(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
2021 年 1 月 7 日 (07.01.2021)

WIPO | PCT

(10) 国际公布号
WO 2021/000862 A1

(51) 国际专利分类号:
C07C 33/20 (2006.01) *A61K 31/04* (2006.01)
C07C 205/38 (2006.01) *A61K 31/06* (2006.01)
C07F 9/22 (2006.01) *A61K 31/664* (2006.01)
C07F 9/564 (2006.01) *A61P 35/00* (2006.01)
C07B 55/00 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/099353

(22) 国际申请日: 2020 年 6 月 30 日 (30.06.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201910585317.9 2019年7月1日 (01.07.2019) CN
201911323885.8 2019年12月20日 (20.12.2019) CN

(71) 申请人: 深圳艾欣达伟医药科技有限公司(ASCENTAWITS PHARMACEUTICALS, LTD.) [CN/CN]; 中国广东省深圳市坪山区坑梓街道金沙社区金辉路14号生物医药创新产业园区10号楼10层1003号, Guangdong 518118 (CN)。

(72) 发明人: 段建新(DUAN, Jianxin); 中国广东省深圳市坪山区坑梓街道金沙社区金辉路14号生物医药创新产业园区10号楼10层1003号, Guangdong 518118 (CN)。 李安蓉(LI, Anrong); 中国广东省深圳市坪山区坑梓街道金沙社区金辉路14号生物医药创新产业园区10号楼10层1003号, Guangdong 518118 (CN)。 孟繁英(MENG, Fanying); 美国加利福尼亚州旧金山市第47大街830号, California 94121 (US)。 蔡晓宏(CAI, Xiaohong); 中国广东省深圳市坪山区坑梓街道金沙社区金辉路14号生物医药创新产业园区10号楼10层1003号, Guangdong 518118 (CN)。

(74) 代理人: 上海德昭知识产权代理有限公司 (SHANGHAI DANRONG & ZONGDE INTELLECTUAL PROPERTY AGENCY CO., LTD.); 中国上海市杨浦区国定路335号2号楼1708-1709室, 郁旦蓉, Shanghai 200433 (CN)。

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

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

根据细则4.17的声明:
— 关于发明人身份(细则4.17(i))

本国际公布:
— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

(54) **Title:** AKR1C3 INHIBITOR AND MEDICAL USE

(54) 发明名称: AKR1C3抑制剂及医药用途

(57) **Abstract:** The present invention provides an AKR1C3 inhibitor of compounds of the following formulas and pharmaceutically acceptable salts or solvates or isotopically substituted compounds thereof and medical use.

(57) 摘要: 本发明提供下式化合物及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的AKR1C3抑制剂及医药用途。

WO 2021/000862 A1

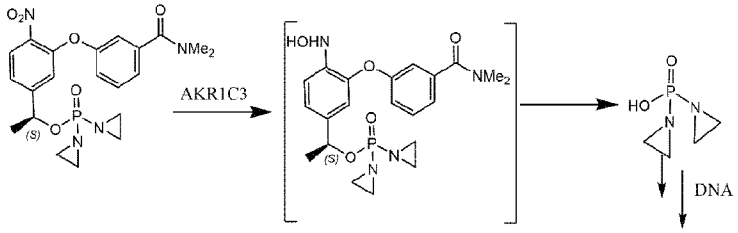
AKR1C3 抑制剂及医药用途

技术领域

本发明涉及 AKR1C3 抑制剂以及该抑制剂的医药用途。

背景技术

我公司开发的以高表达醛酮还原酶 1C3（AKR1C3）为标靶的 DNA 烷化剂癌症治疗化合物前药（申请号 PCT/US2016/021581，公开号 WO2016/145092；申请号 PCT/US2016/062114，公开号 WO2017/087428）特异性的在体内 AKR1C3 的作用下发生代谢活化，以其中 TH-2870 的 S 构型 AST-3424 为例：



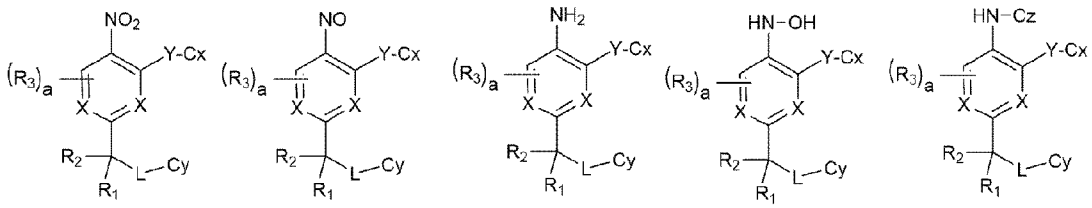
作为前药形式的以高表达醛酮还原酶 AKR1C3 为标靶的 DNA 烷化剂在体内会和 AKR1C3 结合，然后发生代谢反应，最终产生具有细胞毒性的 DNA 烷化剂。

发明内容

研发过程中发现对该类化合物进行各个基团取代的尝试时，发现当苯环上硝基对位上的苄基碳原子上连接的不是类似于申请号 PCT/US2016/021581，公开号 WO2016/145092；申请号 PCT/US2016/062114，公开号 WO2017/087428；申请号 PCT/US2016/025665，公开号 WO2016/161342 的细胞毒性的烷化剂时，化合物表现出抑制 AKR1C3 酶活性的能力，为此研发团队设计并合成了一系列新化学结构的 AKR1C3 抑制剂。

为此本发明提供以下的技术方案。

下式的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物：



其中，R_1、R_2各自独立地为氢、氘、芳基或Z取代芳基、杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基；

R_3是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_3是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCO-R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6CONR^6R^7$，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

R^6和R^7各自独立地是氢、氰基或异氰基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基，或者R^6、R^7基团与其所键结的原子一起形成3-7元杂环基或Z取代3-7元杂环基；

a为0、1、2、3；

X为C、N；

在上述的化学结构式中，R_3可以位于苯环或吡啶环的不同原子上，即可以没有R_3基团，此时a为0，即苯环或吡啶环上为氢；可以是1个R_3基团，此时a为1，即苯环或吡啶环上剩下的2个（此时为吡啶环）或3个（此时为苯环）氢的位置被1个R_3基团取代；可以是2个R_3基团，此时a为2，即苯环或吡啶环上剩下的2个（此时为吡啶环）或3个（此时为苯环）氢的位置被2个R_3基团取代；可以是3个R_3基团，此时a为3，即苯环3个氢的位置被3个R_3基团取代。

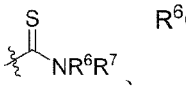
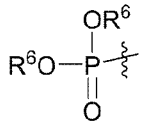
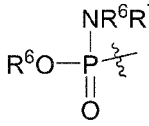
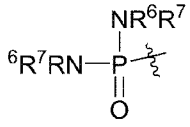
Y为O或者S;

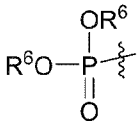
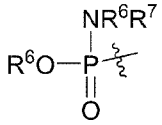
Cx选自C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代4-15元杂环、5-15元杂芳基或Z取代元杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环以及-CONR^{6}R^7、-SO$_2$NR^{6}R^7、-SO$_2$R^6、-OCOO-R^6、-COOR^6、-NR^{6}COR^7、-OCOR^6、-NR^{6}SO$_2$R^7、-NR^{6}SO$_2$NR^{6}R^7、-COR^6、-NR^{6}CONR^{6}R^{7}取代的C_6-C_{10}芳基、4-15元杂环、5-15元杂芳基、7-15元的稠环，且R^6, R^{7}与N形成或不形成4-8元Z取代杂环;

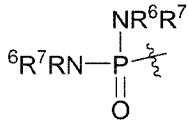
L选自-O-、-S-、-OCOO-、-NR^{6}CO-、-OCO-、-NR^{6}SO$_2$-、-OCONR^6-、季铵根、磺酸酯基-OSO$_2$-;

Cy选自氢、氘、C_6-C_{10}芳基或Z取代的芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环，C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代C_3-C_8环烷基;

或

Cy选自  、  、  、  ;

或Cy选自  中两个OR^{6}与P原子所形成的5-10元环基团、  中OR^{6}与NR^{6}R^7

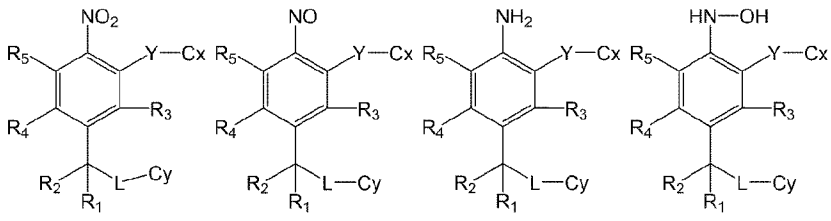
与P原子所形成的5-10元环基团、  中两个NR^{6}R^{7}与P原子所形成5-10元环基团;

并且-L-Cy不包括这些胺基磷酸酯烷化剂的失去H原子后的残基：-P（Z^1）（NR^{9}CH$_2$CH$_2$X^1）$_2$、-P（Z^1）（NR$^9_2$）（N（CH$_2$CH$_2$X^1）2）、-P（Z^1）（N（CH$_2$CH$_2$X^1））$_2$或-P（Z^1）（N（CH$_2$CH$_2$X^1））$_2$）$_2$，每个R^{9}独立地为氢或C1-C6烷基，或2个R^{9}与其所结合的氮原子一起形成5至7元杂环基，Z^{1}为O或S，且X^{1}为Cl、 Br或OMs，-L-Cy也不包括-OH和-SH;

Z取代基为卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、腙基、OTs、OMs、C_1-C_3烷基或取代烷基、C_1-C_3烷氧基或取代烷氧基、C_2-C_3烯基或取代烯基、C_2-C_3炔基或取代炔基、C_3-C_8环烷基或取代环烷基、芳环、杂环、杂芳环和稠环或取代芳环、杂环、杂芳环和稠环，取代的方式为单取代或偕二取代;

Cz基团为含有C、P、S的基团且该基团能被水解酶水解而使得对应的C-N，P-N，S-N键断裂。

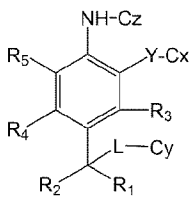
式I化合物或者其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，



I-1 I-2 I-3 I-4

或

在生物体内能被转化为上述I-3的前药



I-5

其中，

R$_1$、R$_2$各自独立地为氢、氘、芳基或Z取代芳基、杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷基或Z取

代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基；

R_3是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_3是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCO-R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6CONR^6R^7$，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

R_4、R_5各自独立地是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_4、R_5是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$OCOR^6$、-$NR^6SO_2R^7$、-NR^6CONR^7或者R_4、R_5和与其所键结的苯环上的原子一起形成7-15元的稠环或Z取代稠环，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

R^6和R^7各自独立地是氢、氰基或异氰基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基，或者R^6、R^7基团与其所键结的原子一起形成3-7元杂环基或Z取代3-7元杂环基；

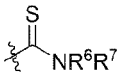
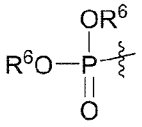
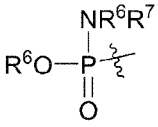
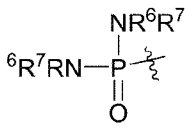
Y为O或者S;

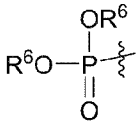
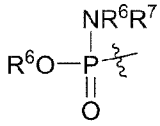
Cx选自C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代4-15元杂环、5-15元杂芳基或Z取代元杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环以及-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$OCOR^6$、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6SO_2NR^6R^7$、-COR^6、-NR^6CONR^7取代的C_6-C_{10}芳基、4-15元杂环、5-15元杂芳基、7-15元的稠环，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

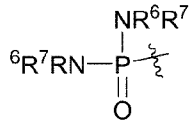
L选自-O-、-S-、-OCOO-、-NR^6CO-、-OCO-、-NR^6SO_2-、-OCONR^6-、季铵根、磺酸酯基-OSO_2-;

Cy选自氢、氘、C_6-C_{10}芳基或Z取代的芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环，C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代C_3-C_8环烷基;

或

Cy选自  、  、  、  ；

或Cy选自  中两个OR^6与P原子所形成的5-10元环基团、  中OR^6与NR^6R^7

与P原子所形成的5-10元环基团、  中两个NR^6R^7与P原子所形成5-10元环基团；

并且以上H-L-Cy不形成磷酸酯烷化剂；

Z取代基为卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_3烷基或取代烷基、C_1-C_3烷氧基或取代烷氧基、C_2-C_3烯基或取代烯基、C_2-C_3炔基或取代炔基、C_3-C_8环烷基或取代环烷基、芳环、杂环、杂芳环和稠环或取代芳环、杂环、杂芳环和稠环，取代的方式为单取代或偕二取代；

Cz基团为含有C、P、S的基团且该基团能被水解酶水解而使得对应的C-N，P-N，S-N键断裂，即Cz为氨基酸残基（-NH-Cz形成氨基酸肽键）、有机羧酸残基（-NH-Cz形成酰胺结构）等。

水解酶在EC编号中分类为EC3，并以它分解的键再细分为几个子类：

EC3.1：酯键（酯酶）

EC3.2：糖（糖基酶）

EC3.3：醚键

EC3.4：肽键（肽酶）

EC3.5：C-N键，但不包括肽键

EC3.6：酸酐

EC3.7：C-C键

EC3.8：卤键

EC3.9：P-N键

EC3.10：S-N键

EC3.11：S-P键

EC3.12：S-S键

EC3.13：C-S键

在人体生理环境中，存在着许多酶能够将上述前药中的-NH-Cz断裂，特别的例如水解酶能够将许多化学键水解而断开，特别是本发明公开化合物的含有C、P、S原子的基团，特别的这些化学键、水解酶包括EC3.4：肽键（肽酶）、EC3.9：P-N键、EC3.10：S-N键，其所对应的化合物包括酰胺类、磷酰胺类、硫代酰胺类。

杂环、杂芳基包括三元环、四元环、五元环、六元环、七元环。以下举例说明。

三元环：环氧乙烷、环氮乙烷、环硫乙烷；

四元环：吖丁啶、噁丁啶、噻丁啶、丁啶；

五元环：吡咯烷、吡咯啉、1-吡咯啉、3-吡咯啉、2-吡咯啉、吡咯、吡唑烷、2-吡唑啉、咪唑、吡唑、呋喃、THF、二氢呋喃、四氢噻吩、噻吩、环丁砜、磷杂茂、噁唑、1，2，3-三唑、1，2，4-三唑、1，3，4-噻二唑；

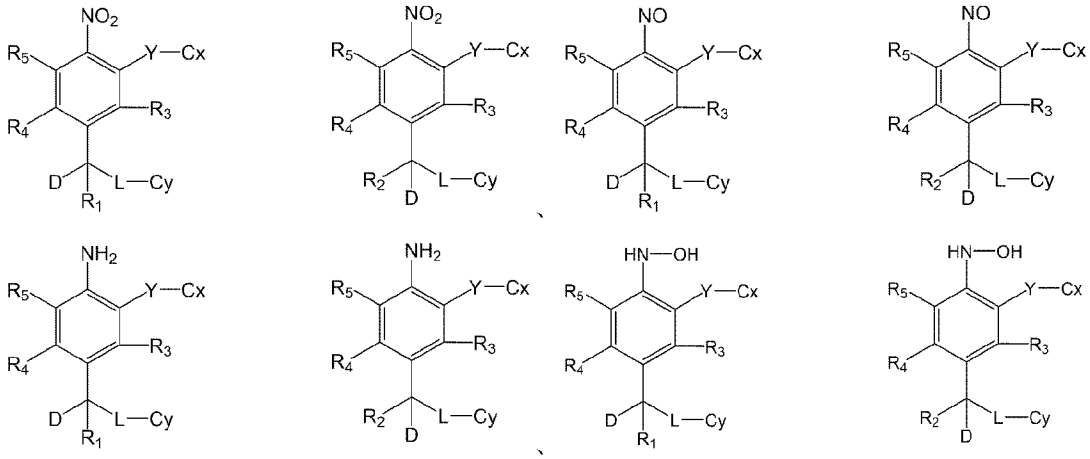
六元环：哌啶、四氢吡喃、四氢噻喃、吡啶、吡喃、噻喃、二氢吡啶、吗啉、哌嗪、哒嗪、吡嗪、1，3，5-三嗪、1，3，5-三噻烷；

七元环：吖庚烷（氮杂环庚烷）、噁庚烷、噻庚烷、氮杂䓬、氧杂䓬、硫杂䓬。

稠环定义为以上的杂环、杂芳基之间的骈合或者与环烷结构的骈合，骈合可以是通过单键的链接或者是共用一个、两个甚至三个原子的形式，以下给出一些常见的稠环结构：萘、喹啉、吲哚、异吲哚、异喹啉、嘌啉、喹喔啉、联苯、香豆素、芴、二苯咔喃、咔唑、蒽、氮蒽、噻吩嗪、金刚烷、奠、菲、蒽醌、黄酮、异黄酮。

显然以上的化合物，其也包括同位素取代化合物，典型的取代方式为氢原子H被重氢原子氘D取代。

特别的，被氘取代的部位位于I式中Ph-C*-上，如下式所示：



进一步的，上述提供的化合物，所述盐为碱式盐或酸式盐。

关于本文所述化合物，所述化合物还包括式I-1至I-5结构盐的形式使用，即本发明提供所示化合物的药学上可接受的盐，所述盐可以为碱式盐，包括所述化合物与无机碱（例如碱金属氢氧化物、碱土金属氢氧化物等）或与有机碱（例如单乙醇胺、二乙醇胺或三乙醇胺等）形成的盐。或者，所述盐可以为酸式盐，包括所述化合物与无机酸（例如盐酸、氢溴酸、氢碘酸、硝酸、高氯酸、硫酸或磷酸等）或与有机酸（例如甲磺酸、三氟甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、对甲苯磺酸、富马酸、草酸、

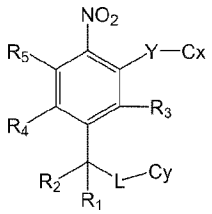
马来酸、柠檬酸等）形成的盐。选择和制备化合物的可接受的盐和溶剂化物等是本领域公知技术。

进一步的，上述提供的化合物，其中，所述溶剂合物为水合物或醇合物。

在药物设计和有机化学这一技术领域，化合物特别是具有较活泼基团的化合物，比如磷酰胺、酰胺、胺、盐或是酯等基团，由于对溶剂，比如水、乙醇等醇类溶剂具有较好的亲和性，经常会出现溶剂和化合物的结合物（典型如水合硫酸铜这类无机盐），特别是当化合物为通过结晶或是沉淀、浓缩等方式自溶剂中得到之固体时，会不可避免的与溶剂因为结合、包裹而得到与溶剂发生结合的溶剂化物。本发明提供的化合物具有磷酰胺、酰胺、羟基等活性基团就，自然也可以通过上述之理由和实际情况而生成对应的溶剂化物。

关于本文所述化合物还可以溶剂合物的形式使用，即本发明提供所示I化合物的药学上可接受的溶剂合物，所述溶剂合物为水合物、醇合物等，醇合物包括乙醇合物。

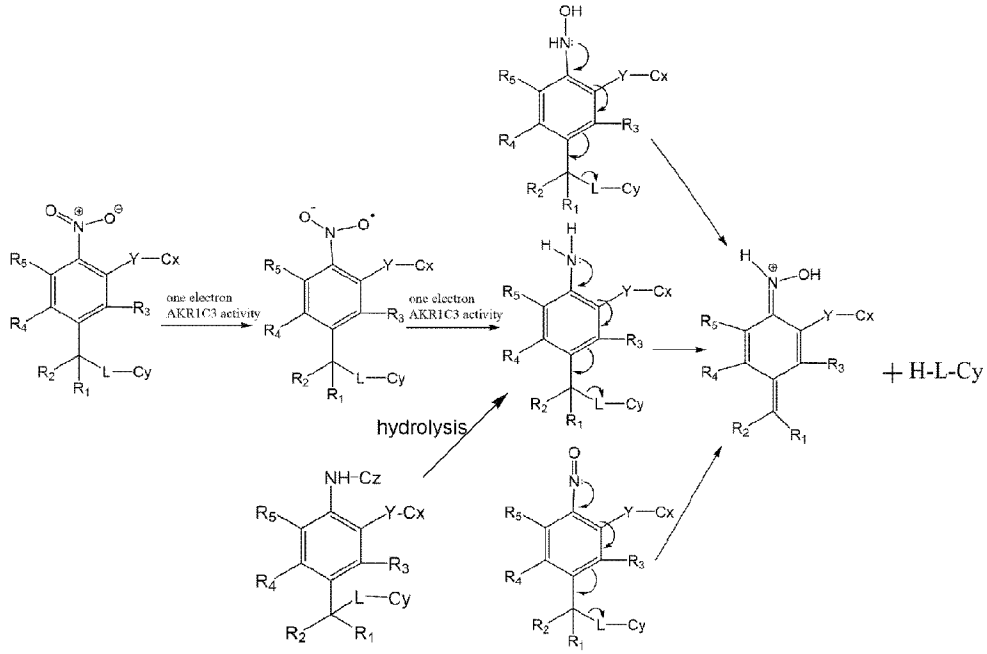
通过实验已经证实上述化合物I中：



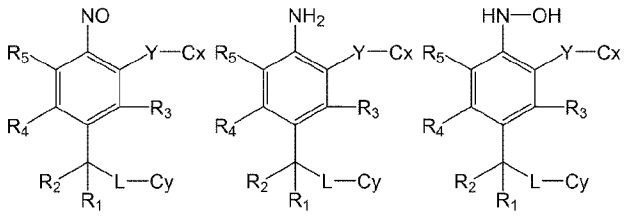
I-1

具有AKR1C3酶抑制活性。

文献调研可知，该类化合物在AKR1C3酶作用下发生以下的代谢反应：



上述的I式中的硝基化合物在AKR1C3酶的两次还原过程中会得到

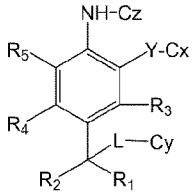


I-2 I-3 I-4

这三种结构的中间体（Roger M. Phillips，Targeting the hypoxic fraction of tumours using hypoxia-activated prodrugs[J]. Cancer Chemother Pharmacol（2016）77:441-457.DOI 10.1007/s00280-015-2920-7; Baran N，Konopleva M.Molecular Pathways:Hypoxia-activated prodrugs in cancer therapy[J].Clinical Cancer Research，2017:clincanres.0895.2016.DOI：

10.1158/1078-0432.CCR-16-0895; Cindy Cazares-Körner，Isabel M.Pires，I.Diane Swallow，et al.CH-01 is a Hypoxia-Activated Prodrug That Sensitizes Cells to Hypoxia/Reoxygenation Through Inhibition of Chk1 and Aurora A[J].ACS Chem.Biol.2013，8（7）:1451.DOI:10.1021/cb4001537;Potent and Highly Selective Hypoxia-Activated Achiral Phosphoramidate Mustards as Anticancer Drugs[J]. Journal of Medicinal Chemistry， 2008， 51（8）:2412-2420.DOI:10.1021/jm701028q; Jameson M B ， Rischin D ， Pegram M ， et al. A phase I trial of PR-104， a nitrogen mustard prodrug activated by both hypoxia and aldo-keto reductase 1C3， in patients with solid tumors[J]. Cancer Chemotherapy & Pharmacology，2010， 65（4）:791-801.DOI:10.1007/s00280-009-1188-1; Hunter F W ， Wouters B G ， Wilson W R . Hypoxia-activated prodrugs: paths forward in the era of personalised medicine[J]. British Journal of Cancer ， 2016.DOI:10.1038/bjc.2016.79; Pre-clinical activity of PR-104 as monotherapy and in combination with sorafenib in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer Biology & Therapy， 2015， 16（4）:610-622.DOI：10.1080/15384047.2015.1017171），所以这三个中间体（亚硝基、羟胺、胺基）也对应的能发挥和式 I 中的硝基化合物类似的 AKR1C3 酶抑制活性。

