(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118834201 A
(43)申请公布日 2024.10.25

(21)申请号 202410799699.6

(22)申请日 2017.12.01

(30)优先权数据
62/429,041 2016.12.01 US
62/540,049 2017.08.01 US

(62)分案原申请数据
201780085150.9 2017.12.01

(71)申请人 阿尔维纳斯运营股份有限公司
地址 美国

(72)发明人 安德鲁·P·克鲁 Y·钱 H·董 J·王 基思·R·霍恩伯格

(74)专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所有限公司 11038
专利代理师 陈樱璎

(51)Int.Cl.
C07D 401/14(2006.01)
C07D 401/04(2006.01)
C07D 487/08(2006.01)
C07D 487/10(2006.01)
C07D 417/14(2006.01)
C07D 498/10(2006.01)
C07D 471/04(2006.01)
C07K 5/062(2006.01)
C07K 5/078(2006.01)

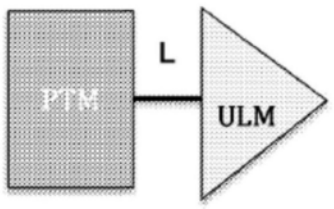
权利要求书10页 说明书474页 附图166页

(54)发明名称

作为雌激素受体降解剂的四氢萘和四氢异喹啉衍生物

(57)摘要

本公开涉及双官能化合物,其可用作雌激素受体(靶蛋白)的调节剂。特别地,本公开涉及双官能化合物,所述双官能化合物在一端上含有Von Hippel-Lindau配体、cereblon配体、细胞凋亡蛋白质配体抑制剂、小鼠双微基因同系物2配体或其组合中的至少一种,其结合相应的E3泛素连接酶,并且在另一端上含有结合靶蛋白的部分,使得靶蛋白被置于泛素连接酶附近,以实现靶蛋白的降解(和抑制)。本公开显示出与靶蛋白的降解/抑制相关的广泛范围的药理学活性。使用本公开的化合物和组合物治疗或预防由靶蛋白的聚集或积累导致的疾病或病症。



CN 118834201 A

1.一种双官能化合物,其具有以下化学结构:

ULM－L－PTM,

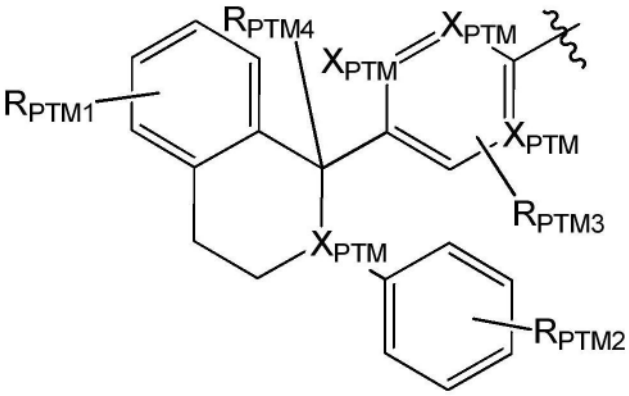
或者其药学可接受的盐、对映体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,

其中:

所述ULM是结合E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分;

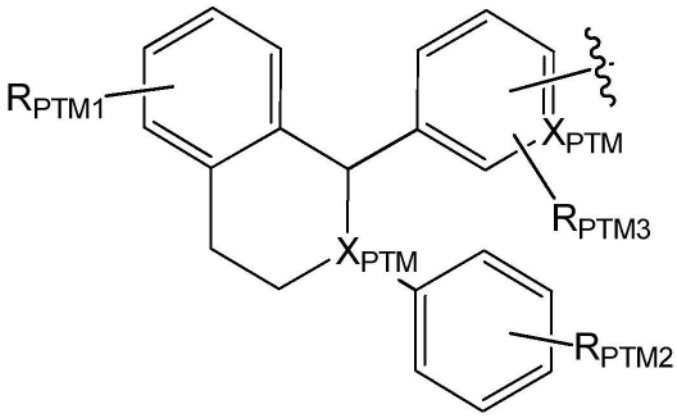
所述L是连接所述ULM和所述PTM的键或化学连接部分;并且

所述PTM是由以下化学结构表示的雌激素受体蛋白质靶向部分:



或

式 (I_{PTM})



,

式 (II_{PTM})

其中:

每个X_{PTM}独立地是CH、N;

指示接头、ULM、ULM'、PTM'或其组合中的至少一个的附着位点;

每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、烷氧基、甲氧基、乙氧基、O(CO)R_{PTM},其中所述取代可以是单取代、二取代或三取代,并且R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或者芳基;

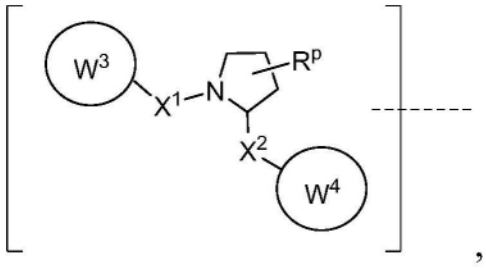
每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、直链或支链烷基、烷氧基、甲氧基、乙氧基,其中所述取代可以是单取代或二取代;

每个R_{PTM3}独立地是H、卤素,其中所述取代可以是单取代或二取代;并且

R_{PTM4}是H、烷基、甲基、乙基。

2.根据权利要求1所述的双官能化合物,其中所述E3泛素连接酶结合部分靶向选自Von Hippel-Lindau(VLM)、cereblon(CLM)、小鼠双微基因同系物2(MLM)和IAP(ILM)的E3泛素连接酶。

3.根据权利要求1或2所述的双官能化合物,其中ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合部分(VLM),其化学结构由以下表示:



,

其中:

X^1、X^2各自独立地选自键、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C=O、C=S、SO和SO_2;

R^{Y3}、R^{Y4}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素取代的直链或支链C_{1-6}烷基、任选被0-3个R^P基团取代的C_{1-6}烷氧基;

R^P是0、1、2或3个基团,其独立地选自H、卤素、-OH、C_{1-3}烷基、C=O;

W^3选自任选被取代的-T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3、-T-N($R^{1a}R^{1b}$)、-T-芳基、任选被取代的-T-杂芳基、任选被取代的-T-杂环、任选被取代的-NR^1-T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环;

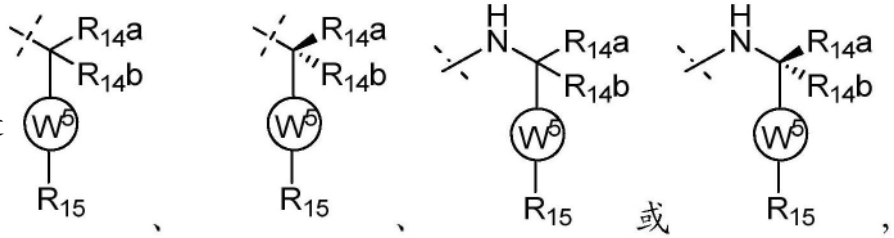
X^3是C=O、R^1、R^{1a}、R^{1b};

R^1、R^{1a}、R^{1b}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、R^{Y3}C=O、R^{Y3}C=S、R^{Y3}SO、$R^{Y3}SO_2$、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=O、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=S、N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO和N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2;

T选自任选被取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团,其中亚甲基基团中的每一个任选被选自以下的一个或两个取代基取代:卤素、甲基、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或者任选被取代的氨基酸侧链;并且

n是0至6,

W^4是



,

R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基;

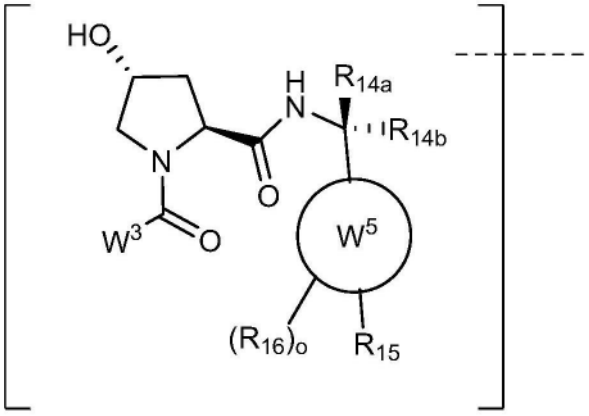
W^5选自苯基或5-10元杂芳基,

R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}SO_2R_{14b}$、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基;芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基;

并且其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或

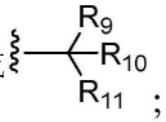
两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

4.根据权利要求1或2所述的双官能化合物,其中ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合部分(VLM),其化学结构由以下表示:

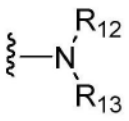
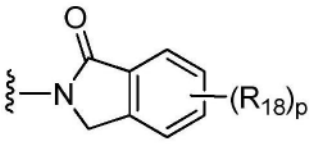
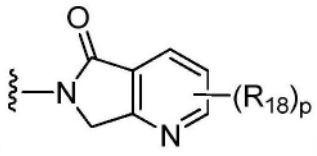


,

其中:

W^3选自任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、或  ;

R_9和R_{10}独立地是氢、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基、或卤代烷基,或者R_9、R_{10}以及它们附着至的碳原子形成任选被取代的环烷基;

R_{11}选自任选被取代的杂环、任选被取代的烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基、  、  或  ;

R_{12}选自H或任选被取代的烷基;

R_{13}选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基;

R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基;

W^5选自苯基或5-10元杂芳基,

R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}SO_2R_{14b}$、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基;任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的环烷基或任选被取代的环杂烷基;

R_{16}独立地选自卤素、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、羟基或任选被取代的卤代烷氧基;

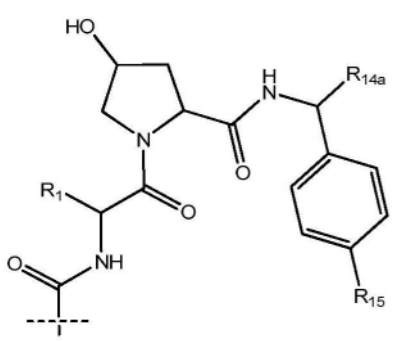
o是0、1、2、3或4;

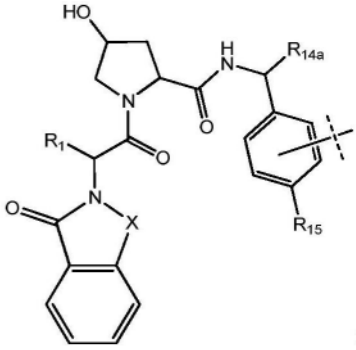
R_{18}独立地选自H、卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头;

p是0、1、2、3或4;并且

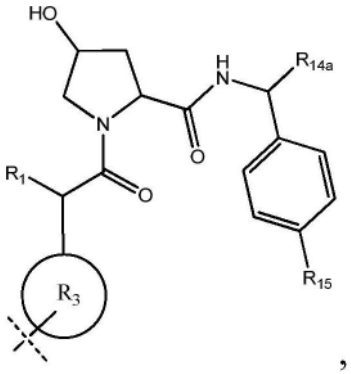
所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

5.根据权利要求1-4中任一项所述的双官能化合物,其中所述ULM具有选自以下的化学结构:





和



,

其中:

R_1是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基;任选被取代的烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基或卤代烷基;

R_{14a}是H、卤代烷基、任选被取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基;

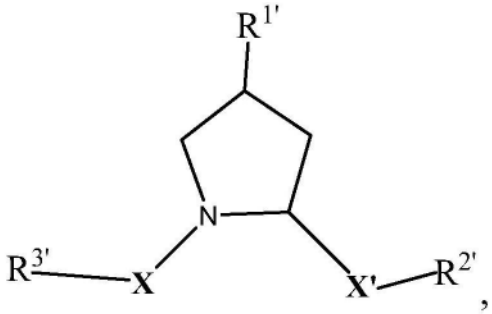
R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基;任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基、环烷基或环杂烷基;

X是C、CH_2、或C=O

R_3不存在或者为任选被取代的5或6元杂芳基;并且

其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

6.根据权利要求1或2中任一项所述的双官能化合物,其中所述ULM包含根据以下化学结构的基团:



ULM-g

其中：

ULM-g的$R^{1'}$是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的-$(CH_2)_nOH$、任选被取代的-$(CH_2)_nSH$、任选被取代的$(CH_2)_nO$-(C_1-C_6)烷基、含有环氧化物部分WCOCW的任选被取代的$(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)烷基(其中每个W独立地是H或C_1-C_3烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nCOOH$、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2、任选被取代的-$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2O)_nH$、任选被取代的-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_nCOOH$、任选被取代的-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_nH$、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nCOOH$、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、任选被取代的-SO_2R_S、任选被取代的$S(O)R_S$、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl)；

ULM-g的R_1和R_2各自独立地是H或C_1-C_6烷基,其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(优选氟)取代；

ULM-g的R_S是C_1-C_6烷基、任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基或-$(CH_2)_mNR_1R_2$基团；

ULM-g的X和X'各自独立地是C=O、C=S、-S(O)、$S(O)_2$,(优选地X和X'均为C=O)；

ULM-g的$R^{2'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$X^{R2'}$-烷基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-芳基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-杂芳基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-杂环基团；任选被取代的；

ULM-g的$R^{3'}$是任选被取代的烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v$

$(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环;-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂环'基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂环基团、任选被取代的-$X^{R3'}$-烷基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂环基团;任选被取代的;

ULM-g的R_{1N}和R_{2N}各自独立地是H、任选被一个或两个羟基和至多三个卤素基团取代的C_1-C_6烷基、或任选被取代的-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基或-$(CH_2)_n$-杂环基;

ULM-g的V是O、S或NR_1;

ULM-g的R_1与上文相同;

ULM-g的R^1和$R_{1'}$各自独立地是H或C_1-C_3烷基;

ULM-g的$X^{R2'}$和$X^{R3'}$各自独立地是任选被取代的-$CH_2)_n$-、-$CH_2)_n$-$CH(X_v)=CH(X_v)$-(顺式或反式)、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或C_3-C_6环烷基,其中X_v是H、卤素或任选被取代的C_1-C_3烷基;

ULM-g的每个m独立地是0、1、2、3、4、5、6;

ULM-g的每个m'独立地是0或1;

ULM-g的每个n独立地是0、1、2、3、4、5、6;

ULM-g的每个n'独立地是0或1;

ULM-g的每个u独立地是0或1;

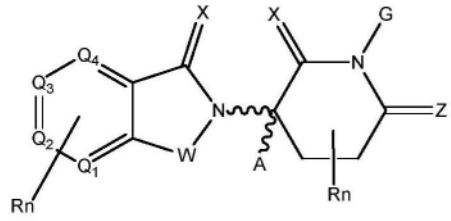
ULM-g的每个v独立地是0或1;

ULM-g的每个w独立地是0或1;并且

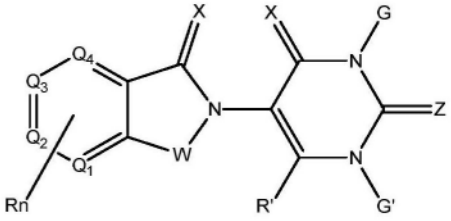
当PTM不是ULM'时,任选地修饰ULM-g的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以通过接头基团共价键合至PTM基团,或当PTM是ULM'时,任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以直接或通过接头基团彼此共价键合,或者其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

7.根据权利要求1或2中任一项所述的双官能化合物,其中所述ULM是选自以下的cereblon E3连接酶结合部分(CLM):沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其等排物或其衍生物。

8.根据权利要求1、2或7中任一项所述的双官能化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:

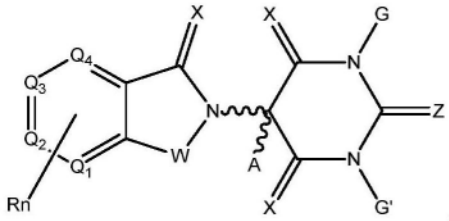


，

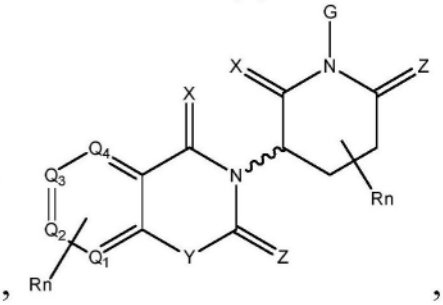


，

(a) (b)

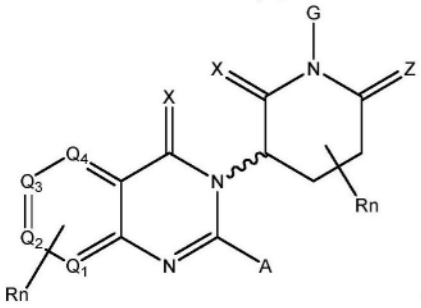


，

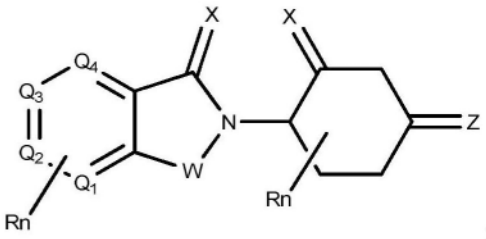


，

(c) (d)



、或



，

(e) (f)

其中：

W选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

每个X独立地选自O、S和H_2；

Y选自CH_2、-C＝CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

Z选自O、S和H_2；

G和G’独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、OH、R’OCOOR、R’OCONRR”、任选被R’取代的CH_2-杂环基、和任选被R’取代的苄基；

Q_1、Q_2、Q_3和Q_4表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

A独立地选自基团H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、环烷基、Cl和F；

R包含-CONR’R”、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SO_2R’、-SO_2NR’R”、-CR’R”-、-CR’NR’R”-、(-CR’O)$_n$R”、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链、任选被取代的)、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR’)R”、-P(O)R’R”、-OP(O)(OR’)R”、-OP(O)R’R”、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR’SO_2NR’R”、-NR’CONR’R”、-CONR’COR”、-NR’C(＝N-CN)NR’R”、-C(＝N-CN)NR’R”、-NR’C(＝N-CN)R”、-NR’C(＝C-NO_2)NR’R”、-SO_2NR’COR”、-NO_2、-CO_2R’、-C(C＝N-OR’)R”、-CR’＝CR’R”、-CCR’、-S(C＝O)(C＝N-R’)R”、-SF_5和-OCF_3；

R’和R”独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(＝O)R、杂环基，其各自是任选被取代的；

〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键;并且

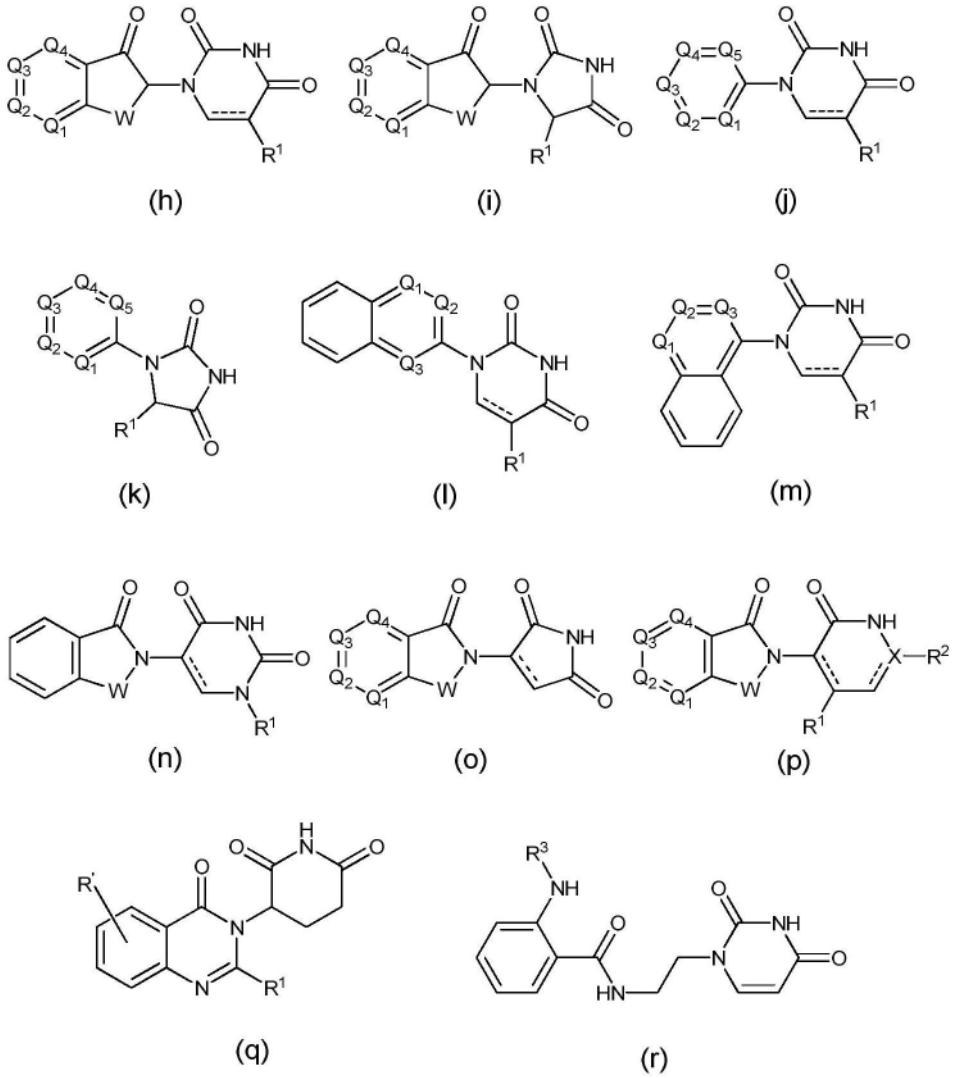
R_n包含官能团或原子,

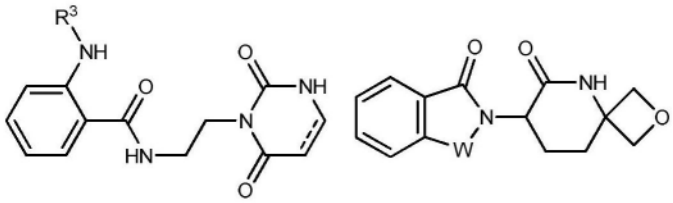
其中n是1-10的整数,并且其中

当n是1时,修饰R_n以与接头基团(L)共价连接,并且

当n是2、3或4时,则修饰一个R_n以与接头基团(L)共价连接,并且任选地修饰任何其它R_n,以共价连接至PTM、CLM、具有与CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM'、第二接头或者其中任何多个或组合。

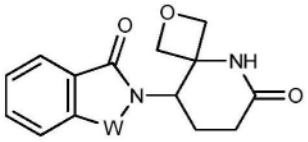
9.根据权利要求1、2或7中任一项所述的双官能化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:



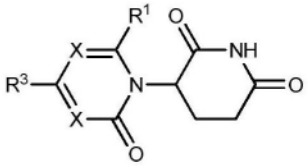


(s)

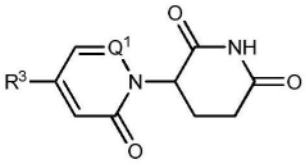
(t)



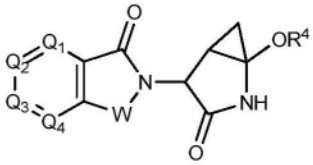
(u)



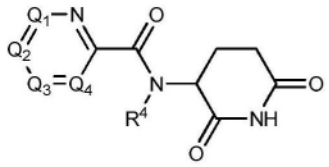
(v)



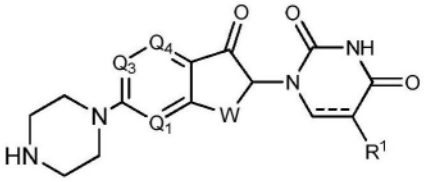
(w)



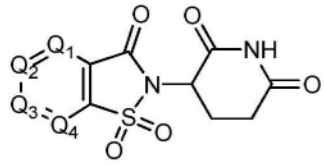
(x)



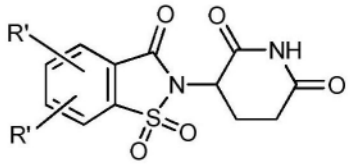
(y)



(z)



(aa)



(ab)

其中：

式(h)到(ab)的W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

式(h)到(ab)的Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5独立地表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

式(h)到(ab)的R^1选自H、CN、C1-C3烷基；

式(h)到(ab)的R^2选自H、CN、C1-C3烷基、CHF_2、CF_3、CHO；

式(h)到(ab)的R^3选自H、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

式(h)到(ab)的R^4选自H、烷基、取代的烷基；

式(h)到(ab)的R^5是H或低级烷基；

式(h)到(ab)的X是C、CH或N；

式(h)到(ab)的R’选自H、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

式(h)到(ab)的R是H、OH、低级烷基、低级烷氧基、氰基、卤代低级烷氧基或卤代低级烷基;

式(h)到(ab)的 是单键或双键;并且

CLM与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合共价连接。

10.根据权利要求1或2所述的双官能化合物,其中所述ULM是(MDM2)结合部分(MLM),其具有选自如下的化学部分:取代的咪唑啉、取代的螺-吲哚啉酮、取代的吡咯烷、取代的哌啶酮、取代的吗啉酮、取代的吡咯并嘧啶、取代的咪唑并吡啶、取代的噻唑并咪唑啉、取代的吡咯并吡咯烷酮和取代的异喹啉酮。

作为雌激素受体降解剂的四氢萘和四氢异喹啉衍生物

[0001] 本申请是申请日为2017年12月01日、申请号为201780085150.9、发明名称为“作为雌激素受体降解剂的四氢萘和四氢异喹啉衍生物”的中国发明专利申请的分案申请。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本公开要求于2016年12月1日提交并且名称为:TETRAHYDRONAPHTHALENE AND TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS的美国临时专利申请号62/429,041,以及于2017年8月1日提交并且名称为:TETRAHYDRONAPHTHALENE AND TETRAHYDROISOQUINOLINE DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS的美国临时专利申请号62/540,049的优先权,所述美国临时专利申请的内容为了所有目的以引用的方式整体并入本文。

[0004] 以引用的方式并入

[0005] 于2016年8月5日提交的美国专利申请序列号15/230,354;以及于2016年7月11日提交的美国专利申请15/206,497;以及于2016年7月13日提交的美国专利申请15/209,648;以及于2017年10月11日提交的美国专利申请序列号15/730,728;以及于2015年4月14日提交,作为美国专利申请公布号2015/0291562公开的美国专利申请序列号14/686,640;以及于2015年7月6日提交,以美国专利申请公布号2016/0058872公开的美国专利申请序列号14/792,414;以及于2014年7月11日提交,以美国专利申请公布号2014/0356322公开的美国专利申请序列号14/371,956;以及于2016年9月15日提交,名称为“INDOLE DERIVATIVES AS ESTROGEN RECEPTOR DEGRADERS”的专利申请序列号62/395,228;以及于2016年3月18日提交,以美国专利申请公布号2016/0272639公开的美国专利申请序列号15/074,820;以及于2017年1月31日提交的美国临时专利申请序列号62/452,972;以及于2016年12月1日提交的美国临时专利申请序列号62/429,041;以及于2016年3月18日提交,以国际专利申请公布号WO2016/149668公开的国际专利申请号PCT/US2016/023258,所有这些专利申请以引用的方式整体并入本文。此外,本文引用的所有参考文献都以引用的方式整体并入本文。

技术领域

[0006] 本公开涉及化合物、组合物和包括所述化合物的药剂,及其制备方法。本公开还涉及化合物、组合物和药剂例如作为雌激素受体活性的抑制剂的用途,包括降解雌激素受体,治疗由雌激素受体介导的疾病和状况,例如治疗乳腺癌。

背景技术

[0007] 雌激素受体(ER)是核激素受体家族的成员,并且充当配体激活的转录因子,涉及基因表达的上调和下调。雌激素受体的天然激素是17-β-雌二醇(E2)和密切相关的代谢产物。雌二醇与雌激素受体的结合引起受体的二聚化,而二聚体进而又与DNA上的雌激素应答元件(ERE)结合。ER-DNA复合物募集负责将ERE下游的DNA转录成mRNA的其它转录因子,所述mRNA最终转化为蛋白质。可替代地,ER与DNA的相互作用可以通过其它转录因子的中间性间接地进行,所述转录因子最明显的是fos和jun。由于大量基因的表达受雌激素受体的调节,

并且由于雌激素受体在许多细胞类型中表达,因此通过结合天然激素或合成的ER配体的雌激素受体调节可以对生物的生理学和病理生理学具有深远的作用。

[0008] 各种疾病具有其由ER介导的病因学和/或病理学。这些疾病统称为雌激素依赖性疾病。雌激素对于女性的性发育至关重要。另外,雌激素在维持骨密度、调节血脂水平方面起重要作用,并且看起来具有神经保护作用。因而,绝经后妇女中降低的雌激素产生与许多疾病相关,所述疾病例如骨质疏松症、动脉粥样硬化、抑郁和认知障碍。相反,某些类型的增殖性疾病例如乳腺癌和子宫癌以及子宫内膜异位症受到雌激素的刺激,并且因此抗雌激素(即雌激素拮抗剂)在这些类型病症的预防和治疗中具有效用。

[0009] 存在两种不同形式的雌激素受体,通常称为α和β,各自由分开的基因(分别为ESR1和ESR2)编码。两种ER在不同组织类型中均广泛表达,但在它们的表达模式中存在一些显著差异。ERα在子宫内膜、乳腺癌细胞、卵巢基质细胞和下丘脑中发现。在男性中,ERα蛋白在输出小管的上皮中发现。ERβ蛋白的表达已在肾、脑、骨、心脏、肺、肠粘膜、前列腺和内皮细胞中得到证实。因此,选择性配体的开发可以保存雌激素的有益方面。

[0010] 乳腺癌是影响女性的最常见的恶性肿瘤,并且该疾病的发病率在全世界是渐增的。特别地,雌激素充当至少三分之一乳腺癌的内分泌生长因子,并且剥夺肿瘤的这种刺激是用于绝经前妇女中的晚期疾病的公认疗法,这通过经由手术、放射治疗或医疗手段消除卵巢功能,以及在绝经后妇女中,通过使用芳香酶抑制剂来实现。

[0011] 雌激素撤除的替代方法是用抗雌激素拮抗雌激素。这些是与雌激素应答组织中存在的雌激素受体(ER)结合并竞争的药物。常规的非甾体类抗雌激素,例如他莫昔芬,有效竞争ER结合,但它们的有效性经常受到其展示的部分激动的限制,这导致雌激素介导的活性的不完全阻断。在雌激素依赖性疾病的治疗中,对于ER具有高亲和力且没有任何激动剂效应的特异性或“纯”抗雌激素可以具有超过常规非甾体类抗雌激素的优点。氟维司群是新一类强力纯抗雌激素中的第一种,并且完全没有与目前可用的抗雌激素如他莫昔芬相关的部分激动剂,雌激素样活性。

[0012] 因此,需要拮抗ER受体的其它方法。一种方法是开发选择性ER下调调节剂或降解物,其在转录物或蛋白质水平上减少ER表达。

[0013] 大多数小分子药物在紧密和明确界定的口袋中结合酶或受体。另一方面,由于其大接触表面以及所牵涉的浅沟或平坦界面,蛋白质-蛋白质相互作用众所周知难以使用小分子靶向。E3泛素连接酶(其中数百种在人中已知)赋予关于泛素化的底物特异性,并且因此,由于其对于某些蛋白质底物的特异性,是比一般蛋白酶体抑制剂更有吸引力的治疗靶。E3连接酶配体的开发已证明是挑战性的,部分是由于它们必须破坏蛋白质-蛋白质相互作用的事实。然而,最近的发展已提供了与这些连接酶结合的特异性配体。例如,自从发现第一个小分子E3连接酶抑制剂nutlin以来,已报道了靶向E3连接酶的另外化合物,但该领域仍是发展不完全的。例如,自从发现第一个小分子E3连接酶小鼠双微基因2同系物(MDM2)抑制剂Nutlins以来,已报道了靶向MDM2(即人双微基因2或HDM2)E3连接酶的另外化合物(J.Di等人,Current Cancer Drug Targets(2011),11(8),987-994)。

[0014] 肿瘤抑制基因p53在响应DNA损伤或应激的细胞生长停滞和细胞凋亡中起重要作用(A.Vazquez等人,Nat.Rev.Drug.Dis.(2008),7,979-982),并且p53的失活已作为肿瘤细胞存活的主要途径之一提出(A.J.Levine等人,Nature(2000),408,307-310)。在癌症患者

中,约50％的患者发现有p53突变(M.Hollstein等人,Science(1991),233,49-53),而具有野生型p53的患者经常发现通过MDM2经由p53和MDM2的蛋白质-蛋白质相互作用的p53下调(P.Chene等人,Nat.Rev.Cancer(2003),3,102-109)。在没有致癌应激信号的正常细胞条件下,MDM2使p53保持在低浓度下。响应DNA损伤或细胞应激,p53水平增加,并且由于来自p53/MDM2自身调节系统的反馈回路,这也导致MDM2的增加。换言之,p53在转录水平下调节MDM2,并且MDM2在其活性水平下调节p53(A.J.Levine等人,Genes Dev.(1993)7,1126-1132)。

[0015] 几种机制可以解释通过MDM2的p53下调。首先,MDM2结合p53的N末端结构域并且阻断p53-响应基因的表达(J.Momand等人,Cell(1992),69,1237-1245)。其次,MDM2将p53从核穿梭到细胞质以促进蛋白酶解降解(J.Roth等人,EMBO J.(1998),17,554-564)。最后,MDM2携带通过泛素依赖性26s蛋白酶系统统(UPS),将泛素缀合至p53用于降解的内在E3连接酶活性(Y.Haupt等人,Nature(1997)387,296-299)。因此,由于MDM2充当E3连接酶,所以将MDM2募集到引起疾病的蛋白质并且实现其泛素化和降解是用于药物开发的高度感兴趣的方法。

[0016] 具有令人兴奋的治疗潜力的一种E3连接酶是von Hippel-Lindau(VHL)肿瘤抑制因子,E3连接酶复合物VCB的底物识别亚基,其也由延伸蛋白B和C、Cul2和Rbx1组成。VHL的主要底物是缺氧诱导因子1α(HIF-1α),其是响应低氧水平上调基因例如促血管生成生长因子VEGF和红血细胞诱导细胞因子促红细胞生成素的转录因子。生成针对E3连接酶的底物识别亚基的von Hippel-Lindau(VHL)的第一个小分子配体,并且获得晶体结构,证实该化合物模拟转录因子HIF-1α(VHL的主要底物)的结合模式。

[0017] Cereblon是人中由CRBN基因编码的蛋白质。CRBN直向同源物从植物到人都是高度保守的,这强调了它的生理重要性。Cereblon与受损的DNA结合蛋白1(DDB1)、Cullin-4A(CUL4A)和cullin调节剂1(ROC1)形成E3泛素连接酶复合物。这种复合物使许多其它蛋白质泛素化。通过尚未完全阐明的机制,靶蛋白的cereblon泛素化导致成纤维细胞生长因子8(FGF8)和成纤维细胞生长因子10(FGF10)的水平增加。FGF8依次又调节许多发育过程,例如肢体和听泡形成。净结果是这种泛素连接酶复合物对于胚胎中的肢体生长是重要的。在不存在cereblon的情况下,DDB1与DDB2形成复合物,所述DDB2充当DNA损伤结合蛋白。

[0018] 细胞凋亡蛋白抑制剂(IAP)是涉及抑制细胞凋亡即细胞死亡的蛋白质家族。人IAP家族包括8个成员,并且众多其它生物含有IAP同系物。IAP含有E3连接酶特异性结构域和杆状病毒IAP重复(BIR)结构域,其识别底物且促进其泛素化。IAP促进泛素化,并且可以直接结合且抑制半胱天冬酶。半胱天冬酶是实施细胞凋亡的蛋白酶(例如半胱天蛋白酶-3、半胱天冬酶-7和半胱天蛋白酶-9)。因此,通过半胱天冬酶的结合,IAP抑制细胞死亡。然而,促细胞凋亡刺激可以导致线粒体蛋白DIABLO(也称为第二线粒体衍生的半胱天冬酶或SMAC活化剂)和HTRA2(也称为Omi)的释放。DIABLO和HTRA2的结合看起来阻断IAP活性。

[0019] SMAC与基本上所有已知的IAP相互作用,包括XIAP、c-IAP1、c-IAP2、NIL-IAP、Bruce和生存素。成熟SMAC的前四个氨基酸(AVPI)与IAP的一部分结合,这被认为是阻断IAP的抗细胞凋亡效应所必需的。

[0020] 双官能化合物,例如美国专利申请公布号2015-0291562和2014-0356322(以引用的方式并入本文)中描述的那些,作用于将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶用于降解。特别地,这些出版物描述了双官能或蛋白酶解靶向嵌合(PROTAC)化合物,其发现用作各种多肽

和其它蛋白质的靶向泛素化的调节剂的效用,其然后被双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。

[0021] 本公开鉴定了能够抑制雌激素受体功能的化合物,包括降解雌激素受体的化合物。

发明内容

[0022] 本公开描述了双官能化合物及其使用方法,所述双官能化合物的作用在于将内源蛋白质募集到E3泛素连接酶用于降解。特别地,本公开提供了双官能或蛋白酶解靶向嵌合(PROTAC)化合物,其发现用作各种多肽和其它蛋白质的靶向泛素化的调节剂的效用,其然后被如本文所述的双官能化合物降解和/或以其它方式抑制。本文提供的化合物的优点在于广泛范围的药理学活性是可能的,与来自事实上任何蛋白质类别或家族的靶向多肽的降解/抑制一致。另外,该说明书提供了使用有效量的如本文所述的化合物用于治疗或改善疾病状况,例如诸如乳腺癌的癌症的方法。

[0023] 因此,在一个方面,本公开提供了双官能或PROTAC化合物,其包含E3泛素连接酶结合部分(即,E3泛素连接酶的配体或"ULM"基团),以及结合靶蛋白的部分(即,蛋白质/多肽靶向配体或"PTM"基团),使得靶蛋白/多肽置于泛素连接酶附近,以实现该蛋白质的降解(和抑制)。在优选的实施例中,ULM(泛素化连接酶调节剂)可以是Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶(VHL)结合部分(VLM)、或cereblon E3泛素连接酶结合部分(CLM)、或小鼠双微基因2同系物(MDM2)E3泛素连接酶结合部分(MLM)、或IAP E3泛素连接酶结合部分(即"ILM")。举例来说,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0024]

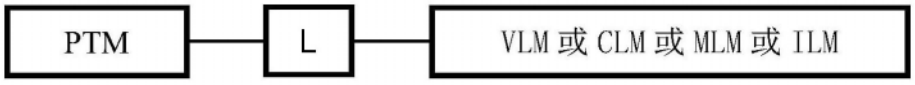
[0025] 如本文所示的PTM和ULM部分(例如,VLM、CLM、MLM、ILM或其组合)的各自位置及其数目仅作为例子提供,并且不预期以任何方式限制化合物。如本领域技术人员所理解的,可以合成如本文所述的双官能化合物,使得各个官能部分的数目和位置可以根据需要而变。

[0026] 在某些实施例中,双官能化合物还包含化学接头("L")。在这个例子中,双官能化合物的结构可以描述为:

[0027]

[0028] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是接头,例如,将PTM与ULM偶联的键或化学基团,并且ULM是IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM)、或Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶(VHL)结合部分(VLM)、或cereblon E3泛素连接酶结合部分(CLM)、或小鼠双微基因2同系物(MDM2)E3泛素连接酶结合部分(MLM)。

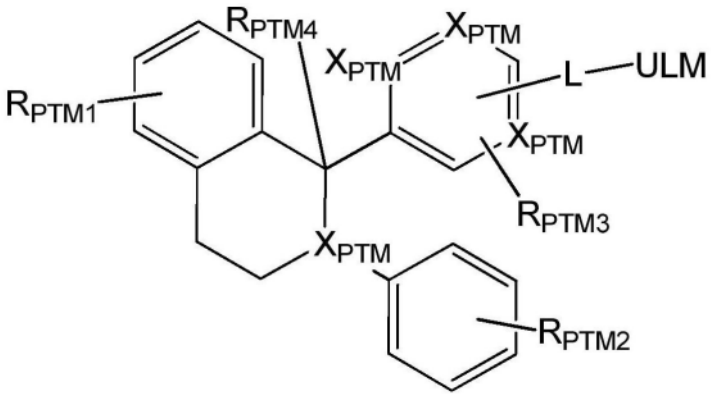
[0029] 举例来说,双官能化合物的结构可以描绘为:

[0030] 

[0031] 其中:PTM是蛋白质/多肽靶向部分;"L"是偶联PTM和VLM、CLM、MLM、ILM或其组合中的至少一种的接头(例如键或化学接头基团);VLM是Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶结合部分,其与VHL E3连接酶结合;CLM是cereblon E3泛素连接酶结合部分,其与cereblon结

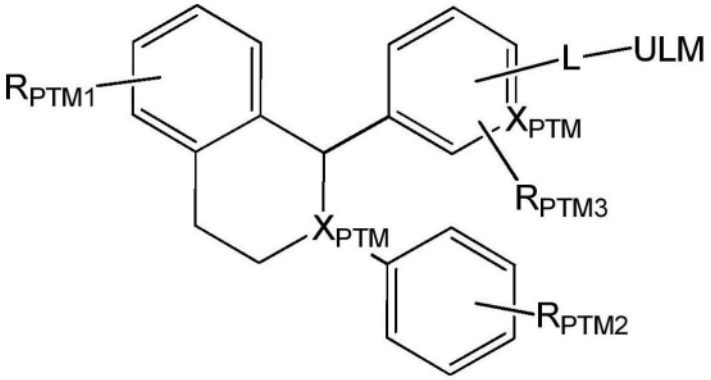
合;MLM是MDM2 E3泛素连接酶结合部分;并且ILM是与IAP结合的IAP结合部分。

[0032] 在一个方面,本公开提供了式(I)或(II)的化合物:

[0033] 

或

式(I)

[0034] 

,

式(II)

[0035] 其中:

[0036] 每个X_{PTM}独立地是CH、N;

[0037] ULM是ULM是ILM、或VLM、或CLM、或MLM;

[0038] L是连接四氢萘或四氢异喹啉部分与VLM、CLM、ILM、VLM或其组合中的至少一种的键或接头部分;

[0039] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、O(CO)R_{PTM},其中取代可以是单取代、二取代或三取代的,并且R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或者芳基;

[0040] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、直链或支链烷基、烷氧基(例如甲氧基或乙氧基),其中取代可以是单取代或二取代;

[0041] 每个R_{PTM3}独立地是H、卤素,其中取代可以是单取代或二取代;并且

[0042] R_{PTM4}是H、烷基、甲基、乙基。

[0043] 在某些优选的实施例中,ILM是AVPI四肽片段。因此,在某些另外的实施例中,双官能化合物的ILM分别包含氨基酸丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、脯氨酸(P)和异亮氨酸(I)或它们的非天然模拟物。在另外的实施例中,AVPI四肽片段的氨基酸通过酰胺键(即-C(O)NH-或-NHC(O)-)彼此连接。

[0044] 在某些实施例中,如本文所述的化合物包含多个独立选择的ULM、多个PTM、多个化

学接头或其组合。

[0045] 在某些实施例中,ILM包含化学部分,例如本文所述的那些。

[0046] 在另外的实施例中,VLM可以是羟脯氨酸或其衍生物。此外,其它考虑的VLM包括在美国专利申请公布号2014/03022523中,如上所述,所述美国专利申请整体并入本文。

[0047] 在一个实施例中,CLM包含源自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。在特定实施例中,化学基团是邻苯二甲酰亚氨基、或其类似物或衍生物。在某个实施例中,CLM是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其等排物或其衍生物。其它考虑的CLM描述于美国专利申请公布号2015/0291562中,所述美国专利申请整体并入本文。

[0048] 在某些实施例中,MLM可以是nutlin或其衍生物。此外,其它考虑的MLM包括在于2016年7月11日提交的美国专利申请15/206,497中,如上文所讨论的,所述美国专利申请整体并入本文。在某些另外的实施例中,双官能化合物的MLM包含化学部分,例如取代的咪唑啉、取代的螺-吲哚啉酮、取代的吡咯烷、取代的哌啶酮、取代的吗啉酮、取代的吡咯并嘧啶、取代的咪唑并吡啶、取代的噻唑并咪唑啉、取代的吡咯并吡咯烷酮和取代的异喹啉酮。

[0049] 在另外的实施例中,MLM包含上述核心结构,其中相邻的双芳基取代定位为顺式或反式构型。

[0050] 在某些实施例中,“L”是键。在另外的实施例中,接头“L”是具有1至20范围内的线性非氢原子数目的连接体。连接体“L”可以包含但不限于官能团例如醚、酰胺、烷烃、烯烃、炔烃、酮、羟基、羧酸、硫醚、亚砜和砜。接头可以含有芳族、杂芳族、环状、双环和三环部分。可以在接头中包括用卤素如Cl、F、Br和I的取代。在氟取代的情况下,可以包括单个或多个氟。

[0051] 在某些实施例中,VLM是反式-3-羟基脯氨酸的衍生物,其中反式-3-羟基脯氨酸中的氮和羧酸均被官能化为酰胺。

[0052] 在一个实施例中,CLM包含源自酰亚胺、硫代酰亚胺、酰胺或硫代酰胺的化学基团。在特定的实施例中,化学基团是邻苯二甲酰亚氨基、或其类似物或衍生物。在某些实施例中,CLM是沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其等排物或其衍生物。其它考虑的CLM描述于美国专利申请公布号US2015-0291562中,所述美国专利申请整体并入本文。在一些实施例中,CLM是哌啶-2,6-二酮的衍生物,其中哌啶-2,6-二酮可以在3-位置处被取代,并且3-取代可以是双环杂芳族,其中连接为C-N键或C-C键。CLM的例子可以是但不限于泊马度胺、来那度胺和沙利度胺及其衍生物。

[0053] 在某些实施例中,“L”是键。在另外的实施例中,接头“L”是具有1至20范围内的线性非氢原子数目的连接体。连接体“L”可以包含但不限于官能团例如醚、酰胺、烷烃、烯烃、炔烃、酮、羟基、羧酸、硫醚、亚砜和砜。接头可以含有芳族、杂芳族、环状、双环和三环部分。可以在接头中包括用卤素如Cl、F、Br和I的取代。在氟取代的情况下,可以包括单个或多个氟。

[0054] 在另一方面,说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式和药学上可接受的载体。治疗组合物调节患者或受试者(例如,诸如人的动物)中的蛋白质降解和/或抑制,并且可以用于治疗或改善通过降解和/或抑制的蛋白质调节的疾病状态或状况。在某些实施例中,如本文所述的治疗组合物可以用于实现目的蛋白质的降解,用于治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,该疾病是乳腺癌、子宫癌、卵巢

癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位症或其组合中的至少一种。在再一个方面,本公开提供了泛素化/降解细胞中的靶蛋白的方法。在某些实施例中,该方法包括施用如本文所述的双官能化合物,其包含优选通过接头部分连接的ILM和PTM、PTM和VLM、或PTM和CLM、或PTM和MLM,如本文其它地方描述的,其中VLM/ILM/CLM/MLM通过接头与PTM偶联,以靶向与PTM结合用于降解的蛋白质。类似地,其中PTM(例如,四氢萘或四氢异喹啉部分)通过接头与VLM、CLM、MLM、ILM或其组合中的至少一种偶联,以靶向蛋白质或多肽用于降解。当靶蛋白置于E3泛素连接酶附近时,将发生靶蛋白的降解,因此导致靶蛋白的降解/抑制效应和蛋白质水平的控制。通过本公开提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或状况的治疗,其通过降低患者细胞中该蛋白质的水平而通过靶蛋白调节。

[0055] 在另外一个方面,本说明书提供了用于治疗或改善受试者或患者(例如动物,例如人)中的疾病、病症或其症状的方法,其包括向有此需要的受试者施用组合物,所述组合物包含有效量例如治疗有效量的如本文所述的化合物或其盐形式、以及药学可接受的载体,其中所述组合物有效治疗或改善受试者中的疾病或病症或其症状。

[0056] 在另一方面,说明书提供了使用根据本发明的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[0057] 前述一般实用领域仅为了举例而给出,并且不希望对本公开的范围和所附权利要求书构成限制。根据本权利要求、说明书和实例,本领域普通技术人员将了解与本公开的组合物、方法和方法相关的另外目的和优点。例如,本公开的各个方面和实施例可以以众多组合利用,所有这些组合都由本说明书明确地加以考虑。这些另外的方面和实施例明确地包括在本公开的范围内。本文用于阐明本公开的背景,并且在特定情况下,提供关于实践的另外细节的出版物和其它材料,以引用的方式并入。

附图说明

[0058] 并入说明书内且构成说明书的部分的附图示出了本公开的几个实施例,并且连同说明书一起用于解释本公开的原理。附图仅用于示出本公开的实施例的目的,并且不应解释为限制本公开。根据与附图结合的下述详细描述,本公开的进一步目的、特征和优点将变得显而易见,所述附图显示了本公开的说明性实施例,其中:

[0059] 图1.PROTAC功能的一般原理的说明。(A)示例性PROTAC包含蛋白质靶向部分(PTM;深阴影矩形)、泛素连接酶结合部分(ULM;淡阴影三角形),以及任选地将PTM偶联或栓系至ULM的接头部分(L;黑线)。(B)示出了如本文所述的PROTAC的功能用途。简言之,ULM识别且结合特异性E3泛素连接酶,并且PTM结合且募集靶蛋白,使其紧密接近E3泛素连接酶。典型地,E3泛素连接酶与E2泛素结合的蛋白质复合,且单独或通过E2蛋白质催化泛素(深色圆圈)连接到靶蛋白上的赖氨酸,此连接是通过异肽键达成。然后靶向聚泛素化蛋白质(最右侧)以便细胞的蛋白酶体机器使其降解。

[0060] 图2.通过本公开的示例性化合物降解MCF7细胞中的ERα:实例1和实例62。在10％FBS的存在下,用以7种浓度(100nM、30nM、10nM、3nM、1nM、0.3nM和0.1nM)的化合物处理MCF7细胞。在裂解前将细胞温育48小时。通过免疫印迹分析裂解产物。D:DMSO。

[0061] 图3.通过本公开的示例性化合物降解MCF7细胞中的ERα:实例341、实例510、实例511和实例515。在10％ FBS的存在下,用以5种浓度(100nM、33nM、11nM、3.7nM和1.2nM)的化

合物或以100nM的氟维司群处理MCF7细胞。在裂解前将细胞温育72小时。通过免疫印迹分析裂解产物。F:氟维司群。

[0062] 图4.通过本公开的示例性化合物降解T47D细胞中的ERα:实例1和62。在10％ FBS的存在下,用以7种浓度(100nM、30nM、10nM、3nM、1nM、0.3nM和0.1nM)的化合物或DMSO处理T47D细胞。在裂解前将细胞温育72小时。通过免疫印迹分析裂解产物。D:DMSO。

[0063] 图5.表1:示例性ER PROTAC的活性、合成方法和表征。

[0064] 图6.表2:示例性ER PROTAC的活性、合成方法和表征。

[0065] 图7.表3.示例性ER PROTAC的ERα降解活性、化学名称和NMR数据。降解DC50范围:DC50<5nM(A);5nM<DC50<50nM(B);DC50>50nM(C);降解Dmax范围:Dmax>75％(A);50％<Dmax<75(B);Dmax<50％(C)。

具体实施方式

[0066] 下述是提供以帮助本领域技术人员实践本公开的详细描述。本领域普通技术人员可以在本文描述的实施例中进行修改和变化,而不脱离本公开的精神或范围。本文提及的所有出版物、专利申请、专利、附图和其它参考文献都以引用的方式整体明确地并入。

[0067] 目前描述的是与以下令人惊讶和意外发现有关的组合物和方法:一旦E3泛素连接酶蛋白(例如,细胞凋亡蛋白抑制剂(IAP)、Von Hippel-Lindau E3泛素连接酶(VHL)、cereblon E3泛素连接酶或小鼠双微基因2同系物(MDM2)E3泛素连接酶)和靶蛋白通过结合E3泛素连接酶蛋白和靶蛋白的双官能或嵌合构建体接近放置,它就使靶蛋白泛素化。相应地,本公开提供了此类化合物和组合物,其包含与蛋白质靶结合部分(“PTM”)偶联的E3泛素连接酶结合部分(“ULM”),其导致所选靶蛋白(例如,雌激素受体[ER])的泛素化,其导致通过蛋白酶体的靶蛋白降解(参见图1A和1B)。本公开还提供了组合物文库及其用途。

[0068] 在某些方面,本公开提供了包含以下的化合物:能够结合E3泛素连接酶例如IAP、VHL、MDM2或cereblon的配体,例如小分子配体(即,具有低于2,000、1,000、500或200道尔顿的分子量),以及能够以这样的方式与靶蛋白结合,使得靶蛋白(如ER)置于E3泛素连接酶附近以实现该蛋白质的降解(和/或抑制)的部分。除上述之外,小分子还可以意指该分子是非肽基的,即,它一般不视为肽,例如包含少于4、3或2个氨基酸。根据本说明书,PTM、ULM或PROTAC分子可以是小分子。

