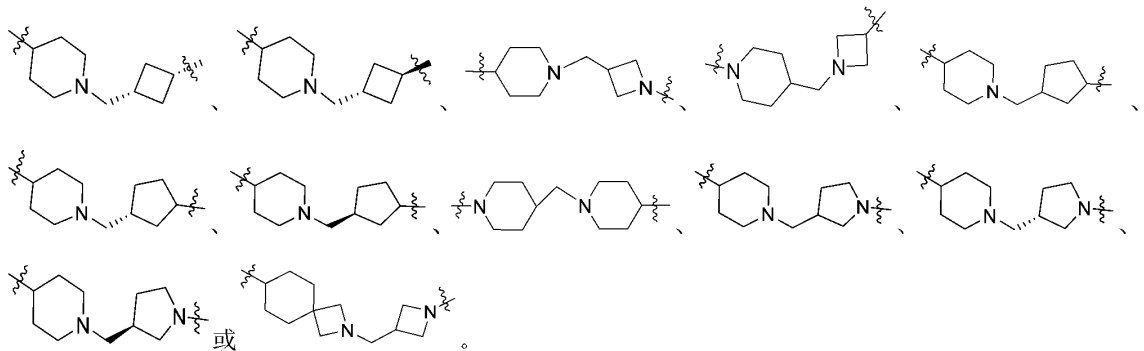


在一些实施方案中，L或-Cy¹-Cy²-LNK²-选自

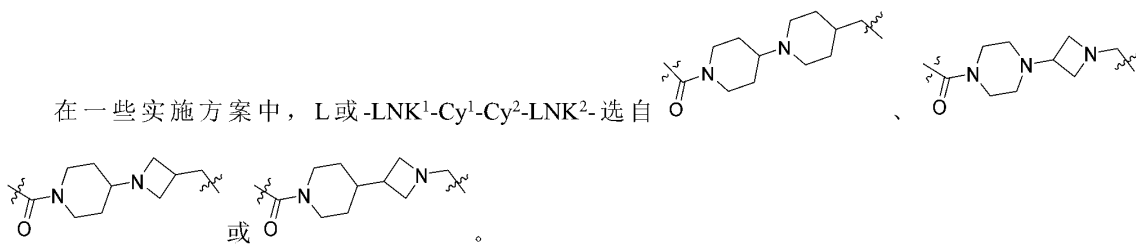




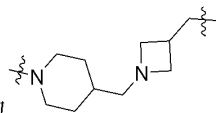
在一些实施方案中, L或-Cy¹-LNK-Cy²-选自



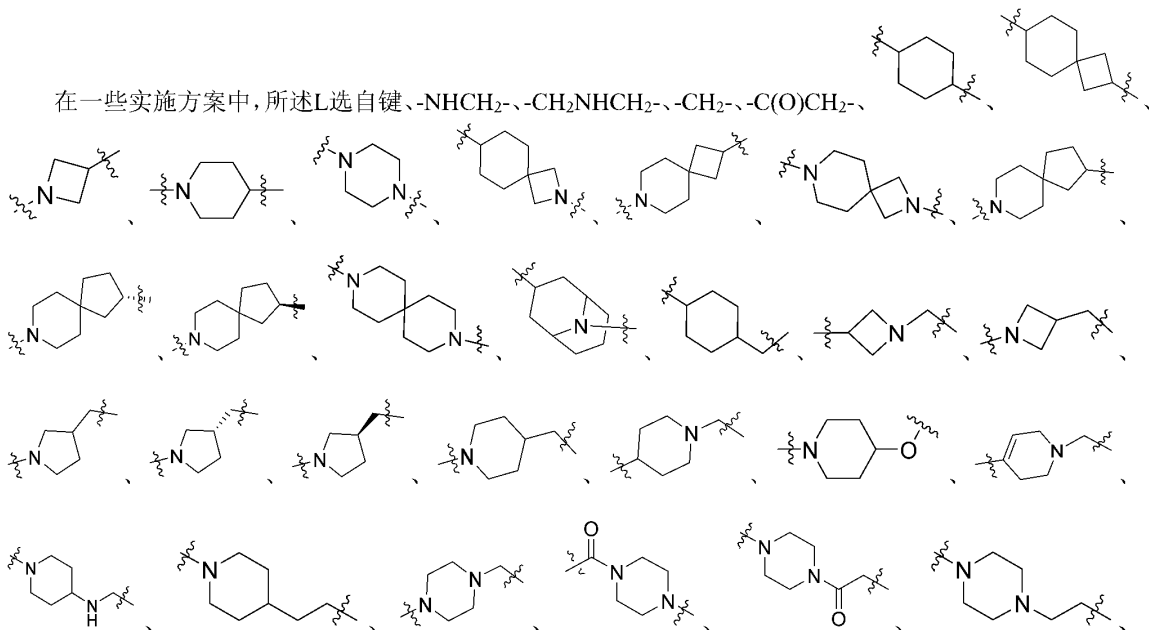
在一些实施方案中, L或-LNK¹-Cy¹-LNK²-选自

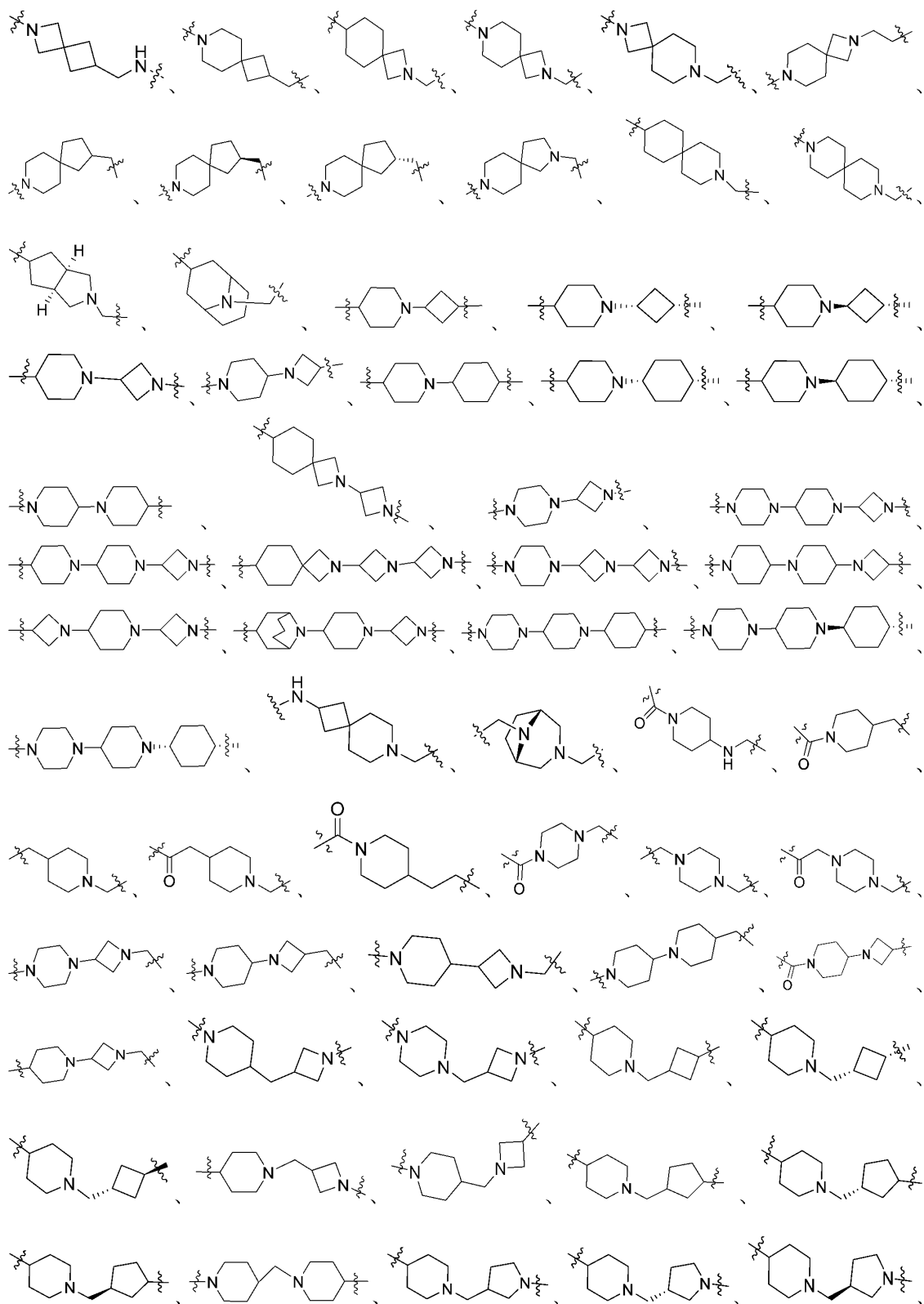


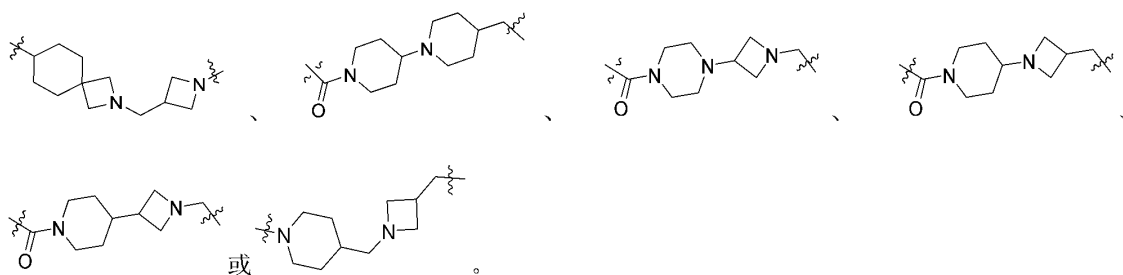
在一些实施方案中, L或-Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-为



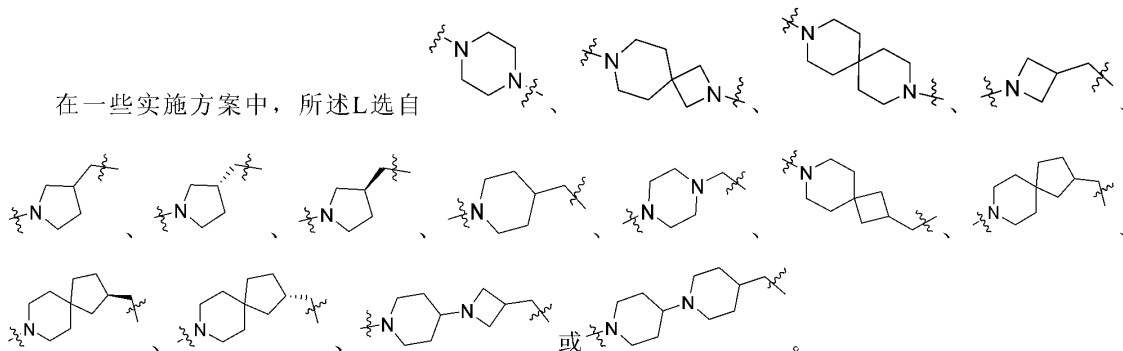
在一些实施方案中, 所述L选自键、-NHCH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂-、-C(O)CH₂-、



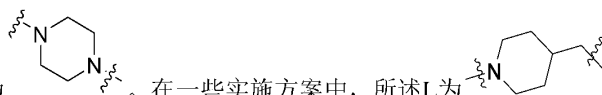




在一些实施方案中, 所述L选自

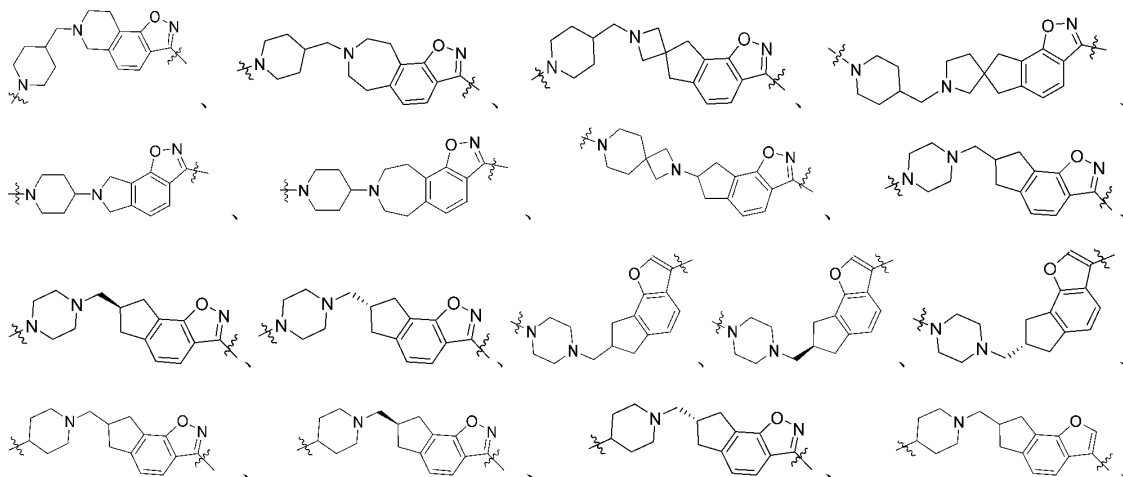
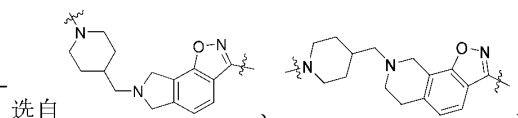
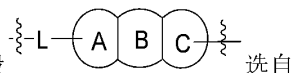


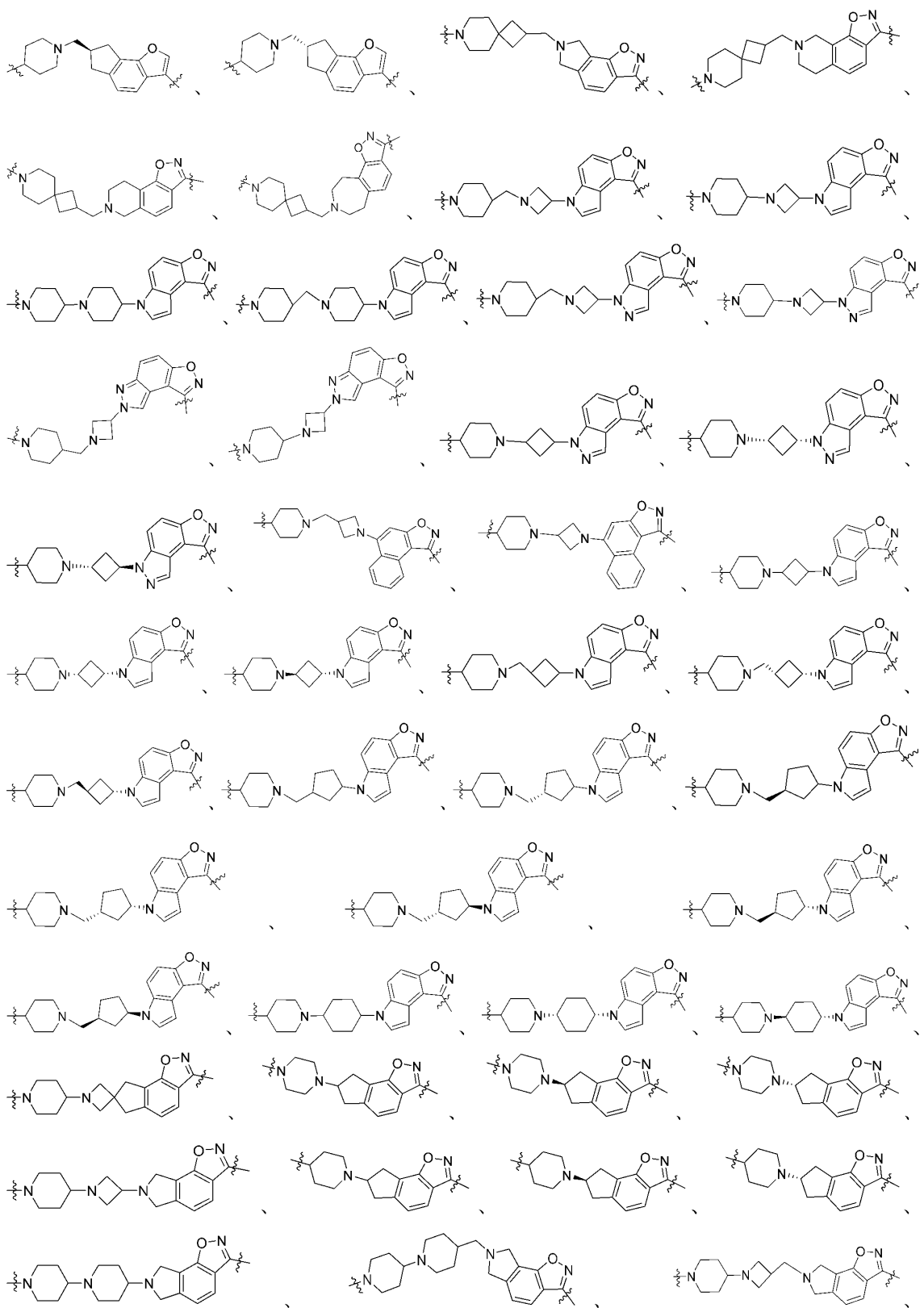
在一些实施方案中, 所述L为

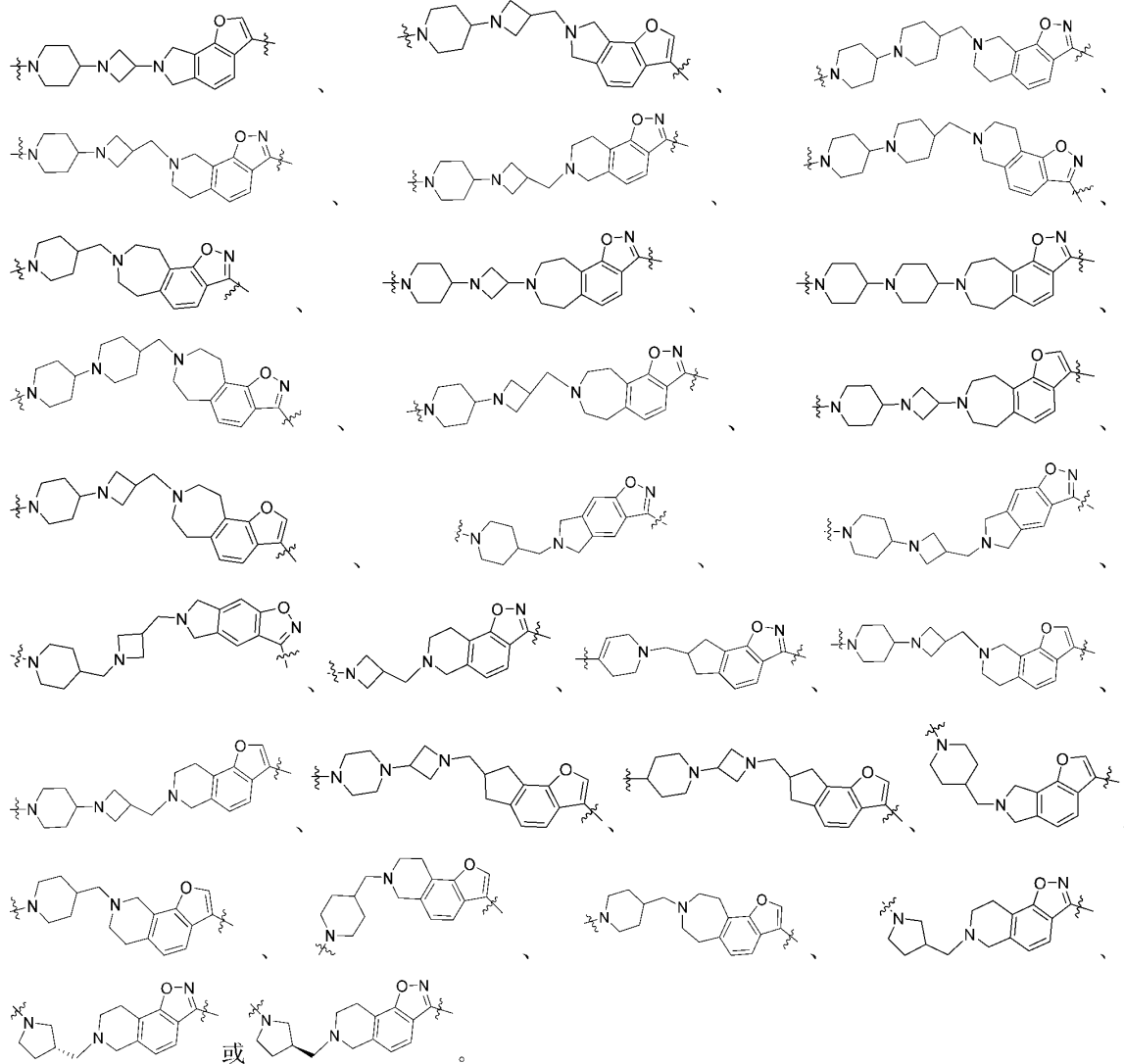


案中, 所述L为

在一些实施方案中, 结构片段



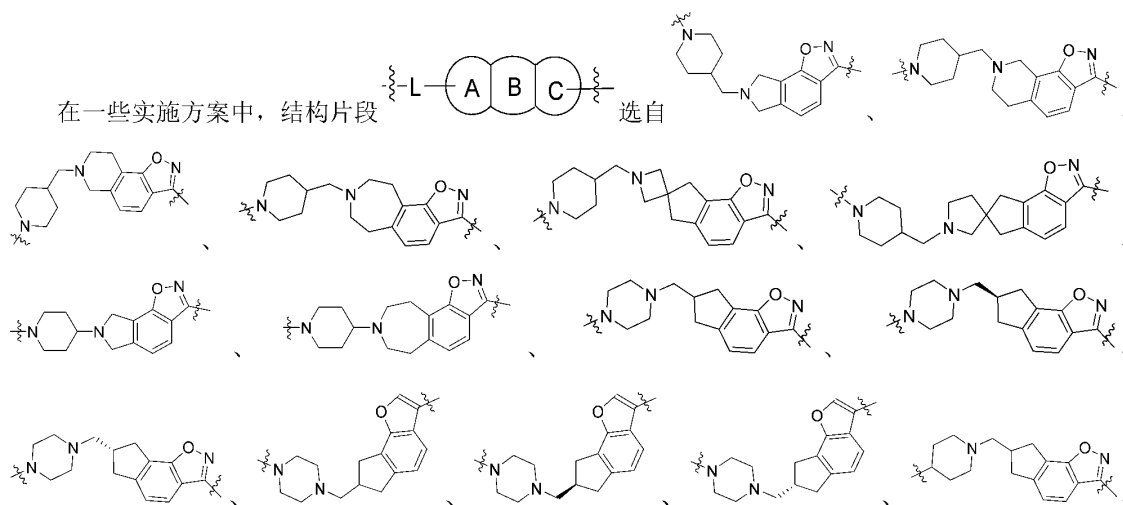


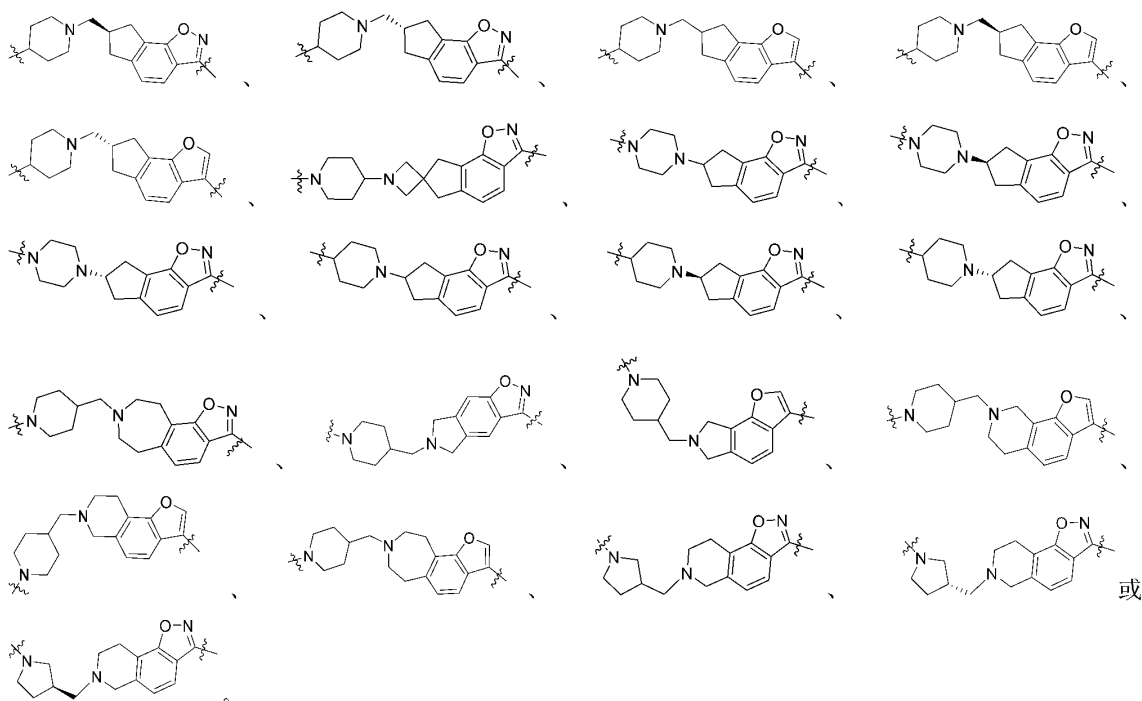


在一些实施方案中，结构片段



选自





在一些实施方案中， R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或任选地被一个或多个取代基取代的 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或 C_{1-3} 烷基，所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、-NH₂或-CN。在一些实施方案中， R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中， R^f 选自H、氟、氘或甲基。在一些实施方案中， R^f 为H。

在一些实施方案中， X^5 选自CH或N。在一些实施方案中， X^5 为CH。

在一些实施方案中， X^6 选自-O-、-NH-或-N(C_{1-3} 烷基)-。在一些实施方案中， X^6 选自-O-或-N(CH₃)-。在一些实施方案中， X^6 为-O-。

在一些实施方案中，每个 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷基，所述-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代。在一些实施方案中，每个 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、或卤代 C_{1-4} 烷基。

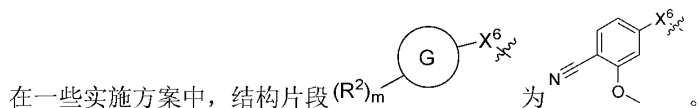
在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基。在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂、-CN、甲基或甲氧基。在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自氟、氯、溴、-CN或甲氧基。在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自-CN或甲氧基。在一些实施方案中，每个 R^2 独立地选自-CN或 C_{1-6} 烷氧基（例如 C_{1-5} 烷氧基、 C_{1-4} 烷氧基或 C_{1-3} 烷氧基）。

在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地选自 C_{1-6} 烷基、 C_{1-5} 烷基或 C_{1-4} 烷基（优选 C_{1-3} 烷基）。在一些实施方案中，每个 R^3 分别独立地为甲基。

在一些实施方案中，每个 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN或 C_{1-3} 烷基。在一些实施方案中，每个 R^4 分别独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂或-CN。

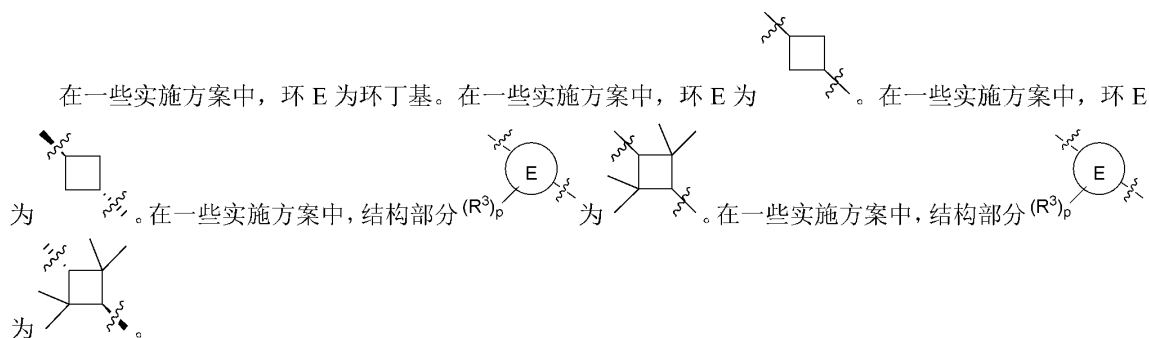
在一些实施方案中，m选自0、1、2或3。在一些实施方案中，m选自1、2或3。在一些实施方案中，

m 为 2。在一些实施方案中, p 选自 1、2、3 或 4。在一些实施方案中, p 选自 3 或 4。在一些实施方案中, p 为 4。在一些实施方案中, q 选自 0、1、2 或 3。在一些实施方案中, q 选自 0 或 1。在一些实施方案中, q 为 0。

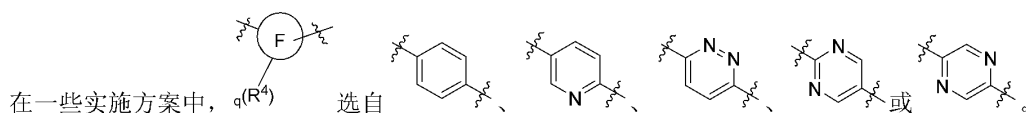
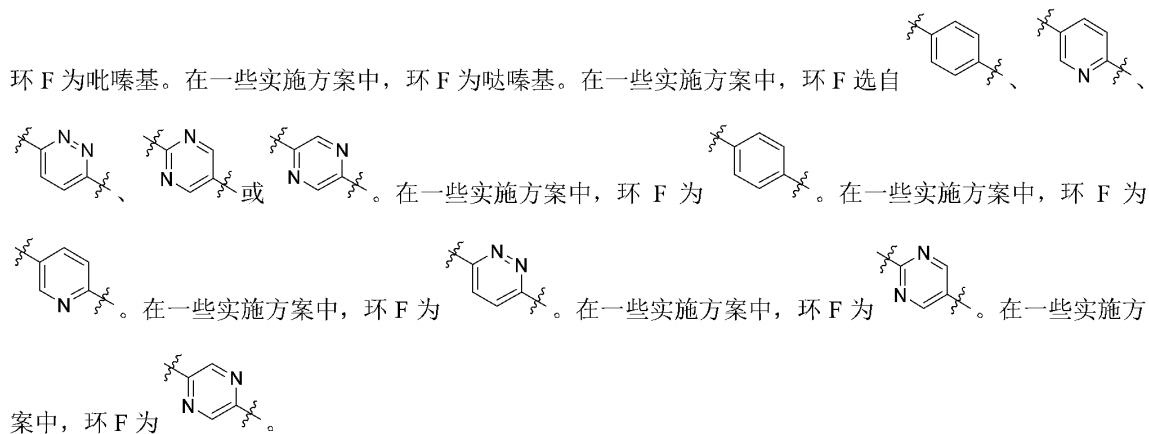


在一些实施方案中, 所述环 G 选自苯基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方案中, 所述环 G 选自苯基或 6 元杂芳基 (含有 1-2 个 N 原子的 6 元杂芳基)。在一些实施方案中, 所述环 G 为苯基。