由于前药



I-5

能通过体内的各种酶（酰胺水解酶、磷酰胺水解酶）来水解得到对应的胺形式即 I-3，所以前药 I-5 和 I-3 类似也能在体内发挥 AKR1C3 抑制剂的作用。

进一步的，所述R_1、R_2各自独立地为为氢、氘、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基。

进一步的，其中，所述R_1、R_2各自独立地为为氢、氘、甲基。

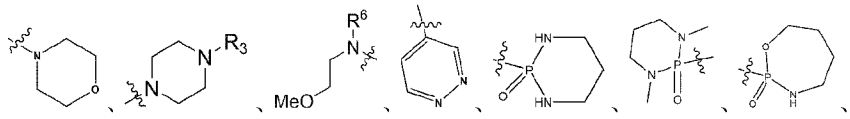
进一步的，其中，R_3、R_4、R_5各自独立地为氢。

进一步的，其中，Cx 为-CONR^{6}R^{7}取代的苯基，且 R^6, R^{7}与 N 形成或不形成 4-8 元 Z 取代杂环。

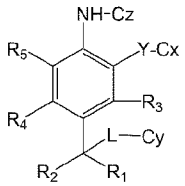
进一步的，其中，L 选自-O-、-S-。

进一步的，其中，Cy 选自 C_6-C_{10}芳基或卤素取代的芳基、4-15 元杂环或卤素取代杂环、5-15 元杂芳基或卤素取代杂芳基、7-15 元的稠环或卤素取代稠环。

进一步的，其中，Cy选自氟苯基、二氟苯基、三氟苯基。

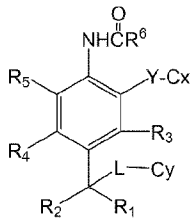
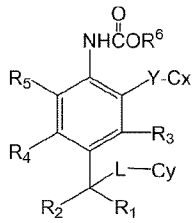
进一步的，其中，Cy选自  或Z取代的  。

进一步的，其中，前药



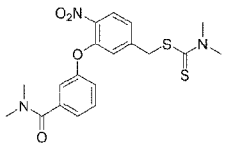
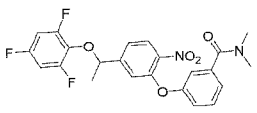
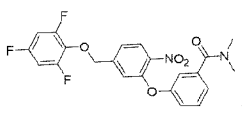
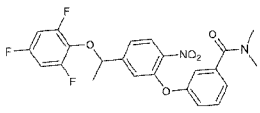
I-5

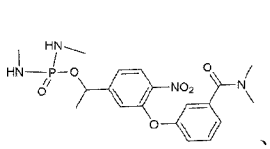
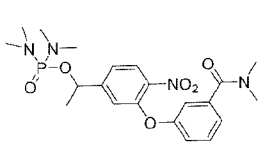
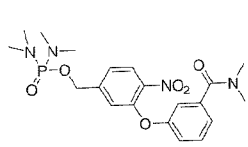
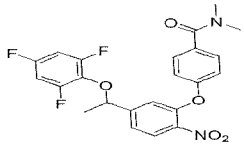
选自

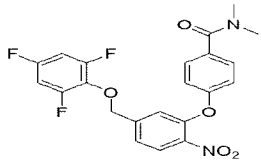
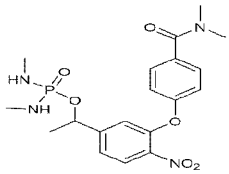
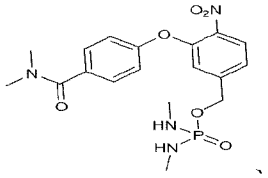
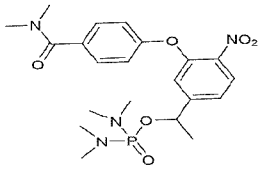

、

。即此时的前药I-5中Cz为-COR^6、-COOR^6。

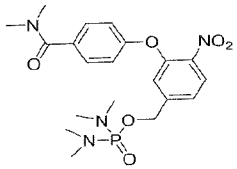
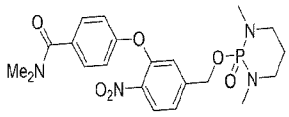
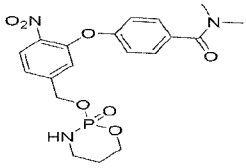
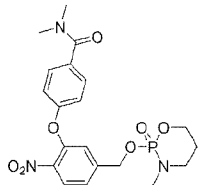
进一步的，其中，-NH-Cz为磷酰胺基团。

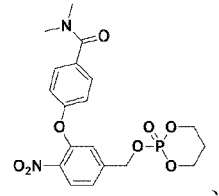
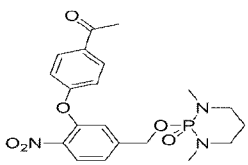
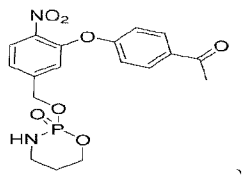
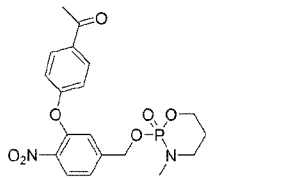
进一步的，选自以下结构的化合物

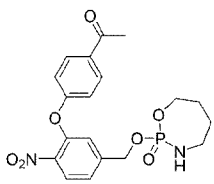
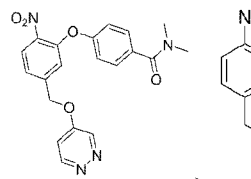
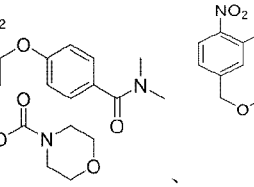
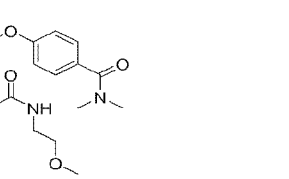

、

、

、


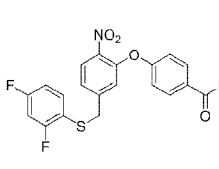
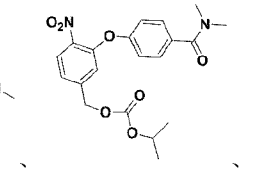
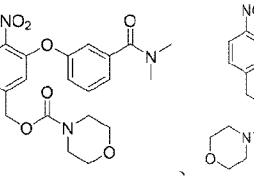
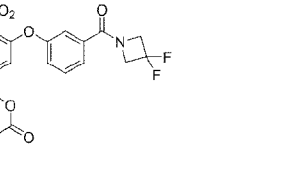

、

、

、


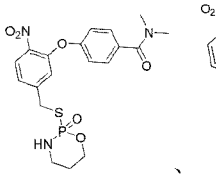
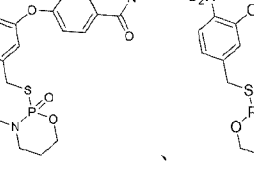
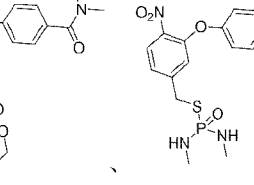

、

、

、


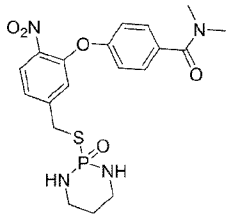

、

、

、



、

、

、



、

、

、



、

、

、



、

、

、

。

其中，所述盐为碱式盐或酸式盐，所述溶剂合物为水合物或醇合物。

文献调研，根据中国台湾地区专利文献 TW201742868A（公开日 2017-12-16，该文献内容也在 WO2017202817A1、AU2017269871A1、US20180319807A2、US20170342082A1 等文件中公开）公开内容可知：

醛基酮基还原酶族 1 成员 C3 （AKR1C3，亦被称作 5 型 17-β-羟基类固醇去氢酶（17-β-HSD5））为酶类之醛/酮基还原酶（AKR）超家族的成员，其将类固醇激素中之醛/酮基还原成对应醇，且因此在雄激素、孕酮、雌激素及及前列腺素的代谢/活化/去活化中起重要作用。

AKR1C3 具有 3α-HSD （羟基类固醇去氢酶活性）、17β-HSD、20α-HSD 及前列腺素（PG） F 合成酶活性。其催化雌酮（弱雌激素活性）至雌二醇（强雌激素活性）之转化、孕酮（强抗雌激素活性）至 20-α-羟基孕酮（弱抗雌激素活性）之转化及雄烯二酮至睾固酮之转化（Labrie F， Luu-The V，Labrie C ，et al. DHEA and Its Transformation into Androgens and Estrogens in Peripheral Target Tissues: Intracrinology[J]. Frontiers in Neuroendocrinology， 2001， 22（3）:185-212.DOI：10.1006/frne.2001.0216）。此外，AKR1C3 催化 PGH2 至 PGF2α及 PGD2 至 11β-PGF2 之转化，已知两者刺激发炎及增生。

此外，亦已展示 AKR1C3 使广泛范围之羰基化合物及异生物质（包括临床上投与之蒽环类霉素 anthracycline）代谢（Bains O S ， Grigliatti T A，Reid R E，et al. Naturally occurring variants of human aldo-keto reductases with reduced in vitro metabolism of daunorubicin and doxorubicin. [J]. Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics， 2010， 335（3）:533-545.DOI：10.1124/jpet.110.173179；Novotna R，Wsol V，Xiong G，et al.Inactivation of the anticancer drugs doxorubicin and oracin by aldo–keto reductase （AKR） 1C3[J]. Toxicology Letters， 2008， 181（1）:1-6.DOI:10.1016/j.toxlet.2008.06.858；Hofman J ， Malcekova B ， Skarka A ， et al. Anthracycline resistance mediated by reductive metabolism in cancer cells：The role of aldo-keto reductase 1C3[J]. Toxicology and Applied Pharmacology， 2014， 278（3）:238-248.DOI：10.1016/j.taap.2014.04.027）。

AKR1C3 与子宫内膜异位密切相关。AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病包括子宫内膜异位。

子宫内膜异位为主要雌激素相依之慢性发炎疾病，其表征为子宫腔外存在子宫内膜组织。子宫内膜异位之主要症状为慢性骨盆疼痛及低生育力。雌激素（E2）缺乏为用于药理治疗子宫内膜异位之临床上经证实之概念及基础主要作用机制。除全身雌激素含量以外，局部衍生的雌激素促进子宫内膜异位病变之发展的迹象愈来愈多。最近已描述子宫内膜异位病变之高组织内雌激素浓度，其表明在子宫内膜异位中的高局部雌激素合成（Huhtinen K ， Desai R ， Stahlee M，et al. Endometrial and Endometriotic Concentrations of Estrone and Estradiol Are Determined by Local Metabolism Rather than Circulating Levels[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism， 2012， 97（11）:4228-4235.DOI：10.1210/jc.2012-1154）。因此，在子宫内膜异位病变中抑制局部 E2 之产生被视为用于治疗子宫内膜异位之极具吸引力的作用机制。AKR1C3 很大程度上在子宫内膜异位病变中表现，且仅可在卵巢中略微可侦测到（Tina Šmuc， Hevir N ， Martina RibičPucelj， et al. Disturbed estrogen and progesterone action in ovarian endometriosis[J]. Molecular & Cellular Endocrinology， 2009， 301（1）:59-64.DOI：10.1016/j.mce.2008.07.020）。在与 CYP19A1 （芳香酶）协同作用时，预期 AKR1C3 成为子宫内膜异位病变中之局部 E2 产生之关键酶，从而产生促雌激素环境，藉此刺激对雌激素敏感的子宫内膜异位细胞之增生。对 AKR1C3 之抑制应因此使得局部组织内 E2 含量下降，且藉此使子宫内膜异位病变之增生减少。不预期在卵巢雌激素产生方面之效果，此系因为 AKR1C3 在卵巢中仅略微表现，且 17βHSD1 为显性卵巢羟基类固醇去氢酶。

AKR1C3 亦为 PGF2α合成酶，且除 AKR1C3 之调升之外，已展示 PGF2α之含量在来自患有腹膜

子宫内膜异位之女性之正位及异位子宫内膜两者中相比在来自患有卵巢子宫内膜瘤之女性之类似组织中明显更高（Maša Sinreih，Anko M ，Kene N H ，et al. Expression of AKR1B1， AKR1C3 and other genes of prostaglandin F2α biosynthesis and action in ovarian endometriosis tissue and in model cell lines[J]. Chemico-Biological Interactions，2015，234（5-6）:320-331.DOI：10.1016/j.cbi.2014.11.009）。预期子宫内膜异位组织中之PGF2α造成子宫内膜异位患者的发炎、疼痛及增生，且预期在子宫内膜异位病变中表现之AKR1C3造成子宫内膜异位组织中之高局部PGF2α含量。 AKR1C3抑制具有藉由局部减少子宫内膜异位组织中之E2、睾固酮及PGF2α含量来缓解子宫内膜异位患者之增生、疼痛及发炎的潜能。

AKR1C3与多囊性卵巢症候群（PCOS）密切相关。AKR1C3对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病包括多囊性卵巢症候群 （PCOS）。

PCOS为常见内分泌病症，其影响高达10%的生殖年龄女性。其临床上与无卵性不孕症、功能不良性出血、雄激素过量、高胰岛素血症及抗胰岛素症、肥胖症及代谢症候群相关联（Fang Y . Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: Mechanism and implications for pathogenesis [J]. Endocrine Reviews， 1998， 18（6）:774-800.DOI：10.1210/edrv.18.6.0318）。PCOS之四个主要特征已由雄激素过量学会（Androgen Excess Society）确认：排卵及月经功能异常、生物化学高雄激素血症、临床雄激素过多症（例如，痤疮、多毛症）及多囊性卵巢症（Azziz R，Carmina E，Dewailly D，Diamanti-Kandarakis E， Escobar-Morreale HF，Futterweit W，et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society.[J].Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.DOI：10.1055/s-2003-43304）。患有PCOS的绝大部分女性会呈现雄激素过多症之临床症状，例如痤疮、多毛症或主要藉由低生育力或月经过少显现之无排卵（LegroRichard S，Brzyski Robert G，Diamond Michae P，et.al，Letrozole versus Clomiphene for Infertility in the Polycystic Ovary Syndrome[J]. New England Journal of Medicine， 2014， 371（2）:119-129.DOI：10.1056/nejmoa1313517）。患有PCOS的女性易患葡萄糖不耐及代谢症候群（Taponen S ， Martikainen H ， Jarvelin M R . Metabolic Cardiovascular Disease Risk Factors in Women With Self-Reported Symptoms of Oligomenorrhea and/or Hirsutism: Northern Finland Birth Cohort 1966 Study[J]. Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism，2004，89（5）:2114-8.DOI:10.1210/jc.2003-031720），具有心血管疾病相关联之风险因素及很可能增加的未来心血管事件之风险（Mani H，Levy MJ，Davies MJ， et al. Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome;a 20-year retrospective cohort study [J].Clin Endocrinol，2013，78（6）:926-934.DOI：10.1111/cen.12068）。雄激素过多症、多毛症及/或高雄激素血症为该症候群之关键组成部分，且必选用于诊断PCOS （Azziz R，Carmina E，Dewailly D，Diamanti-Kandarakis E， Escobar-Morreale HF，Futterweit W，et al. Position statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society.[J].Clin Endocrinol Metab 2006;91:4237-45.DOI：10.1055/s-2003-43304）。虽然血清睾固酮为高雄激素血症之生物化学评估之关键因素，但最近建议将雄烯二酮作为PCOS相关雄激素过量之更可靠标记物，此系因为雄烯二酮在PCOS女性体内高浓度循环（O'Reilly，Michael W，Taylor A E，Crabtree N J，et al. Hyperandrogenemia predicts metabolic phenotype in polycystic ovary syndrome: the utility of serum androstenedione[J]. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism，2014:jc.2013-3399.DOI：10.1210/jc.2013-3399）。PCOS在传统上已被视为卵巢病症（Franks S，Gharani N ，Gilling-Smith C.Polycystic ovary syndrome: evidence for a primary disorder of ovarian steroidogenesis[J]. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology， 1999，69:269-272.DOI：10.1016/s0960-0760（99）00044-8）。然而，对PCOS之卵巢外及肾上腺外雄激素形成增加的关注已突显周围组织的作用，诸如脂肪雄激素形成（Quinkler M， Sinha B， Tomlinson JW， Bujalska IJ，Stewart PM，Arlt W（2004） Androgen generation in adipose tissue in women with simple obesity a site-specific role for 17{beta}-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. [J].J Endocrinol，2004，183:331-342.DOI: 10.1677/joe.1.05762）。AKR1C3为雄激素活化酶，已知其主要系将雄烯二酮转化成睾固酮。已描述PCOS患者之脂肪组织中之AKR1C3的调升，其指示脂肪中之ARK1C3表现明显促进PCOS患者之雄烯二酮的雄激素形成。已另外展示脂肪细胞中之AKR1C3表现藉由胰岛素明显增加，其指示在PCOS中较高的胰岛素能够藉由增加女性皮下脂肪组织中

之 AKR1C3 活性来推进脂肪雄激素形成（O"Reilly M，Gathercole L，Capper F，et al. Effect of i nsulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose andr ogen generation in polycystic ovary syndrome[J].The Lancet， 2015，385:S16.DOI：10.1016/S0140-6736（15）60331-2）。AKR1C3 亦为 PGF2α合成酶，且在用于过氧化体增生物活化受体γ （PPARg amma）之内源性配位体的形成中起抑止作用，该过氧化体增生物活化受体γ为胰岛素敏化药物之标靶（Spiegelman et.al，Diabetes 1998， 47:507-514.DOI:10.2337/diabetes.47.4.507）。选择性 AKR1 C3 抑制可提供新颖治疗标靶以减小雄激素负担及改良 PCOS 中之代谢表现型（O"Reilly M ，Gathe rcole L ，Capper F ，et al. Effect of insulin on AKR1C3 expression in female adipose tissue: in-vivo and in-vitro study of adipose androgen generation in polycystic ovary syndrome[J].The Lance t，2015，385:S16.DOI：10.1016/S0140-6736（15）60331-2；Du et.al，J Clin Endocrinol Metab. 20 09，94（7）:2594-2601.DOI:10.1210/jc.2009-0139）。

AKR1C3 与癌症密切相关。AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病包括癌症。

AKR1C3 在大量癌症中过度表现，该等癌症包括诸如以下之彼等前列腺癌、乳癌、子宫癌、血癌、肺癌、脑癌及肾癌：子宫内膜癌（Rizner TL，Smuc T，Rupreht R，Sinkovec J，Penning TM AKR1C1 and AKR1C3 may determine progesterone and estrogen ratios in endometrial cancer.[J]. Molecular & Cellular Endocrinology， 2005， 248（1-2）:126-135.DOI：10.1016/j.mce.2005.10.009）、肺癌（Lan Q，Mumford JL，Shen M，Demarini DM，Bonner MR，He X，Yeager M，Welch R，Chanock S，Tian L，Chapman RS，Zheng T，Keohavong P，Caporaso N， Rothman N. Oxidativ e damage-related genes AKR1C3 and OGG1 modulate risks for lung cancer due to exposure to P AH-rich coal combustion emissions. Carcinogenesis. 2004，25 （11）:2177–2181.DOI: 10.1093/carc in/bgh240 ）、非霍奇金淋巴瘤（ Lan Q，Zheng T，Shen M，et al. Genetic polymorphisms in th e oxidative stress pathway and susceptibility to non-Hodgkin lymphoma. Hum Genet. 2007;121:16 1–168.DOI:10.1007/s00439-006-0288-9）、膀胱癌（Figueroa J D ， Núria Malats， Montserrat Ga rcía-Closas，et al. Bladder cancer risk and genetic variation in AKR1C3 and other metabolizing g enes[J]. Carcinogenesis， 2008， 29（10）:1955-62..DOI：10.1093/carcin/bgn163）、慢性骨髓白血病（Birtwistle J ，Hayden R E ，Khanim F L ， et al. The aldo-keto reductase AKR1C3 contrib utes to 7，12-dimethylbenz（a）anthracene-3，4-dihydrodiol mediated oxidative DNA damage in m yeloid cells: Implications for leukemogenesis[J]. Mutation Research，2009，662（1-2）:67-74.DOI: 10.1016/j.mrfmmm.2008.12.010）、肾细胞癌（ Azzarello J T，Lin H K，Gherezghiher A，et al. E xpression of AKR1C3 in renal cell carcinoma，papillary urothelial carcinoma，and Wilms' tumor[J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology，2010，3（2）:147.PMID:20126582）、乳癌（ Byrns M C，Duan L，Lee S H，et al. Aldo-keto reductase 1C3 expression in MCF-7 cel ls reveals roles in steroid hormone and prostaglandin metabolism that may explain its over-expres sion in breast cancer[J]. J Steroid Biochem Mol Biol，2010，118（3）:0-187.DOI:10.1016/j.jsbmb. 2009.12.009），然而其调升与肿瘤侵袭性及攻击性通常相关（Azzarello J T ，Lin H K，Gherezgh iher A ，et al. Expression of AKR1C3 in renal cell carcinoma， papillary urothelial carcinoma，a nd Wilms' tumor[J]. International Journal of Clinical & Experimental Pathology，2010，3（2）:147. PMID:20126582; Birtwistle J，Hayden R E ， Khanim F L ， et al. The aldo-keto reductase AK R1C3 contributes to 7，12-dimethylbenz（a）anthracene-3，4-dihydrodiol mediated oxidative DNA damage in myeloid cells: Implications for leukemogenesis[J]. Mutation Research， 2009， 662（1-2）:67-74.DOI:10.1016/j.mrfmmm.2008.12.010; Miller et.al，Aldo-keto reductase family 1 member C3 （AKR1C3） is expressed in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma but not small cell carcinoma.[J].Int. J. Clin. Exp. Path. 2012， 5:278-289.PMID: 22670171）。AKR1C3 能够直接将雌酮及孕酮分别还原成 17β-雌二醇及 20α-羟孕酮，藉此增强此促增生性信号（Smuc，Rizner，Express ion of 17β-hydroxysteroid dehydrogenases and other estrogen-metabolizing enzymes in different ca ncer cell lines[J].Chem Biol Interact. 2009， 178:228-33.DOI:10.1016/j.cbi.2008.10.038）。

另外，AKR1C3 之前列腺素 F 合成酶活性催化 PGH2 至 PGF2α及 PGD2 至 11β-PGF2α之转化，已知两者刺激发炎及增生。在缺乏 AKR1C3 活性之情况下，PGD2（替代转化成 PGF2）自发地脱水

