

(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
2020 年 1 月 9 日 (09.01.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/006724 A1

(51) 国际专利分类号:
C07D 401/14 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/094594

(22) 国际申请日: 2018 年 7 月 5 日 (05.07.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(71) 申请人: 清华大学 (TSINGHUA UNIVERSITY)
[CN/CN]; 中国北京市海淀区清华园,
Beijing 100084 (CN)。

(72) 发明人: 饶燊 (RAO, Yu); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。 周光飏 (ZHOU, Guangbiao); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。 孙永汇 (SUN, Yonghui); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。 吴越 (WU, Yue); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。 高红英 (GAO, Hongying); 中国北京市海淀区清华园, Beijing 100084 (CN)。

(74) 代理人: 北京清亦华知识产权代理事务所 (普通合伙) (TSINGYIHUA INTELLECTUAL PROPERTY LLC); 中国北京市海淀区清华园清华大学照澜院商业楼301室, Beijing 100084 (CN)。

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

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM,

AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布:
— 包括国际检索报告 (条约第21条 (3))。

(54) Title: COMPOUND FOR TARGETED DEGRADATION OF FAK PROTEIN AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种靶向降解FAK蛋白的化合物及其应用

(57) Abstract: Disclosed is a compound, which is a compound of formula I or a stereoisomer, a geometric isomer, a tautomer, a nitrogen oxide, a hydrate, a solvate, a metabolite, a pharmaceutically acceptable salt or a prodrug thereof: X-Y-Z Formula I, wherein X represents the ligand of the FAK protein, Z represents the ligand of E3 ligase, and Y represents the linker linking X and Z.

(57) 摘要: 涉及一种化合物, 其为式I所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药: X-Y-Z 式I 其中, X表示FAK蛋白的配体, Z表示E3连接酶的配体, Y表示连接X和Z的链。

WO 2020/006724 A1

一种靶向降解 FAK 蛋白的化合物及其应用

技术领域

本发明涉及生物医药领域，具体地，本发明涉及靶向降解 FAK 蛋白的化合物及其应用。

5

背景技术

FAK 蛋白又称 PTK2，由 *PTK2* 基因编码。FAK 激酶在细胞粘附中起重要的作用，包括细胞之间的粘附以及细胞与周围环境的相互作用，并且 FAK 在细胞在向周围环境的移动中也发挥重要的功能。有证据表明，当 FAK 激酶的功能受阻，乳腺癌的转移性大大下降。

10 FAK 的 mRNA 水平在约 37% 的卵巢癌细胞和约 26% 乳腺癌细胞中高表达。由于 FAK 参与了多种肿瘤的调控，目前针对 FAK 的抑制剂也相继被开发出来。包括 2012 年开发的 PF-228、PF-271、Y15 (1,2,4,5-benzenetetraamine tetrahydrochloride) 以及 PND-1186。

2014 年，多种 FAK 抑制剂已经进入临床试验阶段，包括 ATP 竞争抑制剂 VS-6062, Defactinib 及 PND-1186。Defactinib 已经进入临床 II 期试验用于治疗 KRAS 突变的非小细胞肺癌。

15 然而，新的能够有效抑制或降解 FAK 蛋白的药物还待开发。

发明内容

本发明旨在至少在一定程度上解决现有技术的技术问题之一：

20 发明人发现，目前的 FAK 小分子抑制剂大致可分为两大类：ATP 依赖型和非 ATP 依赖型。ATP 依赖型 FAK 小分子抑制剂能干扰 FAK 催化区域的活性，可能会影响多个下游信号通路，造成较为广泛的副作用，而非 ATP 依赖型 FAK 小分子抑制剂如变构 FAK 抑制剂则可阻滞特定的蛋白质-蛋白质相互作用（如 p53 与 FAK 的相互作用），从而抑制 FAK 的活性。因此，虽然目前已经开发出许多针对以上两种类型的 FAK 小分子抑制剂，但由于生物体的复杂性及局限性，真正用于临床的小分子抑制剂非常少。

25 基于以上问题的发现，发明人提出了一种新的化合物，该化合物采用的是双靶点分子结构，结构如图 1 所示，该类分子一端的结构靶向结合 E3 连接酶，另一端的结构靶向结合 FAK 蛋白，两端的结构通过链 (linker) 相连接，形成一个完整的化合物分子，该化合物通过 E3 泛素化目标蛋白并引导目标蛋白进入降解通路，对目标蛋白的特异性降解作用强。该化合物可特异性降解 FAK，因此在抗肿瘤及生殖系统领域有潜在的应用价值。

为此，在本发明的第一方面，本发明提出了一种化合物，其为式 I 所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可

接受的盐或前药:

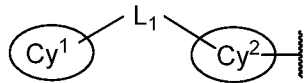
X-Y-Z

式 I

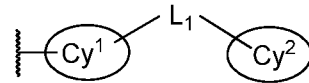
其中, X 表示 FAK 蛋白 (Focal Adhesion Kinase-Related Nonkinase) 的配体, Z 表示 E3 连接酶的配体, Y 表示连接 X 和 Z 的链。

根据本发明的实施例, 上述化合物还可进一步包括如下附加技术特征至少之一:

根据本发明的实施例, 所述 X 为式 II-1 或 II-2 所示化合物,



式 II-1



式 II-2

10 Cy^1 或 Cy^2 分别独立地为苯环, C_{6-12} 芳基, 5-12 个环原子组成的杂芳基, C_{3-12} 环烷基或 3-12 个环原子组成的杂环基;

L^1 为 $-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_n-$, $-(CR^mR^w)_g-(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-(C\equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$, $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$;

各 Cy^1 或 Cy^2 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h1} 所取代;

各 L^1 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h2} 所取代;

各 R^{h1} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , NH_2 , $COOH$, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-12} 环烷基, C_{6-12} 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基, 5-12 个环原子组成的杂芳基, $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-(C\equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g$ 或 $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g$;

各 R^{h2} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , NH_2 , $COOH$, C_{1-6} 烷基, C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-12} 环烷基, C_{6-12} 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基, 5-12 个环原子组成的杂芳基, $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-$, $R^g-(CR^mR^w)_g-$

$(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1a})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ $(\text{C}\equiv\text{C})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 5 $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ 或 $\text{R}^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$;

各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代;

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代;

各 R^{h3} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , NH_2 , COOH , C_{1-6} 烷基,
 C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 10 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$
 $(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1a})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ $(\text{C}\equiv\text{C})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 15 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ 或 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$;

各 R^{h4} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO_2 , NH_2 , COOH , C_{1-6} 烷基,
 C_{1-6} 卤代烷基, C_{1-6} 烷氧基, C_{2-6} 烯基, C_{2-6} 炔基, C_{3-6} 环烷基, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$
 $(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1a})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ $(\text{C}\equiv\text{C})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 20 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$, $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$,
 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ 或 $\text{R}^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$;

各 R^g 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, $-\text{NO}_2$, OH, 氨基, 羧基, C_{1-6} 烷基、
 25 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

各 R^{g1} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, $-\text{NO}_2$, OH, 氨基, 羧基, C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

30 各 R^{1a} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, $-\text{NO}_2$, OH, 氨基, 羧基, C_{1-6} 烷基、
 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

各 R^m 或 R^w 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{NO}_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

各 n 分别独立地为 1, 2, 3 或 4；

5 各 g 分别独立地为 0, 1, 2, 3 或 4；

各 p 分别独立地为 1 或 2。

根据本发明的实施例， Cy^1 或 Cy^2 分别独立地为苯环， C_{6-10} 芳基，5-10 个环原子组成的杂芳基， C_{3-6} 环烷基或 3-12 个环原子组成的杂环基。

根据本发明的实施例，各 R^{h1} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ，
 10 NH_2 ， COOH ， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-10 个环原子组成的杂芳基，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1a})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-(\text{C}\equiv\text{C})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 15 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ 或 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ；

各 R^{h2} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ， COOH ， C_{1-4} 烷基，
 20 C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-10 个环原子组成的杂芳基，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$
 $(\text{CR}^{1a}=\text{CR}^{1a})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-(\text{C}\equiv\text{C})_n-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 25 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}(=\text{O})_p-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{S}(=\text{O})_p-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ 或 $R^g-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ；

各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代；

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代；

各 R^{h3} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ， COOH ， C_{1-4} 烷基，
 30 C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{3-6} 环烷基， $R^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{O}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ，
 $R^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{S}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-\text{N}(\text{R}^{1a})-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$ ， $R^{g1}-(\text{CR}^m\text{R}^w)_g-$

- ($\text{CR}^{\text{la}}=\text{CR}^{\text{la}}$) $_{\text{n}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) $_{\text{n}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 5 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$ 或 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$;

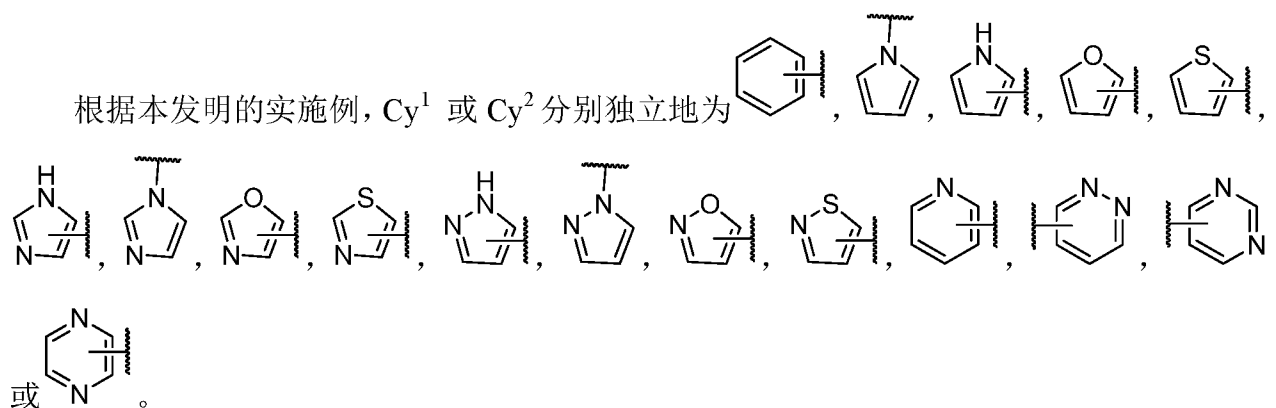
- 各 R^{h4} 分别独立地为氢、氘、F、Cl、Br、I、CN、OH、NO₂、NH₂、COOH、C₁₋₄烷基、
 C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{O}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{S}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$
 ($\text{CR}^{\text{la}}=\text{CR}^{\text{la}}$) $_{\text{n}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$ ($\text{C}\equiv\text{C}$) $_{\text{n}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 10 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$, $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-\text{S}(=\text{O})_{\text{p}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$,
 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{C}(=\text{O})-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$ 或 $\text{R}^{\text{gl}}-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}-\text{N}(\text{R}^{\text{la}})-\text{C}(=\text{O})-(\text{CR}^{\text{mR}^{\text{w}}})_{\text{g}}^-$;

- 各 R^{g} 分别独立地为H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、
 15 C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-12个环原子组成的杂环基或5-10个环原子组成的杂芳基;

- 各 R^{gl} 分别独立地为H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、
 C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-12个环原子组成的杂环基或5-10个环原子组成的杂芳基。

- 20 根据本发明的实施例, 各 R^{la} 分别独立地为H、氘、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-12个环原子组成的杂环基或5-10个环原子组成的杂芳基;

- 各 R^{m} 或 R^{w} 分别独立地为H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄烷基、C₁₋₄卤代烷基、C₁₋₄烷氧基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₃₋₆环烷基、C₆₋₁₀芳基、3-12个环原子组成的杂环基或5-10个环原子组成的杂芳基。



根据本发明的实施例，各 R^{h1} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，-CH₂F，-CHF₂，-CF₃，-CH₂Cl，-CHCl₂，-CCl₃，-CH₂Br，-CHBr₂，-CBr₃，-CH₂CHF₂，-CH₂CF₃，-CHF₂CF₃，-CF₂CHF₂，-CF₂CF₃，-CH₂CH₂CF₃，-CH₂CF₂CHF₂， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ，

5 $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ 或 $R^g-(CR^mR^w)_g-$ ；

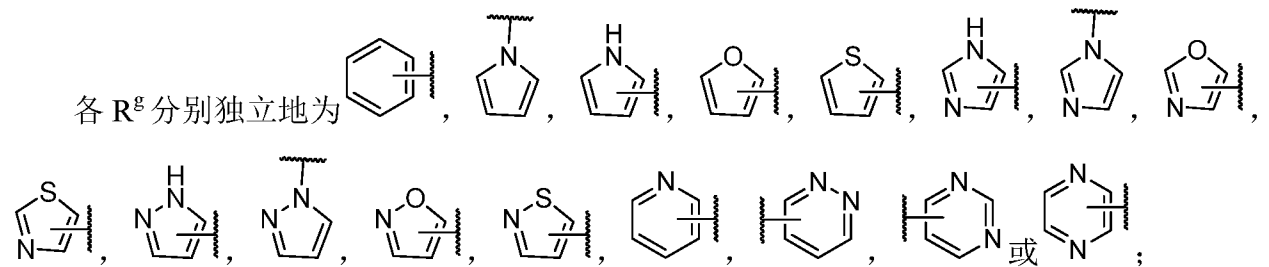
各 R^{h2} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代；

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代；

10 各 R^{h3} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基， $-R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ 或
15 $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ；

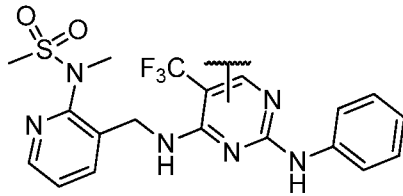
各 R^{h4} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；



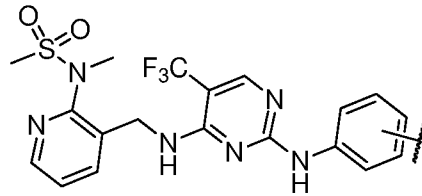
20 各 R^{g1} 分别独立地为 H，氘，甲基，乙基，正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。
根据本发明的实施例，各 R^{1a} 分别独立地为 H，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

各 R^m 、 R^w 或 R^g 分别独立地为 H、氘、甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

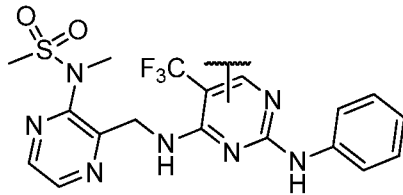
25 根据本发明的实施例，所述 X 为式 III-1、III-2、III-3、III-4、III-5 或 III-6 所示化合物，



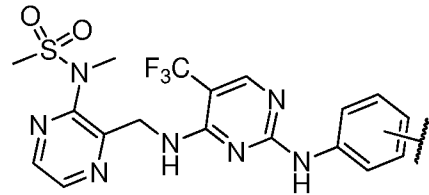
式 III-1



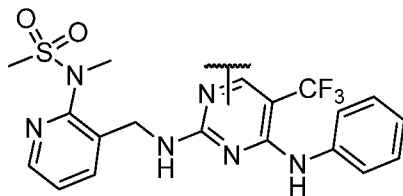
式 III-2



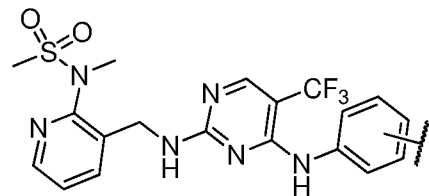
式 III-3



式 III-4

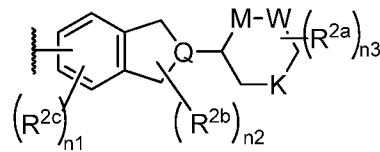


式 III-5



式 III-6。

根据本发明的实施例，所述 Z 为式 IV 所示化合物，



式 IV

其中，Q 为 N 或 CR^2 ；

M 为 $C(R^eR^f)$ ， $N(R^{1b})$ ，O 或 S；

W，K 分别独立地为 $C(R^eR^f)$ ， $N(R^{1b})$ ，O 或 S；

R^2 为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

各 R^{2a} 、 R^{2b} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH，氧代， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-12} 环烷基， C_{6-12} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基；

各 R^{2c} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-12} 环烷基， C_{6-12} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基；

各 R^e 、 R^f 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-NO_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷

基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

各 R^{1b} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, -NO₂, OH, 氨基, 羧基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₁₂ 环烷基, C₆₋₁₂ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基；

n₁、n₂ 分别独立地为 0、1、2 或 3；

n₃ 为 0、1、2、3、4 或 5。

根据本发明的实施例, R² 为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基。

根据本发明的实施例, 各 R^{2a}、R^{2b} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, 氧代, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

各 R^{2c} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

根据本发明的实施例, 各 R^e、R^f 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

各 R^{1b} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, -NO₂, OH, 氨基, 羧基, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

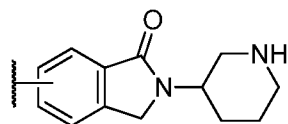
根据本发明的实施例, R² 为氢, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基。

根据本发明的实施例, 各 R^{2a}、R^{2b} 分别独立地为氢, 氘, 氧代, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基；

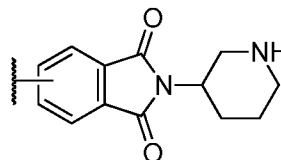
各 R^{2c} 分别独立地为氢, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基。

根据本发明的实施例, 各 R^e、R^f 分别独立地为氢, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基；

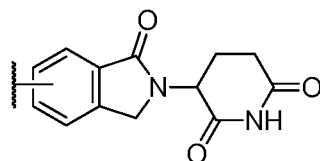
各 R^{1b} 分别独立地为 H, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基。根据本发明的实施例, 所述 Z 为式 V-1、V-2、V-3、V-4 或 V-5 所示化合物,



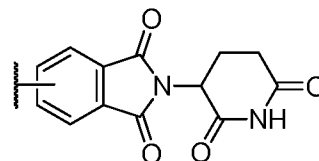
式 V-1



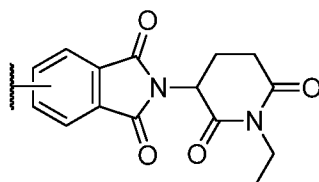
式 V-2



式 V-3



式 V-4

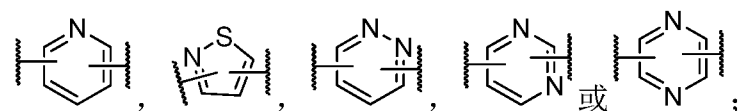
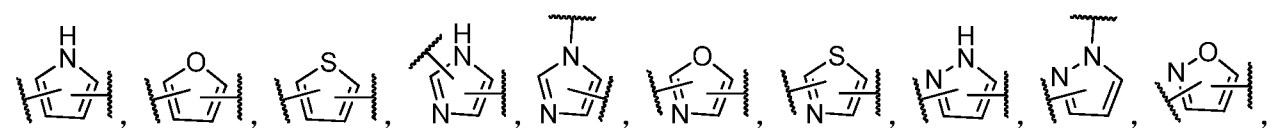
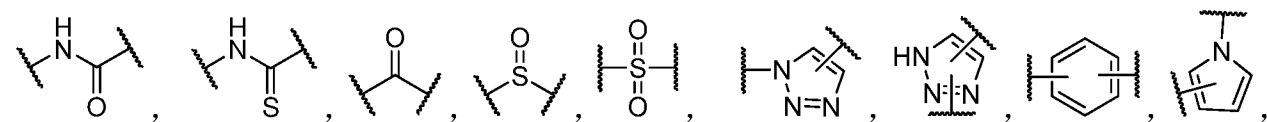
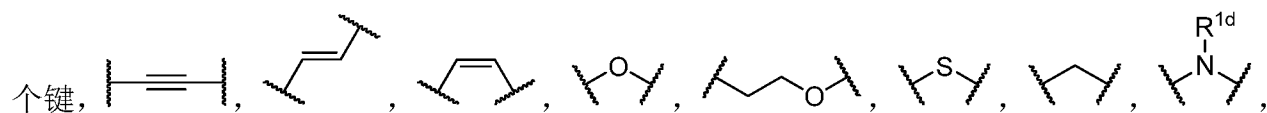


式 V-5。

根据本发明的实施例，所述 Y 为含有 1~30 个原子的基团，所述原子包括选自碳原子、硫原子、氧原子、氮原子、硒原子的至少之一。

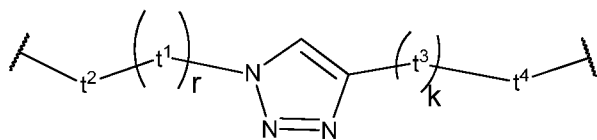
根据本发明的实施例，所述 Y 为 C₁₋₂₀ 烷基、C₁₋₂₀ 卤代烷基、C₁₋₂₀ 烷氧基、C₂₋₂₀ 烯基、C₂₋₂₀ 炔基、C₃₋₁₂ 环烷基、C₆₋₁₂ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基的至少之一构成的基团。

根据本发明的实施例，所述 Y 为 $\text{X}_1\text{X}_2\text{X}_3\text{X}_4\text{X}_5\text{X}_6\text{X}_7\text{X}_8\text{X}_9\text{X}_{10}\text{X}_{11}\text{X}_{12}\text{X}_{13}\text{X}_{14}\text{X}_{15}\text{X}_{16}\text{X}_{17}\text{X}_{18}\text{X}_{19}\text{X}_{20}\text{X}_{21}\text{X}_{22}\text{X}_{23}$ ，其中，X₁-X₂₃ 分别独立地为一个键，

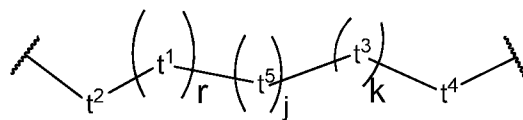


R^{1d} 为 H，氘，F，Cl，Br，I，CN，-NO₂，OH，氨基，羧基或 C₁₋₄ 烷基。

根据本发明的实施例，所述 Y 为式 VI-1 或 VI-2 所示化合物，



VI-1



VI-2

各 r 分别独立地为 0~12 之间的整数；

各 k 分别独立地为 0~12 之间的整数；

5 各 j 分别独立地为 0~12 之间的整数；

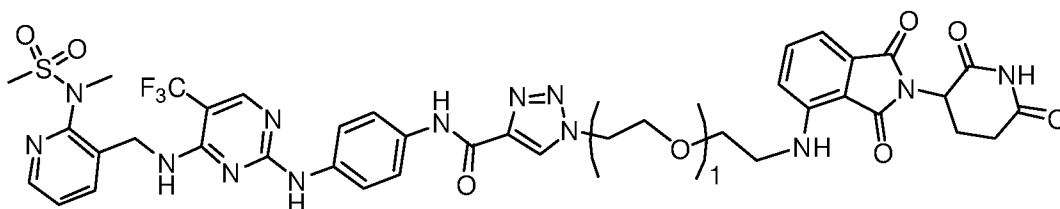
各 t^1 或 t^3 分别独立地为键，，， 或 ；

各 t^2 或 t^4 分别独立地为键，，，，，， 或 ；

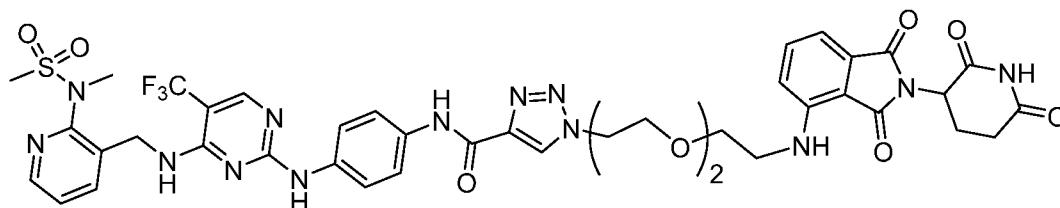
t^5 为键或 ；

10 R^{1d} 为 H，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

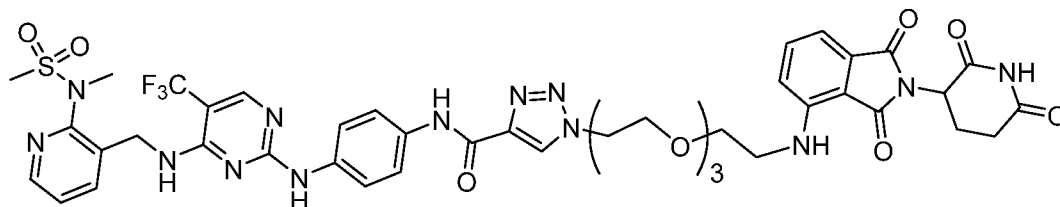
在本发明的第二方面，本发明提出了一种化合物，其为式 1~38 任一项所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药，