[0069] 除非另外定义,否则本文所用的所有技术和科学术语具有与本公开所属领域的普通技术人员通常所理解相同的含义。说明书中使用的术语仅用于描述特定实施例,并不预期限制本公开。

[0070] 在提供值范围时,应理解在本公开内涵盖了每个中间值,至下限单位的十分之一,除非上下文另有明确规定(例如在含有多个碳原子的基团的情况下,在这种情况下,提供了落入该范围内的每个碳原子数),在该范围的上限和下限之间,以及在该所述范围内的任何其它所述值或中间值。可以独立地包括在较小范围内的这些较小范围的上限和下限也涵盖在本公开内,遭受在所述范围内的任何特别排除的限制。当所述范围包括限制之一或两者时,排除这两个限制中任一的范围也包括在本公开中。

[0071] 下述术语用于描述本公开。在其中术语在本文中没有具体定义的情况下,该术语给予由普通技术人员在描述本公开中其使用的背景下应用该术语的领域公认含义。

[0072] 如本文和所附权利要求中使用的冠词“一个”和“一种”在本文中用于指冠词的一个或多于一个(即,至少一个)语法对象,除非上下文另有明确说明。例如,“要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0073] 如本文在说明书和权利要求中使用的,短语“和/或”应该理解为意指如此结合的要素中的“任一或两者”,即在某些情况下结合地存在且在其它情况下分离地存在的要素。用“和/或”列出的多个要素应该以相同的方式加以解释,即,如此结合的“一个或多个”要素。除了由“和/或”子句具体鉴定的要素之外,可以任选地存在其它要素,无论与具体鉴定的那些要素相关还是不相关。因此,作为非限制性示例,当与开放式语言例如“包含”结合使用时,对“A和/或B”的提及可以在一个实施例中仅指A(任选地包括除了B之外的要素);在另一个实施例中仅指B(任选地包括除了A之外的要素);在再一个实施例中指A和B两者(任选地包括其它要素);等。

[0074] 如本文在说明书和权利要求中使用的,“或”应该理解为具有与如上定义的“和/或”相同的含义。例如,当分开列表中的项目时,“或”或“和/或”应该解释为包含性的,即包含至少一个,但也包括许多要素或要素列表的多于一个,以及任选地,另外未列出的项目。只有明确指出相反的术语,例如“仅一个”或“恰好一个”,或者,当在权利要求中使用时,“由……组成”指许多要素或要素列表的恰好一个要素。一般而言,当之前为排他性术语例如“任一”、“之一”、“仅一个”或“恰好一个”时,如本文使用的,术语“或”应该仅解释为指示排他性替代物(即“一个或另一个但不是两者”)。

[0075] 在权利要求以及上文说明书中,所有过渡短语、例如“包含”、“包括”、“携带”、“具有”、“含有”、“涉及”、“持有”、“组成”等等应理解为开放式的,即,意指包括但不限于。仅过渡短语“由……组成”和“基本上由……组成”应该分别为闭合式或半闭合式过渡短语,如美国专利局专利审查程序手册(United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures)第2111.03节中所述。

[0076] 如本文在说明书和权利要求中使用的,提及一个或多个要素的列表,短语“至少一个”应该理解为意指选自要素列表中的任何一个或多个要素的至少一个要素,但不一定包括要素列表中具体列出的每个和每一个要素中的至少一个,并且不排除要素列表中的任何要素组合。该定义还允许除了在短语“至少一个”所指的要素列表内具体鉴定的要素之外,可以任选地存在无论与具体鉴定的那些要素相关还是不相关的要素。因此,作为非限制性实例,“A和B中的至少一个”(或等价地,“A或B中的至少一个”,或等价地“A和/或B中的至少一个”)在一个实施例中,可以指至少一个,任选地包括多于一个A,而不存在B(并且任选地包括除了B之外的要素);在另一个实施例中,指至少一个,任选地包括多于一个B,而不存在A(并且任选地包括除了A之外的要素);在再一个实施例中,指至少一个,任选地包括多于一个A,以及至少一个,任选地包括多于一个B(以及任选地包括其它要素);等。

[0077] 还应该理解,在本文描述的包括多于一个步骤或动作的某些方法中,该方法的步骤或动作的次序不一定限于其中叙述该方法的步骤或动作的次序,除非上下文另有说明。

[0078] 术语“共施用(co-administration)”和“共施用(co-administering)”或“组合疗法”指同时施用(同时施用两种或更多种治疗剂)和时间变化施用(在与另外的一种或多种治疗剂施用时间不同的时间施用一种或多种治疗剂)两者,只要治疗剂在一定程度上,优选以有效量同时存在于患者中。在某些优选方面,本文所述的一种或多种本发明化合物与至

少一种其它生物活性剂(尤其包括抗癌剂)组合共施用。在尤其优选的方面,化合物的共施用产生共活性和/或治疗(包括抗癌)活性。

[0079] 除非另有说明,否则如本文使用的,术语“化合物”指本文公开的任何具体化合物,并且包括其互变异构体、区域异构体、几何异构体和适用的立体异构体、包括光学异构体(对映体)和其它立体异构体(非对映体),以及在上下文中,适用的药学可接受的盐及其衍生物,包括其前药和/或氘代形式。考虑的氘代小分子是其中药物分子中包含的一个或多个氢原子已替换为氘的那些。

[0080] 在其在上下文中的使用内,术语化合物一般指单一化合物,但也可以包括其它化合物,例如立体异构体、区域异构体和/或光学异构体(包括外消旋混合物)以及所公开化合物的特定对映体或富含对映体的混合物。在上下文中,该术语还指已进行修饰以促进化合物对活性部位的施用和递送的化合物的前药形式。应注意,在描述本文化合物中,尤其描述了许多取代基以及与其相关的变量。普通技术人员应理解,本文所述的分子是如下文一般描述的稳定化合物。当显示键时,双键和单键两者均在所示化合物和众所周知的效价相互作用规则的上下文内表示或理解。

[0081] 术语“泛素连接酶”指促进泛素至特定底物蛋白质的转移的蛋白质家族,靶向底物蛋白质用于降解。例如,IAP,E3泛素连接酶蛋白,其单独或与E2泛素缀合酶组合引起泛素与靶蛋白上的赖氨酸的附着,并且随后靶向特定蛋白质底物用于被蛋白酶体降解。因此,单独或与E2泛素缀合酶复合的E3泛素连接酶负责泛素至靶蛋白的转移。一般而言,泛素连接酶涉及多泛素化,使得第二泛素附着于第一泛素;第三泛素附着于第二泛素,如此等等。多泛素化将蛋白质标记用于被蛋白酶体降解。然而,存在一些泛素化事件,其限于单泛素化,其中仅单个泛素通过泛素连接酶加入底物分子。单泛素化蛋白质不被靶向蛋白酶体用于降解,而是可以在其细胞位置或功能中改变,例如,经由结合具有能够结合泛素的结构域的其它蛋白质。更复杂的是,泛素的不同赖氨酸可被E3靶向以制备链。最常见的赖氨酸是泛素链上的Lys48。这是用于制备被蛋白酶体识别的聚泛素的赖氨酸。

[0082] 术语“患者”或“受试者”在说明书自始至终用于描述用根据本公开的组合物对其提供治疗,包括预防性治疗的动物,优选人或驯养动物。对于特定动物(例如人患者)特异性的那些感染、状况或疾病状态的治疗,术语患者指该特定动物,包括驯养动物如犬或猫或者农场动物如马、牛、绵羊等。一般而言,在本公开中,除非另有说明或由该术语使用的上下文暗示,否则术语患者指人患者。

[0083] 术语“有效”用于描述化合物、组合物或组分的量,当在其预期用途的上下文内使用时,所述量实现预期结果。术语有效包含在本专利申请中另外描述或使用的所有其它有效量或有效浓度项目。

[0084] 化合物和组合物

[0085] 在一个方面,本说明书提供了包含E3泛素连接酶结合部分(“ULM”)的化合物,所述ULM是IAP E3泛素连接酶结合部分(“ILM”)、cereblon E3泛素连接酶结合部分(“CLM”)、Von Hippel-Lindae E3泛素连接酶(VHL)结合部分(VLM)、和/或小鼠双微基因2同系物(MDM2)E3泛素连接酶结合部分(MLM)。在一个示例性实施例中,ULM根据以下结构经由化学接头(L)与靶蛋白结合部分(PTM)偶联:

[0086] (A)PTM-L-ULM

[0087] 其中L是键或化学接头基团,ULM是E3泛素连接酶结合部分,并且PTM是靶蛋白结合部分。本文示出的化合物中的部分的数目和/或相对位置仅为了举例而提供。如技术人员理解的,本文所述的化合物可以用分别官能部分的任何所需数目和/或相对位置合成。

[0088] 除非上下文另有说明,否则术语ULM、ILM、VLM、MLM和CLM以其包含性含义使用。例如,术语ULM包括所有ULM在内,包括结合IAP(即ILM)、MDM2(即MLM)、cereblon(即CLM)和VHL(即VLM)的那些。此外,术语ILM包括所有可能的IAP E3泛素连接酶结合部分在内,术语MLM包括所有可能的MDM2 E3泛素连接酶结合部分在内,术语VLM包括所有可能的VHL结合部分在内,并且术语CLM包括所有cereblon结合部分在内。

[0089] 在另一个方面,本公开提供了双官能或多功能化合物(例如PROTAC),其可用于通过诱导靶蛋白的降解来调节蛋白质活性。在某些实施例中,化合物包含与结合靶蛋白的部分(即,蛋白质靶向部分或"PTM")偶联,例如共价、直接或间接连接的ILM或VLM或CLM或MLM。在某些实施例中,ILM/VLM/CLM/MLM和PTM经由化学接头(L)连接或偶联。ILM结合IAP E3泛素连接酶,VLM结合VHL,CLM结合cereblon E3泛素连接酶,并且MLM结合MDM2 E3泛素连接酶,并且PTM识别靶蛋白,并且分别部分与其靶的相互作用通过将靶蛋白置于泛素连接酶蛋白附近促进靶蛋白的降解。示例性双官能化合物可以描绘为:

[0090] (B)PTM—ILM

[0091] (C)PTM—CLM

[0092] (D)PTM—VLM

[0093] (E)PTM—MLM

[0094] 在某些实施例中,双官能化合物还包含化学接头("L")。例如,双官能化合物可以描述为:

[0095] (F)PTM—L—ILM

[0096] (G)PTM—L—CLM

[0097] (H)PTM—L—VLM

[0098] (I)PTM—L—MLM

[0099] 其中PTM是蛋白质/多肽靶向部分,L是化学接头,ILM是IAP E3泛素连接酶结合部分,CLM是cereblon E3泛素连接酶结合部分,VLM是VHL结合部分,并且MLM是MDM2 E3泛素连接酶结合部分。

[0100] 在某些实施例中,ULM(例如,ILM、CLM、VLM或MLM)显示活性或结合E3泛素连接酶(例如,IAP E3泛素连接酶、cereblon E3泛素连接酶、VHL或MDM2 E3泛素连接酶),其IC_{50}小于约200μM。IC_{50}能够根据所属领域中已知的任何方法测定,例如荧光偏振分析。

[0101] 在某些另外的实施例中,本文所述的双官能化合物证实活性,其IC_{50}小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001mM,或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001μM,或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001nM,或小于约100、50、10、1、0.5、0.1、0.05、0.01、0.005、0.001pM。

[0102] 在某些实施例中,如本文所述的化合物包含多个PTM(靶向相同或不同的蛋白质靶)、多个ULM、一个或多个ULM(即,特异性结合多个/不同E3泛素连接酶,例如VHL、IAP、cereblon和/或MDM2的部分)或其组合。在本文所述的任何方面或实施例中,PTM和ULM(例如,ILM、VLM、CLM和/或MLM)可以直接偶联或经由一种或多种化学接头或其组合偶联。在另

外的实施例中,当化合物具有多个ULM时,ULM可以用于相同的E3泛素连接酶,或者每个分别的ULM可以特异性结合不同的E3泛素连接酶。在其中化合物具有多个PTM的又其它实施例中,PTM可以结合相同靶蛋白或每个相应的PTM可以特异性地结合到不同靶蛋白。

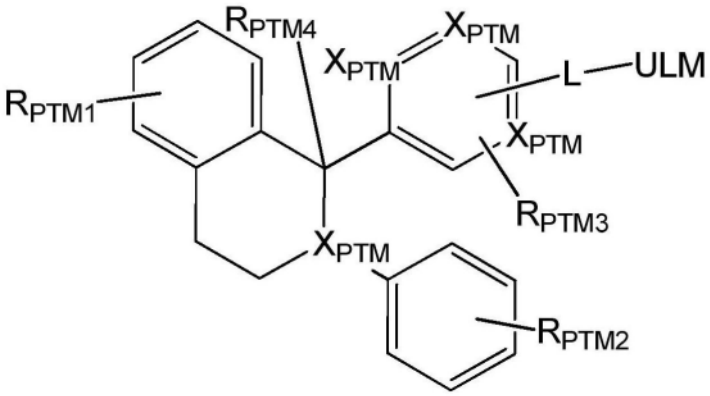
[0103] 在某些实施例中,当化合物包含多个ULM时,ULM是相同的。在另外的实施例中,化合物包含多个ULM(例如,ULM、ULM'等),至少一个PTM直接或经由化学接头(L)或两者与ULM偶联。在某些另外的实施例中,包含多个ULM的化合物还包含多个PTM。在另外的实施例中,PTM是相同的或任选地不同的。在再进一步的实施例中,其中PTM是不同的,分别的PTM可以结合相同的蛋白质靶或特异性结合不同的蛋白质靶。

[0104] 在某些实施例中,化合物可以包含多个ULM和/或多个ULM'。在进一步的实施例中,包含至少两个不同的ULM、多个ULM和/或多个ULM'的化合物还包含直接或经由化学接头或两者与ULM或ULM'偶联的至少一个PTM。在本文所述的任何实施例中,包含至少两个不同ULM的化合物还可以包含多个PTM。在另外的实施例中,PTM是相同的或任选地不同的。在其中PTM不同的其它实施例中,相应的PTM可以结合相同的蛋白质靶或特异性地结合到不同的蛋白质靶。在再进一步的实施例中,PTM本身是ULM(或ULM'),例如ILM、VLM、CLM、MLM、ILM'、VLM'、CLM'和/或MLM'。

[0105] 在另外的实施例中,本说明书提供了如本文所述的化合物,包括其对映体、非对映体、溶剂化物和多晶型物,包括其药学可接受的盐形式,例如酸和碱盐形式。

[0106] 在一个方面,本公开提供了式(I)或(II)的化合物:

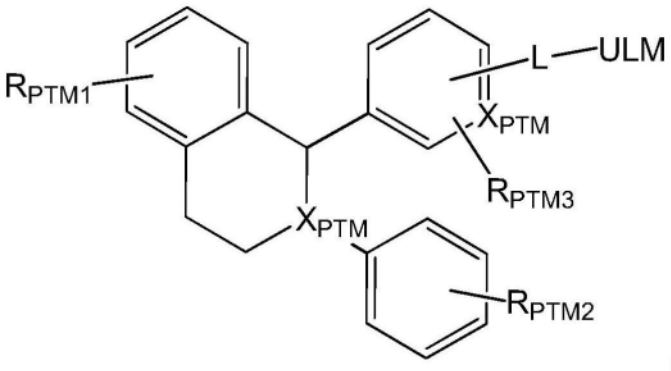
[0107]



或

式(I)

[0108]



,

式(II)

[0109] 其中:

[0110] 每个X_{PTM}独立地是CH、N;

[0111] ULM是ULM是ILM、或VLM、或CLM、或MLM;

[0112] L是连接四氢萘或四氢异喹啉部分与VLM、CLM、ILM、VLM或其组合中的至少一种的键或接头部分;

[0113] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、烷氧基(例如甲氧基或乙氧基)、O(CO)R_{PTM},其中取代可以是单取代、二取代或三取代,并且R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或者芳基;

[0114] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、直链或支链烷基、烷氧基(例如甲氧基或乙氧基),其中取代可以是单取代或二取代;

[0115] 每个R_{PTM3}独立地是H、卤素,其中取代可以是单取代或二取代;并且

[0116] RPTM4是H、烷基、甲基、乙基。

[0117] 靶蛋白(例如,雌激素受体)包括足够长度的寡肽和多肽序列,使得它们可以结合根据本公开的PTM基团。根据本公开的PTM基团包括例如特异性结合雌激素受体(结合靶蛋白)的任何部分。下文描述的组合物例证了小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向目的蛋白质的其它小分子。这些结合部分优选通过接头与泛素连接酶结合部分连接,以便在泛素连接酶附近呈递靶蛋白(蛋白质靶部分与之结合)用于泛素化和降解。

[0118] 本公开可以用于治疗众多疾病状态和/或状况,包括其中蛋白质失调以及其中患者将受益于蛋白质的降解和/或抑制的任何疾病状态和/或状况。

[0119] 在另外一个方面,本说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,以及药学可接受的载体、添加剂或赋形剂,以及任选地另外的生物活性剂。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解和/或抑制,并且可以用于治疗或改善通过降解/抑制的蛋白质调节的疾病状态或状况。在某些实施例中,如本文所述的治疗组合物可以用于实现目的蛋白质的降解,用于治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,该疾病是乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位症或其组合中的至少一种。

[0120] 在替代方面,本公开涉及通过降解通过其调节疾病状态或状况的蛋白质或多肽,用于治疗有此需要的受试者中的疾病状态或者改善疾病或状况的症状的方法,所述方法包括:向所述患者或受试者施用有效量例如治疗有效量的如上所述的至少一种化合物,任选地与药学可接受的载体、添加剂或赋形剂以及任选地另外的生物活性剂组合,其中所述组合物有效治疗或改善受试者中的疾病或病症或其症状。通过施用有效量的本文所述的至少一种化合物,根据本公开的方法可以用于治疗大量疾病状态或状况,包括癌症和/或子宫内膜异位症。疾病状态或状况可以是由微生物试剂或其它外源性试剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)引起的疾病,或者可以是由蛋白质的过表达引起的疾病状态,其导致疾病状态和/或状况。

[0121] 在另一方面,说明书提供了使用根据本发明的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[0122] 术语“靶蛋白”用于描述蛋白质或多肽,其是用于结合根据本公开的化合物和通过下文的泛素连接酶降解的靶。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向目的蛋白质例如雌激素受体的其它小分

子。这些结合部分通过至少一个接头基团L与至少一个ULM基团(例如VLM和/或CLM)连接。

[0123] 术语“蛋白质靶部分”或PTM用于描述这样的小分子,其与靶蛋白或者其它目的蛋白质或多肽结合,并且将该蛋白质或多肽置于/存在于泛素连接酶附近,使得可以发生通过泛素连接酶的蛋白质或多肽的降解。小分子靶蛋白结合部分的非限制性例子包括选择性雌激素受体调节剂,以及许多其它。下文描述的组合物例证了小分子靶蛋白的一些成员。

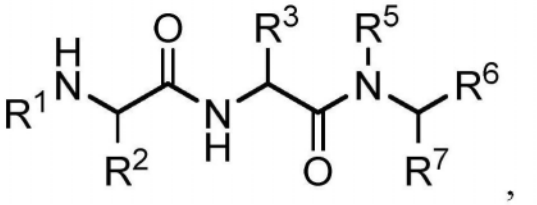
[0124] 本文描述的化合物和组合物例证了这些类型的小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向目的蛋白质的其它小分子。本文下文引用的参考文献以引用的方式整体并入本文。

[0125] 示例性ILM

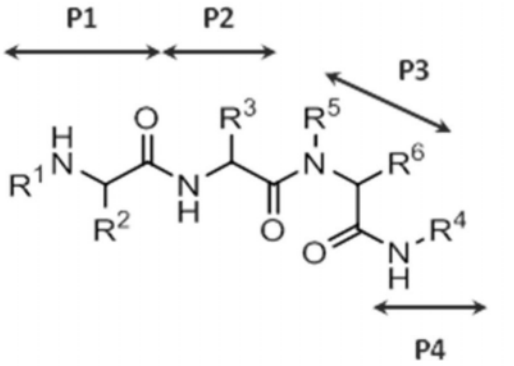
[0126] AVPI四肽片段

[0127] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以包含丙氨酸-缬氨酸-脯氨酸-异亮氨酸(AVPI)四肽片段或其非天然模拟物。在某些实施例中,ILM选自由式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)表示的化学结构:

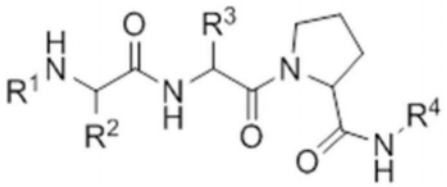
[0128]



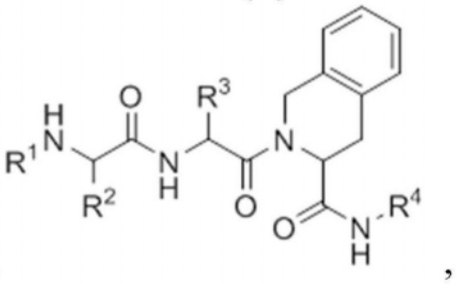
(I)



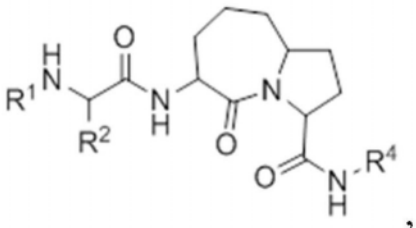
(II)



(III)



(IV)



(V)

[0129] 其中:

[0130] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^1选自H或烷基;

[0131] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^2选自H或烷基;

[0132] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^3选自H、烷基、环烷基和杂环烷基;

[0133] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^5和R^6独立地选自H、烷基、环烷基、杂环烷基,或更优选地,式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^5和R^6一起形成吡咯烷或哌啶环,其进一步任选地稠合至1-2个环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环,其各自随后还可以稠合至另一个环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环;

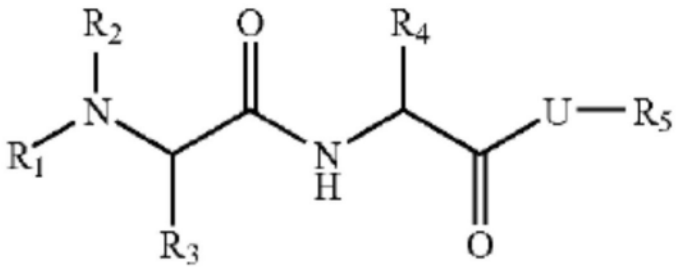
[0134] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^3和R^5可以一起形成5-8元环,其进一步任选地稠合至1-2个环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基环;

[0135] 式(I)、(II)、(III)、(IV)和(V)的R^7选自环烷基、环烷基烷基、杂环烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,每一种进一步任选被选自以下的1-3个取代基取代:卤素、烷基、卤代烷基、羟基、烷氧基、氰基、(杂)环烷基或(杂)芳基,或者R^7是-C(O)NH-R^4;和

[0136] R^4选自烷基、环烷基、杂环烷基、环烷基烷基、杂环烷基烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基,进一步任选被如上所述的1-3个取代基取代。

[0137] 如上所示,式(II)的P1、P2、P3和P4分别与AVPI四肽片段或其非天然模拟物的A、V、P和I相关联。类似地,式(I)和(III)到(V)各自具有与AVPI四肽片段或其非天然模拟物的A、V、P和I相关联的部分。

[0138] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(VI)的结构,其为WO公布号2008/014236中描述的IAP拮抗剂的衍生物,或其非天然模拟物:

[0139] 

(VI),

[0140] 其中:

[0141] 式(VI)的R_1独立地选自H、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烯基、C_1-C_4-炔基或C_3-C_{10}-环烷基,其为未取代的或取代的;

[0142] 式(VI)的R_2独立地选自H、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烯基、C_1-C_4-炔基或C_3-C_{10}-环烷基,其为未取代的或取代的;

[0143] 式(VI)的R_3独立地选自H、-CF_3、-C_2H_5、C_1-C_4-烷基、C_1-C_4-烯基、C_1-C_4-炔基、CH_2-Z,或者任何R_2和R_3一起形成杂环环;

[0144] 式(VI)中的每个Z独立地选自H、-OH、F、Cl、-CH_3、-CF_3、-CH_2Cl、-CH_2F或-CH_2OH;

[0145] 式(VI)的R_4独立地选自C_1-C_{16}直链或支链烷基、C_1-C_{16}-烯基、C_1-C_{16}-炔基、C_3-C_{10}-环烷基、-$(CH_2)_{0-6}$-Z_1、-$(CH_2)_{0-6}$-芳基和-$(CH_2)_{0-6}$-het,其中烷基、环烷基和苯基是未取代的或取代的;

[0146] 式(VI)的R_5独立地选自H、C_{1-10}-烷基、芳基、苯基、C_{3-7}-环烷基、-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-C_{1-10}-烷基-芳基、-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-环烷基-$(CH_2)_{0-6}$-苯基、-$(CH_2)_{0-4}$-CH[$(CH_2)_{1-4}$-苯基]$_2$、茚满基、-C(O)-C_{1-10}-烷基、-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-苯基、-$(CH_2)_{0-6}$-C

(O)-苯基、-$(CH_2)_{0-6}$-het、-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-het,或者R_5选自氨基酸的残基,其中所述烷基、环烷基、苯基和芳基取代基是未取代的或取代的;

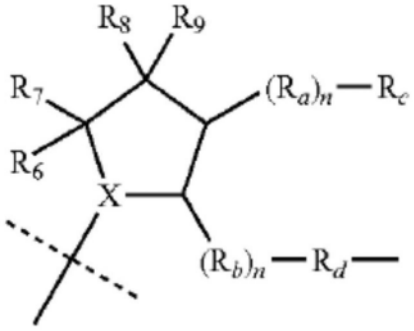
[0147] 式(VI)的Z_1独立地选自-$N(R_{10})$-C(O)-C_{1-10}-烷基、-$N(R_{10})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-环烷基、-$N(R_{10})$-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-苯基、-$N(R_{10})$-C(O)$(CH_2)_{1-6}$-het、-C(O)-$N(R_{11})$$(R_{12})$、-C(O)-O-$C_{1-10}$-烷基、-C(O)-O-$(CH_2)_{1-6}$-$C_{3-7}$-环烷基、-C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-苯基、-C(O)-O-$(CH_2)_{1-6}$-het、-O-C(O)-$C_{1-10}$-烷基、-O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-$C_{3-7}$-环烷基、-O-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-苯基、-O-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-het,其中烷基、环烷基和苯基是未取代的或取代的;

[0148] 式(VI)的het独立地选自含有选自N、O和S的1-4个杂原子的5-7元杂环环,或者包括含有选自N、O和S的1、2或3个杂原子的至少一个5-7元杂环环的8-12元稠合环系统,所述杂环环或稠环系统是未取代的或者在碳或氮原子上取代的;

[0149] 式(VI)的R_{10}选自H、-CH_3、-CF_3、-CH_2OH或-CH_2Cl;

[0150] 式(VI)的R_{11}和R_{12}独立地选自H、C_{1-4}-烷基、C_{3-7}-环烷基、-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、$(CH_2)_{0-6}$-苯基,其中烷基、环烷基和苯基是未取代的或取代的;或者R_{11}和R_{12}连同氮一起形成het,和

[0151] 式(VI)的U独立地如式(VII)中所示:

[0152] 

(VII),

[0153] 其中:

[0154] 式(VII)中的每个n独立地选自0至5;

[0155] 式(VII)的X选自-CH和N;

[0156] 式(VII)的R_a和R_b独立地选自O、S或N原子或C_{0-8}-烷基,其中烷基链中的一个或多个碳原子任选地替换为选自O、S或N的杂原子,并且其中每个烷基独立地是未取代的或取代的;

[0157] 式(VII)的R_d选自$(R_f)_p(R_g)_q$和Ar_1-D-Ar_2;

[0158] 式(VII)的R_c选自H,或者任何R_c和R_d一起形成环烷基或het;其中如果R_c和R_d形成环烷基或het,则R_5在C或N原子处附着至形成的环;

[0159] 式(VII)的p和q独立地选自0或1;

[0160] 式(VII)的R_e选自C_{1-8}-烷基和亚烷基,并且每个Re是未取代的或取代的;

[0161] Q选自N、O、S、S(O)和$S(O)_2$;

[0162] 式(VII)的Ar_1和Ar_2独立地选自取代或未取代的芳基和het;

[0163] 式(VII)的R_f和R_g独立地选自H、-C1-10-烷基、C_{1-10}-烷基芳基、-OH、-O-C_{1-10}-烷基、-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-环烷基、-O-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、苯基、芳基、苯基-苯基、-$(CH_2)_{1-6}$-het、-O-$(CH_2)_{1-6}$-het、-OR_{13}、-C(O)-R_{13}、-C(O)-$N(R_{13})$$(R_{14})$、-$N(R_{13})$$(R_{14})$、-S-$R_{13}$、-S(O)-$R_{13}$、-$S(O)_2$-

R_{13}、-S(O)$_2$-$NR_{13}R_{14}$、-NR_{13}-S(O)$_2$-R_{14}、-S-C_{t-10}-烷基、芳基-C_{1-4}-烷基或het-C_{1-4}-烷基,其中烷基、环烷基、het和芳基是未取代的或取代的,-SO_2-C_{1-2}-烷基、-SO_2-C_{1-2}-烷基苯基、-O-C_{1-4}-烷基,或者任何R_g和R_f一起形成选自het或芳基的环;

[0164] 式(VII)的D选自-CO-、-C(O)-C_{1-7}-亚烷基或亚芳基、-CF_2-、-O-、其中r为0-2的-S(O)$_r$、1,3-二氧戊环或C_{1-7}-烷基-OH;其中烷基、亚烷基或亚芳基是未取代的或者被一个或多个卤素、OH、-O-C_{1-6}-烷基、-S-C_{1-6}-烷基或-CF_3取代;或者每个D独立地选自N(R_h);

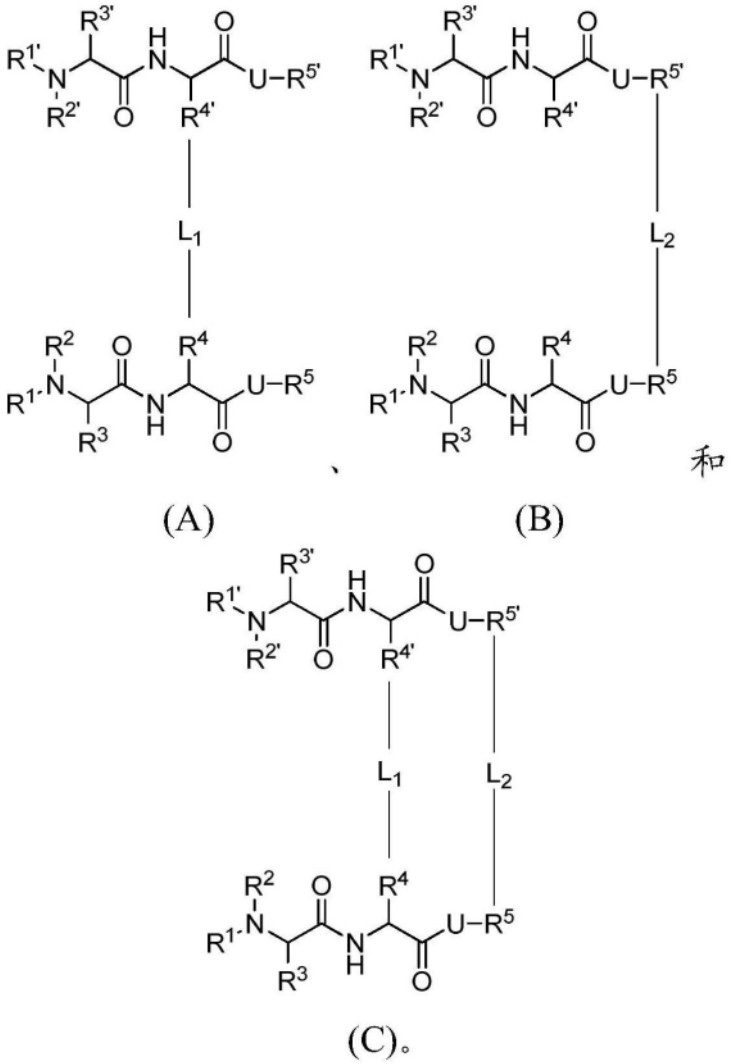
[0165] Rh选自H、未取代或取代的C_{1-7}-烷基、芳基、未取代的或取代的-O-(C_{1-7}-环烷基)、-C(O)-C_{1-10}-烷基、-C(O)-C_{0-10}-烷基-芳基、-C-O-C_{01-10}-烷基、-C-O-C_{0-10}-烷基-芳基、-SO_2-C_{1-10}-烷基或-SO_2-(C_{0-10}-烷基芳基);

[0166] 式(VII)的R_6、R_7、R_8和R_9独立地选自H、-C_{1-10}-烷基、-C_{1-10}-烷氧基、芳基-C_{1-10}-烷氧基、-OH、-O-C_{1-10}-烷基、-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-环烷基、-O-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、苯基、-$(CH_2)_{1-6}$-het、-O-$(CH_2)_{1-6}$-het、-OR_{13}、-C(O)-R_{13}、-C(O)-N(R_{13})(R_{14})、-N(R_{13})(R_{14})、-S-R_{13}、-S(O)-R_{13}、-S(O)$_2$-R_{13}、-S(O)$_2$-$NR_{13}R_{14}$、或-NR_{13}-S(O)$_2$-R_{14};其中每个烷基、环烷基和芳基是未取代的或取代的;并且任何R_6、R_7、R_8和R_9任选地一起形成环系;

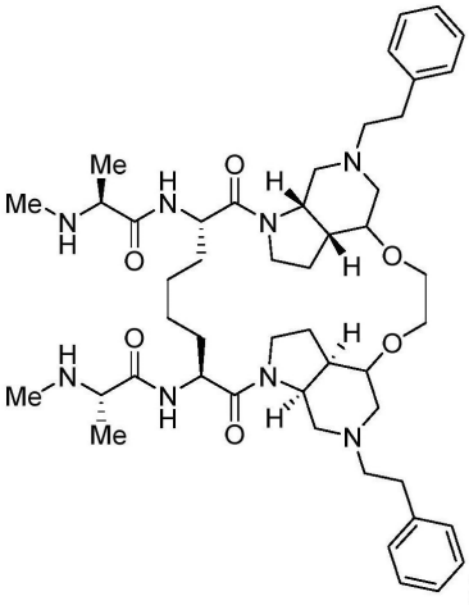
[0167] 式(VII)的R_{13}和R_{14}独立地选自H、C_{1-10}-烷基、-$(CH_2)_{0-6}$-C_{3-7}-环烷基、-$(CH_2)_{0-6}$-$(CH)_{0-1}$-(芳基)$_{1-2}$、-C(O)-C_{1-10}-烷基、-C(O)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-C(O)-O-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-O-芴基、-C(O)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、-C(O)-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、-C(O)-$(CH_2)_{0.6}$-het、-C(S)-C_{1-10}-烷基、-C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-C_{3-7}-环烷基、-C(S)-O-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、-C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-O-芴基、-C(S)-NH-$(CH_2)_{0-6}$-芳基、-C(S)-$(CH_2)_{0-6}$-芳基或-C(S)-$(CH_2)_{1-6}$-het,其中每个烷基、环烷基和芳基是未取代的或取代的:或者任何R_{13}和R_{14}连同氮原子一起形成het;

[0168] 其中式(VII)的R_{13}和R_{14}的烷基取代基是未取代的或取代的,并且当被取代时,被选自以下的一个或多个取代基取代:C_{1-10}-烷基、卤素、OH、-O-C_{1-6}-烷基、-S-C_{1-6}-烷基和-CF_3;并且R_{13}和R_{14}的取代的苯基或芳基被选自以下的一个或多个取代基取代:卤素、羟基、C_{1-4}-烷基、C_{1-4}-烷氧基、硝基、-CN、-O-C(O)-C_{1-4}-烷基和-C(O)-O-C_{1-4}-芳基;或者其药学可接受的盐或水合物。

[0169] 在某些实施例中,化合物还包含通过至少一个另外的独立选择的接头基团附着至式(VI)的ILM的独立选择的第二ILM,或其非天然模拟物。在一个实施例中,第二ILM是式(VI)的衍生物,或其非天然模拟物。在某个实施例中,至少一个另外的独立选择的接头基团包含化学连接ILM和第二ILM的两个另外的独立选择的接头基团。在一个实施例中,式(VI)的ILM或其非天然模拟物的至少一个另外的接头基团,化学连接选自R_4和R_5的基团。例如,式(VI)的ILM和式(VI)的第二ILM,或其非天然模拟物,可以如下文所示连接:

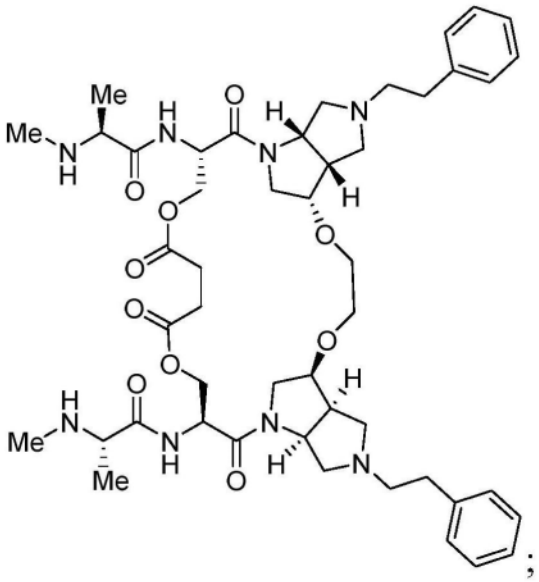
[0170] 

[0171] 在某些实施例中,ILM、至少一个另外的独立选择的接头基团L和第二ILM具有选自以下的结构:



;

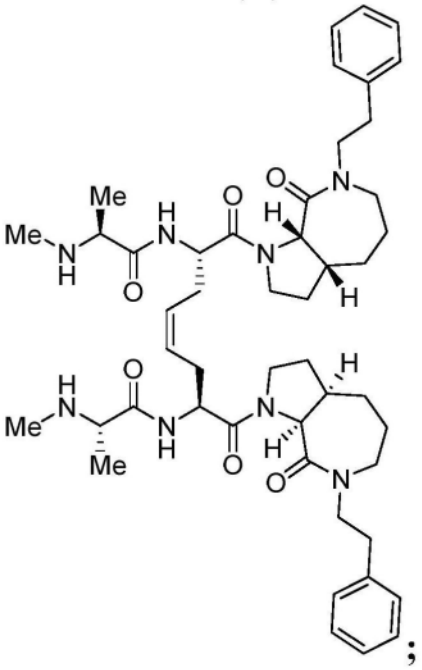
(A)



;

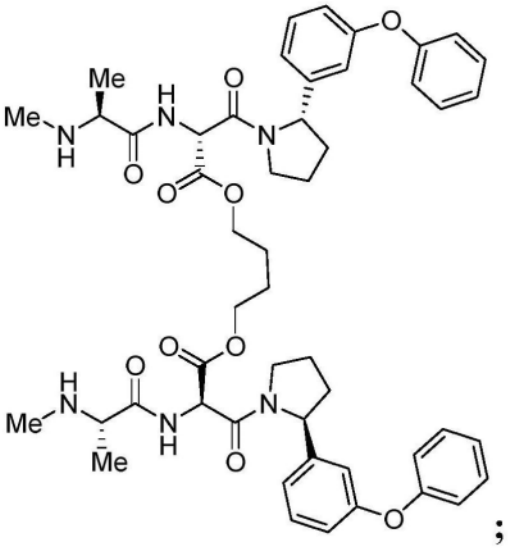
(B)

[0172]



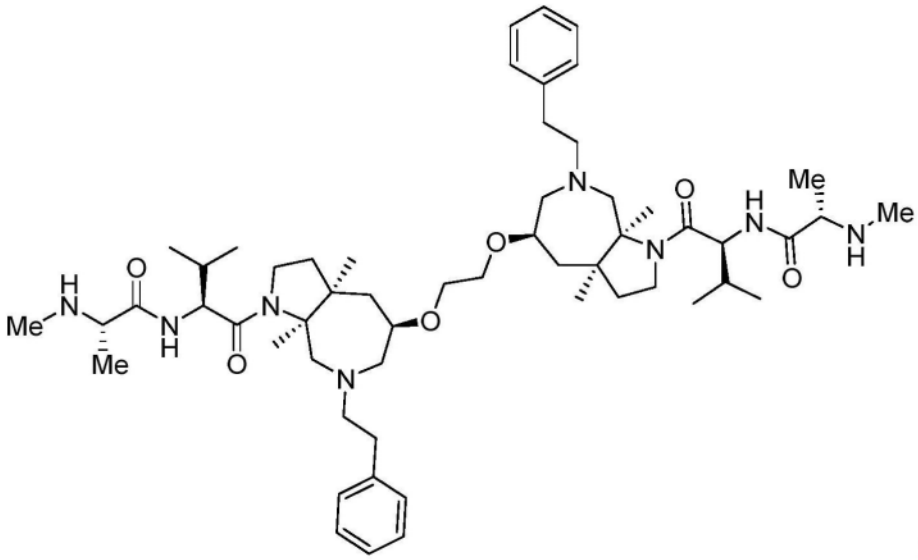
;

(C)



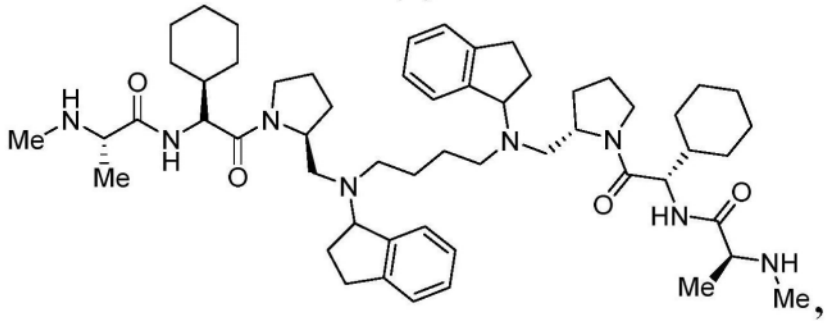
;

(D)

[0173] 

；和

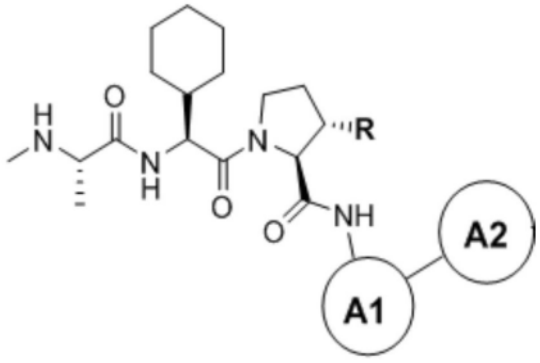
(E)



(F)

[0174] 其为WO公布号2008/014236中描述的IAP拮抗剂的衍生物。

[0175] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(VIII)的结构,其基于Ndubaku,C.等人,Antagonism of c-IAP and XIAP proteins is required for efficient induction of cell death by small-molecule IAP antagonists,ACS Chem.Biol.,557-566,4(7)(2009)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0176] 

(VIII),

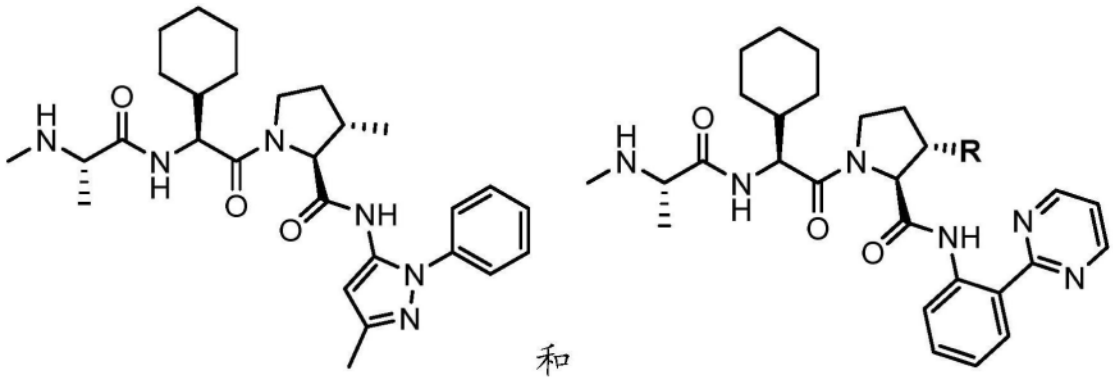
[0177] 其中式(VIII)的A1和A2各自独立地选自任选被取代的单环、稠环、芳基和杂芳基;和

[0178] 式(VIII)的R选自H或Me。

[0179] 在一个特定实施例中,接头基团L附着至式(VIII)的A1。在另一个实施例中,接头

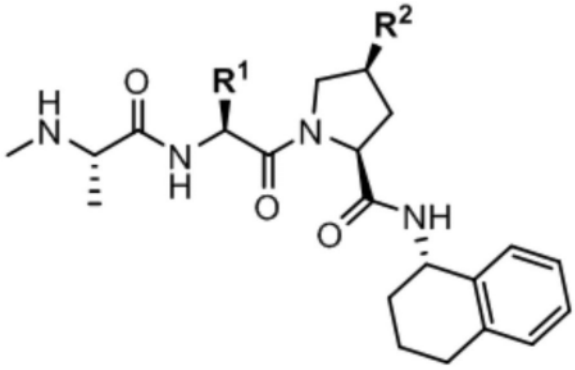
基团L附着至式(VIII)的A2。

[0180] 在一个特定实施例中,ILM选自

[0181] 

(A) 和 (B)

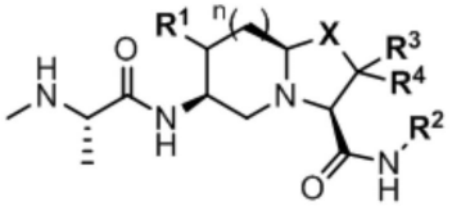
[0182] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(IX)的结构,其源自Mannhold,R.等人,IAP antagonists:promising candidates for cancer therapy,Drug Discov.Today,15(5-6),210-9(2010)中交叉引用的化学型,或其非天然模拟物:

[0183] 

(IX),

[0184] 其中R^1选自烷基、环烷基和杂环烷基,且最优选选自异丙基、叔丁基、环己基和四氢吡喃基,并且式(IX)的R^2选自-OPh或H。

[0185] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(X)的结构,其源自Mannhold,R.等人,IAP antagonists:promising candidates for cancer therapy,Drug Discov.Today,15(5-6),210-9(2010)中交叉引用的化学型,或其非天然模拟物:

[0186] 

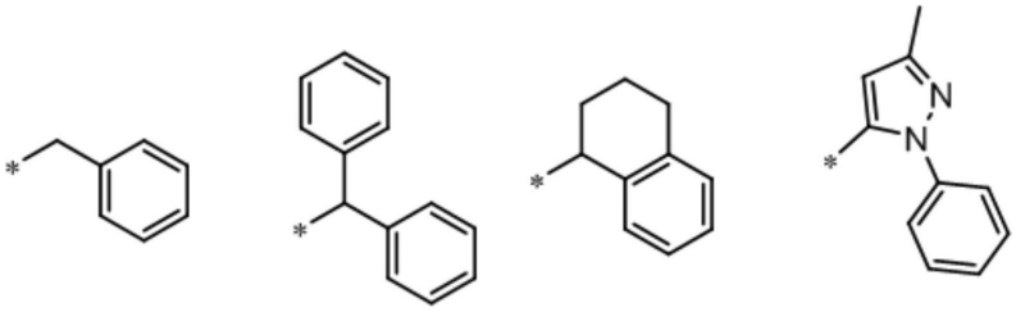
n = 1, 2, 3 (X),

[0187] 其中:

[0188] 式(X)的R^1选自H、-CH_2OH、--CH_2CH_2OH、--CH_2NH_2、--$CH_2CH_2NH_2$;

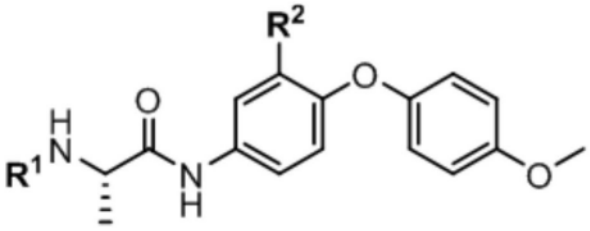
[0189] 式(X)的X选自S或CH_2;

[0190] 式(X)的R^2选自:

[0191] 

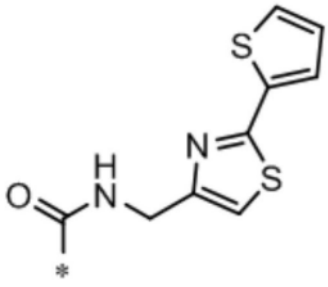
[0192] 式(X)的R^3和R^4独立地选自H或Me

[0193] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XI)的结构,其源自Mannhold,R.等人,IAP antagonists:promising candidates for cancer therapy,Drug Discov.Today,15(5-6),210-9(2010)中交叉引用的化学型,或其非天然模拟物:

[0194] 

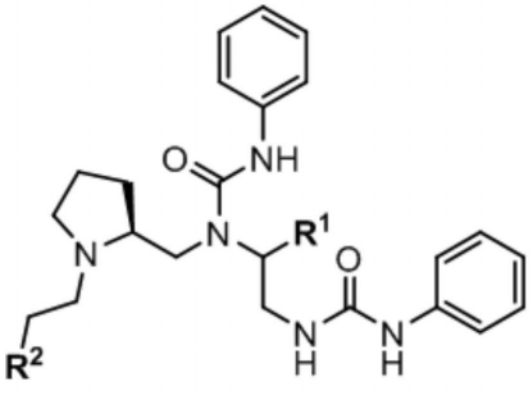
(XI),

[0195] 其中式(XI)的R^1选自H或Me,并且式(XI)的R^2选自H或

[0196] 

.