及重排以形成抗增生性及抗发炎性 PGJ2 异构体，包括 15d-PGJ2。

概言之，AKR1C3 增加增生性 PGF2 异构体并减少抗增生性 PGJ2 产物，且因此 AKR1C3 具有影响激素依赖性及激素非依赖性癌症两者之可能性。在乳癌中，假定 AKR1C3 之作用可产生其活化导致癌细胞存活之前列腺素 F2α（PTGFR）配体（Yoda T et.al，11β-Prostaglandin F2α， a bioactive metabolite catalyzed by AKR1C3， stimulates prostaglandin F receptor and induces slug expression in breast cancer[J].Mol Cell Endocrinol. 15;413:236-247.DOI:10.1016/j.mce.2015.07.008）。

AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病特别的包括前列腺癌。AKR1C3 之高度表现已与前列腺癌恶化及攻击性相关联（Stanbrough M et.al，Increased expression of genes converting in androgen-independent prostate cancer[J].Cancer Res 2006， 66:2815-25.DOI:10.1158/0008-5472.can-05-4000；Wako K， Kawasaki T， Yamana K. et al. Expression of androgen receptor through androgen-converting enzymes is associated with biological aggressiveness in prostate cancer. J Clin Pathol. 2008 Apr;61（4）:448–54.DOI: 10.1136/jcp.2007.050906）。在激素依赖性前列腺癌中，AKR1C3 将雄烯二酮转化成睾固酮，其转而过度活化雄激素受体且促进肿瘤生长（ Penning T M ， Steckelbroeck S ， Bauman D R ， et al. Aldo-keto reductase （AKR） 1C3: role in prostate disease and the development of specific inhibitors.[J]. Molecular & Cellular Endocrinology， 2006， 248（1）:182-191.DOI:10.1016/j.mce.2005.12.009 ）。在抗去势性前列腺癌 （CRPC）中，瘤内雄激素生物合成中涉及 AKR1C3，其分别促进弱雄激素雄烯二酮（A'二酮）至更具活性的雄激素睾固酮及 5α-雄固烷二酮（5α-二酮）至 DHT 之转化（ Liu C ， Lou W ， Zhu Y ， et al. Intracrine Androgens and AKR1C3 Activation Confer Resistance to Enzalutamide in Prostate Cancer[J]. Cancer Research， 2015， 75（7）:1413-1422.DOI:10.1158/0008-5472.can-14-3080；Fung， K-M. Increased expression of type 2 3-hydroxysteroid dehydrogenase/type 5 17-hydroxysteroid dehydrogenase （AKR1C3） and its relationship with androgen receptor in prostate carcinoma[J]. Endocrine Related Cancer， 2006， 13（1）:169-180.DOI:10.1677/erc.1.01048 ）。重要的是，相较于在患有原发性前列腺癌之患者体内，AKR1C3 表达在患有 CRPC 之患者体内展示增加（Stanbrough et.al，Cancer Res 2006， 66: 2815-2825.DOI:10.1158/0008-5472.CAN-05-4000；Hamid AR， Pfeiffer MJ， Verhaegh GW， Schaafsma E， Brandt A， Sweep FC， Sedelaar JP， Schalken JA. Aldo-keto reductase family 1 member C3 （AKR1C3） is a biomarker and therapeutic target for castration-resistant prostate cancer. Mol. Med. 2012;18:1449–1455.DOI: 10.2119/molmed.2012.00296；Pfeiffer MJ， Smit FP， Sedelaar JP et al （2011） Steroidogenic enzymes and stem cell markers are upregulated during androgen deprivation in prostate cancer. Mol Med 17:657–664. DOI:10.2119/molmed.2010.00143）。遗传多态性在 AKR1C3 之 AKR1C3 基因写码中亦展示为前列腺癌之非依赖性预测子（Yu et.al，PLoS One 2013， 8（1）:e54627.DOI: 10.1371/journal.pone.0054627）。此外，表明了 AKR1C3 依赖性雄激素重新合成是对诸如阿比特龙（abiraterone）之 CYP17A1 抑制剂之潜在抗药机制（Mostaghel et.al，Clin Cancer Res 2011， 17:5913-5925.DOI:10.1158/1078-0432.CCR-11-0728；Cai et.al，Cancer Res 2011， 71:6503-6513.DOI:10.1158/0008-5472.CAN-11-0532）。因此，AKR1C3 可为患有 CRPC 的患者提前具有前景的治疗标靶（Adeniji et.al，J Steroid Biochem Mol Biol 2013， 137:136-149.DOI:10.1021/jm3017656）。在多中心阶段 I/II 研究中，对患有转移性抗去势性前列腺癌之患者测试 AKR1C3 抑制剂。然而，新颖雄激素生物合成抑制剂并未展示对临床活性之相关迹象（Loriot et.al，Invest New Drugs 2014， 32:995-1004.DOI:10.1007/s10637-014-0101-x）。最新资料指示 CRPC 中之 AKR1C3 活化为与抗雄激素（恩杂鲁胺 enzalutamide）抗药性相关联之重要抗药机制。相较于在亲代细胞中，雄激素前驱体（诸如，胆固醇、DHEA 及孕酮）以及雄激素在抗恩杂鲁胺前列腺癌细胞中可展示高度调升。资料表明 AKR1C3 抑制路径可充当恩杂鲁胺敏化治疗且对患有抗恩杂鲁胺 CRPC 之患者有恢复功效（ Liu C ， Lou W ， Zhu Y ， et al. Intracrine Androgens and AKR1C3 Activation Confer Resistance to Enzalutamide in Prostate Cancer[J]. Cancer Research， 2015， 75（7）:1413-1422.DOI:10.1158/0008-5472.can-14-3080）。假定使用 AKR1C3 抑制剂共同治疗将解决恩杂鲁胺抗性且提高晚期前列腺癌患者之存活期（Thoma et.al，Nature Reviews Urology 2015， 12:124.DOI:10.1038/nrurol.2015.23）。

AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病特别的包括抗蒽环类霉素癌。蒽环类霉素（或蒽环类抗生素）为用于癌症化学疗法之一类药物，且衍生自链霉菌细菌波塞链霉菌青

灰变种（Fujiwara et.al，Streptomyces bacterium Streptomyces peucetius var. Caesius，Critical Reviews in Biotechnology，1985，3 （2）:133.DOI：10.3109/07388558509150782 ）。此等化合物用于治疗许多癌症，包括白血病、淋巴瘤、乳癌、胃癌、子宫癌、卵巢癌、膀胱癌及肺癌。蒽环类霉素为曾经所研发之抗癌治疗当中最有效的。然而，用于癌症治疗的蒽环类霉素之临床成果被抗药性弱化。已越来越普遍认可蒽环类霉素至其较弱 C13-羟基次级代谢物的较高酶还原构成了引起肿瘤之蒽环类霉素抗性的机制中之一者（Gavelova et.al，2008 Chem. Biol. Interact 176，9-18.DOI: 10.1016/j.cbi.2008.07.011；Heibein et.al，2012 BMC Cancer 12， 381.DOI:10.1186/1471-2407-12-381）。阿霉素之酶代谢是造成在阿霉素化学疗法后观测到的心肌病的原因。已有文献展示诸如阿霉素及道诺霉素（daunorubicin）之临床上投与的蒽环类霉素之代谢中涉及 AKR1C3 （Novotna et.al，Toxicol. Letter 2008， 181:1-6.DOI:10.1016/j.toxlet.2008.06.858）。在 2012 年，亚洲乳癌患者已展示阿霉素药效学与 AKR1C3 遗传变异体之相关性：一种遗传变异体与较长无进展存活期及在基于阿霉素之疗法之后的整体存活期相关联，从而表明与阿霉素代谢之潜在交互作用（Voon et.al，British J of Clin Pharmacology 2012， 75:1497-1505.DOI:10.1111/bcp.12021）。最近，可证实 AKR1C3 促进癌细胞对蒽环类霉素治疗之抗性，且因此具有蒽环类霉素的特定 AKR1C3 抑制剂之伴随投与可为用于成功预防及治疗抗蒽环类霉素抵肿瘤之有效策略（Hofman et.al，Toxicology and Applied Pharmacology 2014， 278:238-248.DOI:10.1016/j.taap.2014.04.027）。

研究还表明，AKR1C3 在食管癌，前列腺癌和非小细胞肺癌的放射治疗抵抗性中起关键作用 （Sun et al Overexpression of AKR1C3 significantly enhances human prostate cancer cells resistance to radiation. Oncotarget. 2016 Jul 26;7（30）:48050-48058. DOI: 10.18632/oncotarget.10347; Xiong et al.; Elevated Expression of AKR1C3 Increases Resistance of Cancer Cells to Ionizing Radiation via Modulation of Oxidative Stress. PLoS ONE 2014 9（11）: e111911. DOI:10.1371/journal.pone.0111911）。使用来自前列腺细胞系 DU145 及其稳定高表达 AKR1C3 的相应细胞系（AKR1C3-over）研究了前列腺癌细胞中的 AKR1C3 抗放射性的作用。吲哚美辛是 AKR1C3 活性的特异性抑制剂，它可明显增强前列腺细胞对放射治疗的敏感性。研究发现 PGF2α不仅可以促进前列腺癌细胞的增殖，还可以增强前列腺癌细胞对辐射的抵抗力。PGF2α在 AKR1C3-over 细胞中的积累导致激活 MAPK 通路的激活并抑制 PPARγ的表达。同时研究发现 AKR1C3 高表达可引起 NSCL 抗辐射性（Xie et al; Aldo-keto reductase 1C3 may be a new radioresistance marker in non-small-cell lung cancer. Cancer Gene Ther. 2013 Apr;20（4）:260-6. DOI:10.1038/cgt.2013.15）。在 A549/R 和 SPCA1/R 细胞中，AKR1C3 mRNA 和蛋白水平显着上调。A549/R 和 SPCA1/R 中的 AKR1C3 蛋白水平比敏感型的对照细胞要分别高 6.2 倍和 3.5 倍。以上研究表明，降低 AKR1C3 表达可有效增加 NSCLC 细胞对放射治疗的敏感性。

AKR1C3 表达在抗免疫治疗患者中明显上调。 已有文献报导 13 例接受抗 PD-1 治疗的肾细胞癌患者中，有 4 名有反应者（R），9 名无反应者（NR）；全基因组分析显示 234 个基因在 R 与 NR 中表达具有显著差异。 其中之一的显著差异基因是在无反应者中 AKR1C3 表达明显增高（Ascierto 2015 The intratumoral balance between metabolic and immunologic gene expression is associated with anti-PD-1 response in patients with renal cell carcinoma Cancer Immunol Res 2016 4 726-733，doi:10.1158/2326-6066.CIR-16-0072.）

研究表明联合使用 AKR1C3 特异性抑制剂和 daunorubicin 或 cytarabine 等化疗药物可大幅度增加血癌细胞的杀伤能力（Verma et al ，Potent and Highly Selective Aldo−Keto Reductase 1C3 （AKR1C3） Inhibitors Act as Chemotherapeutic Potentiators in Acute Myeloid Leukemia and T-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia . J. Med. Chem. 2019， 62，7：3590-3616，DOI：10.1021/acs.jmedchem.9b00090）。

AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病特别的包括异位性皮肤炎。抗原对异位性个体的攻击造成 PGD2 及组织胺之释放，其展示 PGD2 几乎不促进人类皮肤之实时过敏反应且 PGD2 为异位性皮肤炎（AD）中促使皮肤发炎的脂质介体（Barr et.al，Br J Pharmacol. 1988，94:773-80.PMID: 2460180; Satoh et.al，J Immunol. 2006， 177:2621-9.DOI:10.4049/jimmunol.177.4.2621；Shimura et.al，Am J Pathol. 2010，176:227-37.DOI:10.2353/ajpath.2010.090111）。PGD2 为相对不稳定的促炎性介体，其自发地转化成强抗炎性介体 15d-PGJ2。彼转化藉由 PGD2 藉 AKR1C3 至促炎性 9α，11β-PGF2 之代谢来转移（Mantel et.al，Exp Dermatol. 2016， 25（1）:38-43.DOI:10.1111/exd.12854）。 经证实，AKR1C3 在人类 AD 样本中调升，且已假定 AKR1C3 在皮肤病理学（尤其是异位性皮肤炎）及瘢痕瘤中调节发炎之作用（Mantel et.al，J Invest Dermatol 2012， 132

（4）:1103-1110.DOI:10.1038/jid.2011.412；Mantel et.al，Exp Dermatol. 2016， 25（1）:38-43.DOI:10.1111/exd.12854）。AKR1C3 抑制可为用于治疗 AD 及瘢痕瘤之新颖选项。

AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病特别的包括发炎。前列腺素生物合成中涉及 AKR1C3，其催化 PGH2 至 PGF2α及 PGD2 至 11β-PGF2 之转化。已假定 AKR1C3 之表现及调升藉由直接引起 9α，11β-PGF2 合成速率提高以及转移强抗炎性介体 15d-PGJ2 之自发性产生来支援发炎（Mantel et.al，J Invest Dermatol 2012， 132（4）:1103-1110.DOI:10.1038/jid.2011.412）。亦已在 HL-60 细胞中（Desmond et.al，Cancer Res 2003， 63:505-512.PubMed:12543809）及 MCF-7 细胞中（Byrns et.al，J Steroid Biochem Mol Biol 2010， 118:177-187.DOI:10.1016/j.jsbmb.2009.12.009）涉及 AKR1C3 之此功能。假定对 AKR1C3 之抑制增加 15d-PGJ2 （抗炎性脂质），其主要经由过氧化体增殖剂活化受体γ （PPAR-γ）之活化及/或对在免疫细胞中传信之 NF-κB 之抑制直接调节其作用（Maggi et.al，Diabetes 2000， 49:346-355.DOI:10.2337/diabetes.49.3.346;Scher et.al，Clinical Immunology 2005， 114:100-109.DOI:10.1016/j.clim.2004.09.008）。先前资料已展示 PPAR-γ 活化减轻小鼠之皮肤及肺脏中之过敏原诱发性发炎（Ward et.al，Carcinogenesis. 2006， 27（5）:1074-80.DOI: 10.1093/carcin/bgi329；Dahten et.al，J Invest Dermatol. 2008， 128（9）:2211-8.DOI:10.1038/jid.2008.84）。此表明 AKR1C3 抑制在抑制发炎方面之作用。

AKR1C3 对若干病理性病状/疾病起作用，这些病理性病状/疾病包括其他疾病。此外，AKR1C3 抑制剂具有用于治疗以下之潜能：前列腺增生（Roberts et.al，Prostate 2006，66 （4）， 392-404.DOI:10.1002/pros.20362）、脱发（L.Colombe et.al，Exp Dermatol 2007，16 （9）， 762-769.DOI:10.1111/j.1600-0625.2007.00639.x）、肥胖症（P.A.Svensson et.al，Cell Mol Biol Lett 2008，13 （4），599-613.DOI:10.2478/s11658-008-0025-6）、过早性成熟（C. He，Hum Genet 2010，128 （5），515-527.DOI:10.1007/s00439-010-0878-4.）及慢性阻塞性肺病（S. Pierrou，Am J Respir Crit Care 2007，175 （6）， 577-586.DOI:10.1164/rccm.200607-931OC）。

现已发现本发明之化合物具有抑制AKR1C3活性的效果，因此可用于治疗或预防AKR1C3相关病症，诸如妇科病症（特定言之，子宫内膜异位相关及多囊性卵巢症候群相关妇科病症）、病状及疾病，代谢病症，过度增生性病症、病状及疾病，及发炎病症以及其他相关疾病或病症。

基于此，还提供以下医药用途相关的技术方案。

含有上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的药品。

所述药品为预防或治疗与AKR1C3抑制剂相关的疾病的药品。

进一步的，所述药品用于预防或治疗疾病/病症，所述疾病/病症包括子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、子宫出血性病症、痛经、前列腺增生、痤疮、皮脂溢、脱发、过早性成熟、多囊卵巢综合征、慢性阻塞性肺病COPD、肥胖、炎性疼痛或癌症或炎症或癌性疼痛。

更进一步，所述癌症包括前列腺癌、原发性前列腺癌、晚期前列腺癌、转移性前列腺癌、激素原初前列腺癌，难治性前列腺癌或去势抗性前列腺癌CRPC和乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤以及急性髓性白血病AML、T细胞急性淋巴细胞白血病T-ALL、白血病。

上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物在制备治疗活预防相关疾病/病症的药品中的用途，所述疾病/病症包括子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、子宫出血性病症、痛经、前列腺增生、痤疮、皮脂溢、脱发、过早性成熟、多囊卵巢综合征、慢性阻塞性肺病COPD、肥胖、炎性疼痛或癌症或炎症或癌性疼痛。

还提供一种用于增强癌症或肿瘤放射疗法敏感性的药品，该药品含有上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对放射疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或治疗对放射疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供一种用于增强癌症或肿瘤免疫疗法敏感性的药品，该药品含有上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对免疫疗法具有抗性时提高免疫疗法的疗效；或治疗对免疫疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供一种用于增强癌症或肿瘤化疗敏感性的药品，该药品含有上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对免疫具有抗性时提高免疫疗法的疗效；或者该药用于治疗对免疫疗法具

有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供一种用于增强癌症或肿瘤化疗敏感性的药品，该药品含有上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者，所述化疗使用的药品含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine。

上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的用途，其用于增强癌症或肿瘤放射疗法敏感性或用于增强含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine的药品化疗癌症或肿瘤的敏感性。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的作为AKR1C3酶抑制剂的用途。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药为AKR1C3酶抑制剂。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对放射疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或者该药用于治疗对放射疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或者该药用于治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者。

还提供上述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或者该药用于治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者，所述化疗使用的药品含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine。

关于本文所述药品或制剂，所制得的药物包含特定剂量范围的所示化合物或其盐或溶剂合物，和/或，所制得的药物为特定剂型、特定给药方式施用。

关于本文所述用途，所制得的药物还可包含药学上可接受的辅料或赋形剂。所述药物可以为临床施用的任何剂型，例如片剂、栓剂、分散片、肠溶片、咀嚼片、口崩片、胶囊、糖衣剂、颗粒剂、干粉剂、口服溶液剂、注射用小针、注射用冻干粉针或大输液。根据具体剂型和施用方式，所述药物中的药学上可接受的辅料或赋形剂可以包括下述的一种或多种：稀释剂、增溶剂、崩解剂、悬浮剂、润滑剂、粘合剂、填充剂、矫味剂、甜味剂、抗氧化剂、表面活性剂、防腐剂、包裹剂和色素等。

优选地，所述患者是哺乳动物，更优选是人。

具体实施方式

以下参照具体的实施例来说明本发明。本领域技术人员能够理解，这些实施例仅用于说明本发明，其不以任何方式限制本发明的范围。

下述实施例中的实验方法，如无特殊说明，均为常规方法。下述实施例中所用的药材原料、试剂材料等，如无特殊说明，均为市售购买产品。

“患者”及“个体”可互换使用，是指需要癌症治疗的哺乳动物。通常，患者是人类。通常，患者是诊断患有癌症的人类。在某些实施例中，“患者”或“个体”可指用于筛选、表征及评估药物及疗法的非人类哺乳动物，例如非人类灵长类动物、狗、猫、兔、猪、小鼠或大鼠。

“前药”是指投与或施用之后经新陈代谢或以其他方式转化为关于至少一种性质的生物学活性或活性更高的化合物（或药物）的化合物。相对于药物，前药以使其相对于药物活性较低或无活性的方式化学修饰，但化学修饰使得在前药投与之后通过代谢或其他生物过程产生相应药物。前药可相对于活性药物具有改变的代谢稳定性或输送特征、较少副作用或较低毒性或经改良的风味（参见（例如）参考文献Nogrady，1985，Medicinal Chemistry A Biochemical Approach，Oxford University Press，New York，第388页至392页，其以引用式并入本文中）。前药可使用除相应药物以外的反应物来合成。

“实体肿瘤”是指包括（但不限于）骨、脑、肝、肺、淋巴结、胰脏、前列腺、皮肤及软组织（肉瘤）中的转移肿瘤的实体肿瘤。

药物的“治疗有效量”是指当向患有癌症的患者投与或施用时，将具有预期的治疗效应（例如患者中一或多种癌症的临床表现的缓和、改善、缓解或消除）的药物的量。治疗效应不必通过投与或施用一个剂量而出现，且可仅在投与或施用一系列剂量后出现。因此，治疗有效量可以一或多次来投与或施用。

病况或患者的“治疗”是指采取步骤以获得有益或期望结果（包括临床结果）。出于本发明的目的，有益或期望临床结果包括（但不限于）一或多种癌症症状的缓和或改善；疾病程度的减弱；疾病进展的延迟或减缓；疾病状态的改善、缓解或稳定；或其他有益结果。在一些情形下，癌症的治疗可使得部分反应或稳定疾病。

“肿瘤细胞”是指任何适当物种（例如，哺乳动物，例如鼠类、犬、猫、马或人类）的肿瘤细胞。

放射疗法，即癌症的放射疗法，放射治疗有多种实施方法，最常用的是：

光子(γ-射线)束放射，由直线加速器发射大量光子(γ-射线)束；

中子束放射，可用于治疗组织边缘狭窄的某些癌肿；

电子束放射，因具有穿透组织极浅的特性，适用于治疗皮肤或表浅癌肿；

质子放射，虽用途有限，但对需要深度而范围极狭小的照射野可提供锐利的射线周缘；

近距放射，将强力放射源，通过针头植入肿瘤组织本身（如前列腺或肺部），从而达到小范围高剂量的效应；

全身性放射性核素治疗，可用于有核素摄吸的器官受体（如甲状腺癌）或抑制全身骨骼部位的受体（如治疗转移性前列腺癌的放射性锶）。

痊愈性放射治疗一般需将肿瘤局部或其局部区域包含在照射野之内。

放射性照射细胞损伤是无选择性的和非特异性的，对 DNA 产生复杂的作用，疗效优劣按细胞损伤程度超越其修复能力的多少而定。一般来说，正常组织的修复效率高于癌细胞，从而是的放射疗法能使得病人获益。

化疗，化疗是化学药物治疗的简称，通过使用化学治疗药物杀灭癌细胞达到治疗目的。化疗是目前治疗癌症最有效的手段之一，和手术、放疗一起并称癌症的三大治疗手段。手术和放疗属于局部治疗，只对治疗部位的肿瘤有效，对于潜在的转移病灶（癌细胞实际已经发生转移，但因为目前技术手段的限制在临床上还不能发现和检测到）和已经发生临床转移的癌症就难以发挥有效治疗了。而化疗是一种全身治疗的手段，无论采用什么途径给药（口服、静脉和体腔给药等），化疗药物都会随着血液循环遍布全身的绝大部分器官和组织。因此，对一些有全身播撒倾向的肿瘤及已经转移的中晚期肿瘤，化疗都是主要的治疗手段。一般而言化疗的药物都是细胞毒性药物，其能直接杀死细胞，但由于癌细胞、正常细胞的某些特性不同，常常使得化疗药物对癌细胞的杀灭作用更大，从而能使得病人获益。但化疗依然存在严重的毒副作用，包括消化系统反应、骨髓抑制、脱发等，某些毒副作用会然部分患者无法再继续接受化疗或某种化疗药物。

