

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2025 年 1 月 9 日 (09.01.2025)



(10) 国际公布号
WO 2025/007920 A1

(51) 国际专利分类号:

C07D 471/10 (2006.01)	A61K 31/4545 (2006.01)
C07D 487/10 (2006.01)	A61K 31/395 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)	A61K 31/535 (2006.01)
C07D 273/00 (2006.01)	A61K 31/497 (2006.01)
C07D 285/00 (2006.01)	A61K 31/506 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)	A61P 35/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2024/103622

(22) 国际申请日: 2024 年 7 月 4 日 (04.07.2024)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

202310825228.3 2023年7月6日 (06.07.2023) CN

(71) 申请人: 海创药业股份有限公司 (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) [CN/CN]; 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。

(72) 发明人: 涂志林 (TU, Zhilin); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。李景 (LI, Jing); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。杜武 (DU, Wu); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉

药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。陈珂帆 (CHEN, Kefan); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。李兴海 (LI, Xinghai); 中国四川省成都市高新区科园南路5号蓉药大厦1栋4层附2、3号, Sichuan 610041 (CN)。

(74) 代理人: 成都高远知识产权代理事务所 (普通合伙) (GAOYUNG INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY (GENERAL PARTNERSHIP)); 中国四川省成都市高新区衣冠庙邮局 A-42 号信箱, Sichuan 610041 (CN)。

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

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

(54) Title: COMBINED DRUG FOR DEGRADING ESTROGEN RECEPTOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 一种降解雌激素受体的联合用药物及其用途

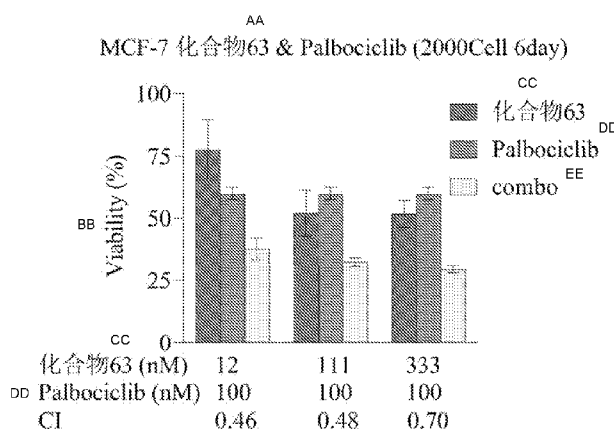


图 1

AA MCF-7 compound 63 & Palbociclib (2000Cell 6day)
BB Viability (%)
CC Compound 63
DD Palbociclib
EE combo

(57) Abstract: A combined drug for degrading an estrogen receptor and the use thereof. The combined drug contains an estrogen receptor degradation agent and a CDK4/6 inhibitor, which are administered simultaneously or separately in the same or different specifications, and a pharmaceutically acceptable carrier. The combined drug has a synergistic effect, significantly improves the effect of treating diseases related to the estrogen receptor, and has good application prospects.

(57) 摘要: 一种降解雌激素受体的联合用药物及用途。联合用药物含有相同或者不同规格的同时或者分别给药的雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂, 以及药理学上可接受的载体, 协同增效, 显著提高治疗与雌激素受体相关疾病的效果, 应用前景良好。

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

本国际公布:

- 包括国际检索报告(条约第21条(3))。
- 在修改权利要求的期限届满之前进行, 在收到该修改后将重新公布(细则48.2(h))。

一种降解雌激素受体的联合用药物及其用途

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及一种降解雌激素受体的联合用药物及其用途。

背景技术

雌激素受体(ER) 是一种配体激活的转录调节蛋白，其通过与内源性雌激素的相互作用介导多种生物学效应的诱导。内源性雌激素包含17 β -雌二醇和雌酮。已经发现ER具有两种不同构型，即ER- α 和ER- β 。雌激素和雌激素受体与许多疾病或病症有关，例如骨癌、乳腺癌、结肠直肠癌、子宫内膜癌、前列腺癌、卵巢癌、子宫癌、宫颈癌、肺癌以及其他疾病或病症。例如，约70%的患有乳腺癌的患者表达ER和/或孕激素受体。这些疾病的治疗可以通过经由多种方式抑制ER信号传导来进行，包括拮抗配体与ER的结合、拮抗或下调ER α 、阻断雌激素合成等。雌激素受体降解剂可以与雌激素应答组织中存在的雌激素受体(ER)竞争结合。有望治疗雌激素受体相关疾病。但是，雌激素受体降解剂单药在临床应用中会产生子宫内膜增生、深静脉血栓等不良反应。同时容易产生耐药性。

细胞周期蛋白依赖性激酶(cyclin dependent kinases, CDKs)在细胞周期的启动和各个时期的转换调节中发挥重要作用。CDK4/6与细胞周期蛋白D(cyclin D)，可磷酸化视网膜母细胞瘤基因(Rb)继而释放转录因子E2F，促进细胞周期相关基因的转录，使细胞进入S期。CDK4/6抑制剂有效地阻滞肿瘤细胞从G1期进展到S期。在雌激素受体阳性(ER+)乳腺癌中，CDK4/6的过度活跃非常频繁。临床前数据表明，CDK4/6和ER信号双重抑制具有协同作用，并能够抑制G1期ER+乳腺癌细胞的生长。因此CDK4/6抑制剂有望用于治疗癌症。但是，CDK4/6抑制剂单药在临床应用中，由于CDK过表达、细胞周期素E1过表达等因素，患者对CDK4/6抑制剂会产生获得性耐药。

目前尚未见将雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂联合使用治疗雌激素受体相关的疾病。

发明内容

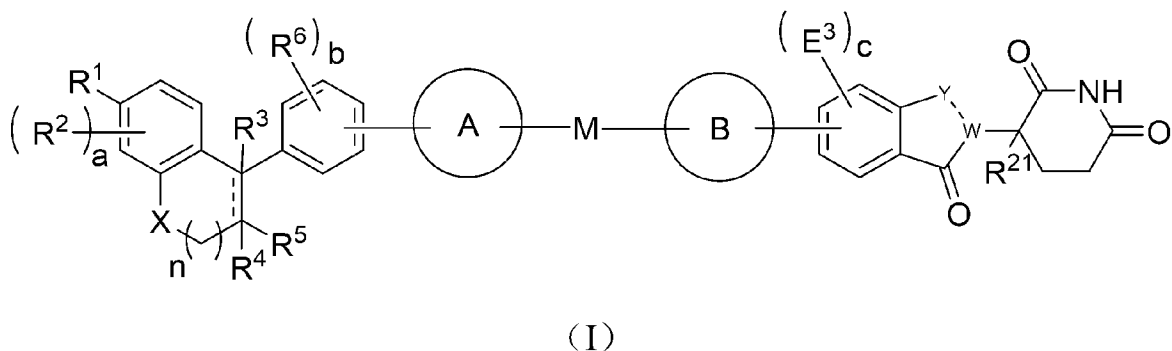
本发明的目的是提供一种降解雌激素受体的联合用药物及其用途。

本发明提供了一种降解雌激素受体的药物组合物，其特征在于：它由雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂组成。

进一步地，所述雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂的摩尔比为

1:0.01~1:666.7。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为式 (I) 所示的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物：



其中，

R^1 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、硼酸基、 $-OR'$ ；
 R' 选自苯基、苄基；

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

当 Y 和 W 之间的虚线为无时， W 为 NH ， Y 为卤素；

当 Y 和 W 之间的虚线为键时， W 为 N ， Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

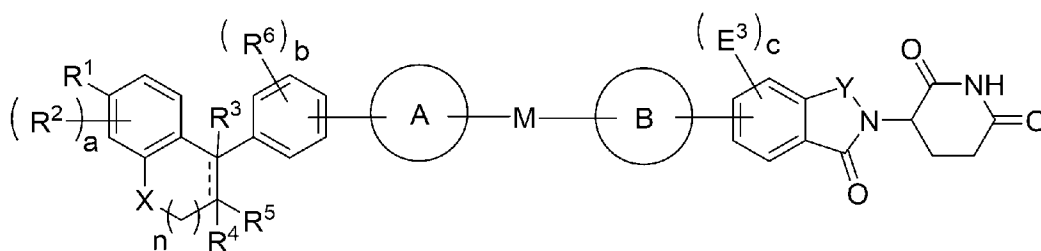
R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{21} 选自氢或氘；

所述杂芳基的杂原子为 O 、 N 或 S ；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N ；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

进一步地，所述化合物如式 (II) 所示：



(II)

其中，

R^1 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、硼酸基、 $-OR'$ ；

R' 选自苯基、苄基；

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、 O 、 S 、 SO 、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

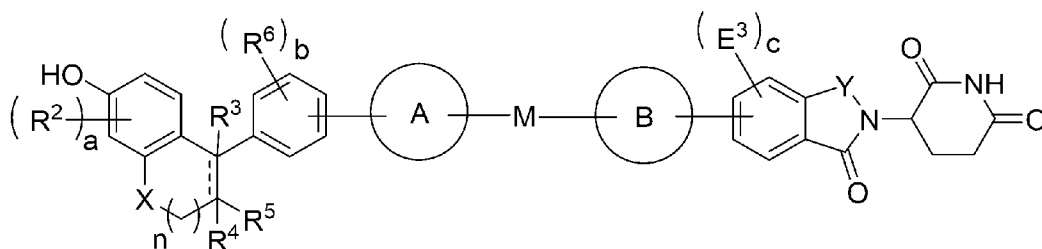
R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

进一步地，所述化合物如式 (III) 所示：



(III)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取

代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基；

X选自CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基；

n为0、1或2；

R⁶为苯环上任意位置的取代基，b为取代基R⁶的个数；

每个R⁶分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基；

b为0、1、2或3；

环A和环B分别独立选自4~12元环烷基、4~12元杂环烷基；

M选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R⁹、R¹⁰分别独立选自氢、C₁~C₆烷基；

E³为苯环上任意位置的取代基，c为取代基E³的个数；

每个E³分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基；或者任意两个E³连接形成3~6元环烷基、6~10元芳基、4~12元杂环烷基、5~8元杂芳基；

c为0、1、2或3；

Y为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2}分别独立选自氢、C₁~C₆烷基；

R¹¹、R¹²分别独立选自氢、C₁~C₆烷基；

所述杂芳基的杂原子为O、N或S；所述杂原子个数为1、2或3个；

所述杂环烷基的杂原子为N；所述杂原子个数为1、2或3个；

优选地，

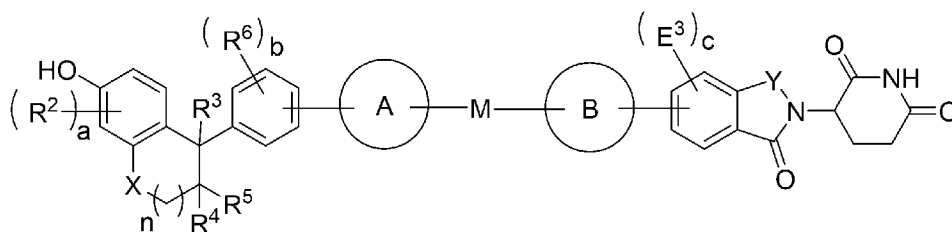
R⁵选自C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基；

X选自CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷选自氢、卤素、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基；

环A和环B分别独立选自4~12元环烷基、4~12元杂环烷基；所述环A和环B均为杂环烷基时，其中一个环中有1个杂原子N，另一个环中有2个杂原子N。

进一步地，所述化合物如式(IV)所示：



(IV)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

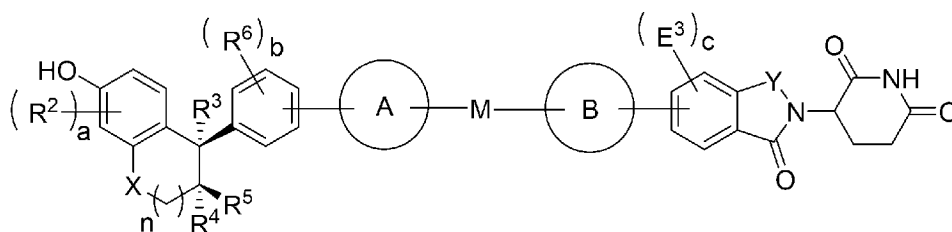
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (V) 所示：



(V)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

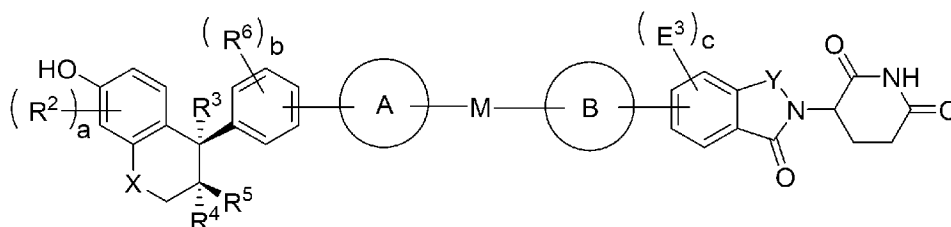
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基; 所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (VI) 所示:



式 (VI)

其中,

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3;

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基, 或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基;

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代

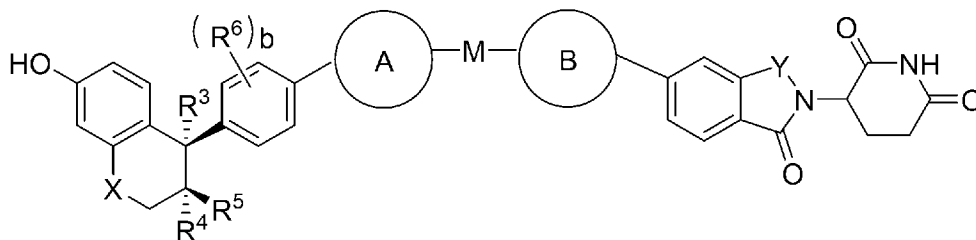
的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (VII) 所示：



式 (VII)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C(O)、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

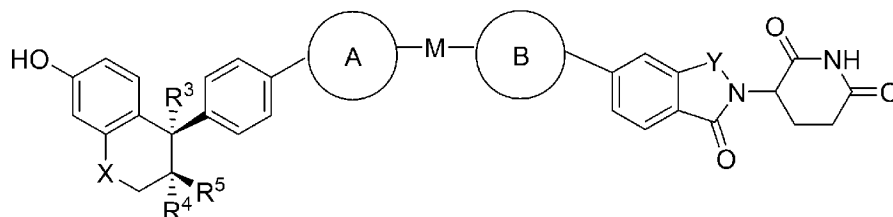
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (VIII) 所示：



式 (VIII)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；
 所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；
 优选地，

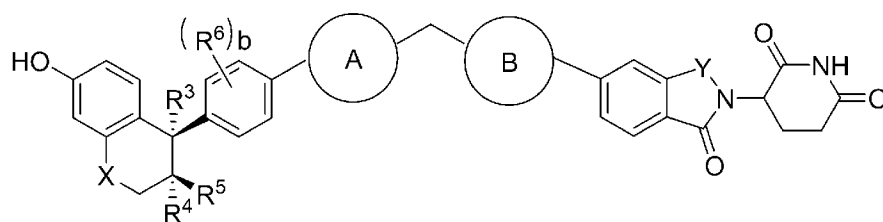
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (IX) 所示：



式 (IX)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R^{I1} 、 R^{I2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

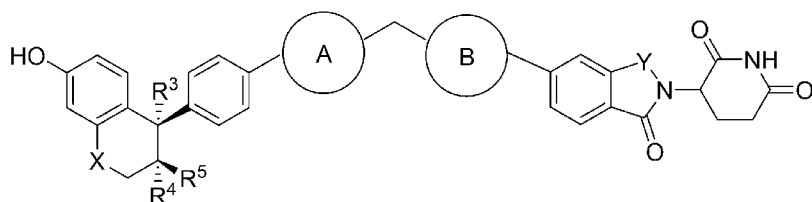
R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基; 所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (X) 所示:



式 (X)

其中,

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基; 或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基;

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

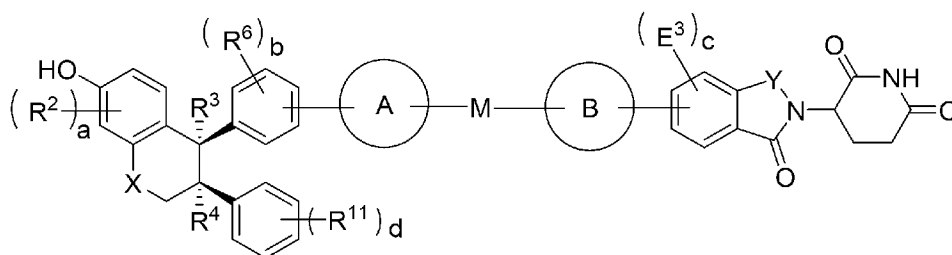
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (XI) 所示：



(XI)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

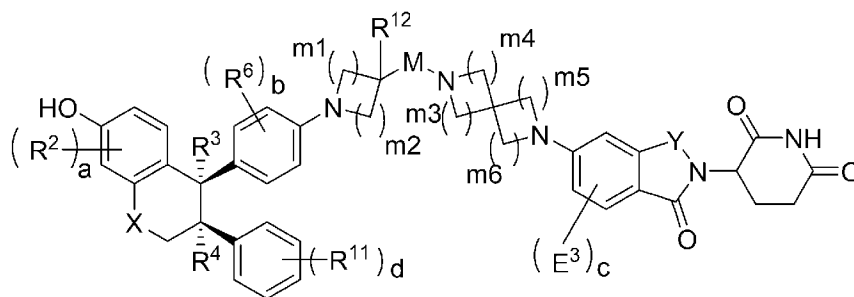
优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (XII) 所示:



式 (XII)

其中,

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3；

R³、R⁴ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基，或者 R³、R⁴ 连接形成 3~6 元环烷基；

R¹¹ 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R¹¹ 的个数；

每个 R¹¹ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R⁶ 的个数；

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

M 选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R⁹、R¹⁰ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹² 选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、羟基；

m₁、m₂、m₃、m₄、m₅、m₆ 分别独立选自 0、1、2 或 3；

E³ 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E³ 的个数；

每个 E³ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；或者任意两个 E³ 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

X 选自 CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

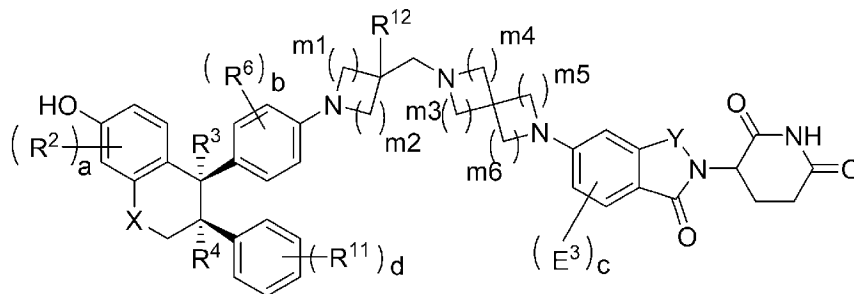
R⁷ 选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基。

进一步地，所述化合物如式 (XIII) 所示：



(XIII)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基， d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

R^{12} 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基；

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 分别独立选自 0、1、2 或 3；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

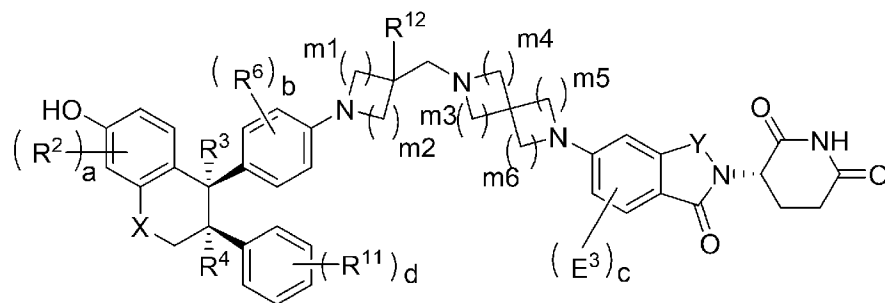
R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

R^{I1} 、 R^{I2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基。

进一步地，所述化合物如式 (XIV) 所示：



(XIV)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{I1} 为苯环上任意位置的取代基， d 为取代基 R^{I1} 的个数；

每个 R^{I1} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

R^{I2} 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羟基；

$m1$ 、 $m2$ 、 $m3$ 、 $m4$ 、 $m5$ 、 $m6$ 分别独立选自 0、1、2 或 3；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

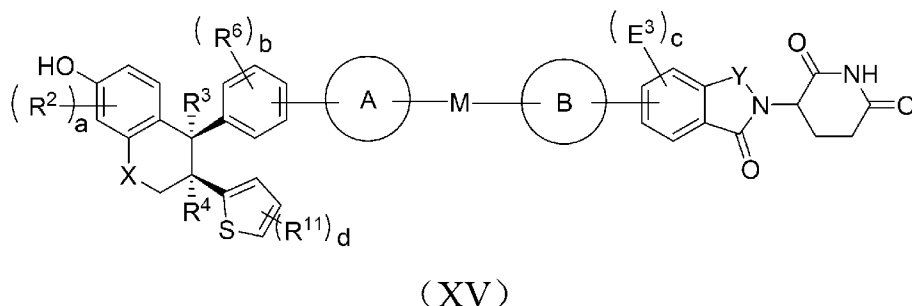
R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

进一步地，所述化合物如式 (XV) 所示：



其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为噻吩环上任意位置的取代基， d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

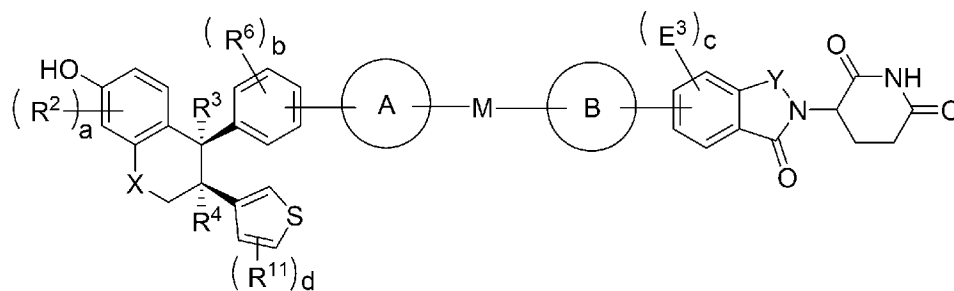
优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (XVI) 所示:



(XVI)

其中,

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3；

R³、R⁴ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基，或者 R³、R⁴ 连接形成 3~6 元环烷基；

R¹¹ 为噻吩环上任意位置的取代基，d 为取代基 R¹¹ 的个数；

每个 R¹¹ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R⁶ 的个数；

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R⁹、R¹⁰ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

E³ 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E³ 的个数；

每个 E³ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；或者任意两个 E³ 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

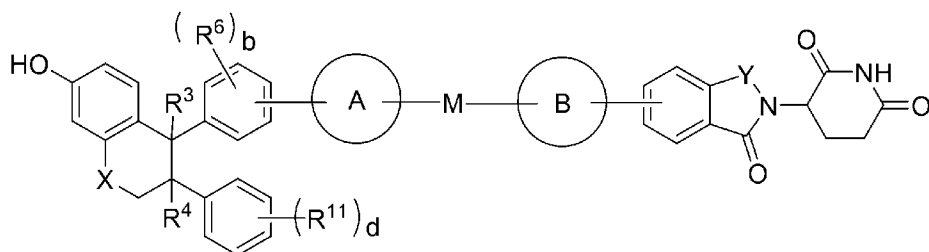
优选地，

X 选自 CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷ 选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地，所述化合物如式 (XVII) 所示：



式 (XVII)

其中,

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基, 或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基, d 为取代基 R^{11} 的个数; R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

d 为 0、1、2 或 3; b 为 0、1、2 或 3; 且 d 和 b 中至少有一个不为 0;

每个 R^{11} 、 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 且至少有 1 个为氟;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

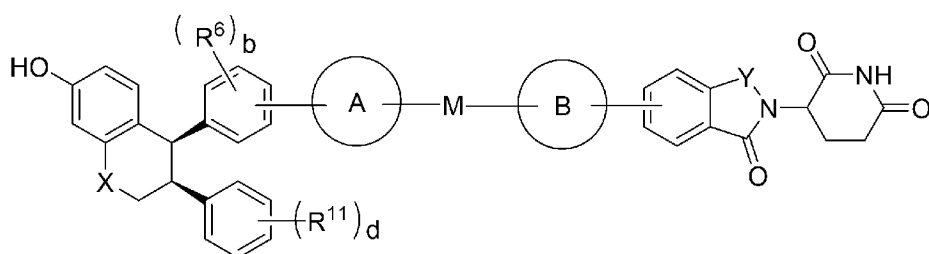
优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (XVIII) 所示:



式 (XVIII)

其中,

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基, d 为取代基 R^{11} 的个数; R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

d 为 0、1、2 或 3; b 为 0、1、2 或 3; 且 d 和 b 中至少有一个不为 0;

每个 R^{11} 、 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基; 且至少有 1 个为氟;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

Y 为无、 $\text{CR}^{Y1}\text{R}^{Y2}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{CR}^{12}-$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

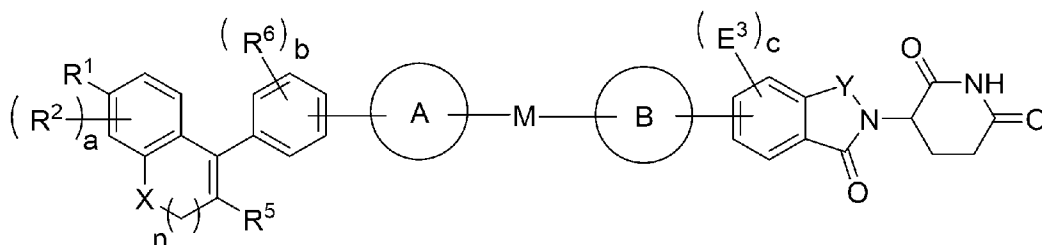
所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 或 O;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (XIX) 所示:



(XIX)

其中,

R^1 选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羟基、氨基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、硼酸基;

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3;

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基, 取代或未取

代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C(O)、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

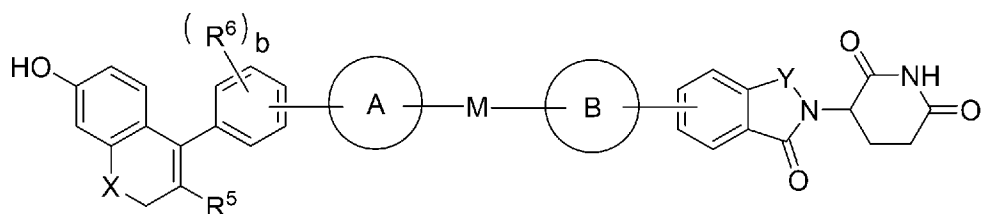
所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基。

进一步地，所述化合物如式 (XX) 所示：



(XX)

其中,

R⁵选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基, 取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基;

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷;

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基;

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R⁶ 的个数;

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹;

R⁹、R¹⁰ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基;

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-, -CR¹¹=N-, -N=N-, -OC(O)-;

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基;

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

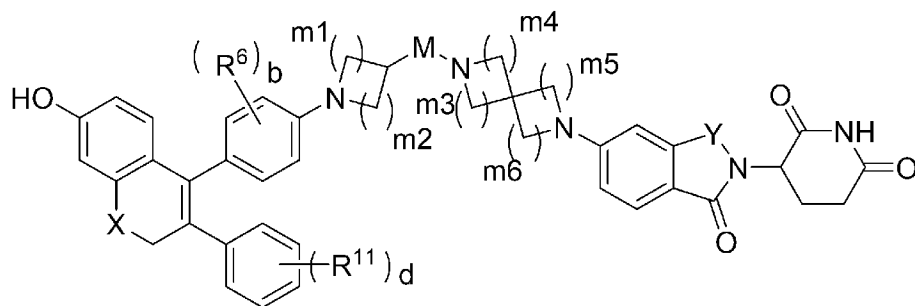
R⁵选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基; 所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基;

X 选自 CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷;

R⁷选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

进一步地, 所述化合物如式 (XXI) 所示:



式 (XXI)

其中,

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基, d 为取代基 R^{11} 的个数;

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

d 为 0、1、2 或 3;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 分别独立选自 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

