

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025年3月20日 (20.03.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/055868 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 513/04 (2006.01) C07D 251/00 (2006.01)
C07J 9/00 (2006.01) C07D 487/00 (2006.01)
C07D 403/02 (2006.01) A61K 31/395 (2006.01)
C07D 413/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/117829

(22) 国际申请日: 2024年9月9日 (09.09.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
202311182364.1 2023年9月13日 (13.09.2023) CN

(71) 申请人: 北京百度网讯科技有限公司 (BEIJING BAIDU NETCOM SCIENCE TECHNOLOGY CO., LTD.) [CN/CN]; 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。杭州艾莘生物科技有限公司(HANGZHOU

ACIN BIOTECHNOLOGY CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市临平区临平大道502号1幢3楼, Zhejiang 311100 (CN)。杭州生奥信息技术有限公司(SANOMICS AI CO., LTD) [CN/CN]; 中国浙江省杭州市余杭区良渚街道通运街366号1幢311室, Zhejiang 311112 (CN)。

(72) 发明人: 张肖男(ZHANG, Xiaonan); 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。何径舟(HE, Jingzhou); 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。方晓敏(FANG, Xiaomin); 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。张善卓(ZHANG, Shanzhuo); 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。黄越阳(HUANG, Yueyang); 中国北京市海淀区上地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。王紫壹(WANG, Ziyi); 中国北京市海淀区上

(54) Title: COMPOUND FOR INHIBITING PROTEIN-PROTEIN INTERACTION OF CDK4/6 AND CYCLIN D

(54) 发明名称: 抑制CDK4/6与细胞周期蛋白D的蛋白-蛋白相互作用的化合物

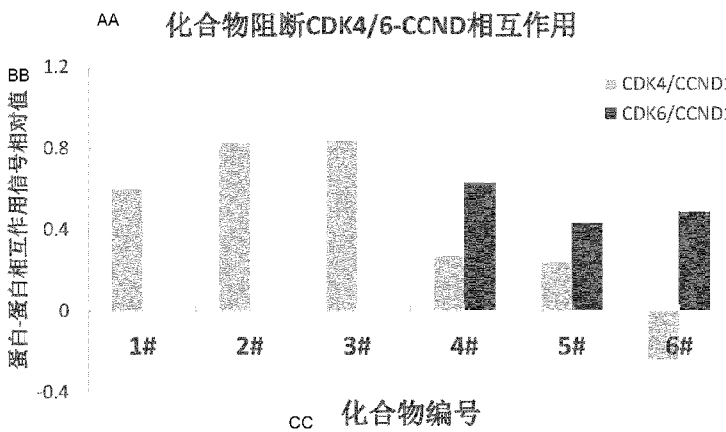


图2

AA Compounds blocking CDK4/6-CCND interaction
BB Relative value of protein-protein interaction signal
CC Compound No.

(57) Abstract: The present application provides a compound for inhibiting protein-protein interaction between CDK4/6 and cyclin D. The compound has the result shown in formula (I), formula (II), formula (III), formula (IV), formula (V) or formula (VI), and has a use in preparation of drugs for diseases that benefit from or can be treated by inhibiting protein-protein interaction between CDK4/6 and cyclin D.

(57) 摘要: 本申请提供了一种抑制CDK4/6与细胞周期蛋白D的蛋白-蛋白相互作用的化合物, 所述化合物具有式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)、式(V)或式(VI)所示的结果, 具有在制备用于通过抑制CDK4/6与细胞周期蛋白D的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的药物中的用途。

地十街10号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。
居斌(JU, Bin); 中国北京市海淀区上地十街10
号百度大厦2层, Beijing 100085 (CN)。

(74) 代理人:北京市汉坤律师事务所(BEIJING HAN
KUN LAW OFFICES); 中国北京市东城区东长安街
1号东方广场C1座9层, Beijing 100738 (CN)。

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

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

根据细则4.17的声明:

— 关于申请人有权要求在先申请的优先权(细则
4.17(iii))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用的化合物

交叉引用

本申请要求于 2023 年 09 月 13 日递交的名称为“抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用的化合物”的第 202311182364.1 号中国专利申请的优先权，所述中国专利申请通过引用被全部并入本申请中。

技术领域

本申请涉及新化合物、包含本申请化合物的药物组合物、一种组合、本申请的化合物在制备通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的药物中的用途以及通过使用本申请的化合物治疗疾病的方法。

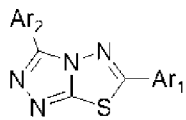
背景技术

细胞周期依赖性激酶 4/6 (CDK4/6)，隶属于丝氨酸/酪氨酸蛋白激酶家族，是调节细胞周期的关键蛋白。在细胞周期的 G1 期，CDK4/6 可与细胞周期蛋白 D (CCND) 形成 CDK4/6-CCND 复合物，CDK4/6 活性被激活，可诱导抑癌基因视网膜细胞瘤蛋白(Rb)的磷酸化。Rb 的磷酸化导致转录因子 E2F 从 Rb-E2F 复合物中被释放出来，从而启动转录程序，促进细胞周期从 G1 期进入 S 期，启动 DNA 复制。多个报导发现，CDK4/6-CCND-Rb 通路在乳腺癌、肾癌、胰腺癌、肝癌、脑肿瘤和血液系统肿瘤等许多肿瘤细胞中异常活跃。因此 CDK4/6 是治疗多种肿瘤的理想靶点之一。

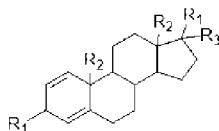
目前，上市的 CDK4/6 抑制剂的靶点均靶向 CDK4/6 的 ATP (腺嘌呤核苷三磷酸) 催化口袋，例如 Palbociclib (帕博西尼)、Rbociclib (瑞波西利) 和 Abemaciclib (阿贝西利) 等，该类药物均具有不同程度的耐药性和临床副作用。因此，寻找新的靶向 CDK4/6-CCND-Rb 通路的化合物迫在眉睫。

发明内容

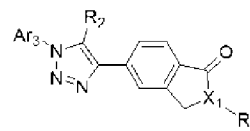
为了解决上述问题，本申请提供了一种式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，



式 (I)



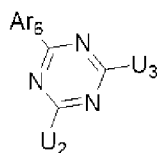
式 (II)



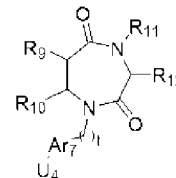
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

其中,

所述 Ar₁、Ar₃、Ar₄ 和 Ar₇ 各自独立地为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基;

所述 Ar₂、Ar₆ 和 U₂ 各自独立地为 8-10 元双环杂环;

所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂, 所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基;

所述 R₁ 各自独立地为氢或 C₀₋₃ 烷基羟基;

所述 R₂ 各自独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基;

所述 R₃ 为氢、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基;

所述 R₄ 为未被取代的或被取代的 C₃₋₈ 环烷基;

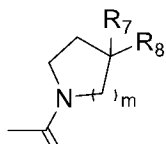
所述 X₁ 为 N 或 C;

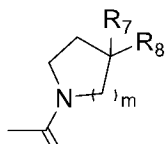
所述 U₁ 为 -X₂-(CH₂)_n-C(O)-M₁;

所述 X₂、X₃ 各自独立地为 S 或 O;

所述 M₁ 为 -N(R₅)(R₆);

所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 8-10 元双环杂环;



所述 U₄ 为 , 所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环, 所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子;

所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基;

所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5-6 元饱和环;

n、t 各自独立地为 1、2 或 3;

m 为 1 或 2。

本申请的化合物通过抑制 CDK4 与 CCND 的蛋白-蛋白相互作用和/或 CDK6 与 CCND 的蛋白-蛋白相互作用，抑制 CDK4/6-CCND 复合物的形成，从而抑制 CDK4/6 的活性，由此抑制 CDK4/6-CCND-Rb 通路，式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 和式 (VI) 的化合物具有较好的抗癌活性。本申请的化合物的作用机制不同于已上市的 CDK4/6 抑制剂，具有降低的耐药性和临床副作用。

本申请提供式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，在制备用于通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的药物中的用途。

本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含如本申请所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

本申请提供一种组合，所述组合包含如本申请所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及一种或多种治疗活性剂。

本申请提供一种用于治疗通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的受试者施用治疗有效剂量的如本申请所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，或前述药物组合物，或前述组合。

应当理解，本部分所描述的内容并非旨在标识本申请的实施例的关键或重要特征，也不用于限制本申请的范围。本申请的其它特征将通过以下的说明书而变得容易理解。

附图说明

以下提供附图的简要说明，其用于说明本文所公开的示例性实施方式，而不是为了限制这些实施方式。

图 1 示出实施例 1 中 CDK4/6 与 CCND1 的蛋白-蛋白相互作用荧光信号图。具体示出了 VN155-CDK4+VC155-CCND1、VN155-CDK6+VC155-CCND1 以及它们对照

VN155-CDK4+VC155-mCherry 和 VN155-CDK6+VC155-mCherry 的荧光信号图，其中，绿色信号代表相应的蛋白之间发生了相互作用。

图 2 示出实施例 1 中化合物 1 至化合物 6 阻断 CDK4/6 与 CCND1 的蛋白-蛋白相互作用柱状图。

具体实施方式

除非另有说明，否则在本说明书和权利要求书中使用的表示含量、浓度、比例、重量、粒径、百分比、技术效果等的所有数字在任何情况下均应理解为由术语“约”或“大致”修饰。因此，除非有相反的指示，否则以下说明书和所附权利要求书中列出的数字参数是近似值。除非另有说明，此处使用的术语对所属技术领域的技术人员具有通常的理解含义。对于本领域技术人员来说，其可以根据通过本申请寻求得到的期望性质和效果而变化，应根据有效数字位数和常规舍入方法或者本领域技术人员理解的方式来解释每个数值参数。

