(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 110294788 A
(43)申请公布日 2019.10.01

(21)申请号 201910655485.0

(22)申请日 2017.07.11

(30)优先权数据
62/361,263 2016.07.12 US

(62)分案原申请数据
201780001677.9 2017.07.11

(71)申请人 冰洲石生物科技公司
地址 美国纽约

(72)发明人 范捷 刘坷

(74)专利代理机构 北京市柳沈律师事务所 11105
代理人 何伟

(51)Int.Cl.
C07K 5/062(2006.01)
A61K 38/05(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 15/08(2006.01)
A61P 19/10(2006.01)
A61P 15/14(2006.01)
A61P 15/00(2006.01)
A61P 1/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
C07C 213/08(2006.01)
C07C 215/08(2006.01)
C12Q 1/02(2006.01)

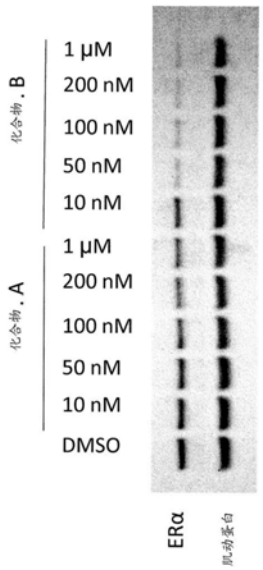
权利要求书5页 说明书69页 附图22页

(54)发明名称

新的化合物及其用途

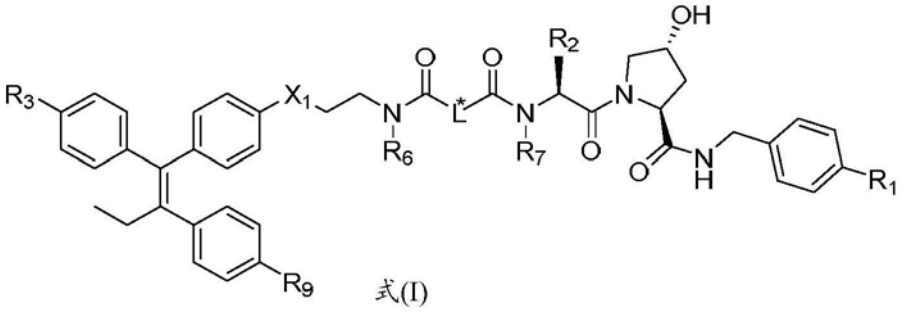
(57)摘要

本发明涉及新的化合物、含有这些化合物的药物组合物以及它们在预防和治疗雌激素相关的疾病和病症中的用途。



CN 110294788 A

1.式(I)化合物,及其药学上可接受的盐:



式(I)

其中:

X^1选自CH_2、NR^8、O和S;

R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

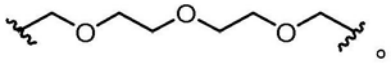
R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

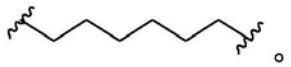
各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基;

R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

R^9选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;和

L*是长度为1至16个碳原子的连接基,其中一个或多个碳原子任选被C(O)、O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

2.根据权利要求1所述的化合物,其中L*为。

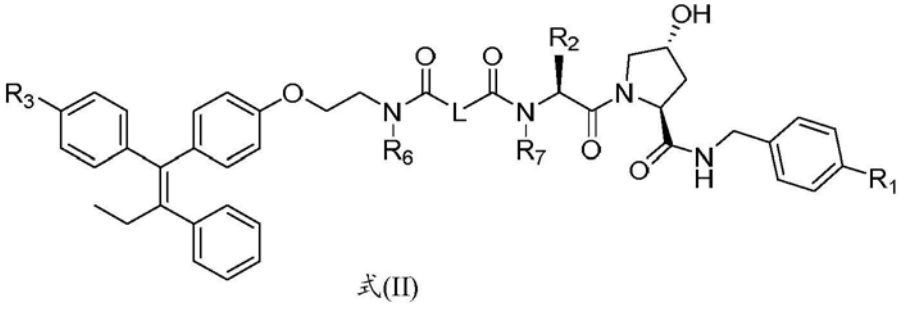
3.根据权利要求1所述的化合物,其中L*为。

4.根据权利要求1所述的化合物,其中L*是长度为6至16个碳原子的连接基。

5.根据权利要求1所述的化合物,其中L*是长度为9至10个碳原子的连接基。

6.根据权利要求1所述的化合物,其中L*是长度为6至7个碳原子的连接基。

7.式(II)化合物,及其药学上可接受的盐:



式(II)

其中:

R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

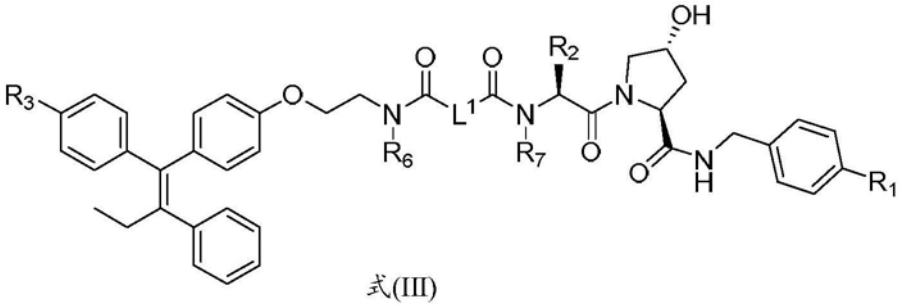
R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基,其各自被0、1、2或3个R^5取代;

各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基;

R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

L是长度为6至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

8.式(III)化合物，及其药学上可接受的盐：



式(III)

其中：

R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

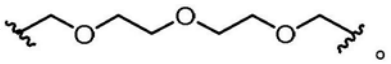
R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

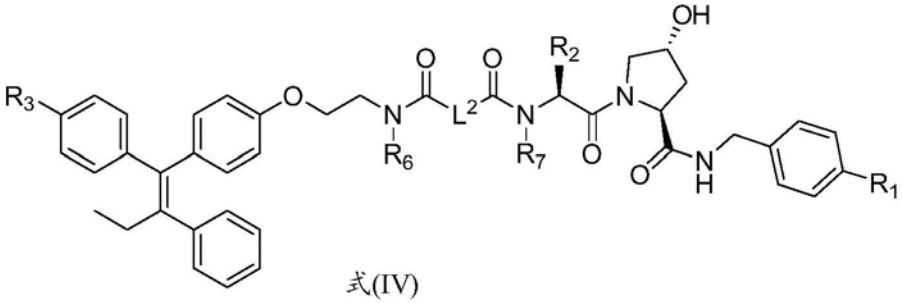
各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

L^1是长度为9至10个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

9.根据权利要求2所述的化合物，其中L^1为。

10.式(IV)化合物及其药学上可接受的盐：



式(IV)

其中：

R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

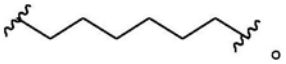
R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

L^2是长度为6至7个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

11.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2为。

12.根据权利要求7所述的化合物，其中L包含至少一个O原子。

13.根据权利要求7所述的化合物，其中L包含至少一个芳基。

14.根据权利要求7所述的化合物，其中L包含至少一个C_2-烯基。

15.根据权利要求7所述的化合物，其中L包含至少一个C_2-炔基。

16.根据权利要求7所述的化合物，其中L包含至少一个5-元杂芳基。

17.根据权利要求16所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

18.根据权利要求8所述的化合物，其中L^1包含至少一个O原子。

19.根据权利要求8所述的化合物，其中L^1包含至少一个芳基。

20.根据权利要求8所述的化合物，其中L^1包含至少一个C_2-烯基。

21.根据权利要求8所述的化合物，其中L^1包含至少一个C_2-炔基。

22.根据权利要求8所述的化合物，其中L^1包含至少一个5-元杂芳基。

23.根据权利要求22所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

24.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2包含至少一个O原子。

25.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2包含至少一个芳基。

26.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2包含至少一个C_2-烯基。

27.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2包含至少一个C_2-炔基。

28.根据权利要求10所述的化合物，其中L^2包含至少一个5-元杂芳基。

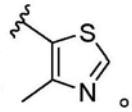
29.根据权利要求28所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

30.根据权利要求1-29中任一项所述的化合物，其中R^1选自卤素和杂芳基。

31.根据权利要求30所述的化合物，其中R^1为5-元杂芳基。

32.根据权利要求30所述的化合物，其中R^1为甲基噻唑。

33.根据权利要求30所述的化合物，其中R^1为4-甲基噻唑。

34.根据权利要求30所述的化合物，其中R^1为

。

35.根据权利要求1-34中任一项所述的化合物，其中R^2为C_1-C_6烷基。

36.根据权利要求35所述的化合物，其中R^2为叔丁基。

37.根据权利要求35所述的化合物，其中R^2为异丙基。

38.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为H。

39.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为C_1-C_6烷基。

40.根据权利要求1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为羟基。

41.根据权利要求1、7、8、10和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为H。

42.根据权利要求1、7、8、10和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为C_1-C_3烷基。

43.根据权利要求42所述的化合物，其中所述C_1-C_3为甲基。

44.根据权利要求1、7、8、6和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为酰基。

45.根据权利要求44所述的化合物，其中所述酰基为乙酰基。

46.根据权利要求1-45中任一项所述的化合物，其中R^6为C_1-C_3烷基。

47.根据权利要求46所述的化合物，其中所述C_1-C_3烷基为甲基。

48.根据权利要求1-45中任一项所述的化合物，其中R^6为H。

49.根据权利要求1-48中任一项所述的化合物，其中R^7选自H和C_1-C_3烷基。

50.根据权利要求48所述的化合物，其中R^7为H。

51.根据权利要求48所述的化合物，其中R^7为C_1-C_3烷基。

52.根据权利要求51所述的化合物，其中所述C_1-C_3烷基为甲基。

53.药物组合物，其包含根据权利要求1-52中任一项所述的化合物和至少一种选自以下的额外的成分：药学上可接受的载体、药学上可接受的媒介物和药学上可接受的赋形剂。

54.根据权利要求53所述的药物组合物，其中所述化合物以治疗有效量存在。

55.权利要求1-52中任一项的化合物或权利要求53或54的药物组合物在制备用于在受试者治疗癌症的药物中的用途，其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。

56.根据权利要求55所述的用途，其中所述癌症为乳腺癌。

57.根据权利要求55或56所述的用途，其中所述癌症对雌激素受体α呈阳性。

58.根据权利要求55-57中任一项所述的用途，其中所述受试者先前用抗癌剂进行治疗。

59.根据权利要求58所述的用途，其中所述抗癌剂为他莫昔芬。

60.权利要求1-52中任一项所述的化合物或权利要求53或54的药物组合物在制备用于治疗受试者的病症的药物中的用途，其中所述病症选自不育、排卵机能障碍、绝经后骨质疏松、雌激素相关的男子乳腺发育、绝经引起的性交困难、腹膜后纤维化和特发性硬化性肠系膜炎。

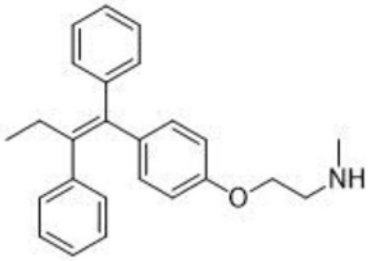
61.权利要求1-52中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

62.抑制细胞生长的方法，其包括将细胞与权利要求1-52中任一项所述的化合物或权利要求53或54所述的药物组合物接触。

63.根据权利要求62所述的方法，其中所述细胞为癌细胞。

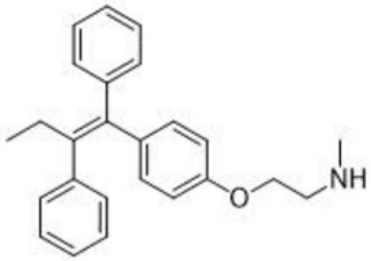
64.根据权利要求62或63所述的方法，其中所述细胞表达雌激素受体α。

65.化合物，其具有如下结构：



。

66.一种制备具有如下结构的化合物的方法，包括：



在0℃,向10.0g他莫昔芬在100mL DCE中的溶液中加入4.60mg氯甲酸1-氯乙酯;

将所得混合物在0℃搅拌15min,然后在70℃搅拌过夜;

冷却后,将该混合物真空浓缩和将所得残余物用100mL MeOH稀释;

将所得混合物加热回流3h,冷却后,将该混合物真空浓缩;

将所得残余物在乙醚和MeOH中结晶并得到所述化合物。

67.一种测试化合物对MCF-7细胞的降解活性的方法,包括:

将MCF-7细胞保持在补充有10%FBS,1X L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和1X青霉素链霉素(10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)的高葡萄糖DMEM(Corning cellgro,15-013-CM)中;

将所得MCF-7细胞以1×10^5个细胞/孔接种到24孔板中,次日将化合物以不同浓度加入到该细胞培养基中;

用化合物处理细胞培养基后,将该细胞板在37℃培养20小时;

冷却后,通过加入SDS加样缓冲液裂解细胞;

将得到的细胞裂解物用标准方案进行免疫印迹,其中初级抗体为小鼠抗人ERα单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.,#SC-8002)和1:1000山羊抗人肌动蛋白多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.#SC-1616)。

新的化合物及其用途

[0001] 本申请是中国发明专利申请(申请日:2017年7月11日;申请号:201780001677.9(国际申请号:PCT/US2017/041526);发明名称:新的化合物及其用途)的分案申请。

[0002] 本申请请求保护于2016年7月12日提交的美国临时专利申请No.62/361,263的优先权权益,将其全部内容引入本文作为参考。

[0003] 本发明涉及新的化合物、含有这些化合物的药物组合物及它们在预防和治疗疾病和病症中的用途。

[0004] 雌激素受体α是由荷尔蒙雌激素活化的核受体。在雌激素结合后,雌激素受体α经历构象变化和二聚化,其与其他调节因子一起导致癌细胞的增殖。大约75%的乳腺癌表达雌激素受体α且呈现出雌激素-依赖性增殖。Morales,A.R.,等人Am.J.Clin.Path.2005;123:21-27。雌激素受体α涉及多种癌症,例如,但不限于,乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。乳腺癌是妇女中最常见的癌症,其发病率每年都在增加。

[0005] 选择性雌激素受体调节剂(SERM)是与细胞内雌激素受体相互作用并作为激动剂或拮抗剂的化合物。SERM用于治疗各种雌激素相关的疾病,包括乳腺癌、不育、排卵机能障碍、绝经后骨质疏松、雌激素相关的男子乳腺发育、绝经引起的性交困难、腹膜后纤维化和特发性硬化性肠系膜炎。据报道,SERM对绝经后妇女的血清脂质有益。

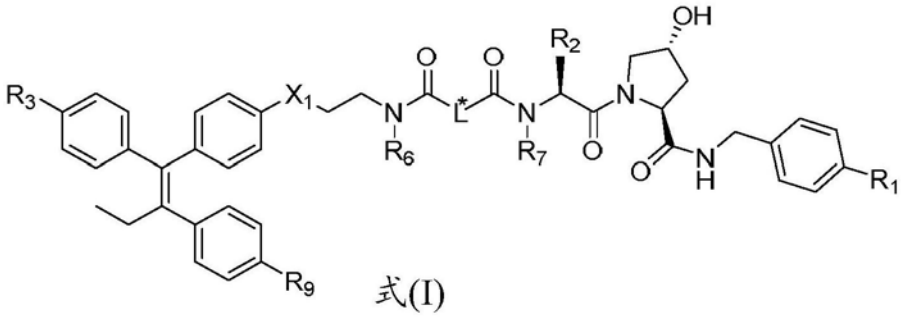
[0006] 他莫昔芬是最常用的SERM,广泛用于治疗雌激素受体α阳性乳腺癌。不幸的是,他莫昔芬激活其他基因,这些基因与其他癌症例如子宫内膜癌的发病率增加相关。Bernstein,L.等人J.Natl Cancer Inst 1999;91:1654-62。此外,许多接受他莫昔芬的癌症患者最终会产生耐药。Ring,A.等人Endocr Relat Cancer 2004;11:643-58。一旦他莫昔芬治疗失败,患者可能会服用氟维司群。氟维司群是通过蛋白酶体降解的选择性雌激素受体降解物。

[0007] 他莫昔芬与雌激素竞争结合雌激素受体α,而氟维司群是拮抗剂。氟维司群的作用是降解雌激素受体α蛋白,而不是防止构象变化和/或二聚化。尽管氟维司群相对于他莫昔芬的有害作用有所改善,但是氟维司群作为药物性质较差,例如生物利用度差和难以肌内给药。因此,需要一种抑制由雌激素受体α驱动的细胞增殖的改进方法。氟维司群的作用机制是其中蛋白酶体参与降解雌激素受体α,该机制是抑制雌激素受体α驱动的细胞增殖的替代机制。然而,一般的蛋白酶体降解不是选择性的,因此可能导致有害的作用。因此,需要发现和开发可导致选择性雌激素受体α降解且没有他莫昔芬或氟维司群引起的副作用的药物。

[0008] 本发明描述了可用于结合雌激素受体α和泛素连接酶的化合物。本发明化合物具有通过连接基缀合的两个结合基序。不受任何理论的约束,相信当雌激素受体α和泛素连接酶结合并且紧密接近时,可能发生雌激素受体α的降解。

[0009] 发明概述

[0010] 在一些实施方案中,本文提供了式(I)化合物,或其药学上可接受的盐:

[0011] 

式(I)

[0012] 其中：

[0013] X^1选自CH_2、NR^8、O和S；

[0014] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0015] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0016] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0017] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

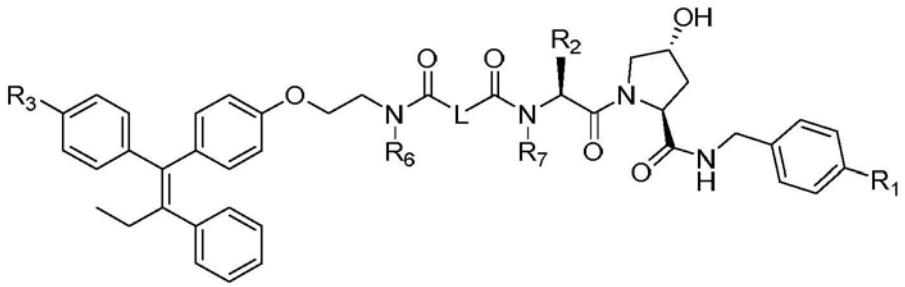
[0018] R^5各自独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0019] R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0020] R^9选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0021] L*是长度为1至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被C(O)、O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0022] 在一些实施方案中，本文提供了式(II)化合物，或其药学上可接受的盐：

[0023] 

式(II)

[0024] 其中：

[0025] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0026] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0027] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

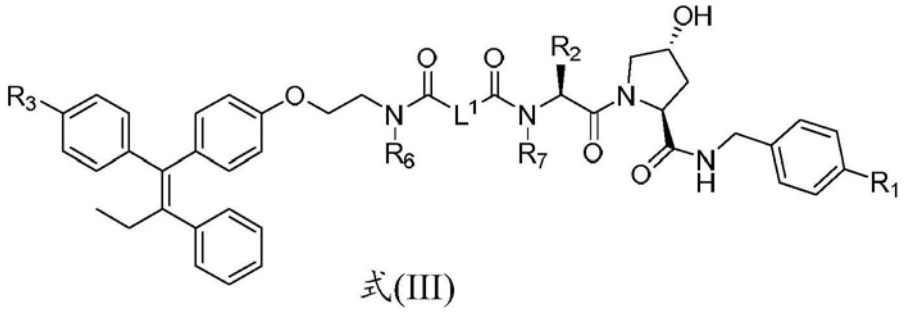
[0028] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0029] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0030] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0031] L是长度为6至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0032] 在一些实施方案中，本文提供了式(III)化合物，或其药学上可接受的盐：

[0033] 

式(III)

[0034] 其中：

[0035] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0036] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

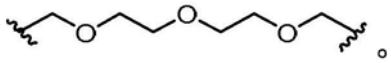
[0037] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0038] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

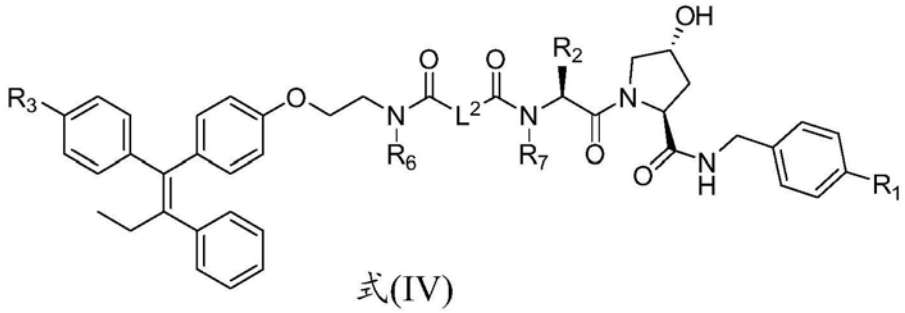
[0039] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0040] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0041] L^1是长度为9至10个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0042] 在一些实施方案中，L^1可为。

[0043] 在一些实施方案中，本文提供了式(IV)化合物，或其药学上可接受的盐：

[0044] 

式(IV)

[0045] 其中：

[0046] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0047] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

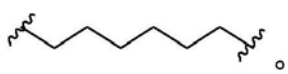
[0048] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0049] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0050] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0051] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0052] L^2是长度为6至7个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

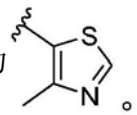
[0053] 在一些实施方案中，L^2可为。

[0054] 在一些实施方案中，L可含有至少一个O原子。在一些实施方案中，L可含有至少一个芳基。在一些实施方案中，L可含有至少一个C_2-烯基。在一些实施方案中，L可含有至少一个C_2-炔基。在一些实施方案中，L可含有至少一个5-元杂芳基。在一些实施方案中，所述至

少一个5-元杂芳基可为三唑。

[0055] 在一些实施方案中，L^1可含有至少一个O原子。在一些实施方案中，L^1可含有至少一个芳基。在一些实施方案中，L^1可含有至少一个C_2-烯基。在一些实施方案中，L^1可含有至少一个C_2-炔基。在一些实施方案中，L^1可含有至少一个5-元杂芳基。在一些实施方案中，所述至少一个5-元杂芳基可为三唑。

[0056] 在一些实施方案中，L^2可含有至少一个O原子。在一些实施方案中，L^2可含有至少一个芳基。在一些实施方案中，L^2可含有至少一个C_2-烯基。在一些实施方案中，L^2可含有至少一个C_2-炔基。在一些实施方案中，L^2可含有至少一个5-元杂芳基。在一些实施方案中，所述至少一个5-元杂芳基可为三唑。

[0057] 在一些实施方案中，R^1可选自卤素和杂芳基。在一些实施方案中，R^1可为5-元杂芳基。在一些实施方案中，R^1可为甲基噻唑。在一些实施方案中，R^1可为4-甲基噻唑。在一些实施方案中，R^1可为。

[0058] 在一些实施方案中，R^2可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^2可为叔丁基。在一些实施方案中，R^2可为异丙基。

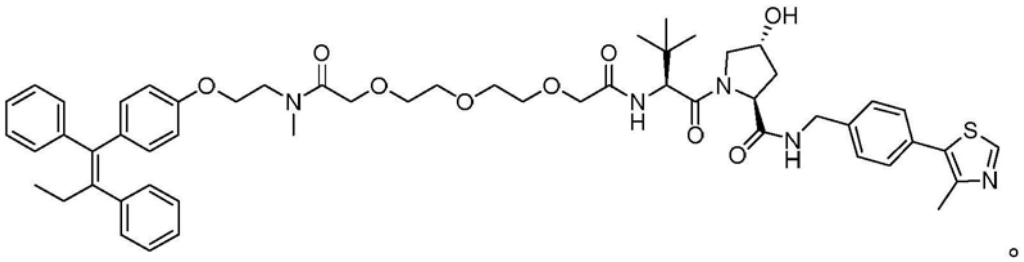
[0059] 在一些实施方案中，R^3可为H。在一些实施方案中，R^3可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^3可为羟基。

[0060] 在一些实施方案中，R^4可为H。在一些实施方案中，R^4可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，C_1-C_3可为甲基。在一些实施方案中，R^4可为酰基。在一些实施方案中，所述酰基可为乙酰基。

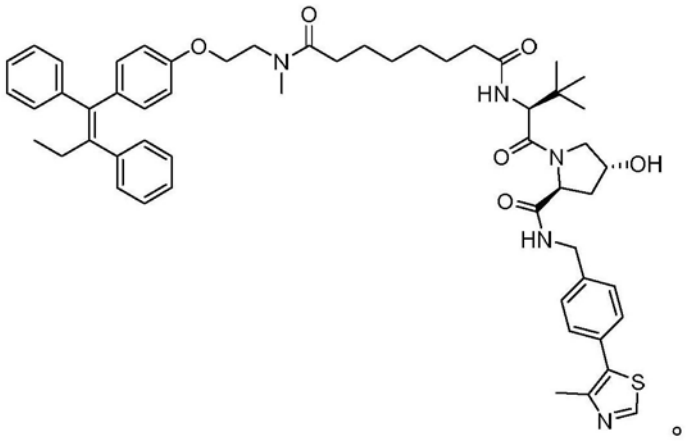
[0061] 在一些实施方案中，R^6可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述C_1-C_3烷基可为甲基。在一些实施方案中，所述R^6可为H。

[0062] 在一些实施方案中，R^7可选自H和C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^7可为H。在一些实施方案中，R^7可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，所述C_1-C_3烷基可为甲基。

[0063] 在一些实施方案中，本文提供了化合物：



在一些实施方案中，本文提供了化合物：

[0064] 

[0065] 在一些实施方案中，本文提供了药物组合物，其包含式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物和至少一种选自以下的额外的成分：药学上可接受的载体、药学上可接受的媒介物和药学上可接受的赋形剂。在一些实施方案中，本文提供了药物组合物，其中所述化合物可以治疗有效量存在。

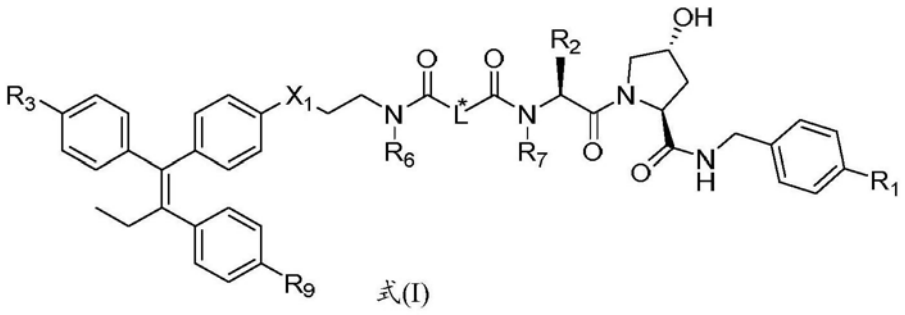
[0066] 在一些实施方案中，本文提供了在有此需要的受试者中治疗癌症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物，或本文所提供的药物组合物，其中所述癌症可选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌或食道癌。在一些实施方案中，所述癌症可为乳腺癌。在一些实施方案中，所述癌症对雌激素受体α可为阳性的。在一些实施方案中，该受试者可先前已用抗癌剂治疗。在一些实施方案中，所述抗癌剂可为他莫昔芬。

[0067] 在一些实施方案中，本文提供了所述式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物在治疗性治疗的方法中的用途，其中所述治疗性治疗可为针对乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、食道癌、不育、排卵机能障碍、绝经后骨质疏松、雌激素相关的男子乳腺发育、绝经引起的性交困难、腹膜后纤维化或特发性硬化性肠系膜炎的治疗。在一些实施方案中，本文提供了所述式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物在药物制备中的用途。

[0068] 在一些实施方案中，本文提供了抑制细胞生长的方法，其包括将细胞与本文提供的式(I)、(II)或(III)化合物或药物组合物接触。在一些实施方案中，所述细胞可为癌细胞。在一些实施方案中，所述细胞可表达雌激素受体α。

[0069] 本发明涉及如下方面：

[0070] 1.式(I)化合物，及其药学上可接受的盐：

[0071] 

[0072] 其中：

[0073] X^1选自CH_2、NR^8、O和S；

[0074] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0075] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0076] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

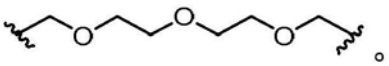
[0077] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

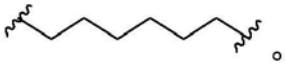
[0078] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0079] R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0080] R^9选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0081] L*是长度为1至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被C(O)、O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0082] 2.根据1所述的化合物，其中L*为。

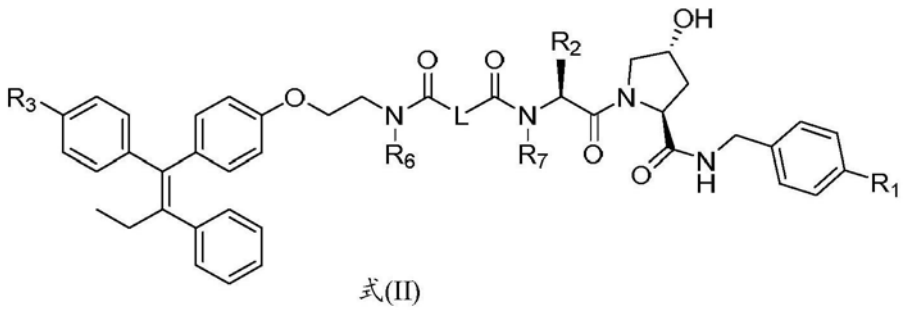
[0083] 3.根据1所述的化合物，其中L*为。

[0084] 4.根据1所述的化合物，其中L*是长度为6至16个碳原子的连接基。

[0085] 5.根据1所述的化合物，其中L*是长度为9至10个碳原子的连接基。

[0086] 6.根据1所述的化合物，其中L*是长度为6至7个碳原子的连接基。

[0087] 7.式(II)化合物，及其药学上可接受的盐：

[0088] 

式(II)

[0089] 其中：

[0090] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0091] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0092] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

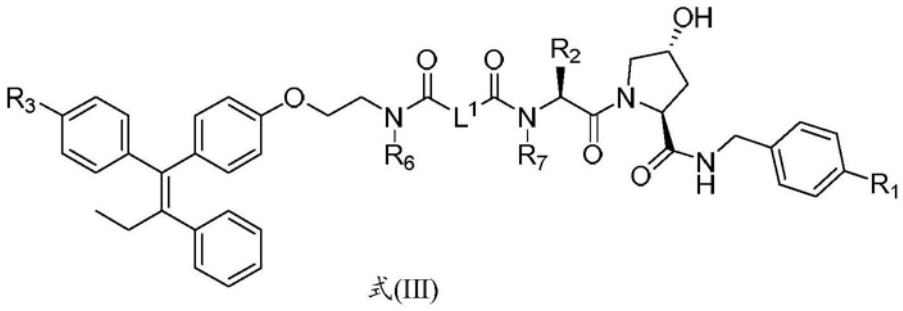
[0093] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0094] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0095] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0096] L是长度为6至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0097] 8.式(III)化合物，及其药学上可接受的盐：

[0098] 

式(III)

[0099] 其中：

[0100] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0101] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

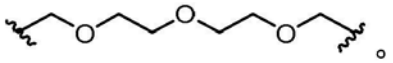
[0102] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0103] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

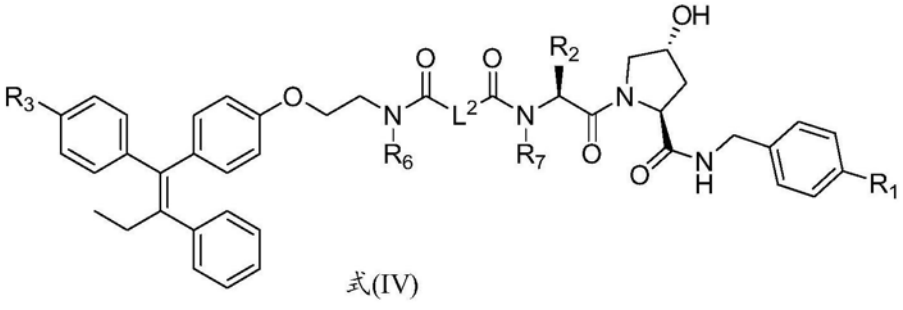
[0104] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0105] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0106] L^1是长度为9至10个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0107] 9.根据2所述的化合物，其中L^1为。

[0108] 10.式(IV)化合物及其药学上可接受的盐：

[0109] 

式(IV)

[0110] 其中：

[0111] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0112] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

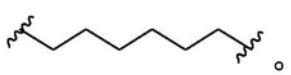
[0113] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0114] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0115] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0116] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0117] L^2是长度为6至7个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0118] 11.根据10所述的化合物，其中L^2为。

[0119] 12.根据7所述的化合物，其中L包含至少一个O原子。

[0120] 13.根据7所述的化合物，其中L包含至少一个芳基。

[0121] 14.根据7所述的化合物，其中L包含至少一个C_2-烯基。

[0122] 15.根据7所述的化合物，其中L包含至少一个C_2-炔基。

[0123] 16.根据7所述的化合物，其中L包含至少一个5-元杂芳基。

[0124] 17.根据16所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

[0125] 18.根据8所述的化合物，其中L^1包含至少一个O原子。

[0126] 19.根据8所述的化合物，其中L^1包含至少一个芳基。

[0127] 20.根据8所述的化合物，其中L^1包含至少一个C_2-烯基。

[0128] 21.根据8所述的化合物，其中L^1包含至少一个C_2-炔基。

[0129] 22.根据8所述的化合物，其中L^1包含至少一个5-元杂芳基。

[0130] 23.根据22所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

[0131] 24.根据10所述的化合物，其中L^2包含至少一个O原子。

[0132] 25.根据10所述的化合物，其中L^2包含至少一个芳基。

[0133] 26.根据10所述的化合物，其中L^2包含至少一个C_2-烯基。

[0134] 27.根据10所述的化合物，其中L^2包含至少一个C_2-炔基。

[0135] 28.根据10所述的化合物，其中L^2包含至少一个5-元杂芳基。

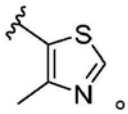
[0136] 29.根据28所述的化合物，其中所述至少一个5-元杂芳基为三唑。

[0137] 30.根据1-29中任一项所述的化合物，其中R^1选自卤素和杂芳基。

[0138] 31.根据30所述的化合物，其中R^1为5-元杂芳基。

[0139] 32.根据30所述的化合物，其中R^1为甲基噻唑。

[0140] 33.根据30所述的化合物，其中R^1为4-甲基噻唑。

[0141] 34.根据30所述的化合物，其中R^1为。

[0142] 35.根据1-34中任一项所述的化合物，其中R^2为C_1-C_6烷基。

[0143] 36.根据35所述的化合物，其中R^2为叔丁基。

[0144] 37.根据35所述的化合物，其中R^2为异丙基。

[0145] 38.根据1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为H。

[0146] 39.根据1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为C_1-C_6烷基。

[0147] 40.根据1-37中任一项所述的化合物，其中R^3为羟基。

[0148] 41.根据1、7、8、10和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为H。

[0149] 42.根据1、7、8、10和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为C_1-C_3烷基。

[0150] 43.根据42所述的化合物，其中所述C_1-C_3为甲基。

[0151] 44.根据1、7、8、6和12-38中任一项所述的化合物，其中R^4为酰基。

[0152] 45.根据44所述的化合物，其中所述酰基为乙酰基。

[0153] 46.根据1-45中任一项所述的化合物，其中R^6为C_1-C_3烷基。

[0154] 47.根据46所述的化合物，其中所述C_1-C_3烷基为甲基。

[0155] 48.根据1-45中任一项所述的化合物，其中R^6为H。

[0156] 49.根据1-48中任一项所述的化合物，其中R^7选自H和C_1-C_3烷基。

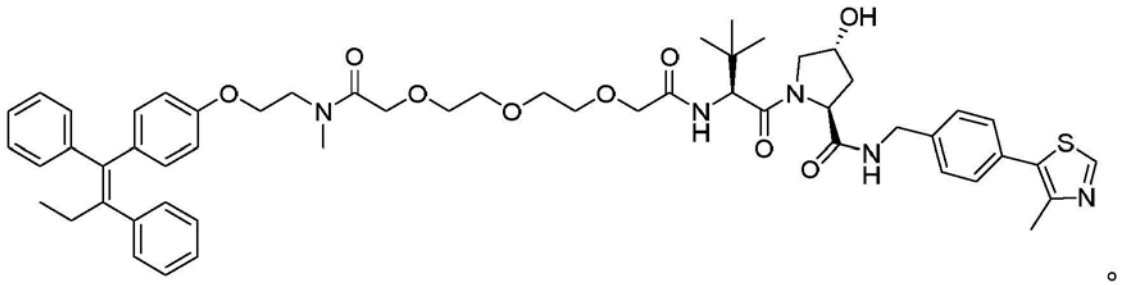
[0157] 50.根据48所述的化合物，其中R^7为H。

[0158] 51.根据48所述的化合物，其中R^7为C_1-C_3烷基。

[0159] 52.根据51所述的化合物,其中所述C_1-C_3烷基为甲基。

[0160] 53.根据9所述的化合物,其中所述化合物为:

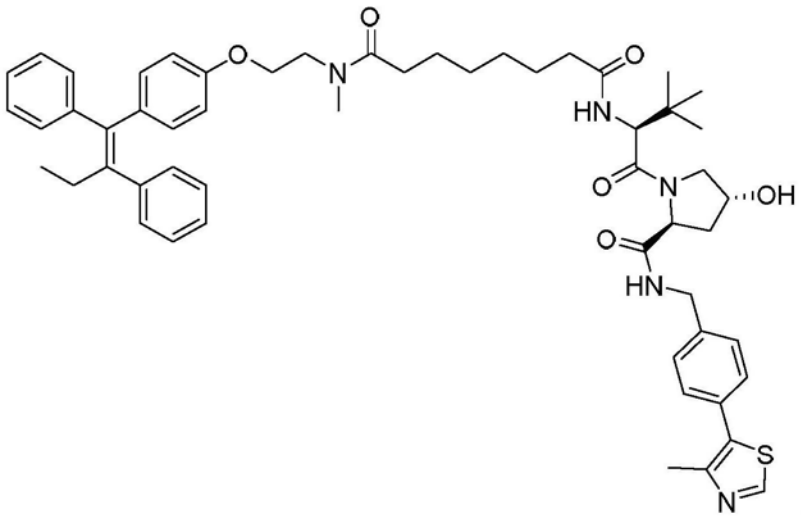
[0161]



。

[0162] 54.根据11所述的化合物,其中所述化合物为:

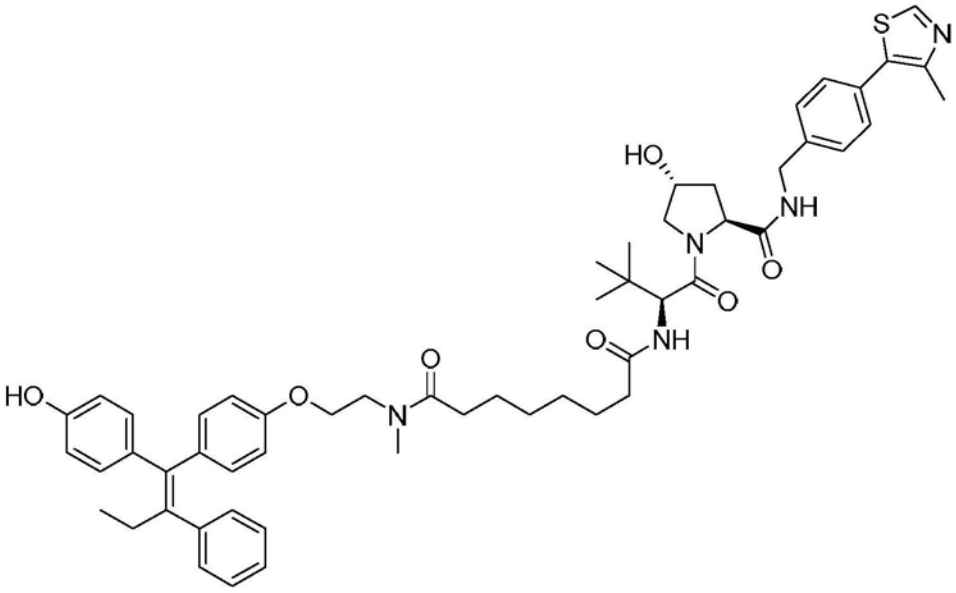
[0163]



。

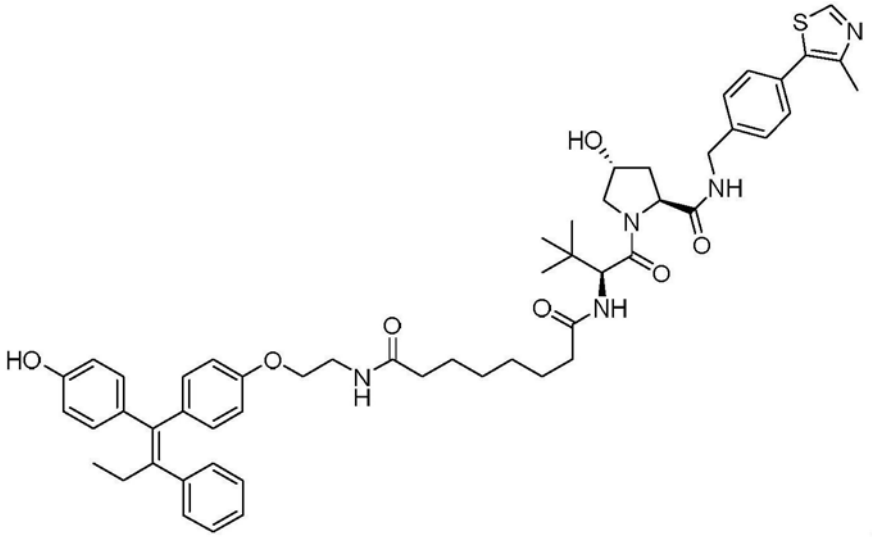
[0164] 55.根据11所述的化合物,其中所述化合物为:

[0165]



。

[0166] 56.根据11所述的化合物,其中所述化合物为:

[0167] 

[0168] 57.药物组合物，其包含根据1-56中任一项所述的化合物和至少一种选自以下的额外的成分：药学上可接受的载体、药学上可接受的媒介物和药学上可接受的赋形剂。

[0169] 58.根据57所述的药物组合物，其中所述化合物以治疗有效量存在。

[0170] 59.在有此需要的受试者中治疗癌症的方法，其包括向所述受试者给药有效量的1-56中任一项的化合物或57-58中任一项的药物组合物，其中所述癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。

[0171] 60.根据59所述的方法，其中所述癌症为乳腺癌。

[0172] 61.根据59-60中任一项所述的方法，其中所述癌症对雌激素受体α呈阳性。

[0173] 62.根据59-61中任一项所述的方法，其中所述受试者先前用抗癌剂进行治疗。

[0174] 63.根据62所述的方法，其中所述抗癌剂为他莫昔芬。

[0175] 64. 1-56中任一项所述的化合物在治疗性治疗的方法中的用途，其中所述治疗性治疗选自治疗乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌、食道癌、不育、排卵机能障碍、绝经后骨质疏松、雌激素相关的男子乳腺发育、绝经引起的性交困难、腹膜后纤维化和特发性硬化性肠系膜炎。

[0176] 65. 1-56中任一项所述的化合物在制备药物中的用途。

[0177] 66.抑制细胞生长的方法，其包括将细胞与1-56中任一项所述的化合物或57-58中任一项所述的药物组合物接触。

[0178] 67.根据66所述的方法，其中所述细胞为癌细胞。

[0179] 68.根据66-67中任一项所述的方法，其中所述细胞表达雌激素受体α。

[0180] 附图简述

[0181] 并入并构成本申请文件一部分的附图示出了所公开的实施方案，并且与说明书一起用于解释所公开的实施方案的原理。在图中：

[0182] 图1A示出了结合雌激素受体α和Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶的化合物1；

[0183] 图1B是图1A所示的蛋白质-配体复合物的另一视图；

[0184] 图2示出了本发明化合物对雌激素受体α的降解活性；

[0185] 图3A示出了本发明的一些化合物对雌激素受体α的比较降解活性；

[0186] 图3B示出了本发明的一些化合物对雌激素受体α的比较降解活性；

[0187] 图4A、4B和4C显示了雌激素受体α活性，其为变化的连接基长度的函数；

[0188] 图5示出了当用高结构相似性的化合物处理细胞时雌激素受体α活性的比较；

[0189] 图6示出了用各种化合物处理后细胞的雌激素受体α活性；

[0190] 图7示出了本发明化合物诱导的雌激素受体α降解的时程；

[0191] 图8示出了各种化合物诱导的雌激素受体α降解的时程；

[0192] 图9A示出了雌激素受体α降解的蛋白酶体依赖性；

[0193] 图9B示出了雌激素受体α降解的蛋白酶体依赖性；

[0194] 图10A示出了本发明化合物对雌激素受体α阳性细胞系MCF-7的抗增殖活性；

[0195] 图10B示出了缺乏针对三阴性细胞系(即雌激素受体α阴性乳腺癌MB-231细胞系)的抗增殖活性；

[0196] 图11示出了本发明化合物在另一种雌激素受体α阳性细胞系T-47D中的降解活性；

[0197] 图12示出了给予各种制剂后，化合物1作为时间的函数的血浆浓度；

[0198] 图13示出了在肿瘤中的雌激素受体α的降解；

[0199] 图14A、14B和14C显示了治疗对肿瘤重量和体积的影响；

[0200] 图15A示出了在给药化合物1或他莫昔芬后对细胞增殖的影响；和

[0201] 图15B示出了在给药化合物1或他莫昔芬后对雌激素受体α降解的影响。

[0202] 发明详述

[0203] 定义

[0204] 如本说明书中所使用的，以下词语、短语和符号通常旨在具有如下所述的含义，除非它们所使用的上下文有相反指示。以下缩写和术语在全文中具有指定的含义。

[0205] 化学名称是使用PerkinElmer ChemDraw® Professional，version 15得到的。

[0206] 如本文所用，“癌症”是指涉及异常细胞生长并具有侵入或扩散到身体其他部位的潜力的疾病、障碍和病症。示例性的癌症，包括，但不限于，乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。

[0207] “受试者”是指一种已经为或将成为治疗、观察或实验对象的动物，例如哺乳动物。本文所述的方法可用于人类治疗和兽医应用。在一个实施方案中，所述受试者为人。

[0208] 如本文所用，“治疗(treatment)”或“处置(treating)”是指疾病或病症或其至少一种可辨别的症状的改善。在另一实施方案中，“治疗”是指不一定会被患者识别的至少一个可测量的物理参数的改善。在另一个实施方案中，“治疗”是指抑制疾病或病症物理学上的进展(例如，可辨别症状的稳定)、抑制生理学上的进展(例如物理参数的稳定)，或两者。在另一个实施方案中，“治疗”是指延迟疾病或病症的发作。例如，治疗胆固醇疾病可包括降低血液胆固醇水平。

[0209] 如本文所用，“预防”是指降低患有指定疾病或障碍的风险。

[0210] 使用不在两个字母或符号之间的破折号(“-”)来表示取代基的连接点。例如，-CN通过碳原子连接。

[0211] “任选的”或“任选地”是指随后描述的事件或情况可能发生或可能不发生，并且该描述包括事件或情况发生的情况以及未发生的情况。例如，“任选取代的芳基”包括如下定义的“芳基”和“取代的芳基”。本领域技术人员将理解，对于含有一个或多个取代基的任何基团，这些基团不旨在引入任何在空间上是不切实际的、合成上不可行的和/或内在不稳定

的取代或取代模式。

[0212] 当列出一数值范围时，意图涵盖范围内的每个值和子范围。例如，“C_1-C_6烷基”旨在涵盖C_1烷基、C_2烷基、C_3烷基、C_4烷基、C_5烷基、C_6烷基、C_{1-6}烷基、C_{1-5}烷基、C_{1-4}烷基、C_{1-3}烷基、C_{1-2}烷基、C_{2-6}烷基、C_{2-5}烷基、C_{2-4}烷基、C_{2-3}烷基、C_{3-6}烷基、C_{3-5}烷基、C_{3-4}烷基、C_{4-6}烷基、C_{4-5}烷基和C_{5-6}烷基。

[0213] 本文所用术语“酰基”是指R-C(0)-基团，例如，但不限于，(烷基)-C(0)-、(烯基)-C(0)-、(炔基)-C(0)-、(芳基)-C(0)-、(环烷基)-C(0)-、(杂芳基)-C(0)-和(杂环基)-C(0)-，其中该基团通过羰基官能团连接到母体分子结构上。在一些实施方案中，C_{1-10}酰基是指，例如，烷基、烯基、炔基、芳基、环烷基或杂芳基部分的链或环原子加上酰基的羰基碳的总数。例如，C_4-酰基具有三个其他环或链原子加上羰基。

[0214] 本文所用的术语“烯基”是指具有至少一个碳-碳双键的不饱和直链或支链烃，例如具有2-8个碳原子的直链或支链基团，本文称为(C_2-C_8)烯基。示例性的烯基包括，但不限于，乙烯基、烯丙基、丁烯基、戊烯基、己烯基、丁二烯基、戊二烯基、己二烯基、2-乙基己烯基、2-丙基-2-丁烯基和4-(2-甲基-3-丁烯)-戊烯基。

[0215] 本文所用的术语“烷基”是指饱和的直链或支链烃，例如碳原子数为1-8的直链或支链基团在本文称为(C_1-C_8)烷基。示例性的烷基包括，但不限于，甲基、乙基、丙基、异丙基、2-甲基-1-丙基、2-甲基-2-丙基、2-甲基-1-丁基、3-甲基-1-丁基、2-甲基-3-丁基、2,2-二甲基-1-丙基、2-甲基-1-戊基、3-甲基-1-戊基、4-甲基-1-戊基、2-甲基-2-戊基、3-甲基-2-戊基、4-甲基-2-戊基、2,2-二甲基-1-丁基、3,3-二甲基-1-丁基、2-乙基-1-丁基、丁基、异丁基、叔丁基、戊基、异戊基、新戊基、己基、庚基和辛基。在一些实施方案中，“烷基”是直链烃。在一些实施方案中，“烷基”是支链烃。

[0216] 本文所用的术语“炔基”是指具有至少一个碳-碳叁键的不饱和直链或支链烃，例如具有2-8个碳原子的直链或支链基团，本文称为(C_2-C_8)炔基。示例性的炔基包括，但不限于，乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基、甲基丙炔基、4-甲基-1-丁炔基、4-丙基-2-戊炔基和4-丁基-2-己炔基。

[0217] 本文所用的术语“芳基”是指具有5至14个环原子的单环、双环或其它多碳环芳香环系。芳基可以任选地与选自芳基、环烷基、杂芳基和杂环基的一个或多个环稠合。本发明的芳基可以被选自烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺、氨基、芳基、芳烷基、氨基甲酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯基、醚基、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮基、硝基、磷酸酯基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸基、磺酰胺基和硫酮基的基团取代。示例性的芳基包括，但不限于，苯基、甲苯基、蒽基、芴基、茚基、萘基和萘基，以及苯并稠合的碳环部分，例如5,6,7,8-四氢萘基。示例性的芳基还包括，但不限于单环芳族环系统，其中所述环包含6个碳原子，本文称为“C_6-芳基”。

[0218] 本文所用的术语“氰基”是指CN。

[0219] 本文所用的术语“环烷基”是指衍生自环烷烃的具有3-16个碳原子的饱和或不饱和的环状、双环或桥连的双环烃基，或3-8个碳，本文称为“(C_3-C_8)环烷基”。示例性环烷基包括但不限于环己烷、环己烯、环戊烷和环戊烯。环烷基可以被烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺基、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯基、醚基、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮基、硝基、磷酸酯基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸

基、磺酰胺基和硫酮基取代。环烷基可以与其它环烷基(饱和或部分不饱和的)、芳基或杂环基稠合,形成双环、四环等。术语“环烷基”还包括桥连和螺稠合的环状结构,其可以含有或不含杂原子。

[0220] 本文所用的术语“卤素”或“卤代”是指-F、-Cl、-Br和/或-I。

[0221] 本文所用的术语“杂芳基”是指含有一个或多个杂原子,例如1-3个杂原子,例如氮、氧和硫的单环、双环或多环芳香环系。杂芳基可以被一个或多个取代基取代,包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺基、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯基、醚基、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮基、硝基、磷酸酯基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸基、磺酰胺基和硫酮基。杂芳基也可以与非芳香环稠合。杂芳基的说明性实例包括但不限于吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基(pyrazyl)、三嗪基、吡咯基、吡唑基、咪唑基、(1,2,3)--三唑基和(1,2,4)-三唑基、吡嗪基(pyraziny1)、嘧啶基、四唑基、呋喃基、噻吩基、异噁唑基、噻唑基、呋喃基、苯基、异噁唑基和噁唑基。示例性杂芳基包括但不限于单环芳环,其中所述环包含2-5个碳原子和1-3个杂原子,本文称为“(C_2-C_5)杂芳基”。

[0222] 本文所用的术语“杂环”、“杂环基”或“杂环的”各自是指含有一、两、三或四个独立地选自氮、氧、磷和硫的杂原子的饱和或不饱和3至18元环。杂环可以是芳香的(杂芳基)或非芳香的。杂环可以被一个或多个取代基取代,包括烷氧基、芳氧基、烷基、烯基、炔基、酰胺基、氨基、芳基、芳基烷基、氨基甲酸酯基、羧基、氰基、环烷基、酯基、醚基、甲酰基、卤素、卤代烷基、杂芳基、杂环基、羟基、酮基、硝基、磷酸酯基、硫基、亚磺酰基、磺酰基、磺酸基、磺酰胺基和硫酮基。杂环还包括双环、三环和四环基团,其中任何上述杂环与独立地选自芳基、环烷基和杂环的一个或两个环稠合。示例性的杂环包括吖啶基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、苯并噁唑基、生物素基、噌啉基、二氢呋喃基、二氢吲哚基、二氢吡喃基、二氢噻吩基、二噻唑基、呋喃基、高哌啶基、咪唑烷基、咪唑啉基、咪唑基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑烷基、异噻唑基、异噁唑烷基、异噁唑基、吗啉基、噁二唑基、噁唑烷基、噁唑基、哌嗪基、哌啶基、吡喃基、吡唑烷基、吡嗪基、吡唑基、吡唑啉基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶烷基(pyrimidinyl)、嘧啶基(pyrimidyl)、吡咯烷基、吡咯烷-2-酮基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、喹喔啉基(quinoxaloyl)、四氢呋喃基、四氢异喹啉基、四氢吡喃基、四氢喹啉基、四唑基、噻二唑基、噻唑烷基、噻唑基、噻吩基、硫吗啉基、硫吡喃基和三唑基。

[0223] 本文所用的术语“羟基”是指-OH。

[0224] 本文所用的术语“药学上可接受的载体”是指与药物给药相容的任何和所有溶剂、分散介质、包衣、等渗剂和吸收延迟剂等。这种用于药物活性物质的介质和试剂的使用是本领域公知的。所述组合物还可含有提供补充的、附加的或增强的治疗功能的其它活性化合物。

[0225] 本文所用的术语“药学上可接受的组合物”是指包含与一种或多种药学上可接受的载体一起配制的至少一种如本文公开的化合物的组合物。

[0226] 本文所用的术语“药学上可接受的前药”表示本发明化合物的前药,其在合理的医学判断的范围内适合用于与人类和低等动物的组织接触而没有不适当的毒性、刺激性、过敏反应,与合理的益处/风险比相当且针对其预期用途是有效的,以及可能情况下表示本文公开的化合物的两性离子形式。在Higuchi等人,“Prodrugs as Novel Delivery Systems,”ACS Symposium Series,Vol.14,and in Roche,E.B.,ed。Bioreversible

Carrierss in Drug Design,American Pharmaceutical Association和Pergamon Press，1987中进行讨论，两者均通过引用并入本文。

[0227] 术语“药学上可接受的盐”是指可以存在于本发明组合物中使用的化合物中的酸性或碱性基团的盐。本发明组合物中包含的本质上为碱性的化合物能够与各种无机酸和有机酸形成多种盐。可用于制备这种碱性化合物的药学上可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些，即含有药理学上可接受的阴离子的盐，包括但不限于硫酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐(matate)、乙酸盐、草酸盐、氯化物、溴化物、碘化物、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、异烟酸盐、乙酸盐、乳酸盐、水杨酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、油酸盐、鞣酸盐、泛酸盐、酒石酸氢盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、马来酸盐、龙胆酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、葡糖醛酸盐(glucaronate)、蔗糖酸盐、甲酸盐、苯甲酸盐、谷氨酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和扑酸盐(即，1,1’-亚甲基-双-(2-羟基-3-萘甲酸盐))。包括氨基部分的本发明组合物中包含的化合物除了上述酸之外还可与各种氨基酸形成药学上可接受的盐。本发明组合物中包含的本质上是酸性的化合物能够与各种药理学上可接受的阳离子形成碱盐。这些盐的实例包括碱金属或碱土金属盐特别是钙盐、镁盐、钠盐、锂盐、锌盐、钾盐和铁盐。

[0228] 本发明化合物可以含有一个或多个手性中心和/或双键，因此作为立体异构体存在，如几何异构体、对映异构体或非对映异构体。本文所用术语“立体异构体”由所有几何异构体、对映异构体或非对映异构体组成。这些化合物可以由符号“R”或“S”表示，这取决于立体碳原子周围的取代基的构型。本发明涵盖这些化合物的各种立体异构体及其混合物。立体异构体包括对映体和非对映异构体。对映异构体或非对映异构体的混合物在命名中可以称为“(±)”，但技术人员将认识到结构可以隐含地表示手性中心。在一些实施方案中，可以提供基本上不含相应对映异构体的对映异构体或立体异构体。

[0229] 在一些实施方案中，所述化合物是(S)-和(R)-异构体的外消旋混合物。在其他实施方案中，本文提供了化合物的混合物，其中该混合物的单独化合物主要以(S)-或(R)-异构体构型存在。例如，所述化合物混合物的(S)-对映异构体过量大于约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更多。在其他实施方案中，所述化合物混合物的(S)-对映异构体过量为大于约55％至约99.5％、大于约60％至约99.5％、大于约65％至约99.5％、大于约70％至约99.5％、大于约75％至约99.5％、大于约80％至约99.5％、大于约85％至约99.5％、大于约90％至约99.5％、大于约95％至约99.5％、大于约96％至约99.5％、大于约97％至约99.5％、大于约98％至大于约99.5％、大于约99％至约99.5％或更高。在其他实施方案中，所述化合物混合物的(R)-对映体纯度大于约55％、约60％、约65％、约70％、约75％、约80％、约85％、约90％、约95％、约96％、约97％、约98％、约99％、约99.5％或更高。在一些其他实施方案中，所述化合物混合物的(R)-对映异构体过量为大于约55％至约99.5％、大于约60％至约99.5％、大于约65％至约99.5％、大于约70％至约99.5％、大于约75％至约99.5％、大于约80％至约99.5％、大于约85％至约99.5％、大于约90％至约99.5％、大于约95％至约99.5％、大于约96％至约99.5％、大于约97％至约99.5％、大于约98％至大于约99.5％、大于约99％至约99.5％或更高。

[0230] 本公开化合物的单独立体异构体可以由包含不对称或立体中心的市售起始材料

合成制备，或通过制备外消旋混合物，然后通过本领域普通技术人员熟知的拆分方法来制备。这些拆分方法通过以下进行示例：(1)将对映异构体混合物与手性助剂连接，通过重结晶或色谱法分离得到的非对映异构体混合物，并从助剂中释放出光学纯的产物；(2)使用光学活性拆分剂形成盐；或(3)在手性色谱柱上直接分离光学对映异构体的混合物。立体异构体混合物也可以通过众所周知的方法拆分成其立体异构体组分，所述方法为如手性相气相色谱、手性相高效液相色谱、作为手性盐络合物将化合物结晶或在手性溶剂中使化合物结晶。立体异构体也可以通过公知的不对称合成方法从立体异构纯中间体、试剂和催化剂获得。

[0231] 几何异构体也可以存在于本发明化合物中。本发明涵盖由碳-碳双键周围的取代基的排列或碳环周围的取代基排列而得到的各种几何异构体及其混合物。碳-碳双键周围的取代基被指定为“Z”或“E”构型，其中根据IUPAC标准使用术语“Z”和“E”。除非另有说明，描述双键的结构包括E异构体和Z异构体。

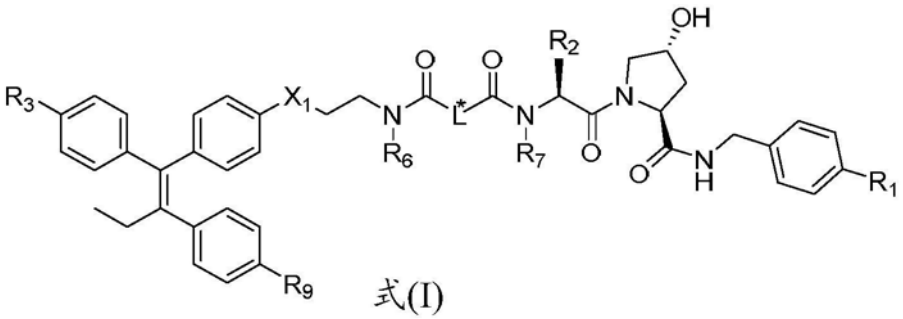
[0232] 或者，碳-碳双键周围的取代基可被称为“顺式”或“反式”，其中“顺式”表示取代基在双键的同一侧，“反式”表示取代基在双键的相对侧上。碳环上的取代基的排列被称为“顺式”或“反式”。该术语“顺式”表示取代基在环平面的同一侧，和术语“反式”表示取代基在环平面的相对侧。其中取代基位于环平面的相同侧和位于相对侧上的化合物的混合物称为“顺式/反式”。

[0233] 本文公开的化合物可以互变异构体存在，并且两种互变异构形式均旨在包括在本发明的范围内，即使仅描绘了一种互变异构结构。

[0234] 另外，除非另有说明，本文所述的结构也意在包括区别仅在于存在一种或多种同位素富集原子的化合物。例如，具有本发明结构的化合物，但用氘(^{2}H)或氚(^{3}H)代替氢，或用^{13}C-或^{14}C-碳原子代替碳，在本发明的范围内。这种化合物可用作，例如，分析工具、生物测定中的探针或治疗剂。

[0235] 化合物

[0236] 本文提供了式(I)化合物：

[0237] 

式(I)

[0238] 其中：

[0239] X^1选自CH_2、NR^8、O和S；

[0240] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0241] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0242] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0243] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

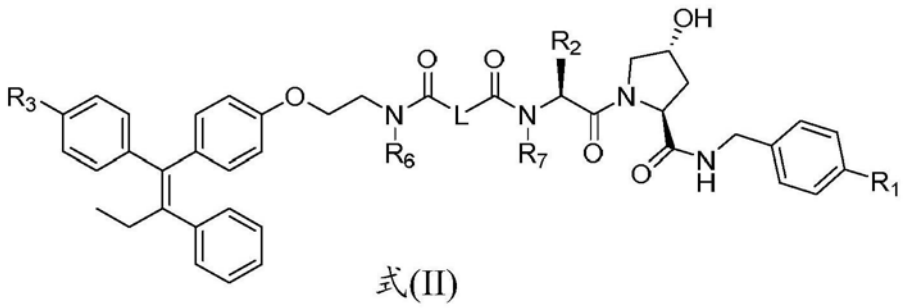
[0244] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0245] R^6、R^7和R^8各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0246] R^9选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0247] L*是长度为1至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被C(O)、C(NH)、C(S)、O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0248] 本文提供了式(II)化合物：

[0249] 

式(II)

[0250] 其中：

[0251] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0252] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0253] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

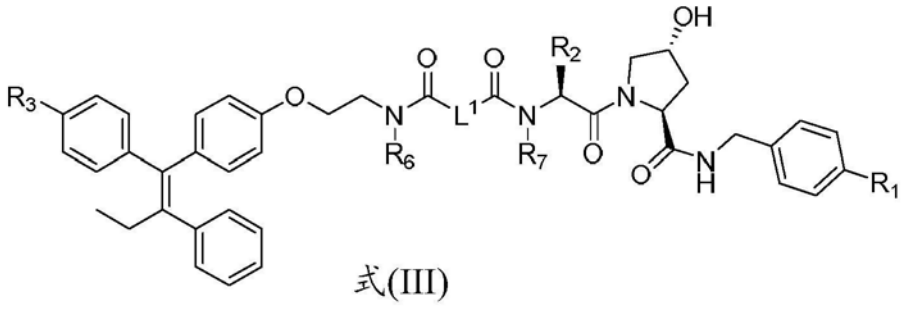
[0254] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0255] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0256] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0257] L是长度为6至16个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0258] 本文提供了式(III)化合物：

[0259] 

式(III)

[0260] 其中：

[0261] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0262] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0263] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

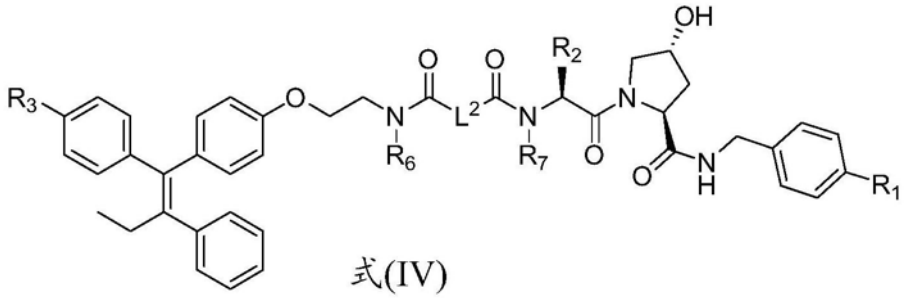
[0264] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0265] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0266] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0267] L^1是长度为9至10个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0268] 本文提供了式(IV)化合物：

[0269] 

式(IV)

[0270] 其中：

[0271] R^1选自H、C_1-C_6烷基、卤素、杂环基和杂芳基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0272] R^2选自H、C_1-C_6烷基和C_3-C_6环烷基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0273] R^3选自H、C_1-C_6烷基、卤素和羟基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0274] R^4选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；

[0275] 各R^5独立地选自C_1-C_6烷基、卤素、氰基和羟基；

[0276] R^6和R^7各自独立地选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代；和

[0277] L^2是长度为6至7个碳原子的连接基，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0278] 在一些实施方案中，L*的长度可以为1至16个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被C(O)、C(NH)、C(S)、O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*可以为约6个碳原子至约16个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*可以为约6个碳原子至约11个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*可以为约6个碳原子至约9个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为6个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为7个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为8个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为9个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为10个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为11个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为12个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为13个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为14个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L*的长度可为15个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案

中,L*的长度可为16个碳原子,其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0279] 在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为2个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为3个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为7个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为8个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为9个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为10个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为11个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为12个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为13个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为14个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为15个碳原子。在一些实施方案中,L*的长度可为16个碳原子。

[0280] 在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中2个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L*的长度可为8个碳原子,其中2个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L*的长度可为9个碳原子,其中3个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L*的长度可为11个碳原子,其中3个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L*的长度可为14个碳原子,其中4个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L*的长度可为15个碳原子,其中5个碳原子已被O替代。

[0281] 在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被环烷基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被杂环基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被芳基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被杂芳基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为1个碳原子,其中所述一个碳原子任选被C_2-炔基替代。

[0282] 在一些实施方案中,L*的长度可为2个碳原子,其中一个碳原子任选被环烷基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为2个碳原子,其中一个碳原子任选被杂环替代。在一些实施方案中,L*的长度可为2个碳原子,其中一个碳原子任选被芳基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为2个碳原子,其中一个碳原子任选被杂芳基替代。

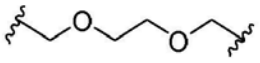
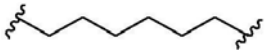
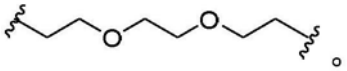
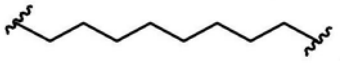
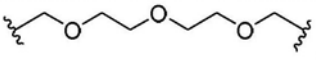
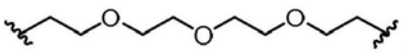
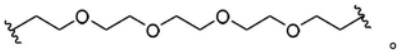
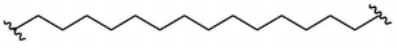
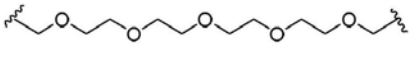
[0283] 在一些实施方案中,L*的长度可为3个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为3个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-炔基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-炔基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-炔基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中一个碳原子任选被C_2-炔基替代。

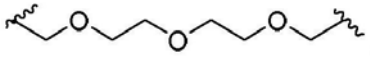
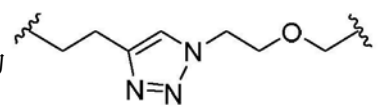
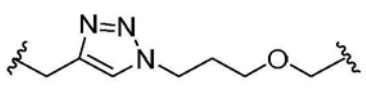
[0284] 在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-烯基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-炔基替代。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-炔基替

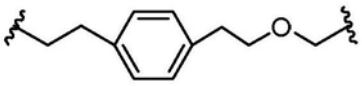
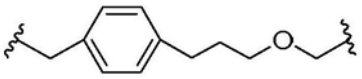
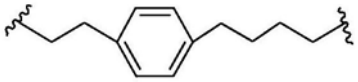
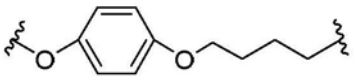
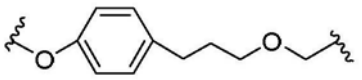
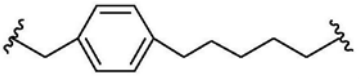
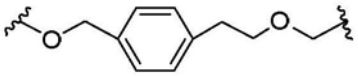
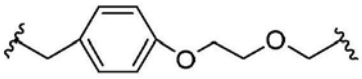
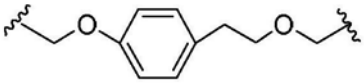
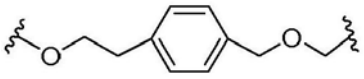
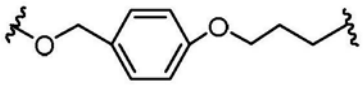
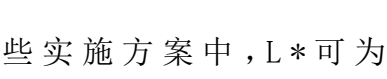
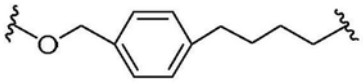
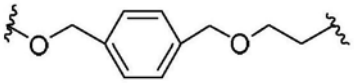
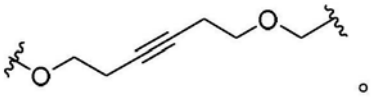
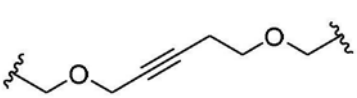
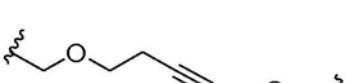
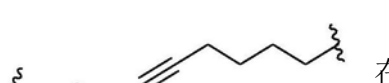
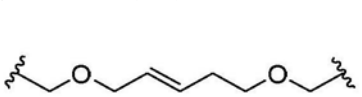
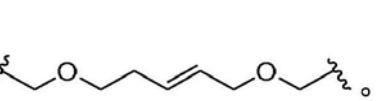
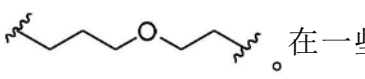
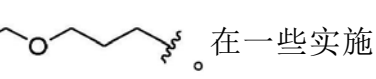
代。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中两个碳原子各自任选被C_2-炔基替代。

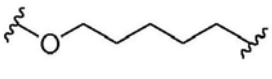
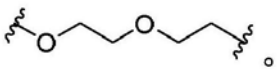
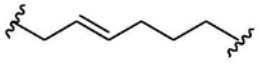
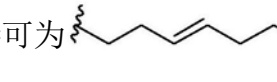
[0285] 在一些实施方案中,L*的长度可为4个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为5个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为6个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为7个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为8个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为9个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为10个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为11个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为12个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为13个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为14个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。在一些实施方案中,L*的长度可为15个碳原子,其中第一个碳原子任选被O或NR^4替代和第二个碳原子任选被C(O)替代。