在一些实施方案中, 环 E 选自 C₃₋₉ 环烷基或 3-9 元杂环烷基。在一些实施方案中, 环 E 选自 C₄₋₉ 环烷基或 4-9 元杂环烷基。在一些实施方案中, 环 E 选自 C₄₋₇ 环烷基或 4-7 元杂环烷基。在一些实施方案中, 环 E 选自 C₄₋₇ 环烷基 (例如 C₄₋₆ 环烷基、C₄₋₅ 环烷基)。在一些实施方案中, 环 E 选自环丁基、环戊基或环己基。



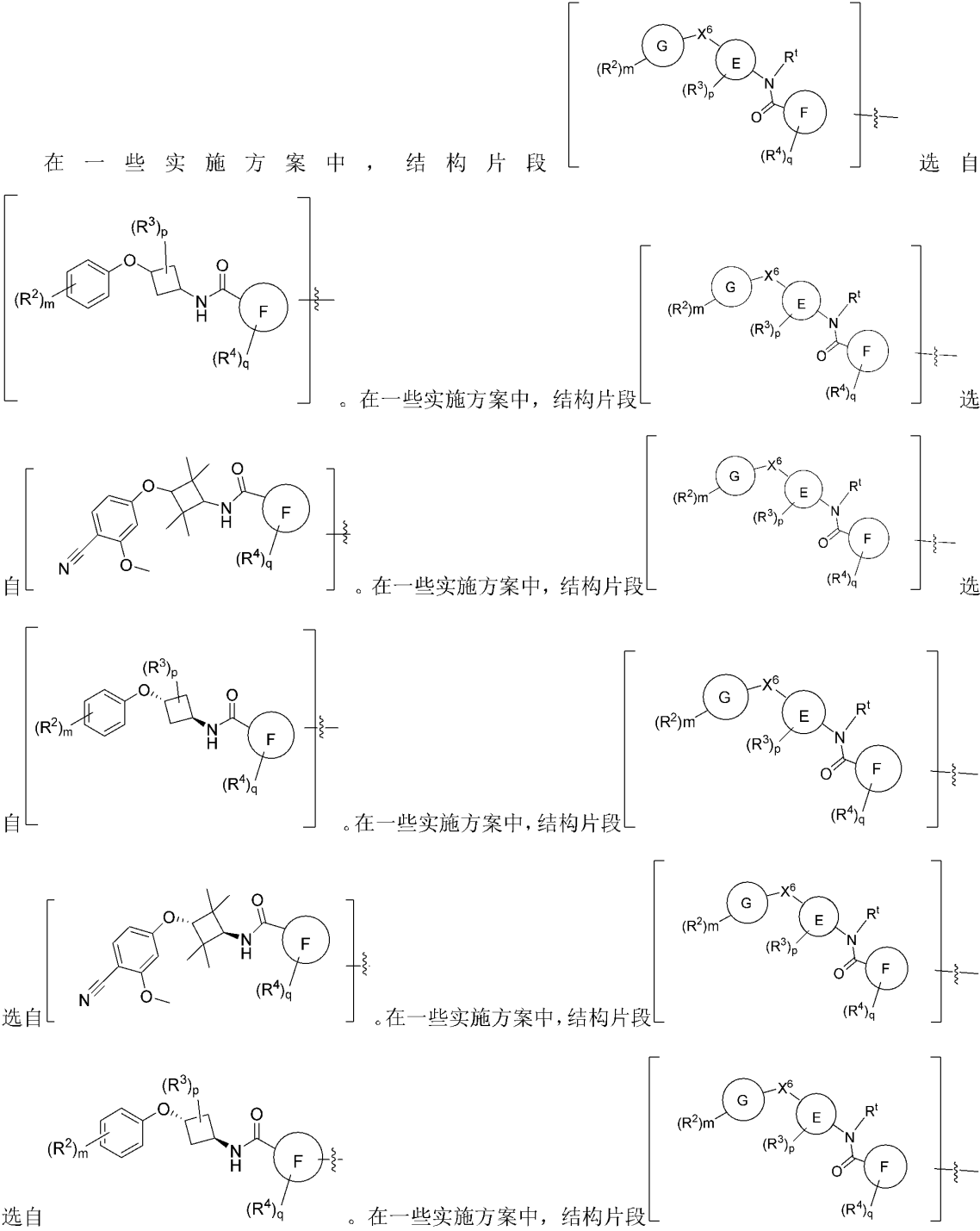
在一些实施方案中, 环 F 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-7 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 F 选自苯基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方案中, 环 F 选自苯基或 6 元杂芳基 (例如, 含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子的 6 元杂芳基)。在一些实施方案中, 环 F 选自苯基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在一些具体实施方案中, 环 F 为苯基。在一些实施方案中, 环 F 为吡啶基。在一些实施方案中, 环 F 为嘧啶基。在一些实施方案中,

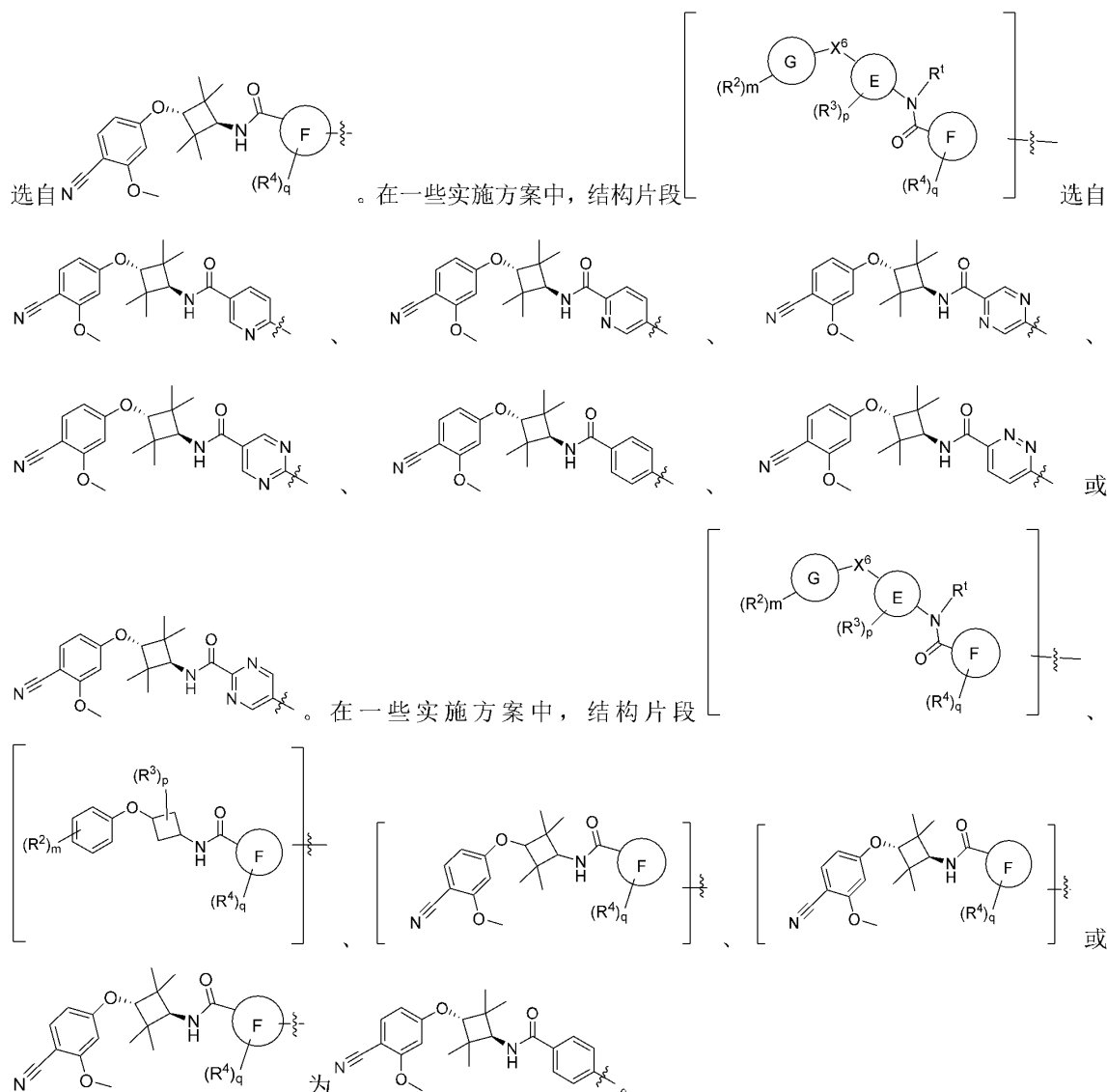


在一些实施方案中, R¹ 选自氢、-OH、C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基, 所述 C₁₋₄ 烷基、C₃₋₆ 环烷基或 3-6 元杂环烷基任选地被取代。在一些实施方案中, R¹ 选自氢、-OH、C₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 环烷基或 3-4 元杂环烷基, 所述 C₁₋₃ 烷基、C₃₋₄ 环烷基或 3-4 元杂环烷基任选地被取代。在一些实施方案中, R¹ 选自氢或 C₁₋

3 烷基（如甲基、乙基、丙基）。在一些实施方案中，R^t为氢。

在一些实施方案中，所述任选地被取代是指任选地被一个或多个以下基团取代：卤素（例如氟、氯、溴或碘）、-CN、-OH 或-NH₂。





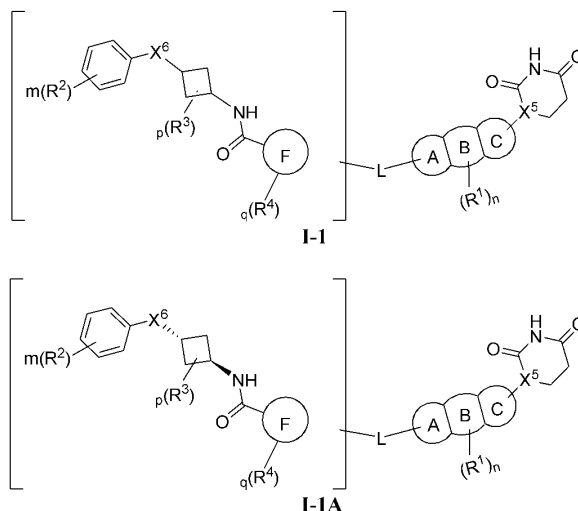
在一些实施方案中，上述杂环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂亚烷基包含独立选自-O-、-NH-、-N-、-S-、C=O、-C(=O)NH-、-C(=O)O-、-S(=O)-或-S(=O)₂-中的一个或多个杂原子或杂原子团；在一些实施方案中，上述杂环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂亚烷基包含独立选自-O-、-NH-、-N-或-S-中的一个或多个杂原子或杂原子团；在一些实施方案中，上述杂环烯基、杂芳基、杂环烷基或杂亚烷基包含独立选自-O-、-NH-、或-N-中的一个或多个杂原子或杂原子团。在一些实施方案中，所述杂原子或杂原子团的个数分别独立地选自1、2、3、4、5或6；或者选自1、2、3或4；或者选自1、2或3；或者选自1或2。

在一些实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子选自N、NH、O或S。在一些实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子选自N、O或S。在一些具体实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子选自N或O。在一些实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子个数选自1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子个数选自1、2、3或4。在一些实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子个数选自1、2或3。在一些具体实施方案中，上述杂环烯基中的杂原子个数选自1或2。

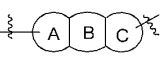
应理解，如以上所述的本申请的化合物的任何实施方案和本文关于如以上所述的本申请的化合物中的特定环A、环B、环C、环E、环F、环G、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、L、X⁵、X⁶取代基所阐述的任何具体取代基可以独立地与本申请的其它实施方案和/或化合物的取代基组合以形成以上未具体阐述的本发明的实

施方案。此外，在具体实施方案和/或权利要求中关于任何特定环 A、环 B、环 C、环 E、环 F、环 G、R¹、R²、R³、R⁴、R¹、L、X⁵、X⁶ 取代基公开了取代基范围的情况下，应理解，可以从该范围中删除一个或多个取代基，并且剩余的取代基范围也应被认为是本申请的实施方案。

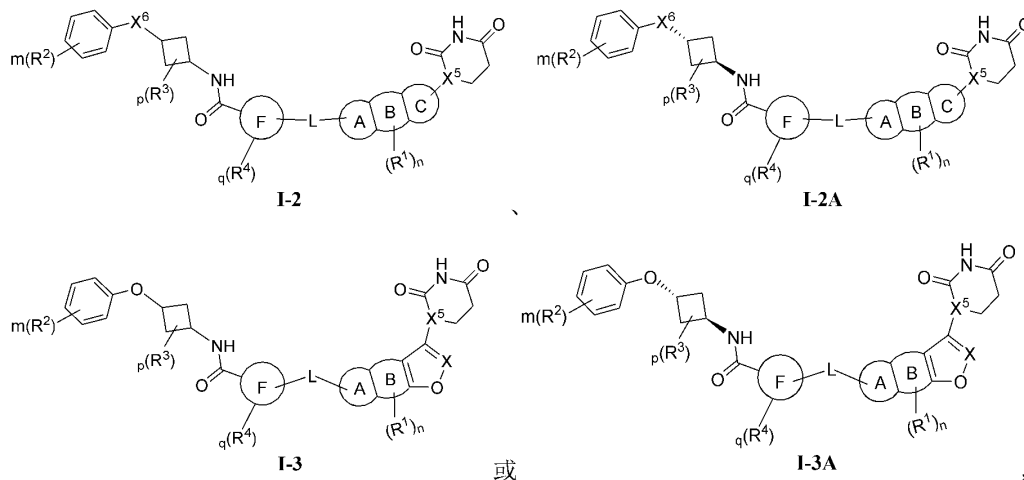
本申请涉及式 I-1 或 I-1A 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



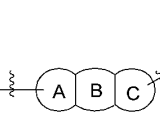
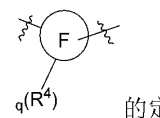
其中，环 A、环 B、环 C、环 F、R¹、n、R²、m、R³、p、R⁴、q、X⁵、X⁶、L 定义如本申请所述。

在一些实施方案中，结构部分  如本申请所述。

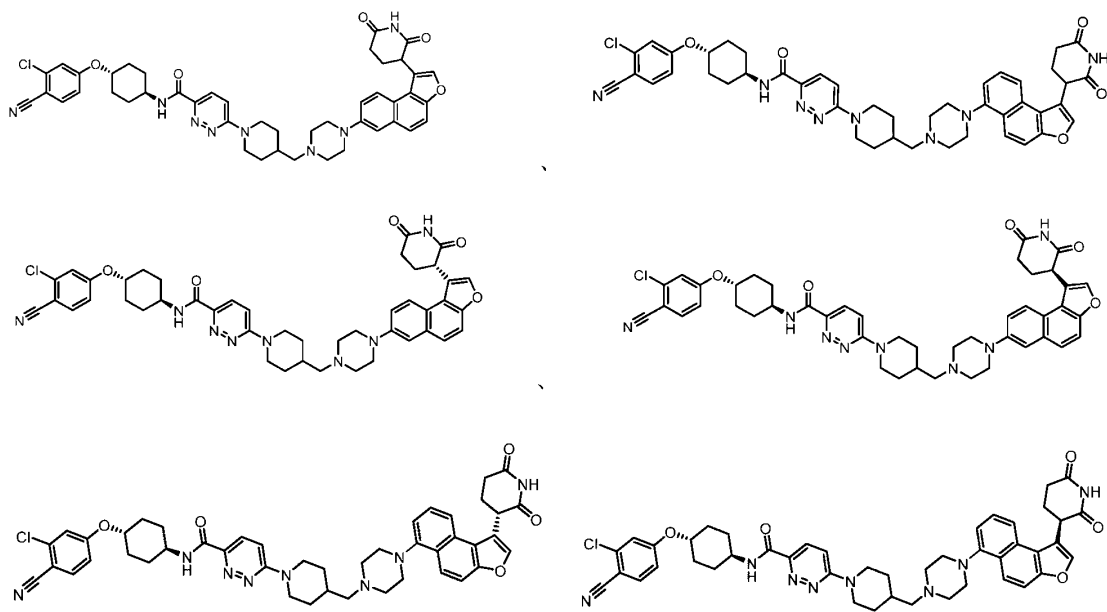
本申请涉及式 I-2、式 I-2A、式 I-3、或式 I-3A 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



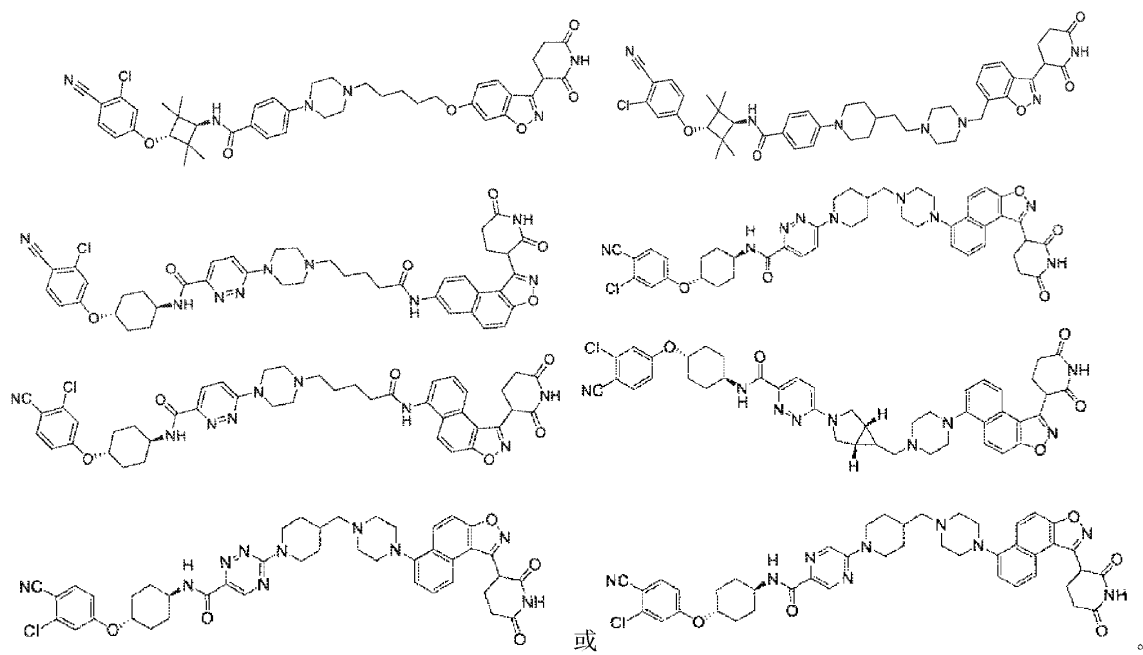
其中，环 A、环 B、环 C、环 F、R¹、n、R²、m、R³、p、R⁴、q、X⁵、L 的定义如本申请所述；X 选自 CH 或 N。

在一些实施方案中，结构片段 、 的定义如本申请所述。

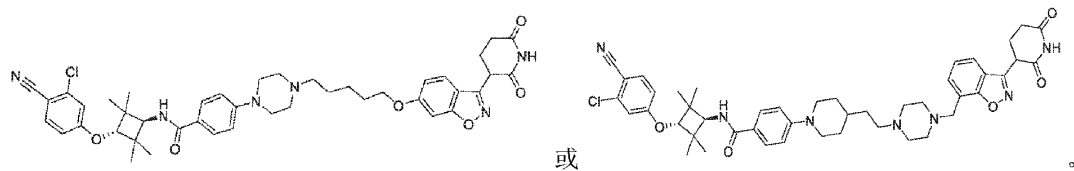
在一些实施方案中，可选地，本申请所述化合物不是以下化合物：

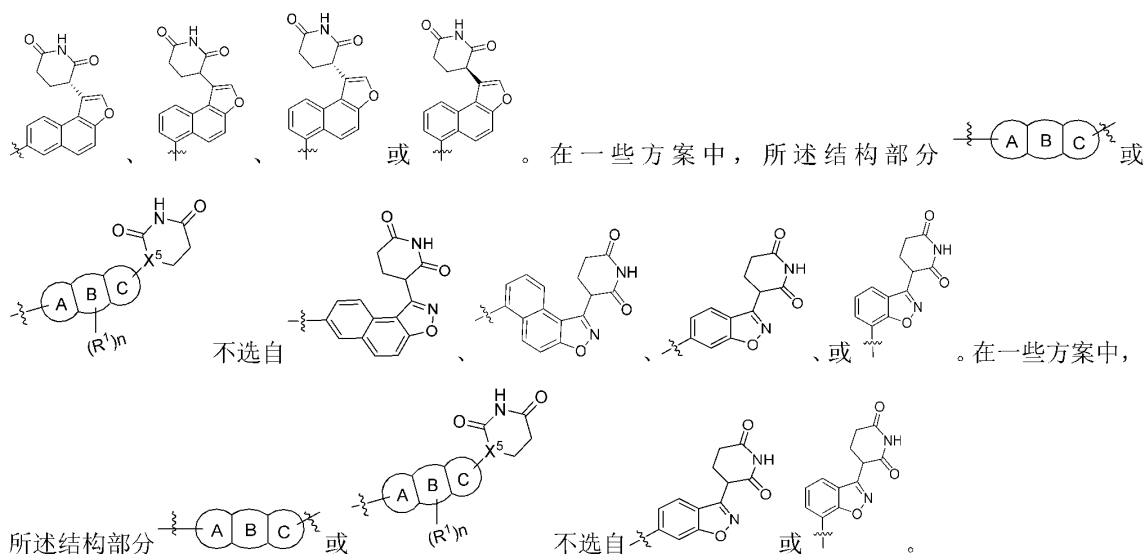


在一些实施方案中，可选地，本申请所述化合物不是以下化合物：

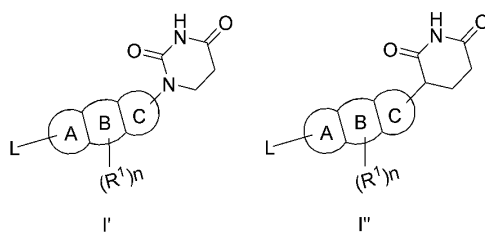


在一些实施方案中，可选地，本申请所述化合物不是以下化合物：





另一方面，本申请涉及式 I 或 I' 化合物、部分（moiety）、其立体异构体、衍生物（具体如 Protac 分子）或其药学上可接受的盐，



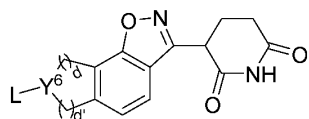
其中，环 A 不存在或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 为苯基;

环 C 选自异噁唑基或呋喃基;

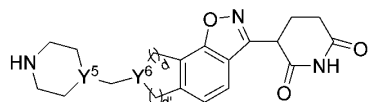
L 为连接基团；可选地，L 的定义如本申请所述；可选地，R¹ 及 n 的定义如本申请所述。

在一些实施方案中, 本申请涉及如下部分、或包含该部分的化合物(包括 **Protac** 分子)、其立体异构体、或其药学上可接受的盐:

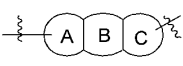


其中, L 的定义如上文所述, Y⁶为 C(R⁵)或 N, R⁵为 H、氘、氚、C₁₋₃烷基、=O (优选, H); d 和 d'可相同或不同, 各自独立地为 1、2 或 3。

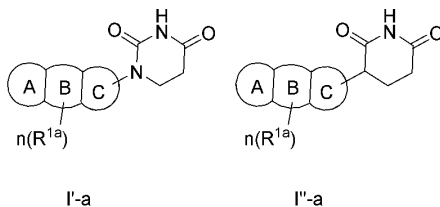
在一些实施方案中, 本申请涉及如下部分、或包含该部分的化合物(包括 **Protac** 分子)、其立体异构体、或其药学上可接受的盐:



其中, L、Y⁶、d 和 d'的定义如本申请所述, Y⁵为 C(R⁵)或 N, R⁵为 H、氘、氚、C₁₋₃烷基、=O (优选, H)。

在一些实施方案中，结构部分  如本申请所述。

另一方面，本申请涉及式 I'-a 或 I''-a 化合物、部分、其立体异构体、衍生物（具体如 Protac 分子）或其药学上可接受的盐，



其中，环 A 不存在或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 为苯基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、-CHO、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、CHO、COOH、-C₁₋₄ 烷基-OH、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₆ 烷基 COC(O)-取代的 4-10 元杂环烷基；

n 选自 0、1、2 或 3。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元、6 元、7 元、8 元或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基。

在一些实施方案中，环 A 不存在或选自环戊烯基、单环己烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基或二氢噁嗪基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基或 5-9 元杂环烯基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₉ 环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 C₅₋₆ 环烯基。在一些具体实施方案中，环 A 选自 5-9 元杂环烯基。

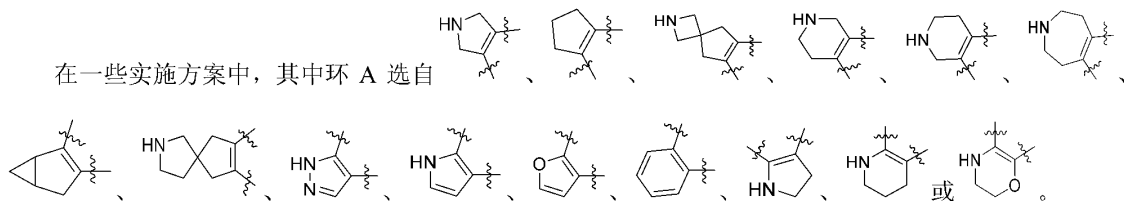
在一些具体实施方案中，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、氮杂螺环壬烯基、氮杂螺环辛烯基、苯基、吡咯基或吡唑基。

在一些具体实施方案中，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基、氮杂螺环壬烯基或氮杂螺环辛烯基。在具体一些实施方案中，环 A 选自环戊烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基或氮杂螺环辛烯基。

在具体一些实施方案中，环 A 选自环戊烯基。在具体一些实施方案中，环 A 选自二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂萘基或氮杂螺环辛烯基。

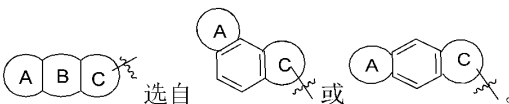
在一些具体实施方案中，环 A 选自苯基、吡咯基或吡啶基。

在一些实施方案中，其中环 A 选自

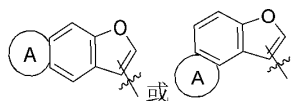
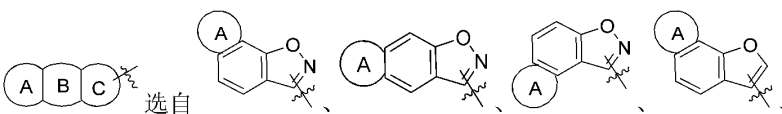


在一些具体实施方案中，环 C 是异噻唑基。在一些具体实施方案中，环 C 是呋喃基。

在一些实施方案中，结构部分



在一些实施方案中,结构片段



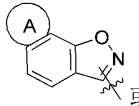
。在一些实施方案中，结构片段  选自



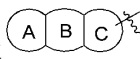
或

; 或者, 结构片段

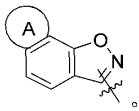

 选自



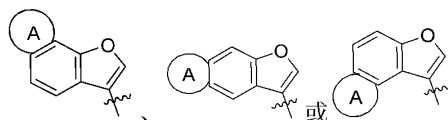
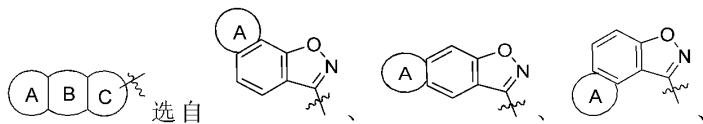
;或者,结构片段



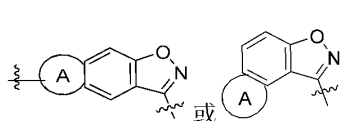
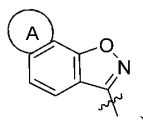
选自



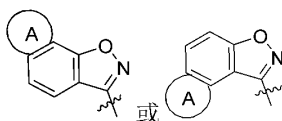
在一些实施方案中，结构片段



。在一些实施方案中，结构片段 选自

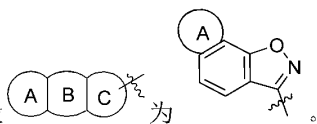


；或者，结构片段 选自

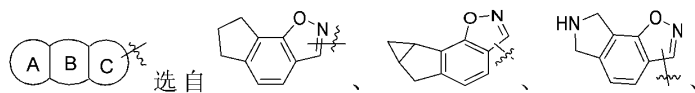


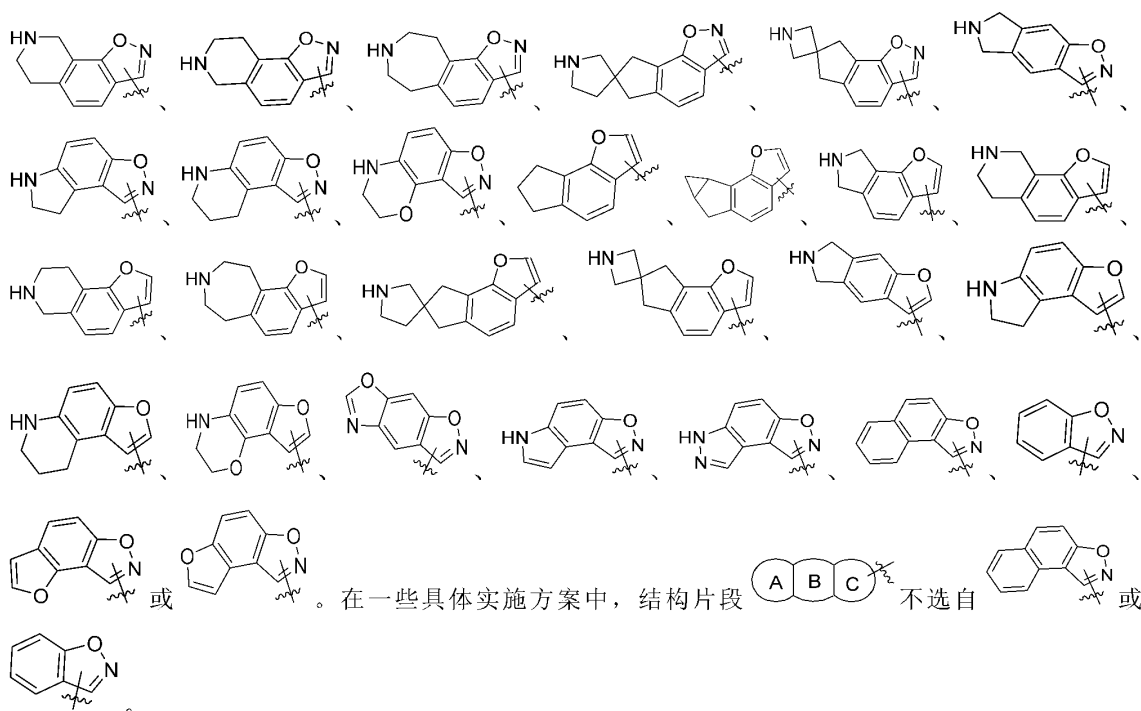
；或者，结

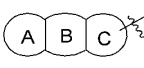
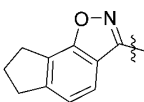
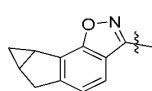
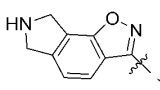
构片段 为