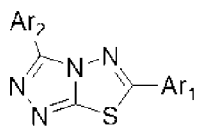
尽管阐述了本申请的广泛范围的数值范围和参数是近似值，但是尽可能精确地提供了在具体实施例中阐述的数值。然而，任何数值都会固有地包含某些误差，这些误差由于在其相应的测试测量中发现的标准偏差而必然地导致的。本说明书给出的每个数值范围将包括落入该较宽数值范围内的每个较窄数值范围，就如同这些较窄数值范围均在本文中明确写出一样。

一般而言，本文使用的命名和本文所描述的有机化学、药物化学、生物学的实验操作是本领域公知的，而且在本领域中普遍采用。除非另有定义，本文使用的所有技术和科学术语一般具有本申请所属领域的普通技术人员通常理解的含义。在本文使用的术语存在多个定义的情况下，除非另有说明，以本部分的定义为准。

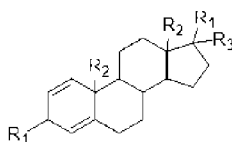
目前上市的 CDK4/6 抑制剂的靶点多数靶向 CDK4/6 的 ATP 催化口袋，例如 Palbociclib、Rbociclib 和 Abemaciclib 等，该类药物均已出现了不同程度的耐药性和临床副作用。通过不断研究，本申请人发现，本申请的化合物可以通过抑制 CDK4/6-CCND 复合物的形成，来抑制 CDK4/6 的活性，从而抑制了 CDK4/6-CCND-Rb 通路，具有较好的抗癌活性。本申请化合物的作用机制不同于已上市的 CDK4/6 抑制剂，耐药性和临床副作用有不同程度的降低。

化合物

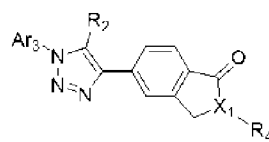
第一方面，本申请提供一种式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，



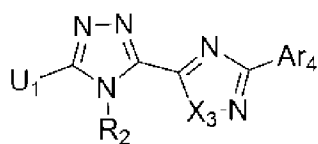
式 (I)



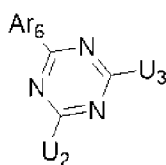
式 (II)



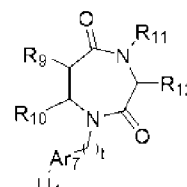
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

其中，

所述 Ar₁、Ar₃、Ar₄ 和 Ar₇ 各自独立地为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；

所述 Ar₂、Ar₆ 和 U₂ 各自独立地为 8-10 元双环杂环；

所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；

所述 R₁ 各自独立地为氢或 C₀₋₃ 烷基羟基；

所述 R₂ 各自独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

所述 R₃ 为氢、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

所述 R₄ 为未被取代的或被取代的 C₃₋₈ 环烷基；

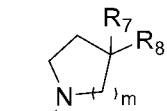
所述 X₁ 为 N 或 C；

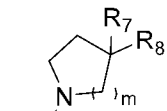
所述 U₁ 为 -X₂-(CH₂)_n-C(O)-M₁；

所述 X₂、X₃ 各自独立地为 S 或 O；

所述 M₁ 为 -N(R₅)(R₆)；

所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 8-10 元双环杂环；



所述 U₄ 为 ，所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基；

所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5-6 元饱和环；

n、t 各自独立地为 1、2 或 3；

m 为 1 或 2。

在本文中使用时，术语“多个”或“多种”是指两个或两种，以及大于两个或两种。

在本文中使用时，术语“芳基”是指包含一个或多个芳环的烃基，例如，芳基是具有 6-20 个碳原子的单环、双环或三环芳基。

在本文中使用时，术语“5-6 元芳基”是指具有 5-6 个碳原子的单环芳基。5-6 元芳基的实施例包括但不限于苯基。

在本文中使用时，术语“杂芳基”是指包含一个或多个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的芳族单环或稠合环基团。杂芳基基团可以经由碳原子或杂原子键合。例如，所述杂芳基可以是包含 1、2、3 或者 4 个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的芳族单环或稠合环基团。术语“3-8 元杂芳基”以及“5-6 元杂芳基”应相应地进行解释，具体是指具有 3-8 个环原子的杂芳基以及具有 5-6 个环原子的杂芳基。杂芳基的实施例包括但不限于呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。

在本文中使用时，术语“双环杂环”是指包含一个或多个独立地选自 N、O 和 S 的环杂原子的具有不饱和基团的双环基团。术语“8-10 元双环杂环”应相应地进行解释。8-10 元双环杂环的实施例包括但不限于 5 元环稠合 5 元环、5 元环稠合 6 元环或 6 元环稠合 6 元环。其中，稠合的 5 元环或 6 元环各自独立地是包含环杂原子的芳族单环、不包含环杂原子的芳族单环、包含环杂原子的非芳族单环或不包含环杂原子的非芳族单环。

在本文中使用时，术语“C₁₋₆ 烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链饱和烃链基团，具有一至六个碳原子，并且通过单键连接到分子的其余部分。术语“C₁₋₅ 烷基”、“C₁₋₄ 烷基”、“C₁₋₃ 烷基”、“C₁₋₂ 烷基”应相应地解释。C₁₋₆ 烷基的实施例包括但不限于：甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基或 1,1-二甲基乙基(叔丁基)。

在本文中使用时，术语“C₀₋₃ 烷基羟基”是指如上所定义的 C₁₋₃ 烷基基团的一个氢原子被-OH 替换，或者，C 为 0 时为-OH。C₀₋₃ 烷基羟基的实施例包括但不限于羟基、羟甲基、2-羟乙基、乙-1-醇基、1-羟丙基、2-羟丙基和 3-羟丙基等。

在本文中使用时，术语“C₂₋₆ 烯基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，该基团含有至少一个双键，具有两个至六个碳原子，通过单键连接到分子的其余部分。术语“C₂₋₅ 烯基”、“C₂₋₄ 烯基”、“C₂₋₃ 烯基”应相应地解释。C₂₋₆ 烯基的实施例包括但不限于乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-4-烯基和戊-1,4-二烯基。

在本文中使用时，术语“C₂₋₆ 炔基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团，该基团包含至少一个三键，具有两个至六个碳原子，并且通过单键连接到分子的其余部分。术语“C₂₋₅ 炔基”、“C₂₋₄ 炔基”、“C₂₋₃ 炔基”应相应地解释。C₂₋₆ 炔基的实施例包括但不限于乙炔基、丙-1-炔基、丁-1-炔基、戊-1-炔基、戊-4-炔基和戊-1,4-二炔基。

在本文中使用时，术语“环烷基”是指仅由碳和氢原子组成的单环或双环饱和烃基团，并且通过单键连接至分子的其余部分。术语“C₃₋₈ 环烷基”应相应地进行解释，具体可以指具有 3-8 个碳原子的环烷基。C₃₋₈ 环烷基的实施例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基和环辛基。

在本文中使用时，术语“未被取代的或被取代的”表示基团或环可为未取代的，或所述基团或环可取代有一个或多个本申请定义的取代基。

在本文中使用时，术语“卤素”是指溴、氯、氟或碘。

在本文中使用时，术语“饱和环”是指参与成环的环键均为饱和键的环。具体地，术语“5-6 元饱和环”是指具有 5-6 个碳原子的饱和环；术语“3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个 N、O 或 S 的杂原子”是指 3、4、5 或 6 元饱和碳环且一个或多个碳原子环成员可各自独立地被一个选自 N、O 或 S 的杂原子代替。

在本文中使用时，术语“稠合”是指两个环元素之间通过共用两个环原子进行连接。

在一些实施方式中，所述 Ar₁ 为被 C₁₋₆ 烷基取代的苯基。

在一些实施方式中，所述 Ar₃ 为被卤素取代的 5-6 元杂芳基。

在一些实施方式中，所述 Ar₄ 为被卤素取代的苯基。

在一些实施方式中，所述 Ar₅、Ar₇ 各自独立地为苯基或 5-6 元杂芳基。

在一些实施方式中，所述 Ar₂ 为 8 元双环杂环。在一些实施方式中，所述 8 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。

在一些实施方式中，所述 Ar₆ 为 9 元双环杂环。在一些实施方式中，所述 9 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。

在一些实施方式中，所述 U₂ 为 9 元双环杂环。在一些实施方式中，所述 9 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。

在一些实施方式中，所述 R₁ 各自独立地为 C₀₋₃ 烷基羟基。

在一些实施方式中，所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₃ 烷基。

在一些实施方式中，所述 R₃ 为 C₂₋₆ 炔基。

在一些实施方式中，所述 R₄ 为未被取代的 C₃₋₈ 环烷基。

在一些实施方式中，所述 X₁ 为 N。

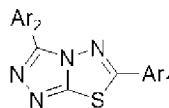
在一些实施方式中，所述 X₂ 为 S，所述 X₃ 为 O。

在一些实施方式中，所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 10 元双环杂环。

在一些实施方式中，所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环。在一些实施方式中，所述 5 元饱和环包含一个或多个 O 原子。

在一些实施方式中，所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基或 6 元杂芳基。

在一些实施方式中，所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5 元饱和环。



在一些实施方式中，所述式 (I) 化合物为 式 (I) ，其中，

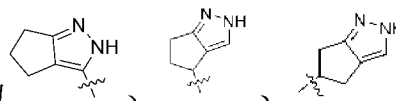
所述 Ar₁ 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；所述 Ar₂ 为 8-10 元双环杂环。

