(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 108495628 B
(45)授权公告日 2022.01.11

(21)申请号 201680071852.7

(22)申请日 2016.12.09

(65)同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 108495628 A

(43)申请公布日 2018.09.04

(30)优先权数据
62/264,971 2015.12.09 US
62/322,878 2016.04.15 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日
2018.06.07

(86)PCT国际申请的申请数据
PCT/US2016/066023 2016.12.09

(87)PCT国际申请的公布数据
WO2017/100712 EN 2017.06.15

(73)专利权人 伊利诺伊大学评议会
地址 美国伊利诺伊州

(72)发明人 G·R·撒切尔 熊瑞 赵颍
D·A·托尼提

(74)专利代理机构 北京市金杜律师事务所 11256
代理人 陈文平 徐志明

(51)Int.Cl.
A61K 31/381(2006.01)
C07D 409/04(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)

(56)对比文件
CN 105008343 A,2015.10.28
WO 2014066692 A1,2014.05.01
WO 2014130310 A1,2014.08.28
WO 2014066695 A1,2014.05.01
US 7371774 B2,2008.05.13
Romagnoli et al..Synthesis ans biological evaluation of 2- and 3-Aminobenzo[b]thiophene derivatives as antimitotic agents and inhibitors of tubulin polymerization.《J.Med.Chem》.2007,第50卷第2273-2277页.
Romagnoli et al..Synthesis and biological evaluation of 2-(3″,4″,5″″-trimethoxybenzoyl)-3-aryl/arylaminobenzo[b]thiophene derivatives as a novel class of antiproliferative agents.《Eru J Med Chem》.2010,第45卷(第12期),第5781-5791页.

审查员 耿立冬

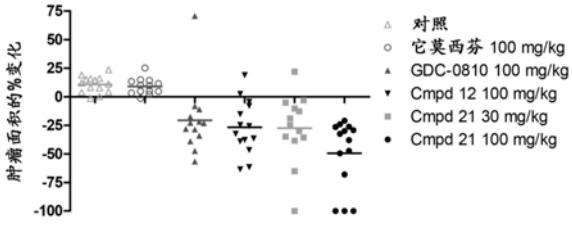
权利要求书7页 说明书94页 附图17页

(54)发明名称

苯并噻吩基选择性雌激素受体下调剂

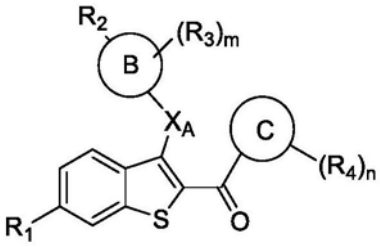
(57)摘要

本发明是苯并噻吩基雌激素受体下调剂和它们的组合物及治疗雌激素相关医学障碍的用途。



CN 108495628 B

1.下式的化合物或其药学上可接受的盐：



其中：

m是0、1、2、3或4；

n是0、1、2、3或4；

X_A是-O-；

环B是苯基，萘基或喹啉基；

环C是苯基或者5-或6-元单环杂芳基；

R_1是羟基；

R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH和-COOH；

R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、C_1-C_6烷基和C_1-C_6氟烷基；和

R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

2.权利要求1的化合物，其中R_2是-CH＝CHCOOH。

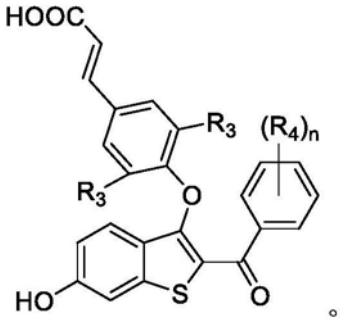
3.权利要求1的化合物，其中环B是苯基，且环C是苯基或者5-或6-元单环杂芳基，其中所述5-或6-元单环杂芳基是噻吩基。

4.权利要求1的化合物，其中m是0。

5.权利要求1的化合物，其中m是1。

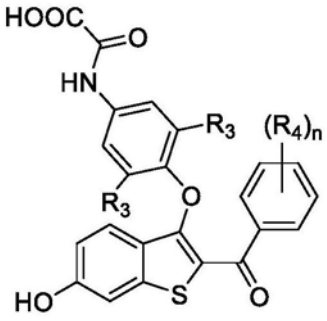
6.权利要求1的化合物，其中m是2。

7.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，具有下式：



。

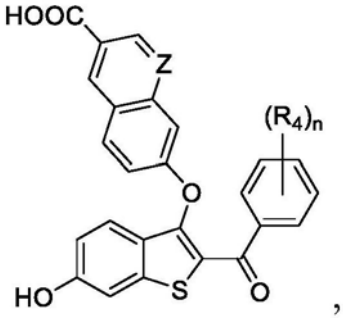
8.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，具有下式：



。

9.权利要求1的化合物，其中R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素和C_1-C_6烷基。

10.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，具有下式：



，

其中

Z是CH或N。

11.权利要求1的化合物，其中R_4在每次出现时独立地选自卤素和C_1-C_6烷基。

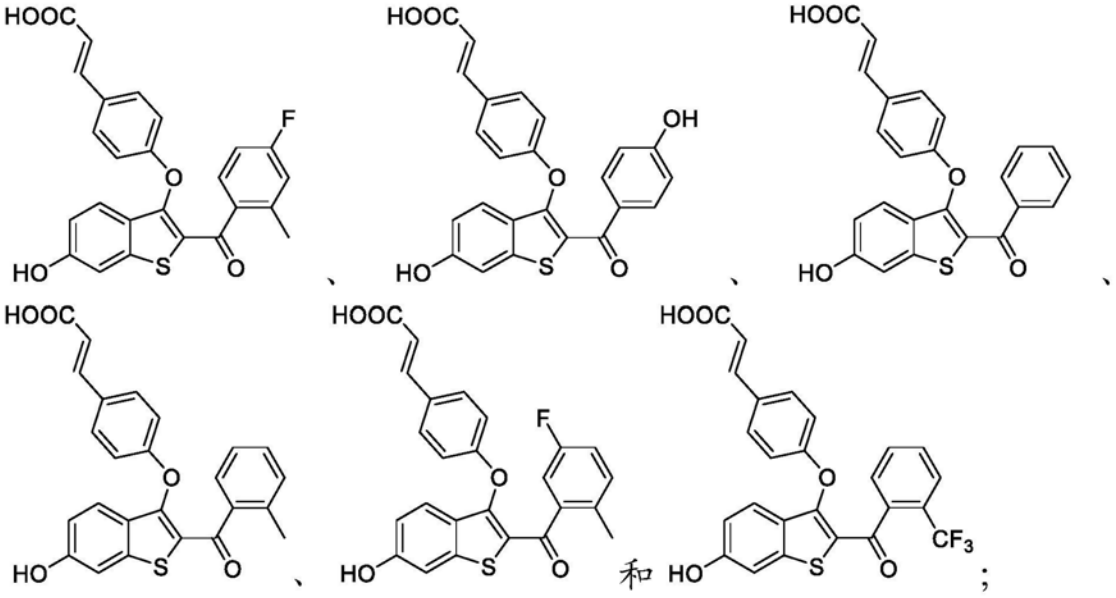
12.权利要求1-11任一项的化合物，其中C_1-C_6烷基是甲基。

13.权利要求1-11任一项的化合物，其中卤素是氟。

14.权利要求1-11任一项的化合物，其中n是0。

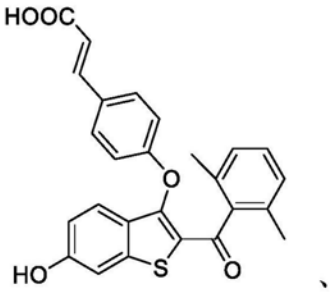
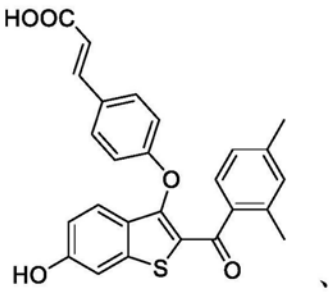
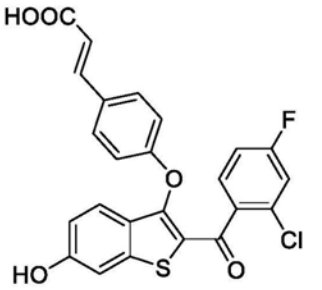
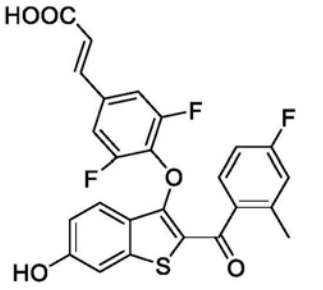
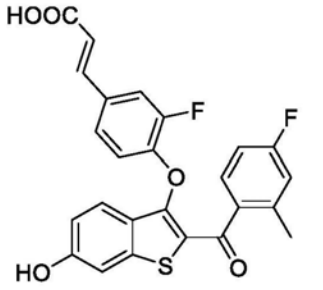
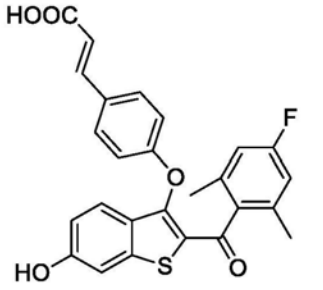
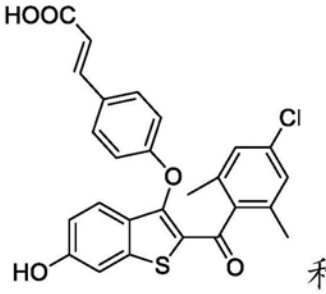
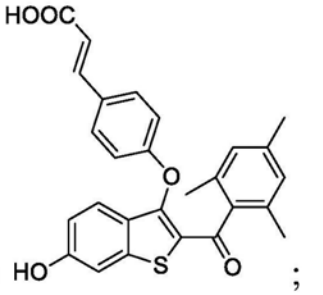
15.权利要求1-11任一项的化合物，其中n是1、2或3。

16.权利要求1的化合物，其选自



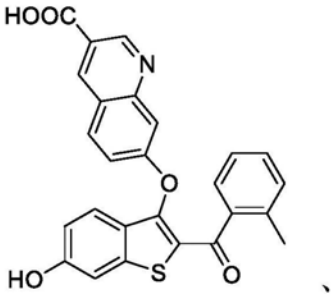
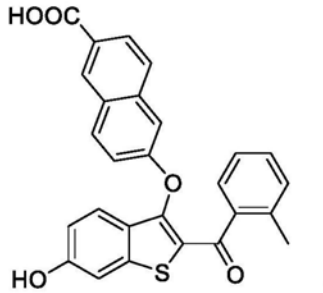
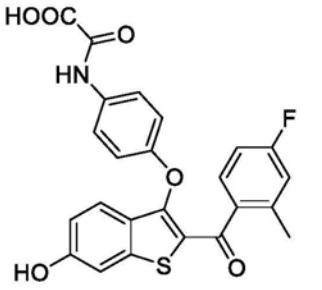
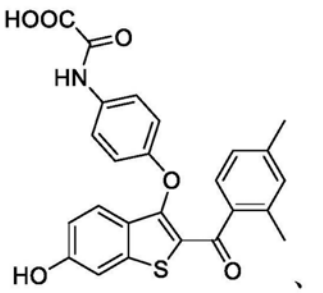
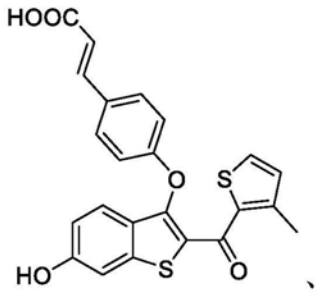
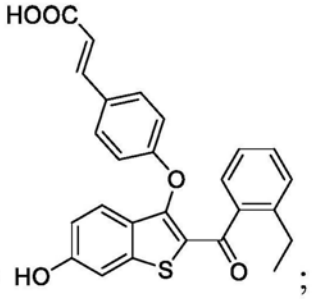
或其药学上可接受的盐。

17.权利要求1的化合物，其选自


、

、

、

、

、

、

和

；

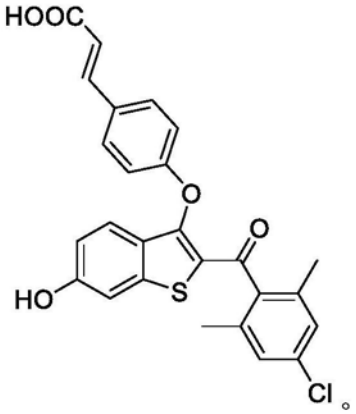
或其药学上可接受的盐。

18.一种化合物，其选自

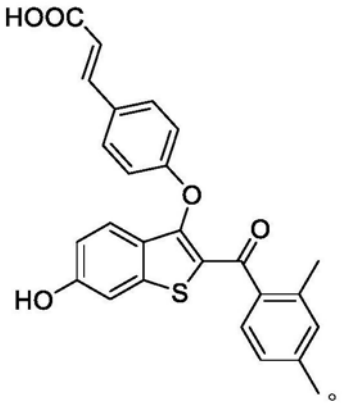

、

、

、

、

、和

；

或其药学上可接受的盐。

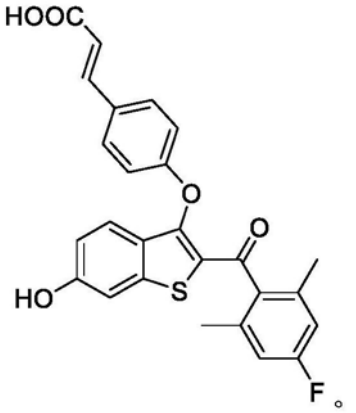
19.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐，具有以下结构：



20.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,具有以下结构:

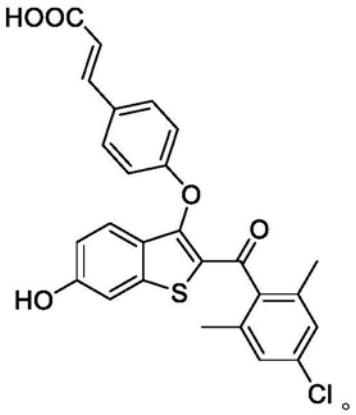


21.权利要求1的化合物或其药学上可接受的盐,具有以下结构:



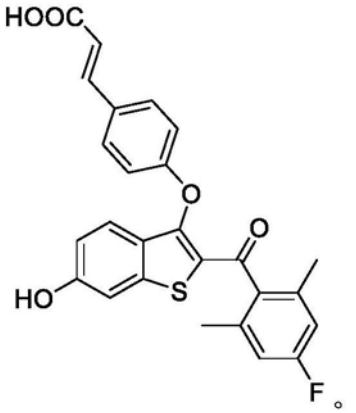
22.一种药物组合物,包含根据权利要求1-21任一项的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂。

23.权利要求22的药物组合物,其中所述化合物具有以下结构:



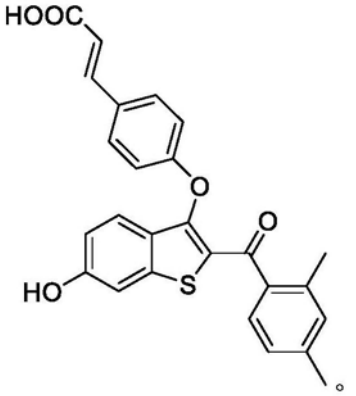
。

24.权利要求22的药物组合物,其中所述化合物具有以下结构:



。

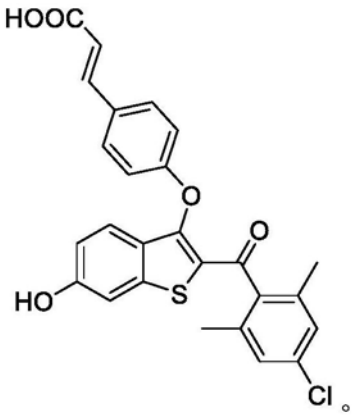
25.权利要求22的药物组合物,其中所述化合物具有以下结构:



。

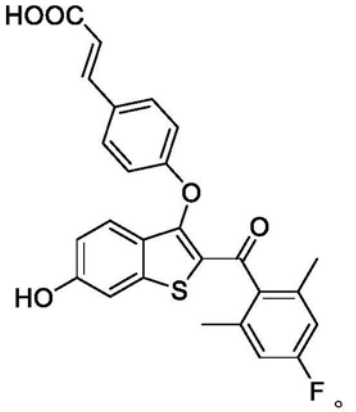
26.根据权利要求1-21任一项的化合物或根据权利要求22-25任一项的药物组合物在制备用于治疗选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌和骨损失的雌激素相关障碍的药物中的用途。

27.权利要求26的用途,其中所述化合物具有以下结构:



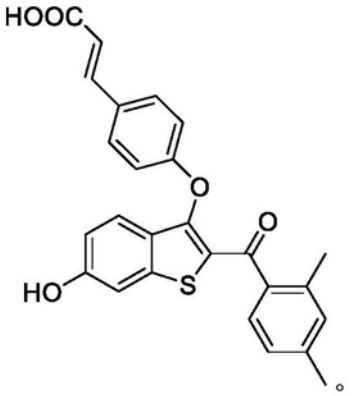
。

28.权利要求26的用途，其中所述化合物具有以下结构：



。

29.权利要求26的用途，其中所述化合物具有以下结构：



。

30.权利要求26-29任一项的用途，其中所述雌激素相关障碍是卵巢癌。

31.权利要求26-29任一项的用途，其中所述雌激素相关障碍是子宫内膜癌。

32.权利要求26-29任一项的用途，其中所述雌激素相关障碍选自乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌。

33.权利要求32的用途，其中所述雌激素相关障碍是乳腺癌。

34.权利要求33的用途，其中所述乳腺癌是激素受体阳性转移性乳腺癌。

35.权利要求33的用途，其中所述乳腺癌是它莫西芬耐药性乳腺癌。

36.权利要求33的用途，其中所述乳腺癌是三阴性乳腺癌。

37.权利要求26-29任一项的用途，其中所述雌激素相关障碍是骨损失。

38.权利要求37的用途，其中所述骨损失通过骨质疏松引起。

39.一种用于制备包含有效量的根据权利要求1-21任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐的治疗产品的方法,其特征在于根据权利要求1-21任一项所述的化合物或其药学上可接受的盐用于所述制备中。

40.根据权利要求1-21任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗已经转移至脑的癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌。

41.根据权利要求1-21任一项的化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗已经转移至骨的癌症的药物中的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌和子宫内膜癌。

苯并噻吩基选择性雌激素受体下调剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2015年12月9日提交的美国临时申请62/264,971和2016年4月15日提交的美国临时申请62/322,878的权益,这些申请的全文为所有目的通过引用合并于此。

技术领域

[0003] 本发明提供包括苯并噻吩基雌激素受体配体的化合物和组合物及这些化合物治疗雌激素相关医学障碍的用途。

[0004] 政府利益的声明

[0005] 本发明利用国立卫生研究院授予的合同no.1R01CA188017-01A1的政府支持完成。政府在本发明中具有某些权利。

背景技术

[0006] 雌激素是负责雌性生殖系统和第二雌性性征的发育和调节的主要雌性激素。雌激素也特别地在蛋白质合成、凝血、脂质平衡、液体平衡、黑色素、胃肠道功能、肺功能、认知、免疫反应和心脏疾病中发挥作用。

[0007] 雌激素受体("ER")是配体激活的转录调节蛋白,其通过与内源雌激素(包括17β-雌二醇和雌酮类)的相互作用来介导多种生物学效应的诱导。ER已发现具有两种亚型,ER-α和ER-β,且两种受体都参与雌性生殖道的调控和发育。

[0008] ER和雌激素通过几种不同的途径调节生物过程。经典途径涉及配体激活的ER与称为雌激素反应元件(ERE)的特定DNA序列基序的结合。ER也可以参与非经典途径,如通过与其它转录因子的蛋白质-蛋白质相互作用的非ERE-依赖性基因转录、具有快速作用的非基因组途径和涉及通过其它信号传导途径的激活的非配体依赖性途径。这种ER信号传导不仅对于雌性生殖器官的发育和维持是关键的,而且对于骨代谢和骨量、脂质代谢、心血管保护和中枢神经系统传导是关键的。

[0009] 在这一领域中的研究已经确认雌激素和ER活性的巨大复杂性。药物开发的目标已经产生了或者通过作为拮抗剂或激动剂发挥作用或者作为部分拮抗剂或部分激动剂发挥作用来调节雌激素活性的新化合物。

[0010] 一个目标已经鉴定了具有停止身体中的所有雌激素活性的作用的完全抗-雌激素(完全拮抗剂)。氟维司群是没有激动剂活性的完全雌激素受体拮抗剂的实例。它是选择性雌激素受体下调剂(SERD)。氟维司群由Imperial Chemical Industries(ICI)在U.S.专利No.4,659,516中公开且由AstraZeneca以商品名Faslodex销售。它指示用于在抗-雌激素治疗后具有疾病进展的绝经后妇女中治疗激素受体阳性转移性乳腺癌。氟维司群具有有限的水溶性且需要每月肌肉内(IM)注射。氟维司群的水不溶性对于获得和维持有效的血清浓度造成了挑战。

[0011] 另一类抗-雌激素是选择性雌激素受体调节剂(SERMs),其以基因特异性或组织特异性的方式作为拮抗剂或激动剂发挥作用。SERM治疗的目标是鉴定具有混合谱的药物,其

提供有利的靶向抗雌激素活性且避免不利的脱靶效应或表现出附带的有利雌激素副作用。SERM的实例是它莫西芬，最初由AstraZeneca以商品名Nolvadex销售。它莫西芬也由ICI在U.S.专利No.4,659,516中公开。(也参见U.S.专利No.6,774,122和7,456,160)。它莫西芬是被代谢成4-羟基它莫西芬和N-去甲基-4-羟基它莫西芬(其对雌激素受体具有高结合亲和力)的前药。它莫西芬指示防止乳腺癌治疗后的进一步乳腺癌及在乳房切除术和放疗后治疗妇女的淋巴结阳性乳腺癌。它莫西芬可以影响骨健康。在绝经前妇女中，它莫西芬可以引起骨质减少(bone thinning)，而它在绝经后妇女中可能对于骨健康是有利的。已经注意到严重的副作用，包括绝经后妇女中增加的子宫癌风险和患有扩散到骨的乳腺癌的妇女中的“肿瘤爆发(tumor flares)”。除了这些副作用外，最初对它莫西芬有反应的一些妇女随时间经历获得性的抗药性，且在一些情况中，ER阳性乳腺癌不仅变成它莫西芬耐药性的，而且它莫西芬变成诱导肿瘤增殖的激动剂。

[0012] 乳腺癌的三线治疗包括甾体和非甾体芳香酶抑制剂，其阻断雌激素的产生且因此阻断ER-依赖性的生长。这些药物(其包括来曲唑、阿那曲唑和依西美坦)具有从更年期后有妇女除去所有雌激素的风险，从而增加骨质减少、骨质疏松和骨折的风险。

[0013] 已经公开了多种SERD、SERM和芳香酶抑制剂。SERM雷洛昔芬由Eli Lilly在1981年(U.S.专利No.4,418,068;5,478,847;5,393,763和5,457,117)公开用于预防乳腺癌和治疗骨质疏松。在2011年六月，Aragon Pharmaceuticals公开了苯并吡喃衍生物和阿考比芬类似物用于治疗它莫西芬耐药性乳腺癌(参见WO2011/156518,US专利No.8,455,534和8,299,112)。Aragon在2013年变成Seragon并在2014年被Genentech收购。也参见U.S.专利No.9,078,871;8,853,423;8,703,810;US 2015/0005286和WO 2014/205138。Genentech现在正开发Brilanstrant(GDC-0810，之前称为ARN-810)用于治疗局部晚期或转移性雌激素受体阳性乳腺癌。

[0014] Genentech在US2016/0175289中公开了具有雌激素受体调节活性的一系列四氢-吡啶并[3,4-b]吲哚-1-基化合物且在US2015/0258080中公开了三种化合物(其中之一是GDN-0810)用于雌激素受体调节的联合疗法。

[0015] AstraZeneca目前正在开发AZD9496，一种用于雌激素受体阳性乳腺癌患者的新型的口服选择性雌激素受体下调剂(WO2014/191726)。

[0016] 另外的抗-雌激素化合物公开于WO 2012/084711;WO2002/013802;WO 2002/004418;WO 2002/003992;WO 2002/003991;WO 2002/003990;WO 2002/003989;WO 2002/003988;WO2002/003986;WO 2002/003977;WO 2002/003976;WO 2002/003975;WO 2006/078834;US 6821989;US 2002/0128276;US 6777424;US2002/0016340;US 6326392;US 6756401;US 2002/0013327;US6512002;US 6632834;US 2001/0056099;US 6583170;US 6479535;WO 1999/024027;US 6005102;EP 0802184;US 5998402;US 5780497和US 5880137中。

[0017] J-Pharma目前正在开发用于治疗与尿酸盐转运相关的障碍的苯并噻吩化合物。参见例如WO 2012/048058。

[0018] Bionomics LTD正在开发用于治疗微管蛋白聚合相关障碍的苯并呋喃类、苯并噻吩类、苯并硒吩类(benzoselenophenes)和吲哚类。参见例如WO 2007/087684。

[0019] 另外的苯并噻吩化合物公开于WO 2010/127452、WO2010/093578、WO 2009/

013195、EP1947085、JP 2005-129430、US2007/0112009、WO 2005/016929、EP0752421、EP0622673、EP0551849、EP0545478、US 5,491,123和WO 2006/084338。

[0020] 考虑到雌激素调控障碍(包括癌症、肿瘤和特别地乳腺癌)的通常灾难性的影响，仍然存在着对于产生具有显著的抗-雌激素效力而没有不可接受的副作用的新药的强烈需求。

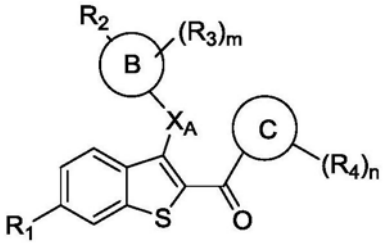
发明内容

[0021] 提供了苯并噻吩化合物及其药学上可接受的盐，其具有有利的选择性雌激素受体调节活性和特别地抗-雌激素活性。化合物可用于通过向需要的患者施用有效量(任选地在药学上可接受的载体中)而治疗雌激素相关医学障碍(包括但不限于癌症或肿瘤)的患者，通常是人。在某些实施方式中，癌症选自乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、肾癌和子宫癌。在另一实施方式中，癌症是转移性的内分泌疗法抗性的乳腺癌。或者，化合物或其药学上可接受的盐可以用于预防雌激素介导的障碍，包括但不限于癌症或肿瘤(包括乳腺癌、子宫内膜癌、肾癌和子宫癌)。在一些实施方式中，化合物在化疗或放疗后使用以避免复发，或代替化疗或放疗作为主要治疗使用。

[0022] 在一个实施方式中，本发明的化合物是选择性雌激素下调剂(SERD)。在另一实施方式中，本发明的化合物可以是选择性混合雌激素受体下调剂(SMERD)。在一个实施方式中，化合物拮抗乳腺上皮细胞中的E_2并导致ERα的显著降解。

[0023] 在一个方面中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药可以用于治疗已经转移至脑、骨或其它器官的激素相关癌症或肿瘤。在这一方面的一个实施方式中，激素相关癌症是雌激素介导的。在另一实施方式中，雌激素介导的癌症选自乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和子宫内膜癌。在其它实施方式中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药可以用于防止激素相关癌症或肿瘤转移至脑、骨或其它器官，包括雌激素介导的激素相关癌症，例如乳腺癌、子宫癌、卵巢癌或子宫内膜癌。

[0024] 在一个方面中，本发明是式A的化合物或其药学上可接受的盐：

[0025] 

式 A

[0026] 其中：

[0027] m是0、1、2、3或4；

[0028] n是0、1、2、3或4；

[0029] X_A选自-O-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和C_3环烷基；

[0030] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0031] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环

杂环基；

[0032] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0033] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

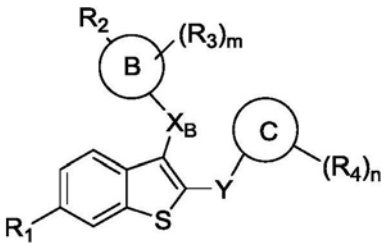
[0034] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0035] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0036] 在另一方面中，本发明包括包含式A的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0037] 在另一方面中，本发明是治疗或预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要这种治疗的受试者(通常是人)施用治疗有效量的式A的化合物或其药学上可接受的盐。

[0038] 在另一方面中，本发明是式B的化合物或其药学上可接受的盐：

[0039] 

式 B

[0040] 其中：

[0041] m是0、1、2、3或4；

[0042] n是0、1、2、3或4；

[0043] X_B选自-O-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基-；

[0044] Y选自-C(O)-、-O-、-CF_2-或-C_3环烷基-、-CH_2-、-S-、-NH-和-N(Me)-；

[0045] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0046] 环C是苯基、苯硫基(即，噻吩基)、5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0047] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0048] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

[0049] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

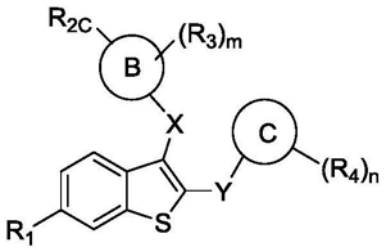
[0050] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0051] 在另一方面中，本发明包括包含式B的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0052] 在另一方面中，本发明是治疗或预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要这种治疗

的受试者如人施用治疗有效量的式B的化合物或其药学上可接受的盐。

[0053] 在另一方面中，本发明提供了式C的化合物：

[0054] 

式 C

[0055] 其中：

[0056] m是0、1、2、3或4；

[0057] n是0、1、2、3或4；

[0058] X选自-O-、-C(O)-、$-CH_2-$、-S-、-NH-、-NMe-、$-CF_2-$和$-C_3$环烷基-；

[0059] Y选自-C(O)-、-O-、$-CF_2-$或$-C_3$环烷基-、$-CH_2-$、-S-、-NH-和-N(Me)-；

[0060] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基，环烷基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0061] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基，环烷基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0062] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和$-OSO_2$(C_2-C_6烷基)；

[0063] R_{2C}选自-CH=CHCOOH、-NH(CO)COOH、-环烷基(COOH)、$-C_2$-C_6亚烯基-COOH和$-C_2$-C_6亚炔基-COOH；

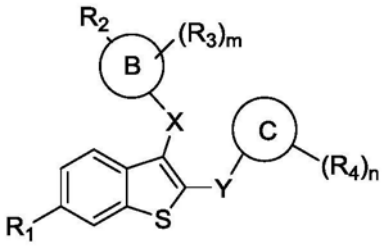
[0064] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-C_1$-C_6烷基和$-C_1$-C_6氟烷基；和

[0065] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0066] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式C的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0067] 在另一方面中，本发明是治疗或预防肿瘤或癌症的方法，其包括向需要这种治疗的受试者如人施用治疗有效量的式C的化合物或其药学上可接受的盐。

[0068] 在一个方面中，本发明是式D的化合物或其药学上可接受的盐：

[0069] 

式 D

[0070] 其中：

[0071] m是0、1、2、3或4；

[0072] n是0、1、2、3或4；

[0073] X选自-O-、-C(O)-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基-；

[0074] Y选自-C(O)-、-O-、-CF_2-或-C_3环烷基-、-CH_2-、-S-、-NH-和-NMe-；

[0075] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0076] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0077] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0078] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

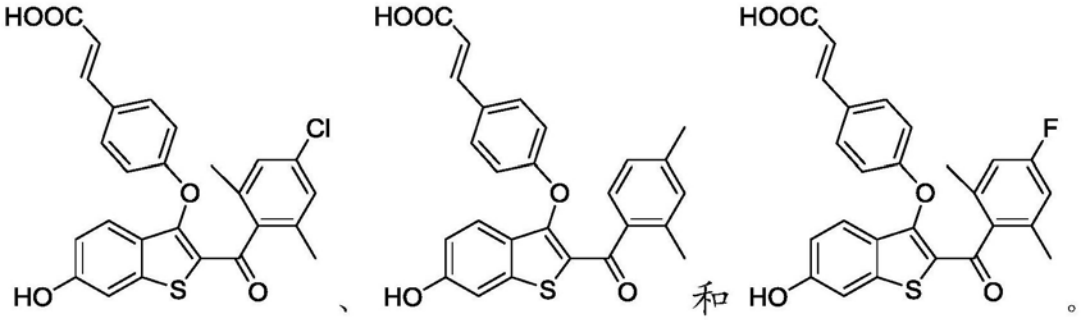
[0079] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0080] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0081] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式D的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

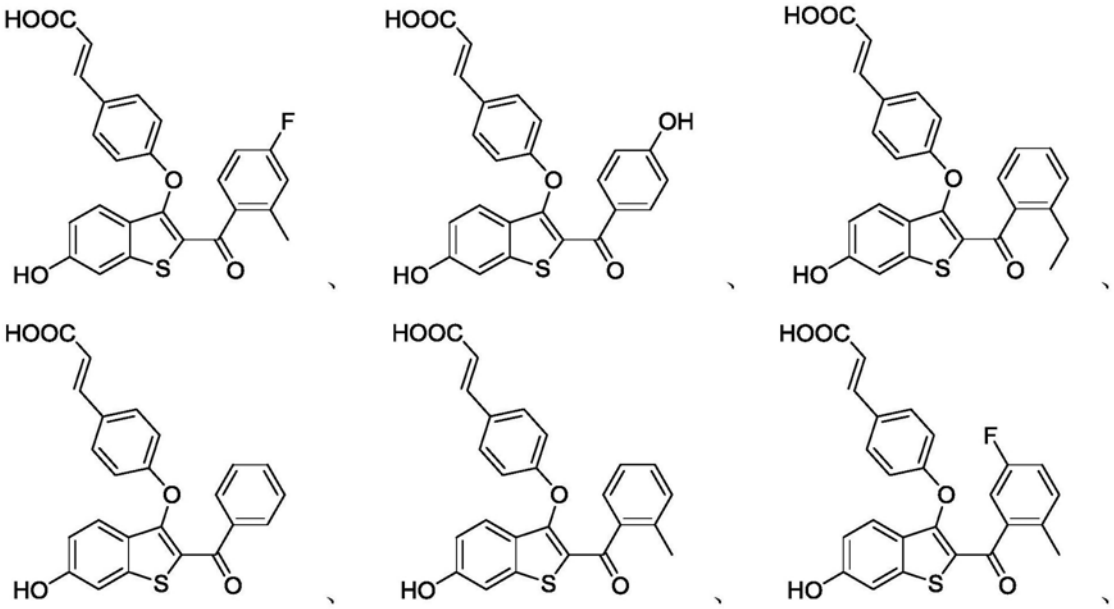
[0082] 在另一方面中，本发明是治疗或预防癌症或肿瘤的方法，其包括向需要这种治疗的受试者如人施用治疗有效量的式D的化合物或其药学上可接受的盐。

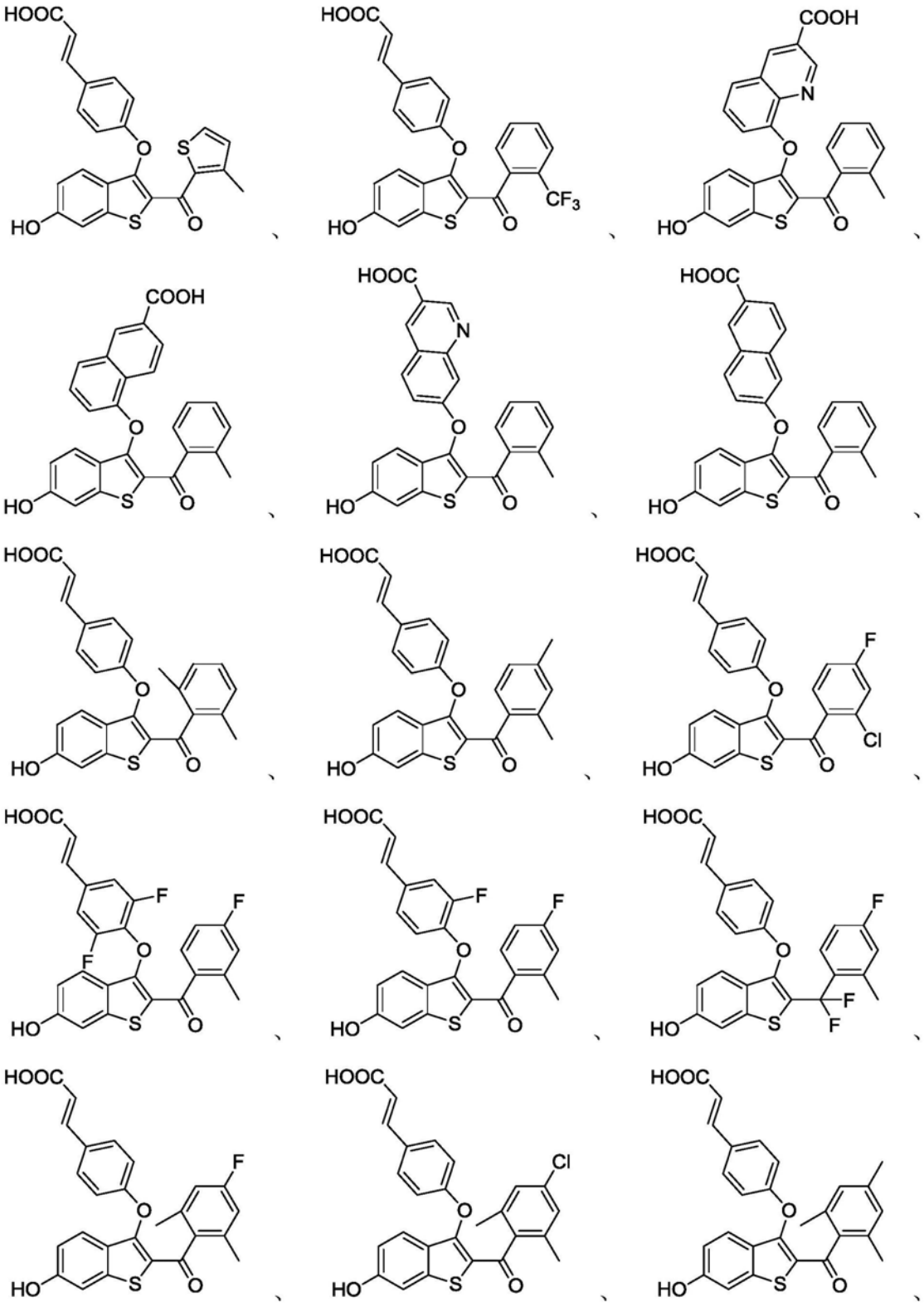
[0083] 在某些实施方式中，化合物具有选自以下的结构或者是其药学上可接受的盐：

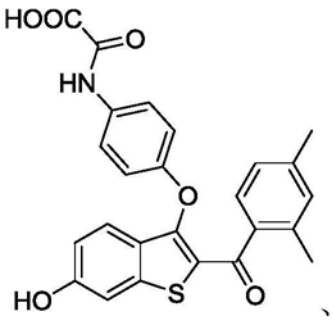
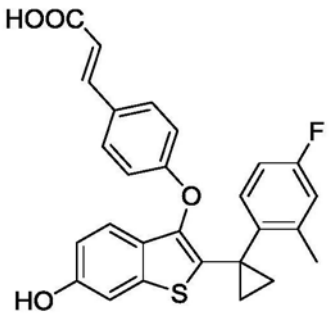
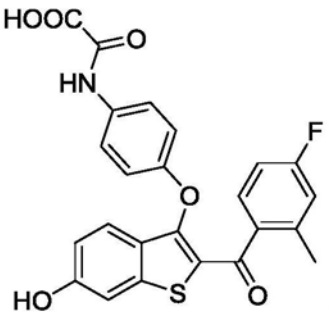
[0084] 

、和。

[0085] 在其它实施方式中，化合物选自以下或是其药学上可接受的盐：

[0086] 

[0087] 

[0088]  、 和 。

[0089] 在具有-CO_2H的以上结构的某些实施方式中，该化合物可以例如作为酯、酰胺或醚前药给出。该酯可以例如是-CO_2R，其中R是烷基(包括环烷基)、杂烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基或被体内代谢以提供母体药物的任何其它部分。

[0090] 本发明包括至少以下特征：

[0091] (a)本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药；

[0092] (b)可用于治疗或预防雌激素相关障碍(包括但不限于肿瘤或癌症)的本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药；

[0093] (c)本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防雌激素相关障碍(包括但不限于肿瘤或癌症)的药物中的用途；

[0094] (d)制备用于治疗或预防异常细胞增殖的障碍(包括但不限于肿瘤或癌症)的治疗性应用的药物的方法，特征在于如本文中所述的本发明的化合物或其盐或前药用于该制备中；

[0095] (e)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药，其用于治疗或预防乳腺癌、肾癌、子宫癌、卵巢癌或子宫内膜癌；

[0096] (f)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防乳腺癌、肾癌、子宫癌、卵巢癌或子宫内膜癌的药物中的用途；

[0097] (g)制备用于治疗或预防乳腺癌、肾癌、子宫癌、卵巢癌或子宫内膜癌的治疗性应用的药物的方法，特征在于如本文中所述的本发明的化合物或其盐或前药用于该制备中；

[0098] (h)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药，其用于治疗或预防激素受体阳性转移性乳腺癌；

[0099] (i)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防激素受体阳性转移性乳腺癌肿瘤的药物中的用途；

[0100] (j)制备用于治疗或预防激素受体阳性转移性乳腺癌的药物的方法，特征在于如本文中所述的化合物或其盐或前药用于该制备中；

[0101] (k)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药，其用于治疗或预防骨损失，包括骨质疏松；

[0102] (l)如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药在制备用于治疗或预防骨损失，包括骨质疏松的药物中的用途；

[0103] (m)制备用于治疗或预防骨损失，包括骨质疏松的药物的方法，特征在于如本文所述的化合物用于该制备中；

[0104] (n)包含有效治疗或预防量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药以及药学上可接受的载体或赋形剂的药物制剂；

[0105] (o)作为对映异构体或非对映异构体(相关的)的混合物(包括外消旋物)的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药；

[0106] (p)对映异构体或非对映异构体(相关的)富集形式的如本文所述的本发明的化合物，包括作为分离的对映异构体或非对映异构体(即，高于85、90、95、97或99％纯的)；

[0107] (q)用于制备包含有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药的治疗产品的方法；和

[0108] (r)用氘同位素取代的如本文所述的化合物。

附图说明

[0109] 图1A、图1B、图1C、图1D和图1E是化合物1、5、11和12与已知化合物GDN-0810相比针对它莫西芬抗性MCF-7:5C细胞的效力的曲线图。y-轴是以百分比计的标准化DNA含量且x-轴是以log(摩尔)单位测量的化合物浓度。曲线图显示通过使用DNA含量分析，代表性化合物在它莫西芬抗性MCF-7:5C细胞中具有亚纳摩尔的效力。

[0110] 图2A、图2B、图2C和图2D是化合物11、12和13与已知化合物GDN-0810相比针对它莫西芬抗性MCF-7:WS8细胞的效力的曲线图。y-轴是以百分比计的标准化DNA含量且x-轴是以log(摩尔)单位测量的化合物浓度。曲线图显示通过使用DNA含量分析，代表性化合物在它莫西芬抗性MCF-7:WS8细胞中具有亚纳摩尔的效力。

[0111] 图3是化合物11和12与已知化合物GDN-0810GDN-0810GDN-0810GDN-0810和前列腺素E2相比针对MCF-7:ws8、T47D:A18和T47D:A18-TAM1它莫西芬抗性球形体细胞的效力的曲线图。y-轴是标准化的球形体细胞群体，其中1是暴露于100nMDMSO(对照)的群体和x-轴是以100nM浓度给药的化合物。曲线图显示本发明的代表性化合物在多种它莫西芬抗性和敏感性3D细胞中在100nM下具有效力。

[0112] 图4是显示化合物1、3、4、5、6和7在10nM浓度下与已知化合物GDN-0810和雷洛昔芬相比的雌激素受体下调的蛋白质印迹分析。蛋白质印迹显示化合物1、3、4、5、6和7全部在10nM浓度下下调雌激素受体。

[0113] 图5A是显示处理抗性MCF-7:5C乳腺癌细胞的细胞存活力的曲线图。y-轴是以百分比测量的细胞存活率并相对于基线测量标准化，和x-轴是以log(摩尔)单位测量的GDN-0810或化合物21的浓度。测量值在处理后4天获取并相对于100％溶媒给药标准化。