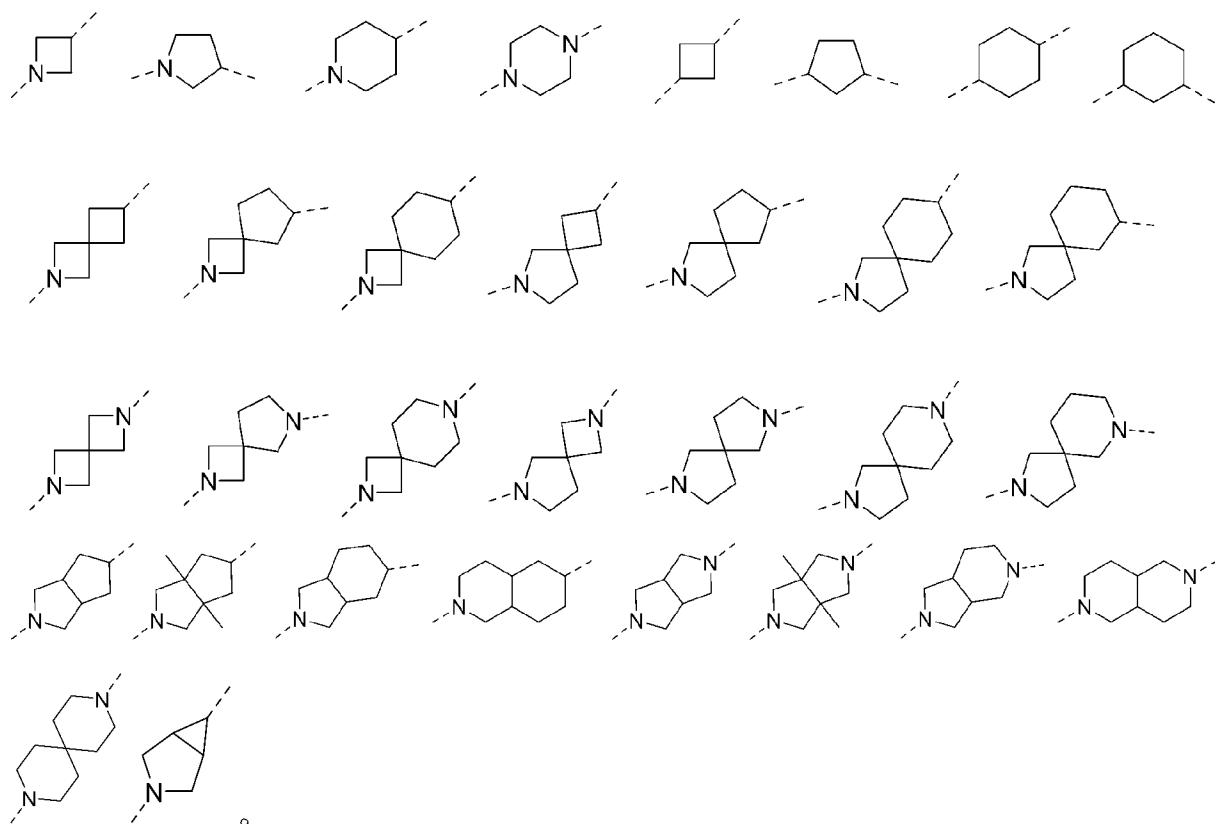
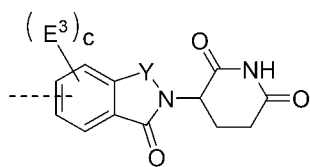
R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

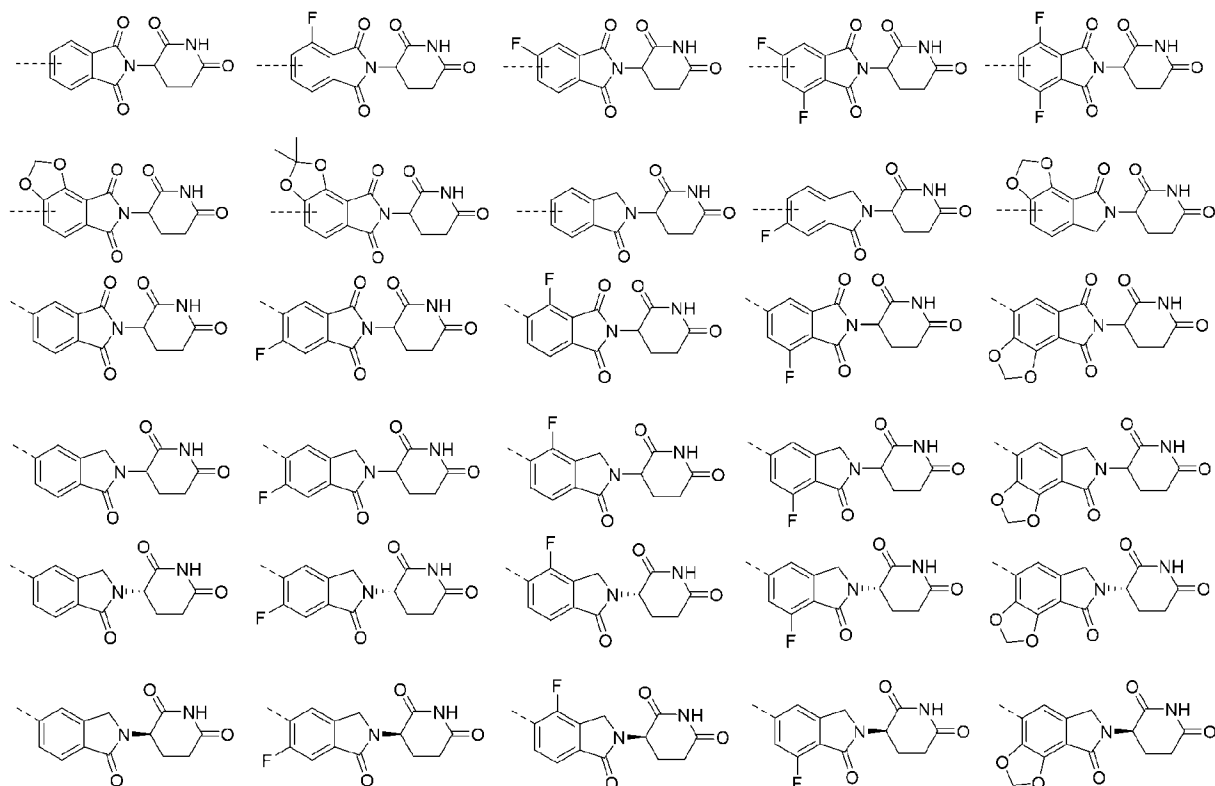
R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基。

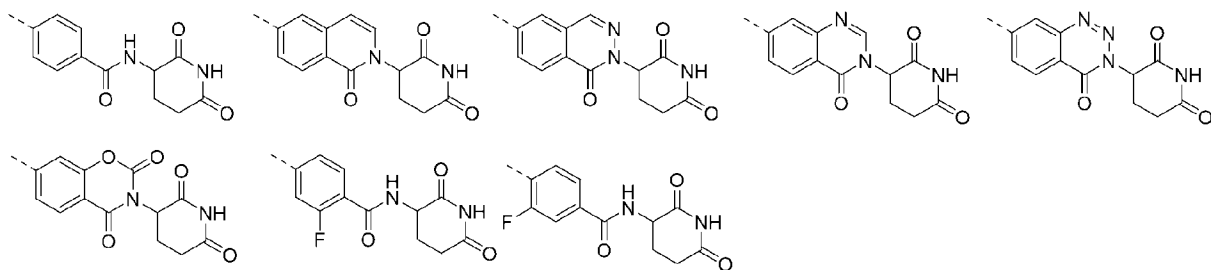
进一步地, 所述环 A 和环 B 分别独立选自以下结构:



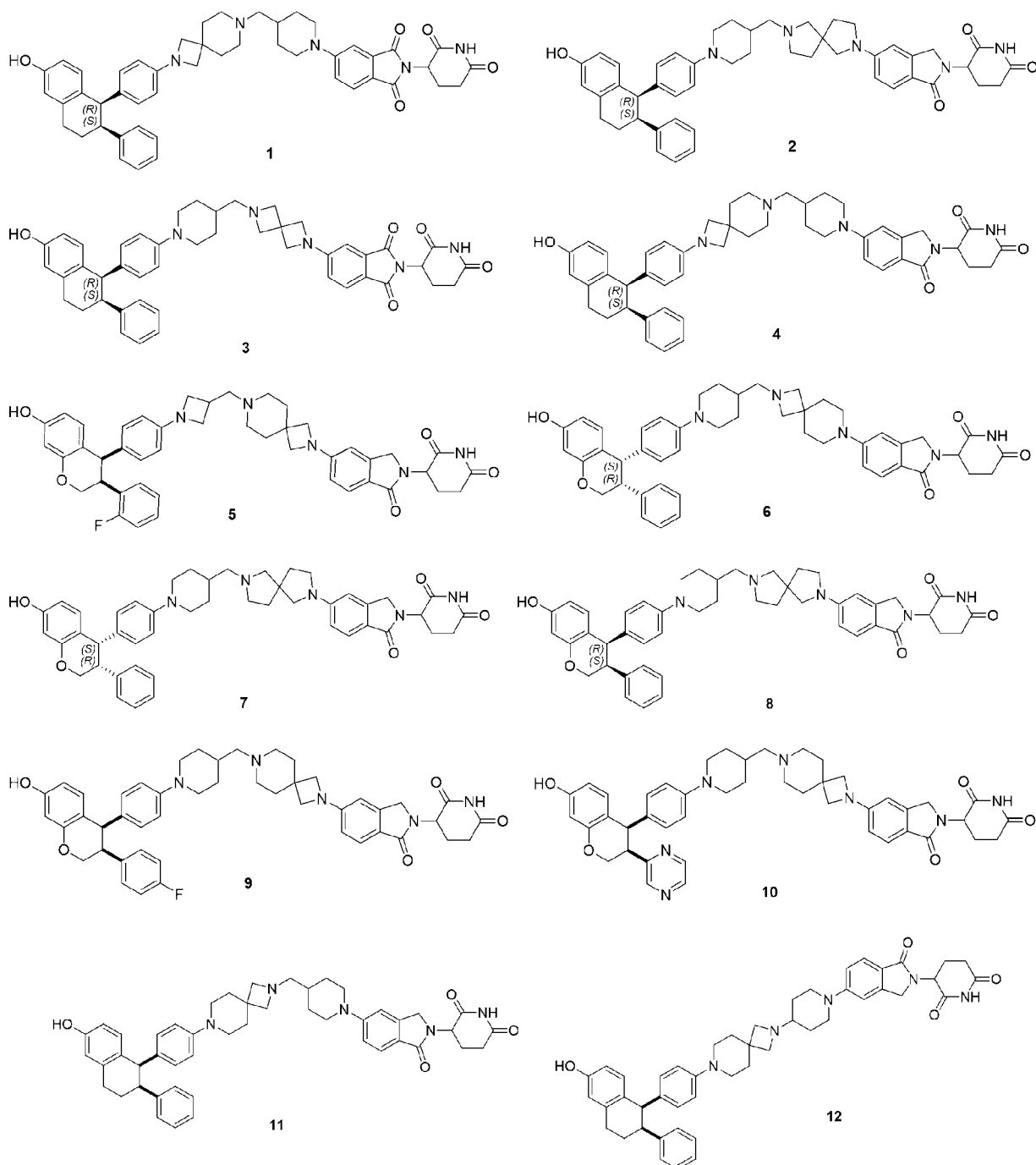
进一步地，所述

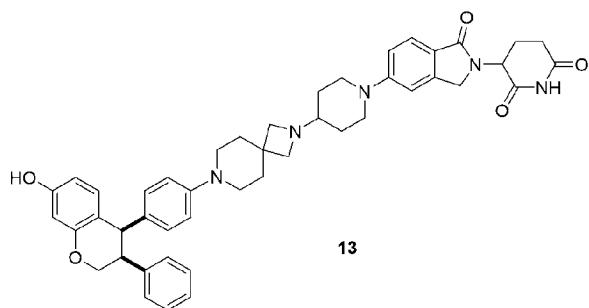
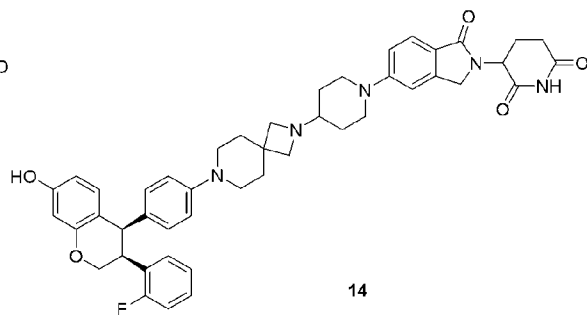
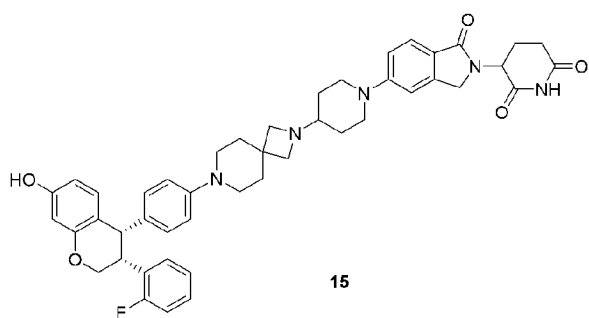
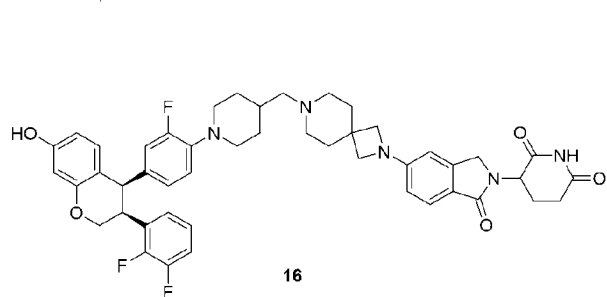
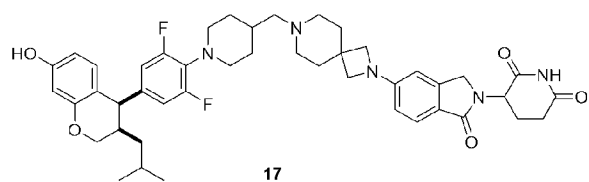
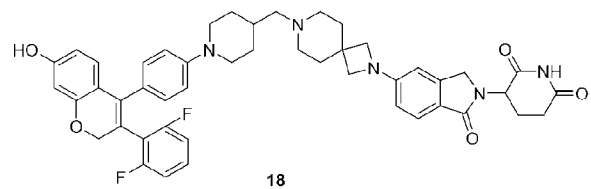
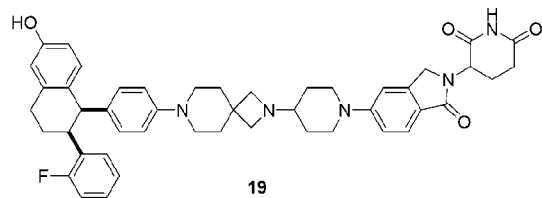
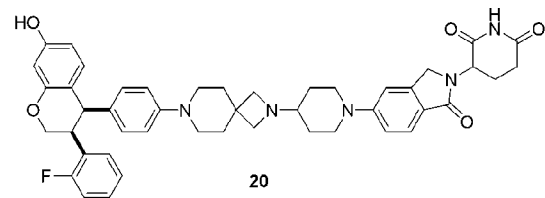
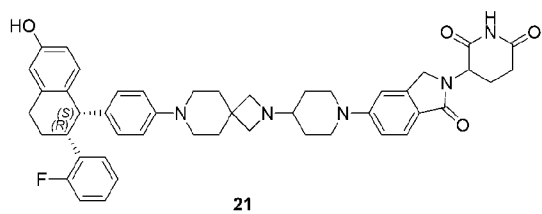
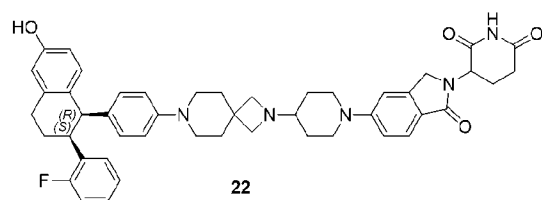
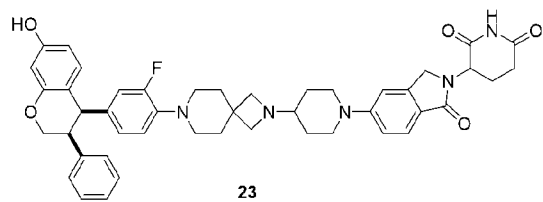
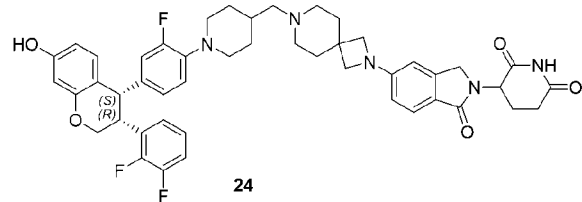
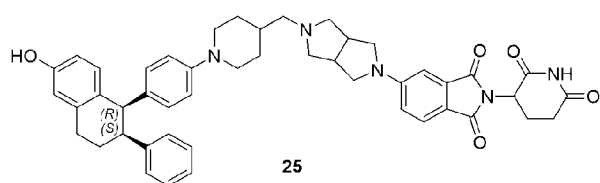
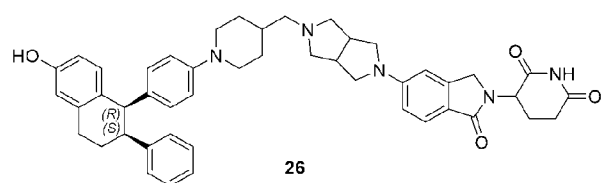
选自如下结构：

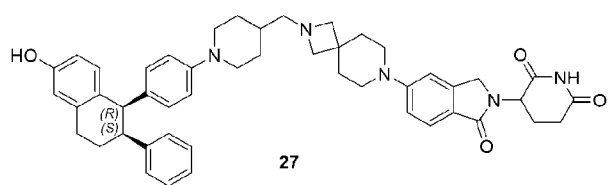
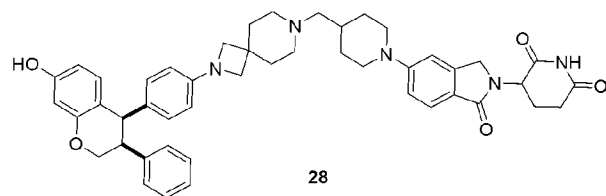
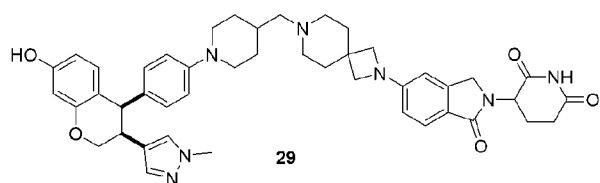
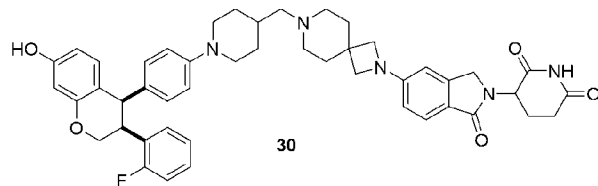
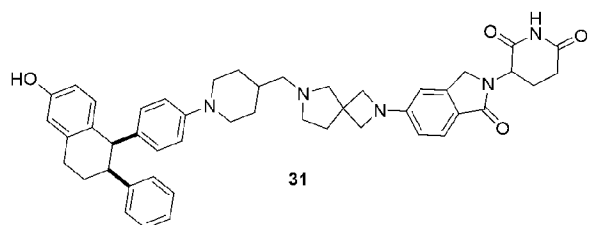
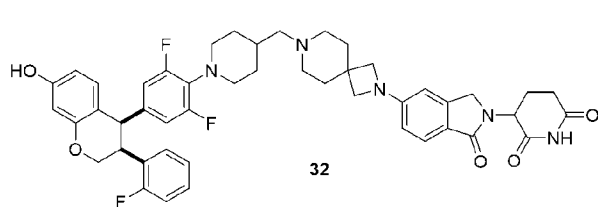
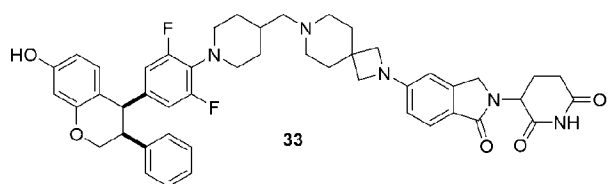
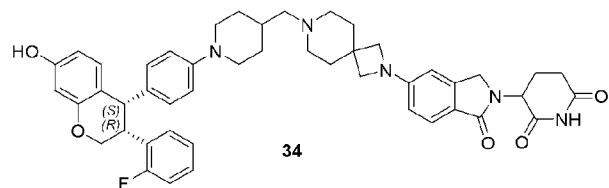
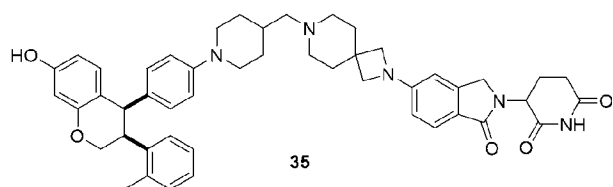
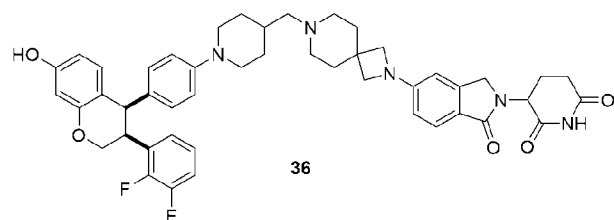
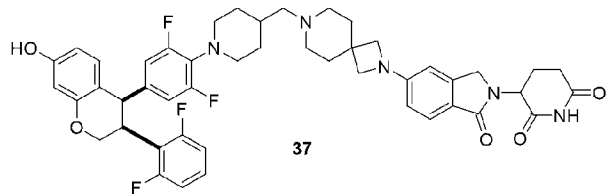
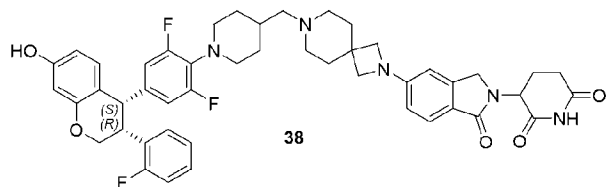
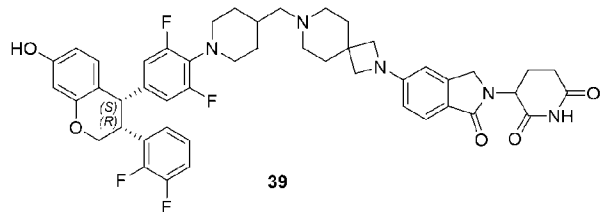
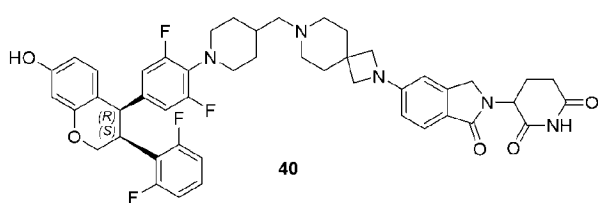