在一些实施方式中，在式 (I) 的化合物中，所述 Ar₂ 为 8 元双环杂环、9 元双环杂环或 10 元双环杂环。

在一些实施方式中，在式 (I) 的化合物中，所述 Ar₂ 为 8 元双环杂环，所述 8 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。

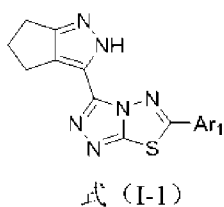
在一些实施方式中，在式 (I) 的化合物中，所述 Ar₂ 为 5 元环稠合 5 元环。在一些实施方式中，所述 Ar₂ 为 5 元不饱和杂环稠合 5 元饱和碳环。在一些实施方式中，所述 Ar₂ 为 5 元不饱和杂环稠合 5 元饱和碳环，所述 Ar₂ 包含两个 N 原子。

在一些实施方式中,在式(I)的化合物中,所述 Ar₂ 为



或 。在一些实施方式中,在式(I)的化合物中,所述 Ar₂ 为 。

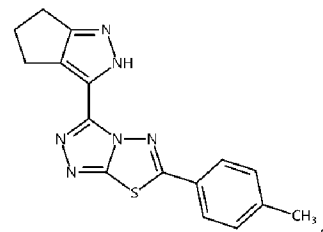
在一些实施方式中,所述式(I)的化合物具有式(I-1)的结构:



其中,所述 Ar₁ 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基。

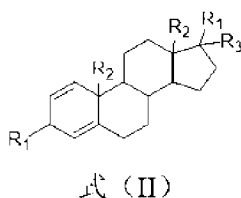
在一些实施方式中,在式(I)或式(I-1)的化合物中,所述 Ar₁ 为未被取代的苯基或被 C₁₋₆ 烷基取代的苯基。在一些实施方式中,在式(I)或式(I-1)的化合物中,所述 Ar₁ 为被 C₁₋₆ 烷基、C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基或甲基取代的苯基。

在一些实施方式中,在式(I)或式(I-1)的化合物中,所述 Ar₁ 为被甲基取代的苯基。在一些实施方式中,所述 Ar₁ 为被 1、2、3、4 或 5 个甲基取代的苯基。在一些实施方式中,相对于连接键,所述甲基取代可以是邻位取代、间位取代或者是对位取代。



在一些实施方式中,所述式(I)或式(I-1)的化合物选自

在一些实施方式中,所述式(II)化合物为:



其中,所述 R₁ 各自独立地为氢或 C₀₋₃ 烷基羟基;所述 R₂ 各自独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基;所述 R₃ 为氢、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基。

在一些实施方式中,在式(II)的化合物中,所述 R₁ 各自独立地为 C₀₋₃ 烷基羟基。在一些实施方式中,在式(II)的化合物中,所述 R₁ 各自独立地为羟基、羟甲基、2-羟

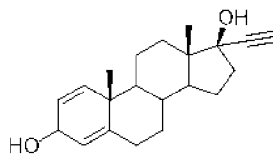
乙基、乙-1-醇基、1-羟丙基、2-羟丙基或3-羟丙基。在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₁为羟基。

在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₂各自独立地为C₁₋₆烷基。在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₂各自独立地为C₁₋₅烷基、C₁₋₄烷基、C₁₋₃烷基、C₁₋₂烷基或甲基。

在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₃为C₂₋₆烯基。在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₃为C₂₋₅烯基、C₂₋₄烯基、C₂₋₃烯基或乙烯基。

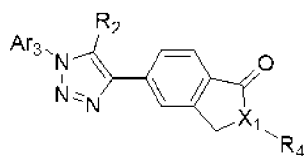
在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₃为C₂₋₆炔基。在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₃为C₂₋₅炔基、C₂₋₄炔基、C₂₋₃炔基或乙炔基。

在一些实施方式中，在式(II)的化合物中，所述R₁为羟基；所述R₂为甲基；所述R₃为乙炔基。



在一些实施方式中，所述式(II)的化合物选自

在一些实施方式中，所述式(III)化合物为：

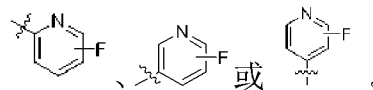


式(III)

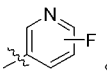
其中，所述Ar₃为未被取代的或被取代的5-6元芳基或3-8元杂芳基；所述R₂各自独立地为氢或C₁₋₆烷基；所述R₄为未被取代的或被取代的C₃₋₈环烷基；所述X₁为N或C。

在一些实施方式中，在式(III)的化合物中，所述Ar₃为未被取代的5-6元杂芳基或被取代的5-6元杂芳基。在一些实施方式中，在式(III)的化合物中，所述Ar₃为被取代的5-6元杂芳基。在一些实施方式中，在式(III)的化合物中，所述Ar₃为被卤素取代的5-6元杂芳基。在一些实施方式中，在式(III)的化合物中，所述Ar₃为被卤素取代的吡啶基、吡唑基、咪唑基、吡咯基、哒嗪基、嘧啶基或吡嗪基。在一些实施方式中，在式(III)的化合物中，所述Ar₃为被卤素取代的吡啶基。

在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 Ar₃ 为



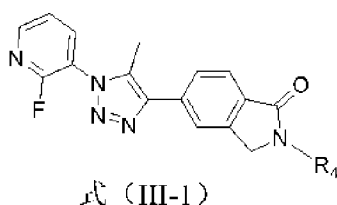
在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 Ar₃ 为



在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基。在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基或甲基。在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₂ 为甲基。

在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 X₁ 为 N。

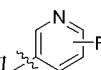
在一些实施方式中, 所述式(III)的化合物具有式(III-1)的结构:



其中, 所述 R₄ 为未被取代的或被取代的 C₃₋₈ 环烷基。

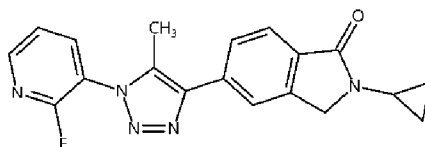
在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₄ 为未被取代的 C₃₋₈ 环烷基或被 C₁₋₆ 烷基取代的 C₃₋₈ 环烷基。在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₄ 为未被取代的 C₃₋₈ 环烷基。在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 R₄ 为环丙基。

在一些实施方式中, 在式(III)的化合物中, 所述 Ar₃ 为

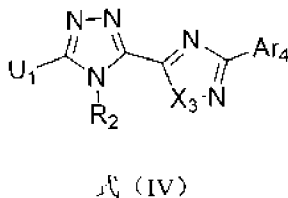


所述 R₂ 为甲基; 所述 R₄ 为环丙基; 所述 X₁ 为 N。

在一些实施方式中, 所述式(III)的化合物选自:



在一些实施方式中, 所述式(IV)化合物为:



其中, 所述 Ar₄ 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基; 所述 U₁ 为 -X₂-(CH₂)_n-C(O)-M₁; 所述 M₁ 为 -N(R₅)(R₆), 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 8-10 元双环杂环; 所述 R₂ 为氢或 C₁₋₆ 烷基; 所述 X₂ 和 X₃ 各自独立地为 S 或 O; n 为 1、2 或 3。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 Ar₄ 为未被取代的苯基或被取代的苯基。在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 Ar₄ 为被卤素或 C₁₋₆ 烷基取代的苯基。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 Ar₄ 为被卤素取代的苯基。在一些实施方式中, 所述卤素为 F。在一些具体的实施方式中, 相对于连接键, 所述 F 取代可以是邻位取代、间位取代或对位取代。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 8、9 或 10 元双环杂环。在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 10 元双环杂环。在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 6 元环稠合 6 元环。在一些实施方式中, 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 6 元芳环稠合 6 元饱和杂环。在一些实施方式中, 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成苯基稠合六氢吡啶基、苯基稠合六氢哒嗪基、苯基稠合六氢嘧啶基或苯基稠合六氢吡嗪基。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₆ 烷基。在一些实施方式中, 在式 (III) 的化合物中, 所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₅ 烷基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₃ 烷基、C₁₋₂ 烷基或甲基。在一些实施方式中, 在式 (III) 的化合物中, 所述 R₂ 为甲基。

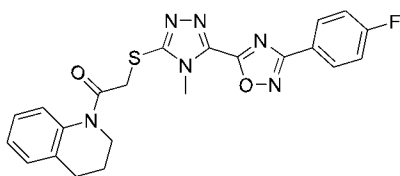
在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 n 为 1。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R₂ 为甲基; n 为 1。

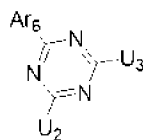
在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 X₂ 为 S, 所述 X₃ 为 O。

在一些实施方式中, 在式 (IV) 的化合物中, 所述 Ar₄ 为被卤素取代的苯基; 所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成苯基稠合六氢吡啶基; 所述 R₂ 为甲基; n 为 1; 所述 X₂ 为 S; 所述 X₃ 为 O。

在一些实施方式中, 所述式 (IV) 的化合物选自:



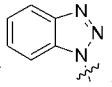
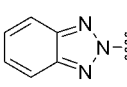
在一些实施方式中，所述式 (V) 化合物为：



式 (V)

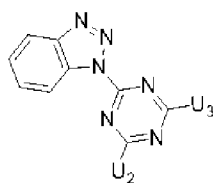
其中，所述 Ar₆ 和 U₂ 各自独立地为 8-10 元双环杂环；所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基。