[0114] 图5B是显示处理敏感MCF-7:WS8乳腺癌细胞的细胞存活力的曲线图。y-轴是以百分比测量的细胞存活率并相对于基线测量标准化，和x-轴是以log(摩尔)单位测量的GDN-0810或化合物21的浓度。测量值在处理后4天获取并相对于100％溶媒给药标准化。

[0115] 图5C是显示在蛋白质印迹实验中测量的雌激素受体下调的水平。y-轴是以百分比测量的雌激素受体表达水平并相对于基线测量标准化，和x-轴是以log(摩尔)单位测量的GDN-0810或化合物21的浓度。数据相对于作为0％的1μM GDN-0810和作为100％的DMSO对照标准化。

[0116] 图5D是显示MCF-7:WS8细胞中通过ERE荧光素酶分析测量的雌激素受体拮抗水平的曲线图。y-轴是以百分比测量的ERE荧光素酶水平并相对于基线测量标准化，和x-轴是以log(摩尔)单位测量的GDN-0810或化合物21的浓度。数据相对于作为0％的1μMGDN-0810和作为100％的0.1nM E_2标准化。数据显示来自至少3个细胞传代的平均值和s.e.m.。

[0117] 图6是显示SERD在处理10天后抑制MCF-7:TAM1球形体的生长的细胞显微图像。图像A是DMSO中的球形体。图像B是1nM浓度的GDN-0810存在下的球形体。图像C是1nM浓度的化合物21存在下的球形体。图像D是10nM浓度的化合物21存在下的球形体。

[0118] 图7A是使用生长到0.32cm^2的平均截面积的MCF7:TAM1肿瘤的肿瘤面积的曲线图。y-轴是以cm^2测量的肿瘤面积和x-轴是以周测量的时间。对于该研究，小鼠随机分入六个处理组：对照、它莫西芬(100mg/kg)、GDN-0810(100mg/kg)、化合物12(10mg/kg)和两个剂量的化合物21(30mg/kg和100mg/kg)。化合物通过口服灌胃每日施用。

[0119] 图7B是使用生长到0.32cm^2的平均截面积的MCF7:TAM1肿瘤的肿瘤面积的曲线图。y-轴是第23天作为百分变化测量的肿瘤面积的变化，和x-轴是化合物的身份。对于该研究，小鼠随机分入六个处理组：对照、它莫西芬(100mg/kg)、GDN-0810(100mg/kg)、化合物12(10mg/kg)和两个剂量的化合物21(30mg/kg和100mg/kg)。化合物通过口服灌胃每日施用。

[0120] 图8A、图8B和图8C是化合物4、5和21的对接图像(docketing images)。化合物4(A)、化合物5(B)和化合物21(C)与ER LBD(pdb ID:5ak2)对接。化合物4具有与疏水性口袋(靠近Phe 425和Leu 384)的最小接触，而化合物5和21具有紧密配合到疏水性空腔中并对应于细胞存活力分析中的较好效能的甲基。

[0121] 图9是与ERαLBD(pdb ID:1R5K)对接的化合物4的对接姿态，从而显示与GW5638-ER复合体相比相似的总体拓扑结构。与螺旋12的丙烯酸酯侧链相互作用是SERD-ER复合体的关键结构特征。

[0122] 图10是与ERαLBD(pdb ID:1R5K)对接的化合物4的对接姿态。化合物12的5 Å 内的残基突出显示且Leu384和Phe 425附近的两个疏水性空腔加圆圈。

具体实施方式

[0123] 定义

[0124] 本文使用的以下术语和表述具有所示含义。

[0125] 本文使用的术语之前和/或之后可以有单短划线“-”或双短划线“=”以表明所称的取代基与其母体部分之间的键的键级；单短划线表示单键和双短划线表示双键。在不存在单短划线或双短划线的情况下，应理解在取代基与其母体部分之间形成单键；此外，取代基意在“从左至右”阅读，除非短划线指示另外的情况。例如，C_1-C_6烷氧基羰氧基和-OC(O)C_1-C_6烷基表示相同的官能团；类似地，芳基烷基和-烷基芳基表示相同的官能团。

[0126] “烯基”意思是含有2至10个碳(除非另外指定)且包含至少一个碳-碳双键的直链或支链烃。烯基的代表性实例包括，但不限于乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基、3-癸烯基和3,7-二甲基辛-2,6-二烯基。

[0127] “烷氧基”为通过氧原子附接于母体分子部分的本文定义的烷基基团。烷氧基的代表性实例包括，但不限于甲氧基、乙氧基、丙氧基、2-丙氧基、丁氧基、叔-丁氧基、戊氧基和己氧基。

[0128] “烷基”意思是含有1至10个碳原子(除非另外指定)的直链或支链烃。烷基的代表性实例包括，但不限于甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、仲-丁基、异丁基、叔-丁基、正-戊基、异戊基、新戊基、正-己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正-庚

基、正-辛基、正-壬基和正-癸基。当“烷基”是两个其它部分之间的连接基团时，则它可以是直链或支链；实例包括，但不限于-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CHC(CH_3)$-和-$CH_2CH(CH_2CH_3)CH_2$-。

[0129] “炔基”意思是含有2至10个碳原子且包含至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团。炔基的代表性实例包括，但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基和1-丁炔基。

[0130] “芳基”意思是苯基(即，单环芳基)，或者包含至少一个苯基环的双环环系统或在芳香族双环环系统中仅包含碳原子的芳香族双环。双环芳基可以是奠基、萘基或与单环环烷基、单环环烯基或单环杂环基稠合的苯基。双环芳基通过双环系统的苯基部分中包含的任何碳原子，或者萘基或奠基环的任何碳原子连接于母体分子部分。双环芳基的稠合单环环烷基或单环杂环基部分任选地被一个或两个氧代和/或硫代基团取代。双环芳基的代表性实例包括，但不限于奠基、萘基、二氢茚-1-基、二氢茚-2-基、二氢茚-3-基、二氢茚-4-基、2,3-二氢吲哚-4-基、2,3-二氢吲哚-5-基、2,3-二氢吲哚-6-基、2,3-二氢吲哚-7-基、茚-1-基、茚-2-基、茚-3-基、茚-4-基、二氢萘-2-基、二氢萘-3-基、二氢萘-4-基、二氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-1-基、5,6,7,8-四氢萘-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-4-基、2,3-二氢苯并呋喃-5-基、2,3-二氢苯并呋喃-6-基、2,3-二氢苯并呋喃-7-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-4-基、苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基、2H-色烯-2-酮-5-基、2H-色烯-2-酮-6-基、2H-色烯-2-酮-7-基、2H-色烯满-2-酮-8-基、异吲哚啉-1,3-二酮-4-基、异吲哚啉-1,3-二酮-5-基、茚-1-酮-4-基、茚-1-酮-5-基、茚-1-酮-6-基、茚-1-酮-7-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-5-基、2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烷-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-5-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-6-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-7-基、2H-苯并[b][1,4]噁嗪3(4H)-酮-8-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-6-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-7-基、苯并[d]噁嗪-2(3H)-酮-8-基、喹唑啉-4(3H)-酮-5-基、喹唑啉-4(3H)-酮-6-基、喹唑啉-4(3H)-酮-7-基、喹唑啉-4(3H)-酮-8-基、喹唑啉-2(1H)-酮-5-基、喹唑啉-2(1H)-酮-6-基、喹唑啉-2(1H)-酮-7-基、喹唑啉-2(1H)-酮-8-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-4-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-5-基、苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-6-基和苯并[d]噻唑-2(3H)-酮-7-基。在某些实施方式中，双环芳基是(i)萘基或(ii)与5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基或者5或6元单环杂环基稠合的苯基环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基任选地被一个或两个独立地为氧代和/或硫代的基团取代。在本公开的某些实施方式中，芳基是苯基或萘基。在另外某些实施方式中，芳基是苯基。

[0131] “氰基”和“腈”是指-CN基团。

[0132] “卤代”或“卤素”是指-Cl、-Br、-I或-F。在某些实施方式中，“卤代”或“卤素”是指-Cl或-F。

[0133] “卤代烷基”意思通过如本文所定义的烷基附接于母体分子部分的如本文所定义的至少一个卤素。卤代烷基的代表性实例包括，但不限于氯甲基、2-氟乙基、三氟甲基、五氟乙基和2-氯-3-氟戊基。在某些实施方式中，各“卤代烷基”是氟烷基，例如多氟烷基如葙全氟化的烷基。

[0134] “杂芳基”意思是包含至少一个杂芳族环的单环杂芳基或双环环系统。单环杂芳基可以是5或6元环。5元环由两个双键和一、二、三或四个氮原子及任选地一个氧或硫原子组成。6元环由三个双键和一、二、三或四个氮原子组成。5或6元杂芳基通过杂芳基内包含的任

何碳原子或任何氮原子连接于母体分子部分。单环杂芳基的代表性实例包括，但不限于呋喃基、咪唑基、异噁唑基、异噻唑基、噁二唑基、噁唑基、吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、噻唑基、噻吩基、三唑基和三嗪基。双环杂芳基由与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环基或单环杂芳基稠合的单环杂芳基组成。双环杂芳基的稠合环烷基或杂环基部分任选地被一个或两个独立地为氧代和/或硫代的基团取代。当双环杂芳基包含稠合的环烷基、环烯基或杂环基环时，则双环杂芳基基团通过双环环系统的单环杂芳基部分内包含的任何碳原子或氮原子连接于母体分子部分。当双环杂芳基是与苯基环稠合的单环杂芳基时，则双环杂芳基基团通过双环环系统内的任何碳原子或氮原子连接于母体分子部分。双环杂芳基的代表性实例包括，但不限于苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噁二唑基、苯并噁噻二唑基、苯并噻唑基、噌啉基、5,6-二氢喹啉-2-基、5,6-二氢异喹啉-1-基、呋喃并吡啶基、吲唑基、吲哚基、异喹啉基、萘啶基、喹啉基、嘌呤基、5,6,7,8-四氢喹啉-2-基、5,6,7,8-四氢喹啉-3-基、5,6,7,8-四氢喹啉-4-基、5,6,7,8-四氢异喹啉-1-基、噻吩并吡啶基、4,5,6,7-四氢苯并[c][1,2,5]噁二唑基和6,7-二氢苯并[c][1,2,5]噁二唑-4(5H)-酮基。在某些实施方式中，稠合的双环杂芳基是与苯基环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环杂芳基环，其中稠合的环烷基、环烯基和杂环基任选地被一个或两个独立地为氧代和/或硫代的基团取代。在本公开的某些实施方式中，杂芳基是呋喃基、咪唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、噻唑基、噻吩基、三唑基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、吲唑基、吲哚基或喹啉基。

[0135] “杂环基”意思是单环杂环或双环杂环。单环杂环是包含至少一个独立地选自O、N和S的杂原子的3、4、5、6或7元环，其中该环是饱和的或不饱和的，但不是芳族的。3或4元环包含1个选自O、N和S的杂原子。5元环可以包含零个或一个双键和一个、两个或三个选自O、N和S的杂原子。6或7元环包含零个、一个或两个双键和一个、两个或三个选自O、N和S的杂原子。单环杂环通过单环杂环内包含的任何碳原子或任何氮原子连接于母体分子部分。单环杂环的代表性实例包括，但不限于氮杂环丁烷基、氮杂环庚烷基、氮丙啶基、二氮杂环庚烷基、1,3-二氧杂环己烷基、1,3-二氧杂环戊烷基、1,3-二硫戊环基、1,3-二烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、异噻唑啉基、异噻唑烷基、异噁唑啉基、异噁唑烷基、吗啉基、噁二唑啉基、噁二唑烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑啉基、吡唑烷基、吡咯啉基、吡咯烷基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、噻二唑啉基、噻二唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、硫代吗啉基、1,1-二氧代硫代吗啉基(硫代吗啉砜)、硫代吡喃基和三噻烷基。双环杂环是与苯基、单环环烷基、单环环烯基、单环杂环或单环杂芳基稠合的单环杂环。双环杂环通过双环环系统的单环杂环部分内包含的任何碳原子或任何氮原子连接于母体分子部分。双环杂环的代表性实例包括，但不限于2,3-二氢苯并呋喃-2-基、2,3-二氢苯并呋喃-3-基、吲哚啉-1-基、吲哚啉-2-基、吲哚啉-3-基、2,3-二氢苯并噻吩-2-基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、八氢-1H-吲哚基和八氢苯并呋喃基。杂环基任选地被一个或两个独立地为氧代和/或硫代的基团取代。在某些实施方式中，双环杂环是与苯基环、5或6元单环环烷基、5或6元单环环烯基、5或6元单环杂环基或5或6元单环杂芳基稠合的5或6元单环杂环基环，其中双环杂环基任选地被一个或两个独立地为氧代和/或硫代的基团取代。在本公开的某些实施方式中，杂环基是吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基或吗啉基。

[0136] “饱和的”意思是所称的化学结构不包含任何多重碳-碳键。另外，如本文定义的饱和的环烷基包括环己基、环丙基等等。

[0137] “不饱和的”意思是所称的化学结构包含至少一个多重碳-碳键，但不是芳族的。另外，如本文定义的不饱和的环烷基包括环己烯基、环戊烯基、环己二烯基等等。

[0138] “药学上可接受的盐”是指是酸和碱加成盐两者。

[0139] “调节”或“调控”是指功能、病症或障碍的治疗、预防、抑制、增强或诱导。

[0140] “治疗”或“疗法”是指受试者(优选人)中本文所述疾病或障碍的治疗，且包括：

[0141] i.抑制疾病或障碍，即，阻止其发展；

[0142] ii.缓解疾病或障碍，即，引起障碍的消退；

[0143] iii.减缓障碍的进展；和/或

[0144] iv.抑制、缓解或减缓疾病或障碍的一种或多种症状的进展。

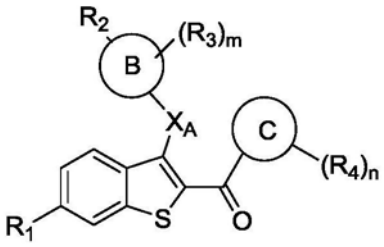
[0145] “受试者”是指患有本文所述的一种或多种疾病或障碍或者具有患病的潜能的温血动物，如哺乳动物，优选为人或人类小孩。

[0146] 如本文所用，“前药”意指当体内施用于主体时转化为母体药物的化合物。如本文所用，术语“母体药物”意指任何目前描述的本文所述的化学化合物。可使用前药来取得任何期望的效果，包括增强母体药物的性质或者改善母体的药理学或药代动力学性质。前药的非限制性实例包括具有可移除基团、或基团的可移除部分的共价连接的那些，例如但不限于酰化、磷酸化、膦酸化、氨基磷酸酯衍生物、酰胺化、还原、氧化、酯化、烷基化、其它羧基衍生物、亚砜或砜衍生物、羰基化或酸酐等。

[0147] 本文所述的材料、化合物、组合物、制品和方法可以参照以下所公开的主题的具体方面的详细说明及实施例和附图更容易的理解。应理解，以下描述的方面不限于具体的实施方式，其如本领域技术人员已知的，当然可以变化。也应理解，本文中使用的术语仅是为了描述特定方面的目的，而不旨在限制。

[0148] 化合物

[0149] 本发明的苯并噻吩基雌激素受体配体包括式A的化合物或其药学上可接受的盐：

[0150] 

式 A

[0151] 其中：

[0152] m是0、1、2、3或4；

[0153] n是0、1、2、3或4；

[0154] X_A选自-O-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基-；

[0155] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0156] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环

杂环基；

[0157] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0158] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

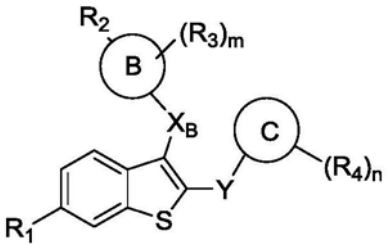
[0159] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0160] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0161] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式A的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0162] 在另一方面中，本发明是治疗或预防癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌或子宫内膜癌)或肿瘤的方法，其包括向需要这种治疗的受试者如人施用治疗有效量的式A的化合物或其药学上可接受的盐。

[0163] 在另一方面中，本发明是式B的化合物或其药学上可接受的盐：

[0164] 

式 B

[0165] 其中：

[0166] m是0、1、2、3或4；

[0167] n是0、1、2、3或4；

[0168] X_B选自-O-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基；

[0169] Y选自-C(O)-、-O-、-CF_2-或-C_3环烷基-、-CH_2-、-S-、-NH-和-N(Me)-；

[0170] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0171] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0172] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0173] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和C_2-C_6亚炔基-COOH；

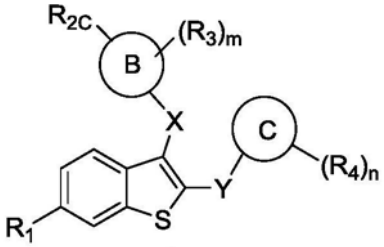
[0174] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0175] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0176] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式B的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0177] 在另一方面中，本发明是治疗或预防癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌或子宫内膜癌)或肿瘤的方法，其包括向需要这种治疗的受试者如人施用治疗有效量的式B的化合物或其药学上可接受的盐或前药。

[0178] 在另一方面中，本发明提供式C的化合物：

[0179] 

式 C

[0180] 其中：

[0181] m是0、1、2、3或4；

[0182] n是0、1、2、3或4；

[0183] X选自-O-、-C(O)-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基-；

[0184] Y选自-C(O)-、-O-、-CF_2-或C_3环烷基、-CH_2-、-S-、-NH-和-NMe-；

[0185] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基，环烷基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0186] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基，环烷基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0187] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0188] R_{2C}选自-CH=CHCOOH、-NH(CO)COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

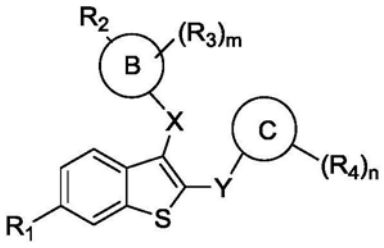
[0189] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0190] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0191] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式C的化合物和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0192] 在另一方面中，本发明是治疗或预防癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌或子宫内膜癌)或肿瘤的方法，其包括向需要这种治疗的受试者如人施用治疗有效量的式C的化合物或其药学上可接受的盐或前药。

[0193] 在一个方面中，本发明是式D的化合物或其药学上可接受的盐：

[0194] 

式 D

[0195] 其中：

[0196] m是0、1、2、3或4；

[0197] n是0、1、2、3或4；

[0198] X选自-O-、-C(O)-、-CH_2-、-S-、-NH-、-NMe-、-CF_2-和-C_3环烷基-；

[0199] Y选自-C(O)-、-O-、-CF_2-或-C_3环烷基、-CH_2-、-S-、-NH-和-NMe-；

[0200] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0201] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0202] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0203] R_2选自-CH=CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

[0204] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0205] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0206] 在另一方面中，本发明包括包含一种或多种式D的化合物或其药学上可接受的盐或前药和药学上可接受的载体或赋形剂的药物组合物。

[0207] 在另一方面中，本发明是治疗或预防癌症(包括乳腺癌、卵巢癌、子宫癌、肾癌或子宫内膜癌)的方法，其包括向需要这种治疗的受试者施用治疗有效量的式D的化合物或其药学上可接受的盐或前药。

[0208] 在本发明的一个实施方式中，X是-O-。

[0209] 在另一实施方式中，Y是-C(O)-。

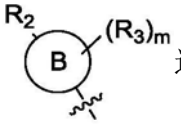
[0210] 在进一步的实施方式中，X是-O-和Y是-C(O)-。

[0211] 在一个实施方式中，R_1选自羟基和-O(C_1-C_6烷基)。

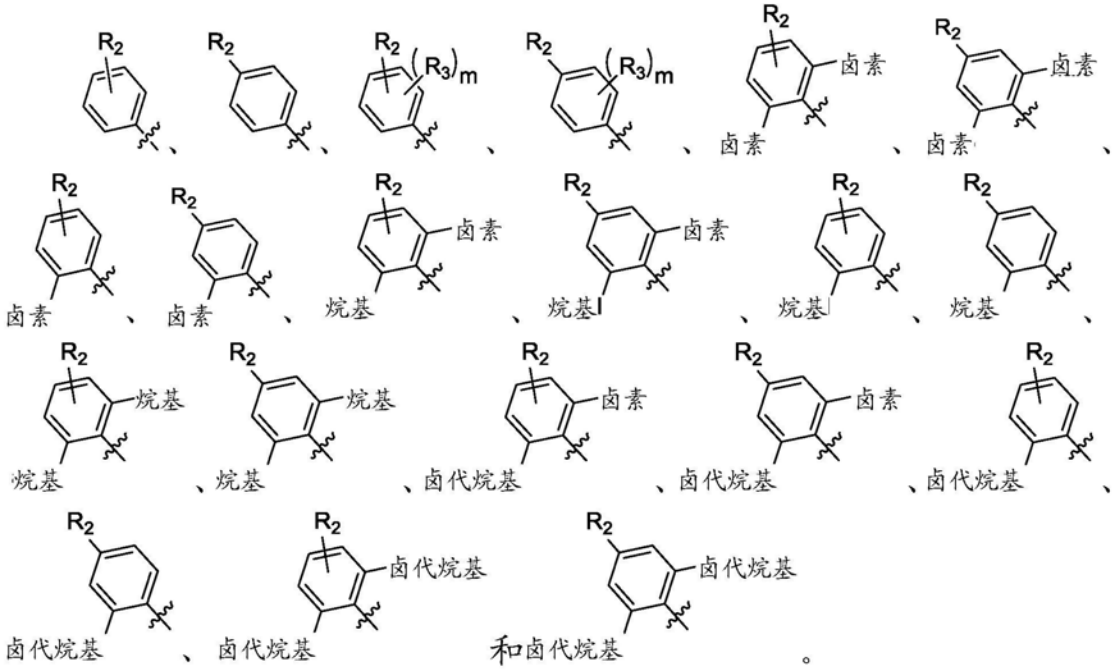
[0212] 在一个实施方式中，R_2选自-COOH、-NH(CO)COOH和-CH=CHCOOH。

[0213] 在一个实施方式中，环B是苯基、萘基或喹啉基和环C是苯基或噻吩基。

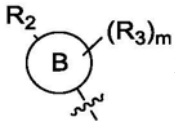
[0214] 在一个实施方式中，环C是苯基。

[0215] 在一个实施方式中，

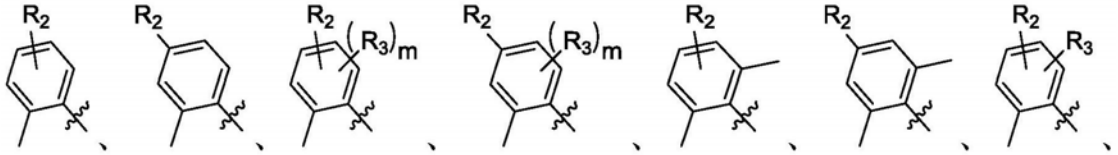
选自：

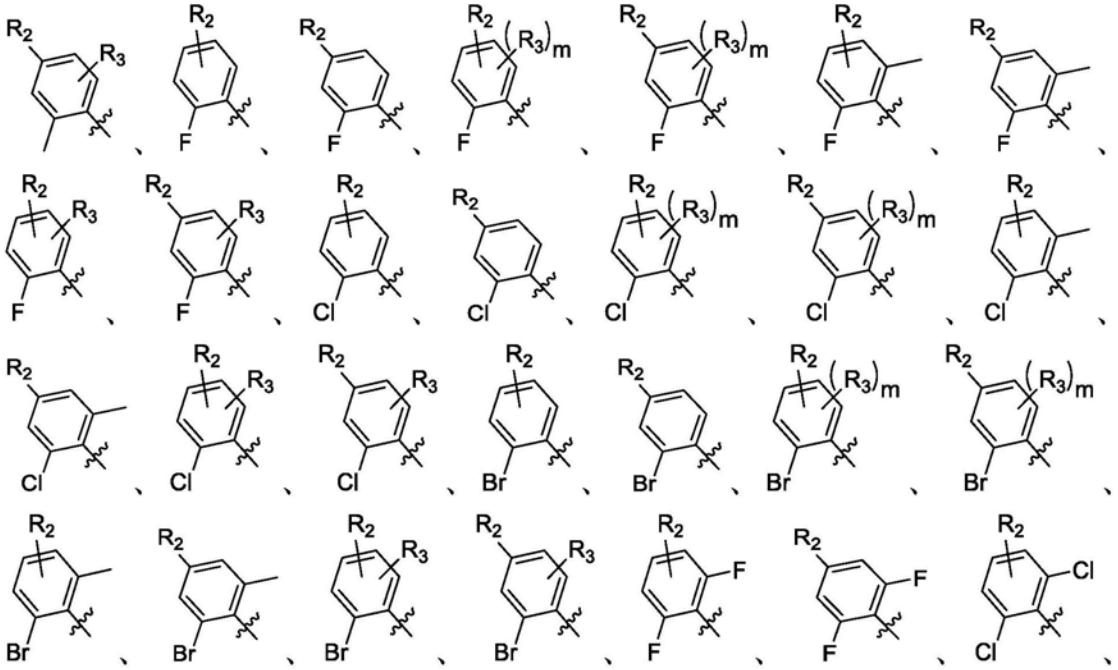
[0216] 

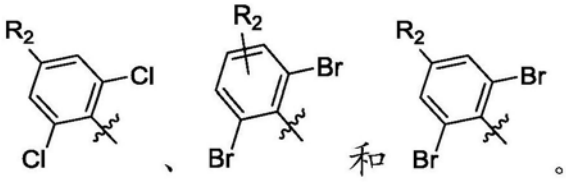
[0217] 在以上B-环实施方式的一个实施方式中，烷基是甲基。在以上B-环实施方式的另一实施方式中，烷基独立地为甲基、乙基、丙基或环丙基。在以上B-环实施方式的一个实施方式中，卤素是氟。在以上B-环的另一实施方式中，卤素独立地为氟或氯，包括其中一个卤素是氟和另一卤素是氯。在以上B-环实施方式的一个实施方式中，卤代烷基独立地为单-、二-或三氟甲基。

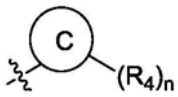
[0218] 在另一实施方式中， 

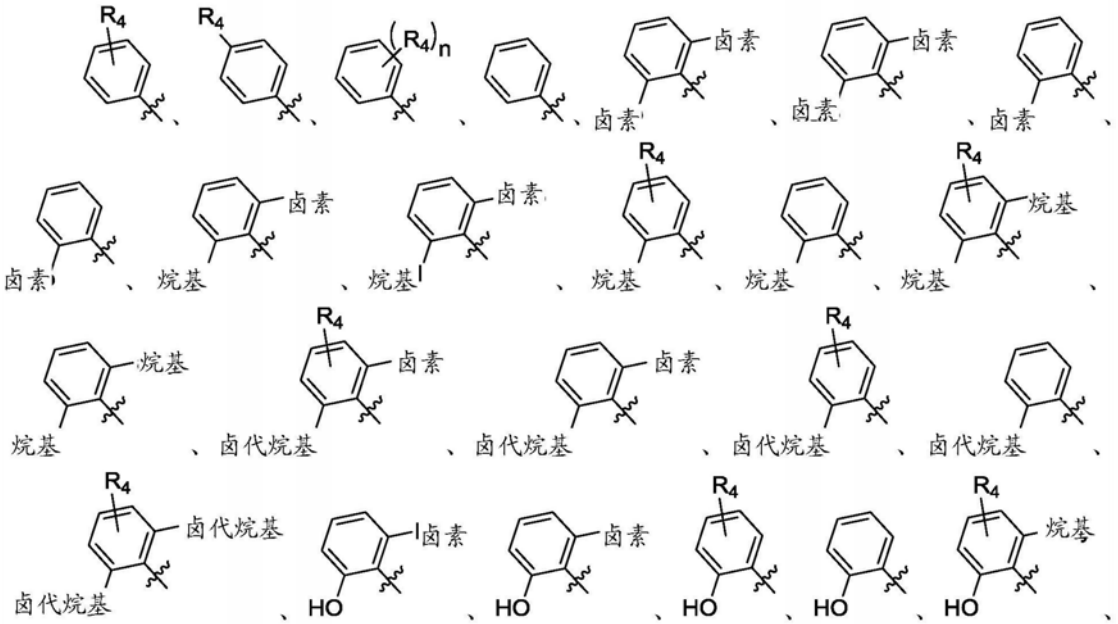
选自：

[0219] 

[0220] 

[0221] 

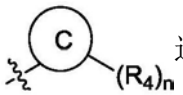
[0222] 在一个实施方式中， 选自：

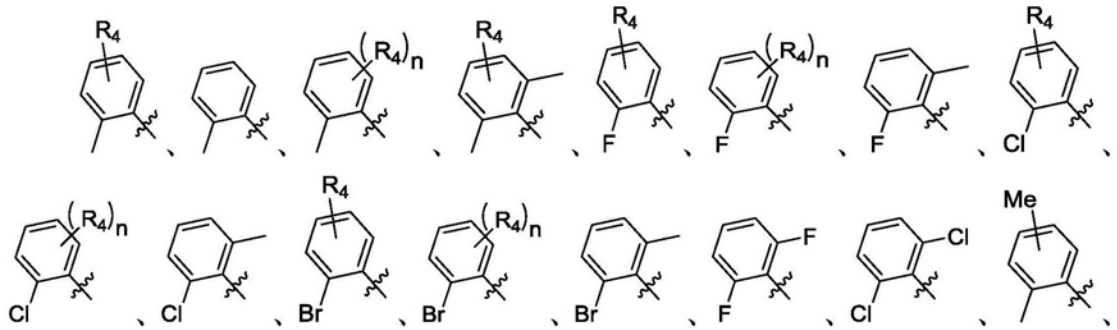
[0223] 

[0224] 

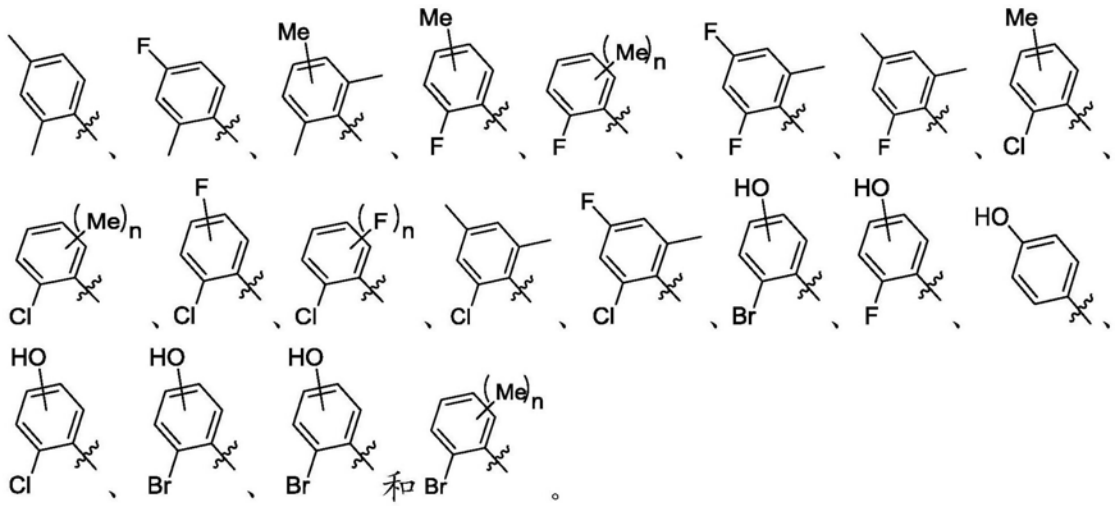
[0225] 在以上C-环实施方式的一个实施方式中，烷基是甲基。在以上C-环实施方式的另

一实施方式中，烷基独立地为甲基、乙基、丙基或环丙基。在以上C-环实施方式的一个实施方式中，卤素是氟。在以上C-环的另一实施方式中，卤素独立地为氟或氯，包括其中一个卤素是氟和另一卤素是氯。在以上B-环实施方式的一个实施方式中，卤代烷基独立地为单-、二-或三氟甲基。

[0226] 在另一实施方式中，选自：



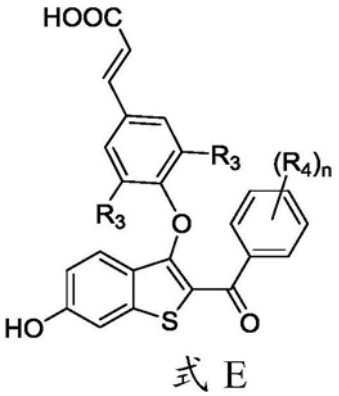
[0227]



[0228] 在以上C-环实施方式的一个实施方式中，R_4是氢。在另一实施方式中，R_4是-C_1-C_6烷基，如甲基、乙基或丙基。在又一实施方式中，R_4是-C_1-C_6氟烷基，包括三氟甲基、二氟甲基、氟甲基、氟乙基和二氟乙基。在其它实施方式中，R_4选自-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0229] 在另一实施方式中，化合物具有式E：

[0230]



式 E

[0231] 其中：

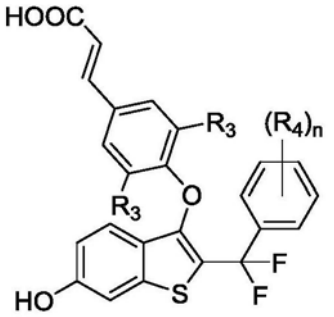
[0232] n是0、1、2、3或4；

[0233] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、C_1-C_6烷基和C_1-C_6氟烷基；和

[0234] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0235] 在一个实施方式中，R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、甲基和-CN。

[0236] 在另一实施方式中，化合物具有式F：

[0237] 

式 F

[0238] 其中：

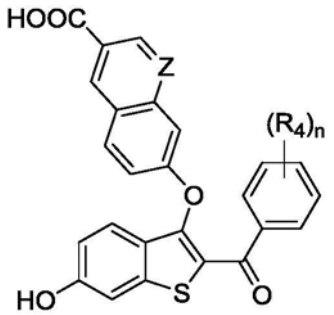
[0239] n是0、1、2、3或4；

[0240] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0241] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0242] 在一个实施方式中，R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、甲基和-CN；和

[0243] 在另一实施方式中，化合物具有式G：

[0244] 

式 G

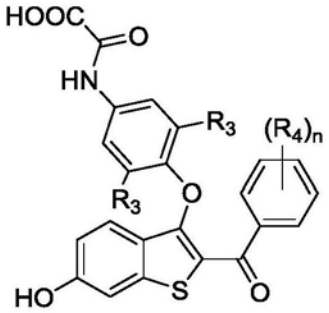
[0245] 其中：

[0246] Z是CH或N；

[0247] n是0、1、2、3或4；和

[0248] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0249] 在另一实施方式中，化合物具有式H：

[0250] 

式 H

[0251] 其中：

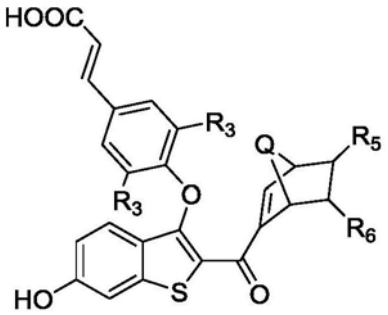
[0252] n是0、1、2、3或4；

[0253] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、$-NO_2$、$-C_1$-C_6烷基和$-C_1$-C_6氟烷基；和

[0254] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、$-C_1$-C_6烷基、$-C_1$-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0255] 在一个实施方式中，R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、甲基和-CN。

[0256] 在另一实施方式中，提供式I的化合物：

[0257] 

式 I

[0258] 其中：

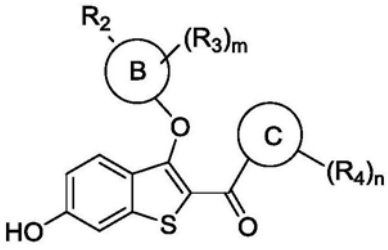
[0259] Q选自O、S、CH_2、NH和S(O)；

[0260] R_5和R_6独立地选自-CN、卤素和$-COOR_7$；

[0261] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、甲基和-CN；和

[0262] R_7选自卤代烷基、烷基、环烷基、芳基和杂芳基。

[0263] 在另外的实施方式中，提供式J的化合物：

[0264] 

式 J

[0265] 其中：

[0266] m是0、1、2、3或4；

[0267] n是0、1、2、3或4；

[0268] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

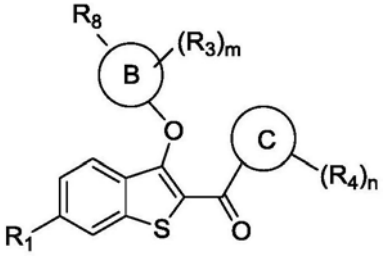
[0269] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0270] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

[0271] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0272] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0273] 在另外的实施方式中，提供式K的化合物：

[0274] 

式 K

[0275] 其中：

[0276] m是0、1、2、3或4；

[0277] n是0、1、2、3或4；

[0278] 环B是苯基，萘基，喹啉基，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0279] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

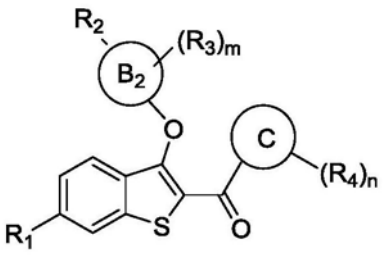
[0280] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0281] R_8选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

[0282] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0283] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0284] 在另外的实施方式中，提供式L的化合物：

[0285] 

式 L

[0286] 其中：

[0287] m是0、1、2、3或4；

[0288] n是0、1、2、3或4；

[0289] 环B_2是萘基、喹啉基或10元双环杂环基；

[0290] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

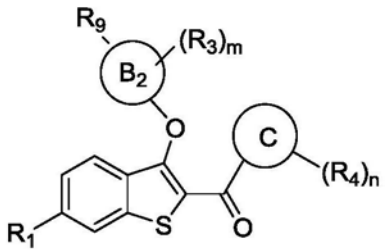
[0291] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0292] R_2选自-CH＝CHCOOH、-NH(CO)COOH、-COOH、-C_2-C_6亚烯基-COOH和-C_2-C_6亚炔基-COOH；

[0293] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、C_1-C_6烷基和C_1-C_6氟烷基；和

[0294] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0295] 在另外的实施方式中，提供式M的化合物：

[0296] 

式 M

[0297] 其中：

[0298] m是0、1、2、3或4；

[0299] n是0、1、2、3或4；

[0300] 环B_2是萘基、喹啉基或10元双环杂环基；

[0301] 环C是苯基，苯硫基(即，噻吩基)，5-或6-元单环杂芳基或者7-、8-、9-或10-元双环杂环基；

[0302] R_1选自羟基、氢、卤素、-O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)(C_1-C_6烷基)、-OC(O)C_6H_5、-OC(O)O(C_1-C_6烷基)、-OC(O)OC_6H_5和-OSO_2(C_2-C_6烷基)；

[0303] R_9是-COOH。

[0304] R_3在每次出现时独立地选自氢、卤素、-CN、-NO_2、-C_1-C_6烷基和-C_1-C_6氟烷基；和

[0305] R_4在每次出现时独立地选自氢、卤素、羟基、-C_1-C_6烷基、-C_1-C_6氟烷基、-CN、-O(C_1-C_6烷基)和-O(C_1-C_6氟烷基)。

[0306] 在一个实施方式中，R_1是氢。

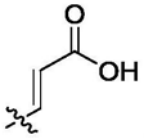
[0307] 在一个实施方式中，化合物选自式A且R_1是羟基、卤素或-O(C_1-C_6烷基)。

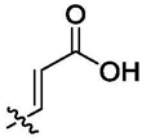
[0308] 在一个实施方式中，化合物选自式B且R_1是羟基、卤素或-O(C_1-C_6烷基)。

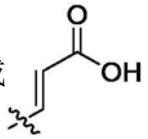
[0309] 在一个实施方式中，化合物选自式C且R_1是羟基、卤素或-O(C_1-C_6烷基)。

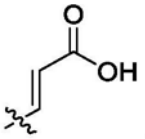
[0310] 在一个实施方式中，化合物选自式D且R_1是羟基、卤素或-O(C_1-C_6烷基)。

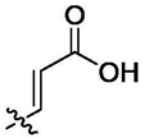
[0311] 在一个实施方式中，R_2是-COOH。

[0312] 在一个实施方式中，R_2是。

[0313] 在一个实施方式中，化合物选自式A且R_2是-COOH或。

[0314] 在一个实施方式中，化合物选自式B且R_2是-COOH或。

[0315] 在一个实施方式中，化合物选自式C且R_2是-COOH或。

[0316] 在一个实施方式中，化合物选自式D且R_2是-COOH或。

[0317] 在一个实施方式中，R_3是氟。

[0318] 在一个实施方式中，R_3是氯。

[0319] 在一个实施方式中，R_3是甲基。

[0320] 在一个实施方式中，化合物选自式A且R_3是卤素或-C_1-C_6烷基，包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0321] 在一个实施方式中，化合物选自式B且R_3是卤素或-C_1-C_6烷基，包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0322] 在一个实施方式中，化合物选自式C且R_3是卤素或-C_1-C_6烷基，包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0323] 在一个实施方式中，化合物选自式D且R_3是卤素或-C_1-C_6烷基，包括甲基、乙基、丙基和异丙基。