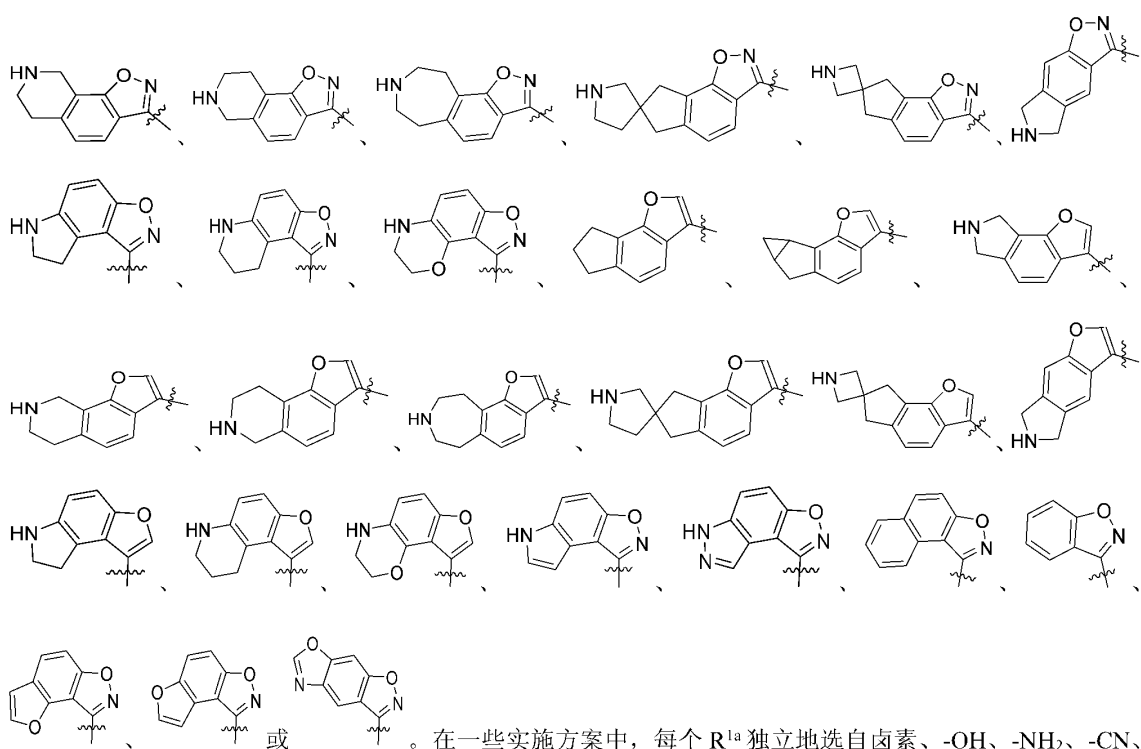


在一些实施方案中，结构片段





在一些实施方案中，结构片段  选自 , , ,



-CHO、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基或 4-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₀ 环烷基或 4-10 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、

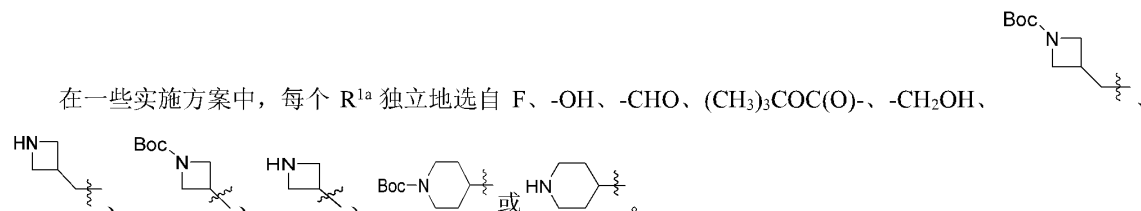
-CHO、-COOH、-C₁₋₄ 烷基-OH、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₆ 烷基 COC(O)-取代的 4-10 元杂环烷基。

在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CHO、C₁₋₄ 烷基 OC(O)-、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₉ 环烷基或 4-9 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₉ 环烷基或 4-9 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-CHO、-COOH 或 -C₁₋₄ 烷基-OH、C₁₋₄ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₄ 烷基 COC(O)-取代的 4-9 元杂环烷基。

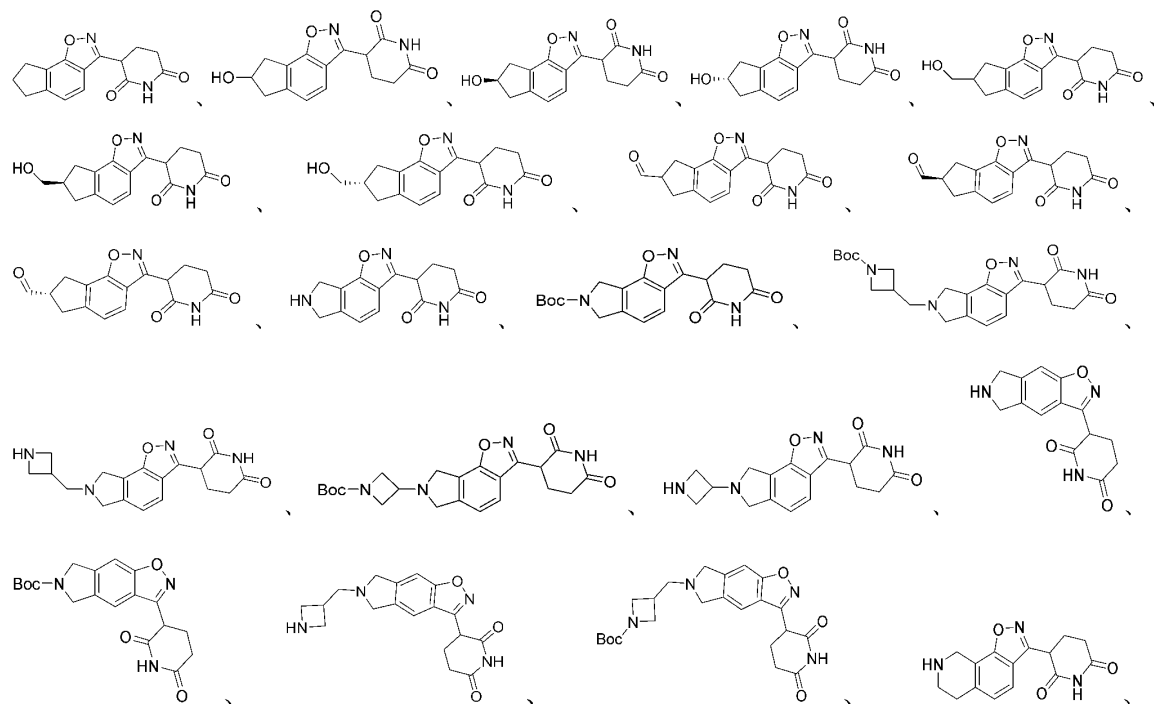
在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CHO、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₃₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基、C₁₋₃ 烷氧基、C₄₋₆ 环烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、-OH、=O、-NH₂、-CN、-CHO、-COOH、-C₁₋₄ 烷基-OH、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₆ 烷基 COC(O)-取代的 3-6 元杂环烷基。

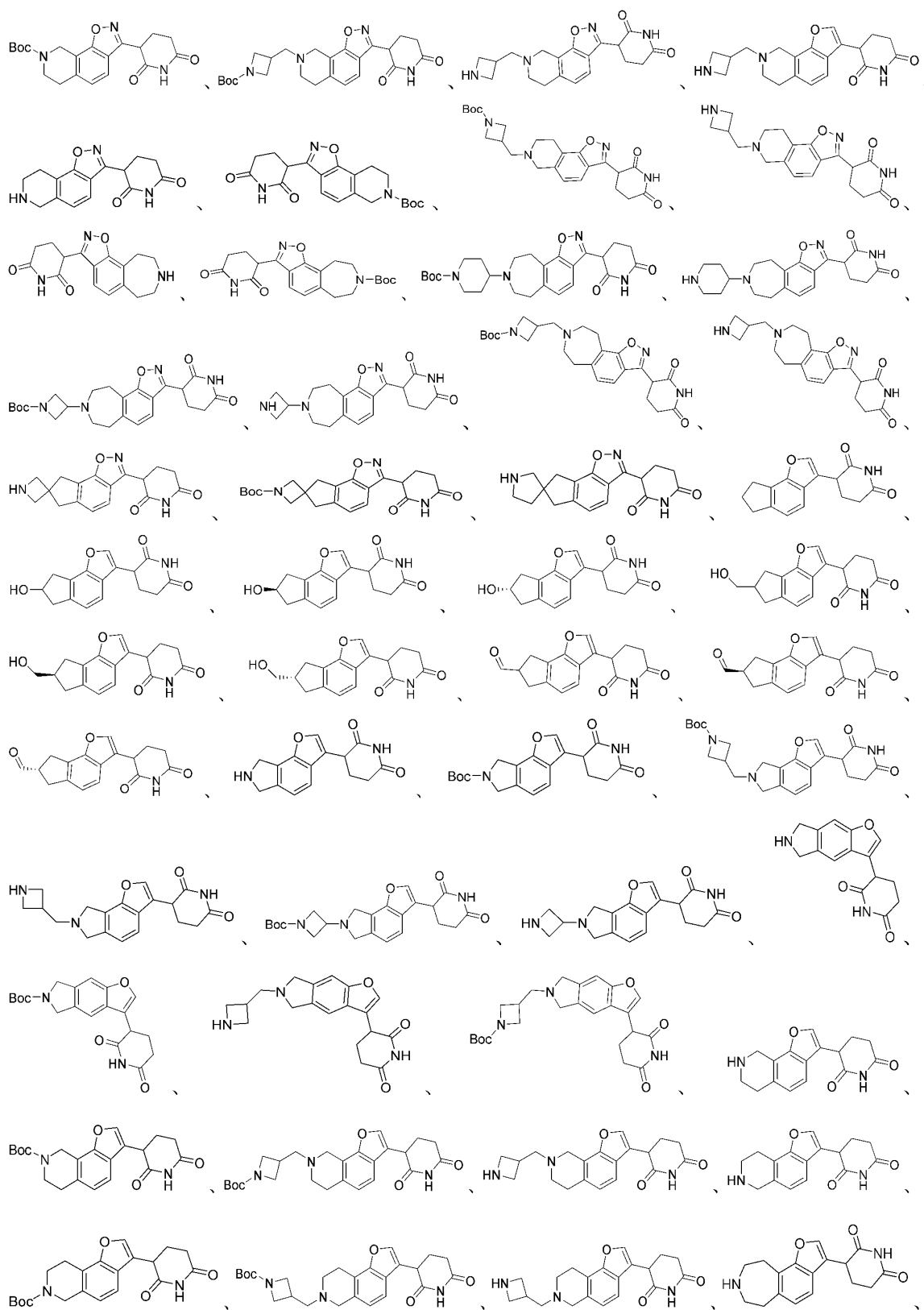
在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、-CHO、C₁₋₄ 烷基 OC(O)-、C₁₋₃ 烷基或 4-6 元杂环烷基，所述 C₁₋₃ 烷基或 4-6 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：-OH、=O、-NH₂、-CN、-CHO、-COOH、C₁₋₄ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₄ 烷基 OC(O)-取代的 4-6 元杂环烷基。

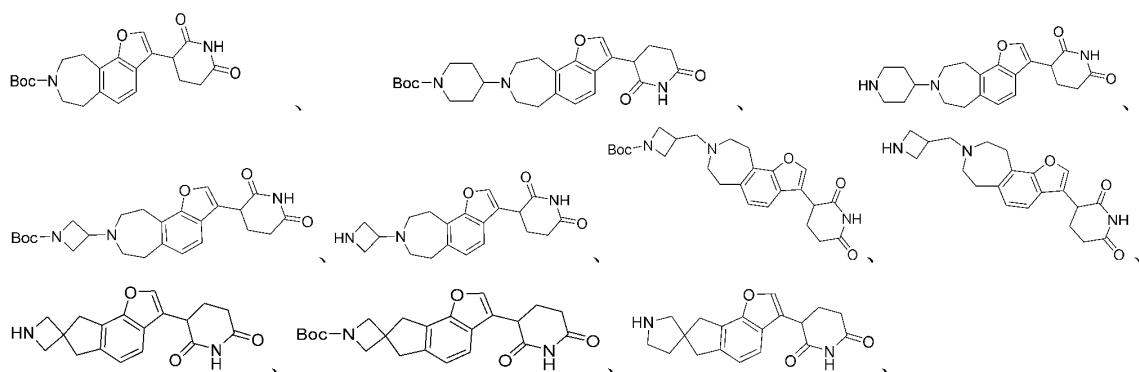
在一些实施方案中，每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-CHO、(CH₃)₃COC(O)-、C₁₋₃ 烷基、环丁基或哌啶基，所述 C₁₋₃ 烷基、环丁基或哌啶基任选地被一个或多个以下基团取代：-OH、(CH₃)₃COC(O)-、或任选地被 (CH₃)₃COC(O)-取代的环丁基。



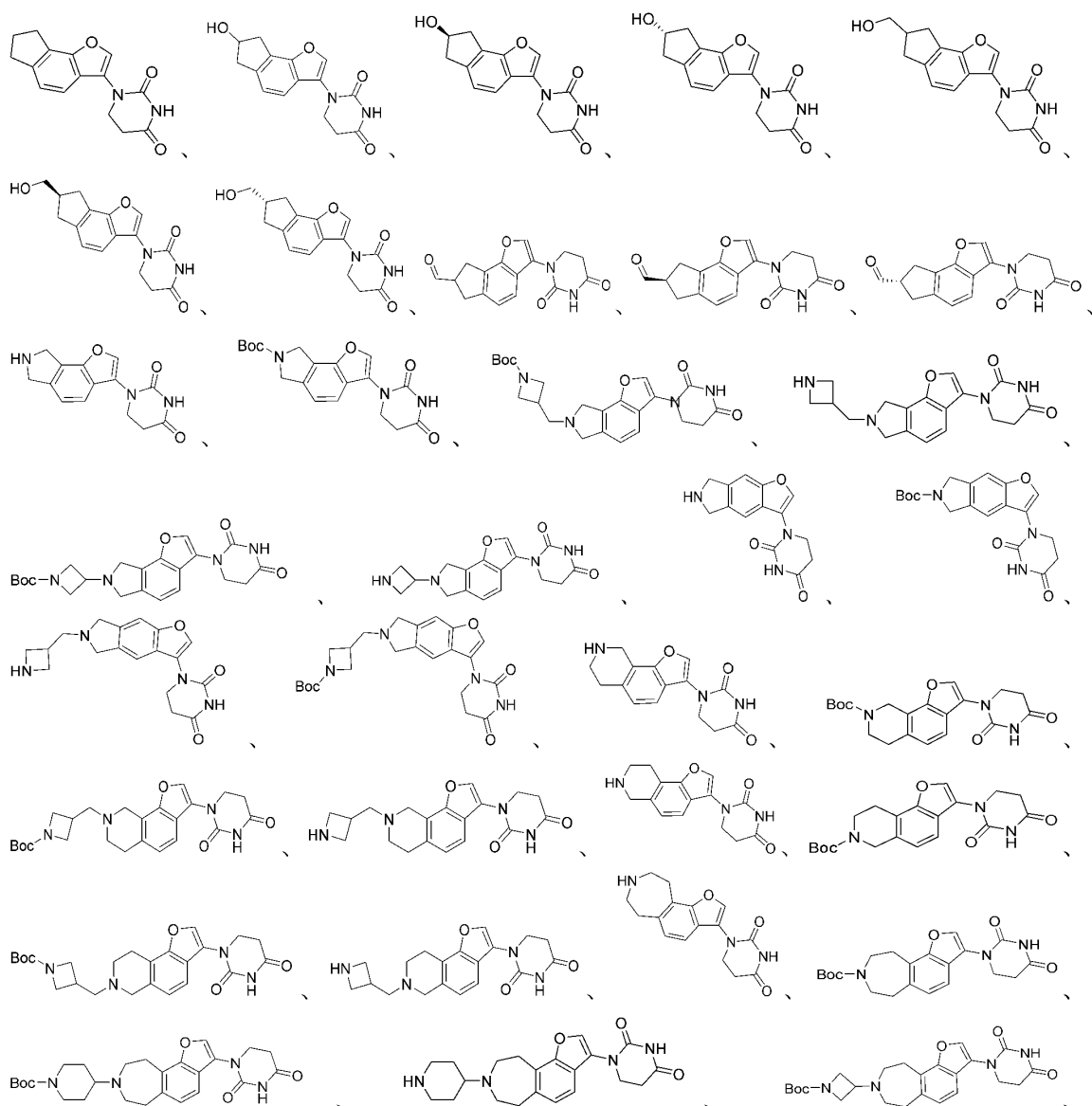
在一些实施方案中，n 选自 0、1 或 2。在一些实施方案中，n 选自 0 或 1。在一些实施方案中，n 为 0。本申请涉及以下化合物、部分、其立体异构体、衍生物（具体如 Protac 分子）或其药学上可接受的盐，

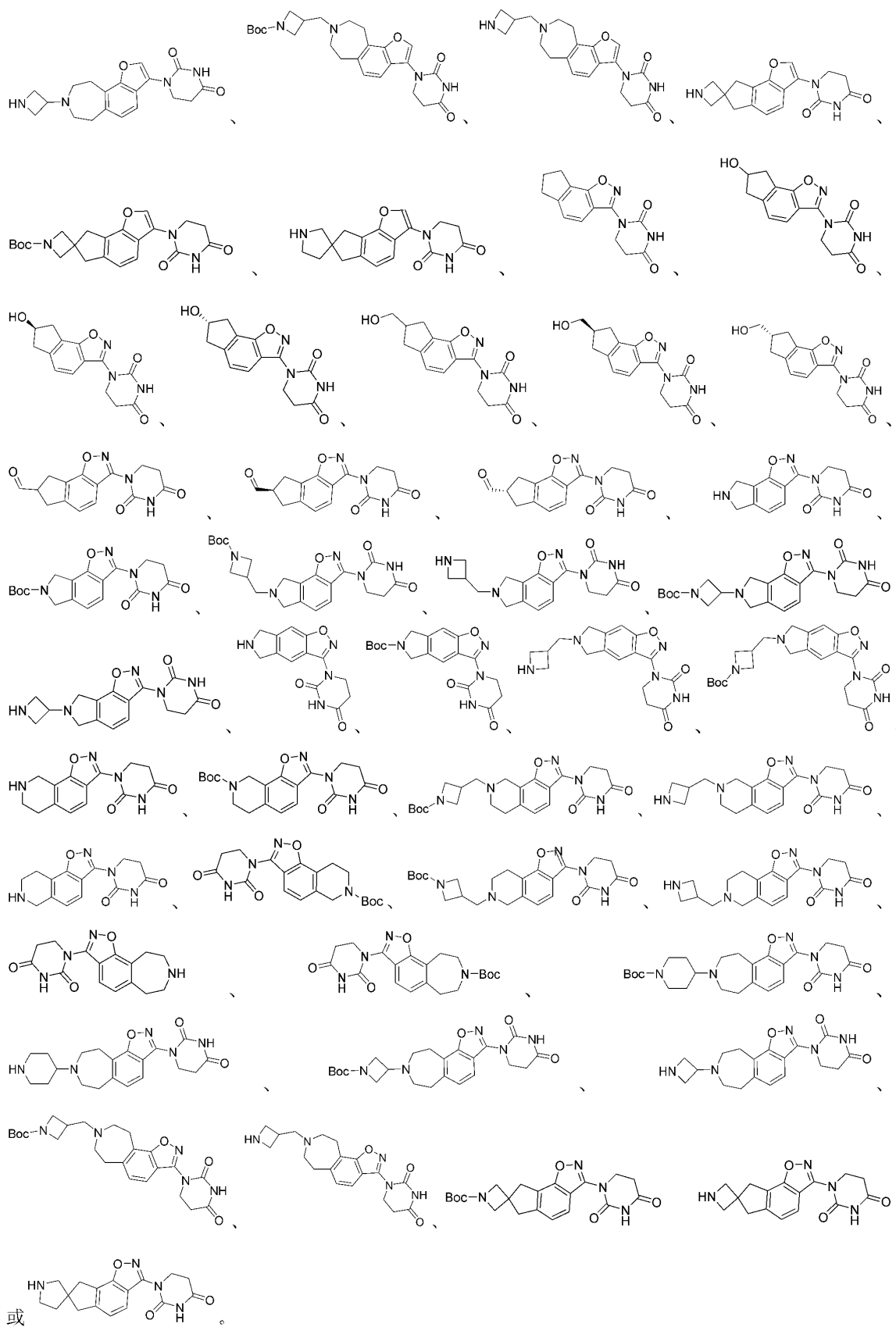






或者,



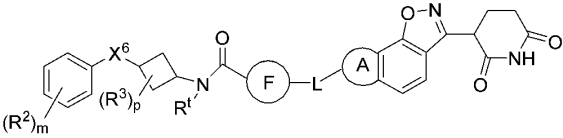


在一些实施方案中，本申请涉及式 I 化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 为 C₅₋₁₀ 环烯基、或含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-15 元杂环烯基（例如 C₅₋₈ 环烯基、或含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-8 元杂环烯基）；环 B 为苯基；环 C 为含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基；n 为 0；X⁵ 选自 C(R^f)，R^f 选自 H、氘或 C₁₋₆ 烷基；

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基，所述 C₁₋₁₀ 亚烷基中 1 个或多个 -CH₂- 任选地被 C₅₋₈ 环烷基、含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子或 O 原子的 5-8 元杂环烷基替换；

每个 R² 独立地为 -OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基；每个 R³ 独立地为卤素、C₁₋₁₀ 烷基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基；q 为 0，m 为 0、1、2 或 3，p 为 0、1、2、3 或 4；X⁶ 为 -O-、或 -NH-；环 G 为苯基或含有 1-2 个 N 原子或 O 原子的 6 元杂芳基；环 E 为 C₃₋₆ 环烷基；环 F 为苯基或含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子或 O 原子的 6 元杂芳基；R^f 为氢、-OH 或 C₁₋₆ 烷基。

在一些实施方案中，本申请涉及如下的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：



其中，每个 R² 独立地为 -NH₂、-CN、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、或卤代 C₁₋₆ 烷基（例如 -CN、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₅ 烷氧基、C₁₋₄ 烷氧基或 C₁₋₃ 烷氧基）；

每个 R³ 独立地为 C₁₋₆ 烷基、或卤代 C₁₋₆ 烷基（例如 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基或 C₁₋₃ 烷基）；

m 为 1、2 或 3（优选 1、2），p 为 0、1、2、3 或 4（优选 2、3、4）；

X⁶ 为 -O- 或 -NH-（优选 -O-）；

R^f 为氢、-OH 或 C₁₋₆ 烷基（优选氢）；

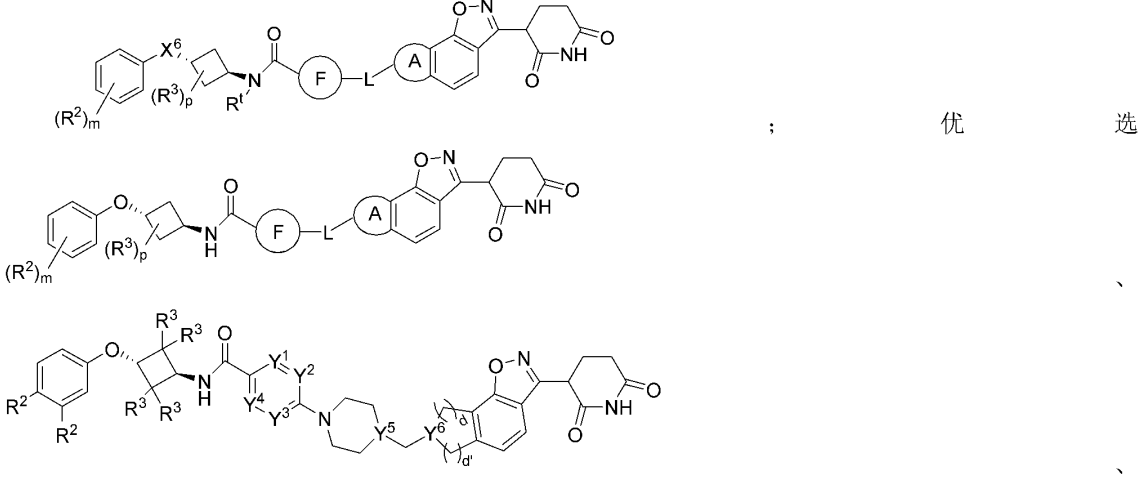
环 F 为 C₆₋₁₀ 芳基或 6-10 元杂芳基（优选苯基或含有 1-4 个、1-3 个或 1-2 个 N 原子的 6 元杂芳基）；

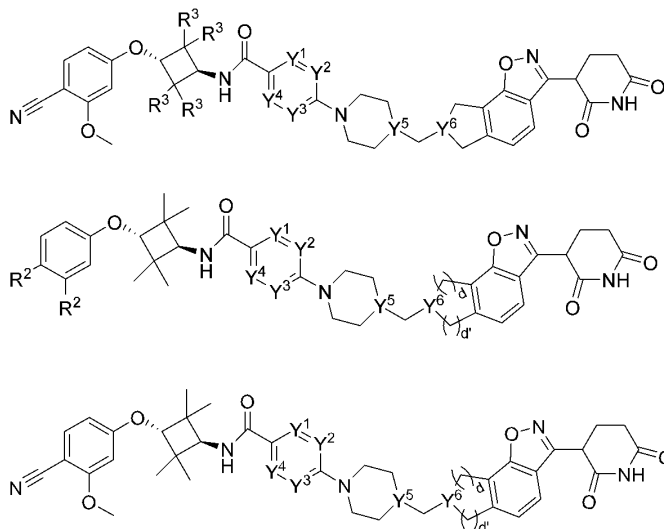
L 为 C₁₋₆ 亚烷基，所述 C₁₋₆ 亚烷基中 1 个或多个 -CH₂- 任选地被含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子的 5-7 元杂

环烷基替换（例如 ）；

环 A 为 C₅₋₉ 环烯基或含有 1-2 个 N 原子的 5-9 元杂环烯基（优选 C₅₋₇ 环烯基或含有 1 个 N 原子的 5-7 元杂环烯基）。

在一些实施方案中，本申请涉及如下的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：





或

其中, R^2 、 R^3 、 m 、 p 、 X^6 、 R^1 、环 F、L 和环 A 的定义如上文所述, 且每个 R^2 之间可相同或不同、每个 R^3 之间可相同或不同; Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、 Y^4 、 Y^5 和 Y^6 各自独立地为 C(R^5)或 N, R^5 为 H、氘、氟、 C_{1-3} 烷基、=O (优选, H、氘、氟); d 和 d' 可相同或不同, 各自独立地为 1、2 或 3。在一些优选的实施方案中, 所述 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中的至多 3 个为 N, 更优选地, 所述 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 和 Y^4 中的至多 2 个为 N。

在一些实施方案中, Y^1 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^1 为 CH。在一些实施方案中, Y^1 为 N。

在一些实施方案中, Y^2 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^2 为 CH。在一些实施方案中, Y^2 为 N。

在一些实施方案中, Y^3 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^3 为 CH。在一些实施方案中, Y^3 为 N。

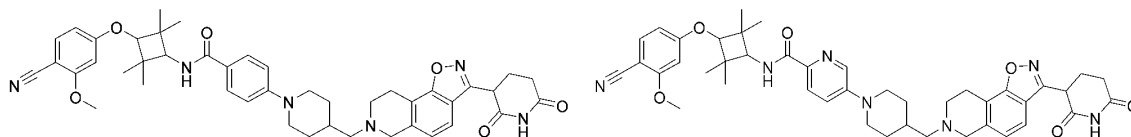
在一些实施方案中, Y^4 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^4 为 CH。在一些实施方案中, Y^4 为 N。

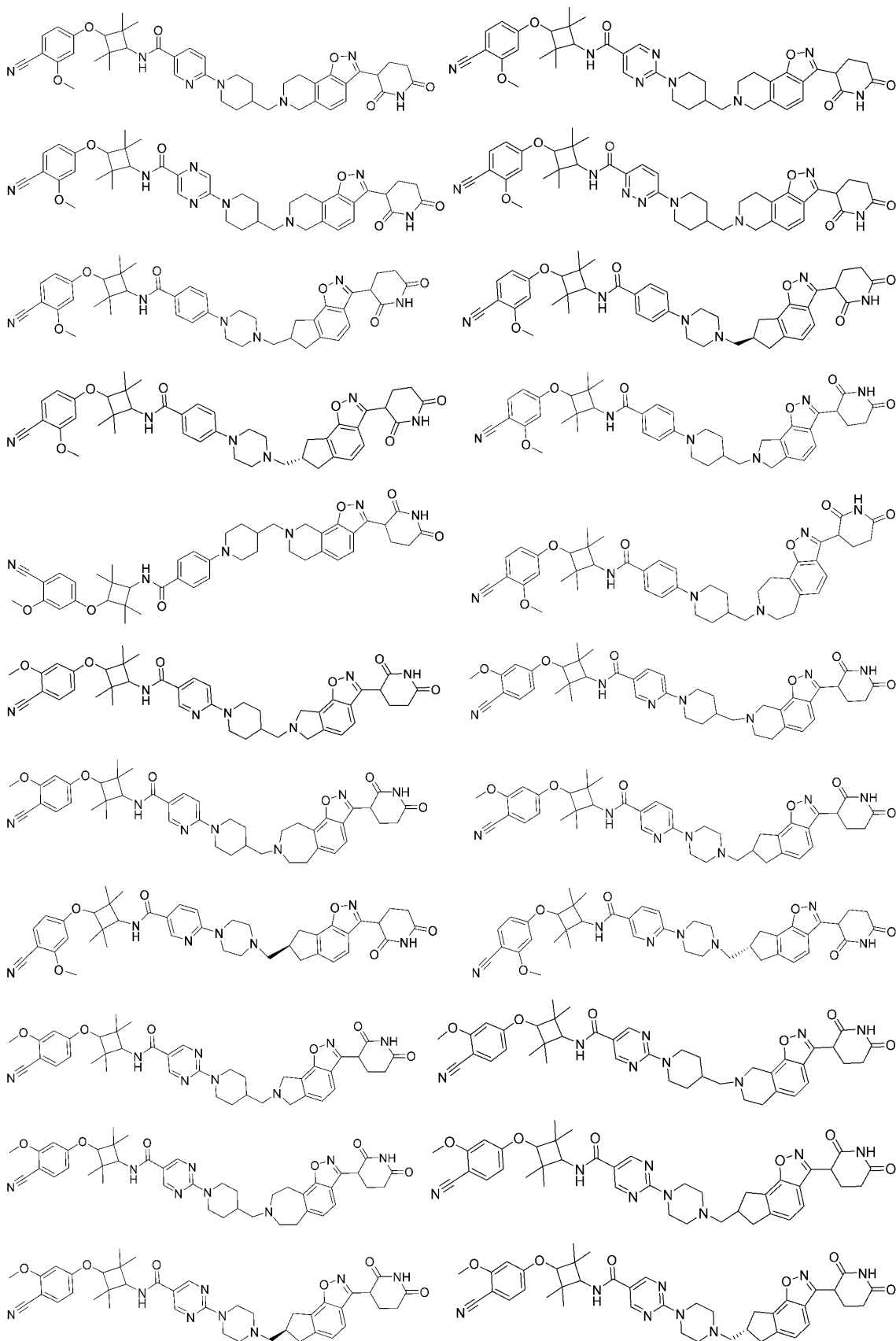
在一些实施方案中, Y^5 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^5 为 CH。在一些实施方案中, Y^5 为 N。