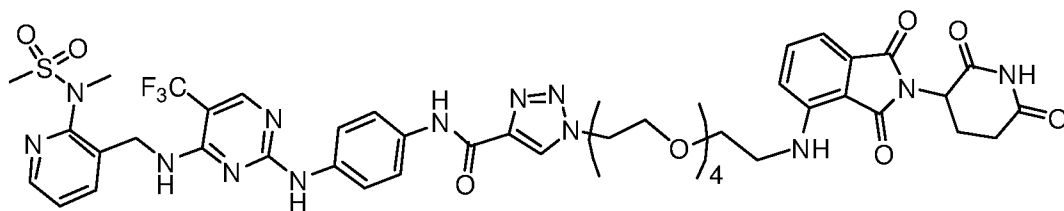
式 1



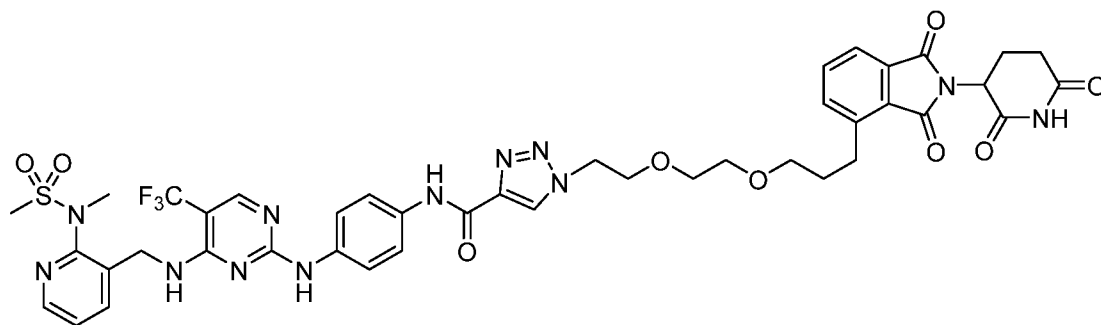
式 2



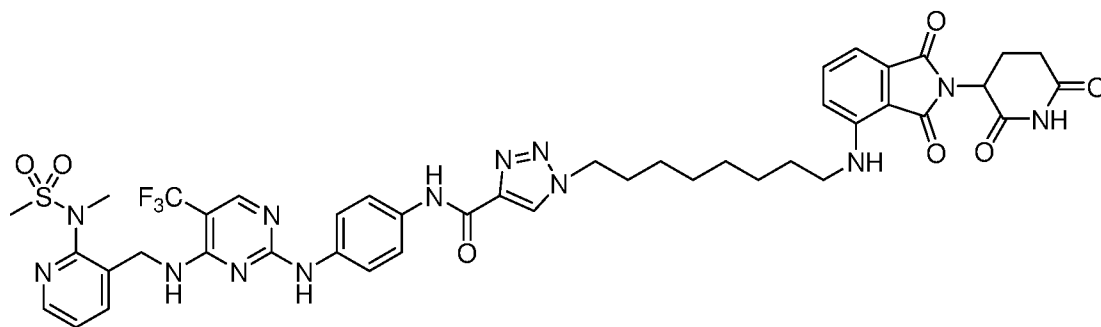
式 3



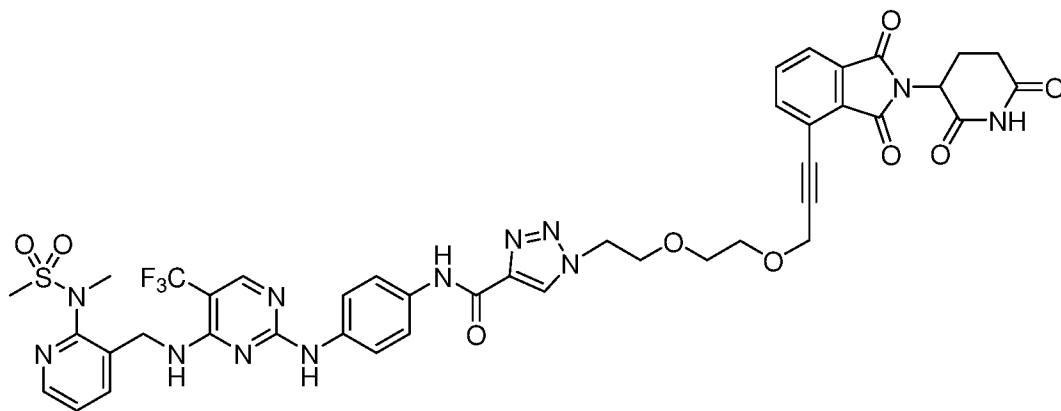
式 4



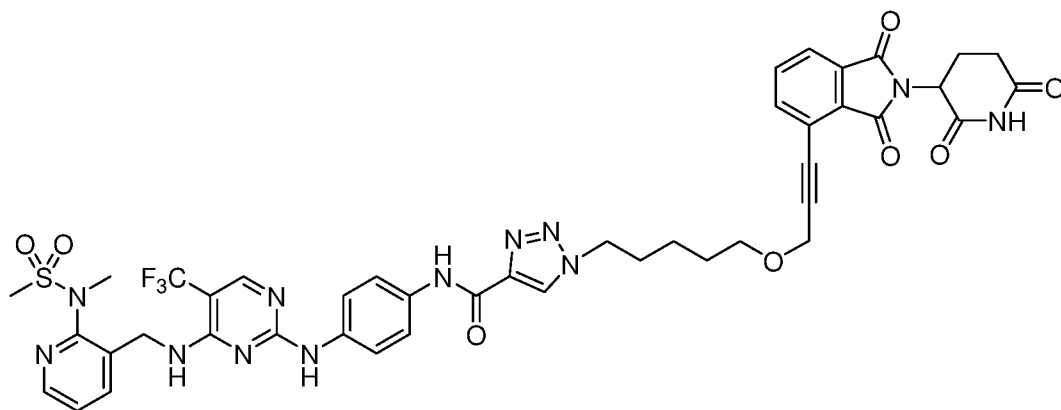
式 5



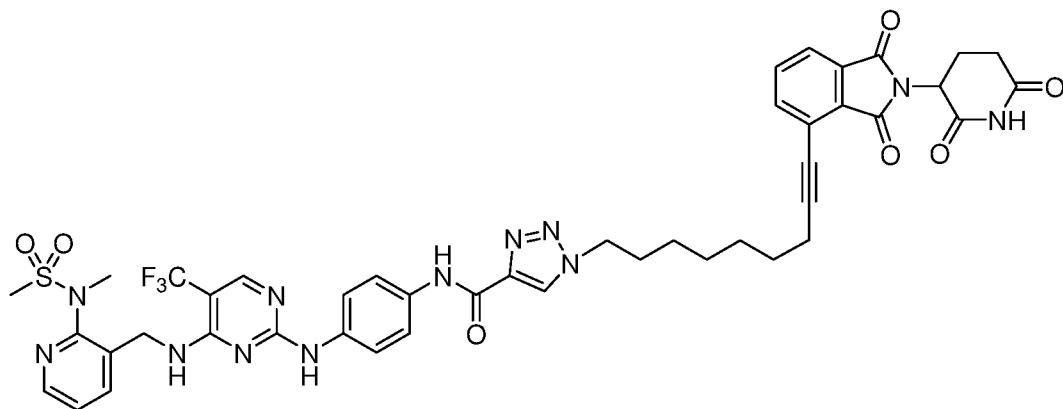
式 6



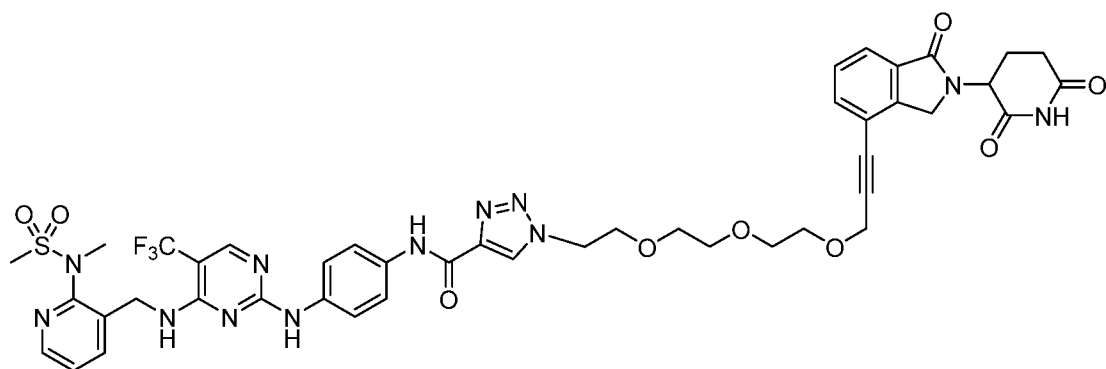
式 7



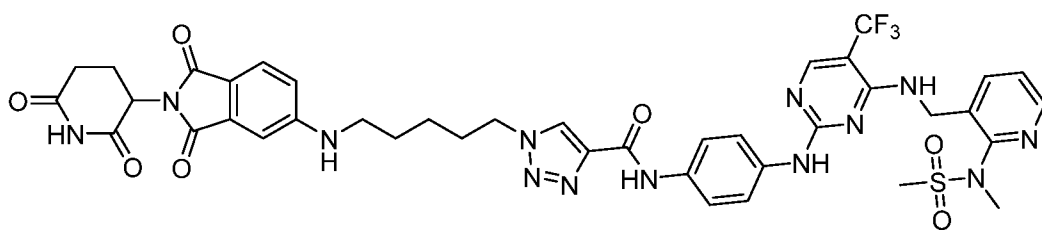
式 8



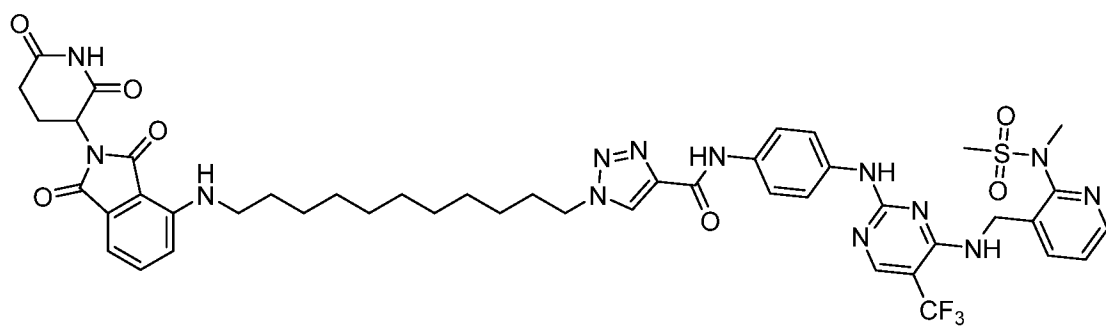
式 9



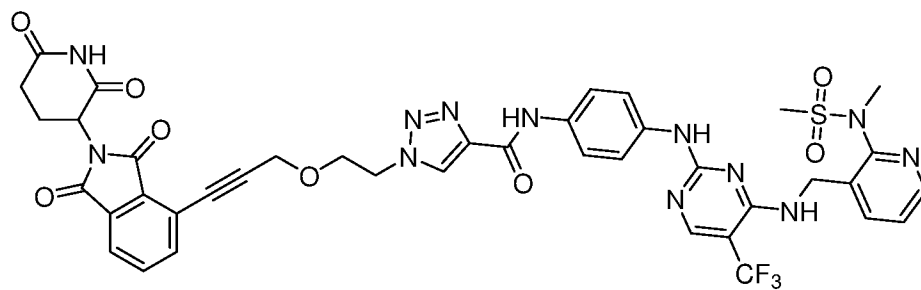
式 10



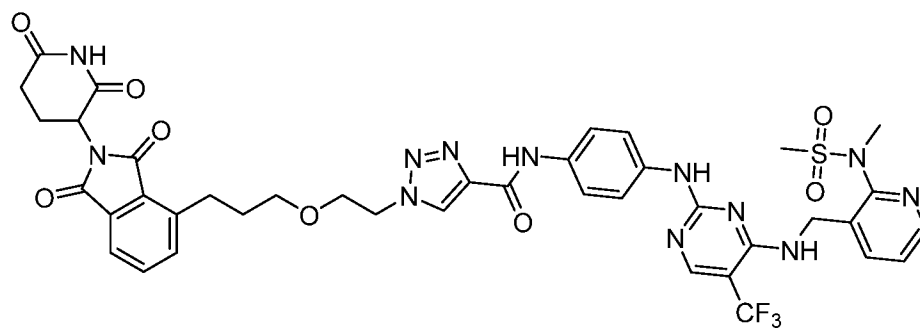
式 11



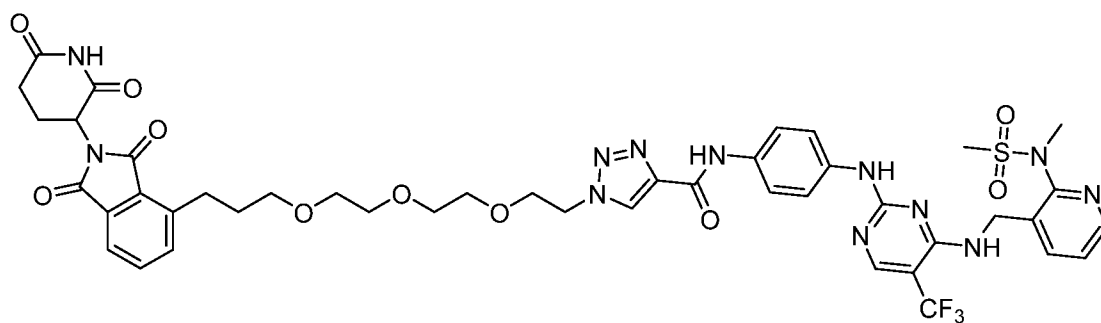
式 12



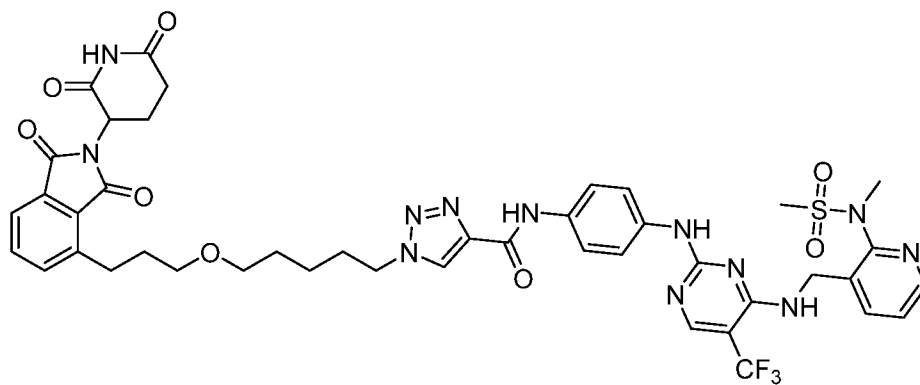
式 13



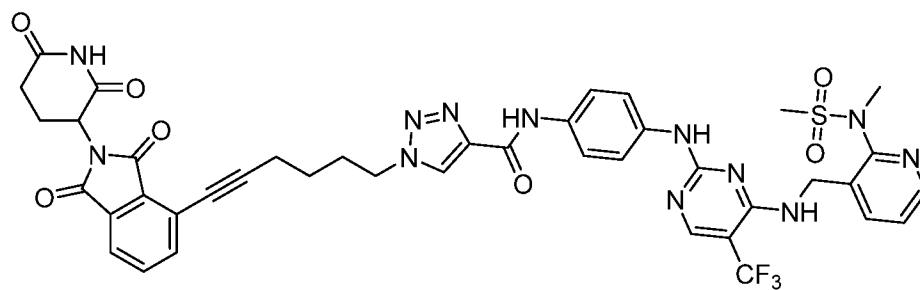
式 14



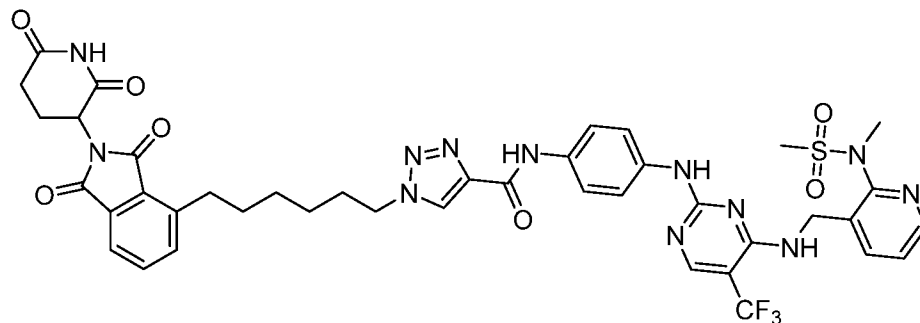
式 15



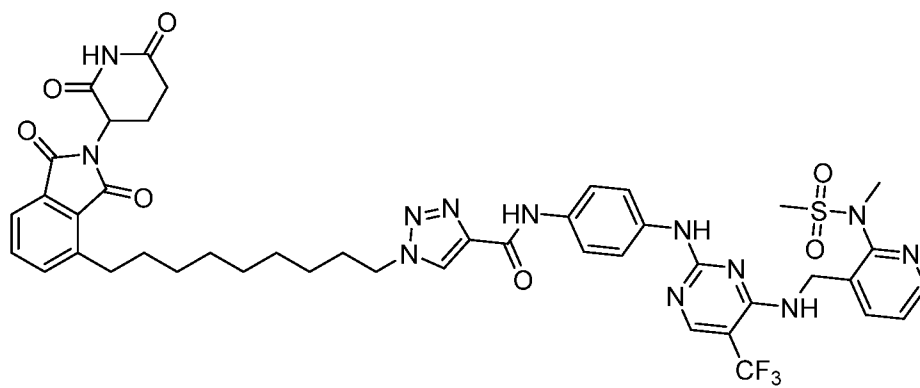
式 16



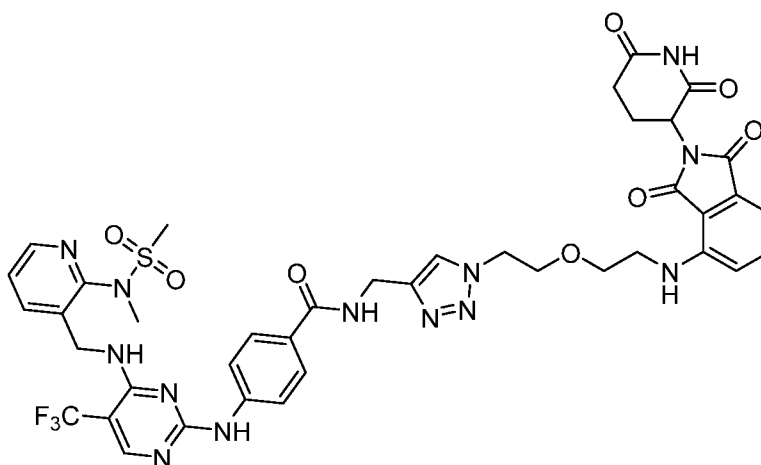
式 17



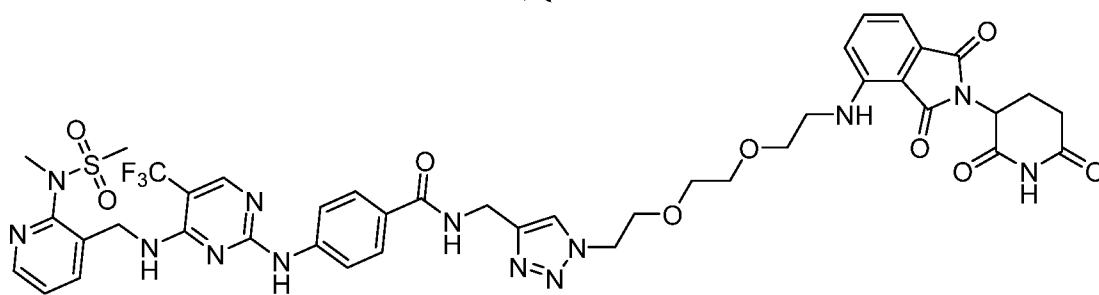
式 18



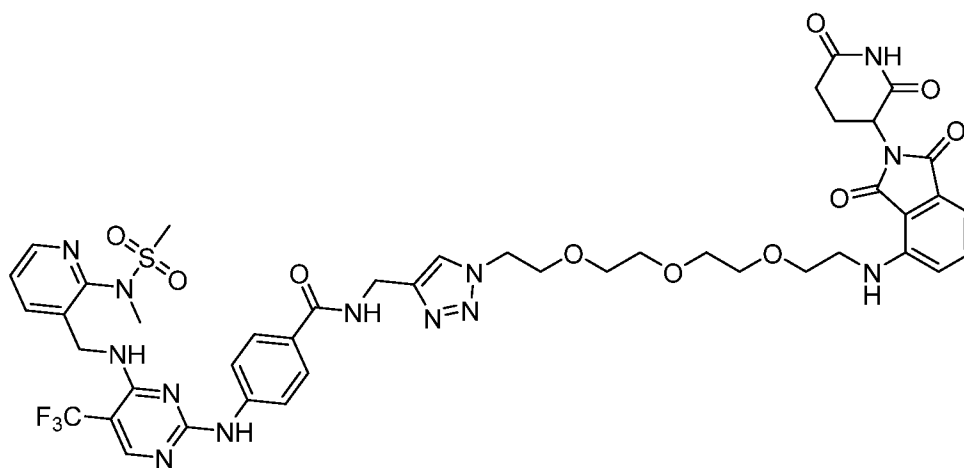
式 19



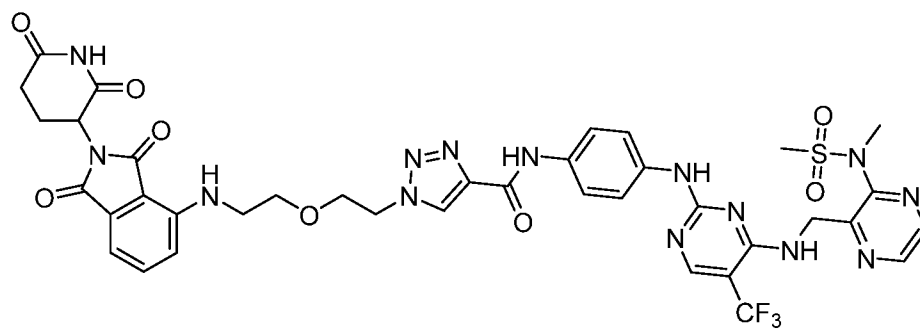
式 20



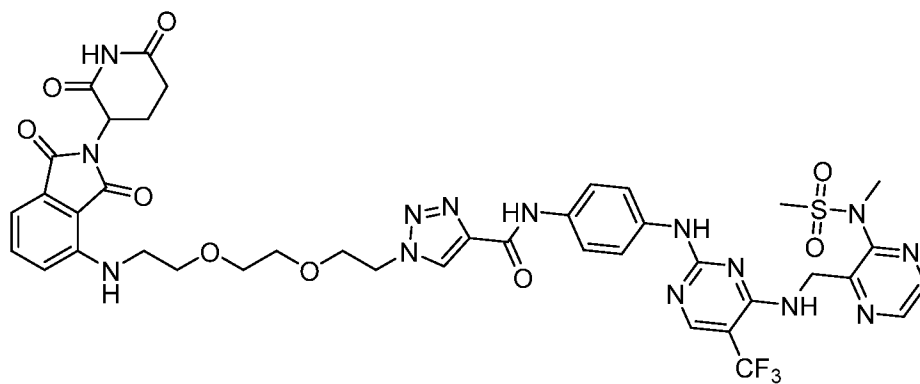
式 21



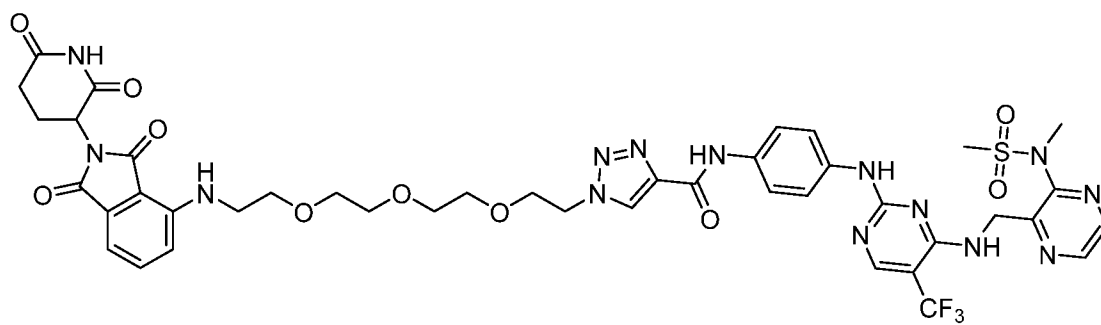
式 22



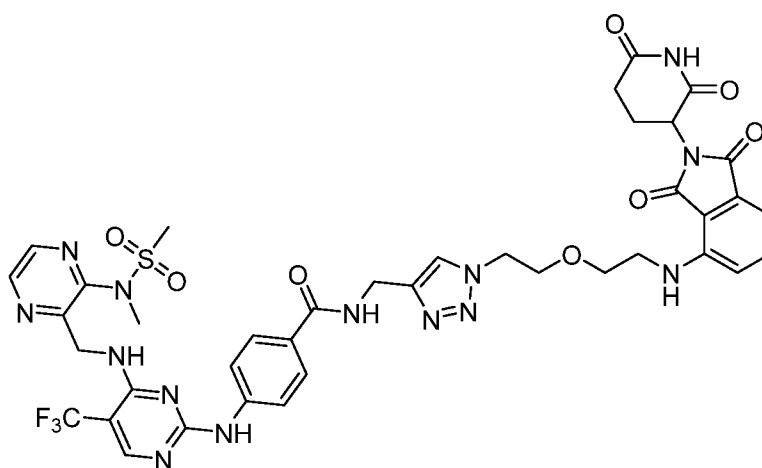
式 23



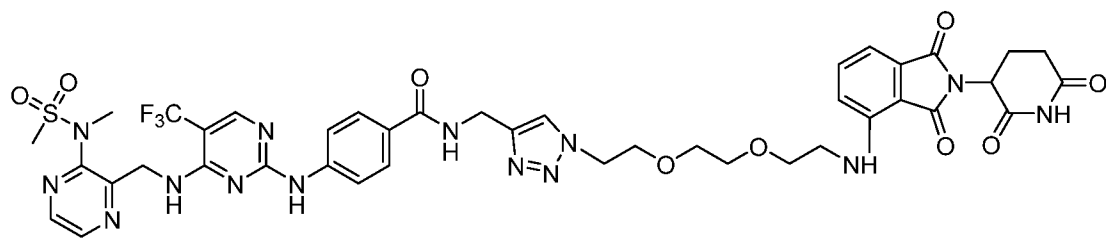
式 24



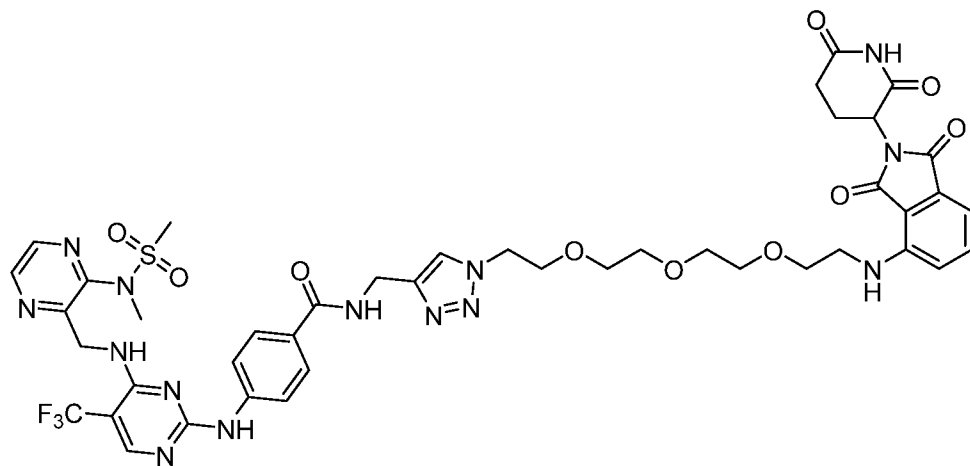
式 25



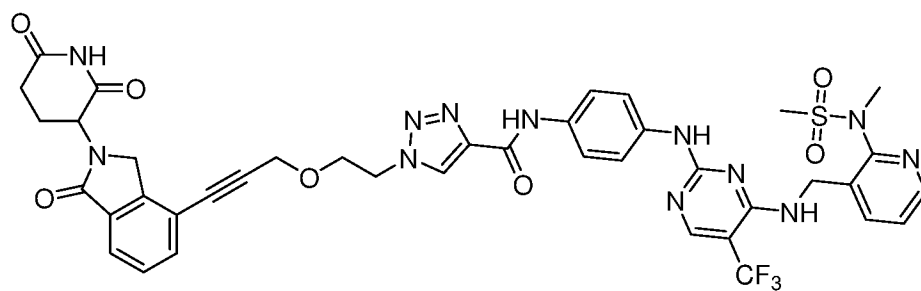
式 26



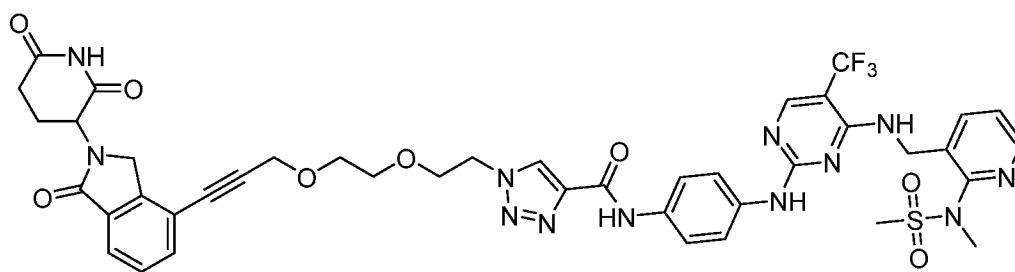
式 28



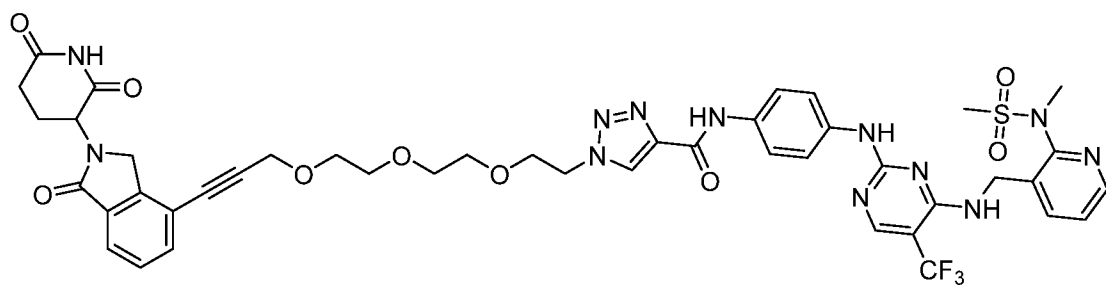
式 28



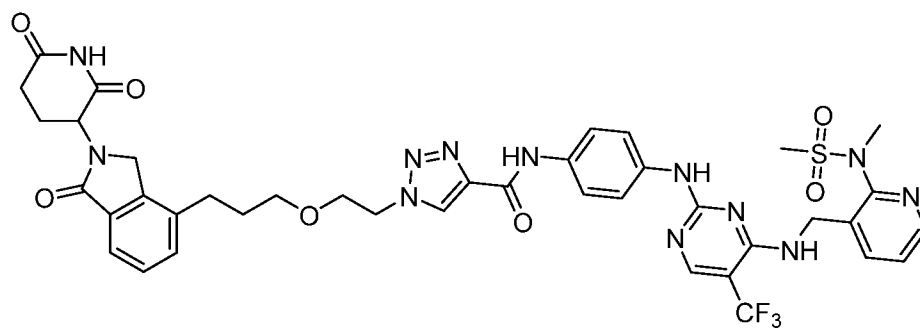
式 29



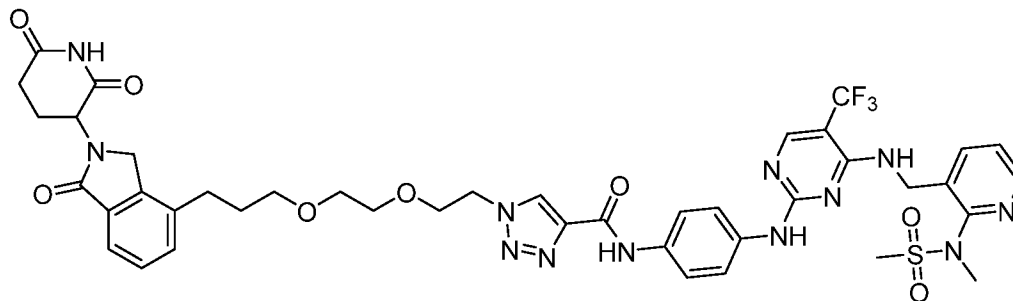
式 30



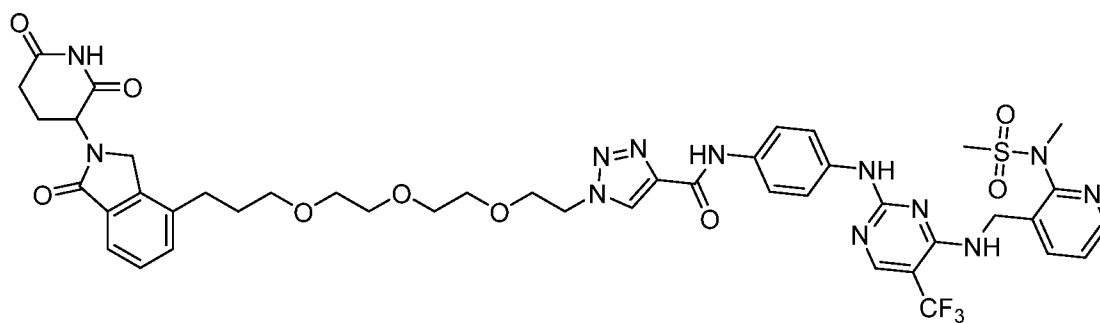
式 31



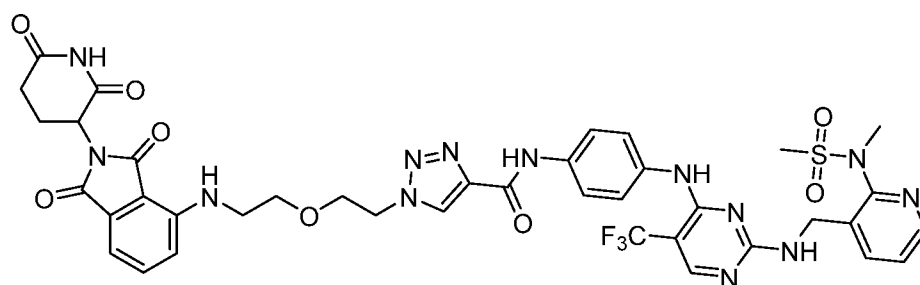
式 32



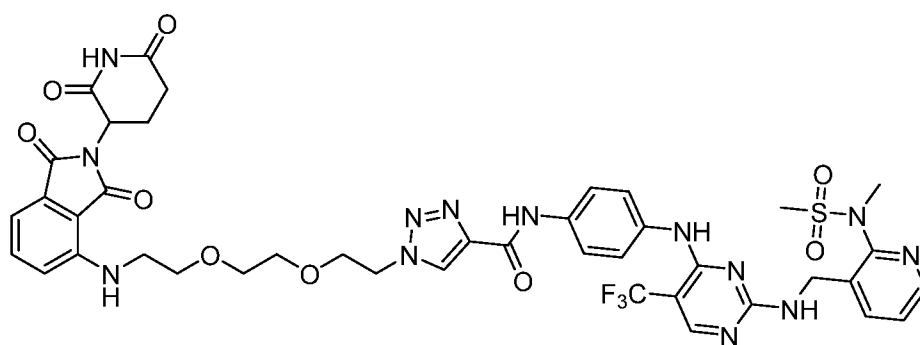
式 33



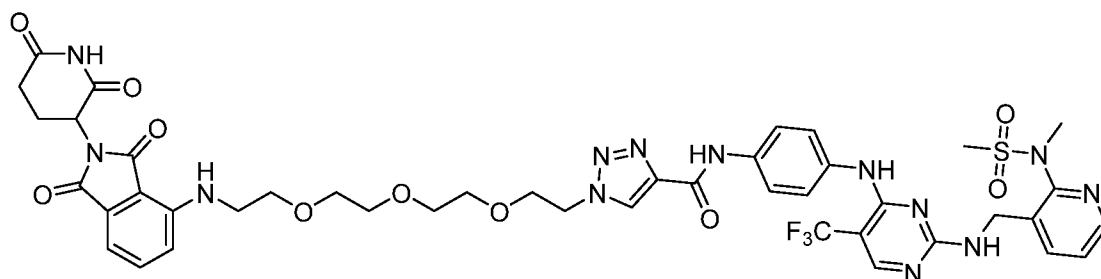
式 34



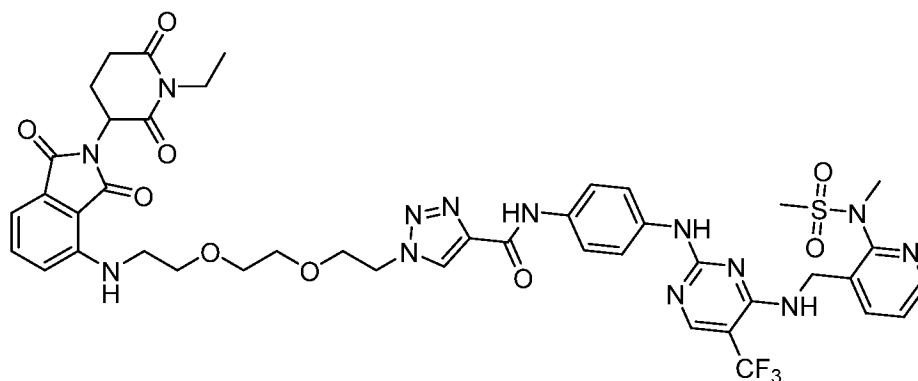
式 35



式 36



式 37



式 38。

5 在本发明的第三方面，本发明提出了一种药物组合物。根据本发明的实施例，所述药物组合物包括上述任一项所述的化合物。

根据本发明的实施例，上述药物组合物还可进一步包括如下附加技术特征至少之一：

根据本发明的实施例，所述药物组合物进一步包括辅料。

10 根据本发明的实施例，所述药物组合物进一步包括用于避孕的药物或其他治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的药物。

根据本发明的实施例，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

根据本发明的实施例，所述其他治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的药物包括选自非替尼、阿法替尼、西妥昔单抗、Gamendazole、testosterone 的至少之一。

15 在本发明的第四方面，本发明提出了上述任一项所述化合物或上述任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于降解 FAK 蛋白。

在本发明的第五方面，本发明提出了上述中任一项所述化合物或上述任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病。

20 根据本发明的一些实施例，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

在本发明的第六方面，本发明提出了一种降解 FAK 蛋白的方法。根据本发明的实施例，所述方法包括：使 FAK 蛋白与上述任一项所述的化合物或上述任一项所述的药物组合物接触。

在本发明的第七方面，本发明提出了一种治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的方法根据本发明的实施例，所述方法包括给予患者上述任一项所述的化合物或上述任一项所述的药物组合物。

根据本发明的一些实施例，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、
5 宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

附图说明

图 1 为根据本发明实施例的 PROTACs（蛋白裂解靶向嵌合体）的基本技术路线示意图；

10 图 2 为根据本发明实施例的通过 click chemistry（点击反应）制备本发明化合物的示意图；

图 3 为根据本发明实施例的 PF-562271 端衍生物的合成路线示意图及 PF-562271 结构；

图 4 为根据本发明实施例的式 1-式 4 所示化合物对 FAK 的降解作用示意图；

图 5 为根据本发明实施例的式 5-式 10 所示化合物对 FAK 的降解作用示意图；

15 图 6 为根据本发明实施例的式 2 所示化合物对不同肿瘤细胞系中 FAK 的半数降解率示意图；

图 7 为根据本发明实施例的式 2 所示化合物对小鼠卵巢及睾丸相关细胞系中 FAK 的降解作用示意图；

20 图 8-1 为根据本发明实施例的式 2 所示化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中 FAK 的降解作用曲线示意图；以及

图 8-2 为根据本发明实施例的式 2 所示化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中 FAK 的降解作用结果示意图。

具体实施方式

25 下面详细描述本发明的实施例，下面描述的实施例是示例性的，旨在用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

在本文中所使用的术语“给予患者前面所述的化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药或前面所述的药物组合物”指将预定量的物质通过某种适合的方式引入病人。本发明的式 I、式 II、式
30 III、式 IV、式 V 或式 VI 所述化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药或者药物组合物可以通过任何常见的途径被给药，只要它可以到达预期的组织。给药的各种方式是可以预期的，包括腹膜，静脉，肌肉，皮下，皮层，口服，局部，鼻腔，肺部和直肠，但是本发明不限于这

些已举例的给药方式。

本发明的药物组合物的给药频率和剂量可以通过多个相关因素被确定，该因素包括要被治疗的疾病类型，给药途径，病人年龄，性别，体重和疾病的严重程度以及作为活性成分的药物类型。

5 术语“治疗”用于指获得期望的药理学和/或生理学效果。所述效果就完全或部分预防疾病或其症状而言可以是预防性的，和/或就部分或完全治愈疾病和/或疾病导致的不良作用而言可以是治疗性的。本文使用的“治疗”涵盖哺乳动物、特别是人的疾病的治疗，包括：(a) 在容易患病但是尚未确诊得病的个体中预防疾病或病症发生；(b)抑制疾病；或(c)缓解疾病，例如减轻与疾病相关的症状。本文使用的“治疗”涵盖将药物或化合物给予个体以治疗、治愈、
10 缓解、改善、减轻或抑制个体的疾病的任何用药，包括但不限于将含本文所述式 I~式 VI 或式 1~18 化合物或药物组合物的给予有需要的个体。

根据本发明的实施例，所述辅料包括制剂领域公知的可药用的赋形剂、润滑剂、填充剂、稀释剂、崩解剂、稳定剂、防腐剂、乳化剂、助溶剂、着色剂、甜味剂，制成片剂、丸剂、胶囊剂、注射剂等不同剂型。

15 现在详细描述本发明的某些实施方案，其实例由随附的结构式和化学式说明。本发明意图涵盖所有的替代、修改和等同技术方案，它们均包括在如权利要求定义的本发明范围内。本领域技术人员应认识到，许多与本文所述类似或等同的方法和材料能够用于实践本发明。本发明绝不限于本文所述的方法和材料。在所结合的文献、专利和类似材料的一篇或多篇与本申请不同或相矛盾的情况下（包括但不限于所定义的术语、术语应用、所描述
20 的技术，等等），以本申请为准。

应进一步认识到，本发明的某些特征，为清楚可见，在多个独立的实施方案中进行了描述，但也可以在单个实施例中以组合形式提供。反之，本发明的各种特征，为简洁起见，在单个实施方案中进行了描述，但也可以单独或以任意适合的子组合提供。

25 除非另外说明，本发明所使用的所有科技术语具有与本发明所属领域技术人员的通常理解相同的含义。本发明涉及的所有专利和公开出版物通过引用方式整体并入本发明。

除非另外说明，应当应用本文所使用得下列定义。出于本发明的目的，化学元素与元素周期表 CAS 版，和《化学和物理手册》，第 75 版，1994 一致。此外，有机化学一般原理可参考"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, 和
30 "March's Advanced Organic Chemistry" by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007 中的描述，其全部内容通过引用并入本文。

除非另有说明或者上下文中有明显的冲突，本文所使用的冠词“一”、“一个（种）”和“所述”旨在包括“至少一个”或“一个或多个”。因此，本文所使用的这些冠词是指一个或多于一个（即至少一个）宾语的冠词。例如，“一组分”指一个或多个组分，即可能有多于一个的组分被考虑在所述实施方案的实施方式中采用或使用。

35 术语“包含”为开放式表达，即包括本发明所指明的内容，但并不排除其他方面的内容。

“立体异构体”是指具有相同化学构造，但原子或基团在空间上排列方式不同的化合物。

立体异构体包括对映异构体、非对映异构体、构象异构体（旋转异构体）、几何异构体（顺/反）异构体、阻转异构体，等等。

“手性”是具有与其镜像不能重叠性质的分子；而“非手性”是指与其镜像可以重叠的分子。

“对映异构体”是指一个化合物的两个不能重叠但互成镜像关系的异构体。

“非对映异构体”是指有两个或多个手性中心并且其分子不互为镜像的立体异构体。非对映异构体具有不同的物理性质，如熔点、沸点、光谱性质和反应性。非对映异构体混合物可通过高分辨分析操作如电泳和色谱，例如 HPLC 来分离。

本发明所使用的立体化学定义和规则一般遵循 S.P.Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms(1984)McGraw-Hill Book Company, New York ; and Eliel, E.and Wilen, S., “Stereochemistry of Organic Compounds”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994。

许多有机化合物以光学活性形式存在，即它们具有使平面偏振光的平面发生旋转的能力。在描述光学活性化合物时，使用前缀 D 和 L 或 R 和 S 来表示分子关于其一个或多个手性中心的绝对构型。前缀 d 和 l 或(+)和(-)是用于指定化合物所致平面偏振光旋转的符号，其中(-)或 l 表示化合物是左旋的。前缀为(+)或 d 的化合物是右旋的。一种具体的立体异构体是对映异构体，这种异构体的混合物称作对映异构体混合物。对映异构体的 50:50 混合物称为外消旋混合物或外消旋体，当在化学反应或过程中没有立体选择性或立体特异性时，可出现这种情况。

本发明公开化合物的任何不对称原子(例如，碳等)都可以以外消旋或对映体富集的形式存在，例如(R)-、(S)-或(R, S)-构型形式存在。在某些实施方案中，各不对称原子在(R)-或(S)-构型方面具有至少 50%对映体过量，至少 60%对映体过量，至少 70%对映体过量，至少 80%对映体过量，至少 90%对映体过量，至少 95%对映体过量，或至少 99%对映体过量。

依据起始物料和方法的选择，本发明化合物可以以可能的异构体中的一个或它们的混合物，例如外消旋体和非对映异构体混合物（这取决于不对称碳原子的数量）的形式存在。光学活性的(R)-或(S)-异构体可使用手性合成子或手性试剂制备，或使用常规技术拆分。如果化合物含有一个双键，取代基可能为 E 或 Z 构型；如果化合物中含有二取代的环烷基，环烷基的取代基可能有顺式或反式构型。

所得的任何立体异构体的混合物可以依据组分物理化学性质上的差异被分离成纯的或基本纯的几何异构体，对映异构体，非对映异构体，例如，通过色谱法和/或分步结晶法。

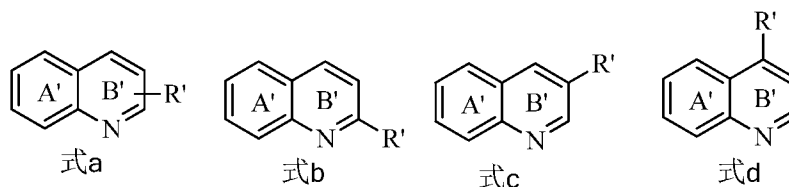
可以用已知的方法将任何所得终产物或中间体的外消旋体通过本领域技术人员熟悉的方法拆分成光学对映体，如，通过对获得的其非对映异构的盐进行分离。外消旋的产物也可以通过手性色谱来分离，如，使用手性吸附剂的高效液相色谱(HPLC)。特别地，对映异构体可以通过不对称合成制备，例如，可参考 Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Principles of Asymmetric Synthesis (2nd Ed. Robert E. Gawley, Jeffrey Aubé, Elsevier, Oxford, UK, 2012); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and

Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972); Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (Subramanian, G. Ed., Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2007)。

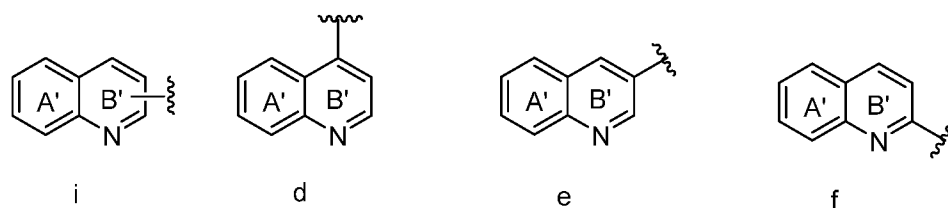