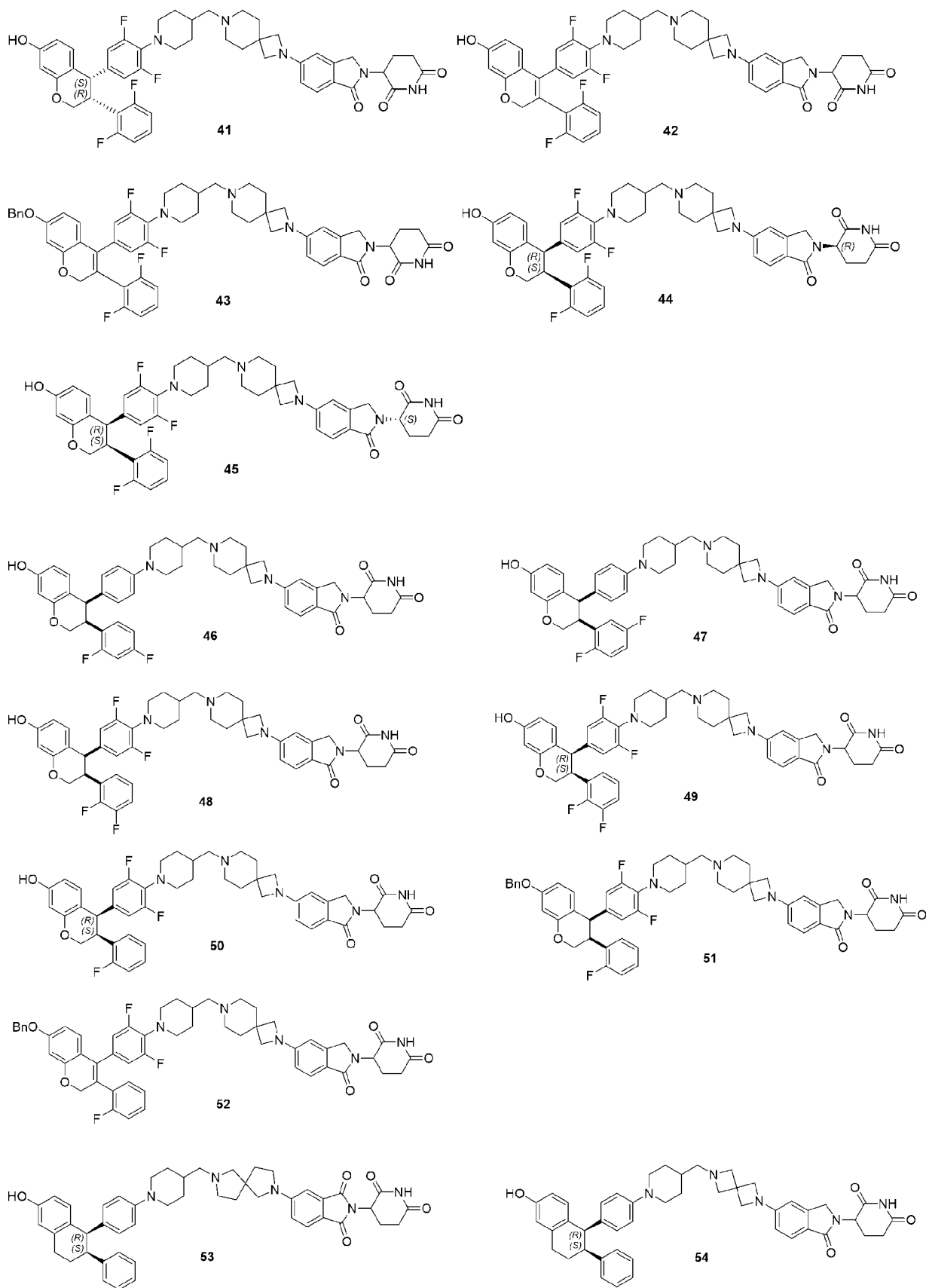


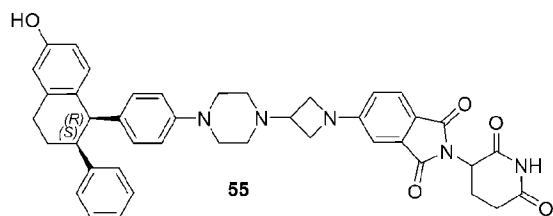
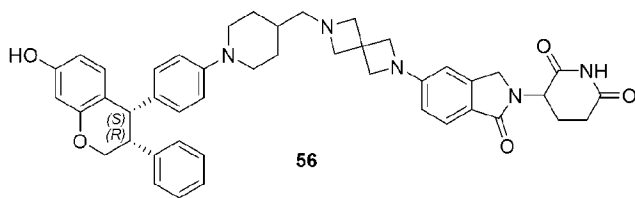
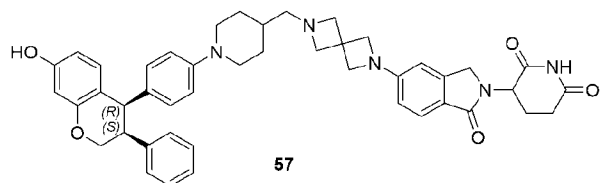
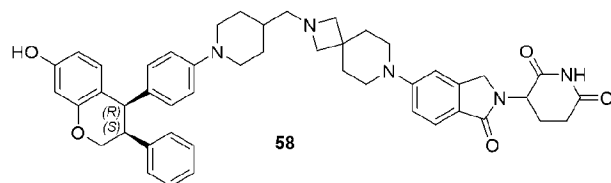
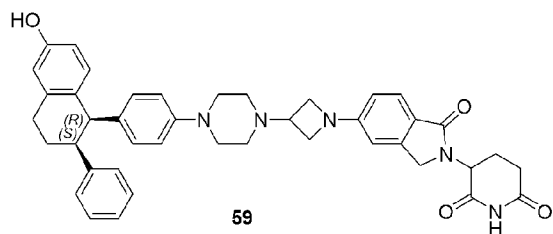
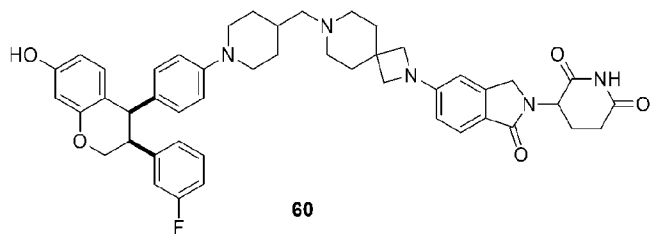
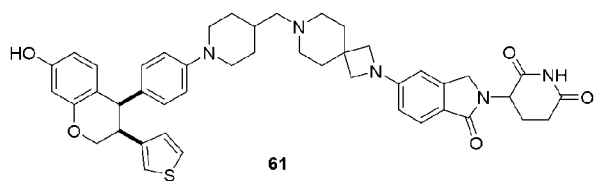
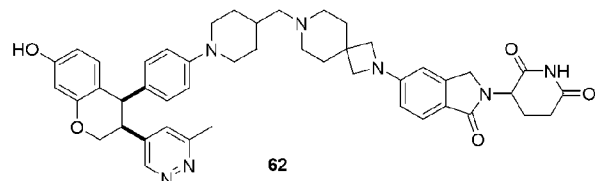
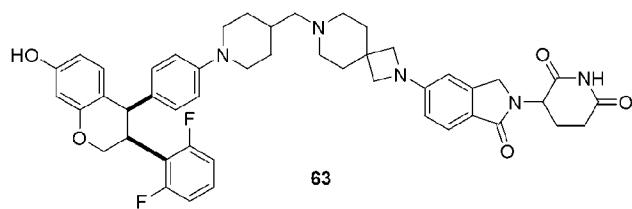
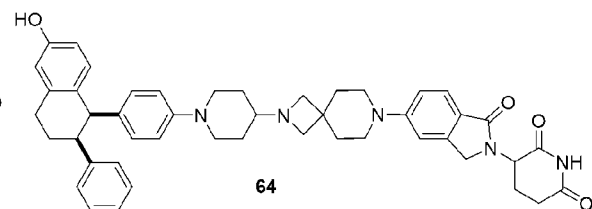
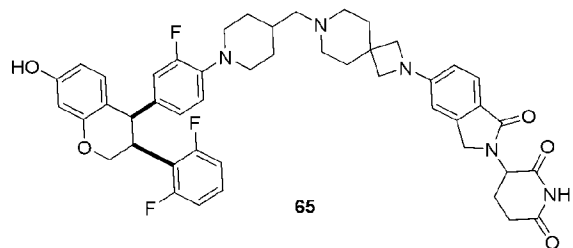
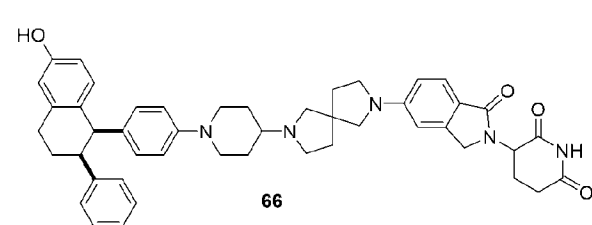
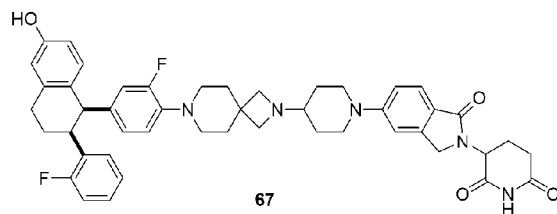
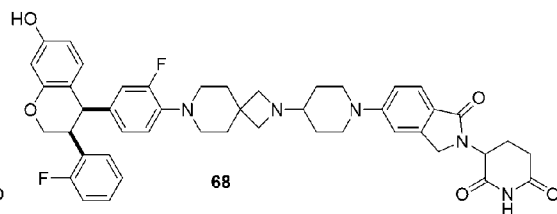
进一步地，所述化合物为如下化合物之一：

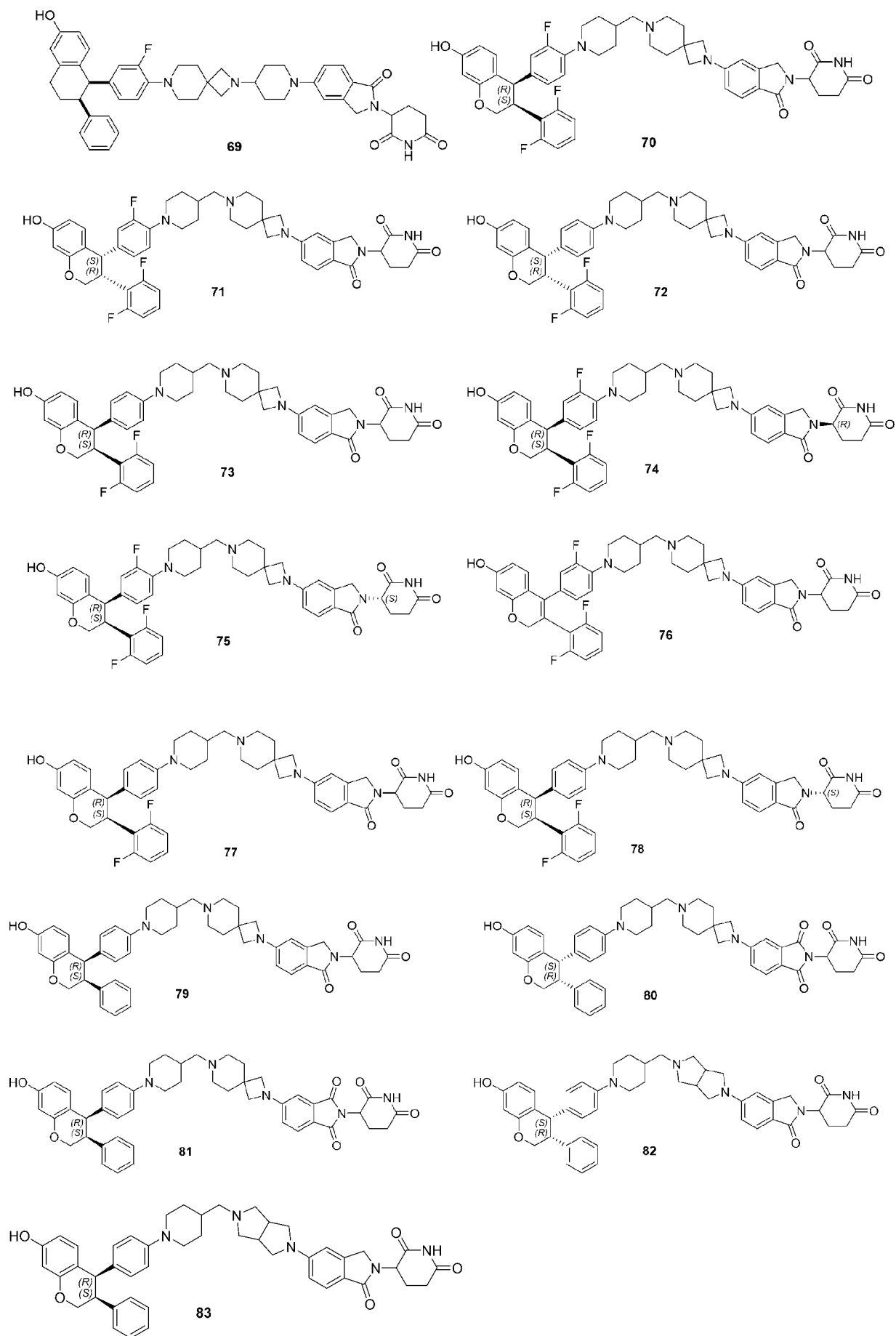


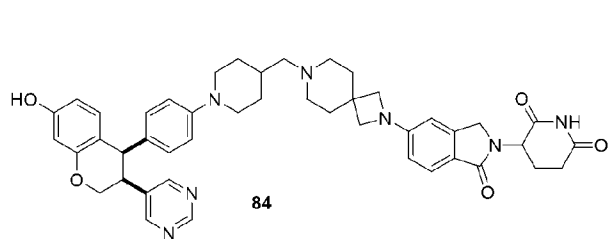
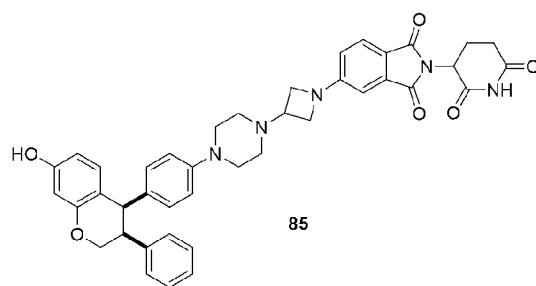
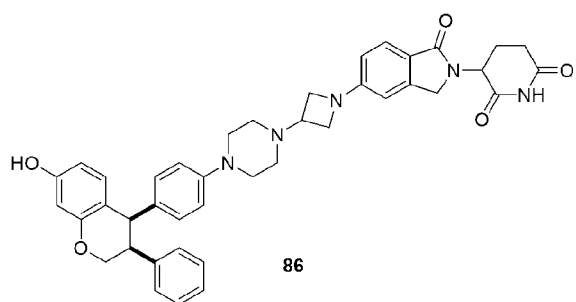
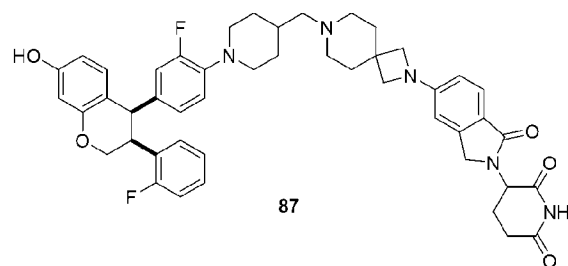
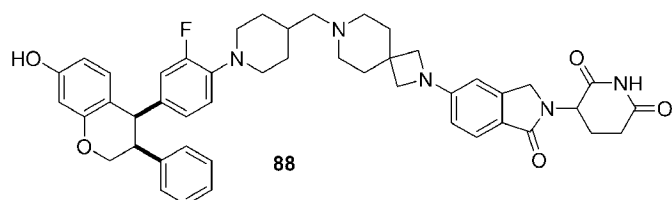
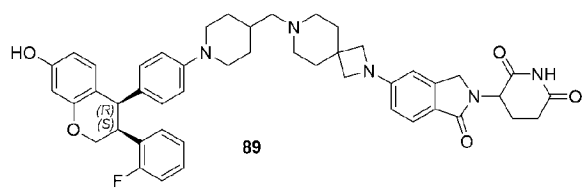
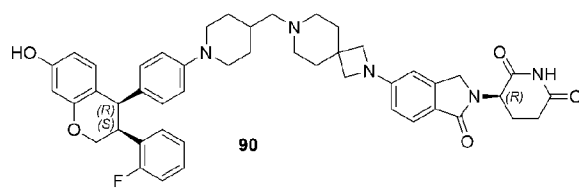
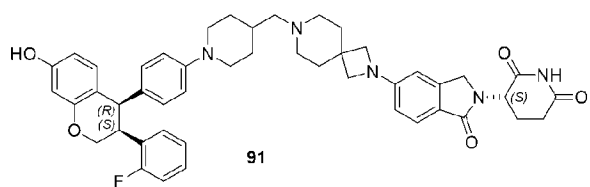
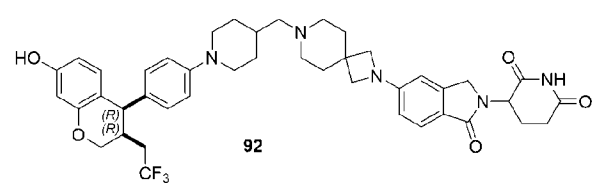
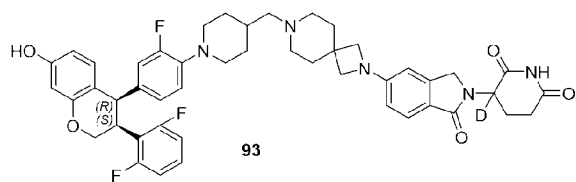
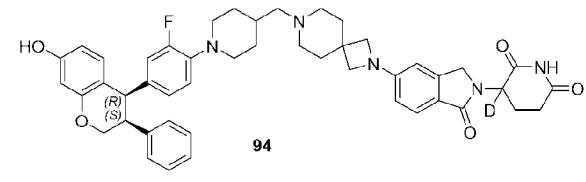
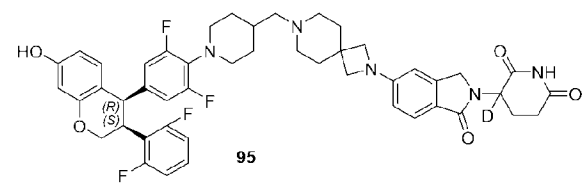
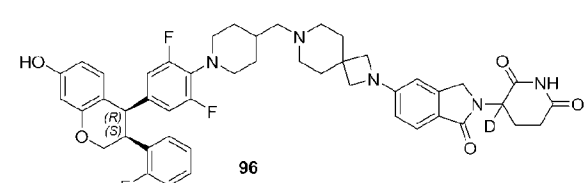


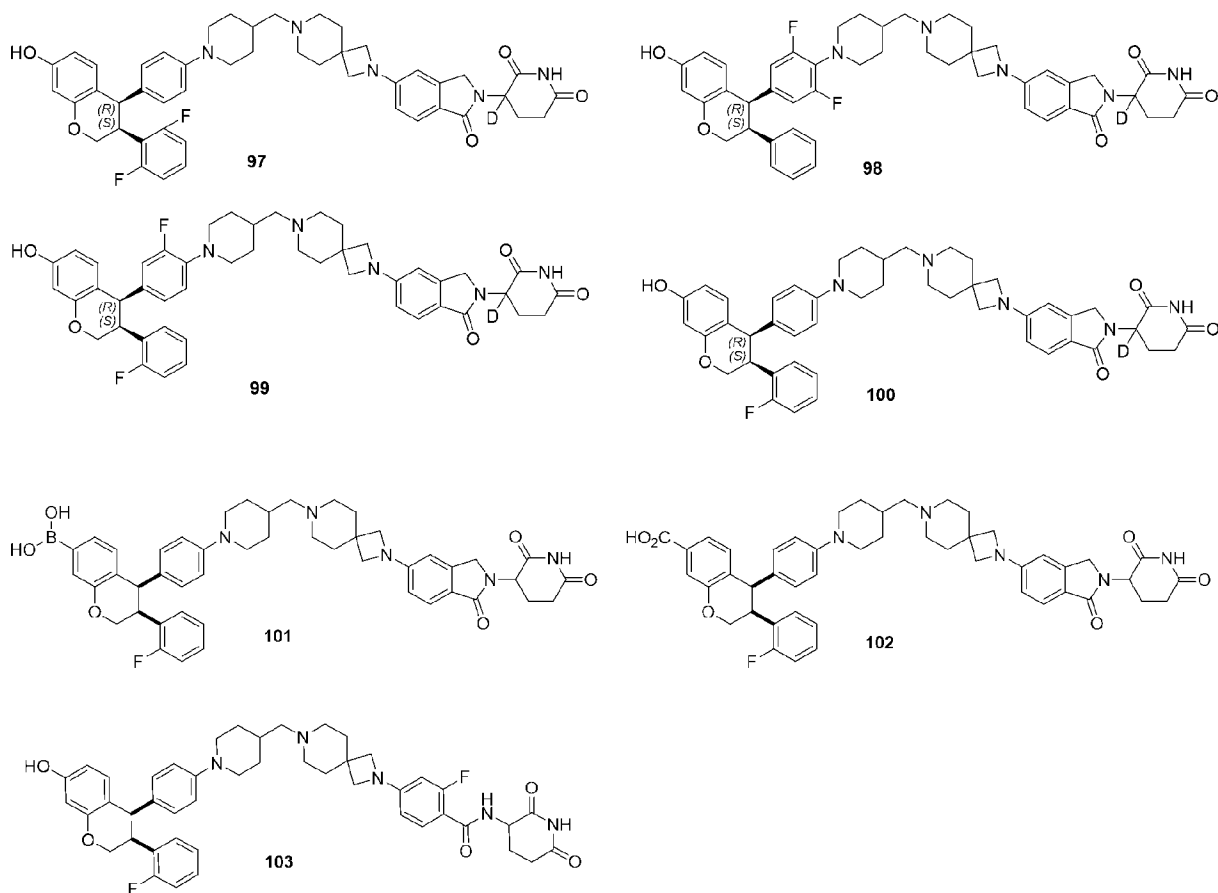




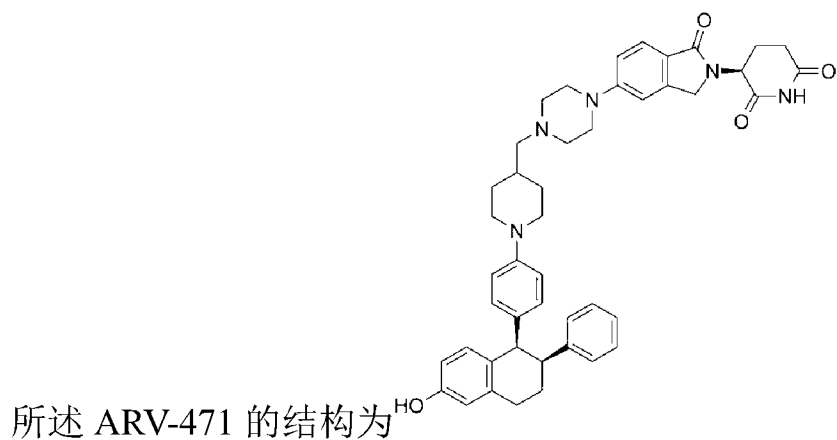






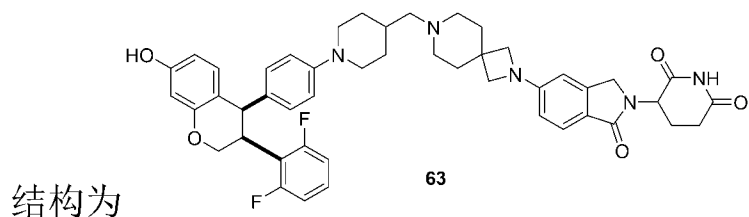


进一步地，所述化合物为 ARV-471、化合物 63、化合物 65 或化合物 75；



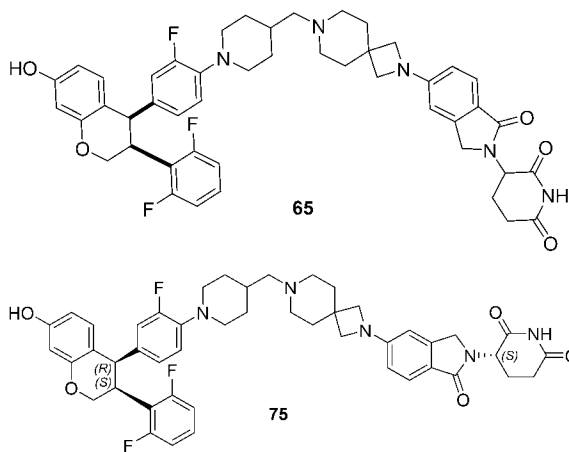
所述 ARV-471 的结构为

；所述化合物 63 的



结构为

；所述化合物 65 的结构为



；所述化合物 75 的结构为

进一步地，所述盐为药物上可接受的盐；所述药学上可接受的盐为所述化合物的磷酸盐、右旋樟脑磺酸盐，盐酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、硝酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、苯甲磺酸盐、苯磺酸盐、天冬氨酸盐或谷氨酸盐。

进一步地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dalpicielib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物；

优选地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dalpicielib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、

其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、1:71.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9；摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4；摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.3；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.9；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、

其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

本发明还提供了一种前述的药物组合物的制备方法，它包括如下步骤：按照摩尔比或质量比取雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂，混合，即可。

本发明还提供了前述的药物组合物在制备雌激素受体降解剂和/或治疗雌激素受体相关的疾病的药物中的用途。

本发明还提供了前述的药物组合物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途；

优选地，所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、肺癌。

本发明还提供了一种降解雌激素受体的药物制剂，它是由前述的药物组合物为活性成分，加上药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。

本发明还提供了一种降解雌激素受体的联合用药物，它含有相同或者不同规格的同时或者分别给药的雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂，以及药学上可接受的载体。

进一步地，所述雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.01~1:666.7。

进一步地，所述雌激素受体降解剂选自前述中所述的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物；

所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dapiciclib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物；

优选地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dapiciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其

水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、1:71.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~24.4；摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9；摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4；摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.3；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为

1:0.03~1:0.9; 摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4; 摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

本发明还提供了雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂联用在制备降解雌激素受体的药物中的用途。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.01~1:666.7。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂选自前述中所述的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物;

所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dapiciclib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物;

优选地, 所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dapiciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7; 摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4; 摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7; 摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3; 摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7; 摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4; 摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、

1:71.4;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~24.4; 摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9; 摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4; 摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4; 摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3; 摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.3; 摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3; 摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

进一步地, 所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3; 摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.9; 摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9;

和/或, 所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物, CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时, 雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4; 摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

进一步地, 所述降解雌激素受体的药物为雌激素受体降解剂或治疗雌激素受体相关的疾病的药物。

进一步地，所述药物为治疗和/或预防癌症的药物中的用途；

优选地，所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、肺癌。

本发明中提供的化合物和衍生物可以根据IUPAC（国际纯粹与应用化学联合会）或CAS（化学文摘服务社，Columbus, OH）命名系统命名。

关于本发明的使用术语的定义：除非另有说明，本文中基团或者术语提供的初始定义适用于整篇说明书的该基团或者术语；对于本文没有具体定义的术语，应该根据公开内容和上下文，给出本领域技术人员能够给予它们的含义。

“取代”是指分子中的氢原子被其它不同的原子或分子所替换。

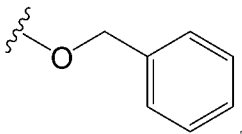
碳氢基团中碳原子含量的最小值和最大值通过前缀表示，例如，前缀C_a~C_b烷基表明任何含“a”至“b”个碳原子的烷基。因此，例如，“C₁~C₈烷基”是指包含1~8个碳原子的烷基；“C₁~C₈烷氧基”是指包含1~8个碳原子的烷氧基。

“烷基”是指具有指定数目的碳原子的饱和烃链。例如，C₁~C₈烷基是指具有1至8个碳原子，即有1、2、3、4、5、6、7或8个碳原子的烷基基团。烷基基团可以是直链或支链的。代表性的支链烷基基团具有一个、两个或三个支链。烷基包括甲基、乙基、丙基(正丙基和异丙基)、丁基(正丁基、异丁基和叔丁基)、戊基(正戊基、异戊基和新戊基)和己基等。

“卤素”为氟、氯、溴或碘。

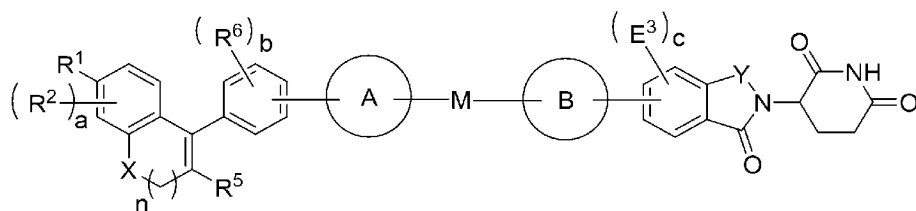
本发明中，环烷基是指由碳原子且没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的饱和或部分饱和的非芳香性环状基团。杂环烷基是指包含至少一个杂原子的饱和或部分饱和的非芳香性环状基团；包括单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子。杂环基基团的实例包括例如，哌啶基、哌嗪基、吗啉基。

本发明中，芳基是指没有环杂原子且具有单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)的含有芳香性不饱和的基团，如苯基、萘基、蒽基。杂芳基是指包含至少一个杂原子的芳香性不饱和环；包括单个环或多个环(包括稠合、桥连和螺环体系)；其中杂原子指氮原子、氧原子、硫原子。如吡啶基、吡嗪基、哒嗪基、吡唑基、呋喃基、噻吩基、恶唑基等。

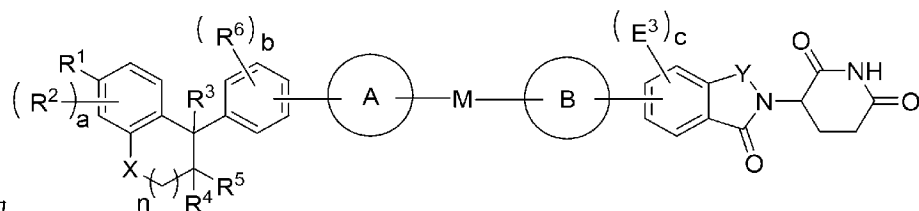


本发明中，OBn 的结构为

本发明，式(I)化合物中，苯环中虚线为键时，化合物结构为

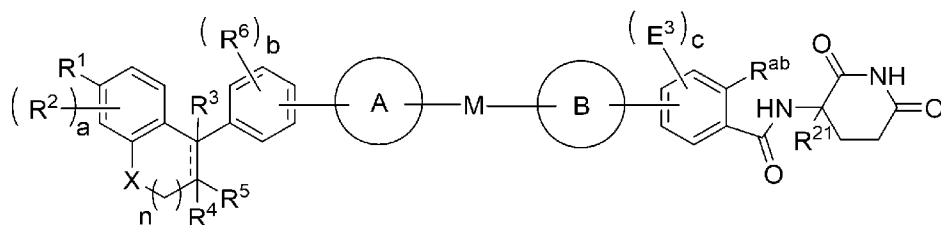


；苯环中虚线为无



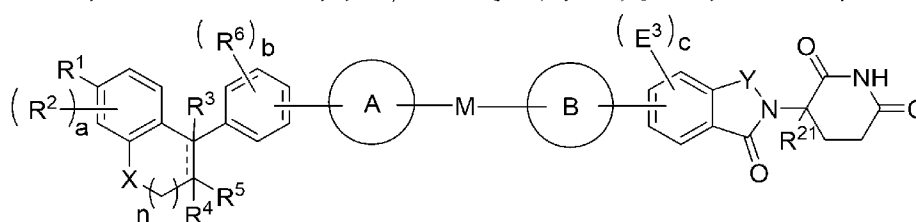
时，化合物结构为

本发明，式 (I) 化合物中，Y 和 W 之间虚线为无时，化合物结构为

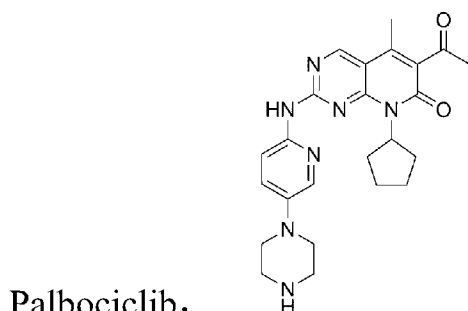
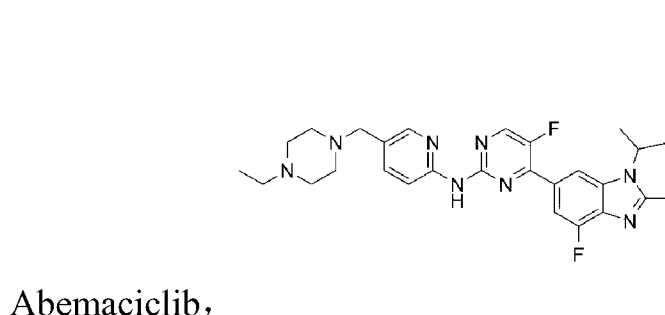
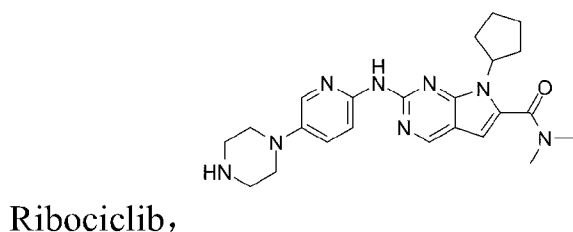
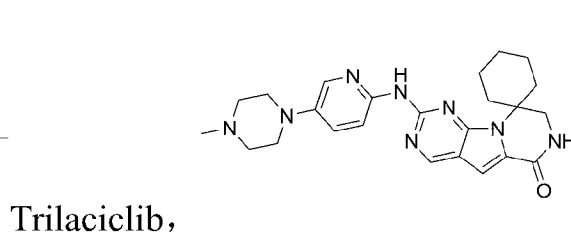


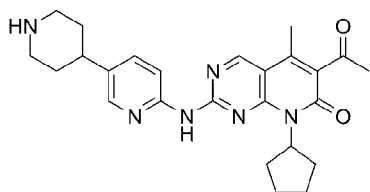
， R^{ab} 为卤素；

Y 和 W 之间虚线为键时，化合物结构为

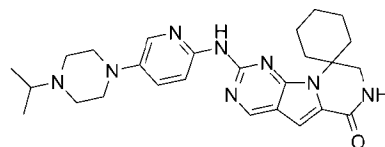


Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dalpiciclib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10。

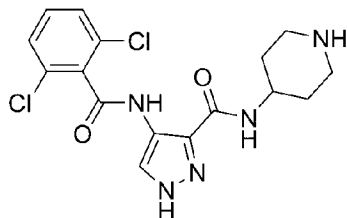




Dalpiciclib,

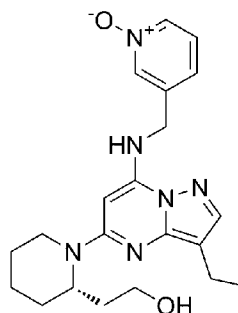
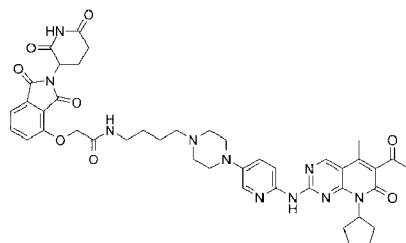


Lerociclib,



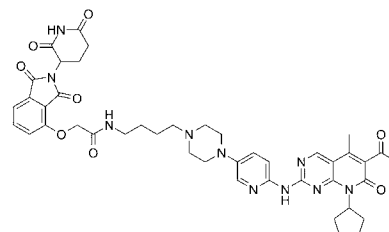
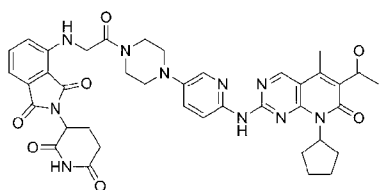
AT7519M,

Dinaciclib,



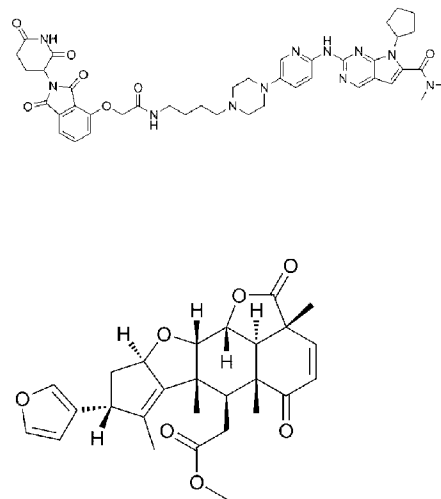
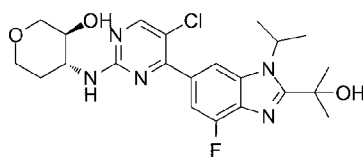
BSJ-03-204,

Narazaciclib.