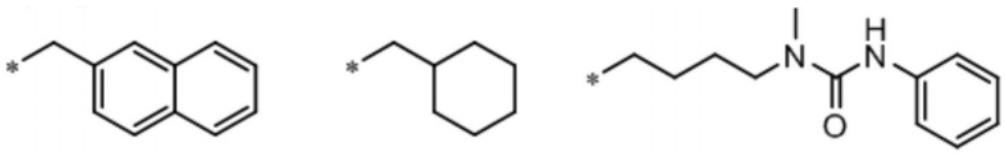
[0197] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XII)的结构,其源自Mannhold,R.等人,IAP antagonists:promising candidates for cancer therapy,Drug Discov.Today,15(5-6),210-9(2010)中交叉引用的化学型,或其非天然模拟物:

[0198] 

(XII),

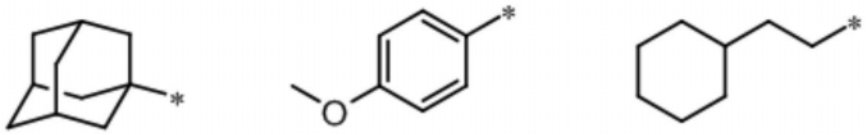
[0199] 其中:

[0200] 式(XII)的R^1选自:

[0201] 

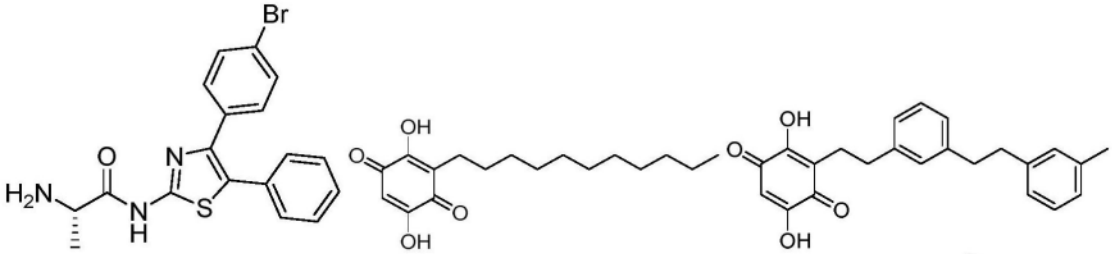
；和

[0202] 式(XII)的R^2选自：

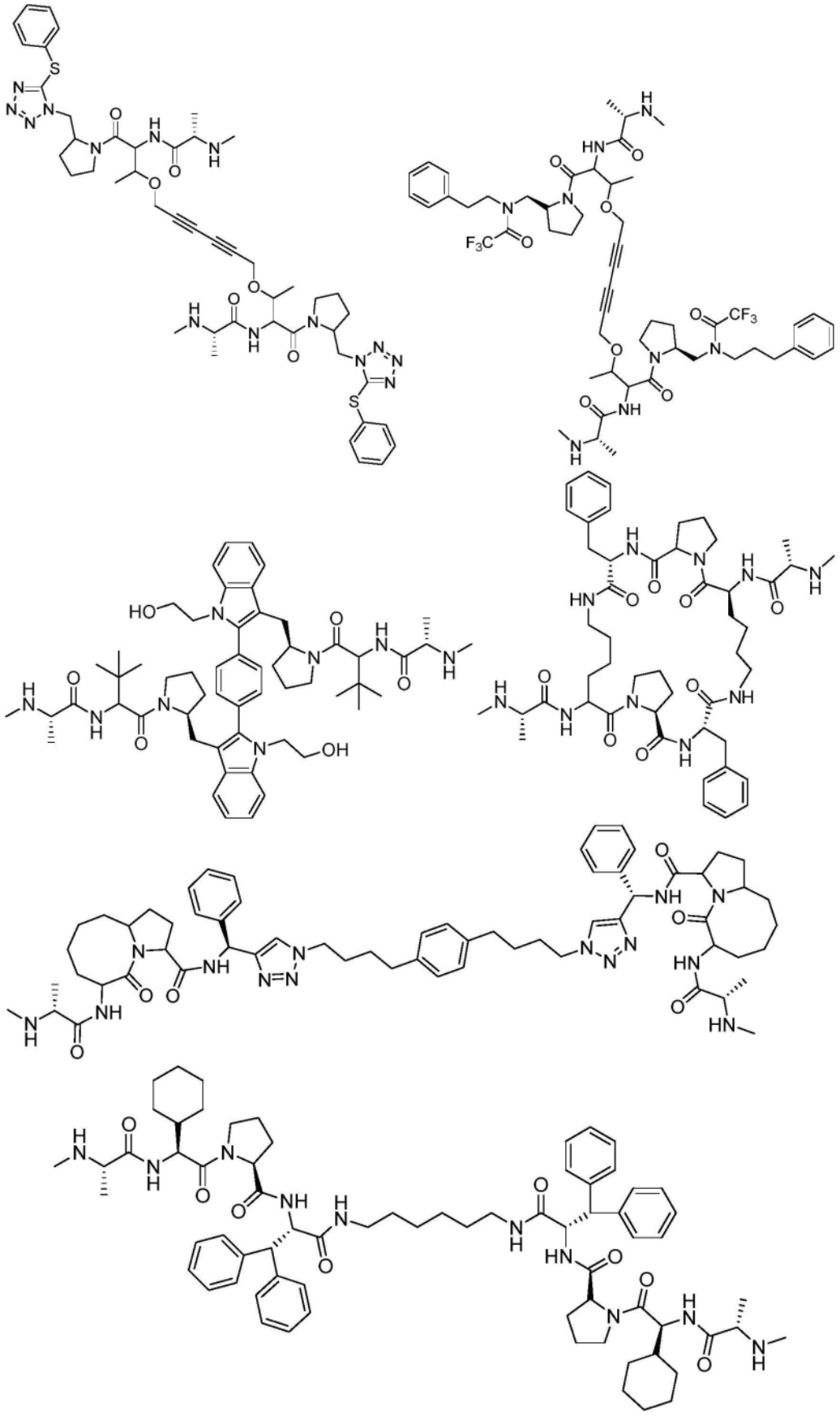
[0203] 

。

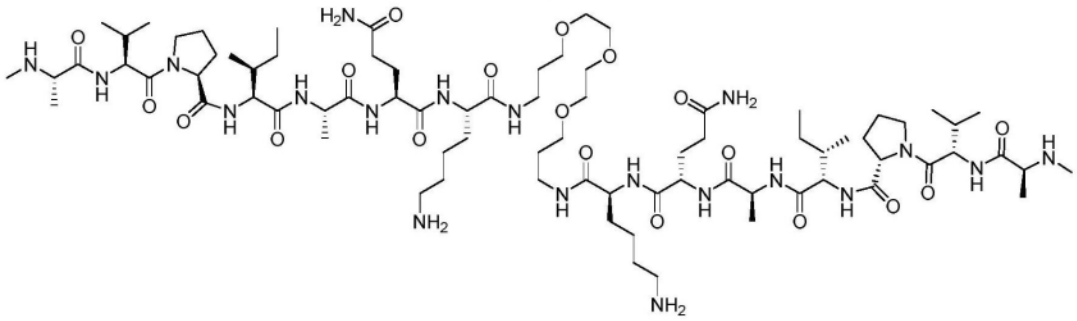
[0204] 在本文所述的任何化合物中,IAP E3泛素连接酶结合部分选自：

[0205] 

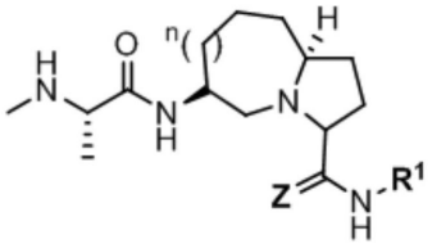
X = NH，键

[0206] 

和

[0207] 

[0208] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XIII)的结构,其基于Flygare,J.A.等人,Small-molecule pan-IAP antagonists:a patent review,Expert Opin.Ther.Pat.,20(2),251-67(2010)中概括的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0209] 

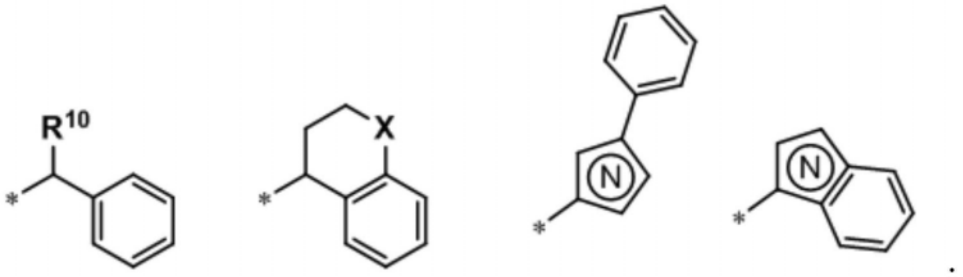
n = 0、2，或优选地，1

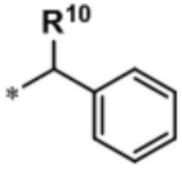
(XIII),

[0210] 其中:

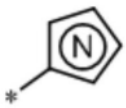
[0211] 式(XIII)的Z不存在或为O;

[0212] 式(XIII)的R^1选自:

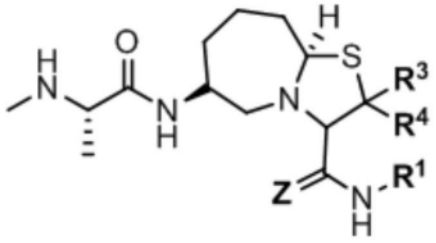
[0213]  ;

[0214]  的R^{10}选自H、烷基或芳基;

[0215] X选自CH2和O;和

[0216]  是含氮杂芳基。

[0217] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XIV)的结构,其基于Flygare,J.A.等人,Small-molecule pan-IAP antagonists:a patent review,Expert Opin.Ther.Pat.,20(2),251-67(2010)中概括的IAP配体,或其非天然模拟物:

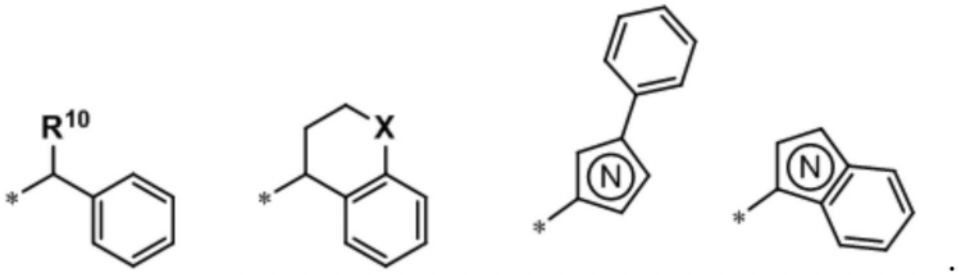
[0218] 
(XIV),

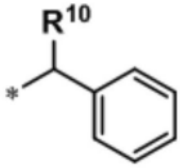
[0219] 其中：

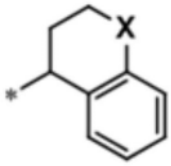
[0220] 式(XIV)的Z不存在或为O；

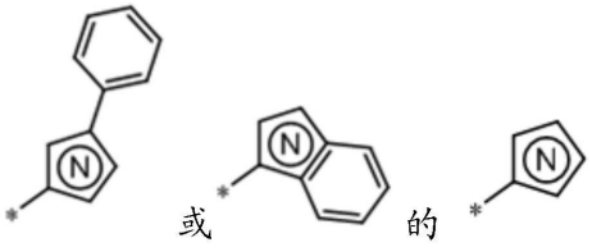
[0221] 式(XIV)的R^3和R^4独立地选自H或Me；

[0222] 式(XIV)的R^1选自：

[0223] 
；

[0224] 
的R^{10}选自H、烷基或芳基；

[0225] 
的X选自CH2和O；和

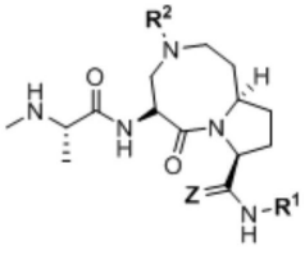
[0226] 
是含氮杂芳基。

[0227] 在本文所述的任何化合物中，ILM选自：

[0228]
，

[0229] 其为公开于美国专利公开号2008/0269140和美国专利号7,244,851中的配体的衍生物。

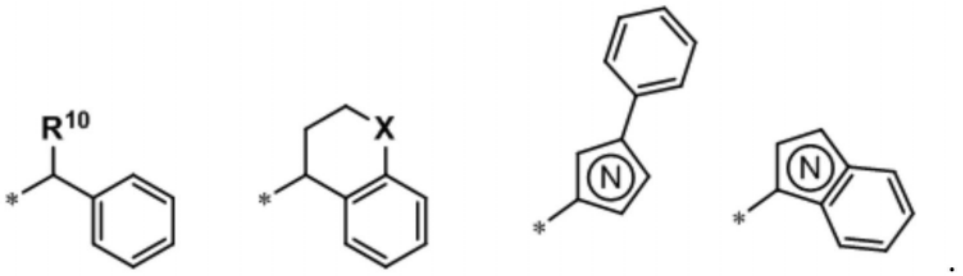
[0230] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XV)的结构,其为WO公布号2008/128171中描述的IAP配体的衍生物,或其非天然模拟物:

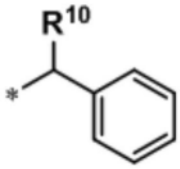
[0231] 
(XV)

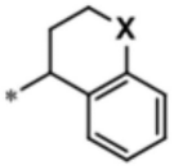
[0232] 其中:

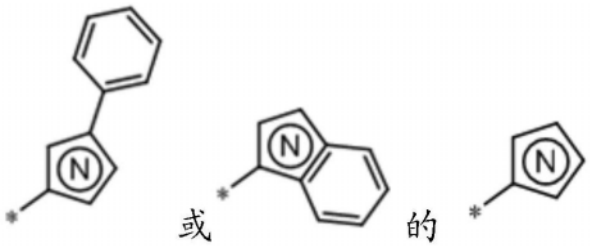
[0233] 式(XV)的Z不存在或为O;

[0234] 式(XV)的R^1选自:

[0235] 
;

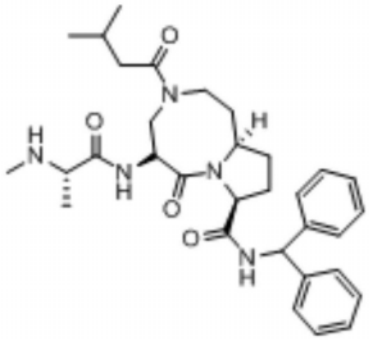
[0236] 
的R^{10}选自H、烷基或芳基;

[0237] 
的X选自CH2和O;和

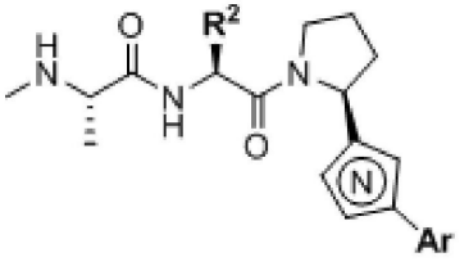
[0238] 
是含氮杂芳基;和

[0239] 式(XV)的R^2选自H、烷基或酰基;

[0240] 在一个特定实施例中,ILM具有下述结构:

[0241]  。

[0242] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XVI)的结构,其基于WO公布号2006/069063中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0243]  (XVI),

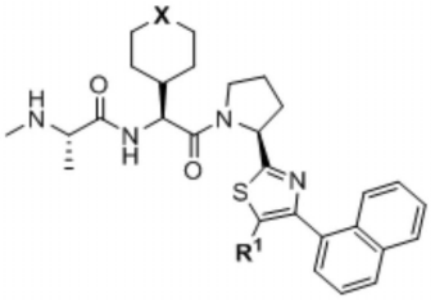
[0244] 其中:

[0245] 式(XVI)的R^2选自烷基、环烷基和杂环烷基;更优选地,选自异丙基、叔丁基、环己基和四氢吡喃基,最优选选自环己基;

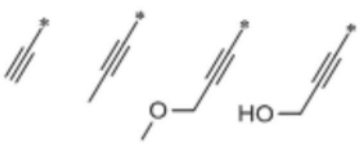
[0246] 式(XVI)的 是5或6元含氮杂芳基;更优选5元含氮杂芳基,且最优选噻唑;和

[0247] 式(XVI)的Ar为芳基或杂芳基。

[0248] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XVII)的结构,其基于Cohen,F.等人,Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres,Bioorg.Med.Chem.Lett.,20(7),2229-33(2010)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

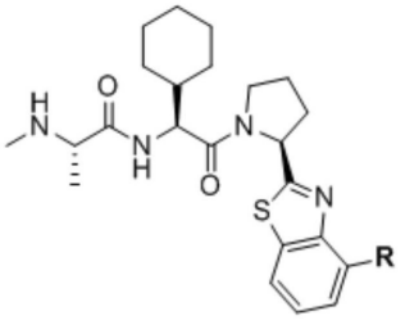
[0249]  (XVII),

[0250] 其中:

[0251] 式(XVII)的R^1选自卤素(例如氟)、氰基、  ;

[0252] 式(XVII)的X选自O或CH2。

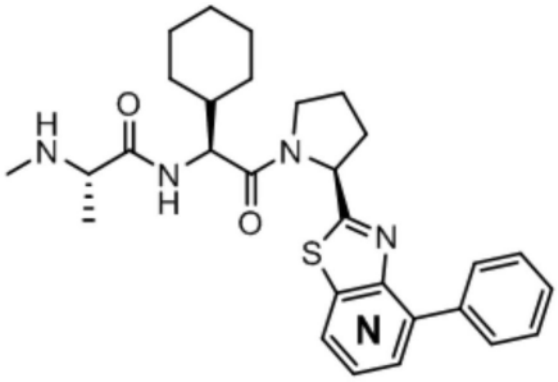
[0253] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XVIII)的结构,其基于Cohen,F.等人,Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres,Bioorg.Med.Chem.Lett.,20(7),2229-33(2010)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0254] 

(XVIII),

[0255] 其中式(XVIII)的R选自烷基、芳基、杂芳基、芳基烷基、杂芳基烷基或卤素(在可变取代位置中)。

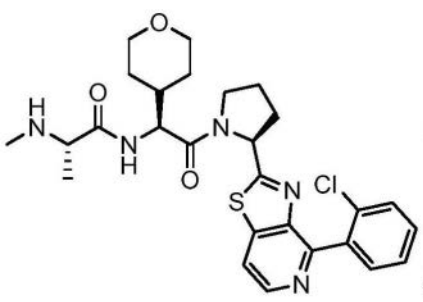
[0256] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XIX)的结构,其基于Cohen,F.等人,Antogonists of inhibitors of apoptosis proteins based on thiazole amide isosteres,Bioorg.Med.Chem.Lett.,20(7),2229-33(2010)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0257] 

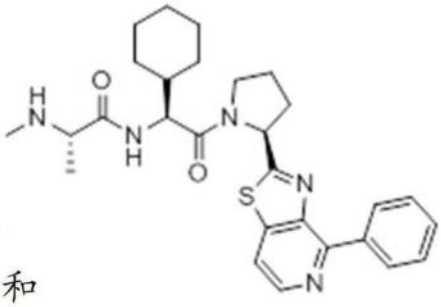
(XIX),

[0258] 其中 是6元氮杂芳基。

[0259] 在某个实施例中,组合物的ILM选自:

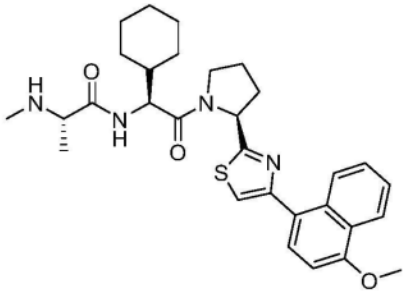
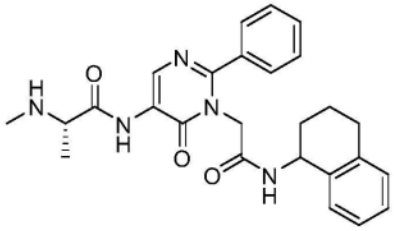
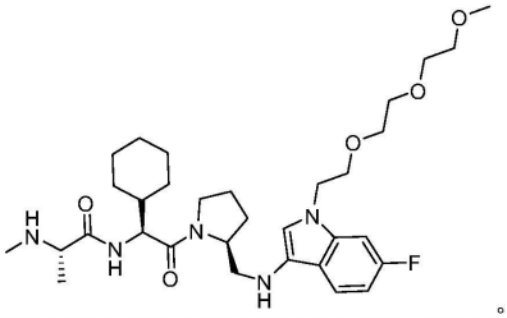
[0260] 

和

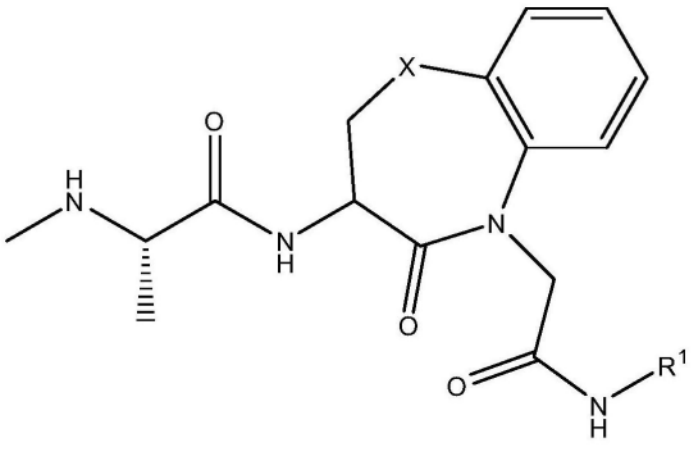


。

[0261] 在某些实施例中,组合物的ILM选自:

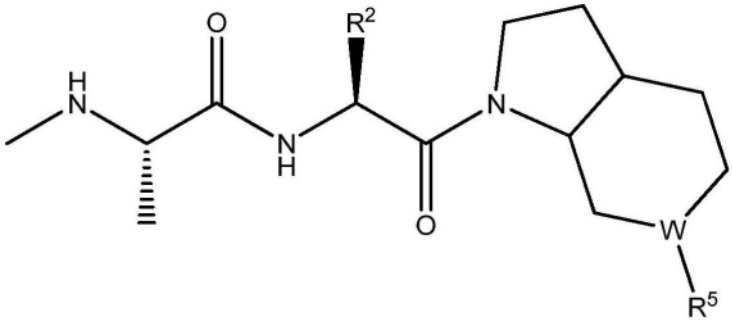
[0262]  、  和  。

[0263] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XX)的结构,其基于WO公布号2007/101347中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

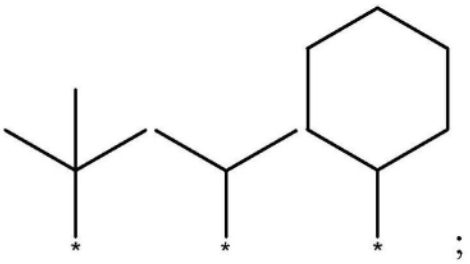
[0264]  (XX),

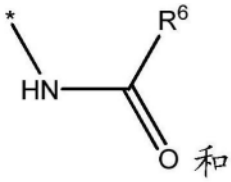
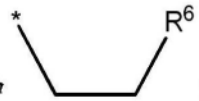
[0265] 其中式(XX)的X选自CH_2、O、NH或S。

[0266] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXI)的结构,其基于美国专利号7,345,081和美国专利号7,419,975中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

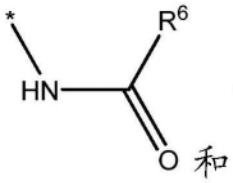
[0267]  (XXI),

[0268] 其中:

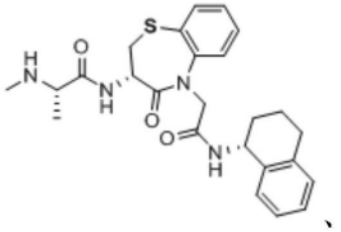
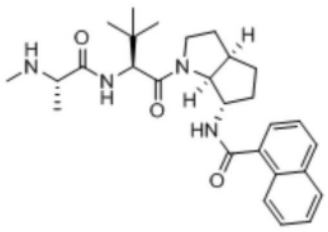
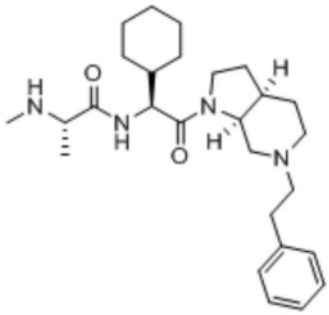
[0269] 式(XXI)的R^2选自：  ；

[0270] 式(XXI)的R^5选自：  和  ；和

[0271] 式(XXI)的W选自CH或N；和

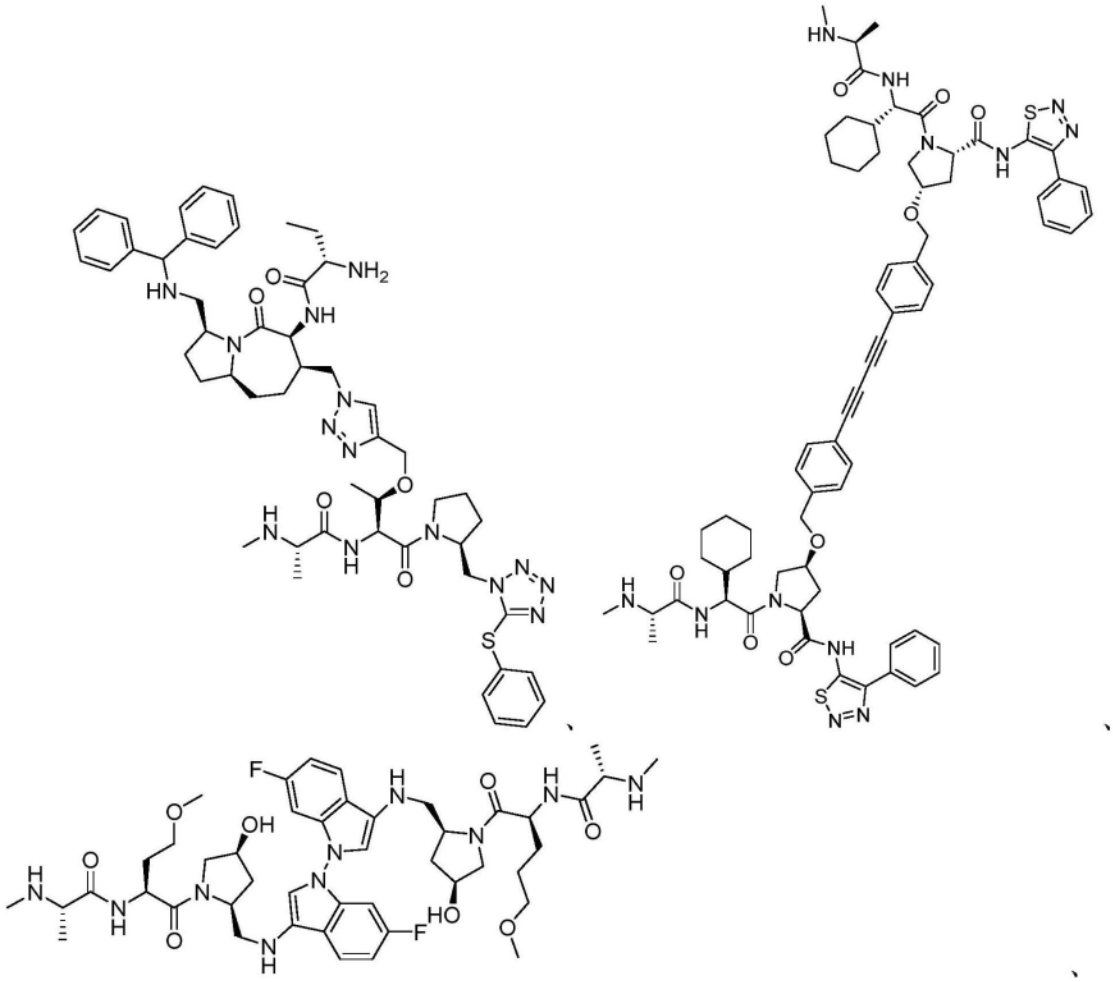
[0272]  和 R^6的R^6独立地是单环或双环稠合的芳基或杂芳基。

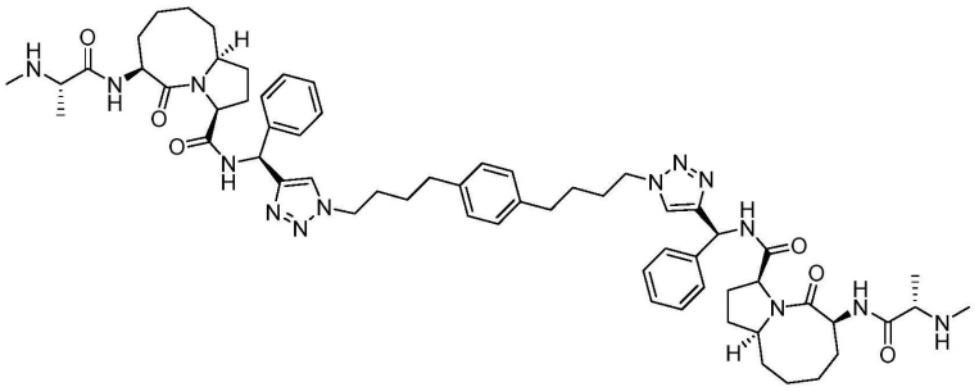
[0273] 在某些实施例中，化合物的ILM选自：

[0274]  、  和 

[0275] 在某些实施例中，化合物的ILM选自：

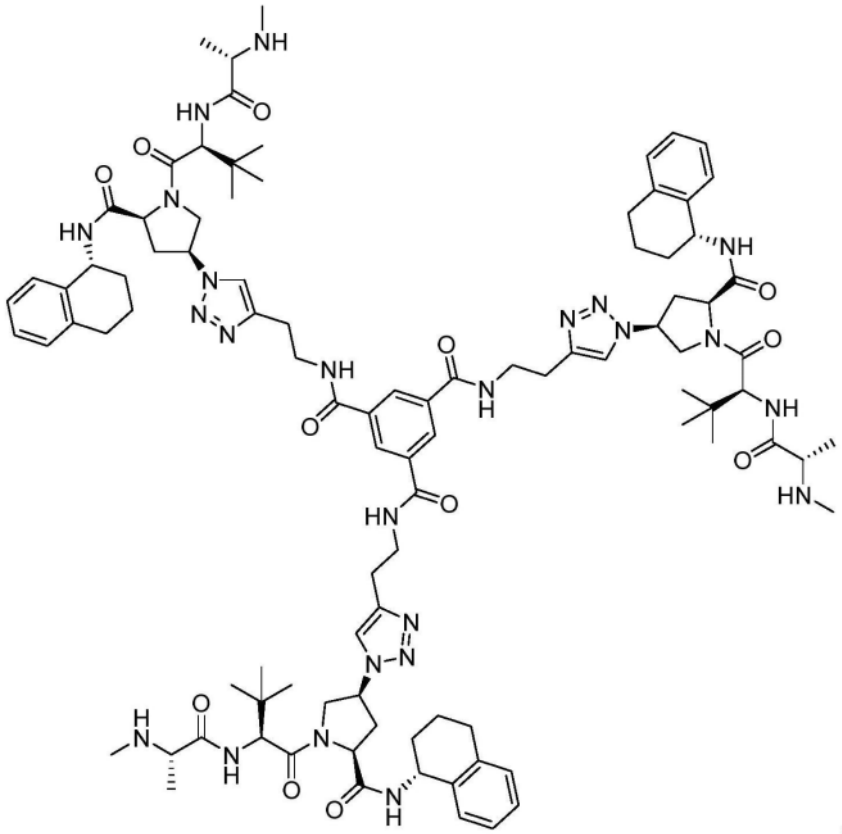
[0276]





、和

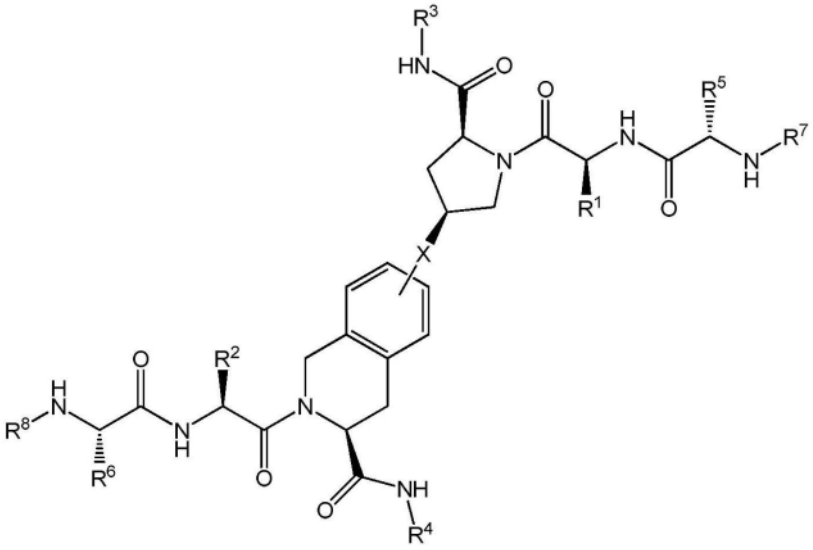
[0277]



，

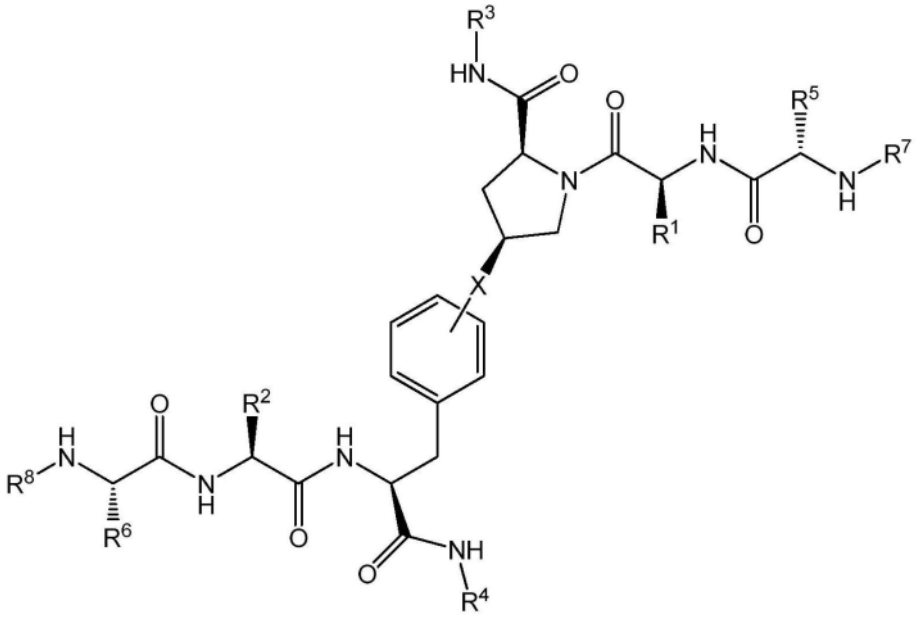
[0278] 其在WO公布号2009/060292、美国专利号7,517,906、WO公布号2008/134679、WO公布号2007/130626和WO公布号2008/128121中描述。

[0279] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXII)或(XXIII)的结构,其源自WO公布号2015/006524和Perez HL,Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins(IAPs)with sustained antitumor activity.J.Med.Chem.58(3),1556-62(2015)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:



(XXII) ； 或

[0280]



(XXIII)，

[0281] 其中：

[0282] 式(XXII)或(XXIII)的R^1是任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

[0283] 式(XXII)或(XXIII)的R^2是任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

[0284] 或可替代地，式(XXII)或(XXIII)的R^1和R^2独立地是任选被取代的硫代烷基，其中与硫代烷基的S原子附着的取代基是任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的杂环基、$-(CH_2)_vCOR^{20}$、$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$或$-CH_2R^{23}$；

[0285] 其中：

[0286] v为1-3的整数；

[0287] $-(CH_2)_vCOR^{20}$和$-CH_2R^{23}$的R^{20}和R^{22}独立地选自OH、$NR^{24}R^{25}$或OR^{26}；

[0288] $-CH_2CHR^{21}COR^2$的R^{21}选自$NR^{24}R^{25}$；

[0289] $-CH_2R^{23}$的R^{23}选自任选被取代的芳基或任选被取代的杂环基，其中所述任选的取代基包括烷基和卤素；

[0290] $NR^{24}R^{25}$的R^{24}选自氢或任选被取代的烷基;

[0291] $NR^{24}R^{25}$的R^{25}选自氢、任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的杂环基、$-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$或多胺链如精胺或亚精胺;

[0292] OR^{26}的R^{26}选自任选被取代的烷基,其中所述任选的取代基是OH、卤素或NH_2;和

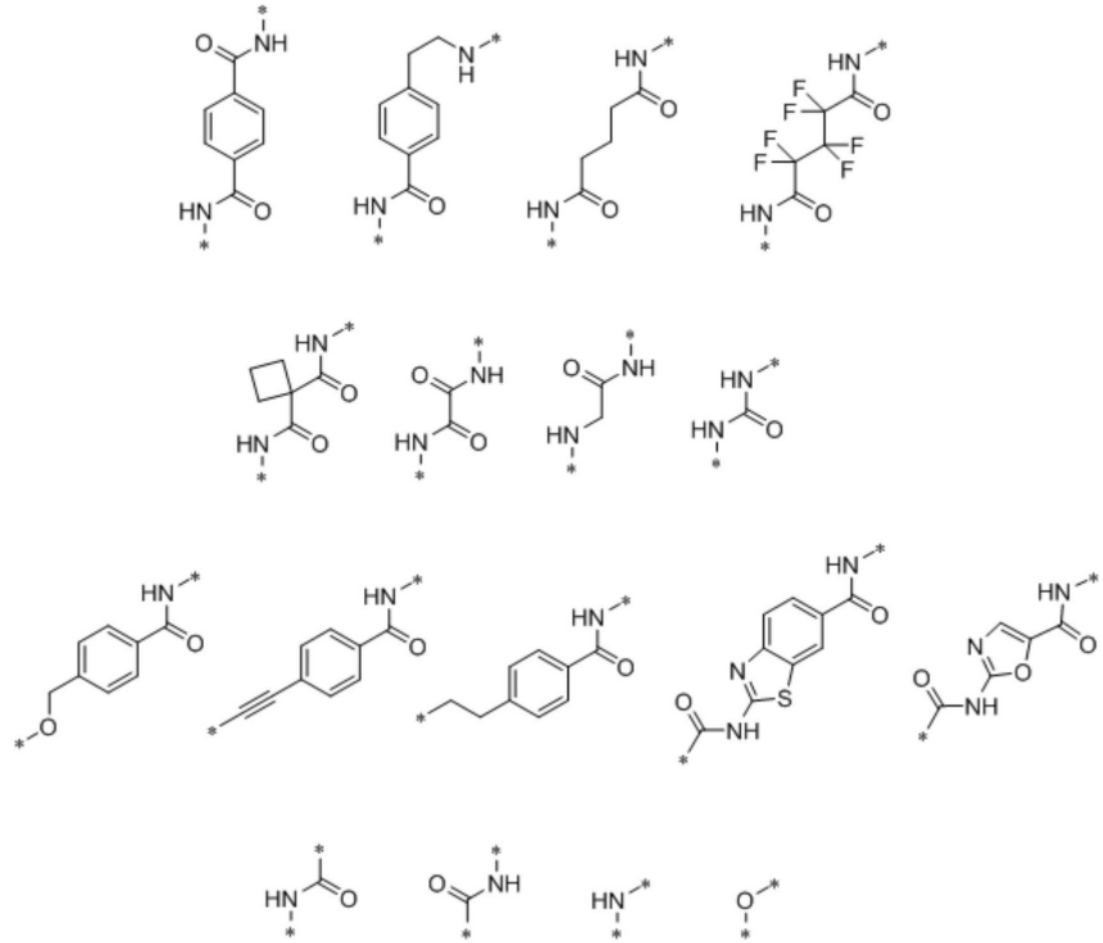
[0293] m为1-8的整数;

[0294] 式(XXII)或(XXIII)的R^3和R^4独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的芳基烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基烷基或任选被取代的杂环烷基,其中所述取代基是烷基、卤素或OH;

[0295] 式(XXII)或(XXIII)的R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基;和

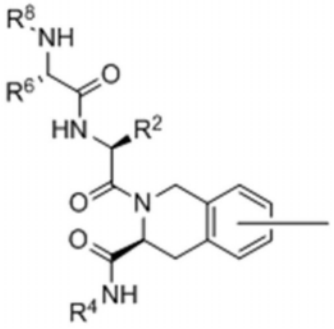
[0296] X选自键或化学接头基团,和/或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0297] 在某些实施例中,X为键或选自以下:

[0298] 

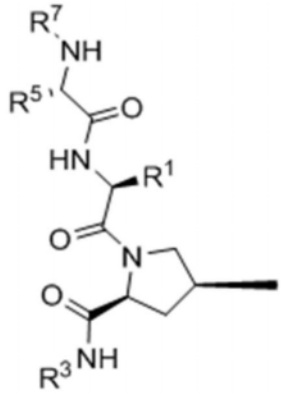
[0299] 其中"*"是PTM、L或ULM的附着点,例如ILM。

[0300] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXIV)或(XXVI)的结构,其源自WO公布号2015/006524和Perez HL,Discovery of potent heterodimeric antagonists of inhibitor of apoptosis proteins(IAPs)with sustained antitumor activity.J.Med.Chem.58(3),1556-62(2015)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物,以及如所示的与接头基团L的化学接头:

[0301] 

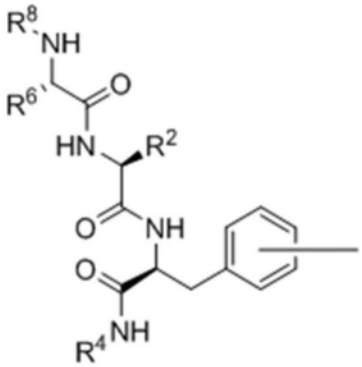
接头

(XXIV);



接头

[0302] (XXV); 或



接头

(XXVI),

[0303] 其中:

[0304] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^1选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基;

[0305] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^2选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基;

[0306] 或可替代地,

[0307] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^1和R^2独立地选自任选被取代的硫代烷基,其中与硫代烷基的S原子附着的取代基是任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的杂环基、$-(CH_2)_vCOR^{20}$,$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$或$-CH_2R^{23}$,

[0308] 其中:

[0309] v为1-3的整数;

[0310] $-(CH_2)_vCOR^{20}$和$-CH_2R^{23}$的R^{20}和R^{22}独立地选自OH、$NR^{24}R^{25}$或OR^{26};

[0311] $-CH_2CHR^{21}COR^2$的R^{21}选自$NR^{24}R^{25}$;

[0312] $-CH_2R^{23}$的R^{23}选自任选被取代的芳基或任选被取代的杂环基,其中所述任选的取代基包括烷基和卤素;

[0313] $NR^{24}R^{25}$的R^{24}选自氢或任选被取代的烷基;

[0314] $NR^{24}R^{25}$的R^{25}选自氢、任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的杂环基、$-CH_2(OCH_2CH_2O)_mCH_3$或多胺链如精胺或亚精胺;

[0315] OR^{26}的R^{26}选自任选被取代的烷基,其中所述任选的取代基是OH、卤素或NH_2;和

[0316] m为1-8的整数;

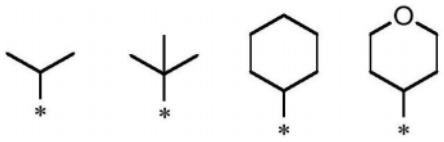
[0317] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^3和R^4独立地是任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的芳基烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基烷基或任选被取代的杂环烷基,其中所述取代基是烷基、卤素或OH;

[0318] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^5、R^6、R^7和R^8独立地是氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基;和/或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

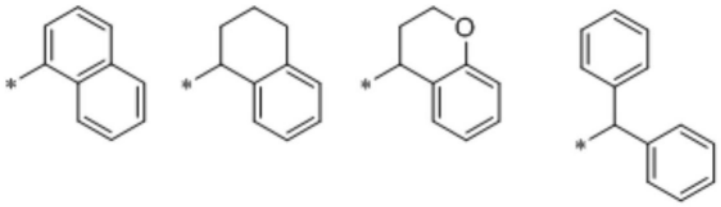
[0319] 在一个特定实施例中,根据式(XXII)到(XXVI)的ILM:

[0320] R^7和R^8选自H或Me;

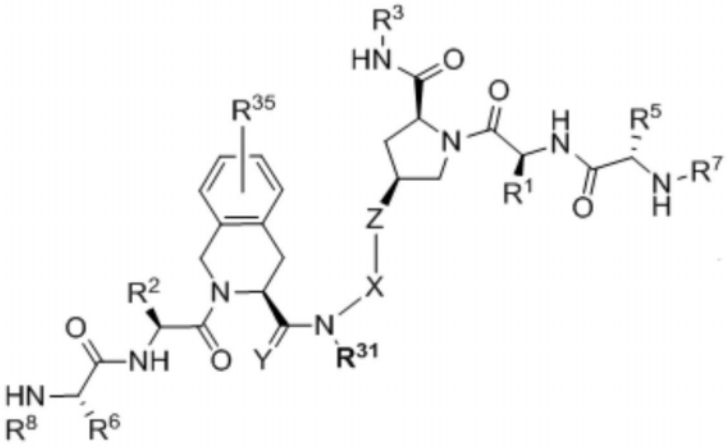
[0321] R^5和R^6选自:

[0322] 

[0323] R^3和R^4选自:

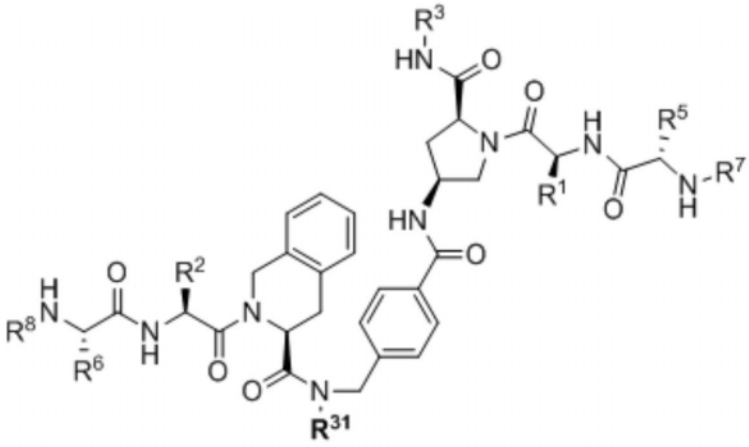
[0324]  。

[0325] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXVII)或(XXVII)的结构,其源自WO公布号2014/055461和Kim,KS,Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists.Bioorg.Med.Chem.Lett.24(21),5022-9(2014)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:



(XXVII); 和

[0326]



(XXVIII),

[0327] 其中：

[0328] R^{35}是选自烷基、卤素、烷氧基、氰基和卤代烷氧基的1-2个取代基；

[0329] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^1选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

[0330] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^2选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

[0331] 或可替代地，

[0332] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^1和R^2独立地选自任选被取代的硫代烷基$-CR^{60}R^{61}SR^{70}$，其中R^{60}和R^{61}选自H或甲基，并且R^{70}选自任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的杂环基、$-(CH_2)_vCOR^{20}$、$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$或$-CH_2R^{23}$，

[0333] 其中：

[0334] v为1-3的整数；

[0335] $-(CH_2)_vCOR^{20}$和$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{20}和R^{22}独立地选自OH、$NR^{24}R^{25}$或OR^{26}；

[0336] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{21}选自$NR^{24}R^{25}$；

[0337] $-CH_2R^{23}$的R^{23}选自任选被取代的芳基或任选被取代的杂环基，其中所述任选的取代基包括烷基和卤素；

[0338] $NR^{24}R^{25}$的R^{24}选自氢或任选被取代的烷基；

[0339] $NR^{24}R^{25}$的R^{25}选自氢、任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的杂环基、$-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$或多胺链

$-[CH_2CH_2(CH_2)\delta NH]\psi CH_2CH_2(CH_2)\varpi NH_2$如精胺或亚精胺；

[0340] 其中δ＝0-2,ψ＝1-3,ϖ＝0-2；

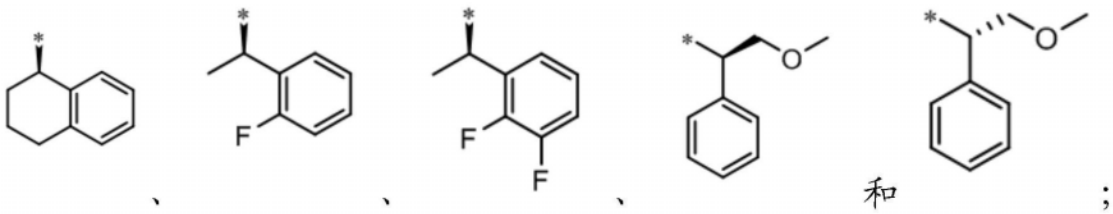
[0341] OR^{26}的R^{26}是任选被取代的烷基,其中所述任选的取代基是OH、卤素或NH_2;和

[0342] m为1-8的整数,

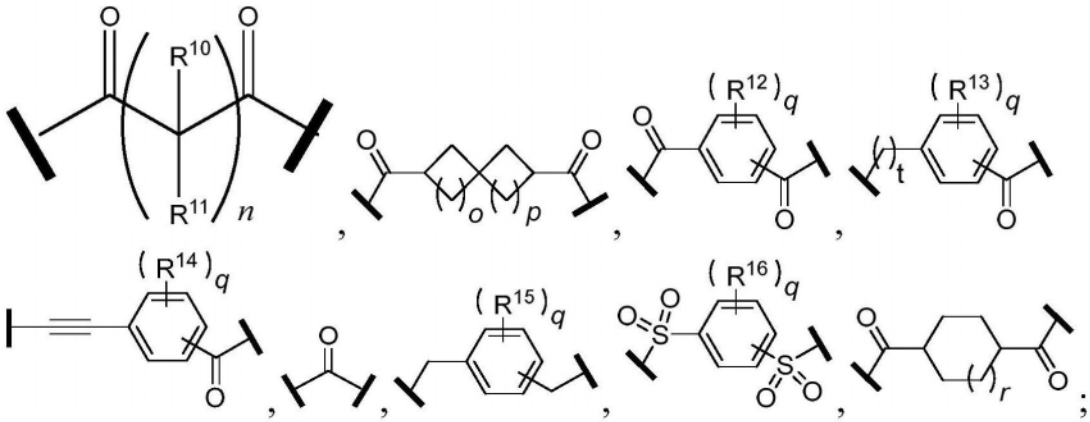
[0343] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^3和R^4独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的芳基烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基烷基或任选被取代的杂环烷基,其中所述取代基是烷基、卤素或OH；

[0344] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

[0345] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^{31}选自任选进一步被取代的烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,优选选自：

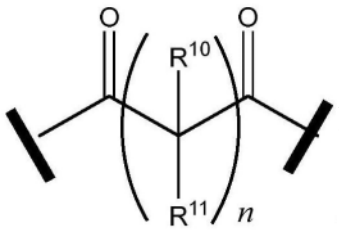
[0346] 
、 、 、 和 ；

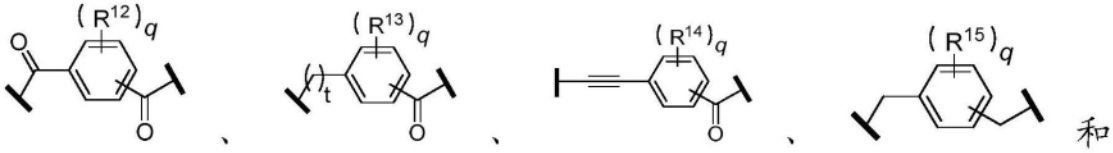
[0347] 式(XXVII)和(XXVIII)的X选自-$(CR^{81}R^{82})_m$-、任选被取代的杂芳基或杂环基,

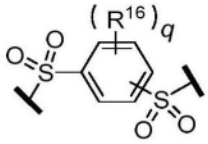
[0348] 
；

[0349] 式(XXVII)的Z选自C＝O、-O-、-NR、-CONH-、-NHCO-,或者可以不存在；

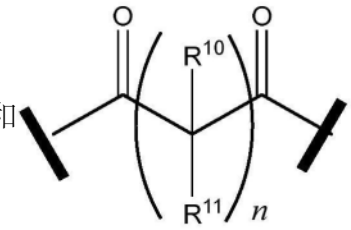
[0350] -$(CR^{81}R^{82})_m$-的R^{81}和R^{82}独立地选自氢、卤素、烷基或环烷基,或者R^{81}和R^{82}可以一起形成碳环环；

[0351] 
的R^{10}和R^{11}独立地选自氢、卤素或烷基；

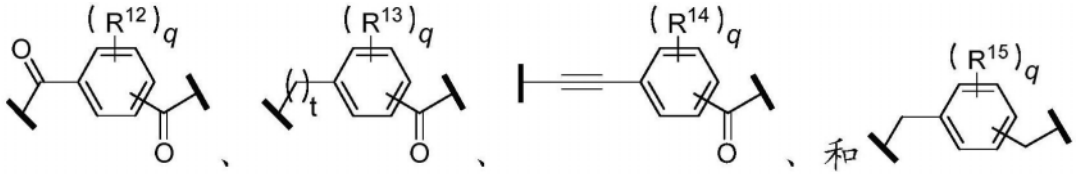
[0352] 
、 、 、 和

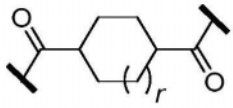
[0353]  的R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}和R^{16}独立地选自氢、卤素或任选被取代的烷基或OR^{17}；

[0354] R^{17}选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

[0355] $-(CR^{21}R^{22})_m-$和  的m和n独立地是0、1、2、3或4；

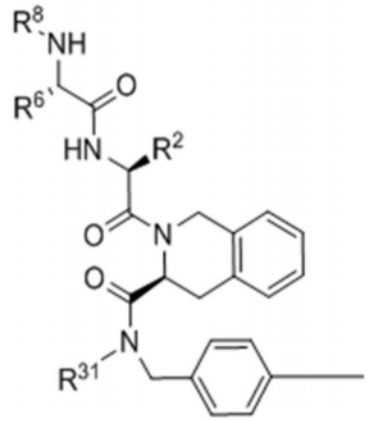
[0356] 的o和p独立地是0、1、2或3；

[0357]  的q和t独立地是0、1、2、3或4；

[0358]  的r为0或1；

[0359] 和/或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

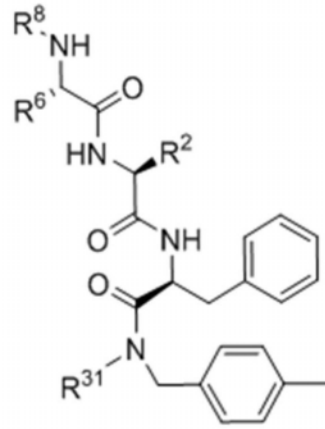
[0360] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXIX)、(XXX)、(XXXI)或(XXXII)的结构,其源自WO公布号2014/055461和Kim,KS,Discovery of tetrahydroisoquinoline-based bivalent heterodimeric IAP antagonists.Bioorg.Med.Chem.Lett.24(21),5022-9(2014)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物,以及如所示的与接头基团L的化学接头：



接头

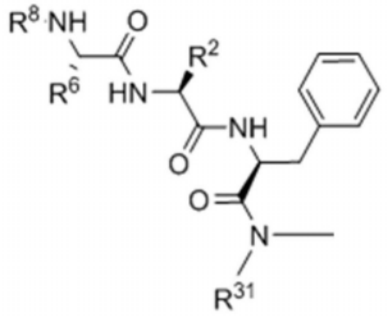
(XXIX);

[0361]



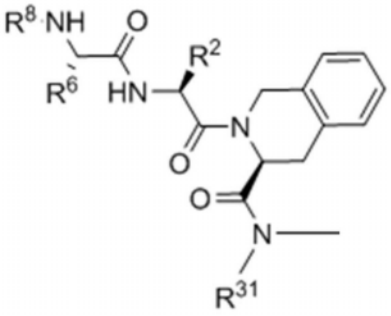
接头

(XXX);