术语“互变异构体”或“互变异构形式”是指具有不同能量的可通过低能垒(low energy barrier)互相转化的结构异构体。若互变异构是可能的(如在溶液中),则可以达到互变异构体的化学平衡。例如,质子互变异构体(protontautomer)(也称为质子转移互变异构体(prototropic tautomer))包括通过质子迁移来进行的互相转化,如酮-烯醇异构化和亚胺-烯胺异构化。价键互变异构体(valence tautomer)包括通过一些成键电子的重组来进行的互相转化。酮-烯醇互变异构的具体实例是戊烷-2,4-二酮和 4-羟基戊-3-烯-2-酮互变异构体的互变。互变异构的另一个实例是酚-酮互变异构。酚-酮互变异构的一个具体实例是吡啶-4-醇和吡啶-4(1H)-酮互变异构体的互变。除非另外指出,本发明化合物的所有互变异构体形式都在本发明的范围之内。

像本发明所描述的,本发明的化合物可以任选地被一个或多个取代基所取代,如上面的通式化合物,或者像实施例里面特殊的例子,子类,和本发明所包含的一类化合物。应了解“任选取代的”这个术语与“取代或非取代的”这个术语可以交换使用。一般而言,术语“取代的”表示所给结构中的一个或多个氢原子被具体取代基所取代。除非其他方面表明,一个任选的取代基团可以在基团各个可取代的位置进行取代。当所给出的结构式中不只一个位置能被选自具体基团的一个或多个取代基所取代,那么取代基可以相同或不同地在各个位置取代。

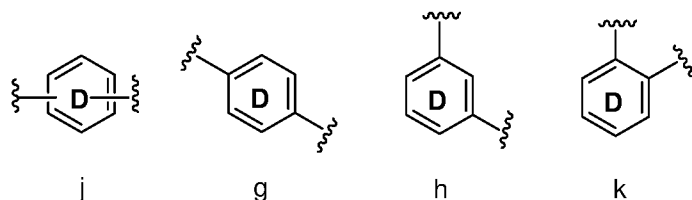
如本发明所描述,取代基 R' 由一个键连接到中心的环上形成的环体系代表取代基 R' 可以在该环上任何可取代的位置进行取代。例如,式 a 代表 B' 环上任何可能被取代的位置均可被 R' 取代,如式 b,式 c 和式 d 所示。



如本发明所描述,环上的附着点 可以在该环上任何可连接的位置与分子其余部分连接。例如,式 i 代表 B' 环上任何可能被连接的位置均可作为连接点,如式 d、e 和 f 所示。



如本发明所描述,同一个环上的两个附着点 可以在该环上任何可连接的两个不同的位置与分子其余两部分分别连接,且两端的连接方式可以互换。例如,式 j 代表 D 环上任何可能被连接的两个不同的位置均可作为连接点与分子其余两部分分别连接,如式 g、h 和 k 所示。



如本发明所描述的，若链状结构上有两个连接点可与分子其余部分相连，则两端的连接方式可以互换。像本发明所描述的，例如，“ $-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ”或“ $-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ”两端的连接方式可以互换。

在本说明书的各部分，本发明公开化合物的取代基按照基团种类或范围公开。特别指出，本发明包括这些基团种类和范围的各个成员的每一个独立的次级组合。例如，术语“ C_{1-6} 烷基”特别指独立公开的甲基、乙基、 C_3 烷基、 C_4 烷基、 C_5 烷基和 C_6 烷基。再例如，0~12 之间的整数包括端点 0 和 12，以及 0~12 之间的任何一个整数，如 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 或 11。

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

除非另有说明，术语“烷基”，表示 1-20 个碳原子，或 1-10 个碳原子，或 1-8 个碳原子，或 1-6 个碳原子，或 1-4 个碳原子，或 1-3 个碳原子的饱和直链或支链的单价烃基，其中烷基可以独立且任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代，取代基包括但不限于，氘、氨基、羟基、氰基、F、Cl、Br、I、巯基、硝基、氧代(=O)等等。烷基的实例包括，但不限于，甲基(Me, $-CH_3$)、乙基(Et, $-CH_2CH_3$)、正丙基(n-Pr, $-CH_2CH_2CH_3$)、异丙基(i-Pr, $-CH(CH_3)_2$)、正丁基(n-Bu, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、异丁基(i-Bu, $-CH_2CH(CH_3)_2$)、仲丁基(s-Bu, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、叔丁基(t-Bu, $-C(CH_3)_3$)、正戊基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-戊基($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-丁基($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-甲基-1-丁基($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-甲基-1-丁基($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、正己基($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-己基($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-己基($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-甲基-2-戊基($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-甲基-2-戊基($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-甲基-3-戊基($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-甲基-3-戊基($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-二甲基-2-丁基($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-二甲基-2-丁基($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、正庚基、正辛基等等。术语“烷基”和其前缀“烷”在此处使用，都包含直链和支链的饱和碳链。术语“烷撑”在此处使用，表示从直链或支链饱和碳氢化物消去两个氢原子得到的饱和二价烃基，这样的实例包括，但不限于，亚甲基、次乙基、次异丙基等等。

术语“烯基”表示含有 2-15 个碳原子的直链或支链一价烃基，其中至少有一个不饱和位

点,即有一个碳-碳 sp^2 双键,其中,所述烯基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代,其包括“cis”和“trans”的定位,或者“E”和“Z”的定位。在一实施方案中,烯基基团包含 2-8 个碳原子;在另一实施方案中,烯基基团包含 2-6 个碳原子;在又一实施方案中,烯基基团包含 2-4 个碳原子。烯基基团的实例包括,但并不限于,乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、
5 烯丙基($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)等等。

术语“炔基”表示含有 2-15 个碳原子的直链或支链一价烃基,其中至少有一个不饱和位点,即有一个碳-碳 sp 三键,其中,所述炔基基团可以任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。在一实施方案中,炔基基团包含 2-8 个碳原子;在另一实施方案中,炔基基团包含 2-6 个碳原子;在又一实施方案中,炔基基团包含 2-4 个碳原子。炔基基团的实例包
10 括,但并不限于,乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)、1-丙炔基($-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_3$)等等。

术语“环烷基”、“脂环族基”、“环状脂肪族基”、“碳环”、或“碳环基”是指一价或多价,非芳香族,饱和或部分不饱和的环,且不包含杂原子,其中包括 3-12 个碳原子的单环或 7-12 个碳原子的二环。具有 7-12 个原子的双环碳环可以是二环[4,5]、[5,5]、[5,6]或[6,6]体系,同时具有 9 或 10 个原子的双环碳环可以是二环[5,6]或[6,6]体系。合适的环状脂肪族基包括,
15 但并不限于,环烷基,环烯基和环炔基。环状脂肪族基的实例包括,但绝不限于,环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯基、环己基、1-环己基-1-烯基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基等等。并且所述“环状脂肪族基”或“碳环”、“碳环基”、“环烷基”可以是取代或未取代的,其中取代基可以是,但并不限于,氘、羟基、氨基、卤素、
20 氰基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷基、烯基、炔基、杂环基、巯基、硝基、芳氧基、羟基取代的烷氧基、羟基取代的烷基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、烷基- $\text{C}(=\text{O})-$ 、烷基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、烷基- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、羟基取代的烷基- $\text{S}(=\text{O})-$ 、羟基取代的烷基- $\text{S}(=\text{O})_2-$ 、羧基取代的烷氧基等等。

术语“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”或“杂环的”在此处可交换使用,都是指单环、二环或三环体系,其中环上一个或多个碳原子独立且任选地被杂原子所取代,所述杂原子具有
25 如本发明所述的含义,环可以是完全饱和的或包含一个或多个不饱和度,但绝不是芳香族类,且有一个或多个连接点连接到分子的其他部分。一个或多个环上的氢原子独立且任选地被一个或多个本发明所描述的取代基所取代。其中一些实施方案是,“杂环”、“杂环基”、“杂脂环族”或“杂环的”基团是 3-7 元环的单环(1-6 个碳原子和选自 N、O、P、S 的 1-3 个杂原子,在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到例如 SO 、 SO_2 、 PO 、 PO_2 的基团,
30 当所述的环为三元环时,其中只有一个杂原子),或 7-10 元的二环(4-9 个碳原子和选自 N、O、P、S 的 1-3 个杂原子,在此 S 或 P 任选地被一个或多个氧原子所取代得到例如 SO 、 SO_2 、 PO 、 PO_2 的基团)。

杂环基可以是碳基或杂原子基。“杂环基”同样也包括杂环基团与饱和或部分不饱和环或杂环并合所形成的基团。杂环的实例包括,但并不限于,吡咯烷基、四氢呋喃基、二氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、二氢吡喃基、四氢噻喃基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻唞烷基、噻唑烷基、噁唑烷基、哌嗪基、高哌嗪基、氮杂环丁基、氧杂环丁基、硫
35

杂环丁基、高哌啶基、环氧丙基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、4-甲氧基-哌啶-1-基、1,2,3,6-四氢吡啶-1-基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、吡咯啉-1-基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2*H*-吡喃基、4*H*-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、1,2,6-噻二嗪烷 1,1-二氧化-2-基、4-羟基-1,4-氮杂磷烷 4-氧化物-1-基、2-羟基-1-(哌嗪-1-基)乙酮-4-基、2-羟基-1-(5,6-二氢-1,2,4-三嗪-1(4*H*)-基)乙酮-4-基、5,6-二氢-4*H*-1,2,4-噁二嗪-4-基、2-羟基-1-(5,6-二氢吡啶-1(2*H*)-基)乙酮-4-基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、2-甲基-5,6,7,8-四氢-[1.2.4]三唑[1,5-*c*]嘧啶-6-基、4,5,6,7-四氢异噁唑[4,3-*c*]吡啶-5-基、3*H*-吲哚基 2-氧-5-氮杂双环[2.2.1]庚烷-5-基、2-氧-5-氮杂双环[2.2.2]辛烷-5-基、噻嗪基和 *N*-吡啶基尿素。杂环基团的实例还包括，1,1-二氧化硫代吗啉基和其中环上两个碳原子被氧原子所取代如嘧啶二酮基。并且所述杂环基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但不限于，氘、氧代(=O)、羟基、氨基、卤素、氰基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷基、烯基、炔基、杂环基、巯基、硝基、芳氧基、羟基取代的烷氧基、羟基取代的烷基-C(=O)-、烷基-C(=O)-、烷基-S(=O)-、烷基-S(=O)₂-、羟基取代的烷基-S(=O)-、羟基取代的烷基-S(=O)₂-、羧基取代的烷氧基等等。

术语“杂原子”表示一个或多个 O、S、N、P 和 Si 原子，包括 N、S 和 P 任何氧化态的形式；伯、仲、叔胺和季铵盐的形式；或者杂环中氮原子上的氢被取代的形式，例如，N(例如 3,4-二氢-2*H*-吡咯基中的 N)、NH(例如吡咯烷基中的 NH)或 NR(例如 *N*-取代的吡咯烷基中的 NR)。

术语“芳基”可以单独使用或作为“芳烷基”、“芳烷氧基”或“芳氧基烷基”的一大部分，表示共含有 6-14 元环的单环、双环和三环的碳环体系，其中，至少一个环体系是芳香族的，其中每一个环体系包含 3-7 元环，且有一个或多个附着点与分子的其余部分相连。术语“芳基”可以和术语“芳香环”交换使用，如芳香环可以包括苯基，萘基和蒽基。并且所述芳基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但不限于，氘、羟基、氨基、卤素、氰基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷基、烯基、炔基、杂环基、巯基、硝基、芳氧基、羟基取代的烷氧基、羟基取代的烷基-C(=O)-、烷基-C(=O)-、烷基-S(=O)-、烷基-S(=O)₂-、羟基取代的烷基-S(=O)-、羟基取代的烷基-S(=O)₂-、羧基取代的烷氧基等等。

术语“杂芳基”可以单独使用或作为“杂芳基烷基”或“杂芳基烷氧基”的一大部分，表示共含有 5-14 元环的单环、双环和三环体系，其中至少一个环体系是芳香族的，且至少一个环体系包含一个或多个杂原子，其中杂原子具有本发明所述的含义，其中每一个环体系包含 3-7 元环，且有一个或多个附着点与分子其余部分相连。术语“杂芳基”可以与术语“芳杂环”或“杂芳族化合物”交换使用。并且所述杂芳基可以是取代或未取代的，其中取代基可以是，但不限于，氘、羟基、氨基、卤素、氰基、芳基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷基、烯基、炔基、杂环基、巯基、硝基、芳氧基、羟基取代的烷氧基、羟基取代的烷基-C(=O)-、烷基-C(=O)-、烷基-S(=O)-、烷基-S(=O)₂-、羟基取代的烷基-S(=O)-、羟基取代的烷基-S(=O)₂-、羧基取代的烷氧基等等。