在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 Ar₆ 为 8、9 或 10 元双环杂环。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 Ar₆ 为 9 元双环杂环，所述 9 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 Ar₆ 为 6 元环稠合 5 元环，所述 6 元环稠合 5 元环包含 1、2、3 或 4 个氮原子。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 Ar₆ 为 6 元芳环稠合 5 元杂芳环，所述 5 元杂芳环包含 1、2、3 或 4 个氮原子。在一些实施方式中，所述 Ar₆ 为苯基稠合咪唑基、苯基稠合吡唑基、苯基稠合吡咯基、苯基稠合三氮唑基或苯基稠合四氮唑基。在一些实施方式中，

所述 Ar₆ 为苯基稠合三氮唑基，可选地，所述 Ar₆ 为  或 。在

一些实施方式中，所述 Ar₆ 还可以为 。

在一些实施方式中，所述式 (V) 的化合物具有式 (V-1) 的结构：

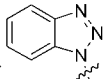
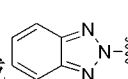


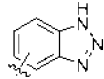
式 (V-1)

其中，所述 U₂ 为 8-10 元双环杂环；所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基。

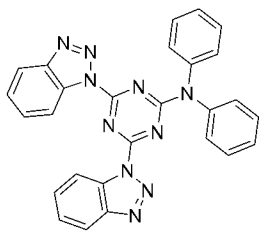
在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代的苯基或 5-6 元杂芳基，或为被取代的苯基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方式中，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代的苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。在一些实施方式中，所述 Ar₅ 为苯基。

在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 U_2 为 8、9 或 10 元双环杂环。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 U_2 为 9 元双环杂环，所述 9 元双环杂环包含一个或多个 N 原子。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 U_2 为 6 元环稠合 5 元环，所述 6 元环稠合 5 元环包含 1、2、3 或 4 个氮原子。在一些实施方式中，在式 (V) 的化合物中，所述 U_2 为 6 元芳环稠合 5 元杂芳环，所述 5 元杂芳环包含 1、2、3 或 4 个氮原子。在一些实施方式中，所述 U_2 为苯基稠合咪唑基、苯基稠合吡唑基、苯基稠合吡咯基、苯基稠合三氮唑基或苯基稠合四氮唑基。在一些实施方式中，所述 U_2

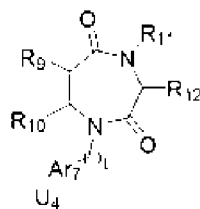
为苯基稠合三氮唑基，可选地，所述 U_2 为  或 。在一些实施方式中，所

述 U_2 还可以为 。

在一些实施方式中，所述式 (V) 的化合物选自：

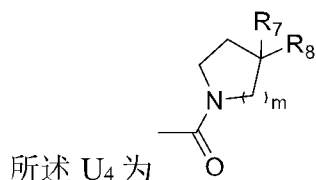


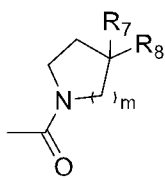
在一些实施方式中，所述式 (VI) 化合物为：



式 (VI)

其中，所 Ar_7 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；



所述 U_4 为 ，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述 R_9 和 R_{10} 与所连接的 C 一起形成 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基；

所述 R_{11} 和 R_{12} 与所连接的 N 和 C 一起形成 5-6 元饱和环；

t 为 1、2 或 3；

m 为 1 或 2。

在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 Ar₇ 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 Ar₇ 为苯基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 Ar₇ 为苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。

在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 t 为 1、2 或 3。

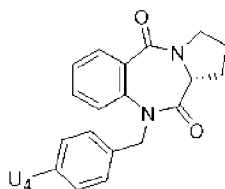
在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 Ar₇ 为苯基；所述 t 为 1。

在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基或 5-6 元杂芳基。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基、呋喃基、吡咯基、噻吩基、吡啶基、咪唑基、噻唑基、异噻唑基、恶唑基、异恶唑基、三氮唑基、四氮唑基、吡嗪基、哒嗪基、嘧啶基或吡啶基。

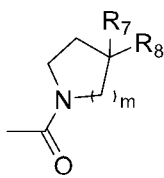
在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5-6 元饱和环。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5 元饱和环。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 5 元饱和环包含 1 个 N 原子，任选地，还包括 1、2 或 3 个选自 N、O 或 S 的杂原子。

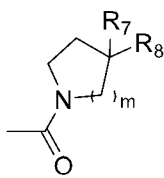
在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基；所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5 元饱和环。


在一些实施方式中，所述式 (VI) 的化合物具有式 (VI-1) 的结构：



式 (VI-1)

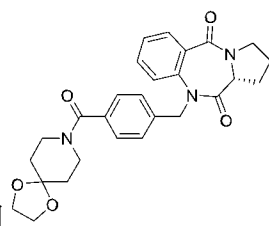


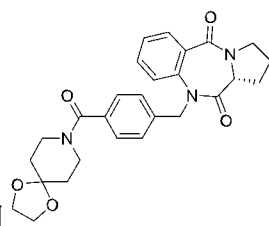
其中，所述 U₄ 为 ，所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子，所述 m 为 1 或 2。

在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环，所述 5 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环，所述 5 元饱和环包含一个或多个 O 原子。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环，所述 5 元饱和环包含 1、2、3 或 4 个 O 原子。在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中，所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环，所述 5 元饱和环包含 2 个 O 原子，可选地，所述 5 元饱和环选自 。在一些实

施方式中，所述 5 元饱和环还可以选自  或 。

在一些实施方式中，在式 (VI) 的化合物中， m 为 1。



在一些实施方式中，所述式 (VI) 的化合物选自 。

在一些实施方式中，除非另有所指，本申请的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或 (VI) 的化合物可以是以下形式之一：可能的立体异构体、旋转异构体、阻转异构体、互变异构体或其混合物，溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐。例如，作为基本纯几何(顺式或反式)立体异构体、非对映异构体、旋光异构体(对映异构体)、外消旋体或其混合物。

在本文中使用时，术语“溶剂合物”是指一种或多种溶剂分子与本申请的化合物或其盐的缔合。形成药学上可接受的溶剂合物的溶剂包括但不限于水、异丙醇、乙醇、甲醇、乙酸乙酯或乙酸等。

在本文中使用时，术语“同位素衍生物”是指具有由本申请给出的化学式描绘的结构，其中一个或多个原子被具有选定原子质量或质量数的同位素原子替代。可掺入本申请化合物中的同位素包括例如氢的同位素。在一些具体的实施方式中，掺入某些同位素，特别是氘(即 ^2H 或 D)可以通过提供更高代谢稳定性来提供某些治疗优势，例如增加体内半衰期或减少剂量需求或改善治疗指数或耐受性。

在一些实施方式中，可以掺入本申请的化合物的同位素包括氢、碳、氮、氧、硫、氯、氟或碘的同位素，如分别是 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、 ^{124}I 或 ^{125}I 等。在一些实施方式中，本申请包括掺入上述一种或多种同位素的化合物，例如包括掺入放射性同位素 ^3H 和/或 ^{14}C ，或也包括掺入非放射性同位素 ^2H 和/或 ^{13}C 的部分。

在一些实施方式中，本申请的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物可以以游离形式存在，也可以以其盐形式存在。

在本文中使用时，术语“药学上可接受的盐”是指保留本申请所述化合物所需的生物活性，并显示出较低的不希望的毒理效应的盐。这些药学上可接受的盐可以在化合物的最后分离和纯化过程中原位制备，或通过单独地将游离酸或游离碱形式的纯化化合物分别与合适的碱或酸反应来制备。

在一些实施方式中，可以用无机酸和有机酸形成药学上可接受的酸加成盐。所述无机酸包括盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸或磷酸等。所述有机酸包括乙酸、丙酸、乙醇酸、草酸、马来酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、酒石酸、柠檬酸、苯甲酸、扁桃酸、甲磺酸、乙磺酸、甲苯磺酸或磺基水杨酸等。

在一些实施方式中，可以用无机碱和有机碱形成药学上可接受的碱加成盐。所述无机碱包括例如铵盐和来自元素周期表第 I 至 XII 列的金属。所述有机碱包括例如一级胺、二级胺和三级胺；取代胺(包括天然存在的取代胺)；环胺；碱性离子交换树脂等。在一些具体的实施方式中，所述有机碱包括异丙胺、苄星、胆碱盐、二乙醇胺、二乙胺、离胺酸、葡甲胺、哌嗪或氨丁三醇等。

药物组合物

第二方面，本申请提供了一种药物组合物，所述药物组合物包含如本申请第一方面所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及一种或多种药学上可接受的载体。

在本文中使用时，术语“药学上可接受的载体”是指赋予所述药物组合物形态或一致性的药学上可接受的原料、组分或载体。当混合时，各载体可与所述药物组合物的其他成分相容，从而避免在给药至受试者时显著降低本申请化合物的效力以及避免将导致药学上不可接受的药物成分的相互作用。

在一些实施方式中，所述药学上可接受的载体包括但不限于：稀释剂、填充剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、成粒剂、包衣剂、润湿剂、溶剂、共溶剂、悬浮剂、

乳化剂、增甜剂、调味剂、掩味剂、着色剂、抗结块剂、保湿剂、螯合剂、增塑剂、增粘剂、抗氧化剂、防腐剂、稳定剂、表面活性剂或缓冲剂等。本领域技术人员可以根据药物组合物的剂型选择性使用上述药学上可接受的载体。

在一些实施方式中，本申请的化合物和一种或多种所述药学上可接受的载体配制成适用于通过所需要的给药途径给药至受试者的剂型。在一些实施方式中，所述药物组合物的剂型包括但不限于片剂、胶囊、囊片、药丸、锭剂、粉末、糖浆、酞剂、混悬液、溶液、乳剂、透皮贴片、栓剂、吸入剂、霜剂、膏剂、洗液、糊剂、喷雾剂、注射剂或凝胶等。