[0324] 在一个实施方式中，R_4是卤素。

[0325] 在一个实施方式中，R_4是-C_1-C_6烷基。

[0326] 在一个实施方式中，R_4是羟基。

[0327] 在一个实施方式中，化合物选自式A且R_4是卤素、-C_1-C_6烷基或羟基。

[0328] 在一个实施方式中，化合物选自式B且R_4是卤素、-C_1-C_6烷基或羟基。

[0329] 在一个实施方式中，化合物选自式C且R_4是卤素、-C_1-C_6烷基或羟基。

[0330] 在一个实施方式中，化合物选自式D且R_4是卤素、-C_1-C_6烷基或羟基。

[0331] 在一个实施方式中，m是0。

[0332] 在一个实施方式中，m是1。

[0333] 在一个实施方式中，m是2。

[0334] 在一个实施方式中，化合物选自式A且m是0、1或2。

[0335] 在一个实施方式中,化合物选自式B且m是0、1或2。

[0336] 在一个实施方式中,化合物选自式C且m是0、1或2。

[0337] 在一个实施方式中,化合物选自式D且m是0、1或2。

[0338] 在一个实施方式中,n是0。

[0339] 在一个实施方式中,n是1。

[0340] 在一个实施方式中,n是2。

[0341] 在一个实施方式中,化合物选自式A且n是0、1或2。

[0342] 在一个实施方式中,化合物选自式B且n是0、1或2。

[0343] 在一个实施方式中,化合物选自式C且n是0、1或2。

[0344] 在一个实施方式中,化合物选自式D且n是0、1或2。

[0345] 在一个实施方式中,X是-O-。

[0346] 在一个实施方式中,化合物选自式B且X是-O-。

[0347] 在一个实施方式中,化合物选自式C且X是-O-。

[0348] 在一个实施方式中,化合物选自式D且X是-O-。

[0349] 在一个实施方式中,Y是-CO-。

[0350] 在一个实施方式中,化合物选自式B且Y是-CO-。

[0351] 在一个实施方式中,化合物选自式C且Y是-CO-。

[0352] 在一个实施方式中,化合物选自式D且Y是-CO-。

[0353] 在一个实施方式中,环B是苯基。

[0354] 在一个实施方式中,环B是萘基。

[0355] 在一个实施方式中,环B是喹啉基。

[0356] 在一个实施方式中,化合物选自式A且环B是苯基、萘基或喹啉基。

[0357] 在一个实施方式中,化合物选自式B且环B是苯基、萘基或喹啉基。

[0358] 在一个实施方式中,化合物选自式C且环B是苯基、萘基或喹啉基。

[0359] 在一个实施方式中,化合物选自式D且环B是苯基、萘基或喹啉基。

[0360] 在一个实施方式中,环C是苯基。

[0361] 在一个实施方式中,化合物选自式A且环C是苯基。

[0362] 在一个实施方式中,化合物选自式B且环C是苯基。

[0363] 在一个实施方式中,化合物选自式C且环C是苯基。

[0364] 在一个实施方式中,m和n是0。

[0365] 在一个实施方式中,m是0且n是1。

[0366] 在一个实施方式中,m是0且n是2。

[0367] 在一个实施方式中,m是1且n是0。

[0368] 在一个实施方式中,m是1且n是1。

[0369] 在一个实施方式中,m是1且n是2。

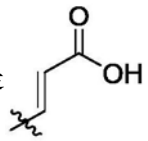
[0370] 在一个实施方式中,m是2且n是0。

[0371] 在一个实施方式中,m是2且n是1。

[0372] 在一个实施方式中,m是2且n是2。

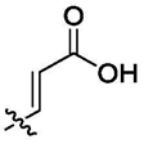
[0373] 在一个实施方式中,X是-O-且Y是-C(O)-。

[0374] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-和Y是-C(O)。

[0375] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)和R_2是。

[0376] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)和n是0。

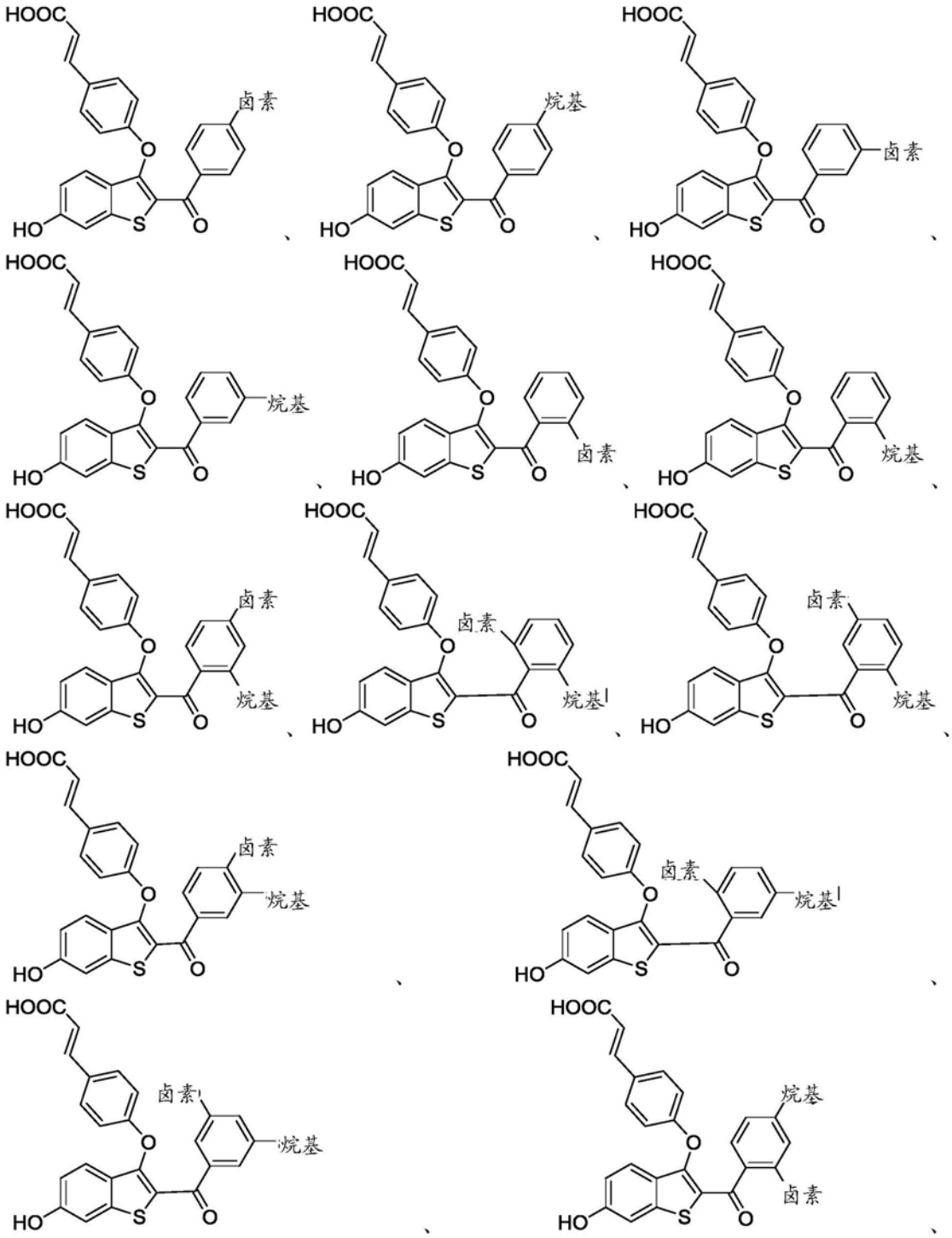
[0377] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)和m是0。

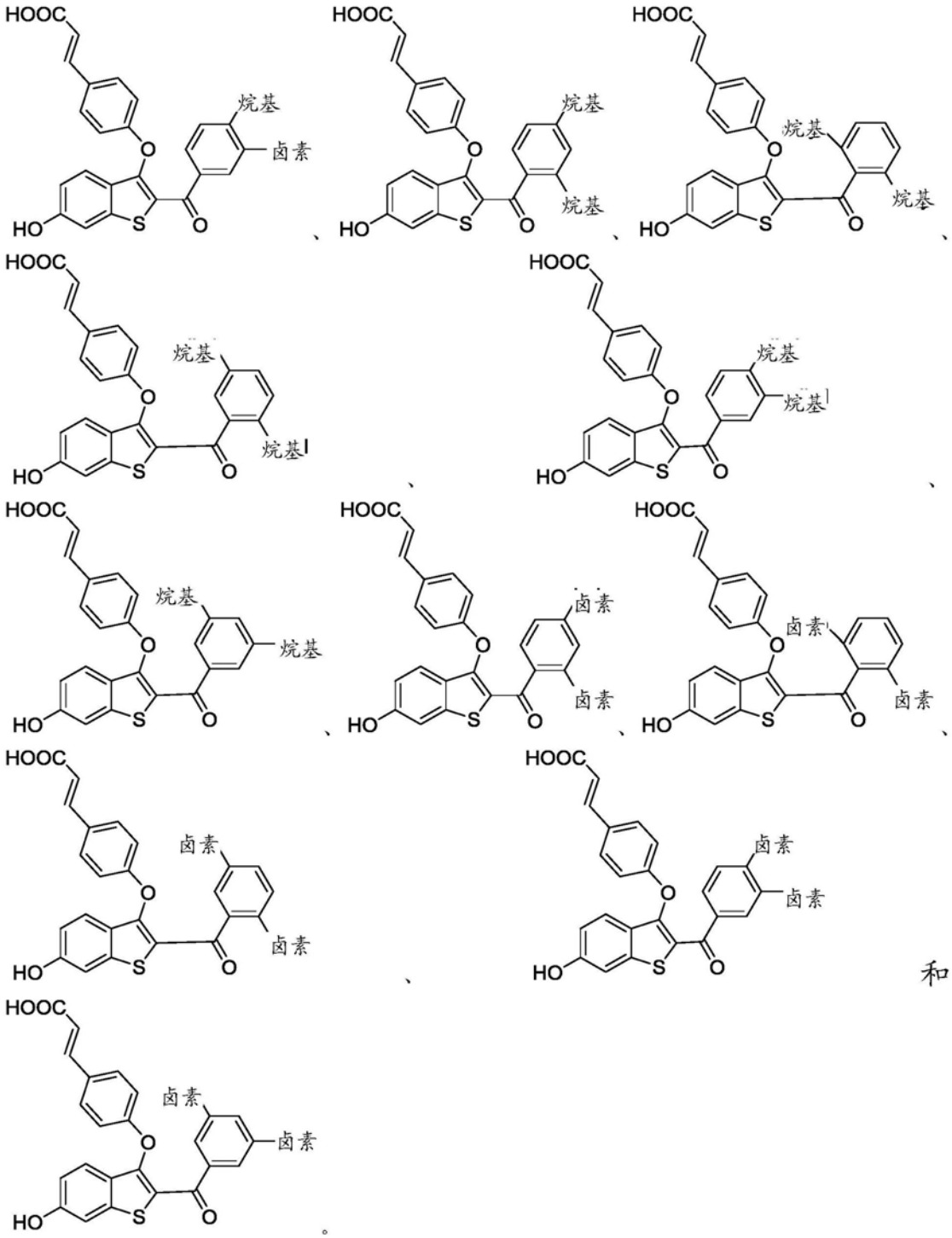
[0378] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)，环B是苯基和R_2是。

[0379] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)和环B是萘基，且R_2是-COOH。

[0380] 在一个实施方式中，R_1是羟基，X是-O-，Y是-C(O)和环B是喹啉基，且R_2是-COOH。

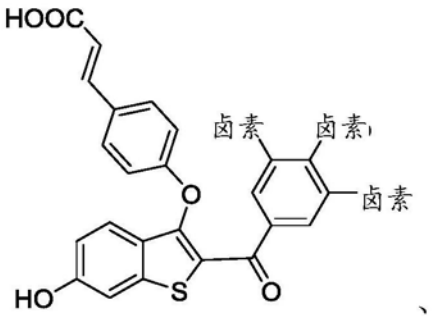
[0381] 本发明的化合物的非限制性实例包括：

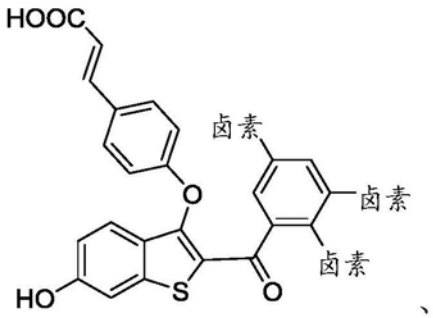
[0382] 

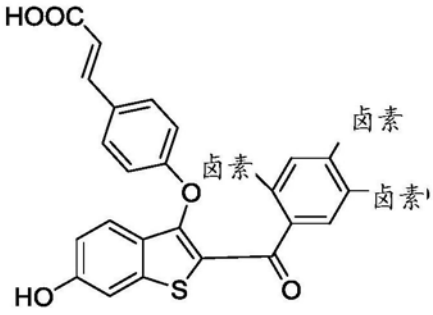
[0383] 

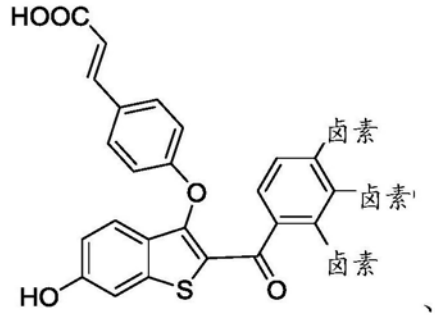
[0384] 在以上结构的某些实施方式中，烷基是甲基。在以上结构实施方式的其它实施方式中，烷基独立地为甲基、乙基、丙基或环丙基。在以上实施方式的一些实施方式中，卤素是氟。在一些实施方式中，卤代烷基独立地为单-、二-或三氟甲基。在其中苯环具有两个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟一个氯、两个氟或两个氯。在其中苯环具有三个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟两个氯、两个氟一个氯、三个氟或三个氯。

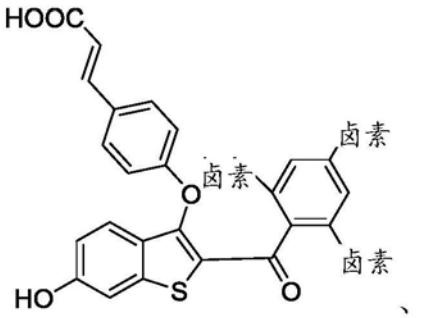
[0385] 本发明的化合物的另外非限制性实例包括：

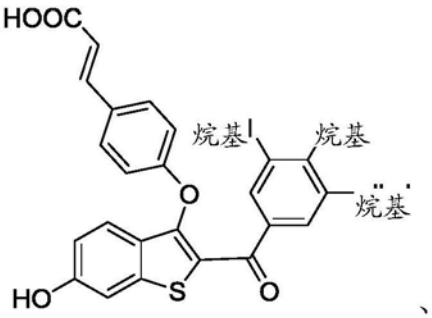
[0386] 

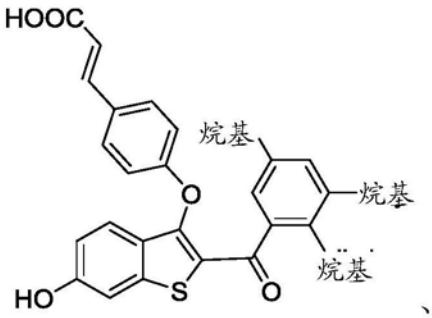
、

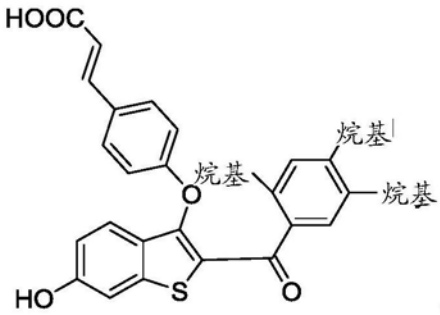
、

、

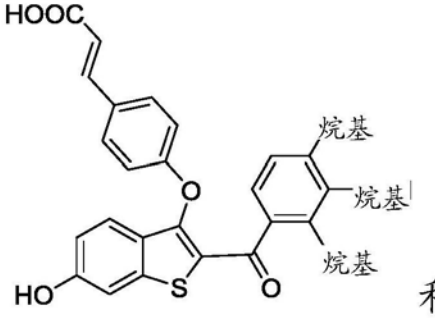
、

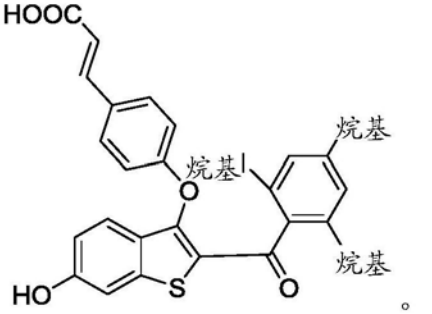
、

、

、

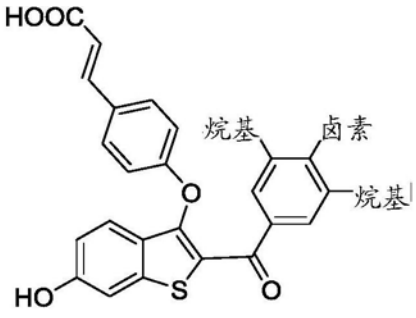
、

[0387] 

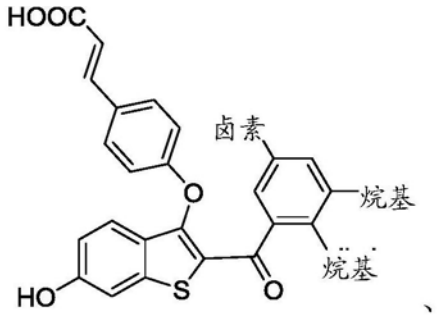
和

。

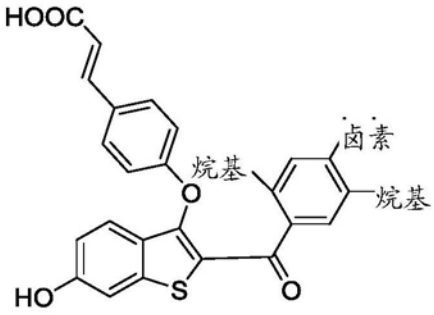
[0388] 本发明的化合物的另外非限制性实例包括：


HOOC
烷基
卤素
烷基
O
HO
S
O

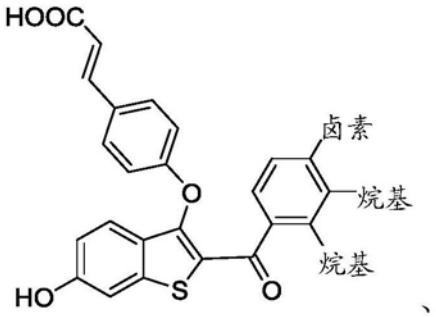
、


HOOC
卤素
烷基
烷基
O
HO
S
O

、

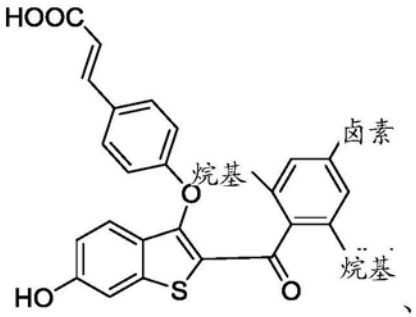

HOOC
卤素
烷基
烷基
O
HO
S
O

、

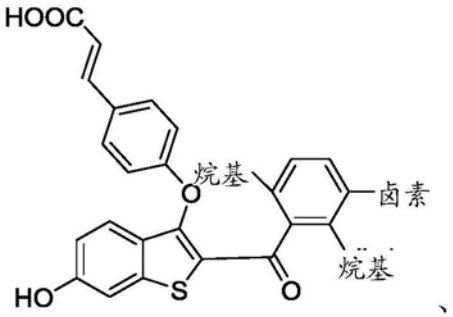

HOOC
卤素
烷基
烷基
O
HO
S
O

、

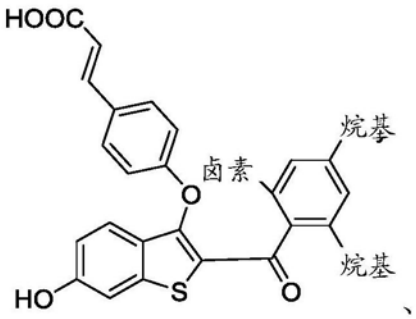
[0389]


HOOC
卤素
烷基
烷基
O
HO
S
O

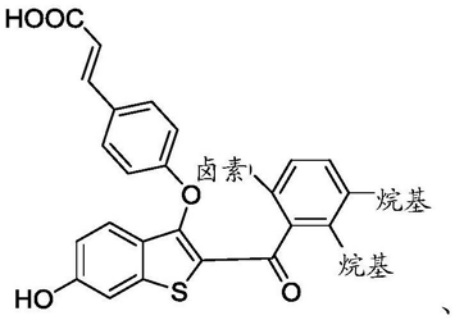
、


HOOC
烷基
卤素
烷基
O
HO
S
O

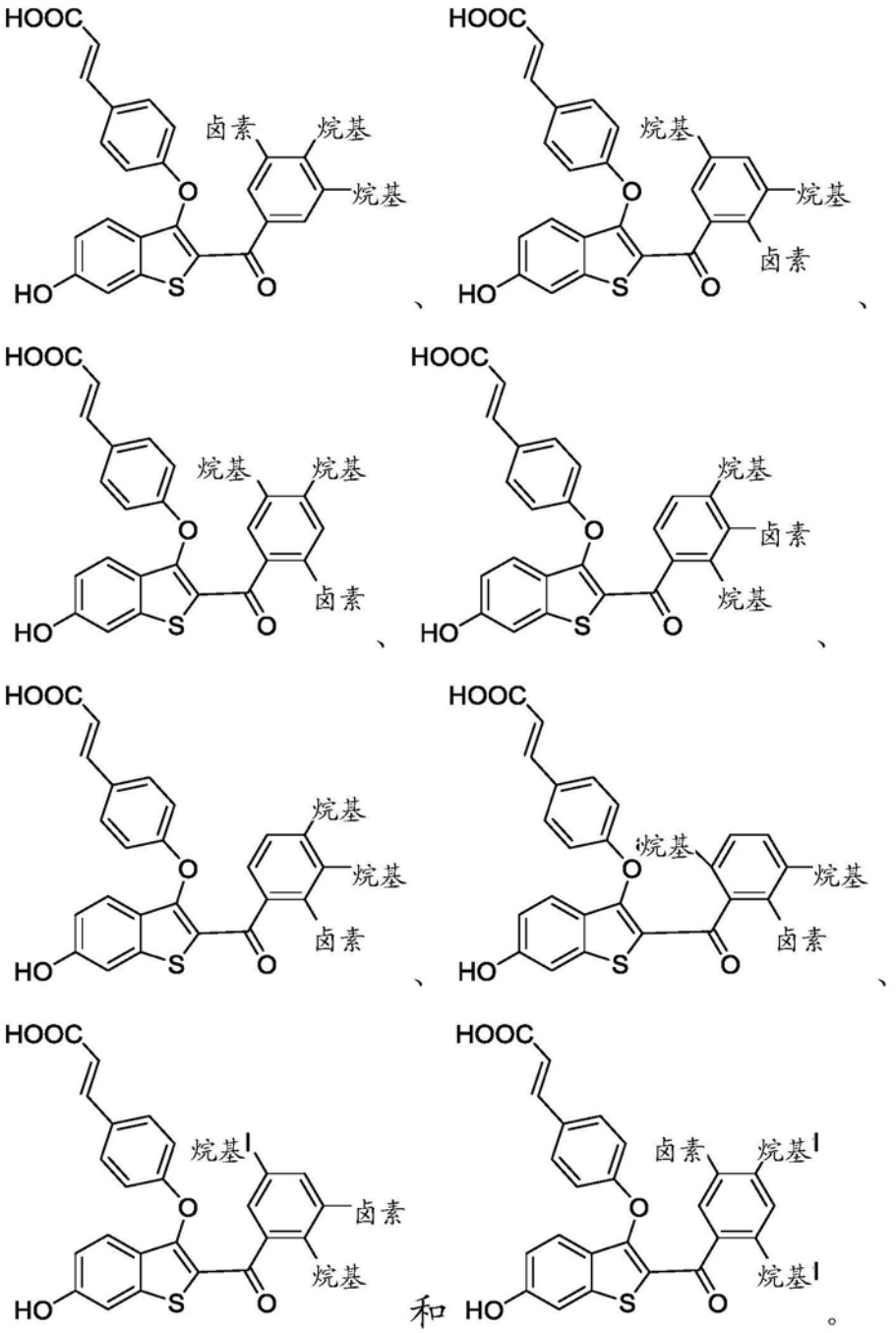
、


HOOC
烷基
卤素
烷基
O
HO
S
O

、


HOOC
卤素
烷基
烷基
O
HO
S
O

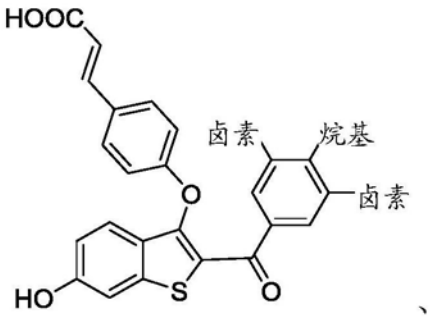
、

[0390] 

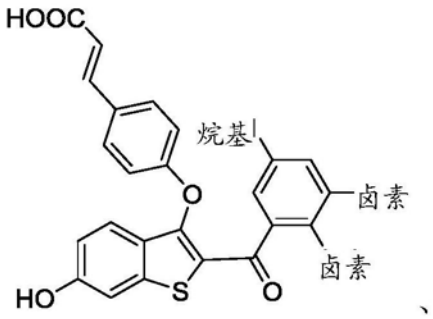
[0391] 在以上结构的某些实施方式中，烷基是甲基。在以上结构实施方式的其它实施方式中，烷基独立地为甲基、乙基、丙基或环丙基。在以上实施方式的一些实施方式中，卤素是氟。在一些实施方式中，卤代烷基独立地为单-、二-或三氟甲基。在其中苯环具有两个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟一个氯、两个氟或两个氯。在其中苯环具有三个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟两个氯、两个氟一个氯、三个氟或三个氯。

[0392] 本发明的化合物的另外非限制性实例包括：

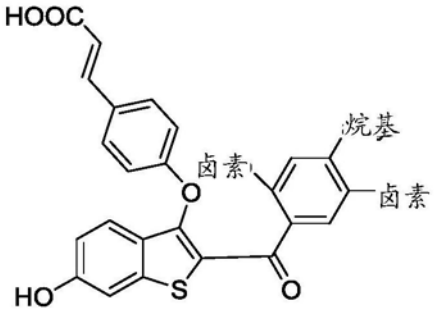
[0393]


HOOC
卤素
烷基
卤素
O
HO
S
O

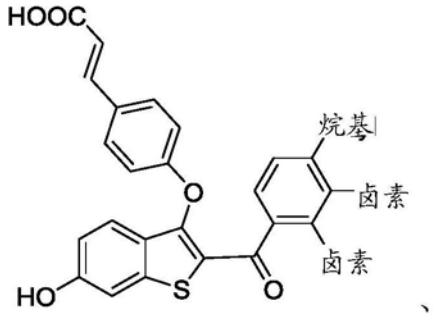
、


HOOC
烷基
卤素
卤素
O
HO
S
O

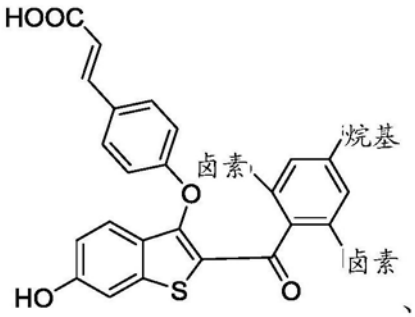
、


HOOC
烷基
卤素
卤素
O
HO
S
O

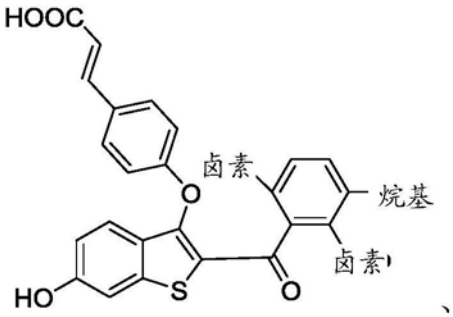
、


HOOC
烷基
卤素
卤素
O
HO
S
O

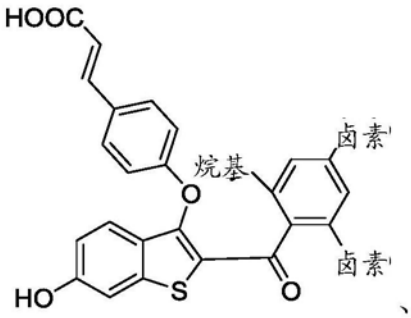
、


HOOC
卤素
烷基
卤素
O
HO
S
O

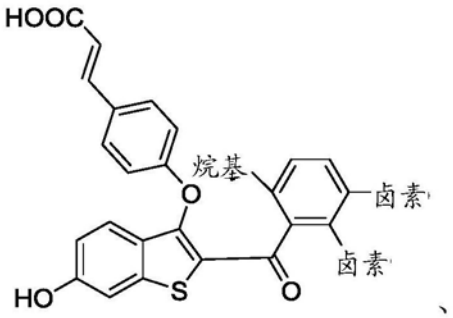
、


HOOC
卤素
烷基
卤素
O
HO
S
O

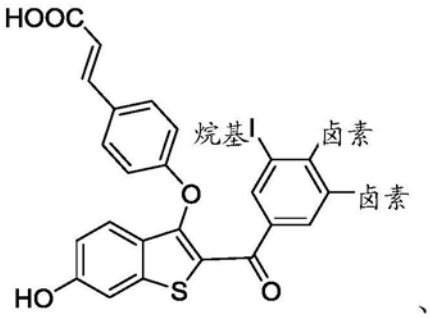
、


HOOC
卤素
烷基
卤素
O
HO
S
O

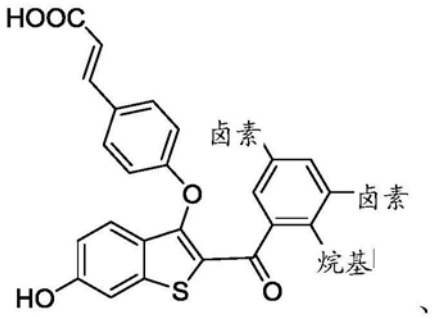
、


HOOC
烷基
卤素
卤素
O
HO
S
O

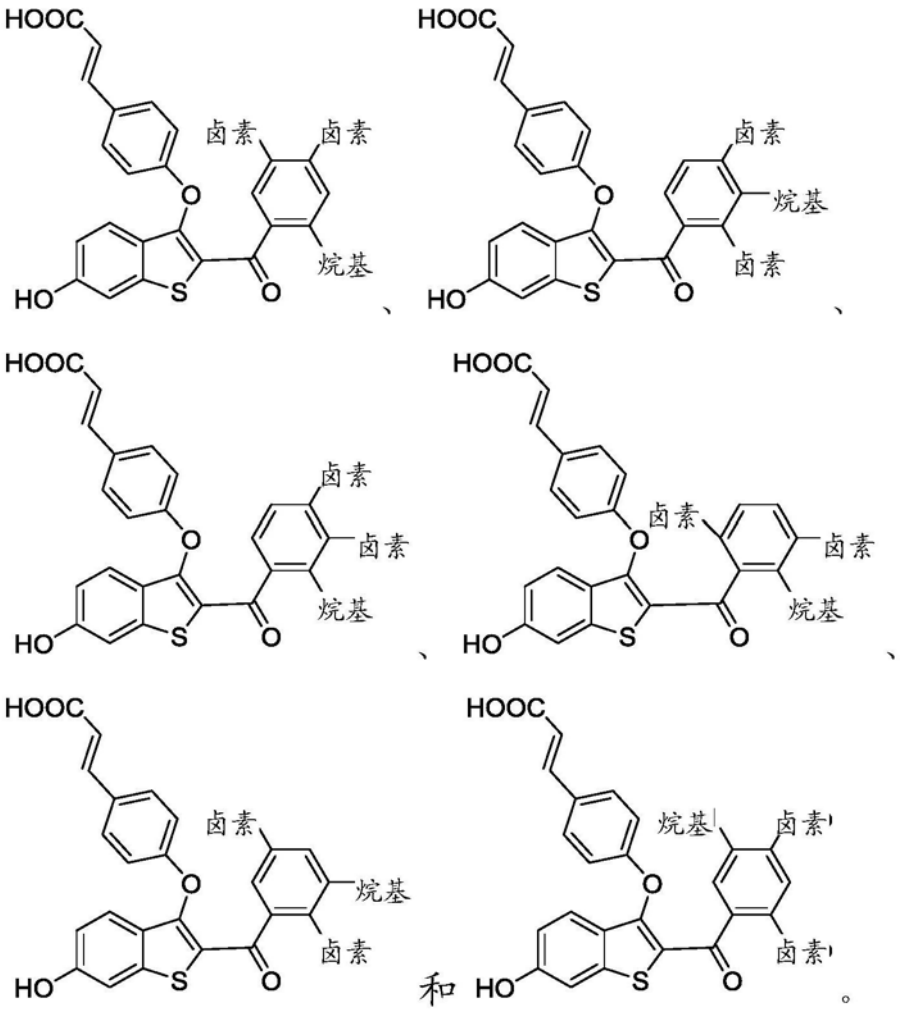
、


HOOC
烷基
卤素
卤素
O
HO
S
O

、

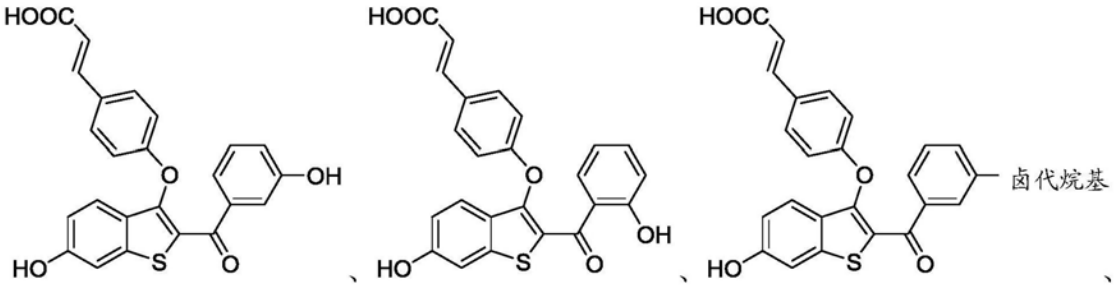

HOOC
卤素
卤素
烷基
O
HO
S
O

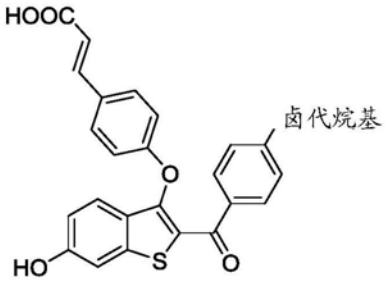
、

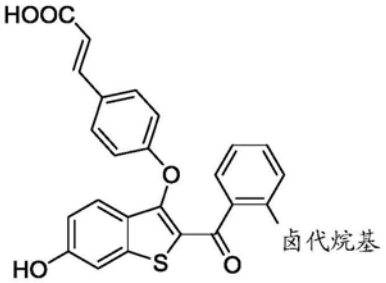
[0394] 

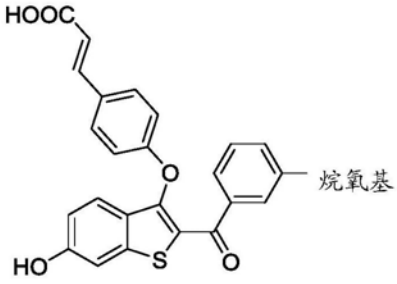
[0395] 在以上结构的某些实施方式中，烷基是甲基。在以上结构实施方式的其它实施方式中，烷基独立地为甲基、乙基、丙基或环丙基。在以上实施方式的一些实施方式中，卤素是氟。在一些实施方式中，卤代烷基独立地为单-、二-或三氟甲基。在其中苯环具有两个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟一个氯、两个氟或两个氯。在其中苯环具有三个卤素的某些实施方式中，卤素可以是一个氟两个氯、两个氟一个氯、三个氟或三个氯。

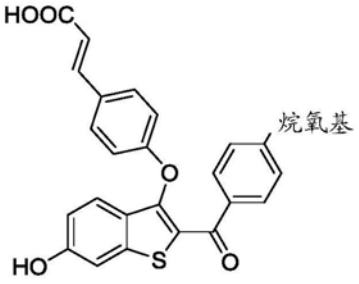
[0396] 本发明的化合物的另外非限制性实例包括：

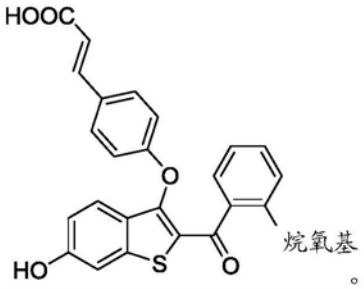
[0397] 

[0398] 

、

、

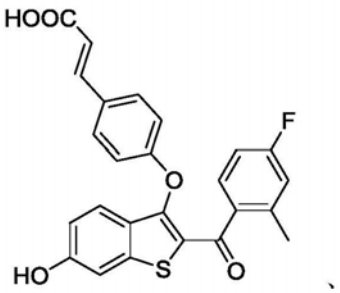
、

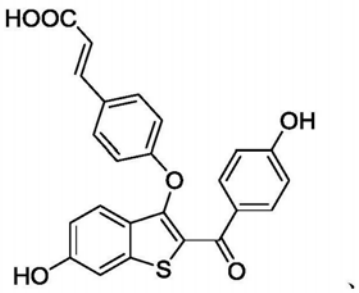
和

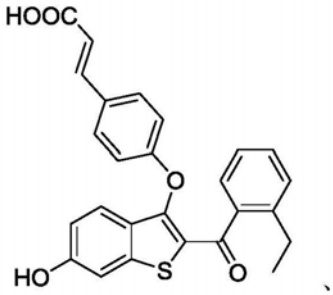
。

[0399] 在以上结构的某些实施方式中，烷氧基是甲氧基。在以上结构实施方式的其它实施方式中，烷氧基是乙氧基、丙氧基或环丙氧基。在一些实施方式中，卤代烷基是单-、二-或三氟甲基。

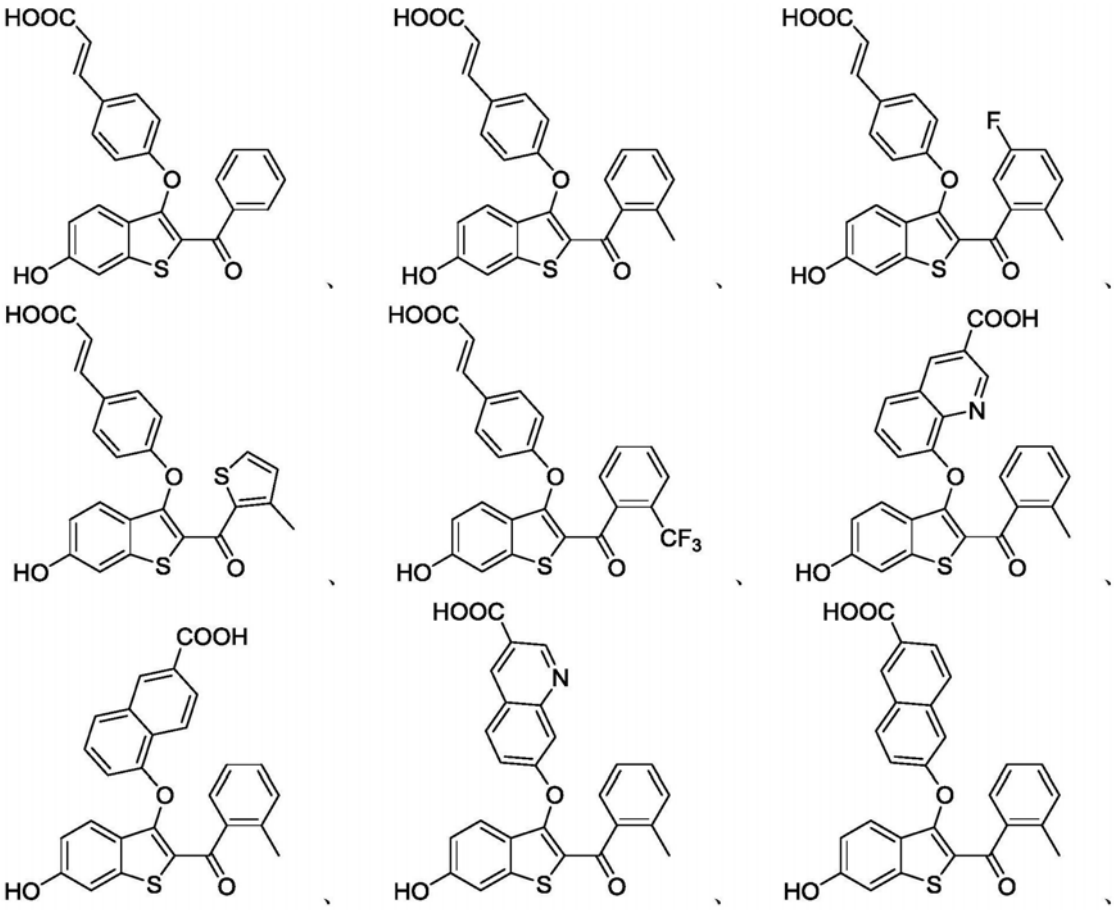
[0400] 本发明的代表性化合物包括，但不限于下式的化合物：

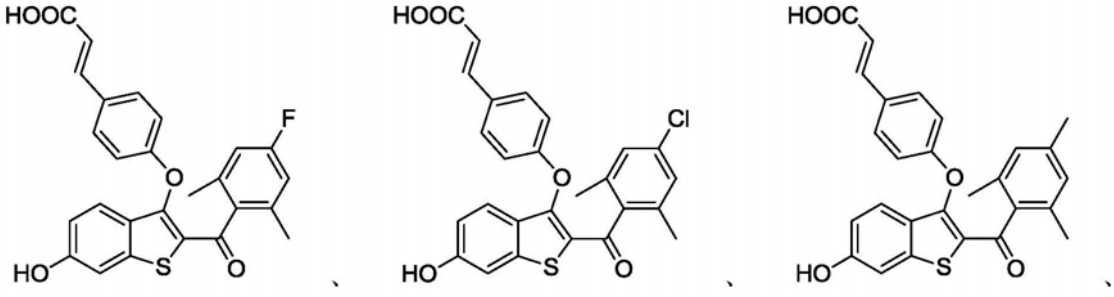
[0401] 

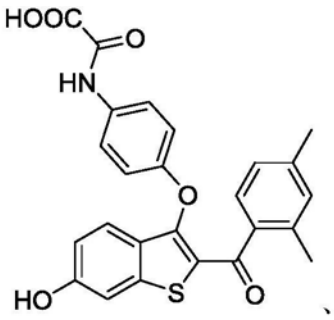
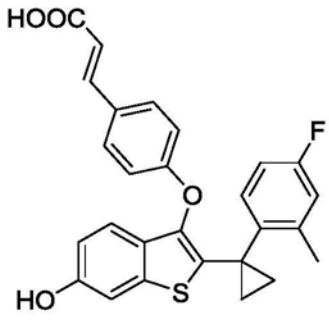
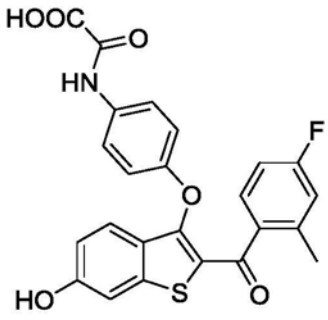
、

、

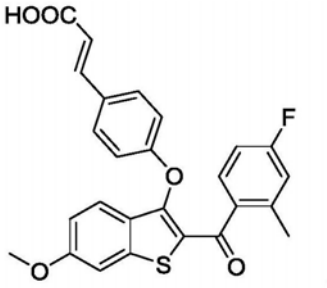
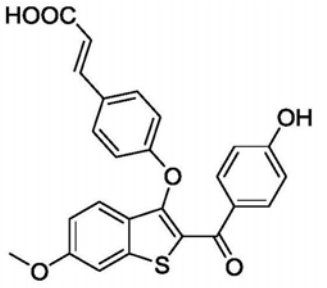
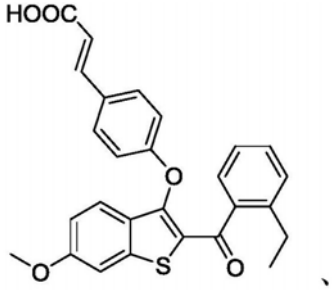
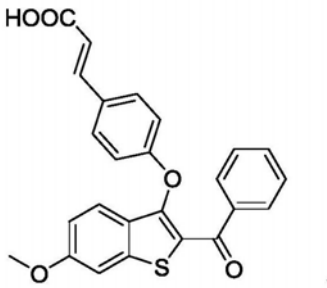
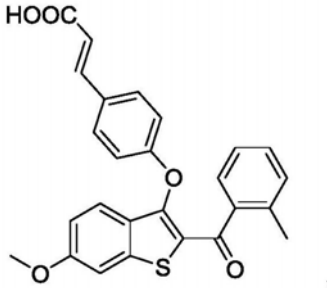
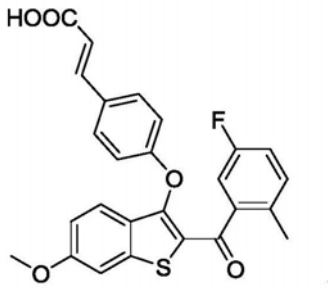
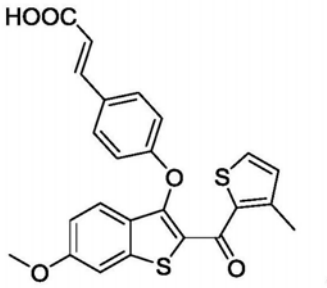
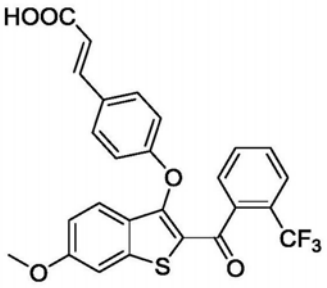
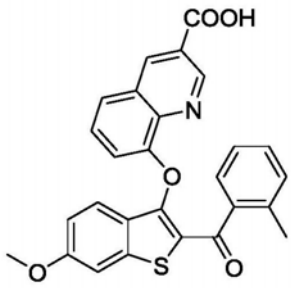
、