接头

(XXXI); 和



接头

(XXXII),

[0362] 其中：

[0363] 式(XXIX)到(XXXII)的R^2选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

[0364] 或可替代地；

[0365] 式(XXVII)和(XXVIII)的R^1和R^2独立地选自H、任选被取代的硫代烷基-$CR^{60}R^{61}SR^{70}$，

其中R^{60}和R^{61}选自H或甲基,并且R^{70}为任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的杂环基、$-(CH_2)_vCOR^{20}$、$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$或$-CH_2R^{23}$;

[0366] 其中:

[0367] v为1-3的整数;

[0368] $-(CH_2)_vCOR^{20}$和$-CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{20}和R^{22}独立地选自OH、$NR^{24}R^{25}$或OR^{26};

[0369] $-CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{21}选自$NR^{24}R^{25}$;

[0370] $-CH_2R^{23}$的R^{23}选自任选被取代的芳基或任选被取代的杂环基,其中所述任选的取代基包括烷基和卤素;

[0371] $NR^{24}R^{25}$的R^{24}选自氢或任选被取代的烷基;

[0372] $NR^{24}R^{25}$的R^{25}选自氢、任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的杂环基、$-CH_2CH_2(OCH_2CH_2)_mCH_3$或多胺链或多胺链$-[CH_2CH_2(CH_2)\delta NH]\psi CH_2CH_2(CH_2)\varpi_r NH_2$如精胺或亚精胺,

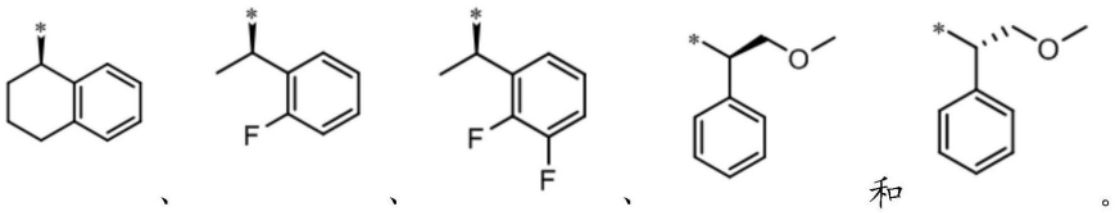
[0373] 其中$\delta=0-2$,$\psi=1-3$,$\varpi=0-2$;

[0374] OR^{26}的R^{26}是任选被取代的烷基,其中所述任选的取代基是OH、卤素或NH_2;

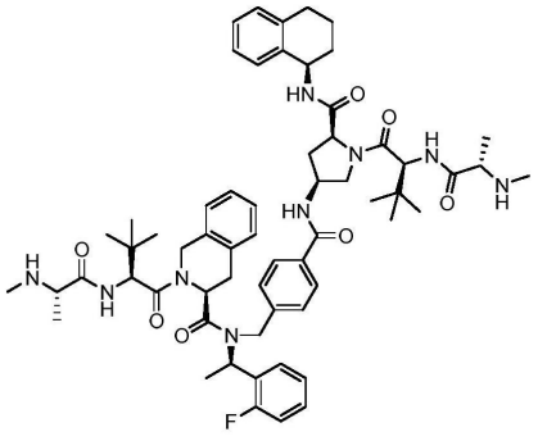
[0375] m为1-8的整数;

[0376] 式(XXIX)到(XXXII)的R^6和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基;和

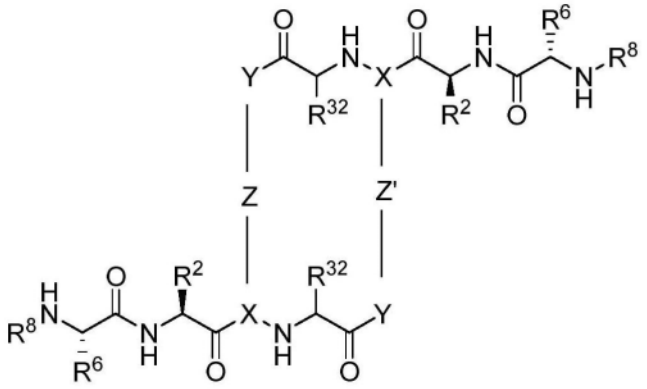
[0377] 式(XXIX)到(XXXII)的R^{31}选自任选进一步被取代的烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基或杂芳基烷基,优选选自:

[0378] 

[0379] 在某些实施例中,化合物的ILM是:

[0380] 

[0381] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXXIII)的结构,其源自WO公布号2014/074658和WO公布号2013/071035中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0382] 
(XXXIII),

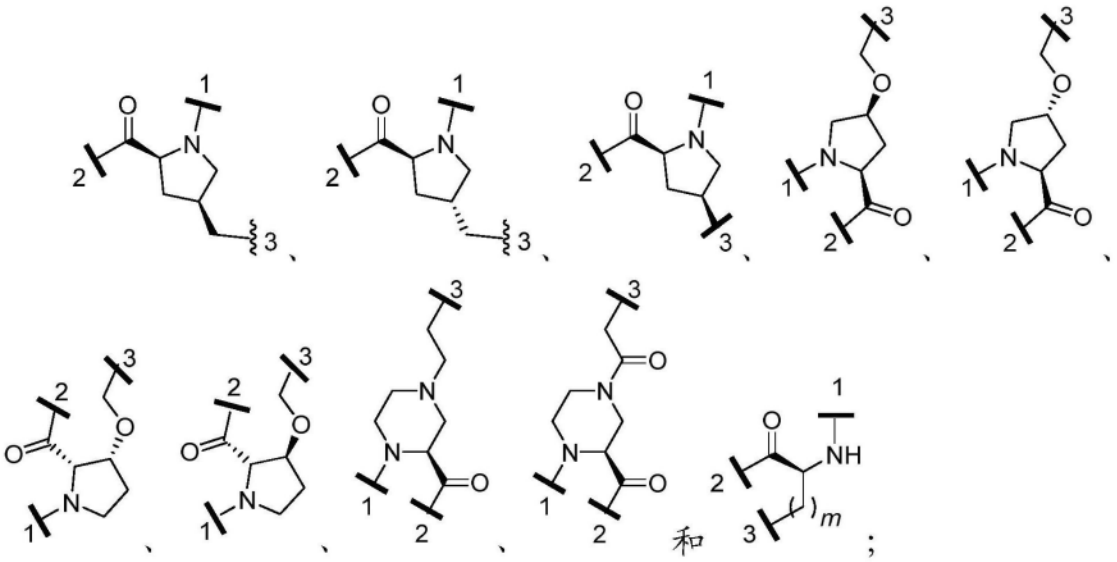
[0383] 其中：

[0384] 式(XXXIII)的R^2选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

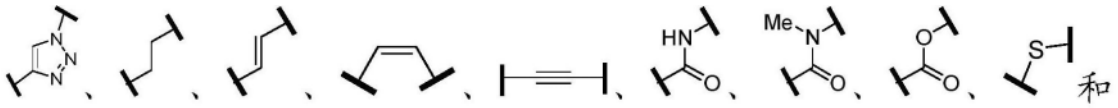
[0385] 式(XXXIII)的R^6和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

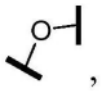
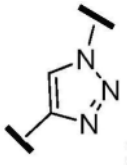
[0386] 式(XXXIII)的R^{32}选自(C1-C4亚烷基)-R^{33}，其中R^{33}选自任选进一步被取代的氢、芳基、杂芳基或环烷基；

[0387] 式(XXXIII)的X选自：

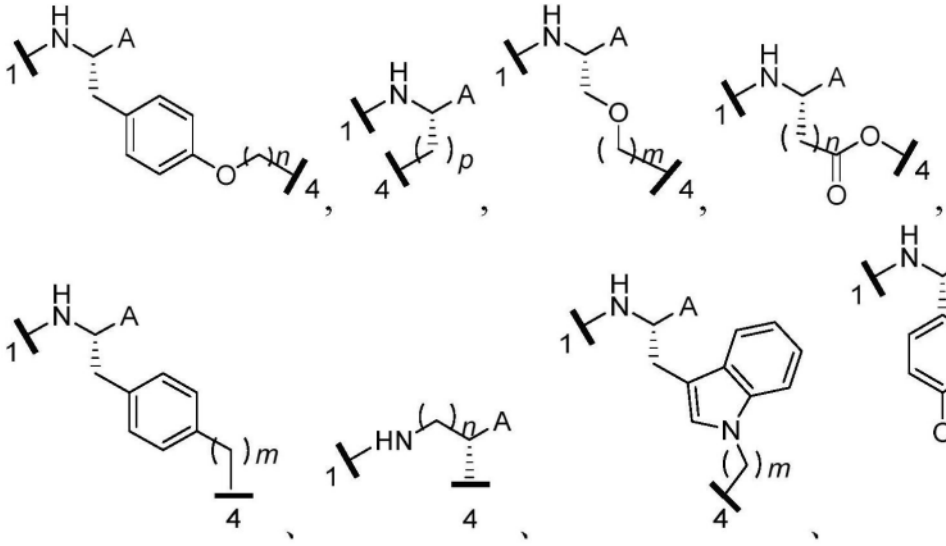
[0388] 

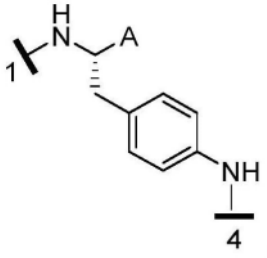
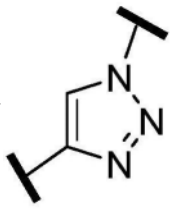
[0389] 式(XXXIII)的Z和Z'独立地选自：

[0390] 

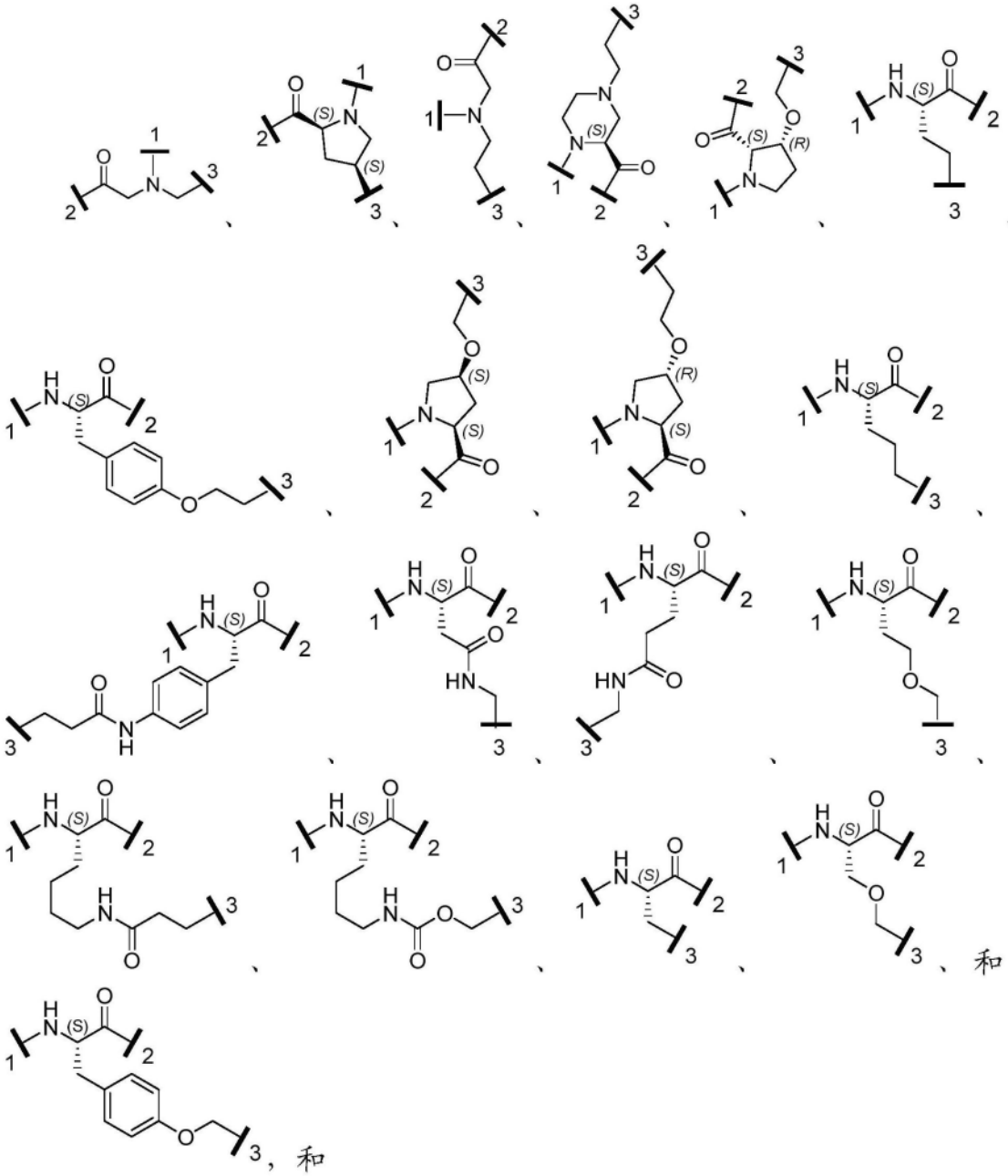
[0391]  ，其中每个┤代表与化合物的附着点，并且Z和Z'不能为同时存在于任何给定的化合物中的  ；

[0392] 式(XXXIII)的Y选自：

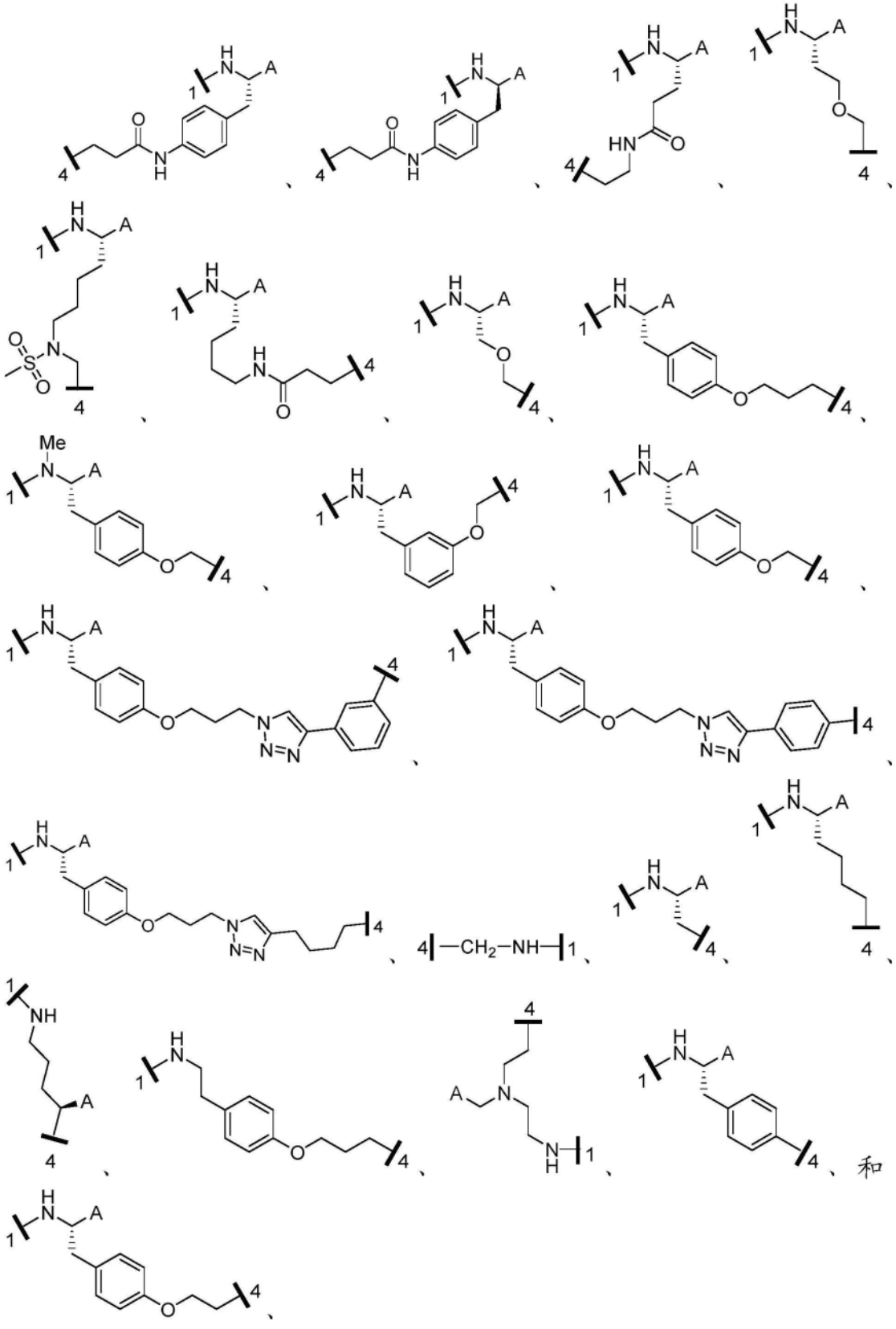
[0393] 

[0394]  ，其中式(XXXIII)的Z和Z'相同且Z为  ，其中每个

表示与化合物的附着点，X选自：和

[0395] 

[0396] 式(XXXIII)的Y独立地选自：

[0397] 

[0398] 其中：

[0399] —┃ 1表示与化合物的-C＝O部分的附着点；

[0400] —|2表示与化合物的-NH部分的附着点；

[0401] —|3表示与Z的第一附着点；

[0402] —|4表示与Z的第二附着点；

[0403] m为0-3的整数；

[0404] n为1-3的整数；

[0405] p为0-4的整数；和

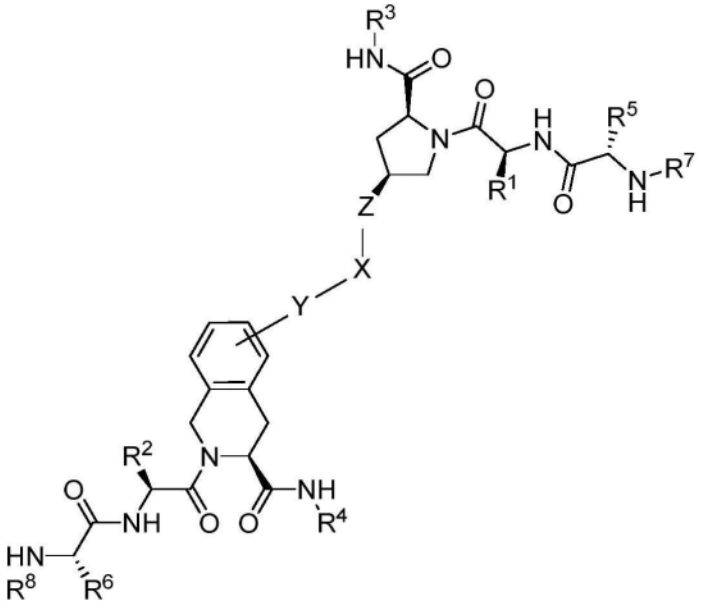
[0406] A为$-C(O)R^3$；

[0407] R^3选自$-C(O)R^3$为OH、NHCN、$NHSO_2R^{10}$、$NHOR^{11}$或$N(R^{12})(R^{13})$；

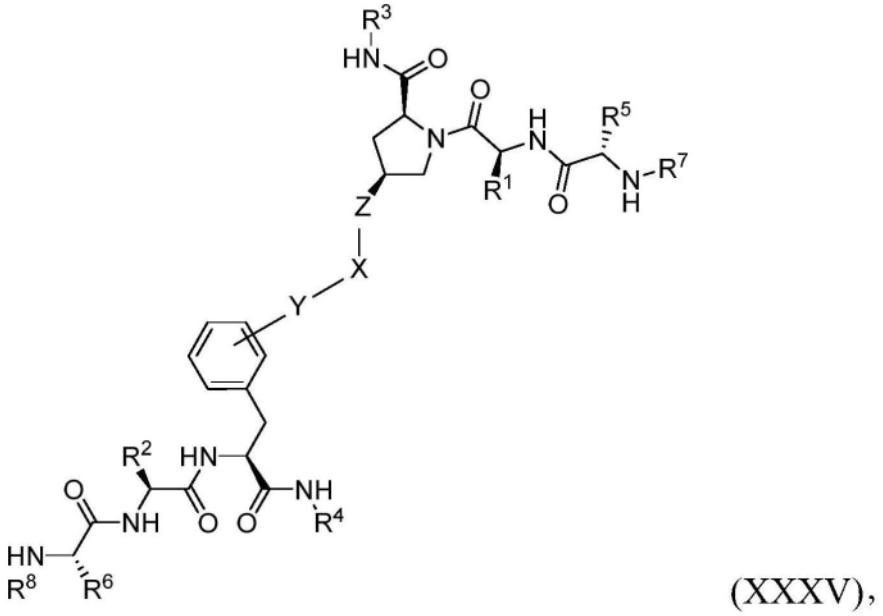
[0408] $NHSO_2R^{10}$和$NHOR^{11}$的R^{10}和F^{11}独立地选自氢、任选被取代的$-C_1-C_4$烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环基或杂环烷基；

[0409] $N(R^{12})(R^{13})$的R^{12}和R^{13}独立地选自氢、$-C_1-C_4$烷基、$-(C_1-C_4)$亚烷基$)-NH-(C_1-C_4$烷基$)$和$-(C_1-C_4$亚烷基$)-O-(C_1-C_4$羟烷基$)$，或者R^{12}和R^{13}连同它们通常与之结合的氮原子一起形成任选包含选自N、O和S的一个另外杂原子的饱和杂环基，并且其中所述饱和杂环任选被甲基取代。

[0410] 在本文所述的任何化合物中，ILM可以具有式(XXXIV)或(XXXV)的结构，其源自WO公布号2014/047024中描述的IAP配体，或其非天然模拟物：

[0411] 

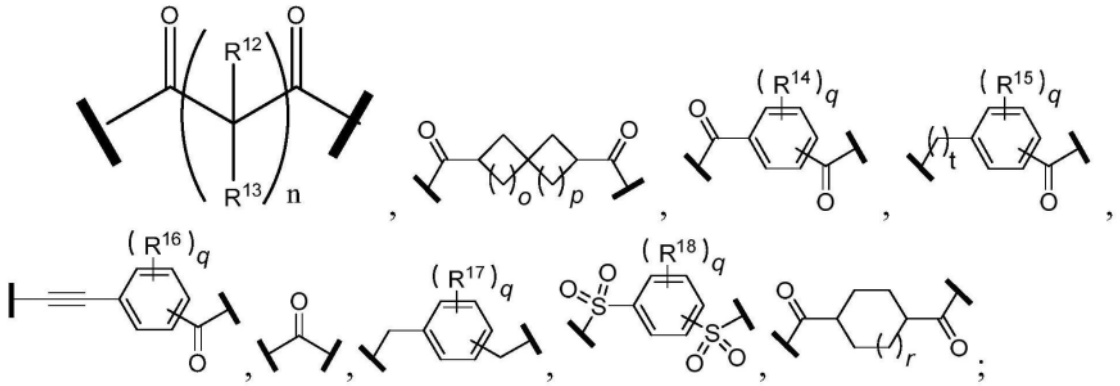
(XXXIV)；或

[0412] 

(XXXV),

[0413] 其中：

[0414] 式(XXXIV)或(XXXV)的X不存在或为选自-$(CR^{10}R^{11})_m$-、任选被取代的杂芳基或任选被取代的杂环基的基团，

[0415] 

[0416] 式(XXXIV)或(XXXV)的Y和Z独立地选自C＝O、-O-、-NR^9-、-CONH-、-NHCO-，或可以不存在；

[0417] 式(XXXIV)或(XXXV)的R^1和R^2独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的芳基，或

[0418] 式(XXXIV)或(XXXV)的R^1和R^2独立地选自任选被取代的硫代烷基，其中与硫代烷基的S原子附着的取代基是任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的杂环基、-$(CH_2)_vCOR^{20}$、-$CH_2CHR^{21}COR^{22}$或-CH_2R^{23}，

[0419] v为1-3的整数；

[0420] -$(CH_2)_vCOR^{20}$和-$CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{20}和R^{22}独立地选自OH、$NR^{24}R^{25}$或OR^{26}；

[0421] -$CH_2CHR^{21}COR^{22}$的R^{21}选自$NR^{24}R^{25}$；

[0422] -CH_2R^{23}的R^{23}选自任选被取代的芳基或任选被取代的杂环基，其中所述任选的取代基包括烷基和卤素；

[0423] $NR^{24}R^{25}$的R^{24}选自氢或任选被取代的烷基；

[0424] $NR^{24}R^{25}$的R^{25}选自氢、任选被取代的烷基、任选被取代的支链烷基、任选被取代的芳

基烷基、任选被取代的杂环基、$-CH_2(OCH_2CH^{20})mCH3$或多胺链；

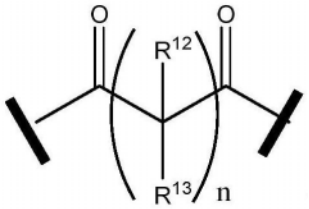
[0425] R^{26}是任选被取代的烷基，其中所述任选的取代基是OH、卤素或NH_2；

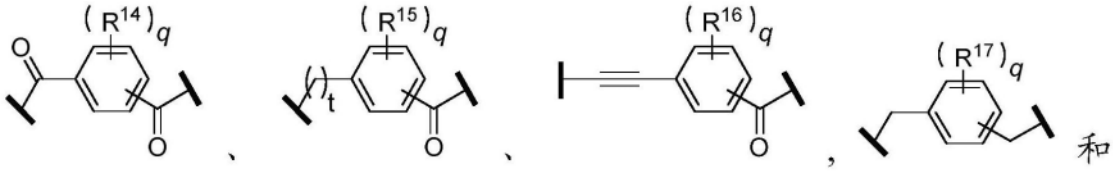
[0426] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的m为1-8的整数；

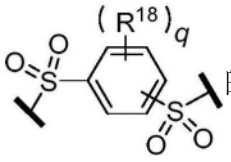
[0427] 式(XXXIV)或(XXXV)的R^3和R^4独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的芳基烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基、任选被取代的杂芳基烷基或任选被取代的杂环烷基，其中所述取代基是烷基、卤素或OH；

[0428] 式(XXXIV)或(XXXV)的R^5、R^6、R^7和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

[0429] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的R^{10}和R^{11}独立地选自氢、卤素或任选被取代的烷基；

[0430]  的R^{12}和R^{13}独立地选自氢、卤素或任选被取代的烷基，或者R^{12}和R^{13}可以一起形成碳环环；

[0431]  和

[0432]  的R^{14}、R^{15}、R^{16}、R^{17}和R^{18}独立地选自氢、卤素、任选被取代的烷基或OR^{19}；

[0433] OR^{19}的R^{19}选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

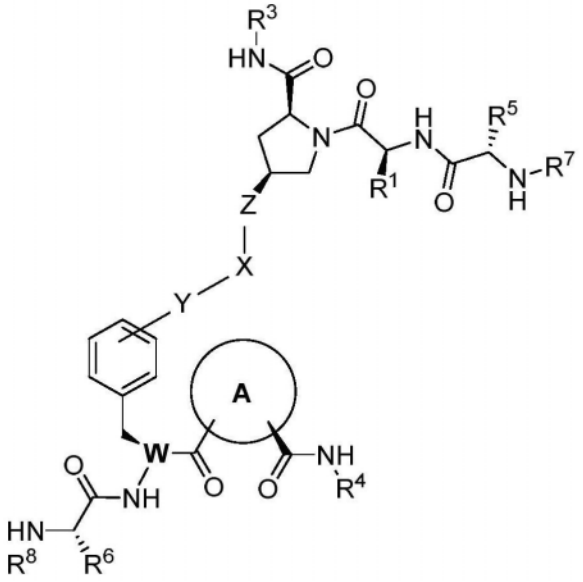
[0434] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的m和n独立地是0、1、2、3或4；

[0435] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的o和p独立地是0、1、2或3；

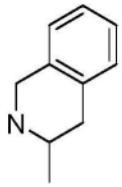
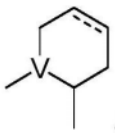
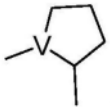
[0436] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的q为0、1、2、3或4；r为0或1；

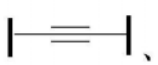
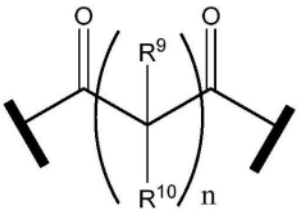
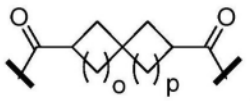
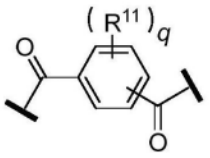
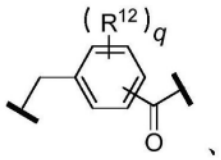
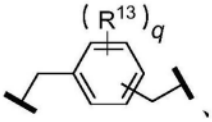
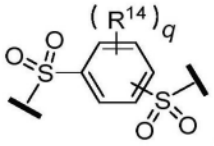
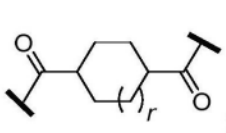
[0437] $-(CR^{10}R^{11})_m-$的t为1、2或3；和/或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0438] 在本文所述的任何化合物中，ILM可以具有式(XXXVI)的结构，其源自WO公布号2014/025759中描述的IAP配体，或其非天然模拟物：

[0439] 
(XXXVI),

[0440] 其中：

[0441] 式(XXXVI)的A选自：  、  或  ，其中虚线指示任选的双键；

[0442] 式(XXXVI)的X选自：-(CR^{21}R^{22})$_m$-、 、 、  、  、  、  、  、  、  、  ；

[0443] 式(XXXVI)的Y和Z独立地选自-O-、-NR^6-或不存在；

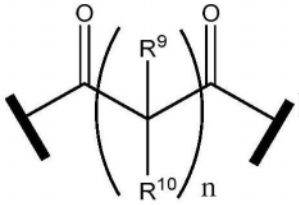
[0444] 式(XXXVI)的V选自-N-或-CH-；

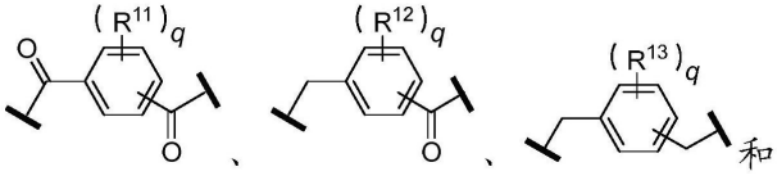
[0445] 式(XXXVI)的W选自-CH-或-N-；

[0446] 式(XXXVI)的R^{1}选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基；

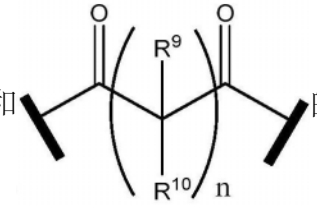
[0447] 式(XXXVI)的R^{3}和R^{4}独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基、任选被取代的芳基烷基、任选被取代的杂芳基烷基或任选被取代的杂环烷基；

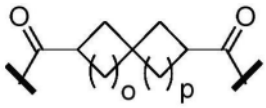
[0448] 式(XXIV)、(XXV)或(XXVI)的R^5、R^6、R^{7}和R^{8}独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基，或优选甲基

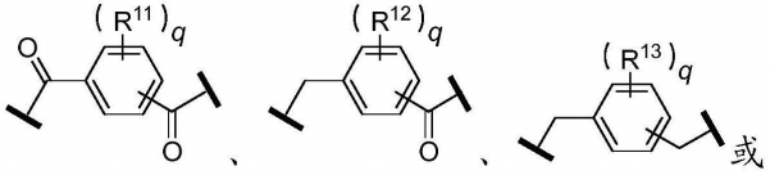
[0449]  的R^9和R^{10}独立地选自氢、卤素或任选被取代的烷基，或者R^9和R^{10}可以一起形成环；

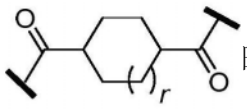
[0450]  的R^{11}、R^{12}、R^{13}和R^{14}独立地选自氢、卤素、任选被取代的烷基或OR^{15}；

[0451] OR^{15}的R^{15}选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基；

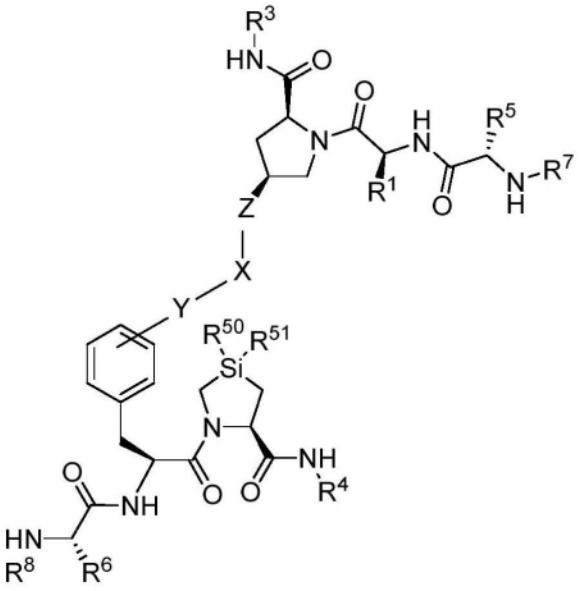
[0452] $-(CR^{21}R^{22})_m-$和  的m和n独立地选自0、1、2、3或4；

[0453]  的o和p各自独立地选自0、1、2或3；

[0454]  的q选自0、1、2、3或4；

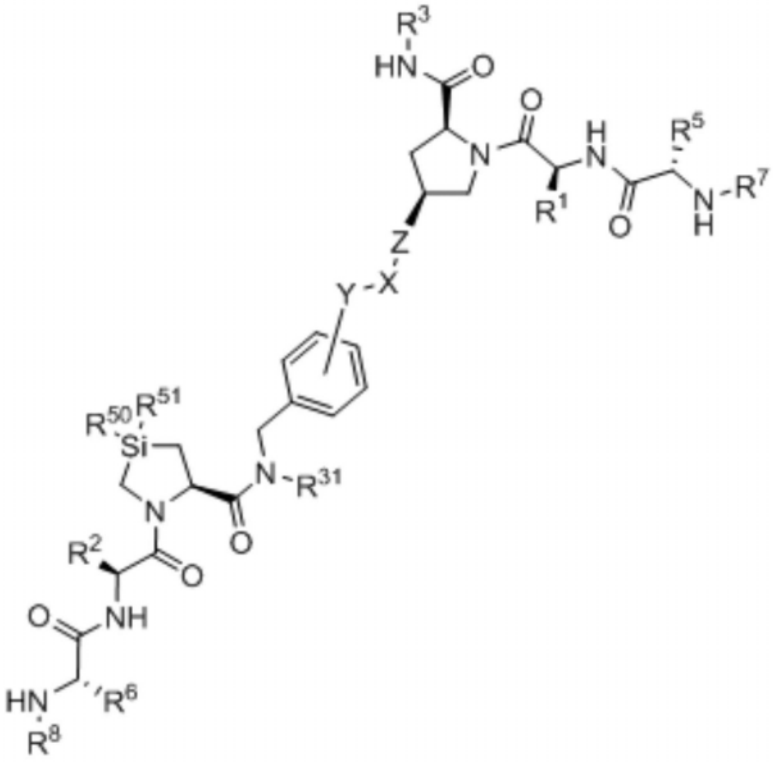
[0455]  的r选自0或1，和/或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

[0456] 在本文所述的任何化合物中，ILM可以具有式(XXXVII)或(XXXVIII)的结构，其源自WO公布号2014/011712中描述的IAP配体，或其非天然模拟物：



(XXXVII),

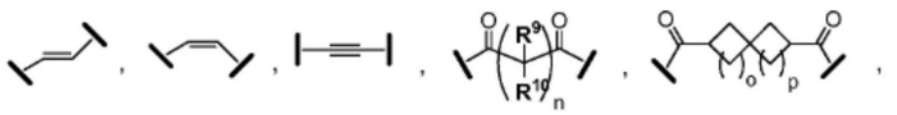
[0457]



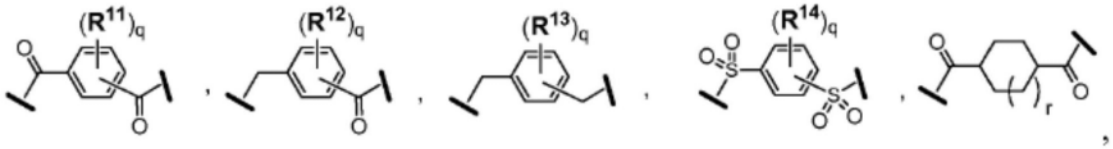
(XXXVIII),

[0458] 其中：

[0459] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的X为-$(CR^{16}R^{17})_m$-，



[0460]



[0461] 或不存在；

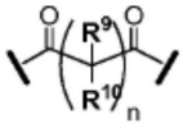
[0462] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的Y和Z独立地选自-O-、C=O、NR^6或不存在;

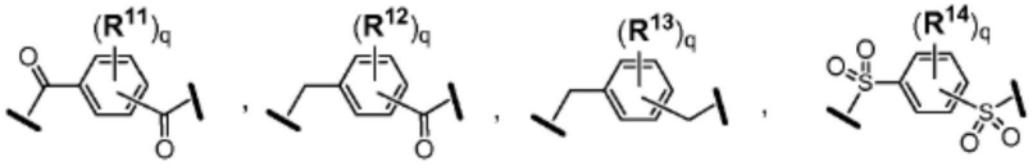
[0463] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的R^1和R^2选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的烷基芳基或任选被取代的芳基;

[0464] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的R^3和R^4独立地选自任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的环烷基烷基、任选被取代的芳基烷基或任选被取代的芳基;

[0465] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的R^5和R^6独立地选自任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基;

[0466] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的R^7和R^8独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基,或优选甲基;

[0467]  的R^9和R^{10}独立地选自氢、任选被取代的烷基,或者R^9和R^{10}可以一起形成环;

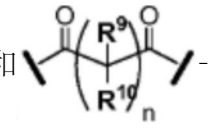
[0468]  的R^{11}至R^{14}独立地选自氢、卤素、任选被取代的烷基,或

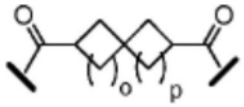
[0469] OR^{15};

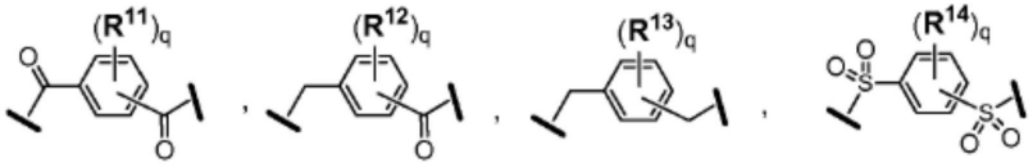
[0470] OR^{15}的R^{15}选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基;

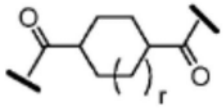
[0471] $-(CR^{16}R^{17})_m-$的R^{16}和R^{17}独立地选自氢、卤素或任选被取代的烷基;

[0472] 式(XXXVII)和(XXXVIII)的R^{50}和R^{51}独立地选自任选被取代的烷基,或者R^{50}和R^{51}一起形成环;

[0473] $-(CR^{16}R^{17})_m-$和  -的m和n独立地是0-4的整数;

[0474]  的o和p独立地是0-3的整数;

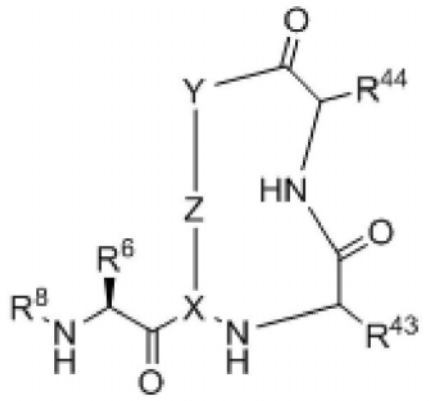
[0475]  的q为0-4的整数;和

[0476]  的r为0-1的整数;和

[0477] 或其药学可接受的盐、互变异构体或立体异构体。

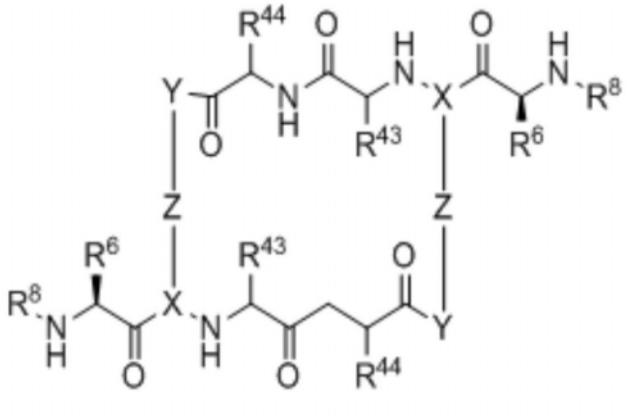
[0478] 在一个实施例中,式(XXXVII)或(XXXVIII)的ILM的R^1和R^2是叔丁基,并且式(XXXVII)或(XXXVIII)的ILM的R^3和R^4是四氢萘。

[0479] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XXXIX)或(XL)的结构,其源自WO公布号2013/071039中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:



(XXXIX),

[0480]



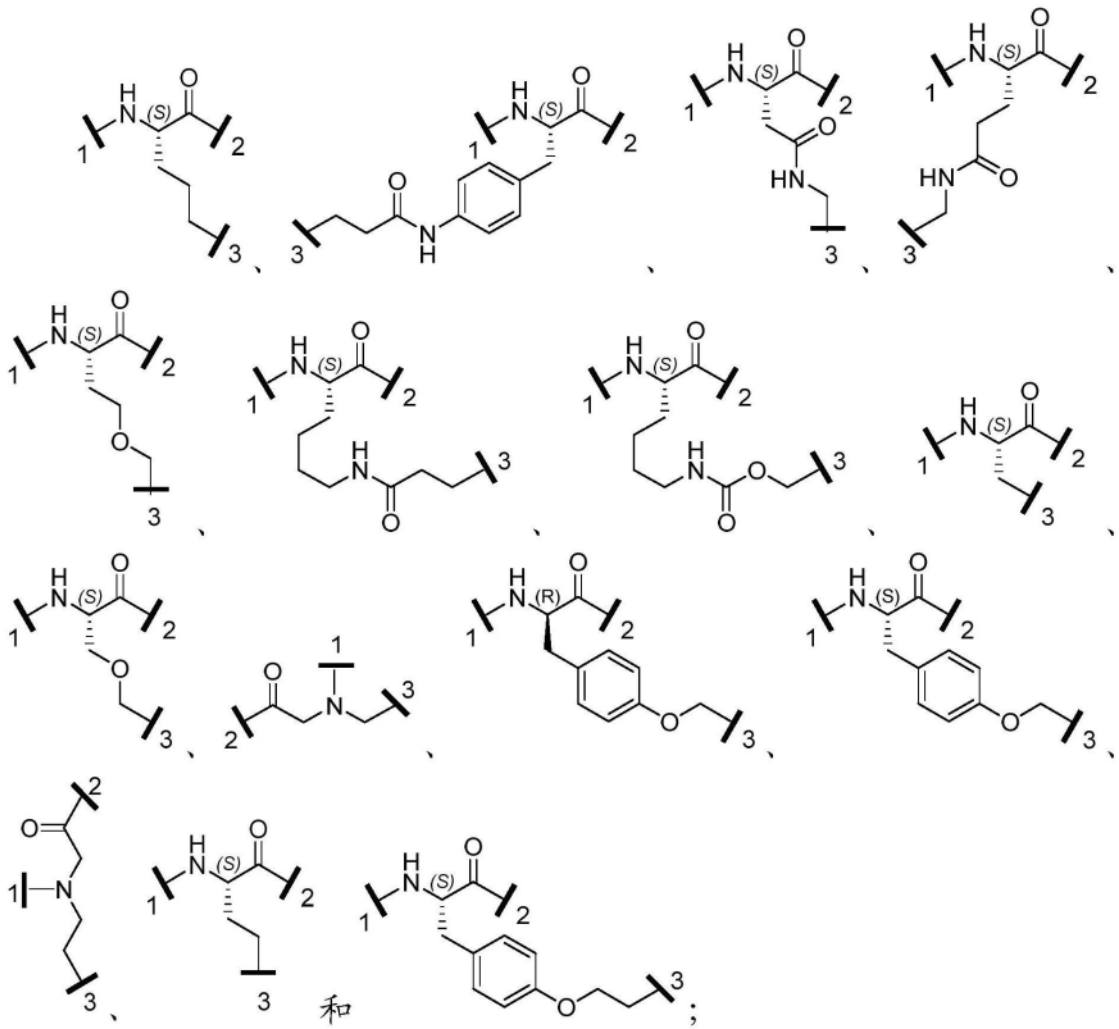
(XL),

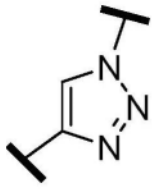
[0481] 其中:

[0482] 式(XXXIX)和(XL)的R^{43}和R^{44}独立地选自进一步任选被取代的氢、烷基、芳基、芳基烷基、杂芳基、杂芳基烷基、环烷基、环烷基烷基,和

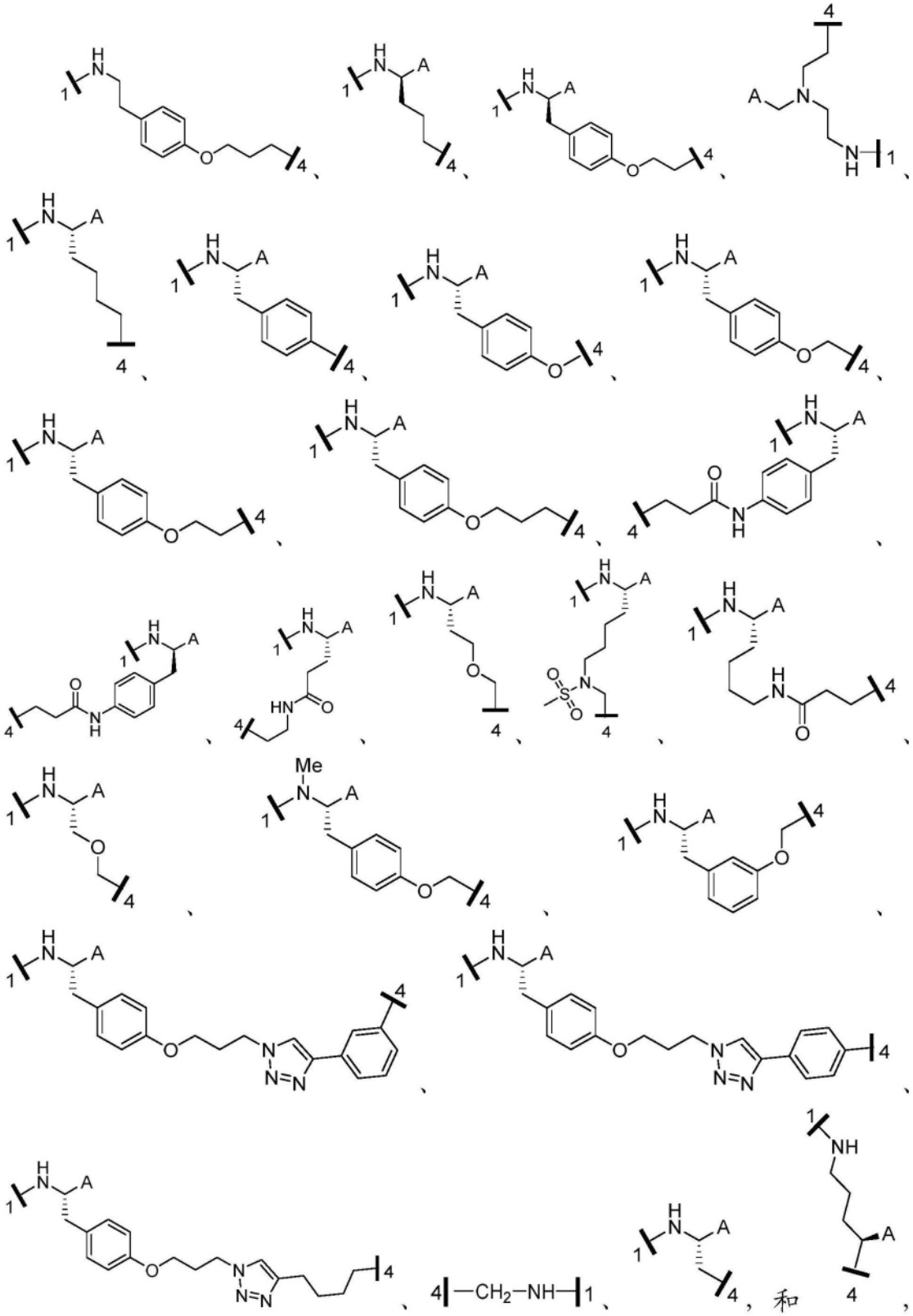
[0483] 式(XXXIX)和(XL)的R^{6}和R^{8}独立地选自氢、任选被取代的烷基或任选被取代的环烷基。

[0484] 式(XXXIX)和(XL)中的每个X独立地选自:

[0485] 

[0486] 式(XXXIX)和(XL)的每个Z选自  ，其中每个——|表示与化合物的附着点;和

[0487] 每个Y选自:

[0488] 

[0489] 其中：

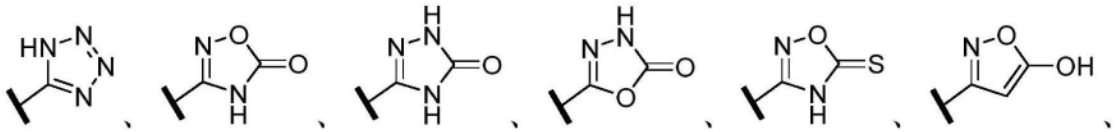
[0490] —┃ 1表示与化合物的-C=O部分的附着点；

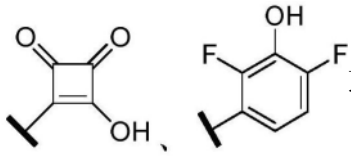
[0491] —┃ 2表示与化合物的氨基部分的附着点；

[0492] —┃ 3表示与Z的第一附着点；

[0493] —┃4表示与Z的第二附着点;和

[0494] A选自-C(O)R^3或

[0495] 

[0496]  或任何前述的互变异构形式,其中:

[0497] -C(O)R^3的R^3选自OH、NHCN、$NHSO_2R^{10}$、$NHOR^{11}$或$N(R^{12})(R^{13})$;

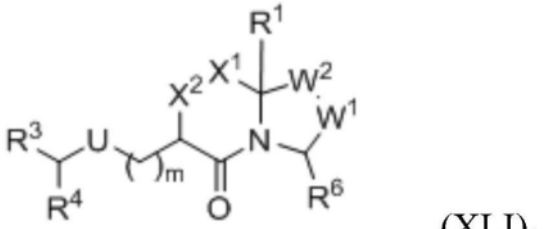
[0498] $NHSO_2R^{10}$和$NHOR^{11}$的R^{10}和R^{11}独立地选自-C_1-C_4烷基、环烷基、芳基、杂芳基或杂环烷基(其中任一种是任选被取代的)和氢;

[0499] $N(R^{12})(R^{13})$的R^{12}和R^{13}各自独立地选自氢、-C_1-C_4烷基、-(C_1-C_4亚烷基)-NH-(C_1-C_4烷基)、苄基、-(C_1-C_4亚烷基)-C(O)OH,

[0500] -(C_1-C_4亚烷基)-C(O)CH_3、-CH(苄基)-COOH、-C_1-C_4烷氧基,和

[0501] -(C_1-C_4亚烷基)-O-(C_1-C_4羟烷基);或$N(R^{12})(R^{13})$的R^{12}和R^{13}连同它们通常与之结合的氮原子一起形成任选包含选自N、O和S的一个另外杂原子的饱和杂环基,并且其中所述饱和杂环任选被甲基取代。

[0502] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XLI)的结构,其源自WO公布号2013/071039中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0503]  (XLI),

[0504] 其中:

[0505] 式(XLI)的W^1选自O、S、N-R^A或$C(R^{8a})(R^{8b})$;

[0506] 式(XLI)的W^2选自O、S、N-R^A或$C(R^{8c})(R^{8d})$;条件是W^1和W^2不都是O,或者都是S;

[0507] 式(XLI)的R^1选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代的或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基);

[0508] 当X^1选自O、N-R^A、S、S(O)或$S(O)_2$时,则X^2为$C(R^{2a}R^{2b})$;

[0509] 或:

[0510] 式(XLI)的X^1选自$CR^{2c}R^{2d}$,并且X^2为$CR^{2a}R^{2b}$,并且R^{2c}和R^{2a}一起形成键;

[0511] 或:

[0512] 式(XLI)的X^1和X^2独立地选自C和N,并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员;