免疫疗法。正常情况下，人体的免疫系统可以识别并清除肿瘤微环境中的肿瘤细胞，但为了生存和生长，肿瘤细胞能够采用不同策略，使人体的免疫系统受到抑制，不能正常的杀伤肿瘤细胞，从而在抗肿瘤免疫应答的各阶段得以幸存。人体免疫系统识别并清除肿瘤细胞的过程（肿瘤-免疫循环）具有多个环节，任一环节被抑制，都能导致肿瘤细胞不能被正常的清除。不同肿瘤可以通过不同环节的异常抑制免疫系统对肿瘤细胞的有效识别和杀伤从而产生免疫耐受，甚至促进肿瘤的发生、发展。

肿瘤免疫治疗就是通过重新启动并维持肿瘤-免疫循环，恢复机体正常的抗肿瘤免疫反应，从而控制与清除肿瘤的一种治疗方法。包括单克隆抗体类免疫检查点抑制剂、治疗性抗体、癌症疫苗、细胞治疗和小分子抑制剂等。近几年，肿瘤免疫治疗的好消息不断，目前已在多种肿瘤如黑色素瘤，非小细胞肺癌、肾癌和前列腺癌等实体瘤的治疗中展示出了强大的抗肿瘤活性，多个肿瘤免疫治疗药物已经获批准临床应用。

以上对本发明具体实施方式的描述并不限制本发明，本领域技术人员可以根据本发明作出各种改变或变形，只要不脱离本发明的精神，均应属于本发明所附权利要求的范围。

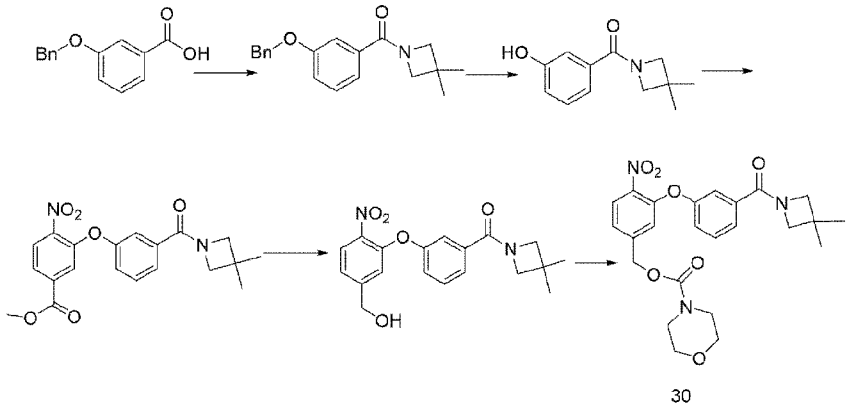
以下是本发明的具体试验和实施例部分。

以下试验将揭示申请人研发的 AKR1C3 抑制剂的体外抑制活性，申请人在此声明，以下的实验数据的权利属于申请人。

申请人声明以下试验中公开的部分具体化合物在本发明已公开的化合物的具体合成方法以及合成路线的基础上，参考专利公开文献（比如申请号 PCT/US2016/021581，公开号 WO2016/145092；申请号 PCT/US2016/062114，公开号 WO2017/087428）或其他公开文献揭露的类似方法和操作（虽然底物不同，产率有高有低但本领域即药物化学、有机化学等掌握有机合成技能的技术人员依然能合成得到）能够合成得到，并且申请人已经过核磁、质谱确证结构，本次申请提供代表性的化合物合成方法、核磁数据以及对 AKR1C3 酶的体外抑制活性。

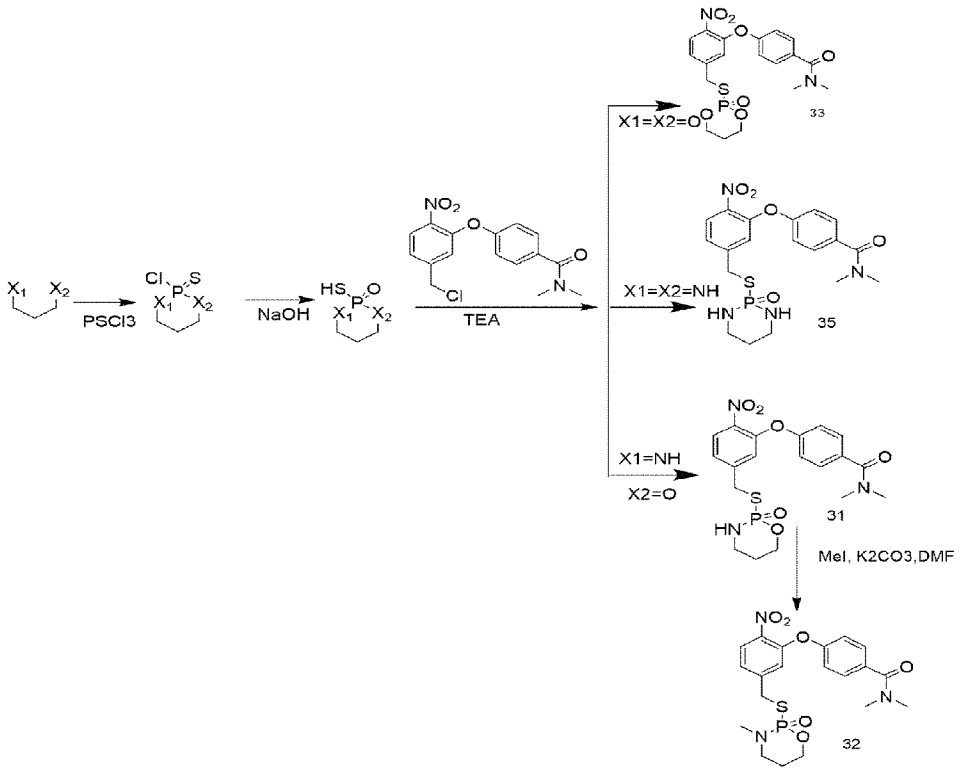
化合物合成实验

合成方法概述

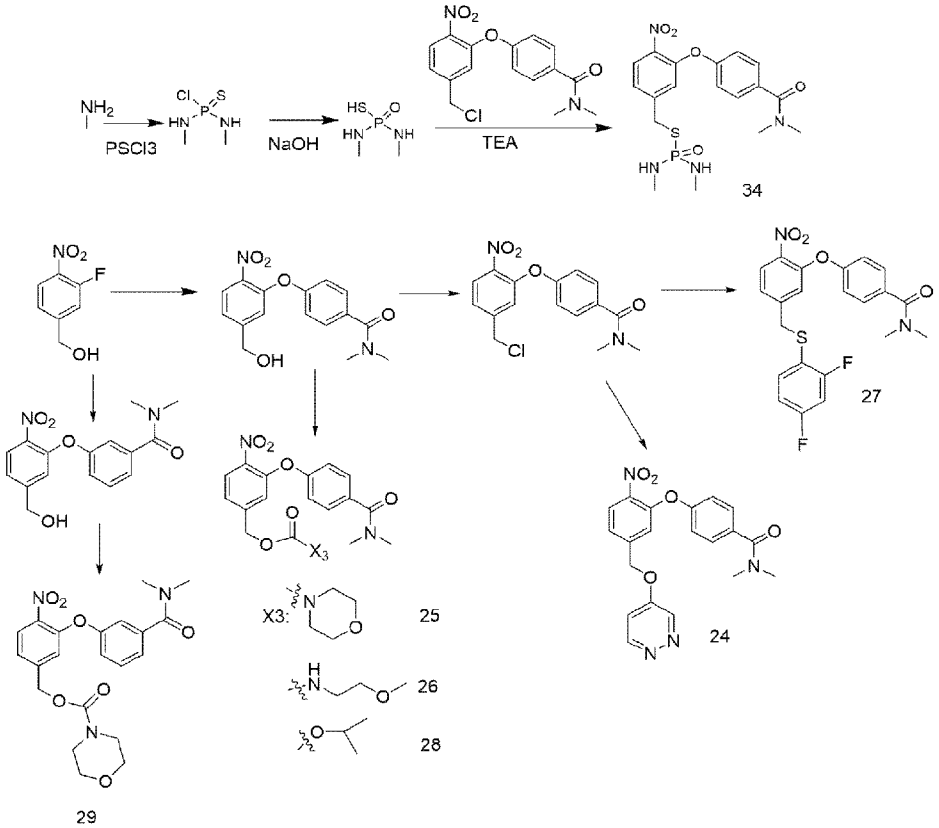


30

路线 1



路线 2



路线 3

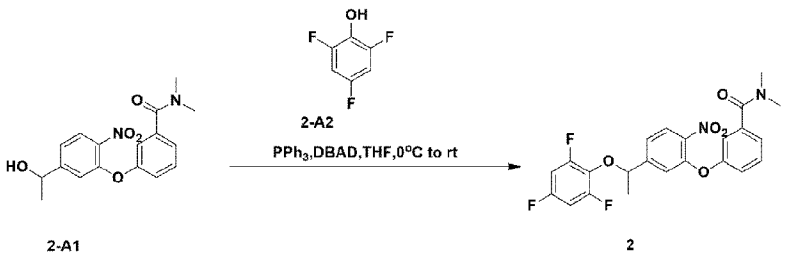
英文简写解释

MTBE，甲基叔丁基醚；DMAP，4-二甲氨基吡啶；T_3P，丙基磷酸酐；THF，四氢呋喃；DCM，二氯甲烷；EA 或 EtOAC，乙酸乙酯；TEA，三乙胺；HPLC，高效液相色谱仪；DBAD，偶氮二甲酸二叔丁酯；TFA，三氟乙酸；LCMS，液质联用；EtOH，乙醇；t-BuOH，叔丁醇；DMF，二甲基甲酰胺；PE，石油醚，petroleum ether；eq，当量即摩尔比；TBAF，四丁基氟化铵；DIPEA，N,N-二异丙基乙胺；reflux，回流；rt，室温；

合成过程中未注明来源的化学试剂、药品均为分析纯或化学纯，均从商业的试剂公司购买得到。

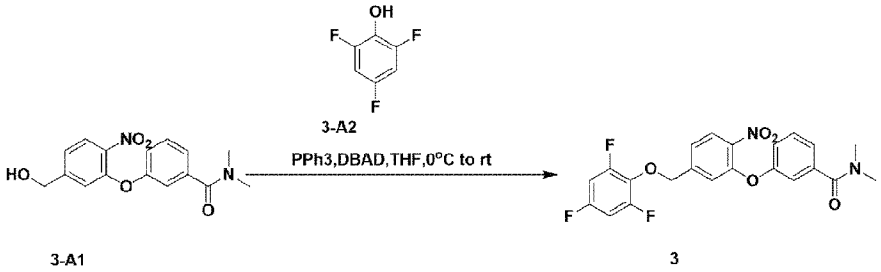
其他出现的英文简写以有机化学领域中的解释为准。

2 号化合物的合成



氮气保护下，将 2-A1（500mg，1.51mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）与 2-A2（336mg，2.27mmol，商业购买）溶于无水 THF 中（10mL）。降温至 0°C，加入三苯基磷（991mg，3.78mmol），然后缓慢滴加偶氮二甲酸二叔丁酯（870mg，3.78mmol）的 THF 溶液（5mL），保温 0°C 半小时，然后室温搅拌 2.5 小时。反应完毕之后，0°C 滴加入水（5mL），DCM 萃取（10mL×3），水洗（3mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得 2 号化合物纯品（340mg，48.9%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）：δ8.01（d，*J*=8.4Hz，1H），7.52-7.47（m，2H），7.45（s，2H），7.30（d，*J*=1.2Hz，1H），7.25-7.23（m，1H），7.10-7.07（m，2H），5.54-5.52（m，1H），3.08（s，3H），2.98（s，3H），1.61（d，*J*=6.4Hz，3H）.

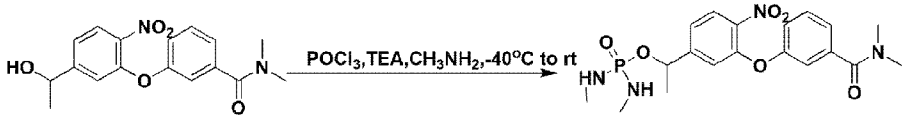
3 号化合物的合成



3-A1 3

氮气保护下，将 3-A1（200mg，0.632mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）与 3-A2（140mg，0.948mmol，商业购买）溶于无水 THF 中（5mL）。降温至 0°C，加入三苯基磷（414mg，1.58mmol），然后缓慢滴加偶氮二甲酸二叔丁酯（363mg，1.58mmol）的 THF 溶液（2mL），保温 0°C 半小时，然后室温搅拌 2.5 小时。反应完毕之后，0°C 滴加入水（5mL），DCM 萃取（5mL×3），水洗（2mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得 3 号化合物纯品（160mg，收率 56.7%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）：δ7.95（d，*J*=8.4Hz，1H），7.38-7.32（m，2H），7.25（s，1H），7.20-7.16（m，3H），7.05-7.02（m，2H），4.94（s，2H），3.02（s，3H），2.90（s，3H）。

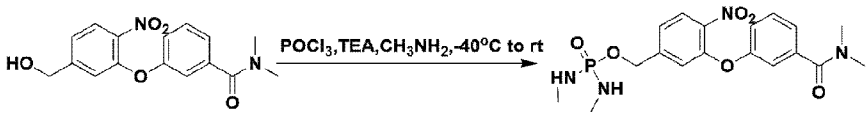
4 号化合物的合成



4-A1 4

氮气保护下，将三氯氧磷（580mg，3.78mmol）滴加入无水 DCM 中（5mL），降温至-40°C，滴加入 4-A1（500mg，1.51mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（3mL），然后滴加入 TEA（397mg，3.9mmol）的 DCM 溶液（2mL），保温-40°C6 小时，原料消失。滴加入甲胺（1.6g，12.8mmol，25%inTHF），然后滴加入 TEA（1.29g，12.85mmol）的 DCM 溶液（5mL）。保温-40°C 半小时，自然升至常温搅拌过夜。反应完毕之后，降温至 0°C，滴加入碳酸钾溶液（1g，10mL），DCM 萃取（10mL×3），水洗（5mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得纯品（380mg，收率 57.7%），为淡黄色粘稠油状物。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ7.95（d，*J*=8.4Hz，1H），7.42（t，*J*=7.9Hz，1H），7.21-7.18（m，2H），7.12–7.07（m，2H），7.04（s，1H），5.47-5.44（m，1H），3.08（s，3H），2.97（s，3H），2.59（d，*J*=12.2Hz，3H），2.51（m，2H），2.38（d，*J*=12.2Hz，3H），1.53（d，*J*=6.5Hz，3H）。MS：Calculated 436.2，found 437.1（$[M+H]^+$）。

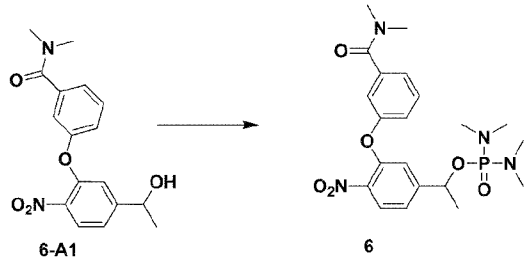
5 号化合物的合成



5-A1 5

氮气保护下，将三氯氧磷（242mg，1.58mmol）滴加入无水 DCM 中（5mL），降温至-40°C，滴加入 5-A1（200mg，0.63mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（3mL），然后滴加入 TEA（166mg，1.64mmol）的 DCM 溶液（2mL），保温-40°C6 小时，原料消失。滴加入甲胺（670g，5.40mmol，25%inTHF），然后滴加入 TEA（546g，5.4mmol）的 DCM 溶液（5mL）。保温-40°C 半小时，自然升至常温搅拌过夜。反应完毕之后，降温至 0°C，滴加入碳酸钾溶液（1g，10mL），DCM 萃取（10mL×3），水洗（5mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得 5 号化合物纯品（130mg，收率 48.9%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）δ7.99（d，*J*=8.4Hz，1H），7.47-7.44（m，2H），7.24（d，*J*=1.6Hz，1H），7.07-7.04（m，3H），4.94（d，*J*=7.9Hz，2H），3.11-3.02（m，6H），2.62（s，3H），2.59（s，3H）。MS：Calculated 422.1，found 423.2（$[M+H]^+$）。

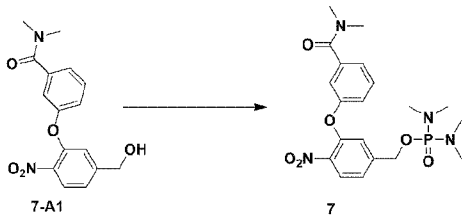
6 号化合物的合成



6-A1 6

氮气保护下，三（二甲胺基）膦（179mg，1.1mmol，商业购买）与四氮唑（0.64mg，0.009mmol）加入到乙腈中（3mL），然后滴加入 6-A1（300mg，0.914mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的乙腈溶液（2mL），室温搅拌两小时，滴加入 TEA（277mg，2.74mmol），过氧化叔丁醇（329mg，3.66mmol），常温搅拌三小时，反应完毕。滴加入硫代硫酸钠水溶液（4mL），DCM 萃取（5mL×3），干燥浓缩，高效液相制备分离得到 6 号化合物（120mg，收率 28.3%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）：δ7.97（d，*J*=8.4Hz，1H），7.42-7.38（m，1H），7.23-7.20（m，2H），7.10-7.05（m，3H），5.41-5.38（m，1H），3.08（s，3H），2.98（s，3H），2.64（d，*J*=10.0Hz，6H），2.43（d，*J*=10.0Hz，6H），1.52（d，*J*=6.5Hz，3H）。MS：Calculated 464.2，found 465.2（$[M+H]^+$）。

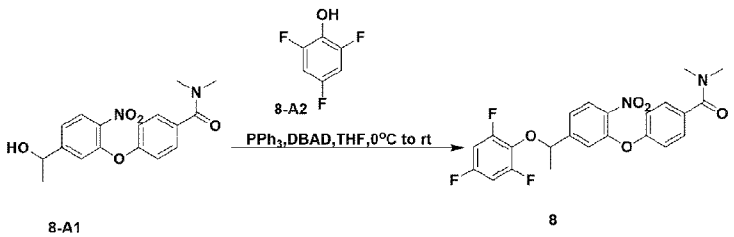
7 号化合物的合成



7-A1 7

氮气保护下，三（二甲胺基）膦（124mg，0.76mmol，商业购买）与四氮唑（0.4mg，0.0057mmol）加入到乙腈中（3mL），然后滴加 7-A1（200mg，0.63mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的乙腈溶液（2mL），室温搅拌 2 小时，滴加入 TEA（192mg，1.90mmol），过氧化叔丁醇（228mg，2.53mmol），常温搅拌 3 小时，反应完毕。滴加入硫代硫酸钠水溶液（4mL），DCM 萃取（5mL×3），干燥浓缩，高效液相制备分离得到 7 号化合物（90mg，收率 31.6%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）：δ8.00（d，*J*=8.4Hz，1H），7.46-7.42（m，1H），7.28-7.23（m，2H），7.12-7.08（m，3H），4.97-4.95（m，2H），3.11（s，3H），3.00（s，3H），2.60（d，*J*=10.0Hz，12H）。MS：Calculated 450.2，found 451.2（$[M+H]^+$）。

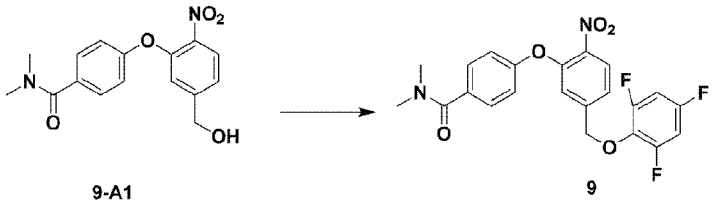
8 号化合物的合成



8-A1 8

氮气保护下，将 8-A1（300mg，0.91mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）与 8-A2（202mg，1.36mmol）溶于无水 THF 中（5mL）。降温至 0°C，加入三苯基磷（600mg，2.30mmol），然后缓慢滴加偶氮二甲酸二叔丁酯（530mg，2.30mmol）的 THF 溶液（3mL），保温 0°C 半小时，然后室温搅拌 2.5 小时。反应完毕之后，0°C 滴加入水（5mL），DCM 萃取（5mL×3），水洗（2mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得 8 号化合物纯品（230mg，收率 54.9%），为淡黄色固体。^{1}H-NMR（400M，DMSO-*d6*）：δ8.13（d，*J*=8.4Hz，1H），7.68（s，2H），7.56（dd，*J*=8.4，2.0Hz，1H），7.47（dd，*J*=6.8，2.0Hz，2H），7.33（d，*J*=1.6Hz，1H），7.05-7.03（m，2H），5.52-5.50（m，1H），2.95（s，6H），1.57（d，*J*=6.5Hz，3H）。

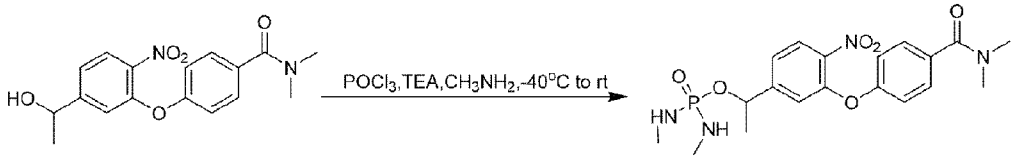
9 号化合物的合成



9-A1 9

氮气保护下，将9-A1（300mg，0.95mmol，参照29号化合物合成方法合成）和2，4，6-三氟苯酚（210mg，1.40mmol）溶于干燥THF（5mL）中，加入三苯基膦（622mg，2.40mmol），降温至0°C，滴加入偶氮二甲酸二叔丁基酯（550mg，2.40mmol）的THF溶液（4mL），反应2.5h完毕，加入水（5mL），DCM萃取（3x15mL），盐水洗，干燥，除去溶剂，高效液相制备得到9号化合物（210mg，收率为49.5%），为类白色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ8.02（d，*J*=8.4Hz，1H），7.46（d，*J*=8.8Hz，2H），7.40（d，*J*=8.4Hz，1H），7.32（s，2H），7.24（s，1H），7.07（d，*J*=8.8Hz，2H），5.01（s，2H），3.11（s，3H），3.02（s，3H）。

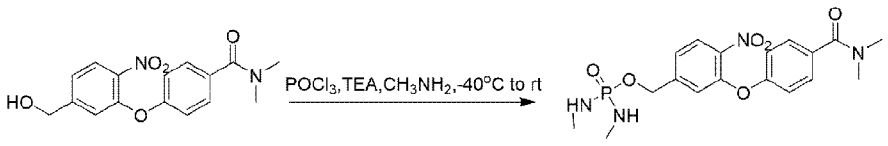
10号化合物



10-A1 10

氮气保护下，将三氯氧磷（348mg，2.30mmol）滴加入无水DCM中（5mL），降温至-40°C，滴加入10-A1（300mg，0.91mmol，参照29号化合物合成方法合成）的DCM溶液（3mL），然后滴加入TEA（240mg，2.40mmol）的DCM溶液（2mL），保温-40°C6小时，原料消失。滴加入甲胺（960mg，7.70mmol，25%inTHF），然后滴加入TEA（782mg，7.70mmol）的DCM溶液（5mL）。保温-40°C0.5h，自然升至常温搅拌过夜。降温至0°C，滴加入碳酸钾溶液（1g，10mL），DCM萃取（10mL×3），水洗（5mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得10化合物纯品（60mg，收率15.2%），为淡黄色粘稠油状物。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ7.97（d，*J*=8.4Hz，1H），7.46（d，*J*=8.5Hz，2H），7.24-7.22（m，1H），7.09（s，1H），7.05（d，*J*=8.5Hz，2H），5.48-5.44（m，1H），3.07（s，6H），2.61（d，*J*=12.1Hz，3H），2.42（d，*J*=12.1Hz，3H），1.54（d，*J*=6.4Hz，3H）。MS：Calculated 436.2，found 437.2（$[M+H]^+$）。