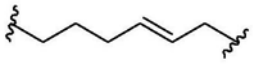
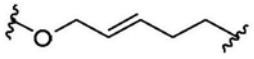
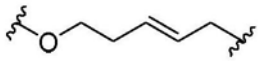
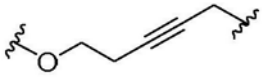
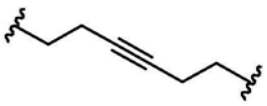
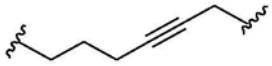
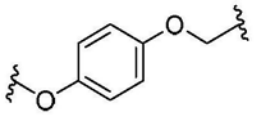
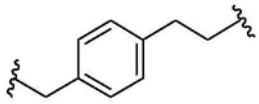
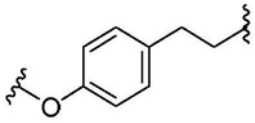
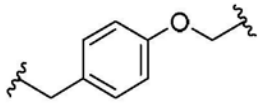
[0286] 在一些实施方案中,L*可选自L、L^1和L^2。在一些实施方案中,L*可为L。在一些实施方案中,L*可为L^1。在一些实施方案中,L*可为L^2。

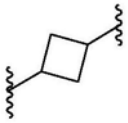
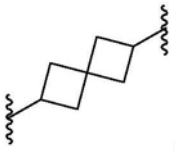
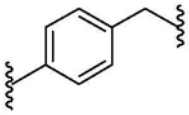
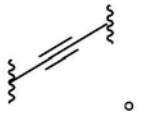
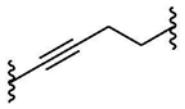
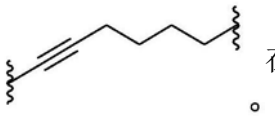
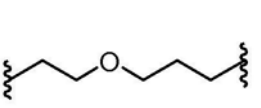
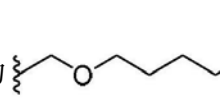
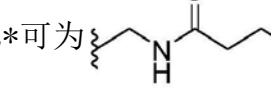
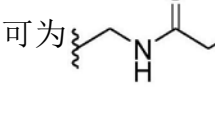
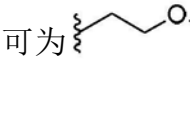
[0287] 在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。

[0288] 在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在

一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。

[0289] 在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。在一些实施方案中，L*可为。

施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。

[0290] 在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。在一些实施方案中,L*可为。

[0291] 在一些实施方案中,X^1可选自CH_2、NR^8、O和S。在一些实施方案中,X^1可为CH_2。在一些实施方案中,X^1可为NR^8。在一些实施方案中,X^1可为O。在一些实施方案中,X^1可为S。

[0292] 在一些实施方案中，R^8可选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自可被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^8可选自H、C_1-C_6烷基和酰基。在一些实施方案中，R^8可为H。在一些实施方案中，R^8可为C_1-C_6烷基，其被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^8可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^8可为C_1烷基。在一些实施方案中，R^8可为C_1烷基，其被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^8可为酰基。在一些实施方案中，R^8可为酰基，其被0、1、2或3个R^5取代。

[0293] 在一些实施方案中，R^9可选自H、C_1-C_6烷基、卤素、羟基和巯基，其各自被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^9可为H。在一些实施方案中，R^9可为卤素。在一些实施方案中，R^9可为卤素，其中所述卤素为氟。在一些实施方案中，R^9可为卤素，其中所述卤素为氯。在一些实施方案中，R^9可为羟基。在一些实施方案中，R^9可为巯基。在一些实施方案中，R^9可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^9可为C_1烷基。在一些实施方案中，R^9可为C_1烷基，其0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^9可为C_1烷基。

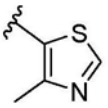
[0294] 在一些实施方案中，L可以为约6个碳原子至约16个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L可以为约6个碳原子至约16个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L可以为约6个碳原子至约11个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L可以为约6个碳原子至约9个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为6个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为7个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为8个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为9个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为10个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为11个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为12个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为13个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为14个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为15个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。在一些实施方案中，L的长度可为16个碳原子，其中一个或多个碳原子任选被O、NR^4、S、C_2-烯基、C_2-炔基、环烷基、芳基、杂环基或杂芳基替代。

[0295] 在一些实施方案中，L的长度可为6个碳原子。在一些实施方案中，L的长度可为7个碳原子。在一些实施方案中，L的长度可为8个碳原子。在一些实施方案中，L的长度可为9个碳原子。在一些实施方案中，L的长度可为10个碳原子。在一些实施方案中，L的长度可为11

个碳原子。在一些实施方案中,L的长度可为12个碳原子。在一些实施方案中,L的长度可为13个碳原子。在一些实施方案中,L的长度可为14个碳原子。在一些实施方案中,L的长度可为15个碳原子。在一些实施方案中,L的长度可为16个碳原子。

[0296] 在一些实施方案中,L的长度可为6个碳原子,其中2个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L的长度可为8个碳原子,其中2个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L的长度可为9个碳原子,其中3个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L的长度可为11个碳原子,其中3个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L的长度可为14个碳原子,其中4个碳原子已被O替代。在一些实施方案中,L的长度可为15个碳原子,其中5个碳原子已被O替代。

[0297] 在一些实施方案中,R^1可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^1可为甲基。在一些实施方案中,R^1可为乙基。在一些实施方案中,R^1可为异丙基。在一些实施方案中,R^1可为叔丁基。

[0298] 在一些实施方案中,R^1可为杂环基。在一些实施方案中,R^1可为杂芳基。在一些实施方案中,R^1可为5-元杂芳基。在一些实施方案中,R^1可为噻唑。在一些实施方案中,R^1可为噁唑。在一些实施方案中,R^1可为5-元杂芳基,其被1个R^5取代。在一些实施方案中,R^1可为5-元杂芳基,其被1个R^5取代,其中所述R^5为甲基。在一些实施方案中,R^1可为噻唑,其被1个R^5取代。在一些实施方案中,R^1可为噻唑,其被1个R^5取代,其中所述R^5为甲基。在一些实施方案中,R^1可为。在一些实施方案中,R^1可为嘧啶。

[0299] 在一些实施方案中,R^1可为卤素。在一些实施方案中,R^1可为氟。在一些实施方案中,R^1可为氯。在一些实施方案中,R^1可为溴。在一些实施方案中,R^1可为碘。在一些实施方案中,R^1可为H。

[0300] 在一些实施方案中,R^2可为H。在一些实施方案中,R^2可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^2可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^2可为C_2-C_4烷基。在一些实施方案中,R^2可为甲基。在一些实施方案中,R^2可为乙基。在一些实施方案中,R^2可为异丙基。在一些实施方案中,R^2可为叔丁基。

[0301] 在一些实施方案中,R^2可为C_3-C_6环烷基。在一些实施方案中,R^2可为环丙基。在一些实施方案中,R^2可为环丁基。在一些实施方案中,R^2可为环戊基。在一些实施方案中,R^2可为环己基。

[0302] 在一些实施方案中,R^3可为H。在一些实施方案中,R^3可为羟基。在一些实施方案中,R^3可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^3可为C_1-C_4烷基。在一些实施方案中,R^3可为甲基。在一些实施方案中,R^3可为乙基。在一些实施方案中,R^3可为异丙基。在一些实施方案中,R^3可为叔丁基。

[0303] 在一些实施方案中,R^3可为卤素。在一些实施方案中,R^3可为氟。在一些实施方案中,R^3可为氯。在一些实施方案中,R^3可为溴。在一些实施方案中,R^3可为碘。

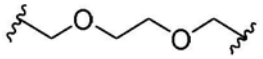
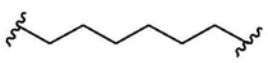
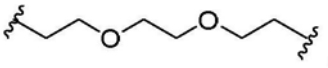
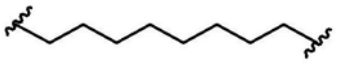
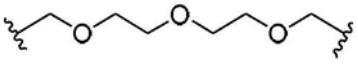
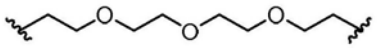
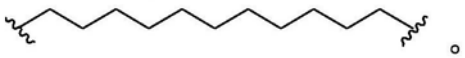
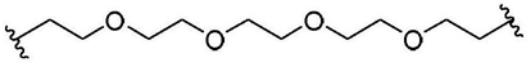
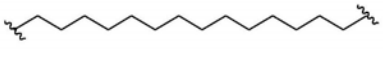
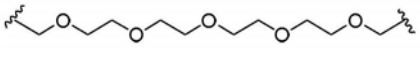
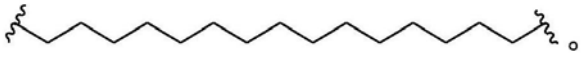
[0304] 在一些实施方案中,R^4可为H。在一些实施方案中,R^4可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中,R^4可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中,R^4可为甲基。在一些实施方案中,R^4可为酰基。在一些实施方案中,R^4可为乙酰基。

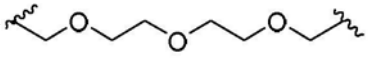
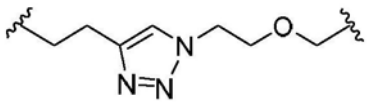
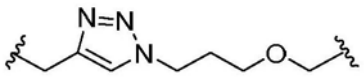
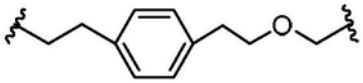
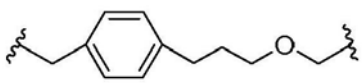
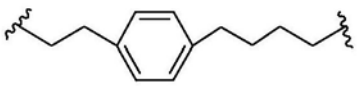
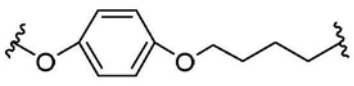
[0305] 在一些实施方案中，R^5可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^5可为C_1-C_4烷基。在一些实施方案中，R^5可为甲基。在一些实施方案中，R^5可为乙基。在一些实施方案中，R^5可为异丙基。在一些实施方案中，R^5可为叔丁基。

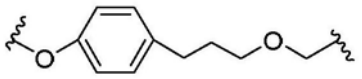
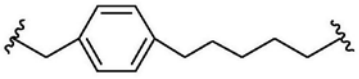
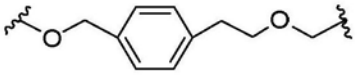
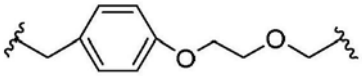
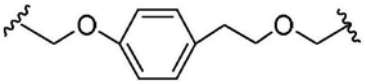
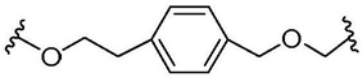
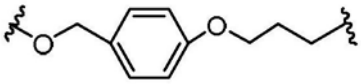
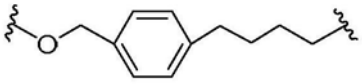
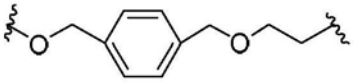
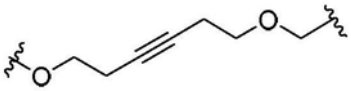
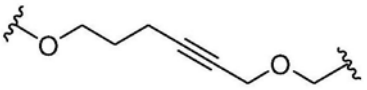
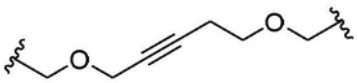
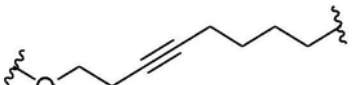
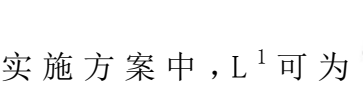
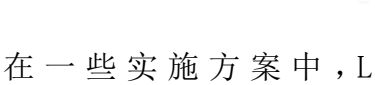
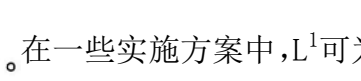
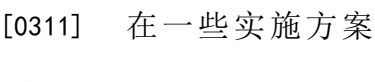
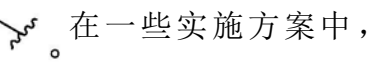
[0306] 在一些实施方案中，R^5可为卤素。在一些实施方案中，R^5可为氟。在一些实施方案中，R^5可为氯。在一些实施方案中，R^5可为溴。在一些实施方案中，R^5可为碘。

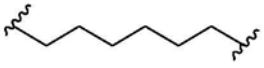
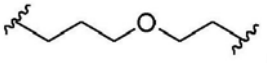
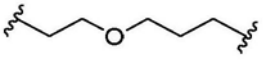
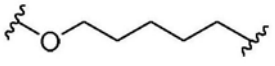
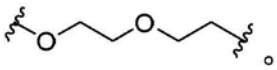
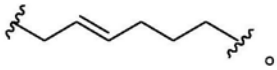
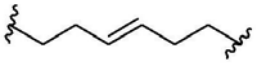
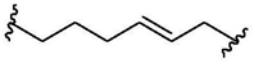
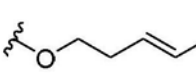
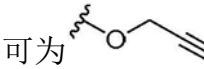
[0307] 在一些实施方案中，R^6可选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^6可为H。在一些实施方案中，R^6可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^6可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^6可为甲基。在一些实施方案中，R^6可为酰基。在一些实施方案中，R^6可为C_1-C_3酰基。在一些实施方案中，R^6可为乙酰基。

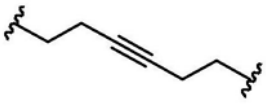
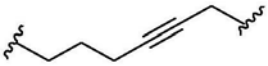
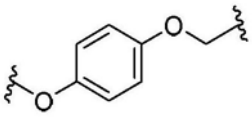
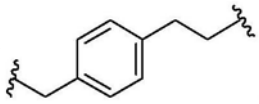
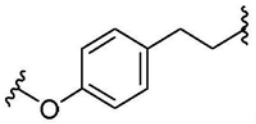
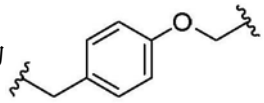
[0308] 在一些实施方案中，R^7可选自H、C_1-C_6烷基和酰基，其各自被0、1、2或3个R^5取代。在一些实施方案中，R^7可为H。在一些实施方案中，R^7可为C_1-C_6烷基。在一些实施方案中，R^7可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^7可为C_1-C_3烷基。在一些实施方案中，R^7可为甲基。在一些实施方案中，R^7可为C_1-C_3酰基。在一些实施方案中，R^7可为乙酰基。

[0309] 在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。在一些实施方案中，L可为。

[0310] 在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为

。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。在一些实施方案中，L^1可为。

[0311] 在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为

。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。在一些实施方案中，L^2可为。

[0312] 本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)苯乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(5-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)戊酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊基)氧基)苯基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(3-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)丙基)苯基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)己酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)苄基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-

2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)甲基)苯乙基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁氧基)苄基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊基)苄基酯。本文提供了化合物。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)苄基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)己-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)己-4-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,12-二氧杂-3,15-二氮杂十七烷-9-炔酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,12-二氧杂-3,15-二氮杂十七烷-8-炔酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸9-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬-4-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S,E)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,12-二氧杂-3,15-二氮杂十七烷-9-烯酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S,E)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,12-二氧杂-3,15-二氮杂十七烷-8-烯酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0313] 本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(3-

(4-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-4-氧代丁氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基酯。本文提供了化合物:(E)-N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-3-烯二酰胺。本文提供了化合物:(E)-N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-4-烯二酰胺。本文提供了化合物:(E)-N8-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N8-甲基辛-3-烯二酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸(E)-6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-2-烯-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸(E)-6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-3-烯-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-2-烯-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-3-炔二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-4-炔二酰胺。本文提供了化合物N8-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N8-甲基辛-3-炔二酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基酯。本文提供了化

合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0314] 本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((1-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-3-甲基-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)乙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)丙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)苯乙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((5-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)苯基)戊酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊基)氧基)苯基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(3-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)丙基)苯基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((6-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)己酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(2-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙基)苄基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)乙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯乙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰胺基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)甲基)苯乙基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁氧基)苄基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊基)苄基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-((3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)甲基)苄基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)己-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)己-4-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-((5-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)戊-3-炔-1-基)氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-((5-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)戊-2-炔-1-基)氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬-4-炔-1-基酯。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(((E)-5-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)戊-3-烯-1-基)氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((2-(((E)-5-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)戊-2-烯-1-基)氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0315] 本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((3-(4-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-4-氧代丁氧基)丙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物：(2S,4R)-1-((4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-

3-氧代丙氧基)丁酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸2-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙基酯。本文提供了化合物:(E)-N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-3-烯二酰胺。本文提供了化合物:(E)-N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-4-烯二酰胺。本文提供了化合物:(E)-N8-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N8-甲基辛-3-烯二酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸(E)-6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-2-烯-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸(E)-6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-3-烯-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-2-炔-1-基酯。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己-3-炔-1-基酯。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-3-炔二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛-4-炔二酰胺。本文提供了化合物N8-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N8-甲基辛-3-炔二酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(2-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-2-氧代乙氧基)苯基酯。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((3-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯基)丙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基甲酸4-(3-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨

基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-3-氧代丙基)苯基酯。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((2-(4-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙基)苯氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0316] 本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-12-甲基-4,11-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((2-(2-(2-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-2-氧代乙氧基)乙氧基)乙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-14-甲基-4,13-二氧代-7,10-二氧杂-3,14-二氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((3-(2-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)乙氧基)丙酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基癸烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N10-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基癸烷二酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((1-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-3-甲基-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N11-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十一烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N11-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十一烷二酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-17-甲基-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3,17-二氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((1-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-3-甲基-4-氧代-7,10,13-三氧杂-3-氮杂十六烷-16-酰基)-L-缬氨酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-

1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N13-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十三烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N13-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十三烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十六烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N16-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十六烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十七烷二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N17-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3-甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基十七烷二酰胺。

[0317] 本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N3-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)环丁烷-1,3-二甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N3-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基环丁烷-1,3-二甲酰胺。本文提供了化合物N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N3-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)环丁烷-1,3-二甲酰胺。本文提供了化合物N2-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N6-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)螺[3.3]庚烷-2,6-二甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(4-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)氨基甲酰基)苯基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供

了化合物N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N4-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)丁-2-炔二酰胺。

[0318] 本文提供了化合物N6-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)己-2-炔二酰胺。本文提供了化合物N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)辛-2-炔二酰胺。本文提供了化合物N1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N6-(2-(4-((Z)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)己-2,4-二炔二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物N1-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺。本文提供了化合物N1-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)氨基)-3-氧代丙基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺。

[0319] 本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-双(4-羟基苯基)丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物N1-(2-(4-((Z)-1,2-双(4-羟基苯基)丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)辛二酰胺。本文提供了化合物N1-(3-((2-(4-((Z)-1,2-双(4-羟基苯基)丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(3-((2-(4-((Z)-1,2-双(4-羟基苯基)丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0320] 本文提供了化合物N1-(2-((4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯基)硫基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(3-((2-((4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯基)硫基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物N1-(2-((4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯基)氨基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。本文提供了化合物N1-(3-((2-((4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙基)-

N4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)琥珀酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-1-((S)-2-(4-(3-((2-((4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。本文提供了化合物:(2S,4R)-4-羟基-1-((S)-2-(4-(3-((2-((4-((E)-1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯基)氨基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丁酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺。

[0321] 药物组合物

[0322] 本发明药物组合物包含至少一种式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物,其与一种或多种药学上可接受的载体一起配制。这些制剂包括适合于口服、直肠、局部、口腔和肠胃外(例如皮下、肌内、皮内或静脉内)给药的那些制剂。任何给定情况下最合适的给药形式将取决于待治疗病症的程度和严重性以及所使用的具体化合物的性质。

[0323] 适于口服给药的制剂可以以离散单位呈现,例如胶囊、扁囊剂、锭剂或片剂,其各自含有预定量的粉末或颗粒形式的本发明化合物;作为在水性或非水性液体中的溶液或悬浮液;或作为水包油或油包水乳液。如所指出的,这样的制剂可以通过任何合适的药学方法制备,其包括将至少一种作为活性化合物的本发明化合物和载体或赋形剂(其可以构成一种或多种辅助成分)缔合的步骤。在与制剂的其他成分相容的意义上,载体必须是可接受的,并且不能对接受者有害。载体可以是固体或液体,或两者,并且可以与作为活性化合物的本文所述的至少一种化合物配制成单位剂量制剂(例如片剂),其可以含有约0.05%至约95重量%的至少一种活性化合物。还可以存在其它药理学活性物质,包括其它化合物。本发明制剂可以通过任何公知的药学技术来制备,该技术基本上由混合组分组成的。

[0324] 对于固体组合物,常规无毒固体载体包括,例如,药品级甘露醇、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。药理学可施用的液体组合物可,例如,通过以下制备,例如,将本文所述的本发明至少一种活性化合物和任选的药物佐剂溶解或分散在赋形剂中,例如水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙醇等,从而形成溶液或混悬液。通常,合适的制剂可以通过将本发明至少一种活性化合物与液体或微细粉碎的固体载体或两者均匀且密切地混合来制备,然后如果需要,使产品成型。例如,片剂可以通过压缩或模制至少一种本发明化合物的粉末或颗粒来制备,本发明的化合物可以任选地与一种或多种辅助成分组合。压缩片剂可以通过在合适的机器中压缩自由流动的形式(如粉末或颗粒)的至少一种本发明化合物来制备,其可以任选地与粘合剂、润滑剂、惰性稀释剂和/或表面活性剂/分散剂混合。模制片剂可以通过在合适的机器中模制来制备,其中至少一种本发明化合物的粉末形式用惰性液体稀释剂润湿。

[0325] 适合于口腔(舌下)施用的制剂包括在调味基质(通常为蔗糖和阿拉伯胶或黄蓍胶)中包含至少一种本发明化合物的锭剂(lozenge),以及在惰性基质(例如明胶和甘油或蔗糖和阿拉伯胶)中包含至少一种化合物的软锭剂(pastille)。

[0326] 适用于胃肠外给药的本发明制剂包含至少一种式(I)、(II)或(III)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐和水合物的无菌含水制剂,其与预期接受者的血液近似等渗。静脉内施用这些制剂,但也可以通过皮下、肌内或皮内注射进行施用。这样的

制剂可以方便地通过以下制备:将本文所述的至少一种化合物与水混合并使所得溶液无菌且与血液等渗。本发明的可注射组合物可以含有约0.1至约5%w/w的活性化合物。

[0327] 适于直肠给予的制剂以单位剂量栓剂形式提供。这些可以通过将本文所述的至少一种化合物与一种或多种常规固体载体(例如可可脂)混合,然后将所得混合物成型来制备。

[0328] 适于局部施用于皮肤的制剂可以采取软膏、霜剂、洗剂、糊剂、凝胶剂、喷雾剂、气雾剂或油剂的形式。可以使用的载体和赋形剂包括凡士林、羊毛脂、聚乙二醇、醇及其两种或更多种的组合。活性化合物(即,至少一种式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐和水合物)通常以组合物的约0.1%至约15%w/w的浓度,例如约0.5至约2%存在。

[0329] 所施用的活性化合物的量可以取决于被治疗的受试者、受试者的体重、给药方式和主治医师的判断。例如,给药方案可以包括每日或半日施用的约1μg至约1000mg感觉剂量的包封化合物。在另一实施方案中,可以采用间歇给药一定剂量的包封的化合物,例如基于每月或每年。包封有助于进入作用部位,并允许同时施用活性成分,理论上产生协同效应。根据标准给药方案,医生将容易地确定最佳剂量,并且将能够容易地改变给药以实现这样的剂量。

[0330] 治疗有效量的本公开化合物或组合物可以通过所述化合物的治疗有效性来测量。然而,所述剂量可以根据患者的需求、待治疗病症的严重程度和所使用的化合物而变化。在一个实施方案中,所公开化合物的治疗有效量足以建立最大血浆浓度。根据本领域认可的实践进行例如根据动物试验确定的初步给药,以及用于人体给药的剂量的放大。

[0331] 毒性和治疗功效可以通过细胞培养物或实验动物中的标准药物程序来确定,例如用于测定LD_{50}(使50%群体致死的剂量)和ED_{50}(对50%群体治疗有效的剂量)。毒性和治疗效果之间的剂量比是治疗指数,可以表示为LD_{50}/ED_{50}的比例。表现出较大治疗指数的组合物是优选的。

[0332] 从细胞培养测定或动物研究获得的数据可用于配制用于人的一系列剂量。在一个动物模型中实现的治疗有效剂量可以使用本领域已知的转换因子转换用于另一种动物,包括人类(参见,例如,Freireich等人,Cancer Chemother.Record 50(4):219-244(1966))和下表中的等效表面积剂量因子)。

[0333] 表1.等效表面积剂量因子

[0334]

来自: \ 转换成:	小鼠(20 g)	大鼠(150 g)	猴子(3.5 kg)	狗(8 kg)	人(60 kg)
小鼠	1	1/2	1/4	1/6	1/12
大鼠	2	1	1/2	1/4	1/7
猴子	4	2	1	3/5	1/3
狗	6	4	3/5	1	1/2
人	12	7	3	2	1

[0335] 所述化合物的剂量优选在循环浓度的范围内,其包括具有很少或没有毒性的ED_{50}。剂量可以在该范围内变化,这取决于所用的剂型和使用的给药途径。通常,治疗有效量可以

随着受试者的年龄、病症和性别以及受试者病症的严重程度而变化。剂量可以由医生确定，并根据需要调整以适应观察到的治疗效果。

[0336] 治疗方法

[0337] 在一些实施方案中，将式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物给药至有此需要的受试者以治疗癌症。在一些实施方案中，所述癌症选自乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。在一些实施方案中，所述癌症为乳腺癌。在一些实施方案中，所述癌症为肺癌。在一些实施方案中，所述癌症为卵巢癌。在一些实施方案中，所述癌症为子宫内膜癌。在一些实施方案中，所述癌症为前列腺癌。在一些实施方案中，所述癌症为食道癌。在一些实施方案中，所述癌症对雌激素受体α是阳性的。在一些实施方案中，式(I)、(II)或(III)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物作为药物组合物给药。在一些实施方案中，所述受试者先前已用他莫昔芬进行治疗。

[0338] 在一些实施方案中，本文提供了式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物在治疗性治疗中的用途。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗乳腺癌、肺癌、卵巢癌、子宫内膜癌、前列腺癌和食道癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗乳腺癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗肺癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗卵巢癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗子宫内膜癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗前列腺癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗食道癌。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗雌激素相关的疾病和病症。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗不育。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗排卵机能障碍。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗绝经后骨质疏松。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗雌激素相关的男子乳腺发育。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗绝经引起的性交困难。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗腹膜后纤维化。在一些实施方案中，所述治疗性治疗用于治疗特发性硬化性肠系膜炎。

[0339] 在一些实施方案中，本文提供了式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物在制备药物中的用途。在一些实施方案中，本文提供了抑制细胞生长的方法，其包括将细胞与式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物接触。在一些实施方案中，所述细胞可表达雌激素受体α。

[0340] 在一个实施方案中，将式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物与另一治疗剂组合给药。所述其他治疗剂相对于单独施用本发明化合物可以提供额外的或协同的价值。所述治疗剂可选自，例如，激素和激素类似物；信号转导途径抑制剂；拓扑异构酶I抑制剂；拓扑异构酶II抑制剂；抗代谢物肿瘤剂；抗生素肿瘤剂；烷化剂；抗微管剂；铂配位络合物；芳香酶抑制剂；和抗有丝分裂剂。

[0341] 在一些实施方案中，所述治疗剂可为激素或激素类似物。在一些实施方案中，所述治疗剂可为信号转导途径抑制剂。在一些实施方案中，所述治疗剂可为拓扑异构酶I抑制剂。在一些实施方案中，所述治疗剂可为拓扑异构酶II抑制剂。在一些实施方案中，所述治疗剂可为抗代谢物肿瘤剂。在一些实施方案中，所述治疗剂可为抗生素肿瘤剂。在一些实施

方案中,所述治疗剂可为烷化剂。在一些实施方案中,所述治疗剂可为抗微管剂。在一些实施方案中,所述治疗剂可为铂配位络合物。在一些实施方案中,所述治疗剂可为芳香酶抑制剂。在一些实施方案中,所述治疗剂可为抗有丝分裂剂。

[0342] 在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可选自阿那曲唑、来曲唑、伏氯唑、法倔唑、依西美坦和福美坦。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂为阿那曲唑。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可为来曲唑。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可为伏氯唑。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可为法倔唑。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可为依西美坦。在一些实施方案中,所述芳香酶抑制剂可为福美坦。

[0343] 在一些实施方案中,所述抗有丝分裂剂可选自紫杉醇、多西紫杉醇和Abraxane。在一些实施方案中,所述抗有丝分裂剂可为紫杉醇。在一些实施方案中,所述抗有丝分裂剂可为多西紫杉醇。在一些实施方案中,所述抗有丝分裂剂可为Abraxane。

[0344] 在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与激素或激素类似物组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与信号转导途径抑制剂组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与抗代谢物肿瘤剂组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与拓扑异构酶I抑制剂组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)、(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与拓扑异构酶II抑制剂组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与芳香酶抑制剂组合给药。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与一种或多种抗癌剂组合给药。

[0345] 在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与抗癌剂组合给药,其中所述抗癌剂为他莫昔芬。在一些实施方案中,式(I)、(II)、(III)或(IV)化合物或其互变异构体、立体异构体、药学上可接受的盐或水合物可与抗癌剂组合给药,其中所述抗癌剂为氟维司群。

实施例

[0346] 以下提供的实施例和制备进一步说明和示例本文公开的化合物和制备这些化合物的方法。应当理解,本发明的范围并不以任何方式通过以下实施例和制剂来进行限制。

[0347] 本文描述的化学实体可以根据本文中的一个或多个说明性反应式和/或本领域公知的技术来合成。除非另有规定,否则本文所述的反应通常在大气压下,通常在约-10℃至约200℃的温度范围内进行。此外,除另有规定外,反应时间和条件旨在为近似值,例如,在约-10℃至约200℃的温度范围内,在约大气压下进行,时间可以是例如约1至约24小时;在一些实施方案中放置过夜的反应平均可约为16小时。

[0348] 如果需要,可以通过任何合适的分离或纯化方法(例如过滤、萃取、结晶、柱色谱、薄层色谱或厚层色谱或这些方法的组合)来实现本文所述的化学实体和中间体的分离和纯化。参见,例如,Carey等人,Advanced Organic Chemistry,3rd Ed.,1990New York:Plenum

Press;Mundy等人,Name Reaction和Reagents in Organic Synthesis,2nd Ed.,2005Hoboken,NJ:J.Wiley&Sons。通过参考以下实施例给出合适的分离和分离程序的具体说明。然而,也可以使用其他等效的分离或分离程序。

[0349] 在所有方法中,众所周知,根据化学的一般原理,可以在必要时使用用于敏感或反应性基团的保护基团。根据有机合成的标准方法(T.W.Greene和P.G.M.Wuts(1999)Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons)处理保护基团。可以在化合物合成的方便阶段使用本领域技术人员显而易见的方法除去这些基团。

[0350] 当需要时,非限制性示例性化合物的(R)-和(S)-异构体(如果存在)可以通过本领域技术人员已知的方法来拆分,例如通过形成非对映异构体盐或络合物,其可以通过例如结晶来分离;通过形成非对映异构体衍生物,其可以例如通过结晶、气-液或液相色谱分离;一种对映异构体与对映异构体特异性试剂的选择性反应,例如酶促氧化或还原,然后分离经修饰和未修饰的对映异构体;或在手性环境中的气液或液相色谱,例如在手性载体上,例如在结合了手性配体的二氧化硅上或在手性溶剂的存在下。或者,可以通过使用光学活性试剂、底物、催化剂或溶剂的不对称合成来合成,或通过不对称转化将一种对映异构体转化为另一种来合成特定的对映异构体。

[0351] 本文所述的化合物可以任选地与药学上可接受的酸接触以形成相应的酸加成盐。此外,本文所述的化合物可以任选地与药学上可接受的碱接触以形成相应的碱加成盐。

[0352] 在一些实施方案中,公开的化合物通常可以通过组合公知的合成方法来合成。基于本公开,用于合成这些化学实体的技术对于本领域技术人员来说是显而易见的并且是可获知的。许多任选取代的起始化合物和其它反应物是可商购的,例如可从Aldrich Chemical Company(Milwaukee,WI)购得,或者可以由本领域技术人员使用常用的合成方法容易地制备。

[0353] 提供以下讨论以说明可用于制备所公开的化合物的不同方法中的一些,并不旨在限制可用于制备本文提供的化合物的反应或反应顺序的范围。本领域技术人员将理解,除非另有说明,标准原子价适用于本文所述上位或经命名的化合物中的所有化合物。

[0354] 以下缩写具有以下定义:

[0355] DCE: 1,2-二氯乙烷

[0356] DCM: 二氯甲烷

[0357] DMEM: DULBECCO改良的EAGLE培养基

[0358] DMSO: 二甲基亚砜

[0359] DMF: N,N-二甲基甲酰胺

[0360] EDCI: 1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[0361] EDTA: 乙二胺四乙酸

[0362] ESI-TOF: 电喷雾离子化飞行时间质谱

[0363] EtOAc: 乙酸乙酯

[0364] FBS: 胎牛血清

[0365] HOAt: 1-羟基-7-氮杂苯并三唑

[0366] HPLC: 高压液相色谱

[0367] HRMS: 高分辨率质谱

[0368] LTED: 长期雌二醇剥夺细胞

[0369] MeOH: 甲醇

[0370] MCF-7: 密西根癌症基金会-7乳腺癌细胞系

[0371] NMR: 核磁共振

[0372] PVDF: 聚偏二氟乙烯

[0373] RPMI 1640: 罗斯威尔公园纪念研究所1640培养基

[0374] SDS: 十二烷硫酸钠

[0375] TBST: Tris-缓冲盐水和Tween 20

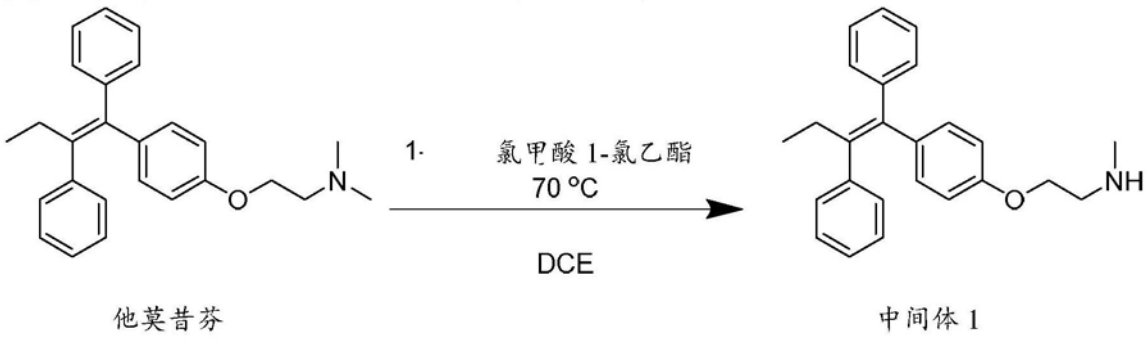
[0376] THF: 四氢呋喃

[0377] 实施例1.合成(2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺

[0378] 中间体1

[0379] (Z)-2-(4-(1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-N-甲基乙-1-胺

[0380]



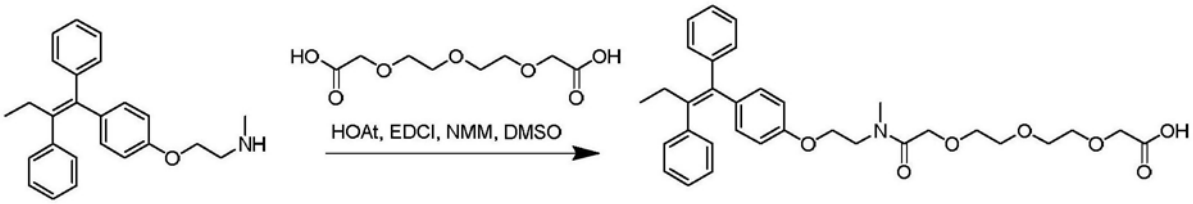
他莫昔芬 中间体1

[0381] 在0℃,向他莫昔芬(10.0g,26.91mmol)在DCE(100mL)中的溶液中加入氯甲酸1-氯乙酯(4.60mg,32.30mmol)。将所得混合物在0℃搅拌15min,然后在70℃搅拌过夜。冷却后,将该混合物真空浓缩和将所得残余物用MeOH(100mL)稀释。将所得混合物加热回流3h,冷却后,将该混合物真空浓缩。将所得残余物在乙醚和MeOH中结晶并得到中间体1,其为白色固体(8.80g,91%)。^{1}H-NMR(MeOH-d_4)δ7.35(t,2H,J=7.4Hz),7.26(t,1H,J=7.3Hz),7.21(d,2H,J=7.2Hz),7.12(m,5H),6.82(d,2H,J=8.5Hz),6.66(d,2H,J=8.5Hz),4.12(t,2H,J=4.5Hz),3.36(t,2H,J=4.8Hz),2.73(s,3H),2.45(q,2H,J=7.4Hz),0.90(t,3H,J=7.4Hz)。HRMS(m/z):358.22$[M+H]^+$。