一种组合

第三方面，本申请提供了一种组合，所述组合包含本申请第一方面所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，以及一种或多种治疗活性剂。

在一些实施方式中，所述治疗活性剂包括但不限于其它抗癌剂、抗过敏剂、止吐剂或镇痛剂等。

在一些实施方式中，可以基于正在治疗的疾病或病症选择与本申请化合物一起使用的其它抗癌剂。在一些具体的实施方式中，对于治疗乳腺癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于曲妥珠单抗、帕妥珠单抗、拉帕替尼、三苯氧胺、依维莫司、紫杉醇或西帕替尼；对于治疗宫颈癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于博来霉素、顺铂或拓扑替康等；对于治疗肝癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于索拉非尼、甲磺酸仑伐替尼、氟尿嘧啶或奥沙利铂等；对于治疗前列腺癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于氟他胺、戈舍瑞林、多西他赛、卡巴他赛、米托蒽醌或雌二醇氮芥等；对于治疗肺癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于甲氨蝶呤、紫杉醇、马来酸阿法替尼、培美曲塞二钠、贝伐珠单抗、卡铂、顺铂、克唑替尼、厄洛替尼盐酸盐、吉非替尼或吉西他滨盐酸盐等；对于治疗白血病，其它抗癌剂可以包括但不限于博舒替尼、环磷酰胺、阿糖胞苷、达沙替尼、伊马替尼、甲磺酸酯帕纳替尼、尼禄替尼或高三尖杉酯碱等；对于治疗卵巢癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于多柔比星盐酸盐、卡铂、环磷酰胺、顺铂、多柔比星盐酸盐脂质体、吉西他滨盐酸盐、拓扑替康盐酸盐或紫杉醇等；对于治疗结肠癌，所述其它抗癌剂可以包括但不限于奥沙利铂、氟尿嘧啶、替吉奥、贝伐珠单抗或西妥昔单抗等。

在一些实施方式中，针对可能出现的过敏反应，可以将本申请的化合物与抗过敏剂组合使用。在一些实施方式中，所述抗过敏剂包括但不限于地塞米松、倍氯米松、氢化可的松、泼尼松、泼尼松龙、苯海拉明、赛庚啶、沙丁胺醇或特布他林等。

在一些实施方式中，针对可能出现的呕吐现象，可以将本申请的化合物与止吐剂组合使用。在一些实施方式中，所述止吐剂包括但不限于阿瑞匹坦、昂丹司琼、格拉司琼、劳拉西泮、地塞米松、丙氯拉嗪或卡索匹坦等。

在一些实施方式中，为了缓解受试者的疼痛，可以将本申请的化合物与镇痛剂组合使用。在一些实施方式中，所述镇痛剂包括但不限于吗啡、羟考酮、芬太尼或盐酸羟吗啡酮等。

用途

第四方面，本申请提供了如本申请第一方面所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，在制备用于通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的药物中的用途。

在本文中使用时，术语“疾病”是指机体或一些器官的状态的任何改变，其中断或干扰功能的执行和/或引起患病的人或与其接触的人的症状(如不适、功能障碍、不良应激乃至死亡)。

在本文中使用时，术语“治疗”是指缓解或改善疾病或障碍(即，减慢或阻止疾病或至少一种临床症状的发展)；或缓解或改善与该疾病或障碍相关的至少一种物理参数或生物标记。

在本文中使用时，术语“细胞周期蛋白 D (CCND)”是周期素家族的重要成员，调控 G1-S 期的转移。细胞周期蛋白 D 有 3 种亚型，分别为细胞周期蛋白 D1 (CCND1)、细胞周期蛋白 D2 (CCND2)、细胞周期蛋白 D3 (CCND3)，三种亚型有相似的表达结果。

在一些实施方式中，本申请提供的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物对 CDK4/6 激酶的抑制活性 IC_{50} 不超过 1000 μ M、800 μ M、600 μ M、500 μ M、400 μ M、300 μ M、200 μ M、100 μ M、50 μ M。

在一些实施方式中，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病包括癌症，可选地，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白

D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病选自乳腺癌、神经胶质瘤、肝癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、白血病、胃癌、卵巢癌或结肠癌。

在一些实施方式中，本申请提供的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物对人乳腺癌细胞 MCF-7 的毒性 IC_{50} 不超过 1000 μ M、800 μ M、600 μ M、500 μ M、400 μ M、300 μ M、200 μ M、100 μ M、50 μ M。

在一些实施方式中，本申请提供的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物对人乳腺癌细胞 HCC1937 的毒性 IC_{50} 不超过 1000 μ M、800 μ M、600 μ M、500 μ M、400 μ M、300 μ M、200 μ M、100 μ M、50 μ M。

在一些实施方式中，本申请提供的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物对宫颈癌细胞 HeLa 的毒性 IC_{50} 不超过 1000 μ M、800 μ M、600 μ M、500 μ M、400 μ M、300 μ M、200 μ M、100 μ M、50 μ M。

在一些实施方式中，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病包括乳腺癌和/或宫颈癌。

治疗方法

第五方面，本申请提供了一种用于治疗通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的受试者施用治疗有效剂量的如本申请第一方面所述的式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐。

在本文中使用时，术语“受试者”是指灵长类动物(例如，人)、狗、兔、豚鼠、猪、大鼠和小鼠。在一些实施方式中，受试者是灵长类动物。在一些具体的实施方式中，受试者是人。

在本文中使用时，如果受试者在生物学上、在医学上或在生活质量上从治疗中获益，则这样的受试者是“需要”这种治疗的。

在本文中使用时，术语“治疗有效剂量”是指相比于未接受该量的相应受试者，导致从中获益或治疗疾病的量，但该量在合理医学判断的范围内足够低以避免严重副作用。化合物的治疗有效剂量将随着选择的具体化合物(例如考虑到化合物的效力、功效和半衰期)；选择的给药途径；治疗的疾病；治疗的疾病的严重性；治疗患者的年龄、体型、体重和身体状况；治疗患者的医疗史；治疗的持续时间；并行治疗的性质；所需治疗效果等因素而改变，但仍可通过本领域技术人员以常规方式确定。

在一些实施方式中，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病包括癌症，可选地，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病选自乳腺癌、神经胶质瘤、肝癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、白血病、胃癌、卵巢癌或结肠癌。

上文针对本申请的化合物、药物组合物或组合的各种实施方式和优选项可以相互组合（只要它们彼此之间不是内在矛盾的），并且适用于本申请的用途，由此组合而形成的各种实施方式都视为本申请的一部分。

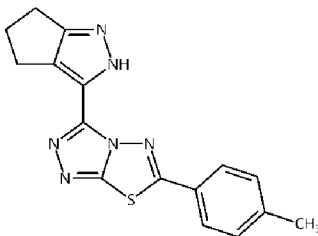
下面将结合实施例以例证的方式更清楚、明确地阐述本申请的技术方案。应该理解的是，这些实施例仅用于例证的目的，绝不旨在限制本申请的保护范围。本申请的保护范围仅通过权利要求来限定。

实施例

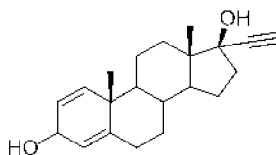
除非另有说明，否则以下实施例中采用的试剂和仪器均为可以通过市购获得的常规产品。除非另有说明，否则按照常规条件或制造商建议的条件进行实验。

化合物

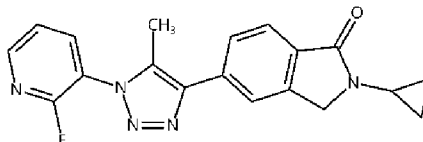
化合物 1：购自上海陶术生物科技有限公司。



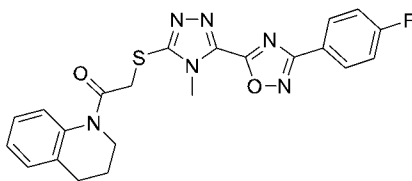
化合物 2：购自上海陶术生物科技有限公司。



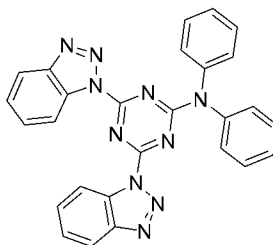
化合物 3：购自上海陶术生物科技有限公司。



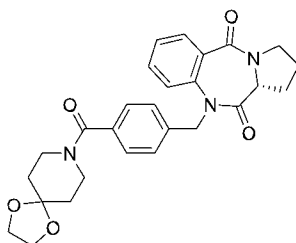
化合物 4：购自上海陶术生物科技有限公司。



化合物 5：购自上海陶术生物科技有限公司。



化合物 6 购自上海陶术生物科技有限公司。



生物学实验

实施例 1：抑制 CDK4/6 与 CCND 的蛋白-蛋白相互作用实验

实验方法

基于双分子荧光互补技术 (BiFC) 进行抑制 CDK4/6 与 CCND 的蛋白-蛋白相互作用实验，具体步骤如下：

(1) 构建 VN155-CDK4、VN155-CDK6 和 VC155-CCND1 载体 (CDK4: NCBI 号为 NM_000075.4; CDK6: NCBI 号为 NM_001145306.2; CCND1: NCBI 号为 NM_053056.3), 并通过测序确认所构建的载体。用 VN155-CDK4+VC155-CCND1 和 VN155-CDK6+VC155-CCND1 以及阴性对照质粒 VC155-mCherry (每种质粒每个孔 0.3 μg) 分别共转染铺在 24 孔板内的 HEK293T 细胞 (来自于浙江大学实验室), 孵育 18 小时后通过荧光显微镜 (奥林巴斯, IX73) 检测细胞内蛋白-蛋白相互作用的荧光强度。