另外一些实施方案是，芳杂环包括以下的单环，但并不限于这些单环：2-呋喃基、3-呋喃基、*N*-咪唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、5-咪唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、4-甲基异噁唑-5-基、*N*-吡咯基、2-吡咯基、3-吡咯基、2-吡啶基、3-吡啶基、4-吡啶基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、嘧啶-5-基、哒嗪基(如 3-哒嗪基)、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、四唑基(如 5-四唑基)、三唑基(如 2-三唑基和 5-三唑基)、2-噻吩基、3-噻吩基、吡唑基(如 2-吡唑基)、异噻唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,3-三唑基、1,2,3-硫代二唑基、1,3,4-硫代二唑基、1,2,5-硫代二唑基、1,3,4-噻二唑-2-基、吡嗪基、吡嗪-2-基、1,3,5-三嗪基、苯并[*d*]噻唑-2-基、咪唑并[1,5-*a*]吡啶-6-基；也包括以下的双环，但绝不限于这些双环：苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、吲哚基(如 2-吲哚基)、嘌呤基、喹啉基(如 2-喹啉基、3-喹啉基、4-喹啉基)和异喹啉基(如 1-异喹啉基、3-异喹啉基或 4-异喹啉基)。

本发明所使用的术语“前药”，代表一个化合物在体内转化为式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V 或式 VI 所示的化合物。这样的转化受前体药物在血液中水解或在血液或组织中经酶转化为母体结构的影响。本发明前体药物类化合物可以是酯，在现有的发明中酯可以作为前体药物的有苯酯类，脂肪族(C₁₋₂₄)酯类，酰氧基甲基酯类，碳酸酯，氨基甲酸酯类和氨基酸酯类。例如本发明里的一个化合物包含羟基，即可以将其酰化得到前体药物形式的化合物。其他的前体药物形式包括磷酸酯，如这些磷酸酯类化合物是经母体上的羟基磷酸化得到的。关于前体药物完整的讨论可以参考以下文献：T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, J. Rautio *et al.*, *Prodrugs: Design and Clinical Applications*, *Nature Review Drug Discovery*, 2008, 7, 255-270, and S. J. Hecker *et al.*, *Prodrugs of Phosphates and Phosphonates*, *Journal of Medicinal Chemistry*, 2008, 51, 2328-2345。

“代谢产物”是指具体的化合物或其盐在体内通过代谢作用所得到的产物。一个化合物的代谢产物可以通过所属领域公知的技术来进行鉴定，其活性可以通过如本发明所描述的那样采用试验的方法进行表征。这样的产物可以通过给药化合物经过氧化，还原，水解，酰氨化，脱酰氨作用，酯化，脱脂作用，酶裂解等等方法得到。相应地，本发明包括化合物的代谢产物，包括将本发明的化合物与哺乳动物充分接触一段时间所产生的代谢产物。

本发明所使用的“药学上可接受的盐”是指本发明的化合物的有机盐和无机盐。药学上可接受的盐在所属领域是为我们所熟知的，如文献：S. M. Berge *et al.*, describe pharmaceutically acceptable salts in detail in *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1-19. 所记载的。药学上可接受的无毒的酸形成的盐包括，但并不限于，与氨基基团反应形成的无机酸盐有盐酸盐，氢溴酸盐，磷酸盐，硫酸盐，高氯酸盐，和有机酸盐如乙酸盐，草酸盐，马来酸盐，酒石酸盐，柠檬酸盐，琥珀酸盐，丙二酸盐，或通过书籍文献上所记载的其他方法如离子交换法来得到这些盐。其他药学上可接受的盐包括己二酸盐，藻酸盐，抗坏血酸盐，天冬氨酸盐，苯磺酸盐，苯甲酸盐，重硫酸盐，硼酸盐，丁酸盐，樟脑酸盐，樟脑磺酸盐，环戊基丙酸盐，

二葡萄糖酸盐, 十二烷基硫酸盐, 乙磺酸盐, 甲酸盐, 反丁烯二酸盐, 葡庚糖酸盐, 甘油磷酸盐, 葡萄糖酸盐, 半硫酸盐, 庚酸盐, 己酸盐, 氢碘酸盐, 2-羟基-乙磺酸盐, 乳糖醛酸盐, 乳酸盐, 月桂酸盐, 月桂基硫酸盐, 苹果酸盐, 丙二酸盐, 甲磺酸盐, 2-萘磺酸盐, 烟酸盐, 硝酸盐, 油酸盐, 棕榈酸盐, 扑酸盐, 果胶酸盐, 过硫酸盐, 3-苯基丙酸盐, 苦味酸盐, 特戊酸盐, 丙酸盐, 硬脂酸盐, 硫氰酸盐, 对甲苯磺酸盐, 十一酸盐, 戊酸盐, 等等。通过适当的碱得到的盐包括碱金属, 碱土金属, 铵和 $N^+(C_{1-4} \text{ 烷基})_4$ 的盐。本发明也拟构思了任何所包含 N 的基团的化合物所形成的季铵盐。水溶性或油溶性或分散产物可以通过季铵化作用得到。碱金属或碱土金属盐包括钠, 锂, 钾, 钙, 镁, 等等。药学上可接受的盐进一步包括适当的、无毒的铵, 季铵盐和抗平衡离子形成的铵阳离子, 如卤化物, 氢氧化物, 羧化物, 硫酸化物, 磷酸化物, 硝酸化物, C_{1-8} 磺酸化和芳香磺酸化物。

本发明的“溶剂化物”是指一个或多个溶剂分子与本发明的化合物所形成的缔合物。形成溶剂化物的溶剂包括, 但并不限于, 水, 异丙醇, 乙醇, 甲醇, 二甲亚砜, 乙酸乙酯, 乙酸和氨基乙醇。术语“水合物”是指溶剂分子是水所形成的缔合物。

如本发明所使用的术语“治疗”任何疾病或病症, 在其中一些实施方案中指改善疾病或病症 (即减缓或阻止或减轻疾病或其至少一种临床症状的发展)。在另一些实施方案中, “治疗”指缓和或改善至少一种身体参数, 包括可能不为患者所察觉的身体参数。在另一些实施方案中, “治疗”指从身体上 (例如稳定可察觉的症状) 或生理学上 (例如稳定身体的参数) 或上述两方面调节疾病或病症。在另一些实施方案中, “治疗”指预防或延迟疾病或病症的发作、发生或恶化。

可药用的酸加成盐可与无机酸和有机酸形成, 例如乙酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、溴化物/氢溴酸盐、碳酸氢盐/碳酸盐、硫酸氢盐/硫酸盐、樟脑磺酸盐、氯化物/盐酸盐、氯茶碱盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、富马酸盐、葡庚糖酸盐、葡糖酸盐、葡糖醛酸盐、马尿酸盐、氢碘酸盐/碘化物、羟乙基磺酸盐、乳酸盐、乳糖醛酸盐、月桂基硫酸盐、苹果酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、甲基硫酸盐、萘甲酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、十八酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、扑酸盐、磷酸盐/磷酸氢盐/磷酸二氢盐、聚半乳糖酸盐、丙酸盐、硬脂酸盐、琥珀酸盐、磺基水杨酸盐、酒石酸盐、甲苯磺酸盐和三氟乙酸盐。

可以由其衍生得到盐的无机酸包括例如盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等。

可以由其衍生得到盐的有机酸包括例如乙酸、丙酸、羟基乙酸、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、对甲苯磺酸、磺基水杨酸等。

可药用碱加成盐可与无机碱和有机碱形成。

可以由其衍生得到盐的无机碱包括, 例如铵盐和周期表的 I 族至 XII 族的金属。在某些实施方案中, 该盐衍生自钠、钾、铵、钙、镁、铁、银、锌和铜; 特别适合的盐包括铵、钾、钠、钙和镁盐。

可以由其衍生得到盐的有机碱包括伯胺、仲胺和叔胺, 取代的胺包括天然存在的取代

的胺、环状胺、碱性离子交换树脂等。某些有机胺包括，例如，异丙胺、苄星青霉素 (benzathine)、胆碱盐(choline)、二乙醇胺、二乙胺、赖氨酸、葡甲胺 (meglumine)、哌嗪和氨丁三醇。

5 本发明的可药用盐可以用常规化学方法由母体化合物、碱性或酸性部分来合成。一般而言，该类盐可以通过使这些化合物的游离酸形式与化学计量量的适宜碱 (如 Na、Ca、Mg 或 K 的氢氧化物、碳酸盐、碳酸氢盐等) 反应，或者通过使这些化合物的游离碱形式与化学计量量的适宜酸反应来进行制备。该类反应通常在水或有机溶剂或二者的混合物中进行。一般地，在适当的情况中，需要使用非水性介质如乙醚、乙酸乙酯、乙醇、异丙醇或乙腈。在例如“Remington's Pharmaceutical Sciences”，第 20 版，Mack Publishing Company, Easton, Pa., (1985)；和“药用盐手册：性质、选择和应用 (Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use)”，Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002) 10 中可找到另外一些适宜盐的列表。

另外，本发明公开的化合物，包括它们的盐，也可以以它们的水合物形式或包含其溶剂 (例如乙醇、DMSO，等等) 的形式得到，用于它们的结晶。本发明公开化合物可以与药 15 学上可接受的溶剂 (包括水) 固有地或通过设计形成溶剂化物；因此，本发明旨在包括溶剂化的和未溶剂化的形式。

本发明给出的任何结构式也意欲表示这些化合物未被同位素富集的形式以及同位素富集的形式。同位素富集的化合物具有本发明给出的通式描绘的结构，除了一个或多个原子被具有所选择原子量或质量数的原子替换。可引入本发明化合物中的示例性同位素包括氢、 20 碳、氮、氧、磷、硫、氟和氯的同位素，如 ^2H ， ^3H ， ^{11}C ， ^{13}C ， ^{14}C ， ^{15}N ， ^{17}O ， ^{18}O ， ^{18}F ， ^{31}P ， ^{32}P ， ^{35}S ， ^{36}Cl 和 ^{125}I 。

另一方面，本发明所述化合物包括同位素富集的本发明所定义的化合物，例如，其中存在放射性同位素，如 ^3H ， ^{14}C 和 ^{18}F 的那些化合物，或者其中存在非放射性同位素，如 ^2H 和 ^{13}C 。该类同位素富集的化合物可用于代谢研究 (使用 ^{14}C)、反应动力学研究 (使用例如 25 ^2H 或 ^3H)、检测或成像技术，如正电子发射断层扫描术 (PET) 或包括药物或底物组织分布测定的单光子发射计算机断层成像术 (SPECT)，或可用于患者的放疗中。 ^{18}F 富集的化合物对 PET 或 SPECT 研究而言是特别理想的。同位素富集的式 I、式 II、式 III、式 IV、式 V 或式 VI 所示化合物可以通过本领域技术人员熟悉的常规技术或本发明中的实施例和制备过程所描述使用合适的同位素标记试剂替代原来使用过的未标记试剂来制备。

30 此外，较重同位素特别是氘 (即， ^2H 或 D) 的取代可提供某些治疗优点，这些优点是由代谢稳定性更高带来的。例如，体内半衰期增加或剂量需求降低或治疗指数得到改善带来的。可以用同位素富集因子来定义该类较重同位素特别是氘的浓度。如果本发明化合物的取代基被指定为氘，该化合物对各指定的氘原子而言具有至少 3500 (各指定氘原子处 52.5% 的氘掺入)、至少 4000 (60% 的氘掺入)、至少 4500 (67.5% 的氘掺入)、至少 5000 (75% 的氘掺入)、 35 至少 5500 (82.5% 的氘掺入)、至少 6000 (90% 的氘掺入)、至少 6333.3 (95% 的氘掺入)、至少 6466.7 (97% 的氘掺入)、至少 6600 (99% 的氘掺入) 或至少 6633.3 (99.5% 的氘掺入) 的

同位素富集因子。本发明可药用的溶剂化物包括其中结晶溶剂可以是同位素取代的例如 D₂O、丙酮-*d*₆、DMSO-*d*₆ 的那些溶剂化物。

另一方面，本发明提供一种药物组合物，所述药物组合物包含本发明化合物，药学上可接受的载体，赋形剂，稀释剂，辅剂，溶媒，或它们的组合。在一些实施方案，药物组合物可以是液体，固体，半固体，凝胶或喷雾剂型。

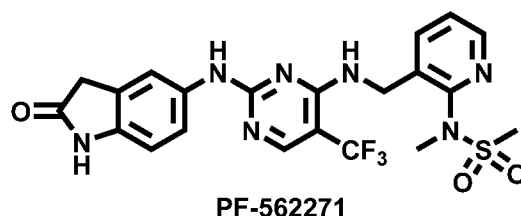
下面将进一步详细描述本发明的实施例，所述实施例是示例性的，旨在用于解释本发明，而不能理解为对本发明的限制。

下述实施例中所使用的实验方法如无特殊说明，均为常规方法。

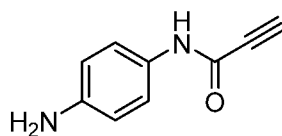
下述实施例中所用的材料、试剂等，如无特殊说明，均可从商业途径得到。

本发明的实施例的小分子化合物可通过 Pomalidomide 端或 Lenalidomide 端衍生物和 PF-562271 端衍生物之间的 click chemistry（点击反应）连接而成，如图 2 所示，其中，Pomalidomide 端或 Lenalidomide 端衍生物的制备方法可参考文献 *Chemistry & Biology* 22, 755-763 (2015) 以及 *J. Med. Chem.* 61, 462-481 (2018)。

下述实施例中使用的 PF-562271（结构如下所示）端衍生物按照如下方法制备，反应方程式如图 3 所示：首先将对苯二胺的一端氨基与相应炔酸形成酰胺键；其次将氰基氟代吡啶的氟原子用磺酰胺类似物的氮原子取代，还原氰基后得到苄胺类似物；最后用上述苄胺类似物取代 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶 4 位氯原子，用上述对苯二胺衍生物的氨基取代 2 位氯原子即得 PF-562271 端衍生物。具体制备过程如下：



(1) 中间体 1a 的制备

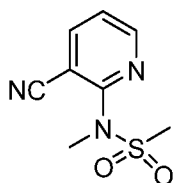


中间体 1a

在 250 毫升圆底烧瓶中加入 2 克对苯二胺、954 微升丙炔酸、15 毫升氯仿，加入无水 DMF 直至完全溶解，冷却至零度，加入含有 3.18 克 DCC 的 20 毫升氯仿溶液。零度搅拌 1 小时，过滤得到澄清滤液，然后用 DCM: MeOH=20: 1 过硅胶柱得到中间体 1a。

¹H-NMR(400MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 10.35(s, 1H), 7.24(d, *J* = 8.60 Hz, 2H), 6.50(d, *J* = 8.64 Hz, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.25(s, 1H). LC-MS: calculated for C₉H₉N₂O [M+H]⁺: 161.06, found 161.28.

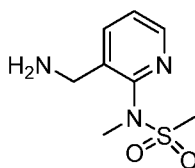
(2) 中间体 2a 的制备



中间体 2a

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 2 克 *N*-甲基甲磺酰胺、30 毫升无水 DMF 及 2.1 克叔丁醇钾，
 5 室温搅拌 20 分钟后，加入 2.2 克 2-氟-3-氰基吡啶，回流反应 3 小时，用水淬灭反应，并用
 乙酸乙酯萃取，然后用石油醚：乙醇=2：1 过硅胶柱，析出晶体得到 2a。¹H-NMR(400MHz,
 CDCl₃, ppm): 8.65(dd, *J* = 1.88 Hz, *J* = 4.88 Hz, 1H), 8.06(dd, *J* = 1.88 Hz, *J* = 7.76 Hz, 1H),
 7.41(dd, *J* = 4.88 Hz, *J* = 7.76 Hz, 1H), 3.38(s, 3H), 3.18(s, 3H). ¹³C-NMR(100MHz, CDCl₃,
 ppm): 156.06, 152.17, 142.74, 122.77, 115.33, 109.50, 37.90, 37.35. LC-MS: calculated for
 10 C₈H₁₀N₃O₂S [M+H]⁺: 212.04, found 212.30.

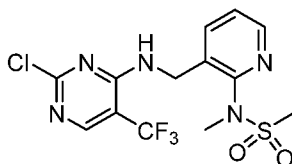
(3) 中间体 3a 的制备



中间体 3a

在 100 毫升圆底烧瓶中加入 1 克中间体 2a 溶解于甲醇和无水 DMF 混合溶剂中，在氩
 15 气保护下加入 300 毫克 10%的 Pd/C，用氢气置换瓶中氩气，插入氢气球，40 度搅拌反应 16
 小时，过滤并旋干溶剂，然后用 DCM：甲醇=20：1 过硅胶柱，得到 3a。¹H-NMR(400MHz,
 DMSO-*d*₆, ppm): 8.40(dd, *J* = 1.68 Hz, *J* = 4.64 Hz, 1H), 8.06(dd, *J* = 1.40 Hz, *J* = 7.64 Hz, 1H),
 7.45(dd, *J* = 4.72 Hz, *J* = 7.68 Hz, 1H), 3.85(s, 2H), 3.13(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.89(s, 2H).
¹³C-NMR(100MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 152.24, 146.88, 138.16, 124.03, 54.90, 40.67, 37.31, 36.06.
 20 LC-MS: calculated for C₈H₁₄N₃O₂S [M+H]⁺: 216.07, found 216.38.

(4) 中间体 4a 的制备



中间体 4a

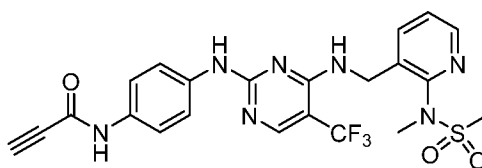
在 100 毫升圆底烧瓶中加入 2.47 克中间体 3a、2.47 克 2,4-二氯-5-三氟甲基嘧啶、3.16
 25 克碳酸钾、50 毫升乙腈，50 度搅拌反应 2 小时，过滤并旋干溶剂，然后用石油醚：乙酸乙
 酯=8：1 过硅胶柱，旋干溶剂后加入少量 DCM 超声，过滤得到固体即 4a。¹H-NMR(400MHz,

DMSO-*d*₆, ppm): 8.54(t, *J* = 5.60 Hz, 1H), 8.45(m, 2H), 7.76(dd, *J* = 1.48 Hz, *J* = 7.72 Hz, 1H), 7.44(dd, *J* = 4.68 Hz, *J* = 7.72 Hz, 1H), 4.73(d, *J* = 5.36 Hz, 2H), 3.26(s, 3H), 3.11(s, 3H).

¹³C-NMR(100MHz, DMSO-*d*₆, ppm): 162.58, 158.36, 155.74, 155.69, 152.30, 147.69, 137.24, 133.33, 124.80, 124.15, 122.10, 105.53, 105.21, 104.88, 37.09, 35.77. LC-MS: calculated for

5 C₁₃H₁₄ClF₃N₅O₂S [M+H]⁺: 396.04, found 396.41.

(5) 中间体 5a 的制备

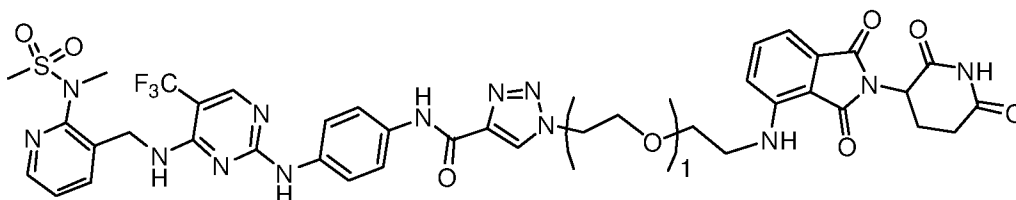


中间体 5a

在 25 毫升圆底烧瓶中加入 100 毫克中间体 4a、41 毫克中间体 1a、2 毫升特戊醇、3 滴
10 乙酸, 90 度回流搅拌反应 4 小时, 旋干溶剂, 然后用 DCM: MeOH=30: 1 过硅胶柱, 得到
中间体 5a。 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 8.41(d, *J* = 3.44 Hz, 1H), 8.12(s, 2H), 7.98(d, *J* =
14.80 Hz, 1H), 7.75(d, *J* = 7.40 Hz, 1H), 7.49-7.42(m, 4H), 7.27-7.23(m, 1H), 6.13(s, 1H), 4.93(d,
J = 4.80 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.07(s, 3H), 2.92(s, 1H). LC-MS: calculated for C₂₂H₂₁F₃N₇O₃S
[M+H]⁺: 520.13, found 520.59.

15

实施例 1 式 1~38 所示化合物的制备

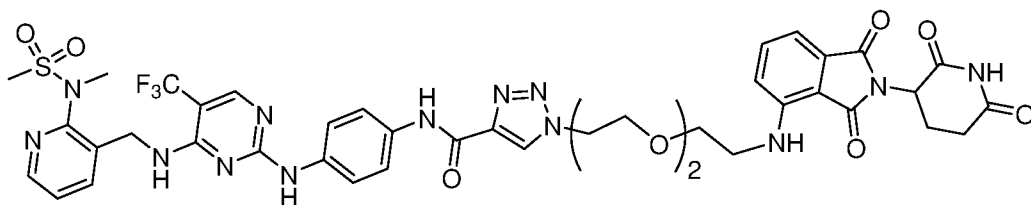


式 1

在 5ml 圆底烧瓶中加入 17mg Pomalidomide 端衍生物、20mg 中间体 5a、7mg CuSO₄、
20 23mg 抗坏血酸钠、0.1ml 水和 0.8ml 叔丁醇。70 摄氏度搅拌 6 小时后, 水洗、DCM 萃取。
用二氯甲烷: 甲醇=30: 1 过硅胶柱得到式 1 所示化合物, 产率为 61%。

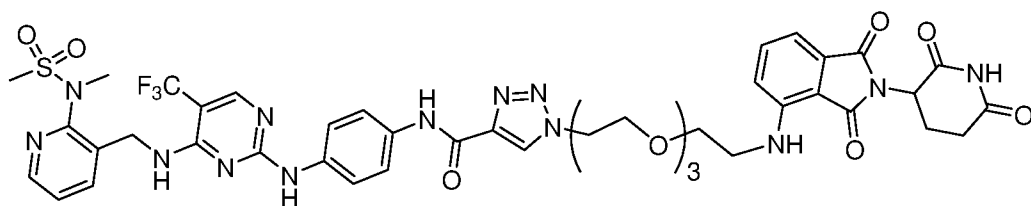
¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 8.88(s, 1H), 8.43(dd, *J* = 1.80 Hz, *J* = 4.68 Hz, 1H), 8.27(s,
1H), 8.18(s, 1H), 7.81(d, *J* = 7.84 Hz, 1H), 7.59-7.46(m, 6H), 7.25(m, 1H), 7.09(d, *J* = 7.04 Hz,
2H), 6.86(d, *J* = 8.52 Hz, 1H), 6.46(t, *J* = 5.28 Hz, 1H), 6.04(s, 1H), 4.95-4.88(m, 3H), 4.65(q, *J* =
25 4.52 Hz, 2H), 3.97(t, *J* = 4.68 Hz, 2H), 3.71(t, *J* = 5.12 Hz, 2H), 3.46(q, *J* = 5.48 Hz, 2H), 3.28(s,
3H), 3.07(s, 3H), 2.76-2.60(m, 3H), 2.10-2.00(m, 1H). LC-MS: calculated for C₃₉H₃₉F₃N₁₃O₈S
[M+H]⁺: 906.26, found 906.88.

按照上述制备方法制备式 2~38 所示化合物。



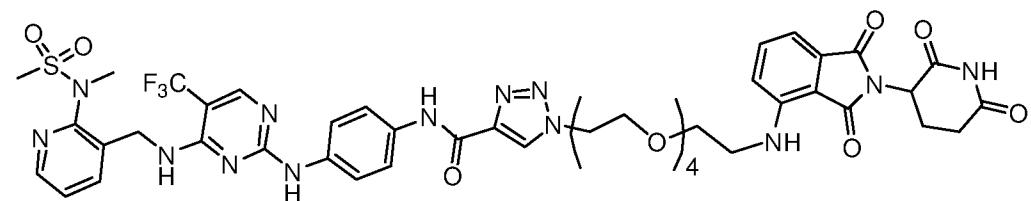
式 2

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 10.53(s, 1H), 8.85(s, 1H), 8.39(d, $J = 4.12$ Hz, 2H), 8.15(s, 2H), 7.78(d, $J = 7.20$ Hz, 1H), 7.51-7.39(m, 5H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.05(d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.87(d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.51(t, $J = 4.84$ Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 4.97-4.92(m, 3H), 4.57(d, $J = 4.36$ Hz, 2H), 3.90(t, $J = 4.56$ Hz, 2H), 3.70(t, $J = 4.76$ Hz, 2H), 3.62(s, 4H), 3.45(d, $J = 4.80$ Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 3.04(s, 3H), 2.87-2.74(m, 3H), 2.12-2.03(m, 1H). $^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz, CDCl_3 , ppm): 172.91, 169.72, 169.45, 167.74, 160.60, 158.92, 157.85, 154.48, 152.77, 148.21, 146.73, 143.29, 139.19, 136.05, 135.51, 133.88, 132.93, 132.52, 127.18, 126.13, 124.37, 123.45, 120.73, 120.38, 116.83, 111.62, 110.30, 70.59, 70.53, 69.27, 50.71, 48.95, 42.30, 40.59, 37.64, 35.51, 31.95, 31.53, 29.72, 29.39, 22.89, 22.72, 14.16. LC-MS: calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_{13}\text{O}_9\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 950.29, found 950.77.



式 3

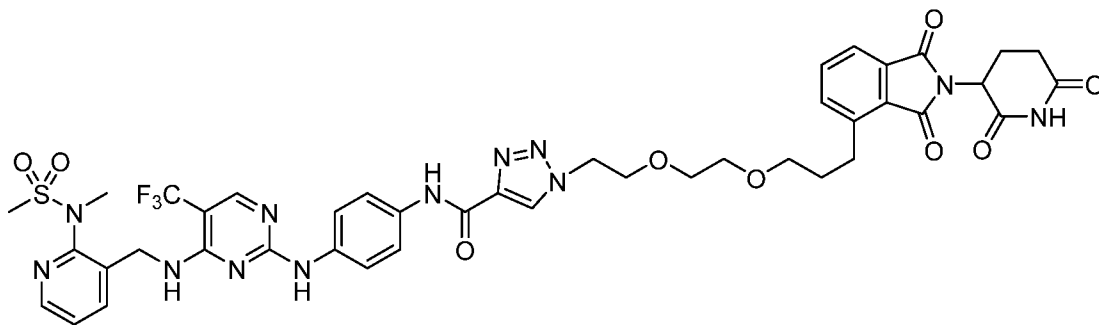
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 10.43(s, 1H), 8.90(s, 1H), 8.41(m, 2H), 8.19(s, 2H), 7.77(d, $J = 7.16$ Hz, 1H), 7.56(d, $J = 8.80$ Hz, 2H), 7.48-7.42(m, 3H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.08(d, $J = 7.04$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.43(t, $J = 5.52$ Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 4.97-4.94(m, 3H), 4.59(t, $J = 4.48$ Hz, 2H), 3.89(t, $J = 4.68$ Hz, 2H), 3.72-3.68(m, 4H), 3.63-3.61(m, 6H), 3.47(q, $J = 5.60$ Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.89-2.75(m, 3H), 2.12-2.10(m, 1H). LC-MS: calculated for $\text{C}_{43}\text{H}_{47}\text{F}_3\text{N}_{13}\text{O}_{10}\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 994.32, found 994.85.



式 4

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3 , ppm): 10.25(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.40(d, $J = 8.80$ Hz, 1H), 8.35(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.77(d, $J = 7.74$ Hz, 1H), 7.58(d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 7.48-7.43(m, 3H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.08(d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.90(d, $J = 8.52$ Hz, 1H), 6.45(t, $J = 5.44$ Hz,

1H), 6.09(s, 1H), 4.96-4.93(m, 3H), 4.59(t, $J = 4.56$ Hz, 2H), 3.88(t, $J = 4.72$ Hz, 2H), 3.68-3.59(m, 14H), 3.44(q, $J = 5.20$ Hz, 2H), 3.27(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.88-2.72(m, 3H), 2.13-2.03(m, 1H). LC-MS: calculated for $C_{45}H_{51}F_3N_{13}O_{11}S$ $[M+H]^+$: 1038.34, found 1038.84.