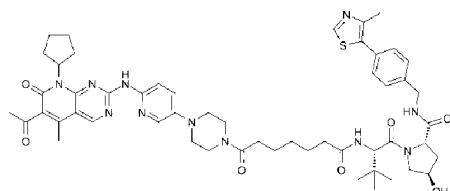
XY028-140,

BSJ-04-132,



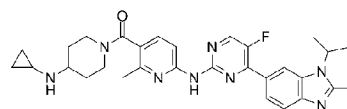
PF-07220060,

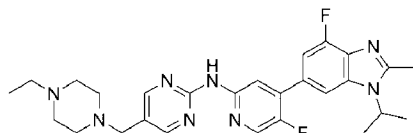
Nimbolide,



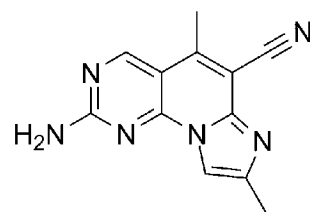
XY028-133,

Cimpuciclib,

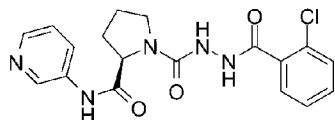




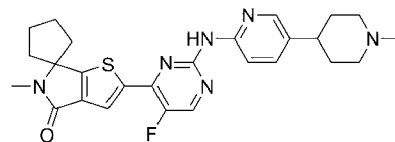
CDK4/6-IN-2,



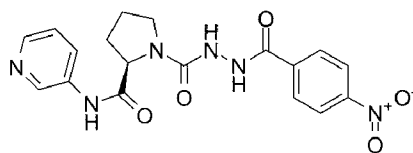
CDK4/6-IN-12,



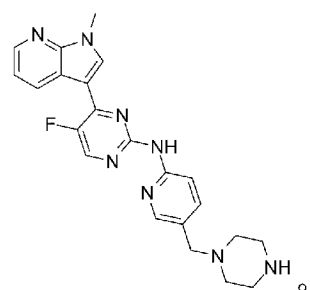
CDK4/6-IN-7,



CDK-IN-12,



CDK4/6-IN-8,



CDK4/6-IN-10,

本发明将雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂联用降解雌激素受体、抑制癌细胞生长，能够发挥协同增效的作用，显著提高治疗与雌激素受体相关的疾病的效果，具有良好的应用前景。

显然，根据本发明的上述内容，按照本领域的普通技术知识和惯用手段，在不脱离本发明上述基本技术思想前提下，还可以做出其它多种形式的修改、替换或变更。

以下通过实施例形式的具体实施方式，对本发明的上述内容再作进一步的详细说明。但不应将此理解为本发明上述主题的范围仅限于以下的实例。凡基于本发明上述内容所实现的技术均属于本发明的范围。

附图说明

图1为化合物63和Palbociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图2为化合物65和Palbociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图3为化合物75和Palbociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图4为ARV-471和Palbociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图5为化合物63和Abemaciclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图6为化合物65和Abemaciclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图7为化合物75和Abemaciclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图8为ARV-471和Abemaciclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图9为化合物63和Ribociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图10为化合物65和Ribociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

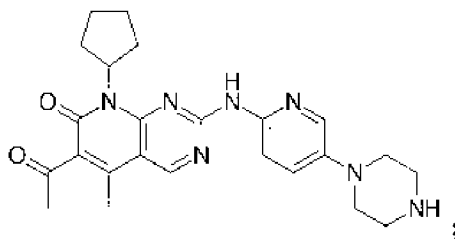
图11为化合物75和Ribociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

图12为ARV-471和Ribociclib对MCF-7细胞生长的抑制作用。

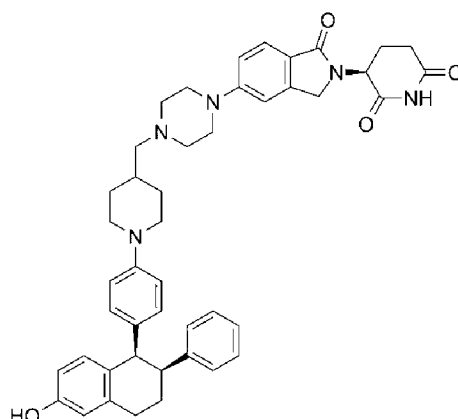
具体实施方式

本发明具体实施方式中使用的 CDK4/6 抑制、设备均为已知产品，通过购买市售产品获得。

实施例1、雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂Palbociclib联合用药



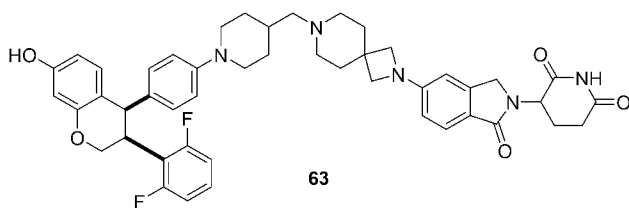
CDK4/6抑制剂：Palbociclib，结构为



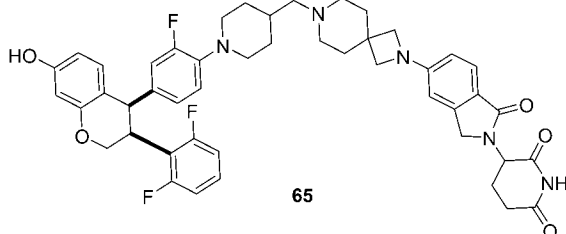
雌激素受体降解剂：ARV-471，结构为

ARV-471和Palbociclib的摩尔比为1:0.3~1:24.4（如1:0.3、1:2.7或1:24.4）。

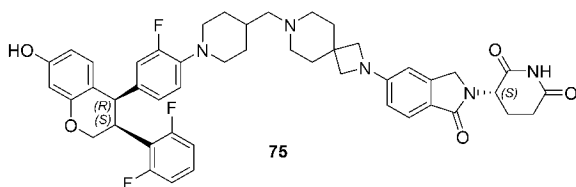
上述雌激素受体降解剂 ARV-471 可替换为化合物 63，结构为



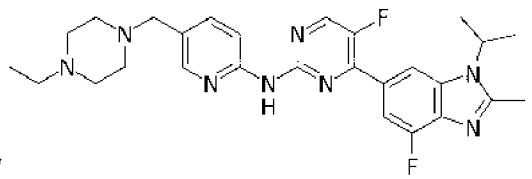
上述雌激素受体降解剂 ARV-471 可替换为化合物 65，结构为



上述雌激素受体降解剂 ARV-471 可替换为化合物 75，结构为



实施例2、雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂Abemaciclib联合用药



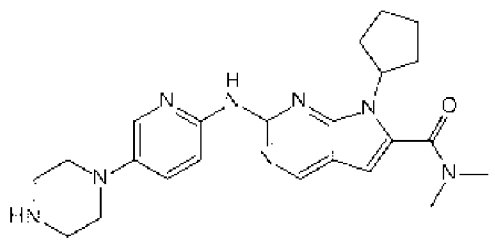
CDK4/6抑制剂：Abemaciclib，结构为

雌激素受体降解剂：ARV-471。

ARV-471和Abemaciclib的摩尔比为1:0.3~1:2.7（如1:0.3、1:0.9或1:2.7）。

上述雌激素受体降解剂ARV-471可替换为化合物63、化合物65、化合物75。

实施例3、雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂Ribociclib联合用药



CDK4/6抑制剂：Ribociclib，结构为

雌激素受体降解剂：ARV-471。

ARV-471和Ribociclib的摩尔比为1:0.1~1:8.3（如1:0.1、1:0.9或1:8.3）。

上述雌激素受体降解剂ARV-471可替换为化合物63、化合物65、化合物75。

以下通过具体试验例证明本发明的有益效果。

试验例1

四种 ER Protac 化合物 63、化合物 65、化合物 75、ARV-471 分别和 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 联合用药对乳腺癌细胞 MCF-7 的抑制作用

(1) 化合物 63 和 Palbociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7，以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中，每孔接种 100 μ L。并于 37°C，5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后，将化合物 63 和 Palbociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 63 浓度范围为：0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Palbociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(2) 化合物 65 和 Palbociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将化合物 65 和 Palbociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 65 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Palbociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(3) 化合物 75 和 Palbociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将化合物 75 和 Palbociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 75 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Palbociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(4) ARV-471 和 Palbociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将 ARV-471 和 Palbociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

ARV-471 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Palbociclib 浓度范围为：0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后，每孔加入 10 μL CCK-8，继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度（OD）值。按公式计算细胞生存率。生存率（%）=加药孔 OD 值/对照孔 OD 值×100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

表 1.CI 值判定标准

CI	描述
<0.1	极强的协同
0.1—0.3	强的协同
0.3—0.7	协同
0.7—0.85	中等程度的协同
0.85—0.90	轻微的协同
0.90—1.10	接近加和
1.10—1.20	轻微的拮抗
1.20—1.45	中等程度的拮抗
1.45—3.3	拮抗
3.3—10	强的拮抗
>10	极强的拮抗

2、实验结果

(1) 化合物 63 和 Palbociclib 联合用药

化合物 63 和 Palbociclib 联合用药结果如图 1 所示。由图可知：当化合物 63 和 Palbociclib 的摩尔比为 1:8.3 或 1:0.9 或 1:0.3 时，药物联用的 CI 值分别为 0.46、0.48、0.70，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 63 和 Palbociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(2) 化合物 65 和 Palbociclib 联合用药

化合物 65 和 Palbociclib 联合用药结果如图 2 所示。由图可知：当化合物 65 和 Palbociclib 的摩尔比为 1:8.3 或 1:0.9 或 1:0.1 时，药物联用的 CI 值分别为 0.44、0.44、0.55，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 65 和 Palbociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(3) 化合物 75 和 Palbociclib 联合用药

化合物 75 和 Palbociclib 联合用药结果如图 3 所示。由图可知：当化合物 75 和 Palbociclib 的摩尔比为 1:71.4 或 1:8.3 或 1:0.9 时，药物联用的 CI 值分别为 0.17、0.11、0.23，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 75 和 Palbociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(4) ARV-471 和 Palbociclib 联合用药

ARV-471 和 Palbociclib 联合用药结果如图 4 所示。由图可知：当 ARV-471 和 Palbociclib 的摩尔比为 1:24.4 或 1:2.7 或 1:0.3 时，药物联用的 CI 值分别为 0.24、0.22、0.54，在上述三种药物摩尔比情况下 ARV-471 和 Palbociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

上述实验结果说明四种 ER Protac（化合物 63、化合物 65、化合物 75、ARV-471）和 Palbociclib 联合用药均具有协同增效作用，可以显著抑制 MCF-7

细胞的生长增殖，其抗癌效果明显优于 ER Protac 或 Palbociclib 单独使用。

试验例2

四种 ER Protac 化合物 63、化合物 65、化合物 75、ARV-471 分别和 CDK4/6 抑制剂 Abemaciclib 联合用药对乳腺癌细胞 MCF-7 的抑制作用

(1) 化合物 63 和 Abemaciclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7，以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中，每孔接种 100 μ L。并于 37°C，5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后，将化合物 63 和 Abemaciclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 63 浓度范围为：0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Abemaciclib 浓度范围为：0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后，每孔加入 10 μ L CCK-8，继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(2) 化合物 65 和 Abemaciclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7，以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中，每孔接种 100 μ L。并于 37°C，5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后，将化合物 65 和 Abemaciclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 65 浓度范围为：0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Abemaciclib 浓度范围为：0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后，每孔加入 10 μ L CCK-8，继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(3) 化合物 75 和 Abemaciclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7，以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中，每孔接种 100 μ L。并于 37°C，5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后，将化合物 75 和 Abemaciclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 75 浓度范围为：0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Abemaciclib 浓度范围为：0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后，每孔加入 10 μ L CCK-8，继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(4) ARV-471 和 Abemaciclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7，以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中，每孔接种 100 μ L。并于 37°C，5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后，将 ARV-471 和 Abemaciclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

ARV-471 浓度范围为：0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Abemaciclib 浓度范围为：0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后，每孔加入 10 μ L CCK-8，继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

2、实验结果

(1) 化合物 63 和 Abemaciclib 联合用药

化合物 63 和 Abemaciclib 联合用药结果如图 5 所示。由图可知：当化合物 63 和 Abemaciclib 的摩尔比为 1:0.9 或 1:0.3 或 1:0.03 时，药物联用的 CI 值分别为 0.52、0.75、0.84，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 63 和 Abemaciclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(2) 化合物 65 和 Abemaciclib 联合用药

化合物 65 和 Abemaciclib 联合用药结果如图 6 所示。由图可知：当化合物 65 和 Abemaciclib 的摩尔比为 1:0.3 或 1:0.3 或 1:0.03 时，药物联用的 CI 值分别为 0.32、0.50、0.44，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 65 和 Abemaciclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(3) 化合物 75 和 Abemaciclib 联合用药

化合物 75 和 Abemaciclib 联合用药结果如图 7 所示。由图可知：当化合物 75 和 Abemaciclib 的摩尔比为 1:0.9 或 1:0.3 或 1:0.03 时，药物联用的 CI 值分别为 0.35、0.38、0.61，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 75 和 Abemaciclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(4) ARV-471 和 Abemaciclib 联合用药

ARV-471 和 Abemaciclib 联合用药结果如图 8 所示。由图可知：当 ARV-471 和 Abemaciclib 的摩尔比为 1:2.7 或 1:0.9 或 1:0.3 时，药物联用的 CI 值分别为 0.51、0.33、0.34，在上述三种药物摩尔比情况下化合物 75 和 Abemaciclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

上述实验结果说明四种 ER Protac（化合物 63、化合物 65、化合物 75、

ARV-471) 和 Abemaciclib 联合用药均具有协同增效作用, 可以显著抑制 MCF-7 细胞的生长增殖, 其抗癌效果明显优于 ER Protac 或 Abemaciclib 单独使用。

试验例3

四种 ER Protac 化合物 63、化合物 65、化合物 75、ARV-471 分别和 CDK4/6 抑制剂 Ribociclib 联合用药对乳腺癌细胞 MCF-7 的抑制作用

(1) 化合物 63 和 Ribociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将化合物 63 和 Ribociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 63 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Ribociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times 100\%$ 。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(2) 化合物 65 和 Ribociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将化合物 65 和 Ribociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 65 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Ribociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times 100\%$ 。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(3) 化合物 75 和 Ribociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将化合物 75 和 Ribociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

化合物 75 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM,

37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Ribociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

(4) ARV-471 和 Ribociclib 联合用药

1、实验方法

取处于对数生长期的乳腺癌细胞 MCF-7, 以 2×10^3 个/孔的浓度接种于 96 孔培养板中, 每孔接种 100 μ L。并于 37°C, 5%的 CO₂ 浓度及饱和湿度条件的培养箱中孵育 24 小时。24 小时后, 将 ARV-471 和 Ribociclib 先后加入 96 孔板。阴性对照孔加入和药物同体积的含 10%胎牛血清的细胞培养液。

ARV-471 浓度范围为: 0 nM, 0.15 nM, 0.46 nM, 1.4 nM, 4.1 nM, 12 nM, 37 nM, 111 nM, 333 nM, 1000 nM。

Ribociclib 浓度范围为: 0 nM, 1.2 nM, 3.7 nM, 11 nM, 33 nM, 100 nM。

加入药物共孵育 5 天后, 每孔加入 10 μ L CCK-8, 继续培养 3 小时。于酶联仪测定波长 450 nm 的各孔吸光度 (OD) 值。按公式计算细胞生存率。生存率 (%) = 加药孔 OD 值/对照孔 OD 值 $\times$ 100%。再按照 Combination index(CI)药物联合指数进行判定。CI 值判定标准如表 1 所示。

2、实验结果

(1) 化合物 63 和 Ribociclib 联合用药

化合物 63 和 Ribociclib 联合用药结果如图 9 所示。由图可知: 当化合物 63 和 Ribociclib 的摩尔比为 1:24.4 或 1:2.7 或 1:0.3 时, 药物联用的 CI 值分别为 0.52、0.34、0.70, 在上述三种药物摩尔比情况下化合物 63 和 Ribociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(2) 化合物 65 和 Ribociclib 联合用药

化合物 65 和 Ribociclib 联合用药结果如图 10 所示。由图可知: 当化合物 65 和 Ribociclib 的摩尔比为 1:8.3 或 1:0.9 或 1:0.1 时, 药物联用的 CI 值分别为 0.29、0.32、0.89, 在上述三种药物摩尔比情况下化合物 65 和 Ribociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(3) 化合物 75 和 Ribociclib 联合用药

化合物 75 和 Ribociclib 联合用药结果如图 11 所示。由图可知: 当化合物 75 和 Ribociclib 的摩尔比为 1:71.4 或 1:8.3 或 1:0.3 时, 药物联用的 CI 值分别为 0.06、0.05、0.26, 在上述三种药物摩尔比情况下化合物 75 和 Ribociclib 联合用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

(4) ARV-471 和 Ribociclib 联合用药

ARV-471 和 Ribociclib 联合用药结果如图 12 所示。由图可知: 当 ARV-471 和 Ribociclib 的摩尔比为 1:8.3 或 1:0.9 或 1:0.1 时, 药物联用的 CI 值分别为 0.09、0.14、0.61, 在上述三种药物摩尔比情况下 ARV-471 和 Ribociclib 联合

用药对于抑制 MCF-7 细胞生长有协同增效作用。

上述实验结果说明四种 ER Protac（化合物 63、化合物 65、化合物 75、ARV-471）和 Ribociclib 联合用药均具有协同增效作用，可以显著抑制 MCF-7 细胞的生长增殖，其抗癌效果明显优于 ER Protac 或 Ribociclib 单独使用。

试验例4

ER Protac 化合物 75 和 CDK4/6 抑制剂 Palbociclib 联合用药对 MCF-7 人源肿瘤细胞系异种移植模型体内抑制作用

1、实验方法

NOD/SCID 小鼠右侧背部皮下植入 0.36 mg/60 天缓释的雌激素药片，次日于实验小鼠右侧乳垫处接种 MCF-7 细胞，建立人源乳腺癌原位异种移植肿瘤模型。试验组分别为溶媒对照组（G01）、化合物 75 10 mg/kg 组（G02）、Palbociclib 60 mg/kg 组（G03）、化合物 75 10 mg/kg 和 Palbociclib 60 mg/kg 共同给药组（G04）。每组 10 只小鼠，小鼠每天经口灌胃给药，连续给药 4 周。分组给药当天定义为 Day 0。根据肿瘤抑制率（TGI）进行疗效评价。

2、分析方法

为比较不同处理组某天的肿瘤体积，首先使用 Bartlett 检验来验证所有组间的方差齐性假设。当 Bartlett 检验的 p 值不小于 0.05 时，单因素方差分析将被用于检验所有组均值是否相等。若单因素方差分析的 p 值小于 0.05，将用 Tukey HSD 检验进行所有组之间两两比较，或用 Dunnett's t 检验进行每个治疗组和对照组之间的两两比较。当 Bartlett 检验的 p 值小于 0.05 时，Kruskal Wallis 检验将被用于检验所有组的中位数是否相等。若 Kruskal Wallis 检验的 p 值小于 0.05，将用 Conover 检验进行所有组之间两两比较或每个治疗组和对照组之间的两两比较，并根据多重检验的组数进行相应的 p 值校正。

此外，基于探索性数据分析的目的，进行了任意时间点所有组之间的两两比较。因为这种比较只使用了特定时间点待比较两组的肿瘤体积数据，所以不需要进行多重检验校正。首先使用 Shapiro Wilk 检验来验证两组之间的方差齐性假设，当 Shapiro Wilk 检验的 p 值不小于 0.05 时，用 Welch's t 检验来比较两组均值是否相等；当 Shapiro Wilk 检验的 p 值小于 0.05 时，用 Mann Whitney U 检验来比较两组中位数是否相等。

所有的统计分析和图形绘制都在 R 语言环境中进行（3.3.1 版）。非特别说明的情况下，所有检验均为双尾检验， p 值小于 0.05 时被认为具有统计显著性。

生存分析通过 Kaplan-Meier 模型 Log-rank 方法检验。

3、实验结果

实验结果如表 2 所示，化合物 75 10 mg/kg 治疗组具有显著的抑瘤作用，在 Day 28 平均瘤体积为 161.11 mm^3 ，其 TGI 为 59.43%，与对照组相比有显著性差异（ $p < 0.001$ ）。Palbociclib 60 mg/kg 治疗组有明显的抑瘤作用，在 Day 28 平均瘤体积为 143.46 mm^3 ，其 TGI 为 63.87%，与对照组相比有显著性差异（ $p < 0.001$ ）。化合物 75 10 mg/kg 和 Palbociclib 60 mg/kg 共同给药组

有显著抑瘤作用，在 Day 28 平均瘤体积为 53.02 mm³，其 TGI 为 86.65%，与对照组相比有显著性差异（ $p < 0.001$ ），与化合物 75 10 mg/kg 单独给药组相比有显著性差异（ $p < 0.05$ ），与 Palbociclib 60 mg/kg 单独给药组相比有显著差异（ $p < 0.001$ ）。

表 2.在实验 Day 28 的药效结果

组别	给药	Day 28			
		肿瘤体积（mm ³ ） （Mean ± SEM）	T/C （%）	TGI （%）	<i>p</i> Value
G01	Vehicle, p.o, QD × 4 weeks	397.11 ± 13.60 (9)	-	-	-
G02	化合物 75, 10 mg/kg, p.o, QD × 4 weeks	161.11 ± 16.89 (10)	40.57	59.43	< 0.001 (1.55e-8 vs. G01)
G03	Palbociclib, 60 mg/kg, p.o, QD × 4 weeks	143.46 ± 23.66 (5)	36.13	63.87	< 0.001 (1.87e-7 vs. G01)
G04	Palbociclib, 60 mg/kg, p.o, QD × 4 weeks, 化合物 75, 10 mg/kg, p.o, QD × 4 weeks	53.02 ± 3.12 (9)	13.35	86.65	< 0.001 (0.00 vs. G01) < 0.05 (0.0450 vs. G02) < 0.001 (0.000266 vs. G03)

注：因为 Bartlett 检验值为< 0.05，且 Kruskal-Wallis 检验值< 0.05，Conover 检验用于所有组与对照组之间两两比较；*p* value 由绝对肿瘤体积计算得出，且 $p < 0.05$ 说明两组间有显著性差异。

上述结果说明，化合物 75 与 Palbociclib 联合使用对 MCF-7 人源肿瘤细胞系异种移植模型具有显著体内抑瘤作用，抑瘤效果明显优于化合物 75 与 Palbociclib 单独使用，具有显著差异。

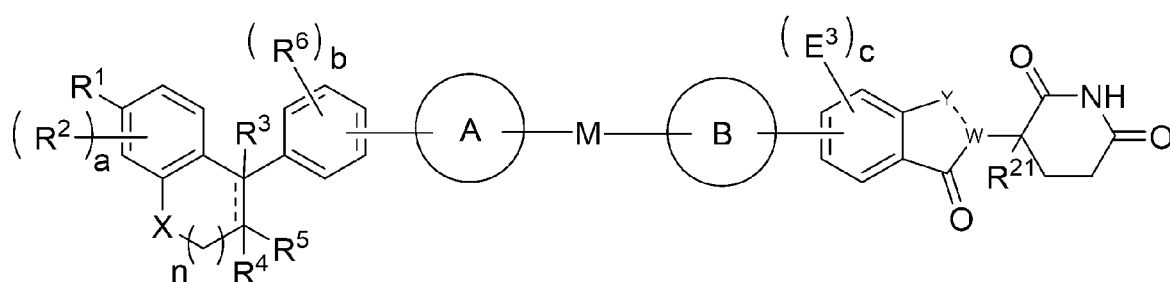
综上，本发明将雌激素受体降解剂与CDK4/6抑制剂联用，能够发挥协同增效的作用，显著提高治疗与雌激素受体相关的疾病的效果，具有良好的应用前景。

权利要求书

1、一种降解雌激素受体的药物组合物，其特征在于：它由雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂组成。

2、根据权利要求 1 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.01~1:666.7。

3、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为式 (I) 所示的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物：



(I)

其中，

R^1 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、硼酸基、 $-OR'$ ；
 R' 选自苯基、苄基；

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、

3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

当 Y 和 W 之间的虚线为无时，W 为 NH，Y 为卤素；

当 Y 和 W 之间的虚线为键时，W 为 N，Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

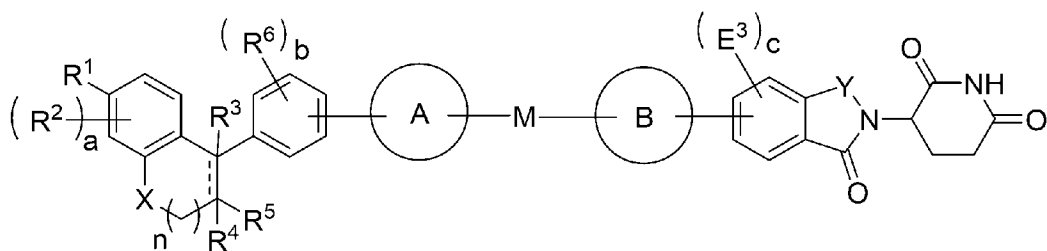
R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{21} 选自氢或氘；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