(2) 将 HEK293T 细胞铺在 96 孔板中, 12 小时后用 VN155-CDK4+VC155-CCND1 和 VN155-CDK6+VC155-CCND1 分别共转染细胞 (每种质粒 50 ng/孔)。转染 4 小时后加入终浓度为 10 μM 的本申请化合物, 并在 37 $^{\circ}\text{C}$ 细胞培养箱中继续培养 18 小时, 荧光显微镜 (奥林巴斯, IX73) 检测代表细胞内蛋白-蛋白相互作用的荧光信号 (检测通道:

FITC)，并利用高内涵系统（MD，IXM-C）定量测定细胞的荧光强度，使用共转染的 mCherry 信号强度作为参考信号，对蛋白-蛋白相互作用的信号进行均一化处理。

实验结果

由图 1 可知，经 VN155-CDK4+VC155-CCND1 和 VN155-CDK6+VC155-CCND1 共转染的 293T 细胞具有较强的绿色荧光信号，而阴性对照质粒因为没有相互作用而没有荧光信号，由此可确认构建的检测 CDK4/6 与 CCND 的蛋白-蛋白相互作用的体系可以正常工作。

由图 2 可知，化合物 1 至 5 可以阻断 CDK4/CCND1 的相互作用，化合物 4-6 可以阻断 CDK6/CCND1 的相互作用。

实施例 2：抑制 CDK4/6 激酶生物活性实验

实验方法

利用 293T 细胞为基本反应体系，分别过表达 CDK4-CCND1-RB1CT（RB1 蛋白 C 端，含 S795 位点）和 CDK6-CCND1-RB1CT。不同浓度的化合物（200，100，50，25，12.5，6.25，3.125 和 1.5625 μM ）处理 20 小时后，收集细胞，利用 western blotting 检测 RB1CT S795 磷酸化水平（S795 抗体购自 Abclonal），并计算相应的 IC₅₀ 值，间接测量化合物的激酶抑制活性。

实验结果如下表所示：

化合物的酶抑制活性（IC₅₀，单位： μM ）

化合物 \ 蛋白	1#	2#	3#	4#	5#	6#
CDK4-CCND1	25.32	>200	>200	>200	115.63	37.89
CDK6-CCND1	-	-	-	>200	89.77	58.28

化合物 1-6 对 CDK4 激酶具有不同程度的抑制作用，其中，化合物 1 和化合物 6 对 CDK4 激酶具有优异的抑制活性，化合物 5 对 CDK4 激酶具有良好的抑制活性。化合物 4-6 对 CDK6 激酶具有良好的抑制作用，其中，化合物 5 和 6 对 CDK6 激酶的抑制作用表现优异。

实施例 3：抑制多种癌细胞增殖实验

实验方法

通过 CCK-8 方法测试本申请化合物对人乳腺癌 (MCF-7、HCC1937) 细胞系、宫颈癌 (HeLa) 细胞系的增殖抑制作用, 具体方法如下:

- (1) 将健康生长旺盛的肿瘤细胞以 1×10^5 细胞/孔接种于 96 孔板, 将细胞置于 37°C , 5% CO_2 条件下培养 12h 以上;
- (2) 向培养板加入按需要的浓度梯度稀释的本申请化合物培养基溶液 (200, 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.125 和 1.5625 μM), 孵育 48 小时, 设置 6 个复孔;
- (3) 孵育结束前 1 小时, 每孔加入 10 μL 11x CCK-8 溶液 (陶术, TP11970), 孵育结束后用酶标仪测定 OD450, 拟合得到本申请化合物的 IC_{50} 。

实验结果如下表所示:

化合物的细胞毒性 (IC_{50} , μM)

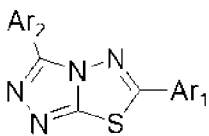
化合物 细胞	1#	2#	3#	4#	5#	6#
MCF-7	>100	>100	>100	>100	>100	76.65
HCC1937	29.57	>100	>100	>100	>100	98.28
HeLa	14.37	90.15	>100	>100	>100	85.63

化合物 1-6 对 MCF-7 细胞、HCC1937 以及 HeLa 细胞均匀有良好的细胞毒性, 其中, 化合物 6 对 MCF-7 细胞表现出优异的细胞毒性, 化合物 1 对 HCC1937 细胞和 HeLa 细胞表现出优异的细胞毒性。

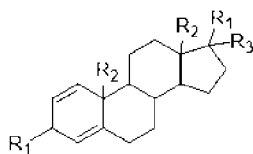
尽管具体的实施方式已被描述, 然而对于申请人或其它本领技术人员而言, 可能存在或目前无法预见上述实施方式的替代、修改、变化、改进和实质等效物。因此, 提交的所附的权利要求以及可能被修改的权利要求旨在涵盖所有这样的替代、修改、变化、改进和实质等效物。

权利要求书

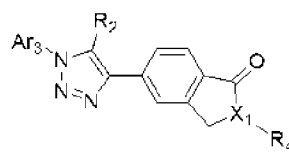
1、一种化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，所述化合物如式 (I)、式 (II)、式 (III)、式 (IV)、式 (V) 或式 (VI) 所示，



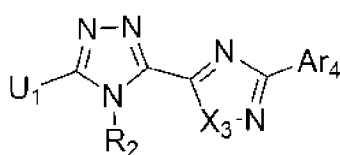
式 (I)



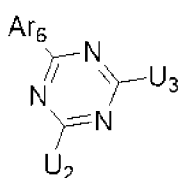
式 (II)



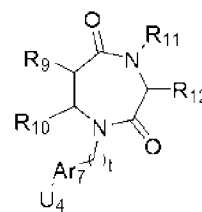
式 (III)



式 (IV)



式 (V)



式 (VI)

其中，

所述 Ar₁、Ar₃、Ar₄ 和 Ar₇ 各自独立地为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；

所述 Ar₂、Ar₆ 和 U₂ 各自独立地为 8-10 元双环杂环；

所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂，所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基；

所述 R₁ 各自独立地为氢或 C₀₋₃ 烷基羟基；

所述 R₂ 各自独立地为氢或 C₁₋₆ 烷基；

所述 R₃ 为氢、C₂₋₆ 烯基或 C₂₋₆ 炔基；

所述 R₄ 为未被取代的或被取代的 C₃₋₈ 环烷基；

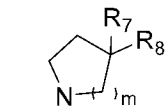
所述 X₁ 为 N 或 C；

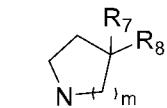
所述 U₁ 为 -X₂-(CH₂)_n-C(O)-M₁；

所述 X₂、X₃ 各自独立地为 S 或 O；

所述 M₁ 为 -N(R₅)(R₆)；

所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 8-10 元双环杂环；



所述 U₄ 为 ，所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环，所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子；

所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成 5-6 元芳基或 5-6 元杂芳基；

所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5-6 元饱和环；

n、t 各自独立地为 1、2 或 3；

m 为 1 或 2。

2、如权利要求 1 所述的化合物，其中，

所述 Ar₁ 为被 C₁₋₆ 烷基取代的苯基，

所述 Ar₂ 为 8 元双环杂环，所述 8 元双环杂环包含一个或多个 N 原子，所述 U₂ 和 Ar₆ 各自独立地为 9 元双环杂环，所述 9 元双环杂环包含一个或多个 N 原子；

所述 Ar₃ 为被卤素取代的 5-6 元杂芳基，

所述 Ar₄ 为被卤素取代的苯基，

所述 Ar₅、Ar₇ 各自独立地为苯基或 5-6 元杂芳基；

所述 R₁ 各自独立地为 C₀₋₃ 烷基羟基；

所述 R₂ 各自独立地为 C₁₋₃ 烷基；

所述 R₃ 为 C₂₋₆ 炔基；

所述 R₄ 为未被取代的 C₃₋₈ 环烷基；

所述 X₁ 为 N；

所述 X₂ 为 S，所述 X₃ 为 O；

所述 R₅ 和 R₆ 与所连接的 N 一起形成 10 元双环杂环；

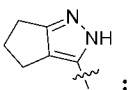
所述 R₇ 和 R₈ 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环，所述 5 元饱和环包含一个或多个 O 原子；

所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基或 6 元杂芳基；

所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5 元饱和环。

3、如权利要求 1 或 2 所述的化合物，其中，所述化合物满足以下中的至少一者：

(1) 在式 (I) 的化合物中，Ar₂ 为 5 元不饱和杂环稠合 5 元饱和碳环，所述 Ar₂

包含两个 N 原子；可选地，所述 Ar₂ 为 ；

(2) 在式 (III) 的化合物中, 所述 Ar₃ 为被卤素取代的吡啶; 可选地, 所述 Ar₃

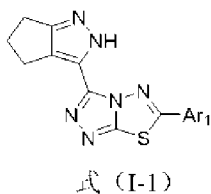
为 ; 所述 R₂ 为甲基;

(3) 在式 (V) 的化合物中, 所述 Ar₆ 为苯基稠合三氮唑基;

(4) 在式 (VI) 的化合物中, 所述 R₉ 和 R₁₀ 与所连接的 C 一起形成苯基; 所述 R₁₁ 和 R₁₂ 与所连接的 N 和 C 一起形成 5 元饱和环; 所述 Ar₇ 为苯基, t 为 1。