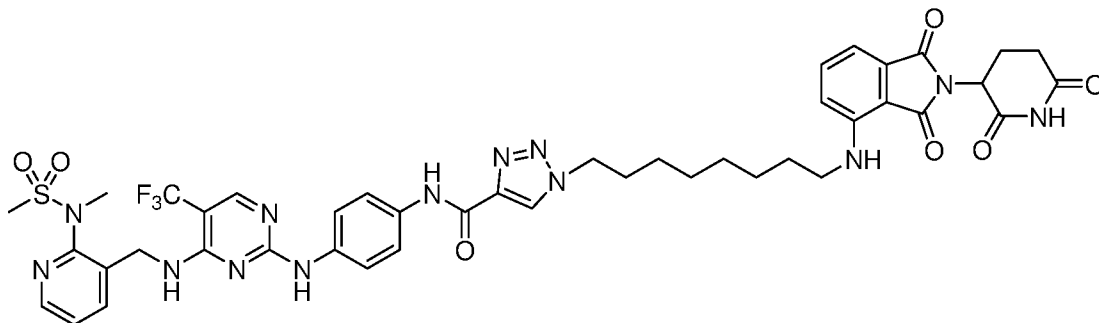


5

式 5

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$, ppm): 10.19(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.40(dd, $J = 1.76$ Hz, $J = 4.68$ Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.77(dd, $J = 1.24$ Hz, $J = 7.64$ Hz, 1H), 7.67(d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 4H), 7.47(d, $J = 8.92$ Hz, 2H), 7.25(dd, $J = 4.76$ Hz, $J = 7.68$ Hz, 1H), 6.10(s, 1H), 5.01(dd, $J = 5.28$ Hz, $J = 12.00$ Hz, 1H), 4.93(d, $J = 4.96$ Hz, 2H), 4.61(t, $J = 4.68$ Hz, 2H), 3.91(t, $J = 4.88$ Hz, 2H), 3.62-3.53(m, 4H), 3.51(t, $J = 6.20$ Hz, 2H), 3.26(s, 3H), 3.14(t, $J = 7.60$ Hz, 2H), 3.05(s, 3H), 2.89-2.75(m, 3H), 2.13-2.10(m, 1H), 1.95-1.92(m, 2H). LC-MS: calculated for $C_{42}H_{44}F_3N_{12}O_9S$ $[M+H]^+$: 949.97, found 949.82.

10

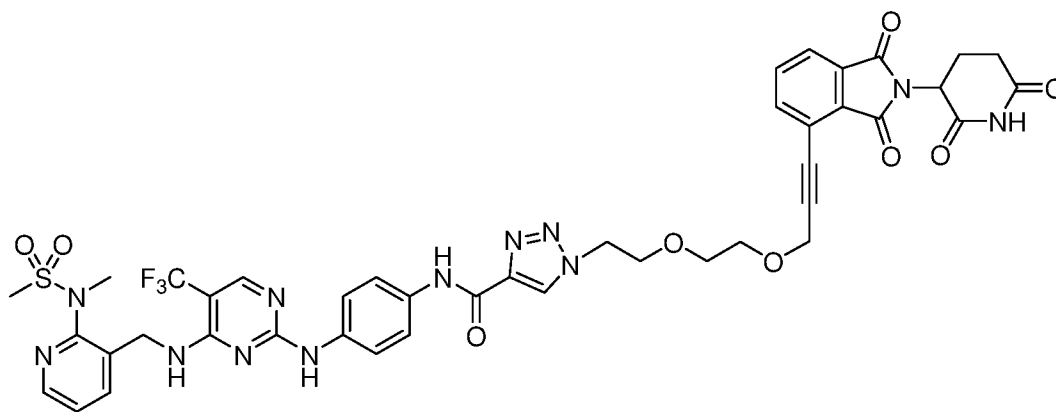


式 6

1H -NMR(400MHz, $CDCl_3$, ppm): 10.45(s, 1H), 8.94(s, 1H), 8.39(d, $J = 3.56$ Hz, 1H), 8.18(m, 3H), 7.76(d, $J = 7.40$ Hz, 1H), 7.58(d, $J = 8.72$ Hz, 2H), 7.50-7.41(m, 3H), 7.24(dd, $J = 4.80$ Hz, $J = 7.60$ Hz, 1H), 7.06(d, $J = 7.08$ Hz, 1H), 6.86(d, $J = 8.56$ Hz, 1H), 6.22(t, $J = 5.36$ Hz, 1H), 6.12(s, 1H), 4.96-4.92(m, 3H), 4.40(t, $J = 6.96$ Hz, 2H), 3.25(s, 3H), 3.22(m, 2H), 3.05(s, 3H), 2.88-2.73(m, 3H), 2.13-2.11(m, 1H), 1.92(m, 2H), 1.64(t, $J = 6.60$ Hz, 2H), 1.32-1.22(m, 8H). LC-MS: calculated for $C_{43}H_{47}F_3N_{13}O_7S$ $[M+H]^+$: 946.98, found 946.87.

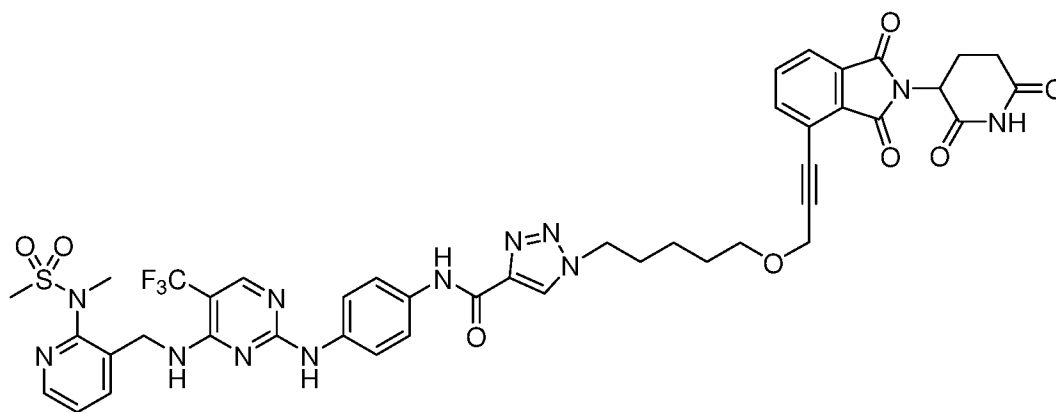
15

20



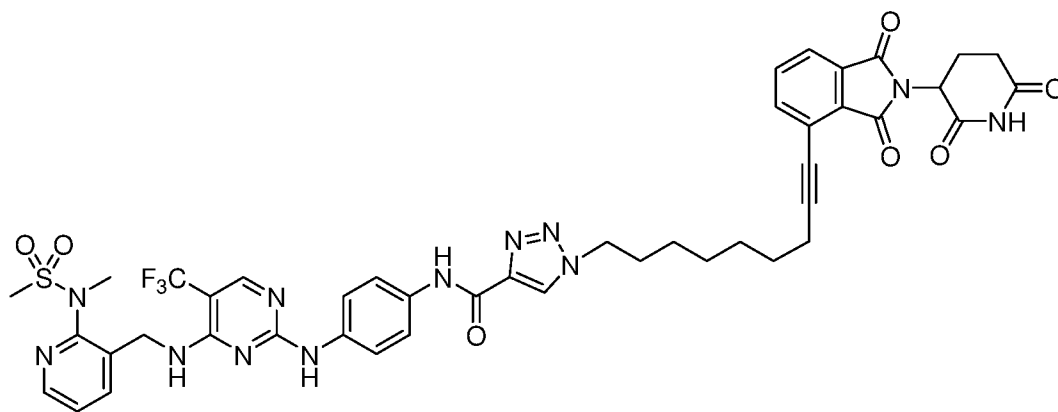
式 7

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 10.16(s, 1H), 8.88(s, 1H), 8.40(d, *J* = 3.16 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.18(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.79-7.63(m, 4H), 7.55(d, *J* = 8.24 Hz, 2H), 7.47(d, *J* = 8.12 Hz, 2H), 7.25-7.22(m, 1H), 6.09(s, 1H), 5.05(d, *J* = 8.12 Hz, 1H), 4.93(m, 1H), 4.60(m, 2H), 4.49(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.83(m, 2H), 3.70(m, 2H), 3.26(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.89-2.77(m, 3H), 2.13-2.05(m, 1H). LC-MS: calculated for C₄₂H₃₉F₃N₁₂O₉S [M+H]⁺: 945.26, found 945.92.



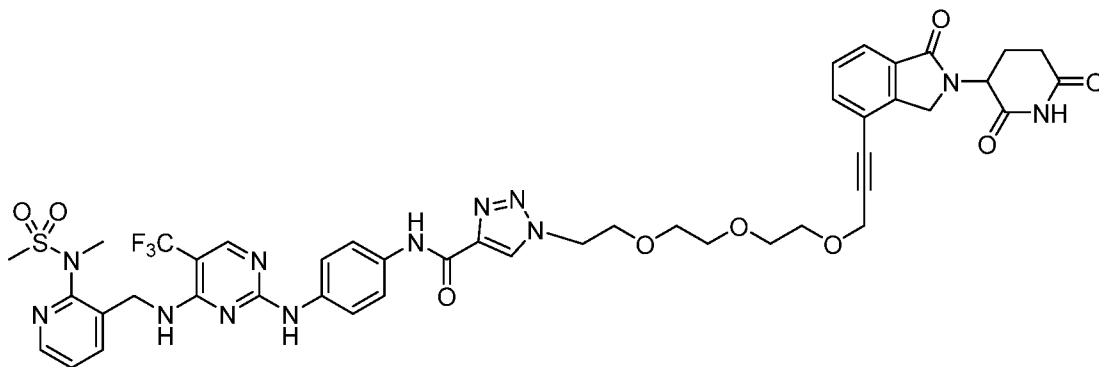
式 8

10 ¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 10.40(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.41(d, *J* = 3.84 Hz, 1H), 8.15(m, 3H), 7.82-7.68(m, 4H), 7.57(d, *J* = 8.36 Hz, 2H), 7.46(d, *J* = 8.56 Hz, 2H), 7.26(m, 1H), 6.11(s, 1H), 5.11(dd, *J* = 4.88 Hz, *J* = 10.76 Hz, 1H), 4.92(s, 2H), 4.43(m, 3H), 3.70(t, *J* = 6.12 Hz, 2H), 3.26(s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.92-2.81(m, 3H), 2.16(m, 1H), 2.03-1.97(m, 3H), 1.72-1.67(m, 2H), 1.50-1.45(m, 2H). LC-MS: calculated for C₄₃H₄₂F₃N₁₂O₈S [M+H]⁺: 943.28, found 943.83.



式 9

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 10.04(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.15-7.26(m, 12H), 6.09(s, 1H), 5.06-4.93(m, 3H), 4.40(m, 2H), 4.12(d, *J* = 6.56 Hz, 1H), 3.26(s, 3H), 3.06(s, 3H), 2.87-2.84(m, 3H), 2.51(s, 2H), 2.14-1.25(m, 10H). LC-MS: calculated for C₄₄H₄₄F₃N₁₂O₇S [M+H]⁺: 941.31, found 941.84.



式 10

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃, ppm): 10.62(s, 1H), 8.92(s, 1H), 8.38(s, 2H), 8.21(s, 2H), 7.83(d, *J* = 7.32 Hz, 1H), 7.77(d, *J* = 6.48 Hz, 1H), 7.59-7.55(m, 3H), 7.49-7.41(m, 3H), 7.24-7.21(m, 1H), 6.12(s, 1H), 5.26(m, 1H), 4.93(s, 2H), 4.58-4.32(m, 6H), 3.86(m, 2H), 3.77(m, 2H), 3.64(m, 6H), 3.26(s, 3H), 3.05(s, 3H), 2.85(m, 2H), 2.37-2.33(m, 1H), 2.18-2.16(m, 1H). LC-MS: calculated for C₄₄H₄₆F₃N₁₂O₉S [M+H]⁺: 975.31, found 975.85.

实施例2 本发明化合物对FAK的降解活性

本发明化合物对FAK的降解活性较强，下面以式1~10所示小分子化合物为例进行测试。

细胞接种及小分子化合物处理：

将细胞融合度达到90%的PA1细胞采用0.25%的胰酶在37℃,消化1分钟,加入含10%FBS的Mycos'5A培养基终止消化并吹打成单细胞悬液,15毫升离心管收集单细胞,800 rpm离心3分钟,采用新鲜培养基将细胞重悬,细胞计数板计数细胞个数。按照每孔800k的细胞数将细胞接种于24孔板中。

12-24小时后，加入待测小分子化合物（1000 x）处理，并于37摄氏度，5%CO₂培养箱中孵育8小时。8小时化合物处理后，收集细胞，提取蛋白进行蛋白质免疫印迹（Westernblot）分析。

细胞总蛋白提取：

- 5 将处理后的细胞，弃去上层培养基，PBS洗两遍，加入细胞裂解液，每孔样品加入100 微升 RIPA裂解液，冰上孵育20分钟，采用细胞刮，刮下细胞，收集与1.5 毫升 Eppendorf 管中，4 摄氏度，2,000 rpm离心10分钟。取90微升上清到新的1.5 毫升 Eppendorf 管中。另取2微升上清用于蛋白浓度定量分析。向剩余90微升蛋白提取液中加入30 微升的 4×Loading Buffer，95摄氏度加热煮沸10分钟，于-20 摄氏度保存或直接用于蛋白质免疫印迹
- 10 （Westernblot）检测。

RIPA缓冲液的成分为：终浓度50 mM的Tris-HCl pH 8.0，150 mM NaCl，2 mM MgCl₂，0.1%SDS，1.5% Nonidet-P40，0.5%去氧胆酸钠。另含浓度为5 µg/ml的Pepstatin A，10 µg/mL的Leupeptin，5 µM的MG-132，1 mM的PMSF，0.25 mM的DTT。

- 4×Loading Buffer的成分为：终浓度1%的SDS，6%的β-巯基乙醇，30%的甘油，以及适
- 15 量的溴酚蓝。

蛋白质免疫印迹（Westernblot）检测的具体步骤如下：

- 1）配制8%或10%浓度的SDS-PAGE胶。参考《分子克隆实验指南》（科学出版社，第二版）第883页表18.3制备合适浓度的下层分离胶，参考第883页表18.4制备浓度为5%的上层浓缩胶。
- 20 2）样品制备。根据实验要求制备蛋白样品，取95摄氏度变性10分钟的样品，离心、混匀并上样于SDS-PAGE胶中。根据蛋白定量分析结果，调整适量的上样体积，通常每个孔上样体积为10微升。
- 3）电泳。接通电源，蛋白样品在浓缩胶中电压为80伏特，待蛋白样品进入分离胶时，我们把电压调整为125伏特继续电泳。待目的条带的蛋白Marker完全分开后，终止电泳。
- 25 4）转膜。电泳结束后取下凝胶，按下列顺序安装转膜装置：（负极）、滤纸、凝胶、0.45µm PVDF膜、滤纸、（正极）。切记凝胶和PVDF膜之间绝对不能有气泡。然后夹紧转移装置于转膜槽中，放入冰盒，加入转膜缓冲液，于4 摄氏度冷库100V恒压通电1.5小时。
- 5）封闭。转膜结束后，取出PVDF膜，将PVDF膜浸没在含5%的脱脂奶粉的1 x TBST缓冲液中，室温，摇床封闭1小时。
- 30 6）孵育一抗。封闭结束后，用1 x TBST缓冲液洗膜3次，每次10分钟，然后加入适度稀释比例的一抗，4摄氏度过夜。回收一抗，将PVDF膜用1 x TBST缓冲液荡洗3次，每次10分钟。

7) 孵育二抗。弃去1 x TBST缓冲液, 加入一定稀释比(通常是 1: 5000~1: 10000)的二抗(鼠抗或者兔抗, 由一抗决定), 室温下摇床孵育1小时。弃去二抗, 将PVDF膜用1 x TBST缓冲液荡洗3次, 每次10分钟。

8) 显色并压片。将ECL显色底物均匀覆盖在PVDF膜上, 室温显色2~5分钟。用保鲜膜包裹好膜后, 于化学发光仪中曝光、并存储图像。

本发明小分子化合物对FAK的降解活性如下:

在PA1细胞系中, 经式1-式10小分子化合物处理8小时后, 蛋白质免疫印迹(Westernblot)结果分析, 可以明显观察到式1-式10小分子化合物在不同剂量下对FAK蛋白的降解效果。式1-式4所示化合物在1、10、50 nM下对FAK蛋白的降解作用如图4所示, 式5-式10所示化合物在1、10 nM下对FAK蛋白的降解作用如图5所示(以式2所示小分子化合物为阳性对照)。由上述测试结果可以看出, 大部分化合物都能在一定的浓度下降解FAK, 其中式2和式5所示小分子化合物降解作用最强(两者在1nM的浓度下可降解50%以上的FAK)。

由此可见, 本发明化合物对FAK具有较强的降解活性。

实施例3 本发明化合物对不同来源的肿瘤细胞系的半数降解浓度测试

本发明化合物对不同来源的肿瘤细胞系的FAK蛋白均具有较强的降解效果, 下面以式2所示小分子化合物为例进行测试。

不同肿瘤细胞系: 实验选取人源卵巢癌细胞系PA1, SKOV3; 人源宫颈癌细胞系HeLa; 人源乳腺癌细胞系MDA-MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-231, MCF-7; 人源肺癌细胞系A549, H460, PC9, 以便考察式2所示小分子化合物对不同来源的肿瘤细胞系的半数降解率活性。

细胞接种及小分子化合物处理: 将细胞融合度达到90%的肿瘤细胞系分别采用0.25%的胰酶在37摄氏度, 消化1-2分钟, 加入含10%FBS的完全培养基终止消化并吹打成单细胞悬液, 15毫升离心管收集单细胞, 800 rpm离心3分钟, 采用新鲜培养基将细胞重悬, 细胞计数板计数细胞个数。按照每孔800k的细胞数分别将肿瘤细胞接种于24孔板中。

12-24小时后, 加入10个浓度梯度点的(0.3、1、3、10、30、100、300、1000、3000、10000 nM)待测小分子化合物(1000 x)处理, 并于37摄氏度, 5%CO₂培养箱中孵育8小时。8小时化合物处理后, 收集细胞, 提取蛋白进行蛋白质免疫印迹(Westernblot)分析。蛋白质免疫印迹(Westernblot)分析实施具体步骤同实施例2。

本发明式2所示小分子化合物对不同肿瘤细胞系中FAK的半数降解活性如下:

式2所示小分子化合物对卵巢癌PA1细胞系及乳腺癌MDA-MB-436, MDA-MB-453, MDA-MB-231细胞系中FAK蛋白的降解作用均具有较强的活性, 半数降解浓度小于2nM。对

卵巢癌SKOV3细胞系，乳腺癌MCF7及肺癌A549，H460细胞系中FAK蛋白的半数降解浓度（DC₅₀）均小于100nM，结果如图6所示。由此结果可知，式2所示小分子化合物对大部分肿瘤细胞系中的FAK蛋白均具有较强的降解效果。

由此可见，本发明化合物对不同来源的肿瘤细胞系的FAK蛋白均具有较强的降解效果。

5

实施例4 本发明化合物对小鼠卵巢及小鼠睾丸相关细胞系中FAK的降解作用

本发明化合物对小鼠生殖相关细胞系中的FAK蛋白具有较强的降解效果，下面以式2所示小分子化合物为例进行测试。

细胞接种及小分子化合物处理：具体实施步骤同实施例3。

10 本发明式2所示小分子化合物对小鼠卵巢SRD15及小鼠睾丸TM3细胞系的降解活性如下：

不同梯度浓度下，式2所示小分子化合物在10nM下对小鼠卵巢SRD15细胞系中FAK的降解率大约46%。而在1nM下对小鼠睾丸TM3细胞系中FAK的降解作用达70%以上，结果如图7所示。由此结果可知，式2所示小分子化合物对小鼠生殖相关细胞系中的FAK蛋白具有较强的降解效果。

15

由此可见，本发明化合物对小鼠生殖相关细胞系中的FAK蛋白具有较强的降解效果。

实施例5 本发明化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中FAK的降解作用

20 本发明化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中的FAK具有较强的降解效果，下面以式2所示小分子化合物为例进行测试。

小鼠睾丸原代支持细胞的分离和培养：原代支持细胞由16天小鼠分离得到。断颈处死16天的B6小鼠后，取出睾丸，放入3 cm培养皿的PBS中，体视显微镜下去除睾丸组织的白膜，将睾丸组织转移至另一个盛有PBS的3 cm培养皿中；体视显微镜下将睾丸组织的曲精小管分散开，然后将睾丸组织转移至含有适量消化液I的15 毫升离心管中，室温消化5分钟，并不时轻轻摇晃；室温1500 rpm离心5分钟，弃上清；向睾丸组织沉淀加入5倍体积的消化液II，室温消化5分钟，并剧烈摇晃；加入适量的DMEM/F12，终止消化，用70目滤网对消化过的组织进行过滤，除去消化不完全的组织块；过滤后细胞液室温800rpm离心，5分钟；弃上清，用DMEM/F12重悬细胞沉淀，室温1500 rpm离心5分钟；沉淀用支持细胞培养基重悬后细胞计数，以 0.5×10^6 细胞/cm²的密度接种于12孔板(铺有基质胶)，在5%CO₂，37摄氏度的细胞培养箱培养；24小时后换液，PBS洗去未贴壁的细胞；36小时后用20mM的Tris-HCL PH7.4，清洗3分钟，再用PBS洗涤两次，加入培养基继续培养。

30

上述实验中用到的试剂配方如下：

消化液I: IV型胶原酶(2mg/ml, Sigma公司) + DNaseI (75 U/ml, Sigma公司), 用 DMEM/F12 (invitrogen公司)配置, 经0.22 μ m的Millipore针头过滤器抽滤。

消化液II: IV型胶原酶(2mg/ml, Sigma公司) + IV型透明质酸酶(2mg/ml, Sigma公司) + DNaseI (75 U/ml, Sigma公司), DMEM/F12 (invitrogen公司)配置, 经0.22 μ m的Millipore针头过滤器抽滤。

支持细胞培养基为: DMEM/F12 (invitrogen公司) + Bovine insulin (Sigma公司) + Human transferring (R&D公司) + Epidermal growth factor (R&D公司) + 1%双抗(invitrogen公司);

细胞接种及小分子化合物处理: 具体实施步骤同实施例3。

本发明式2所示小分子化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中FAK的降解活性如下:

不同梯度浓度下, 式 2 所示小分子化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中 FAK 的半数降解浓度达 1.31 nM, 具有较强的降解效果, 结果如图 8-1 和 8-2 所示。

由此可见, 本发明化合物对小鼠睾丸原代支持细胞中的 FAK 具有较强的降解效果。

在本说明书的描述中, 参考术语“一个实施例”、“一些实施例”、“示例”、“具体示例”、或“一些示例”等的描述意指结合该实施例或示例描述的具体特征、结构、材料或者特点包含于本发明的至少一个实施例或示例中。在本说明书中, 对上述术语的示意性表述不必须针对的是相同的实施例或示例。而且, 描述的具体特征、结构、材料或者特点可以在任一个或多个实施例或示例中以合适的方式结合。此外, 在不相互矛盾的情况下, 本领域的技术人员可以将本说明书中描述的不同实施例或示例以及不同实施例或示例的特征进行结合和组合。

尽管上面已经示出和描述了本发明的实施例, 可以理解的是, 上述实施例是示例性的, 不能理解为对本发明的限制, 本领域的普通技术人员在本发明的范围内可以对上述实施例进行变化、修改、替换和变型。

权利要求书

1、一种化合物，其为式 I 所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药：

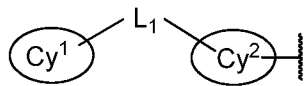
5

X-Y-Z

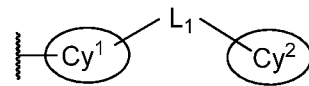
式 I

其中，X 表示 FAK 蛋白的配体，Z 表示 E3 连接酶的配体，Y 表示连接 X 和 Z 的链。

2、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 X 为式 II-1 或 II-2 所示化合物，



式 II-1



式 II-2

10

Cy^1 或 Cy^2 分别独立地为苯环， C_{6-12} 芳基，5-12 个环原子组成的杂芳基， C_{3-12} 环烷基或 3-12 个环原子组成的杂环基；

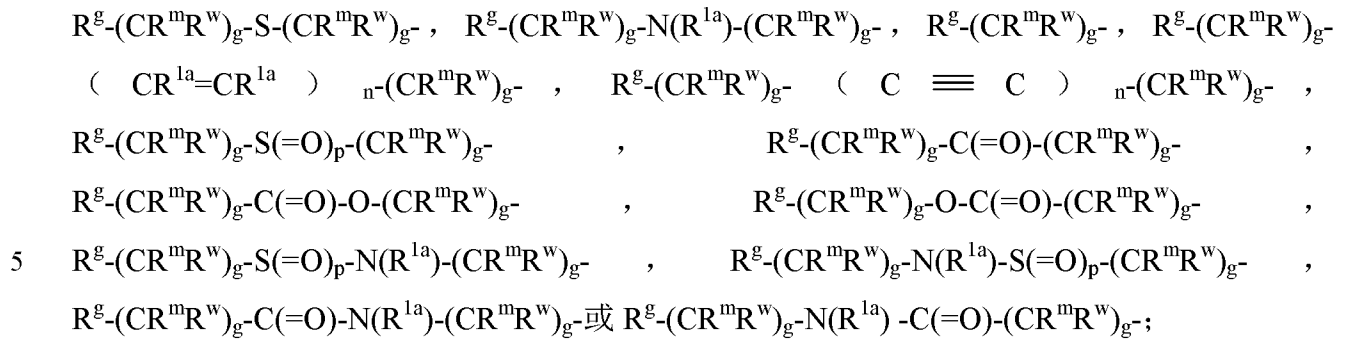
L^1 为 $-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_n-$ ， $-(CR^mR^w)_g-(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-(C\equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$ ，
 15 $-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$ ，
 $-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ；

各 Cy^1 或 Cy^2 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h1} 所取代；

各 L^1 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h2} 所取代；

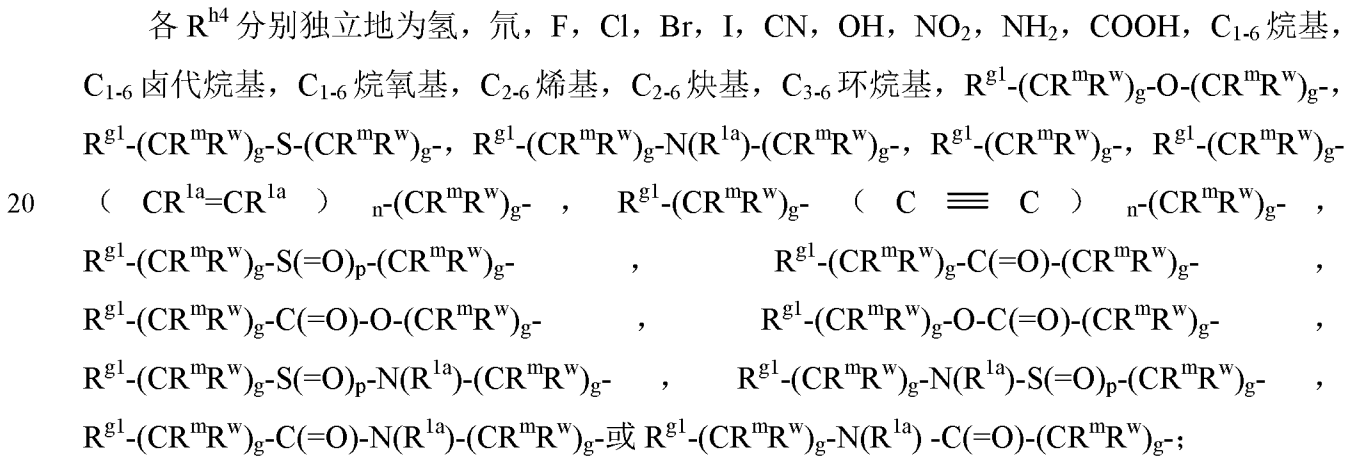
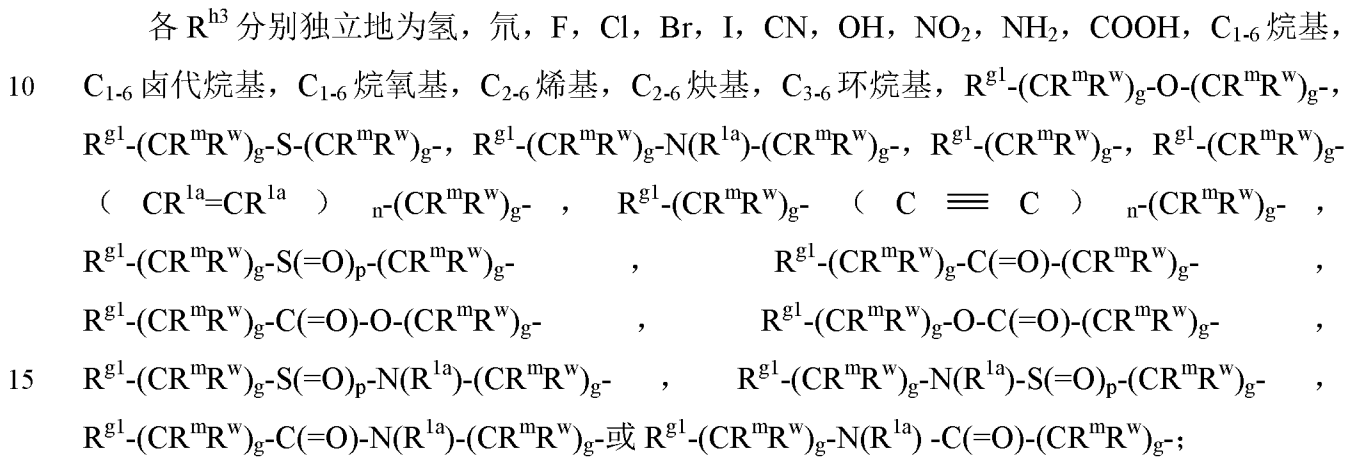
各 R^{h1} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH， C_{1-6} 烷基，
 20 C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-12} 环烷基， C_{6-12} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-12 个环原子组成的杂芳基， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-$
 $(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-(C\equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ，
 25 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ 或 $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ；