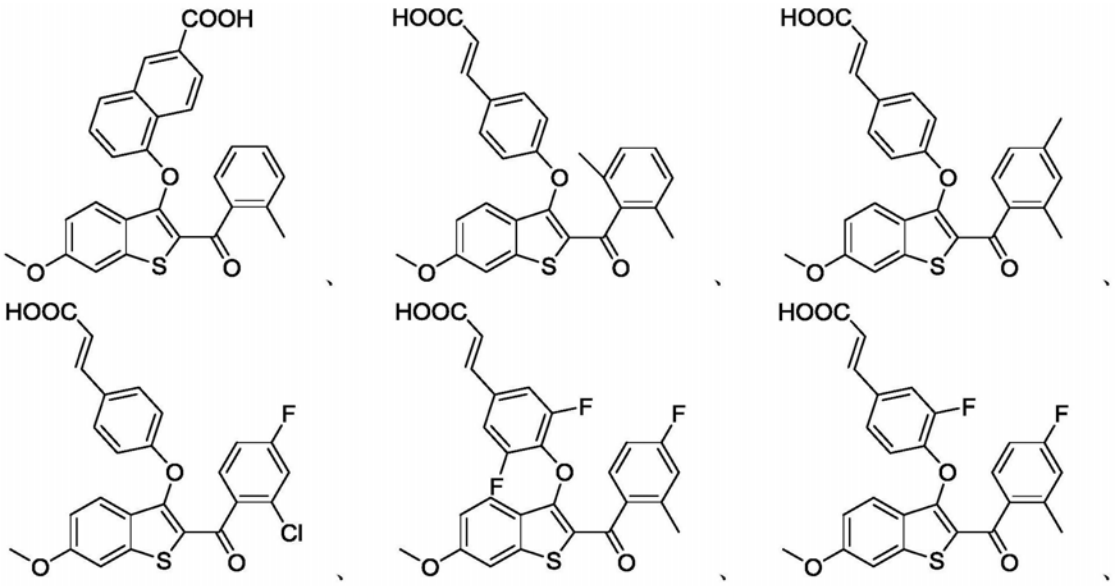
[0402] 

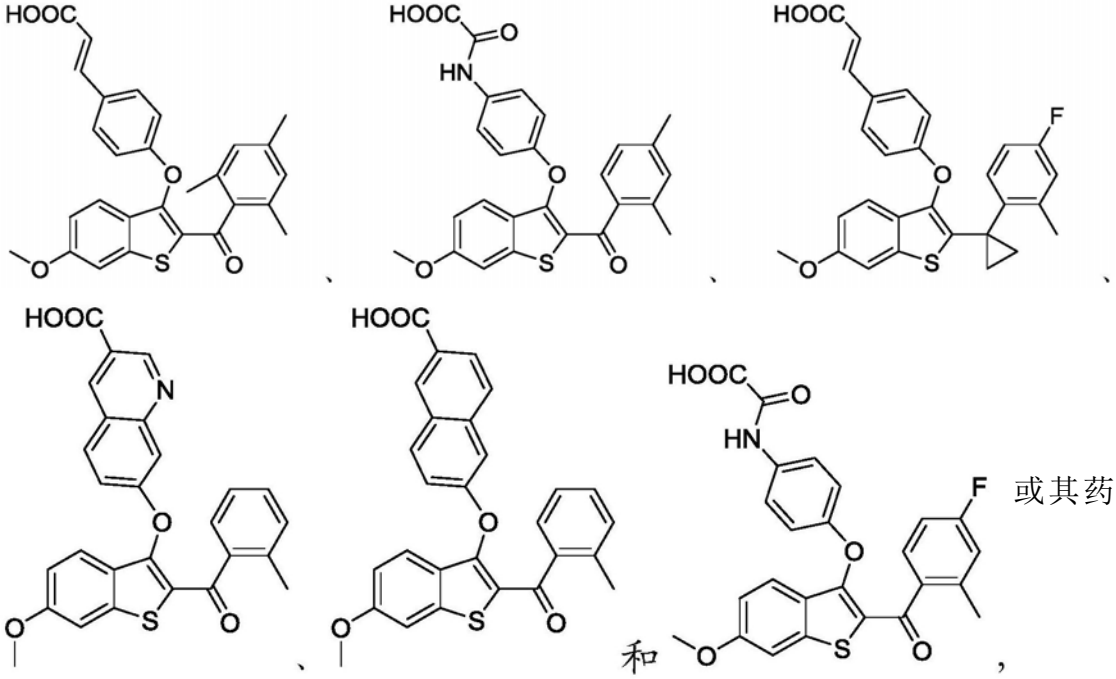
[0403] 

[0404]  、 和 ，或其药学上可接受的盐或前药。

[0405] 本发明的另外代表性化合物包括，但不限于下式的化合物：

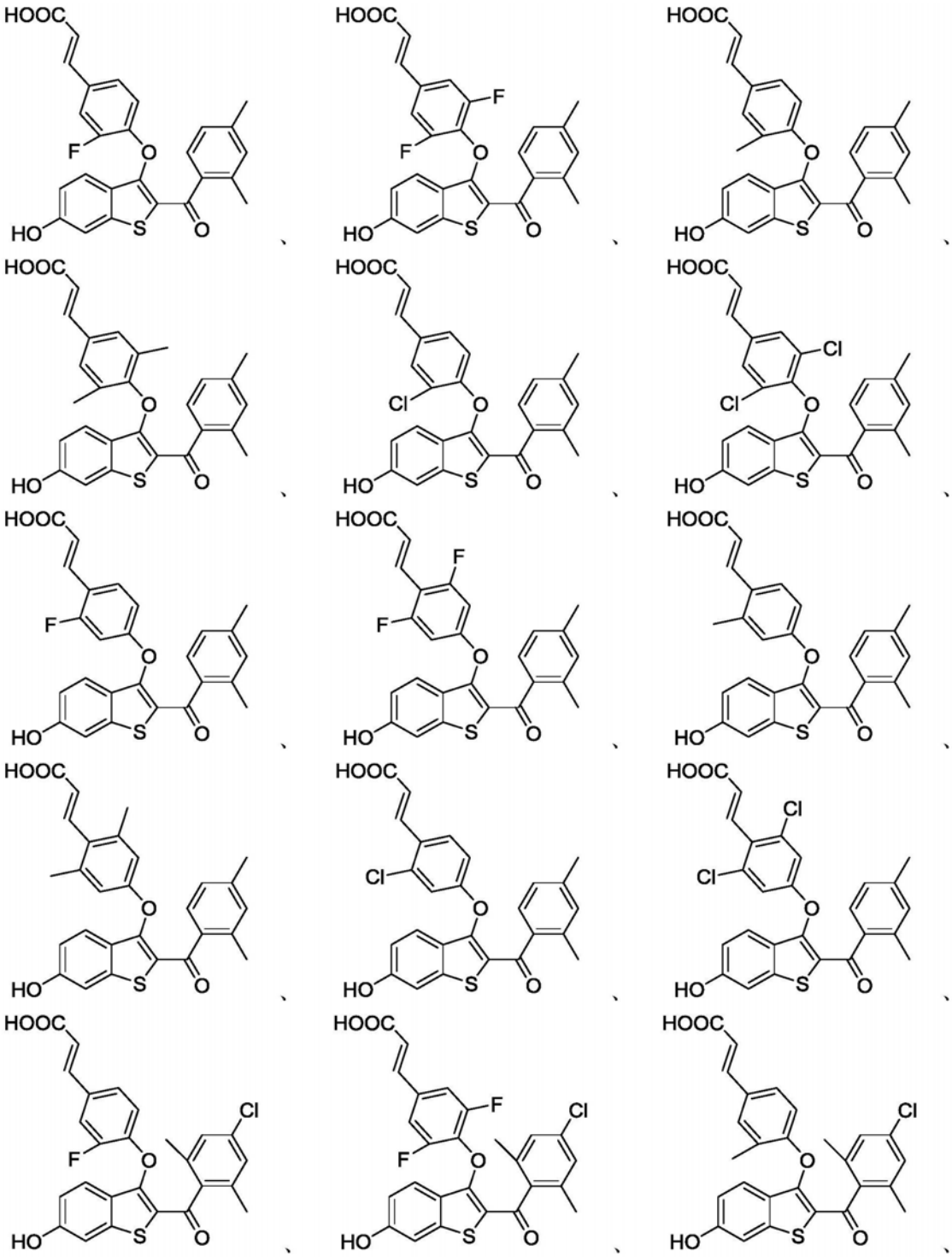
[0406]  、 、 、 、 、 、 、 、 、

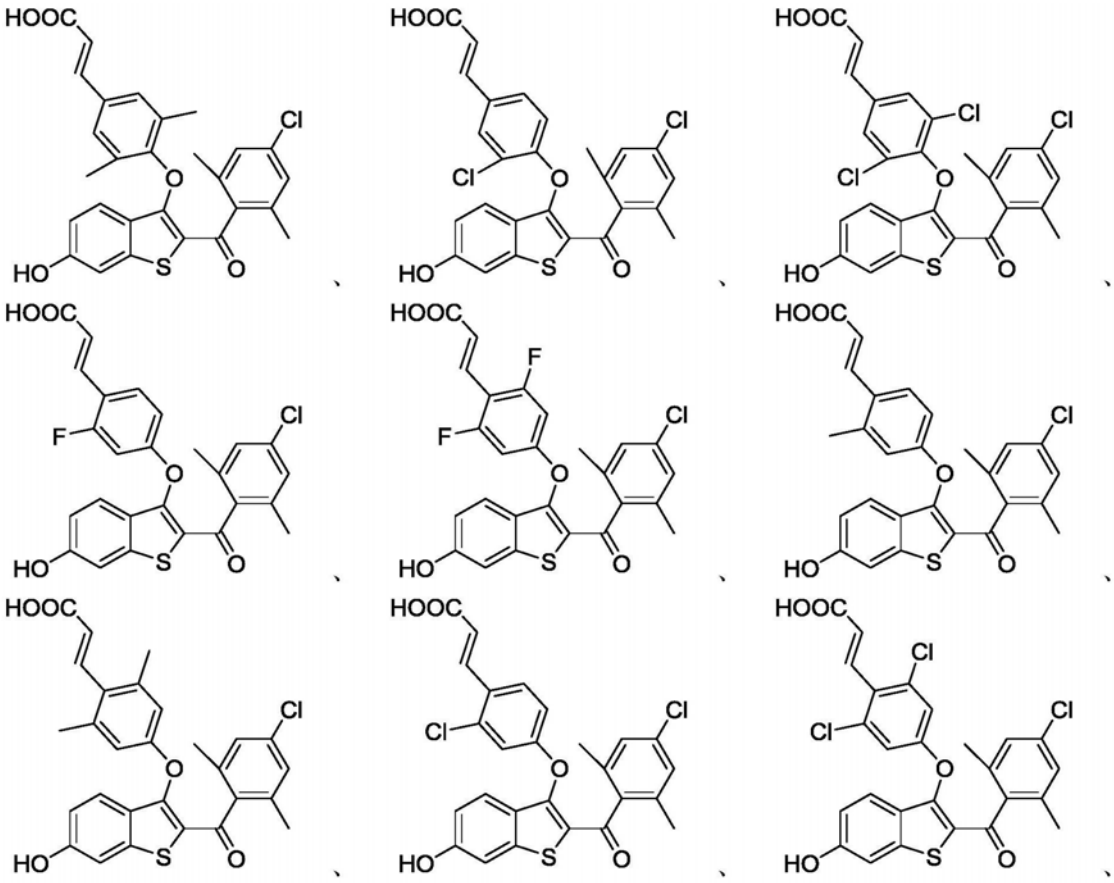
[0407] 

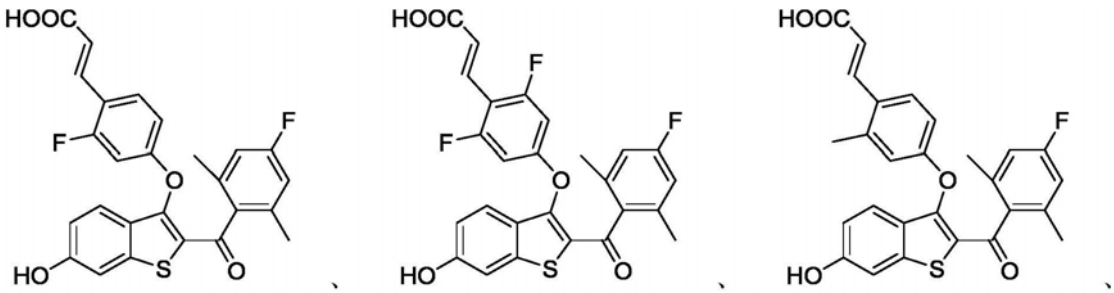
[0408] 

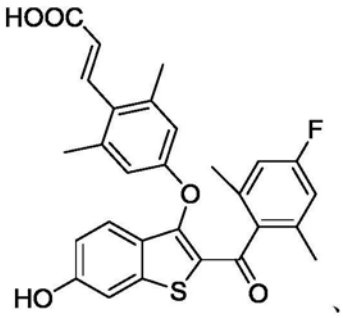
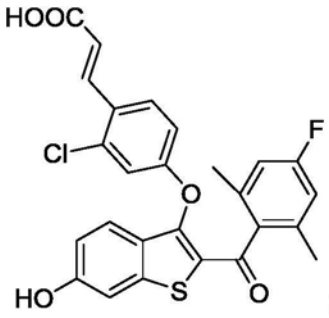
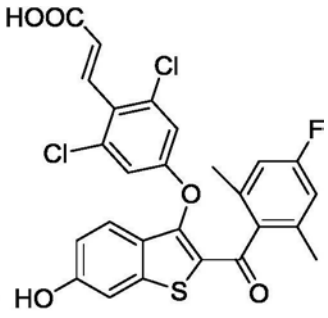
学上可接受的盐。

[0409] 本发明的另外代表性化合物包括,但不限于下式的化合物:

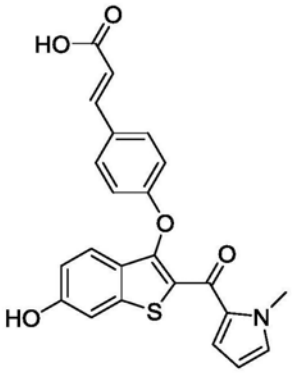
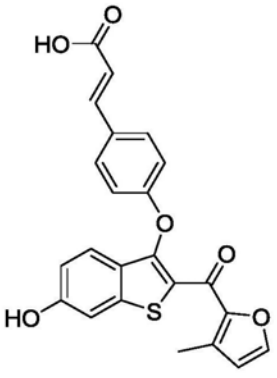
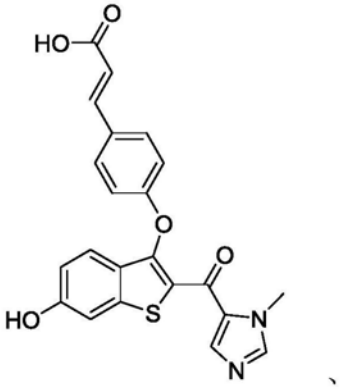
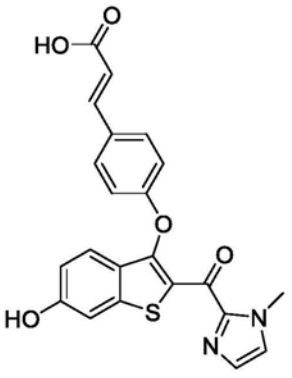
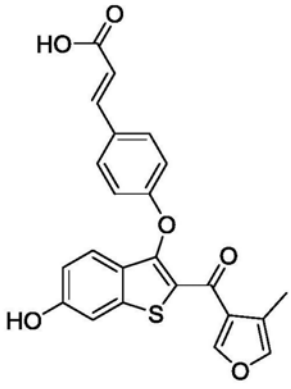
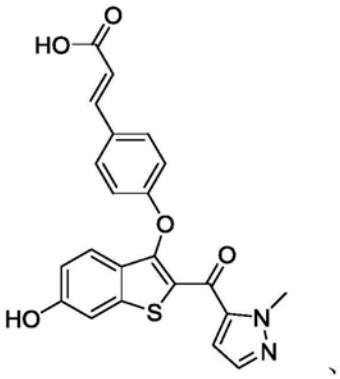
[0410] 

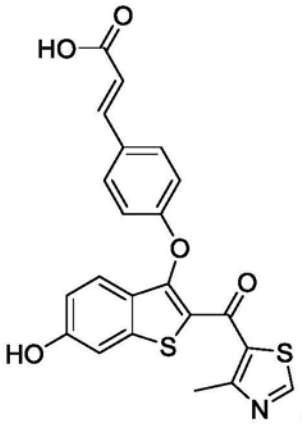
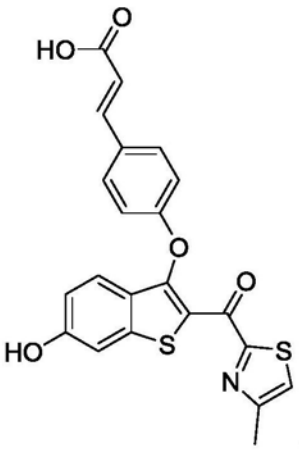
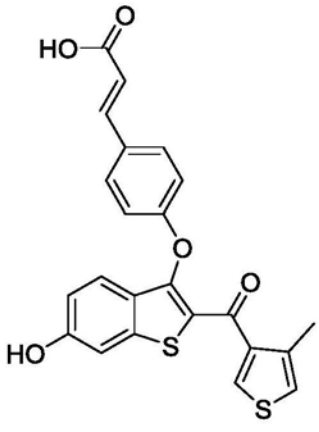
[0411] 

[0412] 

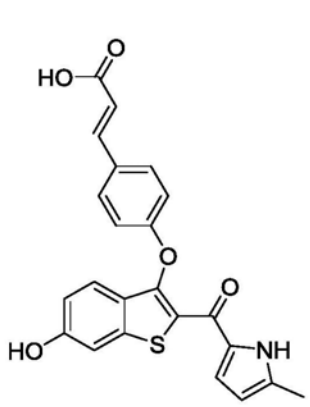
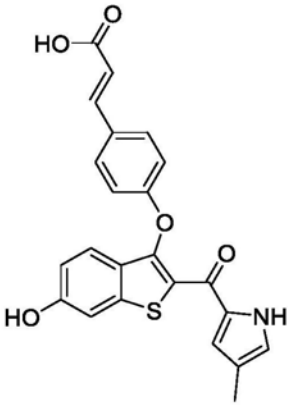
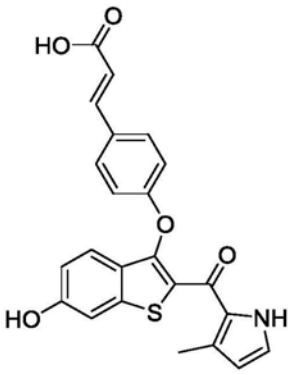
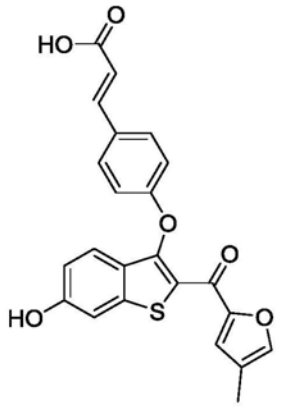
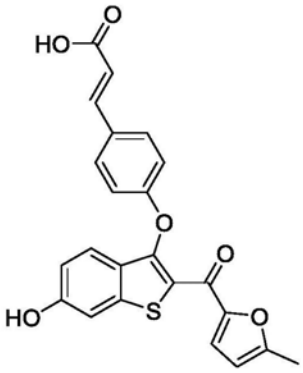
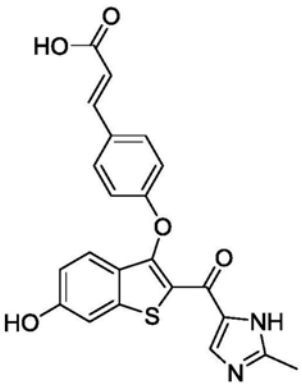
[0413]  、 和 或其药学上可接受的盐。

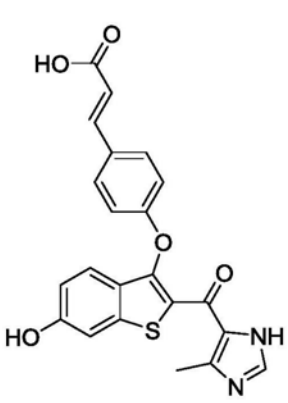
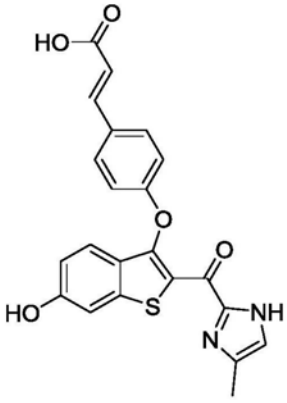
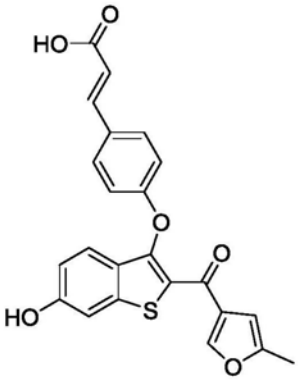
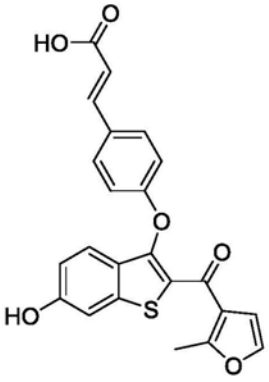
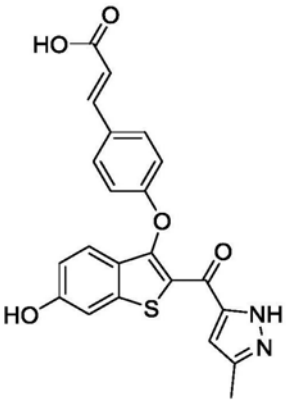
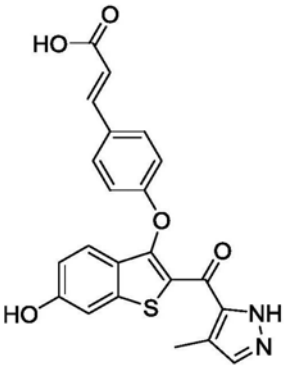
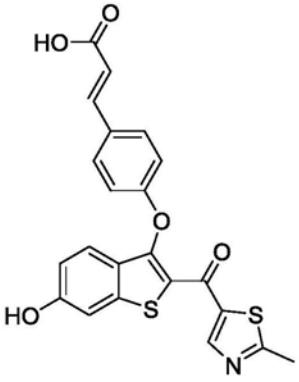
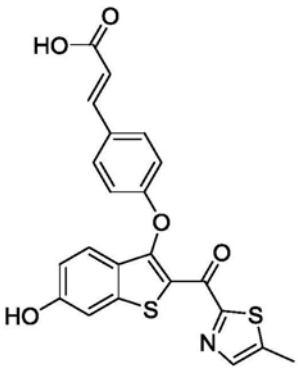
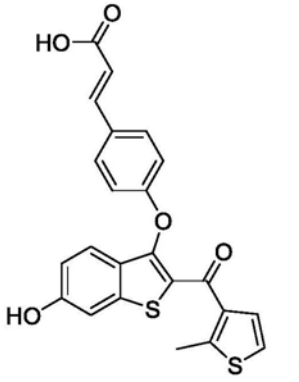
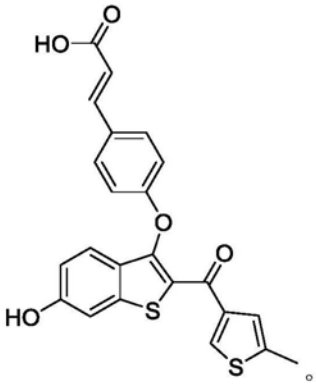
[0414] 本发明的另外代表性化合物包括，但不限于下式的化合物：

[0415]  、 、 、 、 、 、

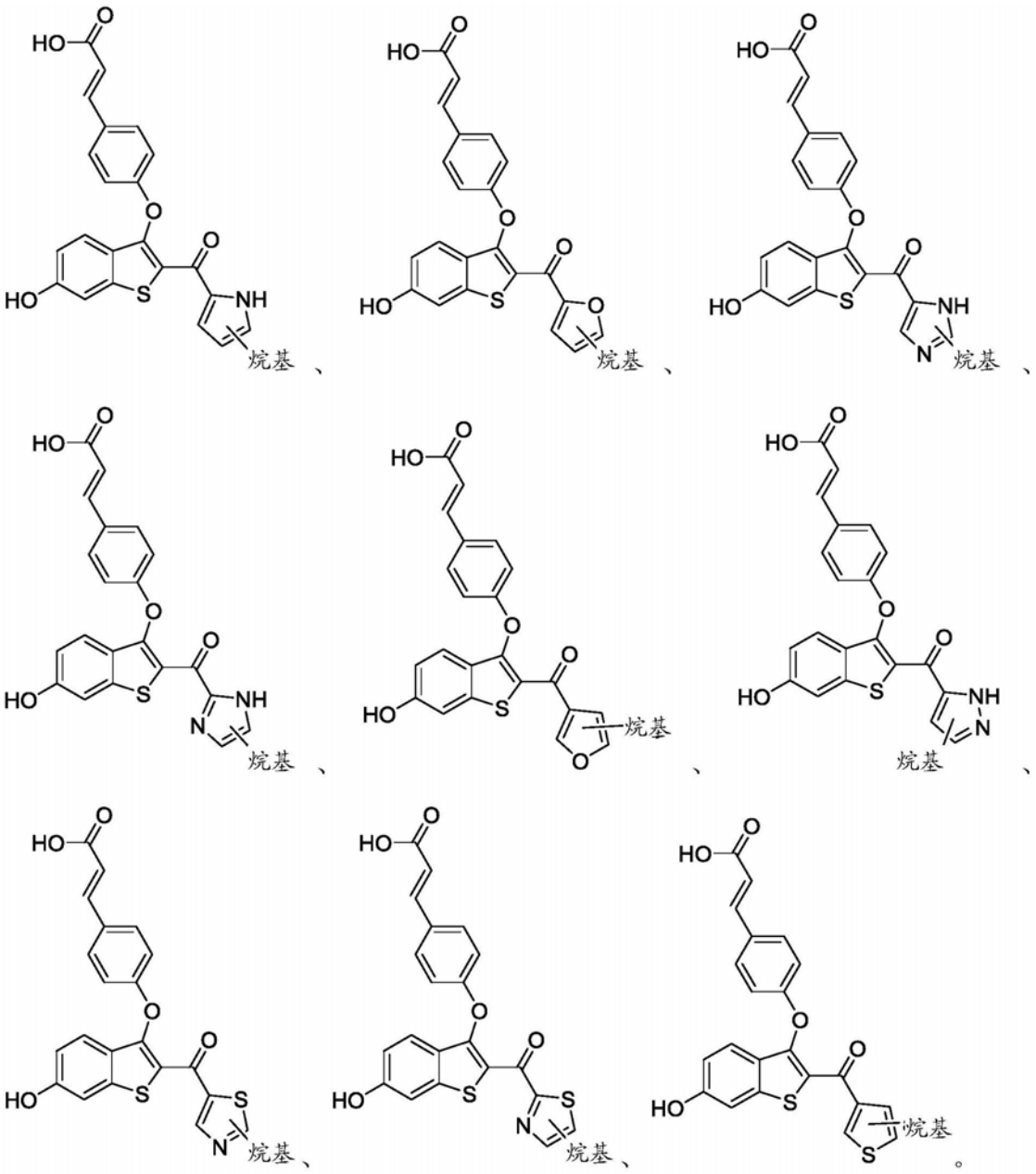
[0416]  、 、 。

[0417] 本发明的另外代表性化合物包括，但不限于下式的化合物：

[0418]  、  、  、  、  、  、

[0419] 、、、、、、、、和。

[0420] 本发明的另外代表性化合物包括,但不限于下式的化合物:

[0421] 

[0422] 在具有-CO_2H的任何以上结构的一个实施方式中，该化合物可以例如作为酯、酰胺或醚前药给出。该酯可以例如是-CO_2R，其中R是烷基(包括环烷基)、杂烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环基或被体内代谢以提供母体药物的任何其它部分。

[0423] 药物组合物和治疗方法

[0424] 本发明包括包含治疗有效量的如本文所述的化合物或其药学上可接受的盐或前药和一种或多种药学上可接受的媒介如稀释剂、防腐剂、助溶剂、乳化剂、辅助剂、赋形剂或载体的药物组合物。赋形剂包括，但不限于液体如水、盐水、甘油、聚乙二醇、透明质酸、乙醇等。

[0425] 术语“药学上可接受的载体”是指本公开的化合物与其一起施用的稀释剂、辅助剂、赋形剂或载体。术语“有效量”或“药物有效量”是指提供所需生物学结果的非毒性但足够的药剂量。该结果可以是减少和/或缓解疾病的迹象、症状或原因，或任何其它期望的生物系统的改变。任何单独情况中的适宜“有效”量可以通过本领域技术人员采用常规实验确

定。用于治疗性应用的“药学上可接受的载体”是药学领域中公知的且描述于，例如，Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Edition(Easton,Pennsylvania:Mack Publishing Company,1990)中。例如，可以使用生理pH下的无菌盐水和磷酸盐缓冲盐水。防腐剂、稳定剂、染料和甚至调味剂可以提供在药物组合物中。例如，苯甲酸钠、山梨酸和p-羟基苯甲酸的酯可以作为防腐剂添加。Id.,1449。另外，可以使用抗氧化剂和助悬剂。Id.

[0426] 用于非液体制剂的合适赋形剂也是本领域技术人员已知的。药学上可接受的赋形剂和盐的全面讨论在Remington's Pharmaceutical Sciences,18th Edition(Easton,Pennsylvania:Mack Publishing Company,1990)中可得。

[0427] 另外，辅助物质如润湿剂或乳化剂、生物缓冲物质、表面活性剂等等可以存在于这样的媒介中。生物缓冲剂可以是任何药学上可接受的且提供具有所需pH(即，生理可接受范围的pH)的溶液。缓冲液的实例包括盐水、磷酸盐缓冲盐水、Tris缓冲盐水、Hank's缓冲盐水等。

[0428] 取决于预期的施用模式，药物组合物可以是固体、半固体或液体剂型的形式，如，例如，片剂、栓剂、丸剂、胶囊、粉末、液体、混悬剂、乳膏、油膏、洗剂等，优选为适合于单次施用精确剂量的单位剂型。组合物包括与药学上可接受的载体组合的有效量的所选择药物，且另外地，可包括其它药物试剂、辅助剂、稀释剂、缓冲剂等。

[0429] 一般地，本公开的组合物通过任何可接受的施用模式以治疗有效量施用。合适的剂量范围取决于多种因素如待治疗的疾病的严重性、受试者的年龄和相对健康、使用的化合物的效能、施用途径和形式、其施用所针对的适应症及所参与的医师的偏好和经验。治疗这些疾病的本领域普通技术人员将能够在没有过度实验的情况下而依赖于个人知识和本申请的公开内容来确定对于给定疾病的本公开的组合物的治疗有效量。

[0430] 因此，用于施用活性化合物的组合物包括，但不限于适合于口服(包括，但不限于片剂、胶囊、液体、凝胶制剂)、局部、直肠、鼻、肺部、肠胃外(包括肌肉内、动脉内、鞘内、皮下和静脉内)、肌肉内、静脉内、皮下、经皮(其可以包括渗透增强剂)、阴道和栓剂施用的那些。肠溶包衣口服片剂也可以用于提高化合物对于口服施用途径的生物利用度。最有效的剂型取决于所选择的特定化合物的生物利用度/药代动力学以及患者中疾病的严重性。口服剂型是特别典型的，因为施用的为方便性和预期有利的患者顺应性。

[0431] 对于固体组合物，常规的非毒性固体载体包括，例如，药物级的甘露醇、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、糖精钠、滑石、纤维素、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁等。液体的可药用组合物可以，例如，通过溶解、分散如本文所述的活性化合物和任选的药用辅料在赋形剂(如，例如，水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等)中等来制备，以由此形成溶液或悬浮液。如果需要，待施用的药物组合物也可以包含少量的非毒性辅助物质如润湿剂或乳化剂、pH缓冲剂等，例如，乙酸钠、单月桂酸山梨醇酐酯、三乙醇胺乙酸钠、油酸三乙醇胺等。制备这些剂型的实际方法是已知的或本领域技术人员清楚的；例如，参见Remington's Pharmaceutical Sciences，以上引用。

[0432] 再一实施方式是渗透增强剂赋形剂的使用，包括聚合物如：聚阳离子(壳聚糖及其季铵衍生物、聚-L-精氨酸、胺化明胶)；聚阴离子(N-羧甲基壳聚糖、聚-丙烯酸)；和硫醇化聚合物(羧甲基纤维素-半胱氨酸、聚卡波非-半胱氨酸、壳聚糖-硫代丁基脒(thiobutylamidine)、壳聚糖-巯基乙酸、壳聚糖-谷胱甘肽缀合物)。

[0433] 为口服施用，组合物一般采取片剂、胶囊、软胶囊的形式且可以是水性或非水性溶液、悬浮液或糖浆。片剂和胶囊是典型的口服施用形式。用于口服使用的片剂和胶囊可以包括一种或多种通常使用的载体如乳糖和玉米淀粉。润滑剂如硬脂酸镁通常也可以添加。通常，本公开的组合物可以与口服的、非毒性、药学可接受的、惰性载体组合，如乳糖、淀粉、蔗糖、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、磷酸二钙、硫酸钙、甘露醇、山梨醇等。此外，当希望或必要时，合适的粘合剂、润滑剂、崩解剂和着色剂也可以加入混合物中。合适的粘合剂包括淀粉、明胶、天然糖类如葡萄糖或β-乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶如阿拉伯树胶、黄蓍胶或藻酸钠、羧甲基纤维素、聚乙二醇、蜡等。这些剂型中使用的润滑剂包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。崩解剂包括，但不限于淀粉、甲基纤维素、琼脂、膨润土、黄原胶等。

[0434] 当使用液体混悬剂时，活性剂可以与任何口服的、非毒性的、药学可接受的惰性载体如乙醇、甘油、水等组合，及与乳化剂和助悬剂组合。如果需要，也可以添加调味剂、着色剂和/或甜味剂。用于加入本文的口服制剂中的其它任选组分包括，但不限于防腐剂、助悬剂、增稠剂等。

[0435] 肠胃外制剂可以制备为常规形式，作为液体溶液或悬浮液、适合于在注射前溶解或悬浮在液体中的固体形式或作为乳液。优选地，无菌注射悬浮液根据本领域已知的技术使用合适的载体、分散或润滑剂和助悬剂配制。无菌注射制剂也可以是可接受的无菌的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液。可使用的可接受媒介和溶剂中包括水、Ringer’s液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的非挥发油、脂肪酯或多元醇常规用作溶剂或悬浮介质。另外，肠胃外施用可以包括使用缓释或持续释放系统以使得保持恒定的剂量水平。

[0436] 肠胃外施用包括关节内、静脉内、肌肉内、真皮内、腹膜内和皮下途径，且包括水性和非水性的、等渗无菌注射溶液，其可以包含抗氧化剂、缓冲剂、抑菌剂及赋予制剂与预期接受者的血液等渗性的溶质，及水性和非水性的无菌悬浮液(其可包括助悬剂、助溶剂、增稠剂、稳定剂和防腐剂)。通过特定肠胃外途径的施用可以包括将本公开的制剂通过针头或套管，通过无菌注射器或一些其它的机械装置如连续输注系统推进而引入患者的身体中。本公开提供的制剂可以使用注射器、喷射器、泵或任何其它本领域中公认用于肠胃外施用的装置施用。

[0437] 优选地，无菌注射悬浮液根据本领域已知的技术使用合适的载体、分散剂或润滑剂和助悬剂配制。无菌注射制剂也可以是非毒性的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射溶液或悬浮液。可使用的可接受媒介和溶剂中包括水、Ringer’s液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的非挥发油、脂肪酯或多元醇常规用作溶剂或悬浮介质。另外，肠胃外施用可以包括使用缓释或持续释放系统以使得保持恒定的剂量水平。

[0438] 用于肠胃外施用的根据本公开的制备物包括无菌的水性或非水性溶液、悬浮液或乳液。非水性溶剂或媒介的实例是丙二醇、聚乙二醇、植物油如橄榄油和玉米油、明胶和可注射有机酯如油酸乙酯。这样的剂型也可以包含辅助剂如防腐剂、润湿剂、乳化剂和分散剂。它们可以通过例如经滤菌器的过滤、通过将消毒剂加入组合物中、通过照射组合物或通过加热组合物来灭菌。它们也可以在使用之前即时使用无菌水或一些其它的无菌注射介质制造。

[0439] 无菌注射溶液通过将一种或多种本公开的化合物以所需的量加入(需要时)具有以上所列的各种其它成分的适宜溶剂中,随后过滤除菌来制备。一般地,分散体通过将各种除菌的活性成分加入含有基础分散介质和来自以上所列那些成分的所需其它成分的无菌媒体中制备。在用于制备无菌注射溶液的无菌粉末的情况中,优选的制备方法是真空干燥和冻干技术,其从预先无菌过滤的活性成分加任何另外的所需成分的溶液产生其粉末。因此,例如,适合于通过注射施用的肠胃外组合物通过搅拌10%体积丙二醇和水中的1.5%重量的活性成分制备。溶液用氯化钠制成等渗并除菌。

[0440] 或者,本公开的药物组合物可以以用于直肠施用的栓剂形式施用。这些可以通过混合药剂与合适的非刺激性赋形剂(其在室温下为固体但在直肠温度下为液体以释放药物)而制备。这样的材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[0441] 本公开的药物组合物也可以通过鼻用气雾剂或吸入施用。这样的组合物按照药物制剂领域中公知的技术制备且可以制备为盐水中的溶液,其采用苄醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、推进剂如氟碳化合物或氮和/或其它常规的增溶或分散剂。

[0442] 用于局部药物递送的优选制剂是油膏和乳膏。油膏是通常基于矿脂或其它石油衍生物的半固体制备物。包含选择的活性剂的乳膏如本领域中已知是粘性液体或半固体乳剂,为水包油型或油包水型的。乳膏基质是可水洗的且包含油相、乳化剂和水相。油相,有时也称为"内"相,通常由矿脂和脂肪醇如鲸蜡醇或硬脂醇组成。水相通常(虽然不是必然地)在体积上超过油相,且一般包含保湿剂。乳膏制剂中的乳化剂一般是非离子的、阴离子的、阳离子的或两性的表面活性剂。如本领域技术人员理解的,待使用的具体油膏或乳膏基质是用于最佳药物递送的基质。如与其它载体或媒介一样,油膏基质应当是惰性的、稳定的、非刺激性的和非致敏的。

[0443] 用于口腔施用的制剂包括片剂、糖锭剂、凝胶等。或者,口腔施用可以使用如本领域技术人员已知的透皮递送系统实现。本公开的化合物也可以使用常规透皮药物递送系统(即,透皮"贴片")通过皮肤或粘膜组织递送,其中药剂通常包含在片层结构内,该片层结构用作药物递送装置以固定于身体表面。在这种结构中,药物组合物通常包含在上背衬层下方的层或"储层"中。分层装置可以包含单一储层,或它可以包含多个储层。在一个实施方式中,储层包含药学上可接受的接触粘性材料的聚合物基质,其用于在药物递送过程中将该系统固定于皮肤。合适的皮肤接触粘性材料的实例包括,但不限于聚乙烯类、聚硅氧烷类、聚异丁烯类、聚丙烯酸酯类、聚氨酯类等。或者,含药物储层和皮肤接触粘合剂作为单独的和不同的层存在,具有储层(其在这一情况下可以是如上所述的聚合物基质或它可以是液体或凝胶储层,或者可以采取其它形式)下的粘合剂。这些叠层中的背衬层(其用作装置的上表面)起到片层结构的主要结构元件的作用并对该装置提供大部分柔性。选择用于背衬层的材料应当对于活性剂和存在的任何其它材料是基本上不渗透的。

[0444] 本公开的组合物可以配制用于气雾剂施用,特别地施用于呼吸道,且包括鼻内施用。化合物可以例如一般具有小的粒径,例如大约5微米或更小。这种粒径可以通过本领域已知的方式,例如通过微粉化获得。活性成分在具有合适的推进剂如氯氟烃(CFC)(例如,二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷或二氯四氟乙烷)、二氧化碳或其它合适的气体的加压包装中提供。气雾剂也可以方便地包含表面活性剂如卵磷脂。药物的剂量可以通过计量阀控制。或

者，活性成分可以以干粉的形式提供，例如化合物在合适的粉末基质如乳糖、淀粉、淀粉衍生物(如羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮(PVP))中的粉末混合物。粉末载体在鼻腔中形成凝胶。粉末组合物可以以单位剂型存在，例如在(例如)明胶的胶囊或药盒中，或者粉末可以通过其借助吸入器施用的泡罩包装。

[0445] 药物或治疗有效量的组合物应递送至受试者。精确的有效量随受试者变化且将取决于物种、年龄、受试者的体型和健康、所治疗的病症的性质和程度、治疗医生的推荐及选择用于施用的治疗剂或治疗剂组合。对于给定情形的有效量可以通过常规实验确定。为本公开的目的，治疗量在至少一个剂量中可以例如在约0.01mg/kg-约250mg/kg体重，更优选约0.1mg/kg-约10mg/kg的范围内。在一些非限制性实施方式中，每日剂量可以是约1mg-300mg，每天一次或多次，更优选在约10mg-200mg的范围内。受试者可以按照需要施用多个剂量以减轻和/或缓解所讨论的障碍的征兆、症状或原因，或者产生任何其它所需的生物系统改变。当希望时，制剂可以用适应于活性成分的持续或控制释放施用的肠溶包衣制备。

[0446] 在一些实施方式中，例如，剂量可以是提供高达约10nM、50nM、100nM、200nM、300nM、400nM、500nM、600nM、700nM、800nM、900nM、1μM、5μM、10μM、20μM、30μM或40μM的活性化合物血清浓度所需的化合物量。

[0447] 在某些实施方式中，药物组合物是在单位剂型中，其包含约0.1mg-约2000mg、约10mg-约1000mg、约100mg-约800mg或约200mg-约600mg的活性化合物和任选地约0.1mg-约2000mg、约10mg-约1000mg、约100mg-约800mg或约200mg-约600mg的另外的活性剂。剂型的实例是具有至少，或不超过，1、2、5、10、15、20、25、50、75、100、150、200、250、300、350、400、450、500、550、600、650、700或750mg的活性化合物或者其盐或前药的那些。药物组合物还可以包括获得所需结果的比率的一定摩尔比的活性化合物和另外的活性剂。

[0448] 单位剂型可以是例如包含离散量的制备物的包装制备物，如包装的片剂、胶囊和小瓶或安瓿中的粉末。而且，单位剂型本身可以是胶囊、片剂、扁囊剂或糖锭剂，或者它可以是适宜数量的这些包装形式的任一种。

[0449] 本发明的化合物和组合物可以用于治疗或预防雌激素相关医学障碍，例如，癌症的方法中。癌症可以是例如乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和肺癌。特别地，乳腺癌可以是它莫西芬耐药性乳腺癌或三阴性乳腺癌。

[0450] 治疗方法可以防止或降低癌症或肿瘤的风险。治疗方法可以导致受试者中癌症或肿瘤的部分或完全消退。

[0451] 治疗方法可以导致它莫西芬耐药性癌症或肿瘤的部分或完全消退。治疗方法可以导致三阴性乳腺癌的部分或完全消退。

[0452] 在其它实施方式中，化合物或其药学上可接受的盐或前药或者药物组合物可以用于防止治疗后癌症或肿瘤的复发，作为辅助疗法。在一个实施例中，化合物或其药学上可接受的盐或前药或者药物组合物可以用于在乳腺癌治疗后防止进一步的乳腺癌或在乳房切除术和放疗后治疗妇女的淋巴结阳性乳腺癌。

[0453] 如果需要，多个剂量的本文所述化合物可以施用于受试者。或者，受试者可以给予单一剂量的本文所述化合物。

[0454] 在本发明的一个方面，本文所述化合物可以有利地与需要放疗、化疗或其它治疗剂的任何治疗方案组合施用。在另外的实施方式中，本文所述化合物可以有利地与针对自