4、根据权利要求 3 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (II) 所示：



(II)

其中，

R^1 选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基、氨基、羧基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基、硼酸基、 $-OR'$ ；

R' 选自苯基、苄基；

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、

R⁴连接形成 3~6 元环烷基；

R⁵选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R⁶ 的个数；

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R⁹、R¹⁰ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

E³ 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E³ 的个数；

每个 E³ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；或者任意两个 E³ 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

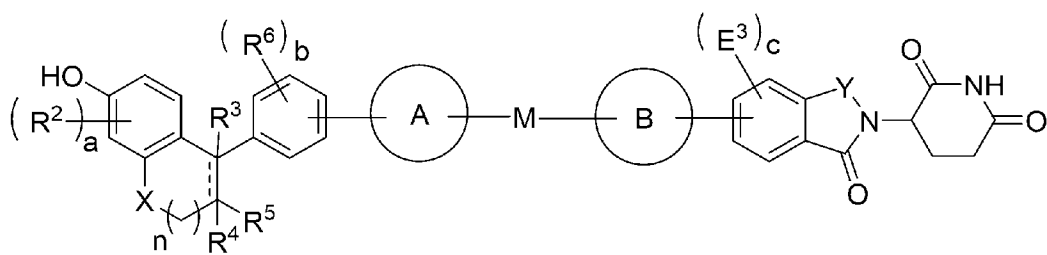
R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个。

5、根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式(III)所示：



(III)

其中，

R² 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R² 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

当苯环中虚线为键时， R^3 、 R^4 分别独立选自无；

当苯环中虚线为无时， R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、

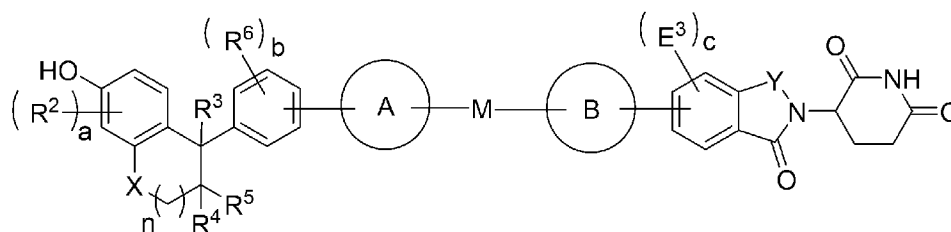
嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基；

环A和环B分别独立选自4~12元环烷基、4~12元杂环烷基；所述环A和环B均为杂环烷基时，其中一个环中有1个杂原子N，另一个环中有2个杂原子N。

6、根据权利要求5所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式(IV)所示：



(IV)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a为0、1、2或3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者 R^3 、 R^4 连接形成3~6元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的6~10元芳基、取代或未取代的5~8元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基；

n为0、1或2；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b为0、1、2或3；

环A和环B分别独立选自4~12元环烷基、4~12元杂环烷基；

M选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

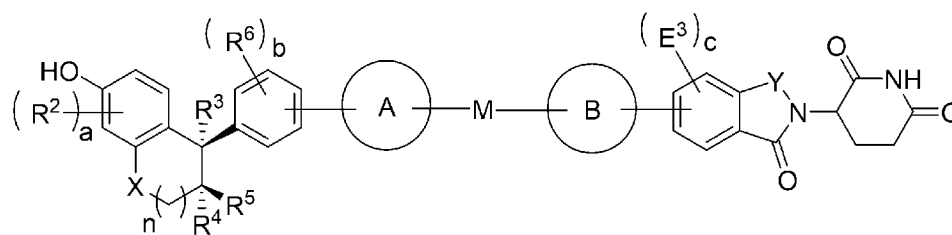
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

7、根据权利要求 6 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (V) 所示：



(V)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R³、R⁴ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基，或者 R³、R⁴ 连接形成 3~6 元环烷基；

R⁵ 选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

n 为 0、1 或 2；

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R⁶ 的个数；

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹；

R⁹、R¹⁰ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

E³ 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E³ 的个数；

每个 E³ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；或者任意两个 E³ 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

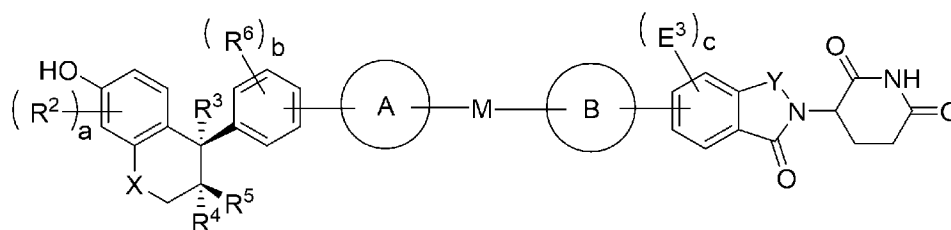
R⁵ 选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

X 选自 CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

8、根据权利要求 7 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式(VI)所示：



式 (VI)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10

元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

R^{I1} 、 R^{I2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

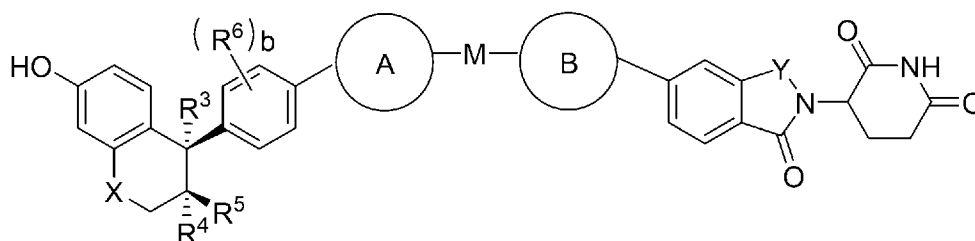
R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

9、根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式(VII)所示：



式 (VII)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；
 R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；
 每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；
 b 为 0、1、2 或 3；
 环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；
 M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；
 R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；
 R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；
 所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；
 优选地，

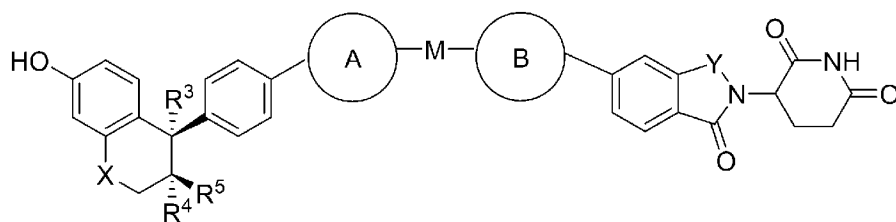
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

10、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (VIII) 所示：



式 (VIII)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷

基；

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C(O)、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

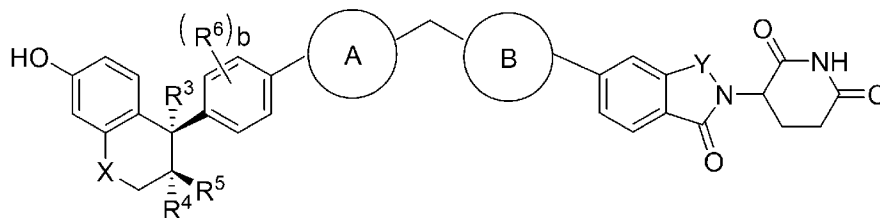
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

11、根据权利要求 9 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (IX) 所示：



式 (IX)

其中，

R³、R⁴ 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基，或者 R³、R⁴ 连接形成 3~6 元环烷基；

R⁵ 选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基；所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

X 选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷、R⁸ 分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

R⁶ 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R⁶ 的个数；

每个 R⁶ 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

Y 为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-、-CR¹¹=N-、-N=N-、-OC(O)-；

R^{Y1}、R^{Y2} 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

R¹¹、R¹² 分别独立选自氢、C₁~C₆ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

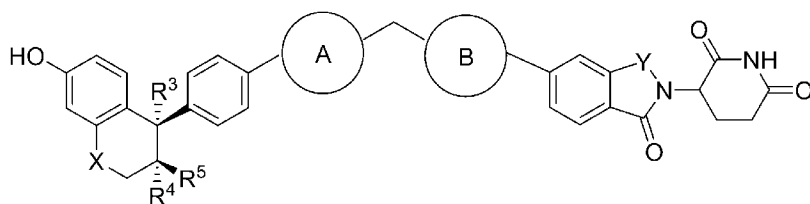
R⁵ 选自 C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基、C₁~C₆ 烷氧基；

X 选自 CH₂、CF₂、O、S、SO、SO₂、NR⁷；

R⁷ 选自氢、卤素、C₁~C₆ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (X) 所示：



式 (X)

其中,

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基; 或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基;

R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

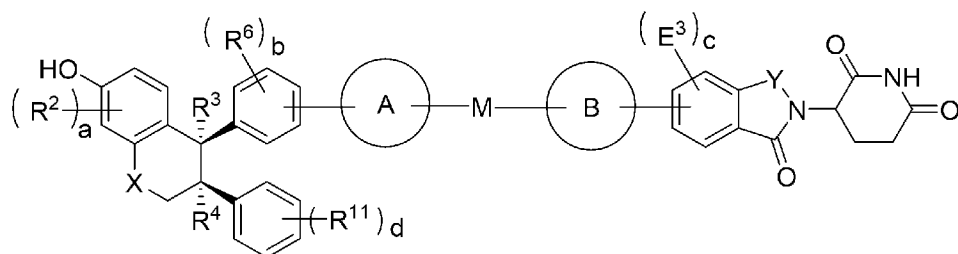
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基; 所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

13、根据权利要求 8 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述化合物如式 (XI) 所示:



(XI)

其中,

R²为苯环上任意位置的取代基, a为取代基 R²的个数;

每个 R²分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基;

a为0、1、2或3;

R³、R⁴分别独立选自氢、C₁~C₆烷基;或者 R³、R⁴连接形成3~6元环烷基;

R¹¹为苯环上任意位置的取代基, d为取代基 R¹¹的个数;

每个 R¹¹分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基;

d为0、1、2或3;

X选自 CR⁷R⁸、O、S、SO、SO₂、NR⁷;

R⁷、R⁸分别独立选自氢、卤素、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基;

R⁶为苯环上任意位置的取代基, b为取代基 R⁶的个数;

每个 R⁶分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基;

b为0、1、2或3;

环 A 和环 B 分别独立选自4~12元环烷基、4~12元杂环烷基;

M选自无、CR⁹R¹⁰、O、S、SO、SO₂、NR⁹;

R⁹、R¹⁰分别独立选自氢、C₁~C₆烷基;

E³为苯环上任意位置的取代基, c为取代基 E³的个数;

每个 E³分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、C₁~C₆烷基、3~6元环烷基、C₁~C₆烷氧基;或者任意两个 E³连接形成3~6元环烷基、6~10元芳基、4~12元杂环烷基、5~8元杂芳基;

c为0、1、2或3;

Y为无、CR^{Y1}R^{Y2}、C(O)、-CR¹¹=CR¹²-, -CR¹¹=N-, -N=N-, -OC(O)-;

R^{Y1}、R^{Y2}分别独立选自氢、C₁~C₆烷基;

R¹¹、R¹²分别独立选自氢、C₁~C₆烷基;

所述杂芳基的杂原子为O、N或S;所述杂原子个数为1、2或3个;

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

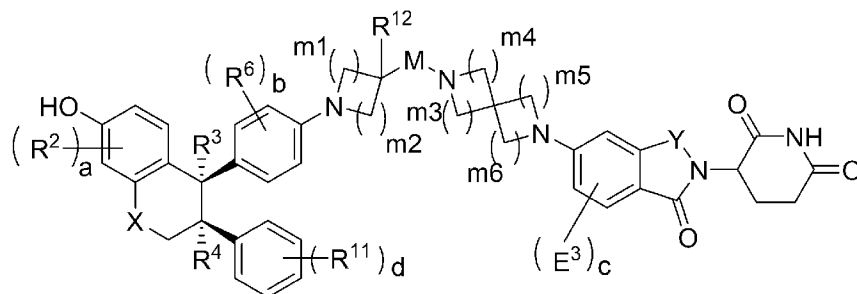
优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

14、根据权利要求 13 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XII) 所示：



式 (XII)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

R^{12} 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基；

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 分别独立选自 0、1、2 或 3；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

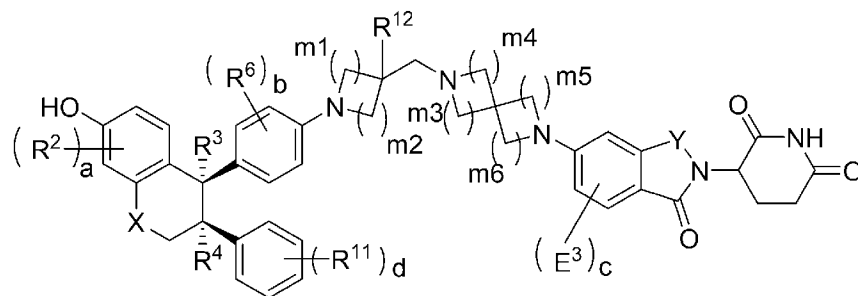
R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

15、根据权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XIII) 所示：



(XIII)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基， d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

R^{12} 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基；

m1、m2、m3、m4、m5、m6 分别独立选自 0、1、2 或 3；

E^3 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

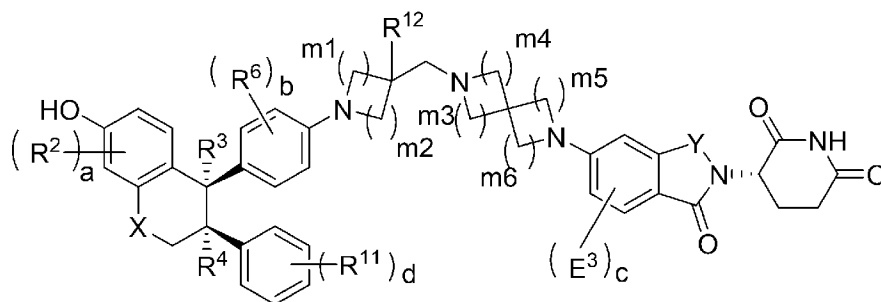
R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

16、根据权利要求 14 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XIV) 所示：



(XIV)

其中,

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3;

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基, 或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基;

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基, d 为取代基 R^{11} 的个数;

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

d 为 0、1、2 或 3;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

R^{12} 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、羟基;

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 分别独立选自 0、1、2 或 3;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

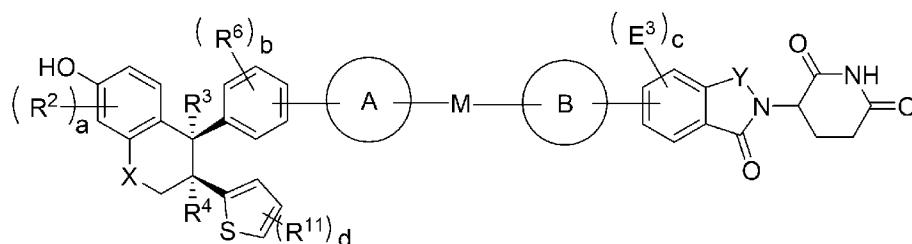
R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基;

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基。

17、根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XV) 所示：



(XV)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基， a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为噻吩环上任意位置的取代基， d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基， b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基， c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、 $C(O)$ 、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

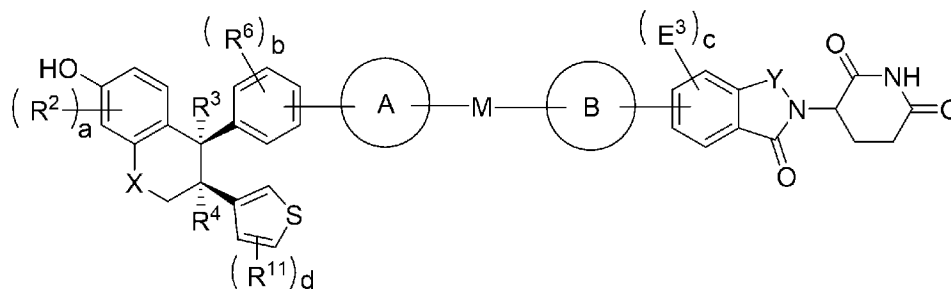
优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

18、根据权利要求 8 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XVI) 所示：



(XVI)

其中，

R^2 为苯环上任意位置的取代基，a 为取代基 R^2 的个数；

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

a 为 0、1、2 或 3；

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

R^{11} 为噻吩环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3；

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

E^3 为苯环上任意位置的取代基，c 为取代基 E^3 的个数；

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基；或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基；

c 为 0、1、2 或 3；

Y 为无、 $\text{CR}^{Y1}\text{R}^{Y2}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{CR}^{12}-$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

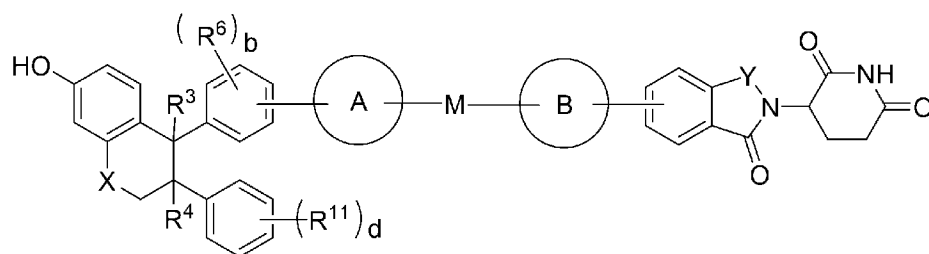
优选地，

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

19、根据权利要求 4 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XVII) 所示：



式 (XVII)

其中，

R^3 、 R^4 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基，或者 R^3 、 R^4 连接形成 3~6 元环烷基；

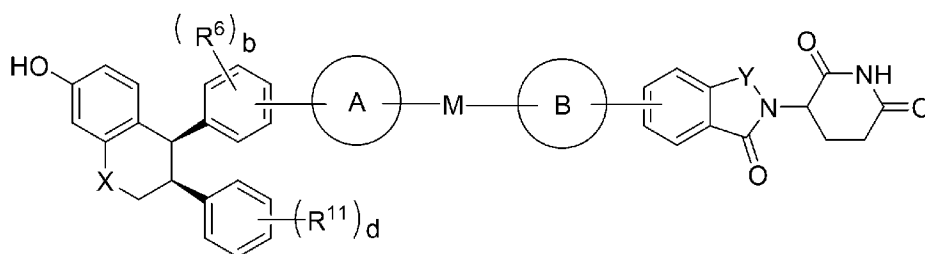
X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数； R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；

d 为 0、1、2 或 3；b 为 0、1、2 或 3；且 d 和 b 中至少有一个不为 0；
 每个 R^{11} 、 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；且至少有 1 个为氟；
 环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；
 M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；
 R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C(O)、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；
 R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；
 所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；
 优选地，
 X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；
 R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；
 环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

20、根据权利要求 19 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XVIII) 所示：



式 (XVIII)

其中，
 X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；
 R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；
 R^{11} 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数； R^6 为苯环上任意位置的取代基，b 为取代基 R^6 的个数；
 d 为 0、1、2 或 3；b 为 0、1、2 或 3；且 d 和 b 中至少有一个不为 0；
 每个 R^{11} 、 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；且至少有 1 个为氟；
 环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；
 M 选自无、 CR^9R^{10} ；
 R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R^{I1} 、 R^{I2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

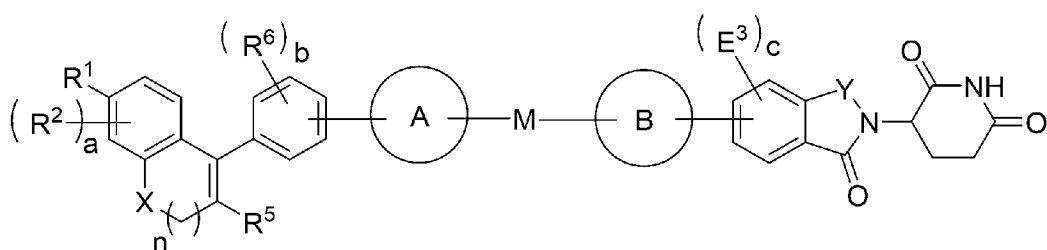
所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

X 选自 CH_2 、 CF_2 或 O;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基; 所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时, 其中一个环中有 1 个杂原子 N, 另一个环中有 2 个杂原子 N。

21、根据权利要求 4 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述化合物如式 (XIX) 所示:



(XIX)

其中,

R^1 选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、羟基、氨基或 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基、硼酸基;

R^2 为苯环上任意位置的取代基, a 为取代基 R^2 的个数;

每个 R^2 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

a 为 0、1、2 或 3;

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基, 取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

n 为 0、1 或 2;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

E^3 为苯环上任意位置的取代基, c 为取代基 E^3 的个数;

每个 E^3 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基; 或者任意两个 E^3 连接形成 3~6 元环烷基、6~10 元芳基、4~12 元杂环烷基、5~8 元杂芳基;

c 为 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $\text{CR}^{\text{Y1}}\text{R}^{\text{Y2}}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{CR}^{\text{I2}}-$ 、 $-\text{CR}^{\text{I1}}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

R^{I1} 、 R^{I2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

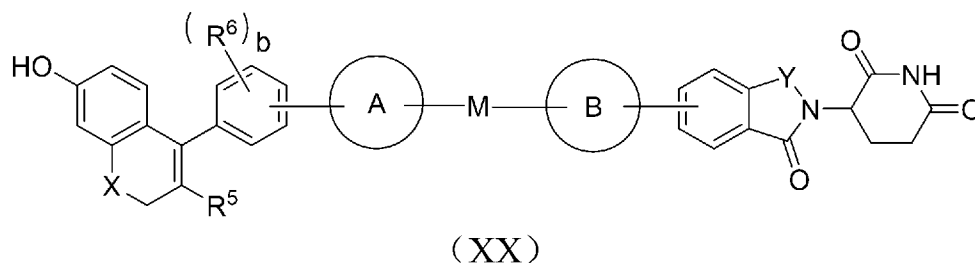
所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

所述杂环烷基的杂原子为 N; 所述杂原子个数为 1、2 或 3 个;

优选地,

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基; 所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基。

22、根据权利要求 21 所述的药物组合物, 其特征在于: 所述化合物如式 (XX) 所示:



其中,

R^5 选自 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基, 取代或未取代的 6~10 元芳基、取代或未取代的 5~8 元杂芳基; 所述芳基或杂芳基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、

3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

b 为 0、1、2 或 3；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ；

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

Y 为无、 $CR^{Y1}R^{Y2}$ 、C(O)、 $-CR^{11}=CR^{12}-$ 、 $-CR^{11}=N-$ 、 $-N=N-$ 、 $-OC(O)-$ ；

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $C_1\sim C_6$ 烷基；

所述杂芳基的杂原子为 O、N 或 S；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

所述杂环烷基的杂原子为 N；所述杂原子个数为 1、2 或 3 个；

优选地，

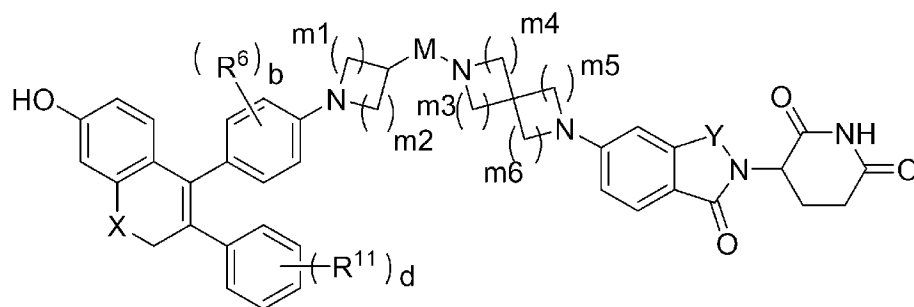
R^5 选自 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、三氟甲基、三氟乙基、取代或未取代的苯基、取代或未取代的噻吩基、取代或未取代的呋喃基、取代或未取代的吡咯基、取代或未取代的嘧啶基、取代或未取代的哒嗪基、取代或未取代的吡唑基、取代或未取代的吡嗪基；所述苯基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、嘧啶基、哒嗪基、吡唑基或吡嗪基的取代基选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ；

R^7 选自氢、卤素、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基；

环 A 和环 B 分别独立选自 4~12 元环烷基、4~12 元杂环烷基；所述环 A 和环 B 均为杂环烷基时，其中一个环中有 1 个杂原子 N，另一个环中有 2 个杂原子 N。

23、根据权利要求 22 所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物如式 (XXI) 所示：



式 (XXI)

其中，

R^{11} 为苯环上任意位置的取代基，d 为取代基 R^{11} 的个数；

每个 R^{11} 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $C_1\sim C_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $C_1\sim C_6$ 烷氧基；

d 为 0、1、2 或 3;

X 选自 CR^7R^8 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 、 R^8 分别独立选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基;

R^6 为苯环上任意位置的取代基, b 为取代基 R^6 的个数;

每个 R^6 分别独立选自卤素、羟基、氨基、氰基、三氟甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷氧基;

b 为 0、1、2 或 3;

M 选自无、 CR^9R^{10} 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^9 ;

R^9 、 R^{10} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

m_1 、 m_2 、 m_3 、 m_4 、 m_5 、 m_6 分别独立选自 0、1、2 或 3;

Y 为无、 $\text{CR}^{Y1}\text{R}^{Y2}$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{CR}^{12}-$ 、 $-\text{CR}^{11}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$;

R^{Y1} 、 R^{Y2} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

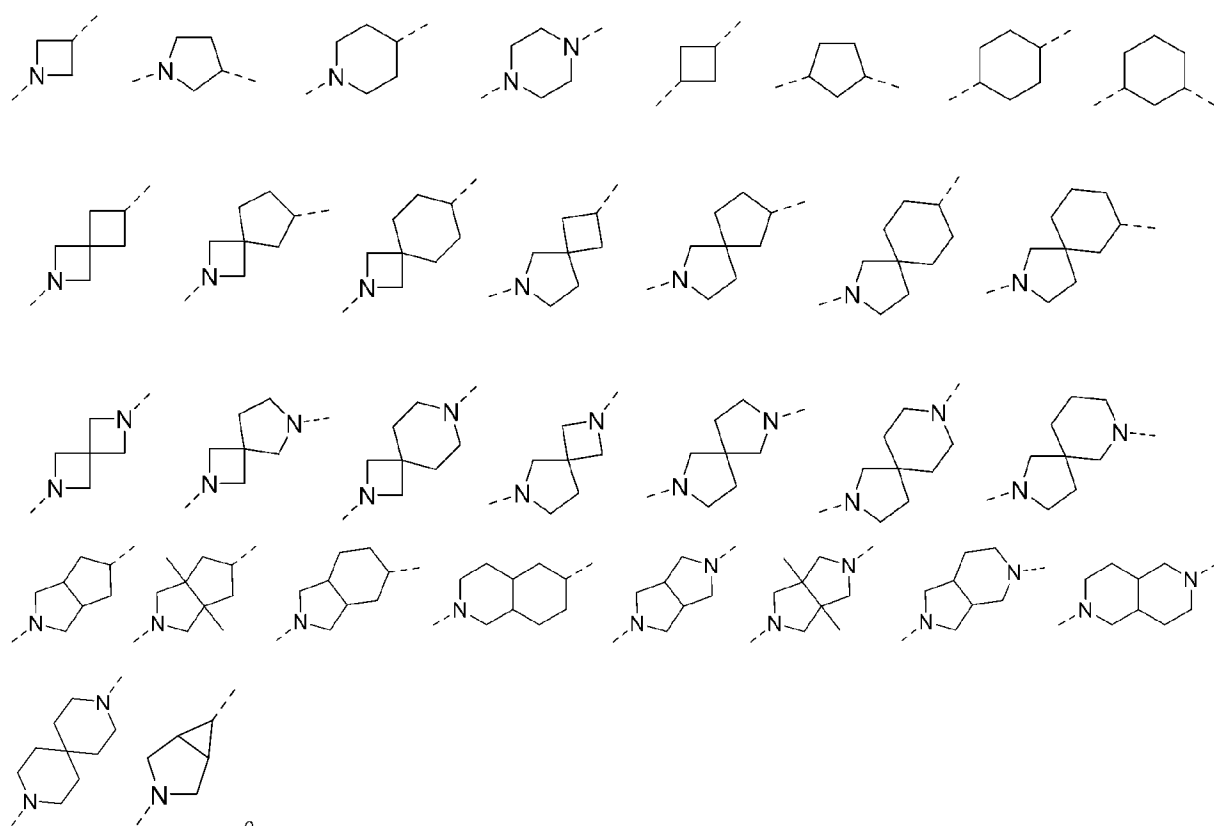
R^{11} 、 R^{12} 分别独立选自氢、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基;