[0382] 中间体2

[0383] (Z)-1-(4-(1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-3-甲基-4-氧代-6,9,12-三氧杂-3-氮杂十四烷-14-甲酸

[0384]

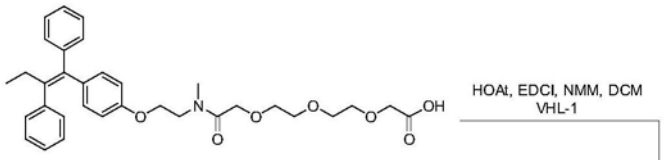


中间体 1 中间体 2

[0385] 向中间体1(230mg,0.643mmol)和DMSO(5mL)的混合物中加入N-甲基吗啉(195mg,1.93mmol)、2,2'-((氧基双(乙烷-2,1-二基))双(氧基))二乙酸(204mg,0.643mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(131mg,0.965mmol)和EDCI(185mg,0.965mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。将所得残余物通过反相制备型HPLC纯化,以提供中间体2,其为无色油(259mg,71%)。^{1}H-NMR(MeOH-d_4)δ7.34(t,2H,J=7.5Hz),7.26(t,1H,J=7.1Hz),7.21(d,2H,J=7.7Hz),7.16(t,2H,J=7.5Hz),7.10(m,3H),6.77(t,2H,J=9.0Hz),6.56(t,2H,J=9.6Hz),4.31(s,1H),4.22(s,1H),4.05(m,2H),4.03(t,1H,J=5.1Hz),4.00(t,1H,J=5.1Hz),3.68-3.61(m,10H),3.04(s,1.5H),2.94(s,1.5H),2.44(q,2H,J=7.4Hz),0.90(t,3H,J=7.4Hz)。HRMS(m/z):562.28$[M+H]^+$。

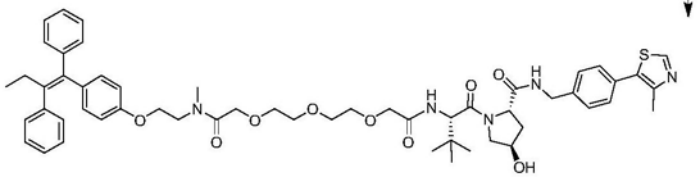
[0386] 实施例1

[0387] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺



中间体 2

[0388]



实施例 1

[0389] 向中间体2(220mg,0.392mmol)和DCM(20mL)的混合物中加入N-甲基吗啉(118mg,1.176mmol)、(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺("VHL-1",192mg,0.4117mmol),根据Galdeano等人,J.Med.Chem.(2014)57:8657-63合成、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(64mg,0.470mmol)和EDCI(90mg,0.470mmol)。将所得混合物在室温搅拌过夜,然后真空浓缩。将所得残余物通过反相制备型HPLC纯化,得到实施例1,其为白色固体(220mg,57%)。^{1}H-NMR(MeOH-d_4)δ8.85(d,1H,J=2.9Hz),7.44(d,2H,J=8.1Hz),7.40(d,2H,J=8.1Hz),7.33(t,2H,J=7.5Hz),7.25(t,1H,J=7.3Hz),7.20(d,2H,J=7.1Hz),7.15(t,2H,J=7.4Hz),7.09(m,3H),6.75(t,2H,J=8.0Hz),6.54(t,2H,J=8.0Hz),4.68(d,1H,J=2.3Hz),4.57-4.47(m,3H),4.33(dd,1H,J=

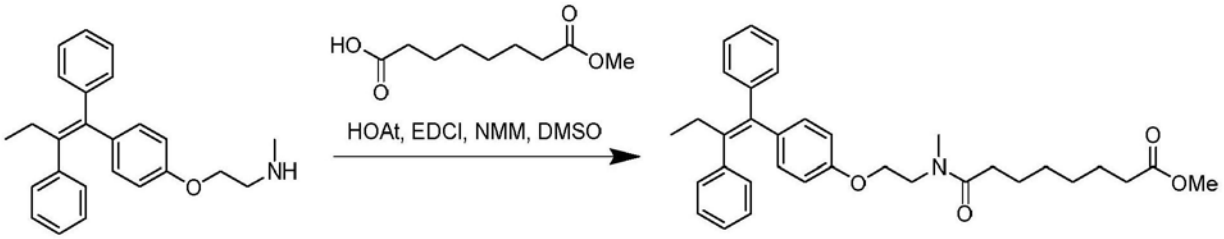
4.4Hz,J＝15.5Hz),4.28(s,1H),4.18(s,1H),4.05-3.95(m,4H),3.86(d,1H,J＝11.0Hz),3.78(dd,1H,J＝3.5Hz,J＝10.9Hz),3.70-3.60(m,10H),3.01(s,1.5H),2.91(s,1H,1.5H),2.47-2.41(m,5H),2.21(m,1H),2.07(m,1H),1.02(d,9H,J＝2.9Hz),0.89(t,3H,J＝7.4Hz)。HRMS(m/z):974.47[M+H]$^+$。

[0390] 实施例2.合成N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺。

[0391] 中间体1

[0392] (Z)-8-((2-(4-(1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-8-氧代辛酸甲酯

[0393]



中间体 1
(实施例 1)

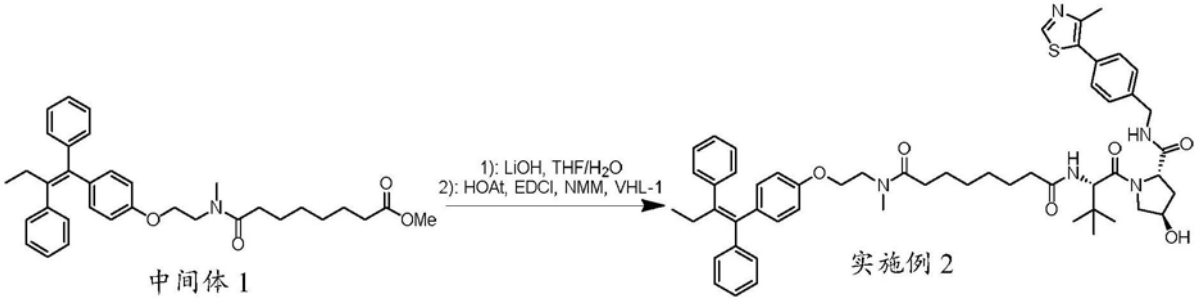
中间体 1

[0394] 向中间体1(来自实施例1)(100mg,0.280mmol)和DCM(20mL)的混合物中加入N-甲基吗啉(85mg,0.839mmol)、8-甲氧基-8-氧代辛酸(63mg,0.336mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(57mg,0.420mmol)和EDCI(80mg,0.420mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。然后,将该混合物真空浓缩并将所得残余物通过硅胶快速柱色谱纯化(梯度为100%己烷至50%EtOAc),得到中间体1(145mg,97%),其为无色油。^{1}H-NMR($CDCl_3$)δ7.33(t,2H,J＝7.3Hz),7.27-7.23(m,3H),7.19-7.16(m,2H),7.13-7.09(m,3H),6.77(t,2H,J＝9.6Hz),6.51(m,2H,J＝9.6Hz),3.98(t,2H,J＝5.0Hz),3.92(t,J＝5.3Hz),3.66-3.60(m,5H),3.05(s,2H),2.94(s,1H),2.47-2.24(m,6H),1.62-1.60(m,4H),1.34-1.32(m,4H),0.92(d,3H,J＝7.2Hz)。HRMS(m/z):528.3109[M+H]$^+$。

[0395] 实施例2

[0396] N1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺

[0397]



中间体 1

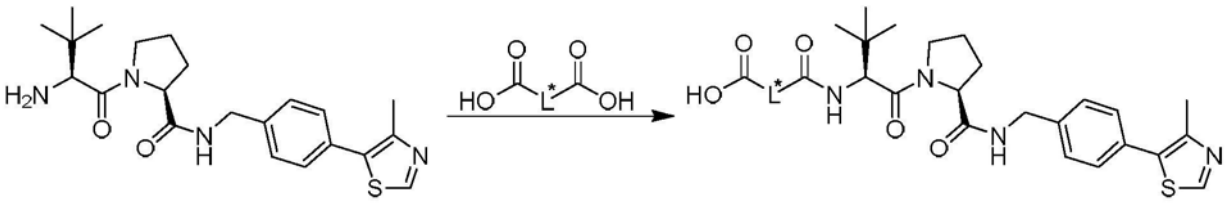
实施例 2

[0398] 向中间体1(85mg,0.161mmol)和THF/H_2O(10mL/5mL)中的混合物中加入LiOH(无水,8mg,0.322mmol)并将所得混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩并将残余物用DCM/DMF(10mL/1mL)稀释,然后加入N-甲基吗啉(59mg,0.580mmol)、(2S,4R)-1-((S)-2-氨基-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺(90mg,0.193mmol)、1-羟基-7-氮杂苯并三唑(34mg,0.251mmol)和EDCI(48mg,0.251mmol)并将所得混合物在室温搅拌过夜。然后,将该混合物真空浓缩并将所得残余物通过硅胶快速柱色谱纯化(梯度为100%DCM至10%MeOH的DCM溶液),得到实施例2(71mg,48%),其为白色固体。^{1}H-NMR(MeOH-d_4)δ8.85(s,1H),7.83(d,1H,J=8.8Hz),7.45(d,2H,J=7.8Hz)7.40(t,2H,J=7.9Hz),7.32(t,2H,J=7.5Hz),7.24(t,1H,J=7.4Hz),7.19(d,2H,J=7.2Hz),7.14(t,2H,J=7.4Hz),7.08(dd,3H,J=7.3Hz,J=15.8Hz),6.75(dd,2H,J=8.8Hz,J=11.0Hz),6.53(dd,2H,J=4.9Hz,J=8.4Hz),4.64(d,1H,J=8.5Hz),4.58-4.48(m,3H),4.34(d,1H,J=15.5Hz),3.96(td,2H,J=5.1Hz,J=18.6Hz),3.90(d,1H,J=10.8Hz),3.79(m,1H),3.64(td,2H,J=5.1Hz,J=27.2Hz),3.05(s,3H),2.89(s,3H),2.45-2.38(m,5H),2.31-2.19(m,4H),2.09-2.05(m,1H),1.59-1.55(m,4H),1.33-1.31(m,4H),1.03(d,9H,J=3.0Hz),0.88(t,3H,J=7.4Hz)。HRMS(m/z):926.4880$[M+H]^+$。

[0399] 实施例3.合成示例性的化合物

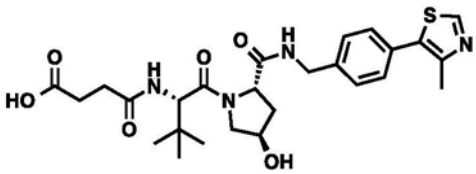
[0400] 连接基偶联的一般操作

[0401]

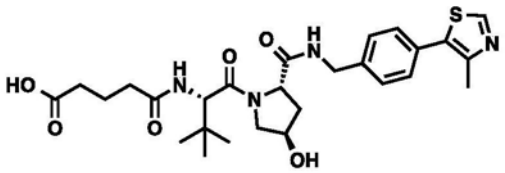


[0402] 在0℃,向二酸连接基(10mmol)在DCM/THF(1:1,200mL)中的溶液中连续加入VHL-1(2mmol,参见实施例1)、三乙胺(1mL,7.1mmol)、HOAt(300mg,2.2mmol)和EDCI(420mg,2.2mmol)。将所得混合物在0℃搅拌2h,然后温热至室温。在室温搅拌过夜后,将水加至所述混合物中。随后将所得混合物真空浓缩并将所得残余物通过反相色谱纯化,得到目标化合物。

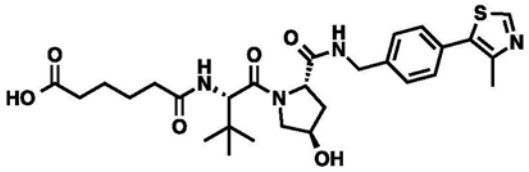
[0403]



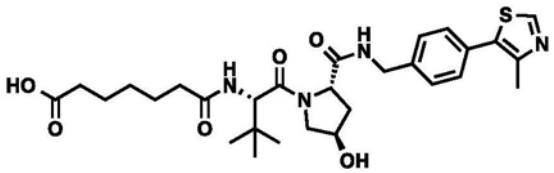
[0404] 4-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-4-氧代丁酸-得到化合物,其为白色固体(810mg,85%)。^{1}H-NMR(600MHz,CD_3OD)δ9.10(s,1H),7.51(d,J=7.8Hz,2H),7.44(d,J=8.4Hz,2H),4.64(s,1H),4.60-4.49(m,3H),4.39(d,J=15.6Hz,1H),3.91(d,J=10.8Hz,1H),3.82(dd,J=9.6,3.6Hz,1H),2.67-2.55(m,4H),2.52(s,3H),2.25-2.22(m,1H),2.12-2.07(m,1H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$531.2。

[0405] 

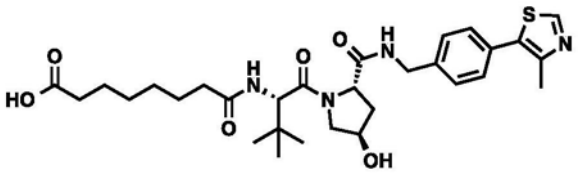
[0406] 5-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-5-氧代戊酸-得到化合物,其为白色固体(230mg,43%)。^{1}H-NMR(600MHz,CD_3OD)δ9.14(s,1H),7.51(d,J=9.0Hz,2H),7.46(d,J=8.4Hz,2H),4.65(s,1H),4.60-4.57(m,1H),4.56(d,J=15.6Hz,1H),4.53-4.50(m,1H),4.38(d,J=15.6Hz,1H),3.94(d,J=11.4Hz,1H),3.82(dd,J=11.4,3.6Hz,1H),2.52(s,3H),2.40-2.30(m,4H),2.26-2.22(m,1H),2.12-2.08(m,1H),1.91(t,J=7.8Hz,2H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$545.2432。

[0407] 

[0408] 6-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-6-氧代己酸-得到化合物,其为白色固体(700mg,63%)。^{1}H-NMR(600MHz,CD_3OD)δ9.12(s,1H),7.51(d,J=9.0Hz,2H),7.46(d,J=8.4Hz,2H),4.65(s,1H),4.60-4.55(m,2H),4.53-4.50(m,1H),4.38(d,J=16.8Hz,1H),3.93(d,J=10.8Hz,1H),3.82(dd,J=11.4,3.6Hz,1H),2.52(s,3H),2.38-2.21(m,5H),2.12-2.08(m,1H),1.71-1.62(m,4H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$559.3

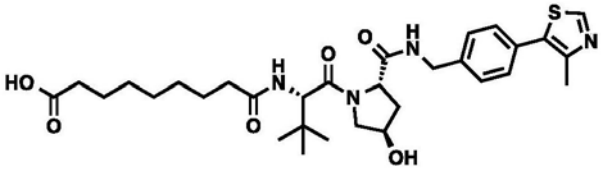
[0409] 

[0410] 7-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-7-氧代庚酸-得到化合物,其为白色固体(810mg,79%)。^{1}HNMR(600MHz,CD_3OD)δ8.98(s,1H),7.50(d,J=8.4Hz,2H),7.44(d,J=9.0Hz,2H),4.65(s,1H),4.60-4.49(m,3H),4.38(d,J=15.6Hz,1H),3.93(d,J=10.8Hz,1H),3.82(dd,J=11.4,3.6Hz,1H),2.51(s,3H),2.35-2.22(m,5H),2.13-2.08(m,1H),1.68-1.59(m,4H),1.42-1.34(m,2H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$573.2754。

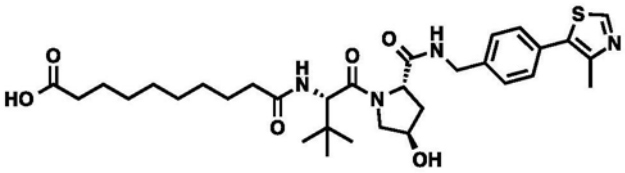
[0411] 

[0412] 8-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-8-氧代辛酸-得到化合物,其为白色固体(980mg,78%)。^{1}H-NMR(600MHz,CD_3OD)δ8.94(s,1H),7.47(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),4.63(s,1H),4.59-4.47(m,3H),4.35(d,J=15.4Hz,1H),3.90(d,J=11.0Hz,

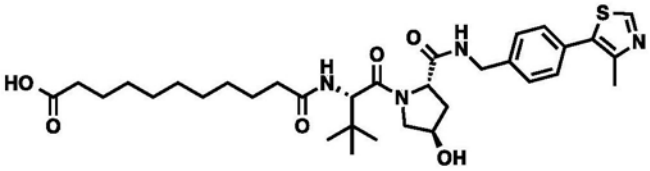
1H),3.80(dd,J＝10.9,3.9Hz,1H),2.48(s,3H),2.32-2.17(m,5H),2.08(ddd,J＝13.3,9.1,4.5Hz,1H),1.67-1.55(m,4H),1.40-1.28(m,4H),1.03(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$587.3

[0413] 

[0414] 9-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-9-氧代壬酸-得到化合物,其为白色固体(750mg,66%)。^{1}H-NMR(600MHz CD$_3$OD)δ9.09(s,1H),7.51(d,J＝9.0Hz,2H),7.46(d,J＝8.4Hz,2H),4.66(s,1H),4.61-4.50(m,3H),4.38(d,J＝15.6Hz,1 1H),3.93(d,J＝10.8Hz,1H),3.82(dd,J＝11.4,3.6Hz,1H),2.52(s,3H),2.36-2.22(m,5H),2.12-2.07(m,1H),1.68-1.59(m,4H),1.40-1.34(m,8H),1.06(s,9H);HRMS(ESI-TOF)[M+H]$^+$601.3

[0415] 

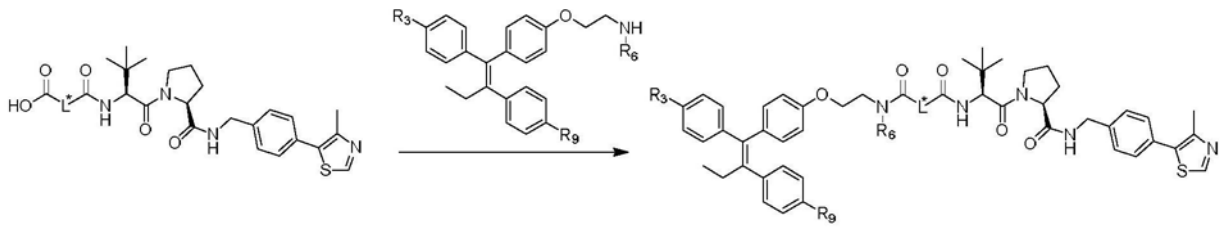
[0416] 10-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-10-氧代癸酸-得到化合物,其为白色固体(900mg,73%)。^{1}H-NMR(600MHz CD$_3$OD)δ8.98(s,1H),7.50(d,J＝8.4Hz,2H),7.45(d,J＝9.0Hz,2H),4.66(s,1H),4.61-4.50(m,3H),4.38(d,J＝14.4Hz,1 1H),3.93(d,J＝10.8Hz,1H),3.83(dd,J＝11.4,3.6Hz,1H),2.51(s,3H),2.35-2.22(m,5H),2.13-2.08(m,1H),1.66-1.58(m,4H),1.38-1.32(m,10H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)[M+H]$^+$615.3

[0417] 

[0418] 11-(((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基)-11-氧代十一酸-得到化合物,其为白色固体(930mg,78%)。^{1}HNMR(600MHz CD$_3$OD)δ8.95(s,1H),7.49(d,J＝8.4Hz,2H),7.44(d,J＝7.8Hz,2H),4.66(s,1H),4.61-4.50(m,3H),4.38(d,J＝15.6Hz,1H),3.93(d,J＝9.6Hz,1H),3.82(dd,J＝11.4,3.6Hz,1H),2.50(s,3H),2.35-2.21(m,5H),2.12-2.07(m,1H),1.66-1.57(m,4H),1.37-1.29(m,12H),1.06(s,9H)。HRMS(ESI-TOF)[M+H]$^+$629.3

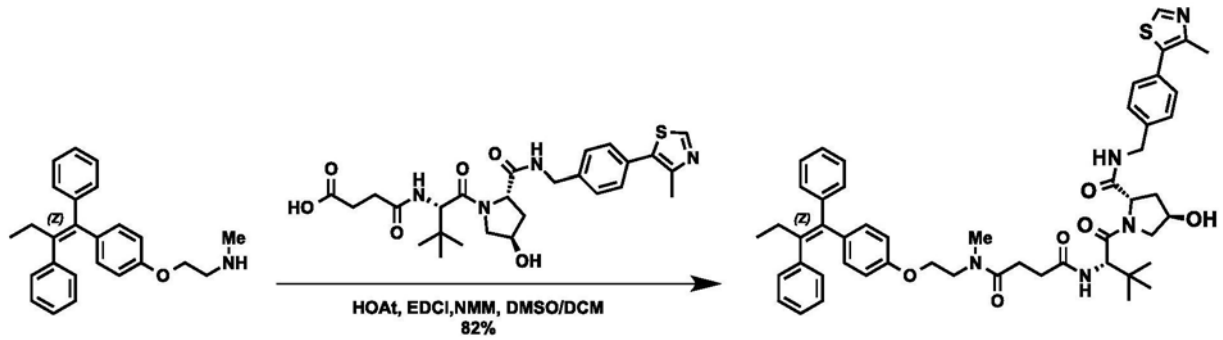
[0419] 连接基偶联的一般步骤

[0420]



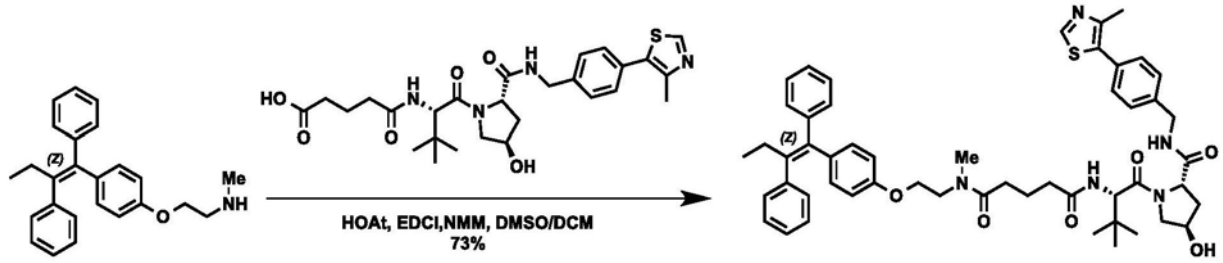
[0421] 向他莫昔芬衍生物(0.1mmol)在DMSO/DCM(1mL/5mL)中的混合物中加入NMM(0.2mmol)、连接基化合物(0.1mmol;上述一般合成)、HOAt(0.15mmol)和EDCI(0.15mmol)。将该混合物在室温搅拌过夜。将所得混合物真空浓缩并用纯化制备型-HPLC,得到所需化合物。

[0422]



[0423] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^4-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基琥珀酰胺-得到白色固体(20mg,82%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.07(s,1H),7.47(d,J=7.9Hz,2H),7.42(dd,J=8.2,1.6Hz,2H),7.33(td,J=7.5,1.7Hz,2H),7.26-7.22(m,1H),7.19(d,J=8.1Hz,2H),7.16-7.12(m,2H),7.12-7.06(m,3H),6.79-6.71(m,2H),6.58-6.52(m,2H),4.60-4.50(m,3H),4.45(s,1H),4.36(d,J=15.5Hz,1H),4.00(t,J=5.2Hz,1H),3.95(t,J=5.5Hz,1H),3.86(d,J=11.0Hz,1H),3.79-3.65(m,2H),3.65-3.60(m,1H),3.07(s,1.5H,NH3),2.91(s,1.5H,NH3),2.84-2.54(m,3H),2.51-2.40(m,6H),2.22-2.17(m,1H),2.09-2.02(m,1H),1.00(d,J=6.3Hz,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$870.4

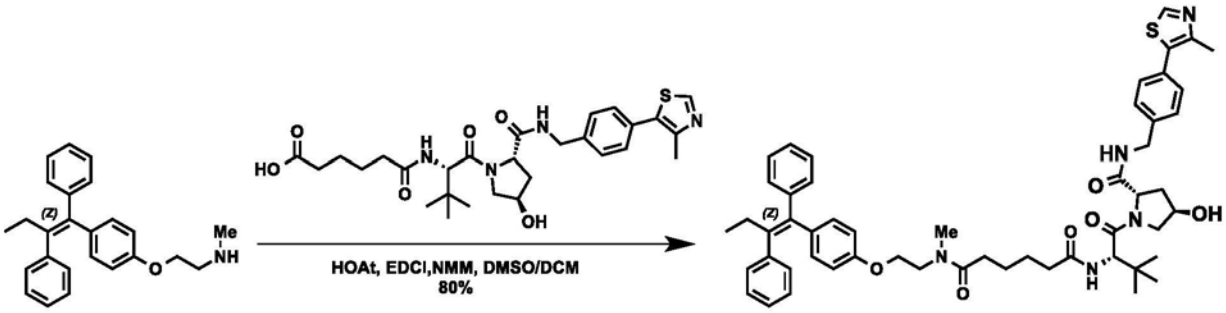
[0424]



[0425] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^5-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基戊二酰胺-得到白色固体(18mg,73%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.02(s,1H),7.47(d,J=6.5Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.32(t,J=7.5Hz,2H),7.27-7.22

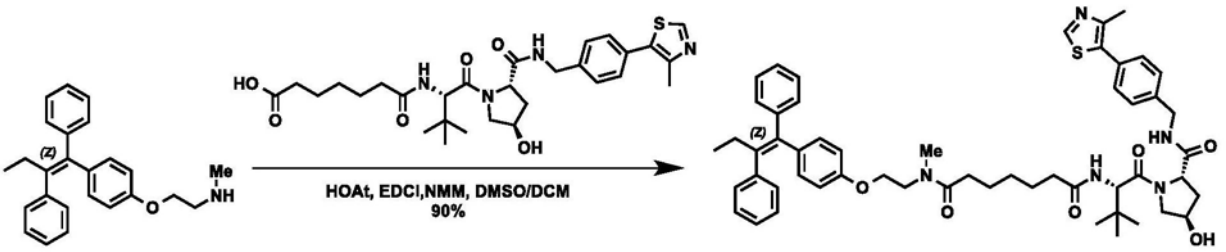
(m,1H),7.19(d,J=8.2Hz,2H),7.14(t,J=7.7Hz,2H),7.11-7.05(m,3H),6.75(dd,J=11.9,8.8Hz,2H),6.55(dd,J=12.9,8.8Hz,2H),4.59(d,J=22.4Hz,1H),4.56-4.51(m,2H),4.50-4.43(m,1H),4.34(dd,J=15.5,4.6Hz,1H),3.98(dt,J=11.1,5.3Hz,2H),3.90(t,J=10.6Hz,1H),3.76(ddd,J=31.3,11.0,3.9Hz,1H),3.68(t,J=5.3Hz,1H),3.64(q,J=5.4Hz,1H),3.05(s,1.5H,0.5NH3),2.91(s,1.5H,0.5NH3),2.49-2.40(m,6H),2.37-2.24(m,3H),2.23-2.16(m,1H),2.10-2.03(m,1H),1.91-1.82(m,2H),1.01(d,J=12.2Hz,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$884.4

[0426]



[0427] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^6-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基己二酰胺-得到白色固体(20mg,80%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,1H),7.47(dd,J=8.1,1.9Hz,2H),7.41(dd,J=8.3,1.7Hz,2H),7.32(t,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=6.8Hz,1H),7.19(d,J=6.8Hz,2H),7.16-7.12(m,2H),7.12-7.04(m,3H),6.75(dd,J=12.0,8.8Hz,2H),6.54(t,J=8.9Hz,2H),4.61(d,J=7.2Hz,1H),4.58-4.51(m,2H),4.50-4.46(m,1H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),3.99(t,J=5.2Hz,1H),3.96(t,J=5.5Hz,1H),3.89(d,J=11.0Hz,1H),3.81-3.75(m,1H),3.68(t,J=5.2Hz,1H),3.63(t,J=5.5Hz,1H),3.06(s,1.5H,0.5NH3),2.90(s,1.5H,0.5NH3),2.49-2.40(m,5H),2.36-2.18(m,5H),2.10-2.04(m,1H),1.67-1.54(m,4H),1.01(s,9H),0.89(t,J=7.5Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$898.5

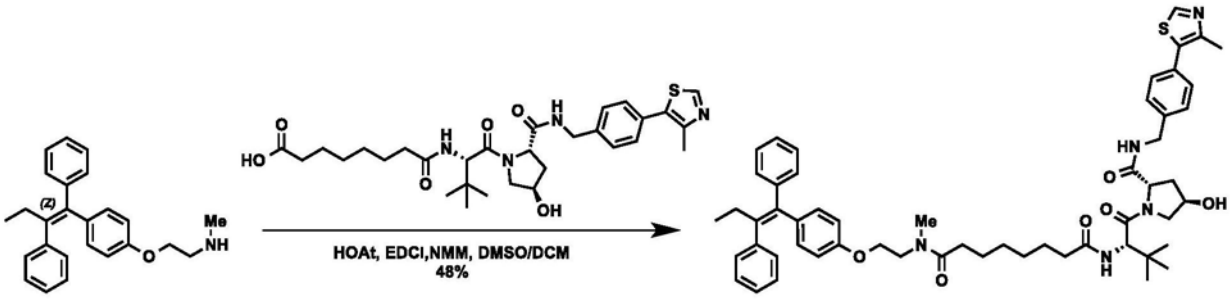
[0428]



[0429] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^7-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基庚烷二酰胺-得到白色固体(23mg,90%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.99(s,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.1Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.27-7.21(m,1H),7.19(d,J=6.7Hz,2H),7.16-7.12(m,2H),7.11-7.06(m,3H),6.79-6.72(m,2H),6.54(dd,J=8.9,2.4Hz,2H),4.62(d,J=2.5Hz,1H),4.59-4.51(m,2H),4.49-4.46(m,1H),4.35(dd,J=15.5,2.1Hz,1H),3.99(t,J=5.2Hz,1H),3.97(t,J=5.5Hz,1H),3.90(d,J=

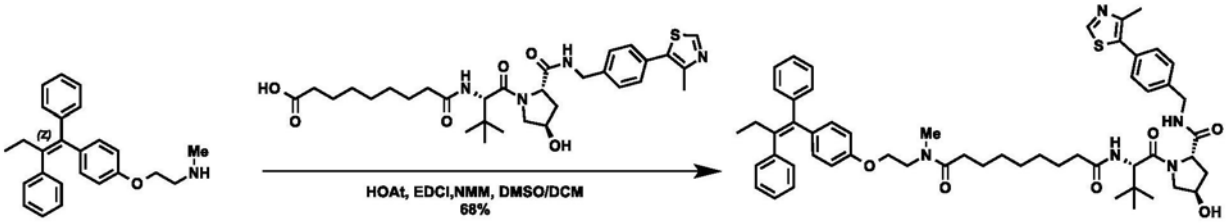
11.1Hz,1H),3.82-3.75(m,1H),3.70-3.62(m,2H),3.06(s,1.5H,0.5NH3),2.91(s,1.5H,0.5NH3),2.47(s,3H),2.46-2.37(m,3H),2.34-2.17(m,4H),2.10-2.04(m,1H),1.65-1.54(m,4H),1.37-1.28(m,2H),1.02(d,J=4.6Hz,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$912.5

[0430]



[0431] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^8-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N1-甲基辛二酰胺-得到白色固体(71mg,48%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.85(s,1H),7.45(d,J=8.2Hz,2H),7.40(t,J=15.5Hz,2H),7.32(t,J=7.5Hz,2H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=7.0Hz,2H),7.14(t,J=7.5Hz,2H),7.11-7.04(m,2H),6.75(dd,J=8.5,11.4Hz,2H),6.53(dd,J=4.9,8.5Hz,2H),4.64(d,J=8.8Hz,1H),4.57(t,J=8.4Hz,1H),4.53(d,J=15.6Hz,1H),4.48(s,1H),4.34(d,J=15.5Hz,1H),3.98(t,J=5.2Hz,1H),3.95(t,J=5.4Hz,1H),3.90(d,J=11.0Hz,1H),3.81-3.76(m,1H),3.67(t,J=5.2Hz,1H),3.62(t,J=5.5Hz,1H),3.04(s,1.5H,0.5NCH_3),2.89(s,1.5H,0.5NCH_3),2.45(s,3H),2.45-2.36(m,3H),2.32-2.17(m,4H),2.10-2.04(m,1H),1.64-1.51(m,4H),1.38-1.27(m,4H),1.03(d,J=3.5Hz,9H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$926.5

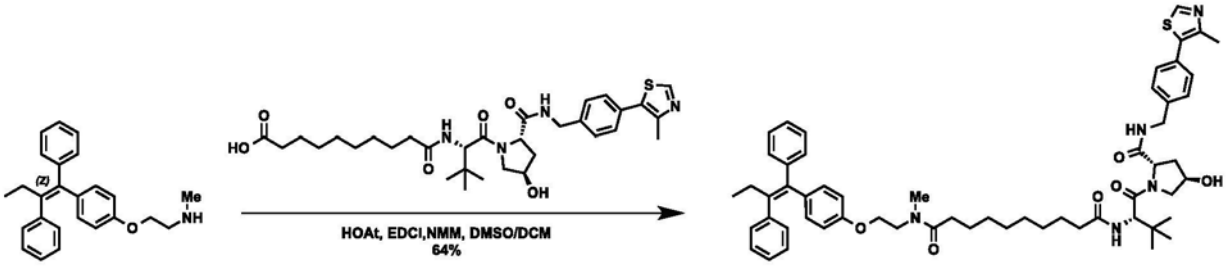
[0432]



[0433] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^9-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基壬烷二酰胺-得到白色固体(16mg,68%)。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.93(s,1H),7.46(dd,J=8.1,2.2Hz,2H),7.40(dd,J=8.3,1.8Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=6.7Hz,2H),7.15(t,J=7.7Hz,2H),7.12-7.06(m,3H),6.75(dd,J=11.3,8.7Hz,2H),6.53(dd,J=8.8,6.4Hz,2H),4.63(s,1H),4.57(ddd,J=9.4,7.6,2.1Hz,1H),4.53(dd,J=15.4,2.6Hz,1H),4.48(dp,J=4.1,2.5,1.9Hz,1H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.00(t,J=5.2Hz,1H),3.96(t,J=5.4Hz,1H),3.90(d,J=11.1Hz,1H),3.79(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.68(t,J=5.2Hz,1H),3.63(td,J=5.3,2.4Hz,1H),

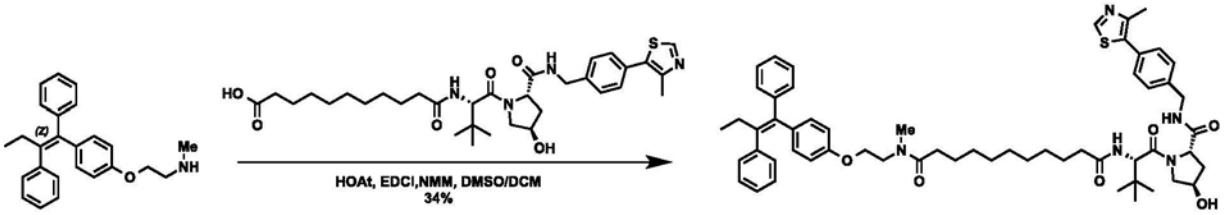
3.06(s,1.5H,0.5NH3),2.90(s,1.5H,0.5NH3),2.47(s,3H),2.43(q,J＝7.3Hz,2H),2.39(t,J＝7.6Hz,1H),2.33-2.17(m,4H),2.11-2.03(m,1H),1.64-1.51(m,4H),1.30(dd,J＝5.2,2.7Hz,6H),1.03(s,9H),0.89(t,J＝7.4Hz,3H).HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$940.5

[0434]