[0513] 或：

[0514] 式(XLI)的X^1选自CH_2，并且X^2为C＝O、C＝C(R^C)$_2$或C＝NR^C；其中每个R^c独立地选自H、-CN、-OH、烷氧基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0515] N-R^A的R^A选自H、C_1-C_6烷基、-C(＝O)C_1-C_2烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0516] $CR^{2c}R^{2d}$和$CR^{2a}R^{2b}$的R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}独立地选自H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)和-C(＝O)R^B；

[0517] -C(＝O)R^B的R^B选自取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)或-NR^DR^E；

[0518] NR^DR^E的R^D和R^E独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0519] 式(XLI)的m选自0、1或2；

[0520] 式(XLI)的-U-选自-NHC(＝O)-、-C(＝O)NH-、-NHS(＝O)$_2$-、-S(＝O)$_2$NH-、-NHC(＝O)NH-、-NH(C＝O)O-、-O(C＝O)NH-或-NHS(＝O)$_2$NH-；

[0521] 式(XLI)的R^3选自C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基；

[0522] 式(XLI)的R^4选自-NHR^5、-N(R^5)2、-N+(R^5)3或-OR^5；

[0523] -NHR^5、-N(R^5)2、-N+(R^5)3和-OR^5的每个R^5独立地选自H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3杂烷基和-C_1-C_3烷基-(C_3-C_5环烷基)；

[0524] 或：

[0525] 式(XLI)的R^3和R^5连同它们与之附着的原子一起形成取代或未取代的5-7元环；

[0526] 或：

[0527] 式(XLI)的R^3与U的氮原子键合，以形成取代或未取代的5-7元环；

[0528] 式(XLI)的R^6选自-NHC(＝O)R^7、-C(＝O)NHR^7、-NHS(＝O)2R^7、-S(＝O)$_2$$NHR^7$；-NHC(＝O)$NHR^7$、-NHS(＝O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(＝O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(＝O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(＝O)2$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(＝O)2$NHR^7$；-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(＝O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(＝O)2$NHR^7$、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0529] -NHC(＝O)R^7、-C(＝O)NHR^7、-NHS(＝O)2R^7、-S(＝O)$_2$$NHR^7$；-NHC(＝O)$NHR^7$、-NHS(＝O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(＝O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(＝O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(＝O)2$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(＝O)2$NHR^7$；-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(＝O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(＝O)

2NHR^{7}的每个R^{7}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C2-C10杂环烷基、-C1-C6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)、-(CH2)p-CH(取代或未取代的芳基)2、-$(CH_2)_p$-CH(取代或未取代的杂芳基)2、-$(CH_2)_p$-CH(取代或未取代的芳基)(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的芳基)、或-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的杂芳基)；

[0530] R^{7}的p选自0、1或2；

[0531] C(R^{8a})(R^{8b})和C(R^{8c})(R^{8d})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6杂烷基、和取代的或未取代的芳基；

[0532] 或：

[0533] R^{8a}和R^{8d}如上文定义，并且R^{8b}和R^{8c}一起形成键；

[0534] 或：

[0535] R^{8a}和R^{8d}如上文定义，并且R^{8b}和R^{8c}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-7元饱和或部分饱和的碳环或杂环，取代或未取代的稠合5-10元芳基环，或包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-10元杂芳基环；

[0536] 或：

[0537] R^{8c}和R^{8d}如上文定义，并且R^{8a}和R^{8b}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环；

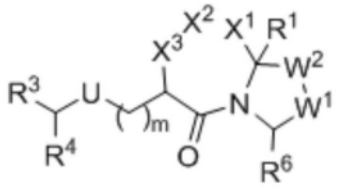
[0538] 或：

[0539] R^{8a}和R^{8b}如上文定义，并且R^{8c}和R^{8d}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环；

[0540] 其中每个取代的烷基、杂烷基、稠环、螺环、杂螺环、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基被1-3个R^{9}取代；和

[0541] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}的每个R^{9}独立地选自卤素、-OH、-SH、(C=O)、CN、C_1-C_4烷基、C1-C4氟烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(=O)OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2CH_3$、-NH(C_1-C_4烷基)-OH、-NH(C_1-C_4烷基)-O-(C-C_4烷基)、-O(C_1-C_4烷基)-NH2；-O(C_1-C_4烷基)-NH-(C_1-C_4烷基)和-O(C_1-C_4烷基)-N-(C_1-C_4烷基)$_2$，或者两个R^{9}连同它们与之附着的原子一起形成被卤素、-OH或C_1-C_3烷基取代或未取代的亚甲基二氧或亚乙基二氧环。

[0542] 在本文所述的任何化合物中，ILM可以具有式(XLII)的结构，其源自WO公布号2013/071039中描述的IAP配体，或其非天然模拟物：

[0543] 

(XLII)，

[0544] 其中：

[0545] 式(XLII)的W^1为O、S、N-R^A或C(R^{8a})(R^{8b})；

[0546] 式(XLII)的W^2为O、S、N-R^A或C(R^{8c})(R^{8d})；条件是W^1和W^2不都是O，或者都是S；

[0547] 式(XLII)的R^1选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代的或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0548] 当式(XLII)的X^1为N-R^A时，则X^2为C=O或$CR^{2c}R^{2d}$，并且X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0549] 或：

[0550] 当式(XLII)的X^1选自S、S(O)或$S(O)_2$时，则X^2为$CR^{2c}R^{2d}$，并且X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0551] 或：

[0552] 当式(XLII)的X^1为O时，则X^2为$CR^{2c}R^{2d}$和N-R^A，并且X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0553] 或：

[0554] 当式(XLII)的X^1为CH_3时，则X^2选自O、N-R^A、S、S(O)或$S(O)_2$，并且X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0555] 当式(XLII)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$且X2为$CR^{2c}R^{2d}$，并且R^{2e}和R^{2c}一起形成键时，并且式(VLII)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0556] 或：

[0557] 式(XLII)的X^1和X^3均为CH_2，并且式(XLII)的X^2为C=O、C=C(R^C)2或C=NR^C；其中每个R^C独立地选自H、-CN、-OH、烷氧基、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0558] 或：

[0559] 式(XLII)的X^1和X^2独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0560] 或：

[0561] 式(XLII)的X^2和X^3独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且式(VLII)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$；

[0562] N-R^A的R^A选自H、C_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_2烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0563] $CR^{2c}R^{2d}$、$CR^{2a}R^{2b}$和$CR^{2e}R^{2f}$的R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地选自H、取代或未取代的C1-C6烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)和-C(=O)R^B；

[0564] -C(=O)R^B的R^B选自取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代

或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)或NR^DR^E;

[0565] NR^DR^E的R^D和R^E独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基);

[0566] 式(XLII)的m选自0、1或2;

[0567] 式(XLII)的-U-选自-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHC(=O)NH-、-NH(C=O)O-、-O(C=O)NH-或-NHS(=O)$_2$NH-;

[0568] 式(XLII)的R^3选自C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基;

[0569] 式(XLII)的R^4选自-NHR^5、-$N(R^5)_2$、-$N^+(R^5)_3$或-OR^5;

[0570] -NHR^5、-$N(R^5)_2$、-$N^+(R^5)_3$和-OR^5的每个R^5独立地选自H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3杂烷基和-C_1-C_3烷基-(C_3-C_5环烷基);

[0571] 或:

[0572] 式(XLII)的R^3和R^5连同它们与之附着的原子一起形成取代或未取代的5-7元环;

[0573] 或:

[0574] 式(XLII)的R^3与U的氮原子键合,以形成取代或未取代的5-7元环;

[0575] 式(XLII)的R^6选自-NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$$NHR^7$;-NHC(=O)$NHR^7$、-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)$_2$$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(=O)$_2$$NHR^7$;-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0576] -NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$$NHR^7$;-NHC(=O)$NHR^7$、-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)2$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(=O)2$NHR^7$;-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)2$NHR^7$的每个$R^7$独立地选自$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$卤代烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C2-C10杂环烷基、-C1-C6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)、-(CH2)p-CH(取代或未取代的芳基)2、-$(CH_2)_p$-CH(取代或未取代的杂芳基)2、-$(CH_2)_P$-CH(取代或未取代的芳基)(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的芳基)、或-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的杂芳基);

[0577] R^7的p选自0、1或2;

[0578] C(R^{8a})(R^{8b})和C(R^{8c})(R^{8d})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6杂烷基、和取代的或未取代的芳基;

[0579] 或:

[0580] R^{8a}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8b}和R^{8c}一起形成键;

[0581] 或:

[0582] R^{8a}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8b}和R^{8c}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的稠合5-7元饱和或部分饱和的碳环或杂环,取代或未取代的稠合5-10元芳基环,或包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的稠合5-10元杂芳基环;

[0583] 或:

[0584] R^{8c}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8a}和R^{8b}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环;

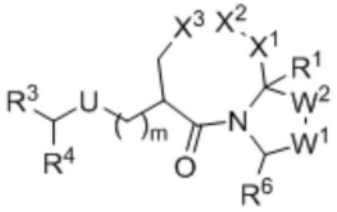
[0585] 或:

[0586] R^{8a}和R^{8b}如上文定义,并且R^{8c}和R^{8d}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环;

[0587] 其中每个取代的烷基、杂烷基、稠环、螺环、杂螺环、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基被1-3个R^9取代;和

[0588] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}的每个R^9独立地选自卤素、-OH、-SH、(C=O)、CN、C_1-C_4烷基、C1-C4氟烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(=O)OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2CH_3$、-NH(C_1-C_4烷基)-OH、-NH(C_1-C_4烷基)-O-(C_1-C_4烷基)、-O(C_1-C_4烷基)-NH2;-O(C_1-C_4烷基)-NH-(C_1-C_4烷基)和-O(C_1-C_4烷基)-N-(C_1-C_4烷基)$_2$,或者两个R^9连同它们与之附着的原子一起形成被卤素、-OH或C_1-C_3烷基取代或未取代的亚甲基二氧或亚乙基二氧环。

[0589] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XLIII)的结构,其源自WO公布号2013/071039中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0590] 

(XLIII),

[0591] 其中:

[0592] 式(XLIII)的W^1选自O、S、N-R^A或C(R^{8a})(R^{8b});

[0593] 式(XLIII)的W^2选自O、S、N-R^A或C(R^{8c})(R^{8d});条件是W^1和W^2不都是O,或者都是S;

[0594] 式(XLIII)的R^1选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代的或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基);

[0595] 当式(XLIII)的X^1选自N-R^A、S、S(O)或S(O)$_2$时,则式(XLIII)的X^2为$CR^{2c}R^{2d}$,并且式(XLIII)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$;

[0596] 或:

[0597] 当式(XLIII)的X^1为O时,则式(XLIII)的X^2选自O、N-R^A、S、S(O)或S(O)$_2$,并且式(XLIII)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$;

[0598] 或:

[0599] 当式(XLIII)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$且式(XLIII)的X^2为$CR^{2c}R^{2d}$时,并且R^{2e}和R^{2c}一起形成键,并且式(XLIII)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$;

[0600] 或：

[0601] 式(XLIII)的X^1和X^2独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且式(XLIII)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0602] 或：

[0603] 式(XLIII)的X^2和X^3独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且式(VLII)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$；

[0604] N-R^A的R^A为H、C_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_2烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0605] $CR^{2c}R^{2d}$、$CR^{2a}R^{2b}$和$CR^{2e}R^{2f}$的R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)和C(=O)R^B；

[0606] -C(=O)R^B的R^B是取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)或-NR^DR^E；

[0607] NR^DR^E的R^D和R^E独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0608] 式(XLIII)的m为0、1或2；

[0609] 式(XLIII)的-U-为-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHC(=O)NH-、-NH(C=O)O-、-O(C=O)NH-或-NHS(=O)$_2$NH-；

[0610] 式(XLIII)的R^3为C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基；

[0611] 式(XLII)的R^4为NHR^5、-N(R^5)$_2$、-N+(R^5)$_3$或-OR^5；

[0612] -NHR^5、-N(R^5)$_2$、-N+(R^5)$_3$和-OR^5的每个R^5独立地选自H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3杂烷基和-C_1-C_3烷基-(C_3-C_5环烷基)；

[0613] 或：

[0614] 式(XLIII)的R^3和R^5连同它们与之附着的原子一起形成取代或未取代的5-7元环；

[0615] 或：

[0616] 式(XLIII)的R^3与U的氮原子键合，以形成取代或未取代的5-7元环；

[0617] 式(XLIII)的R^6选自-NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$$NHR^7$；-NHC(=O)$NHR^7$、-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)$_2$$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(=O)$_2$$NHR^7$；-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷

基)-NHS(=O)$_2$NHR^7、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0618] -NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$NHR^7;-NHC(=O)NHR^7、-NHS(=O)$_2$NHR^7、-(C_1-C_3烷基)-NHC(=O)R^7、-(C_1-C_3烷基)-C(=O)NHR^7、-(C_1-C_3烷基)-NHS(=O)2R^7、-(C_1-C_3烷基)-S(=O)2NHR^7;-(C_1-C_3烷基)-NHC(=O)NHR^7、-(C_1-C_3烷基)-NHS(=O)2NHR^{7}的每个R^{7}独立地选自C_1-C_6烷基、C_1-C_6卤代烷基、C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C2-C10杂环烷基、-C1-C6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)、-(CH2)p-CH(取代或未取代的芳基)2、-(CH_2)$_p$-CH(取代或未取代的杂芳基)2、-(CH_2)$_p$-CH(取代或未取代的芳基)(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的芳基)、或-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的杂芳基);

[0619] R^{7}的p为0、1或2;

[0620] C(R^{8a})(R^{8b})和C(R^{8c})(R^{8d})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6杂烷基、和取代的或未取代的芳基;

[0621] 或:

[0622] R^{8a}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8b}和R^{8c}一起形成键;

[0623] 或:

[0624] R^{8a}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8b}和R^{8c}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的稠合5-7元饱和或部分饱和的碳环或杂环,取代或未取代的稠合5-10元芳基环,或包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的稠合5-10元杂芳基环;

[0625] 或:

[0626] R^{8c}和R^{8d}如上文定义,并且R^{8a}和R^{8b}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环;

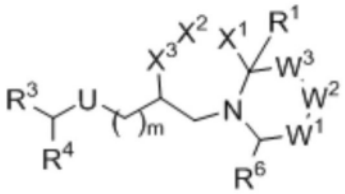
[0627] 或:

[0628] R^{8a}和R^{8b}如上文定义,并且R^{8c}和R^{8d}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子,取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环;

[0629] 其中每个取代的烷基、杂烷基、稠环、螺环、杂螺环、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基被1-3个R^{9}取代;和

[0630] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}的每个R^{9}独立地选自卤素、-OH、-SH、(C=O)、CN、C_1-C_4烷基、C1-C4氟烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、-NH_2、-NH(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(=O)OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2CH_3$、-NH(C_1-C_4烷基)-OH、-NH(C_1-C_4烷基)-O-(C-C_4烷基)、-O(C_1-C_4烷基)-NH2;-O(C_1-C_4烷基)-NH-(C_1-C_4烷基)和-O(C_1-C_4烷基)-N-(C_1-C_4烷基)$_2$,或者两个R^{9}连同它们与之附着的原子一起形成被卤素、-OH或C_1-C_3烷基取代或未取代的亚甲基二氧或亚乙基二氧环。

[0631] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XLIV)的结构,其源自WO公布号2013/071039中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0632] 

(XLIV),

[0633] 其中：

[0634] 式(XLIV)的W^1选自O、S、N-R^A或C(R^{8a})(R^{8b})；

[0635] 式(XLIV)的W^2选自O、S、N-R^A或C(R^{8c})(R^{8d})；条件是W^1和W^2不都是O，或者都是S；

[0636] 式(XLIV)的W^3选自O、S、N-R^A或C(R^{8e})(R^{8f})，条件是包含W^1、W^2和W^3的环不包含两个相邻的氧原子或硫原子；

[0637] 式(XLIV)的R^1选自H、C_1-C_6烷基、C_3-C_6环烷基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代的或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0638] 当式(XLIV)的X^1为O时，则式(XLIV)的X^2选自$CR^{2c}R^{2d}$和N-R^A，并且式(XLIV)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0639] 或：

[0640] 当式(XLIV)的X^1为CH_2时，则式(XLIV)的X^2选自O、N-R^A、S、S(O)或$S(O)_2$，并且式(XLIV)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0641] 或：

[0642] 当式(XLIV)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$且式(XLIV)的X^2为$CR^{2c}R^{2d}$时，并且R^{2e}和R^{2c}一起形成键，并且式(XLIV)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0643] 或：

[0644] 式(XLIV)的X^1和X^3均为CH_2，并且式(XLII)的X^2为C=O、C=C(R^C)2或C=NR^C；其中每个R^C独立地选自H、-CN、-OH、烷氧基、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)；

[0645] 或：

[0646] 式(XLIV)的X^1和X^2独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且式(XLIV)的X^3为$CR^{2a}R^{2b}$；

[0647] 或：

[0648] 式(XLIV)的X^2和X^3独立地选自C和N，并且是稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元环烷基环、稠合的取代或未取代的饱和或部分饱和的3-10元杂环烷基环、稠合的取代或未取代的5-10元芳基环、或稠合的取代或未取代的5-10元杂芳基环的成员，并且式(XLIV)的X^1为$CR^{2e}R^{2f}$；

[0649] N-R^A的R^A选自H、C_1-C_6烷基、-C(=O)C_1-C_2烷基、取代或未取代的芳基、或者取代或未取代的杂芳基；

[0650] $CR^{2c}R^{2d}$、$CR^{2a}R^{2b}$和$CR^{2e}R^{2f}$的R^{2a}、R^{2b}、R^{2c}、R^{2d}、R^{2e}和R^{2f}独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_1-C_6杂烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)和C(=O)R^B;

[0651] -C(=O)R^B的R^B选自取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)或NR^DR^E;

[0652] NR^DR^E的R^D和R^E独立地选自H、取代或未取代的C_1-C_6烷基、取代或未取代的C_3-C_6环烷基、取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_6环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_2-C_5杂环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的芳基)、或-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基);

[0653] 式(XLIV)的m选自0、1或2;

[0654] 式(XLIV)的-U-选自-NHC(=O)-、-C(=O)NH-、-NHS(=O)$_2$-、-S(=O)$_2$NH-、-NHC(=O)NH-、-NH(C=O)O-、-O(C=O)NH-或-NHS(=O)$_2$NH-;

[0655] 式(XLIV)的R^3选自C_1-C_3烷基或C_1-C_3氟烷基;

[0656] 式(XLIV)的R^4选自-NHR^5、-N(R^5)$_2$、-N+(R^5)$_3$或-OR^5;

[0657] -NHR^5、-N(R^5)$_2$、-N+(R^5)$_3$和-OR^5的每个R^5独立地选自H、C_1-C_3烷基、C_1-C_3卤代烷基、C_1-C_3杂烷基和-C_1-C_3烷基-(C_3-C_5环烷基);

[0658] 或:

[0659] 式(XLIV)的R^3和R^5连同它们与之附着的原子一起形成取代或未取代的5-7元环;

[0660] 或:

[0661] 式(XLIII)的R^3与U的氮原子键合,以形成取代或未取代的5-7元环;

[0662] 式(XLIII)的R^6选自-NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$$NHR^7$;-NHC(=O)$NHR^7$、-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)$_2$$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(=O)$_2$$NHR^7$;-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、取代或未取代的$C_2$-$C_{10}$杂环烷基、或者取代或未取代的杂芳基;

[0663] -NHC(=O)R^7、-C(=O)NHR^7、-NHS(=O)2R^7、-S(=O)$_2$$NHR^7$;-NHC(=O)$NHR^7$、-NHS(=O)$_2$$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-C(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)2$R^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-S(=O)2$NHR^7$;-($C_1$-$C_3$烷基)-NHC(=O)$NHR^7$、-($C_1$-$C_3$烷基)-NHS(=O)2$NHR^7$的每个$R^7$独立地选自$C_1$-$C_6$烷基、$C_1$-$C_6$卤代烷基、$C_1$-$C_6$杂烷基、取代或未取代的C3-C10环烷基、取代或未取代的C_2-C_{10}杂环烷基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C_3-C_{10}环烷基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的C2-C10杂环烷基、-C1-C6烷基-(取代或未取代的芳基)、-C_1-C_6烷基-(取代或未取代的杂芳基)、-(CH2)p-CH(取代或未取代的芳基)2、-(CH_2)$_p$-CH(取代或未取代的杂芳基)2、-(CH_2)$_p$-CH(取代或未取代的芳基)(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的芳基)、-(取代或未取代的芳基)-(取代或未取代的杂芳基)、-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的芳基)、或-(取代或未取代的杂芳基)-(取代或未取代的杂芳基);

[0664] R^7的p选自0、1或2；

[0665] C(R^{8a})(R^{8b})、C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}和R^{8f}独立地选自H、C_1-C_6烷基、C_1-C_6氟烷基、C_1-C_6烷氧基、C_1-C_6杂烷基、和取代的或未取代的芳基；

[0666] 或：

[0667] C(R^{8a})(R^{8b})、C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8d}、R^{8e}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8b}和R^{8c}一起形成键；

[0668] 或：

[0669] C(R^{8a})(R^{8b})、C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8d}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8c}和R^{8e}一起形成键；

[0670] 或：

[0671] C(R^{8a})(R^{8b})、C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8d}、R^{8e}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8b}和R^{8c}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-7元饱和或部分饱和的碳环或杂环，取代或未取代的稠合5-10元芳基环，或包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-10元杂芳基环；

[0672] 或：

[0673] C(R^{8a})(R^{8b})、C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8d}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8c}和R^{8e}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-7元饱和或部分饱和的碳环或杂环，取代或未取代的稠合5-10元芳基环，或包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的稠合5-10元杂芳基环；

[0674] 或：

[0675] C(R^{8c})(R^{8d})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8a}和R^{8b}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环；

[0676] 或：

[0677] C(R^{8a})(R^{8b})和C(R^{8e})(R^{8f})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8e}和R^{8f}如上文定义，并且R^{8c}和R^{8d}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环；

[0678] 或：

[0679] C(R^{8a})(R^{8b})和C(R^{8c})(R^{8d})的R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}和R^{8d}如上文定义，并且R^{8e}和R^{8f}连同它们与之附着的原子一起形成包含选自S、O和N的1-3个杂原子，取代或未取代的饱和或部分饱和的3-7元螺环或杂螺环；

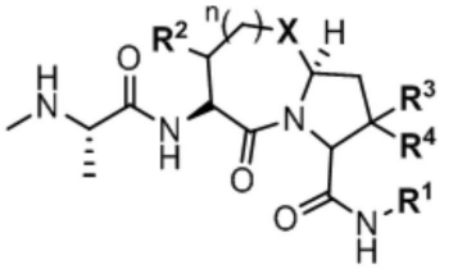
[0680] 或：

[0681] 其中每个取代的烷基、杂烷基、稠环、螺环、杂螺环、环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基被1-3个R^9取代；和

[0682] R^{8a}、R^{8b}、R^{8c}、R^{8d}、R^{8e}和R^{8f}的每个R^9独立地选自卤素、-OH、-SH、(C=O)、CN、C_1-C_4烷基、C1-C4氟烷基、C_1-C_4烷氧基、C_1-C_4氟烷氧基、$-NH_2$、-NH(C_1-C_4烷基)、-NH(C_1-C_4烷基)$_2$、-C(=O)OH、-C(=O)NH_2、-C(=O)C_1-C_3烷基、-S(=O)$_2CH_3$、-NH(C_1-C_4烷基)-OH、-NH(C_1-C_4烷基)-O-(C-C_4烷基)、-O(C_1-C_4烷基)-NH2；-O(C_1-C_4烷基)-NH-(C_1-C_4烷基)和-O(C_1-C_4烷基)-N-(C_1-C_4烷基)$_2$，或者两个R^9连同它们与之附着的原子一起形成被卤素、-OH或C_1-C_3烷基取

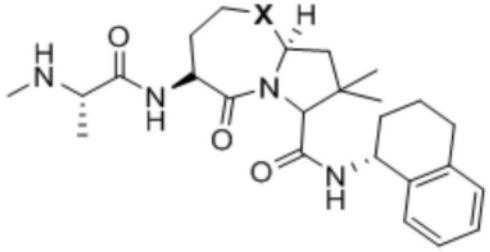
代或未取代的亚甲基二氧或亚乙基二氧环。

[0683] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(XLV)、(XLVI)或(XLVII)的结构,其源自Vamos,M.等人,Expedient synthesis of highly potent antagonists of inhibitor of apoptosis proteins(IAPs)with unique selectivity for ML-IAP,ACS Chem.Biol.,8(4),725-32(2013)中描述的IAP配体、或其非天然的模拟物:

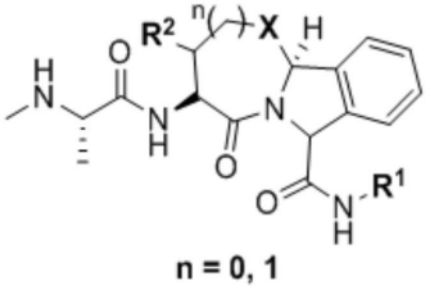


(XLV),

[0684]



(XLVI),



(XLVII),

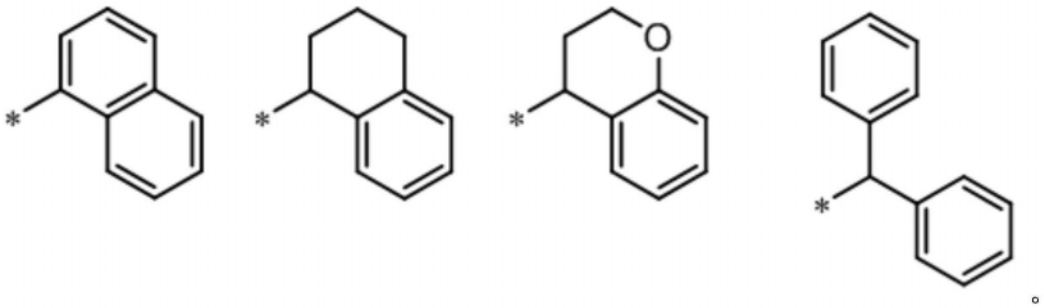
[0685] 其中:

[0686] 式(XLV)的R^2、R^3和R^4独立地选自H或ME;

[0687] 式(XLV)的X独立地选自O或S;和

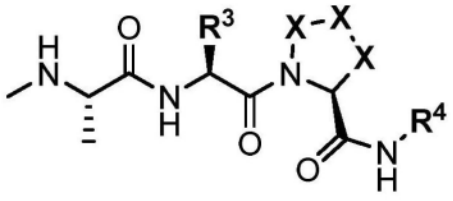
[0688] 式(XLV)的R^1选自:

[0689]

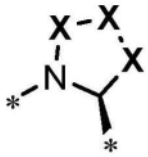


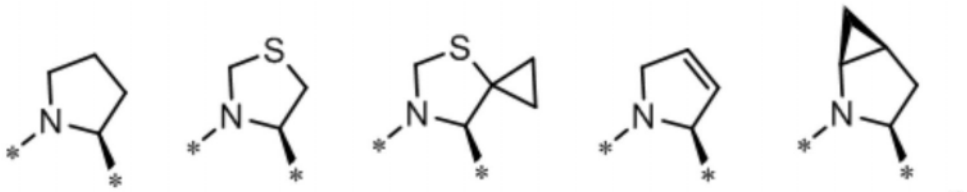
。

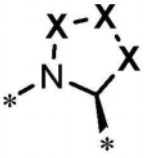
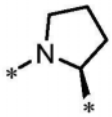
[0690] 在一个特定实施例中,ILM具有根据式(XLVIII)的结构:

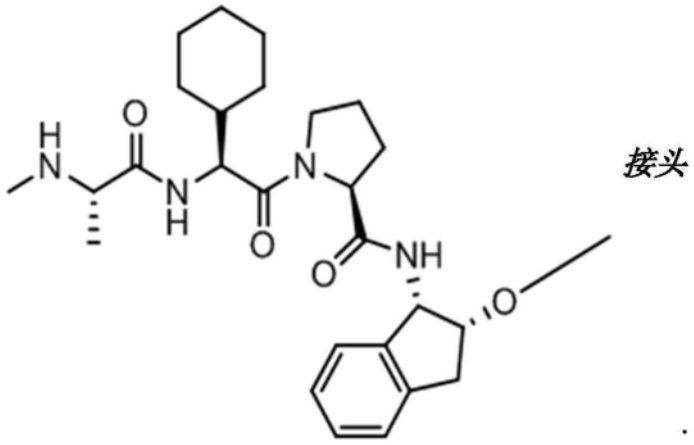
[0691]  (XLVIII),

[0692] 其中式(XLVIII)的R^3和R^4独立地选自H或ME;

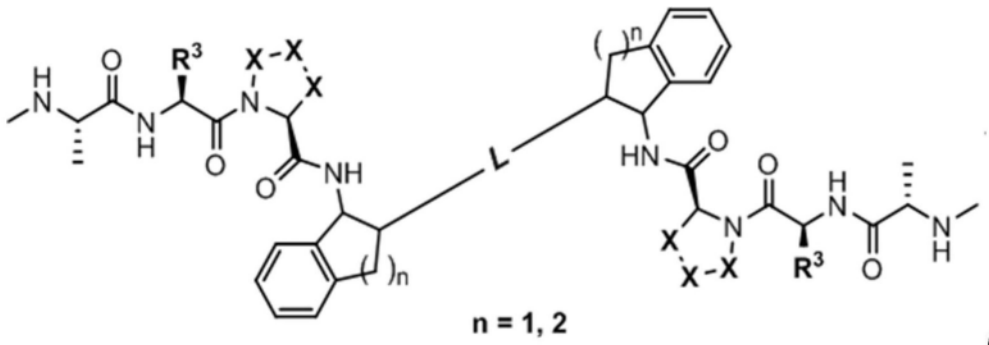
[0693]  是选自以下的5元杂环:

[0694]  。

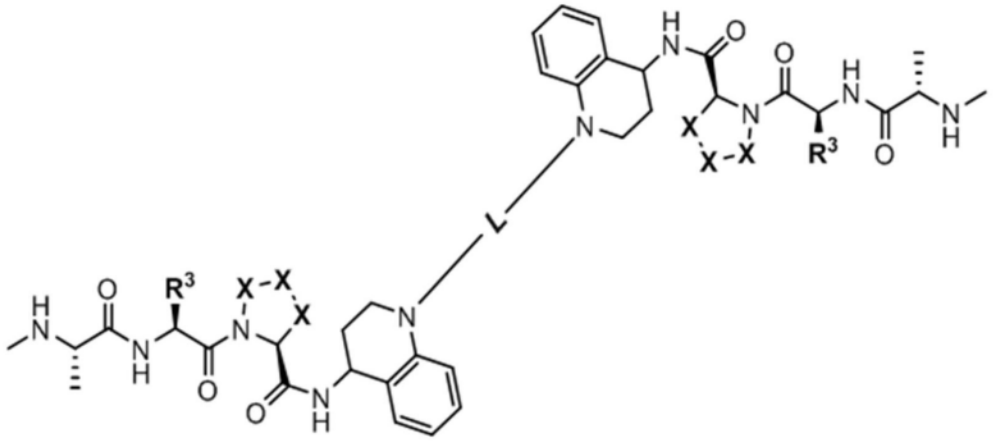
[0695] 在一个特定实施例中,式XLVIII)的  是  在一个特定实施例中,ILM具有结构且附着至接头基团L,如下所示:

[0696] 

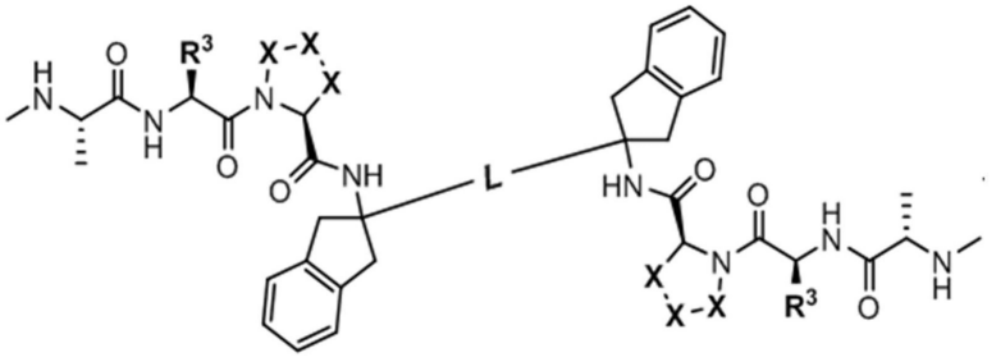
[0697] 在一个特定实施例中,ILM具有根据式(XLIX)、(L)或(LI)的结构:

[0698] 

(XLIX),

[0699] 

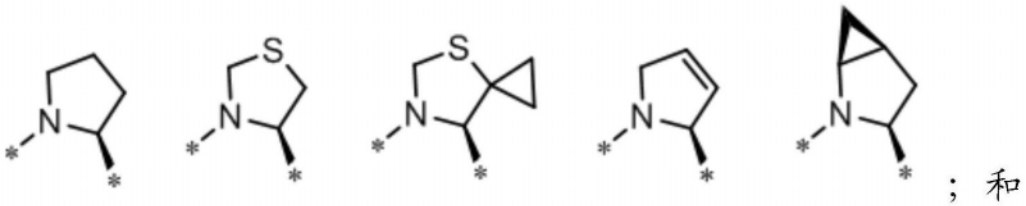
(L),



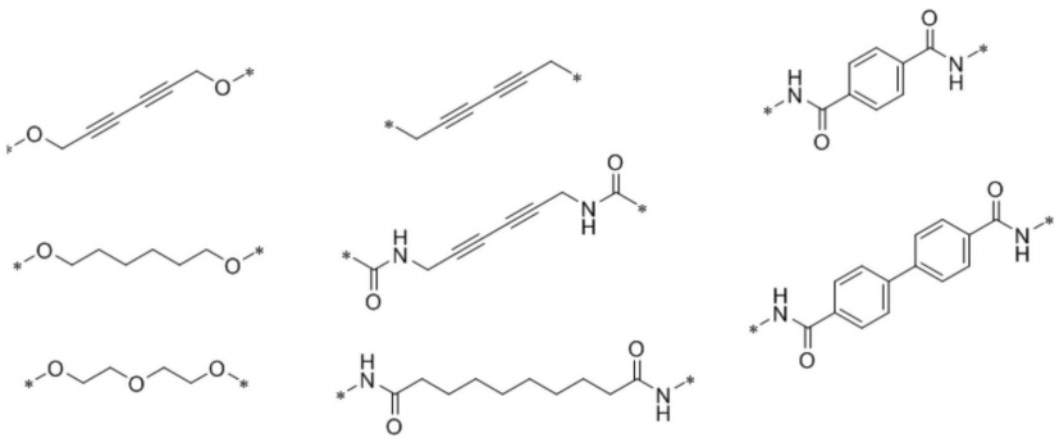
(LI),

[0700] 其中：

[0701] 式(XLIX)、(L)或(LI)的R^3独立地选自H或ME； 是选自以下的5元杂环：

[0702]  ；和

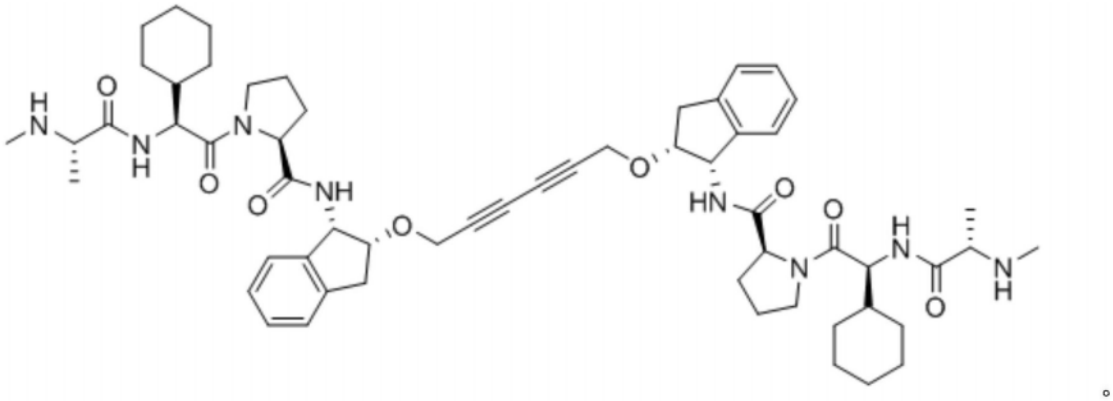
[0703] 式(XLIX)、(L)或(LI)的L选自：

[0704] 

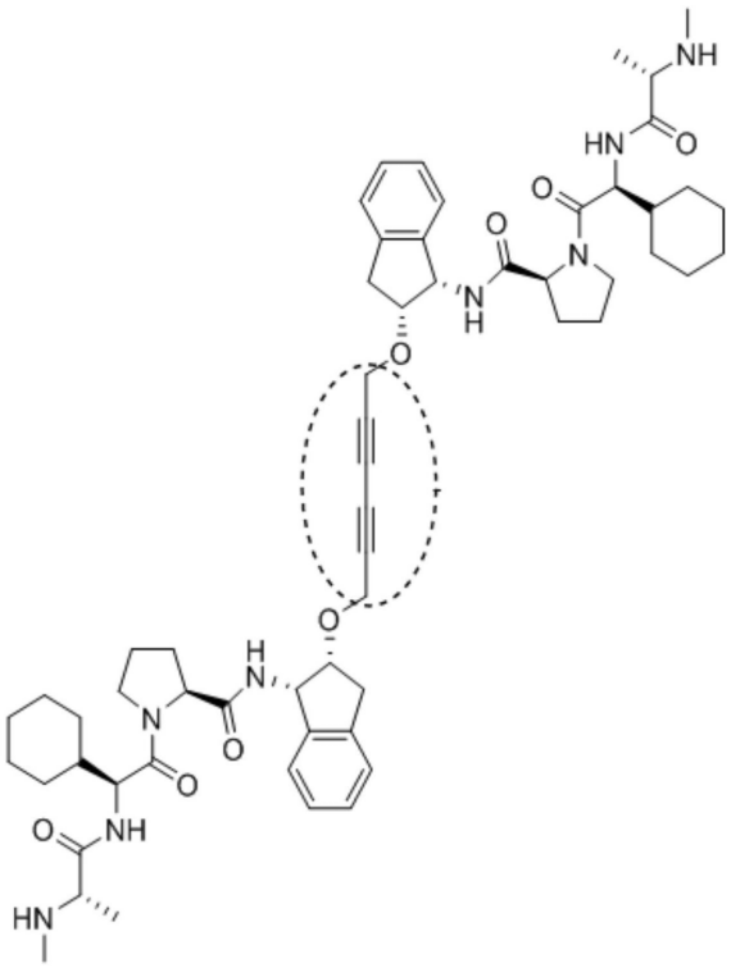
[0705] 在一个特定实施例中,式(XLIX)、(L)或(LI)的L

[0706]

[0707] 在一个特定实施例中,ILM具有根据式(LII)的结构:

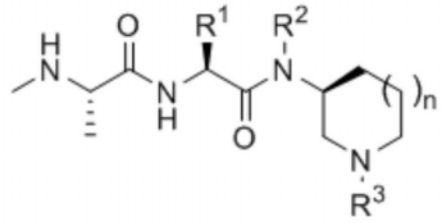
[0708] 

[0709] 在一个特定实施例中,根据式(LII)的ILM与用 指示且如下所示的区域中的接头基团L化学连接:

[0710] 

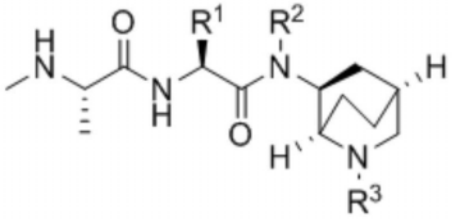
[0711] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(LIII)或(LIV)的结构,其基于

Hennessy,EJ等人,Discovery of aminopiperidine-based Smac mimetics as IAP antagonists,Bioorg.Med.Chem.Lett.,22(4),1960-4(2012)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:



n = 0, 1, 2 (LIII),

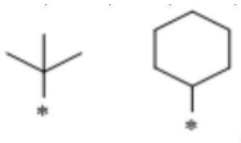
[0712]



(LIV),

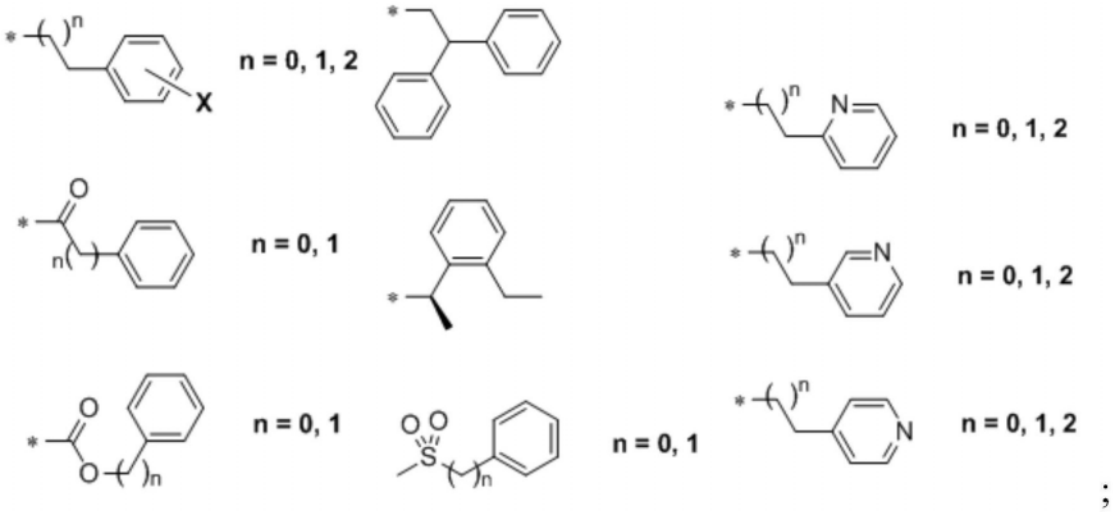
[0713] 其中:

[0714] 式(LIII)和(LIV)的R^1选自:

[0715]  ;

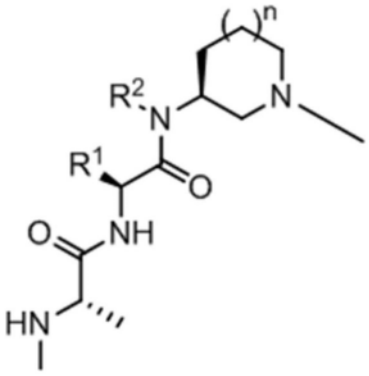
[0716] 式(LIII)和(LIV)的R^2选自H或Me;

[0717] 式(LIII)和(LIV)的R^3选自:

[0718] 

的X选自H、卤素、甲基、甲氧基、羟基、硝基或三氟甲基。

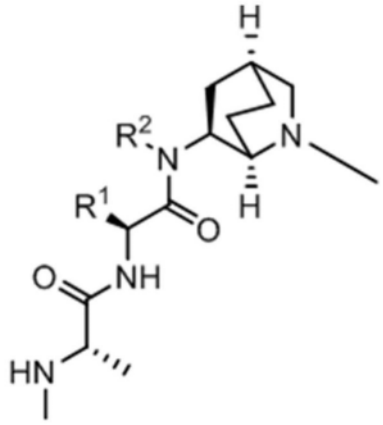
[0719] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有如式(LV)或(LVI)、或其非天然模拟物中所示的结构,并且与接头化学连接:



接头

(LV),

[0720]

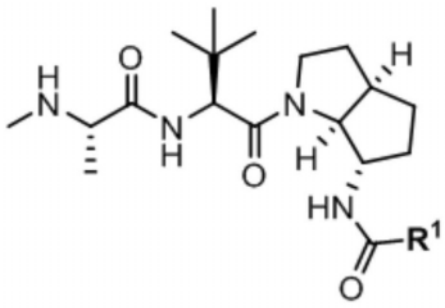


接头

(LVI)。

[0721] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(LVII)的结构,其基于Cohen,F等人,Orally bioavailable antagonists of inhibitor of apoptosis proteins based on an azabicyclooctane scaffold,J.Med.Chem.,52(6),1723-30(2009)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0722]

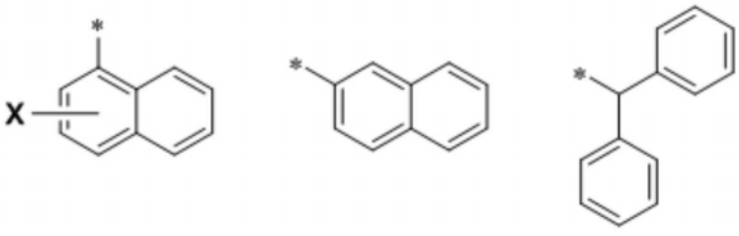


(LVII)

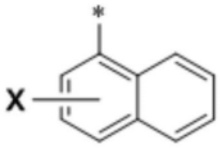
[0723] 其中:

[0724] 式(LVII)的R1选自:

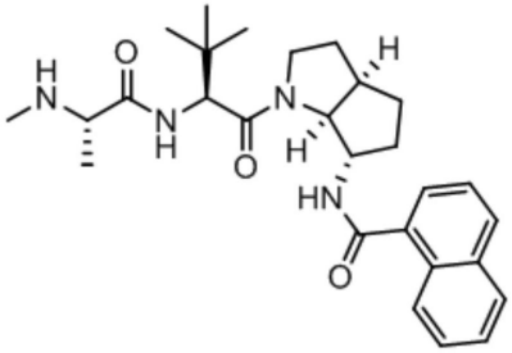
[0725]



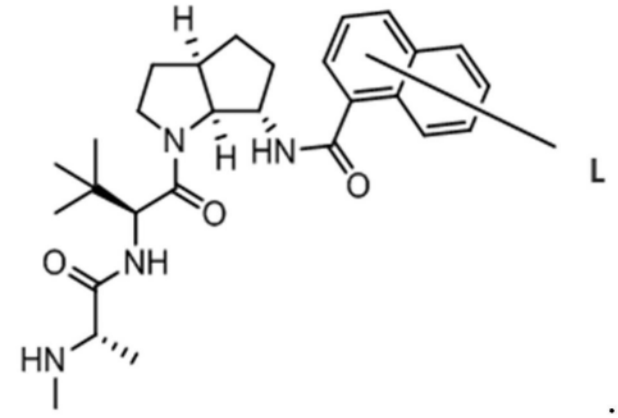
;

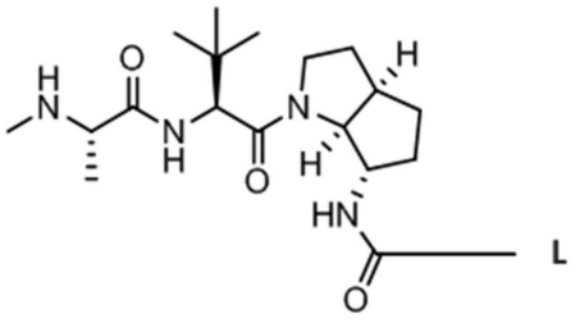
[0726]  的X选自H、氟、甲基或甲氧基。

[0727] 在一个特定实施例中,ILM由下述结构表示:

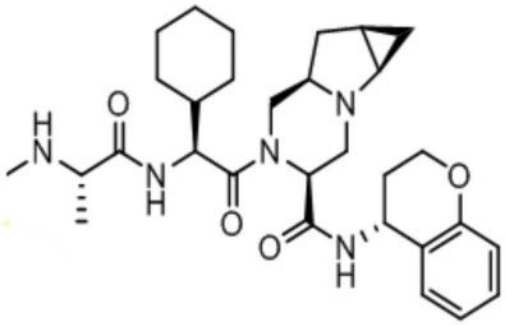
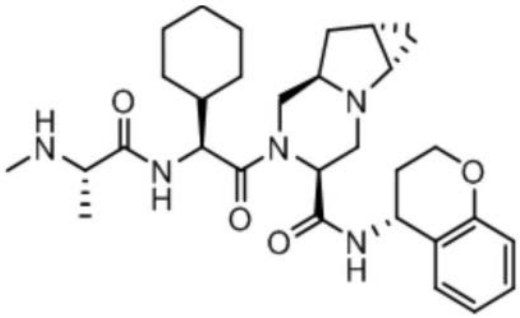
[0728]  。

[0729] 在一个特定实施例中,ILM选自以下,并且显示了ILM和接头基团L之间的化学连接:

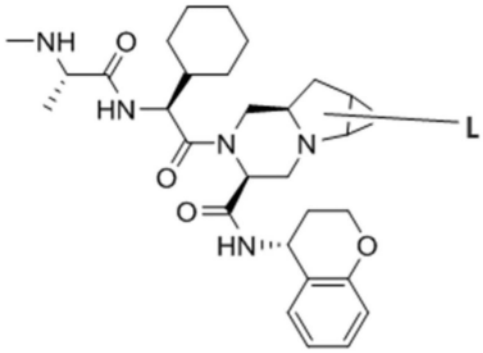
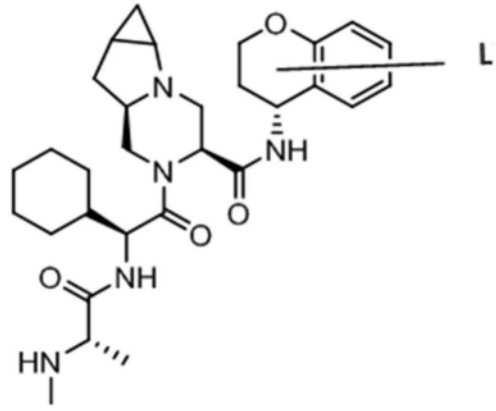
[0730]  ；和

 。

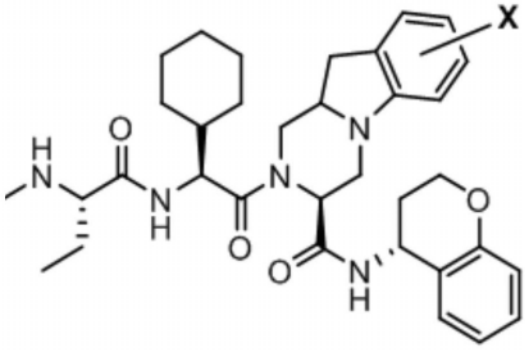
[0731] 在本文所述的任何化合物中,ILM选自下文的结构,其基于Asano,M等人,Design,sterioselective synthesis,and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins(IAP)antagonists,Bioorg.Med.Chem.,21(18):5725-37(2013)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0732]  或  。

[0733] 在一个特定实施例中,ILM选自以下,并且显示了ILM和接头基团L之间的化学连接:

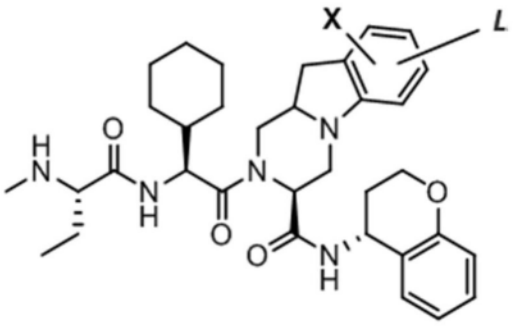
[0734]  ; 和 

[0735] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(LVIII)的结构,其基于Asano,M等人,Design,sterioselective synthesis,and biological evaluation of novel tri-cyclic compounds as inhibitor of apoptosis proteins(IAP)antagonists,Bioorg.Med.Chem.,21(18):5725-37(2013)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0736]  (LVIII),

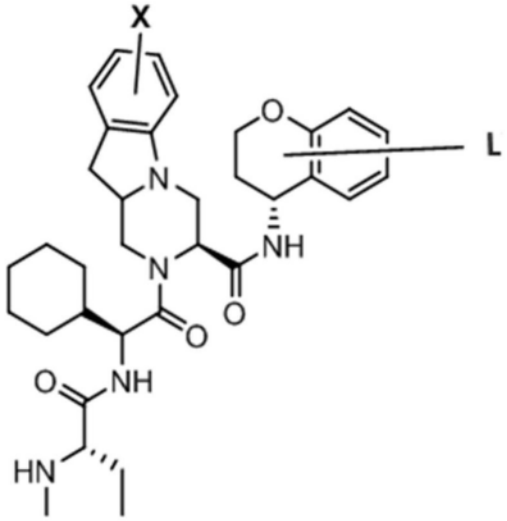
[0737] 其中式(LVIII)的X为独立地选自H、卤素或氰基的一个或两个取代基。

[0738] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有如式(LIX)或(LX)、或其非天然模拟物中所示的结构,并且与接头基团L化学连接:



(LIX) 或

[0739]