优选地,

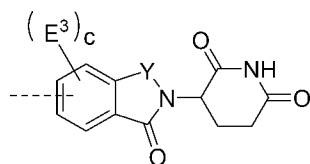
X 选自 CH_2 、 CF_2 、O、S、SO、 SO_2 、 NR^7 ;

R^7 选自氢、卤素、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、3~6 元环烷基。

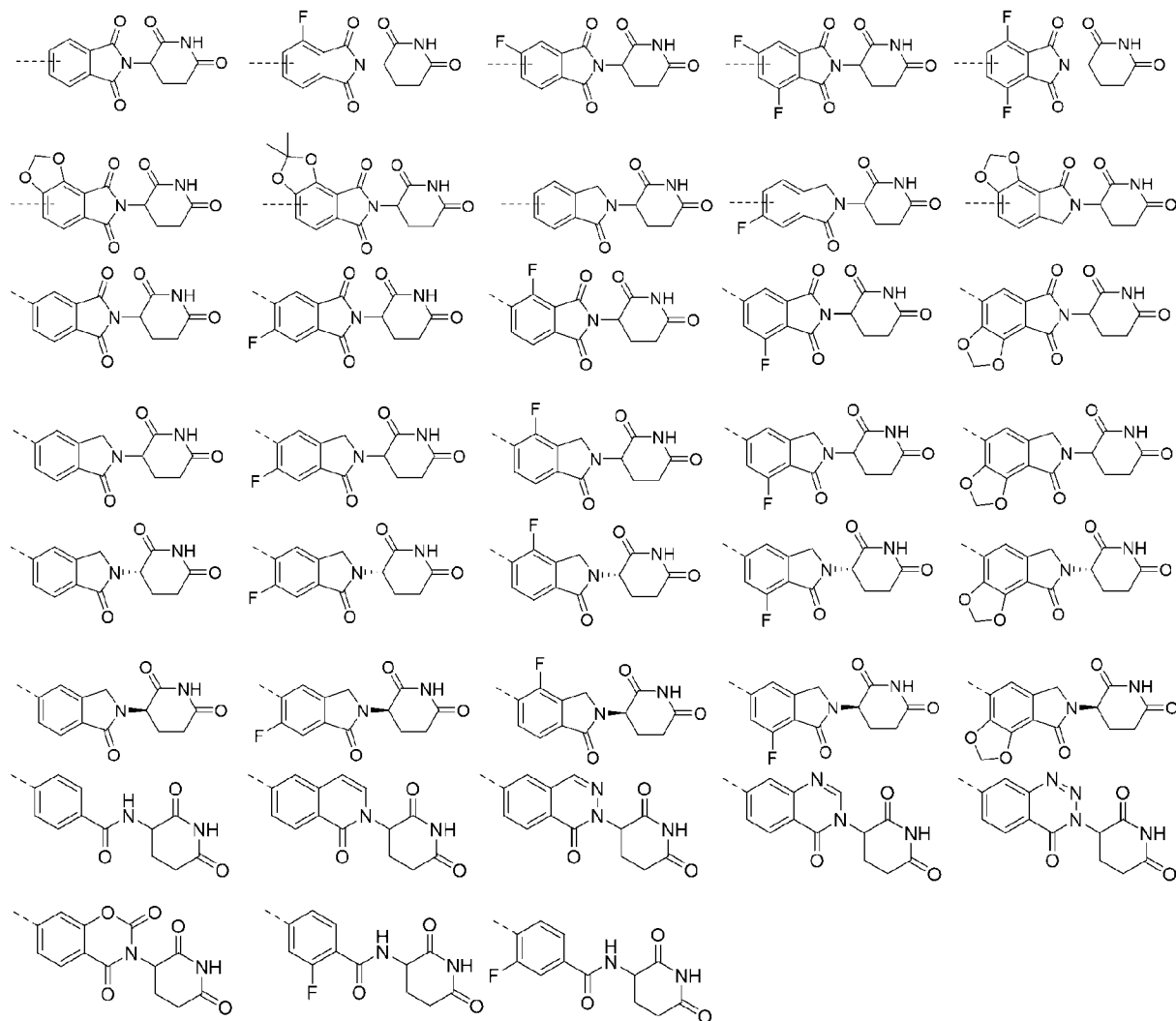
24、根据权利要求 3~23 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述环 A 和环 B 分别独立选自以下结构:



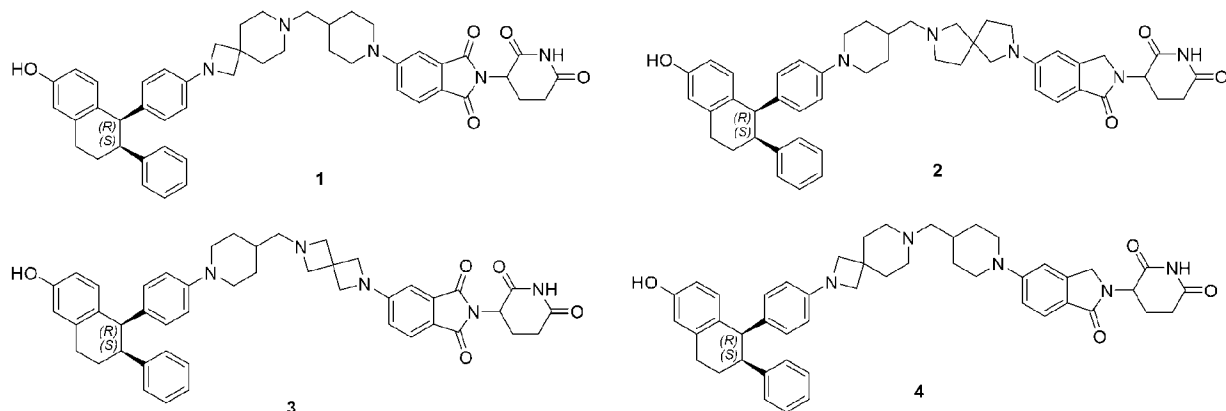
25、根据权利要求 3~23 任一项所述的药物组合物, 其特征在于: 所述

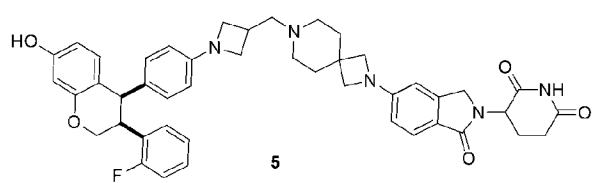
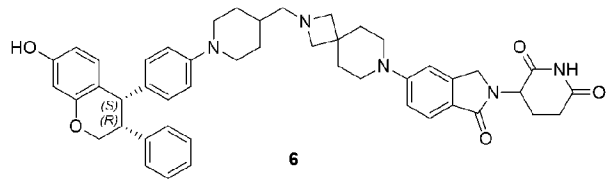
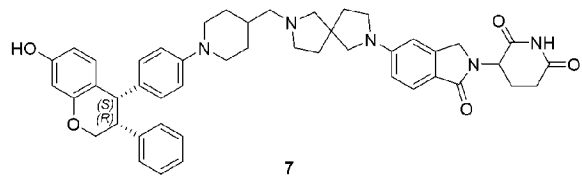
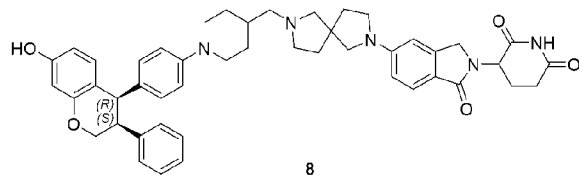
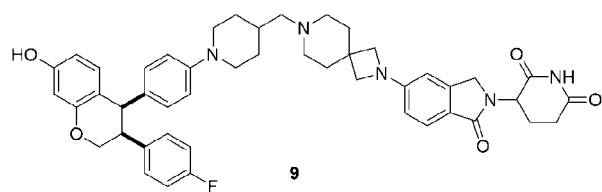
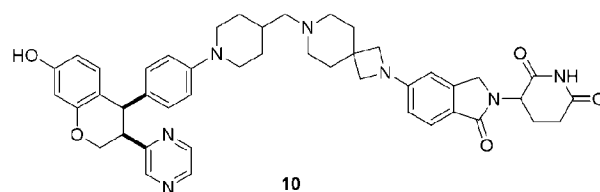
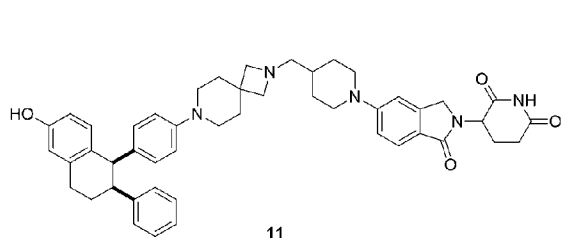
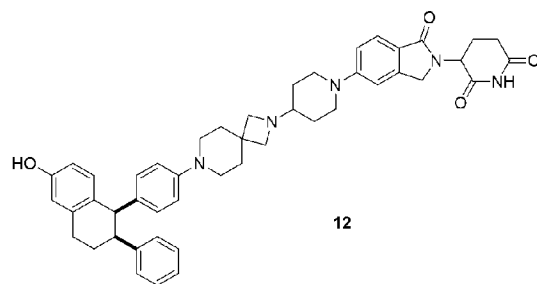
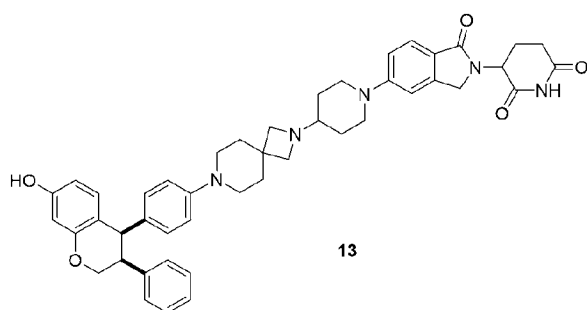
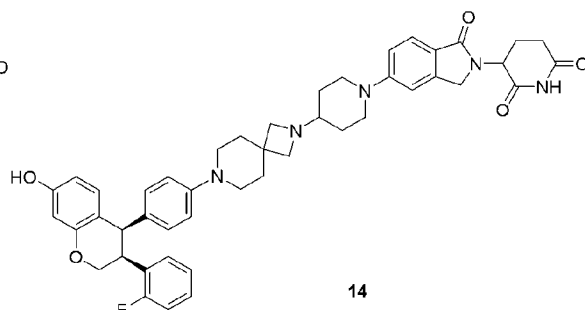
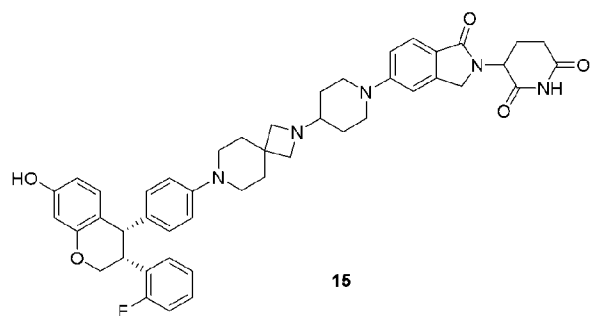
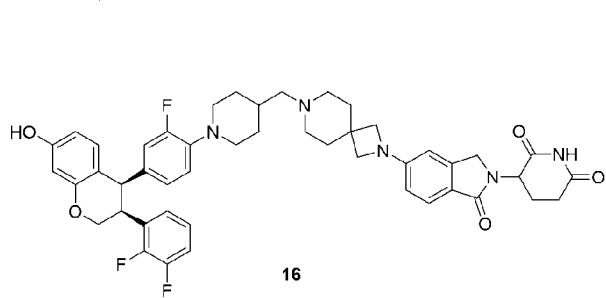
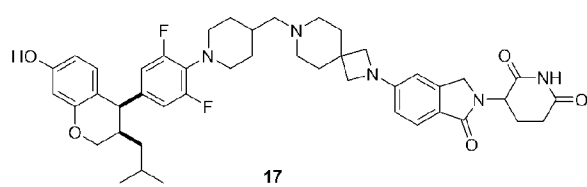
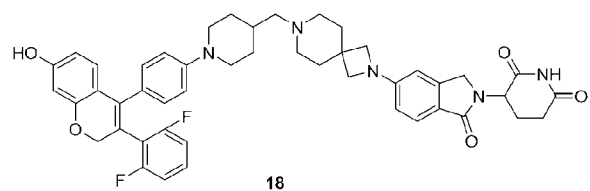


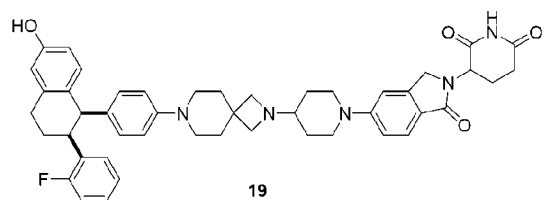
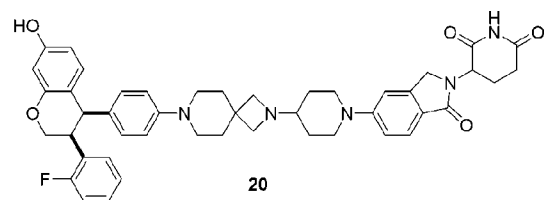
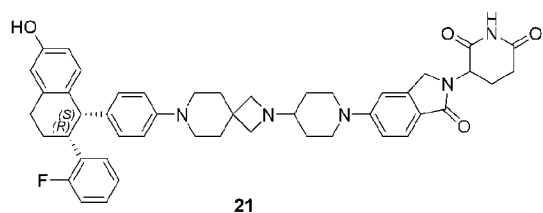
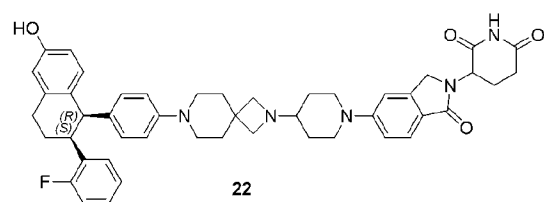
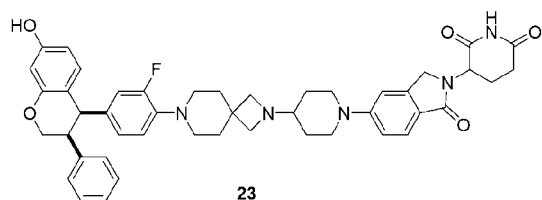
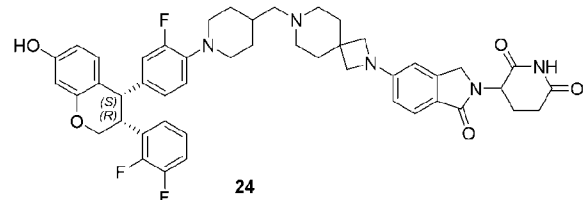
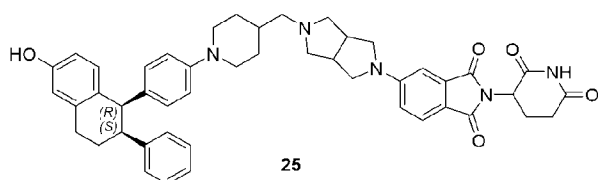
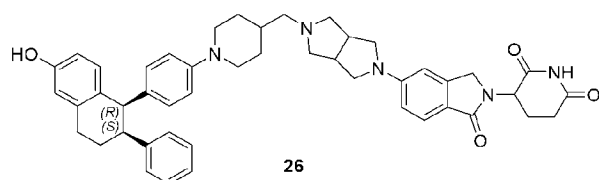
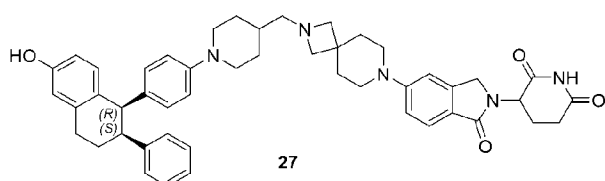
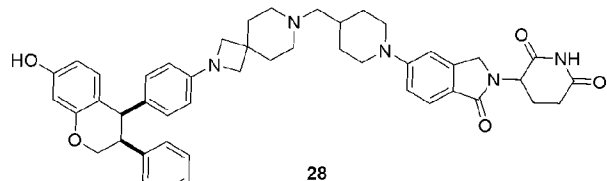
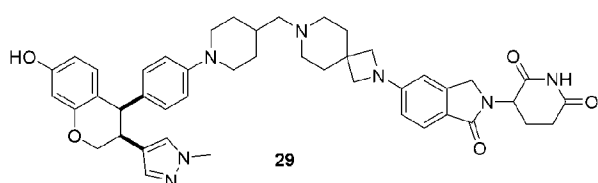
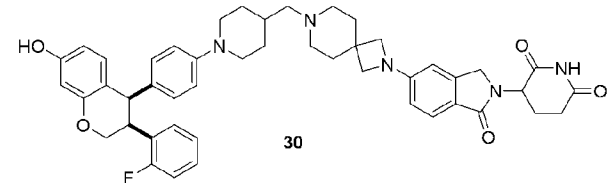
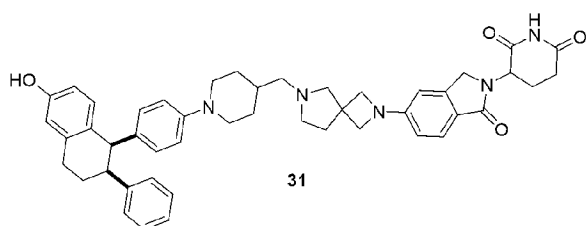
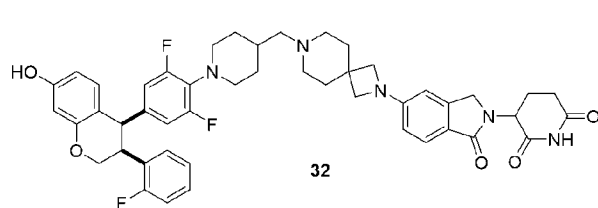
选自如下结构：

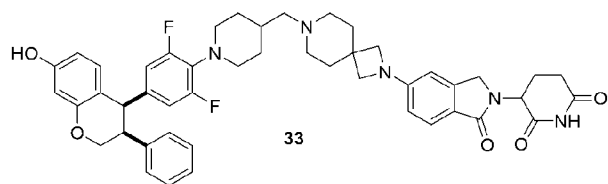
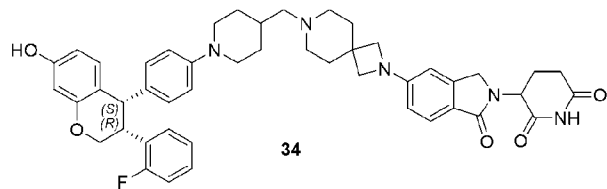
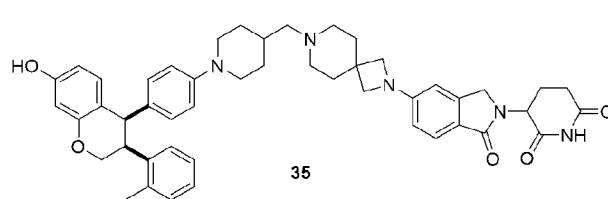
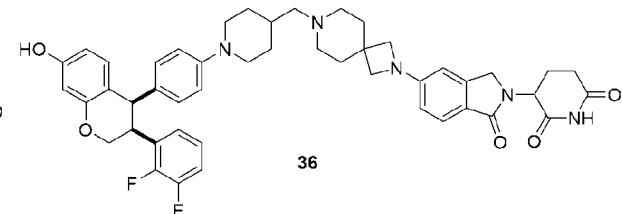
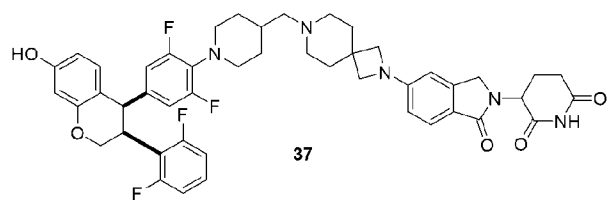
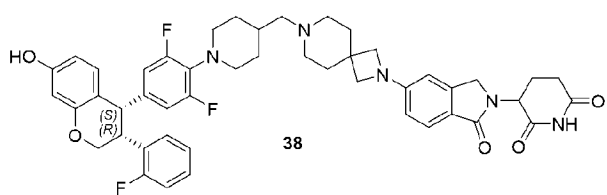
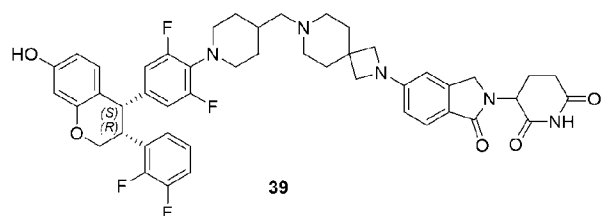
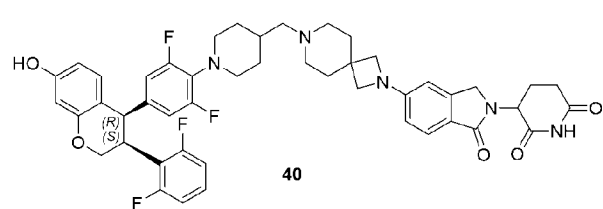
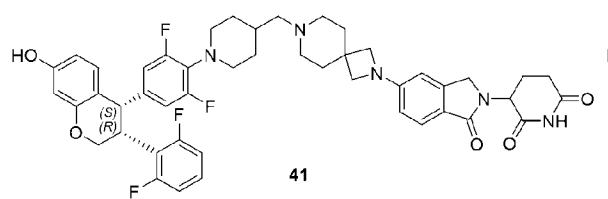
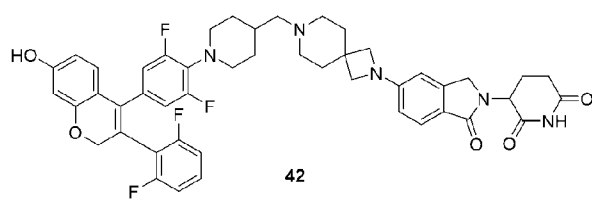
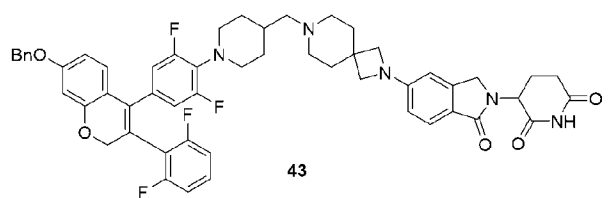
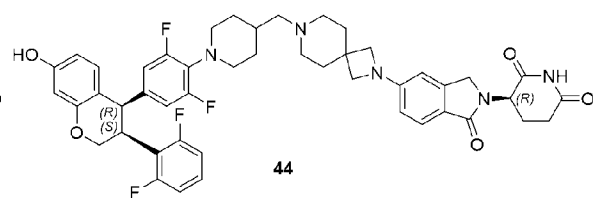
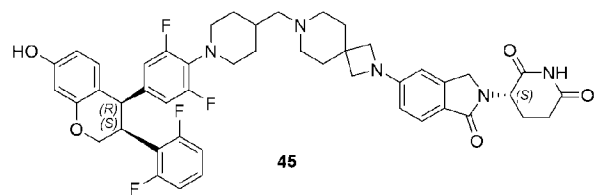
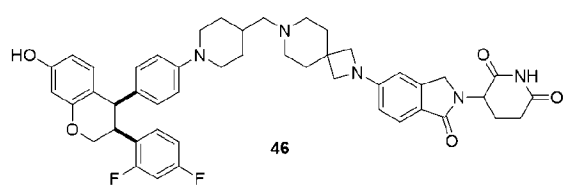
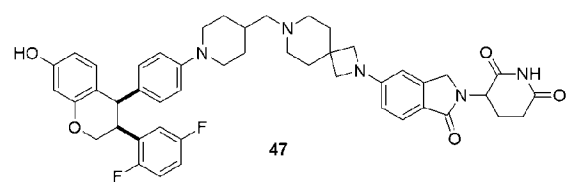


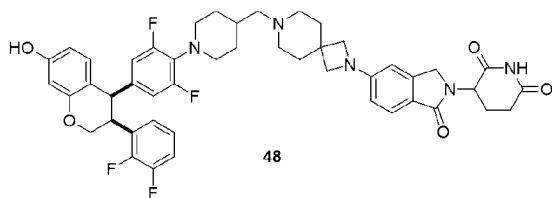
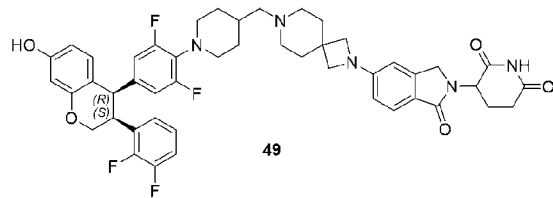
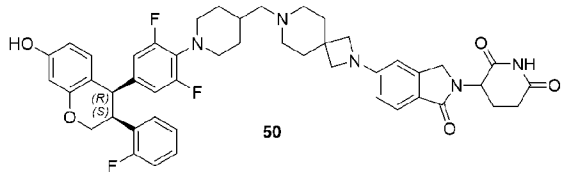
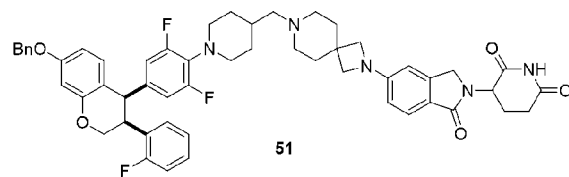
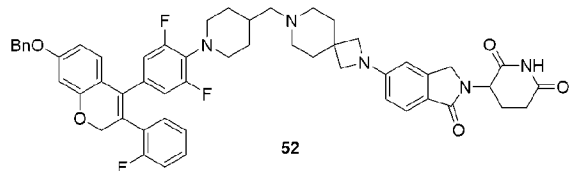
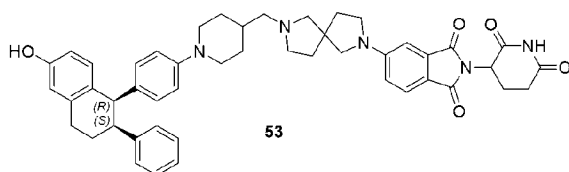
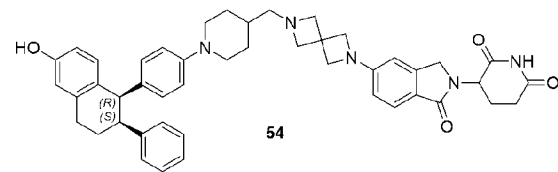
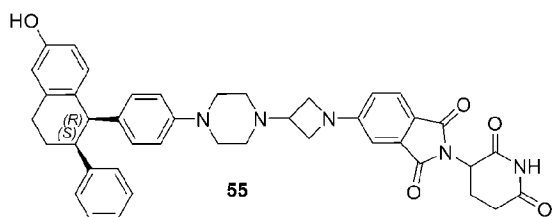
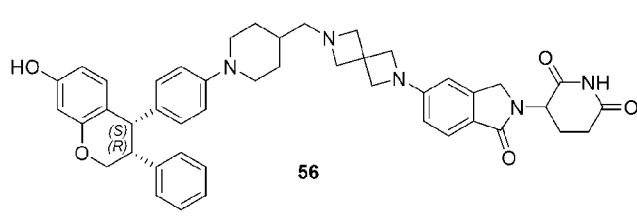
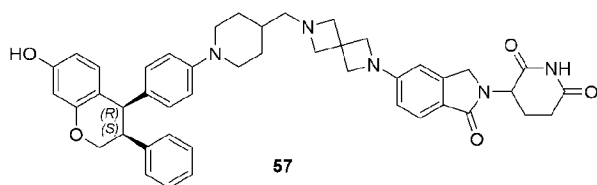
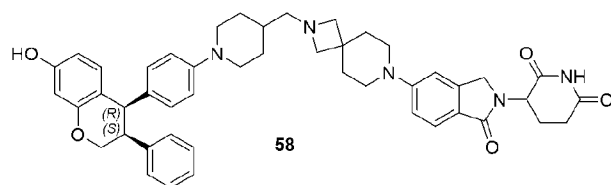
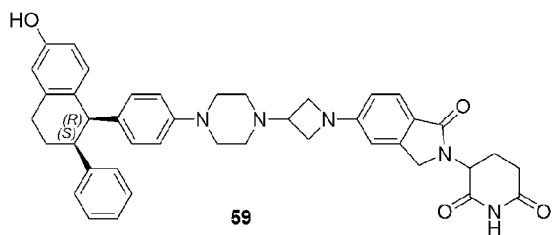
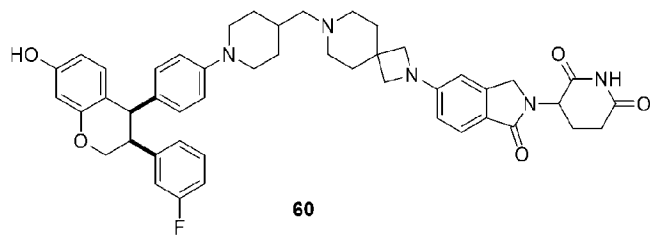
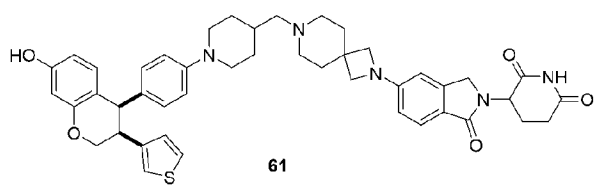
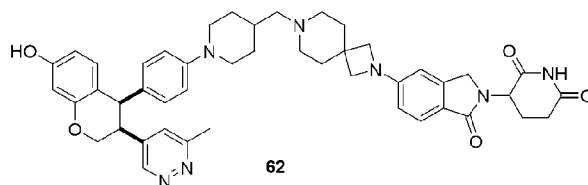
26、根据权利要求 3~23 任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物为如下化合物之一：