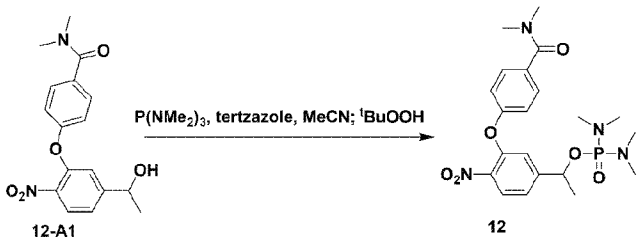
11号化合物



11-A1 11

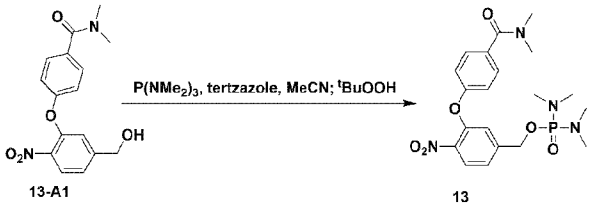
氮气保护下，将三氯氧磷（242mg，1.58mmol）滴加入无水DCM中（5mL），降温至-40°C，滴加入11-A1（200mg，0.63mmol，参照29号化合物合成方法合成）的DCM溶液（3mL），然后滴加入TEA（166mg，1.64mmol）的DCM溶液（2mL），保温-40°C6小时，原料消失。滴加入甲胺（670mg，5.40mmol，25%inTHF），然后滴加入TEA（546mg，5.4mmol）的DCM溶液（5mL）。保温-40°C0.5h，自然升至常温搅拌过夜。降温至0°C，滴加入碳酸钾溶液（1g，10mL），DCM萃取（10mL×3），水洗（5mL×2），干燥浓缩，高效液相制备得11号化合物纯品（95mg，收率35.7%），为淡黄色粘稠油状物。^{1}H-NMR（400，MeOD）：δ8.04（*d*，*J*=8.4Hz，1H），7.49（*d*，J=8.7Hz，2H），7.40（d，*J*=8.5Hz，1H），7.27（s，1H），7.09（d，*J*=8.6Hz，2H），4.99（d，*J*=7.9Hz，2H），3.12（s，3H），3.07（s，3H），2.50（d，*J*=12.4Hz，6H）。MS：Calculated 422.1，found 423.2（$[M+H]^+$）。

12号化合物



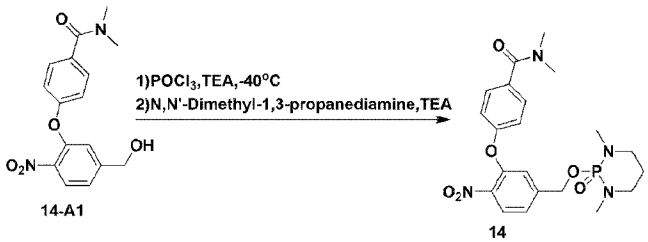
氮气保护下，三（二甲胺基）膦（179mg，1.1mmol，商业购买）与四氮唑（0.64mg，0.009mmol）加入到乙腈中（3mL），然后滴加入 12-A1（300mg，0.91mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的乙腈溶液（2mL），室温搅拌 2h，滴加入 TEA（277mg，2.74mmol），过氧化叔丁醇（329mg，3.66mmol），常温搅拌 3h，反应完毕。滴加入硫代硫酸钠水溶液（4mL），DCM 萃取（5mL×3），干燥浓缩，高效液相制备分离得到 12 号化合物 76.5mg，收率 18.2%，为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.98（d，*J*=8.4Hz，1H），7.45（d，*J*=8.6Hz，2H），7.24（d，*J*=1.5Hz，1H），7.09（d，*J*=1.4Hz，1H），7.04（d，*J*=8.6Hz，2H），5.43-5.39（m，1H），3.07（s，6H），2.65（d，J=10.0Hz，6H），2.44（d，J=10.0Hz，6H），1.52（d，J=6.5Hz，3H）。MS:Calculated 464.2，found 465.2（$[M+H]^+$）。

13 号化合物



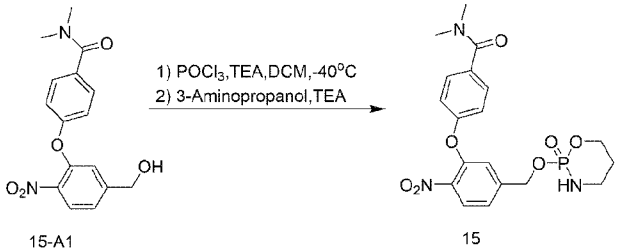
氮气保护下，三（二甲胺基）膦（124mg，0.76mmol，商业购买）与四氮唑（0.4mg，0.0057mmol）加入到乙腈中（3mL），然后滴加入 13-A1（200mg，0.63mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的乙腈溶液（2mL），室温搅拌 2h，滴加入 TEA（192mg，1.90mmol），过氧化叔丁醇（228mg，2.53mmol），常温搅拌 2h，反应完毕。滴加入硫代硫酸钠水溶液（4mL），DCM 萃取（5mL×3），干燥浓缩，高效液相制备分离得到 13 号化合物（31mg，收率 9.0%），为淡黄色油状物。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.99（d，*J*=8.4Hz，1H），7.45（d，*J*=8.8Hz，2H），7.24（m，1H），7.06-7.04（m，3H），4.93（d，*J*=7.6Hz，2H），3.11（s，3H），3.02（s，3H），2.62（s，6H），2.59（s，6H）。MS：Calculated 450.2，found 451.1（$[M+H]^+$）。

14 号化合物



氮气保护下，将三氯氧磷（246mg，0.949mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40℃，滴加入 14-A1（200mg，0.633mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（4mL），然后滴加入 TEA（96mg，0.949mmol），保温-40℃--35℃两小时，HPLC 跟踪检测 14-A1 消失，转化为中间体。-40℃，滴加入 N，N'-二甲基-1，3-丙二胺（130mg，1.27mmol，商业购买）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（130mg，1.266mmol）的 DCM 溶液（2ml），保温-40℃一小时，中间体转化完毕。自然升温至 0℃，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（10mL×3），纯净水洗（3ml×3），干燥浓缩，HPLC 制备得 14 号化合物和产品（8.5mg，收率 2.9%），为淡黄色油状液体。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ7.98（d，*J*=8.4Hz，1H），7.45（d，*J*=8.4Hz，2H），7.23（d，*J*=8.5Hz，1H），7.11-7.02（m，3H），4.92（d，*J*=7.5Hz，2H），3.15-2.86（m，10H），2.65（s，3H），2.63（s，3H），2.03-1.97（m，1H），1.52-1.50（m，1H）。MS：Calculated 462.2，found 463.1（$[M+H]^+$）。

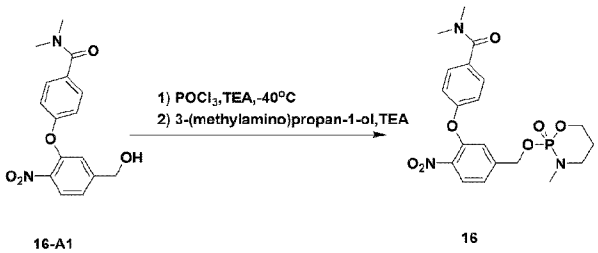
15 号化合物



15-A1 15

氮气保护下，将三氯氧磷（53mg，0.348mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40℃，滴加入 15-A1（100mg，0.316mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（35mg，0.348mmol），保温-40℃至-35℃下 2h，HPLC、LC-MS 监测，15-A1 消失，转化为中间体。于-40℃，滴加入 3-胺基-1-丙醇（26mg，0.348mmol）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（96mg，0.948mmol）的 DCM 溶液（2ml），保温-40℃1h，中间体转化完毕。自然升温至 0℃，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（10mL×3），纯净水洗（3ml×3），干燥浓缩，HPLC 制备得 15 号化合物产品（44.5mg，收率 32.3%），为白色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.99（d，*J*=8.4Hz，1H），7.46（dd，*J*=9.0，2.2Hz，2H），7.27-7.25（m，1H），7.08（s，2H），7.06（d，*J*=2.5Hz，1H），5.03-5.00（m，2H），4.45-4.30（m，1H），4.23-4.16（m，1H），3.30-3.24（m，1H），3.12-3.07（m，7H），2.07–1.98（m，2H），1.67-1.62（m，1H）。MS：Calculated 435.1，found 436.1（$[M+H]^+$）。

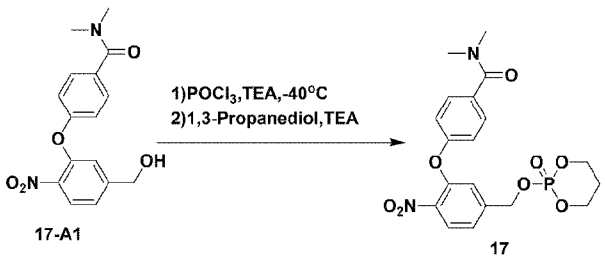
16 号化合物



16-A1 16

氮气保护下，将三氯氧磷（54mg，0.35mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40℃，滴加入 16-A1（100mg，0.32mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（36mg，0.35mmol），在 40℃保温-3 小时。-40℃，滴加入 3-（甲胺基）-1-丙醇（31mg，0.35mmol，商业购买）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（107mg，1.05mmol）的 DCM 溶液（2ml），-40℃保温 3 小时，自然升温至室温，反应过夜，0℃ 下，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（8mL×3），纯净水洗（3ml×3），干燥浓缩，HPLC 制备得 16 号化合物（33mg，收率为 22.9%），为半固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:*δ*7.99（d，*J*=8.4Hz，1H），7.46（d，*J*=8.4Hz，2H），7.23-7.25（m，1H），7.06-7.08（m，3H），4.94-5.12（m，2H），4.22-4.31（m，1H），4.05-4.12（m，1H），2.97-3.12（m，8H），2.65（d，*J*=10.8Hz，3H），2.10-2.19（m，1H），1.71-1.76（m，1H）。MS：CalculatedMS，449.1，found，450.1（$[M+H]^+$）。

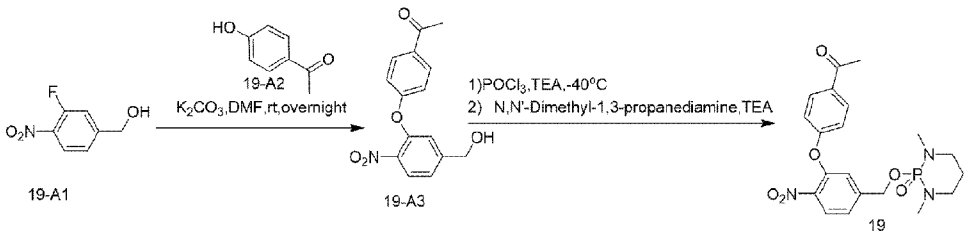
17 号化合物



17-A1 17

氮气保护下，三氯氧磷（53.4mg，0.348mmol）滴加入到无水 DCM 中（5mL），降温至-40℃，滴加入 17-A1（100mg，0.316mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）的 DCM 溶液（2ml），然后滴加入 TEA（35.2mg，0.348mmol），保温-40℃1.5 小时，原料完全转化为中间体。-40℃，滴加入 1，3-丙二醇（26.5mg，0.348mmol）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（106mg，1.043mmol）的 DCM 溶液（2mL），保温-40℃，反应完毕。0℃，滴加入饱和氯化铵水溶液（3mL），DCM 萃取（5mL×3），纯净水洗（3mL×3），干燥浓缩，制备 HPLC 得到 17 号化合物（23.9mg，收率 17.3%.），为淡黄色油状液体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ8.00（d，*J*=8.4Hz，1H），7.47（d，*J*=8.5Hz，2H），7.27-7.25（m，1H），7.11-7.04（m，3H），5.10（d，*J*=8.5Hz，2H），4.47-4.35（m，2H），4.27（m，2H），3.07（s，6H），2.27（dd，J=10.9，4.4Hz，1H），1.80（m，1H），1.34-1.18（m，2H）。MS：Calculated 436.1，found 437.1（$[M+H]^+$）。

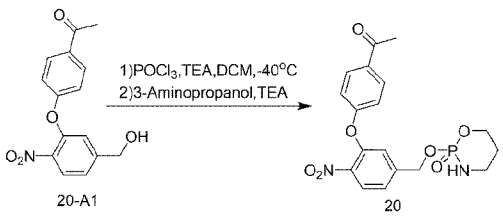
19 号化合物



氮气保护下，将 19-A1（2.0g，11.69mmol）与 19-A2（6.4g，46.76mmol，商业购买）溶于 DMF 中（10mL），然后加入碳酸钾（6.5g，46.76mmol），40℃搅拌过夜。反应完毕之后，降至常温，滴加入水（20ml），EA 萃取（20mL×3），水洗（8mL×5），盐水洗（8mL3），干燥浓缩，柱分离（300-400 目硅胶，正庚烷：EA，25%-35%EA）得到 19-A3（1.05g，31.3%），为淡黄色固体。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）：δ8.02（d，*J*=8.4Hz，1H），7.99-7.95（m，2H），7.32-7.28（m，1H），7.18（d，*J*=0.6Hz，1H），7.06-7.00（m，2H），4.77（s，2H），2.58（s，3H）。MS：Calculated 287.1，found 288.0（$[M+H]^+$）。

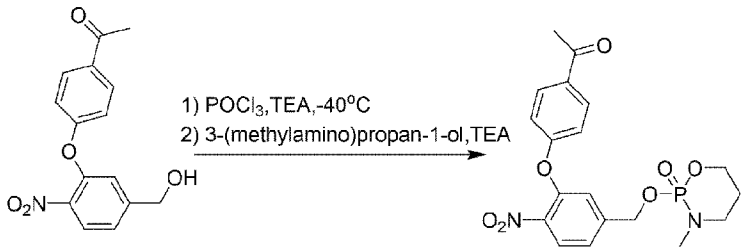
氮气保护下，将三氯氧磷（59mg，0.382mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40℃，滴加入 19-A3（100mg，0.347mmol）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（39mg，0.382mmol），保温-40℃至-35℃两小时，HPLC、LC-MS 检测 19-A3 消失，转化为中间体。-40℃，滴加入 N，N'-二甲基-1,3-丙二胺（39mg，0.382mmol，商业购买）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（105mg，1.041mmol）的 DCM 溶液（2ml），保温-40℃一小时，中间体转化完毕。自然升温至 0℃，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（10mL×3），纯净水洗（3m×3），干燥浓缩，制备 HPLC 得到 19 号化合物（34.5mg，收率 20.8%），为淡黄色油状液体。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）:δ8.02（d，*J*=8.4Hz，1H），7.97（dd，*J*=11.2，2.4Hz，2H），7.30（dd，*J*=8.4，1.0Hz，1H），7.15（s，1H），7.04（dd，*J*=11.2，2.4Hz，2H），4.95（d，*J*=7.6Hz，2H），3.10-3.04（m，2H），3.01-2.88（m，2H），2.65（s，3H），2.63（s，3H），2.58（s，3H），2.04-2.01（m，1H），1.51-1.47（m，1H）。MS：Calculated 433.1，found 434.1（$[M+H]^+$）。

20 号化合物



氮气保护下，将三氯氧磷（59mg，0.382mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40°C，滴加入 20-A1（100mg，0.347mmol，即 19-A3）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（39mg，0.382mmol），保温-40°C到-35°C两小时，HPLC、LC-MS 监测，20-A1 消失，转化为中间体。-40°C，滴加入 3-胺基-1-丙醇（29mg，0.382mmol，商业购买）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（105mg，1.041mmol）的 DCM 溶液（2ml），保温-40°C一小时，中间体转化完毕。自然升温至 0°C，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（10mL×3），纯净水洗（3ml×3），干燥浓缩，HPLC 制备得到产品（13.3mg，收率 9.4%），为淡黄色油状液体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ8.03（d，*J*=8.4Hz，1H），7.98（d，*J*=8.8Hz，2H），7.35（dd，*J*=8.4，1.1Hz，1H），7.18（s，1H），7.04（d，*J*=8.8Hz，2H），5.05（d，*J*=7.6Hz，2H），4.33-4.41（m，1H），4.19-4.26（m，1H），3.14-3.34（m，2H），2.58（s，3H），1.97-2.09（m，1H），1.61-1.65（m，1H）。MS：Calculated 406.1.，found 407.1（$[M+H]^+$）。

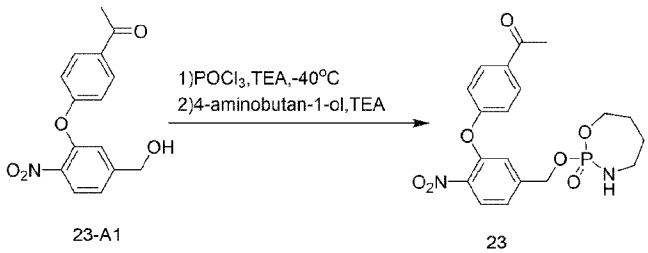
21 号化合物



21-A1 21

氮气保护下，将三氯氧磷（59mg，0.382mmol）滴加到无水 DCM 中（10mL），降温至-40°C，滴加入 21-A1（100mg，0.347mmol，即 19-A3）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（39mg，0.382mmol），保温-40°C至-35°C3.5 小时，然后再-40°C下，滴加入 3-（甲胺基）-1-丙醇（34mg，0.382mmol）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（105mg，1.041mmol）的 DCM 溶液（2ml），保温-40°C30 分钟，自然升温至室温，反应过夜，0°C 下，滴加入饱和氯化铵水溶液（5mL），DCM 萃取（8mL×3），纯净水洗（3ml×3），干燥浓缩，HPLC 制备得 21 号化合物（41mg，收率为 27.2%），为半固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ8.03（d，*J*=8.4Hz，1H），7.98（d，*J*=8.8Hz，2H），7.30（dd，*J*=8.4，1.6Hz，1H），7.16（d，*J*=1.6Hz，1H），7.05（d，*J*=8.8Hz，2H），4.97-5.12（m，2H），4.23-4.33（m，1H），4.09-4.16（m，1H），2.97-3.16（m，2H），2.65（d，*J*=10.8Hz，3H），2.59（s，3H），2.08-2.24（m，1H），1.71-1.77（m，1H）。MS：Calculated 420.1，found 421.1（$[M+H]^+$）。

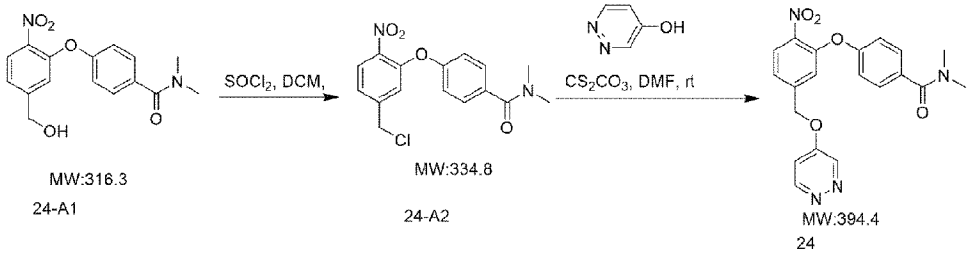
23 号化合物



23-A1 23

氮气保护下，三氯氧磷（59.0mg，0.382mmol）滴加到无水 DCM 中（5mL），降温至-40°C，滴加入 23-A1（100mg，0.347mmol，即 19-A3）的 DCM 溶液（2ml），然后滴加入 TEA（39.0mg，0.382mmol），保温-40°C1.5 小时，原料完全转化为中间体。-40°C，滴加入 4-胺基-1-丁醇（34.0mg，0.382mmol，商业购买）的 DCM 溶液（2mL），然后滴加入 TEA（116mg，1.145mmol）的 DCM 溶液（2mL），保温-40°C，5 小时反应完毕。0°C，滴加入饱和氯化铵水溶液（3mL），DCM 萃取（5mL×3），纯净水洗（3mL×3），干燥浓缩，制备得到 23 号化合物纯品（15.7mg，10.7%），为淡黄色油状液体。^{1}H-NMR（400MHz，$CDCl_3$）:δ8.03（d，*J*=8.4Hz，1H），7.99（t，*J*=5.7Hz，2H），7.33（d，*J*=8.5Hz，1H），7.18（s，1H），7.04（d，*J*=8.7Hz，2H），5.07（m，2H），4.33-4.23（m，1H），4.13（m，1H），3.10-2.99（m，1H），2.90-2.83（m，1H），2.59（s，3H），1.91-1.75（m，4H）。MS：Calculated 420.1，found 421.1（$[M+H]^+$）。

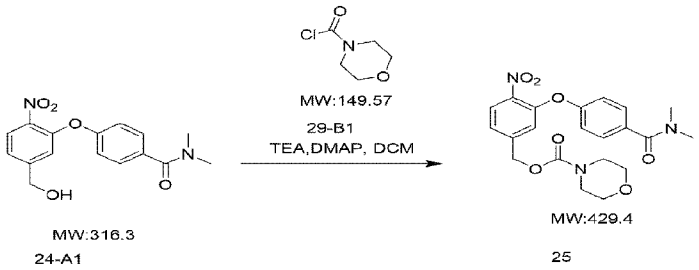
24 号化合物的合成



将 24-A1（100mg，0.32mmol）溶于 DCM（3ml）中。降温 0°C 度，滴加氯化亚砜（57.12mg，4.8mmol，1.5eq）常温搅拌，1.5h 反应完毕。降温 0-5°C，滴加饱和碳酸氢钠溶液，调至弱碱性（pH=7-8），DCM（10ml×2）萃取，干燥浓缩，得到 24-A2（130mg），为黄色油状物，直接投于下步反应。

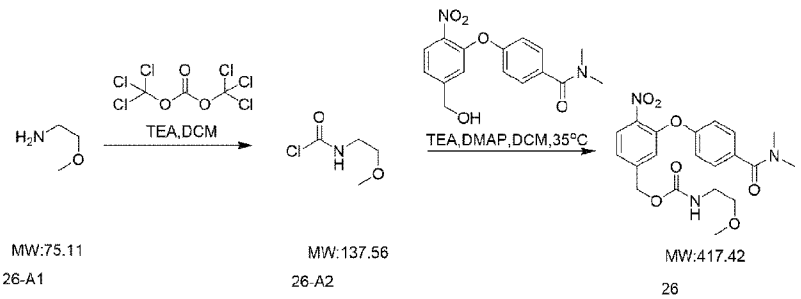
将 24-A2（130mg，0.388mmol），溶于 DMF（3ml）中，加入 3-羟基哒嗪（74.57mg，0.776mmol，2eq），加入碳酸铯（316mg，0.96mmol，2.5eq）常温搅拌。40min 反应完毕。加入 EA（20 倍体积），饱和碳酸钠洗(5ml×3)盐水洗，干燥浓缩制备得产物(26mg，17.0%)，为黄色油状物。^{1}H-NMR(400MHz，$CDCl_3$)：δ8.05（s，1H），8.00（d，*J*=8.2Hz，1H），7.94（s，1H），7.49（d，*J*=7.8Hz，2H），7.13（d，*J*=8.2Hz，1H），7.09（d，*J*=7.8Hz，2H），6.94（s，1H），6.72（s，1H），5.18（s，2H），3.15（s，3H），3.05（s，3H）。MS：Calculated 394.1，found 394.9（$[M+H]^+$）。