身免疫障碍的治疗剂组合施用。

[0455] 化合物或其药学上可接受的盐或前药或者药物组合物也可以用于促进骨健康或者预防或治疗骨量减少症或骨质疏松症。

[0456] 前述内容通过参照以下实施例更好地理解，该实施例为说明的内容而给出而不旨在限制本发明的范围。

[0457] 在一个实施方式中，“癌症”是指细胞的异常生长，其倾向于以不受控的方式增殖且在一些情况中，转移(扩散)。癌症的类型包括，但不限于任何疾病阶段的实体肿瘤(如膀胱、肠、脑、乳腺、子宫内膜、心脏、肾、肺、子宫、淋巴组织(淋巴瘤)、卵巢、胰腺或其它内分泌器官(甲状腺)、前列腺、皮肤(黑素瘤或基底细胞癌)的那些实体肿瘤)或血液肿瘤(如白血病和淋巴瘤)，具有或不具有转移。

[0458] 在一个实施方式中，癌症或肿瘤是雌激素介导的。在可选的实施方式中，癌症或肿瘤不是雌激素介导的。在可变的实施方式中，癌症或肿瘤不是激素介导的。癌症的非限制性实例包括急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、肾上腺皮质癌、肛门癌、阑尾癌、星型细胞瘤、非典型畸胎瘤/横纹肌样瘤、基底细胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨癌(骨肉瘤和恶性纤维组织细胞瘤)、脑干胶质瘤、脑肿瘤、脑和脊髓肿瘤、乳腺癌、支气管肿瘤、Burkitt淋巴瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、结肠癌、结肠直肠癌、颅咽管瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、胚胎性肿瘤、子宫内膜癌、成室管膜细胞瘤、室管膜瘤、食管癌、肿瘤的尤文肉瘤家族、眼癌、成视网膜细胞瘤、胆囊癌、胃的(胃)癌、胃肠类癌瘤、胃肠道间质瘤(GIST)、胃肠道间质细胞瘤、生殖细胞瘤、神经胶质瘤、毛细胞白血病、头颈癌、肝细胞(肝)癌、霍奇金淋巴瘤、下咽癌、眼内黑素瘤、胰岛细胞瘤(内分泌胰腺)、Kaposi肉瘤、肾癌、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、喉癌、白血病、急性淋巴细胞性白血病、急性髓性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、慢性髓性白血病、毛细胞白血病、肝癌、肺癌、非小细胞肺癌、小细胞肺癌、Burkitt淋巴瘤、皮肤T-细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、淋巴瘤、Waldenström巨球蛋白血症、成神经管细胞瘤、髓质上皮瘤、黑素瘤、间皮瘤、口癌、慢性髓性白血病、骨髓性白血病、多发性骨髓瘤、鼻咽癌、成神经细胞瘤、非霍奇金淋巴瘤、非小细胞肺癌、口腔癌、口咽癌、骨肉瘤、骨的恶性纤维组织细胞瘤、卵巢癌、卵巢上皮癌、卵巢生殖细胞瘤、卵巢低恶性潜能肿瘤、胰腺癌、乳头瘤病、甲状旁腺癌、阴茎癌、喉癌、中度分化的松果体实质肿瘤、松果体母细胞瘤和幕上原始神经外胚层瘤、垂体瘤、浆细胞瘤/多发性骨髓瘤、胸膜肺母细胞瘤、原发中枢神经系统淋巴瘤、前列腺癌、直肠癌、肾细胞(肾)癌、视网膜母细胞瘤、横纹肌肉瘤、唾液腺癌、肉瘤、肿瘤的尤文肉瘤家族、kaposi肉瘤、Sézary综合征、皮肤癌、小细胞肺癌、小肠癌、软组织肉瘤、鳞状细胞癌、胃(胃的)癌、幕上原始神经外胚层瘤、T-细胞淋巴瘤、睾丸癌、咽喉癌、胸腺瘤和胸腺癌、甲状腺癌、尿道癌、子宫癌、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、Waldenström巨球蛋白血症、Wilms瘤。

[0459] 治疗方法可以防止或降低癌症的风险。治疗方法可以导致受试者中癌症的部分或完全消退。

[0460] 治疗方法可以导致它莫西芬耐药性癌症或肿瘤的部分或完全消退。治疗方法可以导致三阴性乳腺癌的部分或完全消退。

[0461] 在一些实施方式中，本文公开的化合物用于治疗或预防哺乳动物如人的癌症或肿瘤。在一些实施方式中，癌症是乳腺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实

施方式中，癌症是乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或子宫癌。在一些实施方式中，癌症是乳腺癌。在一些实施方式中，癌症是激素依赖性癌症。在一些实施方式中，癌症是雌激素受体依赖性癌症。在一些实施方式中，癌症是雌激素敏感性癌症。在一些实施方式中，癌症对于抗-激素治疗是抗性的。在一些实施方式中，癌症是雌激素敏感性癌症或雌激素受体依赖性癌症，其对于抗-激素治疗是抗性的。在一些实施方式中，癌症是雌激素敏感性癌症或激素受体依赖性癌症，其对于抗-激素治疗是抗性的。在一些实施方式中，抗-激素治疗包括用选自它莫西芬、氟维司群、甾体芳香酶抑制剂和非甾体芳香酶抑制剂的至少一种药剂的治疗。

[0462] 在一些实施方式中，本文公开的化合物用于在抗-雌激素治疗后具有疾病进展的绝经后妇女中治疗激素受体阳性转移性乳腺癌。

[0463] 在一些实施方式中，本文公开的化合物用于治疗哺乳动物中的乳腺或生殖道的激素依赖性良性或恶性疾病。在一些实施方式中，该良性或恶性疾病是乳腺癌。

[0464] 在一个实施方式中，本发明的化合物用于激素疗法。

[0465] 前述内容可以参照以下实施例更好地理解，该实施例提供用于说明的目的且不意图限制本发明的范围。

[0466] 在一个方面中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药可以用于治疗已经转移到脑、骨骼或其它器官的激素相关癌症或肿瘤。在这一方面的一个实施方式中，激素相关癌症是雌激素介导的。在另一实施方式中，雌激素介导的癌症选自乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和子宫内膜癌。在其它实施方式中，本发明的化合物或其药学上可接受的盐或前药可以用于防止激素相关癌症或肿瘤转移到脑、骨骼或其它器官，包括雌激素介导的激素相关癌症，例如，乳腺癌、子宫癌、卵巢癌和子宫内膜癌。

[0467] 联合疗法

[0468] 在一个方面中，提供了治疗宿主如人中的异常细胞增殖障碍的方法，其包括施用与另一活性化合物组合或替代另一活性化合物的有效量的一种或多种本文所述化合物的组合。

[0469] 在这一实施方式的一个方面中，第二活性化合物是免疫调节剂，包括但不限于检查点抑制剂。用于本文所述方法中的检查点抑制剂包括，但不限于PD-1抑制剂、PD-L1抑制剂、PD-L2抑制剂、CTLA-4抑制剂、LAG-3抑制剂、TIM-3抑制剂和T-细胞激活(VISTA)抑制剂的V-域Ig阻遏剂或其组合。

[0470] 在一个实施方式中，检查点抑制剂是通过结合PD-1受体阻断PD-1和PD-L1的相互作用和随之阻止免疫抑制的PD-1抑制剂。在一个实施方式中，检查点抑制剂是选自纳武单抗、派姆单抗、pidilizumab、AMP-224(AstraZeneca和medImmune)、PF-06801591(Pfizer)、MEDI0680(AstraZeneca)、PDR001(Novartis)、REGN2810(Regeneron)、SHR-12-1(Jiangsu Hengrui Medicine Company和Incyte Corporation)、TSR-042(Tesaro)和PD-L1/VISTA抑制剂CA-170(Curis Inc.)的PD-1检查点抑制剂。

[0471] 在一个实施方式中，检查点抑制剂是通过结合PD-1受体阻断PD-1和PD-L1的相互作用和随之阻止免疫抑制的PD-L1抑制剂。PD-L1抑制剂包括，但不限于avelumab、阿特珠单抗、durvalumab、KN035和BMS-936559(Bristol-Myers Squibb)。

[0472] 在这一实施方式的一个方面中，检查点抑制剂是结合CTLA-4并阻止免疫抑制的

CTLA-4检查点抑制剂。CTLA-4抑制剂包括,但不限于伊匹单抗、tremelimumab(AstraZeneca和medImmune)、AGEN1884和AGEN2041(Agenus)。

[0473] 在另一实施方式中,检查点抑制剂是LAG-3检查点抑制剂。LAG-3检查点抑制剂的实例包括,但不限于BMS-986016(Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781(GlaxoSmithKline)、IMP321(Prima BioMed)、LAG525(Novartis)和双重PD-1和LAG-3抑制剂MGD013(MacroGenics)。在这一实施方式的再一方面中,检查点抑制剂是TIM-3检查点抑制剂。具体的TIM-3抑制剂包括,但不限于TSR-022(Tesaro)。

[0474] 在再另一实施方式中,本文所述活性化合物之一与有效量的雌激素抑制剂组合或替代雌激素抑制剂以有效量施用而用于治疗雌性生殖系统的异常组织如乳腺癌、卵巢癌、肾癌、子宫内膜癌或子宫癌,该雌激素抑制剂包括但不限于SERM(选择性雌激素受体调节剂)、SERD(选择性雌激素受体下调剂)、完全雌激素受体下调剂或另一形式的部分或完全雌激素拮抗剂。部分抗雌激素剂如雷洛昔芬和它莫西芬保留一些雌激素样效应,包括子宫生长的雌激素样刺激,以及在一些情况中,乳腺癌进展过程中的雌激素样作用(其实际刺激肿瘤生长)。相反,氟维司群,一种完全抗雌激素,没有对子宫的雌激素样作用且在它莫西芬耐药性肿瘤中是有效的。抗雌激素化合物的非限制性实例提供在授予AstraZeneca的WO 2014/19176中。抗雌激素化合物的另外的非限制性实例包括:SERMS如双炔失碳酯(anordrin)、巴多昔芬、broparestriol、氯烯雌醚(chlorotrianisene)、克罗米酚柠檬酸盐、环芬尼、拉索昔芬、奥美昔芬、雷洛昔芬、它莫西芬、托瑞米芬和氟维司群;芳香酶抑制剂如氨鲁米特、睾内酯、阿那曲唑、依西美坦、法屈唑、福美司坦和来曲唑;和抗促性腺激素如亮丙瑞林、西曲瑞克、烯丙雌醇、醋酸氯地孕酮、醋酸环丙孕酮、醋酸地马孕酮、地屈孕酮、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、醋酸诺美孕酮、醋酸炔诺酮、孕酮和螺内酯。

[0475] 在另一实施方式中,本文所述活性化合物之一与有效量的雄激素(如睾酮)抑制剂组合或替代雄激素抑制剂以有效量施用而用于治疗雄性生殖系统的异常组织如前列腺癌或睾丸癌,该雄激素抑制剂包括但不限于选择性雄激素受体调节剂、选择性雄激素受体下调剂和/或退化剂(degrader)、完全雄激素受体退化剂或另一形式的部分或完全雄激素拮抗剂。在一个实施方式中,前列腺癌或睾丸癌是雄激素抗性的。抗雄激素化合物的非限制性实例提供在WO 2011/156518和US专利No.8,455,534和8,299,112中。抗雄激素化合物的另外的非限制性实例包括:恩杂鲁胺、apalutamide、醋酸环丙孕酮、醋酸氯地孕酮、螺内酯、烯睾丙内酯、屈螺酮、酮康唑、topilutamide、醋酸阿比特龙和西米替丁。

[0476] 在一个方面中,提供了包括与至少一种另外的化疗剂组合施用本发明的化合物的治疗方案。本文公开的组合可以施用以获得治疗异常细胞增殖性障碍的有益、累加或协同效应。

[0477] 在具体的实施方式中,治疗方案包括与至少一种激酶抑制剂组合施用本发明的化合物。在一个实施方式中,至少一种激酶抑制剂选自磷脂酰肌醇3-激酶(PI3K)抑制剂、Bruton's酪氨酸激酶(BTK)抑制剂或脾酪氨酸激酶(Syk)抑制剂或者其组合。

[0478] 可以用于本发明中的PI3k抑制剂是公知的。PI3激酶抑制剂的实例包括但不限于渥漫青霉素(Wortmannin)、demethoxyviridin、哌立福辛、艾代拉里斯(idelalisib)、pictilisib、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907和AEZS-136、duvelisib、GS-9820、GDC-0032(2-[4-[2-(2-异丙基-5-甲基-1,2,4-三唑-3-基)-5,6-二氢咪唑并[1,2-d][1,4]

苯并氧氮杂䓬(benzoxazepin)-9-基]吡唑-1-基]-2-甲基丙酰胺)、MLN-1117((2R)-1-苯氧基-2-丁烷基氢(S)-甲基膦酸酯;或甲基(氧代){[(2R)-1-苯氧基-2-丁烷基]氧基}鏻))、BYL-719((2S)-N1-[4-甲基-5-[2-(2,2,2-三氟-1,1-二甲基乙基)-4-吡啶基]-2-噻唑基]-1,2-吡咯烷二甲酰胺)、GSK2126458(2,4-二氟-N-{2-(甲氧基)-5-[4-(4-哒嗪基)-6-喹啉基]-3-吡啶基}苯磺酰胺)、TGX-221((±)-7-甲基-2-(吗啉-4-基)-9-(1-苯基氨基乙基)-吡啶并[1,2-a]-嘧啶-4-酮)、GSK2636771(2-甲基-1-(2-甲基-3-(三氟甲基)苄基)-6-吗啉代-1H-苯并[d]咪唑-4-羧酸二盐酸盐)、KIN-193((R)-2-((1-(7-甲基-2-吗啉代-4-氧代-4H-吡啶并[1,2-a]嘧啶-9-基)乙基)氨基)苯甲酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-mohydroxy丙-1-酮)、GS-1101(5-氟-3-苯基-2-([S]-1-[9H-嘌呤-6-基氨基]-丙基)-3H-喹唑啉-4-酮)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(N-(3-((3,5-二甲氧基苯基)氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)、BAY80-6946(2-氨基-N-(7-甲氧基-8-(3-吗啉代丙氧基)-2,3-二氢咪唑并[1,2-c]quinaz)、AS 252424(5-[1-[5-(4-氟-2-羟基-苯基)-呋喃-2-基]-甲-(Z)-亚基]-噻唑烷-2,4-二酮)、CZ 24832(5-(2-氨基-8-氟-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶-6-基)-N-叔丁基吡啶-3-磺酰胺)、buparlisib(5-[2,6-二(4-吗啉基)-4-嘧啶基]-4-(三氟甲基)-2-氨基吡啶)、GDC-0941(2-(1H-吲唑-4-基)-6-[[4-(甲磺酰基)-1-哌嗪基]甲基]-4-(4-吗啉基)噻吩并[3,2-d]嘧啶)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-氨基嘧啶-5-基)-7-甲基-4-吗啉代噻吩并[3,2-d]嘧啶-6-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-羟基丙-1-酮(也称为RG7422))、SF1126((8S,14S,17S)-14-(羧甲基)-8-(3-胍丙基)-17-(羟基甲基)-3,6,9,12,15-五氧代-1-(4-(4-氧代-8-苯基-4H-色烯-2-基)吗啉-4-鎓)-2-氧杂-7,10,13,16-四氮杂十八烷-18-酸)、PF-05212384(N-[4-[[4-(二甲基氨基)-1-哌啶基]羰基]苯基]-N'-[4-(4,6-二-4-吗啉基-1,3,5-三嗪-2-基)苯基]脲)、LY3023414、BEZ235(2-甲基-2-{4-[3-甲基-2-氧代-8-(喹啉-3-基)-2,3-二氢-1H-咪唑并[4,5-c]喹啉-1-基]苯基}丙腈)、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-二甲氧基苯基氨基)喹喔啉-2-基)氨磺酰基)苯基)-3-甲氧基-4-甲基苯甲酰胺)和GSK1059615(5-[[4-(4-吡啶基)-6-喹啉基]亚甲基]-2,4-噻唑烷二酮(thiazolidenedione))、PX886([(3aR,6E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[[双(丙-2-烯基)氨基]亚甲基]-5-羟基-9-(甲氧基甲基)-9a,11a-二甲基-1,4,7-三氧代-2,3,3a,9,10,11-六氢茚并[4,5h]异色烯-10-基]乙酸酯(也称为sonolisib))。

[0479] 在一个实施方式中,本发明的化合物在单一剂型中与PIk3抑制剂组合。

[0480] 用于本发明中的BTK抑制剂是公知的。BTK抑制剂的实例包括依鲁替尼(也称为PCI-32765)(Imbruvica™)(1-[(3R)-3-[4-氨基-3-(4-苯氧基-苯基)吡唑并[3,4-d]嘧啶-1-基]哌啶-1-基]丙-2-烯-1-酮)、二苯胺基嘧啶基的抑制剂如AVL-101和AVL-291/292(N-(3-((5-氟-2-((4-(2-甲氧基乙氧基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)苯基)丙烯酰胺)(Avila Therapeutics)(参见US专利公开No.2011/0117073,全文合并于此)、达沙替尼([N-(2-氯-6-甲基苯基)-2-(6-(4-(2-羟基乙基)哌嗪-1-基)-2-甲基嘧啶-4-基氨基)噻唑-5-甲酰胺]、LFM-A13(α-氰基-β-羟基-β-甲基-N-(2,5-二溴苯基)丙烯酰胺)、GDC-0834([R-N-(3-(6-(4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺]、CGI-560 4-(叔丁基)-N-(3-(8-(苯基氨基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-6-基)苯基)苯甲酰胺、CGI-1746(4-(叔丁基)-N-(2-甲基-3-

(4-甲基-6-((4-(吗啉-4-羰基)苯基)氨基)-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)苯基)苯甲酰胺)、CNX-774(4-(4-((4-((3-丙烯酰胺苯基)氨基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)苯氧基)-N-甲基吡啶酰胺)、CTA056(7-苄基-1-(3-(哌啶-1-基)丙基)-2-(4-(吡啶-4-基)苯基)-1H-咪唑并[4,5-g]喹喔啉-6(5H)-酮)、GDC-0834((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、GDC-0837((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-二甲基-3-氧代哌嗪-2-基)苯基)氨基)-4-甲基-5-氧代-4,5-二氢吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[b]噻吩-2-甲酰胺)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059(Ono Pharmaceuticals)、PRT062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、QL-47(1-(1-丙烯酰吲哚啉-6-基)-9-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯并[h][1,6]萘啶-2(1H)-酮)和RN486(6-环丙基-8-氟-2-(2-羟基甲基-3-{1-甲基-5-[5-(4-甲基-哌嗪-1-基)-吡啶-2-基氨基]-6-氧代-1,6-二氢-吡啶-3-基}-苯基)-2H-异喹啉-1-酮)及能够抑制BTK活性的其它分子,例如Akinleye等,Journal of Hematology&Oncology,2013,6:59中公开的那些BTK抑制剂,其全文通过引用合并于此。在一个实施方式中,本发明的化合物在单一剂型中与BTK抑制剂组合。

[0481] 用于本发明中的Syk抑制剂是公知的且包括,例如,Cerdulatinib(4-(环丙基氨基)-2-((4-(4-(乙磺酰基)哌嗪-1-基)苯基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、entospletinib(6-(1H-吲唑-6-基)-N-(4-吗啉代苯基)咪唑并[1,2-a]吡嗪-8-amine)、fostamatinib([6-({5-氟-2-[(3,4,5-三甲氧基苯基)氨基]-4-嘧啶基}氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2,3-二氢-4H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4-基]甲基磷酸二氢盐)、fostamatinib二钠盐((6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-3-氧代-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-4(3H)-基)甲基磷酸钠)、BAY 61-3606(2-(7-(3,4-二甲氧基苯基)-咪唑并[1,2-c]嘧啶-5-基氨基)-烟酰胺HCl)、RO9021(6-[(1R,2S)-2-氨基-环己基氨基]-4-(5,6-二甲基-吡啶-2-基氨基)-哒嗪-3-羧酸酰胺)、伊马替尼(格列卫;4-[(4-甲基哌嗪-1-基)甲基]-N-(4-甲基-3-{[4-(吡啶-3-基)嘧啶-2-基]氨基}苯基)苯甲酰胺)、星形孢菌素、GSK143(2-(((3R,4R)-3-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-4-(p-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PP2(1-(叔丁基)-3-(4-氯苯基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺)、PRT-060318(2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)-4-(m-甲苯基氨基)嘧啶-5-甲酰胺)、PRT-062607(4-((3-(2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)氨基)-2-(((1R,2S)-2-氨基环己基)氨基)嘧啶-5-甲酰胺盐酸盐)、R112(3,3'-((5-氟嘧啶-2,4-二基)双(氮烷二基))二酚)、R348(3-乙基-4-甲基吡啶)、R406(6-((5-氟-2-((3,4,5-三甲氧基苯基)氨基)嘧啶-4-基)氨基)-2,2-二甲基-2H-吡啶并[3,2-b][1,4]噁嗪-3(4H)-酮)、YM193306(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643)、7-氮杂吲哚、白皮杉醇、ER-27319(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、化合物D(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、PRT060318(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、木樨草素(参见Singh等Discovery and

Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、芹黄素(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、槲皮素(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、非瑟酮(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、杨梅黄酮(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)、桑色素(参见Singh等Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase(SYK)Inhibitors,J.Med.Chem.2012,55,3614-3643,全文合并于此)。在一个实施方式中,本发明的化合物在单一剂型中与Syk抑制剂组合。

[0482] 在一个实施方式中,至少一种另外的化疗剂是B-细胞淋巴瘤2(Bcl-2)蛋白抑制剂。BCL-2抑制剂是本领域中已知的且包括,例如,ABT-199(4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[[3-硝基-4-[[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基]磺酰基]-2-[(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基]苯甲酰胺)、ABT-737(4-[4-[[2-(4-氯苯基)苯基]甲基]哌嗪-1-基]-N-[4-[[(2R)-4-(二甲基氨基)-1-苯基硫烷基丁-2-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基苯甲酰胺)、ABT-263((R)-4-(4-((4'-氯-4,4-二甲基-3,4,5,6-四氢-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-吗啉代-1-(苯基硫代)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺)、GX15-070(obatoclax甲磺酸盐,(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3,5-二甲基-1H-吡咯-2-基)亚甲基]-4-甲氧基吡咯-2-亚基]吲哚;甲磺酸)))、2-甲氧基-抗霉素A3、YC137(4-(4,9-二氧代-4,9-二氢萘并[2,3-d]噻唑-2-基氨基)-苯基酯)、pogosin、2-氨基-6-溴-4-(1-氰基-2-乙氧基-2-氧代乙基)-4H-色烯-3-羧酸乙酯、尼罗替尼-d3、TW-37(N-[4-[[2-(1,1-二甲基乙基)苯基]磺酰基]苯基]-2,3,4-三羟基-5-[[2-(1-甲基乙基)苯基]甲基]苯甲酰胺)、Apogossypolone(ApoG2)或G3139(Oblimersen)。在一个实施方式中,本发明的化合物在单一剂型中与至少一种BCL-2抑制剂组合。

[0483] 本发明的化合物或其药物活性盐可以与免疫疗法联用。如以下更详细地讨论的,本发明的化合物可以与抗体、放射活性剂或将化合物指引到患病或异常增殖细胞的其它靶向剂缀合。

[0484] 在一个实施方式中,另外的疗法是单克隆抗体(MAb)。一些MAb刺激破坏癌细胞的免疫反应。与通过B细胞天然产生的抗体类似,这些MAb"覆盖"癌细胞表面,引起免疫系统对其的破坏。例如,贝伐单抗靶向血管内皮生长因子(VEGF),一种通过肿瘤细胞和肿瘤微环境中的其它细胞分泌的蛋白质,其促进肿瘤血管的发育。当结合于贝伐单抗时,VEGF不能与其细胞受体相互作用,从而阻止导致新血管的生长的信号传导。类似地,西妥昔单抗和帕尼单抗靶向表皮生长因子受体(EGFR)且曲妥珠单抗靶向人表皮生长因子受体2(HER-2)。结合细胞表面生长因子受体的MAb防止靶向的受体发送其正常生长促进信号。它们也可以引起细胞凋亡并激活免疫系统以破坏肿瘤细胞。

[0485] 在一些实施方式中,该组合可以进一步与其它化疗剂组合施用于受试者。如果方便的话,本文所述的组合可以与另一化疗剂同时施用以简化治疗方案。在一些实施方式中,

该组合和其它化疗剂可以提供在单一制剂中。在一个实施方式中，本文所述化合物的使用在治疗方案中与其它药剂组合。这样的药剂可以包括，但不限于它莫西芬、咪达唑仑、来曲唑、硼替佐米、阿那曲唑、戈舍瑞林、mTOR抑制剂、PI3激酶抑制剂、双重mTOR-PI3K抑制剂、MEK抑制剂、RAS抑制剂、ALK抑制剂、HSP抑制剂(例如，HSP70和HSP 90抑制剂，或其组合)、BCL-2抑制剂、凋亡化合物、AKT抑制剂，包括但不限于MK-2206、GSK690693、哌立福辛、(KRX-0401)、GDC-0068、曲西瑞宾、AZD5363、厚朴酚(Honokiol)、PF-04691502和米替福新、PD-1抑制剂，包括但不限于纳武单抗、CT-011、MK-3475、BMS936558和AMP-514，或者FLT-3抑制剂，包括但不限于P406、多韦替尼、Quizartinib(AC220)、Amuvatinib(MP-470)、坦度替尼(MLN518)、ENMD-2076和KW-2449，或其组合。mTOR抑制剂的实例包括但不限于雷帕霉素及其类似物、依维莫司(Afinitor)、替西罗莫司、地磷莫司(Deforolimus)和西罗莫司。MEK抑制剂的实例包括但不限于曲美替尼/GSK1120212(N-(3-{3-环丙基-5-[(2-氟-4-碘代苯基)氨基]-6,8-二甲基-2,4,7-三氧代-3,4,6,7-四氢吡啶并[4,3-d]嘧啶-1(2H-基}苯基)乙酰胺)、司美替尼(6-(4-溴-2-氯苯胺基)-7-氟-N-(2-羟基乙氧基)-3-甲基苯并咪唑-5-甲酰胺)、pimasertib/AS703026/MSC1935369((S)-N-(2,3-二羟基丙基)-3-((2-氟-4-碘代苯基)氨基)异烟酰胺)、XL-518/GDC-0973(1-({3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘代苯基)氨基]苯基}羰基)-3-[(2S)-哌啶-2-基]氮杂环丁烷-3-醇)、refametinib/BAY869766/RDEA119(N-(3,4-二氟-2-(2-氟-4-碘代苯基氨基)-6-甲氧基苯基)-1-(2,3-二羟基丙基)环丙烷-1-磺酰胺)、PD-0325901(N-[(2R)-2,3-二羟基丙氧基]-3,4-二氟-2-[(2-氟-4-碘代苯基)氨基]-苯甲酰胺)、TAK733((R)-3-(2,3-二羟基丙基)-6-氟-5-(2-氟-4-碘代苯基氨基)-8-甲基吡啶并[2,3d]嘧啶-4,7(3H,8H)-二酮)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-溴-2-氟苯基)氨基]-4-氟-N-(2-羟基乙氧基)-1-甲基-1H-苯并咪唑-6-甲酰胺)、RO5126766(3-[[3-氟-2-(甲基氨磺酰基氨基)-4-吡啶基]甲基]-4-甲基-7-嘧啶-2-基氧基色烯-2-酮)、WX-554、RO4987655/CH4987655(3,4-二氟-2-((2-氟-4-碘代苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-5-((3-氧代-1,2-oxazinan-2-基)甲基)苯甲酰胺)或AZD8330(2-((2-氟-4-碘代苯基)氨基)-N-(2-羟基乙氧基)-1,5-二甲基-6-氧代-1,6-二氢吡啶-3-甲酰胺)。RAS抑制剂的实例包括但不限于Reolysin和siG12D LODER。ALK抑制剂的实例包括但不限于克唑替尼、AP26113和LDK378。HSP抑制剂包括但不限于格尔德霉素或17-N-烯丙基氨基-17-脱甲氧基格尔德霉素(17AAG)和根赤壳菌素。在特定的实施方式中，本文所述的化合物与来曲唑和/或它莫西芬组合施用。可以与本文所述化合物组合使用的其它化疗剂包括，但不限于不需要细胞周期活性以实现其抗肿瘤效应的化疗剂。

[0486] 在一个实施方式中，本文所述的本发明化合物可以与选自(但不限于)以下的化疗剂组合：甲磺酸伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)、曲妥珠单抗(Herceptin®)、帕妥珠单抗(Perjeta TM)、拉帕替尼(Tykerb®)、吉非替尼(Iressa®)、厄洛替尼(Tarceva®)、西妥昔单抗(Erbitux®)、帕尼单抗(Vectibix®)、凡德他尼(Caprelsa®)、维罗非尼(Zelboraf®)、伏立诺他(Zolinza®)、罗米地辛(Istodax®)、蓓萨罗丁(Targretin®)、阿利维甲酸(Panretin®)、维甲酸(Vesanoid®)、卡非佐米(Kyprolis TM)、普拉曲沙

(Folotyn®)、贝伐单抗(Avastin®)、Ziv-阿柏西普(Zaltrap®)、索拉非尼(Nexavar®)、舒尼替尼(Sutent®)、帕唑帕尼(Votrient®)、瑞格非尼(Stivarga®)和卡博替尼(Cometriq TM)。

[0487] 在某些方面,另外的治疗剂是抗炎剂、化疗剂、放疗剂、另外的治疗剂或免疫抑制剂。

[0488] 合适的化疗剂包括,但不限于放射活性分子、毒素(也称为细胞毒素或细胞毒性剂,其包括对细胞存活力有害的任何药剂)、药剂和包含化疗化合物的脂质体或其它囊泡。一般的抗癌药物剂包括:长春新碱(Oncovin®)或脂质体长春新碱(Marqibo®)、柔红霉素(道诺霉素或Cerubidine®)或阿霉素(Adriamycin®)、阿糖胞苷(胞嘧啶阿拉伯糖苷、ara-C或Cytosar®)、L-天冬酰胺酶(Elspar®)或PEG-L-天冬酰胺酶(培门冬酶或Oncaspar®)、依托泊苷(VP-16)、替尼泊苷(Vumon®)、6-巯基嘌呤(6-MP或Purinethol®)、甲氨蝶呤、环磷酰胺(Cytoxan®)、强的松、地塞米松(Decadron)、伊马替尼(Gleevec®)、达沙替尼(Sprycel®)、尼罗替尼(Tasigna®)、博舒替尼(Bosulif®)和帕纳替尼(Iclusig™)。另外的合适的化疗剂的实例包括,但不限于1-去氢睾酮、5-氟尿嘧啶、达卡巴嗪、6-巯基嘌呤、6-硫鸟嘌呤、放线菌素D、亚德里亚霉素、烷基化剂、别嘌醇钠、六甲蜜胺、氨磷汀、阿那曲唑、氨茴霉素(AMC)、抗有丝分裂剂、顺式-二氯二氨铂(II)(DDP)(顺铂)、二氨基二氯铂、蒽环类、抗生素、抗代谢物、天冬酰胺酶、活BCG(膀胱内)、倍他米松磷酸钠和倍他米松醋酸钠、比卡鲁胺、硫酸博莱霉素、白消安、亚叶酸钙、卡里奇霉素、卡培他滨、卡铂、洛莫司丁(CCNU)、卡莫司汀(BSNU)、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、秋水仙素、偶联雌激素、环磷酰胺、Cyclothosphamide、阿糖胞苷、阿糖胞苷、细胞松弛素B、癌得星、达卡巴嗪、D放线菌素、d放线菌素(前称放线菌素)、柔红霉素HCl、柠檬酸柔红霉素、地尼白介素、右雷佐生、二溴甘露醇、二羟基蒽二酮(dihydroxy anthracin dione)、多西他赛、甲磺酸多拉司琼、阿霉素HCl、屈大麻酚、大肠杆菌L-天冬酰胺酶、吐根碱、依泊汀-α、欧文氏菌L-天冬酰胺酶、酯化雌激素、雌二醇、雌氮芥磷酸钠、溴化乙锭、乙炔雌二醇、依替膦酸钠(etidronate)、依托泊苷嗜橙菌因子、磷酸依托泊苷、非格司亭、氟尿苷、氟康唑、磷酸氟达拉滨、氟尿嘧啶、氟他胺、亚叶酸、吉西他滨HCl、糖皮质激素、醋酸戈舍瑞林、短杆菌肽D、格拉司琼HCl、羟基脲、伊达比星HCl、异环磷酰胺、干扰素α-2b、伊立替康HCl、来曲唑、甲酰四氢叶酸钙、醋酸亮丙瑞林、左旋咪唑HCl、利多卡因、罗氮芥、美登素类、氮芥HCl、醋酸甲羟孕酮、醋酸甲地孕酮、美法仑HCl、巯基嘌呤、美司钠、甲氨蝶呤、甲基睾酮、光神霉素、丝裂霉素C、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、醋酸奥曲肽、昂丹司琼HCl、紫杉醇、帕米膦酸二钠、喷司他丁、匹鲁卡品HCl、普卡霉素、具有卡莫司汀植入物的聚苯丙生20、卟吩姆钠、普鲁卡因、丙卡巴肼HCl、普萘洛尔、沙格司亭、链脲霉素、它莫西芬、紫杉酚、替尼泊苷、替尼泊苷、睾内酯、丁卡因、噻替派苯丁酸氮芥(thioepa chlorambucil)、硫鸟嘌呤、噻替派、拓扑替康HCl、柠檬酸托瑞米芬、曲妥珠单抗、维甲酸、戊柔比星、硫酸长春花碱、硫酸长春新碱和酒石酸长春瑞滨。

[0489] 可以与本文公开的化合物组合施用的另外的治疗剂可以包括2-甲氧基雌二醇或

2ME2、finasunate、瓦他拉尼、volociximab、伊瑞西珠(etaracizumab)(MEDI-522)、西仑吉肽、多韦替尼、figitumumab、阿塞西普(atacicept)、利妥昔单抗、阿仑单抗、阿地白介素、atlizumab、托珠单抗、lucatumumab、达西珠单抗、HLL1、huN901-DM1、阿替莫德、那他珠单抗、硼替佐米、marizomib、tanespimycin、甲磺酸沙奎那韦、利托那韦、甲磺酸奈非那韦、甲磺酸茚地那韦、贝利司他、帕比司他、mapatumumab、来沙木单抗、杜拉乐明、plitidepsin、他匹莫德、P276-00、enzastaurin、替吡法尼、来那度胺、沙利度胺、泊马度胺、辛伐他汀和塞来昔布。

[0490] 在本发明的一个方面中，本文所述化合物可以与至少一种免疫抑制剂组合。在一个实施方式中，免疫抑制剂选自钙调磷酸酶抑制剂，例如，环孢菌素或子囊霉素，例如环孢菌素A(Neoral®)、FK506(他克莫司)、吡美莫司、mTOR抑制剂，例如雷帕霉素或其衍生物，例如西罗莫司(Rapamune®)、依维莫司(Certican®)、替西罗莫司、佐他莫司、biolimus-7、biolimus-9、rapalog，例如地磷莫司、咪唑硫嘌呤、campath 1H、S1P受体调节剂，例如芬戈莫德或其类似物、抗IL-8抗体、霉酚酸或其盐，例如钠盐，或其前药，例如霉酚酸酯(CellCept®)、OKT3(Orthoclone OKT3®)、强的松、ATGAM®、Thymoglobulin®、布喹那钠、OKT4、T10B9.A-3A、33B3.1、15-脱氧精胍菌素、曲培莫司、来氟米特Arava®、抗-CD25、抗-IL2R、巴利昔单抗(Simulect®)、达克珠单抗(Zenapax®)、咪唑立宾、甲氨蝶呤、地塞米松、ISAtx-247、SDZ ASM 981(吡美莫司，Elidel®)、CTLA4lg、阿巴西普、贝拉西普、LFA3lg、依那西普(由ImmuneXcite作为Enbrel® 销售)、阿达木单抗(Humira®)、英夫利西单抗(Remicade®)、抗-LFA-1抗体、那他珠单抗(Antegren®)、恩莫单抗、gavilimomab、戈利木单抗、抗胸腺细胞免疫球蛋白、siplizumab、阿法西普、依法利珠单抗、Pentasa、美沙拉嗪、美沙拉秦片(asacol)、磷酸可待因、贝诺酯、苯布芬、萘普生(naprosyn)、双氯芬酸、依托度酸、吲哚美辛、阿司匹林和布洛芬。

[0491] 在某些实施方式中，本文所述化合物在用另一化疗剂治疗之前、在用另一化疗剂治疗期间、在施用另一化疗剂之后或以其组合方式施用于受试者。

[0492] 合成方法

[0493] 本文所述化合物可以通过本领域技术人员已知的方法制备。在一个非限制性实施例中，公开的化合物可以使用该方案制备。

[0494] 如本文所用的，亚烯基可以包括烯的顺式和反式异构体两者，除非另外指明。在一个实施方式中，异构体是顺式的。在优选的实施方式中，异构体是反式的。在一个实施方式中，R_2是-C_2-C_6亚烯基-$COOR_{17}$和烯基团是顺式的。在优选的实施方式中，R_2是-C_2-C_6亚烯基-$COOR_{17}$和烯基团是反式的。

[0495] 一些本文所述的化合物可以具有手性中心且化合物可以以异构体或非对映异构体形式存在。当在本发明的式上存在多个手性变量时，该式进一步包括每种可能的非对映异构体，除非另外指明。例如，对于具有两个手性中心的分子，(R,R)、(S,R)、(S,S)和(R,S)。本领域技术人员将认识到，纯的对映异构体、非对映异构体和顺式/反式异构体可以通过本领域已知的方法制备。获得光学活性物质的方法的实例包括至少以下。

[0496] i)晶体的物理分离—单个对映异构体的宏观晶体由此人工制备的技术。如果存在单独对映异构体的晶体,即,该物质是凝聚体且晶体是视觉不同的,则可以使用这一技术;

[0497] ii)同时结晶—单个对映异构体由此从外消旋物的溶液单独地结晶的技术,可能仅在外消旋物在固态中为凝聚体时;

[0498] iii)酶促拆分—外消旋物通过对映异构体的不同反应速率由此用酶部分或完全分离的技术;

[0499] iv)酶促不对称合成—其中至少一个合成步骤使用酶反应以获得所需对映异构体的对映异构体纯或富集的合成前体的合成技术;

[0500] v)化学不对称合成—其中所需对映异构体在产生产物的不对称性(即,手性)的条件下从手性前体合成的合成技术,这可以使用手性催化剂或手性助剂实现;

[0501] vi)非对映异构体分离—其中外消旋化合物与对映异构体纯的试剂(手性助剂)反应的技术,其将单个对映异构体转化为非对映异构体。所得非对映异构体然后通过借助于其目前更不同的结构差异的色谱或结晶分离和随后除去手性助剂以获得所需的对映异构体;

[0502] vii)一阶和二阶不对称转化—其中来自外消旋物的非对映异构体平衡以从所需对映异构体产生非对映异构体在溶液中的优势,或其中非对映异构体从所需对映异构体的优先结晶扰乱平衡以使得最终基本上所有物质从所需对映异构体转化成晶体非对映异构体的技术。所需对映异构体然后从非对映异构体释放;

[0503] viii)动力学拆分—这一技术是指借助于对映异构体与手性、非外消旋试剂或催化剂在动力学条件下的不相等反应速率实现外消旋物的部分或完全拆分(或者部分拆分的化合物的进一步拆分);

[0504] ix)从非外消旋前体的对映异构特异性合成—其中所需对映异构体从非手性起始材料获得且其中立体化学完整性在合成的过程中不受损或仅最小受损的合成技术;

[0505] x)手性液相色谱—其中外消旋物的对映异构体通过其与固定相的不同相互作用在流体流动相中分离(包括通过手性HPLC)的技术。固定相可以由手性材料制成或者流动相可以包含另外的手性材料以引起不同的相互作用;

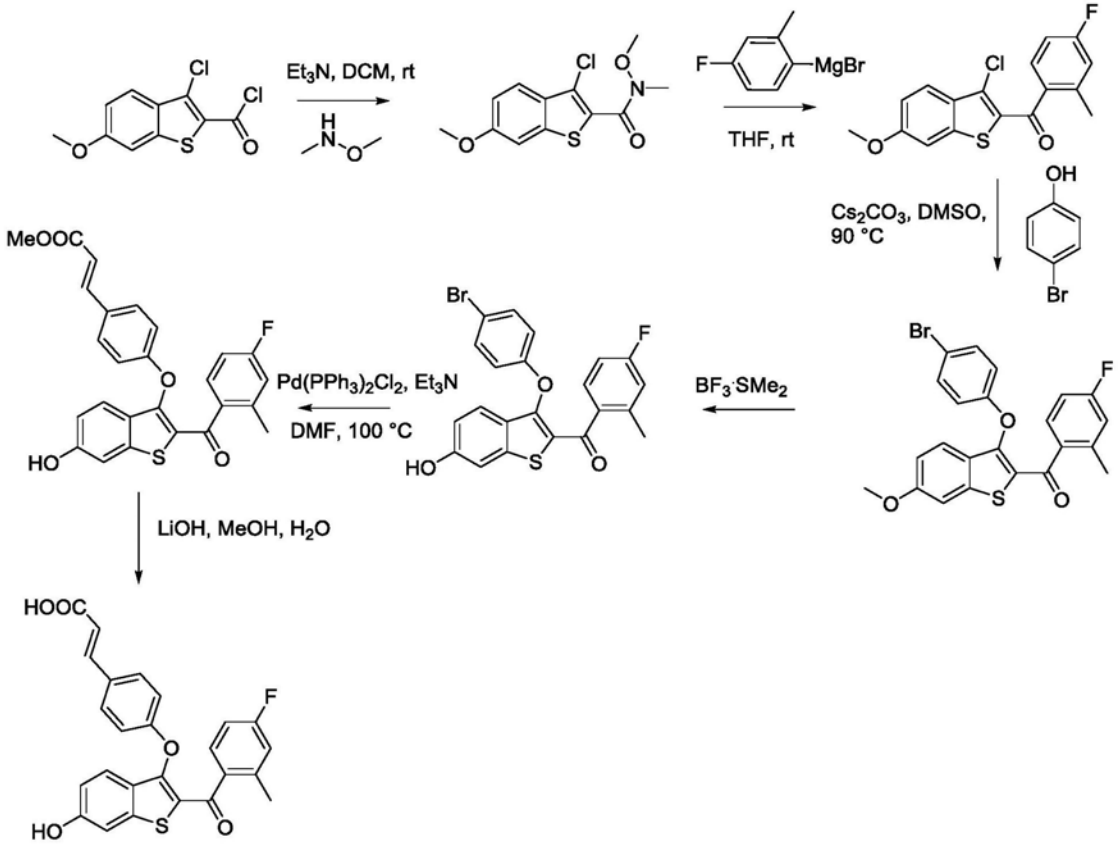
[0506] xi)手性气相色谱—其中外消旋物挥发和对映异构体借助于其在气体流动相与包含固定的非外消旋手性吸附相的柱中的不同相互作用而分离的技术;

[0507] xii)用手性溶剂萃取—其中对映异构体借助于一种对映异构体在特定手性溶剂中的优先溶解而分离的技术;