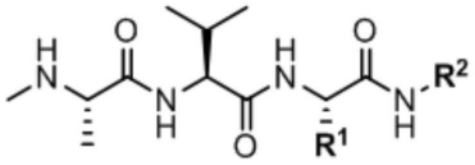


(LX),

[0740] 其中式(LIX)和(LX)的X为独立地选自H、卤素或氰基、和的一个或两个取代基;并且式(LIX)和(LX)的L和L是如本文所述的接头基团。

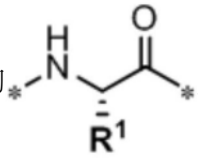
[0741] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有式(LXI)的结构,其基于Ardecky,RJ等人,Design,sysnthesis and evaluation of inhibitor of apoptosis(IAP)antagonists that are highly selective for the BIR2 domain of XIAP,Bioorg.Med.Chem.,23(14):4253-7(2013)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

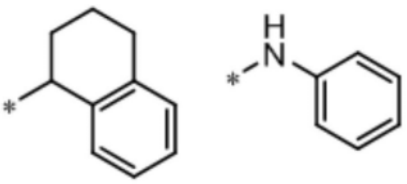
[0742]



(LXI),

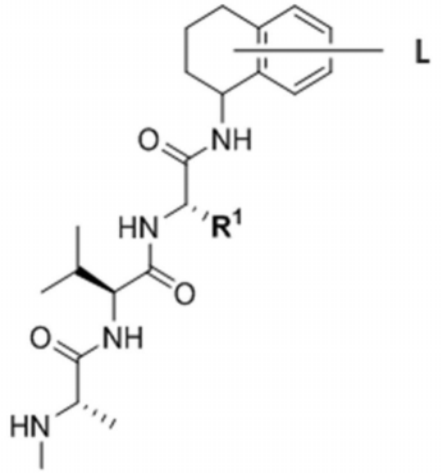
[0743] 其中:

[0744] 式(LXI)的  是天然或非天然氨基酸;和

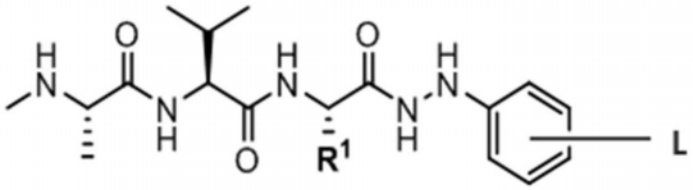
[0745] 式(LXI)的R^2选自:  。

[0746] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有如式(LXII)或(LLXIII)、或其非天然模

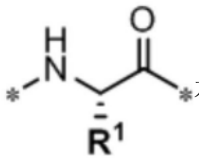
拟物中所示的结构,并且与接头基团L化学连接:

[0747] 

(LXII),或



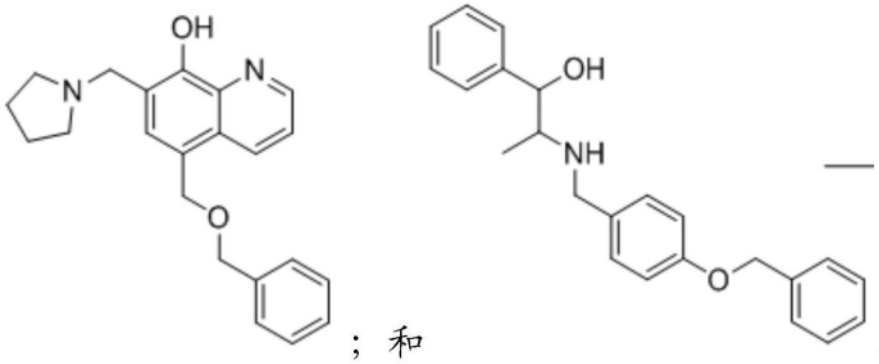
(LXIII),

[0748] 式(LXI)的 

是天然或非天然氨基酸;和

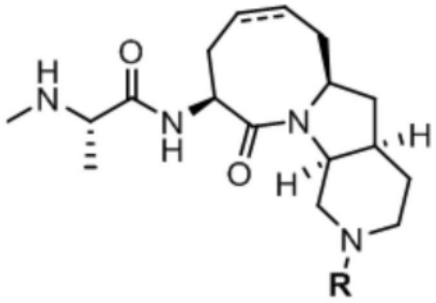
[0749] 式(LXI)的L是如本文所述的接头基团。

[0750] 在本文所述的任何化合物中,ILM可以具有选自的结构:其基于Wang,J等人,Discovery of novel second mitochondrial-derived activator of caspase mimetics as selective inhibitor or apoptosis protein inhibitors,J.Pharmacol.Exp.Ther.,349(2):319-29(2014)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

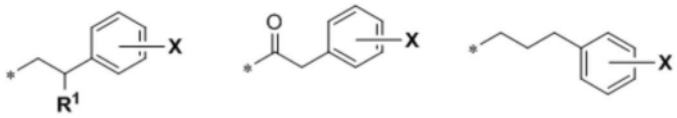
[0751] 

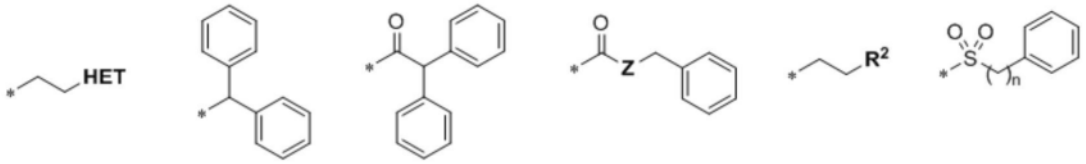
;和

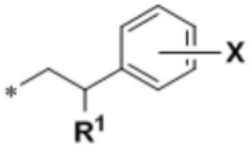
[0752] 在本文所述的任何化合物中,ILM具有根据式(LXIX)的结构,其基于Hird,AW等人,Structure-based design and synthesis of tricyclic IAP(Inhibitors of Apoptosis Proteins)inhibitors,Bioorg.Med.Chem.Lett.,24(7):1820-4(2014)中描述的IAP配体,或其非天然模拟物:

[0753]  (LXIX),

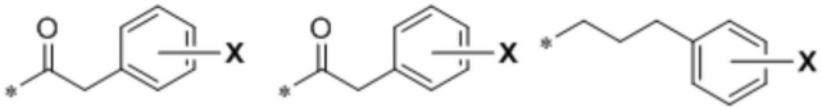
[0754] 其中式LIX的R选自：

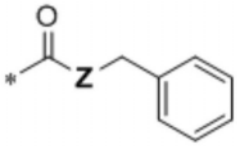


[0755]  ；

[0756]  的R1选自H或Me；

[0757] 的R2选自烷基或环烷基；

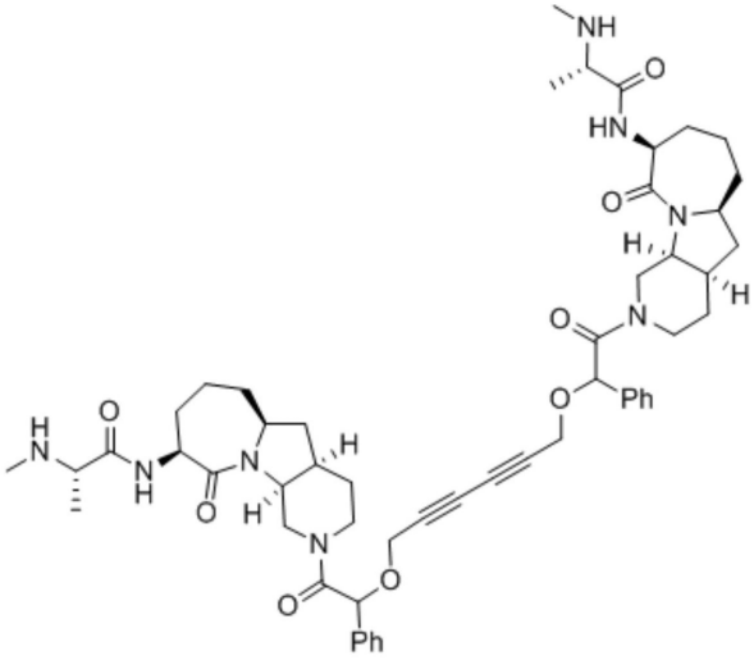
[0758]  的X为独立地选自卤素、羟基、甲氧基、硝基和三氟甲基的1-2个取代基

[0759]  的Z为O或NH；

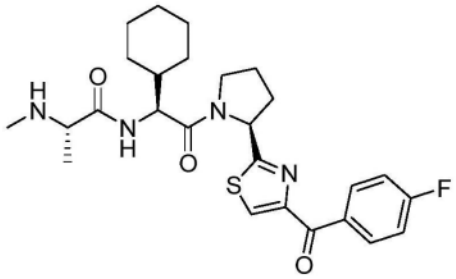
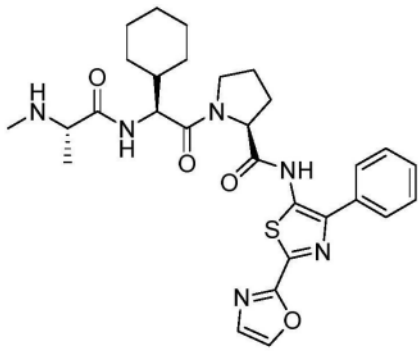
[0760] 的HET为单-或稠合双环杂芳基；和

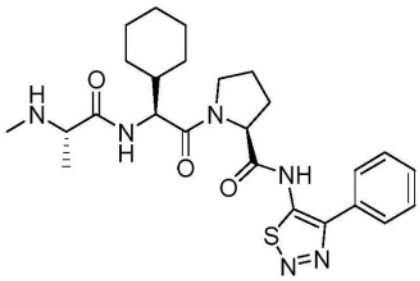
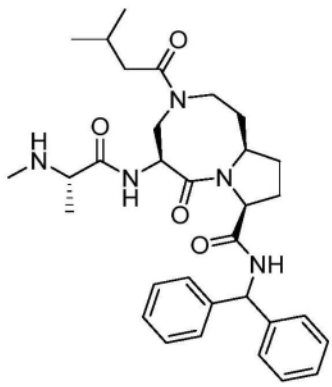
[0761] 式(LIX)的---是任选的双键。

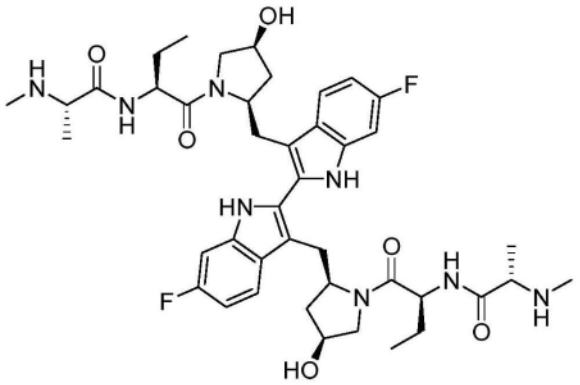
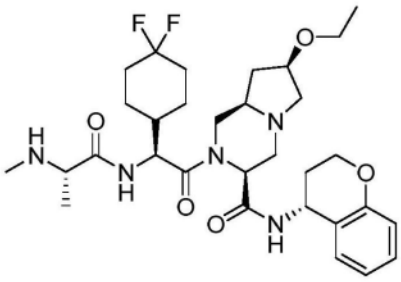
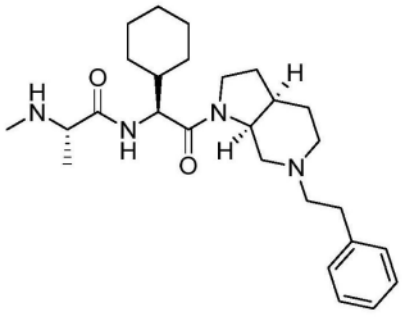
[0762] 在一个特定实施例中，化合物的ILM具有如下所示的化学结构：

[0763] 
。

[0764] 在一个特定实施例中,化合物的ILM具有选自的化学结构:


,

,

[0765]

,

,

[0766]  ,  ,  。

[0767] 术语“独立地”在本文中用于指示独立应用的变量因应用不同而独立地改变。

[0768] 术语“烷基”在其上下文中应该意指直链、支链或环状完全饱和的烃原子团或烷基，优选C_1-C_{10}，更优选C_1-C_6，可替代地C_1-C_3烷基，其可以是任选被取代的。烷基的实例尤其是甲基、乙基、正丁基、仲丁基、正己基、正庚基、正辛基、正壬基、正癸基、异丙基、2-甲基丙基、环丙基、环丙基-甲基、环丁基、环戊基、环戊基乙基、环己基乙基和环己基。在某些实施例中，烷基用卤素基团(At、Br、Cl、F或I)封端。在某些优选的实施例中，根据本公开的化合物可以用于共价结合脱卤素酶。这些化合物一般含有烷基封端的侧链(通常通过聚乙二醇基团连接)，所述烷基的远端具有卤素取代基(通常为氯或溴)，从而使含有此类部分的化合物共价结合到蛋白质。

[0769] 术语“烯基”是指含有至少一个C＝C键的直链、分支链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0770] 术语“炔基”是指含有至少一个C≡C键的直链、分支链或环状C_2-C_{10}(优选C_2-C_6)烃基。

[0771] 术语“亚烷基”在使用时是指可以任选地被取代的-$(CH_2)_n$-基团(n一般是整数0-6)。被取代时，亚烷基优选地在一个或多个亚甲基上被C_1-C_6烷基(包括环丙基或叔丁基)取代，而且可以被一个或多个卤基(优选1到3个卤基)或一个或两个羟基、O-(C_1到C_6烷基)或如本文另外公开的氨基酸侧链取代。在某些实施例中，亚烷基可以被氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)取代，所述氨基甲酸酯或烷氧基(或其它基团)进一步被聚乙二醇链(1到10个，优选1到6，通常1到4个乙二醇单元的聚乙二醇链)取代，所述聚乙二醇链被取代(优选地，但非排他地在聚乙二醇链的远端被取代)；被单个卤素基团(优选氯基团)取代的烷基链。在又其它实施例中，亚烷基(通常为亚甲基)基团可以被氨基酸侧链基团取代，例如天然或非天然氨基酸的侧链基团，例如丙氨酸、β-丙氨酸、精氨酸、天冬酰胺、天冬氨酸、半胱氨酸、胱氨酸、谷氨酸、谷氨酰胺、甘氨酸、苯丙氨酸、组氨酸、异亮氨酸、赖氨酸、亮氨酸、甲硫氨酸、脯氨酸、丝氨酸、苏氨酸、缬氨酸、色氨酸或酪氨酸。

[0772] 术语“未取代的”应该意指仅被氢原子取代。包括C_0的碳原子范围意指碳不存在且替换是H。因此,其为C_0-C_6的碳原子范围包括1、2、3、4、5和6个碳原子,并且对于C_0,H代替碳。

[0773] 术语“取代的”或“任选被取代的”应该独立地(即,当存在多于一个取代基时,每个取代基独立于另一个取代基)意指在上下文内的分子上的任何地方的碳(或氮)位置处的一个或多个取代基(根据本公开的化合物中的部分上的独立地至多五个取代基,优选至多三个取代基,经常为1或2个取代基,并且可以包括其自身可以进一步取代的取代基),并且包括羟基、硫醇、羧基、氰基(C≡N)、硝基(NO_2)、卤素(优选1、2或3个卤素,尤其是烷基,尤其是甲基如三氟甲基上)、烷基(优选C_1-C_{10},更优选C_1-C_6)、芳基(尤其是苯基和取代的苯基,例如苄基或苯甲酰基)、烷氧基(优选C_1-C_6烷基或芳基,包括苯基和取代的苯基)、硫醚(C_1-C_6烷基或芳基)、酰基(优选C_1-C_6酰基)、酯或硫酯(优选C_1-C_6烷基或芳基)包括亚烷基酯(使得附着在亚烷基上,而不是在酯官能团处,所述酯官能团优选被C_1-C_6烷基或芳基取代),优选C_1-C_6烷基或芳基、卤素(优选F或Cl)、胺(包括五或六元环状亚烷基胺,还包括C_1-C_6烷基胺或C_1-C_6二烷基胺,所述烷基可以被一个或两个羟基取代)或任选被取代的-N(C_0-C_6烷基)C(O)(O-C_1-C_6烷基)基团(其可以任选被聚乙二醇链进一步取代,含有单个卤素,优选氯取代基的烷基与所述聚乙二醇链进一步结合)、肼、酰氨基,其优选被一个或两个C_1-C_6烷基取代(包括任选被一个或两个C_1-C_6烷基取代的甲酰胺)、链烷醇(优选C_1-C_6烷基或芳基)、或链烷酸(优选C_1-C_6烷基或芳基)作为取代基。根据本公开的取代基可以包括例如-$SiR_1R_2R_3$基团,其中R_1和R_2各自如本文其它地方描述的,且R_3是H或C_1-C_6烷基,在本上下文中优选R_1、R_2、R_3为C_1-C_3烷基(包括异丙基或叔丁基)。上述基团中的每一个可以直接连接到被取代的部分或替代地,取代基可以通过任选地被取代的-$(CH_2)_m$-或者任选地被取代的-$(OCH_2)_m$-、-$(OCH_2CH_2)_m$-或-$(CH_2CH_2O)_m$-基团(其可被任一个或多个上述取代基取代)连接到被取代的部分(优选在芳基或杂芳基部分的情况下)。如上文所识别的亚烷基-$(CH_2)_m$-或-$(CH_2)_n$-基团或其它链(例如乙二醇链)可以在链上的任何地方被取代。亚烷基上的优选取代基包括卤素或C_1-C_6(优选C_1-C_3)烷基,其可以任选被一个或两个羟基、一个或两个醚基(O-C_1-C_6基团)、至多三个卤素基团(优选F)、或如本文其它地方描述的氨基酸的侧链和任选被取代的酰胺(优选如上所述取代的甲酰胺)或氨基甲酸酯基团(经常具有一个或两个C_0-C_6烷基取代基,所述基团可以进一步被取代)取代。在某些实施例中,亚烷基(经常为单个亚甲基)被一个或两个任选被取代的C_1-C_6烷基,优选C_1-C_4烷基、最经常为甲基或O-甲基或者如本文其它地方描述的氨基酸的侧链取代。在本公开中,分子中的部分可以任选被至多五个取代基,优选至多三个取代基取代。最经常地,在本公开中,被取代的部分被一个或两个取代基取代。

[0774] 术语“取代的”(每个取代基独立于任何其它取代基)在其使用的上下文中还应该意指C_1-C_6烷基、C_1-C_6烷氧基、卤素、酰氨基、甲酰胺基、砜包括磺酰胺、酮基、羧基、C_1-C_6酯(氧基酯或羰基酯)、C_1-C_6酮基、氨基甲酸酯-O-C(O)-NR_1R_2或-N(R_1)-C(O)-O-R_1、硝基、氰基和胺(尤其包括C_1-C_6亚烷基-NR_1R_2、单-或二-C_1-C_6烷基取代的胺,其可以任选被一个或两个羟基取代)。在上下文内,除非另有说明,否则这些基团中的每一个都含有1至6个碳原子。在某些实施例中,优选的取代基包括例如-NH-、-NHC(O)-、-O-、=O、-$(CH_2)_m$-(此处,m和n在上下文中为1、2、3、4、5或6)、-S-、-S(O)-、SO_2-或-NH-C(O)-NH-、-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$SH、-$(CH_2)_n$COOH、C_1-C_6烷基、-$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$C(O)O-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(OCH_2)_n$OH、-

$(CH_2O)_nCOOH$、C_1-C_6烷基、-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、-$(CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$S(O)_2$-R_S、-$S(O)$-R_S(R_S是C_1-C_6烷基或-$(CH_2)_m$-NR_1R_2基团)、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl),取决于取代基使用的上下文。在上下文内,R_1和R_2各自是H或C_1-C_6烷基(其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团,优选氟取代)。在所定义的化合物和所使用的取代基的化学下文内,术语"取代的"还应该意指任选被取代的芳基或杂芳基或者如本文其它地方描述的任选被取代的杂环基。如本文其它地方公开的,亚烷基也可以被取代,优选具有任选被取代的C_1-C_6烷基(甲基、乙基或羟甲基或羟乙基是优选的,因此提供手性中心)、如本文其它地方描述的氨基酸基团的侧链、如上所述的酰胺基、或氨基甲酸酯基O-C(O)-NR_1R_2基团,其中R_1和R_2如本文其它地方描述的,尽管众多其它基团也可以用作取代基。各种任选被取代的部分可以被3个或更多个取代基取代,优选不超过3个取代基,优选1或2个取代基。应注意,在其中需要在分子取代的特定位置处的化合物(主要是由于效价)但未指出取代的情况下,该取代基被解释或理解是H,除非取代的上下文提示并非如此。

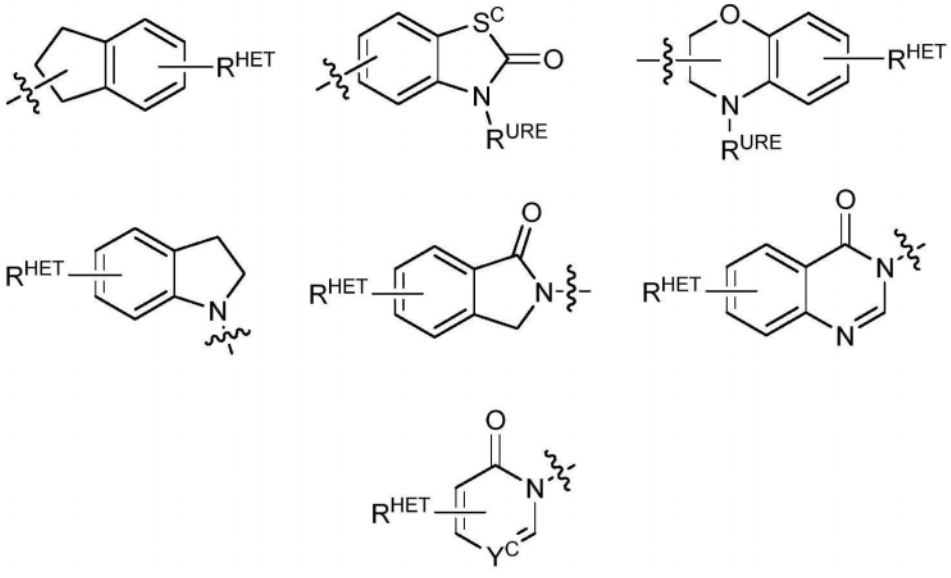
[0775] 在上下文中,术语"芳基"或"芳香族"是指具有单环(例如苯、苯基、苯甲基)或稠环(例如萘基、蒽基、菲基等)的被取代(如本文另外所述)或未被取代的单价芳香族基团,并且能够在环上的任何可用稳定位置或如所呈现的化学结构中另外指示结合到根据本公开的化合物。在上下文中,芳基的其它实例可以包括杂环芳香族环系统,在环(单环)中具有一个或多个氮、氧或硫原子的"杂芳基",例如咪唑、呋喃基、吡咯、呋喃基、噻吩、噻唑、吡啶、嘧啶、吡嗪、三唑、噁唑或稠环系统,例如吲哚、喹啉、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、苯并呋喃等,其可以任选地如上文所述被取代。可以提及的杂芳基包括含氮杂芳基,例如吡咯、吡啶、吡啶酮、哒嗪、嘧啶、吡嗪、吡唑、咪唑、三唑、三嗪、四唑、吲哚、异吲哚、吲哚嗪、氮杂吲哚嗪、噁呤、吲唑、喹啉、二氢喹啉、四氢喹啉、异喹啉、二氢异喹啉、四氢异喹啉、喹嗪、酞嗪、萘啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咪唑并吡啶、咪唑并三嗪、吡嗪并哒嗪、吖啶、啡啶、咔唑、咔唑啉、嘧啶、啡啉、菲烯、噁二唑、苯并咪唑、吡咯并吡啶、吡咯并嘧啶和吡啶并嘧啶;含硫芳香族杂环,例如噻吩和苯并噻吩;含氧芳香族杂环,例如呋喃、吡喃、环戊二烯并吡喃、苯并呋喃和异苯并呋喃;和包含2个或更多个选自氮、硫和氧的杂原子的芳香族杂环,例如噻唑、噻二唑、异噻唑、苯并噁唑、苯并噻唑、苯并噻二唑、吩噻嗪、异噁唑、呋喃、啡噁嗪、吡唑并噁唑、咪唑并噻唑、噻吩并呋喃、呋喃并吡咯、吡啶并噁嗪、呋喃并吡啶、呋喃并嘧啶、噻吩并嘧啶和噁唑等,所有这些可以任选地被取代。

[0776] 术语"被取代的芳基"是指包含至少一个芳环或多个稠环的芳香族碳环基,所述多个稠环中的至少一个是芳香族,其中所述环被一个或多个取代基取代。例如,芳基可以包含选自以下的取代基:-$(CH_2)_nOH$、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷基、胺;单-或二-(C_1-C_6烷基)胺,其中胺上的烷基任选地被1或2个羟基或至多三个卤基(优选F、Cl)基团取代;OH、COOH、C_1-C_6烷基,优选CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团(其中的每一个可以在苯环的邻位、间位和/或对位被取代,优选对位)、任选被取代的苯基(所述苯基本身优选被连接至ABM基团(包括ULM基团)的连接基团取代),和/或F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团中的至少一个(位于苯环的邻位、间位和/或对位,优选对位)、可以任选地被取代的萘基、任选地被取代的杂芳基,优选任选地被取代的异噁唑,包括被甲基取代的异噁唑;任

选地被取代的噁唑,包括被甲基取代的噁唑;任选地被取代的噻唑,包括被甲基取代的噻唑;任选地被取代的异噻唑,包括被甲基取代的异噻唑;任选地被取代的吡咯,包括被甲基取代的吡咯;任选地被取代的咪唑,包括甲基咪唑;任选地被取代的苯并咪唑或甲氧基苯并咪唑;任选地被取代的氧杂咪唑或甲基氧杂咪唑;任选地被取代的二唑基团,包括甲基二唑基团;任选地被取代的三唑基团,包括甲基取代的三唑基团;任选地被取代的吡啶基团,包括卤基(优选F)或甲基取代的吡啶基团或氧杂吡啶基团(其中吡啶基团通过氧连接到苯基);任选地被取代的呋喃;任选地被取代的苯并呋喃;任选地被取代的二氢苯并呋喃;任选地被取代的吲哚、吲哚嗪或氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选地被取代的喹啉,和其组合。

[0777] “羧基”表示基团--C(O)OR,其中R是氢、烷基、被取代的烷基、芳基、被取代的芳基、杂芳基或被取代的杂芳基,然而这些通用取代基的含义与本文所定义的相应基团的定义相同。

[0778] 术语“杂芳基(heteroaryl)”或“杂芳基(hetaryl)”可以指(但决不限于)任选地被取代的喹啉(其可以连接到药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代)、任选地被取代的吲哚(包括二氢吲哚)、任选地被取代的吲哚嗪、任选地被取代的氮杂吲哚嗪(2-氮杂吲哚嗪、3-氮杂吲哚嗪或4-氮杂吲哚嗪)、任选地被取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃、任选地被取代的咪唑、任选地被取代的异噁唑、任选地被取代的噁唑(优选被甲基取代)、任选地被取代的二唑、任选地被取代的三唑、四唑、任选地被取代的苯并呋喃、任选地被取代的噻吩、任选地被取代的噻唑(优选被甲基和/或硫醇取代)、任选地被取代的异噻唑、任选地被取代的三唑(优选被以下取代的1,2,3-三唑:甲基、三异丙基硅烷基、任选地被取代的-$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6烷基或任选地被取代的-$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6烷基)、任选地被取代的吡啶(2-吡啶、3-吡啶或4-吡啶),或符合以下化学结构的基团:

[0779] 

[0780] 其中:

[0781] S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[0782] R^{HET}是H、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代(例如CF_3)、任选地被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的炔系基团-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优

选C_1-C_3烷基)；

[0783] R^{SS}是H、CN、NO_2、卤基(优选F或Cl)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)、任选地被取代的O-(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)；

[0784] R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基)，所述基团中的每一个任选地被一个或两个羟基或至多三个卤素(优选氟基团)取代，或任选地被取代的杂环，例如哌啶、吗啉、吡咯啶、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪，其中的每一个任选地被取代，并且

[0785] Y^C是N或C-R^{YC}，其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤基(优选Cl或F)、任选地被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代(例如CF_3)、任选地被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或至多三个卤基取代)或任选地被取代的炔系基团-C≡C-R_a，其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)。

[0786] 术语“芳烷基”和“杂芳基烷基”是指分别包含芳基或杂芳基的基团，以及符合上述定义的烷基和/或杂烷基和/或碳环和/或杂环烷基环系统。

[0787] 如本文所用，术语“芳烷基”是指附着到上文所定义的烷基的如上文所定义的芳基。芳烷基通过烷基连接到母体部分，其中所述烷基具有一到六个碳原子。芳烷基中的芳基可以如上文所定义被取代。

[0788] 术语“杂环”是指含有至少一个杂原子(例如N、O或S)的环基，且可以是芳香族(杂芳基)或非芳香族。因此，取决于其使用的上下文，杂芳基部分包含在杂环的定义下。示例性的杂芳基如上所述。

[0789] 示范性杂环包括：氮杂环丁烷基、苯并咪唑基、1,4-苯并二噁烷基、1,3-苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噁唑基、苯并噻唑基、苯并噻吩基、二氢咪唑基、二氢吡喃基、二氢呋喃基、二噁烷基、二氧杂环戊烷基、亚乙基脲、1,3-二氧杂环戊烷、1,3-二噁烷、1,4-二噁烷、呋喃基、高哌啶基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啶基、吲哚啉基、吲哚基、异喹啉基、异噻唑啶基、异噻唑基、异噁唑啶基、异噁唑基、吗啉基、萘啶基、噁唑啶基、噁唑基、吡啶酮、2-吡咯烷酮、吡啶、哌嗪基、N-甲基哌嗪基、哌啶基、邻苯二甲酰亚胺、丁二酰亚胺、吡嗪基、吡唑啉基、吡啶基、嘧啶基、吡咯啶基、吡咯啉基、吡咯基、喹啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、四氢喹啉、噻唑啶基、噻唑基、噻吩基、四氢噻吩、噁烷、氧杂环丁烷基、氧硫杂环戊烷基、噻烷等等。

[0790] 杂环基团可以任选地被选自由以下组成的组的成员取代：烷氧基、被取代的烷氧基、环烷基、被取代的环烷基、环烯基、被取代的环烯基、酰基、酰基氨基、酰氧基、氨基、被取代的氨基、氨基酰基、氨基酰氧基、氧基氨基酰基、叠氮基、氰基、卤素、羟基、酮基、硫酮基、羧基、羧基烷基、硫代芳氧基、硫代杂芳氧基、硫代杂环氧基、硫醇、硫代烷氧基、被取代的硫代烷氧基、芳基、芳氧基、杂芳基、杂芳氧基、杂环、杂环氧基、羟胺基、烷氧基胺基、硝基、-SO-烷基、被-SO-取代的烷基、-SO芳基、-SO-杂芳基、-SO2-烷基、被-SO2-取代的烷基、-SO2-芳基、氧代(=O)和-SO2-杂芳基。此类杂环基可以具有单个环或多个稠环。氮杂环和杂芳基的实例包括(但不限于)吡咯、咪唑、吡唑、吡啶、吡嗪、嘧啶、哒嗪、吲哚嗪、异吲哚、吲哚、吲唑、嘌呤、喹嗪、异喹啉、喹啉、酞嗪、萘基吡啶、喹喏啉、喹唑啉、噌啉、喋啶、咔唑、咔啉、啡啶、吖啶、啡啉、异噻唑、吩嗪、异噁唑、啡噁嗪、吩噻嗪、咪唑啶、咪唑啉、哌啶、哌嗪、吲哚啉、N-吗啉基、哌啶基、四氢呋喃基和其类似基团，以及N-烷氧基-含氮杂环。术语“杂环”还包括

双环基团,其中杂环中的任一个与苯环或环已烷环或另一杂环(例如吲哚基、喹啉基、异喹啉基、四氢喹啉基等)稠合。

[0791] 术语“环烷基”可以指(但决不限于)衍生自如本文中所定义的单环或多环烷基或环烷烃的单价基团,例如环中具有三个至二十个碳原子的饱和单环烃基,包括(但不限于)环丙基、环丁基、环戊基、环已基、环庚基等。术语“被取代的环烷基”可以指(但决不限于)单环或多环烷基,且被一个或多个取代基取代,例如氨基、卤素、烷基、被取代的烷基、碳氧基、碳基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基,而这些通用取代基具有与如此图例中所定义的相应基团的定义相同的含义。

[0792] “杂环烷基”是指单环或多环烷基,其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自N、O、S或P组成的组的杂原子置换。“被取代的杂环烷基”是指单环或多环烷基,其中其环状结构中的至少一个环碳原子被选自N、O、S或P组成的组的杂原子置换且所述基团含有一个或多个选自以下组成的组的取代基:卤素、烷基、被取代的烷基、碳基氧基、羰基巯基、芳基、硝基、巯基或磺酸基,而这些通用取代基的含义与此图例所定义的相应基团的定义相同。

[0793] 术语“烃基”应该意指含有碳和氢且可以是完全饱和的、部分不饱和的或芳族的化合物,并且包括芳基、烷基、烯基和炔基。

[0794] 术语“独立地”在本文中用于指示独立应用的变量因应用不同而独立地改变。

[0795] 术语“低级烷基”指甲基、乙基或丙基

[0796] 术语“低级烷氧基”指甲氧基、乙氧基或丙氧基。

[0797] 在本文所述的任何实施例中,W、X、Y、Z、G、G’、R、R’、R”、Q1-Q4、A和Rn可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM,ULM、ILM或ILM’基团与之附着的接头。

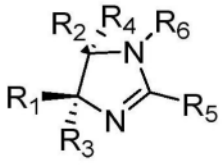
[0798] 示例性MLM

[0799] 在某些另外的实施例中,双官能化合物的MLM包含化学部分,例如取代的咪唑啉、取代的螺-吲哚啉酮、取代的吡咯烷、取代的哌啶酮、取代的吗啉酮、取代的吡咯并嘧啶、取代的咪唑并吡啶、取代的噻唑并咪唑啉、取代的吡咯并吡咯烷酮和取代的异喹啉酮。

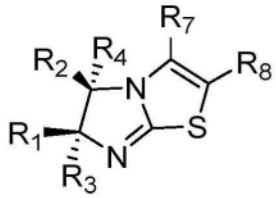
[0800] 在另外的实施例中,MLM包含上述核心结构,其中相邻的双芳基取代定位为顺式或反式构型。

[0801] 在再另外的实施例中,MLM包含结构特征的部分,如RG7112、RG7388、SAR405838、AMG-232、AM-7209、DS-5272、MK-8242和NVP-CGM-097、及其类似物或衍生物中。

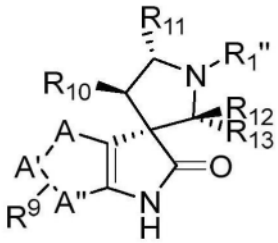
[0802] 在某些优选的实施例中,MLM是如式(A-1)所示的取代的咪唑啉的衍生物、或如式(A-2)所示的噻唑并咪唑啉、或如式(A-3)所示的螺吲哚啉酮、或如式(A-4)所示的吡咯烷、或如式(A-5)所示的哌啶酮/吗啉酮、或如式(A-6)所示的异喹啉酮、或如式(A-7)所示的吡咯并嘧啶/咪唑并吡啶、或如式(A-8)所示的吡咯并吡咯烷酮/咪唑并吡咯烷酮。



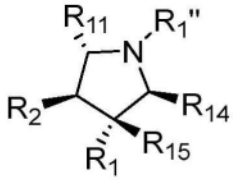
式(A-1)



式(A-2)

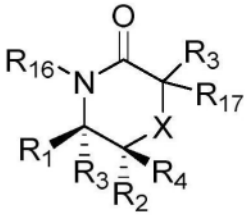


式(A-3)

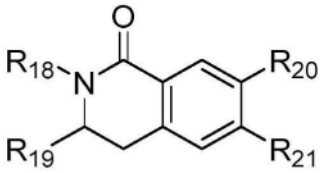


式(A-4)

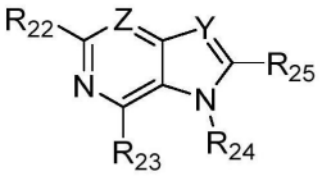
[0803]



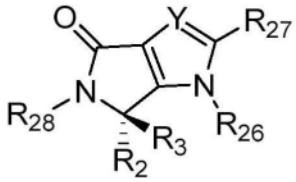
式(A-5)



式(A-6)



式(A-7)



式(A-8)

[0804] 在上述式(A-1)到式(A-8)中,

[0805] 式(A-1)到式(A-8)的X选自碳、氧、硫、亚砜、砜和N-R^a;

[0806] R^a独立地是H或碳数目为1至6的烷基;

[0807] 式(A-1)到式(A-8)的Y和Z独立地是碳或氮;

[0808] 式(A-1)到式(A-8)的A、A'和A"独立地选自C、N、O或S,也可以是形成稠合双环环、或6,5和5,5-稠合的芳族双环基团的一个或两个原子;

[0809] 式(A-1)到式(A-8)的R_1、R_2独立地选自芳基或杂芳基、具有独立地选自硫或氮的一个或两个杂原子的杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可以是单环或双环、或未取代的或被一至三个取代基取代,所述取代基独立地选自:

[0810] 卤素、-CN、C1至C6烷基、C3至C6环烷基、-OH、具有1至6个碳的烷氧基、具有1至6个碳的氟取代的烷氧基、具有1至6个碳的亚砜、具有1至6个碳的砜、具有2至6个碳的酮、具有2

至6个碳的酰胺和具有2至6个碳的二烷基胺；

[0811] 式(A-1)到式(A-8)的R_3、R_4独立地选自H、甲基和C1至C6烷基；

[0812] 式(A-1)到式(A-8)的R_5选自芳基或杂芳基、具有独立地选自硫或氮的一个或两个杂原子的杂芳基，其中所述芳基或杂芳基可以是单环或双环、或未取代的或被一至三个取代基取代，所述取代基独立地选自：

[0813] 卤素、-CN、C1至C6烷基、C3至C6环烷基、-OH、具有1至6个碳的烷氧基、具有1至6个碳的氟取代的烷氧基、具有1至6个碳的亚砜、具有1至6个碳的砜、具有2至6个碳的酮、具有2至6个碳的酰胺、具有2至6个碳的二烷基胺、烷基醚(C2至C6)、烷基酮(C3至C6)、吗啉基、烷基酯(C3至C6)、烷基氰(C3至C6)；

[0814] 式(A-1)到式(A-8)的R_6为H或-C(=O)R^b，其中

[0815] 式(A-1)到式(A-8)的R^b选自烷基，环烷基，单取代、二取代或三取代的芳基或杂芳基，4-吗啉基，1-(3-氧代哌嗪基)，1-哌啶基，4-N-R^c-吗啉基，4-R^c-1-哌啶基和3-R^c-1-哌啶基，其中

[0816] 式(A-1)到式(A-8)的R^c选自烷基，氟取代的烷基，氰基烷基，羟基取代的烷基，环烷基，烷氧基烷基，酰胺烷基，烷基砜，烷基亚砜，烷基酰胺，芳基，杂芳基，单取代、二取代或三取代的芳基或杂芳基，CH2CH2R^d和CH2CH2CH2R^d，其中

[0817] 式(A-1)到式(A-8)的R^d选自烷氧基、烷基砜、烷基亚砜、N-取代的甲酰胺、-NHC(O)-烷基、-NH-SO_2-烷基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基；

[0818] 式(A-1)到式(A-8)的R_7选自H、C1至C6烷基、环烷基、氟取代的烷基、氰基取代的烷基、5或6元杂芳基或芳基、取代的5或6元杂芳基或芳基；

[0819] 式(A-1)到式(A-8)的R_8选自-R^e-C(O)-R^f、-R^e-烷氧基、-R^e-芳基、-R^e-杂芳基和-R^e-C(O)-R^f-C(O)-R^g，其中：

[0820] 式(A-1)到式(A-8)的R^e为具有1至6个碳的亚烷基或键；

[0821] 式(A-1)到式(A-8)的R^f为取代的4至7元杂环；

[0822] 式(A-1)到式(A-8)的R^g选自芳基、杂芳基、取代的芳基或杂芳基、和4至7元杂环；

[0823] 式(A-1)到式(A-8)的R_9选自式(A-3)中的稠合双环芳族环上的单取代、二取代或三取代基，其中所述取代基独立地选自卤素、烯烃、炔烃、烷基、未取代的或被Cl或F取代的；

[0824] 式(A-1)到式(A-8)的R_{10}选自芳基或杂芳基，其中所述杂芳基可以含有一个或两个杂原子如硫或氮，芳基或杂芳基可以是单环或双环的，所述芳基或杂芳基可以是未取代的或被一至三个取代基取代，包括卤素、F、Cl、-CN、烯烃、炔烃、C1-C6烷基、C1-C6环烷基、-OH、具有1至6个碳的烷氧基、具有1至6个碳的氟取代的烷氧基、具有1至6个碳的亚砜、具有1至6个碳的砜、具有2至6个碳的酮；

[0825] 式(A-1)到式(A-8)的R_{11}为-C(O)-N(R^h)(R^i)，其中R^h和R^i选自下述：

[0826] H，C1至C6烷基，烷氧基取代的烷基，砜取代的烷基，芳基，杂芳基，单取代、二取代或三取代的芳基或杂芳基，烷基羧酸，杂芳基羧酸，烷基羧酸，氟取代的烷基羧酸酸，芳基取代的环烷基，杂芳基取代的环烷基；其中，

[0827] 式(A-1)到式(A-8)的R^h和R^i独立地选自H，连接以形成环，4-羟基环己烷；单羟基和二羟基取代的烷基(C3至C6)；3-羟基环丁烷；苯基-4-羧酸和取代的苯基-4-羧酸；

[0828] 式(A-1)到式(A-8)的R_{12}和R_{13}独立地选自H、低级烷基(C1至C6)、低级烯基(C2至

C6)、低级炔基(C2至C6)、环烷基(4、5和6元环)、取代的环烷基、环烯基、取代的环烯基、5和6元芳基和杂芳基,R12和R13可以连接以形成在环上具有或不具有取代的5和6元环;

[0829] 式(A-1)到式(A-8)的R_{14}选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、杂环、取代的杂环、环烷基、取代的环烷基、环烯基和取代的环烯基;

[0830] 式(A-1)到式(A-8)的R_{15}为CN;

[0831] 式(A-1)到式(A-8)的R_{16}选自其中一个或多个氢替换为氟的C1-6烷基、C1-6环烷基、C2-6烯基、C1-6烷基或C3-6环烷基,其中一个CH_2替换为S(=O)、-S或-S(=O)$_2$的烷基或环烷基,其中末端CH_3替换为S(=O)$_2$N(烷基)(烷基)、-C(=O)N(烷基)(烷基)、-N(烷基)S(=O)$_2$(烷基)、-C(=O)2(烷基)、-O(烷基)的烷基或环烷基,其中氢替换为羟基的C1-6烷基或烷基-环烷基,3至7元环烷基或杂环烷基,任选含有-(C=O)-基团,或5至6元芳基或杂芳基,所述杂环烷基或杂芳基可以含有独立地选自O、N或S的一至三个杂原子,并且所述环烷基、杂环烷基、芳基或杂芳基可以是未取代的或被独立地选自卤素、C1-6烷基、羟基化的C1-6烷基、含有硫醚的C1-6烷基、醚、砜、亚砜、氟取代的醚或氰基的一至三个取代基取代;

[0832] 式(A-1)到式(A-8)的R_{17}选自(CH_2)nC(O)NR^kR^1,其中R^k和R^1独立地选自H、C1-6烷基、羟基化的C1-6烷基、C1-6烷氧基烷基、其中一个或多个氢替换为氟的C1-6烷基、其中一个碳替换为S(O)、S(O)(O)的C1-6烷基、其中一个或多个氢替换为氟的C1-6烷氧基烷基、其中一个或多个氢替换为氰基的C1-6烷基、5和6元芳基或杂芳基、其中烷基含有1-6个碳的烷基芳基、以及其中烷基含有1-6个碳的烷基杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可以是进一步被取代的;

[0833] 式(A-1)到式(A-8)的R_{18}选自取代的芳基、杂芳基、烷基、环烷基,所述取代优选为-N(C1-4烷基)(环烷基)、-N(C1-4烷基)烷基-环烷基、和-N(C1-4烷基)[(烷基)-(杂环取代的)-环烷基];

[0834] 式(A-1)到式(A-8)的R_{19}选自芳基、杂芳基、双环杂芳基,并且这些芳基或杂芳基可以被卤素、C1-6烷基、C1-6环烷基、CF_3、F、CN、炔烃、烷基砜取代,所述卤素取代可以是单取代或三取代的;

[0835] 式(A-1)到式(A-8)的R_{20}和R_{21}独立地选自C1-6烷基、C1-6环烷基、C1-6烷氧基、羟基化的C1-6烷氧基和氟取代的C1-6烷氧基,其中R_{20}和R_{21}还可以连接以形成5、6和7元环或杂环环,其可以进一步被取代;

[0836] 式(A-1)到式(A-8)的R_{22}选自H、C1-6烷基、C1-6环烷基、羧酸、羧酸酯、酰胺、反向酰胺、磺酰胺、反向磺酰胺、N-酰基脲、含氮的5元杂环,所述5元杂环可以进一步被C1-6烷基、烷氧基、氟取代的烷基、CN和烷基砜取代;

[0837] 式(A-1)到式(A-8)的R_{23}选自芳基、杂芳基、-O-芳基、-O-杂芳基、-O-烷基、-O-烷基-环烷基、-NH-烷基、-NH-烷基-环烷基、-N(H)-芳基、-N(H)-杂芳基、-N(烷基)-芳基、-N(烷基)-杂芳基,所述芳基或杂芳基可以被卤素、C1-6-烷基、羟基化的C1-6烷基、环烷基、氟取代的C1-6烷基、CN、烷氧基、烷基砜、酰胺和磺酰胺取代;

[0838] 式(A-1)到式(A-8)的R_{24}选自-CH2-(C1-6烷基)、-CH2-环烷基、-CH2-芳基、CH2-杂芳基,其中烷基、环烷基、芳基和杂芳基可以被卤素、烷氧基、羟基化的烷基、氰基取代的烷基、环烷基和取代的环烷基取代;

[0839] 式(A-1)到式(A-8)的R_{25}选自C1-6烷基,C1-6烷基-环烷基,烷氧基取代的烷基,羟基化的烷基,芳基,杂芳基,取代的芳基或杂芳基,5、6和7元含氮饱和杂环,5,6-稠合和6,6-稠合的含氮饱和杂环,并且这些饱和杂环可以被C1-6烷基、氟取代的C1-6烷基、烷氧基、芳基和杂芳基取代;

[0840] 式(A-1)到式(A-8)的R_{26}选自C1-6烷基、C3-6环烷基,所述烷基或环烷基可以被-OH、烷氧基、氟取代的烷氧基、氟取代的烷基、$-NH_2$、-NH-烷基、NH-C(O)烷基、$-NH-S(O)_2$-烷基和$-S(O)_2$-烷基取代;

[0841] 式(A-1)到式(A-8)的R_{27}选自芳基、杂芳基、双环杂芳基,其中所述芳基或杂芳基可以被C1-6烷基、烷氧基、NH2、NH-烷基、卤素或-CN取代,并且所述取代可以独立地是单取代、双取代和三取代;

[0842] 式(A-1)到式(A-8)的R_{28}选自芳基,5和6元杂芳基,双环杂芳基,环烷基,饱和杂环例如哌啶、哌啶酮、四氢吡喃、N-酰基-哌啶,其中所述环烷基、饱和杂环、芳基或杂芳基可以进一步被-OH,烷氧基,单取代、二取代或三取代基包括卤素、-CN、烷基砜和氟取代的烷基取代;和

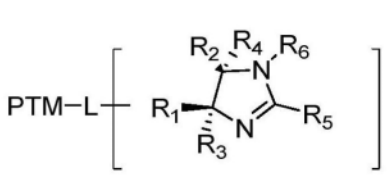
[0843] 式(A-1)到式(A-8)的$R_{1"}$选自烷基、芳基取代的烷基、烷氧基取代的烷基、环烷基、芳基取代的环烷基和烷氧基取代的环烷基。

[0844] 在某些实施例中,式(A-1)到式(A-8)的R^f和R^g中的杂环是取代的吡咯烷、取代的哌啶、取代的哌嗪。

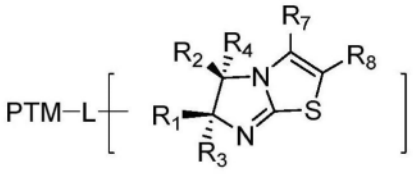
[0845] 更具体地,MLM的非限制性例子包括下述所示的那些,以及起于下文分子中所示的1种或多种不同特征组合的那些‘杂合’分子。

[0846] 使用式A-1到A-8中的MLM,可以制备下述PROTAC以靶向特定蛋白质用于降解,其中“L”是连接体(即接头基团),并且“PTM”是与靶蛋白结合的配体。

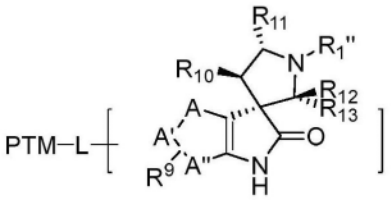
[0847] 在某些实施例中,本说明书提供了包含选自以下的结构的双官能分子:



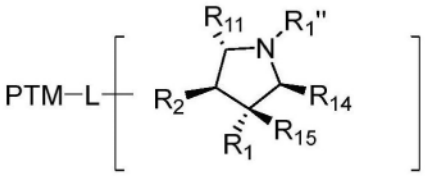
式(A-9)，



式(A-10)，

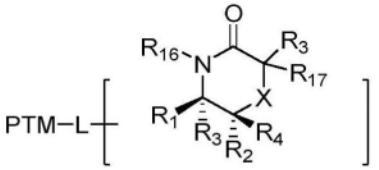


式(A-11)，

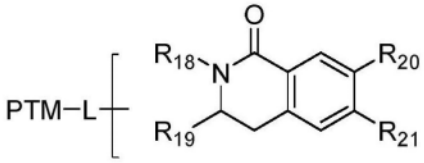


式(A-12)，

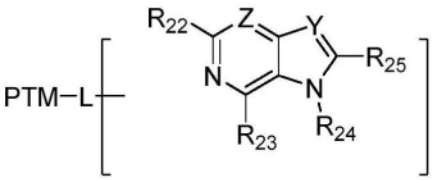
[0848]



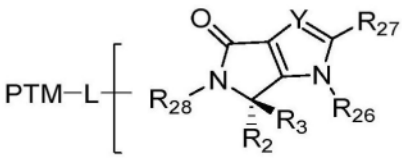
式(A-13)，



式(A-14)，



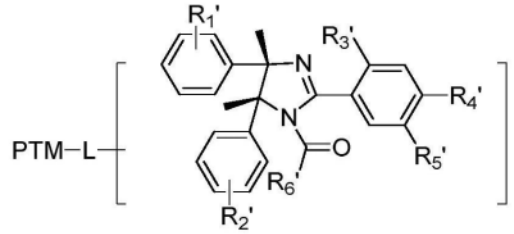
式(A-15)和



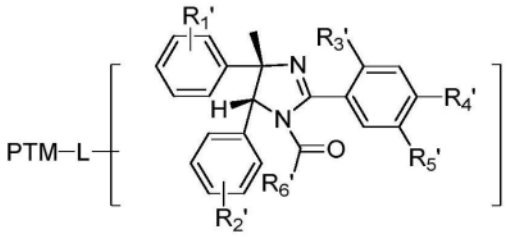
式(A-16)，

[0849] 其中X、R^a、Y、Z、A、A'、A"、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_6、R^b、R^c、R^d、R_7、R^e、R^f、R^g、R_9、R_{10}、R_{11}、R_{12}、R_{13}、R_{14}、R_{15}、R_{16}、R_{17}、R^k、R^l、R_{18}、R_{19}、R_{20}、R_{21}、R_{22}、R_{23}、R_{24}、R_{25}、R_{26}、R_{27}、R_{28}和$R_{1"}$如本文关于式(A-1)到(A-8)定义的。

[0850] 在某些实施例中,本说明书提供了具有以下结构的双官能或嵌合分子:PTM-L-MLM,其中PTM是通过L偶联至MLM的蛋白质靶结合部分,其中L是键(即,不存在)或化学接头。在某些实施例中,MLM具有选自A-1-1、A-1-2、A-1-3和A-1-4的结构:

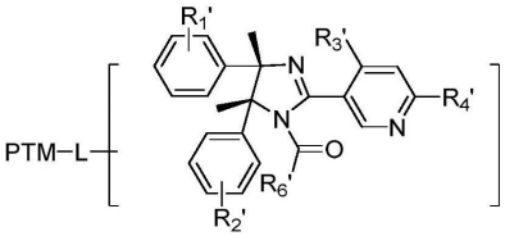


A-1-1

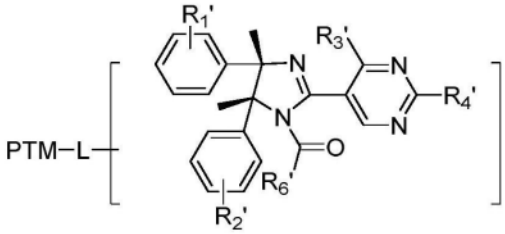


A-1-2

[0851]