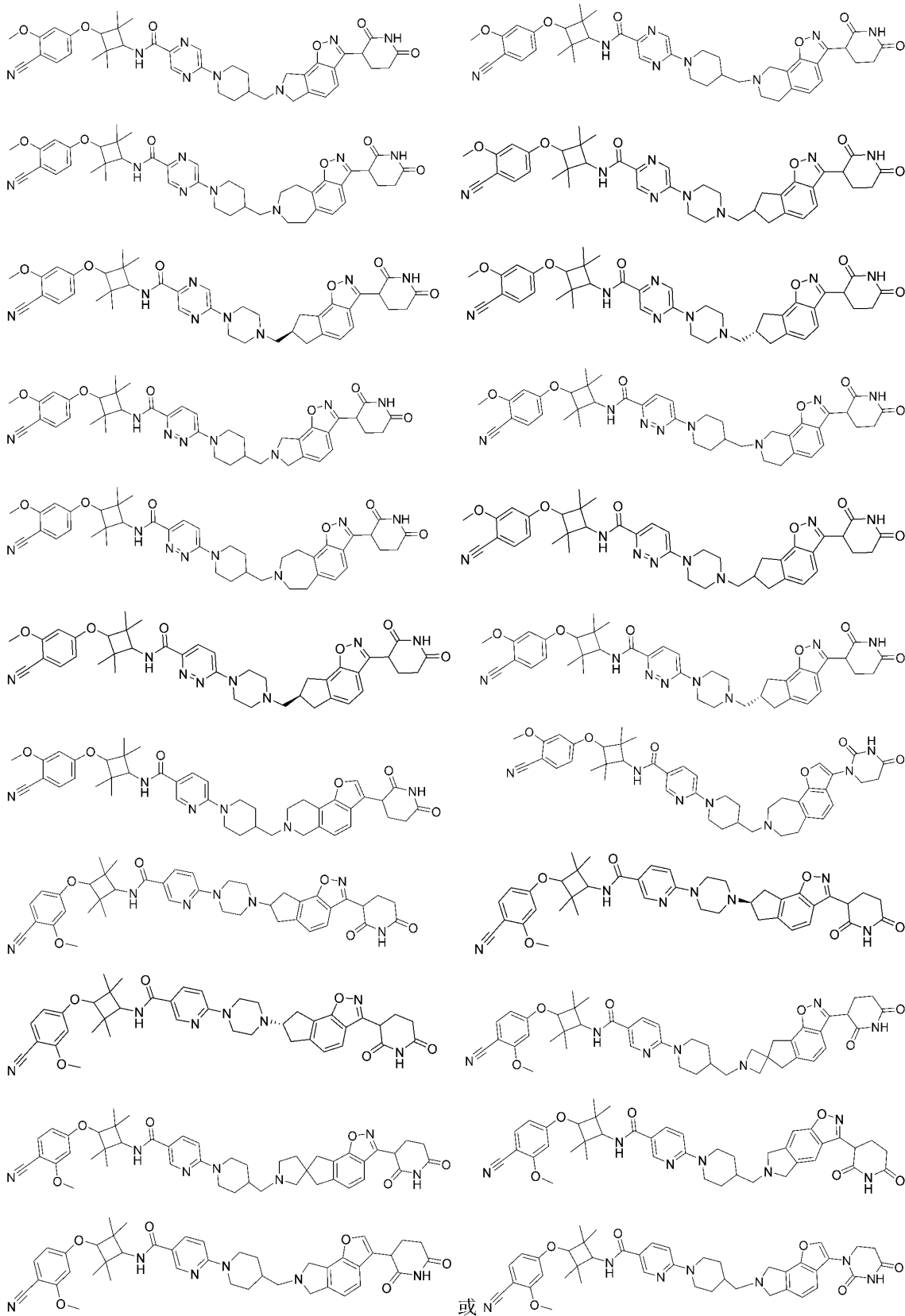
在一些实施方案中, Y^6 为 CH 或 N。在一些实施方案中, Y^6 为 CH。在一些实施方案中, Y^6 为 N。

另一方面, 本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物在制备 Protac 分子中的应用。另一方面, 本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物用于构成 Protac 分子一部分的应用。另一方面, 本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式存在。另一方面, 本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物用于降解蛋白 (例如 AR) 的用途, 例如所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式降解所述蛋白。另一方面, 本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物以 Protac 分子的形式用于降解蛋白的用途。本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物 (例如作为制备中间体) 在制备 Protac 分子中的应用。本申请涉及所述化合物 (例如式 I' 或式 I' 或 I'-a 或式 I'-a 或具体化合物)、部分、其异构体 (如立体异构体)、其衍生物 (例如作为制备中间体) 在制备蛋白降解剂中的应用。

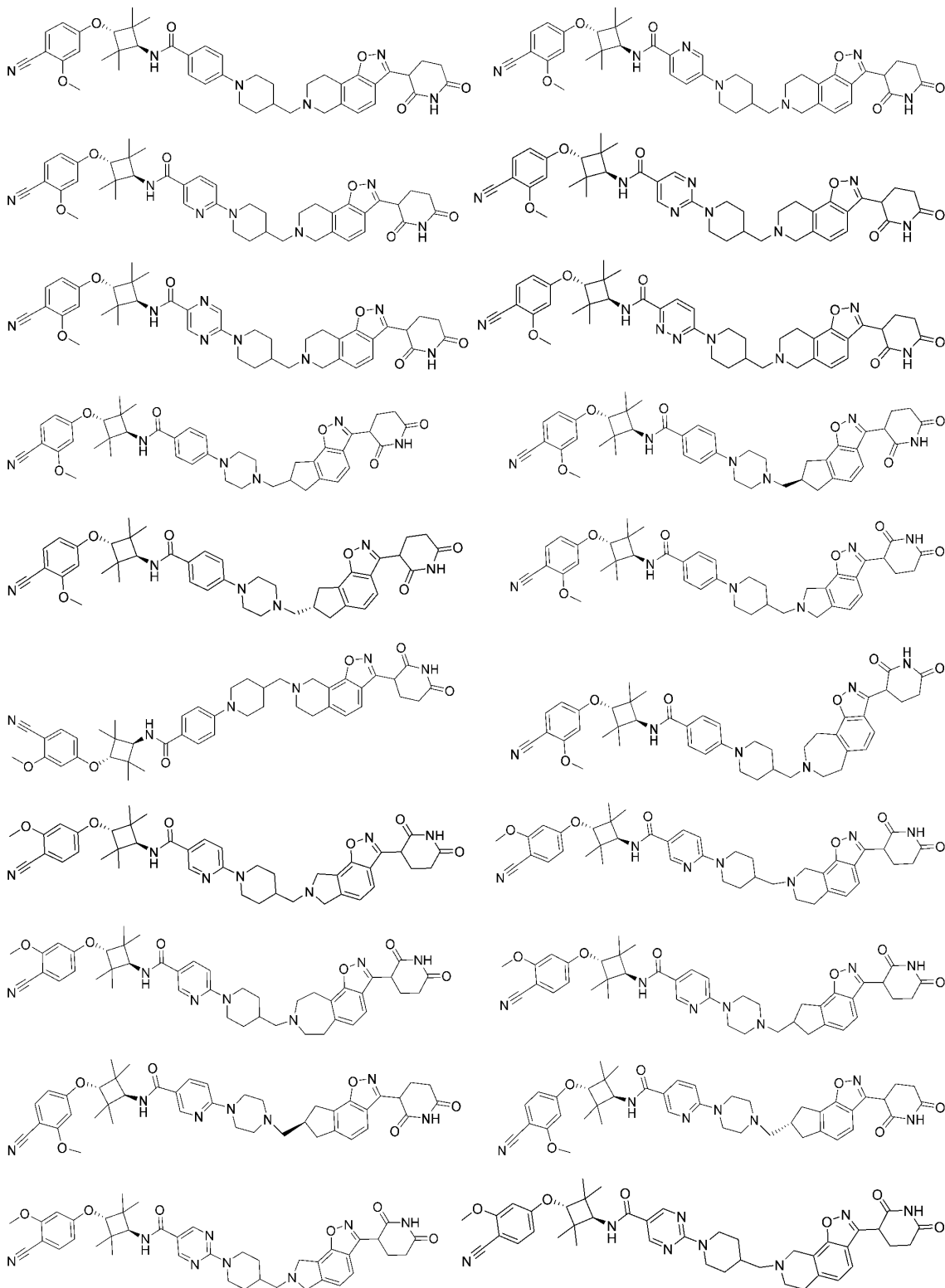
本申请涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐:

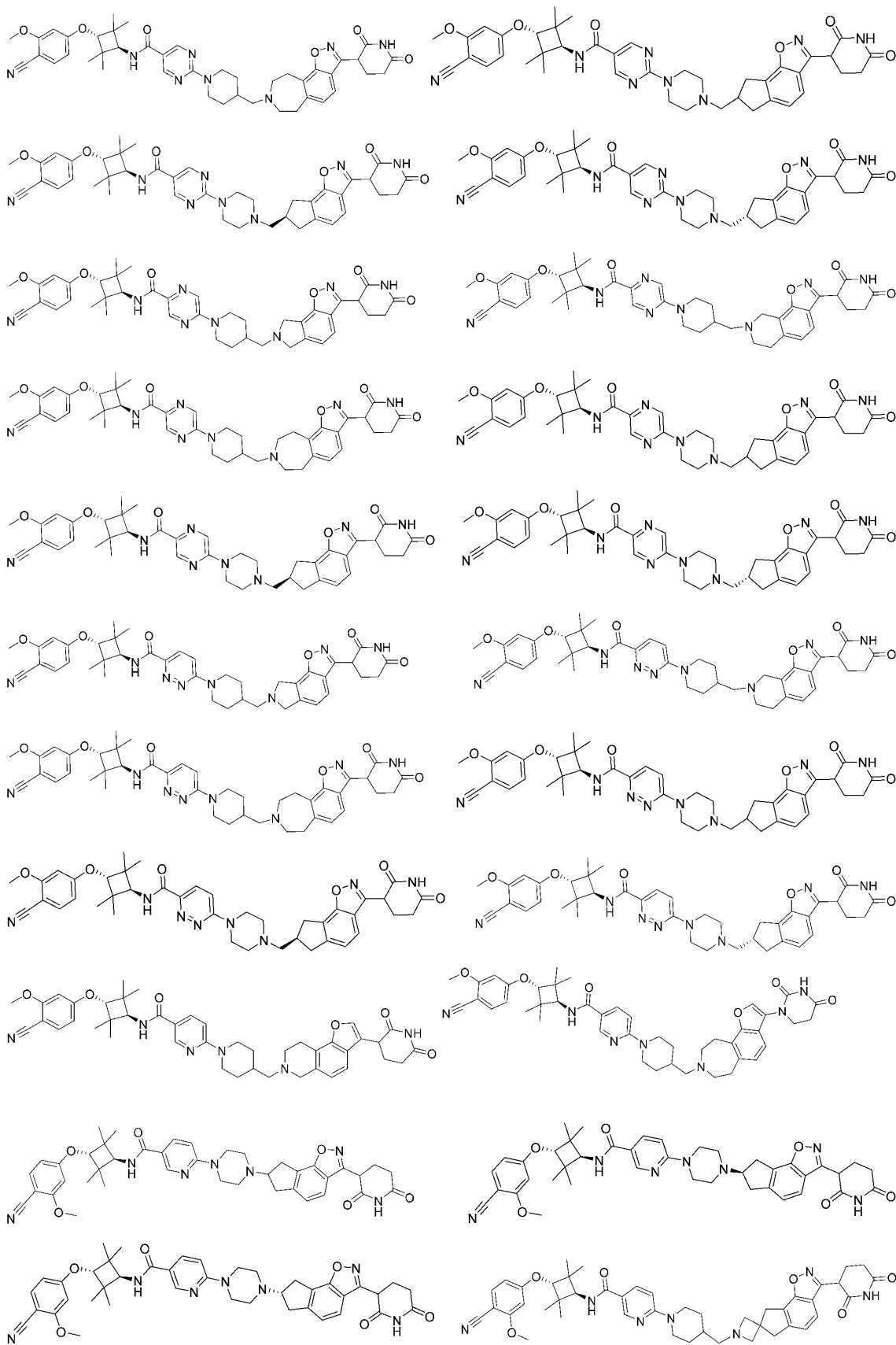


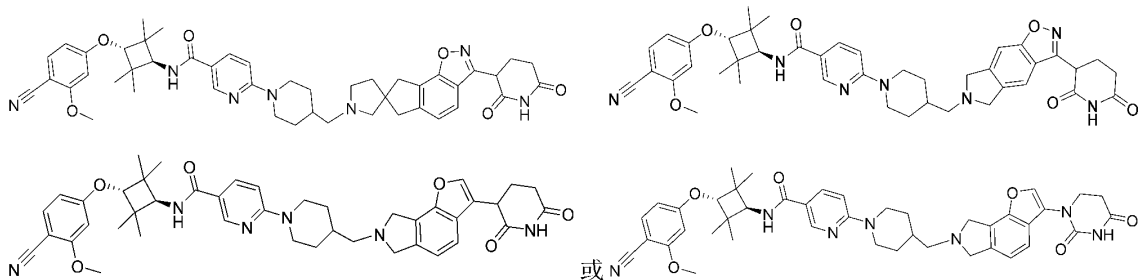




本申请还涉及以下化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐：







本申请还涵盖通过对上述各实施方案进行任意组合、删减或调换而得到的方案。

另一方面，本申请涉及一种药物组合物，所述药物组合物含有本申请上述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，可选地，本申请的药物组合物还包括药学上可接受的辅料。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白（如雄激素受体，AR）而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质（CRBN）结合而治疗的病症的药物中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在制备预防或者治疗与 AR 相关疾病的药物中的用途。

本申请涉及治疗或预防哺乳动物通过降解与靶向配体结合的靶蛋白（如雄激素受体，AR）而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

本申请涉及治疗或预防通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及治疗哺乳动物与 AR 相关疾病的方法，包括对需要该治疗的哺乳动物（优选人类）给予治疗有效量的本申请的上述化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白（如雄激素受体，AR）而治疗的病症的上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及用于预防或者治疗与 AR 相关疾病的上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白（如雄激素受体，AR）而治疗的病症中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症中的用途。

另一方面，本申请涉及上述化合物、其立体异构体、或其药学上可接受的盐、或其药物组合物在预防或者治疗与 AR 相关疾病中的用途。

在一些具体实施方案中，上述 AR 相关疾病选自通过降解和/或抑制与 AR 靶蛋白配体结合的蛋白（雄激素受体，AR）而治疗的病症；在一些具体实施方案中，上述 AR 相关疾病选自通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症；在一些实施方案中，上述疾病或病症选自癌症，例如前列腺癌。

在一些具体实施方案中，上述通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症和/或通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症选自与 AR 相关疾病；在一些具体实施方案中，上述 AR 相关疾病选自癌症，例如

前列腺癌。

本文中的“一个或多个”指一个至十个以内的整数。例如“一个或多个”指一个、两个、三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个；在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、三个、四个、五个或六个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、两个、或三个。在一些实施方案中，所述“一个或多个”选自一个、或两个。

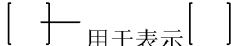
在一些方案中，本申请包含上述定义的变量及其实施方案，以及它们的任意组合。

技术效果

本申请的化合物对 AR 或其突变体具有蛋白降解活性以及相关细胞具有抗增殖活性，例如对 VCaP 细胞 AR、和/或 MDA-PCA-2B 细胞 AR（包括其 L702H 和/或 T878A 突变）、22RV1 细胞 AR（包括其 H875Y 和/或 ARV7 突变）、HEK293 细胞 AR（包括其 L702H 突变）、和/或 LNCaP 细胞 AR（包括其 T878A 突变）具有降解活性；且对 VCaP 细胞、和/或 LNCaP 细胞（包括其 T878A 突变）、和/或 22RV1 细胞（包括其 H875Y 和/或 ARV7 突变）、和/或 MDA-PCA-2B 细胞（包括其 L702H 和/或 T878A 突变）、和/或 HEK293 细胞（包括其 L702H 突变）具有抗增殖活性。此外，本申请的化合物还具有良好的体外肝微粒体稳定性和哺乳动物（例如小鼠）体内药物代谢动力学性质（具体如 AUC、 $t_{1/2}$ 等参数），体内可以抑制肿瘤生长，展现出成药前景。

定义

除非另有说明，本申请中所用的下列术语具有下列含义。一个特定的术语在没有特别定义的情况下不应该被认为是不确定的或不清楚的，而应该按照本领域普通的含义去理解。当本文中出現商品名时，意在指代其对应的商品或其活性成分。

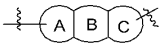
除非另有规定， 用于表示  内的基团任意位点的氢原子可被“—”连接的基团取代。

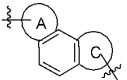
术语“被取代”是指特定原子上的任意一个或多个氢原子被取代基取代，只要特定原子的价态是正常的并且取代后的化合物是稳定的。当取代基为氧代（即=O）时，意味着两个氢原子被取代，氧代不会发生在芳香基上。

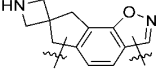
术语“任选”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可以发生或不发生，该描述包括发生所述事件或情况和不发生所述事件或情况。“任选地取代”包括未取代的和经取代的，例如，乙基“任选”被卤素取代，指乙基可以是未被取代的（ CH_2CH_3 ）、单取代的（如 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$ ）、多取代的（如 CHFCH_2F 、 CH_2CHF_2 等）或完全被取代的（ CF_2CF_3 ）。本领域技术人员可理解，对于包含一个或多个取代基的任何基团，不会引入任何在空间上不可能存在和/或不能合成的取代或取代模式。

本文中的 C_{m-n} ，是该部分具有给定范围中的整数个碳原子。例如“ C_{1-6} ”是指该基团可具有 1 个碳原子、2 个碳原子、3 个碳原子、4 个碳原子、5 个碳原子或 6 个碳原子。

当任何变量（例如 R）在化合物的组成或结构中出现一次以上时，其在每一种情况下的定义都是独立的。例如，如果一个基团含 2 个 R，则每个 R 都有独立的选项。

当一个键交叉连接到一个环（包括单环、并环或螺环）的两个原子时，这种键可以与环（包括单环、并环或螺环）上的任意原子相键合。例如，结构单元  表示两边的键可与环 A、环 B 或环 C 上

的任意两个不同的原子发生连接；再例如  表示两边的键可与环 A、中间的苯环或环 C 上的任意

两个不同的原子发生连接；进一步例如  表示两边的键可以与该体系中四个环的任意两个不

同的原子发生连接。

术语“卤”或“卤素”是指氟、氯、溴和碘。术语“羟基”指-OH 基团。术语“氨基”指-NH₂ 基团。术语“氰基”是指-CN 基团。

术语“烷基”是指通式为 C_nH_{2n+1} 的烃基。该烷基可以是直链或支链的。例如，术语“C₁₋₆ 烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、1-甲基丁基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、新戊基、己基、2-甲基戊基等）。类似地，烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基磺酰基和烷硫基的烷基部分（即烷基）具有上述相同定义。

术语“亚烷基”是指烷基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团，例如，术语“C₁₋₆ 亚烷基”指含有 1 至 6 个碳原子的亚烷基；术语“C₁₋₄ 亚烷基”指含有 1 至 4 个碳原子的亚烷基，包括但不限于-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-或-CH₂CH₂CH₂CH₂-。

术语“亚烯基”是指烯基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团，例如，例如，术语“C₂₋₆ 亚烯基”指含有 2 至 6 个碳原子的亚烯基；术语“C₂₋₄ 亚烯基”指含有 2 至 4 个碳原子的亚烯基，包括但不限于-CH₂CH=CH-、-CH₂CH₂CH=CH-或-CH₂CH=CHCH₂-。

术语“亚炔基”是指炔基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团，例如，例如，术语“C₂₋₆ 亚炔基”指含有 2 至 6 个碳原子的亚炔基；术语“C₂₋₄ 亚炔基”指含有 2 至 4 个碳原子的亚炔基，包括但不限于-C≡C-、-H₂C-C≡C-、-H₂C-H₂C-C≡C-或-H₂C-C≡C-CH₂-。

术语“杂烷基”是直链或者支链烷基，由一定数目的碳原子和至少一个杂原子组成，其在链中优选具有 1 至 14 个碳、更优选 1 至 10 个碳，进一步更优选为 1 至 6 个碳，最优选为 1 至 3 个碳，并且优选具有 1 个、2 个或 3 个选自 S、O 和 N 的杂原子。例如，C_m 杂烷基表示由 m 个碳原子和位于任意两个碳原子之间的至少一个杂原子（例如 1-3 个选自 S、O 和 N 的杂原子）组成的在链中插入有杂原子的烷基。其中氮原子和硫原子任选地被氧化，氮原子任选地被季铵化。杂原子或杂原子团可以位于杂烷基的任何内部位置，包括该烷基附着于分子其余部分的位置。示例性杂烷基包括烷基醚、仲烷基胺和叔烷基胺、酰胺、硫醚(alkyl sulfide)等，包括烷氧基、烷硫基、烷基氨基；除非另有规定，C₁₋₆ 杂烷基包括 C₁、C₂、C₃、C₄、C₅ 和 C₆ 的杂烷基，例如 C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 烷硫基、C₁₋₆ 烷基氨基。

术语“杂亚烷基”是指杂烷基的任意位置除去一个氢而形成的二价基团。

术语“烷氧基”指-O-烷基。

术语“烯基”是指由碳原子和氢原子组成的直链或支链的具有至少一个双键的不饱和脂肪族烃基。烯基的非限制性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、异丁烯基、1,3-丁二烯基等。

术语“环烯基”是指不完全饱和的并且可以呈单环、双环桥环或螺环存在的非芳族碳环。除非另有指示，该碳环通常为 4 至 16 元环、4 至 12 元环、4 至 10 元环或 4 至 8 元环。环烯基的非限制性实例包括但不限于环戊烯基、环戊二烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚烯基、环庚二烯基等。

术语“环烷基”指完全饱和的并且可以呈单环、桥环或螺环存在的碳环。除非另有指示，该碳环通常为 3 至 16 元环（例如 3 至 10 元环、或 5 至 8 元环）。环烷基非限制性实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、降冰片基（双环[2.2.1]庚基）、双环[2.2.2]辛基、金刚烷基等。

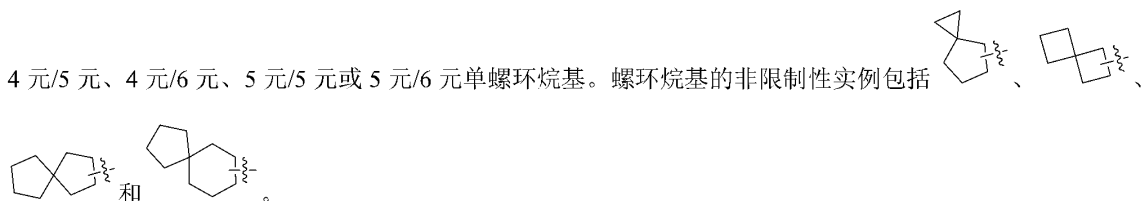
术语“杂环烷基”是指完全饱和的并且可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团。除非另有指示，该杂环通常为含有 1 至 3 个独立地选自硫、氧和/或氮的杂原子（优选 1 或 2 个杂原子）的 3 至 16 元环、3-11 元环、3 至 10 元环、3 至 7 元环、3 至 6 元环或 3 至 5 元环。3 元杂环烷基的实例包括但不限于环氧乙烷基、环硫乙烷基、环氮乙烷基，4 元杂环烷基的非限制性实例包括但不限于吡啶基、噁丁环基、噻丁环基，5 元杂环烷基的实例包括但不限于四氢呋喃基、四氢噻吩基、吡咯烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、异噻唑烷基、噻唑烷基、咪唑烷基、四氢吡唑基，6 元杂环烷基的实例包括但不限于哌啶基、四氢吡喃基、四氢噻喃

基、吗啉基、哌嗪基、1,4-噻噁烷基、1,4-二氧六环基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、1,4-二噻烷基，7元杂环烷基的实例包括但不限于氮杂环庚烷基、氧杂环庚烷基、硫杂环庚烷基。优选为具有5或6个环原子的单环杂环烷基。

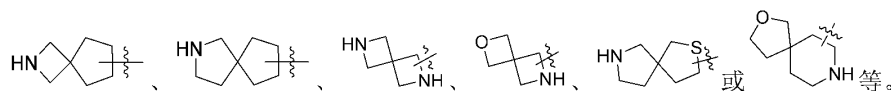
术语“螺环”是指单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的完全饱和、或部分不饱和的多环系统，包括碳环和杂环。除非另有指示，所述螺环为5至20元，优选为6至14元，更优选为8至12元。当螺环为杂环时，该多环中一个或多个环原子选自N、O、S(O)_n、P(O)_n（其中n为0、1或2）的杂原子（优选1或2个杂原子），其余环原子为碳原子。

术语“螺环烷基”是指单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的完全饱和的全碳多环。除非另有指示，所述螺环烷基为5至20元，优选为6至14元，更优选为8至12元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基，优选为单螺环烷基和双螺环烷基，更优选为4元/4元、

4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实例包括



术语“螺杂环烷基”是指单环之间共用一个碳原子（称螺原子）的完全饱和的多环，且该多环中一个或多个环原子选自N、O、S(O)_n、P(O)_n（其中n为0、1或2）的杂原子（优选1或2个杂原子），其余环原子为碳原子。除非另有指示，所述螺杂环烷基为5至20元，优选为6至14元，更优选为6至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺杂环分为单螺杂环、双螺杂环或多螺杂环，优选为单螺杂环或双螺杂环，更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环。螺杂环烷基的非限制性实例包括



术语“杂环烯基”包括一个或多个碳原子（例如1-5个、1-4个、1-3个、1-2个）被杂原子取代的环烯基，具体例如其中至多3个碳原子、在一个实施方案中至多2个碳原子、在另一个实施方案中1个碳原子各自独立地被O、S、S(O)或N代替的环烯基，条件是保留至少一个环烯基碳-碳双键。可以以单环、桥环或螺环存在的环状基团，可以是3至16元环（例如3至12元、5至8元环，具体如5元、6元、7元、8元、9元、10元或11元环）。杂环烯基的实例包括但不限于二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基或氮杂螺环辛烯。

术语“芳基”是指具有共轭的 π 电子体系的全碳单环或稠合多环的芳香环基团。例如，芳基可以具有6-20个碳原子、6-14个碳原子或6-12个碳原子。芳基的非限制性实例包括但不限于苯基、萘基、蒽基和1,2,3,4-四氢化萘等。

术语“杂芳基”是指单环或稠合多环体系，其中含有至少一个（例如1-5个、1-4个、1-3个、1-2个）选自N、O、S的环原子，其余环原子为C，并且具有至少一个芳香环。优选的杂芳基具有单个4至8元环，尤其是5至8元环（例如5元、6元、7元或8元），或包含6至14个，尤其是6至10个（例如6个、7个、8个、9个或10个）环原子的多个稠合环。杂芳基的非限制性实例包括但不限于吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、吡唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、三唑基、三嗪基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基等。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团（即含有杂原子的基团），包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的基团，例如包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硅(Si)、锗(Ge)、铝(Al)、硼(B)、-O-、-S-、=O、=S、-P(=O)-、-P(=O)₂-、-P(=O)O-、-P(=O)₂O-、-C(=O)O-、-C(=O)-、-C(=S)-、-S(=O)-、-S(=O)₂-，以及任选地被取代的-C(=O)N(H)-、-N(H)-、-C(=NH)-、-S(=O)₂N(H)-或-S(=O)N(H)-。

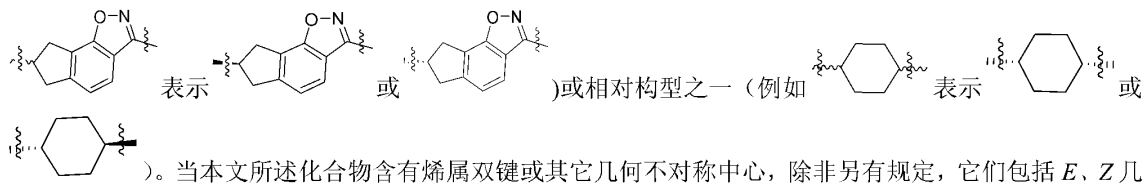
术语“衍生物”是指经过一种或多种化学反应、或者结构演变后保留了母体化合物的基本结构，只在侧链、官能团或取代基上发生变化、进行修饰，从而产生的一种或一群新化合物。

术语“取代基”、“任选地被一个或多个取代基取代”或“任选地被取代”中的所述取代或取代基取代，包括本文上下文中所提及的所有取代基，可以是例如下文提及的术语“卤素”、“氘”、“ $\text{O}=\text{C}$ ”、“ $-\text{NH}_2$ ”、“ $-\text{NH}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})$ ”、“ $-\text{N}(\text{C}_{1-4}\text{烷基})_2$ ”、“ $-\text{OH}$ ”、“ $-\text{OC}_{1-4}\text{烷基}$ ”、“ $-\text{CN}$ ”、“ $\text{C}_{1-4}\text{烷基}$ ”、“3-6元杂环烷基”等，及相应的非限制性或示例性基团，其中所述“取代基”一些非限制性实例包括巯基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、烷基、卤代-烷基、环烷基、卤代-环烷基、烯基、卤代-烯基、环烯基、卤代-环烯基、炔基、卤代-炔基、环炔基、卤代-环炔基、杂烷基、卤代-杂烷基、烷氧基、烷硫基、芳基、芳基氧基、芳基硫基、芳基亚烷基、芳基烷氧基、芳基烷硫基、杂芳基、杂芳基氧基、杂芳基硫基、杂芳基亚烷基、杂芳基烷氧基、杂芳基烷硫基、杂环基、杂环基氧基、杂环基硫基、杂环基亚烷基、杂环基烷氧基、杂环基烷硫基、酰基、酰氧基、氨基甲酸酯基团、酰胺基、脲基、环氧基团、酯基团和氧代等，所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、烷基、烯基、炔基、烷氧基、卤代烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、卤代烷基氨基、卤代二烷基氨基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{烷基})_2$ 、环烷基、环烷基亚烷基、环烷基氧基、杂环基、杂环基亚烷基、杂环基氧基、杂环烷基、杂环烷基亚烷基、杂环烷基氧基、杂芳基、杂芳基亚烷基、杂芳基氧基、芳基、芳基亚烷基或芳基氧基。