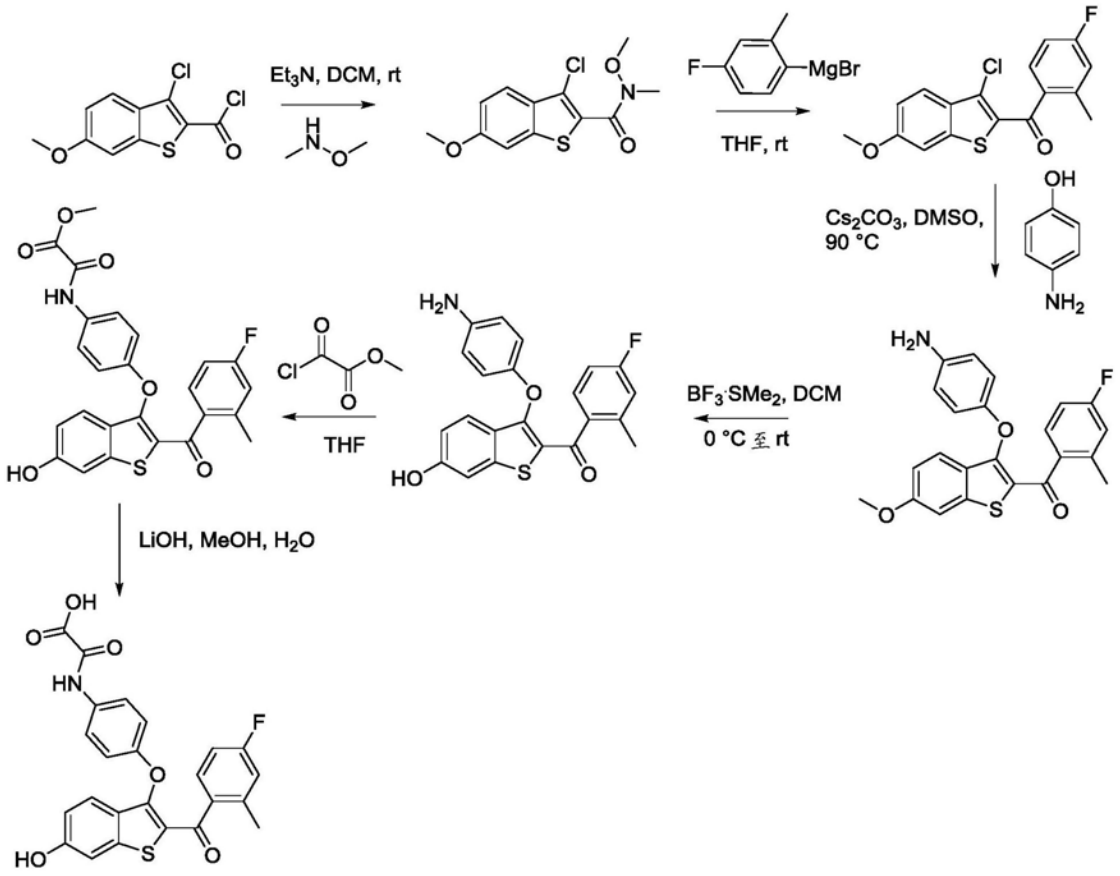
[0508] xiii)跨手性膜转运—其中外消旋物与薄膜屏障接触的技术。该屏障通常分隔两种可混溶流体,一种包含外消旋物且驱动力如浓度或压力差引起跨膜屏障的优先转运。分离作为膜的非外消旋手性特性(其仅允许外消旋物的一种对映异构体通过)的结果而发生。

[0509] xiv)在一个实施方式中,使用模拟移动床色谱。多种多样的手性固定相是可商购的。

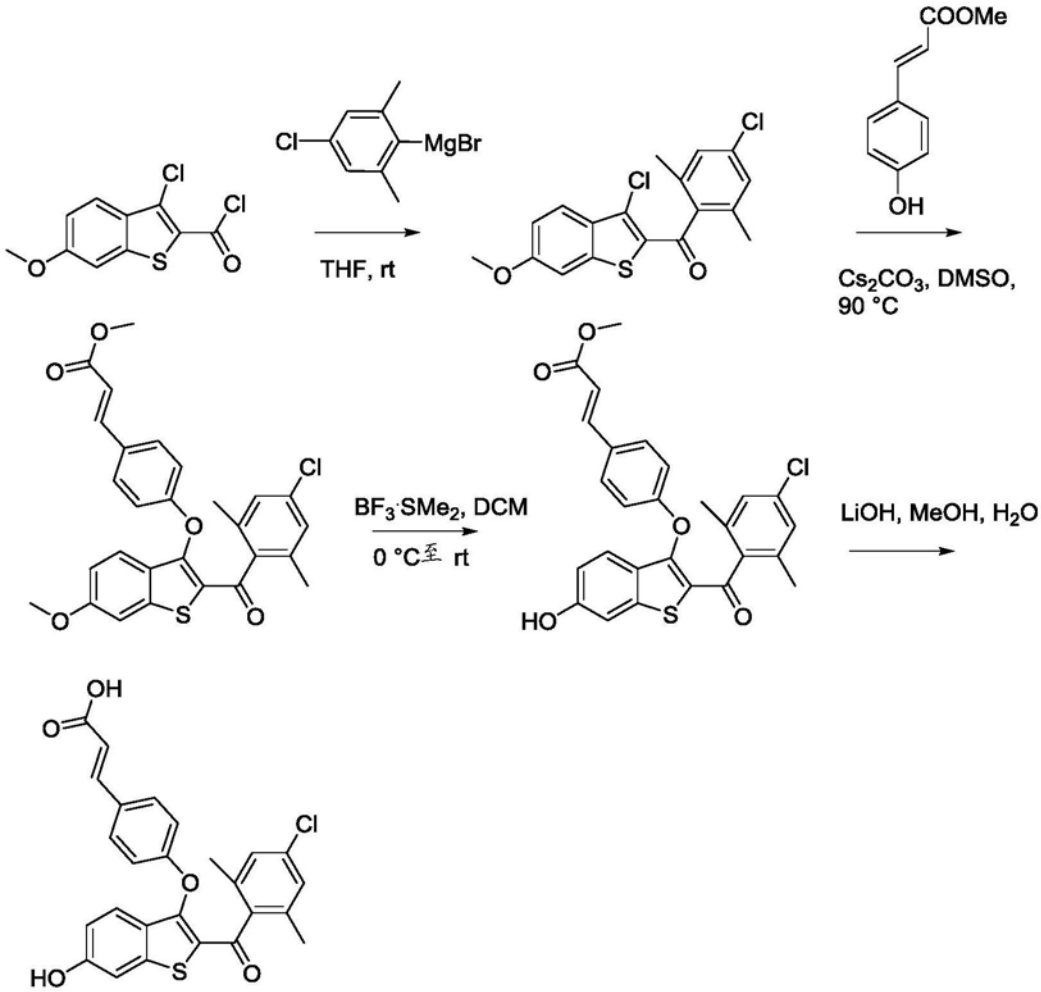
[0510] 一般合成路径1:

[0511] 

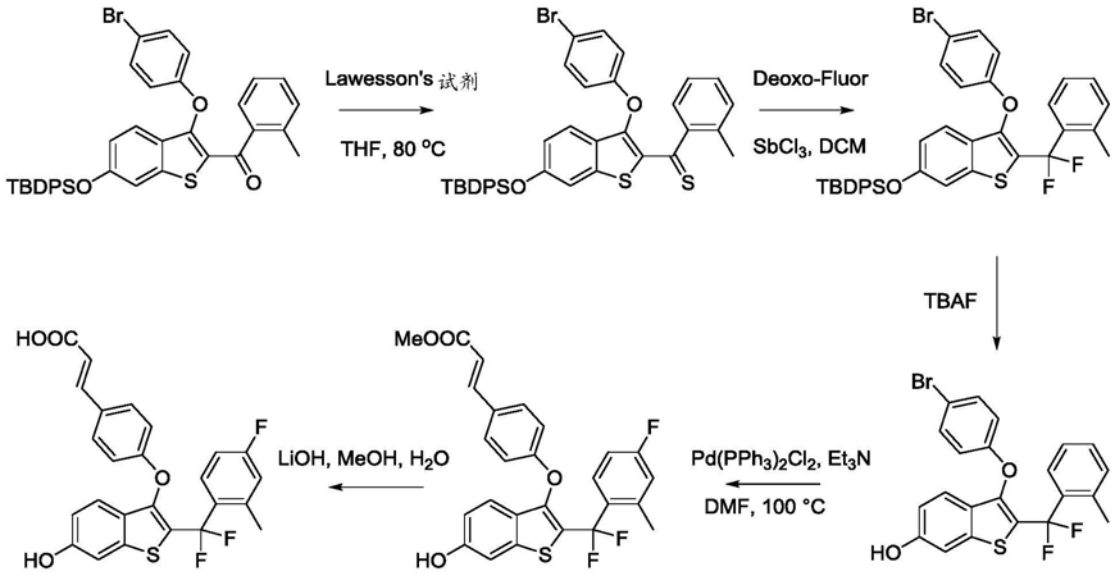
[0512] 一般合成路径2:

[0513] 

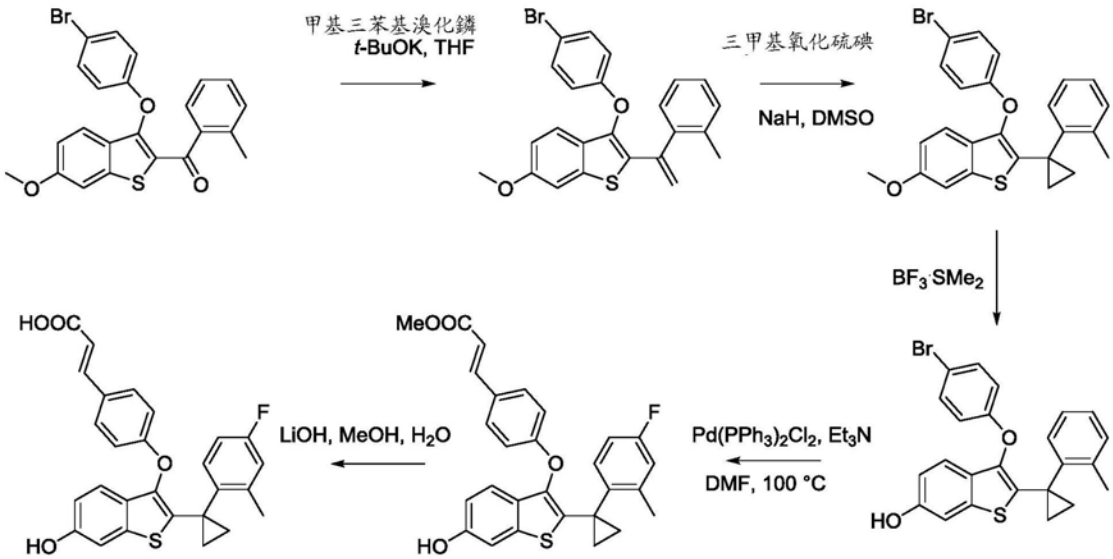
[0514] 一般合成路径3:

[0515] 

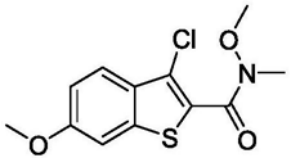
[0516] 一般合成路径4:

[0517] 

[0518] 一般合成路径5:

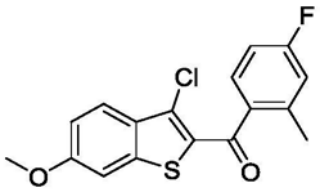
[0519] 

[0520] 中间体1:3-氯-N,6-二甲氧基-N-甲基苯并[b]噻吩-2-甲酰胺

[0521] 

[0522] 在烘箱干燥的圆底烧瓶中,3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-碳酰氯(8.9g,34.9mmol)在氩气氛下溶解于50mL无水二氯甲烷中且N,O-二甲基羟基胺盐酸盐(3.75g,38.4mmol)一次性添加。在搅拌10分钟后,Et_3N(17.6g,174.5mmol)逐滴添加。反应混合物搅拌过夜直到TLC指示所有起始材料被消耗。反应通过冰水淬灭,溶液用乙酸乙酯萃取和用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中5%-50%乙酸乙酯)以提供7.6g的白色固体(76%)。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.82(d,J=8.9Hz,1H),7.23(s,1H),7.10(dd,J=8.9,2.3Hz,1H),3.90(s,3H),3.73(s,3H),3.39(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ162.04,159.88,140.35,130.23,124.19,116.09,104.29,62.04,55.87,33.75。

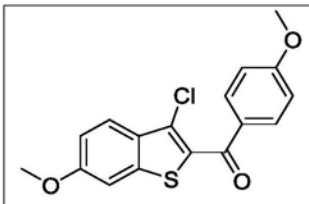
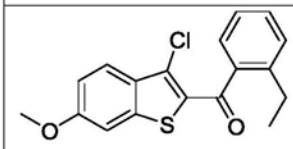
[0523] 中间体2:(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮

[0524] 

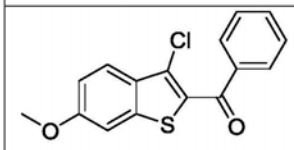
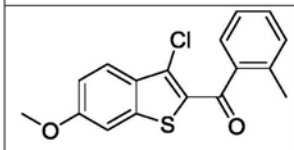
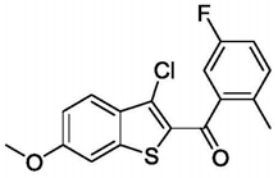
[0525] 氩气氛下向中间体(1)(500mg,1.75mmol)在THF中的溶液逐滴添加(4-氟-2-甲基苯基)溴化镁(4mL,2mmol)的0.5M溶液。反应混合物搅拌过夜并通过1N HCl/冰水淬灭。溶液用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中1%-15%乙酸乙酯)以提供550mg的白色固体(94%)。

[0526] 以下中间体利用合适的Grignard试剂通过类似的过程制备:

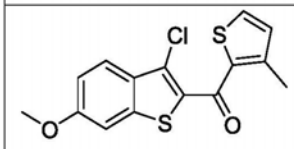
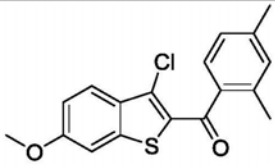
[0527]

	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.00 – 6.88 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 187.57, 163.95, 160.22, 140.70, 132.50, 132.12, 131.07, 130.63, 124.64, 123.70, 116.54, 113.83, 104.54, 55.91, 55.67.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2-乙基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 1H), 7.24 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.74 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.07, 160.96, 142.52, 141.85, 139.10, 134.02,

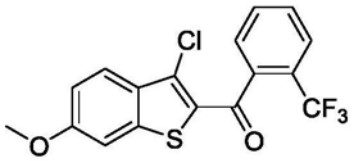
[0528]

		131.67, 130.80, 129.48, 127.86, 125.73, 125.36, 116.86, 104.50, 55.92, 26.38, 15.81.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.92 – 7.78 (m, 3H), 7.61 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.12 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188.94, 160.37, 140.96, 138.08, 132.88, 131.76, 131.05, 129.56, 128.34, 124.86, 124.77, 116.59, 104.31, 55.76.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(*o*-甲苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.80 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 3H), 7.09 (dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.39 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 191.06, 160.90, 141.81, 139.41, 136.21, 133.86, 131.59, 131.03, 130.72, 127.93, 126.44, 125.77, 125.32, 116.86, 104.45, 55.91, 19.70.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(5-氟-2-甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.13-7.08 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.59, 161.17, 160.92 (d, *J* = 245.5 Hz), 142.07, 140.77 (d, *J* = 6.3 Hz), 133.30, 132.55 (d, *J* = 7.4 Hz), 131.64 (d, *J* = 3.5 Hz),

[0529]

		131.58, 127.03, 125.48, 117.45 (d, J = 21.0 Hz), 117.06, 114.61 (d, J = 23.0 Hz), 104.52, 55.95, 18.84.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(3-甲基噻吩-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 181.18, 160.26, 146.19, 140.41, 135.96, 132.23, 132.15, 131.81, 130.83, 124.63, 124.02, 116.64, 104.52, 55.89, 16.40.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2,4-二甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 3H), 3.87 (s, 3H), 2.37 (s, 6H).

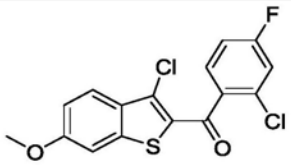
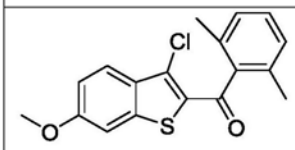
[0530] 中间体3:(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮

[0531] 

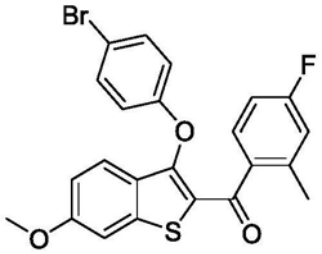
[0532] 氩气氛下向3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-碳酰氯(1.04g,4mmol)在THF中的溶液逐滴添加新制备的(2-(三氟甲基)苯基)溴化镁(5mmol)溶液。反应混合物搅拌过夜并通过1N HCl/冰水淬灭。溶液用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中1%-15%乙酸乙酯)以提供350mg白色固体(19%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.77(t,J=8.3Hz,2H),7.70-7.57(m,2H),7.47(d,J=6.4Hz,1H),7.24(s,1H),7.07(dd,J=9.0,1.9Hz,1H),3.90(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ187.86,161.27,142.29,138.58(q,J=2.1Hz),133.23,131.99,131.49,130.20,127.88,127.75,127.69(q,J=32.3Hz),126.89(q,J=4.5Hz),125.49,123.70(q,J=274.0Hz),117.07,104.41,55.91.^{19}F NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ-58.46。

[0533] 以下中间体利用合适的Grignard试剂通过类似的过程制备:

[0534]

	(2-氯-4-氟苯基)(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.24 – 7.16 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 3.90 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 186.58, 163.57 (d, *J* = 253.9 Hz), 161.19, 142.19, 135.45 (d, *J* = 3.7 Hz), 133.24, 132.81 (d, *J* = 10.6 Hz), 131.39, 130.35 (d, *J* = 9.4 Hz), 127.28, 125.42, 117.63 (d, *J* = 24.9 Hz), 117.03, 114.63 (d, *J* = 21.6 Hz), 104.40, 55.87.
	(3-氯-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2,6-二甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.79 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 3H), 3.90 (s, 3H), 2.22 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 192.58, 161.14, 142.18, 140.22, 134.18, 131.75, 129.31, 127.84, 126.81, 125.55, 116.91, 104.53, 55.91, 19.31.

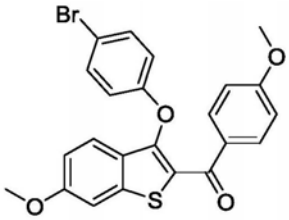
[0535] 化合物I-4:(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮

[0536] 

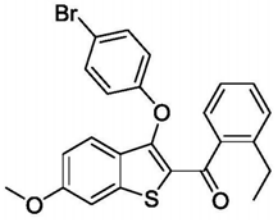
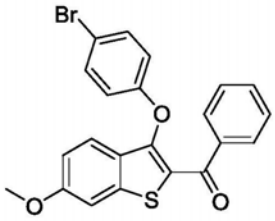
[0537] Cs_2CO_3(1.52g,4.67mmol)一次性添加到中间体2(520mg,1.56mmol)和4-溴苯酚在5mL DMF中的溶液。反应混合物升温到50℃,且在搅拌过夜后,反应混合物用冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取和用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中1%-15%乙酸乙酯)以提供490mg白色固体(67%)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ 7.43(d,J=8.9Hz,1H),7.34-7.27(m,2H),7.22-7.17(m,2H),6.96(dd,J=8.9,2.2Hz,1H),6.80-6.76(m,2H),6.40-6.33(m,2H),3.91(s,3H),2.16(s,3H).^{13}CNMR(100MHz,$CDCl_3$)δ 189.34,163.72(d,J=250.2Hz),161.07,157.45,148.25,142.21,139.63(d,J=8.6Hz),135.29(d,J=3.1Hz),132.38,130.24(d,J=9.2Hz),126.82,127.48,124.57,117.45(d,J=21.4Hz),116.74,116.55,115.09,112.19(d,J=21.7Hz),105.19,55.89,19.53(d,J=1.3Hz)。

[0538] 以下化合物利用合适的起始材料通过类似的过程制备:

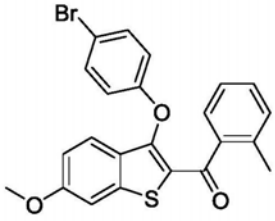
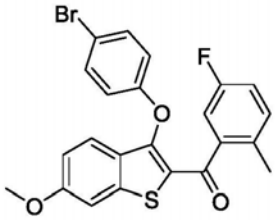
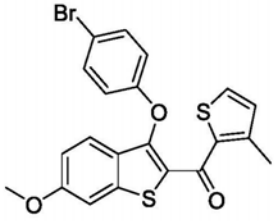
[0539]

	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(4-甲氧基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 6.98 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.54 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 187.33, 163.49, 160.43, 157.45, 146.58, 141.29,

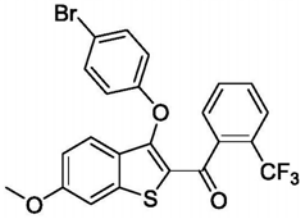
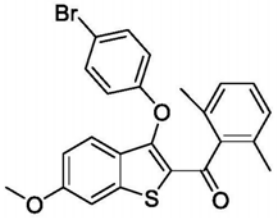
[0540]

		132.47, 131.84, 130.92, 126.71, 125.99, 124.18, 117.46, 116.23, 115.05, 113.43, 105.08, 55.87, 55.64.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2-乙基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 3H), 7.17-7.13 (m, 3H), 7.07 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.35 – 6.29 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.50 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.68, 160.98, 157.30, 148.30, 142.19, 142.15, 138.95, 132.27, 130.35, 128.91, 128.06, 127.55, 126.90, 125.21, 124.66, 116.93, 116.46, 114.91, 105.22, 55.89, 26.21, 15.62.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.65 (m, 2H), 7.52 – 7.44 (m, 2H), 7.34 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.49 – 6.43 (m, 2H), 3.92 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 188.95, 160.72, 157.40, 147.59, 141.76, 138.49, 132.47, 132.40, 129.02, 128.09, 126.72, 125.92, 124.44, 117.33, 116.40, 115.07, 105.10, 55.88.

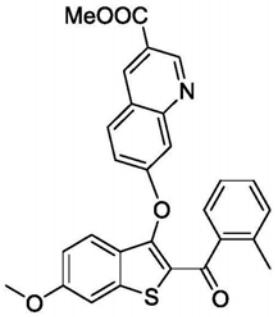
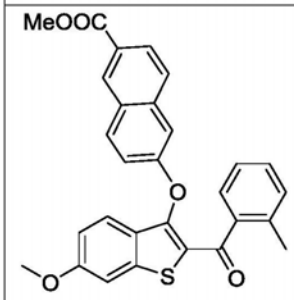
[0541]

	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(*o*-甲苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.18 – 7.12 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 2H), 6.95 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.37 – 6.26 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.16 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.66, 160.99, 157.45, 148.38, 142.20, 139.30, 135.92, 132.27, 130.63, 130.28, 127.74, 127.63, 126.92, 125.25, 124.60, 116.86, 116.48, 114.92, 105.20, 55.89, 19.36.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(5-氟-2-甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.04-6.91 (m, 4H), 6.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.11, 161.19, 160.60 (d, *J* = 245.3 Hz), 157.28, 148.76, 142.47, 140.60 (d, *J* = 6.3 Hz), 132.42, 132.06 (d, *J* = 7.4 Hz), 131.36 (d, *J* = 3.5 Hz), 127.15, 126.70, 124.75, 116.90 (d, *J* = 20.9 Hz), 116.76, 116.64, 115.15, 114.34 (d, *J* = 23.0 Hz), 105.22, 55.90, 18.56.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(3-甲基噻吩-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 3H), 6.99 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H),

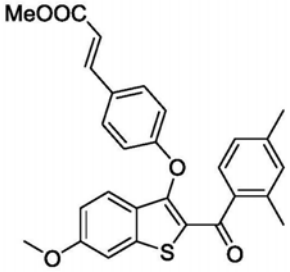
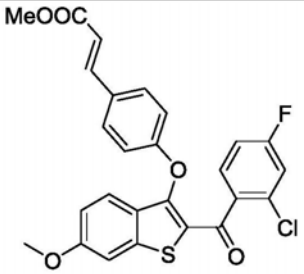
[0542]

		6.67 – 6.59 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.34 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 181.10, 160.50, 157.62, 147.31, 145.02, 140.99, 135.76, 132.50, 131.63, 130.84, 126.58, 125.44, 124.19, 117.62, 116.31, 115.25, 104.96, 55.87, 15.94.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 1H), 7.27 – 7.21 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.89 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H).
	(3-(4-溴苯氧基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-2-基)(2,6-二甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.34 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.11 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 192.08, 160.94, 156.72, 148.28, 142.22, 140.16, 133.71, 131.95, 128.73, 128.49, 127.35, 126.59, 124.67, 116.52, 116.40, 114.74, 105.22, 55.75, 19.18.

[0543]

	甲基 7-((6-甲氧基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)喹啉-3-羧酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.99 – 6.88 (m, 3H), 6.83 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.04 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.40, 165.93, 161.07, 160.98, 150.88, 150.81, 147.66, 142.34, 139.30, 138.37, 135.65, 130.48, 130.41, 130.14, 128.07, 127.33, 126.64, 125.14, 124.40, 122.83, 121.83, 118.87, 116.73, 111.31, 105.15, 55.89, 52.53, 19.22.
	甲基 6-((6-甲氧基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)-2-萘酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (s, 1H), 7.96 (dd, *J* = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 7.16 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.98 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.86 (m, 2H), 6.77 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.43, 167.05, 160.88, 158.00, 148.20, 142.08, 139.06, 136.21, 135.72, 131.02, 130.70, 130.36, 130.05,

[0544]

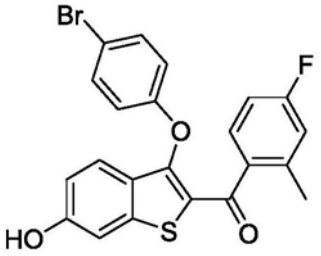
		128.52, 127.67, 127.47, 127.05, 126.85, 126.09, 126.02, 125.04, 124.43, 117.70, 116.38, 109.49, 105.09, 55.69, 52.11, 19.06.
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-(2,4-二甲基苯甲酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 8.9 Hz, 3H), 6.96 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 190.48, 167.65, 160.87, 160.01, 147.81, 144.09, 141.92, 140.64, 136.30, 136.22, 131.40, 129.33, 128.91, 128.29, 127.79, 127.05, 125.79, 124.43, 116.48, 116.43, 115.58, 105.11, 55.87, 51.79, 21.47, 19.38.
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-6-甲氧基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, *J* =

[0545]

		253.1 Hz), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, J = 3.7 Hz), 132.49 (d, J = 10.6 Hz), 129.79 (d, J = 9.3 Hz), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, J = 24.9 Hz), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, J = 21.6 Hz), 105.22, 55.91, 51.82.

[0546] 化合物I-5:(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(4-氟-2-甲基苯基)甲酮

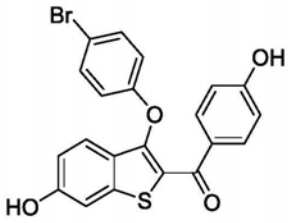
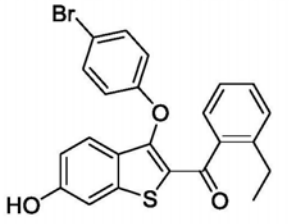
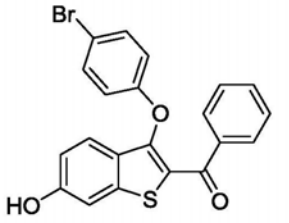
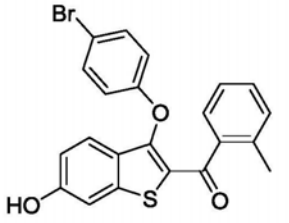
[0547]

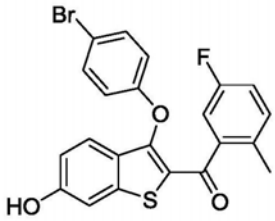
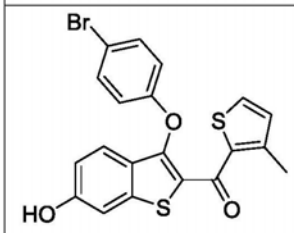
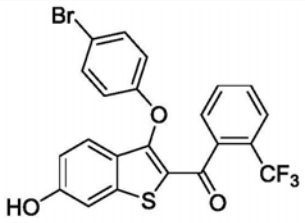


[0548] 化合物I-4(480mg,1mmol)在室温下溶解于10mL无水二氯甲烷中且$BF_3 \cdot SMe_2$(1.2ml,5mmol)逐滴添加到该溶液。反应混合物搅拌直到起始材料被消耗,如通过TLC监测的。反应然后用饱和$NaHCO_3$/冰水淬灭,用乙酸乙酯萃取和用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中的5%-60%乙酸乙酯)以提供390mg白色粉末(85%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.38(d,J=8.8Hz,1H),7.35-7.28(m,1H),7.28-7.20(m,3H),6.90(dd,J=8.8,2.1Hz,1H),6.87-6.80(m,2H),6.46-6.38(m,2H),2.13(s,3H)。

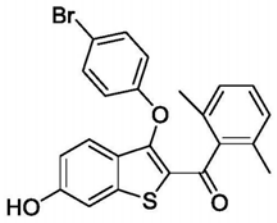
[0549] 以下化合物利用合适的起始材料通过类似的过程制备:

[0550]

	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基) (4-羟基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.02 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.68 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).
	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基) (2-乙基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 9.25 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.52 – 6.44 (m, 2H), 2.49 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 190.58, 159.88, 158.26, 149.03, 142.77, 142.50, 140.15, 133.10, 130.97, 129.63, 128.13, 128.05, 126.79, 126.01, 125.59, 118.04, 117.20, 115.18, 108.98, 26.72, 15.95.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.62 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 3H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 190.76, 160.50, 158.77, 149.54, 143.24, 139.95, 133.47, 133.38, 129.69, 129.14, 126.80, 125.81, 125.53, 118.42, 117.39, 115.88, 108.74.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基) (*o*-甲苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.36 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 – 7.17 (m, 5H), 7.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.41 – 6.32 (m, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.45, 160.86, 158.79, 150.45, 143.73, 140.77, 136.58, 133.33,

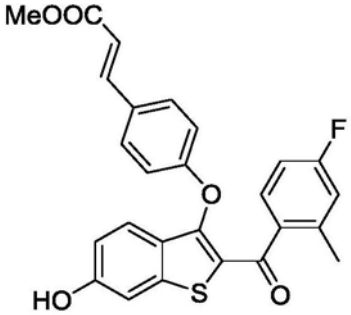
		131.53, 131.27, 128.38, 127.60, 126.95, 126.34, 125.74, 117.99, 117.49, 115.77, 108.88, 19.29.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(5-氟-2-甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 7.44-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18-7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, *J* = 8.9, 2.7 Hz, 1H), 7.05-6.99 (m, 2H), 6.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 189.08, 161.39 (d, *J* = 243.4 Hz), 160.11, 158.23, 149.48, 143.09, 142.07 (d, *J* = 6.4 Hz), 133.24, 132.96 (d, *J* = 7.6 Hz), 131.83 (d, *J* = 3.4 Hz), 127.43, 126.60, 125.72, 117.91, 117.34, 117.29 (d, *J* = 21.3 Hz), 115.39, 114.60 (d, *J* = 23.2 Hz), 109.04, 18.45.
[0551] 	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(3-甲基噻吩-2-基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-d6) δ 9.19 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.04 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 6.74 – 6.65 (m, 2H), 2.29 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮-d6) δ 181.07, 159.40, 158.68, 147.89, 144.79, 141.57, 136.57, 133.26, 132.38, 131.63, 126.53, 125.63, 124.95, 118.55, 117.13, 115.47, 108.74, 15.70.
	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(2-(三氟甲基)苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 3H), 6.80 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H).

[0552]

	(3-(4-溴苯氧基)-6-羟基苯并[b]噻吩-2-基)(2,6-二甲基苯基)甲酮	^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 9.29 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.46 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮) δ 191.96, 159.98, 157.87, 149.06, 142.90, 141.45, 134.37, 132.90, 129.46, 128.64, 128.13, 126.65, 125.75, 117.72, 117.26, 115.12, 109.12, 19.29.

[0553] 化合物I-6:甲基(E)-3-(4-((2-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯

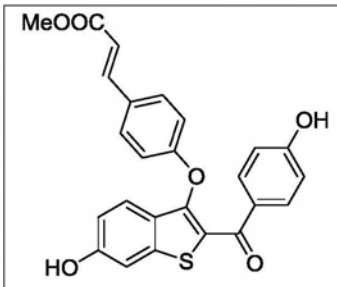
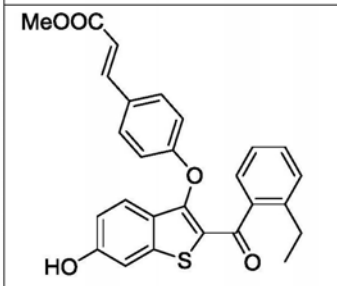
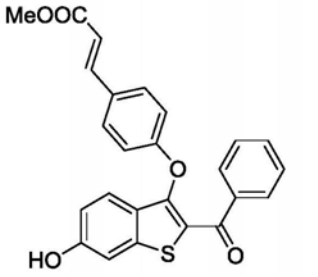
[0554]



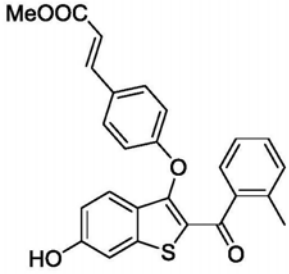
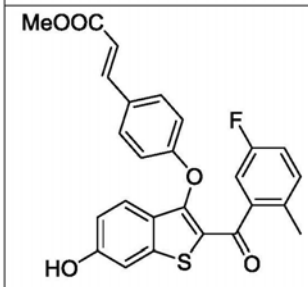
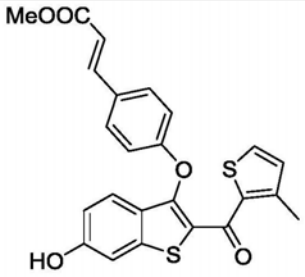
[0555] 在密封的管中,化合物I-5(200mg,0.46mmol)、甲基丙烯酸酯(240mg,2.76mmol)和$Pd(PPh_3)_2Cl_2$悬浮于DMF(2ml)和三乙胺(235mg,2.3mmol)中。反应在110℃下加热6小时。反应混合物通过水淬灭并用乙酸乙酯萃取。收集有机层并通过快速色谱纯化(己烷中5%-60%乙酸乙酯)以提供170mg白色粉末(85%)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ7.57(d,J=16.0Hz,1H),7.40-7.36(m,3H),7.32(dd,J=8.8,6.0Hz,1H),7.27(d,J=1.8Hz,1H),6.89(m J=8.9,1.9Hz,1H),6.83-6.78(m,2H),6.52(d,J=8.7Hz,2H),6.37(d,J=16.0Hz,1H),3.76(s,3H),2.10(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,MeOD)δ191.09,169.17,164.95(d,J=248.7Hz),161.19,160.91,150.13,145.22,143.71,140.41(d,J=8.6Hz),136.86(d,J=3.0Hz),131.11(d,J=9.2Hz),130.77,130.47,127.59,126.92,125.70,118.13(d,J=21.8Hz),117.55,117.48,116.47,113.11(d,J=21.9Hz),108.89,52.09,19.41。

[0556] 以下化合物利用合适的起始材料通过类似的过程制备:

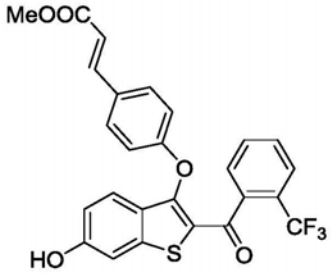
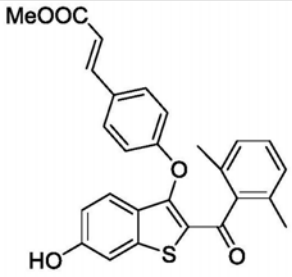
[0557]

	甲基 (*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(4-羟基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H).
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-(2-乙基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.20 (m, 6H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.46 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 192.46, 169.17, 161.00, 160.81, 150.20, 145.31, 143.66, 142.87, 140.35, 131.30, 130.70, 130.29, 129.89, 128.29, 127.97, 126.89, 126.30, 125.79, 117.47, 117.31, 116.67, 108.90, 52.09, 27.10, 15.96.
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-苯甲酰基-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.39 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.56-7.52 (m, 4H), 7.39-7.34 (m, 4H), 6.93 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 187.95, 166.69, 159.08, 158.90, 147.19, 143.62, 141.00, 138.11, 132.27, 130.10, 128.67, 128.32, 128.03, 124.63, 124.32, 124.29, 116.55, 116.51,

[0558]

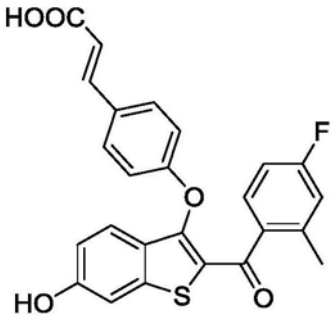
		115.66, 108.03, 51.37.
	甲基 (*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 3H), 7.28-7.21 (m, 3H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.43, 169.18, 161.17, 160.84, 150.28, 145.31, 143.69, 140.72, 136.56, 131.51, 131.25, 130.70, 130.31, 128.36, 127.69, 126.95, 126.32, 125.73, 117.49, 117.33, 116.58, 108.90, 52.09, 19.31.
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-(5-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.09 – 7.00 (m, 1H), 6.99-6.92 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.35 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 190.64, 169.15, 161.89 (d, *J* = 244.5 Hz), 161.01, 160.96, 150.54, 145.21, 143.94, 142.19 (d, *J* = 6.4 Hz), 133.17 (d, *J* = 7.5 Hz), 132.14 (d, *J* = 3.4 Hz), 130.80, 130.47, 127.31, 126.75, 125.87, 117.62 (d, *J* = 21.3 Hz), 117.60, 117.45, 116.49, 114.83 (d, *J* = 23.3 Hz), 108.94, 52.09, 18.49.
	甲基 (*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(3-甲基噻吩-2-羰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.98 – 6.87 (m, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 182.78, 169.15, 161.50, 160.27, 148.90, 145.52,

[0559]

		145.28, 142.40, 136.89, 132.55, 132.19, 130.85, 130.50, 126.82, 125.53, 125.13, 117.39, 117.09, 108.64, 52.09, 15.67.
	甲基 (*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.58 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.38 – 7.21 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 188.88, 169.00, 160.87, 160.11, 150.85, 145.06, 143.97, 139.62 (q, *J* = 1.9 Hz), 132.62, 130.84, 130.65, 130.39, 128.51, 127.81 (q, *J* = 32.0 Hz), 127.29, 127.26 (q, *J* = 4.5 Hz), 126.13, 126.02, 125.02 (q, *J* = 273.4 Hz), 117.48, 117.42, 116.64, 109.01, 52.10. ^{19}F NMR (400 MHz, MeOD) δ -57.84.
	甲基 (*E*)-3-(4-((2-(2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸酯	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.57 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.03 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 3H), 6.45 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.06 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 194.05, 169.17, 160.99, 160.62, 150.45, 145.33, 143.89, 141.52, 134.80, 130.57, 130.30, 129.92, 128.47, 126.75, 125.99, 117.57, 117.27, 116.42, 109.04, 52.10, 19.34.