各 R^{h2} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH， C_{1-6} 烷基，
 30 C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-12} 环烷基， C_{6-12} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-12 个环原子组成的杂芳基， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ，



各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代;

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代;



25 各 R^g 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{NO}_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

30 各 R^{g1} 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{NO}_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

各 R^{1a} 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-\text{NO}_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组

成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

各 R^m 或 R^w 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、 $-NO_2$ 、OH、氨基、羧基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、 C_{3-6} 环烷基、 C_{6-10} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

5 各 n 分别独立地为 1, 2, 3 或 4；

各 g 分别独立地为 0, 1, 2, 3 或 4；

各 p 分别独立地为 1 或 2。

3、根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，

10 Cy^1 或 Cy^2 分别独立地为苯环， C_{6-10} 芳基，5-10 个环原子组成的杂芳基， C_{3-6} 环烷基或 3-12 个环原子组成的杂环基。

4、根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，

各 R^{h1} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-10 个环原子组成的杂芳基， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 15 $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-$
 ($CR^{1a}=CR^{1a}$) $_n-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_{g-}$ ($C \equiv C$) $_n-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 20 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ 或 $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ；

各 R^{h2} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH， C_{1-4} 烷基， C_{1-4} 卤代烷基， C_{1-4} 烷氧基， C_{2-4} 烯基， C_{2-4} 炔基， C_{3-6} 环烷基， C_{6-10} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基，5-10 个环原子组成的杂芳基， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-$
 25 ($CR^{1a}=CR^{1a}$) $_n-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_{g-}$ ($C \equiv C$) $_n-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ ， $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_{g-}$ ，
 $R^g-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_{g-}$ 或 $R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_{g-}$ ；

30 各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代；

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代；

各 R^{h3} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 卤代烷基，C₁₋₄ 烷氧基，C₂₋₄ 烯基，C₂₋₄ 炔基，C₃₋₆ 环烷基， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-$
 5 $(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-(C \equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ 或 $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ；

10 各 R^{h4} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 卤代烷基，C₁₋₄ 烷氧基，C₂₋₄ 烯基，C₂₋₄ 炔基，C₃₋₆ 环烷基， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-$
 $(CR^{1a}=CR^{1a})_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-(C \equiv C)_n-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-$ ， $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-$ 或 $R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g-$ ；

20 各 R^g 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

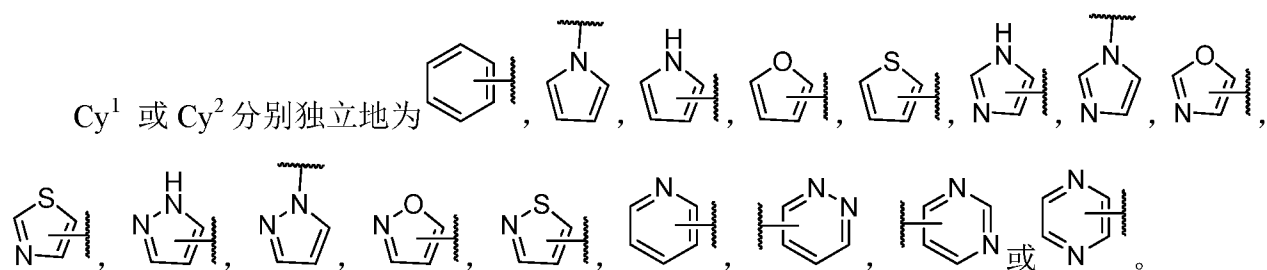
各 R^{g1} 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

5、根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，

25 各 R^{1a} 分别独立地为 H，氘，F，Cl，Br，I，CN，NO₂，OH，氨基，羧基，C₁₋₄ 烷基，C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基；

30 各 R^m 或 R^w 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

6、根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，



7、根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，

各 R^{h1} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙
 5 基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，-CH₂F，-CHF₂，-CF₃，-CH₂Cl，-CHCl₂，
 -CCl₃，-CH₂Br，-CHBr₂，-CBr₃，-CH₂CHF₂，-CH₂CF₃，-CHF₂CF₃，-CF₂CHF₂，-CF₂CF₃，
 -CH₂CH₂CF₃，-CH₂CF₂CHF₂，R^g-(CR^mR^w)_g-O-(CR^mR^w)_g-，R^g-(CR^mR^w)_g-S-(CR^mR^w)_g-，
 R^g-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-或 R^g-(CR^mR^w)_g-；

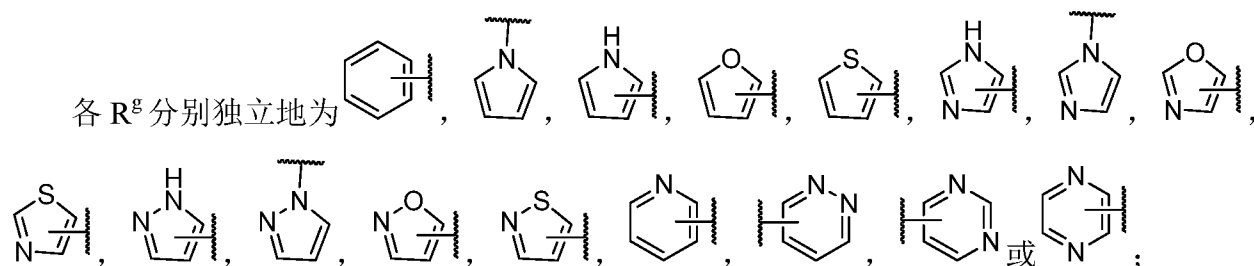
各 R^{h2} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙
 10 基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

各 R^{h1} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h3} 所取代；

各 R^{h2} 分别独立地被 1、2、3、4、5 或 6 个 R^{h4} 所取代；

各 R^{h3} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙
 基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基，叔丁基，-R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-，
 15 R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-(CR^mR^w)_g-，R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-O-(CR^mR^w)_g-，
 R^{g1}-(CR^mR^w)_g-O-C(=O)-(CR^mR^w)_g-，R^{g1}-(CR^mR^w)_g-S(=O)_p-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g-，
 R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-S(=O)_p-(CR^mR^w)_g-，R^{g1}-(CR^mR^w)_g-C(=O)-N(R^{1a})-(CR^mR^w)_g- 或
 R^{g1}-(CR^mR^w)_g-N(R^{1a})-C(=O)-(CR^mR^w)_g-；

各 R^{h4} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH，NO₂，NH₂，COOH，甲基，乙
 20 基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；



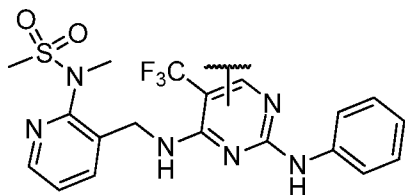
各 R^{g1} 分别独立地为 H，氘，甲基，乙基，正丙基、异丙基、正丁基、异丁基或叔丁基。

8、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

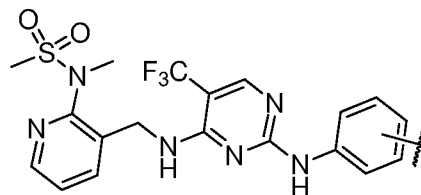
25 各 R^{1a} 分别独立地为 H，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

各 R^m 、 R^w 或 R^g 分别独立地为 H、氘、甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

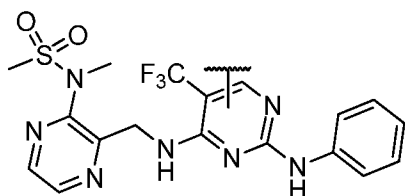
9、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 X 为式 III-1、III-2、III-3、III-4、III-5 或 III-6 所示化合物，



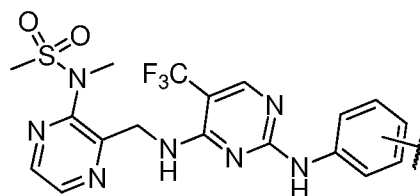
式 III-1



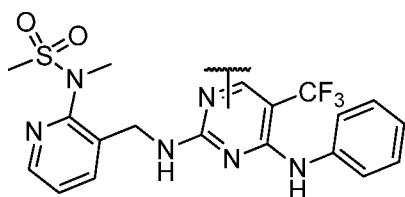
式 III-2



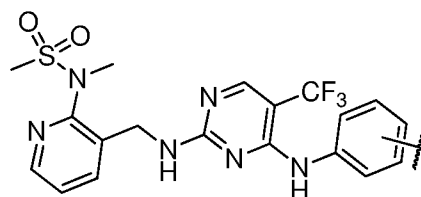
式 III-3



式 III-4

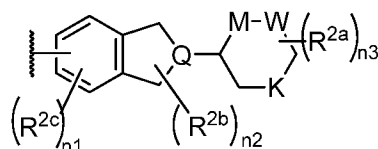


式 III-5



式 III-6。

10、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 Z 为式 IV 所示化合物，



式 IV

其中，Q 为 N 或 CR^2 ；

M 为 $C(R^eR^f)$ ， $N(R^{1b})$ ，O 或 S；

W，K 分别独立地为 $C(R^eR^f)$ ， $N(R^{1b})$ ，O 或 S；

R^2 为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{2-6} 烯基或 C_{2-6} 炔基；

各 R^{2a} 或 R^{2b} 分别独立地为氢，氘，F，Cl，Br，I，CN，OH， NO_2 ， NH_2 ，COOH，氧代， C_{1-6} 烷基， C_{1-6} 卤代烷基， C_{1-6} 烷氧基， C_{2-6} 烯基， C_{2-6} 炔基， C_{3-12} 环烷基， C_{6-12} 芳基，3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基；

各 R^{2c} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₁₂ 环烷基, C₆₋₁₂ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基;

5 各 R^e 、 R^f 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 卤代烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₂₋₆ 烯基、C₂₋₆ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

各 R^{1b} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, -NO₂, OH, 氨基, 羧基, C₁₋₆ 烷基, C₁₋₆ 卤代烷基, C₁₋₆ 烷氧基, C₂₋₆ 烯基, C₂₋₆ 炔基, C₃₋₁₂ 环烷基, C₆₋₁₂ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基;

10 n_1 、 n_2 分别独立地为 0、1、2 或 3;

n_3 为 0、1、2、3、4 或 5。

11、根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于,

R^2 为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基或 C₂₋₄ 炔基。

15 12、根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于,

各 R^{2a} 、 R^{2b} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, 氧代, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

20 各 R^{2c} 分别独立地为氢, 氘, F, Cl, Br, I, CN, OH, NO₂, NH₂, COOH, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

13、根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于,

25 各 R^e 、 R^f 分别独立地为 H、氘、F、Cl、Br、I、CN、-NO₂、OH、氨基、羧基、C₁₋₄ 烷基、C₁₋₄ 卤代烷基、C₁₋₄ 烷氧基、C₂₋₄ 烯基、C₂₋₄ 炔基、C₃₋₆ 环烷基、C₆₋₁₀ 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基;

各 R^{1b} 分别独立地为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, -NO₂, OH, 氨基, 羧基, C₁₋₄ 烷基, C₁₋₄ 卤代烷基, C₁₋₄ 烷氧基, C₂₋₄ 烯基, C₂₋₄ 炔基, C₃₋₆ 环烷基, C₆₋₁₀ 芳基, 3-12 个环原子组成的杂环基或 5-10 个环原子组成的杂芳基。

14、根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于,

30 R^2 为氢, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基。

15、根据权利要求 10 所述的化合物, 其特征在于,

各 R^{2a} 、 R^{2b} 分别独立地为氢，氘，氧代，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

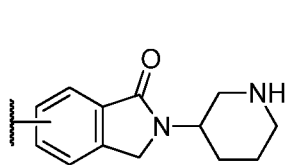
各 R^{2c} 分别独立地为氢，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

5 16、根据权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，

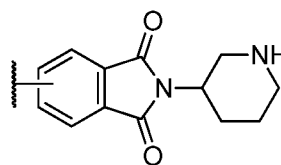
各 R^e 、 R^f 分别独立地为氢，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基；

各 R^{1b} 分别独立地为 H，氘，甲基，乙基，正丙基，异丙基，正丁基，异丁基或叔丁基。

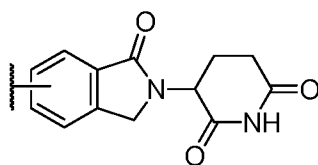
10 17、根据权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，Z 为式 V-1、V-2、V-3、V-4 或 V-5 所示化合物，



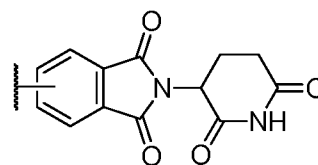
式 V-1



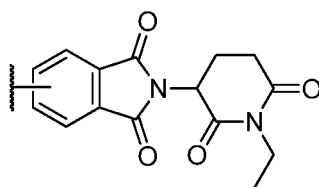
式 V-2



式 V-3



式 V-4

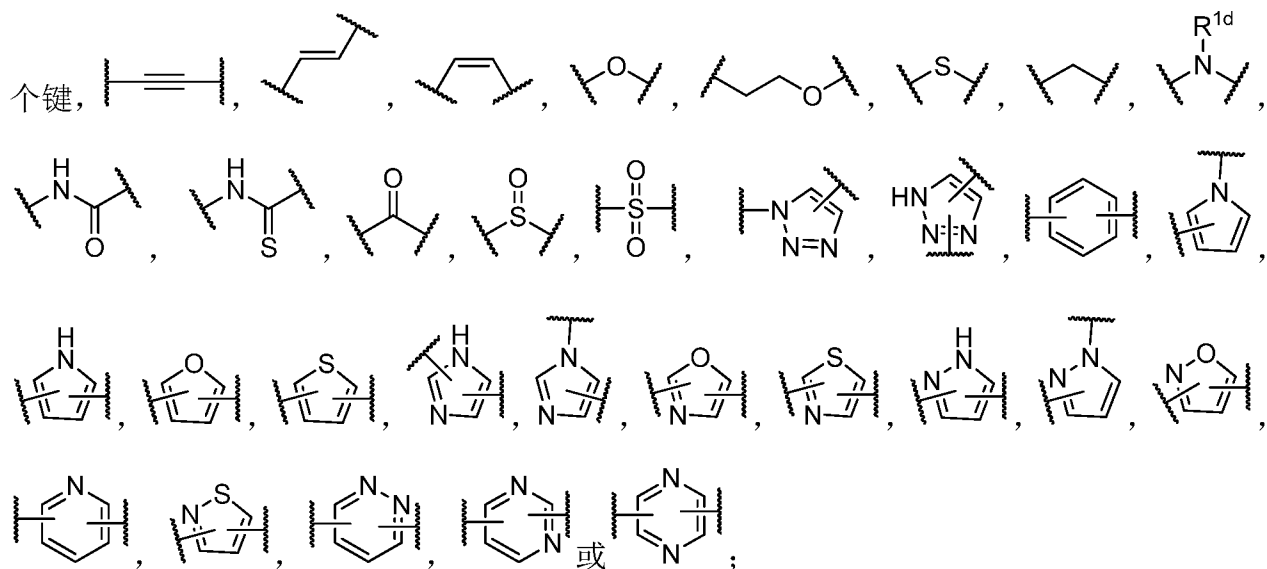


式 V-5。

15 18、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 Y 为含有 1~30 个原子的基团，所述原子包括选自碳原子、硫原子、氧原子、氮原子、硒原子的至少之一。

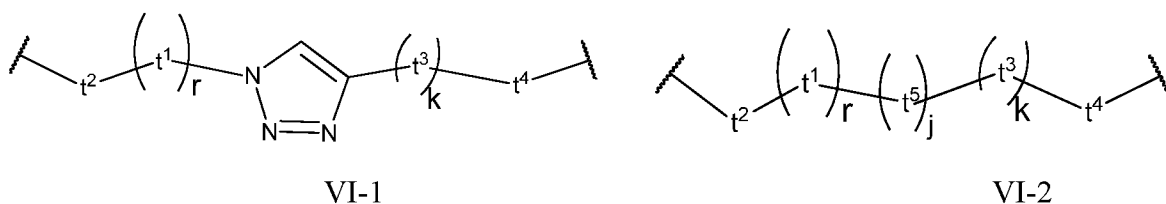
19、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 Y 为 C_{1-20} 烷基、 C_{1-20} 卤代烷基、 C_{1-20} 烷氧基、 C_{2-20} 烯基、 C_{2-20} 炔基、 C_{3-12} 环烷基、 C_{6-12} 芳基、3-12 个环原子组成的杂环基或 5-12 个环原子组成的杂芳基的至少之一构成的基团。

20 20、根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，所述 Y 为 $X_1-X_2-X_3-X_4-X_5-X_6-X_7-X_8-X_9-X_{10}-X_{11}-X_{12}-X_{13}-X_{14}-X_{15}-X_{16}-X_{17}-X_{18}-X_{19}-X_{20}-X_{21}-X_{22}-X_{23}$ ，其中， x_1-x_{23} 分别独立地为



5 R^{1d} 为 H, 氘, F, Cl, Br, I, CN, $-\text{NO}_2$, OH, 氨基, 羧基或 C_{1-4} 烷基。

21、根据权利要求 1 所述的化合物, 其特征在于, 所述 Y 为式 VI-1 或 VI-2 所示化合物,

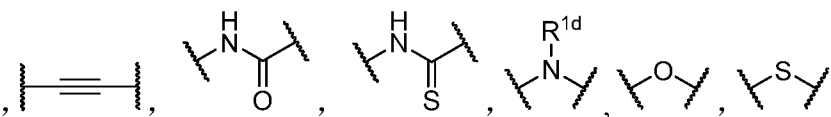


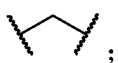
10 各 r 分别独立地为 0~12 之间的整数;

各 k 分别独立地为 0~12 之间的整数;

各 j 分别独立地为 0~12 之间的整数;

各 t^1 或 t^3 分别独立地为键, ;

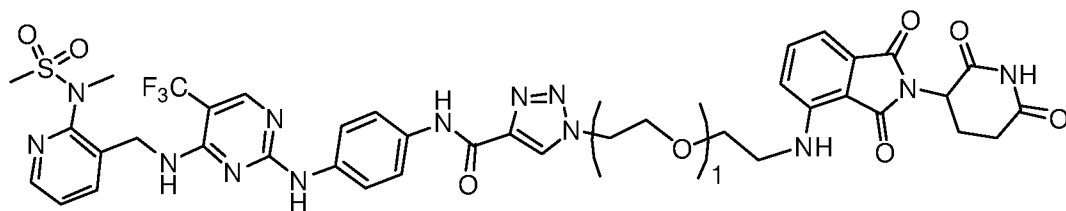
各 t^2 或 t^4 分别独立地为键, 

15 或 ;

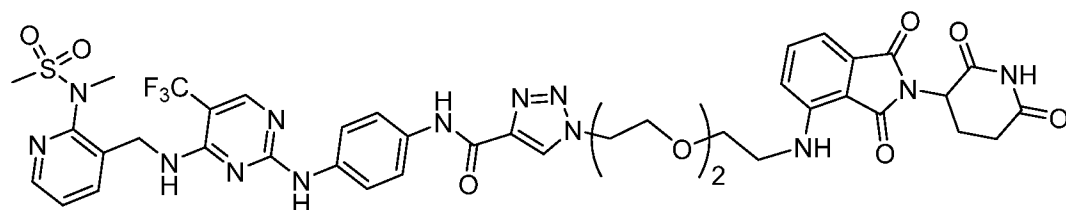
t^5 为键或 ;

R^{1d} 为 H, 氘, 甲基, 乙基, 正丙基, 异丙基, 正丁基, 异丁基或叔丁基。

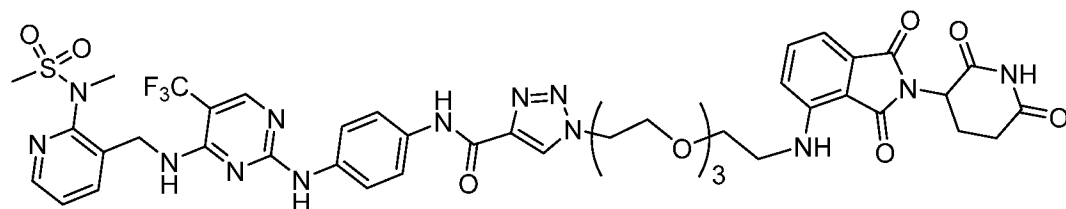
22、一种化合物, 其为式 1~38 任一项所示化合物或其立体异构体、几何异构体、互变异构体、氮氧化物、水合物、溶剂化物、代谢产物、药学上可接受的盐或前药,