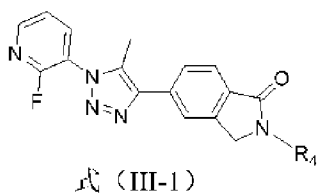
4、如权利要求 1-3 中任一项所述的化合物, 其中,

所述式 (I) 化合物具有式 (I-1) 的结构:



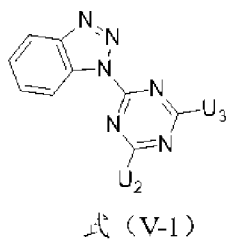
其中, 所述 Ar₁ 为未被取代的或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基;

所述式 (III) 的化合物具有式 (III-1) 的结构:



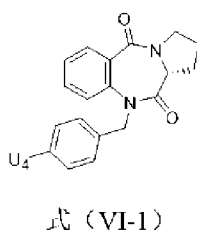
其中, 所述 R₄ 为未被取代的或被取代的 C₃₋₈ 环烷基;

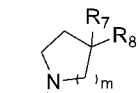
所述式 (V) 的化合物具有式 (V-1) 的结构:



所述 U₂ 为 8-10 元双环杂环; 所述 U₃ 为 -N(Ar₅)₂, 所述 Ar₅ 各自独立地为未被取代或被取代的 5-6 元芳基或 3-8 元杂芳基;

所述式 (VI) 的化合物具有式 (VI-1) 的结构:

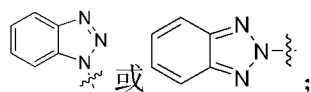





其中, 所述 U_4 为 , 所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 3-6 元饱和环, 所述 3-6 元饱和环包含一个或多个选自 N、O 或 S 的杂原子; m 为 1 或 2。

5、如权利要求 1-4 中任一项所述的化合物, 其中, 所述化合物满足以下条件中的至少一者:

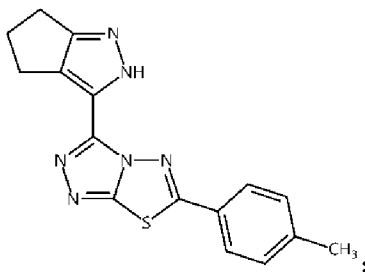
- (1) 在式 (I) 或式 (I-1) 的化合物中, 所述 Ar_1 为被甲基取代的苯基;
- (2) 在式 (II) 的化合物中, 所述 R_1 为羟基; 所述 R_2 为甲基; 所述 R_3 为乙炔基;
- (3) 在式 (III) 或式 (III-1) 的结构中, 所述 R_4 为 C_{3-6} 环烷基;
- (4) 在式 (IV) 的化合物中, 所述 Ar_4 为被卤素取代的苯基, 所述卤素为 F;
- (5) 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R_5 和 R_6 与所连接的 N 一起形成苯基稠合六氢吡啶基;
- (6) 在式 (IV) 的化合物中, 所述 R_2 为甲基, n 为 1;
- (7) 在式 (V) 的化合物中, 所述 U_2 为苯基稠合三氮唑基, 可选地, 所述 U_2 为



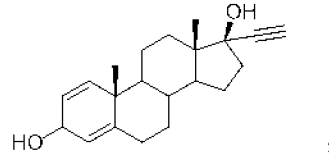
- (8) 在式 (V) 的化合物中, 所述 Ar_5 为苯基;
- (9) 在式 (VI) 的化合物中, 所述 R_7 和 R_8 与所连接的 C 一起形成 5 元饱和环, 所述 5 元饱和环包含两个 O 原子, 可选地, 所述 5 元饱和环选自 ; 所述 m 为 2。

6、如权利要求 1-5 中任一项所述的化合物, 其中,

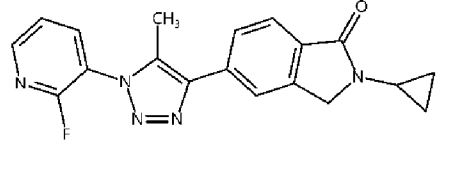
所述式 (I) 或式 (I-1) 的化合物选自:



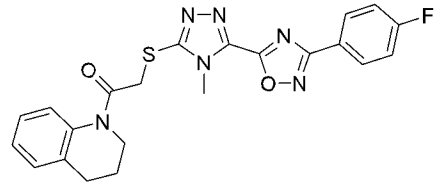
所述式 (II) 的化合物选自:



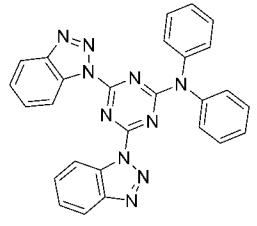
所述式 (III) 或式 (III-1) 的化合物选自:



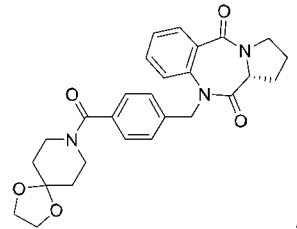
所述式 (IV) 的化合物选自:



所述式 (V) 的化合物选自:



所述式 (VI) 的化合物选自:



7、一种药物组合物, 所述药物组合物包含如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 以及一种或多种药学上可接受的载体。

8、一种组合, 所述组合包含如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 以及一种或多种治疗活性剂。

9、如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物, 或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐, 或权利要求 7 所述的药物组合物,

或权利要求 8 所述的组合，在制备用于通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的药物中的用途。

10、一种用于治疗通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病的方法，所述方法包括向需要所述治疗的受试者施用治疗有效剂量的如权利要求 1-6 中任一项所述的化合物，或其对映异构体、非对映异构体、外消旋体、溶剂合物、同位素衍生物或药学上可接受的盐，或权利要求 7 所述的药物组合物，或权利要求 8 所述的组合。

11、如权利要求 9 所述的用途或如权利要求 10 所述的方法，其中，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病包括癌症，可选地，所述通过抑制 CDK4/6 与细胞周期蛋白 D 的蛋白-蛋白相互作用而获益或能够治疗的疾病包括乳腺癌、神经胶质瘤、肝癌、前列腺癌、宫颈癌、肺癌、白血病、胃癌、卵巢癌和结肠癌中的一种或多种。