[0560] 实施例1:代表性化合物的合成过程

[0561] (E)-3-(4-((2-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸(化合物1)

[0562] 

[0563] 向化合物I-6(75mg,0.16mmol)在甲醇(2ml)中的溶液逐滴添加10％LiOH溶液(2ml)。反应通过TLC监测且一旦TLC表明起始材料被消耗,则反应通过1N HCl/冰水淬灭。在搅拌10分钟后,混合物用乙酸乙酯萃取。收集有机层并通过C18色谱(水中的5％-60％乙基甲醇)纯化以提供71mg白色粉末(99％)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.58(d,J＝16.0Hz,1H),7.37(d,J＝9.0Hz,1H),7.28(t,J＝8.8Hz,3H),7.20(dd,J＝8.5,5.9Hz,1H),7.00(dd,J＝8.6,2.3Hz,1H),6.93(dd,J＝9.0,2.2Hz,1H),6.81(td,J＝8.3,2.4Hz,1H),6.55(d,J＝8.7Hz,2H),6.29(d,J＝16.0Hz,1H),3.91(s,3H),3.79(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,$CDCl_3$)δ186.10,167.53,163.16(d,J＝253.1Hz),161.27,159.30,148.85,143.81,142.73,135.48(d,J＝3.7Hz),132.49(d,J＝10.6Hz),129.79(d,J＝9.3Hz),129.56,129.36,127.18,126.36,124.83,117.18(d,J＝24.9Hz),116.91,116.72,115.45,113.83(d,J＝21.6Hz),105.22,55.91,51.82。

[0564] 化合物2-8和11-22利用合适的起始材料通过与化合物1的合成类似的过程制备。这些化合物的表征显示在以下表1中。

[0565] 化合物9:5-((6-羟基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)-2-萘甲酸

[0566] 在氩气氛下化合物4(100mg,0.21mmol)在室温下溶解于3mL无水二氯甲烷中。溶液使用冰水浴冷却并逐滴添加$BF_3 \cdot SMe_2$(1ml,4.2mmol)。在搅拌30分钟后,使溶液升温到35℃。反应混合物搅拌直到起始材料被消耗,如通过TLC监测的,且然后通过饱和$NaHCO_3$/冰水淬灭。反应混合物用乙酸乙酯萃取并用盐水洗涤。合并有机萃取物,在无水Na_2SO_4上干燥,真空浓缩和通过快速色谱纯化(己烷中5％-60％乙酸乙酯)以提供37mg白色粉末(38％)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ8.47(s,1H),7.93(d,J＝8.4Hz,1H),7.72(d,J＝8.9Hz,1H),7.56(d,J＝8.4Hz,1H),7.40(d,J＝8.8Hz,1H),7.30(d,J＝1.9Hz,1H),7.28-7.08(m,2H),7.01(t,J＝7.4Hz,1H),6.94(d,J＝7.6Hz,1H),6.88(dd,J＝8.8,2.1Hz,1H),6.79(s,1H),6.74(dd,J＝8.9,2.4Hz,1H),1.95(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,MeOD)δ192.50,169.84,160.87,159.24,150.50,143.78,140.65,137.54,136.54,132.21,131.70,131.42,131.18,130.09,128.34,128.08,127.69,127.38,127.05,126.27,125.78,118.69,117.51,110.58,108.92,19.19.ESI-HRMS(m/z):$[M+H]^+$$C_{27}H_{18}O_5S$:计算值455.0953;观察值455.0939。

[0567] 化合物10:8-((6-羟基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)喹啉-3-羧酸

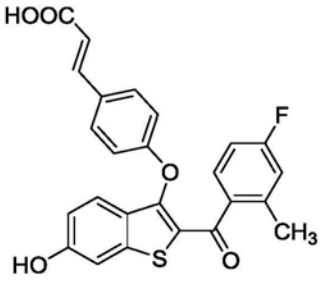
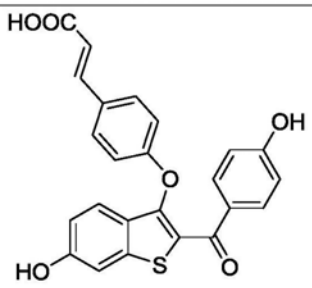
[0568] 化合物24按照对于化合物9的合成的过程制备以提供33mg(57％)。^{1}H NMR(400MHz,MeOD)δ9.20(s,1H),8.85(s,1H),7.83(d,J＝9.0Hz,1H),7.44(d,J＝8.8Hz,1H),7.31(s,1H),7.27-7.13(m,2H),7.04-6.81(m,5H),1.97(s,3H).^{13}C NMR(100MHz,MeOD withTFA vapor)δ192.08,165.75,162.47,161.00,151.79,151.11,149.43,143.78,140.53,140.32,136.47,132.26,131.43,131.32,128.29,127.90,126.64,126.32,125.56,124.53,119.98,117.75,110.96,108.96,19.21.ESI-HRMS(m/z):$[M+H]^+$$C_{26}H_{17}NO_5S$:计算值456.0906;观察值456.0893。

[0569] 表1.化合物1-24的表征和生物学数据

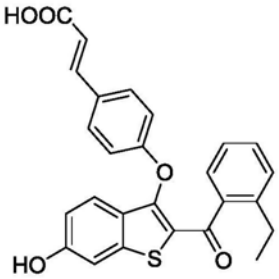
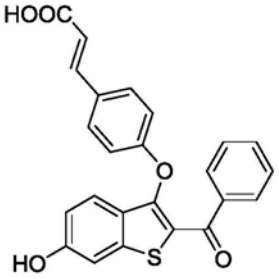
[0570]

Cmpd #	结构	名称/物理数据	MCF-7: 5C IC_{50} (nM)	MCF-7WS8 IC_{50} (nM)

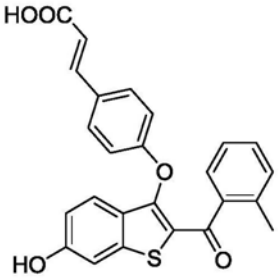
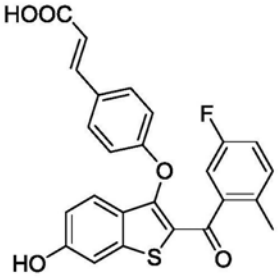
[0571]

1		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.8 Hz, 3H), 7.20 (dd, *J* = 8.5, 5.9 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 6.81 (td, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.29 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.79 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 186.10, 167.53, 163.16 (d, *J* = 253.1 Hz), 161.27, 159.30, 148.85, 143.81, 142.73, 135.48 (d, *J* = 3.7 Hz), 132.49 (d, *J* = 10.6 Hz), 129.79 (d, *J* = 9.3 Hz), 129.56, 129.36, 127.18, 126.36, 124.83, 117.18 (d, *J* = 24.9 Hz), 116.91, 116.72, 115.45, 113.83 (d, *J* = 21.6 Hz), 105.22, 55.91, 51.82.	1.0 +/- 0.05	0.4 +/- 0.07
2		(*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(4-羟基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 189.36, 170.39, 163.61, 161.20, 160.04, 148.16, 145.39, 142.57, 132.95,	3.9 +/- 0.06 (54% Emax)	无抑制

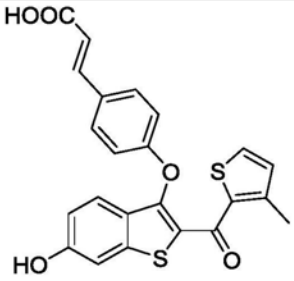
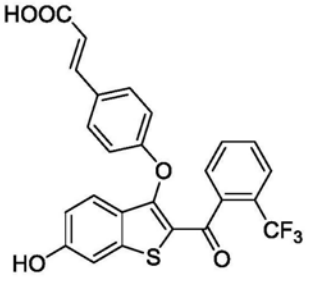
[0572]

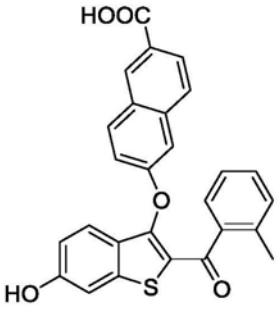
		130.77, 130.74, 130.42, 126.91, 125.84, 125.15, 118.03, 117.20, 117.05, 115.87, 108.68. 24		
3		(*E*)-3-(4-((2-(2-乙基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.26 (m, 5H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.47 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (101 MHz, MeOD) δ 192.52, 170.42, 160.94, 160.82, 150.26, 145.35, 143.68, 142.88, 140.37, 131.31, 130.64, 130.43, 129.91, 128.29, 127.98, 126.92, 126.31, 125.81, 118.08, 117.47, 116.67, 108.91, 27.10, 15.95.	1.2 +/- 0.04	0.9 +/- 0.04
4		(*E*)-3-(4-((2-苯甲酰基-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.66 – 7.58 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.43-7.34 (m, 5H), 7.28 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.92 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 190.76, 170.39, 161.08, 160.51, 149.38,	13 +/- 0.08	2.2 +/- 0.1

[0573]

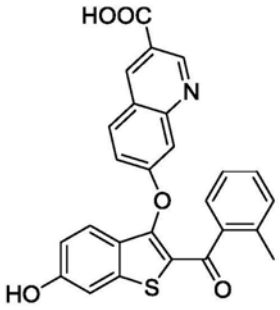
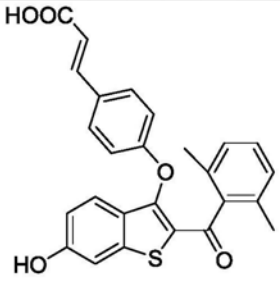
		145.33, 143.23, 139.90, 133.38, 130.77, 130.47, 129.70, 129.13, 126.82, 125.95, 125.55, 118.13, 117.38, 116.96, 108.75		
5		(*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(2-甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.54 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.7, 6.0 Hz, 3H), 7.28 – 7.2 (m, 3H), 7.06 – 7.03 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.30 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.43, 170.39, 161.05, 160.78, 150.29, 145.35, 143.66, 140.66, 136.53, 131.49, 131.22, 130.61, 130.37, 128.35, 127.64, 126.93, 126.29, 125.73, 118.02, 117.47, 116.54, 108.90, 19.32.	1.3 +/- 0.06	0.9 +/- 0.09
6		(*E*)-3-(4-((2-(5-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.56 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.27 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.89 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 190.69,	4.7 +/- 0.04	0.7 +/- 0.3

[0574]

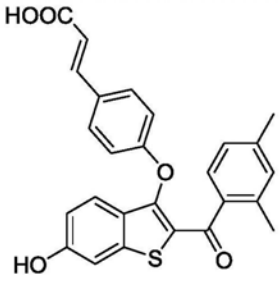
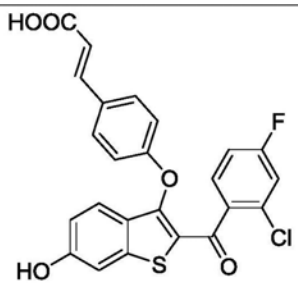
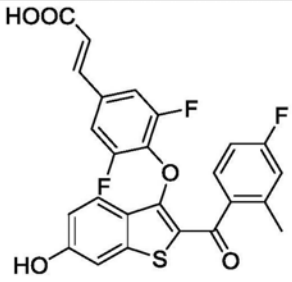
		170.37, 161.92 (d, J = 244.8 Hz), 161.03, 160.90, 150.60, 145.27, 143.95, 142.21 (d, J = 6.5 Hz), 133.18 (d, J = 7.5 Hz), 132.15 (d, J = 3.4 Hz), 130.74, 130.62, 127.31, 126.78, 125.88, 118.21, 117.63 (d, J = 21.3Hz), 117.59, 116.48, 114.82 (d, J = 23.3 Hz), 108.93, 18.48.		
7		(E)-3-(4-((6-羟基-2-(3-甲基噻吩-2-羰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 182.84, 170.46, 161.42, 160.27, 148.95, 145.51, 145.27, 142.41, 136.91, 132.55, 132.20, 130.78, 130.65, 126.84, 125.52, 125.14, 118.24, 117.38, 117.08, 108.63, 15.66.	12.5 +/- 0.01	2.8 +/- 0.16
8		(E)-3-(4-((6-羟基-2-(2-(三氟甲基)苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 7.69 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 4H), 7.45 (d, J	2.7 +/- 0.11 (61% Emax)	1.2 +/- 0.08 (65% Emax)

			= 1.9 Hz, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 1H), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮) ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 187.60, 167.78, 160.17, 159.68, 149.95, 144.51, 143.23, 139.58, 132.63, 130.73, 130.49, 130.33, 128.38, 127.45, 127.24 (q, *J* = 31.9 Hz), 127.11 (q, *J* = 4.6 Hz), 126.14, 125.91, 124.85 (q, *J* = 273.3 Hz), 118.10, 117.32, 116.51, 109.12.		
[0575]	**9**		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 192.50, 169.84, 160.87, 159.24, 150.50, 143.78, 140.65, 137.54, 136.54, 132.21, 131.70, 131.42, 131.18, 130.09, 128.34, 128.08, 127.69, 127.38, 127.05, 126.27, 125.78, 118.69, 117.51, 110.58, 108.92, 19.19. ESI-HRMS (m/z): $[M + H]^+$ $C_{27}H_{18}O_5S$: 计算值 455.0953; 观察值 455.0939.	4.8 +/- 0.06	2.4 +/- 0.12

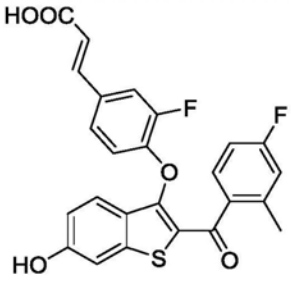
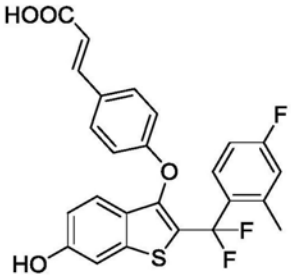
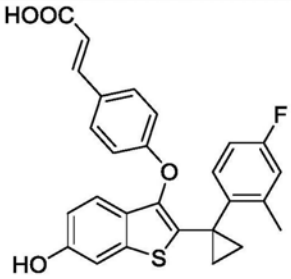
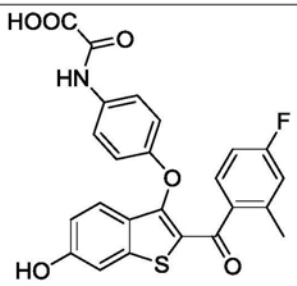
[0576]

10		^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.20 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.04 – 6.81 (m, 5H), 1.97 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD with TFA vapor) δ 192.08, 165.75, 162.47, 161.00, 151.79, 151.11, 149.43, 143.78, 140.53, 140.32, 136.47, 132.26, 131.43, 131.32, 128.29, 127.90, 126.64, 126.32, 125.56, 124.53, 119.98, 117.75, 110.96, 108.96, 19.21. ESI-HRMS (m/z): $[M + H]^+$ $C_{26}H_{17}NO_5S$: 计算值 456.0906; 观察值 456.0893	32.3 +/- 0.19 (52% Emax)	无抑制
11		(*E*)-3-(4-((2-(2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27 – 7.19 (m, 2H), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.87 – 6.77 (m, 3H), 6.43 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.31 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 194.06, 170.40, 160.93, 160.50, 150.47, 145.38, 143.86, 141.47, 134.76, 130.48, 130.35, 129.90, 128.44, 126.74, 125.99, 117.97, 117.55, 116.38, 109.04, 19.35.	0.5 +/- 0.04	0.1 +/- 0.07

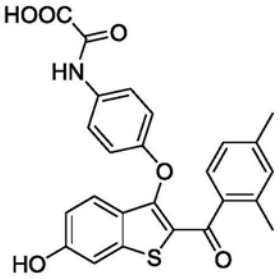
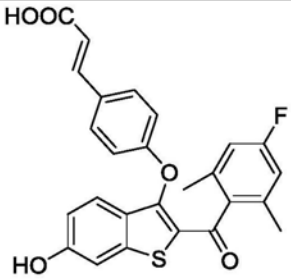
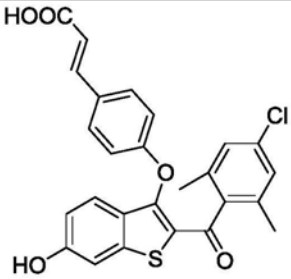
[0577]

12		(*E*)-3-(4-((2-(2,4-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮) δ 7.58 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 4H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H)), 6.96 – 6.86 (m, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮) δ 190.44, 167.80, 160.72, 159.80, 148.66, 144.67, 142.52, 141.14, 137.47, 136.47, 131.96, 130.35, 130.01, 128.72, 127.86, 126.99, 126.55, 125.39, 117.81, 117.15, 116.34, 108.90, 21.31, 19.33.	0.4 +/- 0.04	0.1 +/- 0.08
13		(*E*)-3-(4-((2-(2-氯-4-氟苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 LC-MS M/Z (M-H)$^-$: 467.9	2.2 +/- 0.12	0.4 +/- 0.13
14		(*E*)-3-(3,5-二氟-4-((2-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 LC-MS M/Z (M-H)$^-$: 483.4	>10	>10

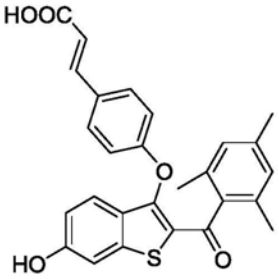
[0578]

15		(*E*)-3-(3-氟-4-((2-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 LC-MS M/Z (M-H)⁻: 465.4	<10	<10
16		(*E*)-3-(4-((2-(二氟(4-氟-2-甲基苯基)甲基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 LC-MS M/Z (M-H)⁻: 469.5	<100	<100
17		(*E*)-3-(4-((2-(1-(4-氟-2-甲基苯基)环丙基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 LC-MS M/Z (M-H)⁻: 459.5	<100	<100
18		2-((4-((2-(4-氟-2-甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)氨基)-2-氧代乙酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.46 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.38 – 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.90 – 6.77 (m, 3H), 6.46 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 191.26, 164.87 (d, *J* = 248.6 Hz), 160.76, 156.78, 150.82, 143.70, 140.40 (d, *J* = 8.6 Hz), 136.90, 136.87, 133.35, 131.10 (d, *J* = 9.1 Hz), 127.30, 127.03, 125.84, 123.09, 118.11 (d, *J* = 21.7	1.7 +/- 0.07 (64% Emax)	无抑制

[0579]

		Hz), 117.38, 116.16, 113.05 (d, *J* = 21.9 Hz), 108.85, 19.46.		
19		2-((4-((2-(2,4-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)氨基)-2-氧代乙酸 LC-MS M/Z (M-H)⁻: 460.1	>10	无抑制
20		(*E*)-3-(4-((2-(4-氟-2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-*d6*) δ 7.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮-*d6*) δ 191.13, 167.89, 163.21 (d, *J* = 244.9 Hz), 160.08, 149.15, 144.65, 142.99, 137.66, 137.58 (d, *J* = 8.8 Hz), 130.34, 130.13, 128.63, 126.65, 125.79, 117.89, 117.34, 115.99, 114.64 (d, *J* = 21.5 Hz), 109.12, 19.34, 19.32.	0.4 +/- 0.03	<0.1
21		(*E*)-3-(4-((2-(4-氯-2,6-二甲基苯甲酰基)-6-羟基苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, 丙酮-*d6*) δ 7.60 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 1.7 Hz,	0.3 +/- 0.04	<0.1

[0580]

		1H), 7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.40 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, 丙酮-*d6*) δ 190.91, 167.77, 160.17, 160.00, 149.30, 144.62, 143.07, 139.99, 136.85, 134.53, 130.26, 130.17, 128.40, 127.88, 126.67, 125.82, 117.94, 117.38, 115.91, 109.13, 19.12.		
22		(*E*)-3-(4-((6-羟基-2-(2,4,6-三甲基苯甲酰基)苯并[b]噻吩-3-基)氧基)苯基)丙烯酸 ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.55 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 6.63 (s, 2H), 6.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (s, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 194.48, 160.95, 160.62, 150.30, 145.28, 143.76, 139.89, 138.64, 134.74, 130.39, 130.27, 129.13, 128.72, 126.95, 125.91, 118.20, 117.55, 116.26, 109.00, 21.13, 19.30.	0.5 +/- 0.03	<0.1

[0581] 试验

[0582] MCF7:WS8的细胞存活力和MCF7:5C(它莫西芬抗性)的细胞存活力

[0583] 细胞的DNA含量如之前所述使用Fluorescent DNA Quantitation试剂盒(cat.No.170-2480;Bio-Rad Laboratories,Hercules,CA)测定。简单地说,五千个细胞在96-孔板中每孔接种,且用所示浓度的化合物的处理在各孔中同时开始。在第4或第6天,分别对于MCF7:WS8或MCF7:5C,平板中的细胞裂解并在-80℃下冷冻。为测量各孔中的总DNA,允许平板升温到室温,用Hoechst染料孵育和良好混合。荧光使用Synergy H4Hybrid Multi-Mode Microplate Reader测量。对于各分析,使用六个重复孔且进行至少三个独立的实验。

[0584] 3D球形体的细胞存活力

[0585] 球形体以1000细胞每孔的浓度接种在Corning® 96-孔透明黑色圆底超低粘附球形体微板中并允许在不存在处理的情况下生长48小时。从各孔移除100μL培养基并添加100μL的2X浓度处理。这一过程每2-3天重复,共12天。分析在接种后第15天进行。CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay方案用于测定球形体的生长抑制。平板和试剂允许升温至室温30分钟。在这一时间期间,球形体通过除去100μL培养基并用PBS替换而用PBS洗涤2次。然后从各孔移除100μL并用100μL CellTiter-Glo® 3D试剂替换,且球形体通过吸打破坏。平板置于振动器上5分钟,之后允许在黑暗中平衡25分钟。来自各孔的125μL然后转移到白色96-孔平板,之后记录发光。

[0586] 蛋白质印迹:

[0587] 在从培养板刮取后,培养细胞的全细胞提取物在具有蛋白酶和磷酸酶抑制剂混合物(1:50,均来自Sigma-Aldrich)的裂解缓冲液(200mmol/L Tris,1%Triton X-100,5mmol/L EDTA)中制备。蛋白质浓度使用Bradford方法(Bio-Rad)测量。蛋白质在变性条件下分离并使用湿式转移系统(Bio-Rad)涂印到硝基纤维素膜(Bio-Rad)上。印迹的图像在与SuperSignal West Dura鲁米诺溶液(Thermo Fisher Scientific)孵育后在Bio-Rad ChemiDoc System上获取。

[0588] 前述的结果显示于图1-4和表2中。

[0589] 表2.细胞内(in-cell)蛋白质印迹实验的ER下调的IC_{50}

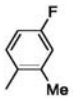
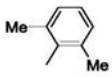
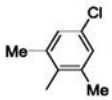
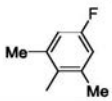
[0590]

化合物	IC_{50}(nM)
1	0.7
3	1.2
4	5.0
5	1.1
6	1.1
7	4.6

[0591] 本发明的化合物的选择进一步通过其雌激素受体降解、雌激素受体结合效能和3D球形体生长的抑制表征。

[0592] 表3.ERα降解、E_2信号传导的拮抗、ERα相对结合亲和力和3D球形体中培养的ER+细胞生长的抑制

[0593]

化合物	R_1	ERα ICW EC_{50} (nM)[a]	ERE 荧光素酶 IC_{50} (nM)[b]	MCF-7:ws8 3D 球形体的%生长(相对于媒介)[c]	ERα结合 *Ki* (nM)[d]	RBA % (相对于 E_2)[e]
GDN-0810		0.8 ± 0.07	11.1 ± 0.14	15 ± 3.00	0.37 ± 0.1	53.4 ± 15.0
5		1.1 ± 0.05	16.7 ± 0.07	12 ± 0.02	1.29 ± 0.4	15.5 ± 4.2
1		0.71 ± 0.05	8.8 ± 0.11	3.3 ± 0.01	0.65 ± 0.2	30.6 ± 8.7
12		0.92 ± 0.05	4.5 ± 0.07	12 ± 0.01	0.50 ± 0.1	40.3 ± 4.8
11		0.65 ± 0.06	4.2 ± 0.05	14 ± 1.00	2.0 ± 0.2	9.8 ± 0.7
21		0.07 ± 0.13	2.4 ± 0.10	1.3 ± 0.01	0.57 ± 0.1	34.8 ± 6.2
20		0.24 ± 0.16	3.1 ± 0.07	2.1 ± 0.01	0.73 ± 0.2	27.5 ± 7.0

[0594] [a]使用细胞内westerns(ICW)以10浓度测量的ER降解诱导的效能。[b]ERE-荧光素酶报告体的拮抗的效能。[c]SERD处理(100nM)后的球形体生长抑制,表示为DMSO媒介对照的生长%。数据显示平均值和s.e.m.。[d]通过下式计算的结合亲和力:Ki＝(Kd[雌二醇]/RBA)*100,其中雌二醇的Kd是0.2nM。[e]相对结合亲和力(RBA)值,通过放射性配体置换分析测定的,表示为IC_{50}雌二醇/IC_{50}化合物×100(RBA,雌二醇＝100%)。

[0595] 小鼠PK和动物数据

[0596] 测量化合物1、5、11、12、20和21在0.5小时和4小时的血浆浓度(100mg/kg,在0.5%CMC悬浮液p.o.中)以选择用于内分泌抗性ER+乳腺癌的异位异种移植小鼠模型的研究的BT-SERD(表4)。化合物20和21的口服生物利用度进一步通过测量在多个时间点的血浆浓度进行研究。MCF-7:TAM1异种移植模型允许在处理之前继续进行5.5周,并随机分成六个处理组,平均肿瘤面积为0.325cm^2。它莫西芬(100mg/kg)完全没有效果,证明这一致肿瘤TR乳腺癌细胞系对它莫西芬的预期抗性。先前在文献中使用的100mg/kg剂量的GDN-0810引起肿瘤大小在处理后第23天消退21%。化合物12(100mg/kg)也与GDN-0810类似地引起肿瘤消退(在第20天26.7%的肿瘤面积减小),而化合物21在100mg/kg剂量下显示最佳的肿瘤消退效能(49%减小)。消退对于化合物21是剂量依赖性的:30mg/kg下平均肿瘤面积减小27%。致肿瘤细胞注射到裸鼠的乳脂垫中产生不同的乳腺肿瘤,从而允许评价个体肿瘤反应,再次证明SERD化合物21的效能。在动物研究的过程中没有观察到重量损失。

[0597] 表4.苯并噻吩类似物在口服施用后的血浆浓度

[0598]

化合物/时间	**1** (nM)	**11** (nM)	**12** (nM)	**5** (nM)	**21** (nM)	**20** (nM)
0.5 h	1238	1006	3874	5575	10183	9723
4 h	145	0.5	432	47	858	164

[0599] [a]所有化合物通过在9:0.5:0.5:90的PEG400/PVP/TW80/水中CMC中以100mg/kg口服灌胃施用。数据是在0.5h和4h时三只小鼠的平均血浆浓度。

[0600] 动物实验

[0601] MCF-7:Tam1肿瘤在4-6周龄卵巢切除无胸腺裸鼠(Harlan Laboratories)中生长且E2如前所述通过在肩胛骨之间皮下植入的硅橡胶胶囊(1.0cm)施用。化合物在0.5%CMC:PEG-400:Tween-80:PVP(90:9:05:0.5)溶液的制剂中以100mg/kg或30mg/kg的剂量每日施用3.5周。肿瘤截面积每周使用游标卡尺测定并使用式(长度/2)×(宽度/2)×π计算。平均肿瘤面积针对时间(以周计)作图以监测肿瘤生长。

[0602] 细胞系和培养条件

[0603] MCF-7:WS8是在37℃,5%CO_2下保持在补充有10%FBS的含酚红的RPMI-1640培养基中的激素依赖性人乳腺癌细胞克隆,其已经描述。MCF-7:5C细胞如先前所述在37℃,5%CO_2下保持在补充有10%木炭-葡聚糖处理的胎牛血清的无酚红的RPMI 1640培养基中。MCF-7:5C细胞用作AI抗性细胞并通过长期雌激素剥夺从MCF-7:WS8细胞产生。

[0604] 细胞生长分析

[0605] 细胞在各实验之前在无酚红培养基中生长2天。在实验的这一天,细胞以5000细胞/孔的密度接种在96-孔平板中并用0.1%(v/v)DMSO、1nM E_2或在无酚红培养基中制备的化合物处理。所有化合物溶解在DMSO中并以最终的1:1000稀释度添加到培养基。DNA含量在第5天(WS8)或第6天(5C)通过Hoechst 33258ivon测定。荧光信号通过Synergy H4(BioTek)读取。

[0606] 细胞内Western分析

[0607] MCF-7:WS8细胞保持在剥离培养基中2天且2.0x 10^4/孔的细胞在化合物添加24小时之前接种在透明底96-孔黑色平板中48小时。固定、ESR1(sc-8002)的检测和分析按照LI-COR制造商的方案使用In-cell Western™Assay Kits和LI-COR ODYSSEY红外成像系统进行。数据相对于CellTag 700染色标准化。

[0608] 3D-球形体生长分析

[0609] 球形体以1000细胞/孔接种在Corning®96-孔黑色透明圆底超低粘附球形体微板中并在不存在处理的情况下生长24小时。球形体然后用2X处理介质处理,接着从各孔除去100μL培养基。处理每2-3天重复14天。CellTiter-Glo® 3D Cell Viability Assay方案用于测定球形体的生长抑制。在第15天,球形体平板和试剂(CellTiter-Glo® 3D Reagent)允许达到室温30分钟。在这一时间期间,球形体通过除去100μL培养基并用PBS替换而用PBS洗涤。除去从各孔移除100μL并用100μL的试剂替换,且球形体通过吸打破坏。平板然后置于振动器上5分钟,之后允许在黑暗中平衡25分钟。来自各孔的125μL然后转移到白色96-孔平板,之后使用空白孔用于背景读数来记录发光。

[0610] 结合亲和力研究

[0611] 结合亲和力也使用2nM[^{3}H]雌二醇作为示踪剂(PerkinElmer,Waltham,MA)和全长的纯化人ERα(Pan Vera/Invitrogen,Carlsbad,CA)通过竞争放射测量结合分析测定,如之前报道的。RBA值使用以下公式计算:IC_{50}雌二醇/IC_{50}化合物×100。

[0612] MCF-7细胞中的雌激素反应元件(ERE)荧光素酶分析

[0613] 在处理之前,MCF-7:WS8细胞保持在剥离培养基中3天。细胞以2×10^4细胞/孔的密度接种在96-孔平板中并用每平板5μg的pERE-荧光素酶质粒(其包含萤火虫荧光素酶上游的三个拷贝的非洲爪蟾(Xenopus laevis)卵黄生成素A2ERE)和0.5μg的包含编码海肾荧光素酶的cDNA的pRL-TK质粒(Promega,Madison,WI)共转染。转染按照制造商的说明使用Lipofectamine 2000转染试剂(Invitrogen)在Opti-MEM培养基中进行6小时。6小时后细胞用测试化合物处理且荧光素酶活性在处理的18小时后使用具有Synergy H4(Bio Tek)的双重荧光素酶分析系统(Promega)测量。

[0614] 本说明书已经参照本发明的实施方式进行说明,但是,本领域技术人员将理解,可以进行各种修饰和变化而不脱离如以下权利要求中给出的本发明的范围。尽管仅这些材料和方法的某些代表性材料、方法和方面被具体地描述,但其它材料和方法及材料和方法的各种特征的组合旨在落入所附权利要求的范围内,即使未具体地描述。因此,本说明书被认为是说明性的而非限制性的,且所有这些修饰旨在包括在本发明的范围内。

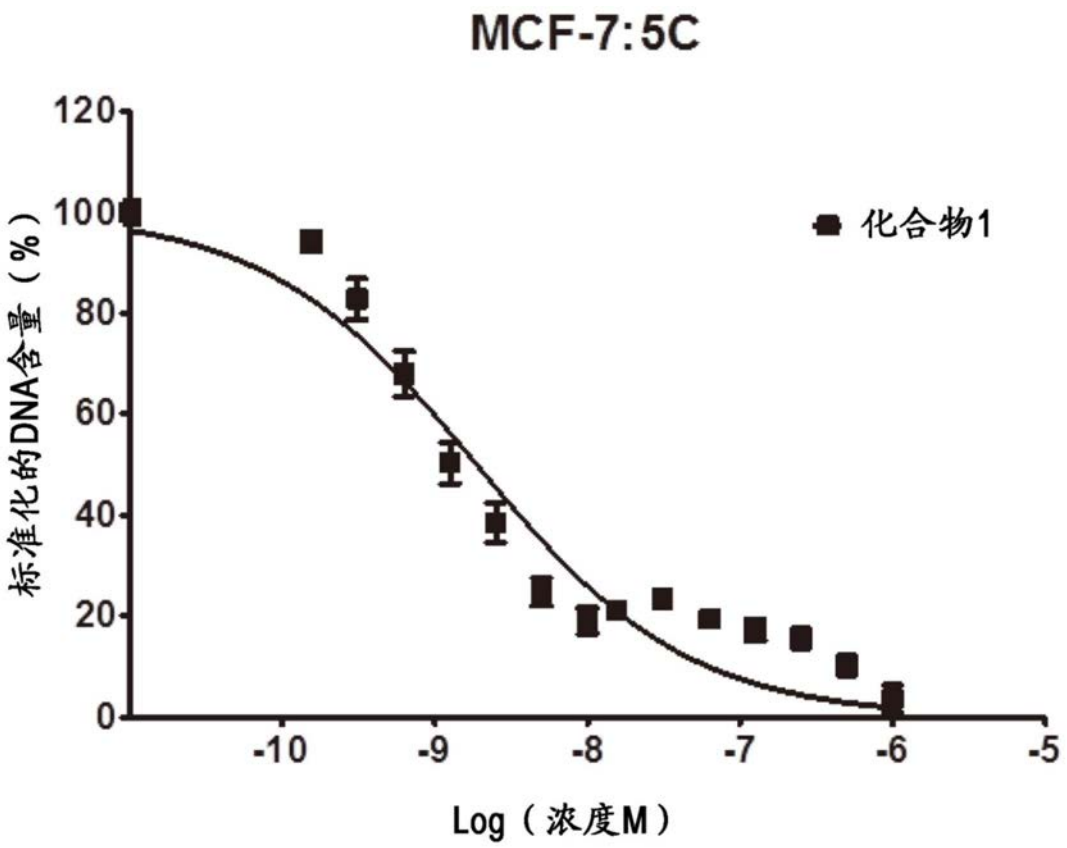


图1A

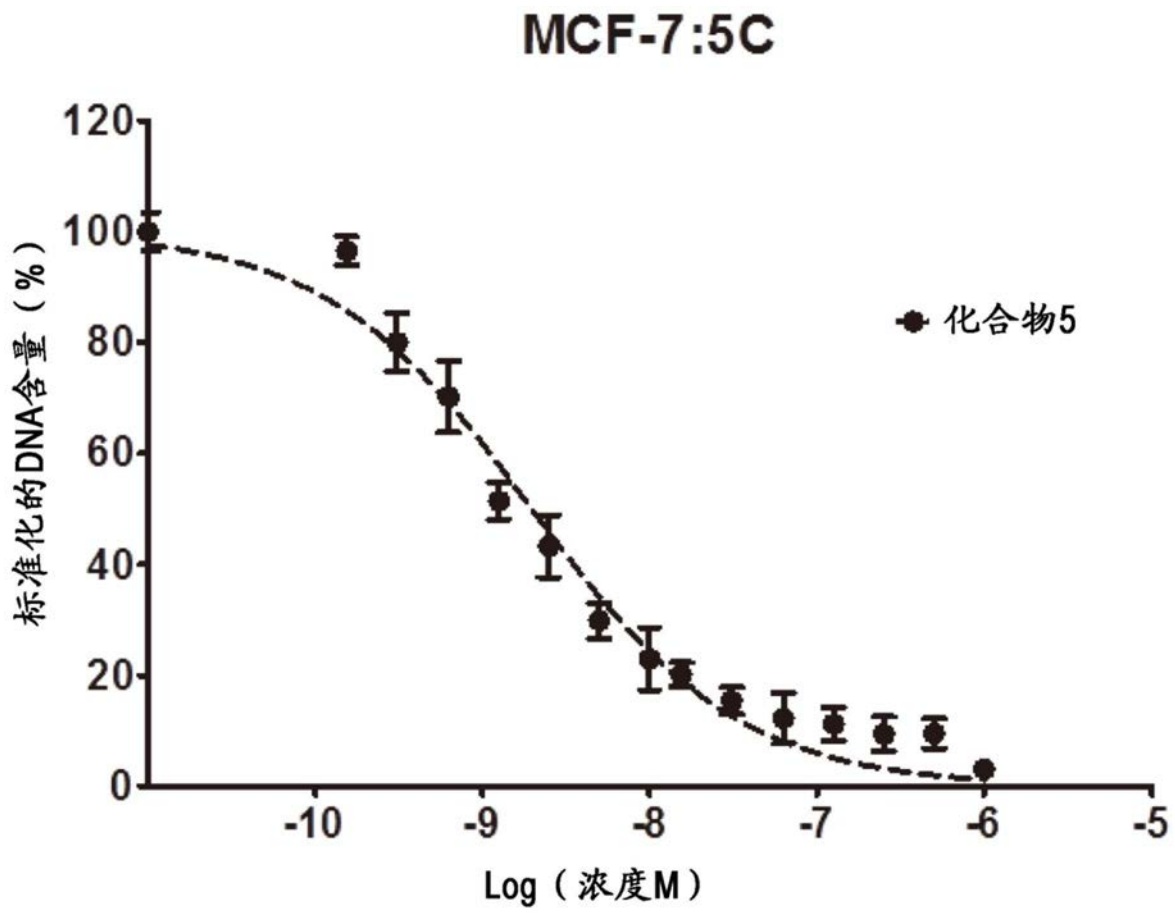


图1B

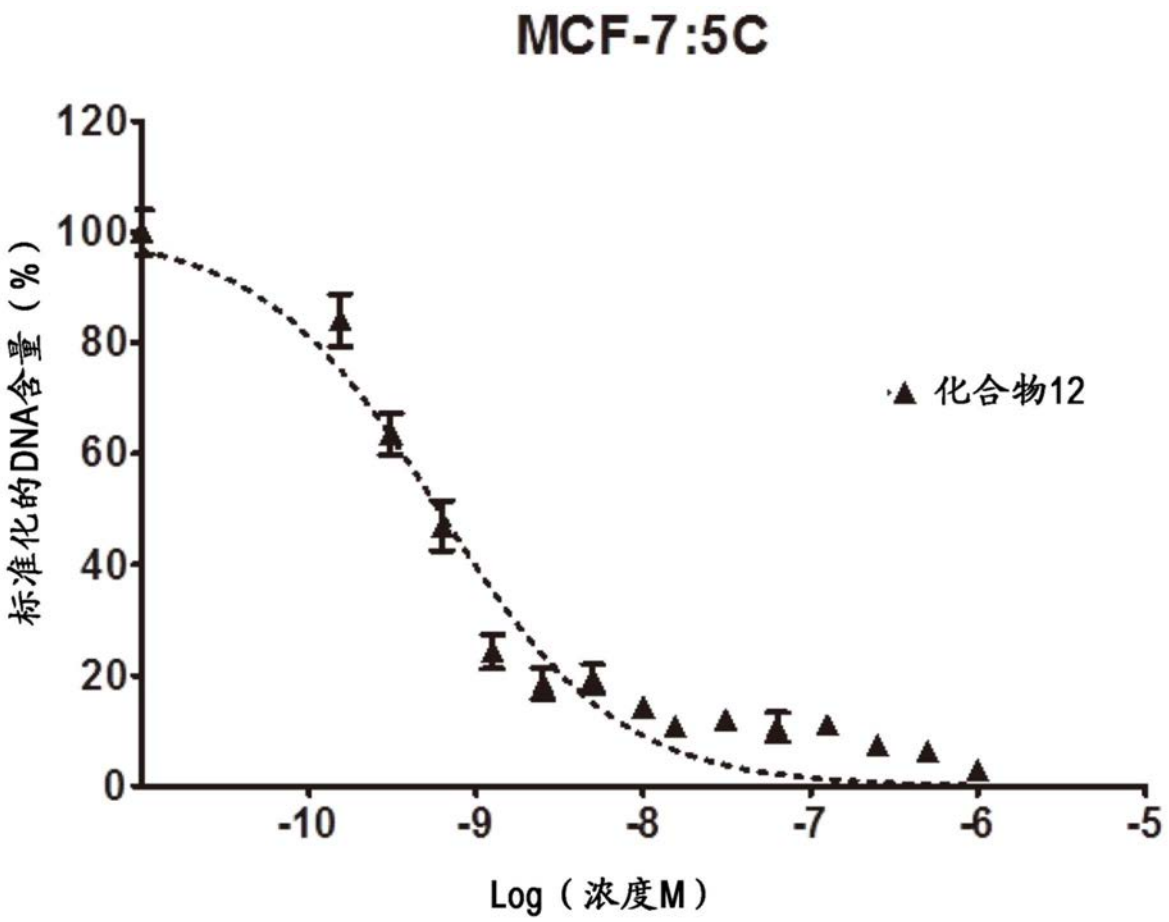


图1C

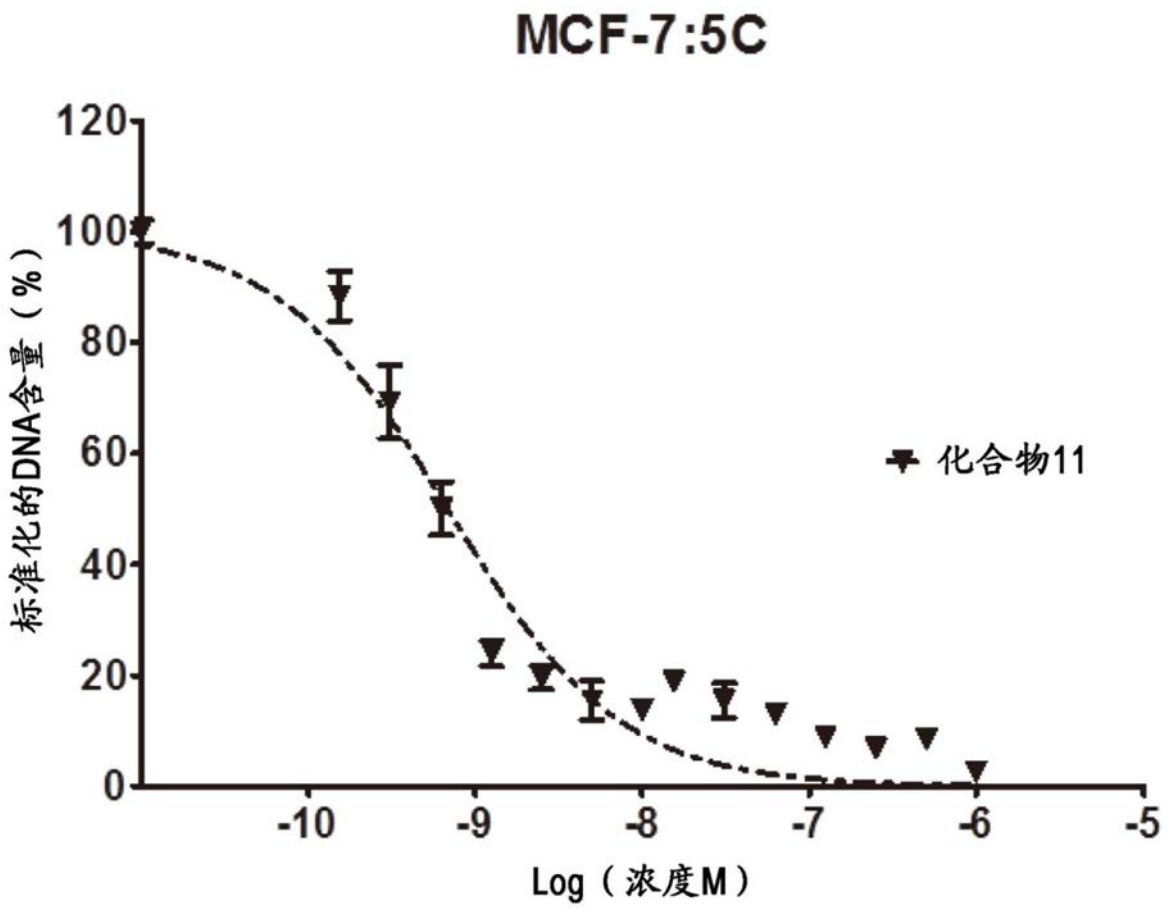


图1D

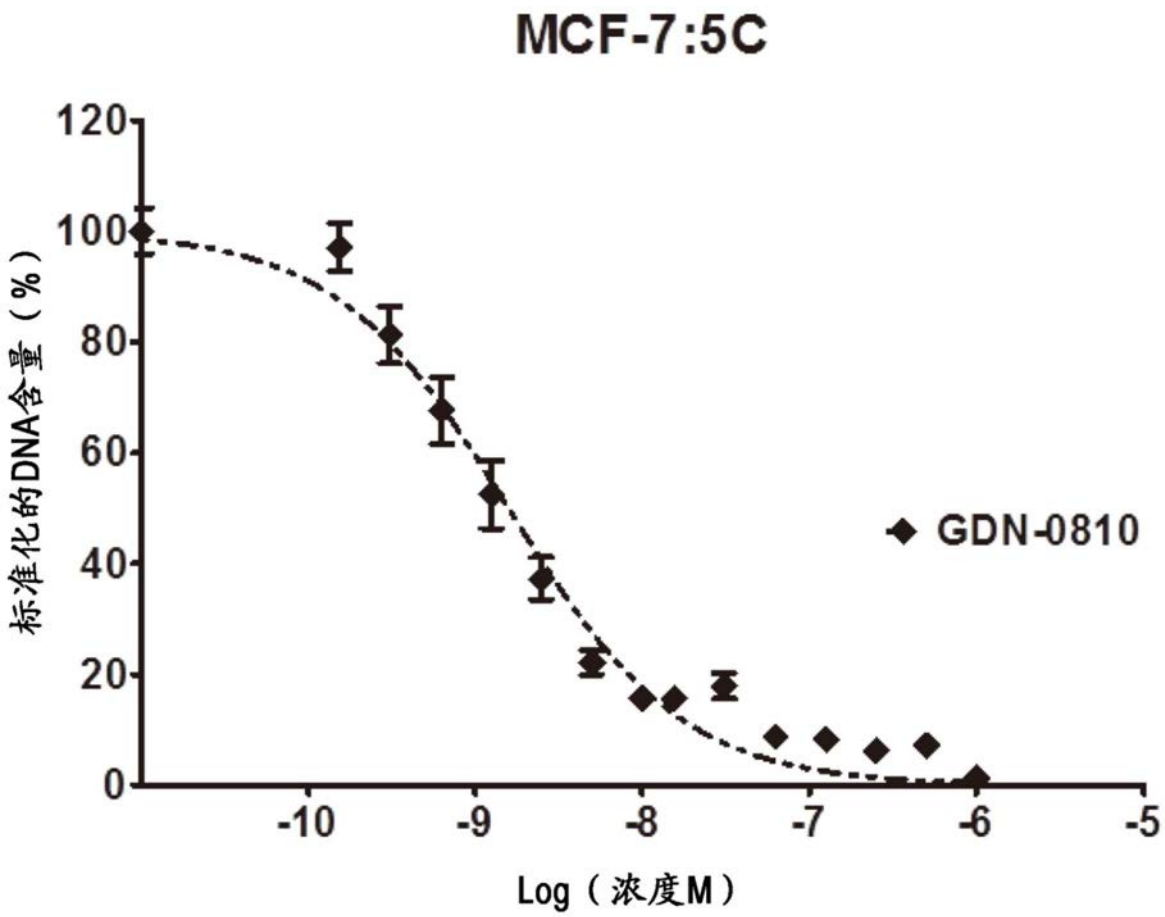

MCF-7:5C
120
100
80
60
40
20
0
标准化的DNA含量（%）
-10
-9
-8
-7
-6
-5
Log（浓度M）
GDN-0810

图1E

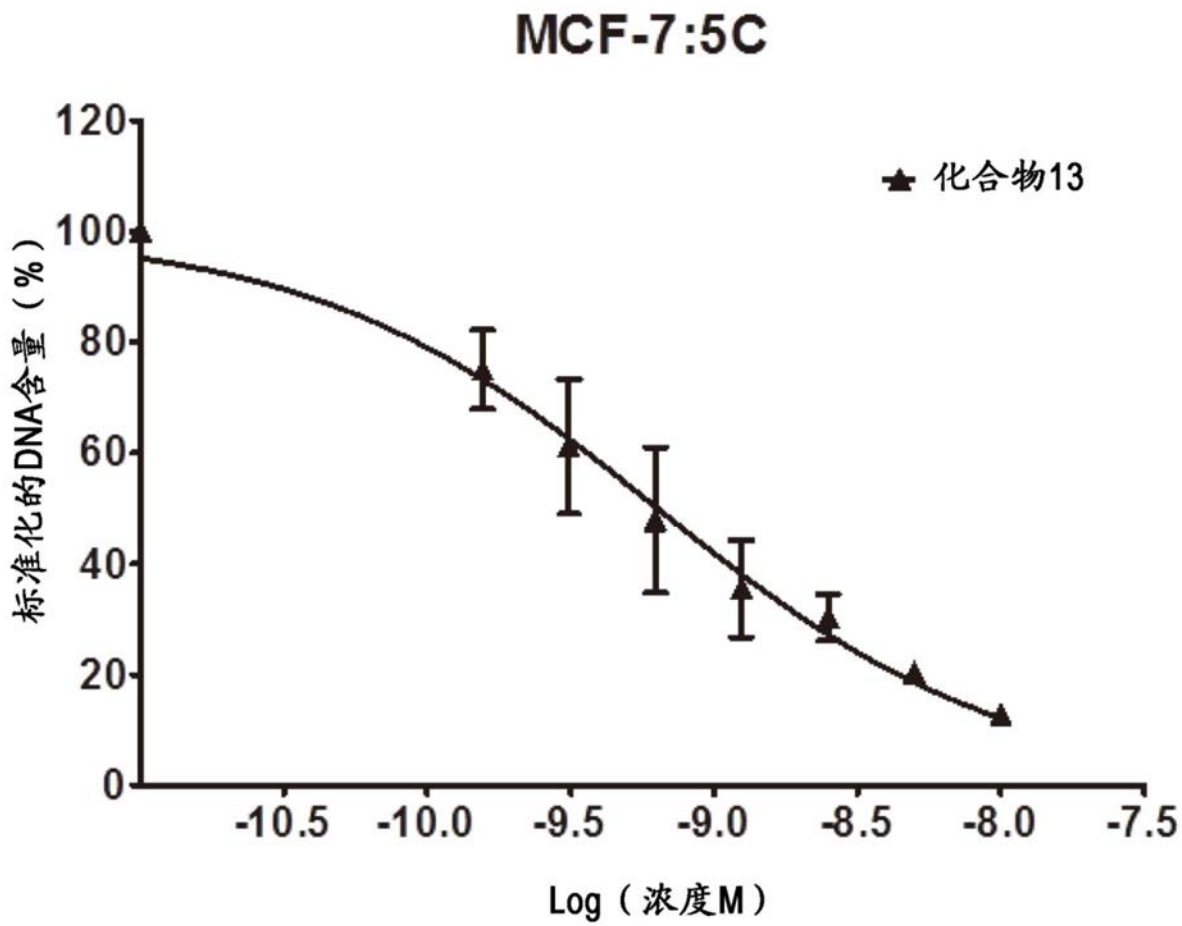

MCF-7:5C
化合物13
标准化的DNA含量（%）
120
100
80
60
40
20
0
-10.5
-10.0
-9.5
-9.0
-8.5
-8.0
-7.5
Log（浓度M）