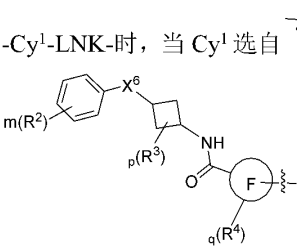
在本文的部分实施方案中，所述取代基选自氘、羟基、巯基、卤素、氨基、硝基、亚硝基、氰基、叠氮基团、亚砷基团、砷基团、磺酰胺基团、羧基、醛基、亚胺基团、 C_{1-12} 烷基、卤代- C_{1-12} 烷基、3-12元环烷基、卤代-3-12元环烷基、 C_{2-12} 烯基、卤代- C_{2-12} 烯基、3-12元环烯基、卤代-3-12元环烯基、 C_{2-12} 炔基、卤代- C_{2-12} 炔基、8-12元环炔基、卤代-8-12元环炔基、 C_{1-12} 杂烷基、卤代- C_{1-12} 杂烷基、 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷硫基、6-10元芳基、6-10元芳基氧基、6-10元芳基硫基、6-10元芳基 C_{1-12} 亚烷基、6-10元芳基 C_{1-12} 烷氧基、6-10元芳基 C_{1-12} 烷硫基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基氧基、5-10元杂芳基硫基、5-10元杂芳基亚烷基、5-10元杂芳基烷氧基、5-10元杂芳基烷硫基、3-12元杂环基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环基硫基、3-12元杂环基 C_{1-12} 亚烷基、3-12元杂环基 C_{1-12} 烷氧基、3-12元杂环基 C_{1-12} 烷硫基、 C_{1-12} 酰基、 C_{1-12} 酰氧基、氨基甲酸酯基团、 C_{1-12} 酰胺基、脲基、环氧基团、 C_{2-12} 酯基团和氧代，所述取代基任选地被一个或多个选自以下的取代基取代：氧代、羟基、氨基、硝基、卤素、氰基、 C_{1-12} 烷基、 C_{2-12} 烯基、 C_{2-12} 炔基、 C_{1-12} 烷氧基、卤代 C_{1-12} 烷氧基、 C_{1-12} 烷基氨基、二 C_{1-12} 烷基氨基、卤代 C_{1-12} 烷基氨基、卤代二 C_{1-12} 烷基氨基、羧基、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-12}\text{烷基})_2$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-\text{C}_{1-12}$ 烷基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{C}_{1-12}\text{烷基})_2$ 、3-12元环烷基、3-12元环烷基 C_{1-12} 亚烷基、3-12元环烷基氧基、3-12元杂环基、3-12元杂环基 C_{1-12} 亚烷基、3-12元杂环基氧基、3-12元杂环烷基、3-12元杂环烷基 C_{1-12} 亚烷基、3-12元杂环烷基氧基、5-10元杂芳基、5-10元杂芳基 C_{1-12} 亚烷基、5-10元杂芳基氧基、6-10元芳基、6-10元芳基 C_{1-12} 亚烷基或6-10元芳基氧基。

除非另有规定，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团)，包括碳(C)和氢(H)以外的原子以及含有这些杂原子的基团，例如杂原子包括但不限于包括氧(O)、氮(N)、硫(S)、磷(P)、硅(Si)、锆(Ge)、铝(Al)、硼(B)，具体的杂原子或杂原子团例如： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}=\text{O}$ 、 $=\text{O}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{P}(=\text{O})_2\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{S})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2-$ ，以及任选地被取代的 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{N}(\text{H})-$ 、 $-\text{C}(=\text{NH})-$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{N}(\text{H})-$ 或 $-\text{S}(=\text{O})\text{N}(\text{H})-$ 。优选地，术语“杂”表示杂原子或杂原子团(即含有杂原子的基团)的杂原子选自氧、氮或硫。

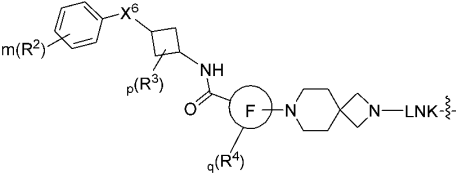
本申请中，用波浪线(~~~~)表示一个立体中心的绝对构型之一(例如  或  之一，具体



本申请中的基团或结构片段如-LNK¹-Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-、-Cy¹-Cy²-LNK²-、LNK、Cy¹、Cy²、-Cy¹-LNK-Cy²-、-Cy¹-LNK-或-LNK-Cy²-等及其具体选项, 任选地可以采用从左至右的阅读顺序, 对应的分别与通式中该基团或者片段左侧基团及右侧基团连接, 例如在 L 选自 -Cy¹-LNK-时, 当 Cy¹ 选自

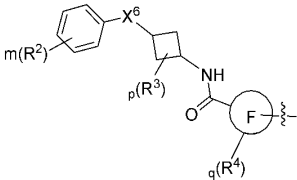


照从左至右的阅读顺序, Cy¹ 左侧与通式中对应左侧的片段

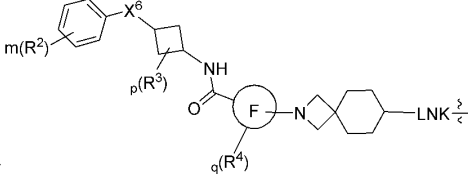


片段 ---LNK--- 连接, 形成的片段为 ; 任选地, 本申请中的基团或结构片段如-LNK¹-Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-、-Cy¹-Cy²-LNK²-、LNK、Cy¹、Cy²、-Cy¹-LNK-Cy²-、-Cy¹-LNK-或-LNK-Cy²-及其具体选项, 可以采用从右至左的阅读顺序, 对应的分别与通式中该基团或者片段左侧基团

及右侧基团连接, 例如在 L 选自 -Cy¹-LNK-时, 当 Cy¹ 选自



右侧与通式中对应左侧的片段 ---LNK--- 连接, 左侧与通式中对应右侧的片段



连接形成的片段为 。其他基团同上所述。

术语“治疗”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以改善或消除疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状, 且包括: (i) 抑制疾病或疾病状态, 即遏制其发展; (ii) 缓解疾病或疾病状态, 即使该疾病或疾病状态消退。

术语“预防”意为将本申请所述化合物或制剂进行给药以预防疾病或与所述疾病相关的一个或多个症状, 包括: 预防疾病或疾病状态在哺乳动物中出现, 特别是当这类哺乳动物易患有该疾病状态, 但尚未被诊断为已患有该疾病状态时。

术语“治疗有效量”意指(i) 治疗或预防特定疾病、病况或障碍, (ii) 减轻、改善或消除特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状, 或(iii) 预防或延迟本文中所述的特定疾病、病况或障碍的一种或多种症状发作的本申请化合物的用量。构成“治疗有效量”的本申请化合物的量取决于该化合物、疾病状态及其严重性、给药方式以及待被治疗的哺乳动物的年龄而改变, 但可例行性地由本领域技术人员根据其自身的知识及本

公开内容而确定。

术语“药学上可接受的”是针对那些化合物、材料、组合物和/或剂型而言，它们在可靠的医学判断的范围之内，适用于与人类和动物的组织接触使用，而没有过多的毒性、刺激性、过敏性反应或其它问题或并发症，与合理的利益/风险比相称。

作为药学上可接受的盐，例如，可以提及金属盐、铵盐、与有机碱形成的盐、与无机酸形成的盐、与有机酸形成的盐、与碱性或者酸性氨基酸形成的盐等。

术语“药物组合物”是指一种或多种本申请的化合物或其盐与药学上可接受的辅料组成的混合物。药物组合物的目的是有利于对有机体给予本申请的化合物。

术语“药学上可接受的辅料”是指对有机体无明显刺激作用，而且不会损害该活性化合物的生物活性及性能的那些辅料。合适的辅料是本领域技术人员熟知的，例如碳水化合物、蜡、水溶性和/或水可膨胀的聚合物、亲水性或疏水性材料、明胶、油、溶剂、水等。

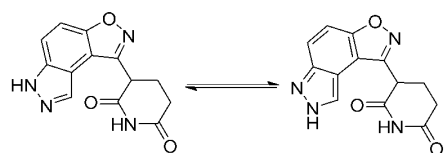
词语“包括 (comprise)”或“包含 (comprise)”及其英文变体例如 *comprises* 或 *comprising* 应理解为开放的、非排他性的意义，即“包括但不限于”。

除非上下文另有明确指示，本文中的单数术语涵盖复数的指示对象，反之亦然。类似地，除非上下文另有明确指示，本文中的词语“或”意在包括“和”。

除非另有说明，本文所使用的表示成分的量、测量值或反应条件的所有数字应理解为在所有情况下均由术语“约”修饰。当与百分比相连时，术语“约”可以表示例如 $\pm 1\%$ 、优选 $\pm 0.5\%$ 、更优选 $\pm 0.1\%$ 。

本申请的化合物和中间体还可以以不同的互变异构体形式存在，并且所有这样的形式包含于本申请的范围内。术语“互变异构体”或“互变异构体形式”是指可由低能垒互变的不同能量的结构异构体。例如，质子互变异构体（也称为质子转移互变异构体）包括经由质子迁移的互变，如酮-烯醇及亚胺-烯胺异构化。质子互变异构体的具体实例是咪唑部分，其中质子可在两个环氮间迁移。价互变异构体包括通过一些成键电子的重组的互变。具体例如吡唑单独或者作为杂环基的一部分的本公开的任何化合物，可以以任一种互变

异构体或任何数量的两种互变异构体的混合物形态存在，即 ，或者



本公开包括所有可能的本公开化合物的互变异构体，作为单一互变异构体，或者所述互变异构体的任何比例的任何混合物。

本申请还包括与本文中记载的那些相同的，但一个或多个原子被原子量或质量数不同于自然中通常发现的原子量或质量数的原子置换的同位素标记的本申请化合物。可结合到本申请化合物的同位素的实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟、碘和氯的同位素，诸如分别为 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 和 ^{36}Cl 等。

某些同位素标记的本申请化合物（例如用 ^3H 及 ^{14}C 标记的那些）可用于化合物和/或底物组织分布分析中。氚化（即 ^3H ）和碳-14（即 ^{14}C ）同位素对于由于它们易于制备和可检测性是尤其优选的。正电子发射同位素，诸如 ^{15}O 、 ^{13}N 、 ^{11}C 和 ^{18}F 可用于正电子发射断层扫描(PET)研究以测定底物占有率。通常可以通过与公开于下文的方案和/或实施例中的那些类似的下列程序，通过同位素标记试剂取代未经同位素标记的试剂来制备同位素标记的本申请化合物。

此外，用较重同位素（诸如氘（即 ^2H ））取代可以提供某些由更高的代谢稳定性产生的治疗优点（例如增加的体内半衰期或降低的剂量需求），并且因此在某些情形下可能是优选的，其中氘取代可以是部分或完

全的，部分氘取代是指至少一个氢被至少一个氘取代。

本申请化合物可以是不对称的，例如，具有一个或多个立体异构体。除非另有说明，所有立体异构体都包括如对映异构体和非对映异构体。本申请的含有不对称碳原子的化合物可以以光学活性纯的形式或外消旋形式被分离出来。光学活性纯的形式可以从外消旋混合物拆分，或通过使用手性原料或手性试剂合成。

本申请的药物组合物可通过将本申请的化合物与适宜的药学上可接受的辅料组合而制备，例如可配制成固态、半固态、液态或气态制剂，如片剂、丸剂、胶囊剂、粉剂、颗粒剂、膏剂、乳剂、悬浮剂、栓剂、注射剂、吸入剂、凝胶剂、微球及气溶胶等。

给予本申请化合物或其药学上可接受的盐或其药物组合物的典型途径包括但不限于口服、直肠、局部、吸入、肠胃外、舌下、阴道内、鼻内、眼内、腹膜内、肌内、皮下、静脉内给药。

本申请的药物组合物可以采用本领域众所周知的方法制造，如常规的混合法、溶解法、制粒法、制糖衣丸法、磨细法、乳化法、冷冻干燥法等。

在一些实施方案中，药物组合物是口服形式。对于口服给药，可以通过将活性化合物与本领域熟知的药学上可接受的辅料混合来配制该药物组合物。这些辅料能使本申请的化合物被配制成片剂、丸剂、锭剂、糖衣剂、胶囊剂、液体、凝胶剂、浆剂、悬浮剂等，用于对患者的口服给药。

可以通过常规的混合、填充或压片方法来制备固体口服组合物。例如，可通过下述方法获得：将所述的活性化合物与固体辅料混合，任选地碾磨所得的混合物，如果需要则加入其它合适的辅料，然后将该混合物加工成颗粒，得到了片剂或糖衣剂的核心。适合的辅料包括但不限于：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂或矫味剂等。

药物组合物还可适用于肠胃外给药，如合适的单位剂型的无菌溶液剂、混悬剂或冻干产品。

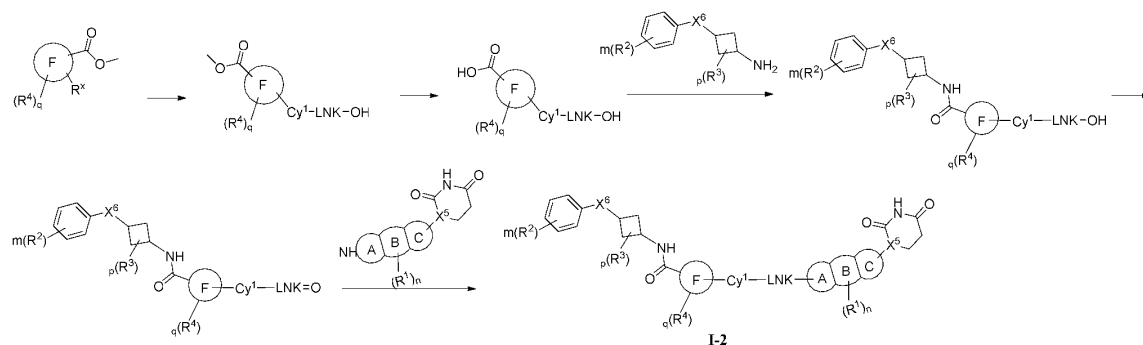
本文所述的通式I化合物的所有施用方法中，每天给药的剂量为 0.01 到 200mg/kg 体重，以单独或分开剂量的形式。

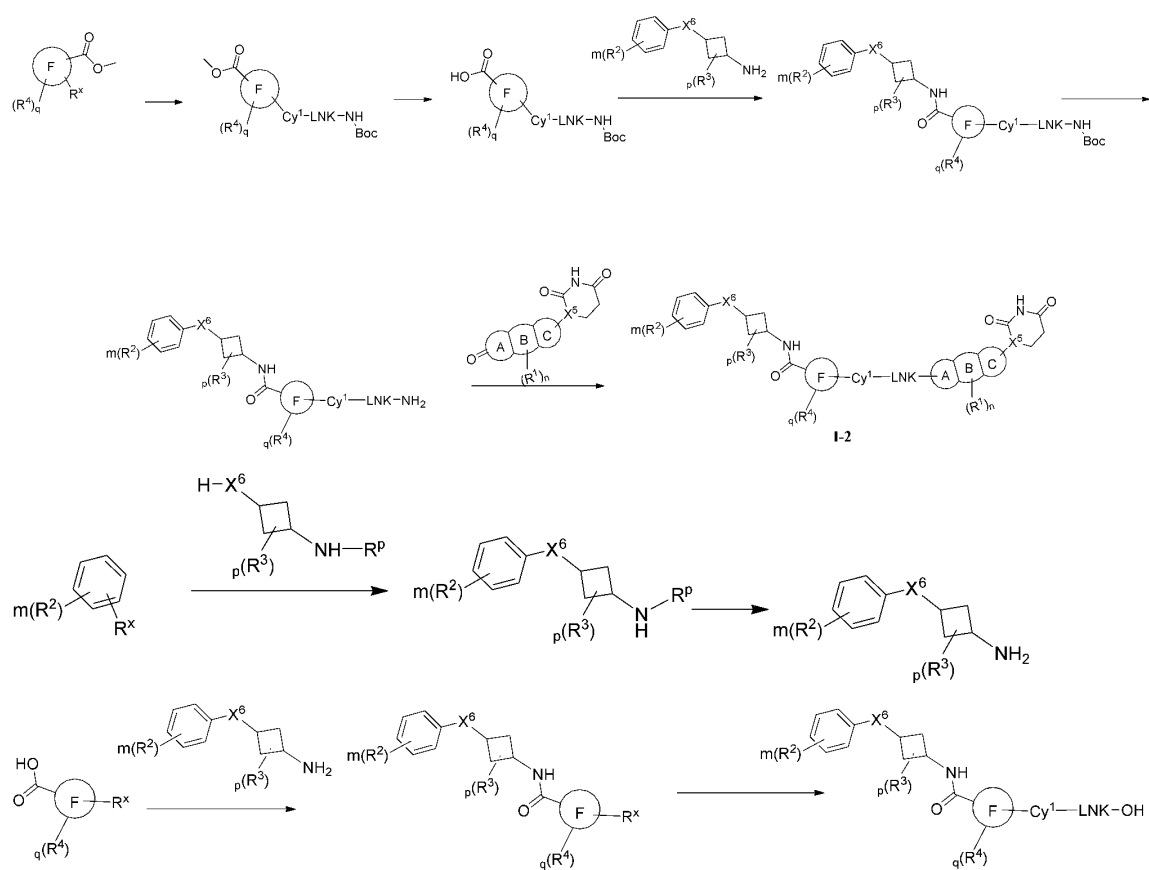
本申请的化合物可以通过本领域技术人员所熟知的多种合成方法来制备，包括下面列举的具体实施方式、其与其他化学合成方法的结合所形成的实施方式以及本领域技术人员所熟知的等同替换方式，优选的实施方式包括但不限于本申请的实施例。

本申请具体实施方式的化学反应是在合适的溶剂中完成的，所述的溶剂须适合于本申请的化学变化及其所需的试剂和物料。为了获得本申请的化合物，有时需要本领域技术人员在已有实施方式的基础上对合成步骤或者反应流程进行修改或选择。

本领域合成路线规划中的一个重要考量因素是为反应性官能团（如本申请中的氨基）选择合适的保护基，例如，可参考 Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed). Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

在一些实施方案中，当 L 为-Cy¹-LNK-时，本申请的式 I-2 化合物可以由有机合成领域技术人员利用以下中间体或其盐通过以下路线来制备：





其中, 环 A、环 B、环 C、环 F、R¹、n、R²、m、R³、p、R⁴、q、X⁵、X⁶、Cy¹ 及 LNK 定义如本申请所述;

R^x选自离去基团，例如卤素（氟、氯、溴或碘）；

R^p选自保护基团，例如 Boc。

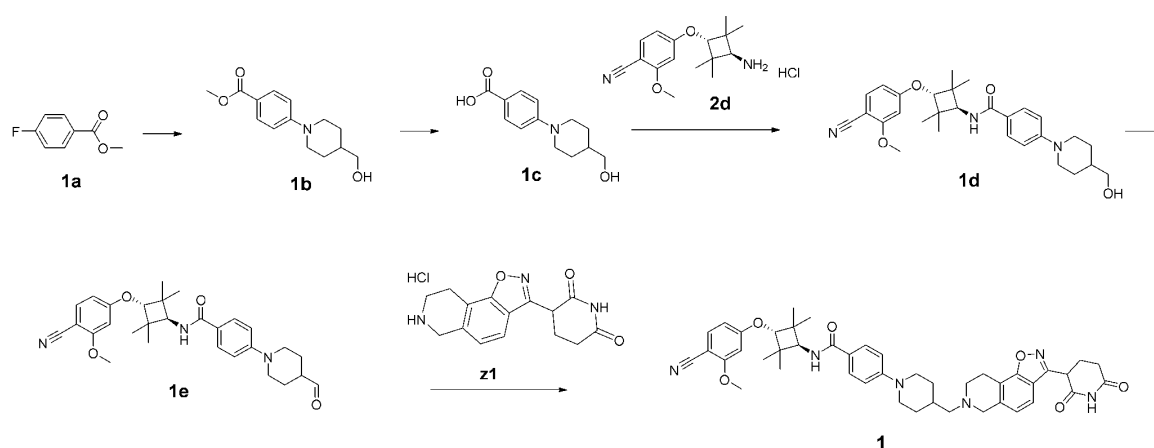
本申请采用下述缩略词:

DMSO 代表二甲基亚砜; DMF 代表 N,N-二甲基甲酰胺; MeOH 代表甲醇; IBX 代表 2-碘酰基苯甲酸; DIPEA 代表 N,N'-二异丙基乙胺; HATU 代表 2-(7-氮杂苯并三氮唑)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯; DCE 代表二氯乙烷; iPrOH 代表异丙醇; Boc 代表叔丁氧羰基; DC₅₀ 表示降解率达到 50% 时的药物浓度; Dmax 表示最大降解率。

为清楚起见, 进一步用实施例来阐述本发明, 但是实施例并非限制本申请的范围。本申请所使用的所有试剂是市售的, 无需进一步纯化即可使用。

具体实施方式

实施例1 化合物1的合成



步骤 1: 中间体 **1b** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1a** (10 g)、4-哌啶甲醇(8.97 g)、DMSO (100 mL)及 DIPEA(16.77 g), 将混合物加热至 90°C 反应。反应完毕, 反应液冷至室温, 向体系中加入乙酸乙酯和水萃取。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化得到中间体 **1b** (10.03 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 250.2

步骤 2: 中间体 **1c** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1b** (2.7 g)、MeOH (40 mL)、水(5 mL)及氢氧化钠(1.24 g), 将混合物加热至 50°C 反应。反应完毕, 反应液冷至室温, 向体系中加入 3N 稀盐酸将 pH 调节为弱酸性, 通过减压蒸除溶剂, 向浓缩物中加入甲醇将产物溶解。过滤、收集滤液, 滤液通过减压蒸除溶剂, 得到中间体 **1c** (1.82 g)。MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z : 234.1

步骤 3: 中间体 **1d** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1c** (235 mg)、中间体 **2d** (175 mg)、DMF (5 mL)、DIPEA (0.562 mL)及 HATU (321 mg), 将混合物室温反应。反应完毕, 向体系中加入乙酸乙酯和水萃取。有机相分离, 水相用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化, 得到中间体 **1d** (0.22g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 492.1

步骤 4: 中间体 **1e** 的制备

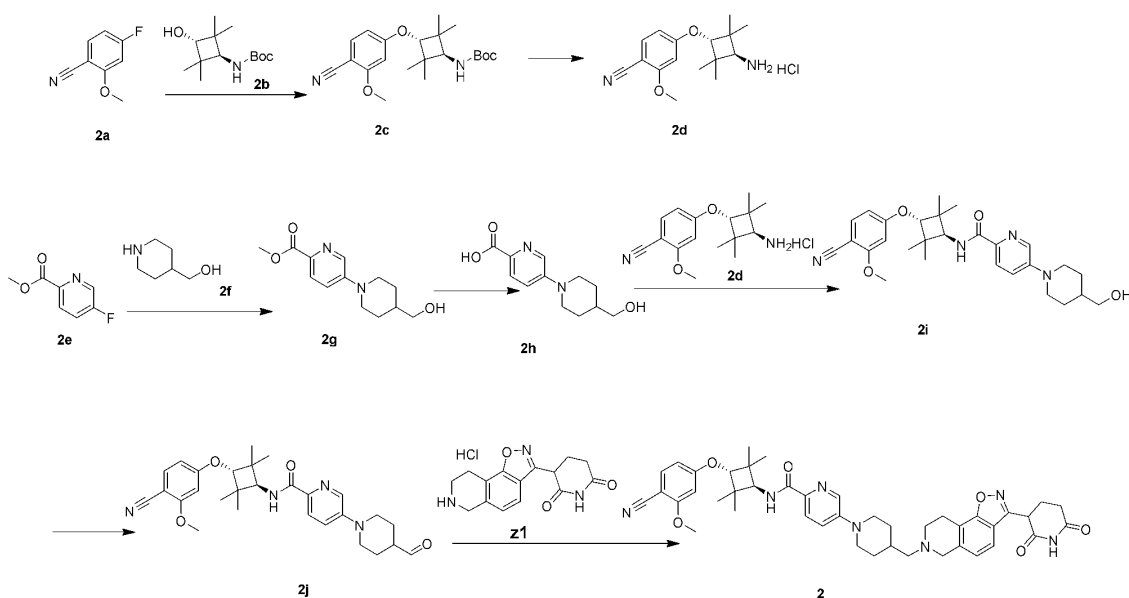
向单口瓶中依次加入中间体 **1d** (220 mg)、DMSO (2 mL)及 IBX (405 mg), 将混合物室温反应。反应完毕, 向体系加入乙酸乙酯和饱和碳酸氢钠水溶液萃取。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 用饱和食盐水洗涤后无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 得到中间体 **1e** (190mg)。

步骤 5: 化合物 **1** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **1e** (200 mg)、中间体 **z1** (131 mg) (合成路线参考 WO2023088406 的实施例 **19**)、DCE/iPrOH=5/1 (5 mL)、乙酸钠(35.4 mg)及三乙酰氧基硼氢化钠(268 mg), 将混合物室温反应。反应完毕, 通过减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化, 得到化合物 **1** (128mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 759.6. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 – 2.72 (m, 5H), 2.61 (dt, J = 17.3, 4.3 Hz, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.40 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.19 (dq, J = 13.8, 4.8 Hz, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.22 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).

实施例2 化合物**2**的合成



步骤 1: 中间体 **2c** 的制备

向反应瓶中依次加入中间体 **2a** (6 g)、DMF (30 mL), 冰浴条件下加入氢化钠(1.479 g), 冰浴搅拌 20min, 加入中间体 **2b** (4.47 g), 将混合物室温反应。反应完毕后, 将反应液缓慢倒入 300mL 冰水中淬灭反应, 过滤得到滤饼, 将滤饼干燥, 得到中间体 **2c** (8.9g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 275.42。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.62 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 6.60 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.50 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.89 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.13 (s, 6H), 1.06 (s, 6H)。

步骤 2: 中间体 **2d** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **2c** (8.9 g) 及盐酸二氧六环溶液(59.4 mL), 将混合物室温反应。反应完毕, 通过减压蒸除溶剂, 真空干燥, 得到中间体 **2d** (8.2g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 275.21。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.47 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.53 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.06 (q, $J = 6.0$ Hz, 1H), 1.32 (s, 6H), 1.11 (s, 6H)。

步骤 3: 中间体 **2g** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **2e** (2 g)、中间体 **2f** (1.782 g)、DMF (20 mL) 及碳酸钾(5.35 g), 将混合物加热至 110°C 反应。反应完毕, 反应液冷至室温, 向体系中加入乙酸乙酯和水萃取。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化, 得到中间体 **2g** (0.72g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 251.0。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.36 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.31 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.30 – 3.24 (m, 2H), 2.86 (td, $J = 12.7, 2.8$ Hz, 2H), 1.81 – 1.71 (m, 2H), 1.69 – 1.56 (m, 1H), 1.25 – 1.12 (m, 2H)。

步骤 4: 中间体 **2h** 的制备

参考实施例 1 步骤 2 中间体 **1c** 的制备过程, 中间体 **2g** 替换中间体 **1b**, 反应制备得到中间体 **2h** (0.86g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 237.23。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 9.2, 2.9$ Hz, 1H), 4.06 (dt, $J = 13.4, 3.4$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.00 (td, $J = 12.6, 2.6$ Hz, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 2H), 1.68 (tq, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 1H), 1.21 (qd, $J = 12.5, 4.1$ Hz, 2H)。

步骤 5: 中间体 **2i** 的制备

参考实施例 1 步骤 3 中间体 **1d** 的制备过程, 中间体 **2h** 替换中间体 **1c**, 反应制备得到中间体 **2i** (0.25g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 493.44。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.33 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H),

6.57 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.49 (t, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.99 – 3.93 (m, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.85 (td, $J = 12.6, 2.7$ Hz, 2H), 2.69 (s, 1H), 1.74 (dd, $J = 13.7, 3.6$ Hz, 2H), 1.62 (dtd, $J = 14.1, 7.7, 3.4$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 1.20 (s, 6H), 1.15 (s, 6H).

步骤6: 中间体 **2j** 的制备

参考实施例1步骤4中间体1e的制备过程, 中间体**2i**替换中间体**1d**, 反应制备得到中间体**2j** (210mg)。

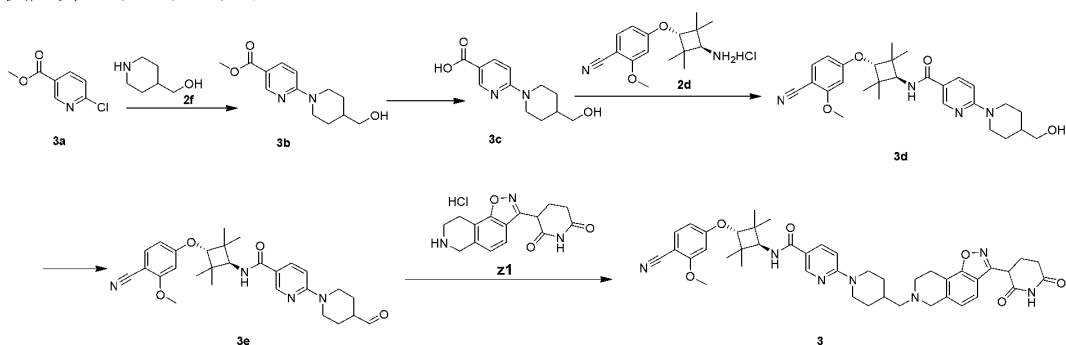
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 491.25

步骤7: 化合物 **2** 的制备

参考实施例1步骤5化合物1的制备过程, 中间体**2j**替换中间体**1e**, 反应制备得到化合物**2** (160mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 760.01。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.95 (dd, $J = 10.7, 5.0$ Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.94 – 2.85 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 3H), 2.61 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 12.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $J = 13.4, 4.6$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.84 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 1.20 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).

实施例3 化合物**3**的合成



步骤1: 中间体 **3b** 的制备

参考实施例2步骤3中间体**2g**的制备, 以中间体**3a**替换中间体**2e**, 制备得到中间体**3b** (2.5g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 251.31。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.90 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 4.51 – 4.40 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.90 (td, $J = 12.8, 2.6$ Hz, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.09 (tdd, $J = 12.7, 11.2, 4.3$ Hz, 2H).

步骤2: 中间体 **3c** 的制备

参考实施例1步骤2中间体**1c**的制备过程, 中间体**3b**替换中间体**1b**, 反应制备得到中间体**3c** (0.86g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 237.31。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.41 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.11 (dd, $J = 9.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 13.4$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 1.86 – 1.71 (m, 3H), 1.30 – 1.16 (m, 2H).

步骤3: 中间体 **3d** 的制备

参考实施例1步骤3中间体**1d**的制备过程, 中间体**3c**替换中间体**1c**, 反应制备得到中间体**3d** (0.25g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 493.45。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 9.0, 2.6$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 4.50 – 4.39 (m, 3H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.27 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.87 (td, $J = 12.8, 2.6$ Hz, 2H), 1.77 – 1.62 (m, 3H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.12 – 1.07 (m, 2H).

步骤4: 中间体 **3e** 的制备

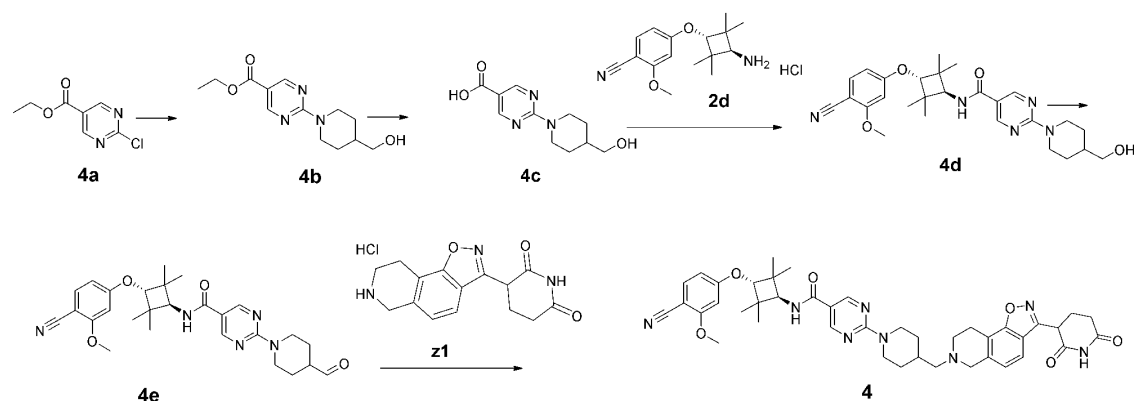
参考实施例1步骤4中间体**1e**的制备过程, 中间体**3d**替换中间体**1d**, 反应制备得到中间体**3e** (210mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 491.27。

步骤5: 化合物 **3** 的制备

参考实施例 1 步骤 5 化合物 1 的制备过程, 中间体 **3e** 替换中间体 **1e**, 反应制备得到化合物 **3** (150mg)。
MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 759.90. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.62 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J=9.0, 2.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.00 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 2.93 (td, $J=13.1, 2.6$ Hz, 2H), 2.82 – 2.72 (m, 3H), 2.61 (dt, $J=17.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J=12.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.38 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $J=13.6, 4.8$ Hz, 1H), 1.99 (t, $J=3.8$ Hz, 1H), 1.83 (d, $J=12.8$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).