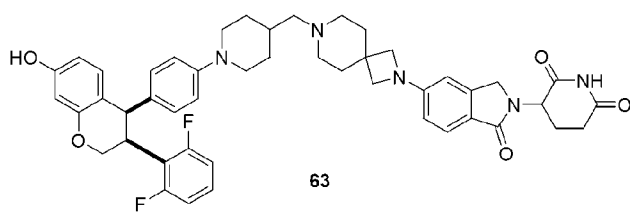
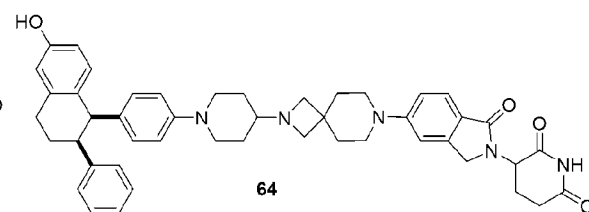
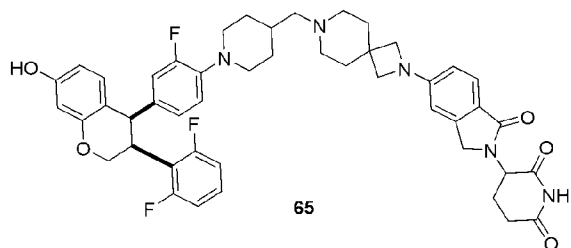
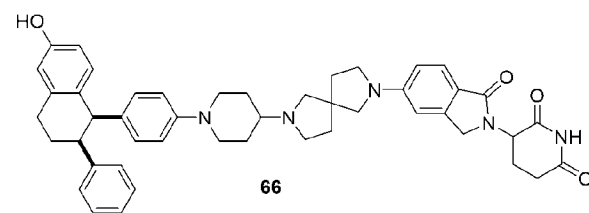
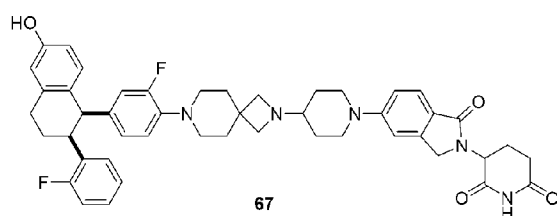
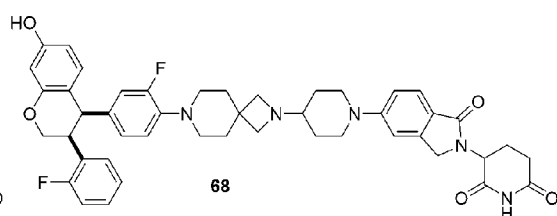
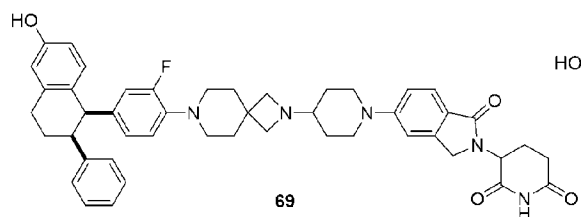
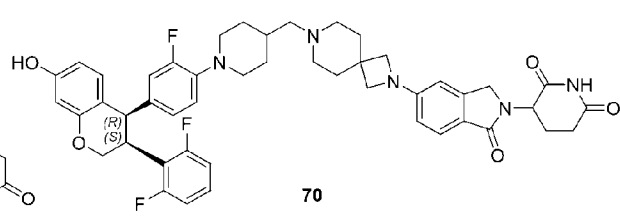
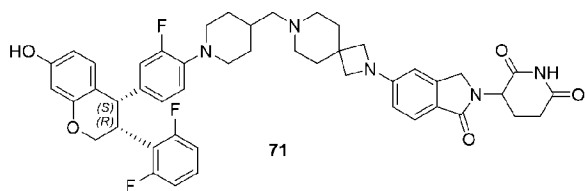
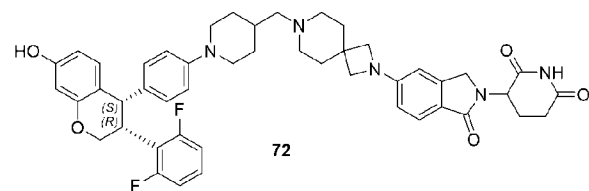
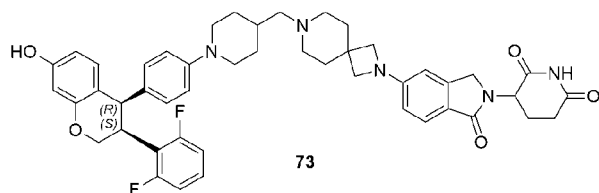
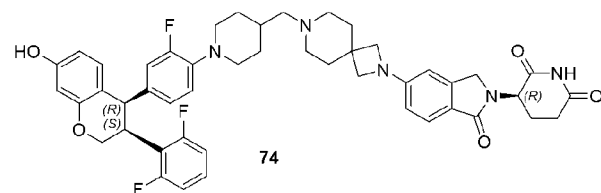
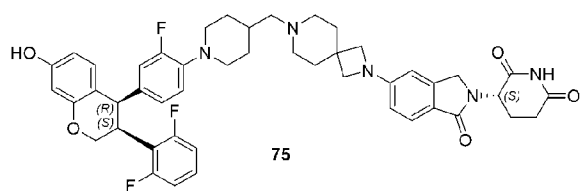
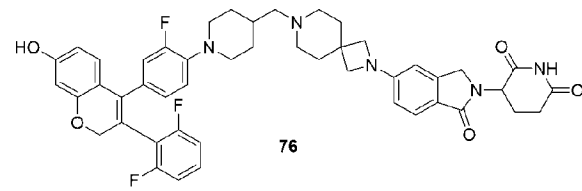


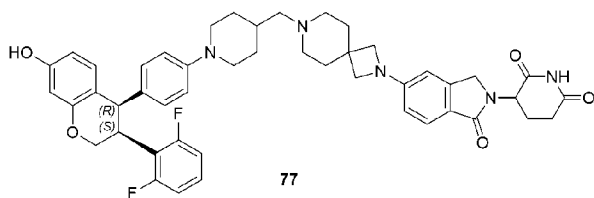
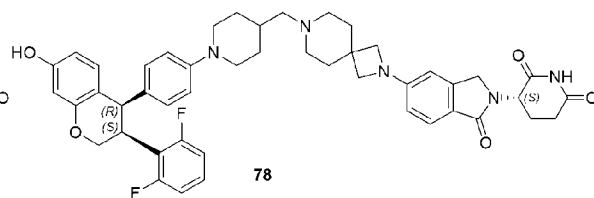
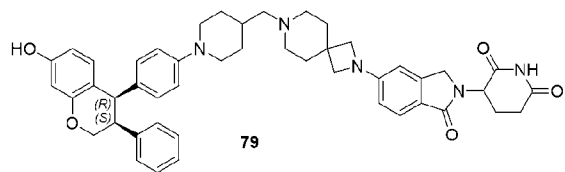
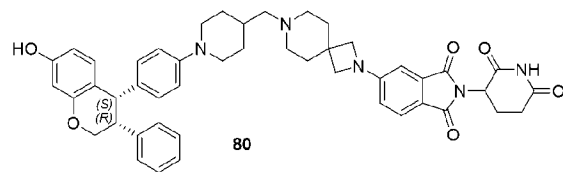
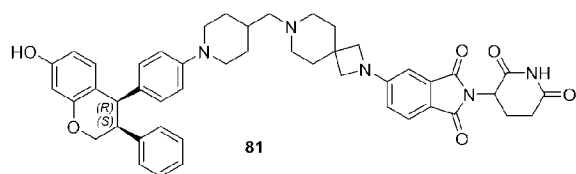
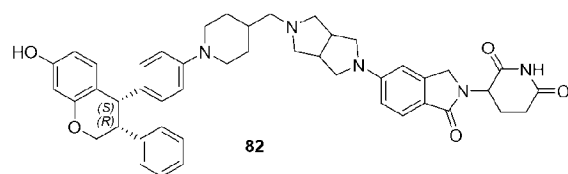
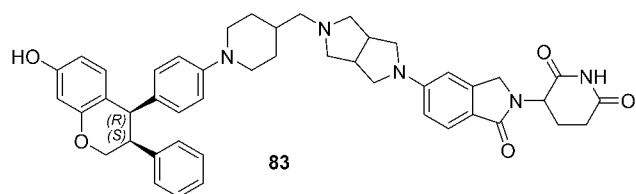
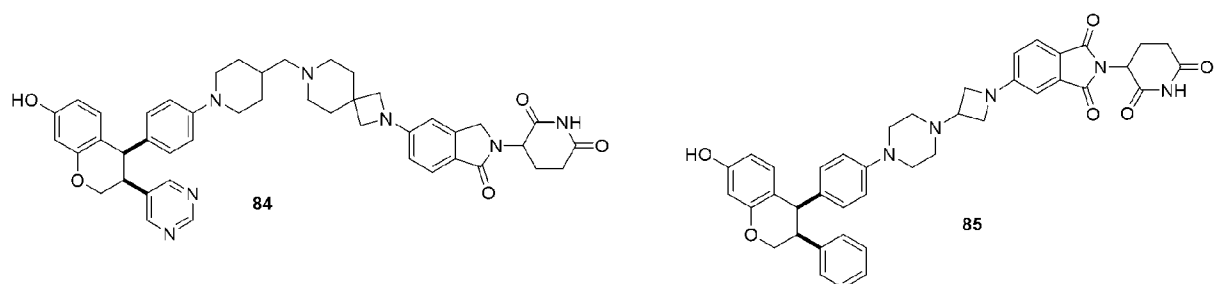
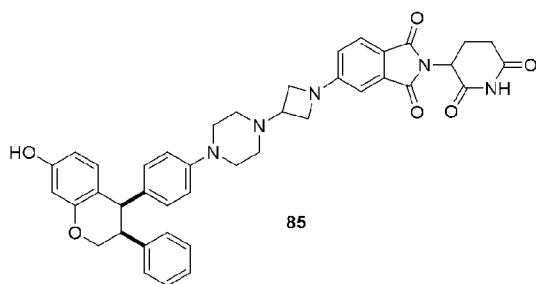
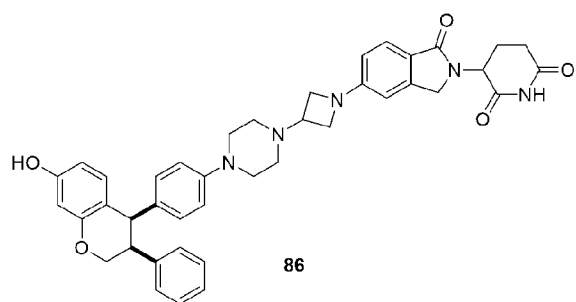
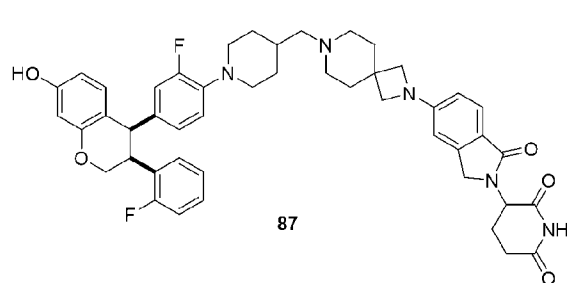
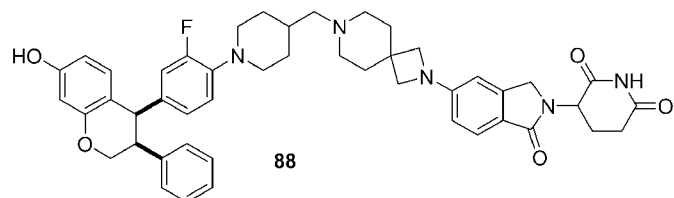


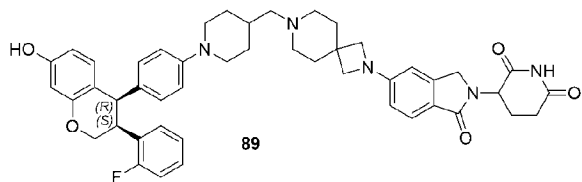
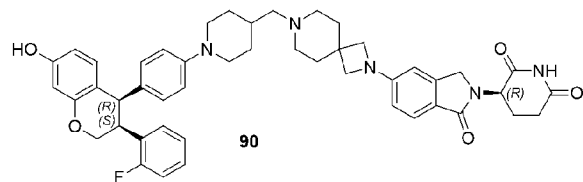
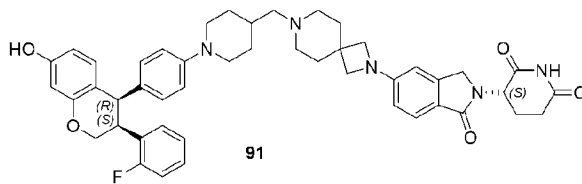
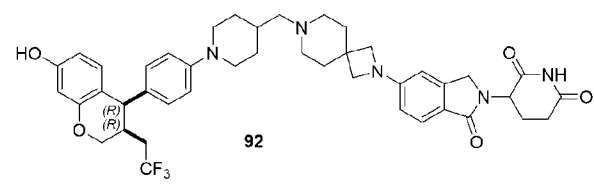
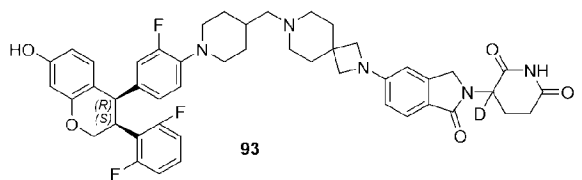
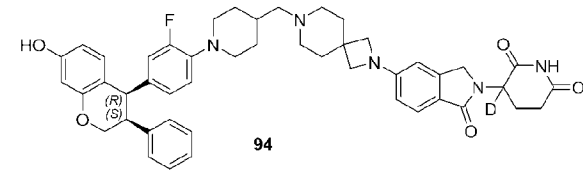
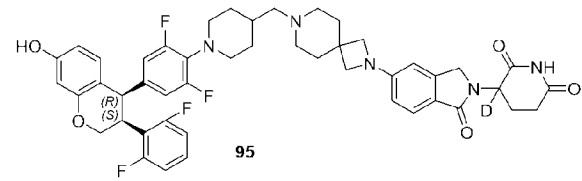
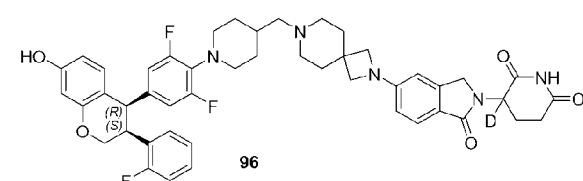
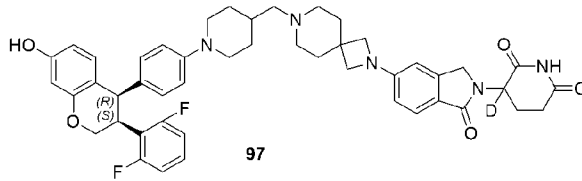
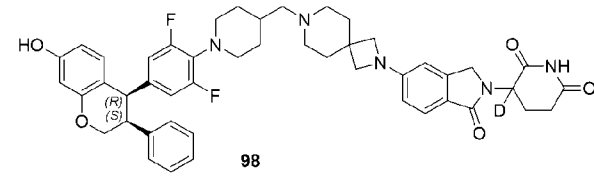
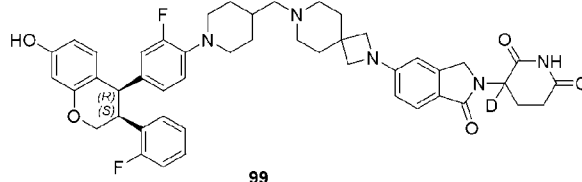
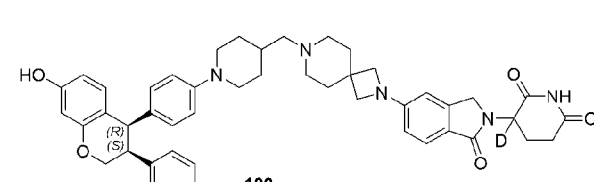
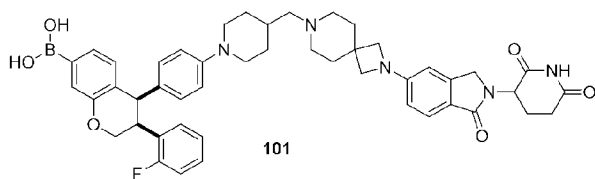
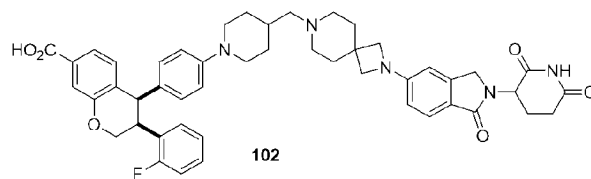
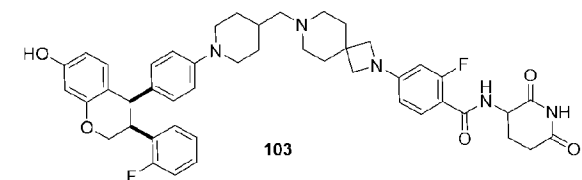




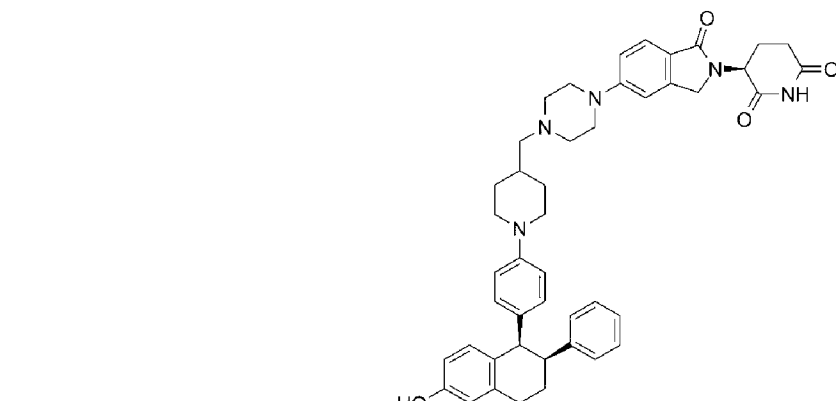






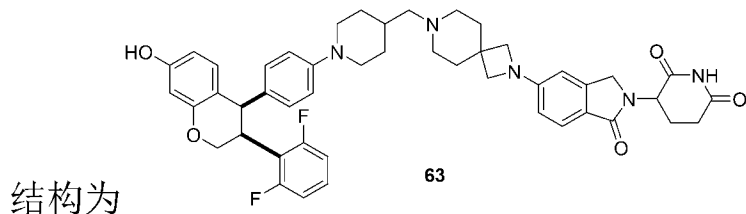


27、根据权利要求 3~23 任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述化合物为 ARV-471、化合物 63、化合物 65 或化合物 75；



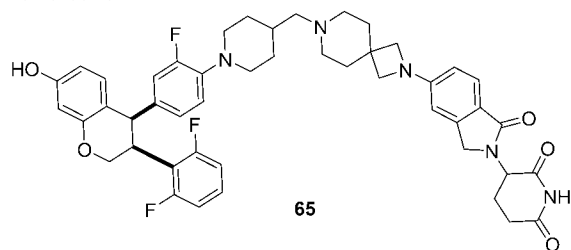
所述 ARV-471 的结构为

；所述化合物 63 的

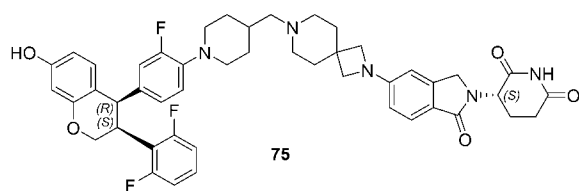


结构为

；所述化合物 65 的结构为



；所述化合物 75 的结构为



28、根据权利要求 3~23 任一项所述的药物组合物，其特征在于：所述盐为药物上可接受的盐；所述药学上可接受的盐为所述化合物的磷酸盐、右旋樟脑磺酸盐，盐酸盐、氢溴酸盐、氢氟酸盐、硫酸盐、硝酸盐、甲酸盐、乙酸盐、丙酸盐、草酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、苦味酸盐、甲磺酸盐、苯甲磺酸盐、苯磺酸盐、天冬氨酸盐或谷氨酸盐。

29、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dalpiciclib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物；

优选地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dalpiciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

30、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

31、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、1:71.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9；摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4；摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

32、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为

1:0.03~1:0.3；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

33、根据权利要求 1 或 2 所述的药物组合物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.9；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

34、一种权利要求 1~33 任一项所述的药物组合物的制备方法，其特征在于：它包括如下步骤：按照摩尔比或质量比取雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂，混合，即可。

35、权利要求 1~33 任一项所述的药物组合物在制备雌激素受体降解剂和/或治疗雌激素受体相关的疾病的药物中的用途。

36、权利要求 1~33 任一项所述的药物组合物在制备治疗和/或预防癌症的药物中的用途；

优选地，所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、肺癌。

37、一种降解雌激素受体的药物制剂，其特征在于：它是由权利要求 1~33 任一项所述的药物组合物为活性成分，加上药学上可接受的辅料或者辅助性成分制备而成的制剂。

38、一种降解雌激素受体的联合用药物，其特征在于：它含有相同或者不同规格的同时或者分别给药的雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂，以及药学上可接受的载体。

39、根据权利要求 38 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.01~1:666.7。

40、根据权利要求 38 或 39 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激

素受体降解剂选自权利要求 3~28 中所述的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物；

所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dalpicielib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物；

优选地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dalpicielib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

41、根据权利要求 38 或 39 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

42、根据权利要求 38 或 39 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、1:71.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~24.4；摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9；摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4；摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

43、根据权利要求 38 或 39 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.3；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

44、根据权利要求 38 或 39 所述的联合用药物，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.9；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

45、雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂联用在制备降解雌激素受体的药物中的用途。

46、根据权利要求 45 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.01~1:666.7。

47、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂选自权利要求 3~28 中所述的化合物、或其光学异构体、或其盐、或其水合物、或其溶剂合物；

所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Trilaciclib、Dapiciclib、Lerociclib、AT7519M、Dinaciclib、BSJ-03-204、Narazaciclib、

XY028-140、BSJ-04-132、PF-07220060、Nimbolide、XY028-133、Cimpuciclib、CDK4/6-IN-2、CDK4/6-IN-12、CDK4/6-IN-7、CDK-IN-12、CDK4/6-IN-8、CDK4/6-IN-10 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物；

优选地，所述 CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib、Abemaciclib、Ribociclib、Dapiciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物。

48、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.3~1:24.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:2.7；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:2.7；

和/或，所述雌激素受体降解剂为 ARV-471 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

49、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:666.7；摩尔比优选为 1:0.9~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.9、1:8.3、1:71.4；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.011~24.4；摩尔比优选为 1:0.03~1:0.9；摩尔比更优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 75 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:71.4；摩尔比优选为 1:0.3~1:71.4；摩尔比更优选为 1:0.3、1:8.3、1:71.4。

50、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为

1:0.1、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.3；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 65 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.1~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.1、1:0.9、1:8.3。

51、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Palbociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:8.3；摩尔比优选为 1:0.3、1:0.9、1:8.3；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Abemaciclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.03~1:0.9；摩尔比优选为 1:0.03、1:0.3、1:0.9；

和/或，所述雌激素受体降解剂为化合物 63 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物，CDK4/6 抑制剂为 Ribociclib 或其光学异构体、其盐、其水合物、其溶剂合物时，雌激素受体降解剂与 CDK4/6 抑制剂的摩尔比为 1:0.3~1:24.4；摩尔比优选为 1:0.3、1:2.7、1:24.4。