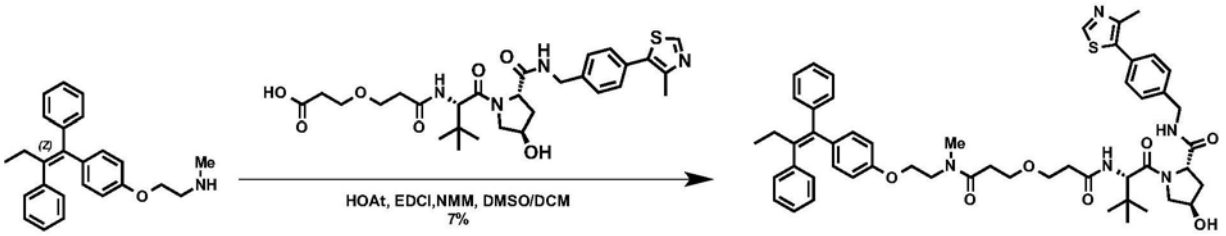
[0435] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{10}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基癸烷二酰胺-得到白色固体(15mg,64%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.97(s,1H),7.47(d,J＝8.2Hz,2H),7.41(dd,J＝8.3,1.5Hz,2H),7.33(t,J＝7.6Hz,2H),7.25(t,J＝7.4Hz,1H),7.20(d,J＝6.7Hz,2H),7.17-7.13(m,2H),7.12-7.06(m,3H),6.75(dd,J＝10.0,8.8Hz,2H),6.53(dd,J＝8.8,4.1Hz,2H),4.63(s,1H),4.60-4.47(m,3H),4.35(d,J＝15.5Hz,1H),4.00(t,J＝5.1Hz,1H),3.97(t,J＝5.4Hz,1H),3.90(d,J＝10.9Hz,1H),3.79(dd,J＝11.0,3.9Hz,1H),3.68(t,J＝5.2Hz,1H),3.63(t,J＝5.4Hz,1H),3.06(s,1.5H,0.5NH3),2.91(s,1.5H,0.5NH3),2.47(s,3H),2.43(q,J＝7.5Hz,2H),2.39(t,J＝7.6Hz,1H),2.33-2.18(m,4H),2.10-2.04(m,1H),1.64-1.51(m,4H),1.36-1.24(m,8H),1.03(s,9H),0.89(t,J＝7.5Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$954.5

[0436]



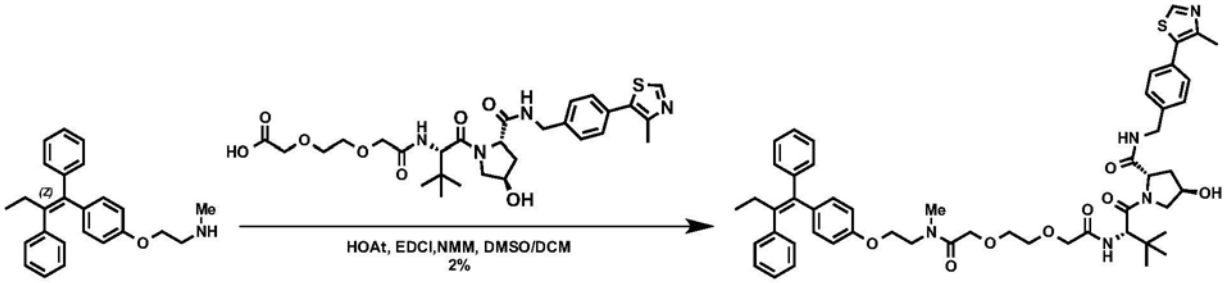
[0437] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{11}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基十一烷二酰胺-得到白色固体(30mg,34%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.86(s,1H),7.45(d,J＝7.5Hz,2H),7.40(d,J＝7.9Hz,2H),7.33(t,J＝7.5Hz,2H),7.25(t,J＝7.4Hz,1H),7.19(d,J＝7.4Hz,2H),7.15(t,J＝7.5Hz,2H),7.12-7.05(m,3H),6.75(t,J＝9.0Hz,2H),6.53(dd,J＝3.6,8.8Hz,2H),4.64(s,1H),4.60-4.46(m,3H),4.35(d,J＝15.5Hz,1H),4.00(t,J＝5.1Hz,1H),3.96(t,J＝5.4Hz,1H),3.90(d,J＝11.1Hz,1H),3.80(dd,J＝3.8,11.1Hz,1H),3.68(t,J＝5.1Hz,1H),3.63(t,J＝5.3Hz,1H),3.05(s,1.5H,0.5NCH_3),2.90(s,1.5H,0.5NCH_3),2.48-2.41(m,5H),2.25-2.18(m,1H),2.10-2.04(m,1H),1.66-1.49(m,4H),1.41-1.21(m,14H),1.03(s,9H),0.89(t,J＝7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$968.5

[0438]



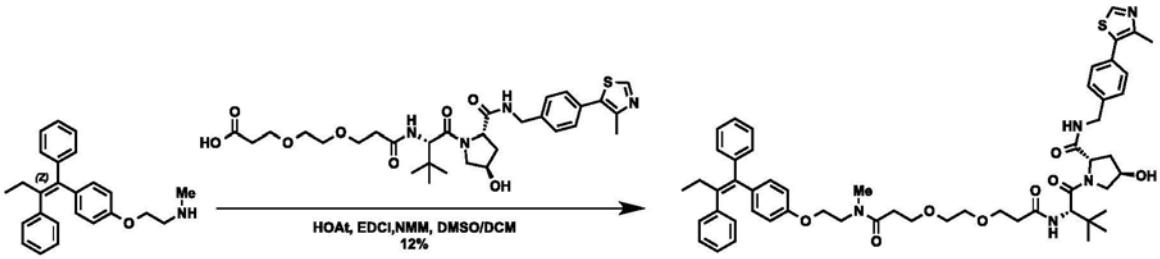
[0439] (2S,4R)-1-((S)-2-(3-(3-((2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)(甲基)氨基)-3-氧代丙氧基)丙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺-得到白色固体(29mg,7%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ 9.03(s,1H),7.46(t,J=8.1Hz,2H),7.40(dd,J=3.4,8.2Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.24(t,J=7.5Hz,1H),7.19(d,J=7.5Hz,2H),7.17-7.05(m,5H),6.75(dd,J=4.2,8.7Hz,2H),6.53(d,J=9.0Hz,2H),4.63(d,J=4.7Hz,1H),4.58-4.45(m,3H),4.33(dd,J=9.3,15.6Hz,1H),3.98(d,J=5.2Hz,1H),3.95(t,J=5.5Hz,1H),3.87(d,J=11.0Hz,1H),3.80-3.75(m,1H),3.75-3.59(m,8H),3.07(s,1.5H,0.5NCH_3),2.92(s,1.5H,0.5NCH_3),2.71(t,J=5.4Hz,1H),2.60(t,J=6.5Hz,1H),2.47(s,3H),2.43(q,J=7.5Hz,2H),2.23-2.17(m,1H),2.09-2.03(m,1H),1.00(d,J=7.3Hz,9H),0.89(t,J=7.5Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$914.4

[0440]



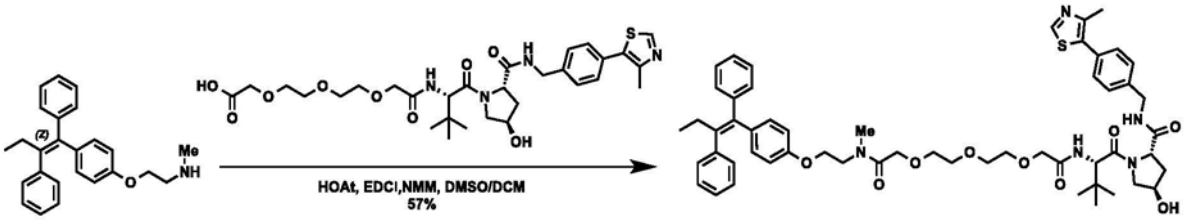
[0441] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-14-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-12-甲基-4,11-二氧代-6,9-二氧杂-3,12-二氮杂十四烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺-得到白色固体(3.3mg,2%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ 8.93(s,1H),7.47-7.30(m,6H),7.27-7.23(m,1H),7.22-7.06(m,7H),6.75(t,J=7.9Hz,2H),6.52(dd,J=8.5,11.8Hz,2H),4.69(d,J=6.8Hz,1H),4.58-4.47(m,2H),4.38-4.22(m,4H),4.07-3.94(m,4H),3.86(d,J=11.1Hz,1H),3.79(d,J=11.0Hz,1H),3.75-3.59(m,6H),3.02(s,1.5H,NCH_3),2.90(s,1.5H,NCH_3),2.49-2.40(m,5H),2.24-2.18(m,1H),2.11-2.04(m,1H),1.01(d,J=5.1Hz,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$930.4

[0442]



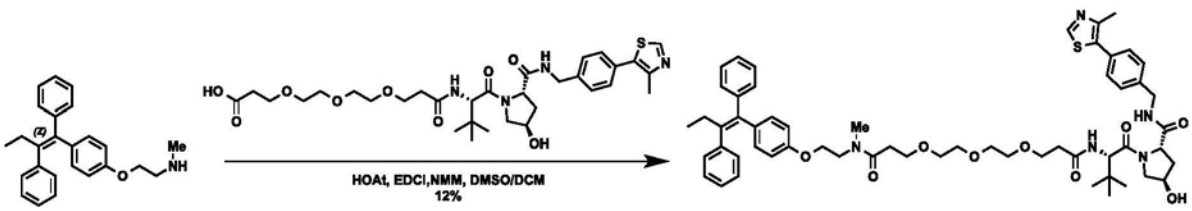
[0443] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-16-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-14-甲基-4,13-二氧代-7,10-二氧杂-3,14-二氮杂十六烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺-得到白色固体(23mg,12%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ 9.16(s,1H),7.48(d,J=7.0Hz,2H),7.42(d,J=8.1Hz,2H),7.33(t,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=6.9Hz,2H),7.15(t,J=7.6Hz,2H),7.12-7.06(m,3H),6.75(dd,J=6.1,8.4Hz,2H),6.54(dd,J=8.7,12.1Hz,2H),4.64(d,J=3.5Hz,1H),4.58-4.46(m,3H),4.34(d,J=15.6Hz,1H),4.01(t,J=5.2Hz,1H),3.96(t,J=5.5Hz,1H),3.88(d,J=11.0Hz,1H),3.81-3.76(m,1H),3.75-3.62(m,7H),3.58-3.51(m,4H),3.08(s,1.5H,NCH_3),2.92(s,1.5H,NCH_3),2.69(t,J=6.5Hz,1H),2.59(t,J=6.5Hz,1H),2.49(s,3H),2.43(q,J=7.8Hz,3H),2.24-2.17(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.02(d,J=4.0Hz,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$958.5

[0444]



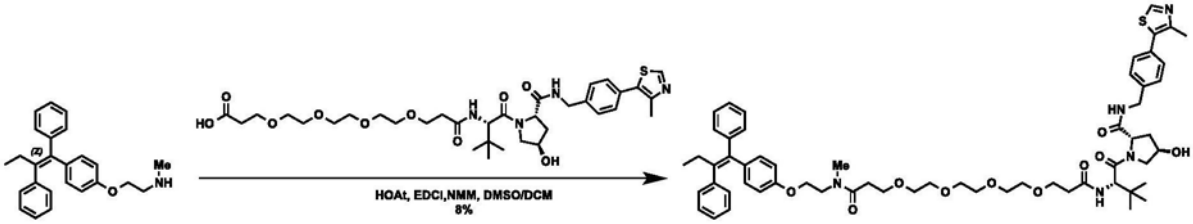
[0445] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-17-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-15-甲基-4,14-二氧代-6,9,12-三氧杂-3,15-二氮杂十七烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺-得到白色固体(220mg,57%)。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.85(d,1H,J=2.9Hz),7.44(d,2H,J=8.1Hz),7.40(d,2H,J=8.1Hz),7.33(t,2H,J=7.5Hz),7.25(t,1H,J=7.3Hz),7.20(d,2H,J=7.1Hz),7.15(t,2H,J=7.4Hz),7.09(m,3H),6.75(t,2H,J=8.0Hz),6.54(t,2H,J=8.0Hz),4.68(d,1H,J=2.3Hz),4.57-4.47(m,3H),4.33(dd,1H,J=4.4Hz,J=15.5Hz),4.28(s,1H),4.18(s,1H),4.05-3.95(m,4H),3.86(d,1H,J=11.0Hz),3.78(dd,1H,J=3.5Hz,J=10.9Hz),3.70-3.60(m,10H),3.01(s,1.5H,0.5NCH_3),2.91(s,1H,1.5H,0.5NCH_3),2.47-2.41(m,5H),2.21(m,1H),2.07(m,1H),1.02(d,9H,J=2.9Hz),0.89(t,3H,J=7.4Hz)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$974.5

[0446]



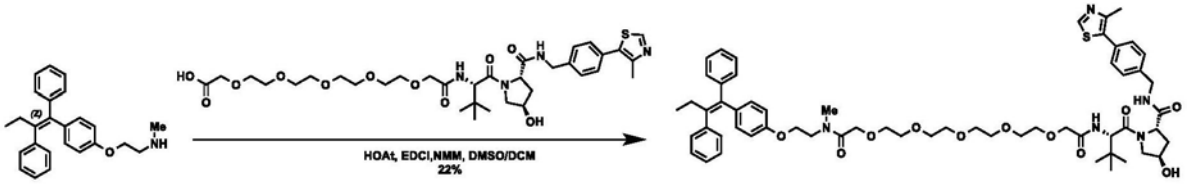
[0447] (2S,4R)-1-((S)-2-(叔丁基)-19-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)-17-甲基-4,16-二氧代-7,10,13-三氧杂-3,17-二氮杂十九烷酰基)-4-羟基-N-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)吡咯烷-2-甲酰胺-得到白色固体(20mg,12%)。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.14(s,1H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.42(d,J=7.9Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=7.4Hz,2H),7.15(t,J=7.5Hz,2H),7.13-7.06(m,3H),6.75(t,J=7.4Hz,2H),6.55(dd,J=8.6,11.6Hz,2H),4.64(s,1H),4.59-4.46(m,3H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.01(t,J=5.3Hz,1H),3.97(t,J=5.4Hz,1H),3.89(d,J=11.0Hz,1H),3.79(dd,J=3.7,11.1Hz,1H),3.76-3.51(m,16H),3.09(s,1.5H,NCH_3),2.93(s,1.5H,NCH_3),2.69(t,J=6.4Hz,1H),2.58(t,J=6.4Hz,1H),2.49(s,3H),2.43(q,J=7.2Hz,2H),2.24-2.17(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.03(s,9H),0.89(t,J=7.5Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$1002.5

[0448]



[0449] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{16}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基-4,7,10,13-四氧杂十六烷二酰胺-得到白色固体(12mg,8.6%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.13(s,1H),7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.43(d,J=7.9Hz,2H),7.34(t,J=7.5Hz,2H),7.25(t,J=7.5Hz,1H),7.20(d,J=7.4Hz,2H),7.15(t,J=7.5Hz,2H),7.13-7.07(m,3H),6.76(dd,J=6.6,8.7Hz,2H),6.55(dd,J=8.7,12.1Hz,2H),4.64(s,1H),4.59-4.46(m,3H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.02(t,J=5.3Hz,1H),3.98(t,J=5.5Hz,1H),3.88(d,J=11.0Hz,1H),3.79(dd,J=3.7,11.1Hz,1H),3.75-3.63(m,7H),3.63-3.49(m,13H),3.10(s,1.5H,0.5NCH_3),2.93(s,1.5H,0.5NCH_3),2.69(t,J=6.3Hz,1H),2.59(t,J=6.4Hz,1H),2.49(s,3H),2.43(q,J=6.9,7.5Hz,2H),2.25-2.18(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.03(s,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$1046.5

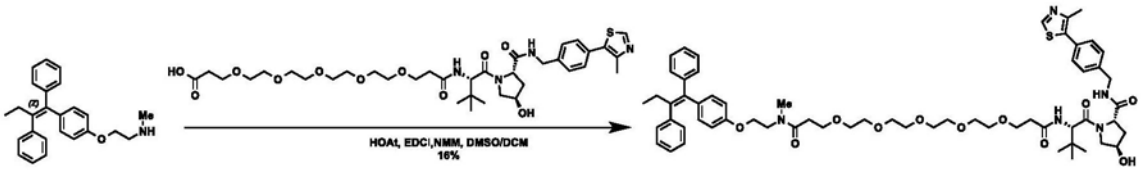
[0450]



[0451] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{17}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基-3,6,9,12,15-五氧杂十七烷二酰胺-得到白色固体(34mg,22%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.29(s,1H),7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),7.33(t,J=7.4Hz,2H),7.24(t,J=7.4Hz,1H),7.19(d,J=7.4Hz,2H),7.15(t,J=7.1Hz,2H),7.12-7.05(m,3H),6.76(t,J=9.6Hz,2H),6.54(t,J=9.5Hz,2H),4.69(s,1H),4.61-4.53(m,

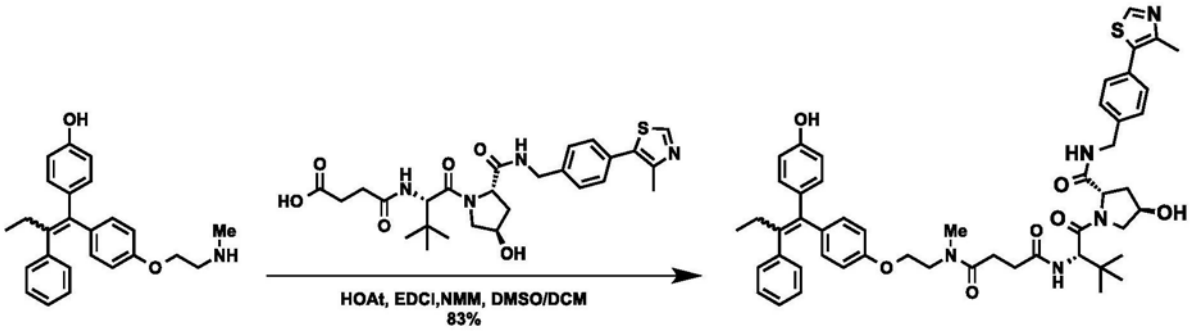
2H),4.49(s,1H),4.34(d,J=15.7Hz,1H),4.30(s,1H),4.20(s,1H),4.05-3.94(m,4H),3.87(d,J=11.1Hz,1H),3.79(dd,J=3.6,11.0Hz,1H),3.71-3.50(m,18H),3.00(s,1.5H,0.5NCH_3),2.92(s,1.5H,0.5NCH_3),2.50(s,3H),2.43(q,J=7.4Hz,2H),2.28-2.18(m,1H),2.12-2.04(m,1H),1.03(s,9H),0.88(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$1062.5

[0452]



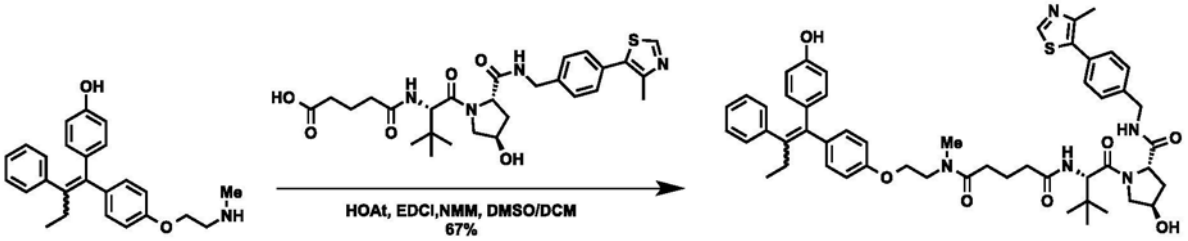
[0453] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{19}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基-4,7,10,13,16-五氧杂十九烷二酰胺-得到白色固体(24mg,16%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.18(s,1H),7.49(d,J=7.9Hz,2H),7.43(d,J=7.8Hz,2H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.4Hz,1H),7.20(d,J=7.5Hz,2H),7.15(t,J=7.4Hz,2H),7.12-7.06(m,3H),6.76(dd,J=6.8,8.9Hz,2H),6.55(dd,J=8.3,11.7Hz,2H),4.64(s,1H),4.59-4.51(m,2H),4.48(s,1H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.01(t,J=5.2Hz,1H),3.97(t,J=5.6Hz,1H),3.89(d,J=11.0Hz,1H),3.79(dd,J=3.7,11.1Hz,1H),3.75-3.49(m,24H),3.09(s,1.5H,0.5NCH_3),2.93(s,1.5H,0.5NCH_3),2.69(t,J=6.3Hz,1H),2.59(t,J=6.4Hz,1H),2.49(s,3H),2.43(q,J=6.1Hz,2H),2.25-2.18(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.03(s,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$1090.6

[0454]



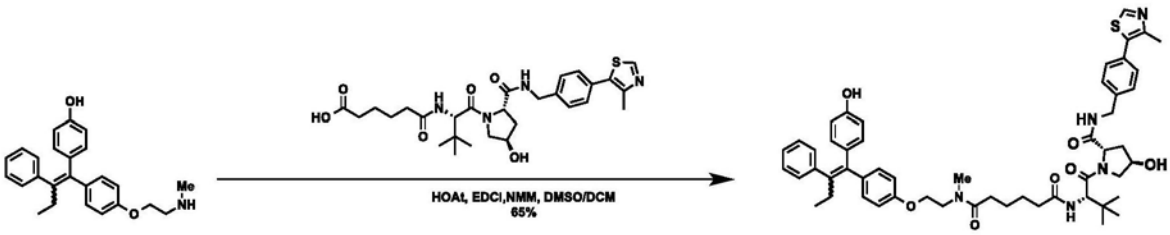
[0455] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^4-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^4-甲基琥珀酰胺-得到白色固体(20mg,83%)。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.11(s,1H),7.48(d,J=7.9Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),7.16-7.03(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.90(dd,J=18.7,8.7Hz,1H),6.77-6.72(m,2H),6.63(d,J=8.7Hz,1H),6.54(dd,J=19.6,8.8Hz,1H),6.39(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),4.61-4.50(m,3H),4.48-4.43(m,1H),4.36(dd,J=15.5,2.1Hz,1H),4.14(dt,J=32.5,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=28.0,5.4Hz,1H),3.90-3.84(m,1H),3.83-3.70(m,2H),3.70-3.61(m,1H),3.18(s,0.8H),3.07(s,0.8H),3.00(s,0.7H),2.91(s,0.7H),2.84-2.51(m,4H),2.50-2.42(m,5H),2.24-2.16(m,1H),2.10-2.02(m,1H),1.03-0.97(m,9H),0.91-0.87(m,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$886.4

[0456]



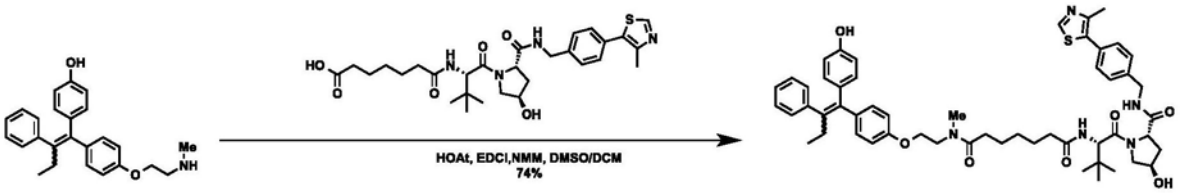
[0457] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^5-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^5-甲基戊二酰胺-得到白色固体(16mg,67%)。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.09(d,J=3.3Hz,1H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.42(dd,J=8.3,2.2Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.4Hz,1H),6.90(dd,J=12.6,8.7Hz,1H),6.77-6.72(m,2H),6.63(dd,J=8.6,1.6Hz,1H),6.54(dd,J=13.8,8.8Hz,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.63-4.50(m,3H),4.50-4.42(m,1H),4.34(dd,J=15.5,4.1Hz,1H),4.15(dt,J=14.0,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=9.1,5.3Hz,1H),3.94-3.87(m,1H),3.81-3.60(m,3H),3.15(s,0.8H),3.05(s,0.8H),3.00(s,0.7H),2.92(s,0.7H),2.59-2.40(m,6H),2.38-2.25(m,3H),2.23-2.16(m,1H),2.11-2.03(m,1H),1.98-1.83(m,2H),1.04-0.98(m,9H),0.92-0.86(m,3H).HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$900.4

[0458]



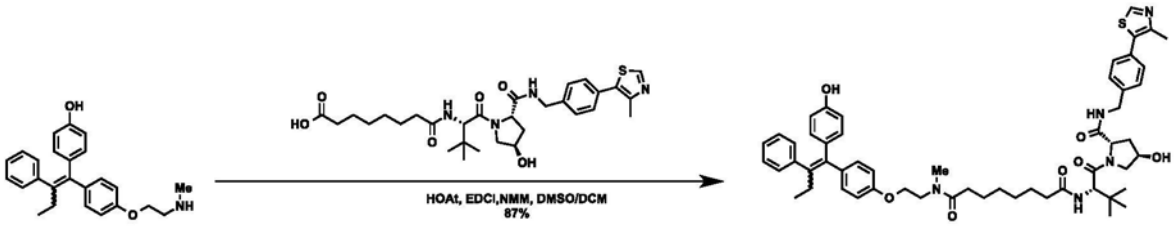
[0459] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^6-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^6-甲基己二酰胺-得到白色固体(16mg,65%)。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.97(d,J=1.5Hz,1H),7.46(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),7.17-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.6Hz,1H),6.90(t,J=8.9Hz,1H),6.77-6.72(m,2H),6.65-6.61(m,1H),6.53(t,J=9.1Hz,1H),6.39(dd,J=8.6,1.4Hz,1H),4.64-4.51(m,3H),4.49-4.46(m,1H),4.35(d,J=15.6Hz,1H),4.15(dt,J=23.3,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=17.9,5.3Hz,1H),3.90(d,J=11.6Hz,1H),3.81-3.73(m,2H),3.66(dt,J=28.7,5.4Hz,1H),3.16(s,0.8H),3.06(s,0.8H),2.99(s,0.7H),2.91(s,0.7H),2.55-2.37(m,6H),2.36-2.17(m,4H),2.11-2.04(m,1H),1.72-1.55(m,4H),1.01(s,9H),0.89(td,J=7.5,2.9Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$914.4

[0460]



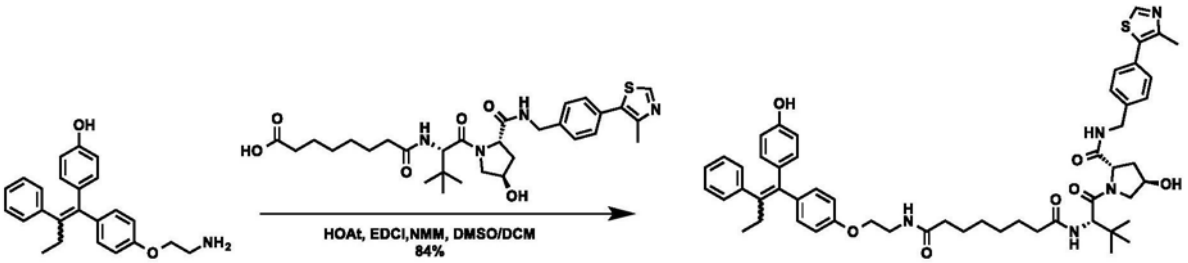
[0461] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^7-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^7-甲基庚烷二酰胺-得到白色固体(18mg,74%)。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.17-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.90(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.77-6.72(m,2H),6.63(d,J=8.6Hz,1H),6.53(dd,J=9.0,2.5Hz,1H),6.39(d,J=8.7Hz,1H),4.65-4.45(m,4H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.15(dt,J=21.6,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=15.5,5.3Hz,1H),3.90(d,J=10.9Hz,1H),3.81-3.61(m,3H),3.16(s,0.8H),3.06(s,0.8H),2.99(s,0.7H),2.91(s,0.7H),2.52-2.34(m,6H),2.35-2.17(m,4H),2.11-2.03(m,1H),1.69-1.54(m,4H),1.41-1.31(m,2H),1.02(d,J=4.4Hz,9H),0.89(td,J=6.8,6.3,2.1Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$928.5

[0462]



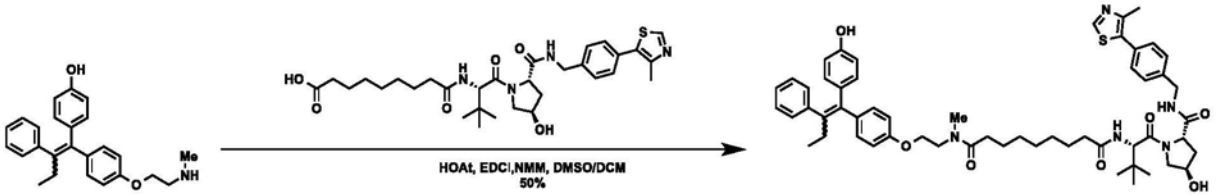
[0463] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^8-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^8-甲基辛二酰胺-得到白色固体(28mg,87%)。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.15(s,1H),7.48(d,J=8.2Hz,2H),7.42(d,J=8.2Hz,2H),7.16-7.03(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.89(dd,J=8.5,5.7Hz,1H),6.74(dd,J=12.2,8.6Hz,2H),6.63(d,J=8.6Hz,1H),6.52(dd,J=8.7,5.6Hz,1H),6.39(d,J=8.7Hz,1H),4.63(d,J=2.5Hz,1H),4.59-4.51(m,2H),4.50-4.46(m,1H),4.35(d,J=15.4Hz,1H),4.15(dt,J=24.2,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=18.8,5.3Hz,1H),3.90(d,J=11.1Hz,1H),3.81-3.72(m,2H),3.65(dt,J=27.4,5.3Hz,1H),3.15(s,0.8H),3.05(s,0.8H),2.98(s,0.7H),2.90(s,0.7H),2.52-2.42(m,5H),2.38(dt,J=15.2,7.6Hz,1H),2.33-2.17(m,4H),2.11-2.03(m,1H),1.67-1.52(m,4H),1.39-1.27(m,4H),1.02(d,J=3.8Hz,9H),0.89(td,J=7.4,2.0Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$942.5

[0464]



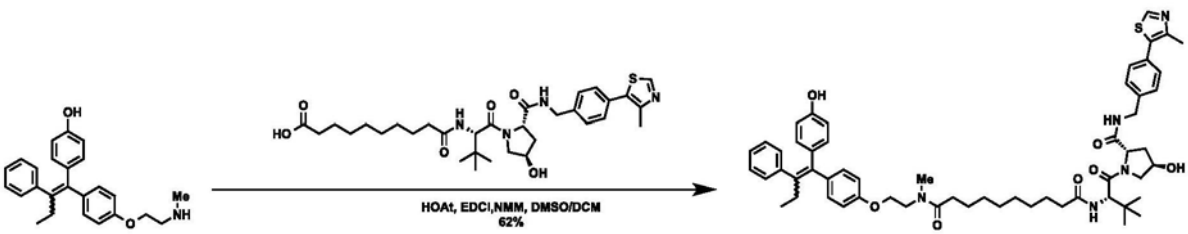
[0465] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^8-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)辛二酰胺-得到白色固体(27mg,84%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.09(s,1H),7.48(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=8.3Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),6.75(t,J=8.7Hz,2H),6.63(d,J=8.7Hz,1H),6.54(d,J=8.8Hz,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.62(d,J=1.4Hz,1H),4.59-4.46(m,3H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.05(t,J=5.5Hz,1H),3.90(d,J=11.8Hz,1H),3.88(t,J=5.5Hz,1H),3.79(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.55(t,J=5.4Hz,1H),3.45(t,J=5.4Hz,1H),2.52-2.42(m,5H),2.29-2.13(m,5H),2.10-2.04(m,1H),1.64-1.52(m,4H),1.37-1.25(m,4H),1.02(s,9H),0.89(td,J=7.4,1.9Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$928.5

[0466]



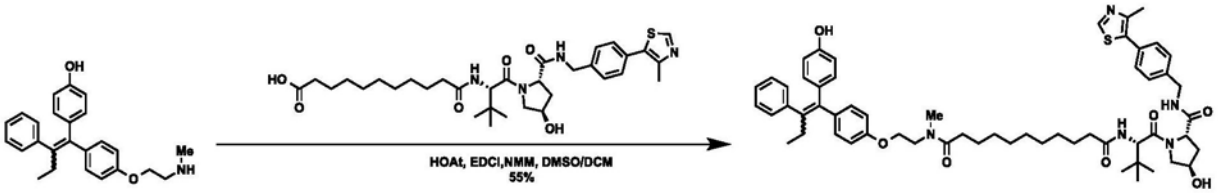
[0467] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^9-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^9-甲基壬烷二酰胺-得到白色固体(12mg,50%)。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.98(s,1H),7.47(d,J=8.2Hz,2H),7.41(d,J=8.3Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.89(dd,J=8.7,7.0Hz,1H),6.74(dd,J=12.9,8.7Hz,2H),6.63(d,J=8.6Hz,1H),6.52(dd,J=8.9,7.0Hz,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.63(s,1H),4.60-4.46(m,3H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.15(dt,J=30.4,5.3Hz,1H),3.98(dt,J=25.1,5.3Hz,1H),3.90(d,J=10.9Hz,1H),3.82-3.72(m,2H),3.70-3.61(m,1H),3.16(s,0.8H),3.06(s,0.8H),2.98(s,0.7H),2.90(s,0.7H),2.50-2.42(m,5H),2.40-2.35(m,1H),2.33-2.18(m,4H),2.10-2.04(m,1H),1.65-1.53(m,4H),1.39-1.25(m,6H),1.03(s,9H),0.89(td,J=7.4,1.7Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:$[M+H]^+$956.5

[0468]



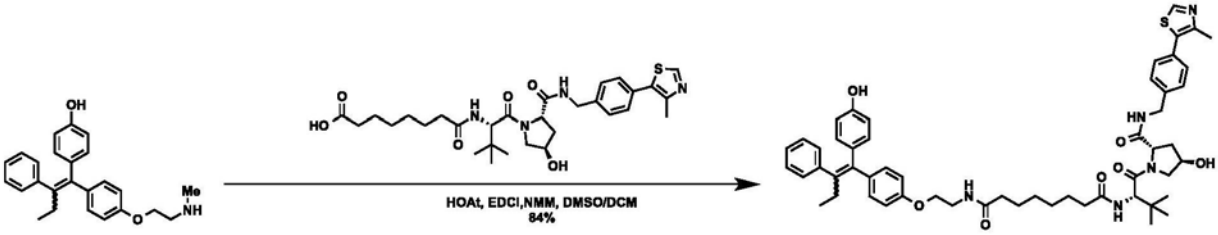
[0469] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^{10}-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{10}-甲基癸烷二酰胺-得到白色固体(15mg,62%)。^{1}HNMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.95(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.41(d,J=7.9Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.89(dd,J=8.5,5.3Hz,1H),6.79-6.71(m,2H),6.63(d,J=8.7Hz,1H),6.54-6.50(m,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.63(s,1H),4.60-4.52(m,2H),4.50-4.47(m,1H),4.35(d,J=15.4Hz,1H),4.15(dt,J=28.2,5.2Hz,1H),3.99(dt,J=22.4,5.3Hz,1H),3.90(dd,J=11.3,2.1Hz,1H),3.82-3.73(m,2H),3.66(dt,J=28.3,5.3Hz,1H),3.16(s,0.8H),3.06(s,0.8H),2.99(s,0.7H),2.91(s,0.7H),2.50-2.42(m,5H),2.41-2.35(m,1H),2.33-2.18(m,4H),2.10-2.04(m,1H),1.64-1.52(m,4H),1.38-1.25(m,8H),1.02(d,J=3.4Hz,9H),0.89(td,J=7.5,1.3Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$970.5

[0470]



[0471] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^{11}-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{11}-甲基十一烷二酰胺-得到白色固体(13mg,55%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.94(s,1H),7.46(d,J=8.0Hz,2H),7.41(d,J=8.2Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.92-6.85(m,1H),6.80-6.69(m,2H),6.63(d,J=8.6Hz,1H),6.52(dd,J=8.8,4.0Hz,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.63(d,J=4.1Hz,1H),4.59-4.51(m,2H),4.50-4.47(m,1H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.16(dt,J=26.4,5.3Hz,1H),3.99(dt,J=20.6,5.3Hz,1H),3.90(dd,J=11.3,1.7Hz,1H),3.82-3.73(m,2H),3.66(dt,J=26.5,5.3Hz,1H),3.16(s,0.8H),3.06(s,0.8H),2.99(s,0.7H),2.91(s,0.7H),2.50-2.42(m,5H),2.40-2.34(m,1H),2.32-2.18(m,4H),2.11-2.04(m,1H),1.64-1.52(m,4H),1.37-1.25(m,10H),1.03(d,J=3.5Hz,9H),0.89(t,J=7.6Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$984.5