A-1-3



A-1-4

[0852] 其中：

[0853] 式A-1-1到A-1-4(即,A-1-1、A-1-2、A-1-3和A-1-4)的R1'和R2'独立地选自F、Cl、Br、I、乙炔、CN、CF_3和NO_2；

[0854] R3'选自-OCH_3、-OCH_2CH_3、-OCH_2CH_2F、-$OCH_2CH_2OCH_3$和-$OCH(CH_3)_2$；

[0855] 式A-1-1到A-1-4的R4'选自H、卤素、-CH_3、-CF_3、-OCH_3、-$C(CH_3)_3$、-$CH(CH_3)_2$、-环丙基、-CN、-$C(CH_3)_2OH$、-$C(CH_3)_2OCH_2CH_3$、-$C(CH_3)_2CH_2OH$、-$C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$、-$C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_2OH$、-$C(CH_3)_2CH_2OCH_2CH_3$、-$C(CH_3)_2CN$、-$C(CH_3)_2C(O)CH_3$、-$C(CH_3)_2C(O)NHCH_3$、-$C(CH_3)_2C(O)N(CH_3)_2$、-SCH_3、-SCH_2CH_3、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O_2)CH_2CH_3$、-$NHC(CH_3)_3$、-$N(CH_3)_2$、吡咯烷基和4-吗啉基；

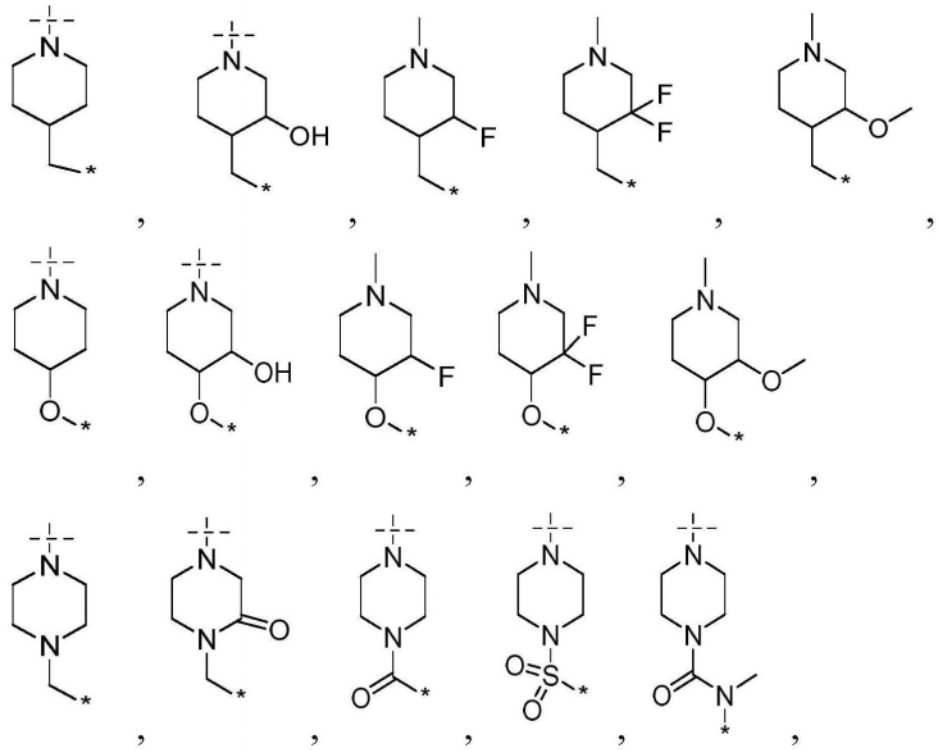
[0856] 式A-1-1到A-1-4的R5'选自卤素、-环丙基、-$S(O)_2CH_3$、-$S(O)_2CH_2CH_3$、1-吡咯烷基、-NH_2、-$N(CH_3)_2$和-$NHC(CH_3)_3$;和

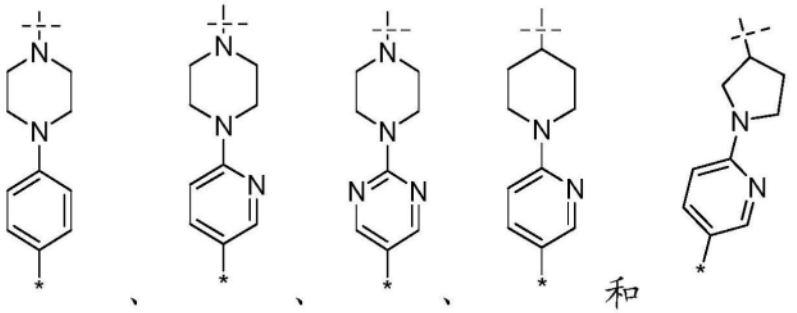
[0857] 式A-1-1到A-1-4的R6'选自下文呈现的结构,其中接头附着点指示为“*”。

[0858] 除了'作为接头附着点的R6之外,R4'也可以充当接头附着位置。在R4'是接头附着位点的情况下,接头将连接到上文显示的R4'基团的末端原子。

[0859] 在某些实施例中,式A-1-1到A-1-4的接头连接位置是R4'或R6'或两者中的至少一个。

[0860] 在某些实施例中,式A-1-1到A-1-4的R6'独立地选自H、

[0861] 

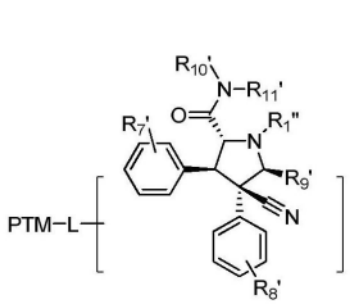
[0862] 

其中“*”指示接头的附着点。

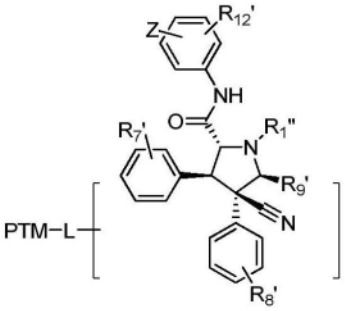
[0863] 在某些实施例中,式A-4-1到A-4-6的接头附着至R1’、R2’、R3’、R4’、R5’、R6’或其组合中的至少一种。

[0864] 在某些实施例中,本说明书提供了具有以下结构的双官能或嵌合分子:PTM-L-MLM,其中PTM是通过L偶联至MLM的蛋白质靶结合部分,其中L是键(即,不存在)或化学接头。

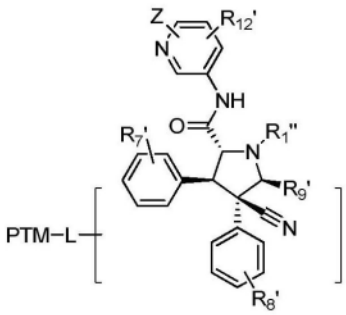
在某些实施例中,MLM具有选自A-4-1、A-4-2、A-4-3、A-4-4、A-4-5和A-4-6的结构:



A-4-1

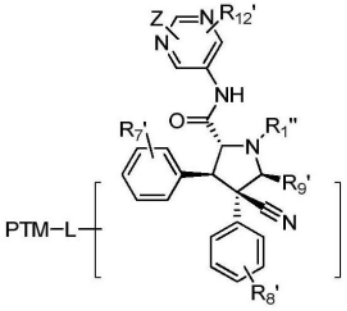


A-4-2

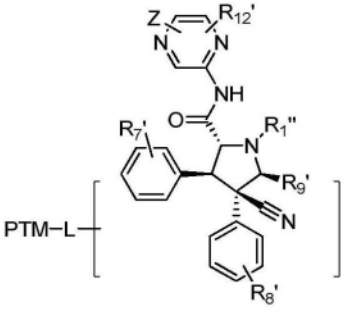


A-4-3

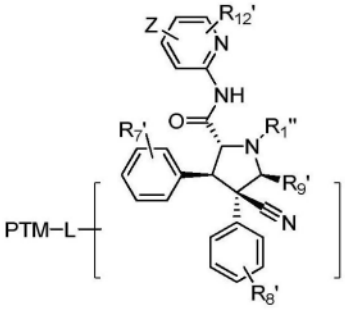
[0865]



A-4-4



A-4-5



A-4-6

[0866] 其中:

[0867] 式A-4-1到A-4-6(即A-4-1、A-4-2、A-4-3、A-4-4、A-4-5和A-4-6)的R7'是选自卤素、单取代和二取代或三取代的卤素的成员;

[0868] 式A-4-1到A-4-6的R8'选自H、-F、-Cl、-Br、-I、-CN、-NO_2、乙炔基、环丙基、甲基、乙基、异丙基、乙烯基、甲氧基、乙氧基、异丙氧基、-OH、其它C1-6烷基、其它C1-6烯基和C1-6炔基,单取代、二取代或三取代的;

[0869] 式A-4-1到A-4-6的R9'选自烷基、取代的烷基、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、芳基、取代的芳基、杂芳基、取代的杂芳基、环烷基、取代的环烷基、烯基和取代的环烯基;

[0870] 式A-4-1到A-4-6的Z选自H、-OCH_3、-OCH_2CH_3和卤素;

[0871] 式A-4-1到A-4-6的R10'和R11'各自独立地选自H,$(CH_2)_n$-R',$(CH_2)_n$-NR'R",$(CH_2)_n$-NR'COR",$(CH_2)_n$-NR'SO_2R",$(CH_2)_n$-COOH,$(CH_2)_n$-COOR',$(CH)_n$-CONR'R",$(CH_2)_n$-OR',$(CH_2)_n$-SR',$(CH_2)_n$-SOR',$(CH_2)_n$-CH(OH)-R',$(CH_2)_n$-COR',$(CH_2)_n$-SO_2R',$(CH_2)_n$-SONR'R",$(CH_2)_n$-SO_2NR'R",$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-R',$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH,$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OR',$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R",$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR",$(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-NR'SO_2R",$(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOH,$(CH_2CH_2O)_m(CH_2)_n$-COOR',$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH2)_n$-CONR'R",$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R',$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR',$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R",$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R",$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$R',(CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-OH,$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-(CH_2)n-OR',$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'R",$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-NR'COR",$(CH_2)_p$-(CH_2CH_2O)m-$(CH_2)_n$-NR'SO_2R",$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COOH,$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-

COOR',$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-CONR'R",(CH_2)p-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2R',$(CH2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-COR',$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SONR'R",$(CH_2)_p$-$(CH_2CH_2O)_m$-$(CH_2)_n$-SO_2NR'R",芳基-$(CH_2)_n$-COOH,以及其中所述烷基可以被OR'取代的杂芳基-烷基-CO-烷基-NR'R"m,以及其中杂环可以任选被烷基、羟基、COOR'和COR'取代的杂芳基-$(CH_2)_n$-杂环;其中R'和R"选自H、烷基、被卤素取代的烷基、羟基、NH2、NH(烷基)、N(烷基)$_2$、氧代、羧基、环烷基和杂芳基;

[0872] m、n和p独立地是0至6;

[0873] 式A-4-1到A-4-6的R12'选自-O-(烷基)、-O-(烷基)-烷氧基、-C(O)-(烷基)、-C(OH)-烷基-烷氧基、-C(O)-NH-(烷基)、-C(O)-N-(烷基)$_2$、-S(O)-(烷基)、S(O)$_2$-(烷基)、-C(O)-(环胺)和-O-芳基-(烷基)、-O-芳基-(烷氧基);

[0874] 式A-4-1到A-4-6的R1'选自烷基、芳基取代的烷基、烷氧基取代的烷基、环烷基、芳基取代的环烷基和烷氧基取代的环烷基。

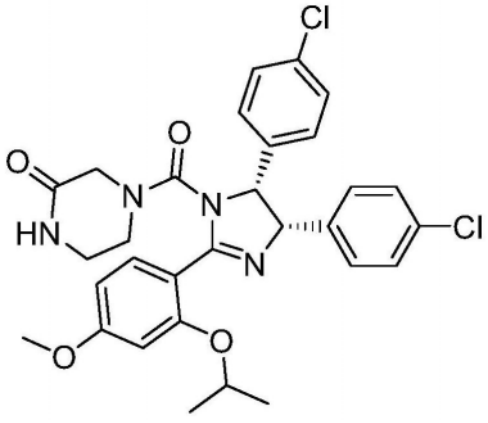
[0875] 在本文所述的任何方面或实施例中,烷基、烷氧基等等可以是低级烷基或低级烷氧基。

[0876] 在某些实施例中,式A-4-1到A-4-6的接头连接位置是Z、R8'、R9'、R10'、R11"、R12"或R1"中的至少一个。

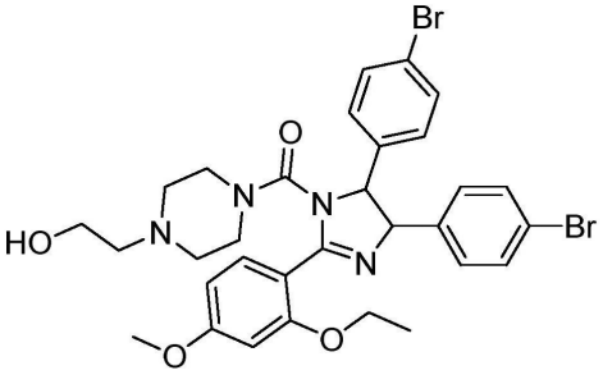
[0877] 用于设计如A-1-1到A-1-4、A-4-1到A-4-6中呈现的嵌合分子的方法可以应用于具有式A-2、A-3、A-5、A-6、A-7和A-8的MLM,其中MLM中的溶剂暴露区域可以连接到接头"L",其将附着至靶蛋白配体"PTM",以构建PROTAC。

[0878] 示例性MDM2结合部分包括但不限于下述:

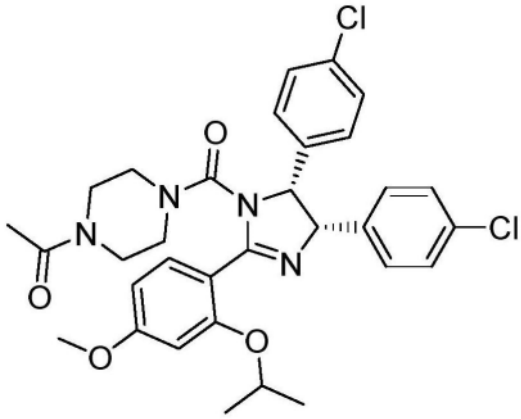
[0879] 1.在Vassilev等人,In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2,SCIENCE vol:303,pag:844-848(2004),和Schneekloth等人,Targeted intracellular protein degradation induced by a small molecule: En route to chemical proteomics,Bioorg.Med.Chem.Lett.18(2008)5904-5908中鉴定的HDM2/MDM2抑制剂,包括(或另外)如下所述的化合物nutlin-3、nutlin-2和nutlin-1(衍生的),以及其所有衍生物和类似物:

[0880] 

[0881] (衍生的,其中接头基团L或-(L-MLM)基团在例如甲氧基或羟基处附着);

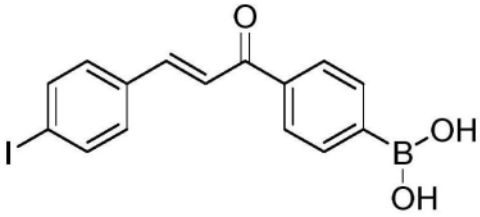
[0882] 

[0883] (衍生的,其中接头基团L或-(L-MLM)基团在例如甲氧基或羟基处附着);

[0884] 

[0885] (衍生的,其中接头基团L或-(L-MLM)基团在例如甲氧基或羟基处附着);和

[0886] 2.反式-4-碘-4'-硼烷基-查耳酮

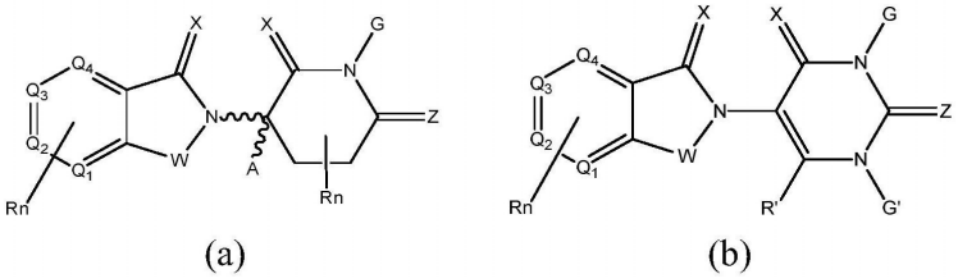
[0887] 

[0888] (衍生的,其中接头基团L或接头基团L或-(L-MLM)基团例如经由羟基附着)。

[0889] 示例性CLM

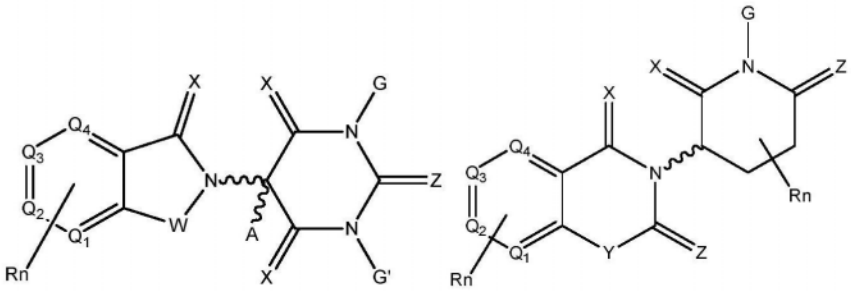
[0890] 新酰亚胺化合物

[0891] 在一个方面中,说明书提供了适用于结合和/或抑制羟脑苷脂的化合物。在某些实施例中,该化合物选自以下化学结构:



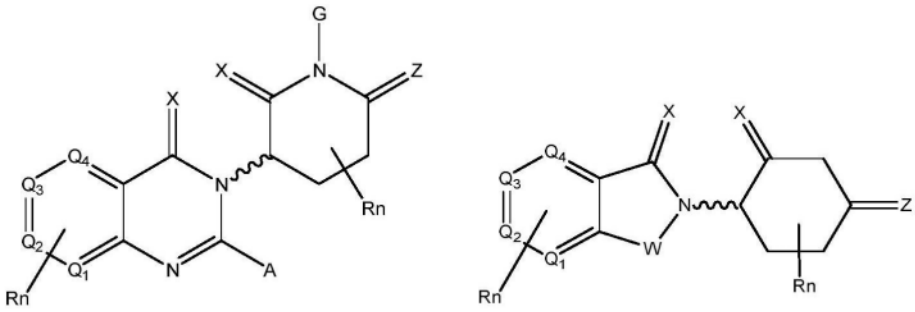
(a) (b)

[0892]



(c) (d)

[0893]



(e) 和 (f),

[0894] 其中:

[0895] 式(a)到(f)的W独立地选自CH_2、CHR、C=O、SO_2、NH和N-烷基;

[0896] 式(a)到(f)的X独立地选自O、S和H_2;

[0897] 式(a)到(f)中的Y独立地选自CH_2、-C=CR'、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0898] 式(a)到(f)的Z独立地选自O、S或H_2,除了X和Z都不是H_2之外;

[0899] 式(a)到(f)的G和G'独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选被R'取代的CH_2-杂环基、和任选被R'取代的苄基;

[0900] 式(a)到(f)的Q1-Q4表示被独立地选自R、R'、N或N-氧化物的基团取代的碳C;

[0901] 式(a)到(f)中的A独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、环烷基、Cl和F;

[0902] 式(a)到(f)的R包括但不限于:-CONR'R"、-OR'、-NR'R"、-SR'、-SO_2R'、-SO_2NR'R"、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、(-CR'O)$_n$R"、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链、任选被取代的)、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR'SO_2NR'R"、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(=N-CN)NR'R"、-C(=N-CN)NR'

R”、-NR’C(=N-CN)R”、-NR’C(=C-NO_2)NR’R”、-SO_2NR’COR”、-NO_2、-CO_2R’、-C(C=N-OR’)R”、-CR’=CR’R”、-CCR’、-S(C=O)(C=N-R’)R”、-SF_5和-OCF_3

[0903] 式(a)到(f)的R’和R”独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(=O)R、杂环基,其各自是任选被取代的;

[0904] 式(a)到(f)的中n为1-10的整数(例如1-4);

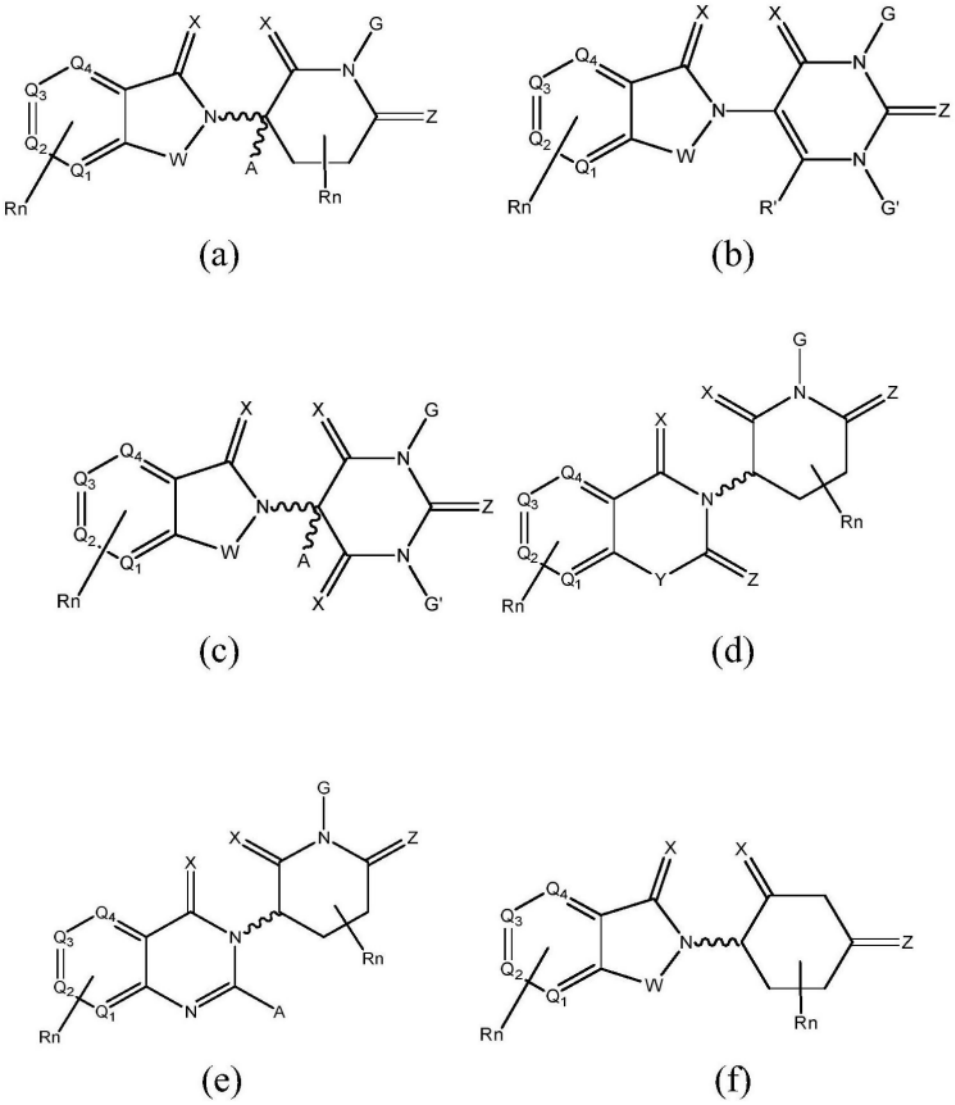
[0905] 式(a)到(f)的〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键;和

[0906] 式(a)到(f)的R_n包含1-4个独立的官能团或原子。

[0907] 示例性CLM

[0908] 在本文所述的任何化合物中,CLM包含选自以下的化学结构:

[0909]



[0910] 其中:

[0911] 式(a)到(f)的W独立地选自CH_2、CHR、C=O、SO_2、NH和N-烷基;

[0912] 式(a)到(f)的X独立地选自O、S和H2;

[0913] 式(a)到(f)中的Y独立地选自CH_2、-C=CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S;

[0914] 式(a)到(f)的Z独立地选自O、S或H2,除了X和Z都不是H2之外;

[0915] 式(a)到(f)的G和G'独立地选自H、烷基(直链、支链)、OH、R'OCOOR、R'OCONRR"、任选被R'取代的CH_2-杂环基、和任选被R'取代的苄基;

[0916] 式(a)到(f)的Q1-Q4表示被独立地选自R、R'、N或N-氧化物的基团取代的碳C;

[0917] 式(a)到(f)中的A独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、环烷基、Cl和F;

[0918] 式(a)到(f)的R包括但不限于:-CONR'R"、-OR'、-NR'R"、-SR'、-SO2R'、-SO2NR'R"、-CR'R"-、-CR'NR'R"-、-芳基、-杂芳基、-烷基、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR')R"、-P(O)R'R"、-OP(O)(OR')R"、-OP(O)R'R"、-Cl、-F、-Br、-I、-CF3、-CN、-NR'SO2NR'R"、-NR'CONR'R"、-CONR'COR"、-NR'C(=N-CN)NR'R"、-C(=N-CN)NR'R"、-NR'C(=N-CN)R"、-NR'C(=C-NO2)NR'R"、-SO2NR'COR"、-NO2、-CO2R'、-C(C=N-OR')R"、-CR'=CR'R"、-CCR'、-S(C=O)(C=N-R')R"、-SF5和-OCF3

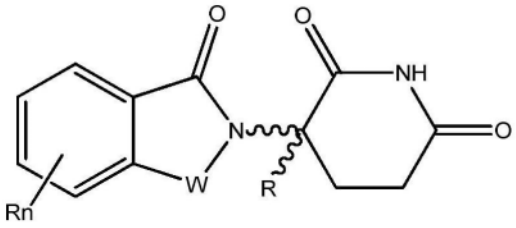
[0919] 式(a)到(f)的R'和R"独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(=O)R、杂环基,其各自是任选被取代的;

[0920] 式(a)到(f)中的n为1-10的整数(例如1-4);

[0921] 式(a)到(f)的〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键;和

[0922] 式(a)到(f)的Rn包含1-4个独立的官能团或原子,并且任选地,其中之一被修饰以共价连接至PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

[0923] 在本文所述的某些实施例中,CLM或ULM包含选自以下的化学结构:

[0924] 

式(g)

[0925] 其中:

[0926] 式(g)的W独立地选自CH_2、C=O、NH和N-烷基;

[0927] 式(g)的R独立地选自H、甲基、烷基(例如C1-C6烷基(直链、支链、任选被取代的));

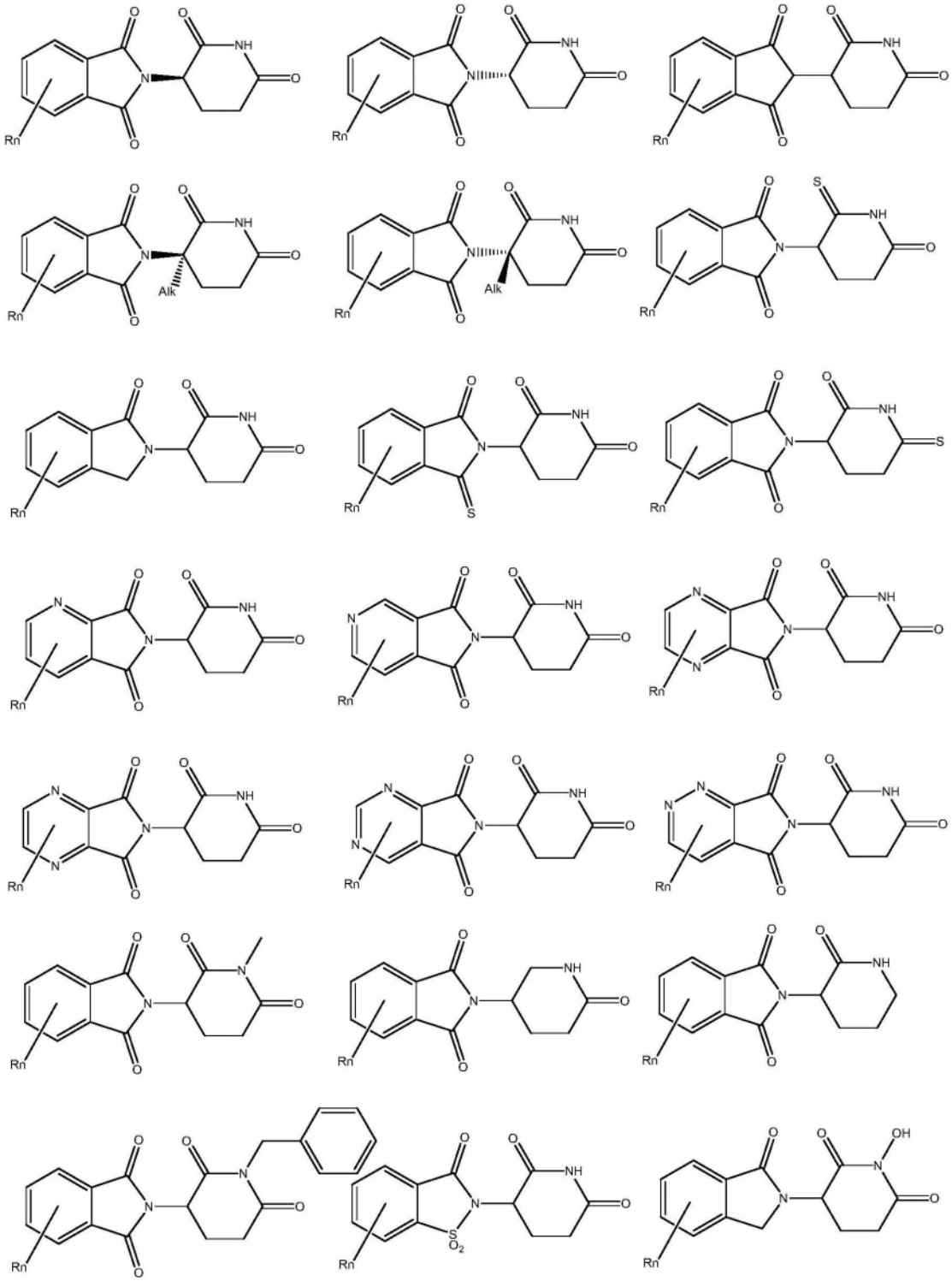
[0928] 式(g)的〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键;和

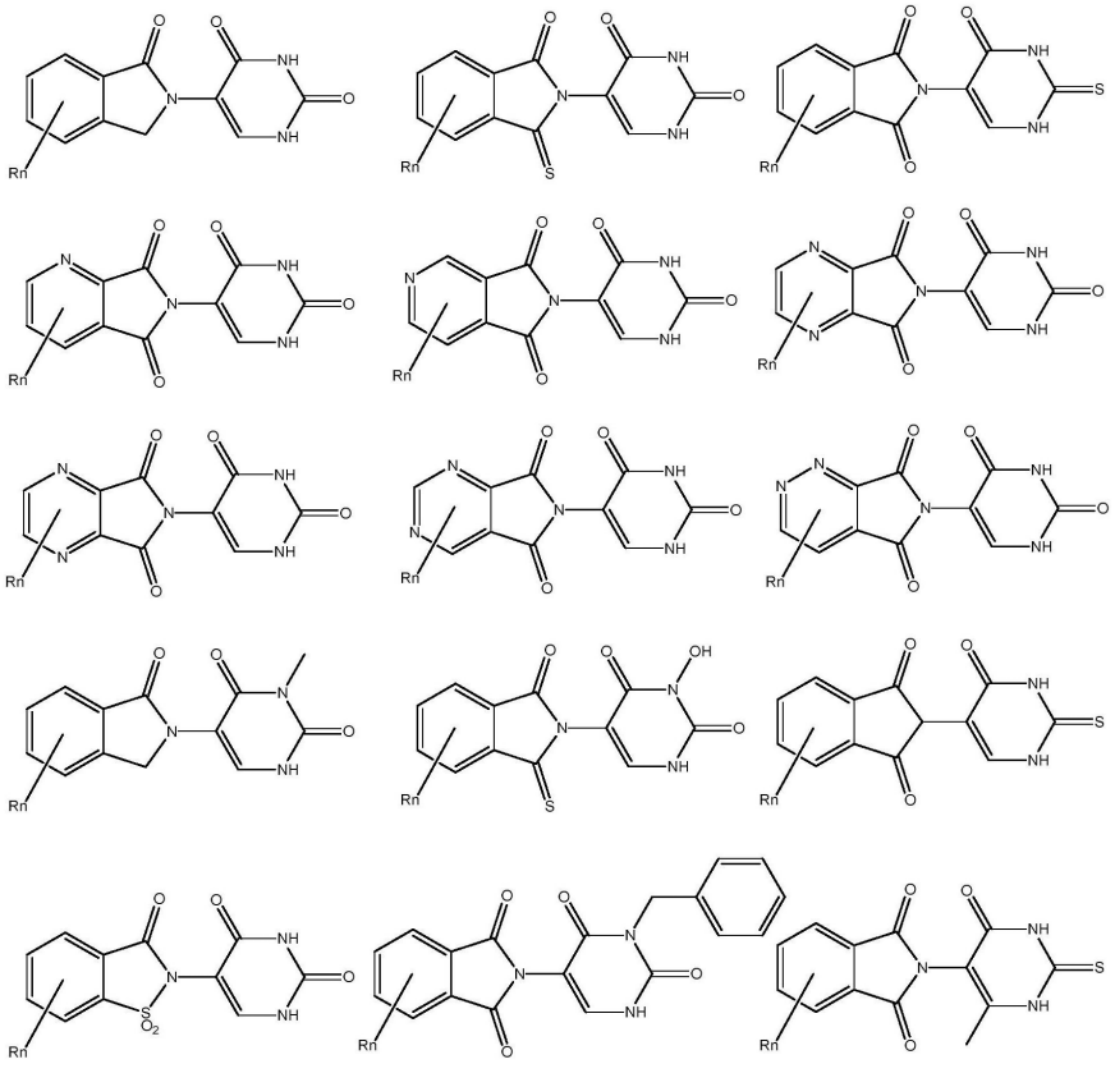
[0929] 式(g)的Rn包含1-4个独立选择的官能团或原子,并且任选地,其中之一被修饰以共价连接至PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合。

[0930] 在本文所述的任何实施例中,式(a)到(g)的W、X、Y、Z、G、G'、R、R'、R"、Q1-Q4、A和Rn可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM、ULM、CLM或CLM'基团附着的接头。

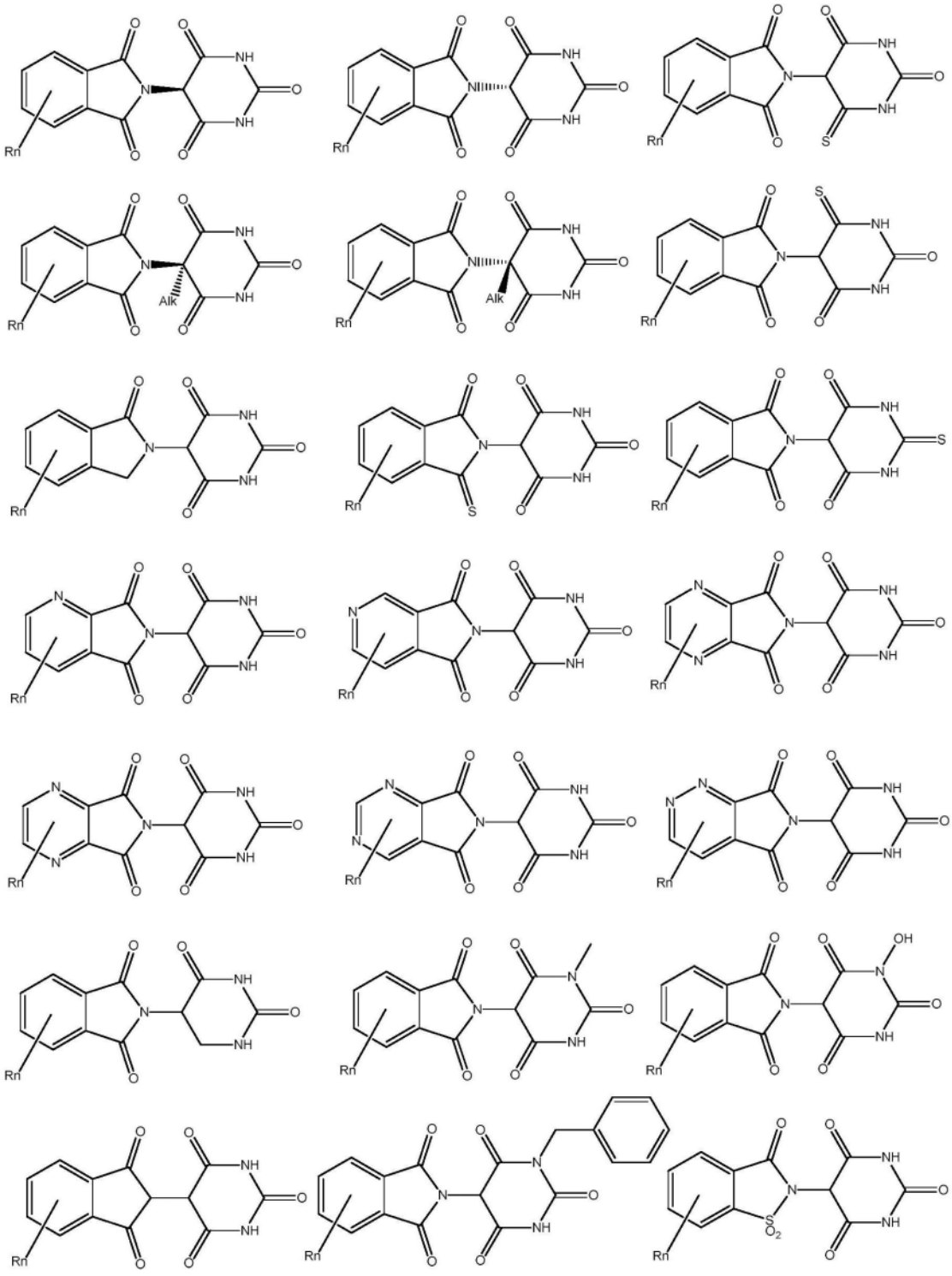
[0931] 更具体地,CLM的非限制性实例包括下文所示的那些以及起于下文分子中所示的1种或多种不同特征的组合的那些"杂合"分子。

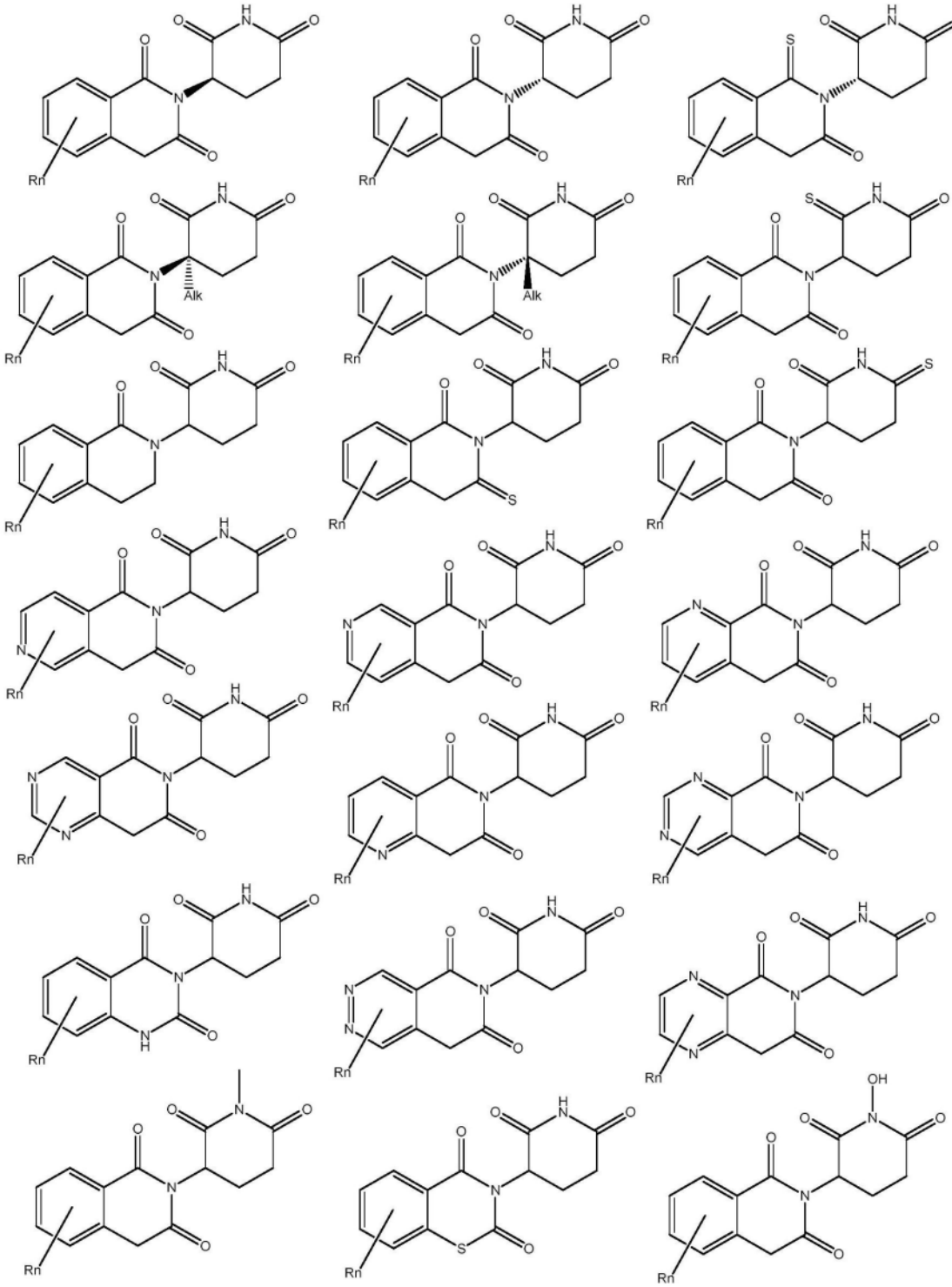
[0932]



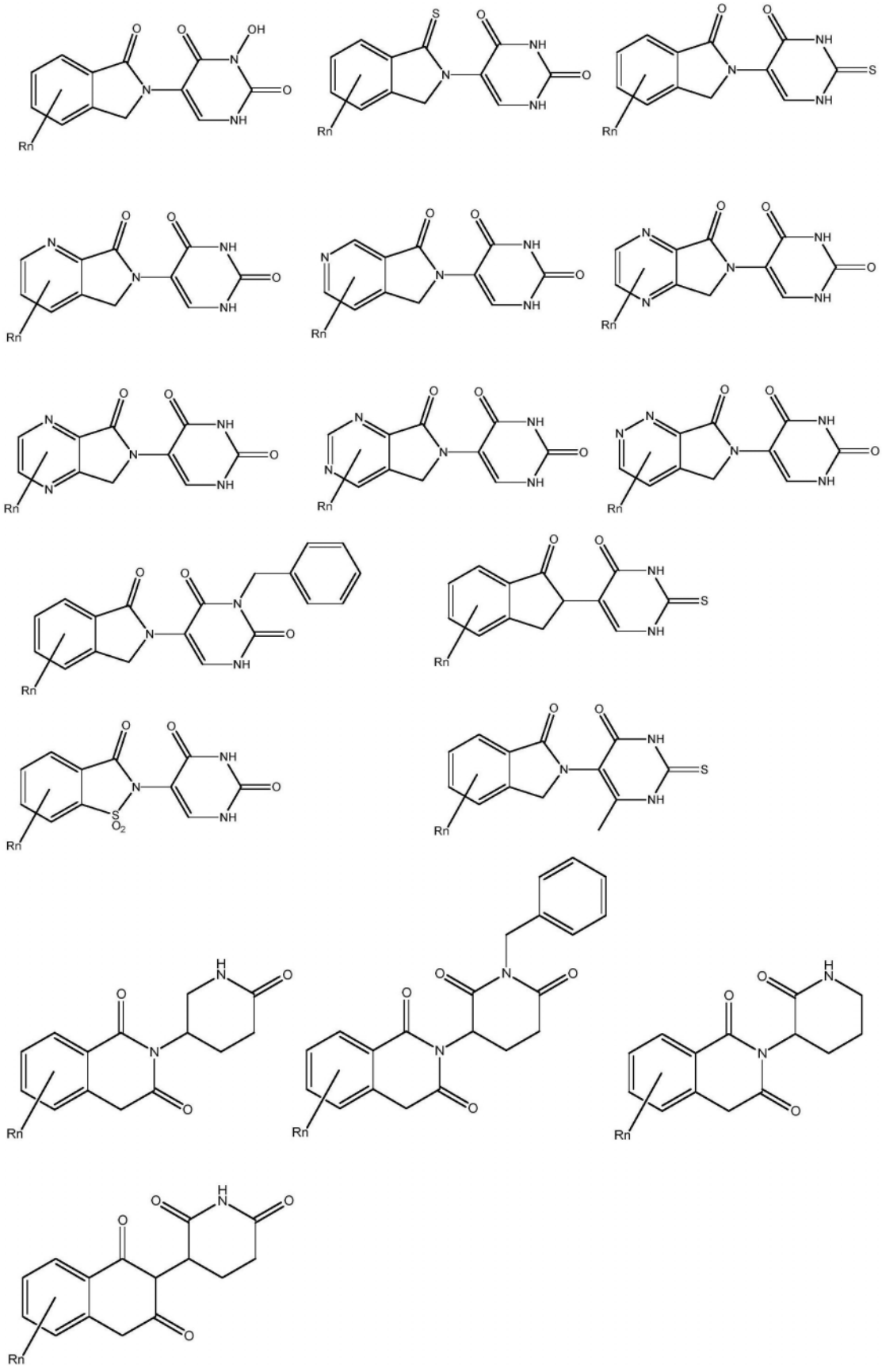
[0933] 

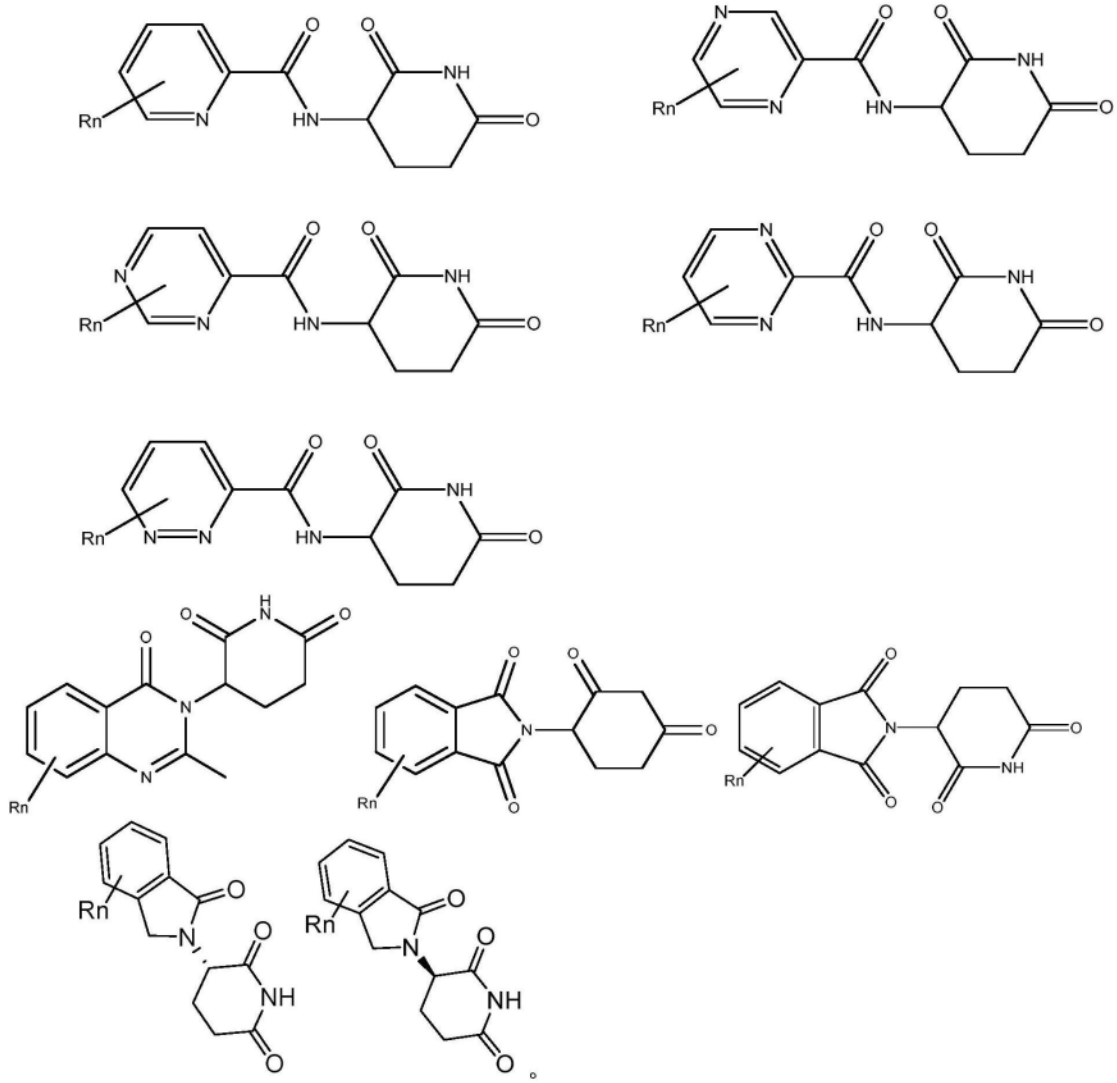
[0934]



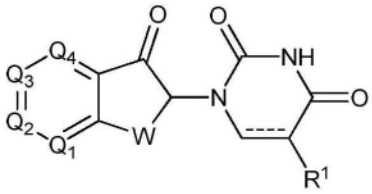
[0935] 

[0936]

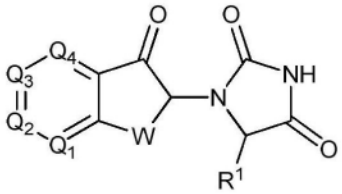


[0937] 

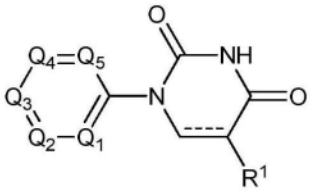
[0938] 在本文所述的任何化合物中,CLM包含选自以下的化学结构:



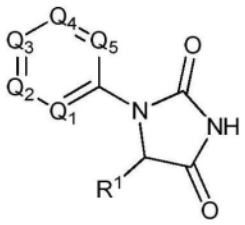
(h)



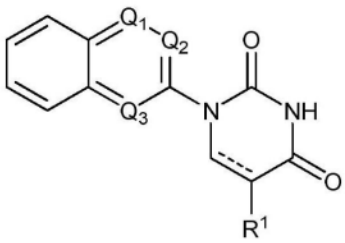
(i)



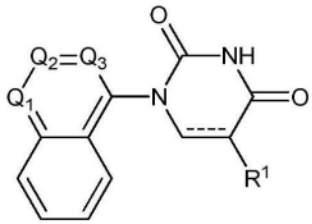
(j)



(k)

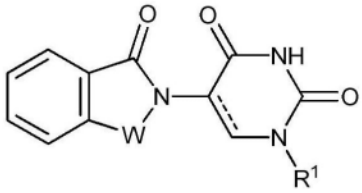


(l)

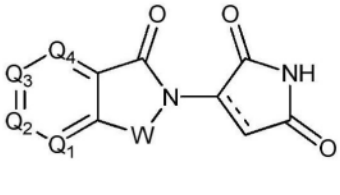


(m)

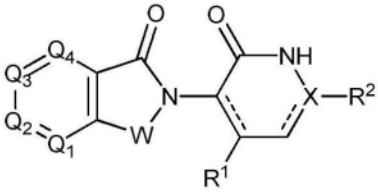
[0939]



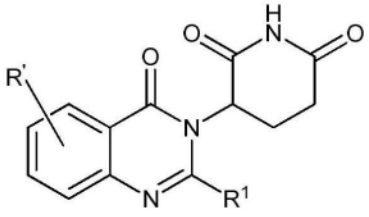
(n)



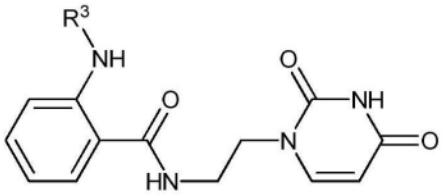
(o)



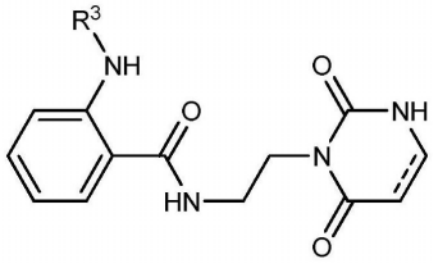
(p)