实施例4 化合物4的合成



步骤 1: 中间体 **4b** 的制备

参考实施例 2 步骤 3 中间体 **2g** 的制备, 以中间体 **4a** 替换中间体 **2e**, 制备得到中间体 **4b** (6.8 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 266.2。

步骤 2: 中间体 **4c** 的制备

参考实施例 1 步骤 2 中间体 **1c** 的制备过程, 中间体 **4b** 替换中间体 **1b**, 反应制备得到中间体 **4c** (1.54 g)。MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z : 236.1。

步骤 3: 中间体 **4d** 的制备

参考实施例 1 步骤 3 中间体 **1d** 的制备过程, 中间体 **4c** 替换中间体 **1c**, 反应制备得到中间体 **4d** (0.26 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 494.1。

步骤 4: 中间体 **4e** 的制备

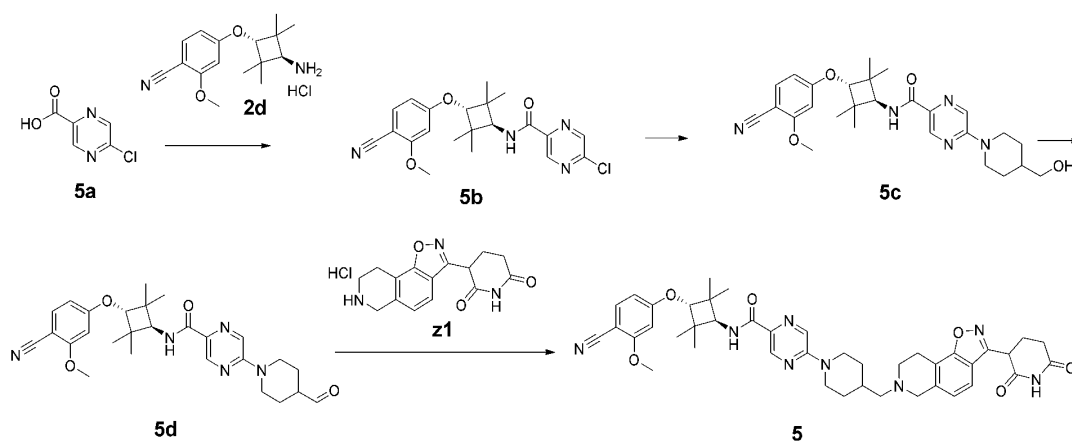
参考实施例 1 步骤 4 中间体 **1e** 的制备过程, 中间体 **4d** 替换中间体 **1d**, 反应制备得到中间体 **4e** (224 mg)。

步骤 5: 化合物 **4** 的制备

参考实施例 1 步骤 5 化合物 **1** 的制备过程, 中间体 **4e** 替换中间体 **1e**, 反应制备得到化合物 **4** (142 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 760.9. 1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 7.70 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.75 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 4.56 (dd, $J=11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.03 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 2.99 (d, $J=11.1$ Hz, 4H), 2.77 (tt, $J=11.8, 5.9$ Hz, 3H), 2.61 (dt, $J=17.3, 4.3$ Hz, 1H), 2.53 (s, 1H), 2.49 – 2.43 (m, 1H), 2.39 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $J=13.5, 4.9$ Hz, 1H), 1.85 (d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.13 (s, 8H).

实施例5 化合物5的合成



步骤 1: 中间体 **5b** 的制备

参考实施例 1 步骤 3 中间体 **1d** 的制备过程, 中间体 **5a** 替换中间体 **1c**, 反应制备得到中间体 **5b** (0.56 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 415.4。

步骤 2: 中间体 **5c** 的制备

向单口瓶中依次加入中间体 **5b** (0.56 g)、中间体 **2f** (0.3 g)、乙腈(20 mL)及碳酸钾(0.55 g), 将混合物升温至 80°C 反应。反应完毕, 向体系中加入乙酸乙酯和水萃取。有机相分离, 水相再用乙酸乙酯萃取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 通过减压蒸除溶剂, 经硅胶柱层析纯化得到中间体 **5c** (0.48 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 494.1。

步骤 3: 中间体 **5d** 的制备

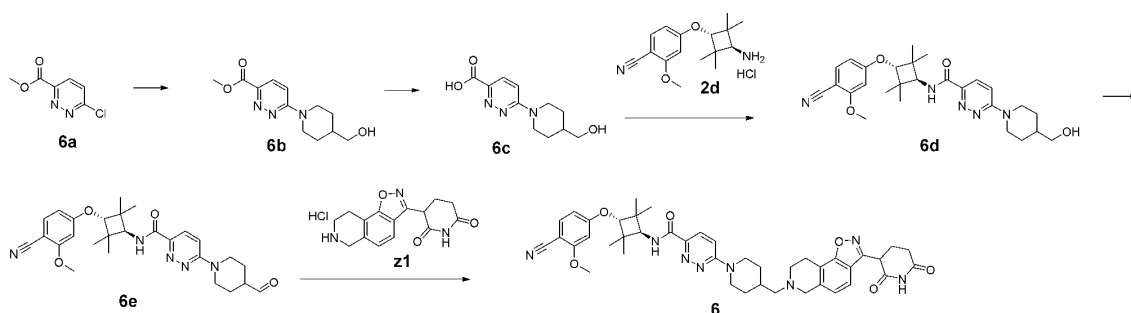
参考实施例 1 步骤 4 中间体 **1e** 的制备过程, 中间体 **5c** 替换中间体 **1d**, 反应制备得到中间体 **5d** (425 mg)。

步骤 4: 化合物 **5** 的制备

参考实施例 1 步骤 5 化合物 **1** 的制备过程, 中间体 **5d** 替换中间体 **1e**, 反应制备得到化合物 **5** (98 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.0。 ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.33 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 11.9, 5.0$ Hz, 1H), 4.49 (d, $J = 13.2$ Hz, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.08 – 2.97 (m, 4H), 2.76 (dt, $J = 16.9, 5.5$ Hz, 3H), 2.61 (dt, $J = 17.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 12.2, 4.3$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.24 – 2.15 (m, 1H), 2.08 – 1.97 (m, 1H), 1.86 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.17 (d, $J = 26.2$ Hz, 14H)。

实施例 6 化合物 **6** 的合成



步骤 1: 中间体 **6b** 的制备

参考实施例 1 步骤 1 中间体 **1b** 的制备过程, 中间体 **6a** 替换中间体 **1a**, 反应制备得到中间体 **6b** (6.8 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 252.0。

步骤 2: 中间体 **6c** 的制备

参考实施例 1 步骤 2 中间体 **1c** 的制备过程, 中间体 **6b** 替换中间体 **1b**, 反应制备得到中间体 **6c** (2.62 g)。MS(ESI, $[M-H]^-$) m/z : 236.1。

步骤 3: 中间体 **6d** 的制备

参考实施例 1 步骤 3 中间体 **1d** 的制备过程, 中间体 **6c** 替换中间体 **1c**, 反应制备得到中间体 **6d**(0.17g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 494.1。

步骤 4: 中间体 **6e** 的制备

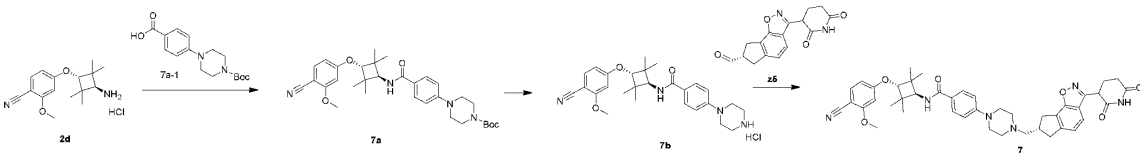
参考实施例 1 步骤 4 中间体 **1e** 的制备过程, 中间体 **6d** 替换中间体 **1d**, 反应制备得到中间体 **6e** (162 mg)。

步骤 5: 化合物 **6** 的制备

参考实施例 1 步骤 5 化合物 **1** 的制备过程, 中间体 **6e** 替换中间体 **1e**, 反应制备得到化合物 **6** (78 mg)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 761.6。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 9.7$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.57 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 4.60 – 4.47 (m, 3H), 4.40 (s, 1H), 4.00 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.11 – 2.97 (m, 4H), 2.77 (dt, $J = 17.3, 5.5$ Hz, 3H), 2.61 (dt, $J = 17.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.54 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.47 (dd, $J = 12.1, 4.2$ Hz, 1H), 2.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.19 (dq, $J = 8.6, 4.5$ Hz, 1H), 1.87 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.20 (d, $J = 34.9$ Hz, 14H)。

实施例 7 化合物 **7** 的合成



步骤 1: 中间体 **7a** 的制备

将中间体 **2d** (0.20 g)、**7a-1** (0.19 g)、DIPEA (0.33 g) 及 DMF (5 mL) 混合, 加入 HATU (0.29 g), 室温反应完全。将反应液倒入水中, 用乙酸乙酯萃取, 硅胶柱层析纯化得到中间体 **7a** (0.28 g)。

MS (ESI) m/z $[M+H]^+$:563.31。

步骤 2: 中间体 **7b** 的制备

将中间体 **7a** (0.28 g)、DCM (10 mL) 及 4M 盐酸二氧六环 (5 mL) 混合, 室温反应完全。浓缩得到中间体 **7b** (0.19 g) MS (ESI) m/z $[M+H]^+$:463.25。

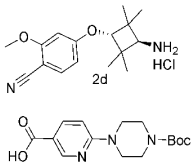
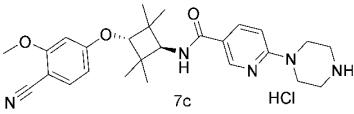
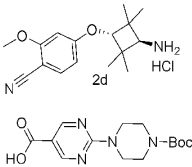
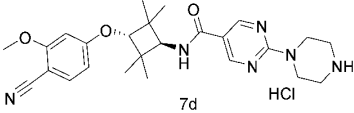
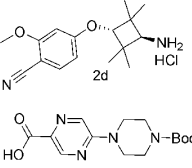
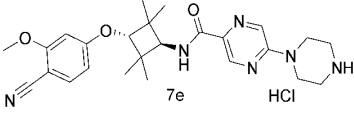
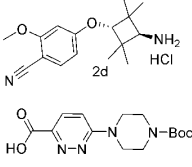
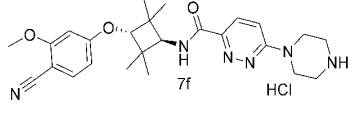
步骤 3: 化合物 **7** 的制备

将中间体 **7b** (0.11 g)、中间体 **z5** (0.07 g) (合成路线参考 WO2024037616 的中间体 **26f**)、乙酸钠 (0.04 g) 及 DCE/IPA (v:v=5:1) (5 mL) 混合, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.10 g), 室温反应完全。反应液浓缩, 硅胶柱层析纯化得到化合物 **7** (0.06 g)。

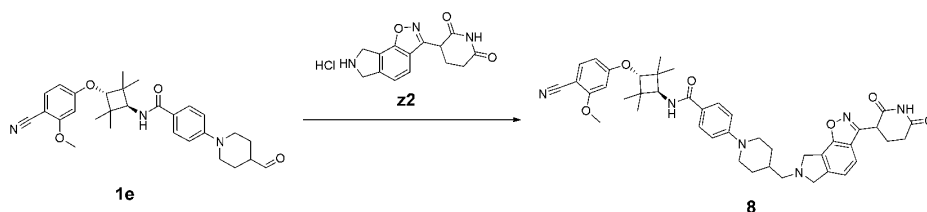
MS (ESI) m/z $[M+H]^+$:745.43。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 7.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.63 (dd, $J = 15.6, 8.3$ Hz, 2H), 7.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 6.54 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 4.57 (ddd, $J = 11.9, 5.0, 1.8$ Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.35 (s, 1H), 3.30 – 3.17 (m, 6H), 2.93 (d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.86 (dd, $J = 16.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.77 (ddd, $J = 17.2, 11.9, 5.4$ Hz, 1H), 2.66 – 2.54 (m, 5H), 2.41 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.23 – 2.16 (m, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 6H)。

参考中间体 **7b** 的合成方法合成以下中间体:

中间体编号	起始原料结构	中间体结构	MS (ESI) m/z 数据
-------	--------	-------	-------------------

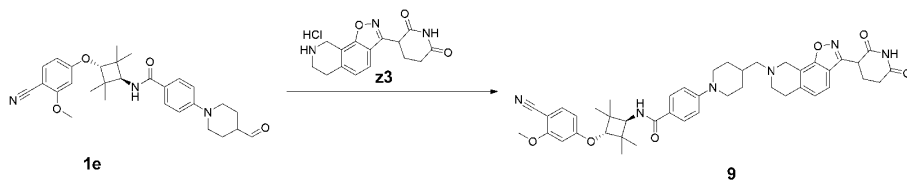
7c			MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :464.5
7d			MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :465.3
7e			MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :465.3
7f			MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :465.5

实施例8 化合物8的合成



向反应瓶中依次加入中间体**1e**(0.1 g)、中间体**z2**(0.08 g) (合成路线参考WO2024037616的实施例1)、乙酸钠(0.04 g)、1,2-二氯乙烷(10 mL)、异丙醇(2 mL), 室温反应搅拌10min, 再加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.1 g), 室温反应1h。反应完全, 饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 用饱和食盐水洗涤, 浓缩后经硅胶柱层析纯化得到化合物**8** (0.10 g)。MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 745.41。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 14.9, 8.3 Hz, 3H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, *J* = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.16 (s, 2H), 4.09 – 4.03 (m, 3H), 3.91 (s, 5H), 2.80 (dddd, *J* = 29.4, 17.1, 12.2, 3.9 Hz, 3H), 2.69 – 2.58 (m, 3H), 2.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.20 (dq, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 1.93 – 1.85 (m, 2H), 1.81 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 1.31 – 1.24 (m, 2H), 1.23 (s, 6H), 1.15 (s, 6H)。

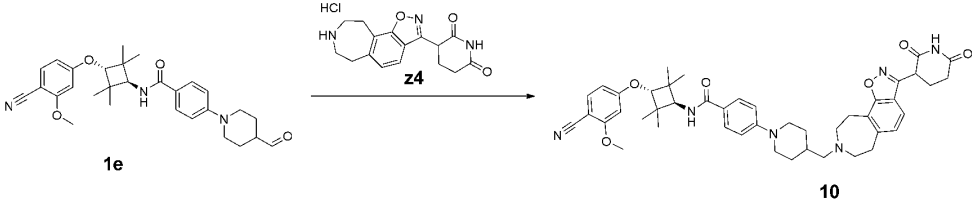
实施例9 化合物9的合成



参照实施例**8**所述方法, 以中间体**z3** (合成路线参考WO2024037616的实施例3) 代替中间体**z2**, 合成得到化合物**9** (0.08 g)。MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 759.39。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, *J* =

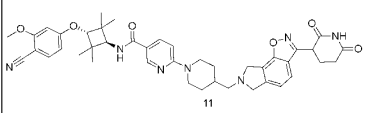
8.6 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.93 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 2.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.89 – 2.72 (m, 5H), 2.60 (dt, J = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.48 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.44 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (dt, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 1.99 – 1.80 (m, 3H), 1.22 (s, 8H), 1.14 (s, 6H).

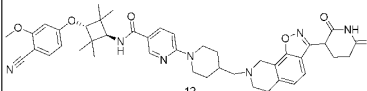
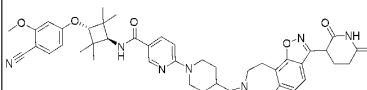
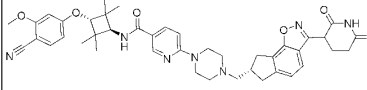
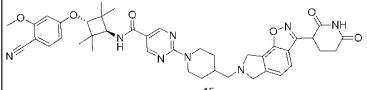
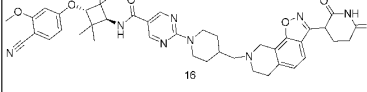
实施例10 化合物10的合成

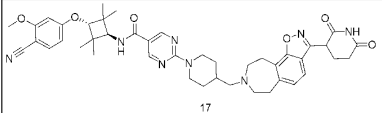
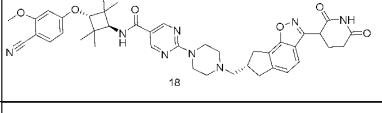
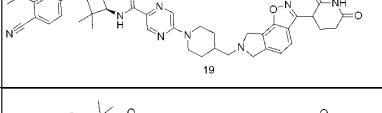
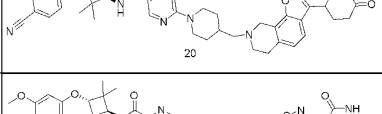
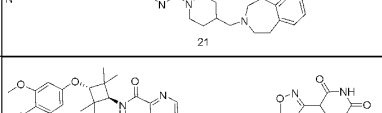
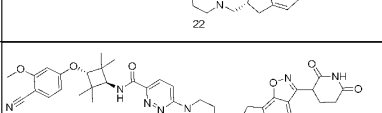
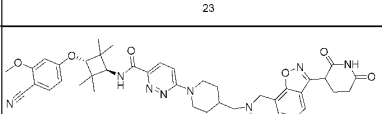
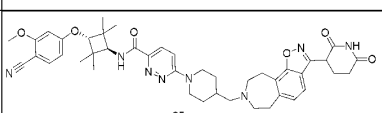
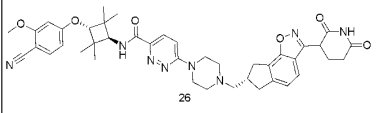
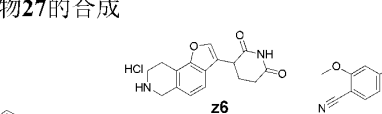


参照实施例8所述方法，以中间体z4（合成路线参考WO2024037616的实施例5）代替中间体z2，合成得到化合物10 (0.07 g)。MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 773.42。 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.01 – 6.94 (m, 2H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 5H), 3.20 – 3.13 (m, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 2H), 2.85 – 2.73 (m, 3H), 2.62 (ddt, J = 21.6, 17.5, 5.1 Hz, 5H), 2.47 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (dq, J = 13.6, 4.1 Hz, 1H), 1.83 (t, J = 14.6 Hz, 3H), 1.23 (s, 8H), 1.15 (s, 6H).

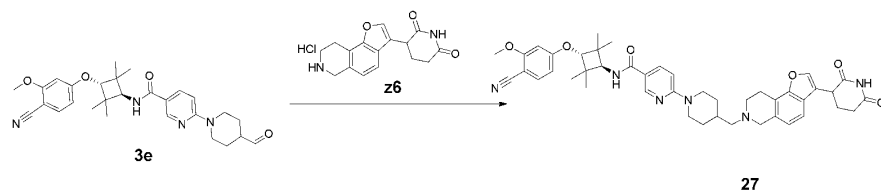
参考化合物7、8的合成方法合成以下化合物：

化合物 编号	起始原 料	化合物结构	分析数据
11	3e,z2		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$:746.39 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.09 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.60 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.05 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.00 – 2.91 (m, 2H), 2.77 (ddd, J = 17.1, 12.0, 5.3 Hz, 1H), 2.68 – 2.58 (m, 3H), 2.54 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 2.20 (dq, J = 13.5, 3.8 Hz, 1H), 1.88 (d, J = 13.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).

12	3e,z3		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 760.4 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.62 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.8, 6.9 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 2.95 (dt, J = 14.0, 8.1 Hz, 4H), 2.76 (p, J = 5.7 Hz, 3H), 2.65 – 2.57 (m, 1H), 2.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.22 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).
13	3e,z4		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 774.3 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.07 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.54 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 4.07 – 4.04 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.16 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 6.6, 3.4 Hz, 2H), 2.98 – 2.89 (m, 2H), 2.77 (ddd, J = 17.2, 11.9, 5.3 Hz, 1H), 2.63 (ddt, J = 21.4, 17.6, 4.8 Hz, 5H), 2.47 (dd, J = 12.3, 4.4 Hz, 1H), 2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.18 (dt, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 1.85 (t, J = 15.7 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 8H).
14	7c,z5		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 746.2 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 11.08 (s, 1H), 8.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.67 – 7.59 (m, 3H), 7.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.57 (ddd, J = 11.9, 5.0, 1.9 Hz, 1H), 4.25 (s, 1H), 4.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.64 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.34 (s, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 3H), 2.93 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.86 (dd, J = 16.1, 5.1 Hz, 1H), 2.77 (ddd, J = 17.2, 11.8, 5.3 Hz, 1H), 2.67 – 2.58 (m, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.47 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H), 2.40 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.19 (dq, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H).
15	4e,z2		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 747.39
16	4e,z3		MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 761.43

17	4e,z4		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :775.41
18	7d,z5		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :747.37
19	5d,z2		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :747.46
20	5d,z3		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :761.45
21	5d,z4		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :775.3
22	7e,z5		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :747.3
23	6e,z2		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :747.3
24	6e,z3		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :761.4
25	6e,z4		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :775.3
26	7f,z5		MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ :747.3

实施例27 化合物27的合成

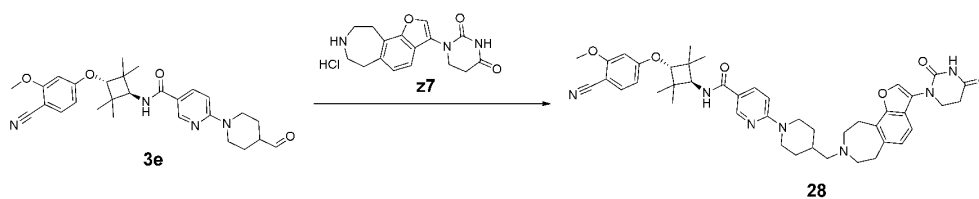


参照实施例8所述方法，以中间体3e代替中间体1e，中间体z6（合成路线参考WO2024037616的实施例12）代替中间体z2合成得到化合物27 (0.15 g)。

MS(ESI, [M+H]⁺) m/z: 759.33. ¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.87 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.8, 4.9 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.65 (s, 2H), 3.05 – 2.87 (m, 4H), 2.74 (tt, *J* = 12.0, 5.8 Hz, 3H), 2.57 (dt, *J* = 17.3, 4.2 Hz, 1H), 2.41 – 2.23 (m, 3H), 2.11 (dq, *J*

= 13.7, 4.8 Hz, 1H), 1.83 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.18 (d, J = 41.6 Hz, 14H).

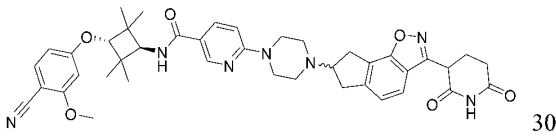
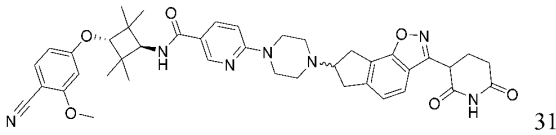
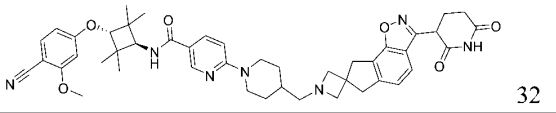
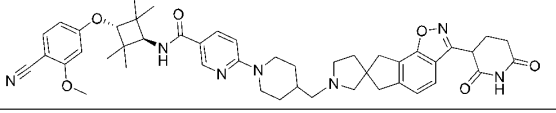
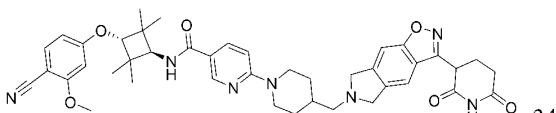
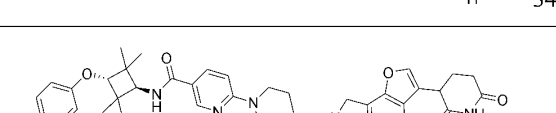
实施例28 化合物28的合成

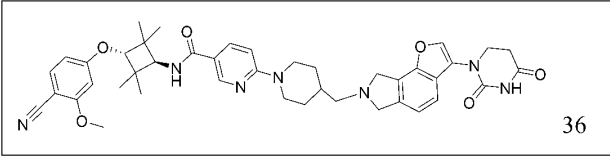


参照实施例8所述方法,以中间体**3e**代替中间体**1e**,中间体**z7**(合成路线参考WO2024037616的实施例75)代替中间体**z2**合成得到化合物**28**(0.11 g)。

MS(ESI, $[M+H]^+$) m/z : 774.43. 1H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.50 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.54 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 4.25 (s, 1H), 4.05 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.12 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.03 – 2.88 (m, 4H), 2.77 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.69 – 2.56 (m, 4H), 2.32 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.85 (t, J = 14.8 Hz, 3H), 1.23 (s, 6H), 1.14 (s, 6H), 1.13 – 1.05 (m, 2H).

参考实施例3或化合物14、或现有技术公开的合成操作制备化合物29~36:

化合物	分析数据
 30 采用中间体 7c, 并参考 WO2023088406 的实施例 54 的制备过程	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 732.4
 31 参考 WO2023088406 的实施例 55 的制备过程	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 732.3
 32	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 786.3
 33	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 800.2
 34	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 746.4
 35	MS (ESI) m/z $[M+H]^+$: 745.5

 36	MS (ESI) m/z [M+H] ⁺ : 746.5
---	---

试验例 1：化合物对细胞 AR 的降解作用

1.1 VCaP 细胞 AR 降解活性测定

采用 HTRF HUMAN ANDROGEN RECEPTOR DETECTION KIT (cisbio, 64ANDRPEG) 试剂盒进行检测, 用 Blocking reagent stock solution (100×) 和 Lysis buffer stock solution (4×) 配制 4× Supplemented Lysis buffer, 用 4× Supplemented Lysis buffer 和 ddH₂O 配制 1× Supplemented Lysis buffer。用 Detection buffer、Androgen Receptor Eu Cryptate antibody、Androgen Receptor d2 antibody 配制 Premixed antibody solutions。

取生长状态良好的 VCaP 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 加 1% CSS-FBS 的无酚红 DMEM 完全培养基终止消化, 收集至离心管, 调整细胞密度至 5×10⁵ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100μL/孔), 细胞培养箱中培养过夜, 使用纳升加样仪进行化合物加样, 按照 5 倍梯度稀释, 使化合物终浓度为 100nM-0.032nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 24 小时后, 吸出培养基, 加入 40μL/孔 1× Supplemented Lysis buffer 裂解细胞, 室温振荡 40 分钟后, 取 16μL 细胞裂解液加入 384 孔板中, 加入 4 μL/孔 Premixed antibody solutions, 25°C 放置 2 小时, Envision 酶标仪 665nm/620nm 处检测其荧光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 DC₅₀ 和 Dmax。结果见表 1。

表 1 化合物对 VCaP 细胞 AR 降解活性

实施例编号	DC ₅₀ (nM)	Dmax	实施例编号	DC ₅₀ (nM)	Dmax
1	<5	>75%	8	<5	>75%
3	<5	>75%	10	<5	>75%
4	<5	>75%	11	<5	>75%
5	<5	>75%	13	<5	>75%
6	<5	>75%			

试验结果表明本申请化合物 (例如实施例化合物) 对 VCaP 细胞 AR 具有降解活性。

1.2 LNCaP(T878A)细胞 AR 降解活性测定

采用 HTRF HUMAN ANDROGEN RECEPTOR DETECTION KIT (cisbio, 64ANDRPEG) 试剂盒进行检测, 用 Blocking reagent stock solution (100×) 和 Lysis buffer stock solution (4×) 配制 4× Supplemented Lysis buffer, 用 4× Supplemented Lysis buffer 和 ddH₂O 配制 1× Supplemented Lysis buffer。用 Detection buffer、Androgen Receptor Eu Cryptate antibody、Androgen Receptor d2 antibody 配制 Premixed antibody solutions。

取生长状态良好的 LNCaP 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 加 2% CSS-FBS 的无酚红 1640 完全培养基终止消化, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁶ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100μL/孔), 细胞培养箱中培养过夜, 使用纳升加样仪进行化合物加样, 按照 2 倍梯度稀释, 使化合物终浓度为 500nM-0.488nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 24 小时后, 吸出培养基, 加入 40μL/孔 1× Supplemented Lysis buffer 裂解细胞, 室温振荡 40 分钟后, 取 16μL 细胞裂解液加入 384 孔板中, 加入 4 μL/孔 Premixed antibody solutions, 25°C 放置 2 小时, Envision 酶标仪 665nm/620nm 处检测其荧光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 DC₅₀ 和 Dmax。试验结果见表 2。

表 2 化合物对 LNCaP(T878A)细胞 AR 降解活性

实施例编号	Dmax	实施例编号	Dmax
1	>90%	4	>90%
2	>90%	5	>90%
3	>90%	6	>90%

试验结果表明本申请化合物 (例如实施例化合物) 对 LNCaP 细胞 AR 具有降解活性。

1.3 MDA-PCA-2B (L702H\T878A) 细胞 AR 降解活性测定

采用 HTRF HUMAN ANDROGEN RECEPTOR DETECTION KIT (cisbio, 64ANDRPEG) 试剂盒进行检测, 用 Blocking reagent stock solution (100×) 和 Lysis buffer stock solution (4×) 配制 4× Supplemented Lysis buffer, 用 4× Supplemented Lysis buffer 和 ddH₂O 配制 1× Supplemented Lysis buffer。用 Detection buffer、Androgen Receptor Eu Cryptate antibody、Androgen Receptor d2 antibody 配制 Premixed antibody solutions。

取生长状态良好的 MDA-PCA-2B 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 加 MDA-PCA-2B 完全培养基终止消化, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁶ 个/mL, 接种于 96 孔板上 (100μL/孔), 细胞培养箱中培养过夜, 使用纳升加样仪进行化合物加样, 按照 5 倍梯度稀释, 使化合物终浓度为 5000nM-1.6nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 24 小时后, 吸出培养基, 加入 40μL/孔 1× Supplemented Lysis buffer 裂解细胞, 室温振荡 40 分钟后, 取 16μL 细胞裂解液加入 384 孔板中, 加入 4 μL/孔 Premixed antibody solutions, 25℃放置 2 小时, Envision 酶标仪 665nm/620nm 处检测其荧光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 DC₅₀ 和 Dmax。结果见表 3。

表 3

实施例编号	DC ₅₀ (nM)	Dmax	实施例编号	DC ₅₀ (nM)	Dmax
1	<500	>70%	9	<500	>70%
3	<500	>70%	10	<500	>70%
4	<500	>70%	11	<500	>70%
5	<500	>70%	12	<500	>70%
6	<500	>70%	13	<500	>70%
8	<500	>70%			

试验结果表明本申请化合物 (例如实施例化合物) 对 MDA-PCA-2B 细胞 AR 具有降解活性。

试验例 2：体外细胞增殖抑制活性

2.1 VCaP 细胞增殖抑制活性测定

取生长状态良好的 VCaP 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 加 5%CSS-FBS 的无酚红 DMEM 完全培养基终止消化, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁵ 个/mL, 接种于 96 孔板上(100μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 按照 2 倍梯度稀释, 使化合物终浓度为 1000nM-0.061nM, 5000nM-0.305nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 168 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: Dojindo, 10μL/孔), 细胞培养箱中孵育 7.0 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC₅₀。结果见表 4。