[0472]



[0473] N^1-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(4-甲基噻唑-5-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^8-(2-(4-(1-(4-羟基苯基)-2-苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)辛二酰胺-得到白色固体(27mg,84%)。^{1}H NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ9.09(s,1H),7.48(d,J=8.1Hz,2H),7.42(d,J=8.3Hz,2H),7.16-7.04(m,6H),7.00(d,J=8.5Hz,1H),6.90(d,J=8.7Hz,1H),6.75(t,J=8.7Hz,2H),6.63(d,J=8.7Hz,1H),6.54(d,J=

8.8Hz,1H),6.39(d,J=8.6Hz,1H),4.62(d,J=1.4Hz,1H),4.59-4.46(m,3H),4.35(d,J=15.5Hz,1H),4.05(t,J=5.5Hz,1H),3.90(d,J=11.8Hz,1H),3.88(t,J=5.5Hz,1H),3.79(dd,J=11.0,3.9Hz,1H),3.55(t,J=5.4Hz,1H),3.45(t,J=5.4Hz,1H),2.52-2.42(m,5H),2.29-2.13(m,5H),2.10-2.04(m,1H),1.64-1.52(m,4H),1.37-1.25(m,4H),1.02(s,9H),0.89(td,J=7.4,1.9Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$928.5

[0474] 实施例4.N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{11}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(喹唑啉-6-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基十一烷二酰胺

[0475]



[0476] N^1-(2-(4-((Z)-1,2-二苯基丁-1-烯-1-基)苯氧基)乙基)-N^{11}-((S)-1-((2S,4R)-4-羟基-2-((4-(喹唑啉-6-基)苄基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)-N^1-甲基十一烷二酰胺。将6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼杂环戊烷-2-基)喹唑啉(100mg,0.390mmol)、((S)-1-((2S,4R)-2-((4-溴苄基)氨基甲酰基)-4-羟基吡咯烷-1-基)-3,3-二甲基-1-氧代丁-2-基)氨基甲酸叔丁酯(200mg,0.390mmol)、$Pd(dppf)_2Cl_2$(30mg,0.039mmol)和乙酸钾(114mg,1.17mmol)在二噁烷(30mL)和H_2O(5mL)中的混合物在90℃加热3小时。冷却后,将该混合物真空浓缩,然后用快速柱色谱纯化(梯度为100%乙酸乙酯至10%甲醇),得到Suzuki偶联的中间体,其为固体(120mg,55%)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$562.3。向该Suzuki偶联中间体(9mg,0.016mmol)在甲醇(5mL)中的混合物中加入HCl的二噁烷溶液(4.0M,2mL),然后将该溶液在室温搅拌过夜。随后,将该混合物减压浓缩并将所得残余物溶于DMSO(1mL)中。向所得混合物中加入他莫昔芬酸(9mg,0.016mmol)、N-甲基吗啉(16mg,0.16mmol)、HOAt(3.3mg,0.024mmol)和EDCI(4.6mg,0.024mmol)并将所得混合物在室温搅拌过夜。随后,将该混合物减压浓缩并将所得残余物通过制备型-HPLC纯化,得到标题化合物(8mg,50%),其为白色固体。^{1}H-NMR(600MHz,甲醇-d_4)δ8.61(s,1H),7.82(dd,J=8.4,2.1Hz,1H),7.77(d,J=2.0Hz,1H),7.60(d,J=7.0Hz,2H),7.46(d,J=6.8Hz,2H),7.38(d,J=8.4Hz,1H),7.33(t,J=7.6Hz,2H),7.25(t,J=7.4Hz,1H),7.20(d,J=6.7Hz,2H),7.17-7.06(m,5H),6.75(dd,J=10.3,8.8Hz,2H),6.64-6.47(m,2H),6.25(s,1H),4.63(s,1H),4.60-4.47(m,3H),4.38(d,J=15.4Hz,1H),4.01(t,J=5.1Hz,1H),3.97(t,J=5.4Hz,1H),3.90(d,J=11.3Hz,1H),3.80(dd,J=10.9,3.9Hz,1H),3.68(t,J=5.1Hz,1H),3.64(t,J=5.5Hz,1H),3.06(s,1.5H,0.5NH3),2.91(s,1.5H,0.5NH3),2.48-2.16(m,7H),2.10-2.03(m,1H),1.65-1.50(m,4H),1.38-1.22(m,10H),1.04(s,9H),0.89(t,J=7.4Hz,3H)。HRMS(ESI-TOF)m/z:[M+H]$^+$999.6。

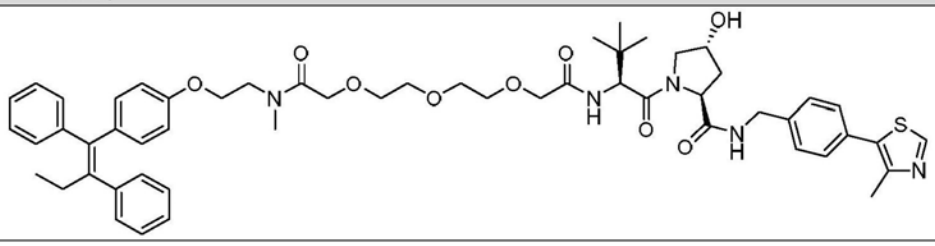
[0477] 实施例5.本发明化合物对MCF-7细胞的降解活性。

[0478] 将MCF-7细胞保持在补充有10%FBS,1X L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和1X青霉素链霉素(10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)的高葡萄糖DMEM

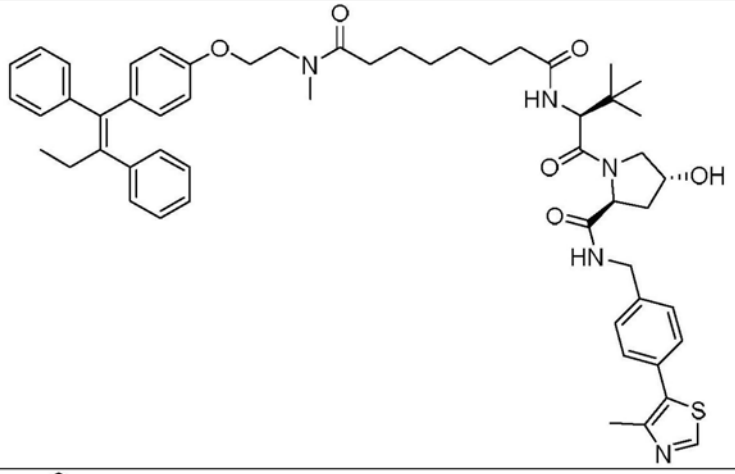
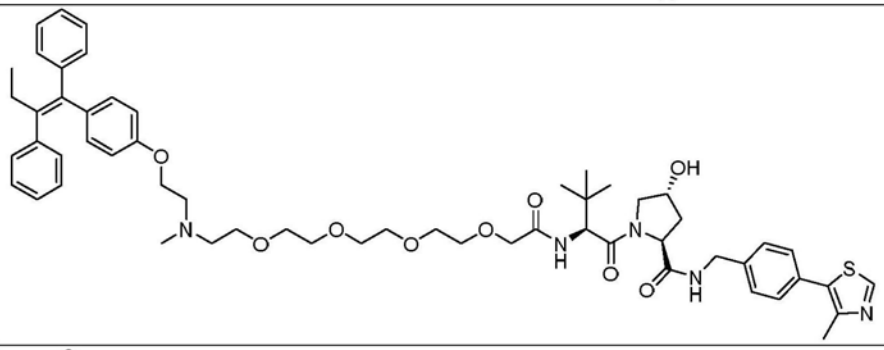
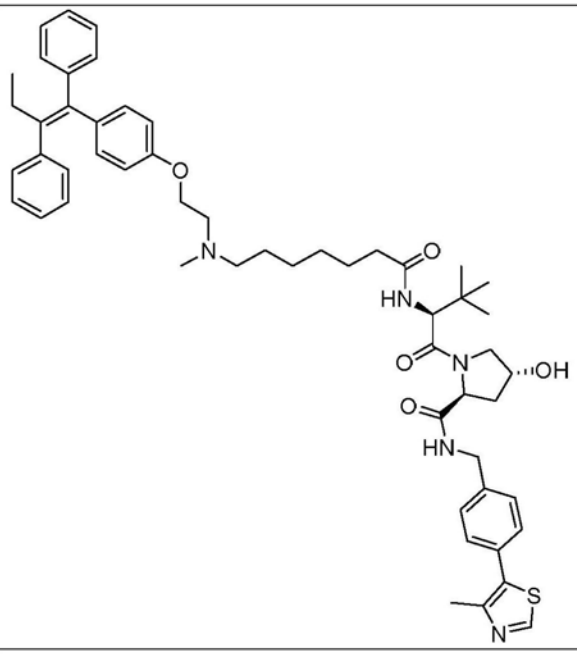
(Corning cellgro,15-013-CM)中。将所得MCF-7细胞以1×10^{5}个细胞/孔接种到24孔板中，次日将化合物以不同浓度加入到该细胞培养基中。用化合物处理细胞培养基后，将该细胞板在37℃培养20小时。冷却后，通过加入SDS加样缓冲液裂解细胞。将得到的细胞裂解物用标准方案进行免疫印迹，其中初级抗体为小鼠抗人ERα单克隆抗体(SantaCruz Biotechnology Inc.,#SC-8002)和1:1000山羊抗人肌动蛋白多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.#SC-1616)。使用picoLUCENT™PLUS-HRPECL(G Biosciences,786-165)和LI-CORC数字成像系统显示Western印迹结果。

[0479] 表2.测试示例性的化合物的生物活性。

[0480]

化合物 #	结构
1	

[0481]

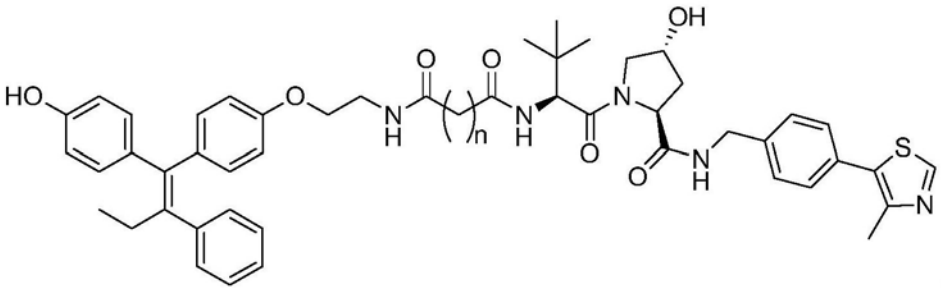
化合物 #	结构
2	
3	
4	

[0482] 在图2中，以1nM、10nM、100nM、1μM和3μM的浓度加入化合物1，使得雌激素受体α降解。在图3A和3B中，以在1nM至1μM之间变化的浓度添加化合物1、2、3和4。与对照组相比，用化合物1、2、3和4处理全部导致雌激素受体α的降解。化合物1和2在诱导雌激素受体α降解方面比化合物3和4更有效。

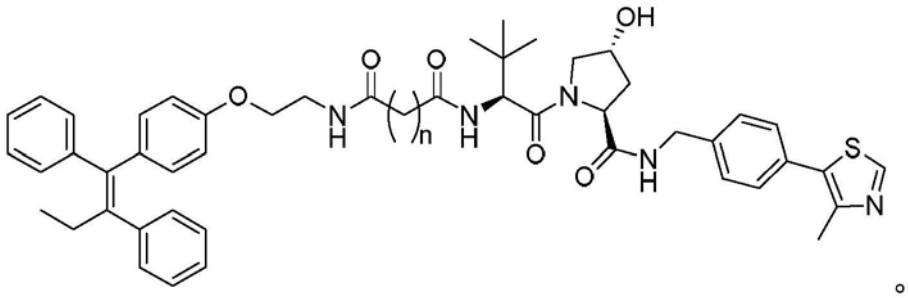
[0483] 研究了链长对效能的影响。将MCF7或LTED细胞铺板并生长至90％融合，过夜。用不同的化合物处理细胞，如下所示。为了从细胞中收集蛋白质，用PBS洗涤细胞，并将蛋白质收

集在Laemmli样品缓冲液(1x)(VWRinternational)中。通过SDS-PAGE分离细胞裂解物(25μg)中的蛋白质并转移到PVDF膜。通过与封闭缓冲液(1×TBST中的5%牛奶)在室温培养30分钟来阻断非特异性结合。然后将膜与初级抗体小鼠抗ERα(1:500,Santa CruzBiotechnology)或山羊抗肌动蛋白(1:4,000,Santa Cruz Biotechnology)在4℃培养过夜,随后用TBST洗涤3次,然后用辣根过氧化物酶偶联的兔抗小鼠或抗山羊IgG(1:5,000)培养1小时。TBST洗涤后,用增强型化学发光试剂盒(Thermo Fisher Scientific)进行印迹法。通过chemidock触摸系统(Bio-Rad)对条带进行成像,并通过ImageJ进行定量。

[0484] 图4A显示了下式化合物的作为连接基长度的函数的雌激素受体α的降解:

[0485] 

[0486] 类似地,图4B显示了下式的化合物的作为连接基长度的函数的雌激素受体α的降解:

[0487] 

[0488] 图4C显示了雌激素受体α降解的IC_{50}和连接基长度之间的关系。表3包含描述于图4C的IC_{50}值:

[0489] 表3.作为连接基长度的函数的IC_{50}值

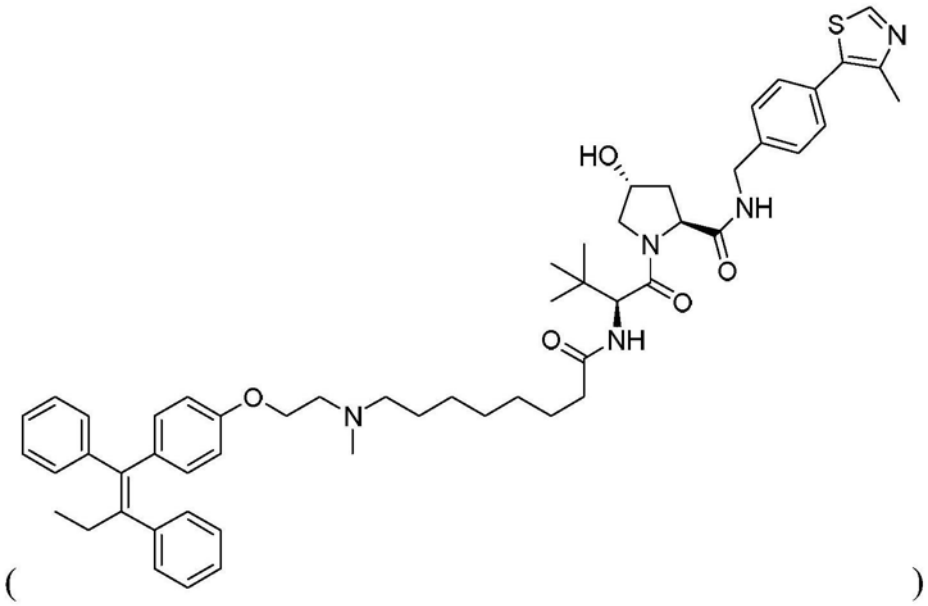
[0490]

连接基长度 (#碳原子)	他莫昔芬 IC_{50} (nM)	4-OH 他莫昔芬 IC_{50} (nM)
2	1000	1000
3	1000	1000
4	300	1000

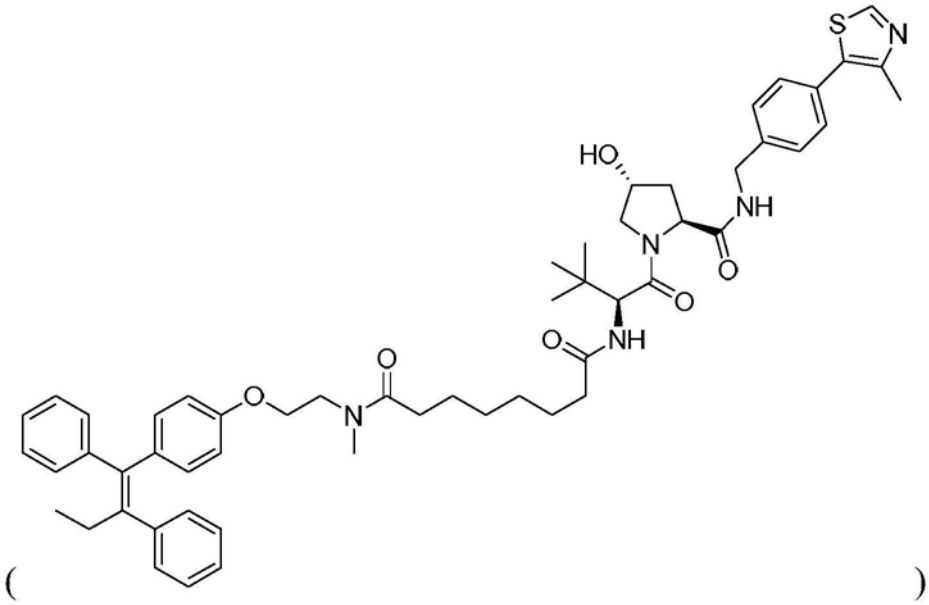
[0491]

连接基长度 (#碳原子)	他莫昔芬 IC_{50} (nM)	4-OH 他莫昔芬 IC_{50} (nM)
5	250	300
6	100	2.5
7	150	2.5
8	150	10
9	300	10

[0492] 使用与上述相同的方法,研究了化合物A

[0493] 

[0494] 和化合物B

[0495] 

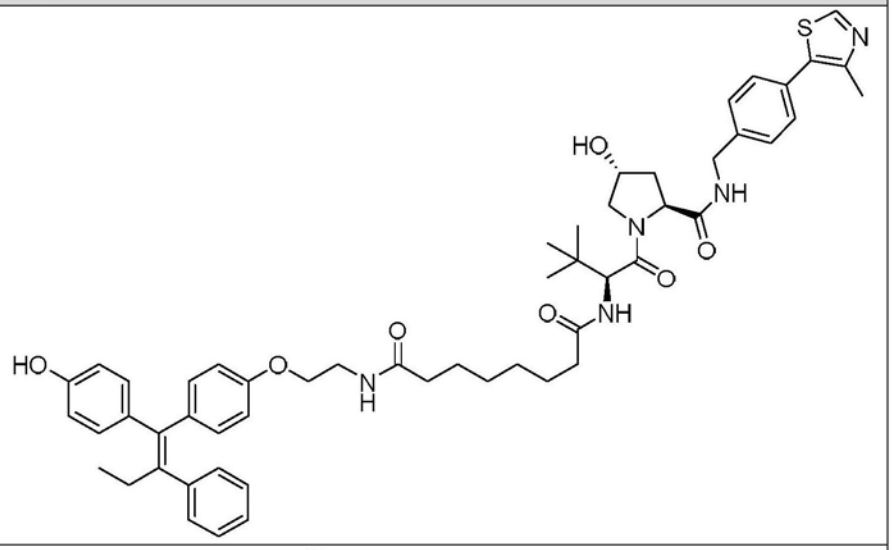
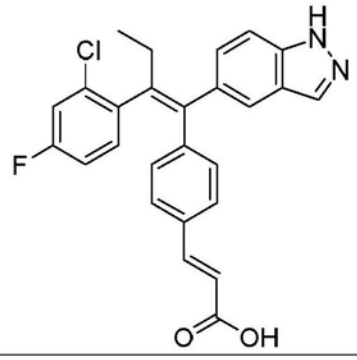
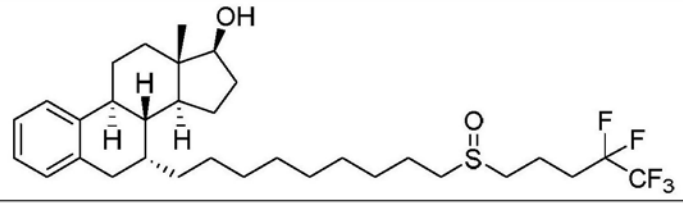
[0496] 对雌激素受体α的活性。令人惊讶地发现，与他莫昔芬部分相邻的羰基的存在是关键的，如图5所示。发现，化合物B的效力是化合物A的十倍，因为化合物A缺乏关键的羰基。

[0497] 实施例6.本发明化合物与各种文献化合物的在雌激素受体α降解活性方面的比较。

[0498] 在本研究中使用以下化合物：

[0499] 表4.测定化合物的生物活性。

[0500]

化合物 ID	结构
A	
B (ARN-810)	
C (氟维司群)	

[0501] 如实施例5所述，用化合物A、B和C处理MCF-7细胞。如图5所示，本发明化合物A比化合物B和C更有效。

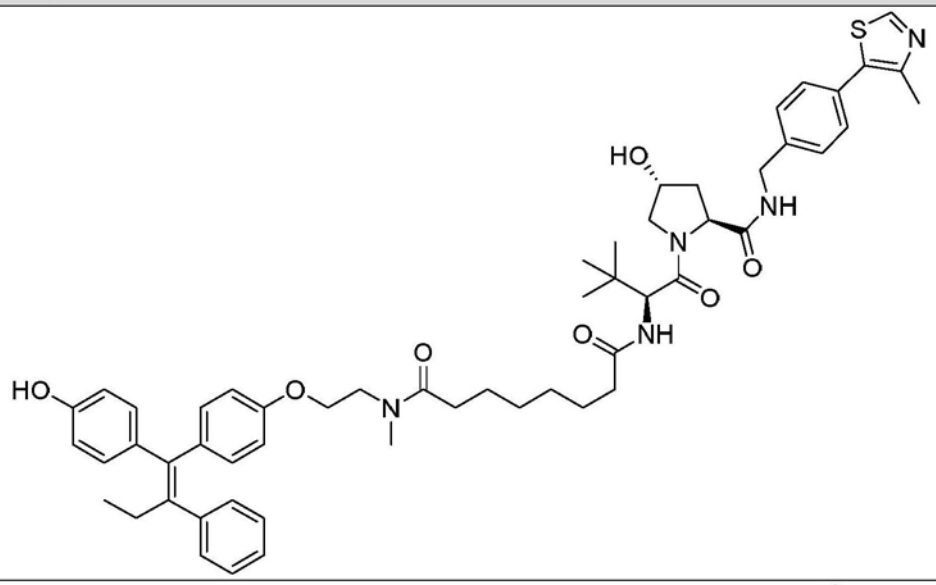
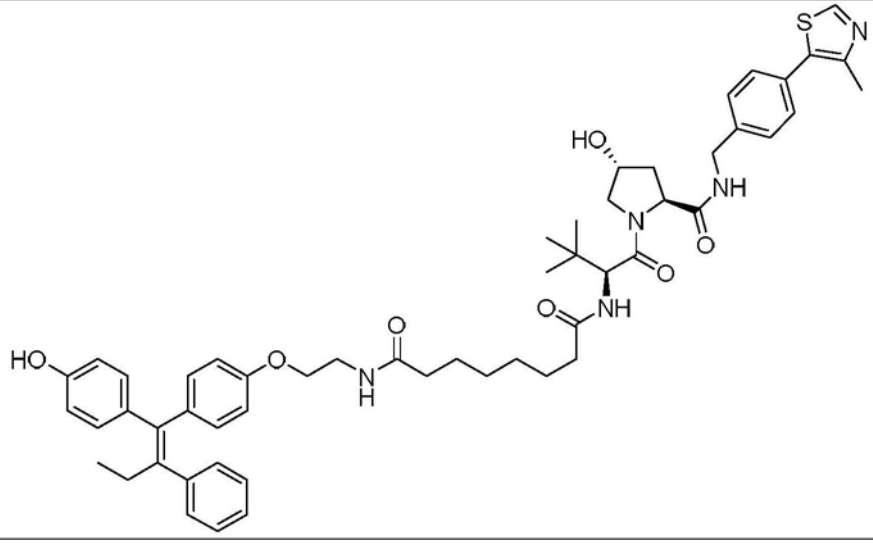
[0502] 实施例7.雌激素受体α降解时间依赖性研究。

[0503] 将MCF-7细胞保持在补充有10％FBS、1×L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和青霉素链霉素(10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)的高葡萄糖DMEM(Corning cellgro,15-013-CM)。然后将这些细胞以1×10^5个细胞/孔接种到24孔板中，并在第二天将化合物1以100nM的终浓度加入到24孔板的每个孔中。细胞在1、2、4、8、24和48小时裂解。一旦细胞裂解，用1:500小鼠抗人ERα单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.,#SC-8002)和1:1000山羊抗人肌动蛋白多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.#SC-1616)检测雌激素受体α和肌动蛋白。图7描述了化合物1在48小时内的各个时间点的降解活性。

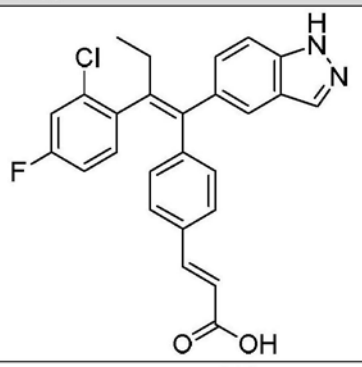
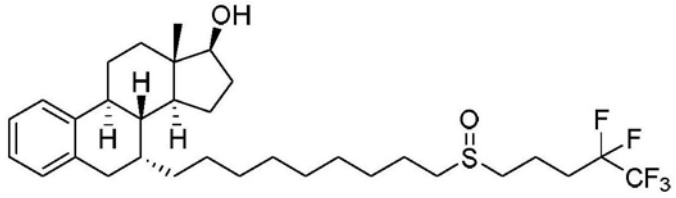
[0504] 类似地，研究了表5中列出的化合物的雌激素受体α降解时间依赖性。

[0505] 表5.本实施例中测试的化合物。

[0506]

化合物 ID	结构
A	
B	

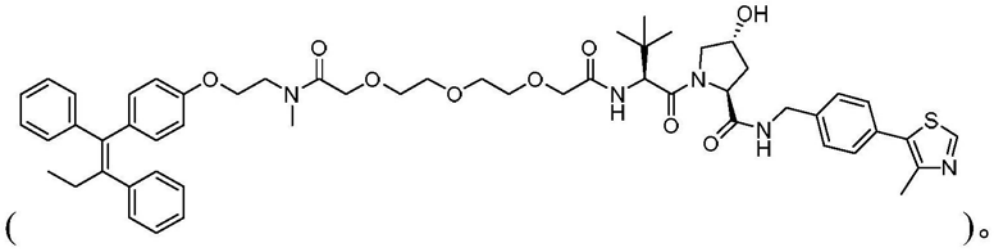
[0507]

化合物 ID	结构
C (ARN-810)	
D (氟维司群)	

[0508] 对于化合物A-D,作为时间的函数的雌激素受体α如图8所示。

[0509] 实施例8.雌激素受体α降解的蛋白酶体依赖性。

[0510] 将MCF-7细胞保持在补充有10%FBS、1×L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和青霉素链霉素(10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)的高葡萄糖DMEM(Corning cellgro,15-013-CM)中。将这些细胞以1×10^5个细胞/孔接种到24孔板中,第二天以100nM单独加入化合物1或与5μM的MG-132A(Selleckchem,S2619)组合加入化合物1

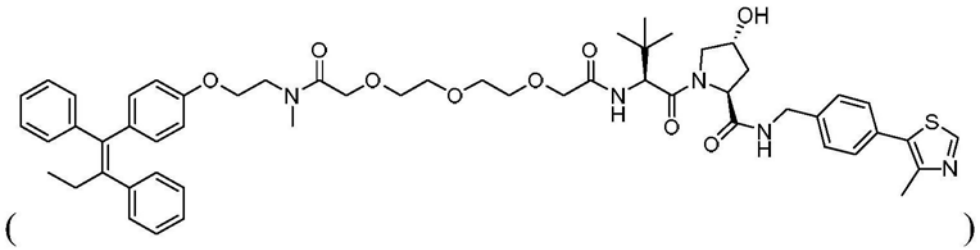
[0511] 

( )。

[0512] 然后将细胞在37℃培养20小时,冷却后,细胞裂解。通过标准方案对细胞裂解物进行免疫印迹,其中初级抗体为小鼠抗人雌激素受体α单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.,#SC-8002)和1:1000山羊抗人肌动蛋白多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.#SC-1616)。使用picoLUCENT™PLUS-HRP ECL(G Biosciences,786-165)和LI-COR C数字成像系统显示Western印迹结果。图9A说明本发明化合物诱导的雌激素受体α降解的蛋白酶体依赖性。类似地,图9B分别显示了在100nM、10μM和1μM下单独使用化合物1和在他莫昔芬和外皮素(expomicin)存在下的治疗效果。

[0513] 实施例9.本发明化合物显示对具有雌激素受体α的细胞的选择性。

[0514] 将MCF-7细胞保持在补充有10%FBS、1×L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和青霉素链霉素(10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)的高葡萄糖DMEM(Corning cellgro,15-013-CM)中。将这些细胞以2×10^4个细胞/孔接种到24孔板中,第二天将化合物1

[0515] 

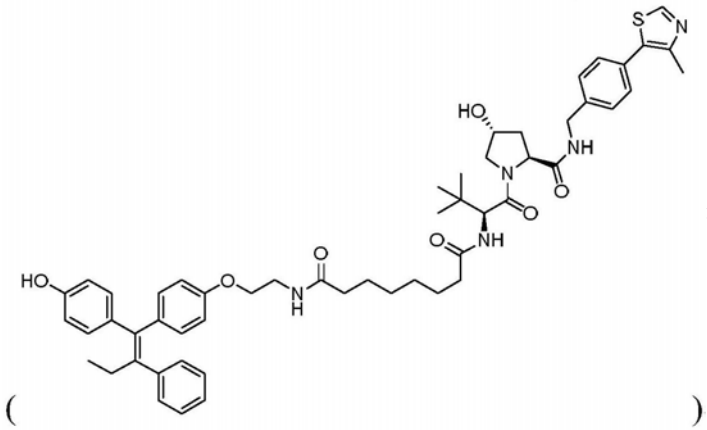
[0516] 以各种浓度(1μM、100nM、10nM和1nM)加入到培养基中,其中每个浓度一式四份。在每个24小时的时间点,将各浓度的一组细胞胰蛋白酶化,并与0.4%台盼蓝溶液(Corning,25-900-CI)1:1(v/v)混合。使用血细胞计数器在显微镜下计数活细胞。使用三阴性乳腺癌细胞系MDA-MB-231重复相同的程序。

[0517] 图10A和10B证明本发明化合物是对细胞具有选择性的,其中针对雌激素受体α阴性(10B)的选择性超过对雌激素受体α阳性(10A)的选择性。

[0518] 实施例10.本发明化合物对于对雌激素受体α是阳性的其它细胞类型具有活性。

[0519] 将T47D细胞保持在补充有10%FBS、1×L-谷氨酰胺(29.2mg/mL)和青霉素链霉素10,000I.U./mL青霉素;10,000μg/mL链霉素;Corning,30-009-CI)和5μg/mL牛胰岛素的RPMI1640中。将所得T47D细胞以1×10^5个细胞/孔接种到24孔板中,次日将化合物以不同浓度加入到细胞培养基中。用化合物处理细胞培养基后,将细胞板培养20小时。冷却后,细胞裂解。通过标准方案对所得细胞裂解物进行免疫印迹,其中初级抗体为小鼠抗人ERα单克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.,#SC-8002)和1:1000山羊抗人肌动蛋白多克隆抗体(Santa Cruz Biotechnology Inc.#sc-1616)。使用picoLUCENT™PLUS-HRP ECL(G Biosciences,786-165)和LI-COR C数字成像系统显示Western印迹结果。图11显示由不同浓度的化合物1诱导的对雌激素受体α降解的影响。

[0520] 实施例11.本发明化合物的药物代谢动力学研究。

[0521] 将化合物1  按表6进行配制。

[0522] 表6.用于口服给药的化合物1的制剂。

[0523]

成分	制剂 1 (5 mg/mL)	制剂 2 (5 mg/mL)	制剂 3 (5 mg/mL)
化合物 1	5.24 mg	5.44 mg	5.20 mg
DMSO	-	-	0.051 mL
乙醇	0.103 mL	0.107 mL	-
Captisol	0.103 mL	-	-
PEG-400	-	-	0.408 mL
芝麻油	0.821 mL	0.960 mL	-
0.1% Tween 80 的去离子水溶液	-	-	0.561 mL

[0524] 将九只小鼠分成三组，每组三只小鼠。每只小鼠以50mg/kg口服施用上述一种制剂。所施用的给药体积为10mL/kg。组1给药制剂1，并且组1中的小鼠处于进食状态。组2给药制剂2，组2中的小鼠处于禁食状态。组3给药制剂3，组3中的小鼠处于进食状态。

[0525] 给药后，在0.25、1、2和4小时从每只小鼠中收集血样。用K_2EDTA作为抗凝剂(每mL血液使用10μL的20％K_2EDTA溶液)收集样品。立即通过离心分离血浆并储存在-70±10℃，然后用LC/MS进行分析。

[0526] 图12(半对数标度)显示，在4小时时间点，制剂1和2的施用导致血液中显著量的化合物1。表7显示了各种制剂的药代动力学参数。

[0527] 表7.口服给药制剂1、2和3的药代动力学参数。

[0528]

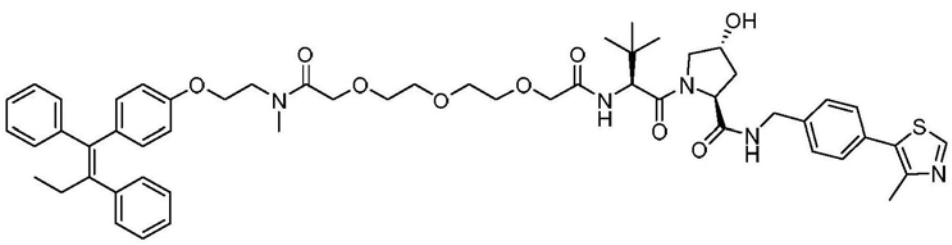
制剂	T_{max} (hr)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (hr*ng/mL)
1	2	40.24	93.51
2	2	105.74	216.24
3	4	7.85	18.09

[0529] 实施例12.测量MCF-7乳腺癌异种移植模型中雌激素受体α的表达。

[0530] 根据实验动物护理评估和认证协会(AAALAC)的指导，根据机构动物护理和使用委员会(IACUC)批准的指导方针进行动物实验。

[0531] 对于短时间激发测定(challenge assay)，用在媒介物中的化合物1(5mg/kg，3剂量/天，腹腔注射)或仅用媒介物处理携带MCF-7肿瘤(平均肿瘤体积200mm^3)的雌性BALB/c裸鼠(补充17-β雌二醇)1天。媒介物溶液为：10％乙醇，20％Solutol，20％PG，50％Captisol。在1天治疗结束时，收集每只动物的肿瘤组织，并进行ERα和肌动蛋白的蛋白质印迹分析。

[0532] 化合物1：

[0533] 

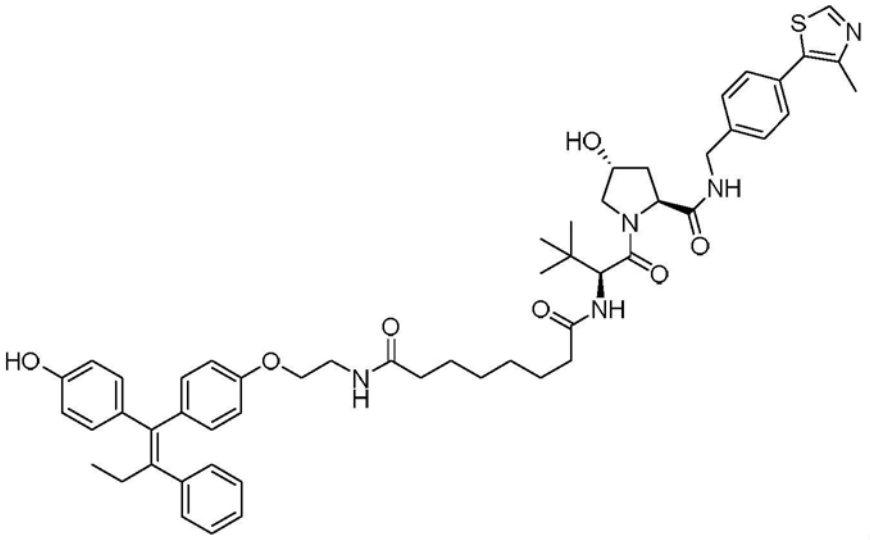
[0534] 对于肿瘤生长抑制研究，用在媒介物中的Accutar-153(10mg/天)或仅用媒介物腹膜内处理携带MCF-7肿瘤(平均肿瘤体积211mm^3)的雌性BALB/c裸鼠(具有补充的17-β雌二