25 号化合物的合成

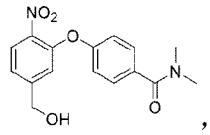


将 24-A1（50mg，0.16mmol）溶于 DCM（3ml）中，加入 29-B1（141.8mg，0.96mmol，6eq）降温 0°C，滴 TEA（95.9mmol，0.96mmol，6eq），加入 DMAP（4.85mg，0.04mmol，0.25eq）升温 40°C 搅拌过夜，反应完毕后，除去溶剂，高效液相制备得产物 14.1mg，为白色固体，收率为 20.5%。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）：δ7.99（d，J=8.4Hz，1H），7.46（d，J=8.4Hz，2H），7.21-7.23（m，1H），7.06（d，J=8.4Hz，2H），7.01（m，1H），5.11（s，2H），3.46-3.65（m，8H），3.11（s，3H），3.02（s，3H）。MS：Calculated 429.2，found 429.9（$[M+H]^+$）。

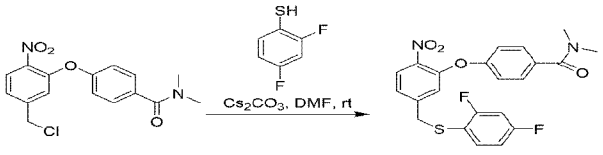
26 号化合物的合成



将三光气（3g，10.1mmol）在 0°C下溶于 DCM（300ml），然后将 26-A1（1.52g，20.2mmol，2eq）溶于 DCM（60ml）后滴加体系，20min 滴毕。反应 4h 后将体系旋干，用 MTBE（20ml）打浆，抽滤后母液旋干得 26-A2 粗品 1.2g，浅棕色液体。直接投于下步反应。

将 26-A2（300mg，0.949mmol）与 26-A3（652.5mg，4.744mmol，5eq，，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DCM（12ml），降温至 0℃后将 TEA（480mg，4.744mmol，5eq）与 DMAP（29.1mg，0.237mmol，0.25eq）加入至体系，将体系升温至 35℃，大约 12h 反应完毕。HPLC 与 LCMS 监测反应完毕后降至室温，加入饱和 $NaHCO_3$（15ml×2）洗涤，有机相水洗（10ml×2），水相 DCM 萃取（20ml×1），有机相旋干，高效液相制备得到 26 号化合物（150mg，收率 37.8%），为黄色油状液体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.94（d，J=8.4Hz，1H），7.43（t，J=8.4Hz，2H），7.19（d，J=8.4Hz，1H），7.02（t，J=2.4Hz，3H），5.24（s，1H），5.06（s，2H），3.42（t，J=4.8Hz，2H），3.34（d，J=2.8Hz，2H），3.32（d，J=5.6Hz，3H），3.08（s，3H），3.00（s，3H）MS：Calculated 417.2，found 418.0（$[M+1]^+$）。

27 号化合物的合成

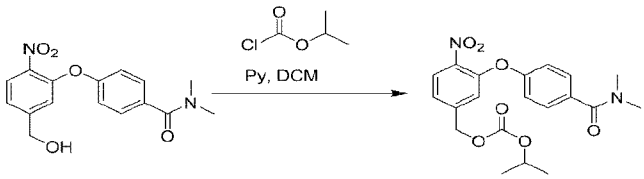


MW: 334.8　　MW: 444.5

27-A1　　27

氮气保护下，27-A1（120mg，0.358mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DMF（5mL）中，加入 2，4 二氟苯硫酚（104mg，0.716mmol，2eq）加入 Cs_2CO_3（291.6mg，0.895mmol）2.5eq）。常温搅拌。1h 反应完毕。加入 EA（50mL），饱和碳酸钠水溶液洗（20mlx3），盐水洗（10mlx2）干燥浓缩，高效液相制备得到产物（41mg，收率为 25.7%），为黄色油状液体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.89（d，J=8.4Hz，1H），7.44（d，J=8.4Hz，2H），7.20-7.24（m，1H），7.06-7.08（m，1H），6.92（d，J=8.4Hz，2H），6.79-6.82（m，3H），3.93（s，2H），3.12（s，3H），3.03（s，3H）。MS：Calculated 444.1，found 444.9（$[M+1]^+$）。

28 号化合物的合成

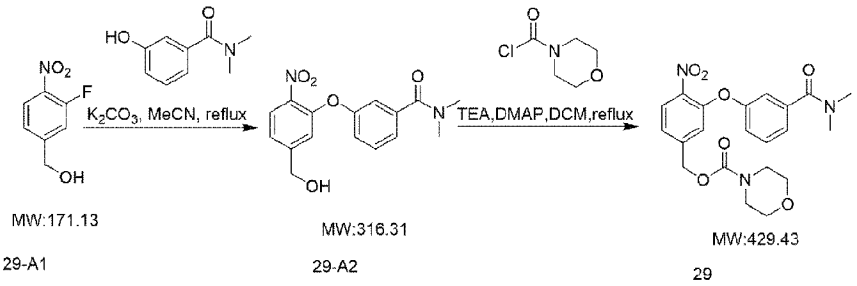


MW:316.31　　MW:402.40

24-A1　　28

将 24-A1（100mg，0.32mmol，参照 29 号化合物合成方法合成）与吡啶（55.7mg，0.70mmol，2.2eq）溶于 DCM（3ml），然后将降温 0oC，滴加氯甲酸异丙酯（129.6mg，1.2mmol，3.6eq，商业购买）加入至体系，20°C 反应 18h，降温至 0°C-5°C，滴加 1N 盐酸（3ml），DCM 萃取（10mLx2），有机相用盐酸（1N，10mLx5）洗，水洗（5mLx3），盐水洗（5mLx2），硫酸钠干燥干燥，浓缩有机相，中性制备得到产物（27mg，21.2%），为类白色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.98（d，J=8.4Hz，1H），7.46（d，J=8.4Hz，2H），7.26（s，1H），7.04-7.07（m，3H），5.11（s，2H），4.87（q，J=6.4Hz，1H），3.11（s，3H），3.03（s，3H），1.29（d，J=6.4Hz，6H）。MS：Calculated 402.1，found 403.0（$[M+1]^+$）。

29 号化合物的合成

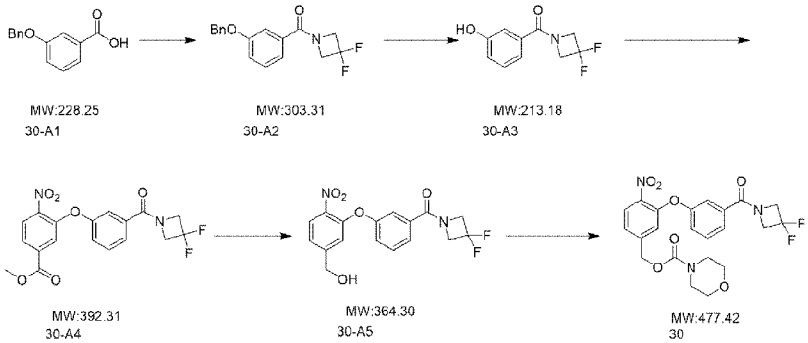


MW:171.13 29-A1　MW:316.31 29-A2　MW:429.43 29

将 29-A1（1g，5.84mmol）与 3-羟基-N，N-二甲基苯甲酰胺（2.8g，17.53mmol，3eq）溶于 MeCN（30ml），然后将 K_2CO_3（2.8g，20.45mmol，3.5eq）加入至体系，将体系升温至 65°C，3h 反应完毕后降温至 20°C，加入 H_2O（15ml），EA 萃取（30mL×3），有机相用 1NNaOH 溶液洗涤（50ml×3），有机相干燥旋干拌样，200-300 硅胶（EA:PE，1:3）得到 29-A2（m=950mg，收率 51.4%）。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.96（d，J=8.4Hz，1H），7.39-7.43（m，1H），7.19-7.22（m，2H），7.09-7.11（m，1H），7.04-7.07（m，2H），4.69（s，2H），3.00（brs，6H），1.97（s，1H）。MS：Calculated 316.1，found 317.1[（M+1）$^+$].

将 29-A2（50mg，0.158mmol）与哌啶-1-甲酰氯（141.9mg，0.948mmol，6eq）溶于 DCM（2ml），然后将 TEA（32.0mg，0.316mmol，2eq）与 DMAP（4.9mg，0.04mmol，0.25eq）加入至体系，此时体系呈淡黄色，将体系升温至 40°C，12h 反应完毕。除去溶剂，高效液相色谱制备，得到纯品 16.5mg，收率 24.3%。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.97（d，J=8.4Hz，1H），7.40-7.44（m，1H），7.18-7.23（m，2H），7.08-7.10（m，1H），7.01-7.06（m，2H），5.11（s，2H），3.64（s，4H），3.46（s，4H），3.11（s，3H），2.98（s，3H）。MS：Calculated :429.2，found 330.0（[M+H]$^+$）。

30 号化合物的合成



MW:228.25 30-A1　MW:303.31 30-A2　MW:213.18 30-A3

MW:392.31 30-A4　MW:364.30 30-A5　MW:477.42 30

氮气保护，将 30-A1（1.76g，7.72mmol）与 3，3-二氟三甲叉亚胺盐酸盐（1.0g，7.72mmol，1eq）溶于 DCM（20ml），加入 T_3P 的 EA 溶液（10g，15.4mmol，2eq，50%），将体系降温至 5°C，滴加 DIEA，完毕后常温搅拌，HPLC 监测 2h 反应完毕后向体系中加入水（5ml），DCM 萃取（15ml×3），有机相水洗（10ml×2），干燥旋干得产物粗品（m=2.5g，收率 100%）淡黄色固体。^{1}H-NMR（400M，DMSO-*d6*）:δ7.45-7.47（m，2H），7.38-7.42（m，3H），7.31-7.35（m，1H），7.24-7.26（m，2H），7.18-7.21（m，1H），5.16（s，2H），4.47-4.70（m，4H）.Calculated 303.1，found 304.1（[M+H]$^+$）。

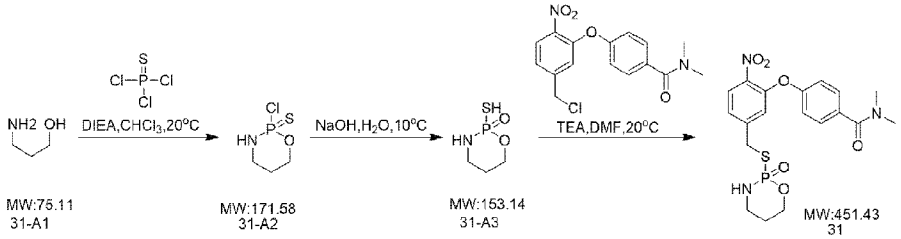
氮气保护，将 30-A2（2.5g，8.242mmol）溶于 EtOH（37ml），然后将 Pd/C（630mg，25%A2）加入至体系体系，先将体系抽冲 N_2 三次，使体系充满 N_2，然后再抽冲 H_2 三次，使体系充满 H_2，之后常温搅拌，HPLC 监测 8h 反应完毕。在 N_2 保护下抽出 H_2，然后抽滤掉 Pd/C，DCM 洗涤（30ml×3），旋干母液得 30-A3 粗品（1.5g，收率为 85.4%）为类白色固体。^{1}H-NMR（400M，DMSO-*d6*）:δ7.24-7.28（m，1H），7.05-7.09（m，2H），6.92-6.94（m，1H），4.46-4.69（m，4H）.Calculated 213.1，found 214.1（[M+H]$^+$）。

将 30-A3（1.5g，7.04mmol）与 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯（2.8g，14.06mmol，2eq）溶于 ACN（15ml），后将 K_2CO_3（2.9g，21.01mmol，3eq）加入至体系，60℃回流过夜，次日 HPLC 监测反应完毕，降至室温，加入水（10ml），用 DCM 萃取（20mLx4），有机相水洗（10ml×2），食盐水洗，干燥，旋干，得 30-A4 粗品（m=1.8g，收率为 65.2%），为黄色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.99（d，J=8.4Hz，1H），7.92（dd，J_1=8.4Hz，J_2=1.6Hz，1H），7.70（d，J=1.6Hz，1H），7.43-7.51（m，2H），7.29-7.30（m，1H），7.20-7.23（m，1H），4.50-4.56（m，4H），3.92（s，3H）.Calculated MS:392.1，found 393.0（$[M+H]^+$）。

将 30-A4（500mg，1.27mmol）溶于 THF（2ml），降温至 0℃后分批将 $NaBH_4$（193mg，5.10mmol，4eq）加入至体系后将体系升温至 60℃回流，HPLC 监测 15h 反应完毕。降至 0℃，加水（20ml）淬灭，DCM 萃取（20ml×3），干燥并旋干浓缩拌样，300-400 硅胶过快速 Flash 柱层析，得 30-A5 纯品（140mg，收率 30.2%）为类白色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ7.96（d，J=8.4Hz，1H），7.34-7.38（m，1H），7.15-7.18（m，2H），7.04-7.06（m，2H），6.97（dd，J_1=8.4Hz，J_2=2.0Hz，1H），4.63-4.68（m，4H），3.67-3.76（m，2H）.Calculated 364.1，found 365.1（$[M+H]^+$）。

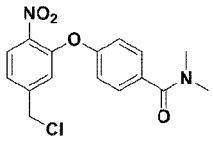
将 30-A5（140mg，0.384mmol）与哌啶-1-碳酰氯（287.4mg，1.92mmol，5eq）溶于 DCM（6ml），降温至 0℃后将 TEA（194.3mg，1.92mmol，5eq）与 DMAP（11.8mg，0.096mmol，0.25eq）加入至体系后将体系升温至35℃，大约12h反应完毕。HPLC与LCMS监测反应完毕后降至室温，加入饱和$NaHCO_3$（10ml×2）洗涤，有机相水洗（10ml×2），水相 DCM 萃取（10ml），有机相旋干后使用高效液相色谱在中性条件分离，得到纯品（22.5mg，收率 12.3%），为白色固体。^{1}H-NMR（400M，$CDCl_3$）:δ8.00（d，J=8.8Hz，1H），7.40-7.48（m，2H），7.19-7.26（m，3H），7.02（s，1H），5.13（s，2H），4.49-4.55（m，4H），3.64（brs，4H），3.46（s，4H）.Calculated 477.1，found 478.0（$[M+H]^+$）。

31 号化合物的合成

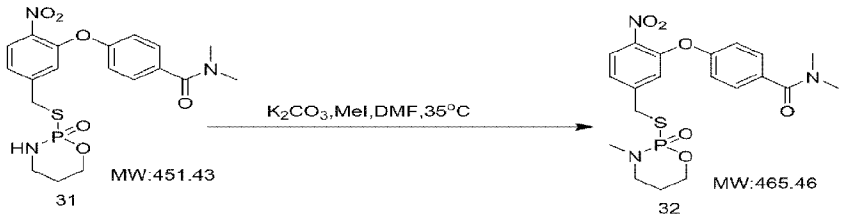


将 $PSCl_3$（4.5g，26.6mmol）溶于氯仿（50ml），然后将 31-A1（2g，26.6mmol）溶于氯仿（40ml）后滴加进体系，1h 滴加完毕，搅拌 1h 后将 DIEA（3.44g，26.6mmol）溶于氯仿（10ml）后滴加入至体系，将体系升温至 20℃，过夜。加水萃取（20ml×4），有机相干燥旋干得 31-A2 粗品（2.4g），为类白色固体。

将 31-A2（1.8g，10.5mmol）加入至 H_2O（18ml）中，白色悬浊液，然后将 NaOH（923mg，23.1mmol，2.2eq）缓慢分批加入至体系体系，在之后反应中体系逐渐变澄清。LCMS 监测有所需产物，反应过夜后，加入 MeCN（20ml）混合后旋去部分水分，剩余混合物用 12N HCl 将体系调至酸性，有大量固体析出，抽滤后用 MeCN（10ml）打浆除水，抽滤后再加入 MeCN（10ml）旋干后得 31-A3 共 800mg，为白色固体，直接投于下步反应。

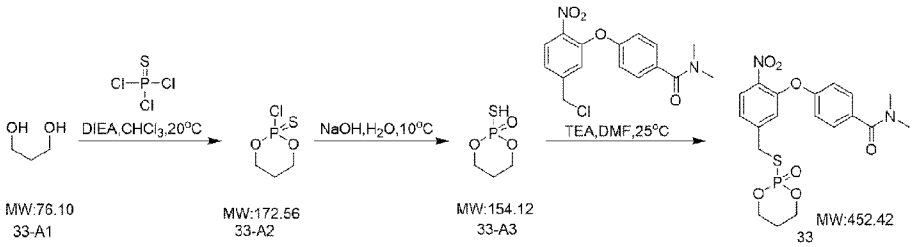
氮气保护下，将 31-A4（100mg，0.299mmol，，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DMF（2ml），后将 31-A3（91.5mg，0.597mmol，2eq）与 TEA（90.7mg，0.896mmol，3eq）加入至体系，此时体系呈淡橘黄色，20℃反应过夜，反应完毕。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（5ml），EA 萃取（5ml×3），有机相水洗（10ml×5），水相 EA 萃取（10ml×2），有机相旋干后于中性条件下 HPLC 制备分离后冻干溶液得纯品 67.4mg，收率为 50.0%，为类白色固体。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）:δ7.99（d，J=8.4Hz，1H），7.48-7.50（m，2H），7.40（dd，J_1=8.4Hz，J_2=1.6Hz，1H），7.27（d，J=1.6Hz，1H），7.08-7.10（m，2H），4.21-4.26（m，2H），4.03-4.07（m，2H），3.16-3.25（m，2H），3.10（s，3H），3.05（s，3H）1.94-2.04（m，1H），1.67-1.71（m，1H）。MS：Calculated 451.1，found 452.1（$[M+H]^+$）。

32 号化合物的合成



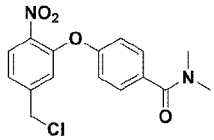
将 31（20mg，0.044mmol）溶于 DMF（1ml）中，紧接着将 K_2CO_3（12.2mg，0.088mmol，2eq）加入反应体系室温搅拌 1h，然后将 MeI（22mg，0.132mmol，3eq）滴加进体系，之后监测转换 45%之后不再变化。补加 K_2CO_3（18.3mg，0.132mmol，2eq），MeI（22mg，0.132mmol，3eq），升温至 35°C，过夜后转化达 75%。降至 10°C 后向体系加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（2ml），EA 萃取（3ml×3），有机相盐水洗（2ml×3），干燥旋干后中性 HPLC 制备分离，得到 32 共 6.1mg，为淡黄色固体。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）:δ7.99（d，J=8.4Hz，1H），7.48-7.50（m，2H），7.39-7.41（m，1H），7.27（d，J=1.6Hz，1H），7.09-7.11（m，2H），4.06-4.10（m，2H），4.03-4.10（m，2H），3.05-3.10（m，8H），2.60（d，J=7.2Hz，3H），2.07-2.17（m，1H），1.68-1.80（m，1H）。MS：Calculated 465.1，found 466.1（$[M+1]^+$）。

33 号化合物的合成

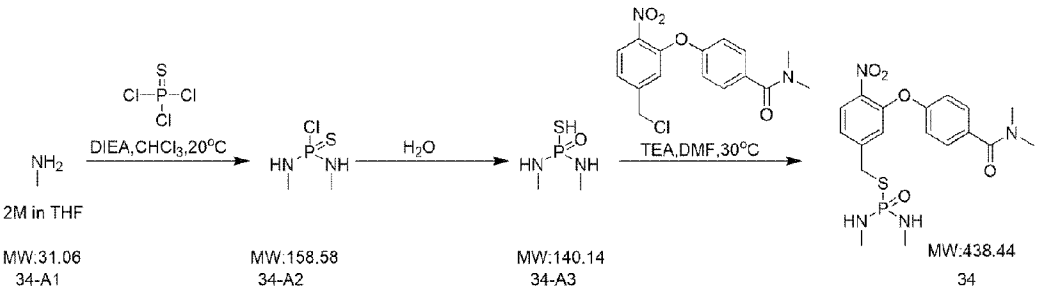


将 $PSCl_3$（4.5g，26.3mmol，）溶于氯仿（50ml），然后将 33-A1（2g，26.3mmol）溶于氯仿（40ml）后滴加进体系，1h 滴加完毕，搅拌 1h 后将 DIEA（3.4g，26.3mmol）溶于氯仿（10ml）后滴加入至体系，将体系升温至 20°C，过夜。加水萃取（20ml×4），有机相干燥旋干得 33-A2 粗品（3.5g），为类白色固体。直接投于下步反应。

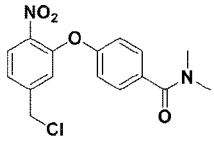
将 33-A2（1g，5.86mmol）加入至 H_2O（10ml）中，然后将 NaOH（281mg，7.03mmol，1.2eq）缓慢分批加入至体系体系，过夜。LCMS 监测有所需产物，用 12N HCl 将体系调至 pH=3-4，无固体析出，旋去水分后得 33-A3 粗品 500mg，为淡黄色液体。

氮气保护将 33-A4（100mg，0.299mmol，，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DMF（2ml），后将 33-A3（184.3mg，1.196mmol，4eq）与 TEA（121.0mg，1.196mmol，4eq）加入至体系，室温过夜后 HPLC 监测反应完毕。加入饱和 $NaHCO_3$（10mL），EA 萃取（5ml×3），有机相水洗（5ml×2），水相 EA 萃取（5ml×3），有机相旋干，中性高效液相制备得到 33 共 29.7mg，收率为 22.0%，为黄色固体。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）:δ8.00（d，J=8.4Hz，1H），7.48-7.51（m，2H），7.42（dd，J=8.4Hz，2.0Hz，1H），7.28（d，J=1.6Hz，1H），7.10-7.11（m，2H），4.34-4.41（m，4H），4.15（d，J=16.8Hz，2H），3.10（s，3H），3.05（s，3H），2.22-2.27（m，1H），1.79-1.85（m，1H）。MS：Calculated 452.1，found 453.0（$[M+1]^+$）。

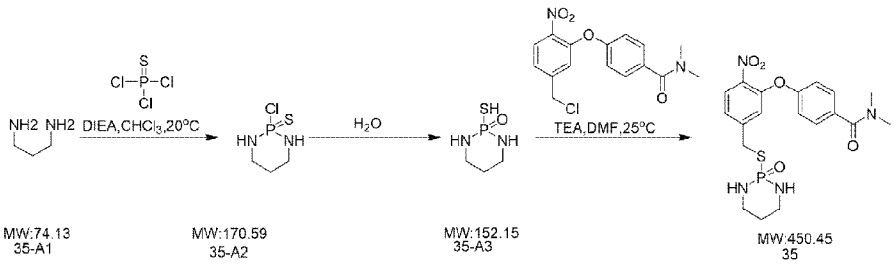
34 号化合物的合成



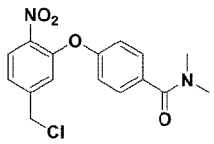
0℃下，将 $PSCl_3$（2g，11.8mmol）溶于氯仿（25ml），然后将 34-A1（11.8ml，23.6mmol，2eq，2MinTHF）滴加进体系，滴加完毕搅拌 1h 后将 DIEA（3.44g，26.6mmol）溶于氯仿（10ml）后滴加入至体系，将体系升温至 20℃，过夜。除去溶剂得 34-A2 粗品。加入水（20ml）搅拌 30min 后旋干可得 34-A3 粗品 5g，为无色油状液体。