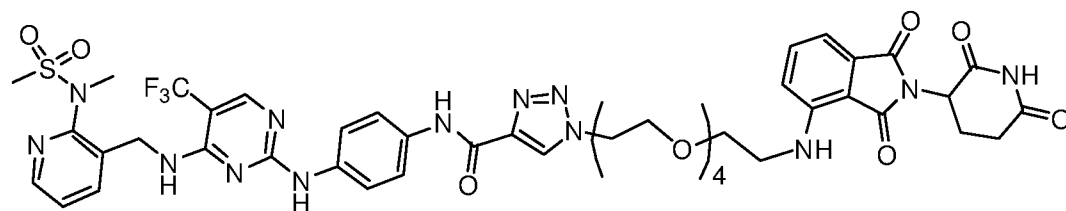
式 1



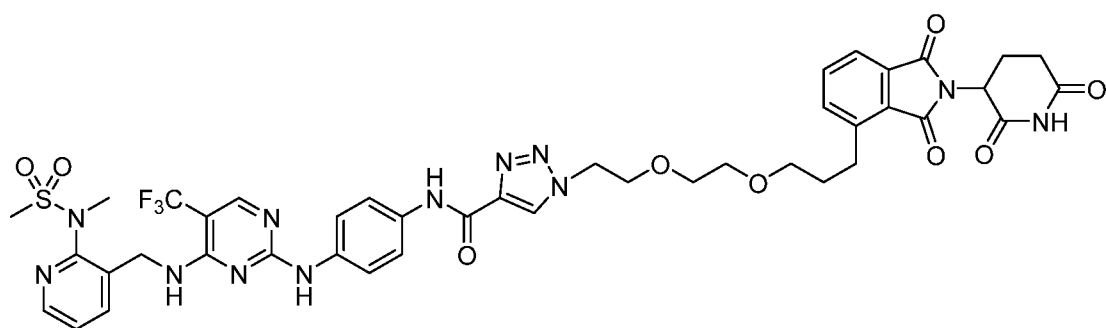
式 2



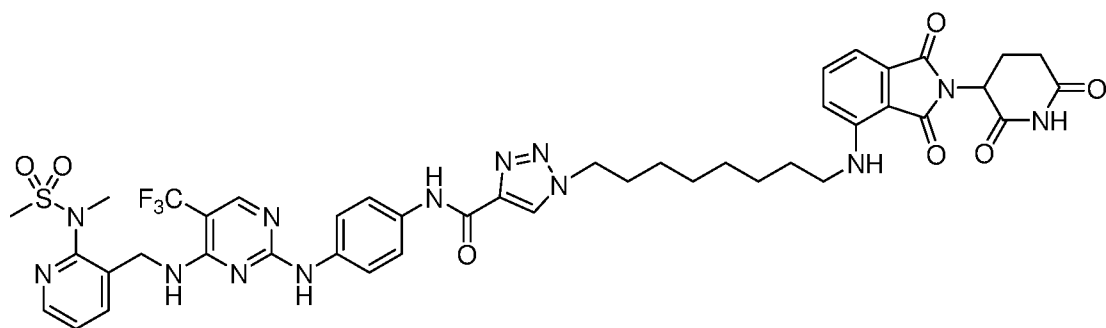
式 3



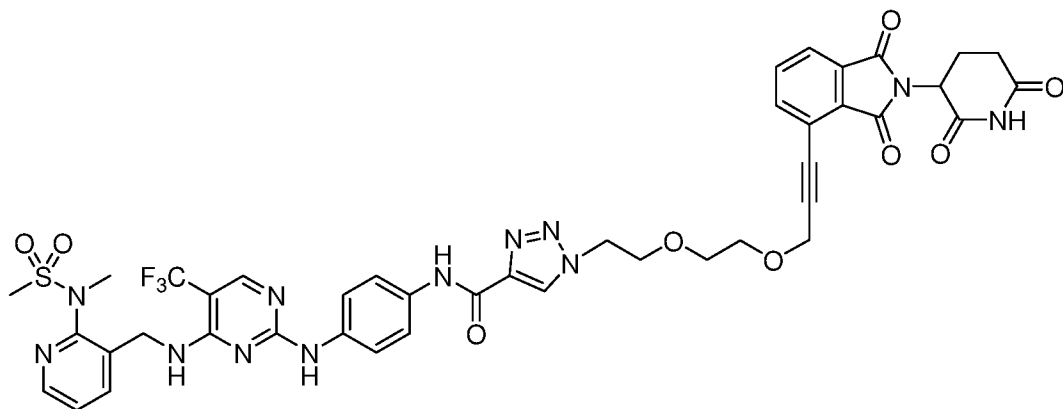
式 4



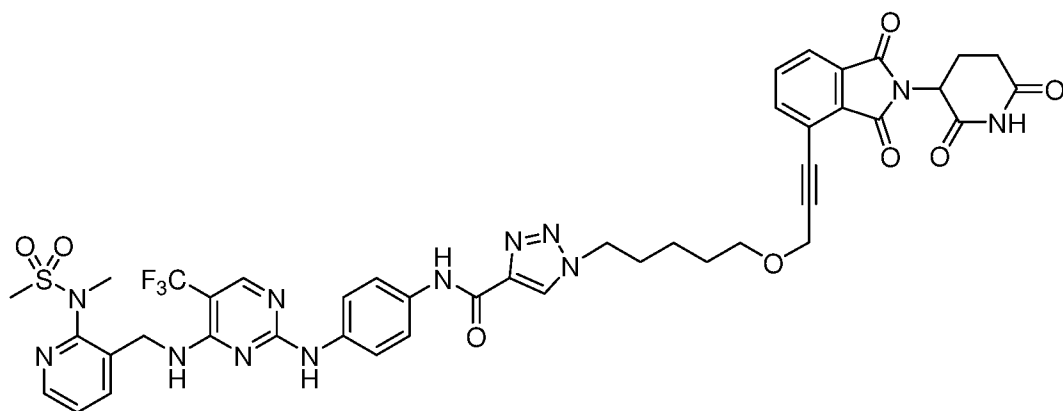
式 5



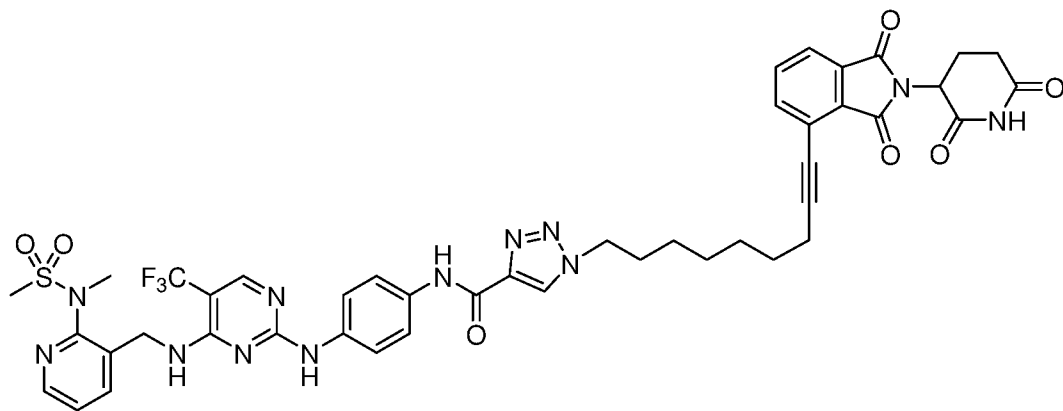
式 6



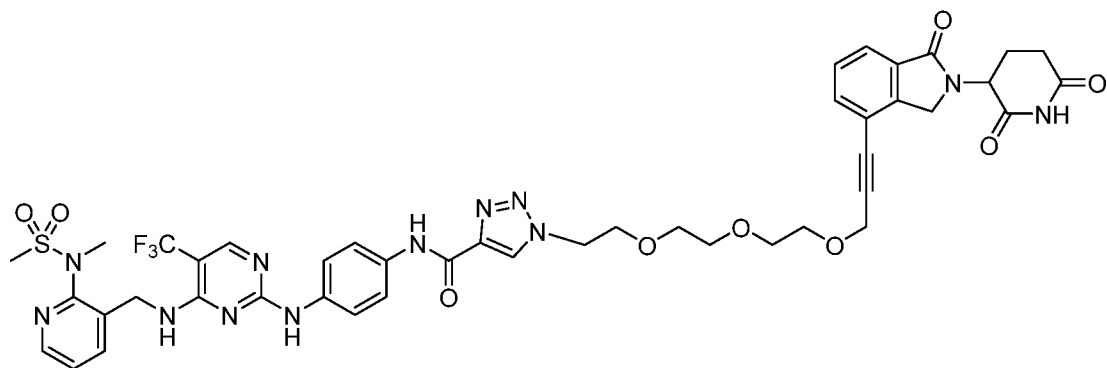
式 7



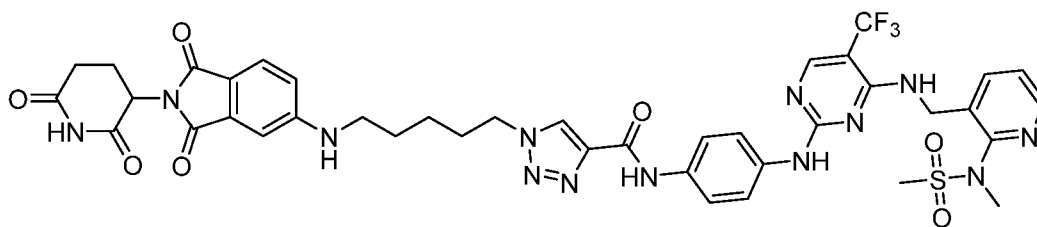
式 8



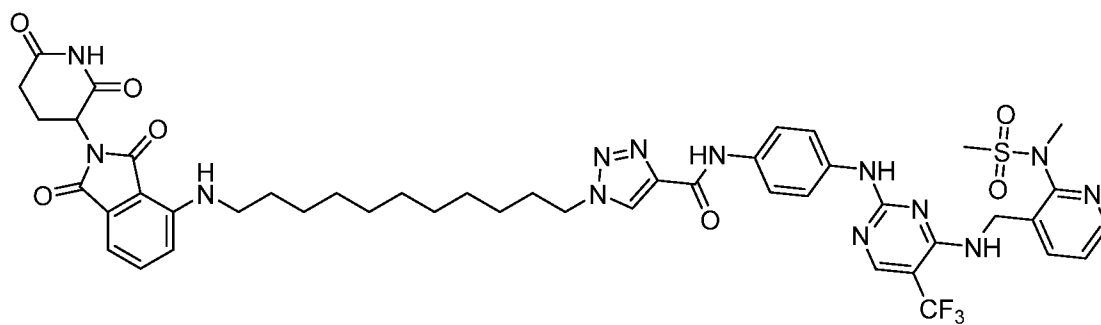
式 9



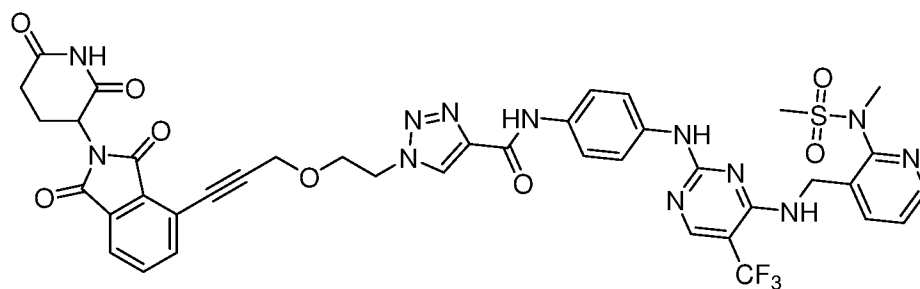
式 10



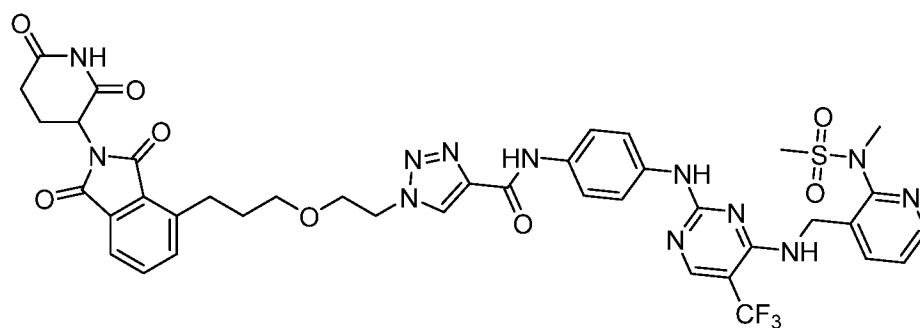
式 11



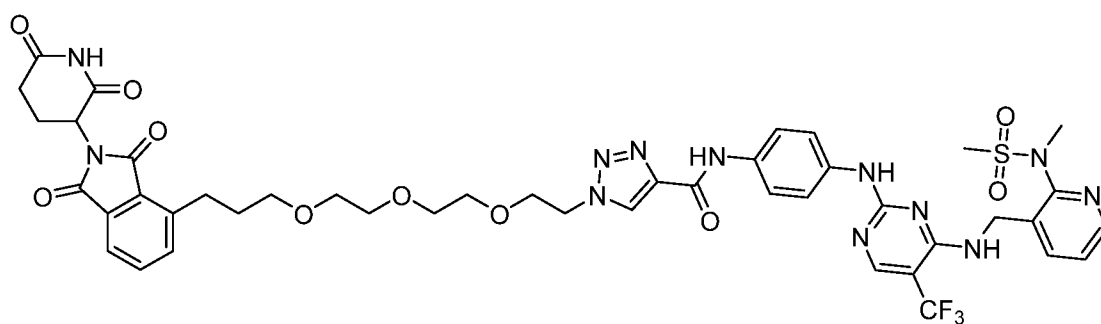
式 12



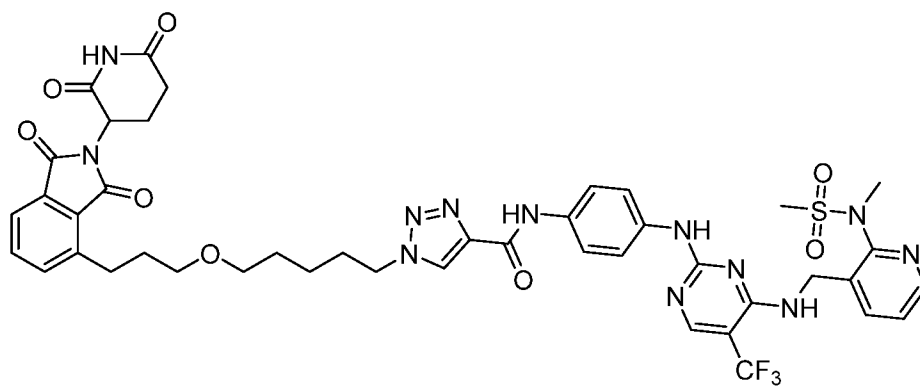
式 13



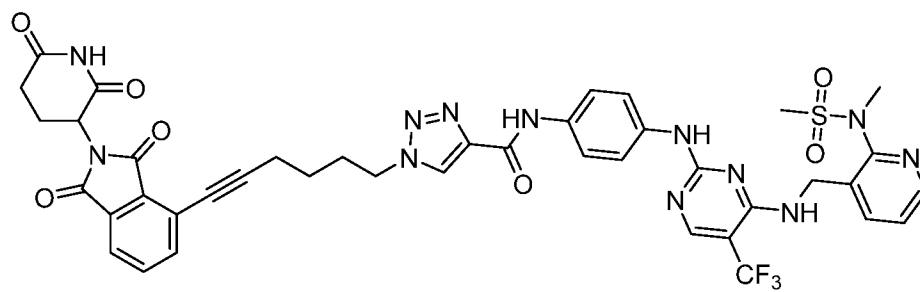
式 14



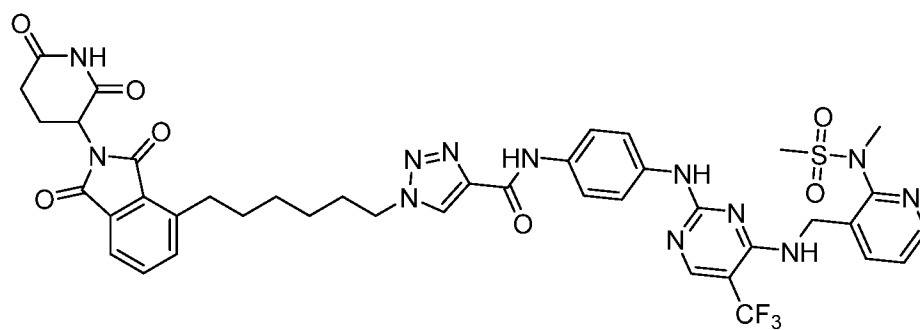
式 15



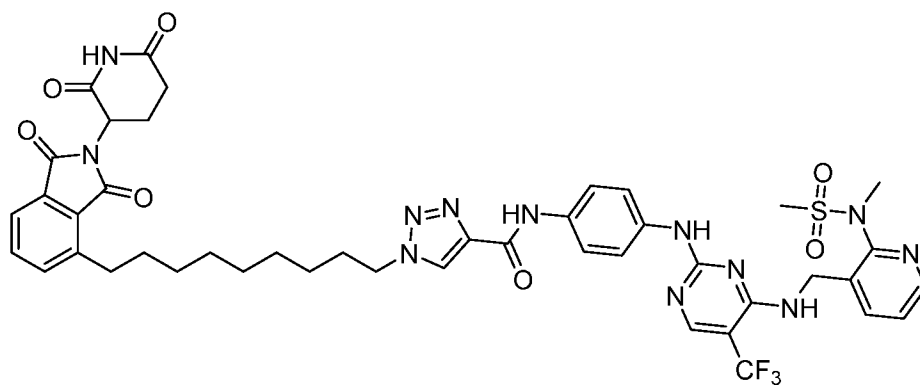
式 16



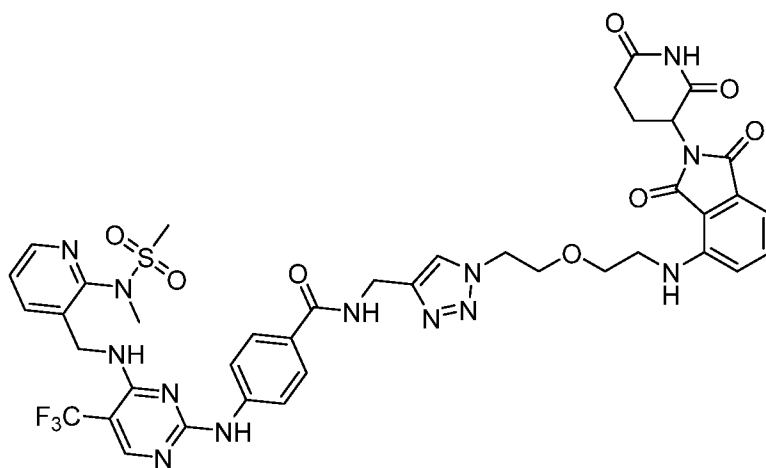
式 17



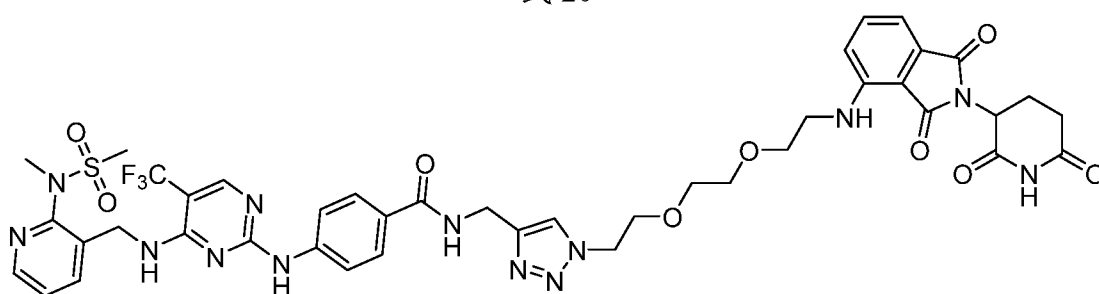
式 18



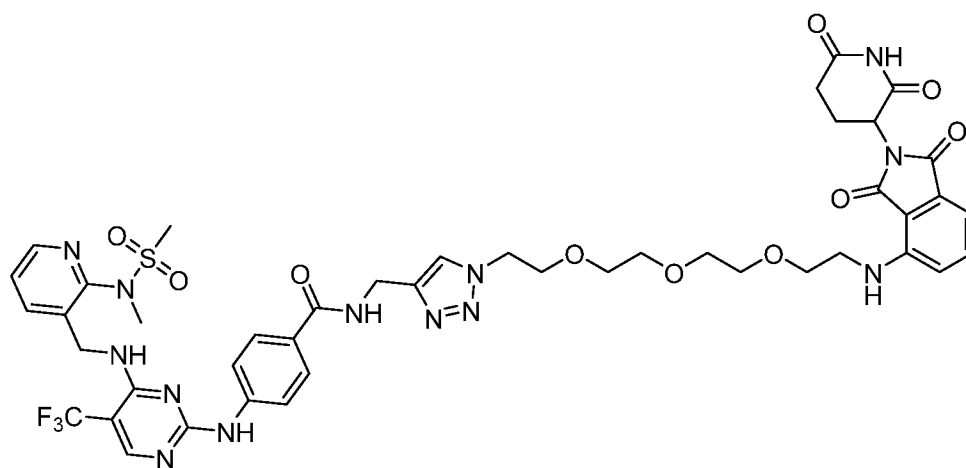
式 19



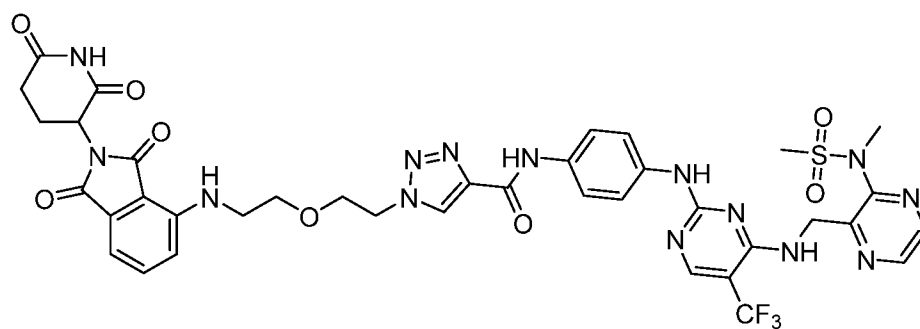
式 20



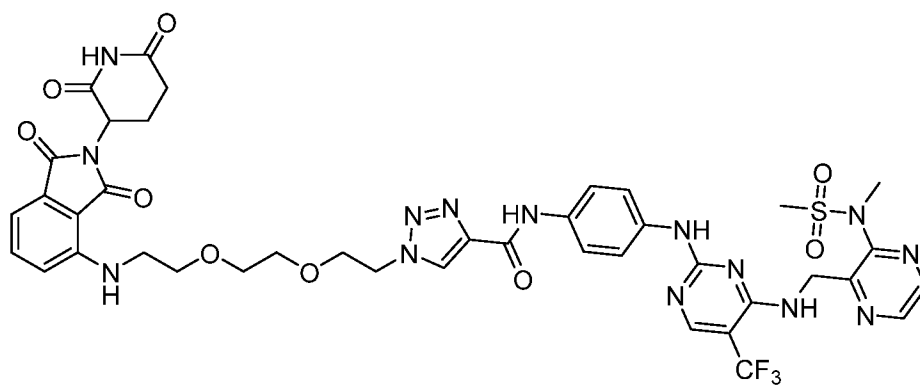
式 21



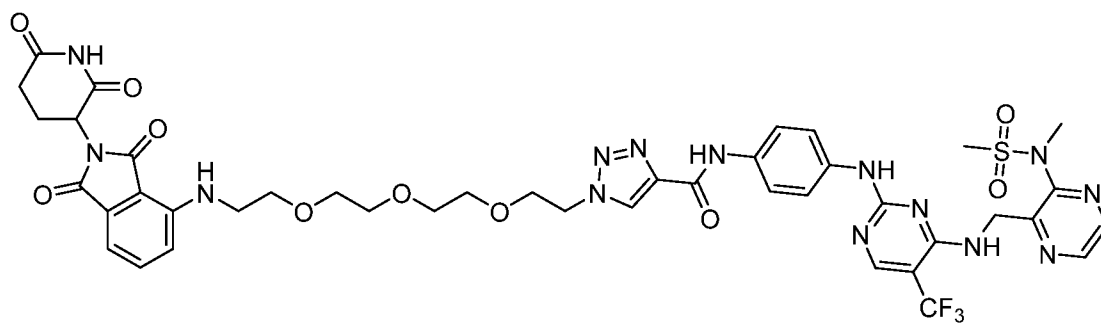
式 22



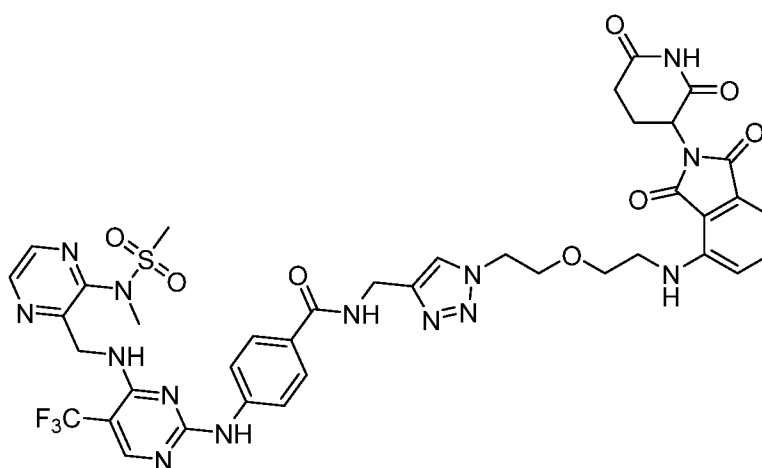
式 23



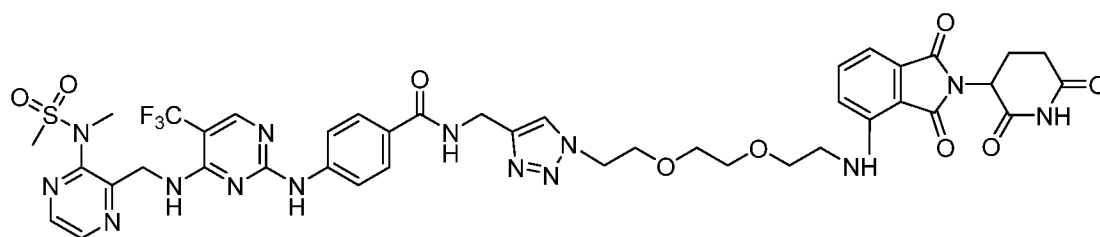
式 24



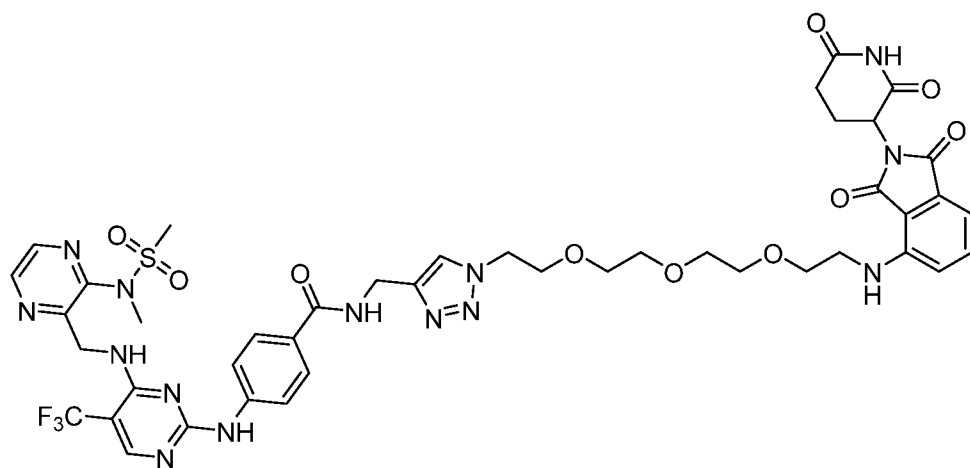
式 25



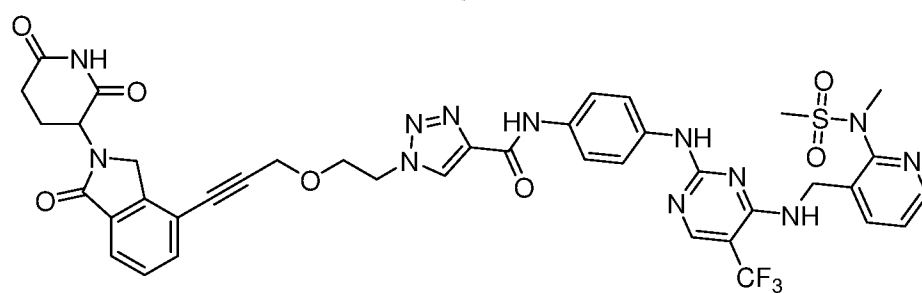
式 26



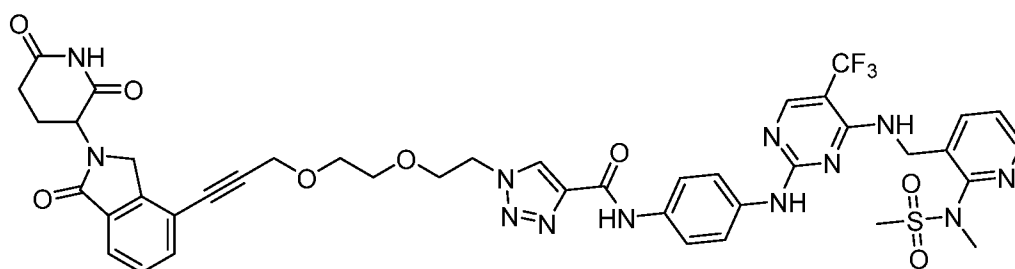
式 28



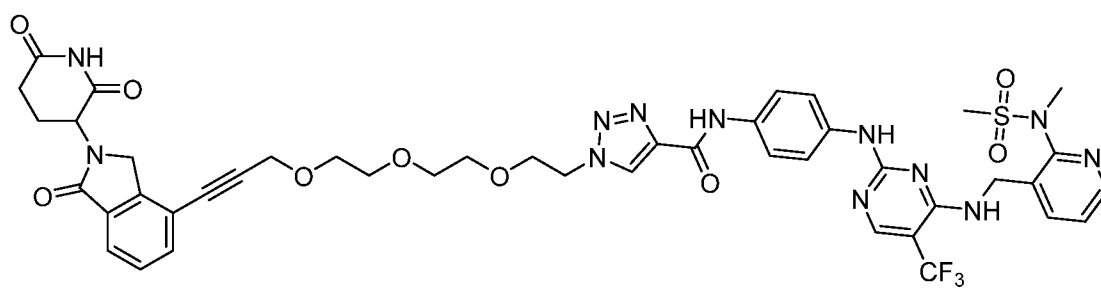
式 28



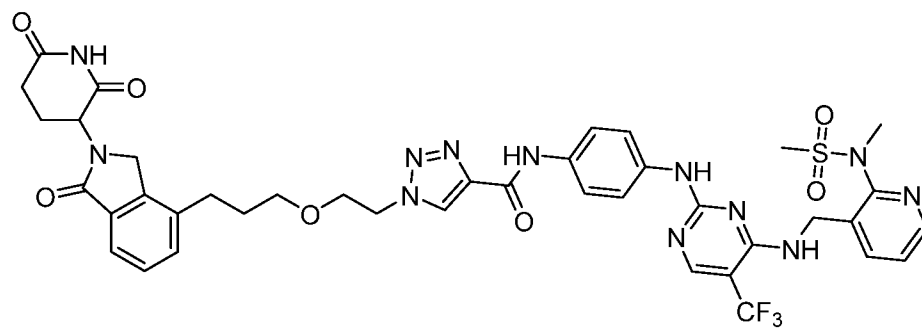
式 29



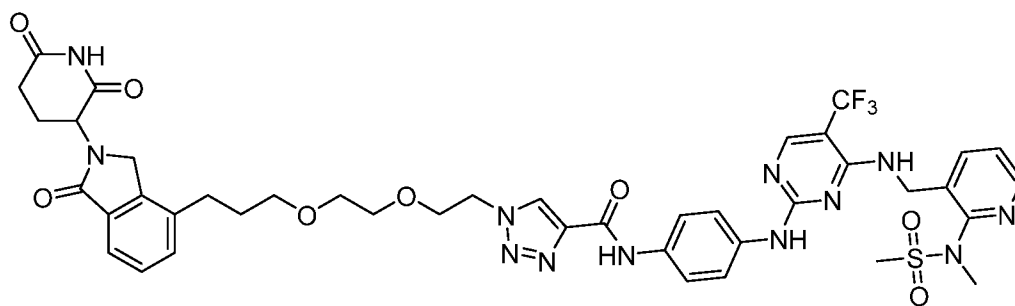
式 30



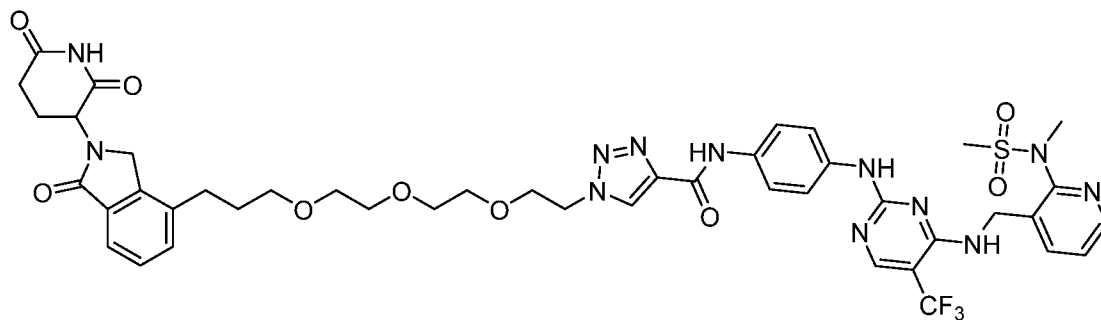
式 31



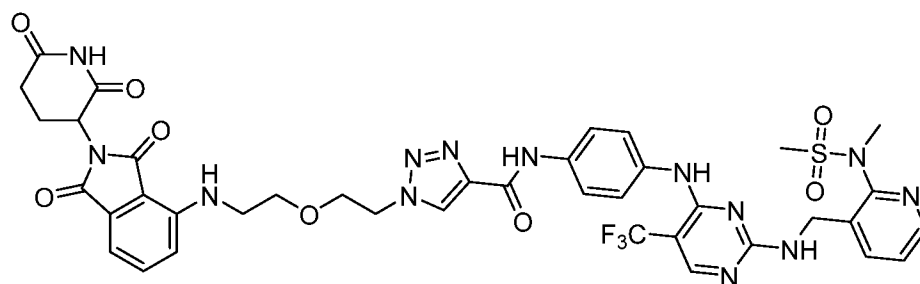
式 32



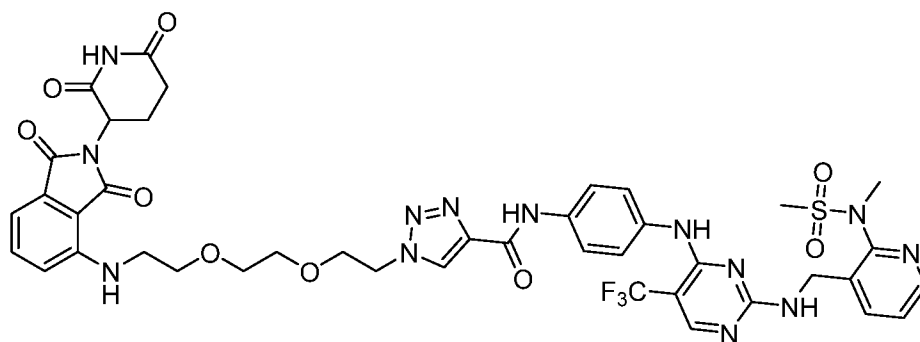
式 33



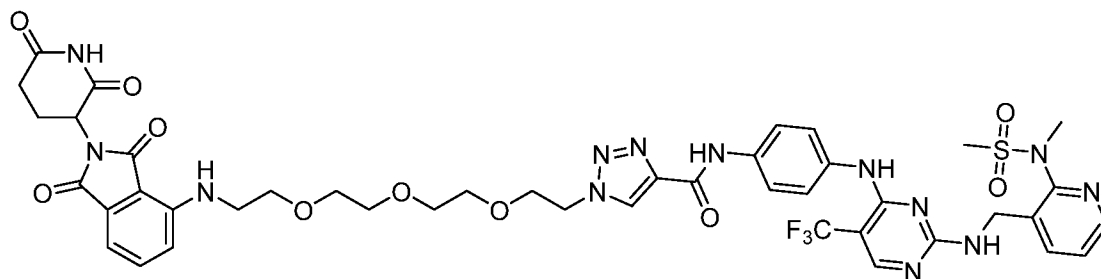
式 34



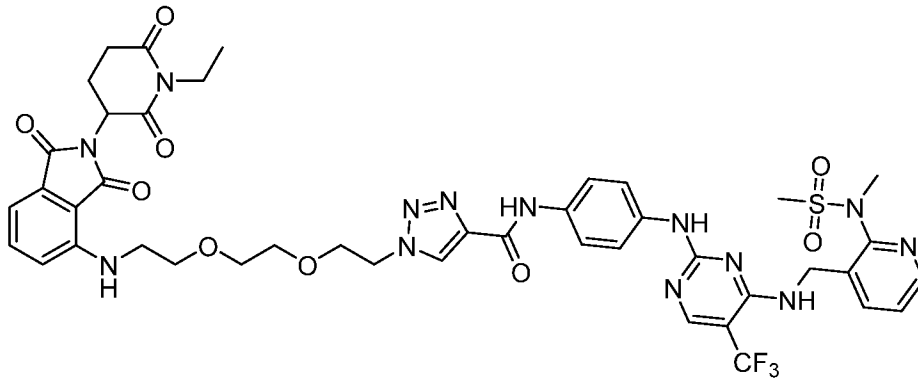
式 35



式 36



式 37



式 38。

23、一种药物组合物，其特征在于，包括权利要求 1~22 任一项所述的化合物。

24、根据权利要求 23 所述的药物组合物，其特征在于，进一步包括辅料。

5 25、根据权利要求 23 所述的药物组合物，其特征在于，进一步包括用于避孕的药物或其他治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的药物；