图2A

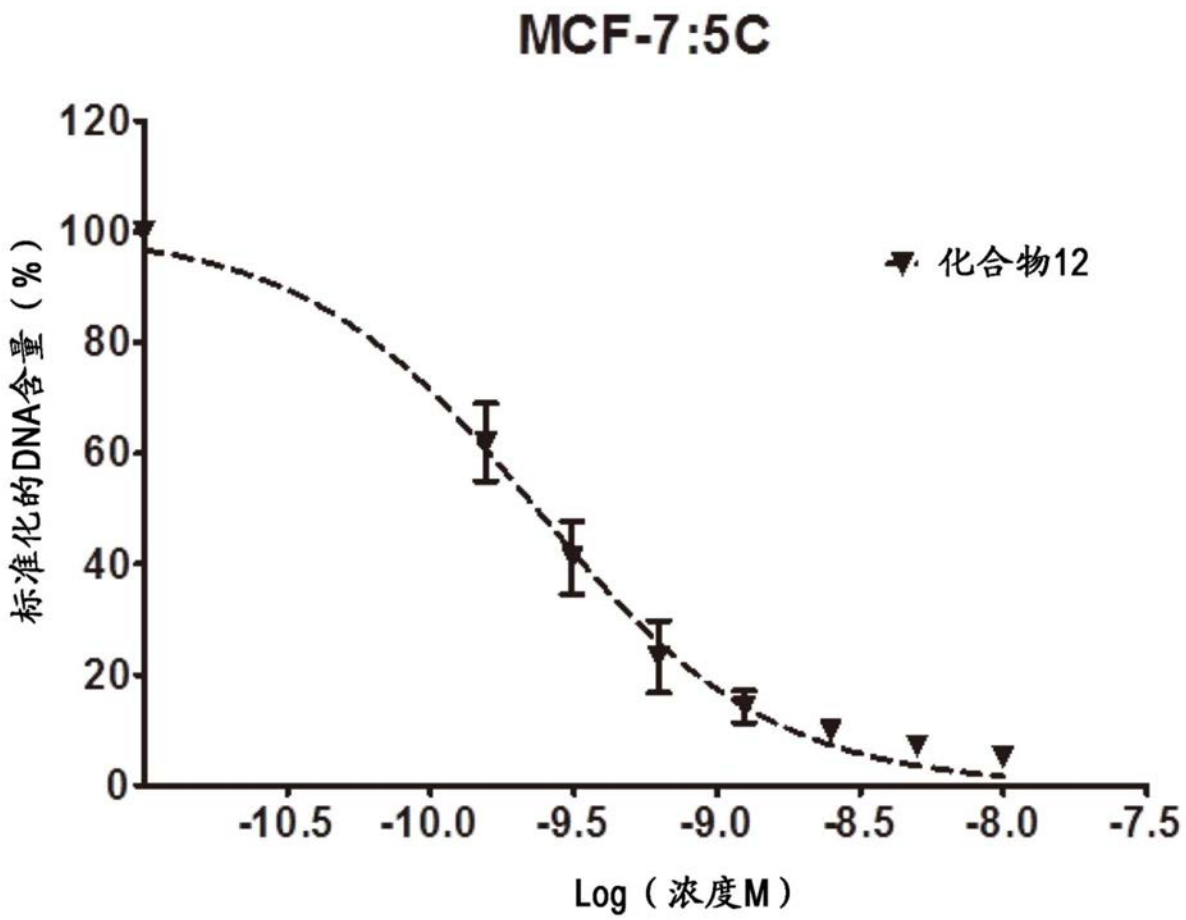

MCF-7:5C
120
100
80
60
40
20
0
标准化的DNA含量（%）
化合物12
-10.5
-10.0
-9.5
-9.0
-8.5
-8.0
-7.5
Log（浓度M）

图2B

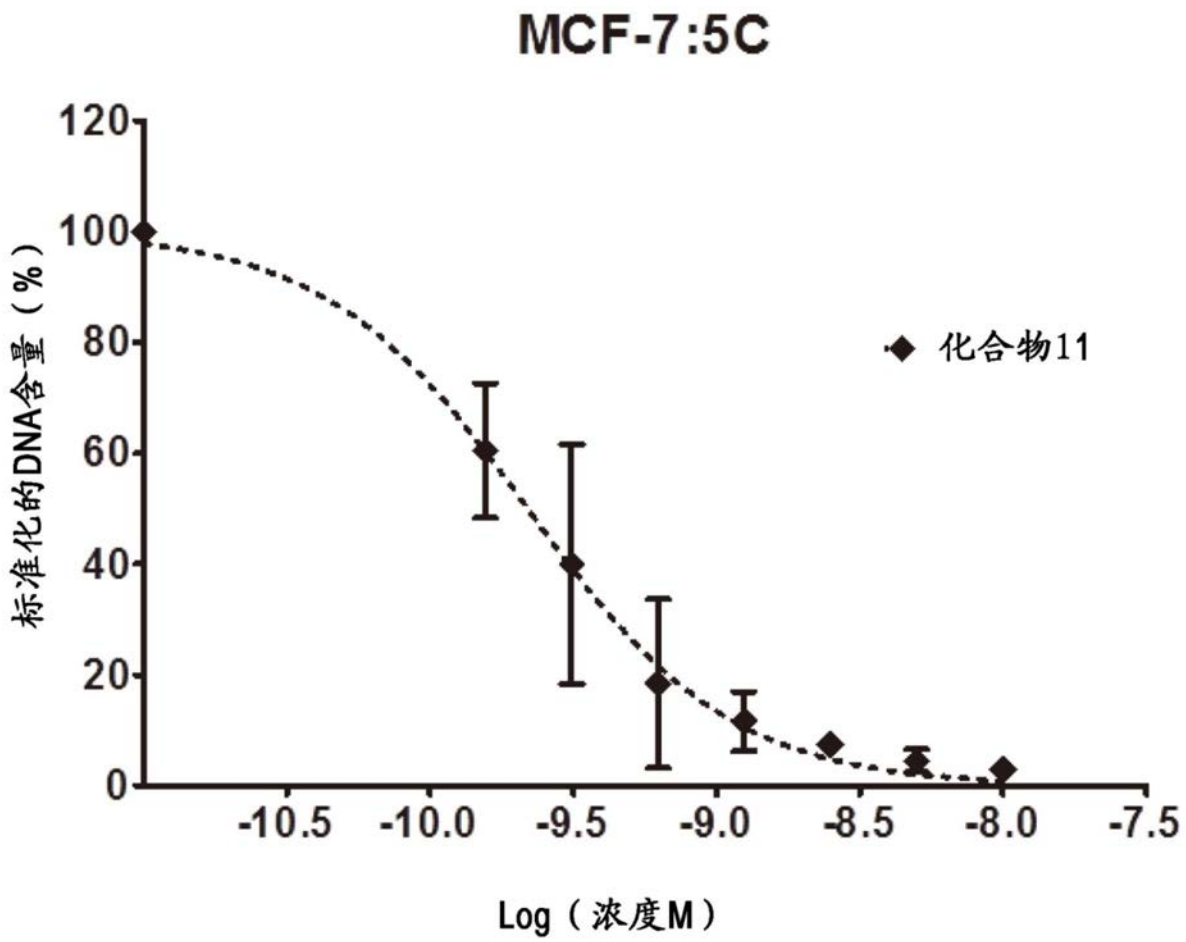

MCF-7:5C
120
100
80
60
40
20
0
标准化的DNA含量（%）
-10.5
-10.0
-9.5
-9.0
-8.5
-8.0
-7.5
Log（浓度M）
化合物11

图2C

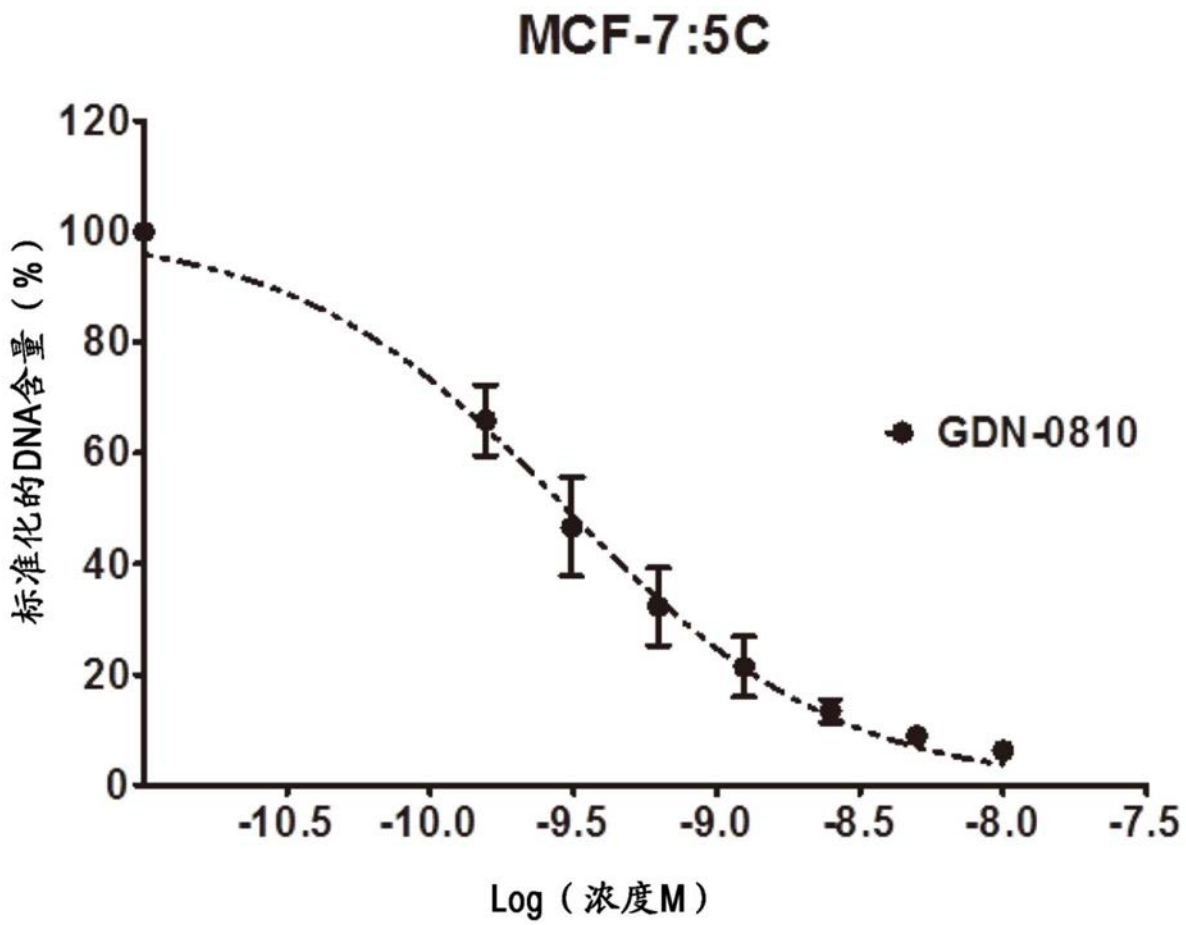

MCF-7:5C
120
100
80
60
40
20
0
标准化的DNA含量（%）
-10.5
-10.0
-9.5
-9.0
-8.5
-8.0
-7.5
Log（浓度M）
GDN-0810

图2D

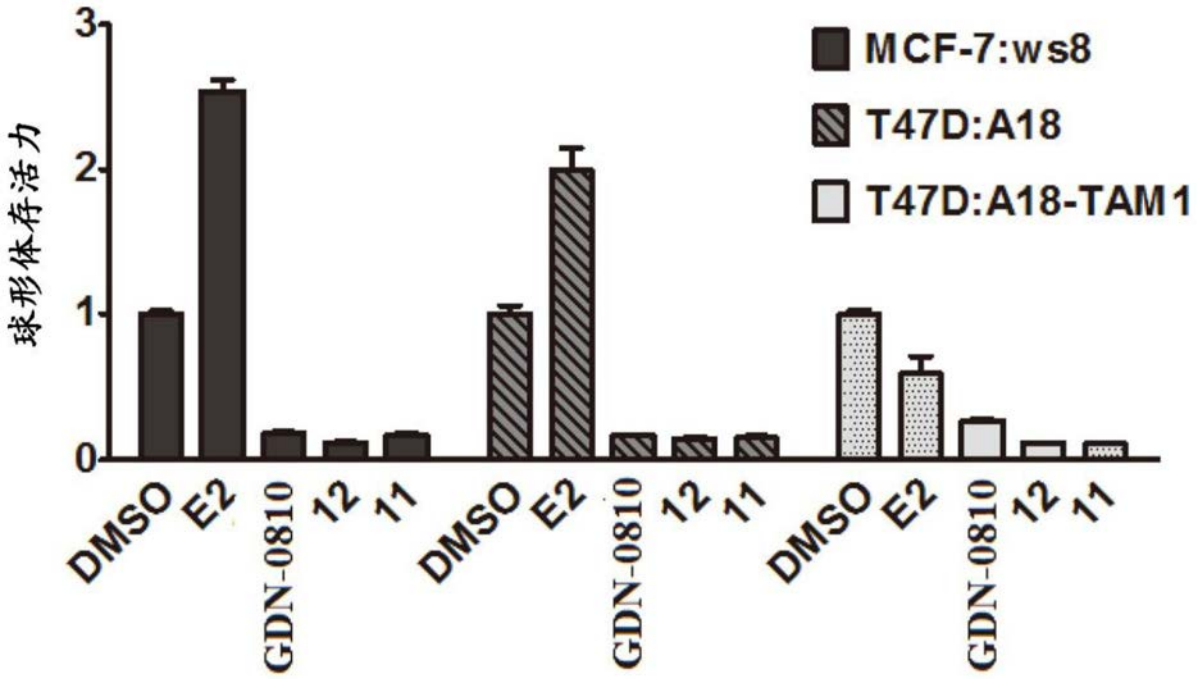

球形体存活力
3
2
1
0
MCF-7:ws8
T47D:A18
T47D:A18-TAM1
DMSO
E2
GDN-0810
12
11

图3

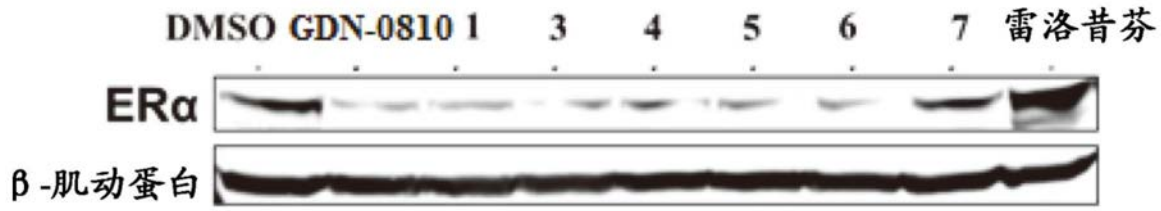

DMSO GDN-0810 1 3 4 5 6 7 雷洛昔芬
ERα
β-肌动蛋白

图4

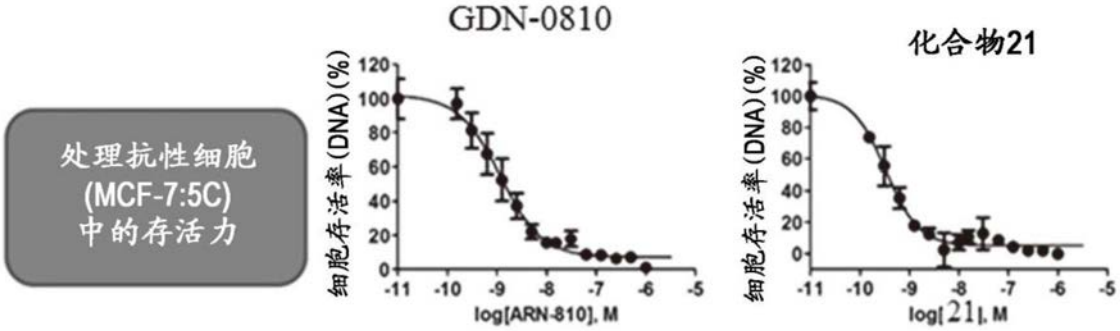

处理抗性细胞
(MCF-7:5C)
中的存活力
GDN-0810
化合物21
细胞存活率(DNA)(%)
log[ARN-810], M
log[21], M

图5A

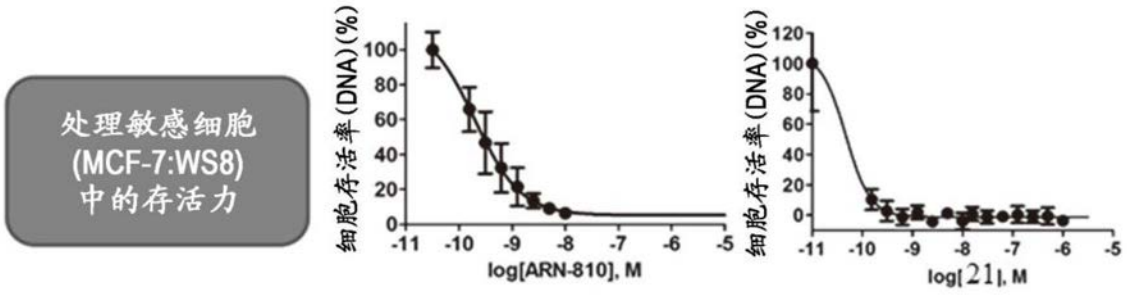

处理敏感细胞
(MCF-7:WS8)
中的存活力
细胞存活率(DNA)(%)
log[ARN-810], M
log[21], M

图5B

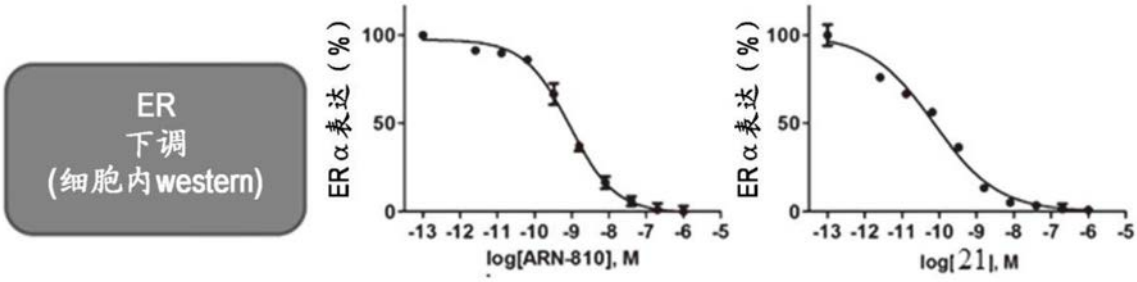

ER
下调
(细胞内western)
ERα表达（%）
log[ARN-810], M
log[21], M

图5C

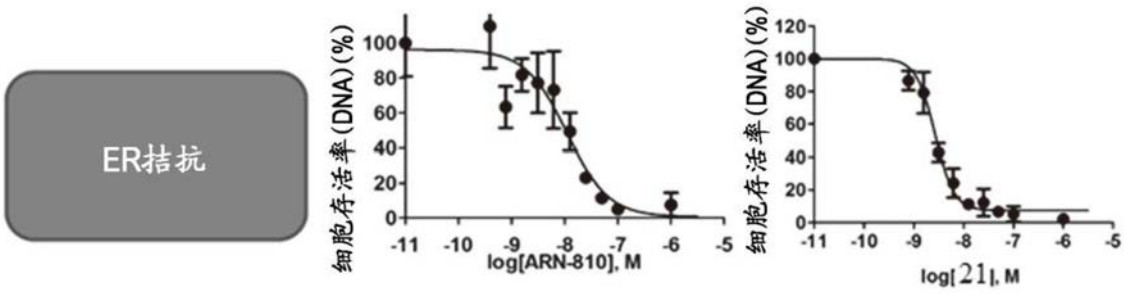

ER拮抗
细胞存活率(DNA)(%)
log[ARN-810], M
log[21], M

图5D

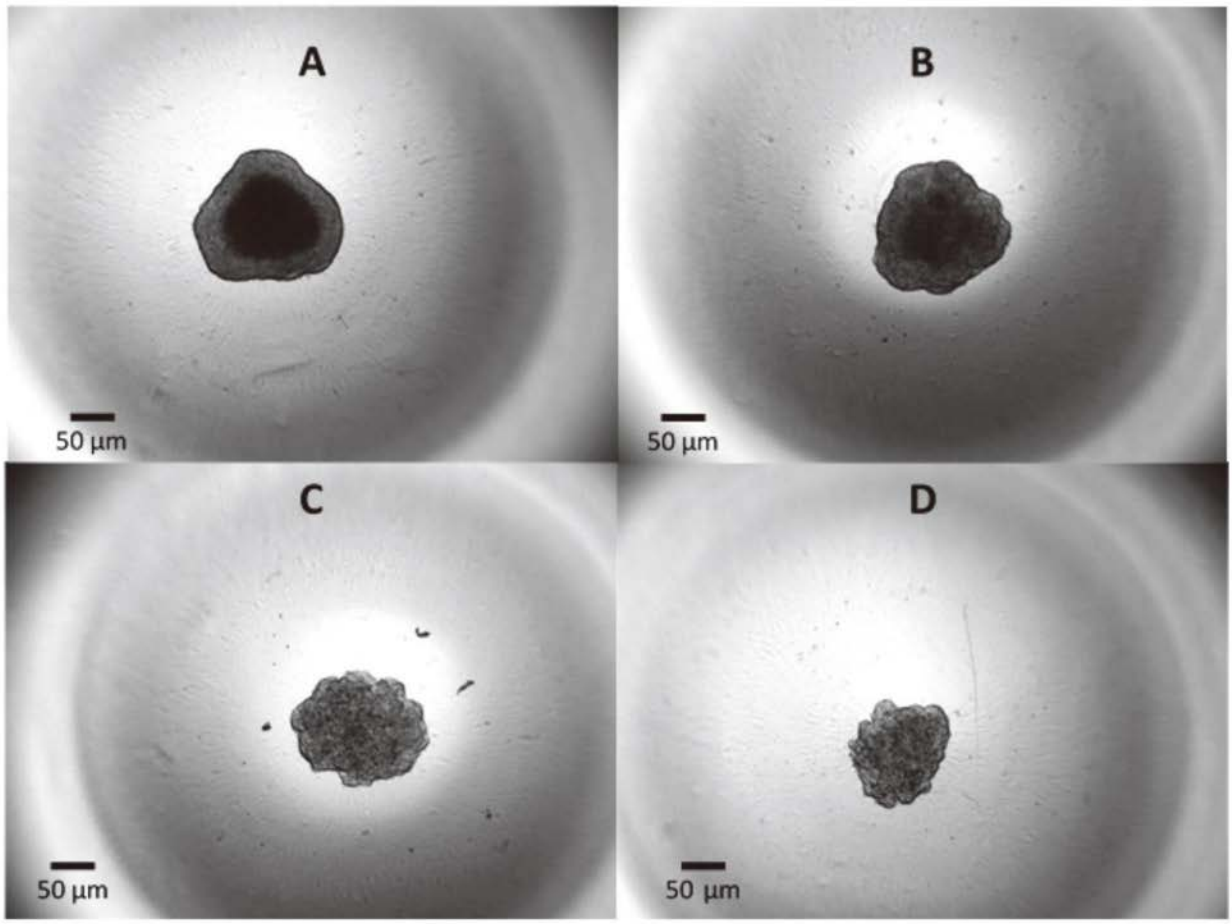

A
B
C
D
50 μm
50 μm
50 μm
50 μm

图6

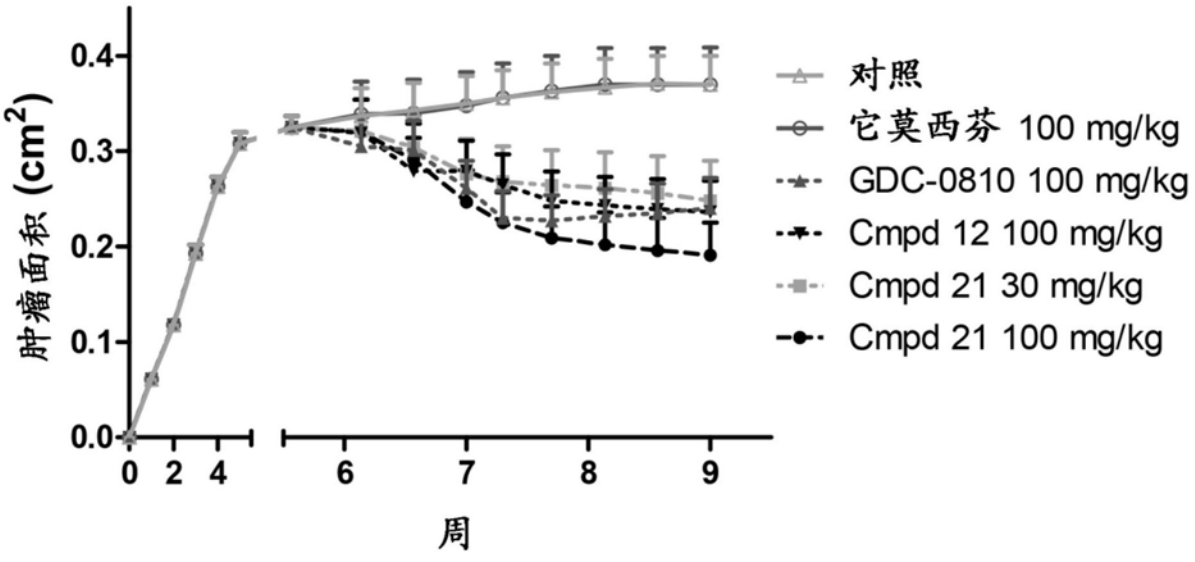

肿瘤面积 (cm²)
0.0
0.1
0.2
0.3
0.4
0 2 4 6 7 8 9
周
对照
它莫西芬 100 mg/kg
GDC-0810 100 mg/kg
Cmpd 12 100 mg/kg
Cmpd 21 30 mg/kg
Cmpd 21 100 mg/kg

图7A

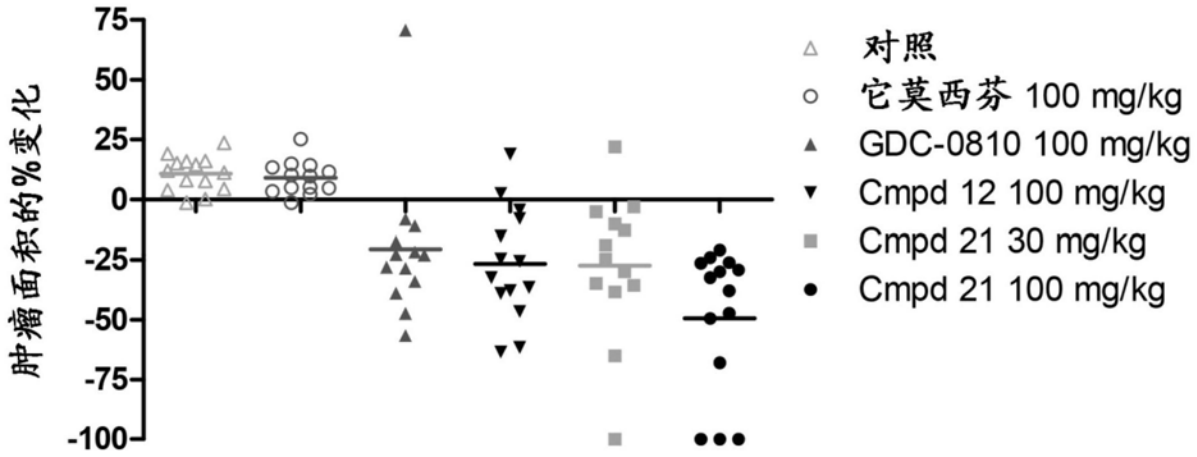

肿瘤面积的%变化
75
50
25
0
-25
-50
-75
-100
对照
它莫西芬 100 mg/kg
GDC-0810 100 mg/kg
Cmpd 12 100 mg/kg
Cmpd 21 30 mg/kg
Cmpd 21 100 mg/kg

图7B

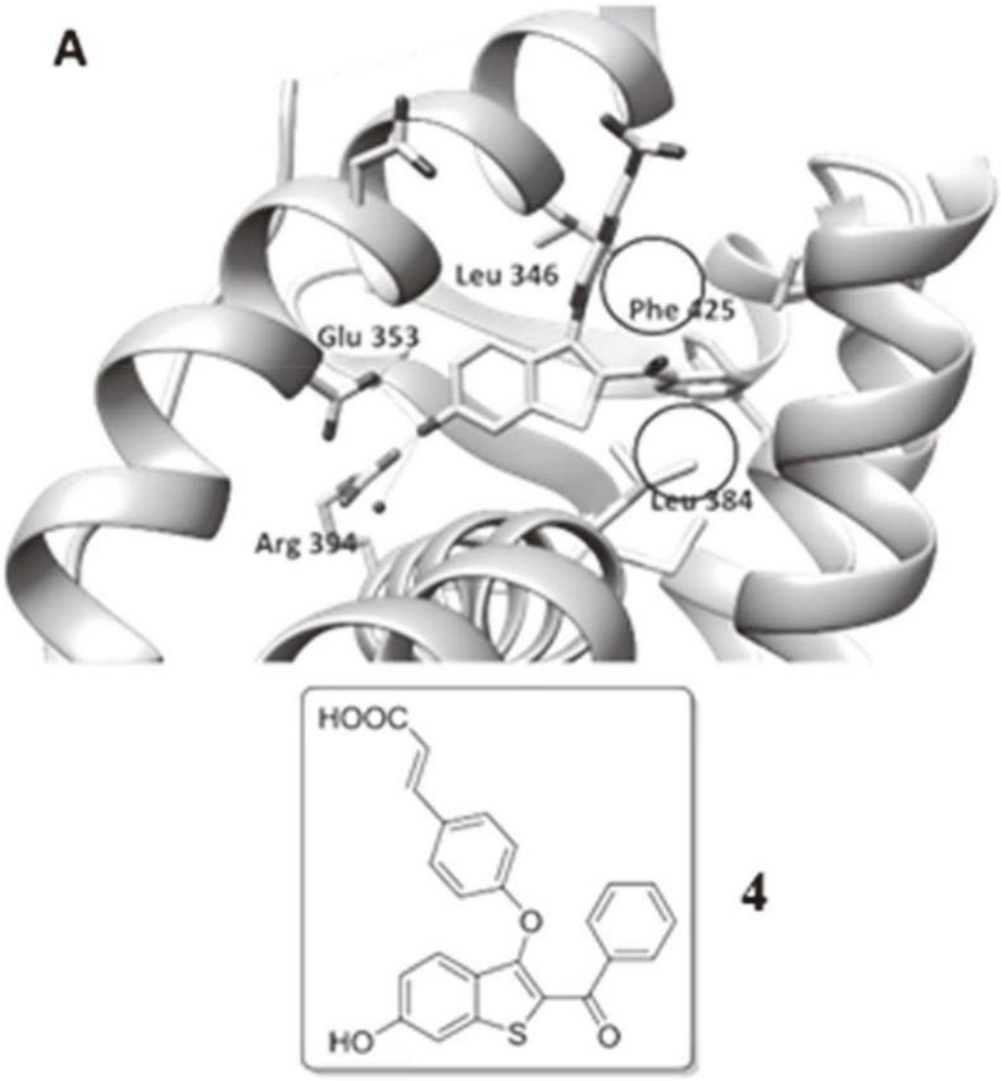

A
Leu 346
Phe 425
Glu 353
Leu 384
Arg 394
HOOC
O
HO
S
O
4

图8A

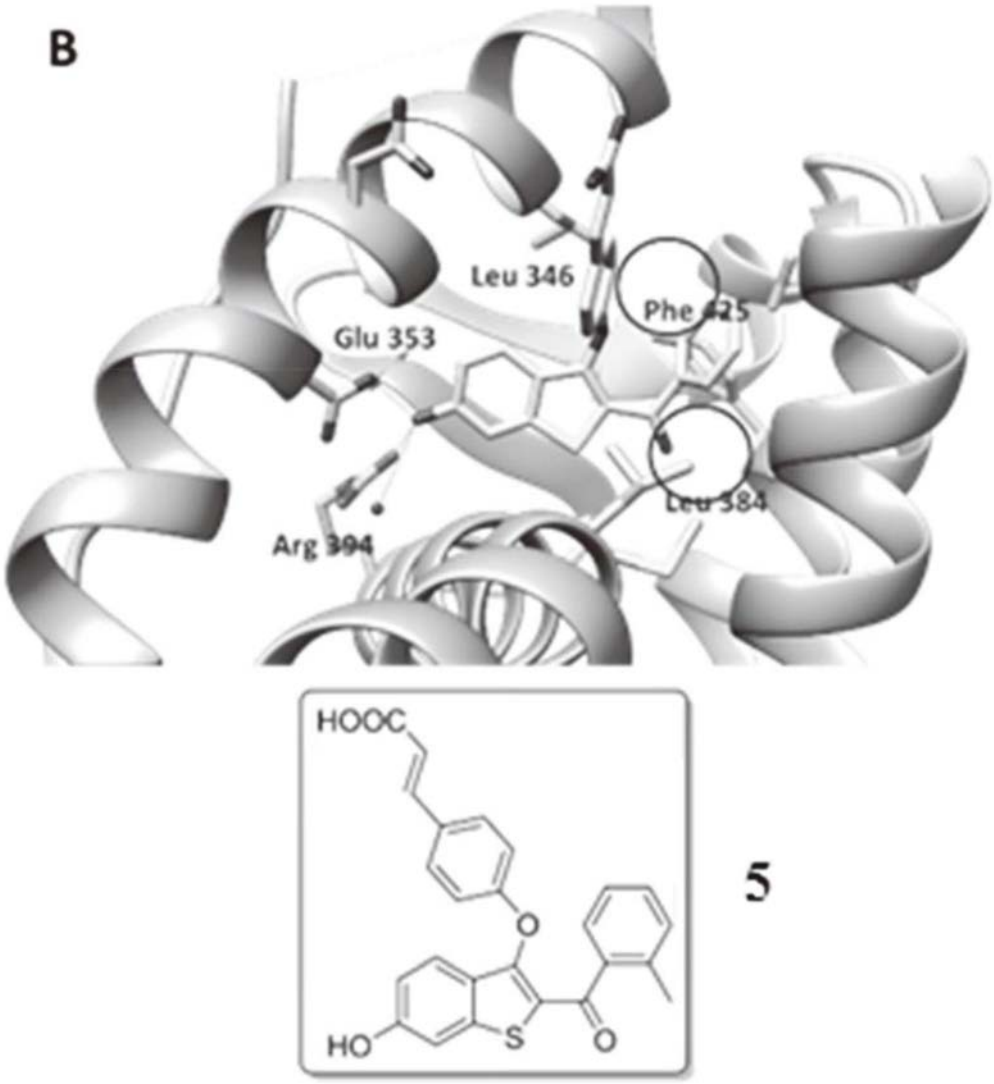


图8B

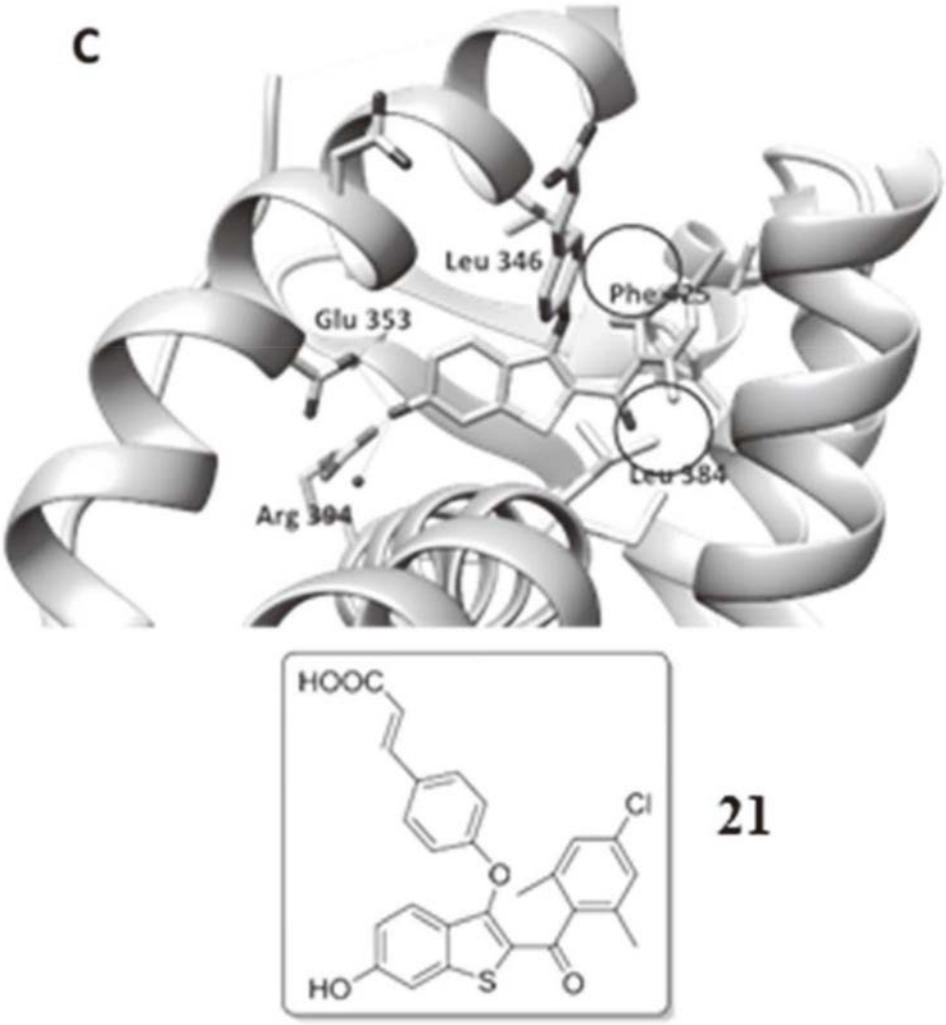


图8C

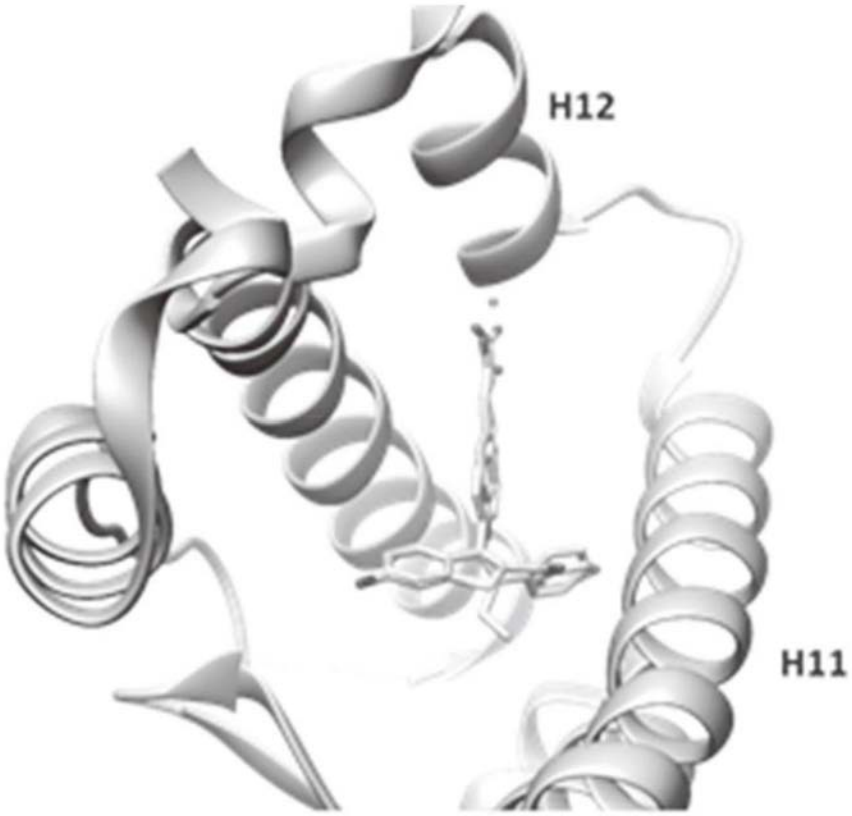


图9

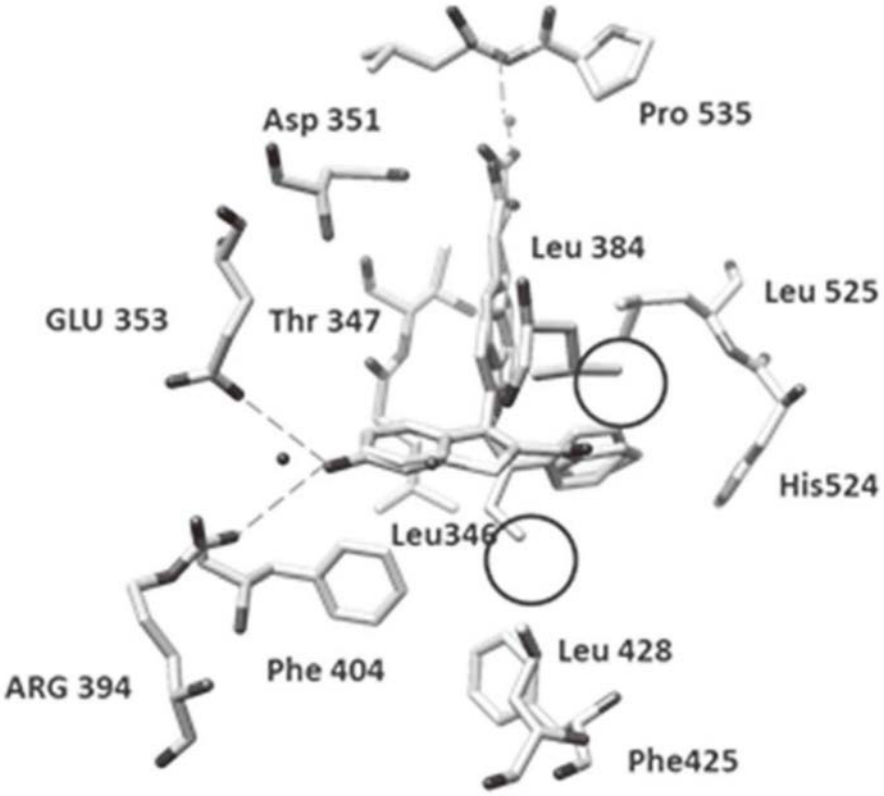

Asp 351
Pro 535
Leu 384
Leu 525
GLU 353
Thr 347
His524
Leu346
Leu 428
ARG 394
Phe 404
Phe425

图10