醇)3周。每周两次监测体重和肿瘤体积(肿瘤体积＝[长×宽^2]/2)。在研究结束时,收集每只动物的血浆、肿瘤组织和器官(脑、肝、肾)进行进一步分析。

[0535] 如图13所示,化合物1以100mg/kg施用导致雌激素受体α表达降低90%,表明本发明化合物可渗透到各种器官的组织中。

[0536] 实施例13.本发明化合物抑制MCF-7乳腺癌衍生的小鼠异种移植模型中的癌细胞生长。

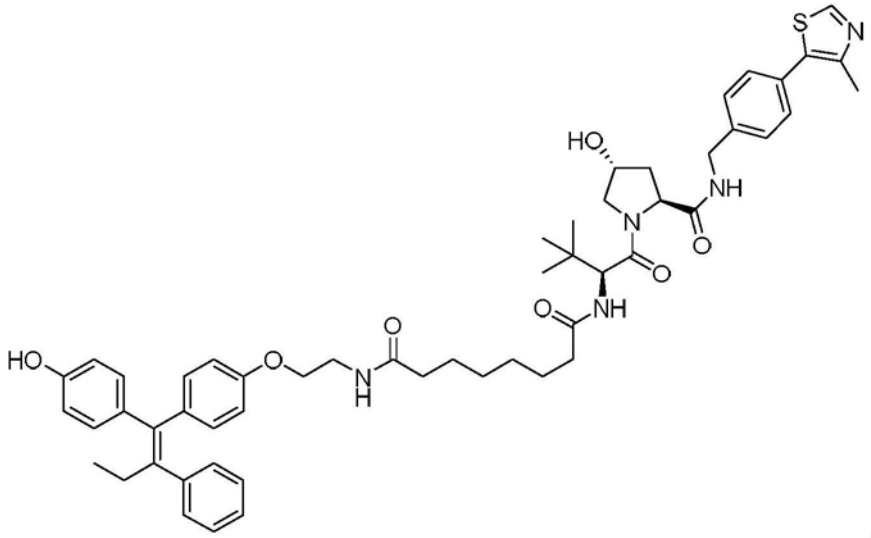
[0537] 使用在媒介物中的所述化合物:

[0538]  (10mg/天,腹膜注射)或仅用媒介物处理携带MCF-7肿瘤(平均肿瘤体积为211mm^3)的雌性BALB/c裸鼠(补充有17-β雌二醇)3周。每周两次监测体重和肿瘤体积(肿瘤体积＝[长×宽^2]/2)。在研究结束时,收集每只动物的血浆、肿瘤组织和器官(脑、肝、肾)进行进一步分析。肿瘤生长抑制研究进行两次。

[0539] 图14A显示治疗组中小鼠相对于对照组中的小鼠的肿瘤重量显著降低。类似地,图14B和14C分别显示治疗组中小鼠与对照组中小鼠的作为时间函数的肿瘤体积和肿瘤体积百分比变化。

[0540] 实施例14.评估化合物在他莫昔芬抗性肿瘤细胞中的活性

[0541] 在长期基于雌激素缺乏(LTED)细胞系(他莫昔芬耐药细胞系)的细胞增殖测定中,

将化合物1，的抑制活性与，

他莫昔芬和氟维司群的抑制活性进行比较。将LTED细胞以0.3×10^4个细胞/孔接种到96孔板中并测定4天。将化合物以不同的终浓度加入到培养基中，如结果所示。化合物暴露期间每天更换培养基。

[0542] 根据方案，使用用于测定细胞活力的Cell Titer Glo试剂(Promega)测定相对细胞数。化合物暴露后，向该细胞中加入Cell Titer Glo(100μL)，测定各孔的相对发光单元(RLU)。将CellTiter-Glo(100μL)加入到不含细胞的培养基中以获得背景值。发光由光度计(Perkin Elmer EnSpire)测定。根据以下方程确定每个样品的相对存活力(百分比)：

[0543] $((RLU_{样品}-RLU_{背景})/(RLU_{未处理}-RLU_{背景}))x100=\%$-存活力

[0544] 图15A显示细胞数的变化，其为抑制剂浓度的函数。图15B显示雌激素受体α表达的变化，其为抑制剂浓度的函数。

[0545] 本发明的许多特征和优点从详细说明书中是显而易见的，因此所附权利要求旨在覆盖落入本发明的真实精神和范围内的本发明的所有这些特征和优点。此外，由于本领域技术人员将容易想到许多修改和变化，所以不希望将本发明限于所示和所描述的精确结构和操作，因此可以采用所有合适的修改和等同物，其落入本发明的范围。

[0546] 此外，本领域技术人员将理解，本发明所基于的概念可以容易地用作设计用于实现本发明若干目的的其他结构、方法和系统的基础。因此，认为权利要求书不受前述描述或实施例的限制。



图1A

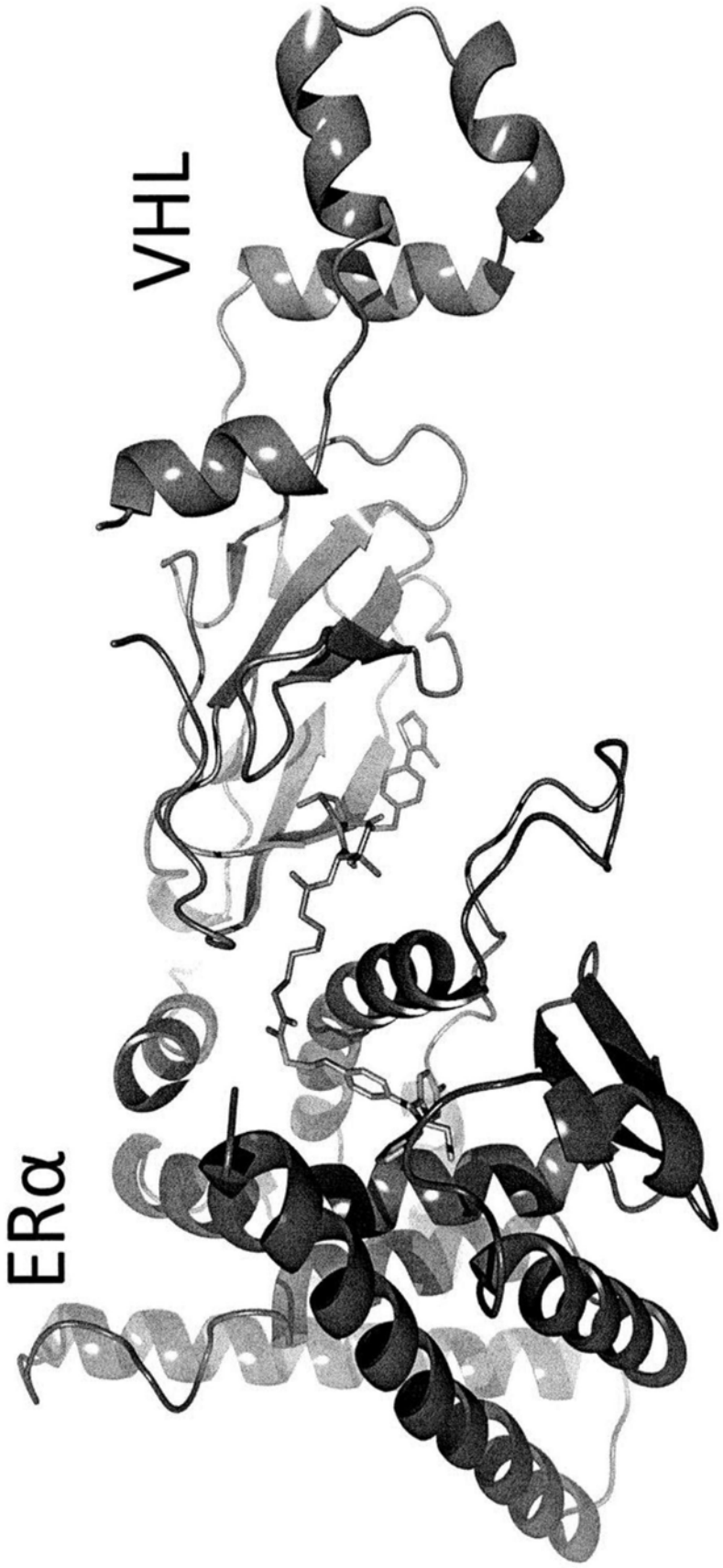


图1B

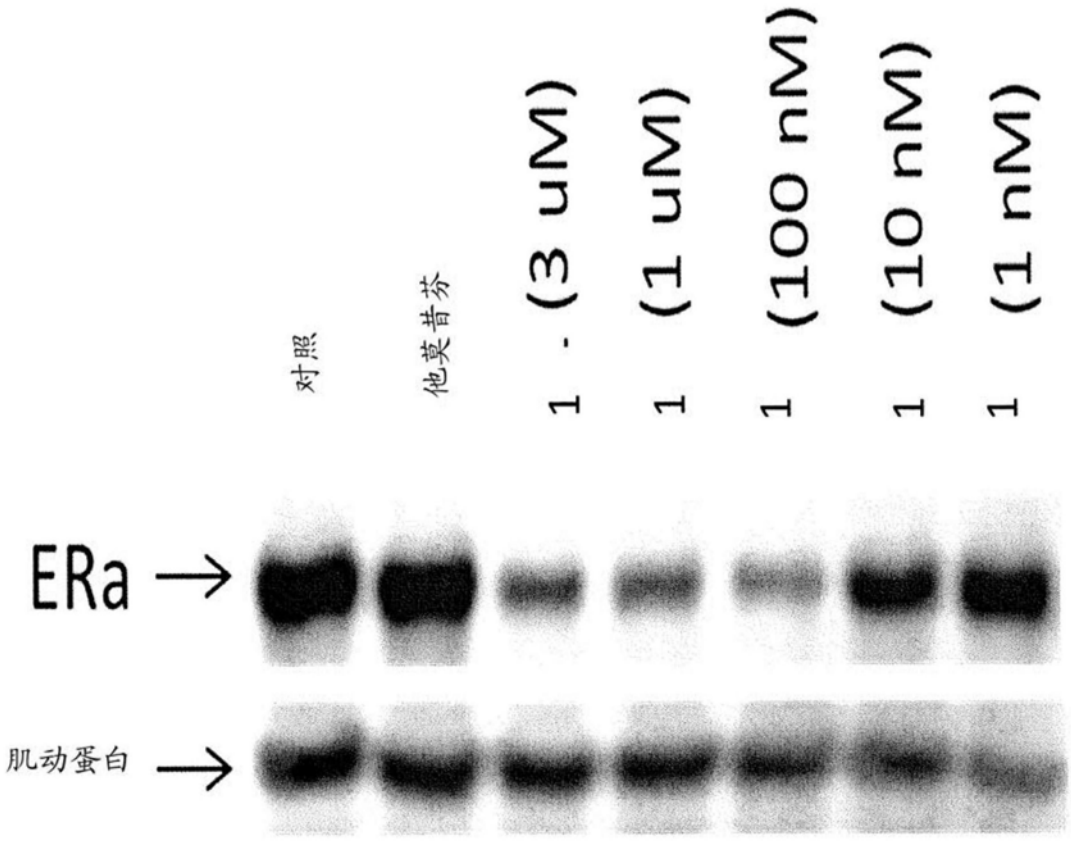


图2

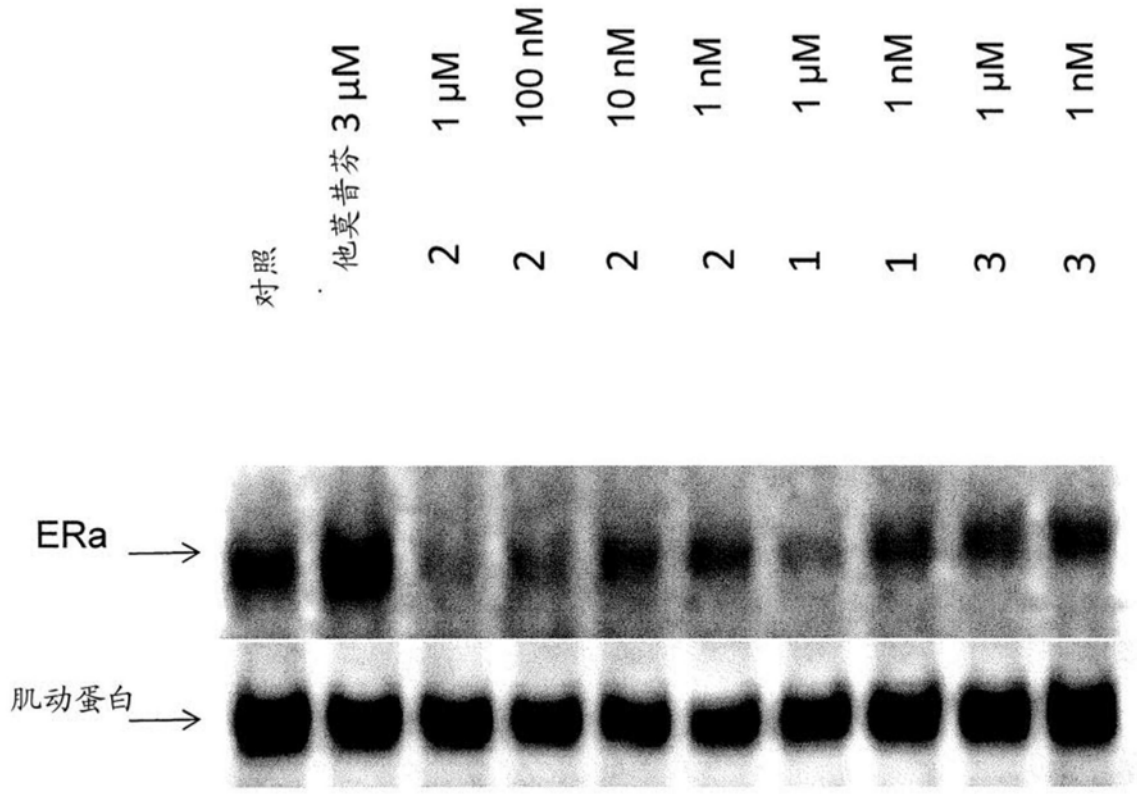

对照
他莫昔芬 3 μM
1 μM
100 nM
10 nM
1 nM
1 μM
1 nM
1 μM
1 nM
2
2
2
2
1
1
3
3
ERa
肌动蛋白

图3A

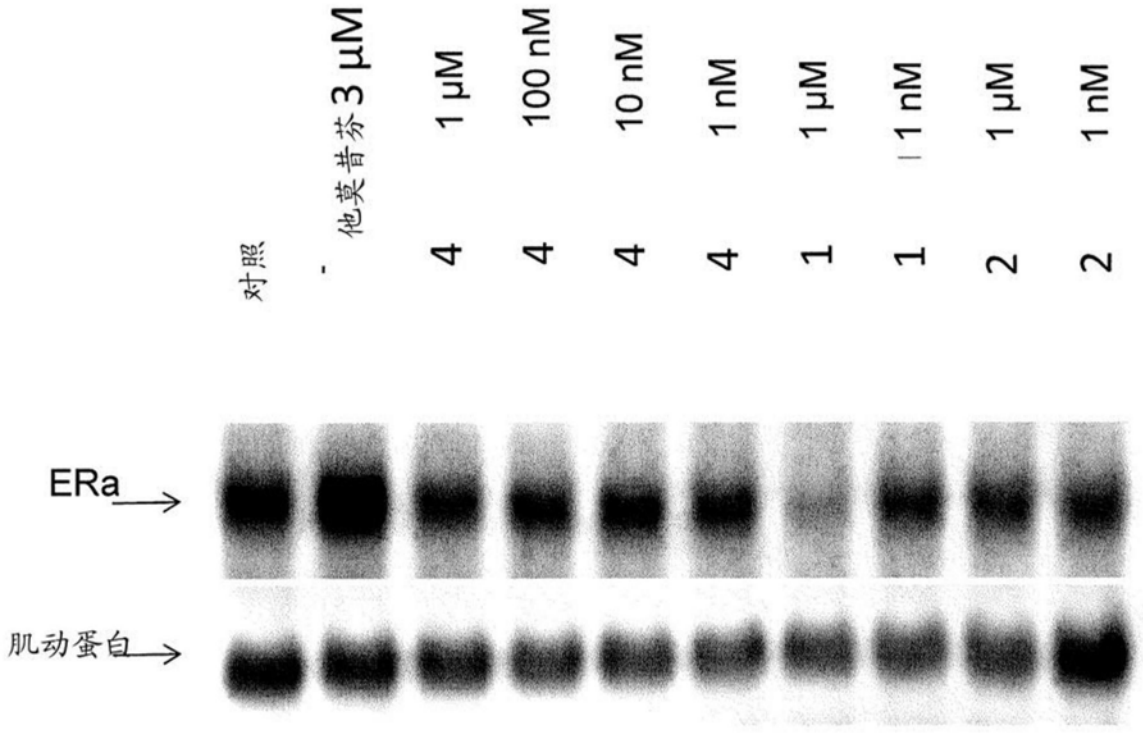

对照
他莫昔芬 3 μM
1 μM
100 nM
10 nM
1 nM
1 μM
1 nM
1 μM
1 nM
4
4
4
4
1
1
2
2
ERa
肌动蛋白

图3B

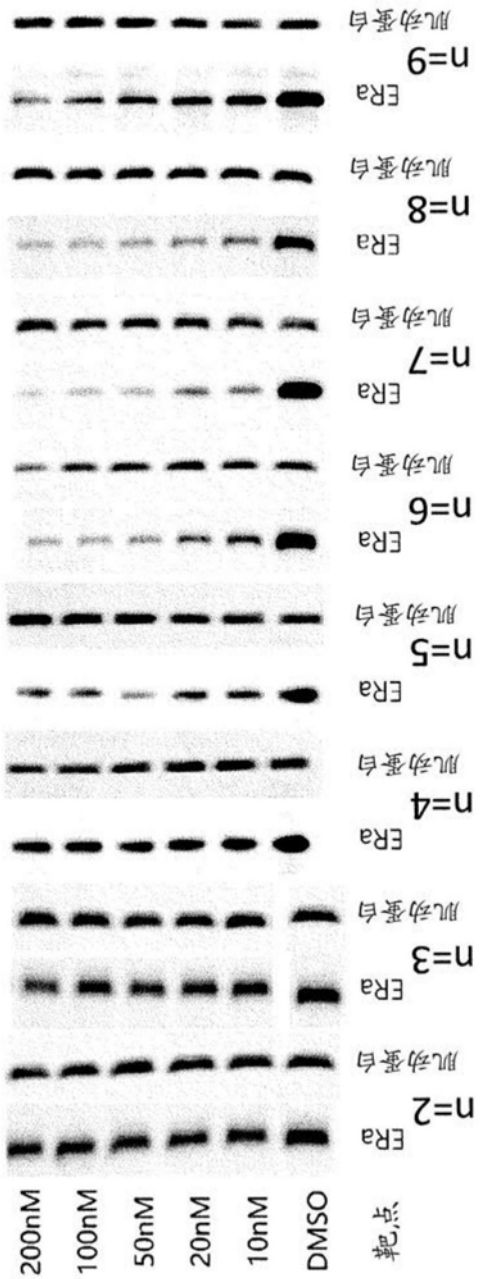

n=2
n=3
n=4
n=5
n=6
n=7
n=8
n=9
ERa
肌动蛋白
200nM
100nM
50nM
20nM
10nM
DMSO
对照

图4A

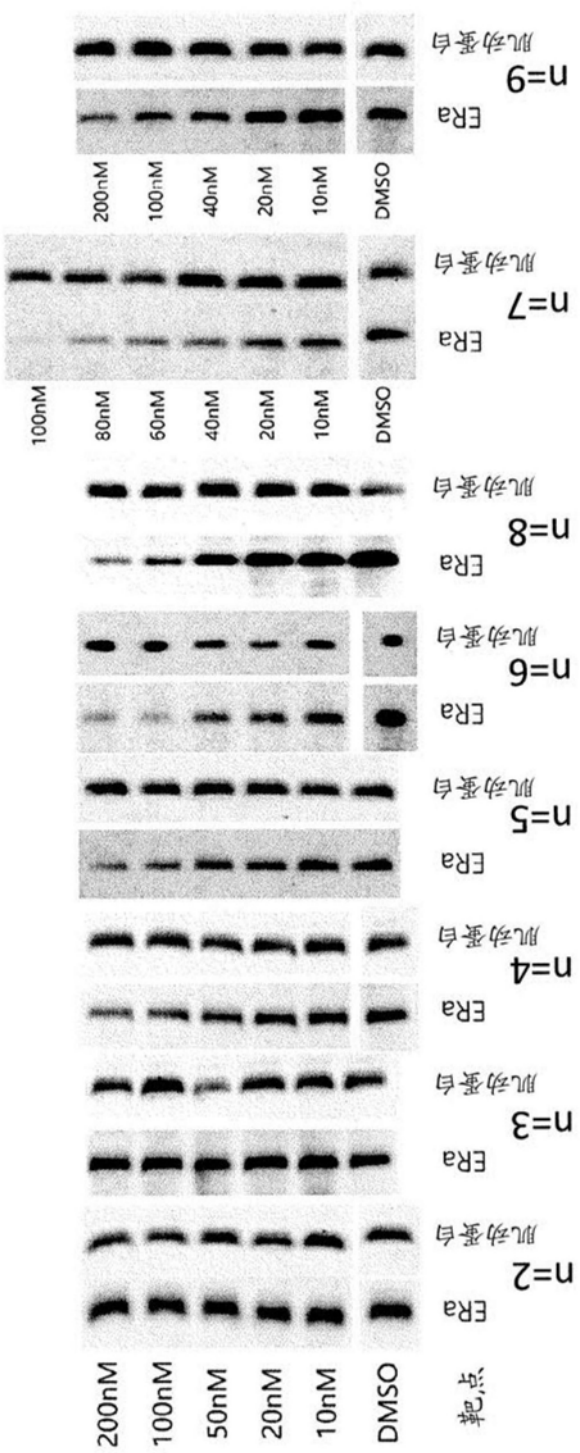

n=9
n=7
n=8
n=6
n=5
n=4
n=3
n=2
ERa
肌动蛋白
200nM
100nM
80nM
60nM
50nM
40nM
20nM
10nM
DMSO
对照

图4B

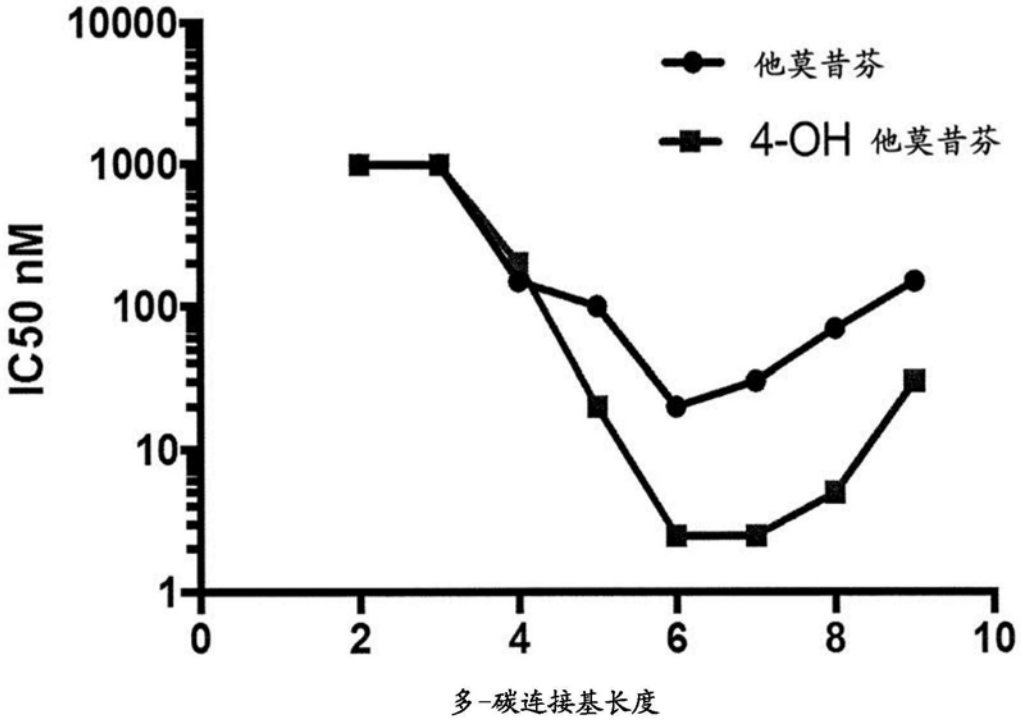


图4C

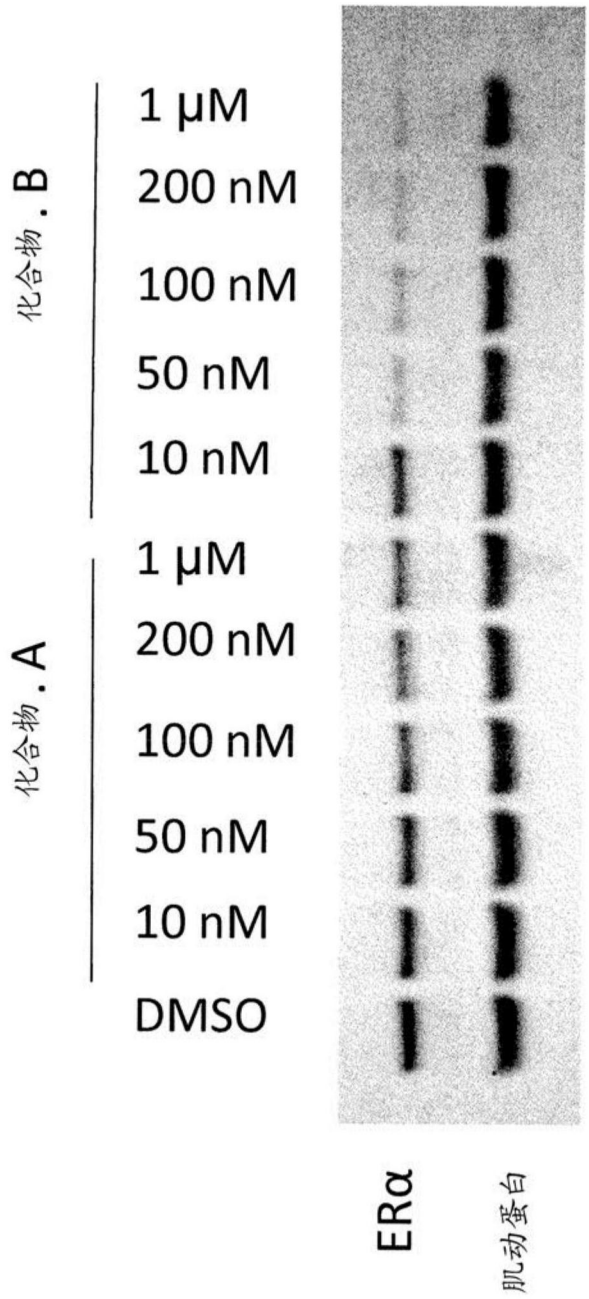

化合物.B
1 μM
200 nM
100 nM
50 nM
10 nM
化合物.A
1 μM
200 nM
100 nM
50 nM
10 nM
DMSO
ERα
肌动蛋白

图5

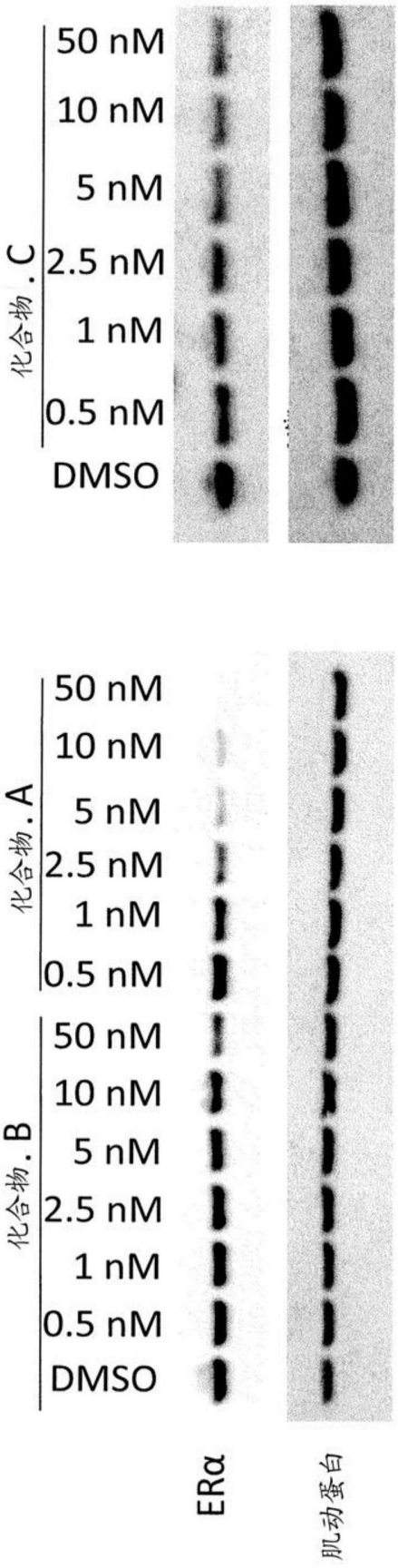

化合物.C
50 nM
10 nM
5 nM
2.5 nM
1 nM
0.5 nM
DMSO
化合物.A
50 nM
10 nM
5 nM
2.5 nM
1 nM
0.5 nM
化合物.B
50 nM
10 nM
5 nM
2.5 nM
1 nM
0.5 nM
DMSO
ERα
肌动蛋白

图6

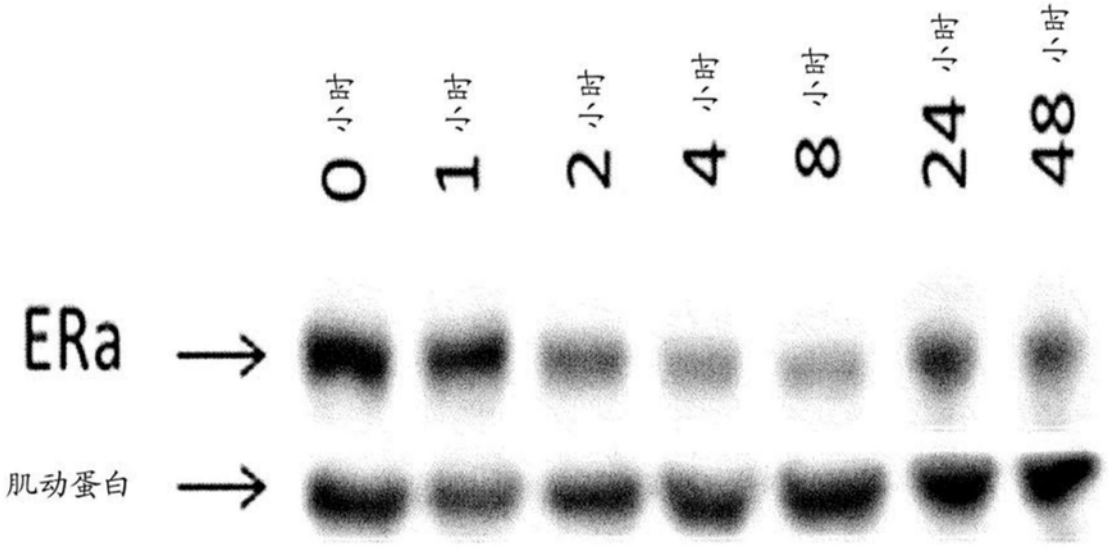


图7

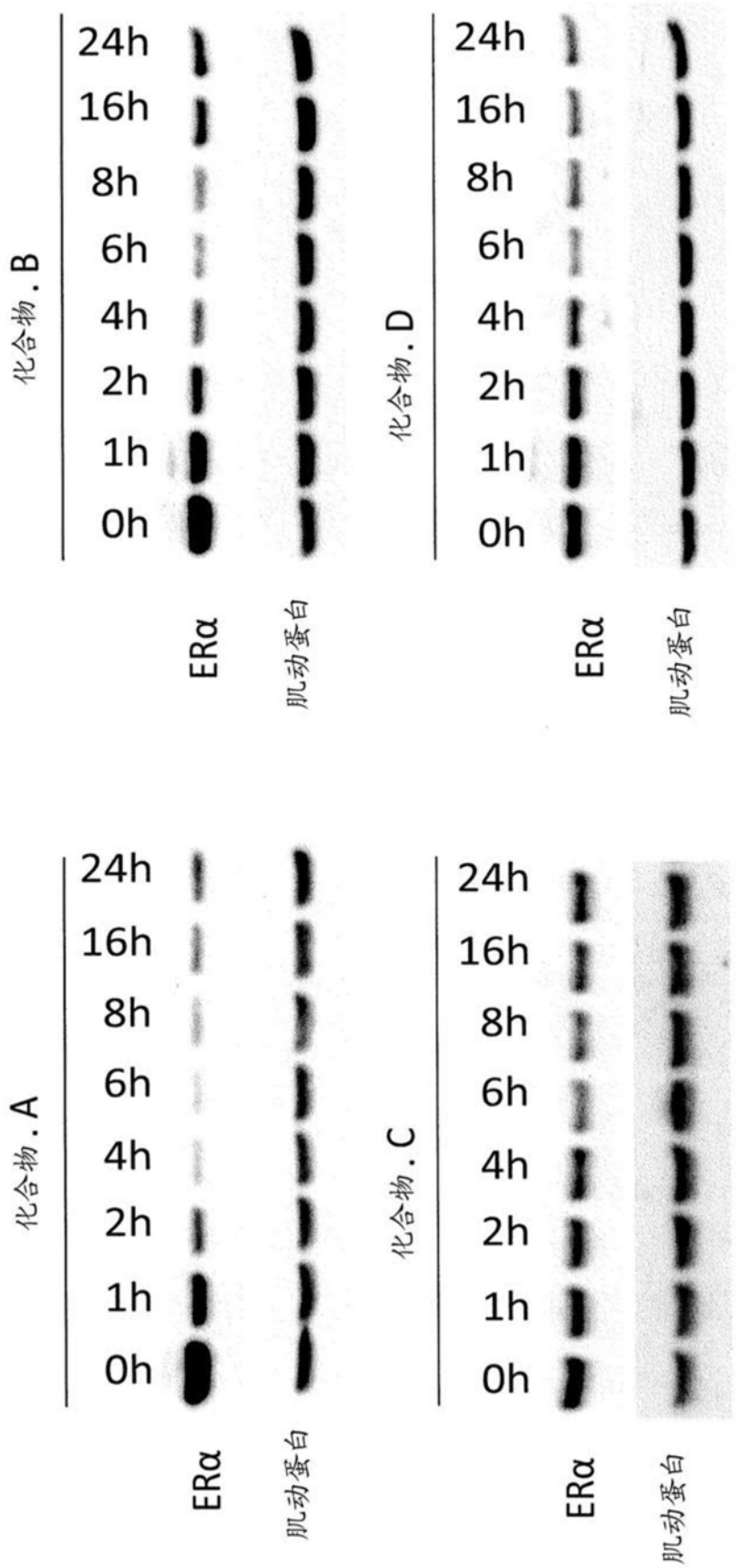

化合物.B
24h
16h
8h
6h
4h
2h
1h
0h
ERα
肌动蛋白
化合物.D
24h
16h
8h
6h
4h
2h
1h
0h
ERα
肌动蛋白
化合物.A
24h
16h
8h
6h
4h
2h
1h
0h
ERα
肌动蛋白
化合物.C
24h
16h
8h
6h
4h
2h
1h
0h
ERα
肌动蛋白