氮气保护将 34-A4（50mg，0.149mmol，，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DMF（1mL），后将 34-A3（418.6mg，1.194mmol，8eq）与 TEA（120.8mg，1.194mmol，8eq）加入至体系，将体系升温至 30℃，过夜。HPLC 与 LCMS 监测反应完毕后降至室温，加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（5mL），EA 萃取（5mL×3），有机相水洗（5mL×3），盐水洗，硫酸钠干燥，旋干，高效液相中性制备，得纯品 20.0mg，收率为 30.6%，为淡黄色固体。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）:δ7.99（d，J=8.4Hz，1H），7.48-7.50（m，2H），7.40（dd，J=8.4Hz，2.0Hz，1H），7.26（d，J=1.6Hz，1H），7.07-7.10（m，2H），3.96（d，J=12.8Hz，2H），3.10（s，3H），3.05（s，3H），2.51（s，3H），2.48（s，3H）。MS：Calculated 438.1，found 439.1（$[M+1]^+$）。

35 号化合物的合成



将 $PSCl_3$（4.56g，26.9mmol）溶于氯仿（50ml），然后将 35-A1（2g，26.9mmol）的氯仿溶液（40ml）滴加进体系，30min 滴加完毕，搅拌 1h 后滴加入 DIEA（3.48g，26.9mmol）的氯仿（10ml）溶液，将体系升温至 20℃，过夜。旋干后得 35-A2 粗品。加入水（20ml）搅拌 30min，除去水得到白色固体，MeCN（3ml）打浆后抽滤，得到干燥的 35-A3 共 1.2g，为白色固体。直接投于下步反应。

氮气保护下，将 35-A4（100mg，0.299mmol，，参照 29 号化合物合成方法合成）溶于 DMF（2ml），后将 35-A3（182mg，1.196mmol，4eq）与 TEA（121mg，1.196mmol，4eq）加入至体系，完毕后将体系升温至 25℃，过夜后 HPLC 监测反应完毕。加入饱和 $NaHCO_3$ 水溶液（5ml），EA 萃取（5mLx3），有机相水洗（10mlx2），水相 EA 萃取（5mlx2），有机相旋干，高效液相中性条件制备分离，得到 35 共 23.1mg，收率为 17.2%，为淡黄色固体。^{1}H-NMR（400M，CD_3OD）:δ7.98（d，J=8.4Hz，1H），7.47-7.50（m，2H），7.40（dd，J_1=8.4Hz，J_2=1.6Hz，1H），7.28（d，J=1.6Hz，1H），7.07-7.10（m，2H），3.99（d，J=12.4Hz，2H），3.05-3.24（m，10H），1.69-1.82（m，1H），1.60-1.65（m，1H）。MS：Calculated 450.1，found 451.1（$[M+1]^+$）。

1 号化合物

参照以上化合物 2/3 类似的方法合成。

^{1}H-NMR （400 MHz， CDCl3）：δ 7.91 （d， J = 8.4 Hz， 1H）， 7.41 （t， J = 7.9 Hz， 1H），7.33-7.27 （m， 1H）， 7.21 （d， J = 7.6 Hz， 1H）， 7.15-6.98 （m， 3H）， 4.55 （s， 2H），3.54 （s， 3H）， 3.36 （s， 3H）， 3.09 （s， 3H）， 2.97 （s， 3H）。

体外 AKR1C3 酶活性抑制实验

实验仪器：

Waters Acquityl Class UPLC 超高效液相色谱仪配有 Xevo G2-XSQ Tof HRMS 四极杆飞行时间高分辨率质谱仪。

缓冲液和物料：

1.PBS 磷酸缓冲盐溶液，

2.20mM NADPH 的 PBS 磷酸缓冲盐溶液

3.250μg/mL AKR1C3 的 PBS 磷酸缓冲盐溶液

4.250μM 测试化合物的 50%MeOH/H_2O 溶液

5.250μM 黄体酮（progesterone）的 50%MeOH/H_2O 溶液

6.1μg/mL 普萘洛尔（propranolol）的 100%乙腈溶液

实验操作流程

步骤 1，将反应混合物按照下表一式二份（n=2）制成 Eppendorf 管，轻轻混合。

物料	阴性对照（μL）	样本（μL）
PBS	68	66
NADPH（20mM）	10	10
AKR1C3（250μg/mL）	10	10
测试化合物（250μM）	0	2

步骤 2，将以上一式两份混合物在 37℃下预孵育 30 分钟。

步骤 3，在每个 Eppendorf 管中加入另外 10μL 的 20mMNADPH 的 PBS 磷酸缓冲盐溶液和 2μL 的 250μM 黄体酮（progesterone）的 50%MeOH/H_2O 溶液并轻轻混合。

步骤 4，立即将以上步骤中的 50μL 混合物转移到 100μL 的 1μg/mL 普萘洛尔（propranolol，内标 IS）的 100%乙腈溶液中。

步骤 5，将剩余样品在 37℃下孵育 30 分钟，并加入 100μL1μg/mL 普萘洛尔（propranolol，内标 IS）的 100%乙腈溶液。

步骤 6，对于所有样品，加入 100μL 试剂水，以 1100rpm 涡旋混合 5 分钟，并在室温下以 15000rpm 离心 10 分钟。

步骤 7，将所有样品加载到 LC/MS 上以测定还原的黄体酮即 20α-二氢孕酮的含量。

LC-MS 仪器的测试条件为

项目	条件
仪器:	Waters Acquity IClass 液相色谱仪
色谱柱:	Acquity UPLC BEH C18 色谱柱（50*2.1mm，1.7μm）
流速:	0.4mL/min
进样量:	3μL
流动相组成:	A:0.1%（V/V）甲酸水溶液 B:0.1%（V/V）甲酸乙腈溶液
柱温箱温度:	40℃
检测器:	四极杆飞行时间质谱仪 Q-TOFMS

液相洗脱梯度

时间 Time（min）	A（%）	B（%）
0.00	90.0	10.0
1.5	5.0	95.0
2.00	5.0	95.0
2.30	90.0	10.0
3.00	90.0	10.0

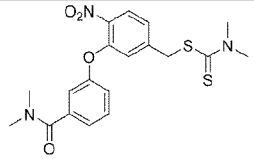
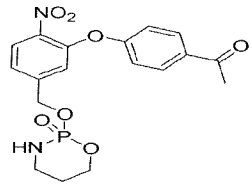
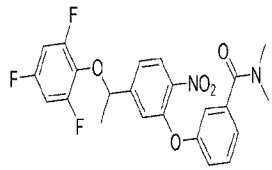
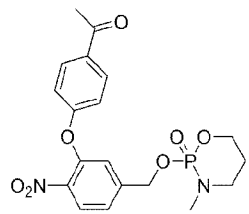
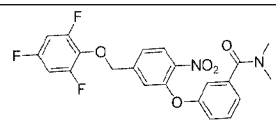
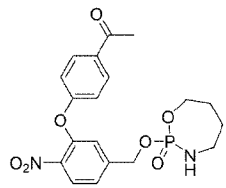
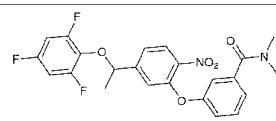
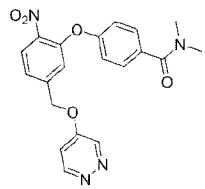
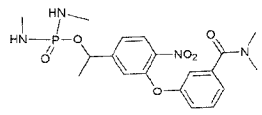
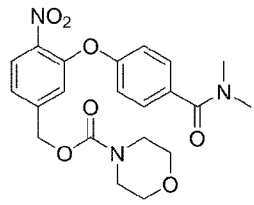
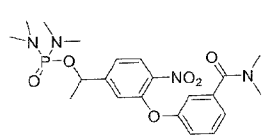
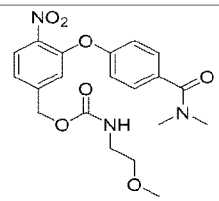
四极杆飞行时间质谱参数

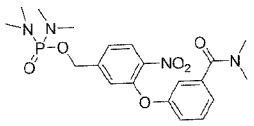
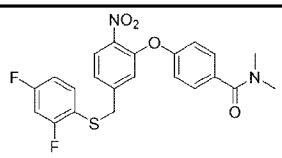
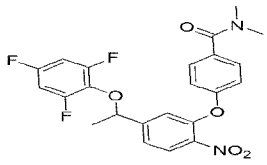
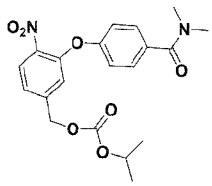
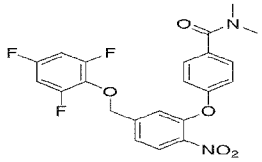
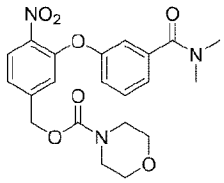
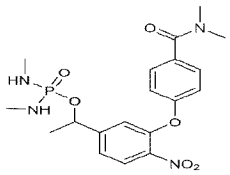
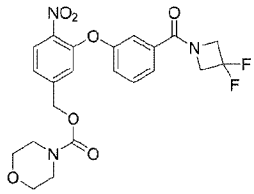
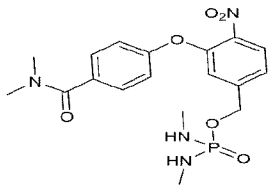
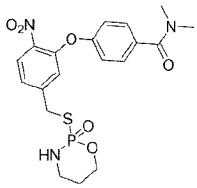
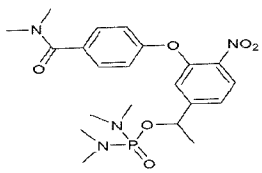
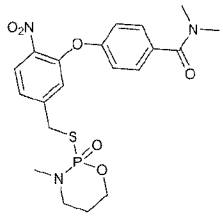
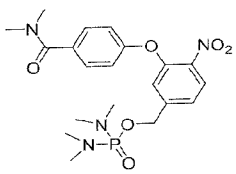
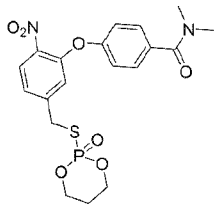
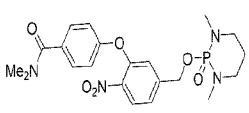
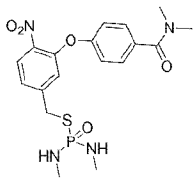
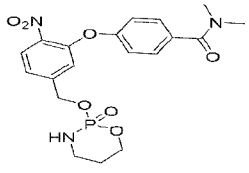
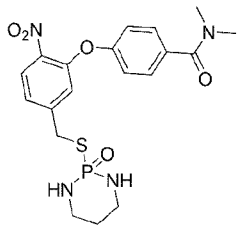
项目	参数
毛细管电压（CapilarykV）	2.5
进样锥电压（SamplingConeV）	40
源温度 Sourcetemperature（℃）	100
进样锥气体流速 ConeGas（L/h）	50
脱溶剂气体流速 DesolvationGas（L/h）	600
电离方式（InterfaceType）	ES，Positive
分析器模式（AnalyserMode）	Sensitivity
扫描范围（ScanRange）	50-800m/z

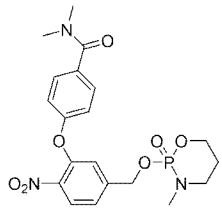
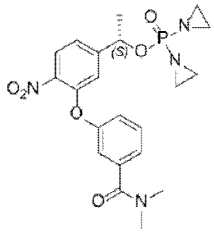
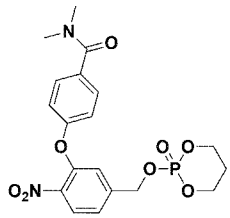
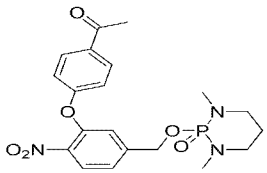
步骤 9，还原黄体酮（20α-二氢孕酮）的计算：通过 LC/MS 测定每种样品中还原黄体酮即 20α-二氢孕酮和普萘洛尔峰面积。计算还原黄体酮与普萘洛尔的峰面积比，并将时间为 0 时的比率设定为 0%。

AKR1C3 活性(%)=[(样品标准化后的还原黄体酮量)$_{30min}$-(样品标准化后的还原黄体酮量)$_{0min}$]/[(阴性对照组标准化后的还原黄体酮量)$_{30min}$-(阴性对照组标准化后还原黄体酮量)$_{0min}$]*100。

根据以上计算得到下表的 5μM/L 化合物浓度的 AKR1C3 相对活性%活性结果。

序号	化合物结构	相对活性%	序号	化合物结构	相对活性%
1		7%	20		51.1%
2		78%	21		61.4%
3		34%	23		41.4%
4		58%	24		53.2%
5		9%	25		28.0%
6		58%	26		43.8%

7		5%	27		28.4%
8		69%	28		38.6%
9		60%	29		15.6%
10		96%	30		44.4%
11		35%	31		58.6%
12		15%	32		43.7%
13		68.3%	33		41%
14		ND	34		71.1%
15		57.3%	35		80.1%

16		43.4%	36	 （AST-3424）	54.2%
17		41.4%	37	吲哚美辛	92.4%
19		89.1%			

备注：

ND，表示未检测；

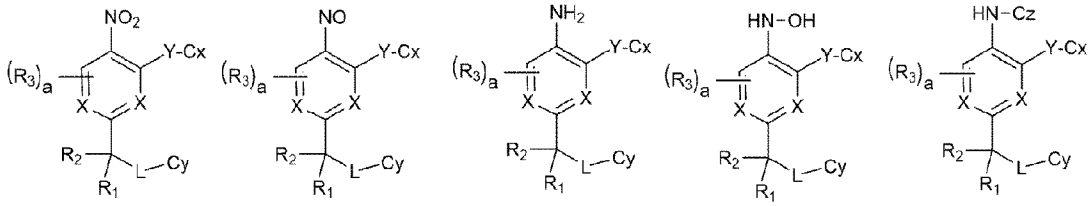
以上化合物的活性数据是四次测试得到的：2019/5/29、2019/5/31、2019/6/13、2019/6/14，对此对应的对照化合物 AST-3424、吲哚美辛其值也有四个，上表中使用的是这四次的算术平均值，具体测试结果、时间如下：

化合物及测试浓度	2019/5/29	2019/5/31	2019/6/13	2019/6/14	平均
AST-3424，5μM/L	68.1	73.8	39.9	35	54.2
吲哚美辛，5μM/L	86.9	95	96.7	91	92.4

吲哚美辛是典型的 AKR1C3 的抑制剂，而且临床上被用来进行包括癌症疼痛在内的缓解和治疗。本发明公开的化合物其在 5μM/L 的浓度下抑制 AKR1C3 酶的能力较吲哚美辛高，显示本发明公开的化合物是一种较为高效的 AKR1C3 的抑制剂。

权利要求书

1．下式的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物：



其中，R_1、R_2各自独立地为氢、氘、芳基或Z取代芳基、杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基；

R_3是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_3是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCO-R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6CONR^6R^7$，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环，或者两个R_3和与其所键结的苯环上的原子一起形成7-15元的稠环或Z取代稠环；

R^6和R^7各自独立地是氢、氰基或异氰基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基，或者R^6、R^7基团与其所键结的原子一起形成3-7元杂环基或Z取代3-7元杂环基；

a为0、1、2、3；

X为C、N；

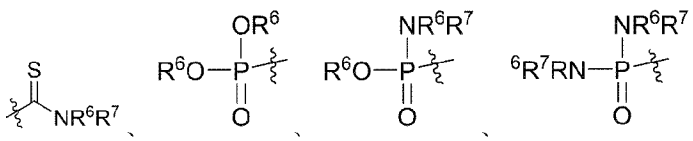
Y为O或者S;

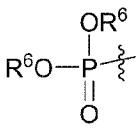
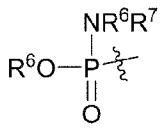
Cx选自C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代4-15元杂环、5-15元杂芳基或Z取代元杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环以及-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$OCOR^6$、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6SO_2NR^6R^7$、-COR^6、-$NR^6CONR^6R^7$取代的C_6-C_{10}芳基、4-15元杂环、5-15元杂芳基、7-15元的稠环，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

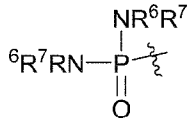
L选自-O-、-S-、-OCOO-、-NR^6CO-、-OCO-、-NR^6SO_2-、-$OCONR^6$-、季铵根、磺酸酯基-OSO_2-；

Cy选自氢、氘、C_6-C_{10}芳基或Z取代的芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环，C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代C_3-C_8环烷基;

或

Cy选自；

或Cy选自中两个OR^6与P原子所形成的5-10元环基团、中OR^6与NR^6R^7

与P原子所形成的5-10元环基团、中两个NR^6R^7与P原子所形成5-10元环基团；

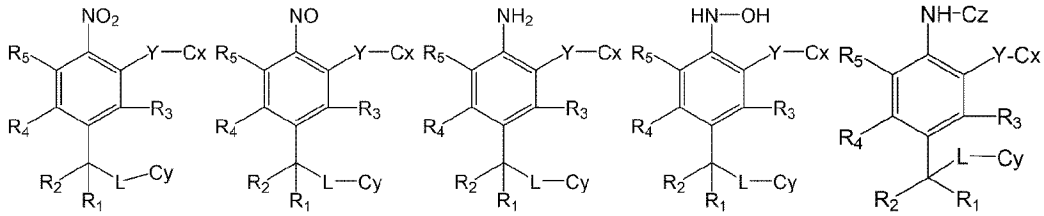
并且-L-Cy不包括这些胺基磷酸酯烷化剂的失去H原子后的残基：-P（Z^1）（$NR^9CH_2CH_2X^1$）$_2$、-P（Z^1）（NR^9_2）（N（$CH_2CH_2X^1$）2）、-P（Z^1）（N（$CH_2CH_2X^1$））$_2$或-P（Z^1）（N（$CH_2CH_2X^1$）$_2$）$_2$，每个R^9独立地为氢或C1-C6烷基，或2个R^9与其所结合的氮原子一起形成5至7元杂环基，Z^1为O或S，且X^1为Cl、 Br或OMs，-L-Cy也不包括-OH和-SH；

Z取代基为卤素原子、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_3烷基或取代烷基、C_1-C_3烷氧基或取代烷氧基、C_2-C_3烯基或取代烯基、C_2-C_3炔基或取代炔基、C_3-C_8环烷

基或取代环烷基、芳环、杂环、杂芳环和稠环或取代芳环、杂环、杂芳环和稠环，取代的方式为单取代或偕二取代；

Cz基团为含有C、P、S的基团且该基团能被水解酶水解而使得对应的C-N，P-N，S-N键断裂。

2．根据权利要求1所述化合物，其选自式I化合物，



I-1 I-2 I-3 I-4 I-5，

其中，

I-5为在生物体内能被转化为上述I-3的前药，

R_1、R_2各自独立地为氢、氘、芳基或Z取代芳基、杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基；

R_3是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_3是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCO-R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6CONR^6R^7$，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

R_4、R_5各自独立地是氢、卤素、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基或者R_4、R_5是-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$OCOR^6$、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6CONR^6R^7$或者R_4、R_5和与其所键结的苯环上的原子一起形成7-15元的稠环或Z取代稠环，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

R^6和R^7各自独立地是氢、氰基或异氰基、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基、C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、C_1-C_6烷氧基或Z取代的C_1-C_6烷氧基，或者R^6、R^7基团与其所键结的原子一起形成3-7元杂环基或Z取代3-7元杂环基，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

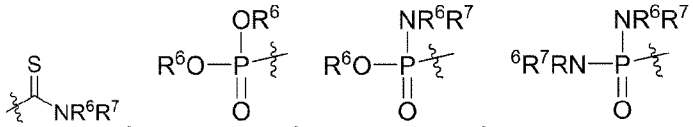
Y为O或者S;

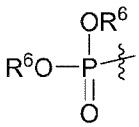
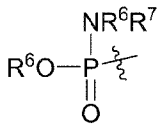
Cx选自C_6-C_{10}芳基或Z取代芳基、4-15元杂环或Z取代4-15元杂环、5-15元杂芳基或Z取代元杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环以及-$CONR^6R^7$、-$SO_2NR^6R^7$、-SO_2R^6、-OCOO-R^6、-$COOR^6$、-NR^6COR^7、-$OCOR^6$、-$NR^6SO_2R^7$、-$NR^6SO_2NR^6R^7$、-COR^6、-$NR^6CONR^6R^7$取代的C_6-C_{10}芳基、4-15元杂环、5-15元杂芳基、7-15元的稠环，且R^6, R^7与N形成或不形成4-8元Z取代杂环；

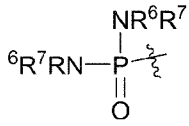
L选自-O-、-S-、-OCOO-、-NR^6CO-、-OCO-、-NR^6SO_2-、-$OCONR^6$-、季铵根、磺酸酯基-OSO_2-;

Cy选自氢、氘、C_6-C_{10}芳基或Z取代的芳基、4-15元杂环或Z取代杂环、5-15元杂芳基或Z取代杂芳基、7-15元的稠环或Z取代稠环，C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代C_3-C_8环烷基;

或

Cy选自  ；

或Cy选自  中两个OR^6与P原子所形成的5-10元环基团、  中OR^6与NR^6R^7



与P原子所形成的5-10元环基团、 中两个NR^6R^7与P原子所形成5-10元环基团；

Z取代基为卤素原子、氰基或异氰基、羟基、巯基、胺基、肼基、脲基、OTs、OMs、C_1-C_3烷基或取代烷基、C_1-C_3烷氧基或取代烷氧基、C_2-C_3烯基或取代烯基、C_2-C_3炔基或取代炔基、C_3-C_8环烷基或取代环烷基、芳环、杂环、杂芳环和稠环或取代芳环、杂环、杂芳环和稠环，取代的方式为单取代或偕二取代；

Cz基团为含有C、P、S的基团且该基团能被水解酶水解而使得对应的C-N，P-N，S-N键断裂。

3．根据权利要求1-2所述的化合物，其中，

所述R_1、R_2各自独立地为为氢、氘、C_1-C_6烷基或Z取代烷基、C_2-C_6烯基或Z取代烯基、C_2-C_6炔基或Z取代炔基、C_3-C_8环烷基或Z取代环烷基。