表 4 化合物对 LNCaP 细胞增殖抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (μM)	实施例编号	IC ₅₀ (μM)
1	<2	10	<2
2	<2	11	<2
3	<2	13	<2
4	<2	14	<2
5	<2	28	<2
7	<2		

试验结果表明本申请化合物 (例如实施例化合物) 对 VCaP 细胞具有增殖抑制活性。

2.2 LNCaP(T878A)细胞增殖抑制活性测定

取生长状态良好的 LNCaP 细胞, PBS 清洗, 胰酶消化, 加 2%CSS-FBS 的无酚红 1640 完全培养基终止消化, 收集至离心管, 调整细胞密度至 1×10⁵ 个/mL, 接种于 96 孔板上(100μL/孔), 同时使用纳升加样仪进行化合物加样, 按照 2 倍梯度稀释, 使化合物终浓度为 1000nM-0.061nM, 5000nM-0.305nM, 2 个复孔, 同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 168 小时后, 加入检测试剂 CCK-8 (厂家: Dojindo, 10μL/孔), 细胞培养箱中孵育 2.0 小时后, PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值, 四参数分析, 拟合量效曲线, 计算 IC₅₀。试验结果见表 5。

表 5 化合物对 LNCaP(T878A)细胞增殖抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	<50	4	<50
2	<50	5	<50
3	<50	6	<50

试验结果表明本申请化合物（例如实施例化合物）对 LNCaP 细胞具有增殖抑制活性。

2.3 22RV1(H875Y/ARV7)细胞增殖抑制活性测定

取生长状态良好的 22RV1 细胞，PBS 清洗，胰酶消化，加 5% FBS 的 1640 完全培养基终止消化，收集至离心管，调整细胞密度至 5×10^4 个/mL，接种于 96 孔板上(100μL/孔)，同时使用纳升加样仪进行化合物加样，按照 3 倍梯度稀释，使化合物终浓度为 5000nM-2.286nM，2 个复孔，同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 168 小时后，加入检测试剂 CellTiter-Glo（厂家：Promega，50μL/孔），室温孵育 10min 后，转移 100μL/孔至白板。PerkinElmer Envision 多功能酶标仪检测 Luminescence 值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。试验结果见表 6。

表 6 化合物对 22RV1(H875Y/ARV7)细胞增殖抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	<500	4	<500
3	<500	5	<500

试验结果表明本申请化合物（例如实施例化合物）对 22RV1 细胞具有增殖抑制活性。

2.4 MDA-PCA-2B（L702H\T878A）细胞增殖抑制活性测定

取生长状态良好的 MDA-PCA-2B 细胞，PBS 清洗，胰酶消化，加 MDA-PCA-2B 完全培养基终止消化，收集至离心管，调整细胞密度至 1×10^5 个/mL，接种于 96 孔板上(100μL/孔)，同时使用纳升加样仪进行化合物加样，按照 3 倍梯度稀释，使化合物终浓度为 5000nM-2.286nM，2 个复孔，同时设置对照。细胞培养箱中继续培养 168 小时后，加入检测试剂 CCK-8（厂家：Dojindo，10μL/孔），细胞培养箱中孵育 5.0 小时后，PerkinElmer Envision 酶标仪 450nm 处检测其吸光值，四参数分析，拟合量效曲线，计算 IC₅₀。试验结果见表 7。

表 7 化合物对 MDA-PCA-2B（L702H\T878A）细胞增殖抑制活性

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	<500	4	<500
3	<500	5	<500

试验结果表明本申请化合物（例如实施例化合物）对 MDA-PCA-2B 细胞具有增殖抑制活性。

试验例 3 体外肝微粒体稳定性

肝微粒体温孵样本制备为：混合 PBS 缓冲液（pH 7.4）、肝微粒体溶液（0.5mg/mL）、受试化合物及 NADPH+MgCl₂ 溶液，于 37°C 及 300rpm 孵育 1 小时。0 小时样本制备为：混合 PBS 缓冲液（pH 7.4）、肝微粒体溶液（0.5mg/mL）、受试化合物。样本加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀制备上清液，用 1:1(v:v)的乙腈和水混合溶液稀释后用于 LC/MS/MS 测定。结果见表 8 及 9。

表 8

实施例编号	HLM（人） 60min 剩余量%	实施例编号	HLM（人） 60min 剩余量%
1	>70%	8	>70%
2	>70%	9	>70%
3	>70%	10	>70%
4	>70%	11	>70%
5	>70%	12	>70%

表 9

实施例编号	MLM（小鼠） 60min 剩余量%	实施例编号	MLM（小鼠） 60min 剩余量%
1	>70%	6	>70%
2	>70%	8	>70%
3	>70%	10	>70%
4	>70%	11	>70%
5	>70%	13	>70%

试验结果表明本申请化合物具有体外肝微粒体(种属：人、犬、大鼠或小鼠)稳定性。

试验例 4 小鼠药代动力学

ICR 小鼠，体重 18~22 g，适应 3~5 天后，随机分组，每组 9 只，灌胃给药组按 10mg/kg（20mg/kg 或 30mg/kg）剂量灌胃给予受试化合物溶液，静脉注射给药组按 1mg/kg 剂量静脉注射给予受试化合物溶液。

灌胃给药组采血时间点：给药后 15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、48h，静脉注射给药组采血时间点：给药后 0.083min、15min、0.5h、1h、2h、4h、6h、8h、10h、24h、48h，于眼眶取血制备待测血浆样品。

吸取 30μL 待测血浆样品和标准曲线样品，加入含内标的乙腈溶液经蛋白沉淀得到上清液，用 1:1(v:v) 的乙腈和水混合溶液稀释后用于 LC/MS/MS 测定。采用非房室模型拟合。试验结果见表 10。

表 10 化合物小鼠药代动力学试验结果

实施例编号	小鼠静脉(0-48h)，1mpk				小鼠灌胃(0-48h)，10mpk			
	AUC (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (L/hr/kg)	V _{ss} (L/kg)	AUC (ng*h/mL)	t _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	F
1	8377	13.9	0.107	2.13	26795	24.9	786	31.99%
4	7729	10.5	0.118	2.14	38962	11.7	1364	55.36%
5	4345	9.91	0.21	3.79	22066	9.72	1013	50.78%
8	20235	18	0.042	1.1	77641	15	2813	37.00%
10	5405	13	0.17	3.1	16245	11	620	30.00%
13	6813	9.7	0.14	2	27985	8.3	1392	41.00%

试验结果表明本申请化合物具有良好的体内药代动力学性质（例如 AUC、C_{max}、t_{1/2}、F 等参数），例如灌胃给药（10mpk）的 AUC>15000ng*h/mL，C_{max}>600ng/mL，t_{1/2}>8h。

试验例 5: DPTC-AR 对 VCap 人前列腺癌 B-NDG 小鼠皮下移植瘤模型的药效评价

在 SPF 级雄性 B-NDG 小鼠(来源：百奥赛图)右侧腋窝皮下接种 VCap 人前列腺癌细胞，5×10⁶个/只(1:1 混合 Matrigel 接种)。待肿瘤平均体积达 250mm³ 左右时，将动物分组。分组当天为第 0 天，从第 0 天开始，每天灌胃给药一次(1~10mpk)，同时，溶媒（DMSO+PEG40）给药作为对照组。每周测 2-3 次瘤体积，同时称小鼠体重，记录数据；每日观察与记录小鼠一般表现。实验结束后剥取肿瘤并称重、拍照。

检测指标及计算公式如下：

肿瘤体积，TV（mm³）= 1/2×(a×b²)；其中，a 为肿瘤长径，b 为肿瘤短径。

相对肿瘤体积，RTV=TV_t/TV₀；其中，TV₀ 为第 0 天肿瘤体积，TV_t 为每一次测量时的肿瘤体积。

相对肿瘤增殖率，T/C（%）=T_{RTV}/C_{RTV}×100%；其中，T_{RTV} 为治疗组 RTV；C_{RTV} 为溶媒对照组 RTV。

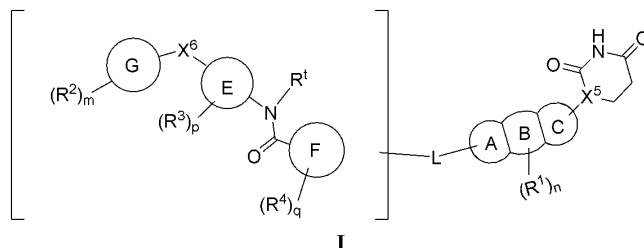
肿瘤生长抑制率，TGI（%）= (1 - TW/TW0)×100%；其中，TW 为治疗组瘤重，TW0 为溶媒对照组瘤重。

体重变化率，WCR（%）= (W_t-W₀)/ W₀×100%；其中，W₀ 为第 0 天小鼠体重，W_t 为每一次测量时的小鼠体重。

试验结果表明本申请实施例化合物具有良好的体内抑制肿瘤作用（例如 TV、RTV、T/C（%）、TGI（%）、WCR（%）等参数），例如 3mpk 给药剂量下，第 23 天，相对肿瘤增殖率（T/C）<40%，肿瘤生长抑制率 TGI（%）>66%。

权利要求书

1. 式I化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，



其中，

环 A 不存在或选自 C₅₋₁₅ 环烯基、5-15 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯基或 5-6 元杂芳基；

环 C 选自 5-6 元杂芳基；

每个 R^f 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基任选地被一个或多个取代基取代；

n 选自 0、1、2 或 3；

L 选自连接基团；

X⁵ 选自 C(R^f)或 N；

R^f 选自 H、卤素、氘或任选地被一个或多个取代基取代的 C₁₋₆ 烷基；

X⁶ 选自 -O-、-NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-，所述-NH-或-N(C₁₋₆ 烷基)-任选地被一个或多个取代基取代；

每个 R²、R³ 及 R⁴ 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基任选地被一个或多个取代基取代；

m、p 及 q 分别独立地选自 0、1、2、3、4、5 或 6；

环 G 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

环 E 选自 C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基；

环 F 选自 C₆₋₁₀ 芳基或 5-10 元杂芳基；

R^f 选自氢、-OH、C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基，所述 C₁₋₆ 烷基、C₃₋₁₀ 环烷基或 3-10 元杂环烷基任选地被一个或多个取代基取代。

2. 如权利要求1所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 不存在或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₉ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₇ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基或 5 元杂芳基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅₋₆ 环烯基、5-9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、或噁唑基；

或者，环 A 不存在，或选自 C₅ 环烯基、C₆ 环烯基、5 元杂环烯基、6 元杂环烯基、7 元杂环烯基、8 元杂环烯基或 9 元杂环烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基或噁唑基；

或者，环 A 不存在，或选自环戊烯基、单环己烯基、双环己烯基、二氢吡咯基、四氢吡啶基、四氢氮杂草基、氮杂螺环辛烯基、氮杂螺环壬烯基、苯基、吡咯基、吡唑基、呋喃基、噁唑基或二氢噁唑基；和/或，

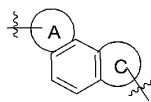
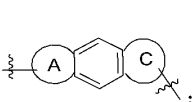
所述环 B 选自苯基或 6 元杂芳基；

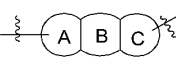
或者，所述环 B 选自苯基；和/或，

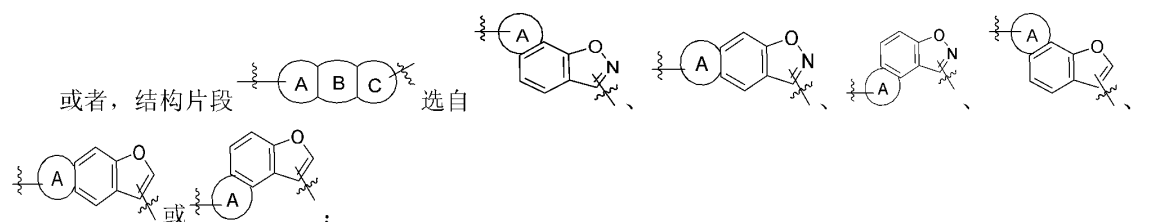
所述环 C 选自 5 元杂芳基；

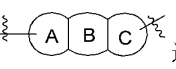
或者，所述环 C 选自异噁唑基或呋喃基。

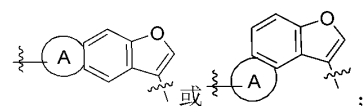
3. 如权利要求1或2所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构片段 

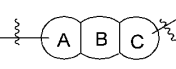
选自  或  ;

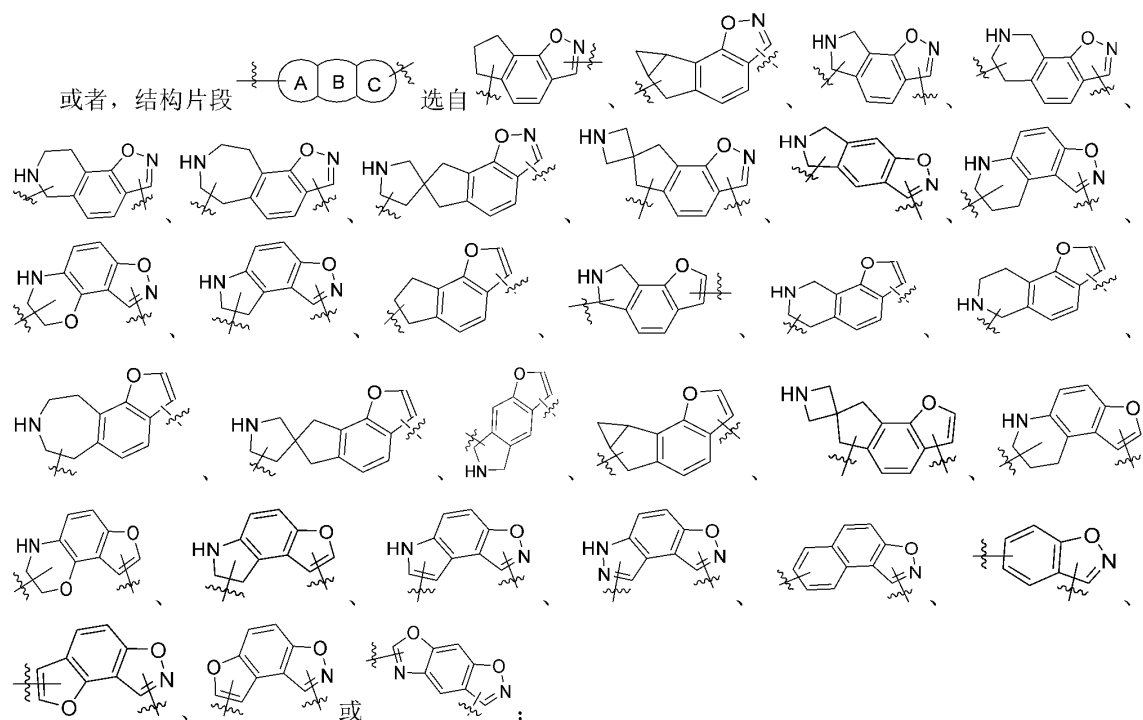
或者，结构片段  选自

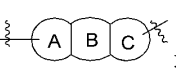


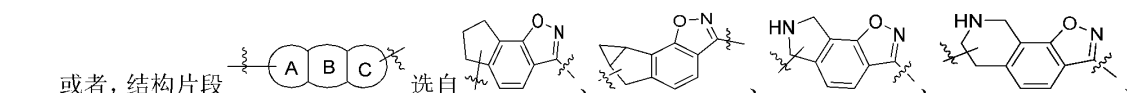
或者，结构片段  选自

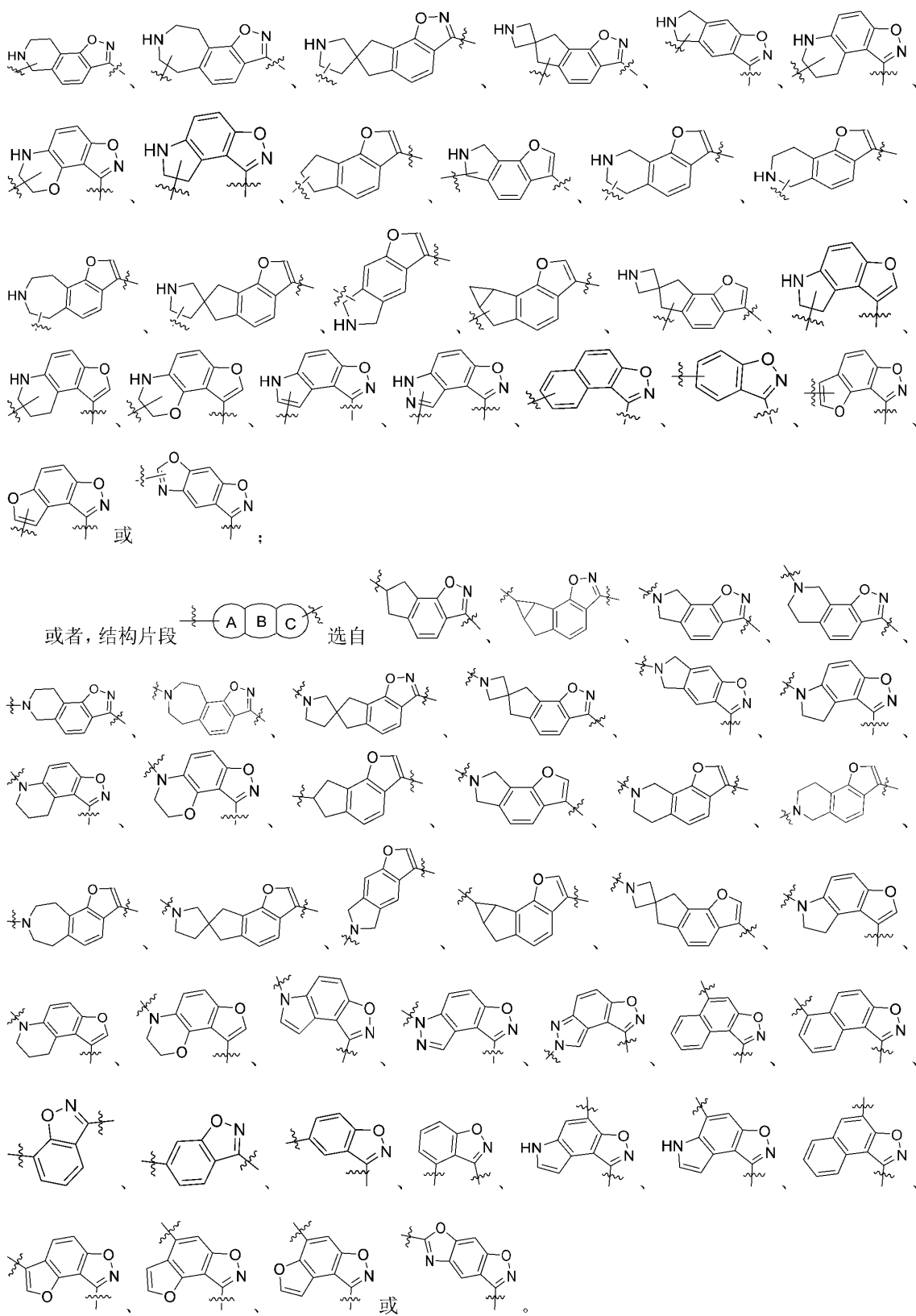


或者，结构片段  选自



或者，结构片段  选自





4. 如权利要求1-3任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 每个 R^1 独立地选自

卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或卤代C₁₋₆烷基，所述-OH、-NH₂、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、或卤代C₁₋₆烷基任选地被一个或多个取代基取代；

或者，每个R¹独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、或卤代C₁₋₄烷基；

或者，每个R¹独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₃烷基、C₁₋₃烷氧基、或卤代C₁₋₃烷基；

或者，每个R¹独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂或-CN；

或者，每个R¹独立地选自氟、氯或溴；

或者，每个R¹独立地选自氟；和/或，

n选自0、1或2；

或者，n选自0或1。

5. 如权利要求1-4任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₅₀亚烷基、C₂₋₅₀亚烯基或C₂₋₅₀亚炔基，所述C₁₋₅₀亚烷基、C₂₋₅₀亚烯基或C₂₋₅₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₅环烷基、3-15元杂环烷基、4-15元杂环烯基、C₆₋₁₅芳基、含5-15元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₃₀亚烷基、C₂₋₃₀亚烯基或C₂₋₃₀亚炔基，所述C₁₋₃₀亚烷基、C₂₋₃₀亚烯基或C₂₋₃₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₂环烷基、3-12元杂环烷基、4-12元杂环烯基、C₆₋₁₂芳基、含5-12元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₂₀亚烷基、C₂₋₂₀亚烯基或C₂₋₂₀亚炔基，所述C₁₋₂₀亚烷基、C₂₋₂₀亚烯基或C₂₋₂₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₁₀环烷基、3-11元杂环烷基、4-10元杂环烯基、C₆₋₁₀芳基、含5-10元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₆烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₁₅亚烷基、C₂₋₁₅亚烯基或C₂₋₁₅亚炔基，所述C₁₋₁₅亚烷基、C₂₋₁₅亚烯基或C₂₋₁₅亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-8元杂环烯基、C₆₋₈芳基、含5-8元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₄烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基或C₂₋₁₀亚炔基，所述C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基或C₂₋₁₀亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基，所述C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基或C₂₋₆亚炔基中1个或多个-CH₂-任选地被-O-、C₃₋₉环烷基、3-11元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换；

或者，所述L选自任选地被一个或多个取代基取代的以下基团：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基或C₂₋₄亚炔基，所述C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基或C₂₋₄亚炔基中1个或多个（例如1个或2个、1个或3个等）-CH₂-任选地被-O-、C₄₋₆环烷基、4-6元杂环烷基、4-6元杂环烯基、C₆芳基、含5-6元杂芳基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换；或者，所述L选自C₁₋₆亚烷基，所述C₁₋₆亚烷基中1个或多个-CH₂-任选地被选自-O-、C₃₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基、4-10元杂环烯基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换，所述C₁₋₆亚烷基任选地被一个或多个取代基取代；

或者，所述L选自C₁₋₆亚烷基，所述C₁₋₆亚烷基中1个或多个-CH₂-任选地被选自-O-、C₃₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基、5-6元杂环烯基、-NH-、-N(C₁₋₃烷基)-或-S-替换，所述C₁₋₆亚烷基任选地被一个或多个取代基取代。

6. 如权利要求1-4任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，所述L选自-LNK¹-Cy¹-LNK-Cy²-LNK²-Cy³-，其中，

Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：C₃₋₁₂环烷基、4-12元杂环烷基或4-12元杂环烯基；

LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₁₂亚烷基、C₂₋₁₂亚烯基、C₂₋₁₂亚炔基或C₁₋₁₂杂亚烷基；

每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆

烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₂环烷基或4-12元杂环烷基。

7. 如权利要求6所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₁₀亚烷基、C₂₋₁₀亚烯基、C₂₋₁₀亚炔基或C₁₋₁₀杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₆亚烷基、C₂₋₆亚烯基、C₂₋₆亚炔基或C₁₋₆杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₄亚烷基、C₂₋₄亚烯基、C₂₋₄亚炔基或C₁₋₄杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₆亚烷基或C₁₋₆杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、S、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₄亚烷基或C₁₋₄杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₃亚烷基或C₁₋₃杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、或任选地被一个或多个R^b取代的以下基团：C₁₋₂亚烷基或C₁₋₂杂亚烷基；

或者，LNK、LNK¹及LNK²分别独立地选自键、NH、O、-NHCH₂-、-CH₂NHCH₂-、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-C(O)-或-C(O)CH₂-；和/或

Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：C₃₋₁₁环烷基、4-12元杂环烷基或4-11元杂环烯基；

或者，Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：C₄₋₁₀环烷基、4-11元杂环烷基或5-6元杂环烯基；

或者，Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：C₄₋₉环烷基、4-11元杂环烷基或5-6元杂环烯基；

或者，Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：C₄₋₆环烷基、C₉环烷基、4-11元杂环烷基或6元杂环烯基；

或者，Cy¹、Cy²或Cy³分别独立地选自键、或任选地被一个或多个R^a取代的以下基团：环丁基、环戊基、环己基、螺壬烷基、氮杂环丁基、吡咯烷基、哌啶基、四氢吡啶基、哌嗪基、一氮杂螺庚烷基、一氮杂螺壬烷基、二氮杂螺壬烷基、一氮杂螺癸烷基、二氮杂螺癸烷基、一氮杂螺十一烷基、二氮杂螺十一烷基、八氢环戊基并吡咯基、二氮杂双环辛烷基或一氮杂双环壬烷基。

8. 如权利要求6或7所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基、二C₁₋₆烷基氨基、C₃₋₁₀环烷基或4-10元杂环烷基；

或者，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、OH、NH₂、CN、C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷氧基、卤代C₁₋₆烷基、C₁₋₆烷基氨基或二C₁₋₆烷基氨基；

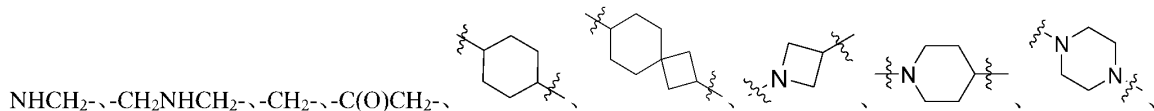
或者，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷氧基、卤代C₁₋₄烷基、C₁₋₄烷基氨基、或二C₁₋₄烷基氨基；

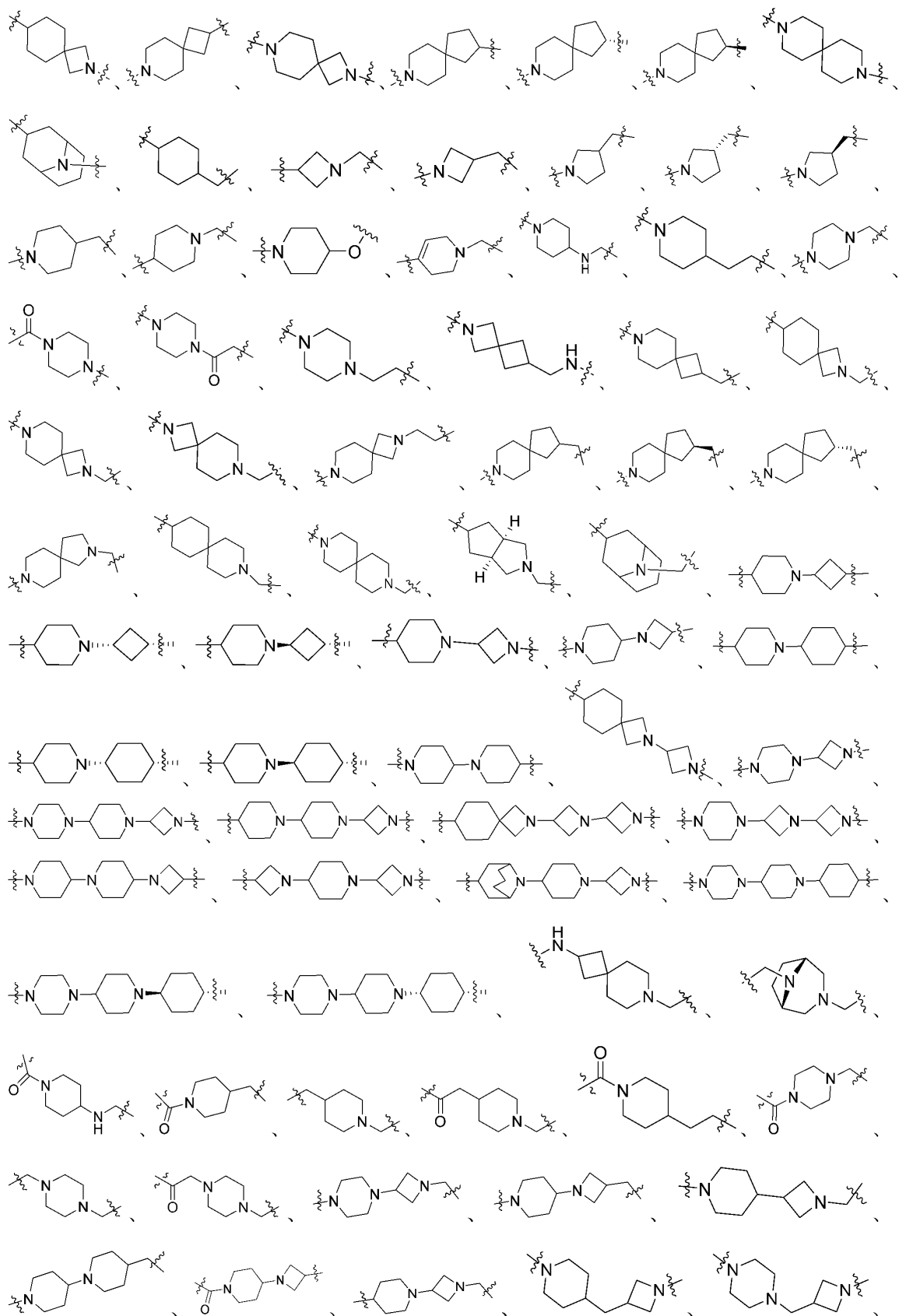
或者，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN或C₁₋₃烷基；

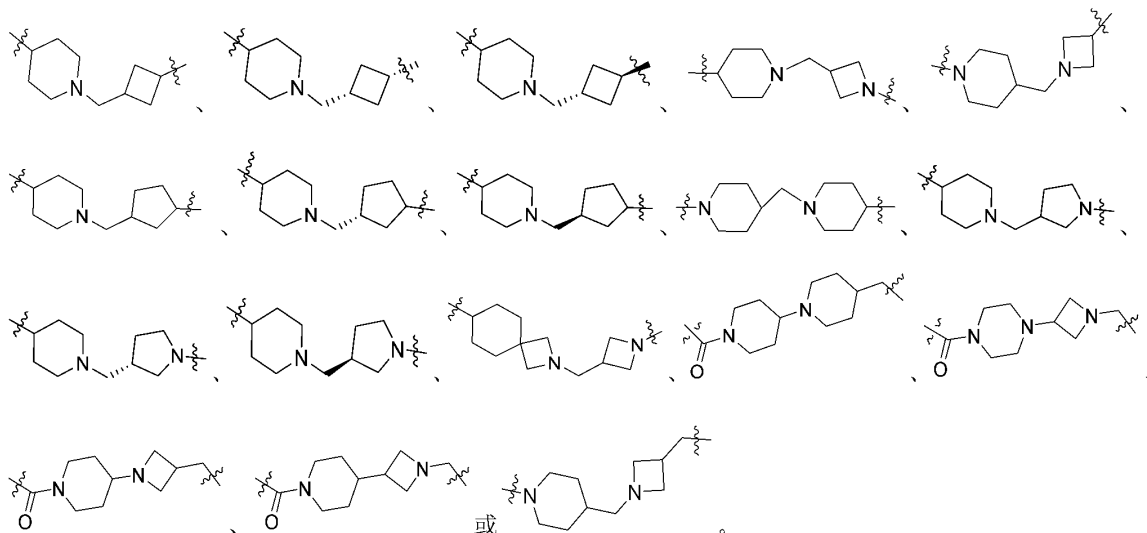
或者，每个R^a和R^b各自独立地选自卤素、=O、-OH、-NH₂或-CN；

或者，每个R^a和R^b各自独立地选自=O。

9. 如权利要求1-8任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述L选自键、-







10. 如权利要求1-9任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或任选地被一个或多个取代基取代的 C_{1-3} 烷基;

或者, R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或 C_{1-3} 烷基, 所述 C_{1-3} 烷基任选地被一个或多个以下基团取代: 卤素、-OH、-NH₂或-CN;