52、根据权利要求 45 或 46 所述的用途，其特征在于：所述降解雌激素受体的药物为雌激素受体降解剂或治疗雌激素受体相关的疾病的药物。

53、根据权利要求 52 所述的用途，其特征在于：所述药物为治疗和/或预防癌症的药物中的用途；

优选地，所述癌症为乳腺癌、卵巢癌、肺癌。

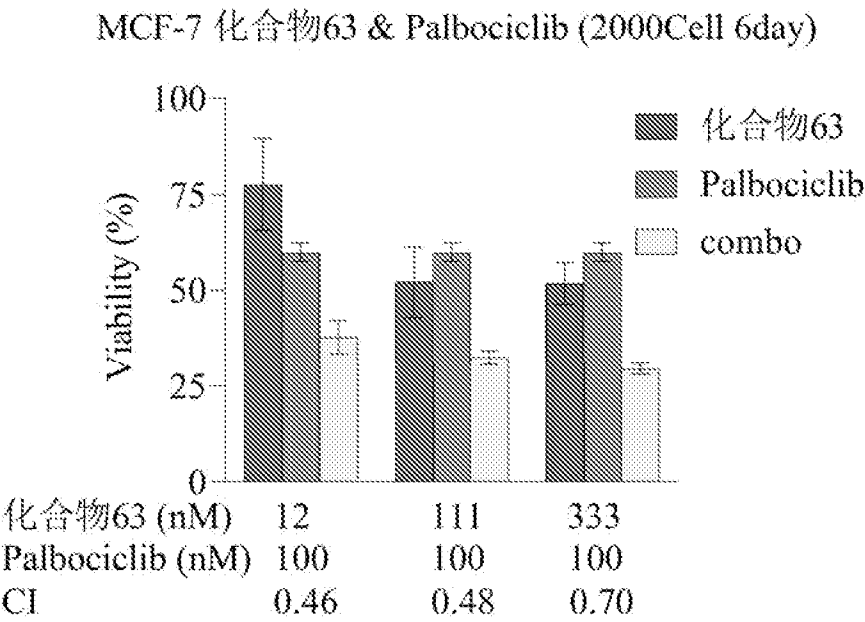


图 1

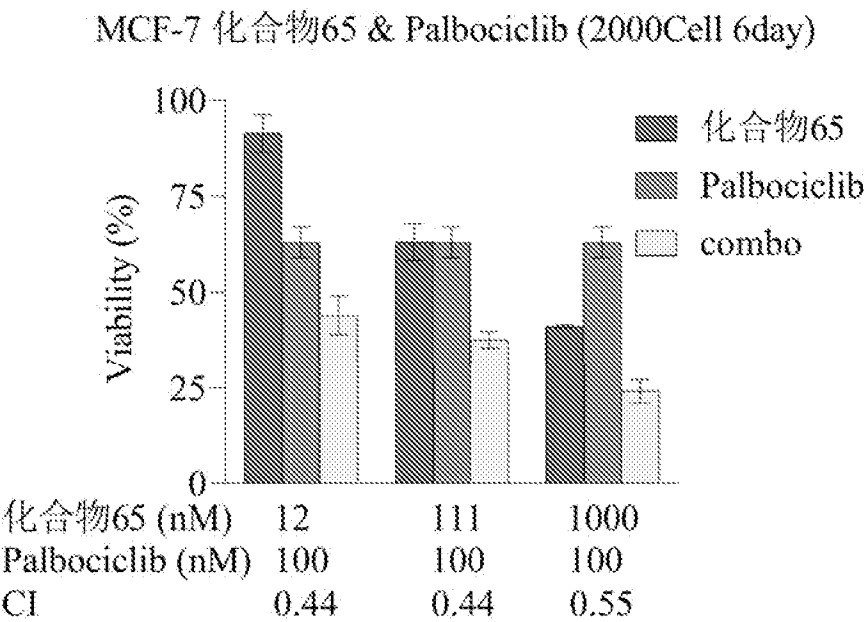


图 2

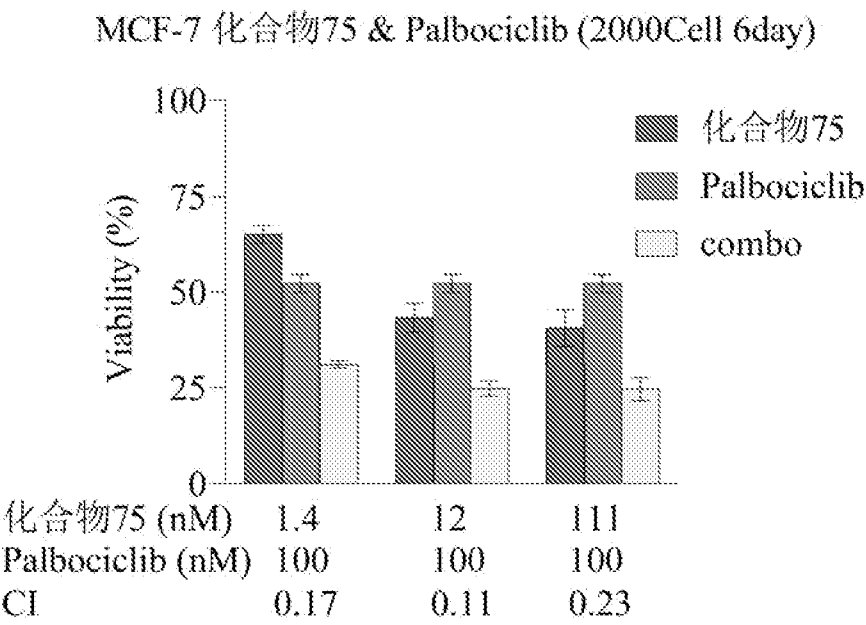


图 3

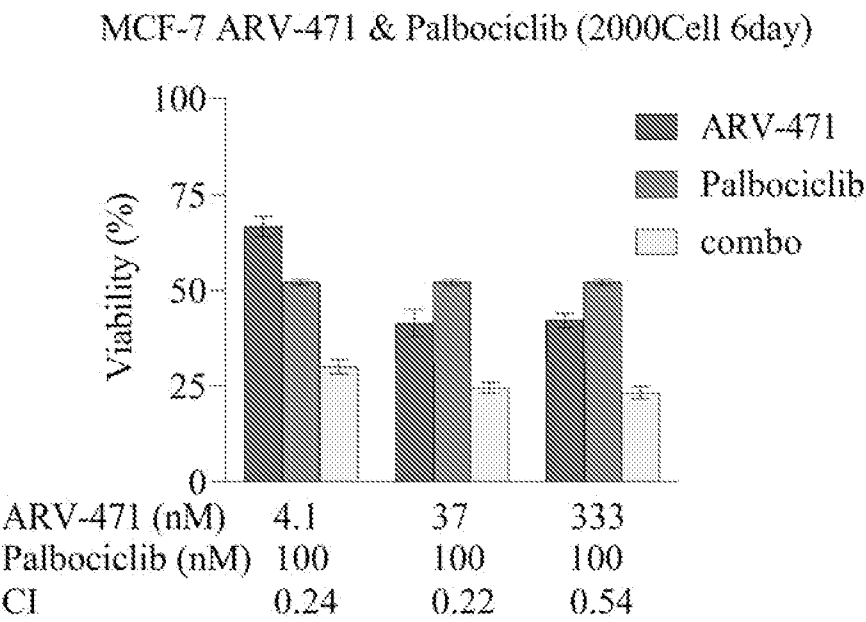


图 4

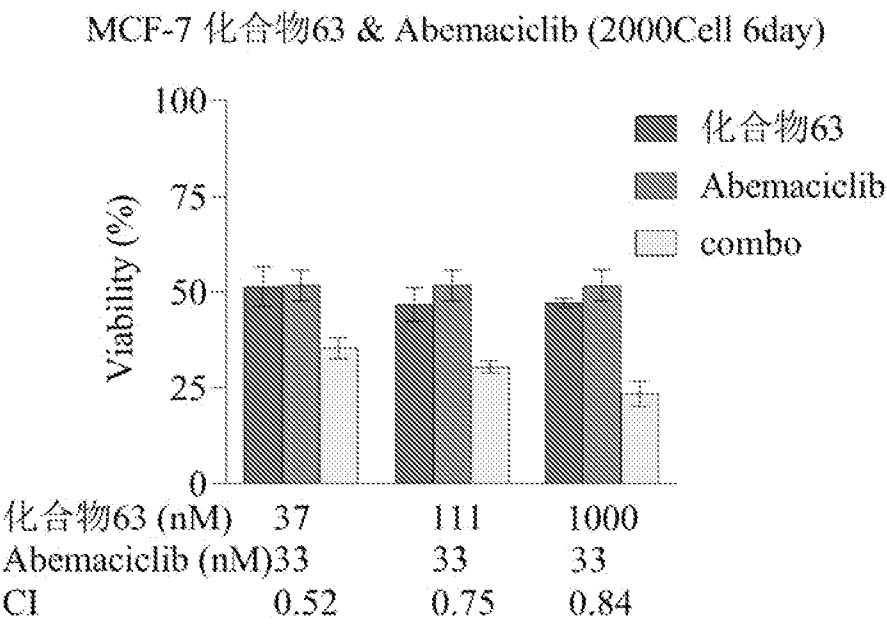


图 5

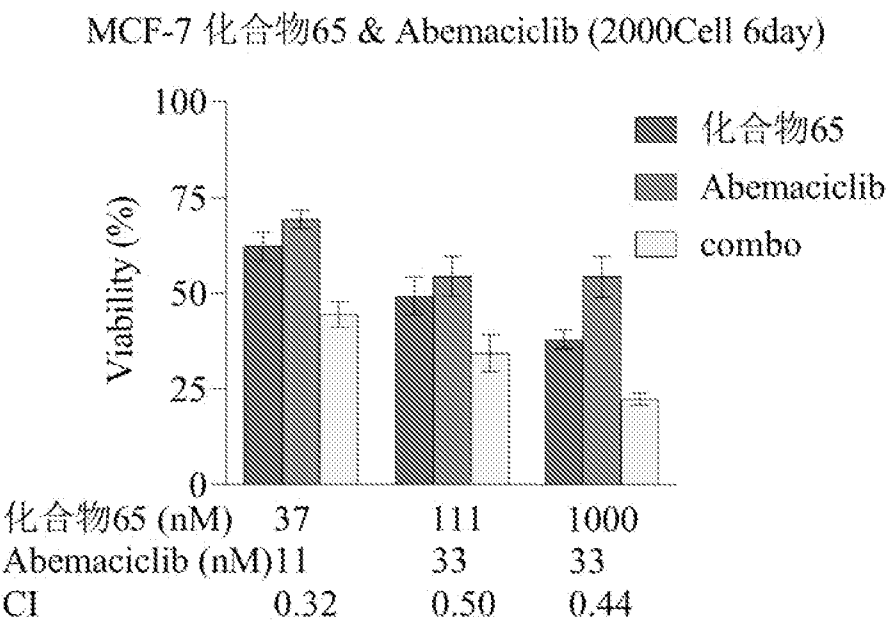


图 6

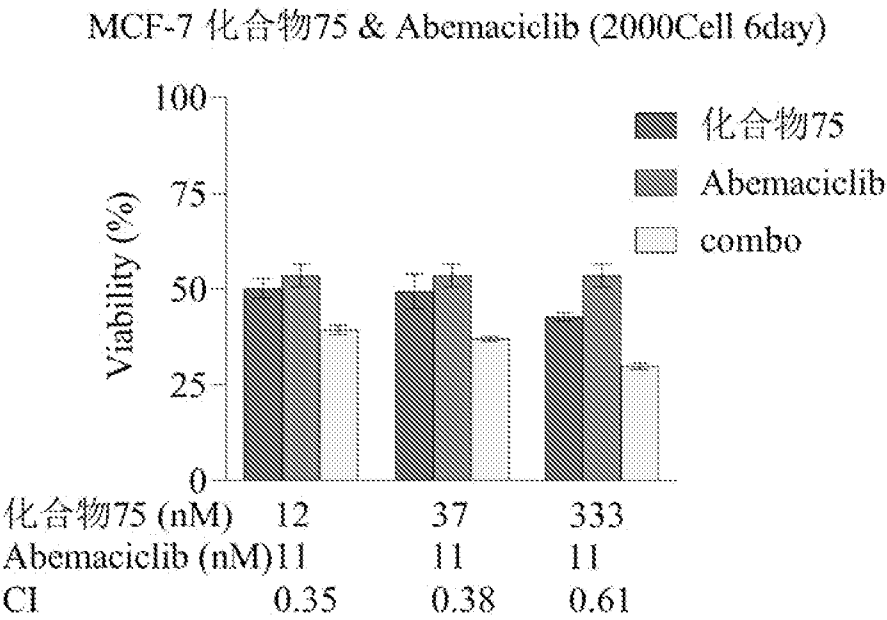


图 7

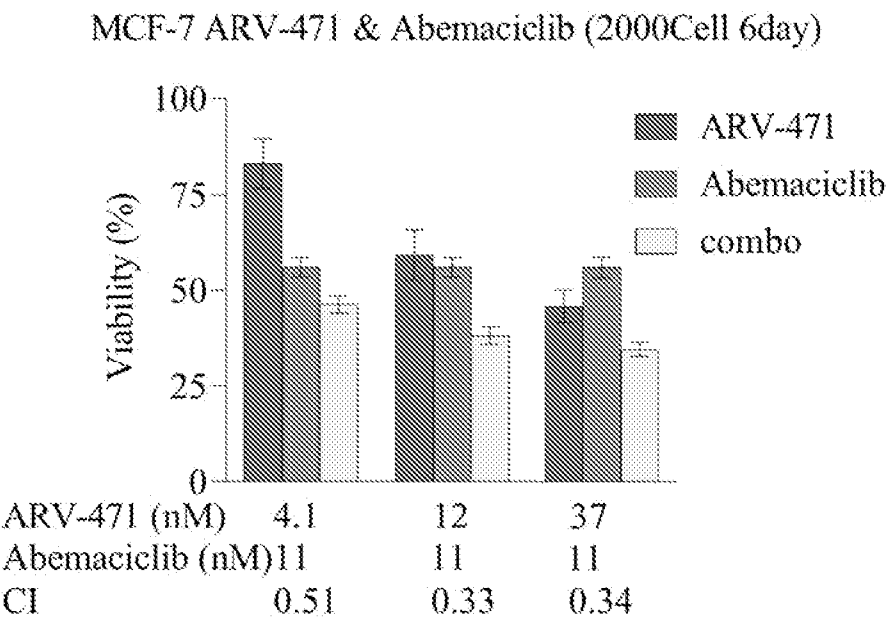


图 8

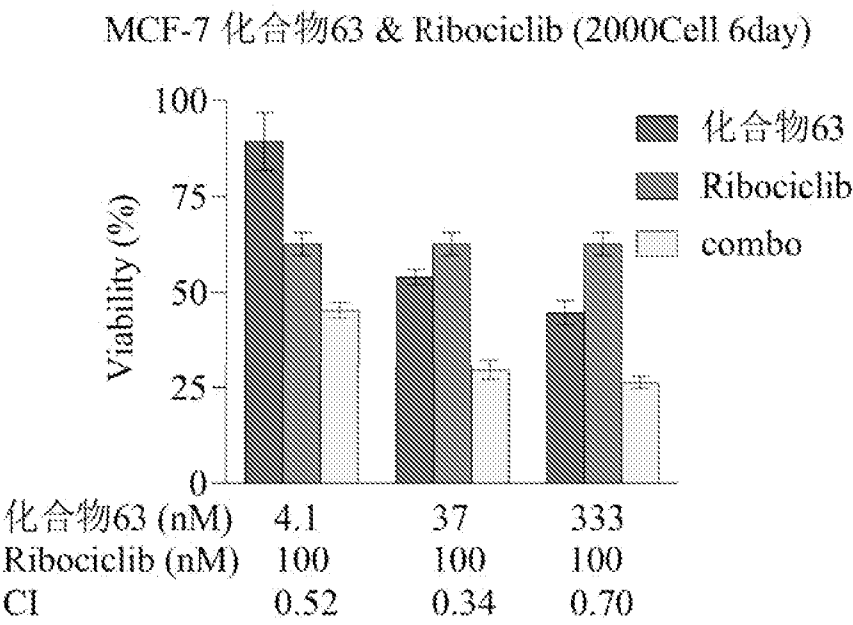


图 9

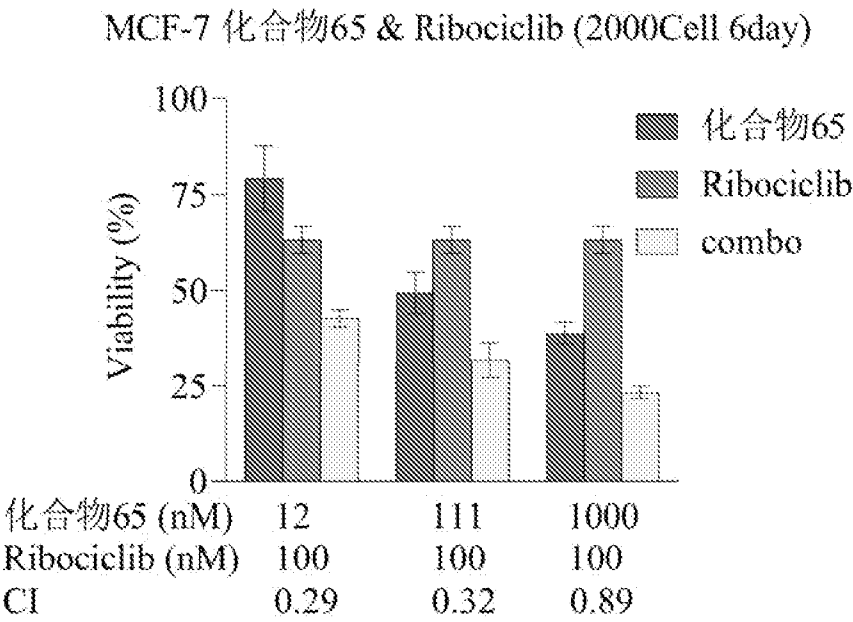


图 10

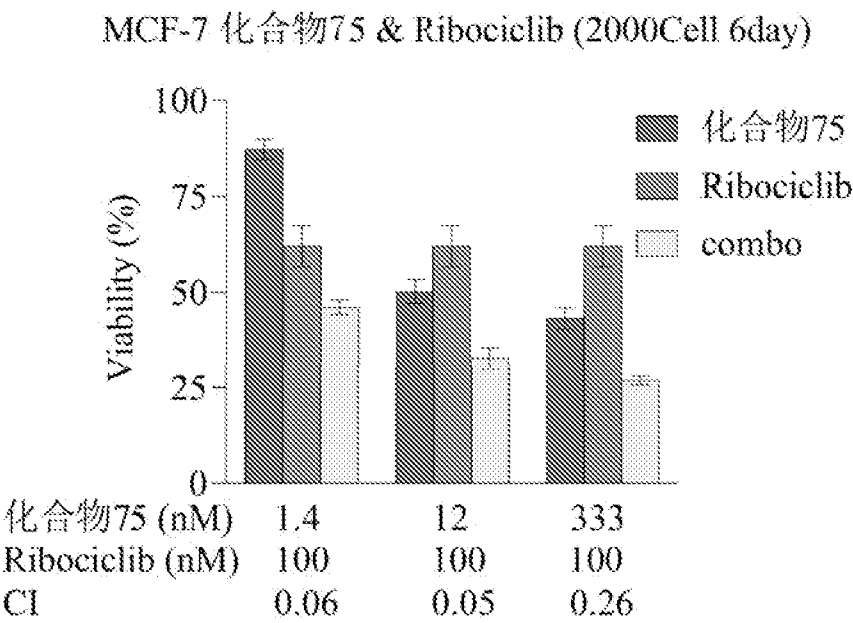


图 11

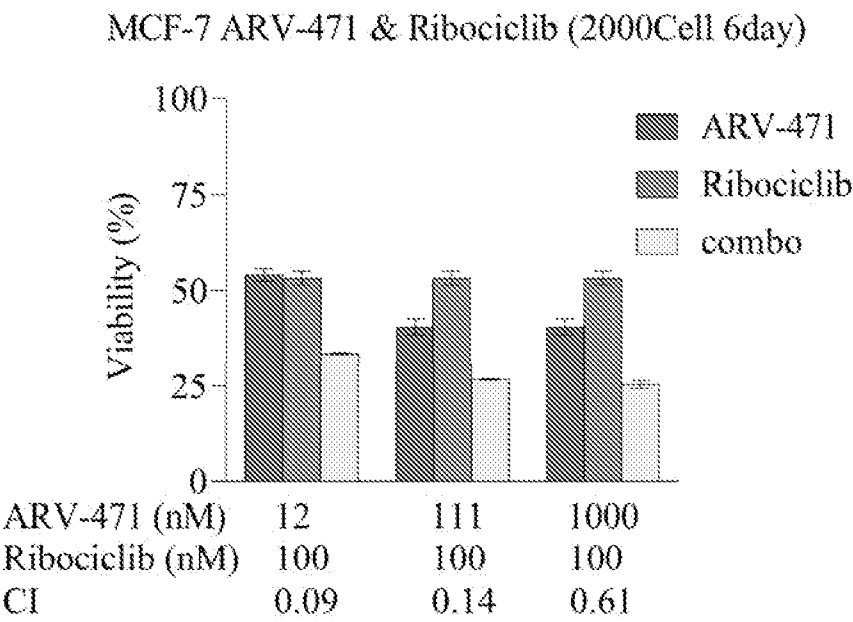


图 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103622

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D471/10(2006.01)i; C07D487/10(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D273/00(2006.01)i; C07D285/00(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/4545(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61K31/535(2006.01)i; A61K31/497(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)n According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC: C07D; A61K; A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VCN, VEN, CJFD, CNKI, ISI-WEB OF SCIENCE, PUBMED, BING, STNext, 百度, BAIDU, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, 读秀, DUXIU; 雌激素受体降解, 雌激素, 乳腺癌, 癌, 肿瘤, CDK4/6, ARV-471, ARV 471, 维普代司群, 哌柏西利, 帕泊昔布, 帕博西尼, 爱博新, 阿贝西利, 阿贝马西利, 阿贝力布, 阿贝西尼, 玻玛西林, 利伯西利, 瑞博西尼, 瑞波西利, 瑞博西利, 瑞博西林, 化学结构式检索, chemical structural formula search, estrogen receptor, ER, ER+, degrading, SERD, vepdegestrant, palbociclib, Ibrance, palbocyclib, PD 0332991, PD 332991, PD 991, PALLOM03, abemaciclib, LY 2835210, LY 2835219, verzenio, monarch2, ribociclib, LEE 001, LEE 011A, 222711-68-4, 2299262-52-3, 571190-30-2, 1231929-97-7, 1211441-98-3		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2024049926 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC. et al.) 07 March 2024 (2024-03-07) claims 1, 9, 15-19, and 23, description, page 1, lines 10-25, page 2, lines 1-5, and page 42, line 9-page 47, line 15, and figures 1A-1G and 3A-3B	1-53
PY	CN 117229286 A (HINOVA PHARMACEUTICALS INC.) 15 December 2023 (2023-12-15) claims 1-30, and description, paragraphs [0004] and [0587], embodiments 1-3, and tables 1-3	1-53
X	CN 116234803 A (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 06 June 2023 (2023-06-06) claims 1, 2, 15, 20-35, 62-78, and 83-88, description, table 1B, and embodiments 3, 4, and 6, and figures 3, 4, and 6	1-29, 31-40, 42-47, 49-53
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 21 October 2024		Date of mailing of the international search report 28 October 2024
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2024/103622

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 116234803 A (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 06 June 2023 (2023-06-06) claims 1, 2, 15, 20-35, 62-78, and 83-88, description, table 1B, and embodiments 3, 4, and 6, and figures 3, 4, and 6	1-53
X	WO 2018233620 A1 (JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD. et al.) 27 December 2018 (2018-12-27) claims 1-10, 13-17, and 20-21	1-2, 28-29, 34-39, 45-46, 52, 53
Y	CN 115003295 A (ACCUTAR BIOTECHNOLOGY INC.) 02 September 2022 (2022-09-02) claims 1-85, description, paragraph [0008], embodiment 19, and tables 1 and 3, and figures 1-7	1-29, 31-40, 42-47, 49-53
X	REJ, R. K. et al. "Targeting the Estrogen Receptor for the Treatment of Breast Cancer: Recent Advances and Challenges" <i>Journal of Medicinal Chemistry</i> , Vol. 66, 28 June 2023 (2023-06-28), pages 8339-8381	1-53
X	TEH, J. et al. "Abstract 3075: Enhanced Efficacy of ARV-471, a Novel PROTAC® Estrogen Receptor Degradar, in Combination with Targeted Agents in Estrogen Receptor-Positive (ER +) Breast Cancer Models" <i>Cancer Research</i> , Vol. 83 (Supplement 7), 04 April 2023 (2023-04-04), abstract 3075	1-53

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2024/103622

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2024049926	A1	07 March 2024	TW	202416991	A	01 May 2024
CN	117229286	A	15 December 2023	WO	2023241598	A1	21 December 2023
CN	116234803	A	06 June 2023	US	2021213012	A1	15 July 2021
				US	11642342	B2	09 May 2023
				WO	2021133886	A1	01 July 2021
				JP	2023508357	A	02 March 2023
				EP	4081518	A1	02 November 2022
				EP	4081518	A4	27 December 2023
				CA	3161892	A1	01 July 2021
WO	2018233620	A1	27 December 2018	TW	201904574	A	01 February 2019
				CN	109982701	A	05 July 2019
				CN	109982701	B	12 April 2022
CN	115003295	A	02 September 2022	US	10800770	B1	13 October 2020
				FI	3835298	T3	29 July 2024
				EP	4420728	A2	28 August 2024
				US	2021221802	A1	22 July 2021
				WO	2021118629	A1	17 June 2021
				MX	2022007155	A	07 October 2022
				KR	20220118460	A	25 August 2022
				CA	3164202	A1	17 June 2021
				EP	3835298	A1	16 June 2021
				EP	3835298	B1	26 June 2024

A. 主题的分类

C07D471/10(2006.01)i; C07D487/10(2006.01)i; C07D487/04(2006.01)i; C07D273/00(2006.01)i; C07D285/00(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/4545(2006.01)i; A61K31/395(2006.01)i; A61K31/535(2006.01)i; A61K31/497(2006.01)i; A61K31/506(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)n

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)

IPC: 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))

CNTEXT,WPABS,WPABSC,ENTXT,ENTXTC,DWPI,VCN,VEN,CJFD,CNKI,ISI-WEB OF SCIENCE,PUBMED,BING,STNnext,百度,百度学术,读秀: 雌激素受体降解, 雌激素, 乳腺癌, 癌, 肿瘤, CDK4/6, ARV-471, ARV 471, 维普代司群, 哌柏西利, 帕泊昔布, 帕博西尼, 爱博新, 阿贝西利, 阿贝马西利, 阿贝力布, 阿贝西尼, 玻玛西林, 利伯西利, 瑞博西尼, 瑞波西利, 瑞博西利, 瑞博西林, 化学结构式检索, estrogen receptor, ER, ER+, degrading, SERD, vepdegestrant, palbociclib, lbrance, palbocyclib, PD 0332991, PD 332991, PD 991, PALLOM03, abemaciclib, LY 2835210, LY 2835219, verzenio, monarch2, ribociclib, LEE 001, LEE 011A, 222711-68-4, 2299262-52-3, 571190-30-2, 1231929-97-7, 1211441-98-3

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
PX	WO 2024049926 A1 (ARVINAS OPERATIONS, INC. 等) 2024年3月7日 (2024 - 03 - 07) 权利要求1,9,15-19,23, 说明书第1页第10-25行、第2页第1-5行、第42页第9行-第47页第15行, 图1A-1G、3A-3B	1-53
PY	CN 117229286 A (海创药业股份有限公司) 2023年12月15日 (2023 - 12 - 15) 权利要求1-30, 说明书第[0004],[0587]段, 实施例1-3, 表1-3	1-53
X	CN 116234803 A (冰洲石生物科技公司) 2023年6月6日 (2023 - 06 - 06) 权利要求1,2,15,20-35,62-78,83-88, 说明书 表1B, 实施例3,4,6, 说明书附图3,4,6	1-29,31-40, 42-47,49-53
Y	CN 116234803 A (冰洲石生物科技公司) 2023年6月6日 (2023 - 06 - 06) 权利要求1,2,15,20-35,62-78,83-88, 说明书 表1B, 实施例3,4,6, 说明书附图3,4,6	1-53

☒ 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

“D” 申请人在国际申请中引证的文件

“E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

“L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的)

“O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

“P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

“T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件

“X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性

“Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性

“&” 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期

2024年10月21日

国际检索报告邮寄日期

2024年10月28日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

授权官员

李濯冰

电话号码 (+86) 010-53961849

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

C. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2018233620 A1 (江苏恒瑞医药股份有限公司 等) 2018年12月27日 (2018 - 12 - 27) 权利要求1-10,13-17,20-21	1-2,28-29,34-39,45-46,52,53
Y	CN 115003295 A (冰洲石生物科技公司) 2022年9月2日 (2022 - 09 - 02) 权利要求1-85，说明书第[0008]段，实施例19，表1、3，图1-7	1-29,31-40,42-47,49-53
X	REJ, R.K. 等. "Targeting the Estrogen Receptor for the Treatment of Breast Cancer: Recent Advances and Challenges" Journal of Medicinal Chemistry, 第66卷，2023年6月28日 (2023 - 06 - 28)， 第8339-8381页	1-53
X	TEH, J. 等. "Abstract 3075: Enhanced efficacy of ARV-471, a novel PROTAC® estrogen receptor degrader, in combination with targeted agents in estrogen receptor-positive (ER+) breast cancer models" Cancer Research, 第83 (增补7) 卷，2023年4月4日 (2023 - 04 - 04)， 摘要 3075	1-53

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2024/103622

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	2024049926	A1	2024年3月7日	TW	202416991	A	2024年5月1日
CN	117229286	A	2023年12月15日	WO	2023241598	A1	2023年12月21日
CN	116234803	A	2023年6月6日	US	2021213012	A1	2021年7月15日
				US	11642342	B2	2023年5月9日
				WO	2021133886	A1	2021年7月1日
				JP	2023508357	A	2023年3月2日
				EP	4081518	A1	2022年11月2日
				EP	4081518	A4	2023年12月27日
				CA	3161892	A1	2021年7月1日
WO	2018233620	A1	2018年12月27日	TW	201904574	A	2019年2月1日
				CN	109982701	A	2019年7月5日
				CN	109982701	B	2022年4月12日
CN	115003295	A	2022年9月2日	US	10800770	B1	2020年10月13日
				FI	3835298	T3	2024年7月29日
				EP	4420728	A2	2024年8月28日
				US	2021221802	A1	2021年7月22日
				WO	2021118629	A1	2021年6月17日
				MX	2022007155	A	2022年10月7日
				KR	20220118460	A	2022年8月25日
				CA	3164202	A1	2021年6月17日
				EP	3835298	A1	2021年6月16日
				EP	3835298	B1	2024年6月26日