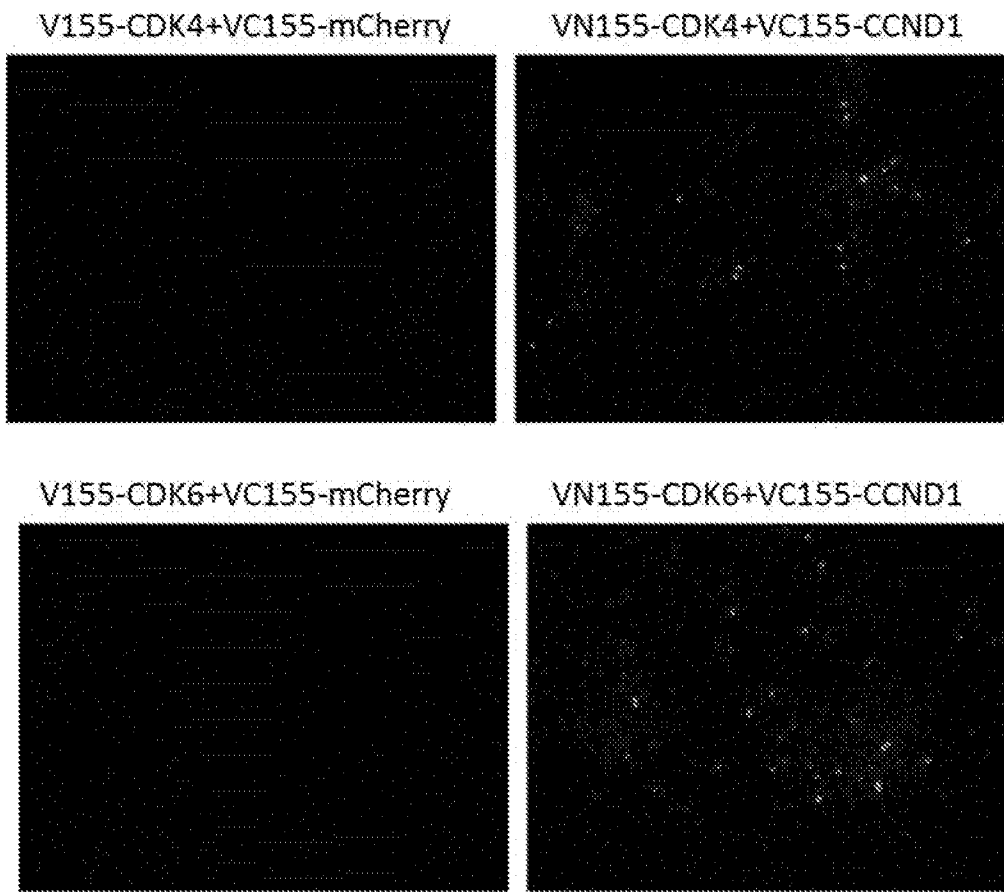


图 1

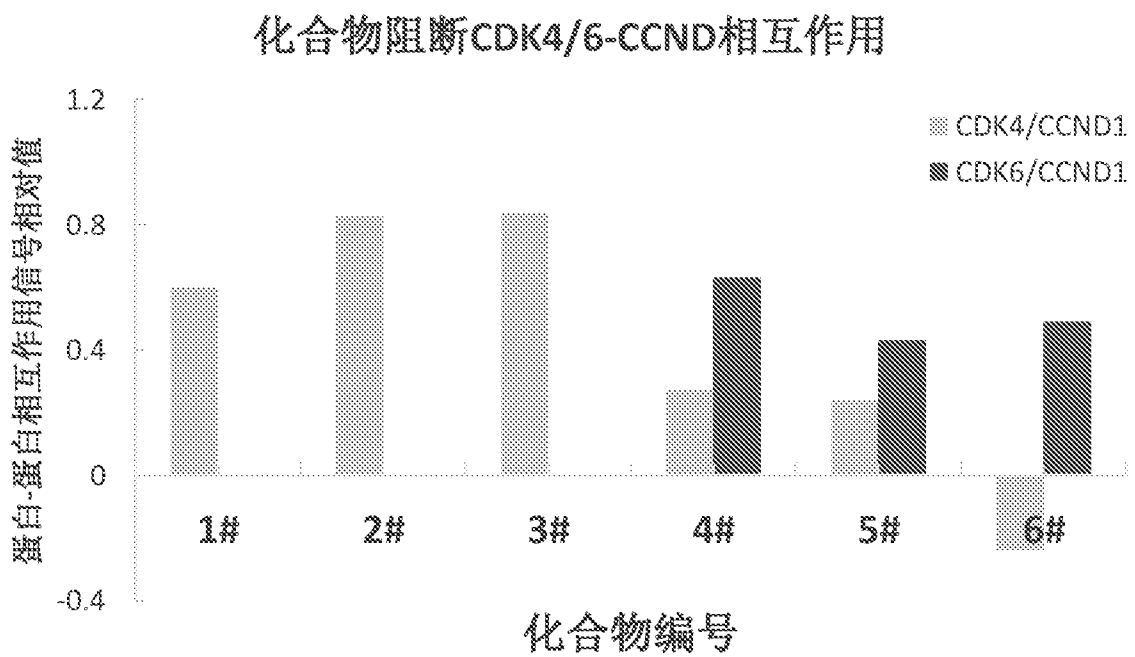


图 2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/117829

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
C07D513/04(2006.01)i; C07J9/00(2006.01)i; C07D403/02(2006.01)i; C07D413/00(2006.01)i; C07D251/00(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D, C07J, A61K, A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, ENTXT, CNKI, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 检索结构式, search for structural formula, 吡唑, 三唑, 噁二唑, 唑体, 唑类, 异吡啶, 噁二唑, 三嗪, 苯并二氮杂环庚烷, 细胞周期依赖性激酶4, 细胞周期依赖性激酶6, structure, pyrazole, triazole, thiadiazole, steroid+, isoindol, oxadiazol, triazine, benzodiazepine, CDK4, CDK6, cyclin-dependent kinase?		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Registry. "RN956085-26-0 etc." STN, 28 November 2007 (2007-11-28), pages 1-2 pages 1-2	1-6
X	Registry. "RN1263199-25-2 etc." STN, 18 February 2011 (2011-02-18), p. 1 page 1	1-6
X	Registry. "RN2650638-37-0 etc." STN, 08 July 2021 (2021-07-08), pp. 1-8 pp. 1-8	1-6
X	Registry. "RN1359537-65-7 etc." STN, 02 March 2012 (2012-03-02), pp. 1-5 pp. 1-5	1-6
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 19 November 2024		Date of mailing of the international search report 04 December 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/117829

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Registry. "RN400750-86-9 etc." STN, 13 March 2002 (2002-03-13), page 1 page 1	1-6
X	Registry. "RN1219217-73-8 etc." STN, 15 April 2010 (2010-04-15), page 1 page 1	1-3, 5
A	Registry. "RN956085-26-0 etc." STN, 28 November 2007 (2007-11-28), pages 1-2 pages 1-2	7-11
A	Registry. "RN1263199-25-2 etc." STN, 18 February 2011 (2011-02-18), page 1 page 1	7-11
A	Registry. "RN2650638-37-0 etc." STN, 08 July 2021 (2021-07-08), pp. 1-8 pp. 1-8	7-11
A	Registry. "RN1359537-65-7 etc." STN, 02 March 2012 (2012-03-02), pp. 1-5 pp. 1-5	7-11
A	Registry. "RN400750-86-9 etc." STN, 13 March 2002 (2002-03-13), page 1 page 1	7-11
A	Registry. "RN1219217-73-8 etc." STN, 15 April 2010 (2010-04-15), page 1 page 1	4, 6-11
A	WO 2023143482 A1 (SHANGHAI LITEDD CO., LTD.) 03 August 2023 (2023-08-03) entire document	1-11
A	AL-WAHABI, Lamyia H. et al. "Synthesis of Novel 1,2,4-triazolyl Coumarin Derivatives as Potential Anticancer Agents" <i>Journal of Chemistry</i> , Vol. vol. 2018, 14 October 2018 (2018-10-14), pages 5201374-5201382 pages 5201374-5201382	1-11

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: **10-11**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 10-11 comprise a technical solution relating to a method for treating a disease. The present search report is provided on the basis that the above-described technical solution is the use of the compound of the present application in the preparation of a drug.
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2024/117829

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2023143482 A1	03 August 2023	None	

<p>A. 主题的分类</p> <p>C07D513/04(2006.01)i; C07J9/00(2006.01)i; C07D403/02(2006.01)i; C07D413/00(2006.01)i; C07D251/00(2006.01)i; C07D487/00(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>IPC: C07D, C07J, A61K, A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CNXTX, ENTXT, CNKI, STN (CAPLUS, REGISTRY, MARPAT): 检索结构式, 吡啶, 三唑, 噻二唑, 喹啉, 喹啉类, 异吲哚, 噻二唑, 三嗪, 苯并二氮杂环庚烷, 细胞周期依赖性激酶4, 细胞周期依赖性激酶6, structure, pyrazole, triazole, thiaziazole, steroid+, isoindol, oxadiazol, triazine, benzodiazepine, CDK4, CDK6, cyclin-dependent kinase?</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY. "RN956085-26-0等" STN, 2007年11月28日 (2007 - 11 - 28), 第1-2页 第1-2页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY. "RN1263199-25-2等" STN, 2011年2月18日 (2011 - 02 - 18), 第1页 第1页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY. "RN2650638-37-0等" STN, 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08), 第1-8页 第1-8页</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>REGISTRY. "RN1359537-65-7等" STN, 2012年3月2日 (2012 - 03 - 02), 第1-5页 第1-5页</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table> <p><input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "D" 申请人在国际申请中引证的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件 </p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	REGISTRY. "RN956085-26-0等" STN, 2007年11月28日 (2007 - 11 - 28), 第1-2页 第1-2页	1-6	X	REGISTRY. "RN1263199-25-2等" STN, 2011年2月18日 (2011 - 02 - 18), 第1页 第1页	1-6	X	REGISTRY. "RN2650638-37-0等" STN, 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08), 第1-8页 第1-8页	1-6	X	REGISTRY. "RN1359537-65-7等" STN, 2012年3月2日 (2012 - 03 - 02), 第1-5页 第1-5页	1-6
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	REGISTRY. "RN956085-26-0等" STN, 2007年11月28日 (2007 - 11 - 28), 第1-2页 第1-2页	1-6															
X	REGISTRY. "RN1263199-25-2等" STN, 2011年2月18日 (2011 - 02 - 18), 第1页 第1页	1-6															
X	REGISTRY. "RN2650638-37-0等" STN, 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08), 第1-8页 第1-8页	1-6															
X	REGISTRY. "RN1359537-65-7等" STN, 2012年3月2日 (2012 - 03 - 02), 第1-5页 第1-5页	1-6															
国际检索实际完成的日期	2024年11月19日	国际检索报告邮寄日期	2024年12月4日														
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	安燕 电话号码 (+86) 010-53962241														

C. 相关文件		
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	REGISTRY. "RN400750-86-9等" STN, 2002年3月13日 (2002 - 03 - 13), 第1页 第1页	1-6
X	REGISTRY. "RN1219217-73-8等" STN, 2010年4月15日 (2010 - 04 - 15), 第1页 第1页	1-3, 5
A	REGISTRY. "RN956085-26-0等" STN, 2007年11月28日 (2007 - 11 - 28), 第1-2页 第1-2页	7-11
A	REGISTRY. "RN1263199-25-2等" STN, 2011年2月18日 (2011 - 02 - 18), 第1页 第1页	7-11
A	REGISTRY. "RN2650638-37-0等" STN, 2021年7月8日 (2021 - 07 - 08), 第1-8页 第1-8页	7-11
A	REGISTRY. "RN1359537-65-7等" STN, 2012年3月2日 (2012 - 03 - 02), 第1-5页 第1-5页	7-11
A	REGISTRY. "RN400750-86-9等" STN, 2002年3月13日 (2002 - 03 - 13), 第1页 第1页	7-11
A	REGISTRY. "RN1219217-73-8等" STN, 2010年4月15日 (2010 - 04 - 15), 第1页 第1页	4, 6-11
A	WO 2023143482 A1 (SHANGHAI LITEDD CO.,LTD.) 2023年8月3日 (2023 - 08 - 03) 全文	1-11
A	AL-WAHABI, Lamy H.等. "Synthesis of novel 1,2,4-triazolyl coumarin derivatives as potential anticancer agents" Journal of Chemistry, 第2018卷, 2018年10月14日 (2018 - 10 - 14), 第5201374-5201382页 第5201374-5201382页	1-11

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

- 权利要求：10-11
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
权利要求10-11包括涉及疾病的治疗方法的技术方案，本检索报告针对上述技术方案是基于本申请所要求保护化合物在制备药物中的用途做出的。
- 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
- 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2024/117829

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2023143482 A1	2023年8月3日	无	