图8

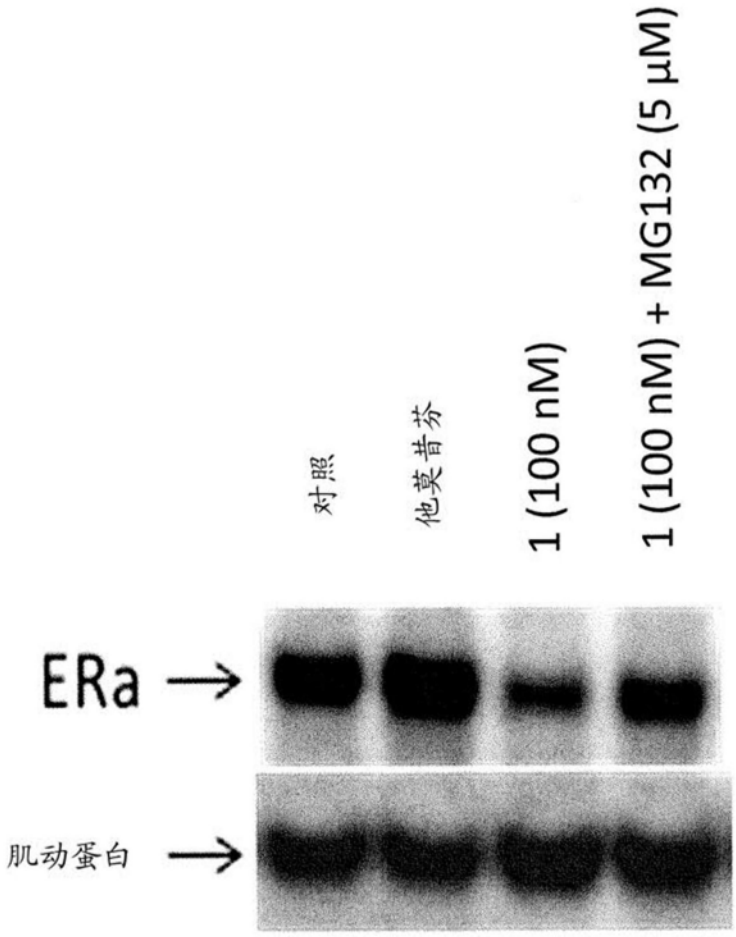


图9A

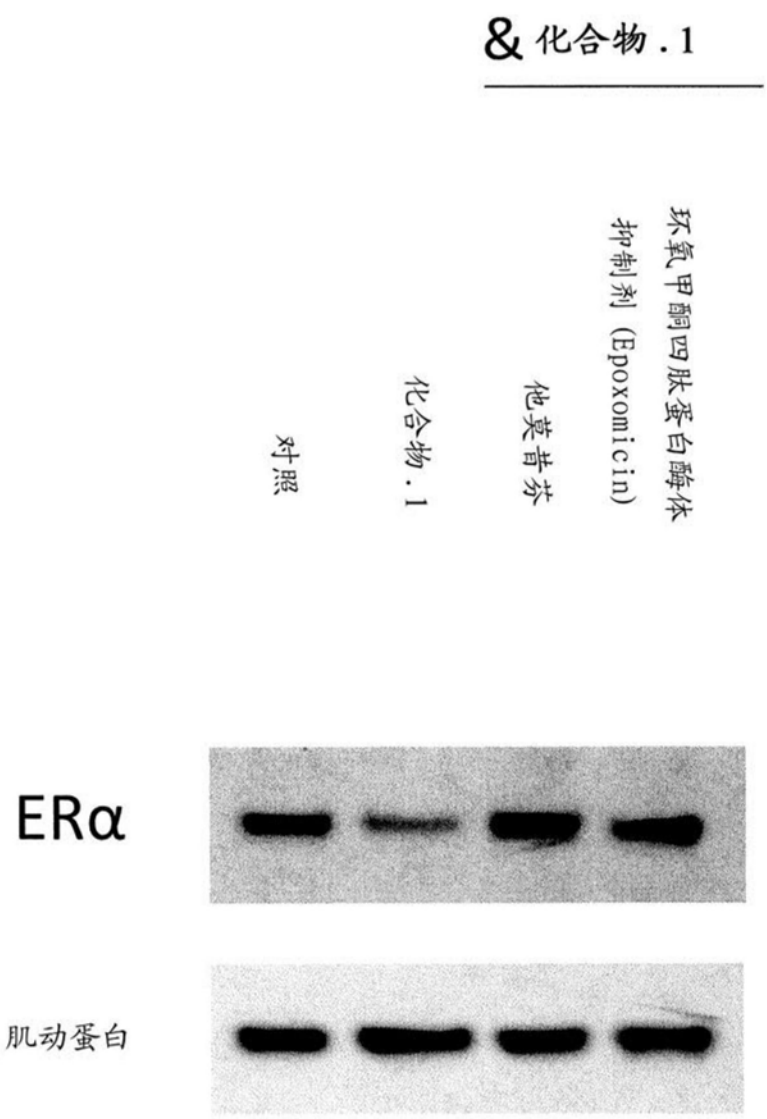


图9B

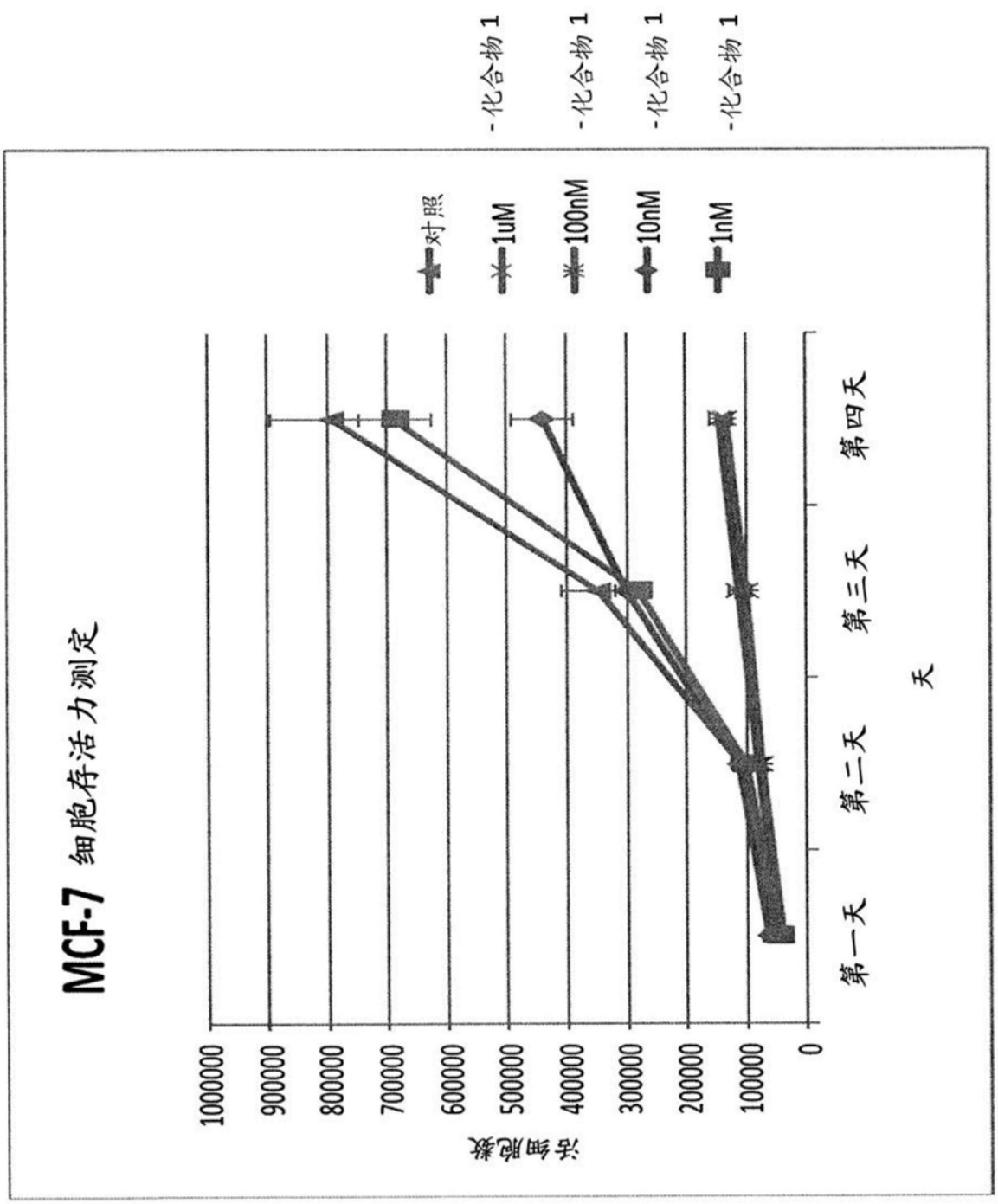

MCF-7 细胞存活力测定
活细胞数
1000000
900000
800000
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
第一天
第二天
第三天
第四天
天
对照
1uM
100nM
10nM
1nM
-化合物 1
-化合物 1
-化合物 1
-化合物 1

图10A

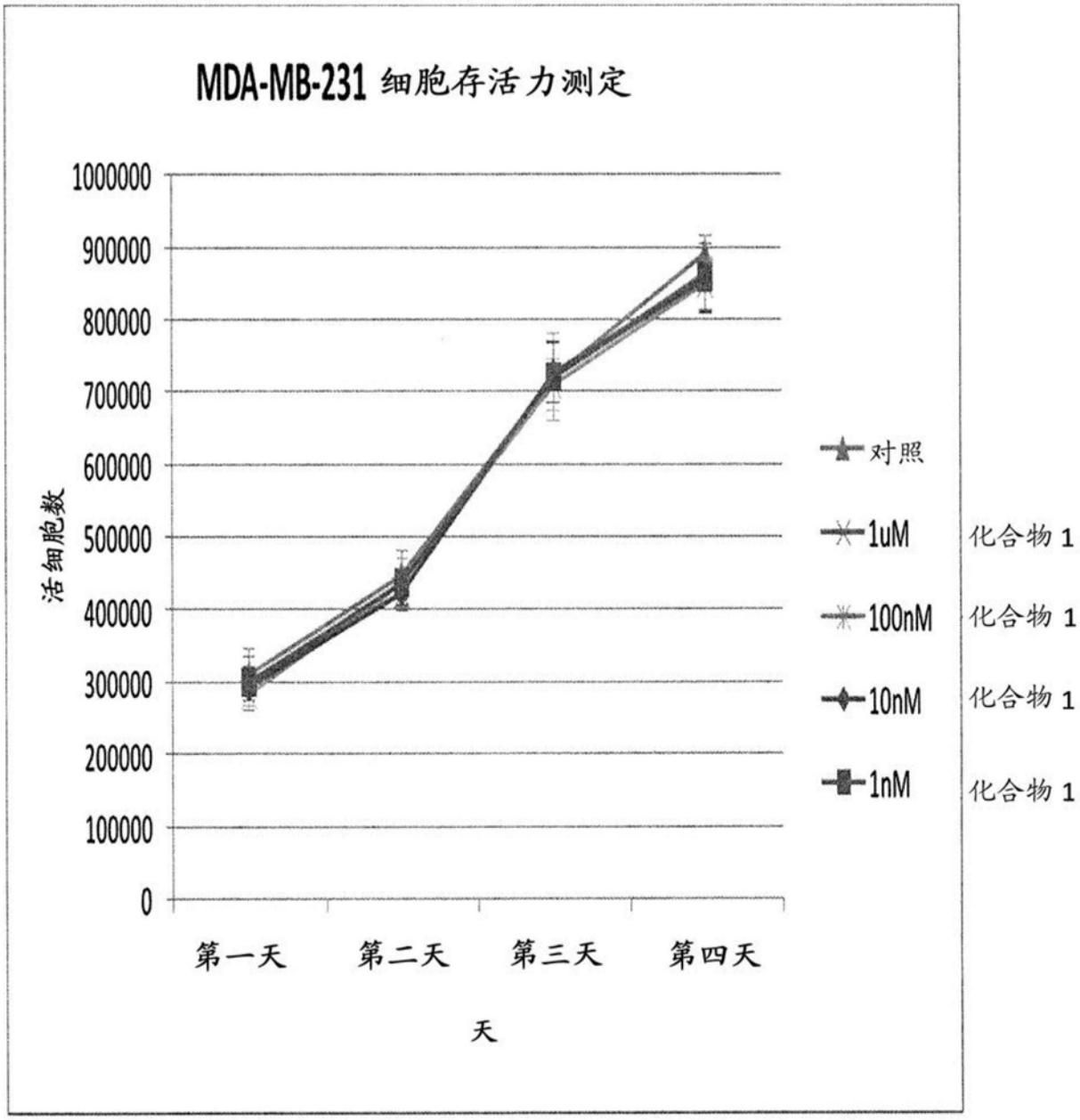

MDA-MB-231 细胞存活力测定
1000000
900000
800000
700000
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
活细胞数
第一天
第二天
第三天
第四天
天
对照
1uM 化合物 1
100nM 化合物 1
10nM 化合物 1
1nM 化合物 1

图10B

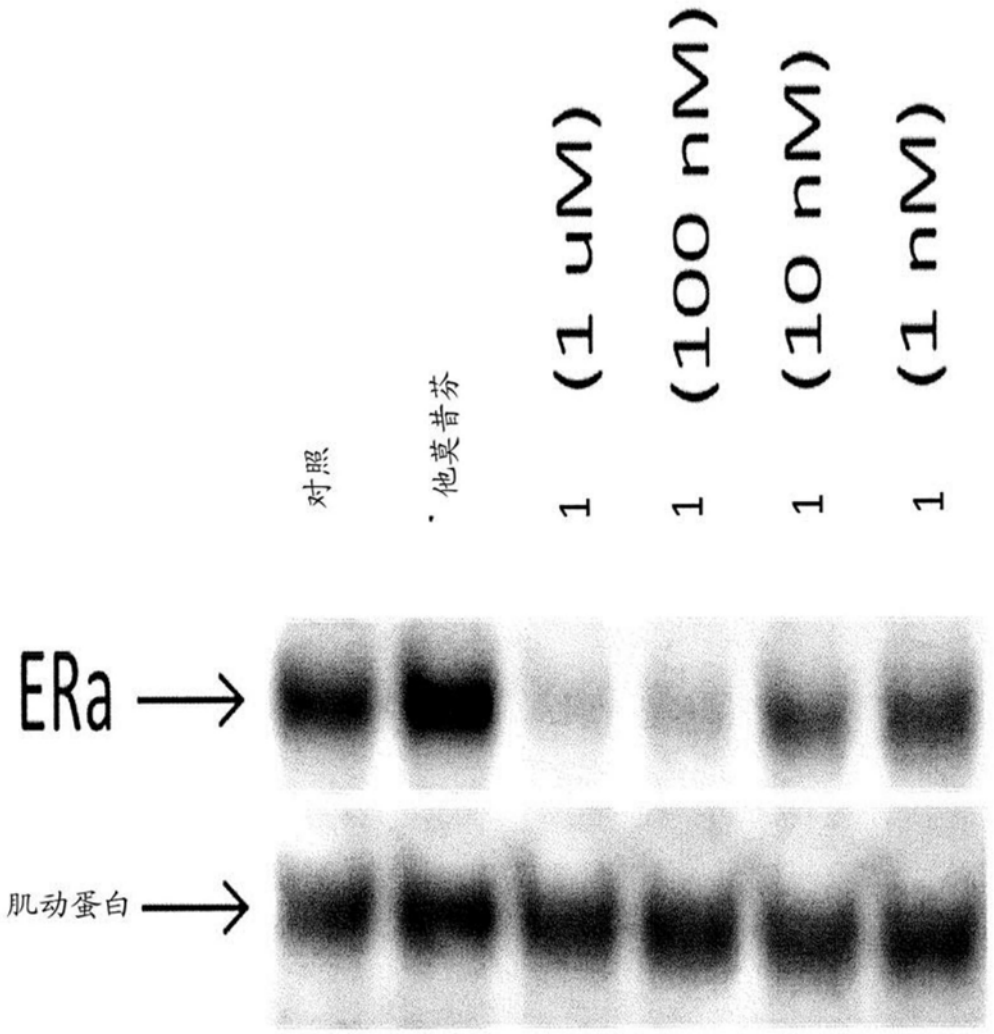


图11

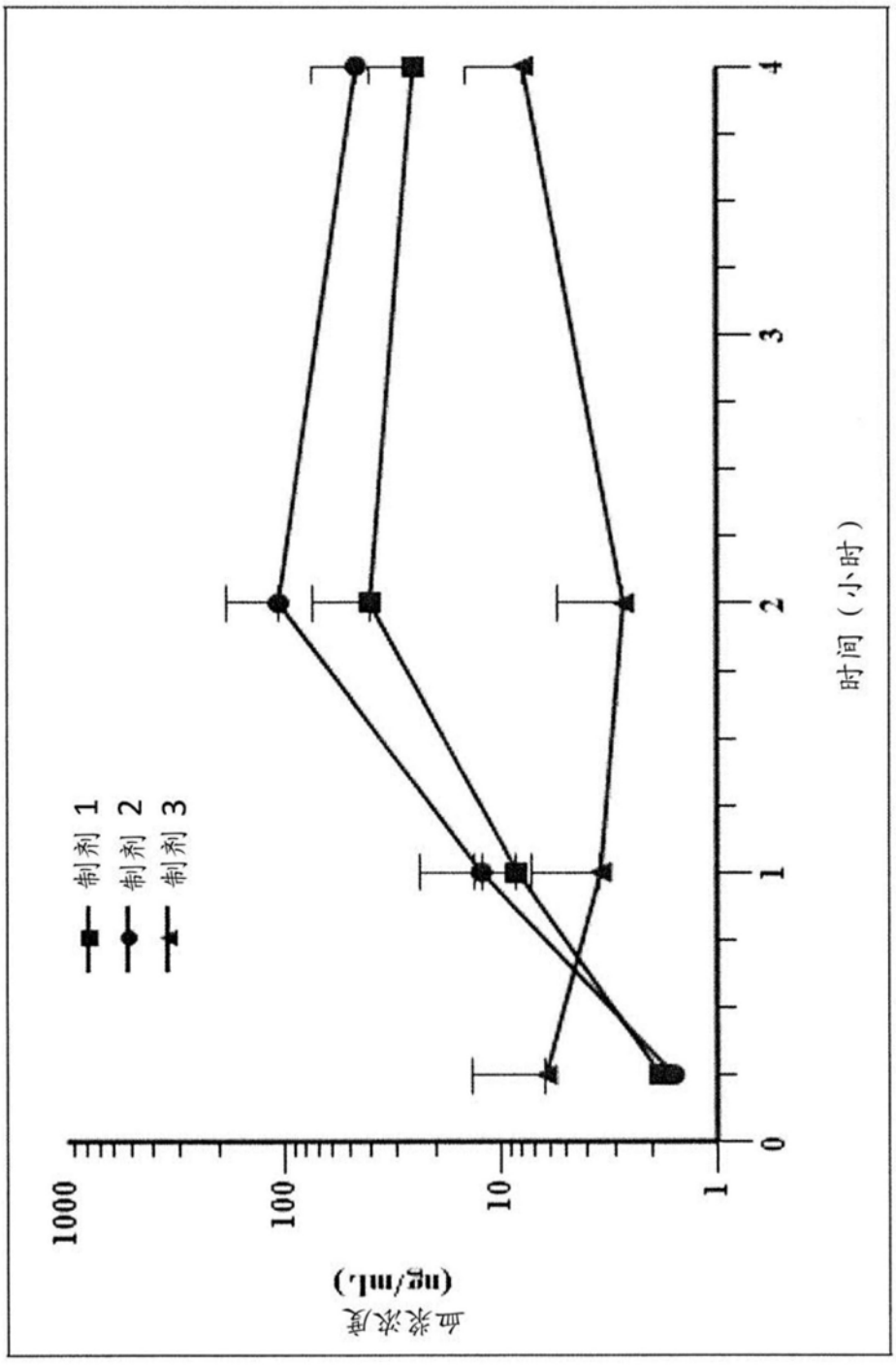


图12

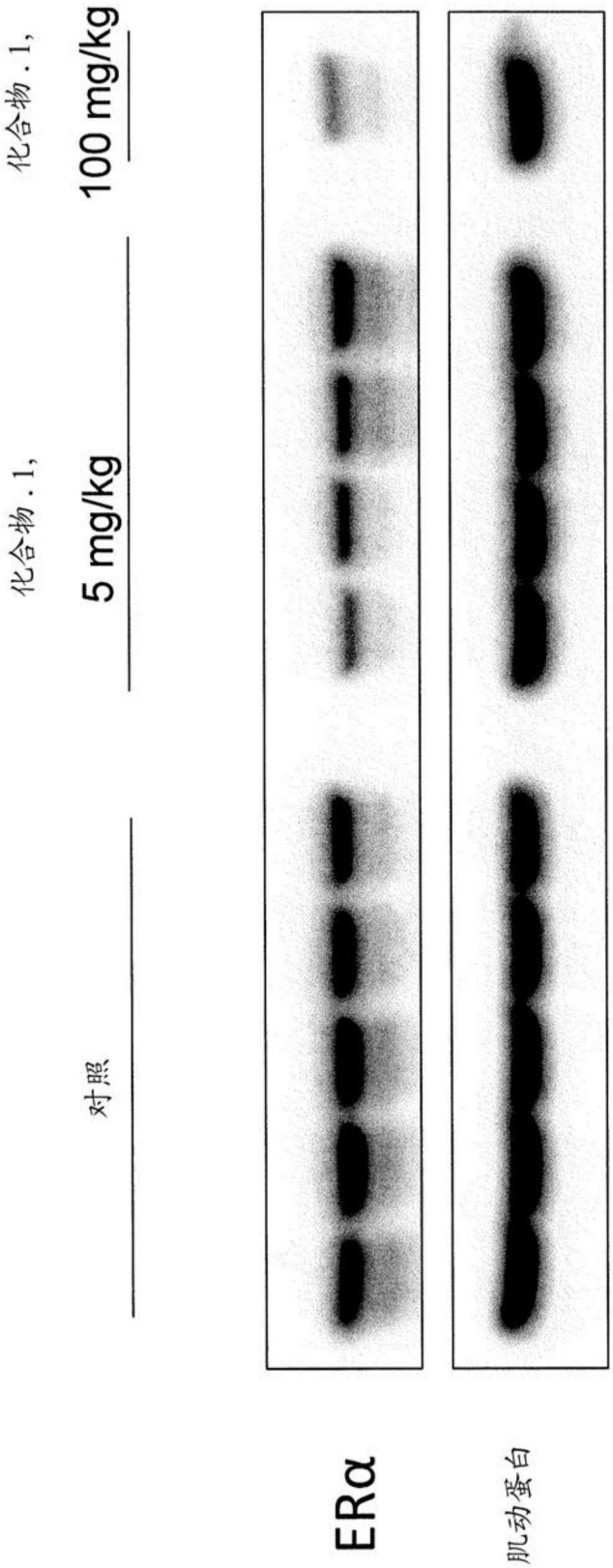


图13

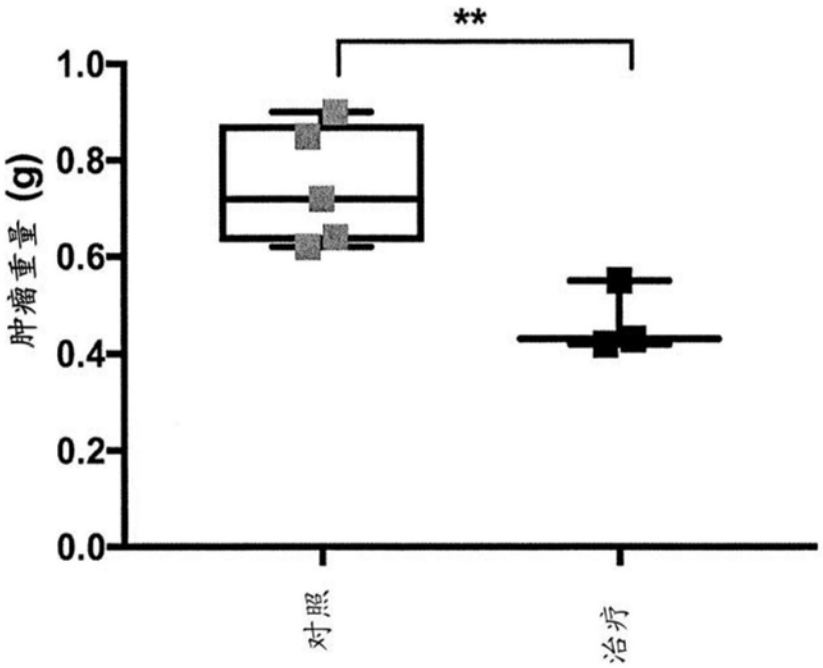

**
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
肿瘤重量 (g)
对照
治疗

图14A

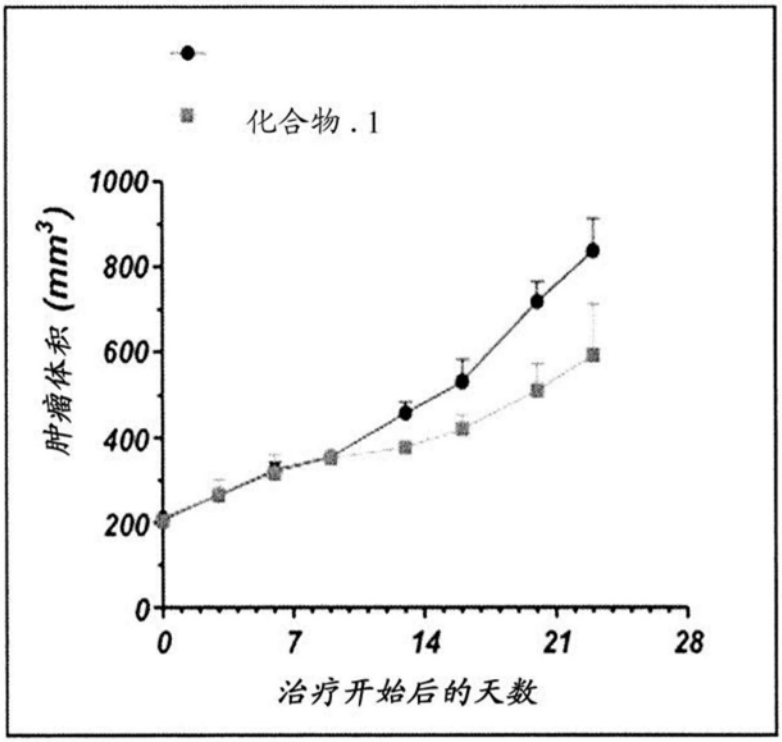

化合物 . 1
1000
800
600
400
200
0
肿瘤体积 (mm3)
0
7
14
21
28
治疗开始后的天数

图14B

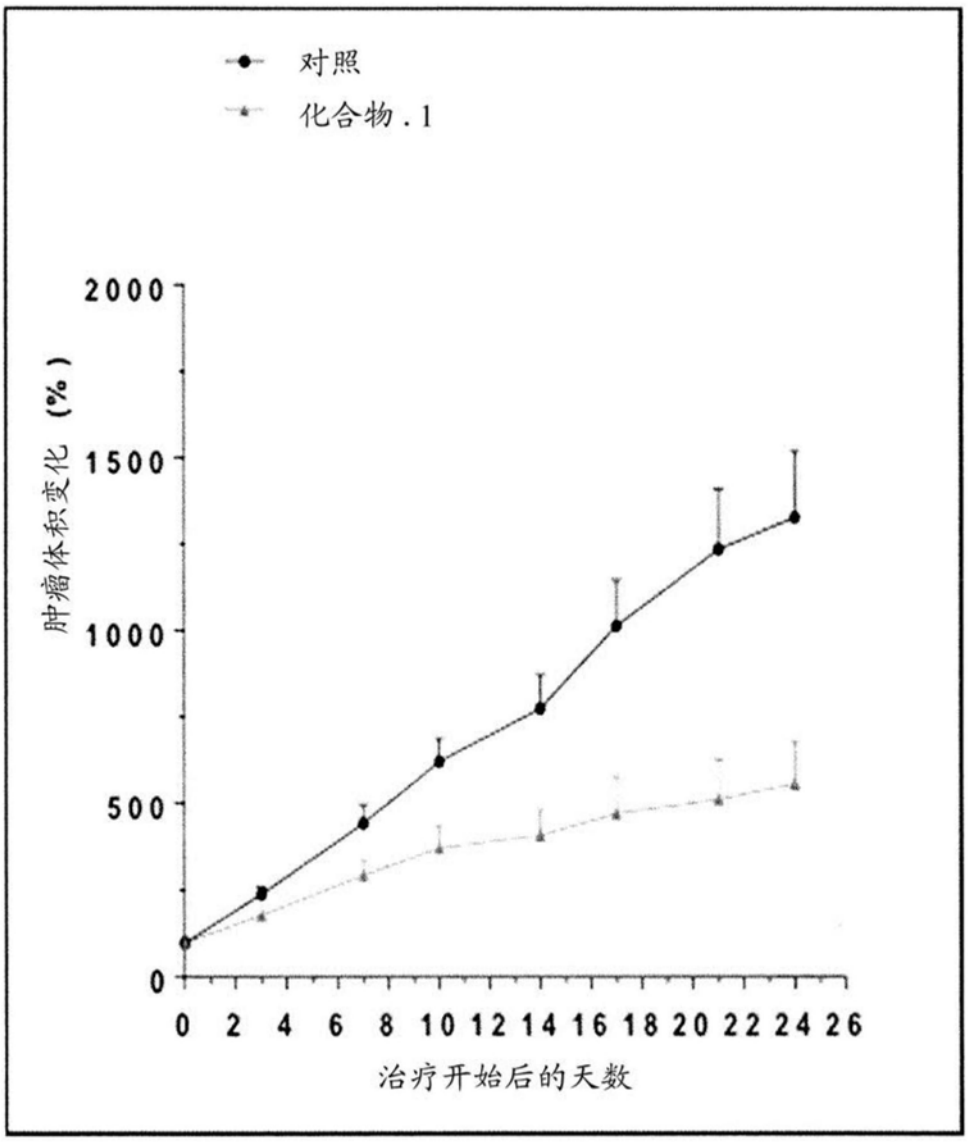

对照
化合物.1
肿瘤体积变化（%）
2000
1500
1000
500
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26
治疗开始后的天数

图14C

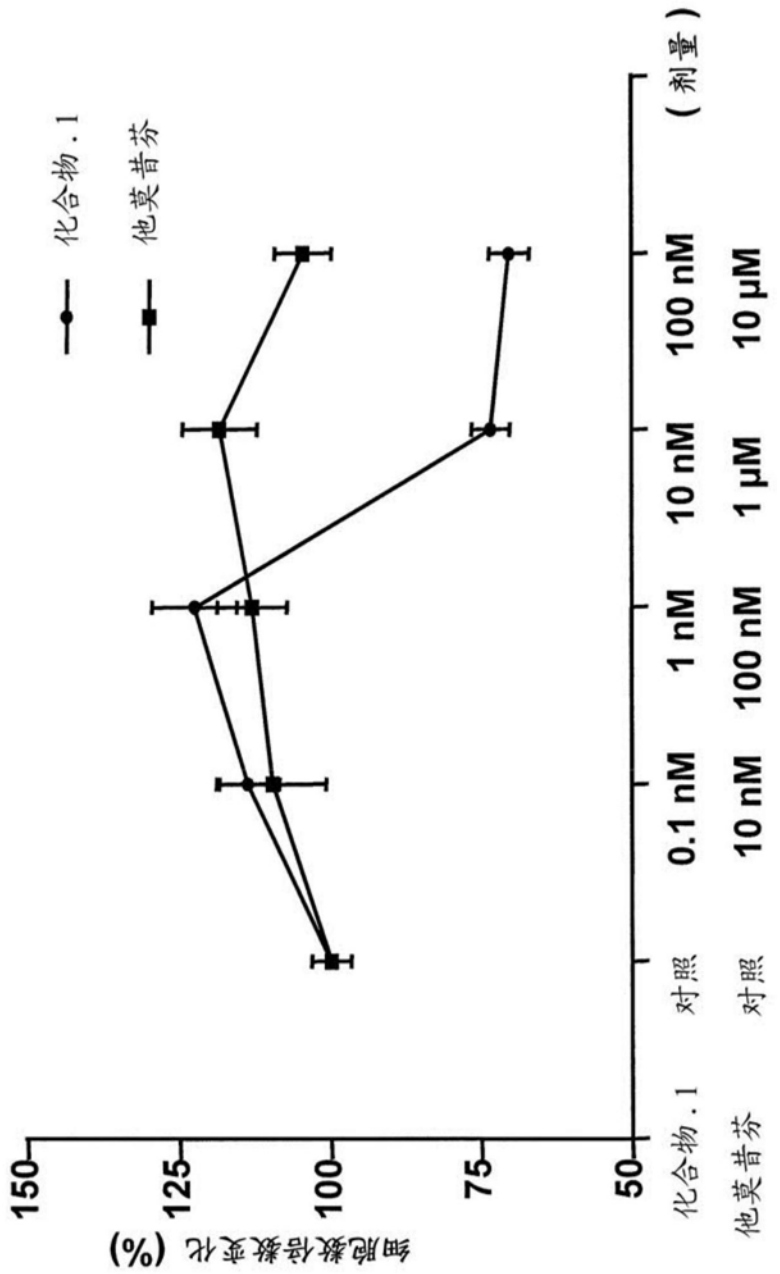

化合物.1
他莫昔芬
细胞数倍数变化 (%)
150
125
100
75
50
化合物.1
他莫昔芬
对照
对照
0.1 nM
10 nM
1 nM
100 nM
10 nM
1 μM
100 nM
10 μM
(剂量)

图15A

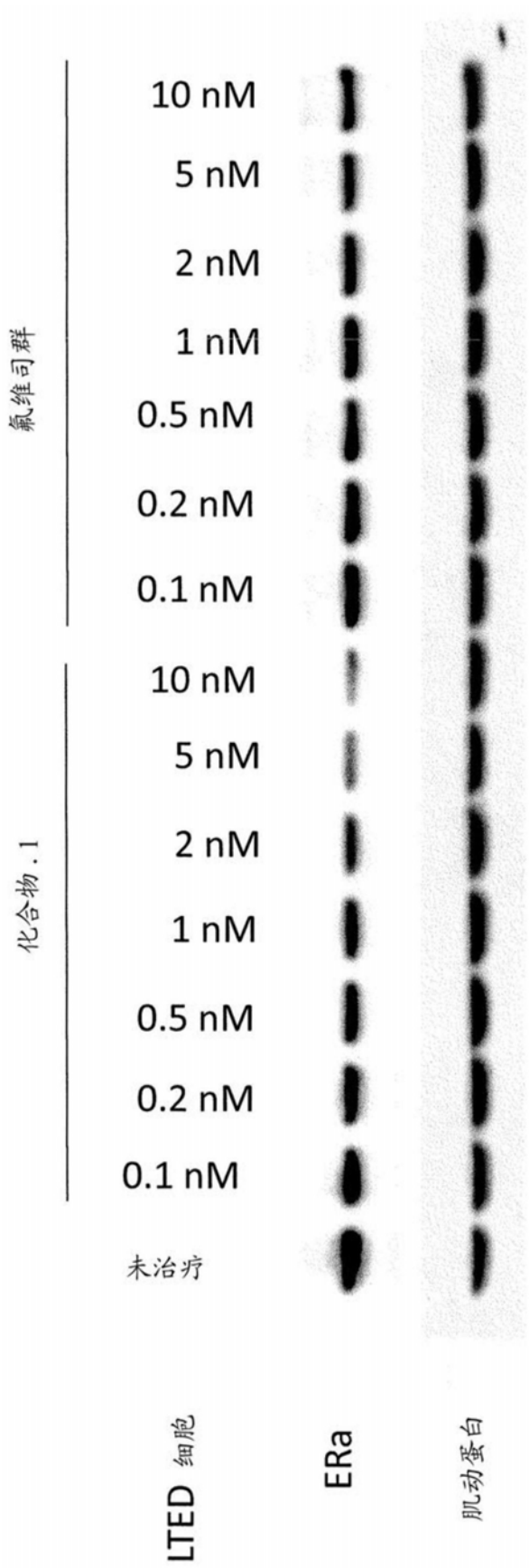

氟维司群
10 nM
5 nM
2 nM
1 nM
0.5 nM
0.2 nM
0.1 nM
化合物.1
10 nM
5 nM
2 nM
1 nM
0.5 nM
0.2 nM
0.1 nM
未治疗
LTED 细胞
ERa
肌动蛋白

图15B