4．根据权利要求3所述的化合物，其中，

所述R_1、R_2各自独立地为为氢、氘、甲基。

5．根据权利要求1-4所述的化合物，其中，

R_3、R_4、R_5各自独立地为氢。

6．根据权利要求1-5所述的化合物，其中，

Cx为-CONR^{6}R^{7}取代的苯基，且R^6, R^{7}与N形成或不形成4-8元Z取代杂环。

7．根据权利要求1-6所述的化合物，其中，

L 选自-O-、-S-。

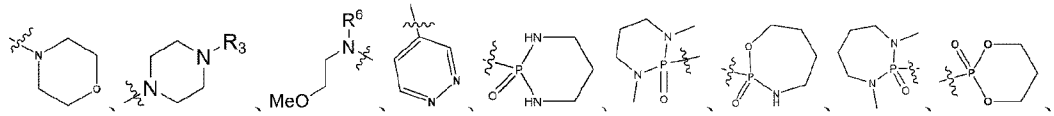
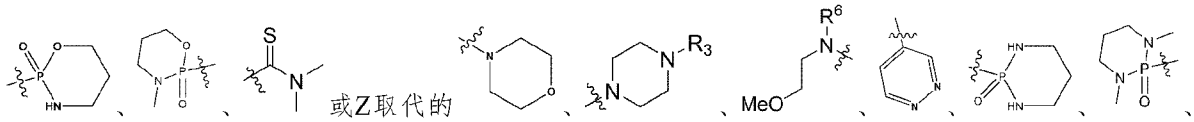
8． 根据权利要求1-7所述的化合物，其中，

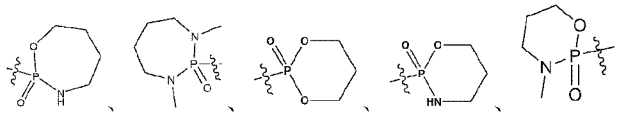
Cy 选自 C_6-C_{10} 芳基或卤素取代的芳基、4-15 元杂环或卤素取代杂环、5-15 元杂芳基或卤素取代杂芳基、7-15 元的稠环或卤素取代稠环。

9．根据权利要求8所述的化合物，其中，

Cy选自氟苯基、二氟苯基、三氟苯基。

10．根据权利要求1-7所述的化合物，其中，

Cy选自  或Z取代的 



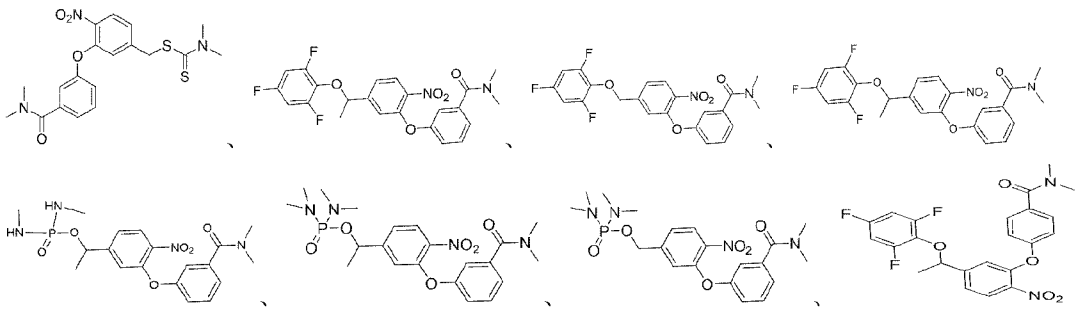
11．根据权利要求1-2所述的化合物，其中，

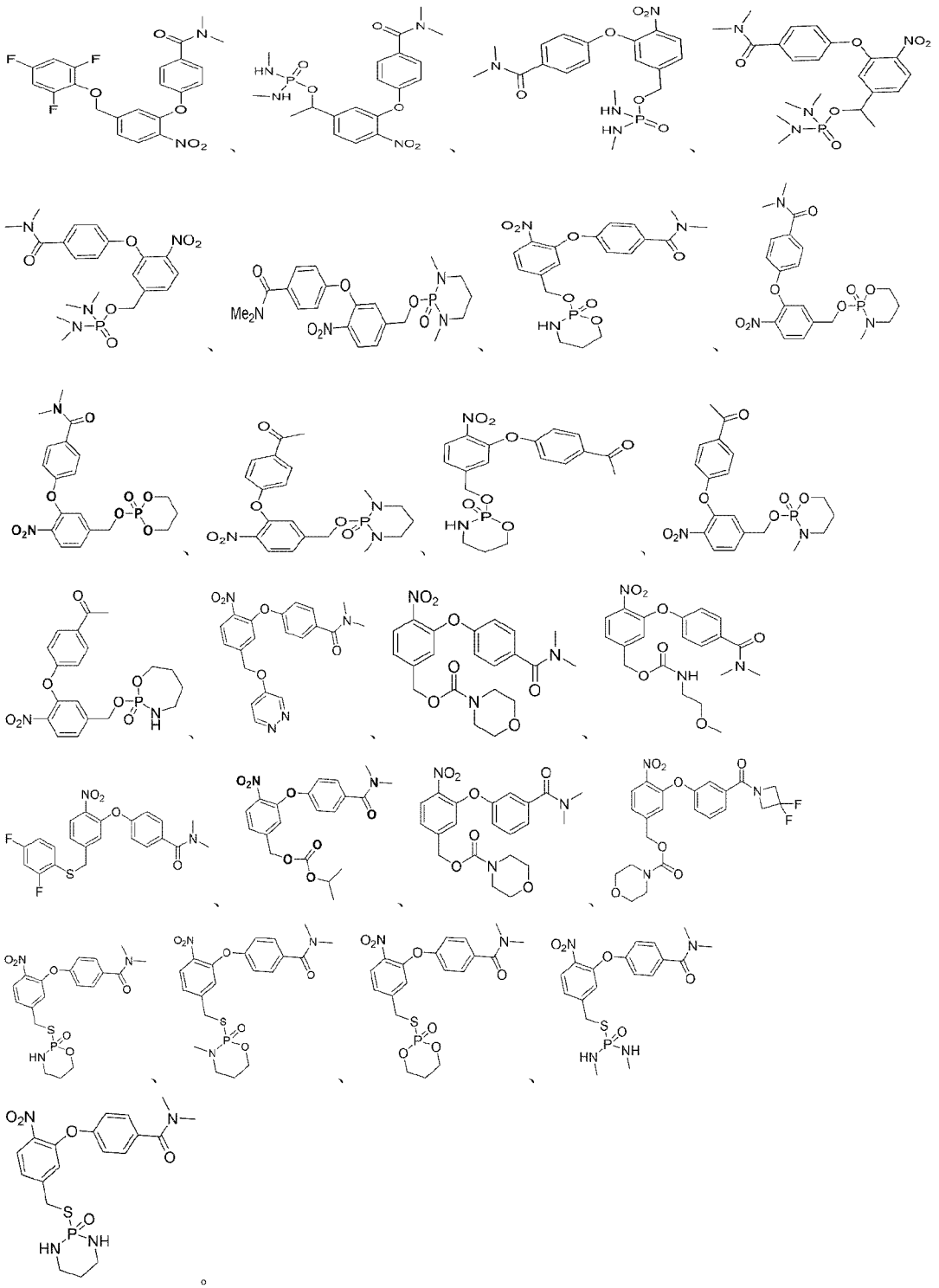
Cz 选自-COR^6 ，-COOR^6。

12．根据权利要求1-10所述的化合物，其中，

-NH-Cz为磷酰胺基团。

13．根据权利要求1-10所述的化合物，选自以下结构的化合物





。

14. 根据权利要求1至13中任一项所述的化合物，其中，所述盐为碱式盐或酸式盐，所述溶剂合物为水合物或醇合物。

15. 含有权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的药品。

16. 根据权利要求15所述的药品，该药品用于预防或治疗疾病/病症，所述疾病/病症包括子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、子宫出血性病症、痛经、前列腺增生、痤疮、皮脂溢、脱发、过早性成熟、多囊卵巢综合征、慢性阻塞性肺病COPD、肥胖、炎性疼痛或癌症或炎症或癌性疼痛。

17. 根据权利要求16所述的药品，其中，所述癌症包括前列腺癌、原发性前列腺癌、晚期前列腺癌、转移性前列腺癌、激素原初前列腺癌，难治性前列腺癌或去势抗性前列腺癌CRPC和乳腺癌、肺癌、子宫内膜癌、肾细胞癌、膀胱癌、非霍奇金淋巴瘤以及急性髓性白血病AML、T细胞急性淋巴细胞白血病T-ALL、白血病。

18．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物在制备治疗活预防相关疾病/病症的药品中的用途，所述疾病/病症包括子宫内膜异位症、子宫平滑肌瘤、子宫出血性病症、痛经、前列腺增生、痤疮、皮脂溢、脱发、过早性成熟、多囊卵巢综合征、慢性阻塞性肺病COPD、肥胖、炎性疼痛或癌症或炎症或癌性疼痛。

19．一种用于增强癌症或肿瘤放射疗法敏感性的药品，该药品含有权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对放射疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或治疗对放射疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

20．一种用于增强癌症或肿瘤免疫疗法敏感性的药品，该药品含有权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对免疫疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或治疗对免疫疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

21．一种用于增强癌症或肿瘤化疗敏感性的药品，该药品含有权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者。

22．一种用于增强癌症或肿瘤化疗敏感性的药品，该药品含有权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物，其用于：在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者，所述化疗使用的药品含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine。

23．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的用途，其用于增强癌症或肿瘤放射疗法敏感性或用于增强含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine的药品化疗癌症或肿瘤的敏感性。

24．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的作为AKR1C3酶抑制剂的用途。

25．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药为AKR1C3酶抑制剂。

26．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对放射疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或者该药用于治疗对放射疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者。

27．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对免疫疗法具有抗性时提高放射疗法的疗效；或者该药用于治疗对免疫疗法具有抗性的癌症或肿瘤患者

28．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或者该药用于治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者。

29．权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的制药用途，该药用于在癌症或肿瘤患者对化疗具有抗性时提高化疗的疗效；或者该药用于治疗对化疗具有抗性的癌症或肿瘤患者，所述化疗使用的药品含有柔红霉素daunorubicin或阿糖胞苷cytarabine。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/099353

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 33/20(2006.01)i; C07C 205/38(2006.01)i; C07F 9/22(2006.01)i; C07F 9/564(2006.01)i; C07B 55/00(2006.01)i; A61K 31/04(2006.01)i; A61K 31/06(2006.01)i; A61K 31/664(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C33/- C07C205/- C07F9/- C07B55/- A61K31/- A61P35/-

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)

CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; WOTXT; USTXT; EPTXT; CNKI; 万方; STN; ISI Web of Science: 深圳艾衡昊医药, 深圳艾欣达伟医药, 段建新, 李安蓉, 孟繁英, 蔡晓宏, AKR1C3, 硝基苯, 硝基 10w苄基, 癌, 瘤, nitrobenzene, nitro+ 10w +benzyl, cancer, melanoma, formula I-1, formula I-2, formula I-3, formula I-4, formula I-5

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 110693892 A (ASCENTAWITS PHARMACEUTICALS, LTD.) 17 January 2020 (2020-01-17) description, paragraphs [0008]-[0104]	1-23, 25-29
X	CN 108136214 A (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) description, paragraphs [0008]-[0171]	1-23, 25-29
X	CN 107530556 A (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 02 January 2018 (2018-01-02) description, paragraphs [0009]-[0112]	1-23, 25-29
X	CN 108290911 A (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 17 July 2018 (2018-07-17) description, paragraphs [0008]-[0056]	1-23, 25-29
X	JONCZYK Andrzej et al. "Reactions of Organic Anions, 153. Methylthio(phenoxy)acetonitrile - a Synthetically Useful Monothioacetal" *Liebigs Annalen der Chemie*, No. 2,, 31 December 1989 (1989-12-31), ISSN: 0170-2041, page 203, scheme 1	1-3

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 August 2020	**18 September 2020**

Name and mailing address of the ISA/CN	Authorized officer
China National Intellectual Property Administration (ISA/CN) **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088** **China**	
Facsimile No. **(86-10)62019451**	Telephone No.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MAKOSZA Mieczyslaw et al. "Vicarious Substitution of Hydrogen with Carbanions of Dithioacetals of Aldehydes" *Journal of Organic Chemistry,* Vol. 49, No. 26, 31 December 1984 (1984-12-31), ISSN: 0022-3263, page 5273 table I	1, 2, 6, 8
X	WO 2019062919 A1 (OBI PHARMA INC et al.) 04 April 2019 (2019-04-04) claims 1-29	1-23, 25-29
X	US 2004214798 A1 (HU LONGQI) 28 October 2004 (2004-10-28) paragraphs [0012]-[0034]	1-23, 25-29
A	CN 102924507 A (ANHUI SIWEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 13 February 2013 (2013-02-13) entire document	1-23, 25-29
A	CN 109897085 A (SHANGHAI UNIVERSITY OF MEDICAL & HEALTH SCIENCES et al.) 18 June 2019 (2019-06-18) entire document	1-23, 25-29

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2020/099353

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

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

1. ☑ Claims Nos.: **24**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claim 24 sets forth "a use of the compounds of any one of claims 1-13 and pharmaceutically acceptable salts, or solvates, or isotope substituted compounds thereof as an AKR1C3 enzyme inhibitor", which belongs to the category of methods for treatment of the human or animal body, i.e. a case listed in PCT Rule 39.1(iv) as not requiring an international search to be performed.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/099353

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
CN 110693892 A	17 January 2020	WO 2020010900 A1	16 January 2020
		CN 110896605 A	20 March 2020
CN 108136214 A	08 June 2018	KR 20170127463 A	21 November 2017
		US 2018086693 A1	29 March 2018
		KR 20190075145 A	28 June 2019
		EP 3277381 A2	07 February 2018
		SG10201913709 A1	30 March 2020
		HK1250959 A0	18 January 2019
		IL254769 A	31 May 2020
		JP 2019178172 A	17 October 2019
		SG11201707375 A1	30 October 2017
		AU2016244000 A1	12 October 2017
		JP 2018511612 A	26 April 2018
		EP 3277381 A4	05 December 2018
		KR 102001910 B1	19 July 2019
		WO 2016161342 A3	10 November 2016
		BR112017021167 A2	03 July 2018
		JP 6612892 B2	27 November 2019
		IN202018004395 A	13 March 2020
		WO 2016161342 A2	06 October 2016
		TW201706267 A	16 February 2017
		CA2981494 A1	06 October 2016
		IN201717031567 A	01 December 2017
		AU2016244000 B2	02 July 2020
CN 107530556 A	02 January 2018	TWI674258 B	11 October 2019
		CN 107530556 B	10 April 2020
		SG11201707293 B	12 March 2020
		WO 2016145092 A1	15 September 2016
		KR 20170128280 A	22 November 2017
		IN201717031568 A	01 December 2017
		AU2016229136 B2	09 August 2018
		US 2019225633 A1	25 July 2019
		SG11201707293 A1	30 October 2017
		EP 3277380 A1	07 February 2018
		KR 102034618 B1	21 October 2019
		HK1241786 A0	15 June 2018
		KR 20190072688 A	25 June 2019
		EP 3277380 A4	01 August 2018
		BR112017019287 A2	02 May 2018
		SG10201913462 A1	30 March 2020
		AU2016229136 A1	05 October 2017
		KR 20190072689 A	25 June 2019
		TW201706262 A	16 February 2017
		US 2018044360 A1	15 February 2018
		US 10364261 B2	30 July 2019
		CA2979251 A1	15 September 2016
		JP 6704421 B2	03 June 2020
		JP 2018513876 A	31 May 2018
CN 108290911 A	17 July 2018	HK1250988 A0	18 January 2019
		JP 6695360 B2	20 May 2020

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2020/099353

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		AU2016357728 A1	30 November 2017
		JP 2018517710 A	05 July 2018
		EP 3390415 B1	26 February 2020
		US 2018258116 A1	13 September 2018
		EP 3390415 A1	24 October 2018
		CA2990696 A1	26 May 2017
		SG11201709123 A1	28 December 2017
		WO 2017087428 A1	26 May 2017
		IN201817016988 A	10 August 2018
		CN 108290911 B	08 May 2020
		TW201726695 A	01 August 2017
		BR112017025778 A2	14 August 2018
		EP 3390415 A4	22 May 2019
		US 10409869 B2	10 September 2019
		KR 20170130615 A	28 November 2017
		KR 101985778 B1	04 June 2019
WO 2019062919 A1	04 April 2019	TW201919644 A	01 June 2019
US 2004214798 A1	28 October 2004	None	
CN 102924507 A	13 February 2013	None	
CN 109897085 A	18 June 2019	None	

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/099353

A. 主题的分类

C07C 33/20(2006.01)i; C07C 205/38(2006.01)i; C07F 9/22(2006.01)i; C07F 9/564(2006.01)i; C07B 55/00(2006.01)i; A61K 31/04(2006.01)i; A61K 31/06(2006.01)i; A61K 31/664(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

C07C33/- C07C205/- C07F9/- C07B55/- A61K31/- A61P35/-

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））

CNABS;CNTXT;DWPI;SIPOABS;WOTXT;USTXT;EPTXT;CNKI;万方;STN;ISI Web of Science：深圳艾衡昊医药，深圳艾欣达伟医药，段建新，李安蓉，孟繁英，蔡晓宏，AKR1C3，硝基苯，硝基 10w苄基，癌，瘤，nitrobenzene，nitro+ 10w +benzyl，cancer，melanoma，式Ⅰ-1、式Ⅰ-2、式Ⅰ-3、式Ⅰ-4、式Ⅰ-5

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	CN 110693892 A (深圳艾欣达伟医药科技有限公司) 2020年 1月 17日 (2020-01-17) 说明书第[0008]-[0104]段	1-23、25-29
X	CN 108136214 A (深圳艾衡昊医药科技有限公司) 2018年 6月 8日 (2018-06-08) 说明书第[0008]-[0171]段	1-23、25-29
X	CN 107530556 A (深圳艾衡昊医药科技有限公司) 2018年 1月 2日 (2018-01-02) 说明书第[0009]-[0112]段	1-23、25-29
X	CN 108290911 A (深圳艾衡昊医药科技有限公司) 2018年 7月 17日 (2018-07-17) 说明书第[0008]-[0056]段	1-23、25-29
X	JONCZYK Andrzej 等. "Reactions of Organic Anions, 153. Methylthio(phenoxy)acetonitrile - a Synthetically Useful Monothioacetal" Liebigs Annalen der Chemie, 第2期, 1989年 12月 31日 (1989-12-31), ISSN: 0170-2041, 第203页Scheme 1	1-3

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：

"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件

"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利

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

"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件

"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件

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

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

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

"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2020年 8月 16日	2020年 9月 18日

ISA/CN的名称和邮寄地址	受权官员
中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	赵愈林
传真号 (86-10)62019451	电话号码 (86-512)88996857

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	MAKOSZA Mieczyslaw 等. "Vicarious Substitution of Hydrogen with Carbanions of Dithioacetals of Aldehydes" Journal of Organic Chemistry, 第49卷，第26期，1984年 12月 31日 (1984-12-31), ISSN：0022-3263, 第5273页表 I	1、2、6、8
X	WO 2019062919 A1 (OBI PHARMA INC 等) 2019年 4月 4日 (2019-04-04) 权利要求1-29	1-23、25-29
X	US 2004214798 A1 (HU LONGQI) 2004年 10月 28日 (2004-10-28) 第[0012]-[0034]段	1-23、25-29
A	CN 102924507 A (安徽四维药业有限公司) 2013年 2月 13日 (2013-02-13) 全文	1-23、25-29
A	CN 109897085 A (上海健康医学院 等) 2019年 6月 18日 (2019-06-18) 全文	1-23、25-29

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2020/099353

第II栏　某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下:

1. ☑ 权利要求： 24
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求24请求保护“权利要求1至13中任一项所述的化合物以及其药学上可接受的盐或溶剂合物或同位素取代化合物的作为AKR1C3酶抑制剂的用途”，属于针对人体或动物体的治疗方法的范畴，即属于PCT实施细则39.1（iv）所列的无需进行国际检索的情形。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/099353

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	110693892	A	2020年 1月 17日	WO	2020010900	A1	2020年 1月 16日
				CN	110896605	A	2020年 3月 20日
CN	108136214	A	2018年 6月 8日	KR	20170127463	A	2017年 11月 21日
				US	2018086693	A1	2018年 3月 29日
				KR	20190075145	A	2019年 6月 28日
				EP	3277381	A2	2018年 2月 7日
					SG10201913709	A1	2020年 3月 30日
					HK1250959	A0	2019年 1月 18日
					IL254769	A	2020年 5月 31日
				JP	2019178172	A	2019年 10月 17日
					SG11201707375	A1	2017年 10月 30日
					AU2016244000	A1	2017年 10月 12日
				JP	2018511612	A	2018年 4月 26日
				EP	3277381	A4	2018年 12月 5日
				KR	102001910	B1	2019年 7月 19日
				WO	2016161342	A3	2016年 11月 10日
					BR112017021167	A2	2018年 7月 3日
				JP	6612892	B2	2019年 11月 27日
					IN202018004395	A	2020年 3月 13日
				WO	2016161342	A2	2016年 10月 6日
					TW201706267	A	2017年 2月 16日
					CA2981494	A1	2016年 10月 6日
					IN201717031567	A	2017年 12月 1日
					AU2016244000	B2	2020年 7月 2日
CN	107530556	A	2018年 1月 2日		TWI674258	B	2019年 10月 11日
				CN	107530556	B	2020年 4月 10日
					SG11201707293	B	2020年 3月 12日
				WO	2016145092	A1	2016年 9月 15日
				KR	20170128280	A	2017年 11月 22日
					IN201717031568	A	2017年 12月 1日
					AU2016229136	B2	2018年 8月 9日
				US	2019225633	A1	2019年 7月 25日
					SG11201707293	A1	2017年 10月 30日
				EP	3277380	A1	2018年 2月 7日
				KR	102034618	B1	2019年 10月 21日
					HK1241786	A0	2018年 6月 15日
				KR	20190072688	A	2019年 6月 25日
				EP	3277380	A4	2018年 8月 1日
					BR112017019287	A2	2018年 5月 2日
					SG10201913462	A1	2020年 3月 30日
					AU2016229136	A1	2017年 10月 5日
				KR	20190072689	A	2019年 6月 25日
					TW201706262	A	2017年 2月 16日
				US	2018044360	A1	2018年 2月 15日
				US	10364261	B2	2019年 7月 30日
					CA2979251	A1	2016年 9月 15日
				JP	6704421	B2	2020年 6月 3日
				JP	2018513876	A	2018年 5月 31日
CN	108290911	A	2018年 7月 17日		HK1250988	A0	2019年 1月 18日
				JP	6695360	B2	2020年 5月 20日

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2020/099353

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)
					AU2016357728	A1	2017年 11月 30日
				JP	2018517710	A	2018年 7月 5日
				EP	3390415	B1	2020年 2月 26日
				US	2018258116	A1	2018年 9月 13日
				EP	3390415	A1	2018年 10月 24日
					CA2990696	A1	2017年 5月 26日
					SG11201709123	A1	2017年 12月 28日
				WO	2017087428	A1	2017年 5月 26日
					IN201817016988	A	2018年 8月 10日
				CN	108290911	B	2020年 5月 8日
					TW201726695	A	2017年 8月 1日
					BR112017025778	A2	2018年 8月 14日
				EP	3390415	A4	2019年 5月 22日
				US	10409869	B2	2019年 9月 10日
				KR	20170130615	A	2017年 11月 28日
				KR	101985778	B1	2019年 6月 4日
WO	2019062919	A1	2019年 4月 4日		TW201919644	A	2019年 6月 1日
US	2004214798	A1	2004年 10月 28日		无		
CN	102924507	A	2013年 2月 13日		无		
CN	109897085	A	2019年 6月 18日		无		