任选地，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

10 26、根据权利要求 25 所述的药物组合物，其特征在于，所述其他治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的药物包括选自吉非替尼、阿法替尼、西妥昔单抗、Gamendazole、testosterone 的至少之一。

27、权利要求 1-22 中任一项所述化合物或权利要求 23~26 任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于降解 FAK 蛋白。

15 28、权利要求 1-22 中任一项所述化合物或权利要求 23~26 任一项所述的药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病；

任选地，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

29、一种降解 FAK 蛋白的方法，其特征在于，包括：使 FAK 蛋白与权利要求 1-22 任一项所述的化合物或权利要求 23~26 任一项所述的药物组合物接触。

20 30、一种治疗或预防肿瘤或生殖系统有关的疾病的方法，其特征在于，给予患者权利要求 1-22 任一项所述的化合物或权利要求 23~26 任一项所述的药物组合物；

任选地，所述肿瘤或生殖系统有关的疾病包括选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、肺癌、肝癌、胃癌、结直肠癌、皮肤癌、脑癌、骨肉瘤的至少之一。

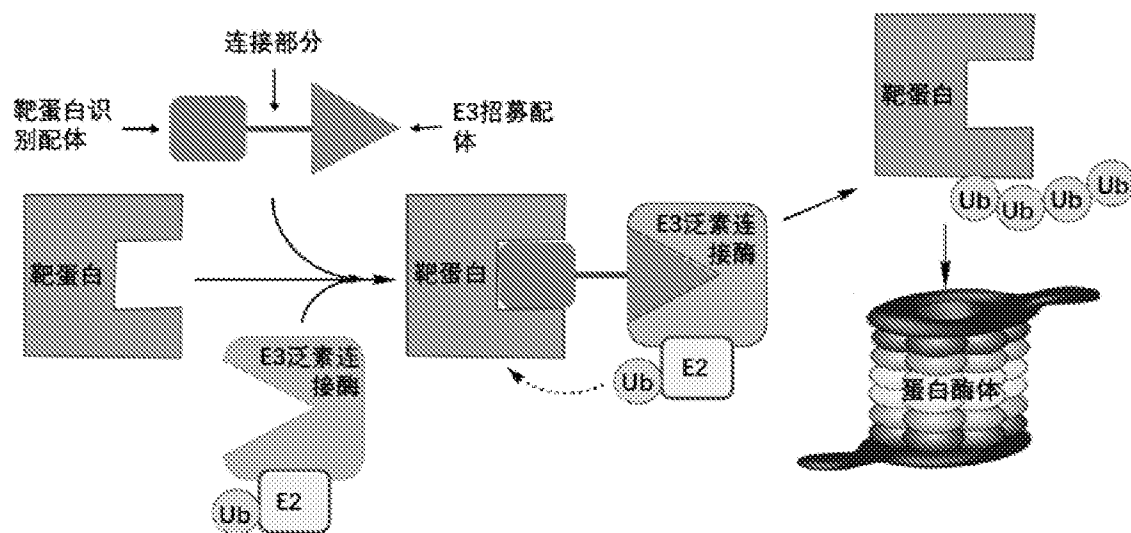


图 1

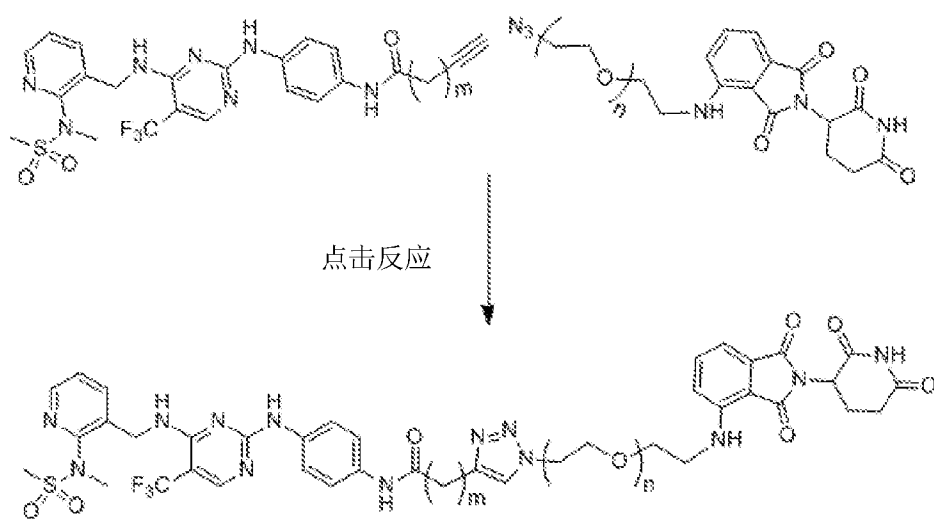


图 2

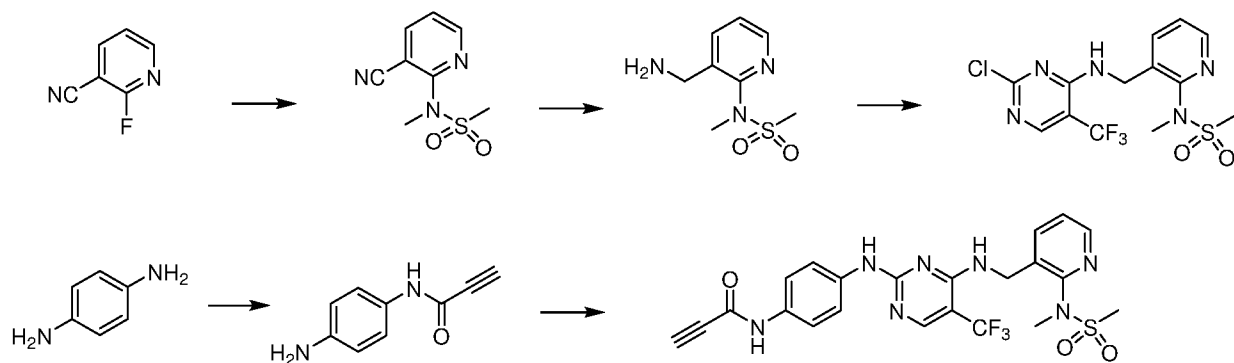


图 3

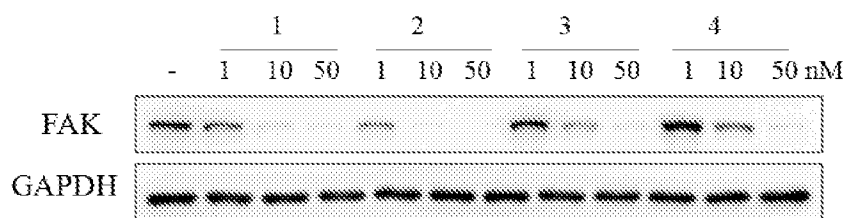


图 4

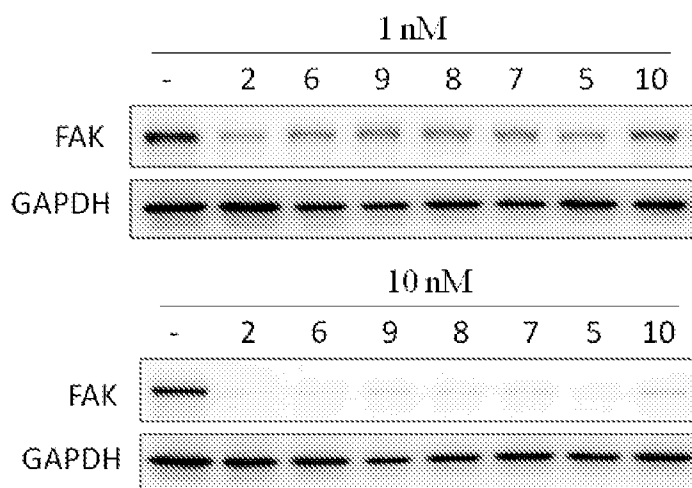


图 5

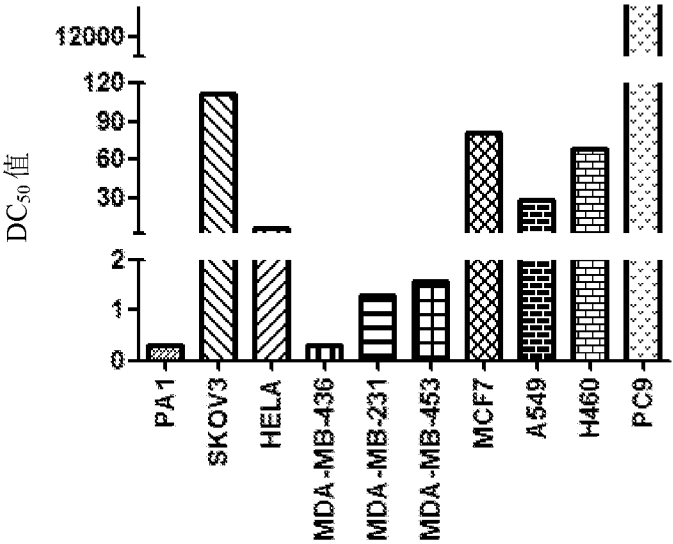


图 6

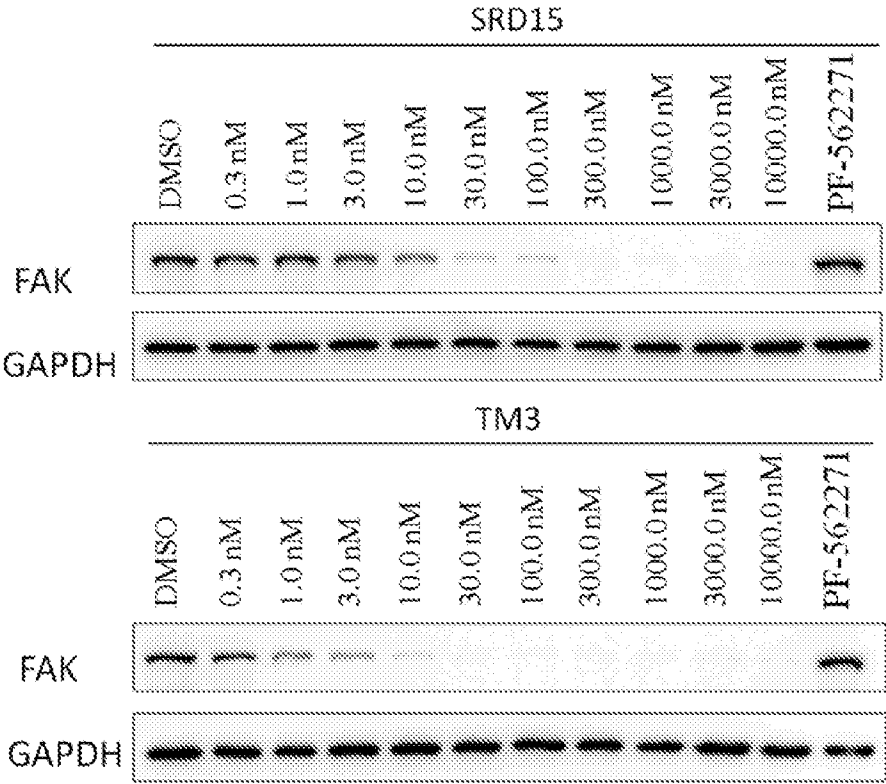


图 7

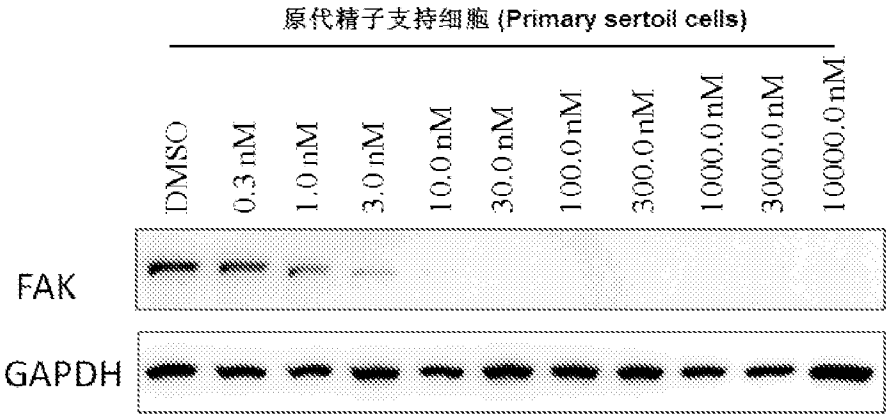


图 8-1

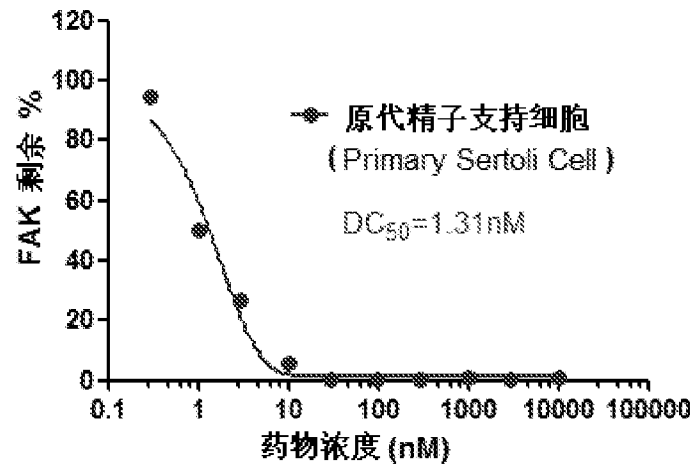


图 8-2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/094594

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D; A61K; A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNPAT, CNKI, WPI, EPODOC, Marpat(STN), Registry(STN), Caplus(STN): 饶燊, 周光飏, 孙永汇, 吴越, 高红英, 结构式检索, structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008129380 A1 (PFIZER PRODUCTS INC. ET AL.) 30 October 2008 (2008-10-30) claims 1-19	1-30 (partial)
(A)	WO 2006023381 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY ET AL.) 02 March 2006 (2006-03-02) claims 1-53	1-30 (partial)
A	WO 2010141406 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC. ET AL.) 09 December 2010 (2010-12-09) claims 1-20	1-30 (partial)
A	WO 2004046118 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP. ET AL.) 03 June 2004 (2004-06-03) claims 1-34	1-30 (partial)



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2019

Date of mailing of the international search report

04 April 2019

Name and mailing address of the ISA/CN

State Intellectual Property Office of the P. R. China
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing
100088
China

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2018/094594

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.: **29-30**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 29-30 relate to a method for the treatment of diseases. The search report is made on the basis of the application of the compound in preparing medicines.
2. ☒ Claims Nos.: **1-21** (部分)
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:
[1] Claims 1-21 (partial) are not supported by the description so that no meaningful search can be carried out. The search range is limited as the technical solutions obtained by X defined by claim 9, Z defined by claim 10, and Y defined by claim 21.
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/CN2018/094594

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2008129380	A1	30 October 2008	US	2016130250	A1	12 May 2016
				DK	2146779	T3	28 November 2016
				EP	2146779	B1	10 August 2016
				US	2019047979	A1	14 February 2019
				MA	31319	B1	01 April 2010
				GE	P20125581	B	25 July 2012
				NZ	580372	A	12 January 2012
				CN	103951658	A	30 July 2014
				GT	200900272	A	17 May 2010
				EA	200901250	A1	30 April 2010
				US	2009054395	A1	26 February 2009
				TN	2009000428	A1	31 March 2011
				PE	04342009	A1	13 April 2009
				AU	2008240359	A1	30 October 2008
				KR	101132880	B1	28 June 2012
				IL	201468	D0	31 May 2010
				TW	200848050	A	16 December 2008
				DO	P2009000248	A	15 November 2009
				CU	23813	A3	21 June 2012
				EC	SP099694	A	30 November 2009
				MX	2009011090	A	02 November 2009
				US	7928109	B2	19 April 2011
				AP	200905010	D0	31 October 2009
				AU	2008240359	B2	26 June 2014
				EP	2146779	A1	27 January 2010
				BR	PI0810411	A2	14 October 2014
				IL	201468	A	30 June 2014
				US	2014100368	A1	10 April 2014
				CO	6260093	A2	22 March 2011
				US	8440822	B2	14 May 2013
				UA	97834	C2	26 March 2012
				UY	31026	A1	28 November 2008
				CA	2684447	C	24 January 2012
				IL	232511	A	31 July 2018
				US	2011166120	A1	07 July 2011
				ES	2593486	T3	09 December 2016
				AP	200905010	A0	31 October 2009
				CN	101678215	A	24 March 2010
				US	2017001981	A1	05 January 2017
				US	2013005964	A1	03 January 2013
				HK	1136985	A1	14 August 2015
				CN	101678215	B	01 October 2014
				KR	20090130248	A	21 December 2009
				CL	2008001076	A1	24 October 2008
				JP	2010524914	A	22 July 2010
				IL	232511	D0	30 June 2014
				US	8247411	B2	21 August 2012
				US	2017327485	A1	16 November 2017
				EA	016679	B1	29 June 2012
WO	2006023381	A1	02 March 2006	US	2006036093	A1	16 February 2006

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2018/094594

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
				TW	200609225	A	16 March 2006
WO	2010141406	A2	09 December 2010	EP	2438056	A2	11 April 2012
				ES	2655882	T3	22 February 2018
				ZA	201108721	B	31 October 2012
				EA	201171489	A1	30 May 2012
				US	9096624	B2	04 August 2015
				PT	2438056	T	19 January 2018
				CA	2757083	A1	09 December 2010
				EP	2438056	A4	19 December 2012
				US	2013231306	A1	05 September 2013
				AR	076810	A1	06 July 2011
				MX	2011012797	A	27 January 2012
				US	8399433	B2	19 March 2013
				EP	2438056	B1	20 December 2017
				JP	5718324	B2	13 May 2015
				US	2011136764	A1	09 June 2011
				TW	201100441	A	01 January 2011
				KR	20120034676	A	12 April 2012
				CN	102448955	A	09 May 2012
				IL	215490	D0	29 December 2011
				BR	PI1013760	A2	05 April 2016
				CN	102448955	B	18 June 2014
				JP	2012528864	A	15 November 2012
				PL	2438056	T3	30 March 2018
				AU	2010256865	A1	03 November 2011
				EA	021801	B1	30 September 2015
				WO	2010141406	A3	21 April 2011
WO	2004046118	A2	03 June 2004	AU	2003299474	A1	15 June 2004
				AU	2003231231	A1	11 November 2003
				WO	03095448	A1	20 November 2003
				AU	2003299474	A8	15 June 2004
				WO	2004046118	A3	12 August 2004

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/094594

A. 主题的分类

C07D 401/14(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07D; A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

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))

CNPAT, CNKI, WPI, EPDOC, Marpat (STN), Registry (STN), Caplus (STN): 饶燊, 周光飏, 孙永汇, 吴越, 高红英, 结构式检索

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
A	WO 2008129380 A1 (PFIZER PROD INC. 等) 2008年 10月 30日 (2008 - 10 - 30) 权利要求1-19	1-30 (部分)
(O) A	WO 2006023381 A1 (TAIGEN BIOTECHNOLOGY 等) 2006年 3月 2日 (2006 - 03 - 02) 权利要求1-53	1-30 (部分)
A	WO 2010141406 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC. 等) 2010年 12月 9日 (2010 - 12 - 09) 权利要求1-20	1-30 (部分)
A	WO 2004046118 A2 (BAYER PHARMACEUTICALS CORP. 等) 2004年 6月 3日 (2004 - 06 - 03) 权利要求1-34	1-30 (部分)

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。☒ 见同族专利附件。

* 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

“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

国际检索实际完成的日期

2019年 3月 21日

国际检索报告邮寄日期

2019年 4月 4日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)

中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

姜雪

电话号码 (86-10)53962146

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：

1. ☒ 权利要求： 29-30
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求29-30涉及疾病的治疗方法，本检索报告是基于化合物在制备药物中的应用做出的。
2. ☒ 权利要求： 1-21（部分）
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：
[1] 权利要求1-21（部分）得不到说明书的支持，不能形成有意义的检索。检索的范围限制为权利要求9限定的X、权利要求10限定的Z、以及权利要求21限定的Y得到的技术方案。
3. ☐ 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/CN2018/094594

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	2008129380	A1	2008年 10月 30日	US	2016130250	A1 2016年 5月 12日
				DK	2146779	T3 2016年 11月 28日
				EP	2146779	B1 2016年 8月 10日
				US	2019047979	A1 2019年 2月 14日
				MA	31319	B1 2010年 4月 1日
				GE	P20125581	B 2012年 7月 25日
				NZ	580372	A 2012年 1月 12日
				CN	103951658	A 2014年 7月 30日
				GT	200900272	A 2010年 5月 17日
				EA	200901250	A1 2010年 4月 30日
				US	2009054395	A1 2009年 2月 26日
				TN	2009000428	A1 2011年 3月 31日
				PE	04342009	A1 2009年 4月 13日
				AU	2008240359	A1 2008年 10月 30日
				KR	101132880	B1 2012年 6月 28日
				IL	201468	D0 2010年 5月 31日
				TW	200848050	A 2008年 12月 16日
				DO	P2009000248	A 2009年 11月 15日
				CU	23813	A3 2012年 6月 21日
				EC	SP099694	A 2009年 11月 30日
				MX	2009011090	A 2009年 11月 2日
				US	7928109	B2 2011年 4月 19日
				AP	200905010	D0 2009年 10月 31日
				AU	2008240359	B2 2014年 6月 26日
				EP	2146779	A1 2010年 1月 27日
				BR	PI0810411	A2 2014年 10月 14日
				IL	201468	A 2014年 6月 30日
				US	2014100368	A1 2014年 4月 10日
				CO	6260093	A2 2011年 3月 22日
				US	8440822	B2 2013年 5月 14日
				UA	97834	C2 2012年 3月 26日
				UY	31026	A1 2008年 11月 28日
				CA	2684447	C 2012年 1月 24日
				IL	232511	A 2018年 7月 31日
				US	2011166120	A1 2011年 7月 7日
				ES	2593486	T3 2016年 12月 9日
				AP	200905010	A0 2009年 10月 31日
				CN	101678215	A 2010年 3月 24日
				US	2017001981	A1 2017年 1月 5日
				US	2013005964	A1 2013年 1月 3日
				HK	1136985	A1 2015年 8月 14日
				CN	101678215	B 2014年 10月 1日
				KR	20090130248	A 2009年 12月 21日
				CL	2008001076	A1 2008年 10月 24日
				JP	2010524914	A 2010年 7月 22日
				IL	232511	D0 2014年 6月 30日
				US	8247411	B2 2012年 8月 21日
				US	2017327485	A1 2017年 11月 16日
				EA	016679	B1 2012年 6月 29日
WO	2006023381	A1	2006年 3月 2日	US	2006036093	A1 2006年 2月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2015年1月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/094594

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)					
				TW	200609225	A	2006年 3月 16日						
WO	2010141406	A2	2010年 12月 9日	EP	2438056	A2	2012年 4月 11日						
				ES	2655882	T3	2018年 2月 22日						
				ZA	201108721	B	2012年 10月 31日						
				EA	201171489	A1	2012年 5月 30日						
				US	9096624	B2	2015年 8月 4日						
				PT	2438056	T	2018年 1月 19日						
				CA	2757083	A1	2010年 12月 9日						
				EP	2438056	A4	2012年 12月 19日						
				US	2013231306	A1	2013年 9月 5日						
				AR	076810	A1	2011年 7月 6日						
				MX	2011012797	A	2012年 1月 27日						
				US	8399433	B2	2013年 3月 19日						
				EP	2438056	B1	2017年 12月 20日						
				JP	5718324	B2	2015年 5月 13日						
				US	2011136764	A1	2011年 6月 9日						
				TW	201100441	A	2011年 1月 1日						
				KR	20120034676	A	2012年 4月 12日						
				CN	102448955	A	2012年 5月 9日						
				IL	215490	D0	2011年 12月 29日						
				BR	PI1013760	A2	2016年 4月 5日						
				CN	102448955	B	2014年 6月 18日						
				JP	2012528864	A	2012年 11月 15日						
				PL	2438056	T3	2018年 3月 30日						
				AU	2010256865	A1	2011年 11月 3日						
				EA	021801	B1	2015年 9月 30日						
				WO	2010141406	A3	2011年 4月 21日						
				WO	2004046118	A2	2004年 6月 3日	AU	2003299474	A1	2004年 6月 15日		
								AU	2003231231	A1	2003年 11月 11日		
WO	03095448	A1	2003年 11月 20日										
AU	2003299474	A8	2004年 6月 15日										
WO	2004046118	A3	2004年 8月 12日										