或者, R^f 选自H、氟、氯、溴、氘或 C_{1-3} 烷基;

或者, R^f 选自H、氟、氘或甲基; 和/或

X^5 选自CH或N; 和/或

X^6 选自-O-、-NH-或-N(C_{1-3} 烷基)-; 或者, X^6 选自-O-或-N(CH₃)-; 或者, X^6 选自-O-。

11. 如权利要求1-10任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, 每个 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷基, 所述-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、或卤代 C_{1-6} 烷基任选地被一个或多个取代基取代;

或者, 每个 R^2 、 R^3 及 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-4} 烷基、 C_{1-4} 烷氧基、或卤代 C_{1-4} 烷基;

或者, 每个 R^2 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^2 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基或 C_{1-3} 烷氧基;

或者, 每个 R^2 独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂、-CN、甲基或甲氧基;

或者, 每个 R^2 独立地选自氟、氯、溴、-CN或甲氧基;

或者, 每个 R^2 独立地选自-CN或甲氧基; 和/或

每个 R^3 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN或 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^3 分别独立地选自甲基; 和/或

每个 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、或卤代 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^4 分别独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN或 C_{1-3} 烷基;

或者, 每个 R^4 分别独立地选自氟、氯、溴、-OH、-NH₂或-CN。

12. 如权利要求1-11任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐, 其中, m选自0、1、2或3; 或者, m选自1、2或3; 或者, m选自2; 和/或

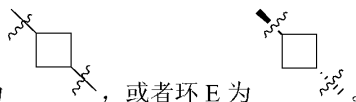
p选自1、2、3或4; 或者, p选自3或4; 或者, p选自4; 和/或

q选自0、1、2或3; 或者, q选自0或1; 或者, q选自0。

13. 如权利要求1-12任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述环G选自苯基或5-6元杂芳基；或者，所述环G选自苯基或6元杂芳基；或者，所述环G为苯基。

14. 如权利要求1-13任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环E选自C₃₋₉环烷基或3-9元杂环烷基；或者，环E选自C₄₋₉环烷基或4-9元杂环烷基；或者，环E选自C₄₋₇环烷基或4-7元杂环烷基；或者，环E选自C₄₋₇环烷基；

或者，环E选自环丁基、环戊基或环己基；

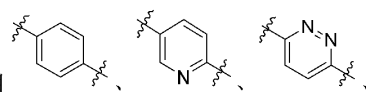
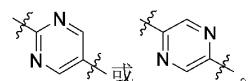


或者，环E为环丁基；或者，环E为

，或者环E为

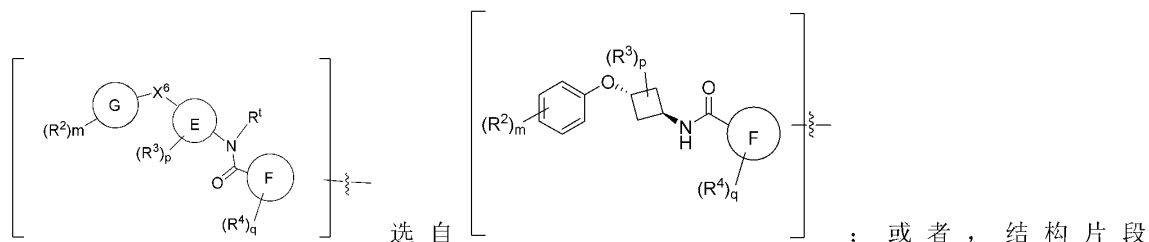
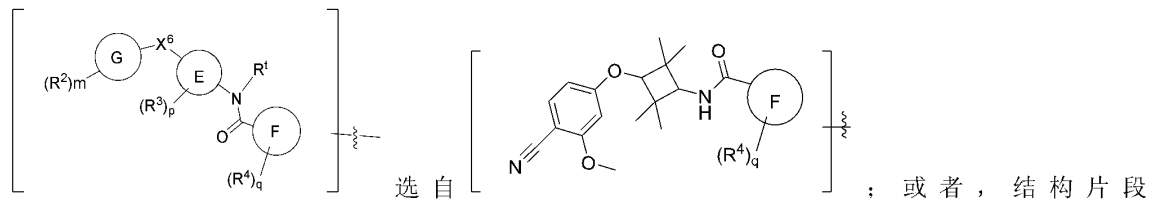
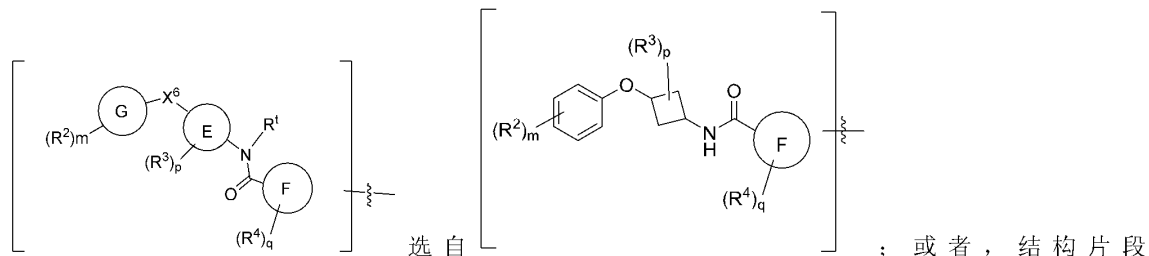
15. 如权利要求1-14任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环F选自C₆₋₁₀芳基或5-7元杂芳基；或者，环F选自苯基或5-6元杂芳基；或者，环F选自苯基或6元杂芳基；或者，环F选自苯基、

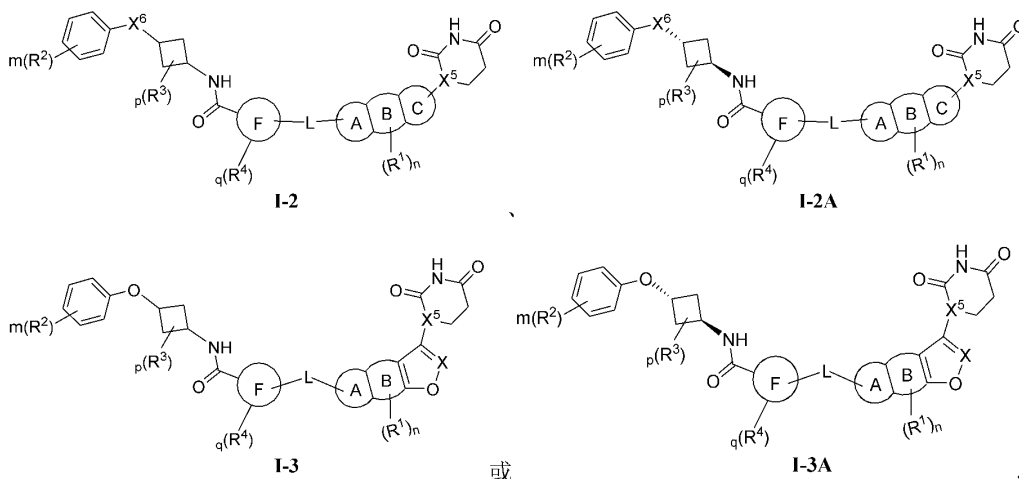
吡啶基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基；或者，环F选自苯基；或者，环F选自



16. 如权利要求1-15任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，R¹选自氢、-OH、C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基，所述C₁₋₄烷基、C₃₋₆环烷基或3-6元杂环烷基任选地被取代；或者，R¹选自氢、-OH、C₁₋₃烷基、C₃₋₄环烷基或3-4元杂环烷基，所述C₁₋₃烷基、C₃₋₄环烷基或3-4元杂环烷基任选地被取代；或者，R¹选自氢或C₁₋₃烷基（如甲基、乙基、丙基）；或者，R¹选自氢。

17. 如权利要求1-16任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，结构片段





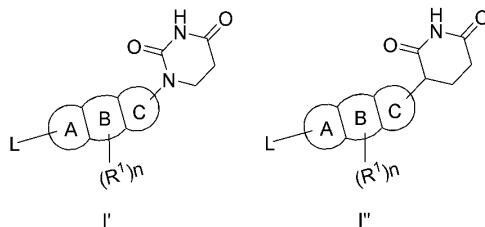
X 选自 CH 或 N。

19. 如权利要求 1-18 任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，环 A 为 C₅₋₁₀ 环烯基、或含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-15 元杂环烯基；环 B 为苯基；环 C 为含有 1-2 个选自 N 或 O 的杂原子的 5-6 元杂芳基；n 为 0；X⁵ 选自 C(R^f)，R^f 选自 H、氘或 C₁₋₆ 烷基；

L 为 C₁₋₁₀ 亚烷基，所述 C₁₋₁₀ 亚烷基中 1 个或多个 -CH₂- 任选地被 C₅₋₈ 环烷基、含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子或 O 原子的 5-8 元杂环烷基替换；

每个 R² 独立地为 -OH、-NH₂、-CN、C₁₋₁₀ 烷基、C₁₋₁₀ 烷氧基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基；每个 R³ 独立地为卤素、C₁₋₁₀ 烷基、或卤代 C₁₋₁₀ 烷基；q 为 0，m 为 0、1、2 或 3，p 为 0、1、2、3 或 4；X⁶ 为 -O-、或 -NH-；环 G 为苯基或含有 1-2 个 N 原子或 O 原子的 6 元杂芳基；环 E 为 C₃₋₆ 环烷基；环 F 为苯基或含有 1-3 个或 1-2 个 N 原子或 O 原子的 6 元杂芳基；R^f 为氢、-OH 或 C₁₋₆ 烷基。

20. 式 I' 或 I'' 化合物、部分、其立体异构体、衍生物或其药学上可接受的盐，



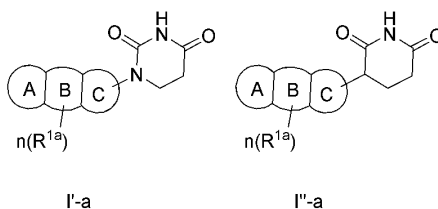
其中，环 A 不存在或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

环 B 选自苯基；

环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

L 选自连接基团。

21. 式 I'-a 或 I''-a 化合物、部分、其立体异构体、衍生物或其药学上可接受的盐，



其中，环 A 不存在或选自 C₅₋₁₀ 环烯基、5-10 元杂环烯基、苯基或 5-6 元杂芳基；

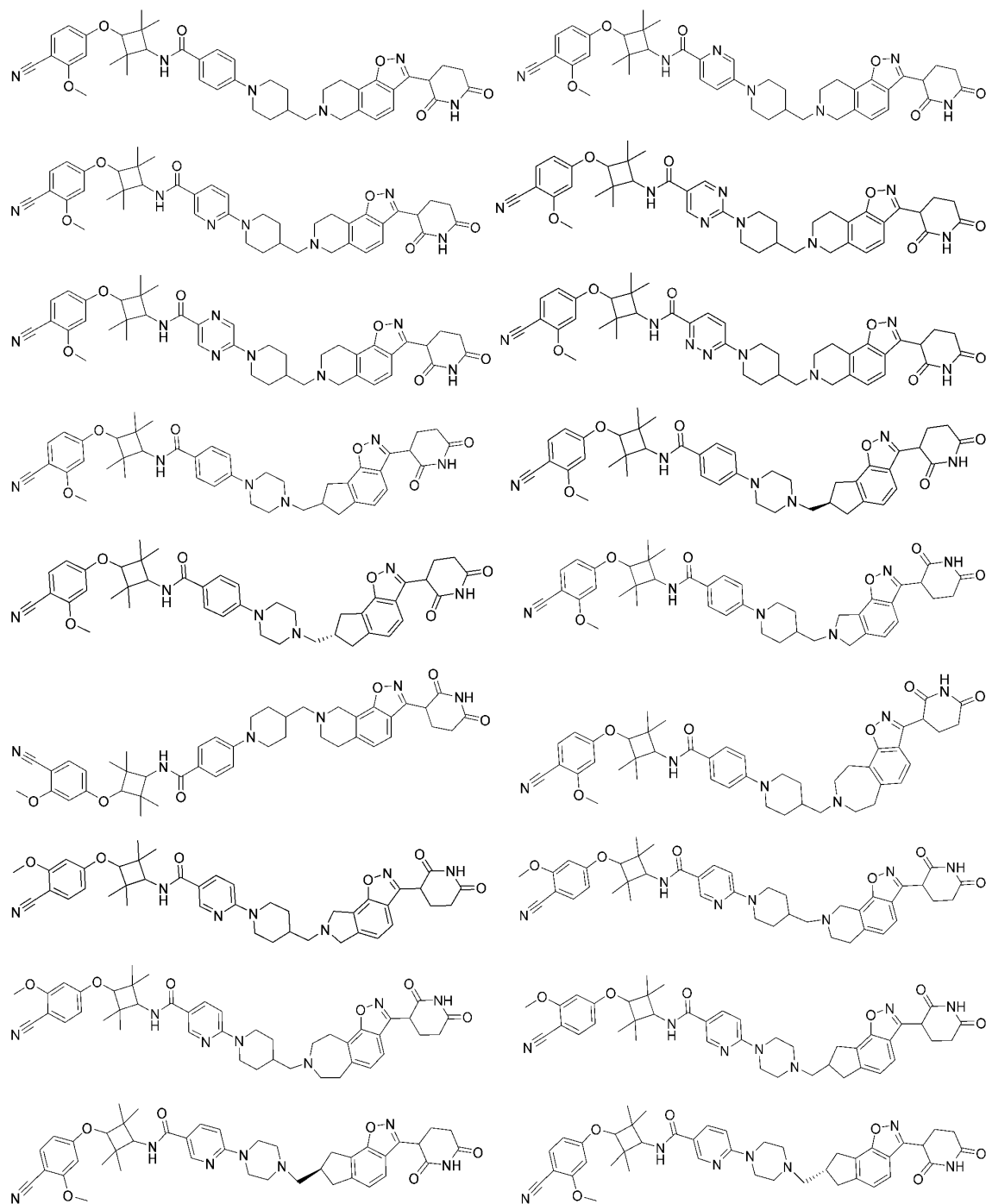
环 B 选自苯基；

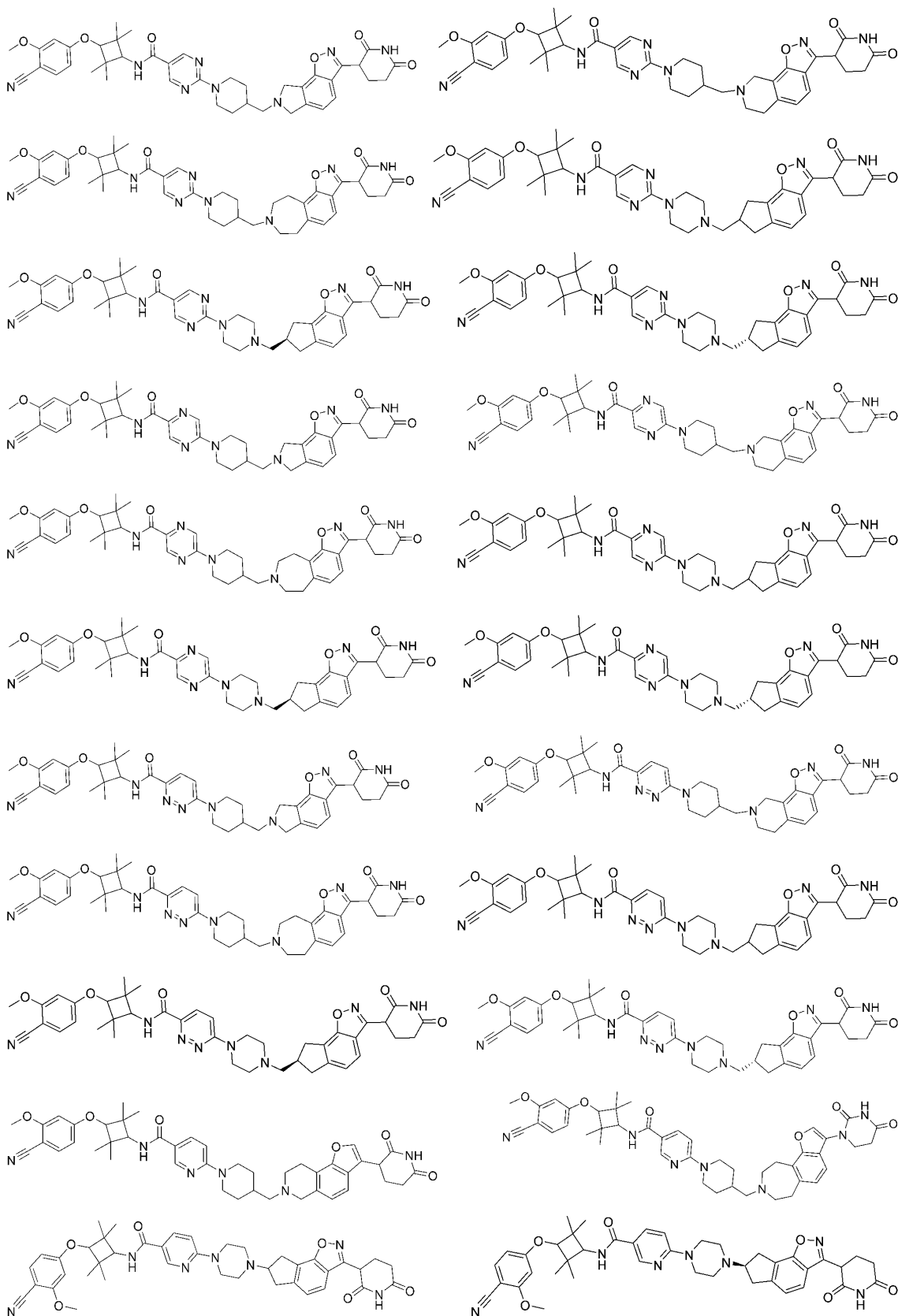
环 C 选自异噁唑基或呋喃基；

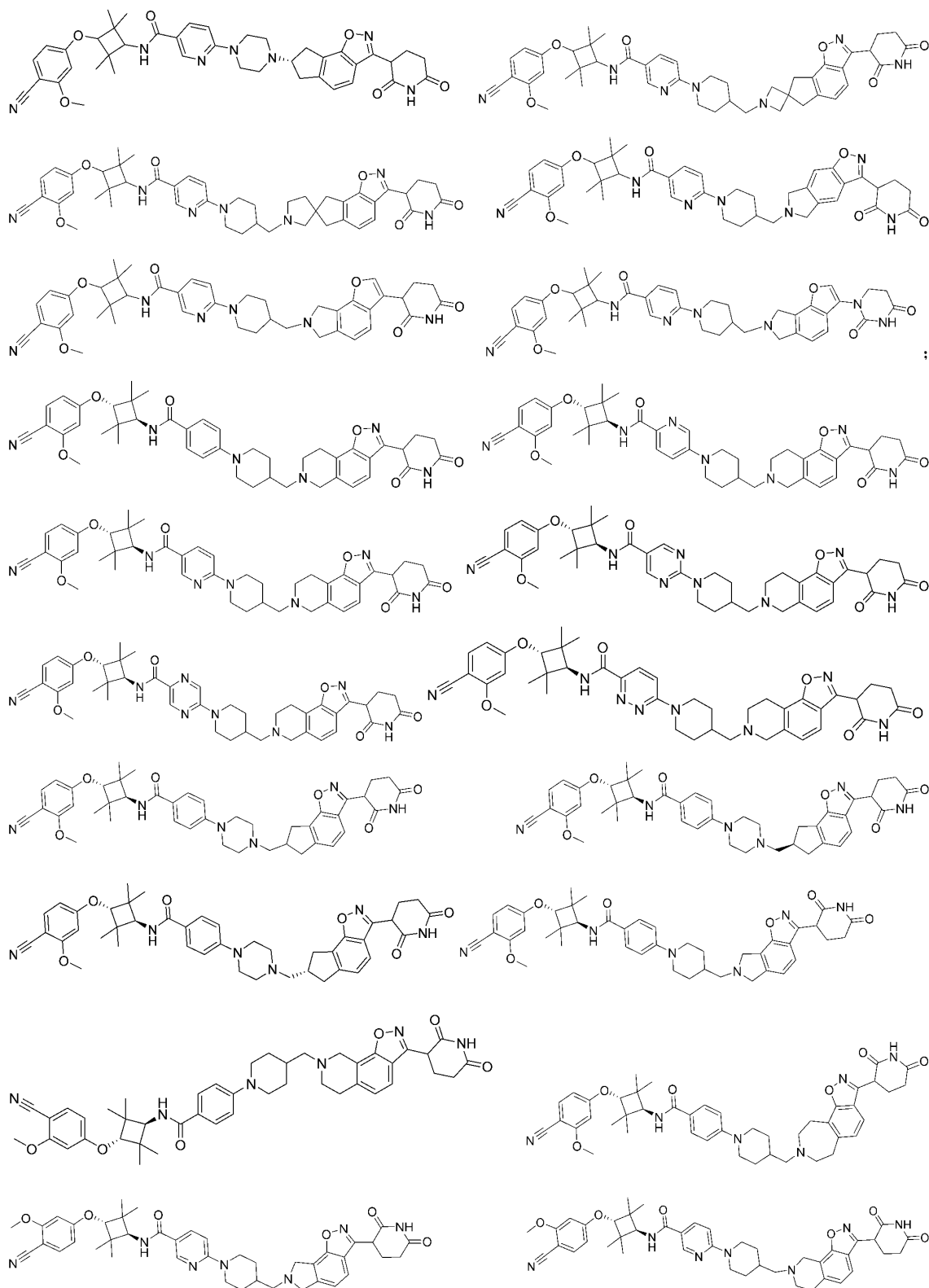
每个 R^{1a} 独立地选自卤素、-OH、-NH₂、-CN、=O、-CHO、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基，所述 C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₃₋₁₂ 环烷基或 4-12 元杂环烷基任选地被一个或多个以下基团取代：卤素、=O、-OH、-NH₂、-CN、CHO、COOH、-C₁₋₄ 烷基-OH、C₁₋₆ 烷基 OC(O)-、或任选地被 C₁₋₆ 烷基 COC(O)-取代的 4-10 元杂环烷基；

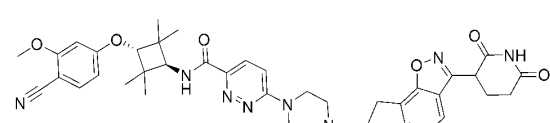
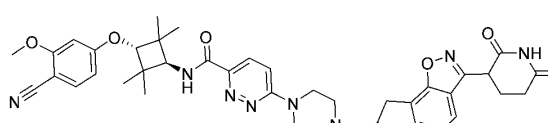
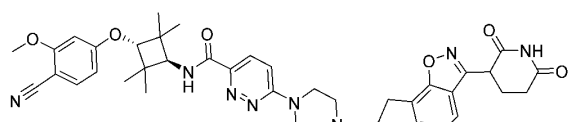
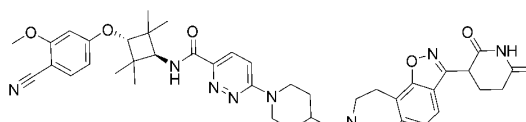
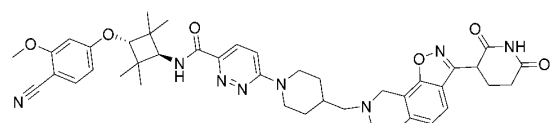
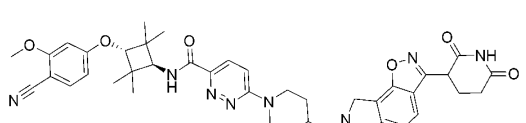
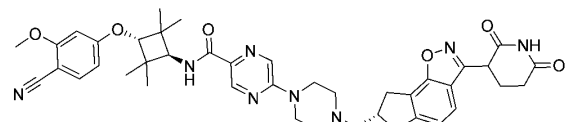
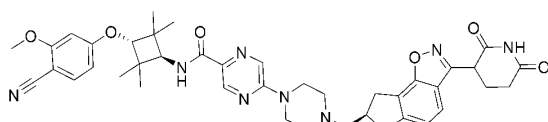
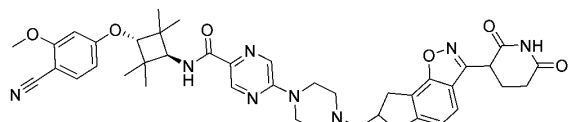
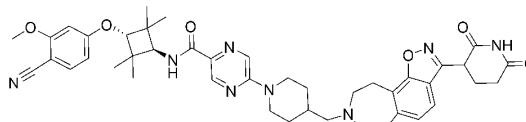
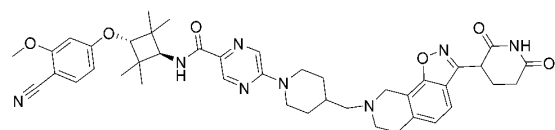
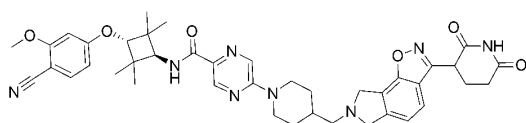
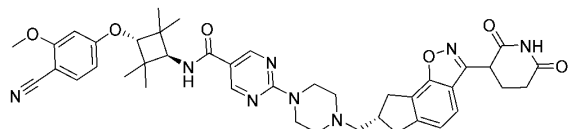
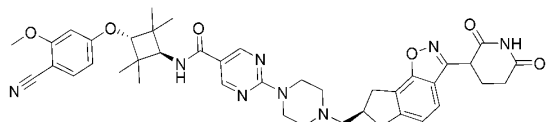
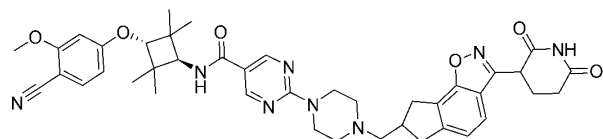
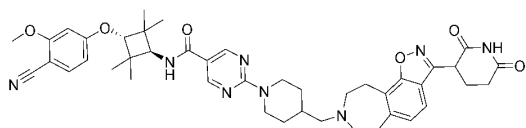
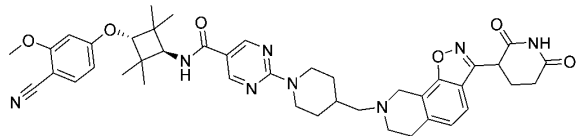
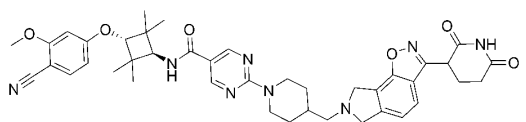
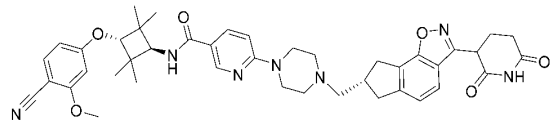
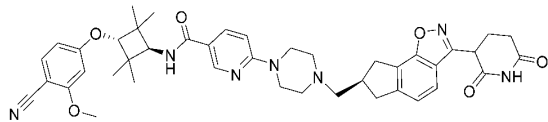
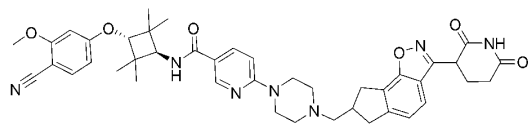
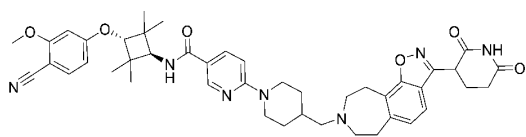
n 选自 0、1、2 或 3。

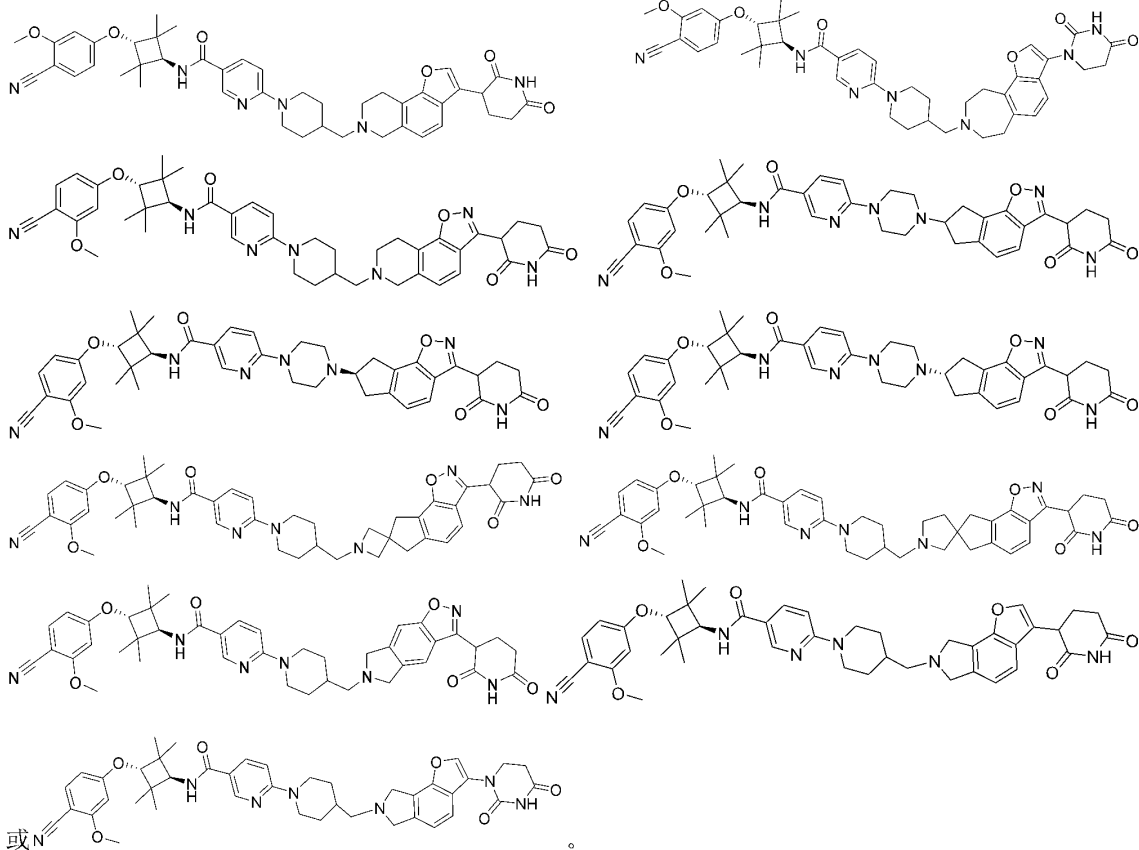
22. 如权利要求1-19任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，其中，所述化合物为：











23. 一种药物组合物，所述药物组合物包含权利要求1-19和22任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求20或21所述的化合物、部分、其立体异构体、衍生物或其药学上可接受的盐。

24. 权利要求1-19和22任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求20或21所述的化合物、部分、其立体异构体、衍生物或其药学上可接受的盐，或权利要求23所述的药物组合物在制备预防或者治疗通过降解与靶向配体结合的靶蛋白而治疗的病症的药物中的用途。

25. 权利要求1-19和22任一项所述的化合物、其立体异构体或其药学上可接受的盐，或权利要求20或21所述的化合物、部分、其立体异构体、衍生物或其药学上可接受的盐，或权利要求23所述的药物组合物在制备预防或者治疗通过体内与小脑蛋白质结合而治疗的病症的药物中的用途。

26. 权利要求 24 或 25 所述的用途，所述疾病或病症选自癌症。