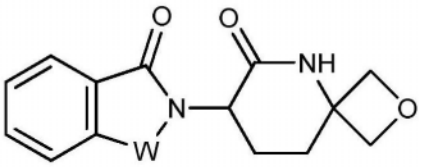
(q)



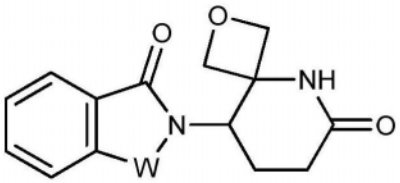
(r)



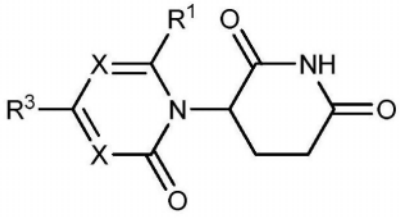
(s)



(t)

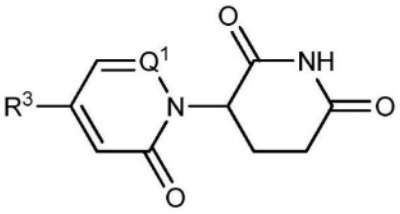


(u)

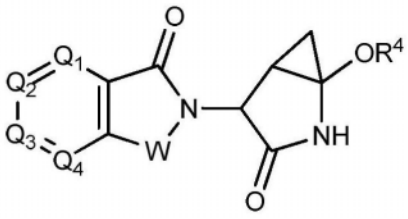


(v)

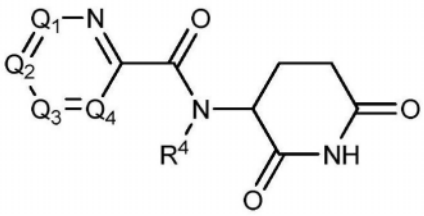
[0940]



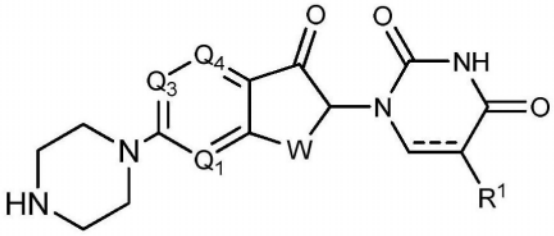
(w)



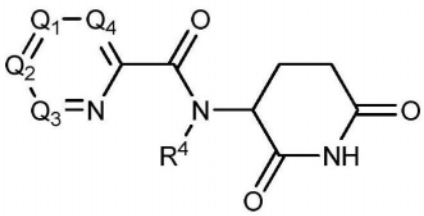
(x)



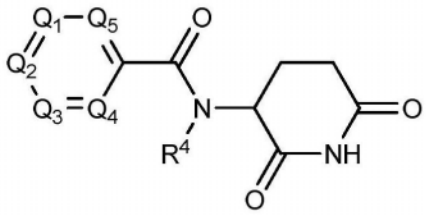
(y)



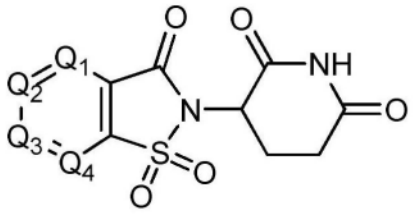
(z)



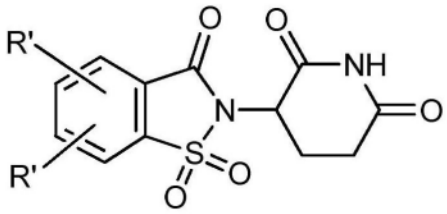
(aa)



(ab)

[0941] 

(ac)



(ad)

[0942] 其中：

[0943] 式(h)到(ad)的W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[0944] 式(h)到(ac)的Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5独立地表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

[0945] 式(h)到(ad)的R^1选自H、CN、C1-C3烷基；

[0946] 式(h)到(ad)的R^2选自H、CN、C1-C3烷基、CHF_2、CF_3、CHO；

[0947] 式(h)到(ad)的R^3选自H、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

[0948] 式(h)到(ad)的R^4选自H、烷基、取代的烷基；

[0949] 式(h)到(ad)的R^5是H或低级烷基；

[0950] 式(h)到(ad)的X是C、CH或N；

[0951] 式(h)到(ad)的R’选自H、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

[0952] 式(h)到(ad)的R是H、OH、低级烷基、低级烷氧基、氰基、卤代低级烷氧基或卤代低级烷基；

[0953] 式(h)到(ad)的 是单键或双键；和

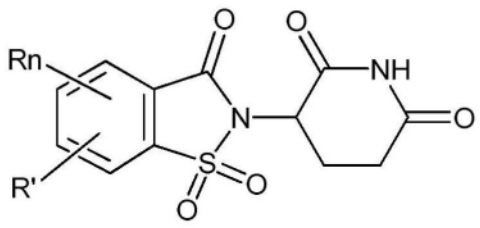
[0954] CLM与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM’)或其组合共价连接。

[0955] 在本文所述的任何方面或实施例中，CLM或CLM’经由式(h)到(ad)的R基团(例如，R、R^1、R^2、R^3、R^4或R’)、W、X或Q基团(例如，Q_1、Q_2、Q_3、Q_4或Q_5)共价连接至PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM、CLM’或其组合。

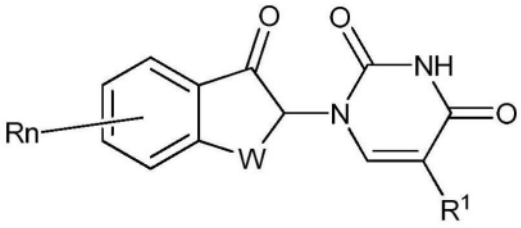
[0956] 在本文所述的任何实施例中，CLM或CLM’通过式(h)到(ad)的W、X、R、R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、R’、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Q_5共价连接至PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM、CLM’或其组合。

[0957] 在本文所述的任何实施例中，式(h)到(ad)的W、X、R^1、R^2、R^3、R^4、R’、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Q_5可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM、ULM、ULM’、CLM或CLM’基团附着的接头。

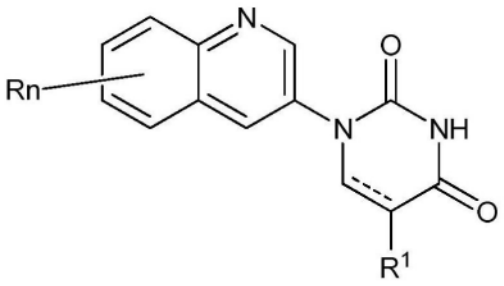
[0958] 更具体地，CLM的非限制性实例包括下文所示的那些以及起于组合下述化合物的1种或多种不同特征的“杂合”分子或化合物：



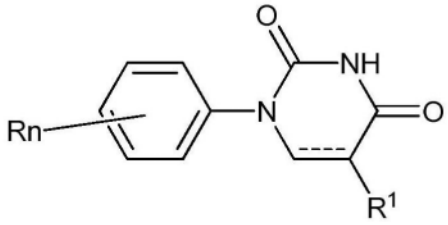
(ae)



(af)

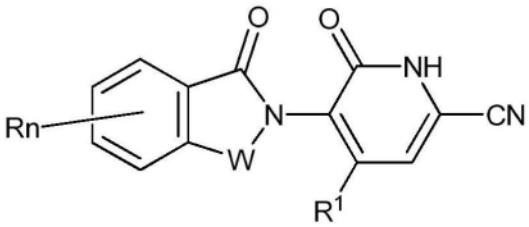


(ag)

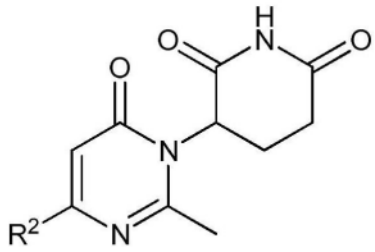


(ah)

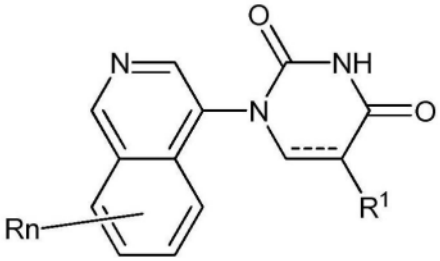
[0959]



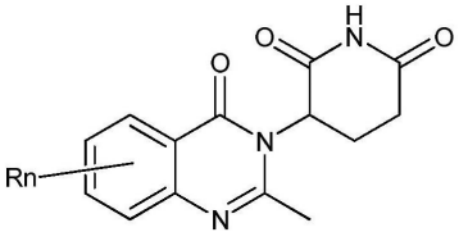
(ai)



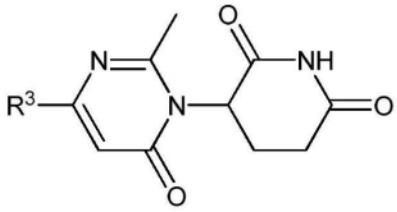
(aj)



(ak)

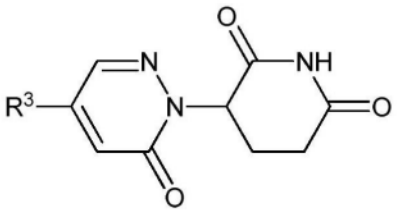


(al)

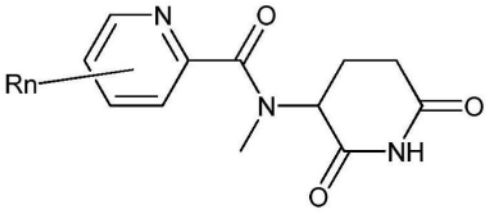


(am)

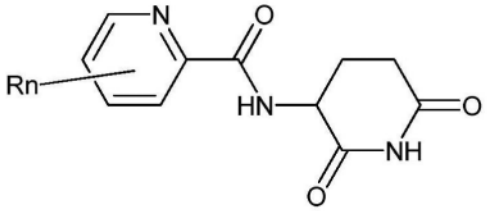
[0960]



(an)



(ao)



(ap)

[0961] 其中：

[0962] 式(ae)到(ap)的W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[0963] 式(ae)到(ap)的R^1选自H、CN、C1-C3烷基；

[0964] 式(ae)到(ap)的R^3选自H、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

[0965] 式(ae)到(ap)的R是H；

[0966] 是单键或双键；和

[0967] 式(ae)到(ap)的Rn包含官能团或原子。

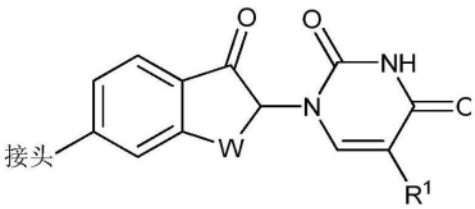
[0968] 在本文所述的任何实施例中，式(ae)到(ap)的W、R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团附着的接头。

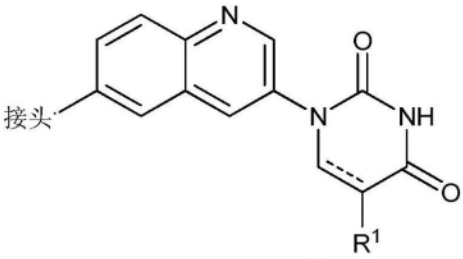
[0969] 在本文所述的任何实施例中，式(ae)到(ap)的R^1、R^2、Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团附着的接头。

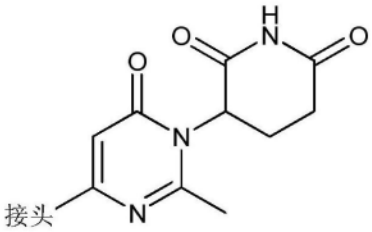
[0970] 在本文所述的任何实施例中，式(ae)到(ap)的Q_1、Q_2、Q_3、Q_4和Rn可以独立地共价偶联至接头和/或与一个或多个PTM、ULM、ULM'、CLM或CLM'基团附着的接头。

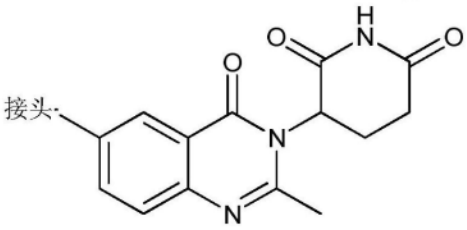
[0971] 在本文所述的任何方面或实施例中，式(ae)到(ap)的R_n被修饰为共价连接至接头基团(L)、PTM、ULM、具有与CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM'、第二接头、或其任何多个或组合。

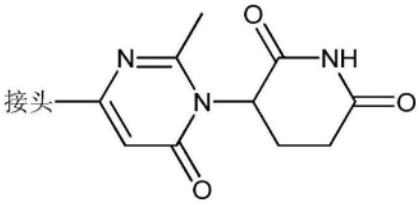
[0972] 在本文描述的任何方面或实施例中,CLM选自:

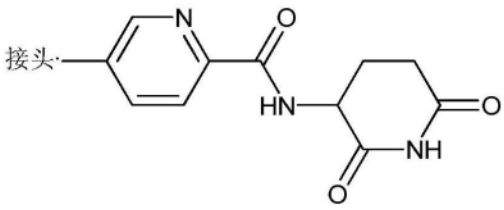




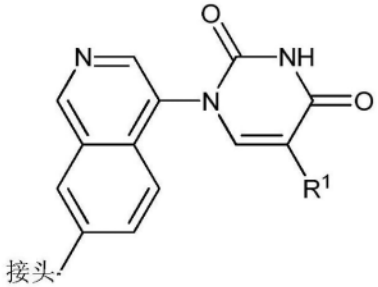


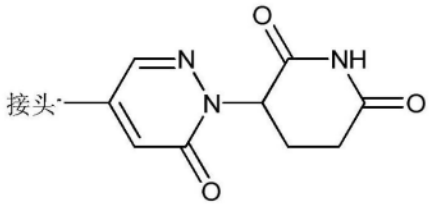


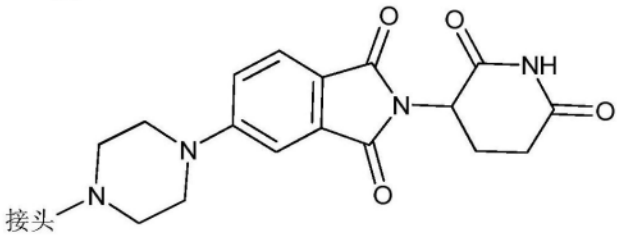


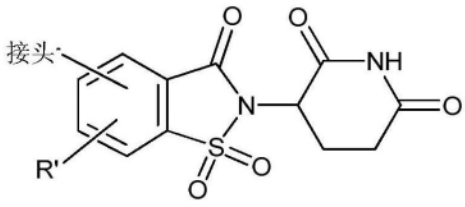


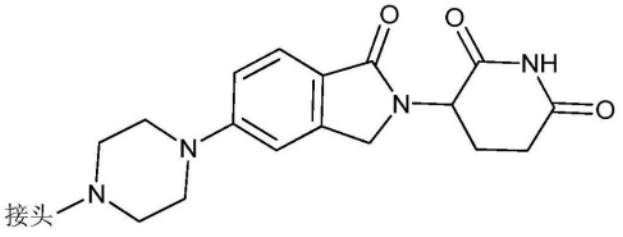
[0973]

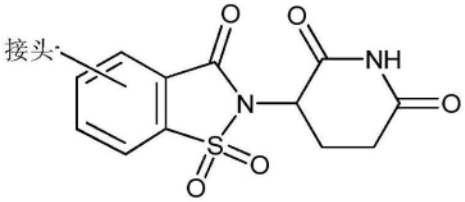


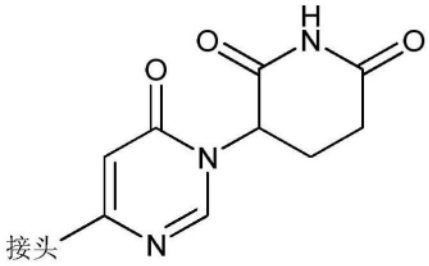


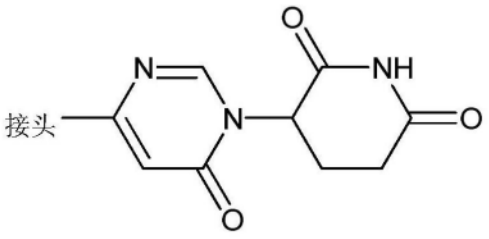








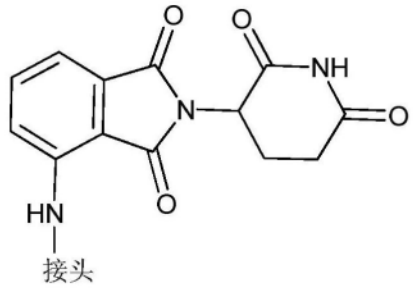
[0974] 

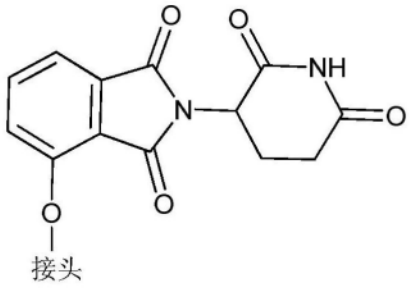


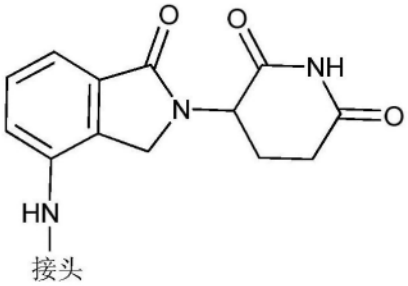
,

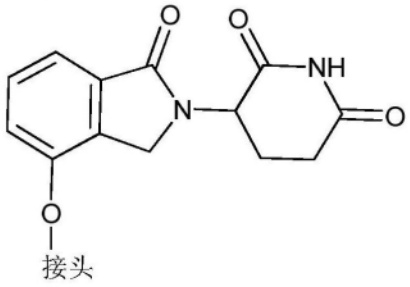
[0975] 其中R'是卤素,并且R^1如上文关于式(h)到(ab)或(ac)到(an)所述。

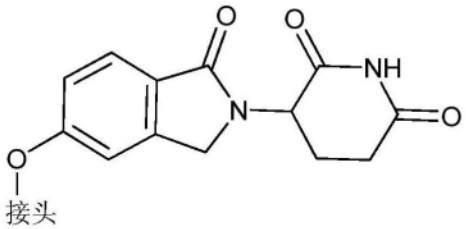
[0976] 在某些情况下,CLM可以是与cereblon E3连接酶结合的酰亚胺。这些酰亚胺和接头附着点可以是但不限于下述结构:

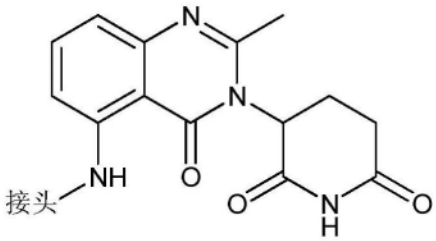


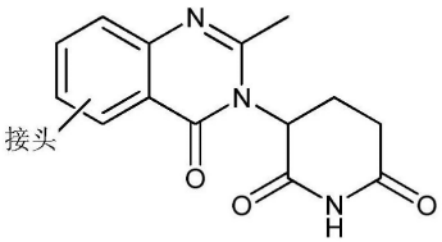


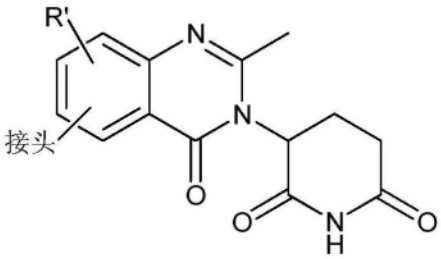


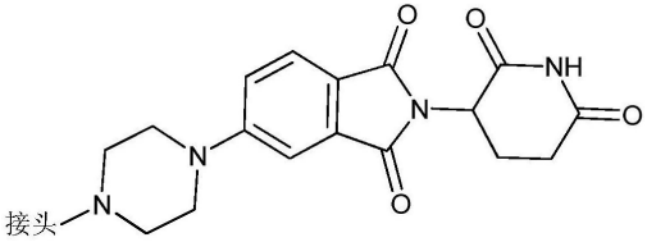


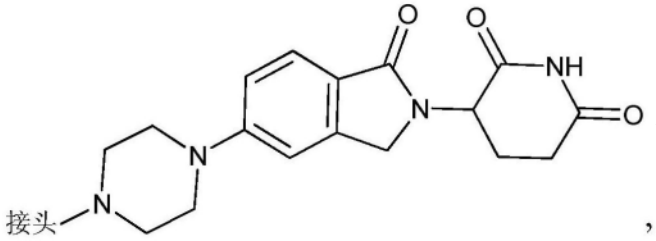
[0977] 







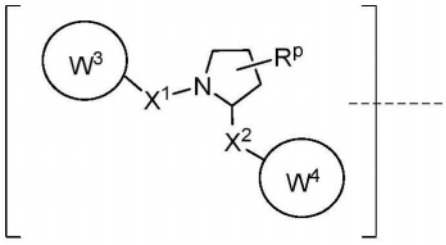


[0978] 

其中R’是卤素。

[0979] 示例性VLM

[0980] 在如本文所述的化合物的某些实施例中,ULM是VLM并且包含选自ULM-a的化学结构:

[0981] 

其中

[0982] 虚线指示至少一个PTM、另一个ULM或VLM或MLM或ILM或CLM(即,ULM’或VLM’或CLM’或ILM’或MLM’),或者将至少一个PTM、ULM’或VLM’或CLM’或ILM’或MLM’与接头的另一端偶联的化学接头部分的附着;

[0983] 式ULM-a的X^1、X^2各自独立地选自键、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C=O、C=S、SO和SO_2;

[0984] 式ULM-a的R^{Y3}、R^{Y4}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素取代的直链或支链C_{1-6}烷基、任选被取代的C_{1-6}烷氧基(例如,任选被0-3个R^P基团取代);

[0985] 式ULM-a的R^P是0、1、2或3个基团,各自独立地选自H、卤素、-OH、C_{1-3}烷基、C=O;

[0986] 式ULM-a的W^3选自任选被取代的-T-$N(R^{1a}R^{1b})X^3$、-T-$N(R^{1a}R^{1b})$、-T-芳基、任选被取代的-T-杂芳基、任选被取代的-T-杂环、任选被取代的-NR^1-T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环;

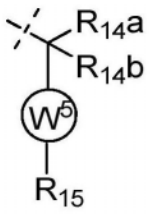
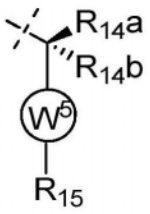
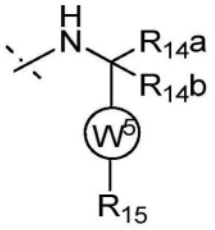
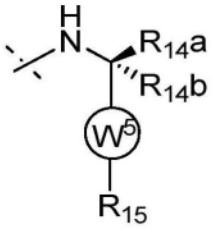
[0987] 式ULM-a的X^3为C=O、R^1、R^{1a}、R^{1b};

[0988] R^1、R^{1a}、R^{1b}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、$R^{Y3}C$=O、$R^{Y3}C$=S、$R^{Y3}SO$、$R^{Y3}SO_2$、$N(R^{Y3}R^{Y4})C$=O、$N(R^{Y3}R^{Y4})C$=S、$N(R^{Y3}R^{Y4})SO$和$N(R^{Y3}R^{Y4})SO_2$;

[0989] 式ULM-a的T共价键合到X^1;

[0990] 式ULM-a的W^4是任选被取代的-NR1-T-芳基、任选被取代的-NR1-T-杂芳基或任选被取代的-NR1-T-杂环,其中-NR1与X^2共价键合,且R1是H或CH3,优选H。

[0991] 在本文所述的任何实施例中,T选自任选被取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团,其中亚甲基基团中的每一个任选被选自以下的一个或两个取代基取代:卤素、甲基、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或者任选被取代的氨基酸侧链;并且n为0至6,经常为0、1、2或3,优选为0或1。

[0992] 在某些实施例中，式ULM-a的W^4是  、  、  或  ，其中R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基；

[0993] 在任何实施例中，式ULM-a的W^5选自苯基或5-10元杂芳基，

[0994] 式ULM-a的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基；芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基；

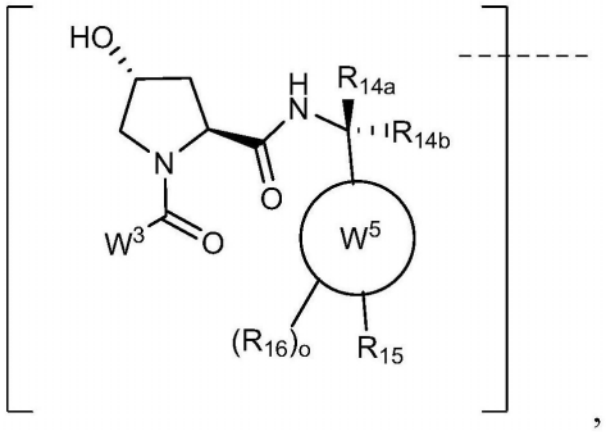
[0995] 在另外的实施例中，用于本公开中的W^4取代基还特异性地包括(并且不限于所公开的具体化合物)W^4取代基，其在本文公开的鉴定的化合物中发现。这些W^4取代基中的每一个可以与也在本文公开的任何数目的W^3取代基结合使用。

[0996] 在某些另外的实施例中，ULM-α任选被吡咯烷部分中的0-3个R^P基团取代。每个R^P独立地是H、卤素、-OH、C1-3烷基、C＝O。

[0997] 在本文所述的任何实施例中，式ULM-a的W^3、W^4可以独立地共价偶联至附着一个或多个PTM基团的接头。

[0998] 并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

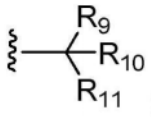
[0999] 在某些实施例中，ULM是VHL，并且由以下结构表示：

[1000]  ，

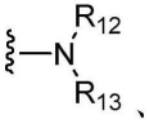
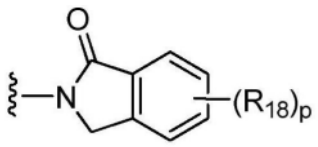
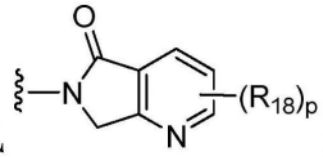
ULM-b

[1001] 其中：

[1002] 式ULM-b的W^3选自任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、或

[1003]  ;

[1004] 式ULM-b的R_9和R_{10}独立地是氢、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基、或卤代烷基，或者R_9、R_{10}以及它们与之附着的碳原子形成任选被取代的环烷基；

[1005] 式ULM-b的R_{11}选自任选被取代的杂环、任选被取代的烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基、  、  或  ;

[1006] 式ULM-b的R_{12}选自所述H或任选被取代的烷基；

[1007] 式ULM-b的R_{13}选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基；

[1008] 式ULM-b的R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基；

[1009] 式ULM-b的W^5选自苯基或5-10元杂芳基，

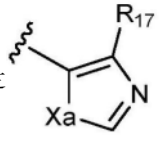
[1010] 式ULM-b的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基；芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基(各自任选被取代的)；

[1011] 式ULM-b的R_{16}独立地选自卤素、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、羟基或任选被取代的卤代烷氧基；

[1012] 式ULM-b的o为0、1、2、3或4；

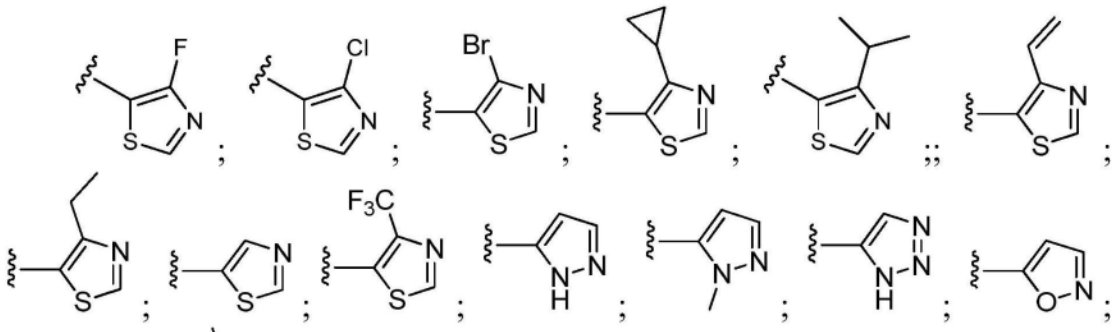
[1013] 式ULM-b的R_{18}独立地选自H、卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；和

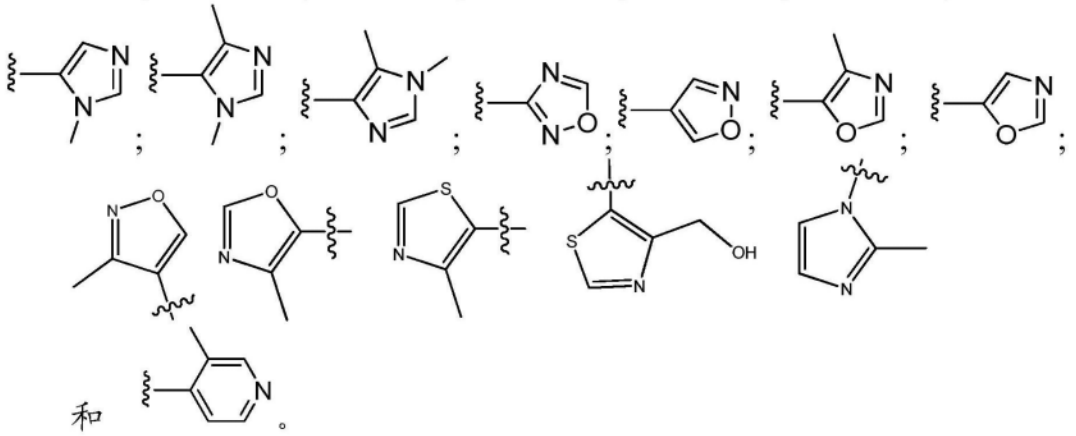
[1014] 式ULM-b的p为0、1、2、3或4，并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[1015] 在某些实施例中，式ULM-b的R_{15}是  ，其中R_{17}是H、卤素、任选被取代的C_{3-6}环烷基，任选被取代的C_{1-6}烷基，任选被取代的C_{1-6}烯基和C_{1-6}卤代烷基；并且Xa是S或O。

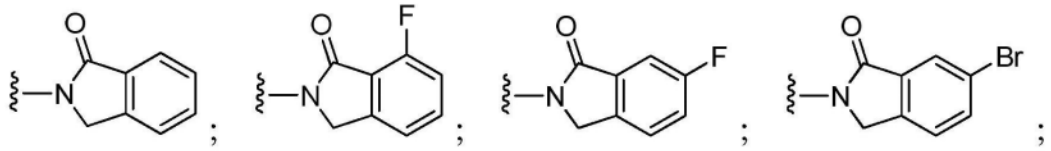
[1016] 在某些实施例中，式ULM-b的R_{17}选自甲基、乙基、异丙基和环丙基。

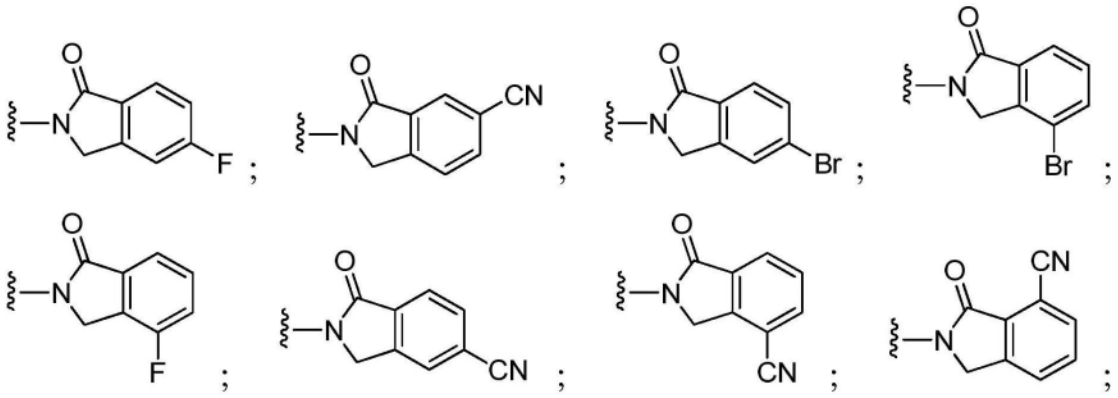
[1017] 在某些另外的实施例中，式ULM-b的R_{15}选自：

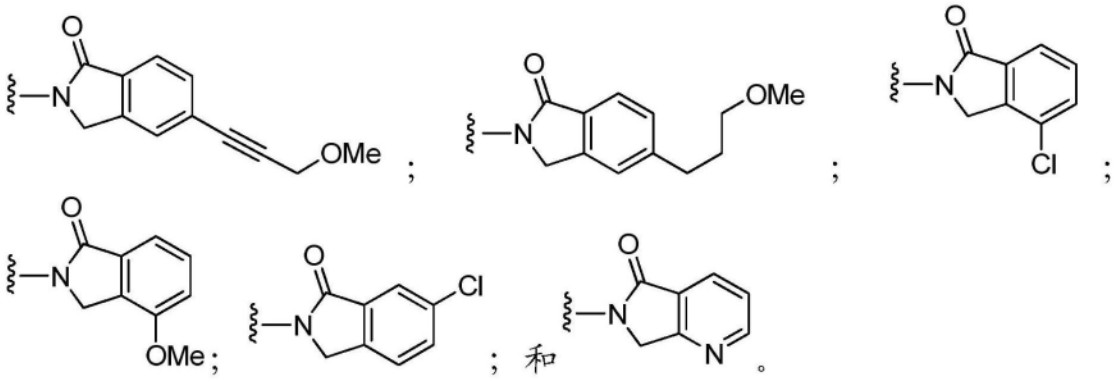


[1018] 

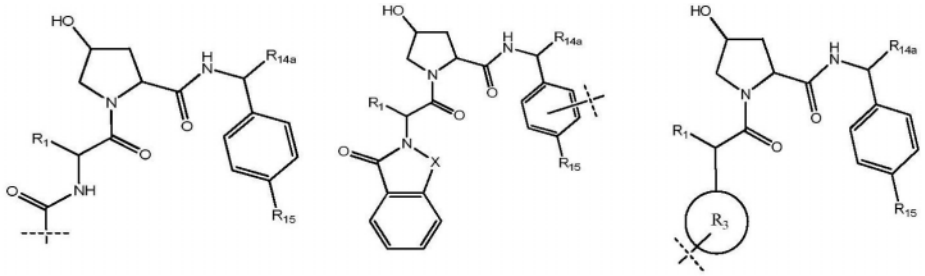
[1019] 在某些实施例中,式ULM-b的R_{11}选自:



[1020] 

[1021] 

[1022] 在某些实施例中,ULM具有选自以下的化学结构:

[1023] 

ULM-c ULM-d ULM-e

[1024] 其中：

[1025] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_1为H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；任选被取代的烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基或卤代烷基；

[1026] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_{14a}为H、卤代烷基、任选被取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基；

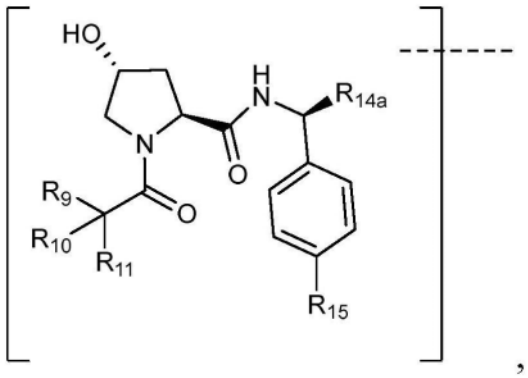
[1027] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基；任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基、环烷基或环杂烷基；

[1028] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的X为C或C＝O

[1029] 式ULM-c、ULM-d和ULM-e的R_3不存在或者为任选被取代的5或6元杂芳基；和

[1030] 其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[1031] 在某些实施例中，ULM包含根据以下化学结构的基团：

[1032] 

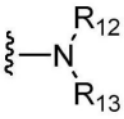
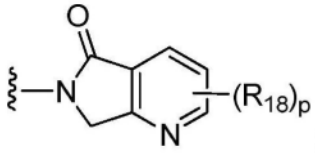
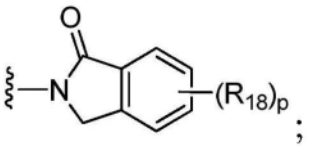
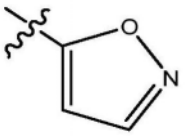
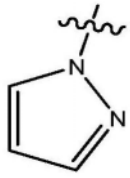
ULM-f

[1033] 其中：

[1034] 式ULM-f的R_{14a}是H、卤代烷基、任选被取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基；

[1035] 式ULM-f的R_9为H；

[1036] 式ULM-f的R_{10}是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；

[1037] 式ULM-f的R_{11}为  ；  ；  ；   ；或任选被取代的杂芳基；

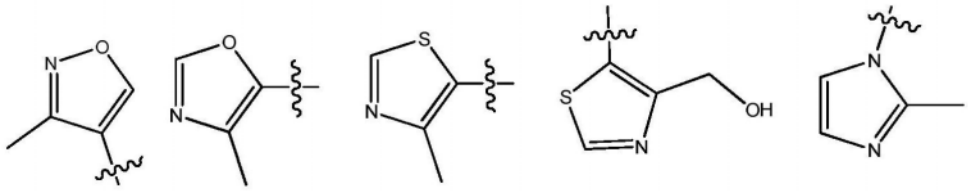
[1038] 式ULM-f的p为0、1、2、3或4；

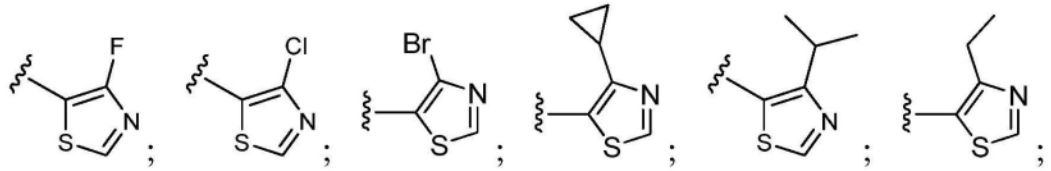
[1039] 式ULM-f的每个R_{18}独立地是卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；

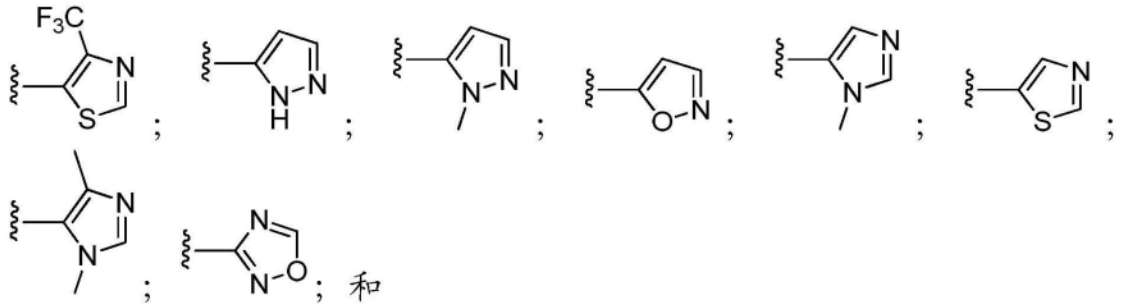
[1040] 式ULM-f的R_{12}为H、C=O；

[1041] 式ULM-f的R_{13}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基；和

[1042] 式ULM-f的R_{15}选自H、卤素、Cl、CN、OH、NO_2、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基；

[1043] 

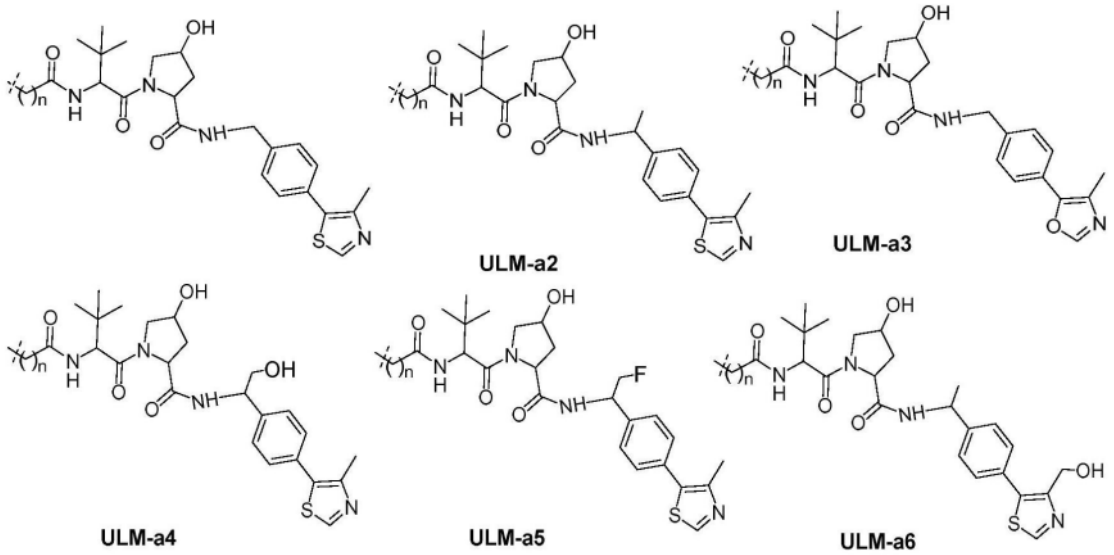


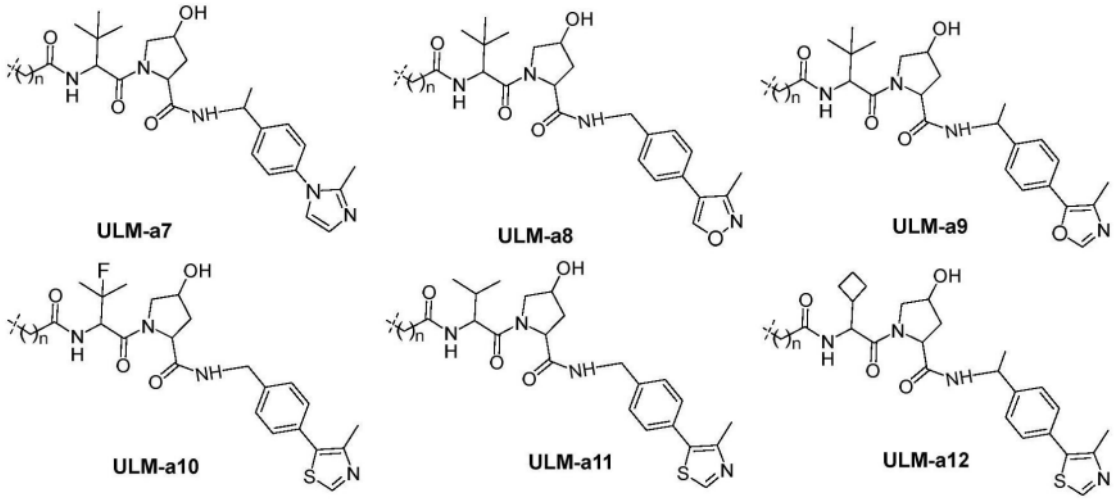
[1044] 

[1045] 其中式ULM-f的虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

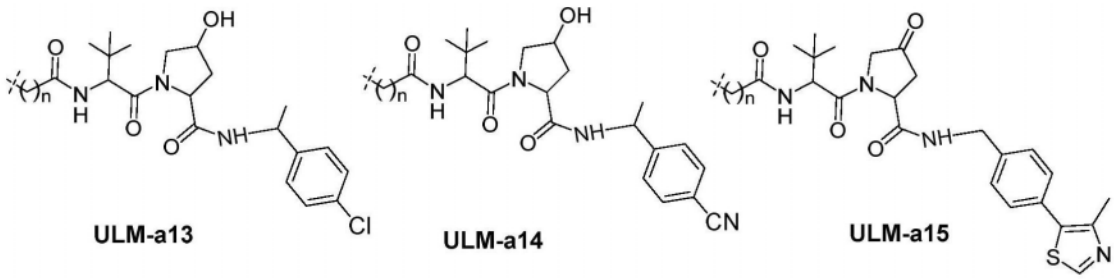
[1046] 在某些实施例中,ULM选自下述结构：

[1047]



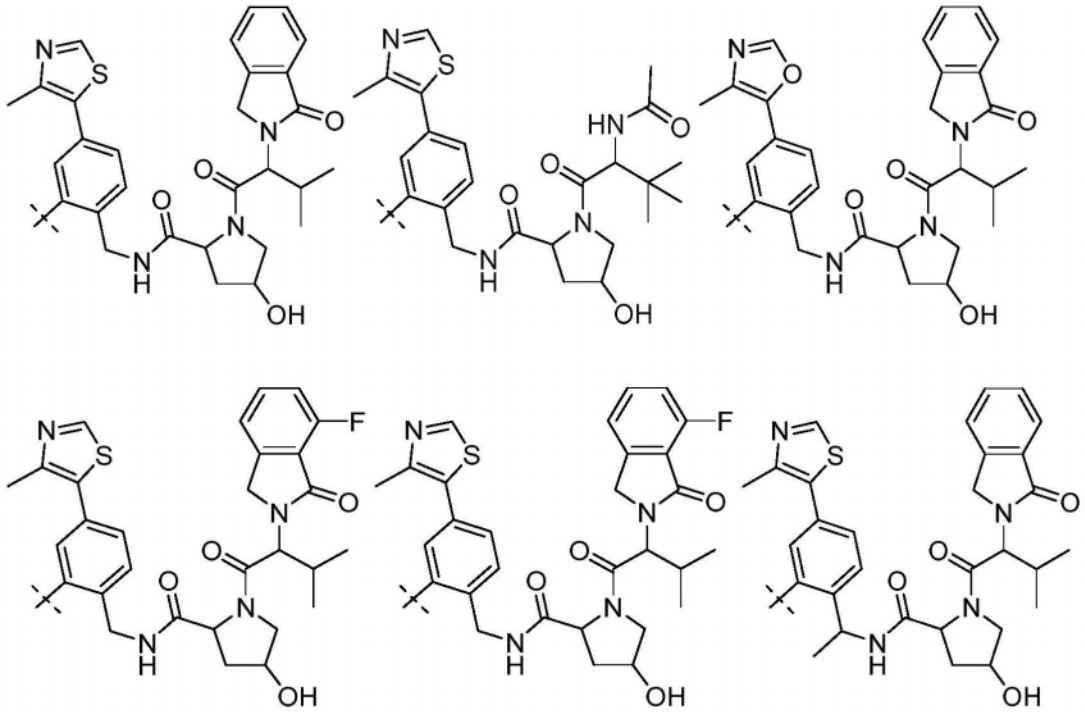


[1048]

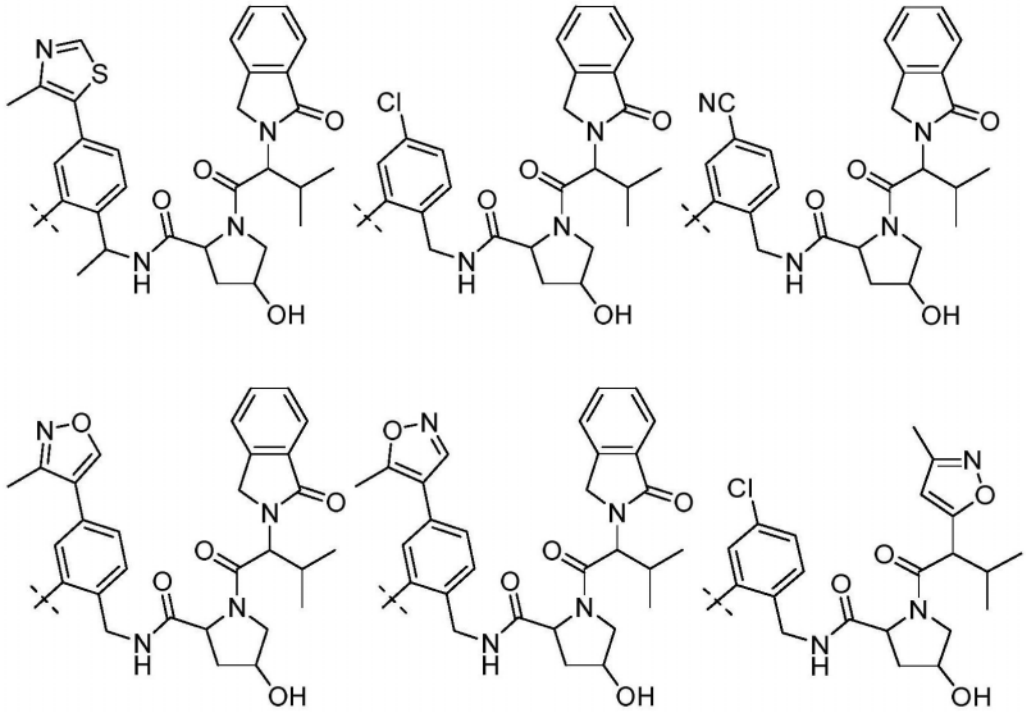


[1049] 其中n是0或1。

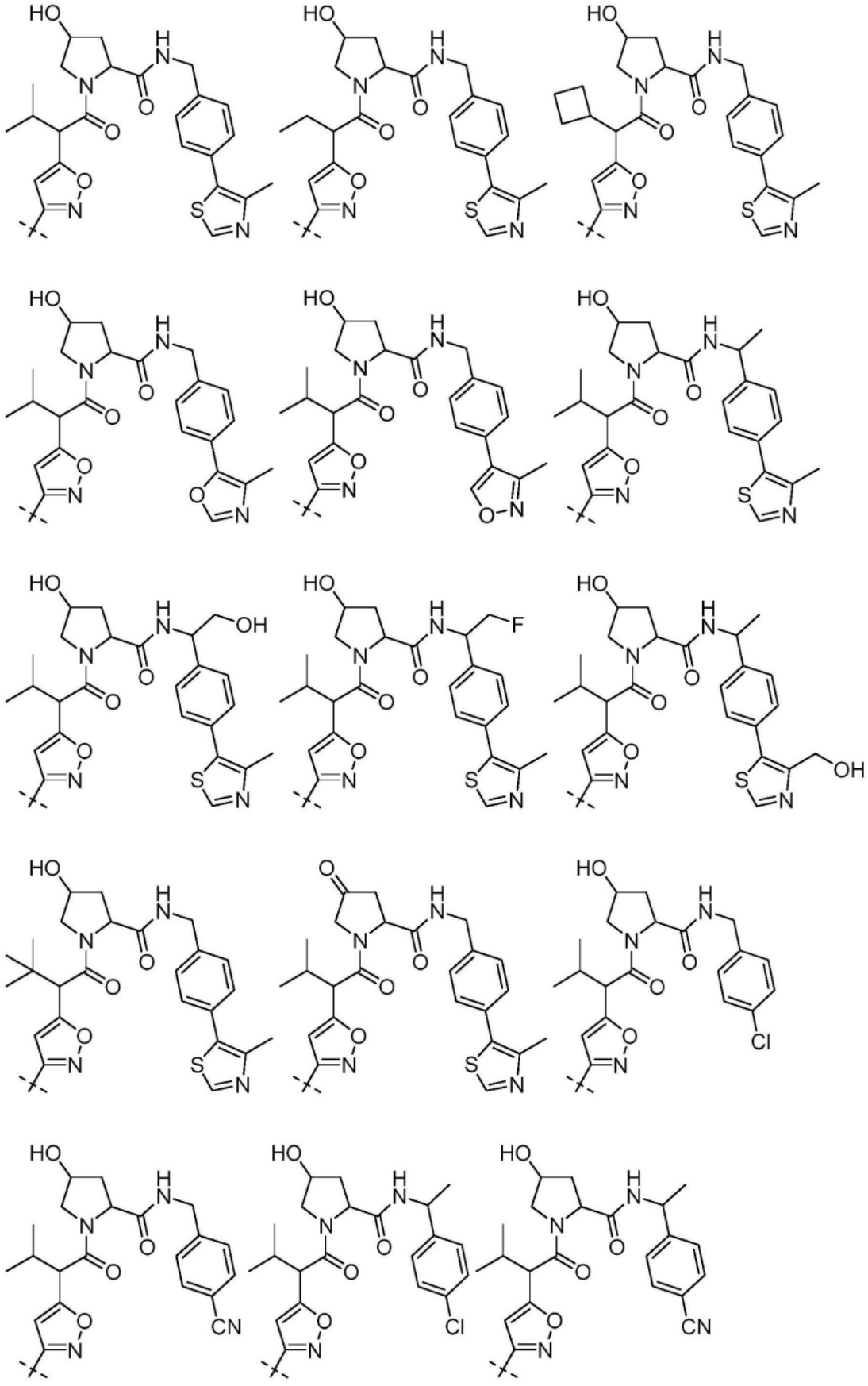
[1050] 在某些实施例中,ULM选自下述结构:

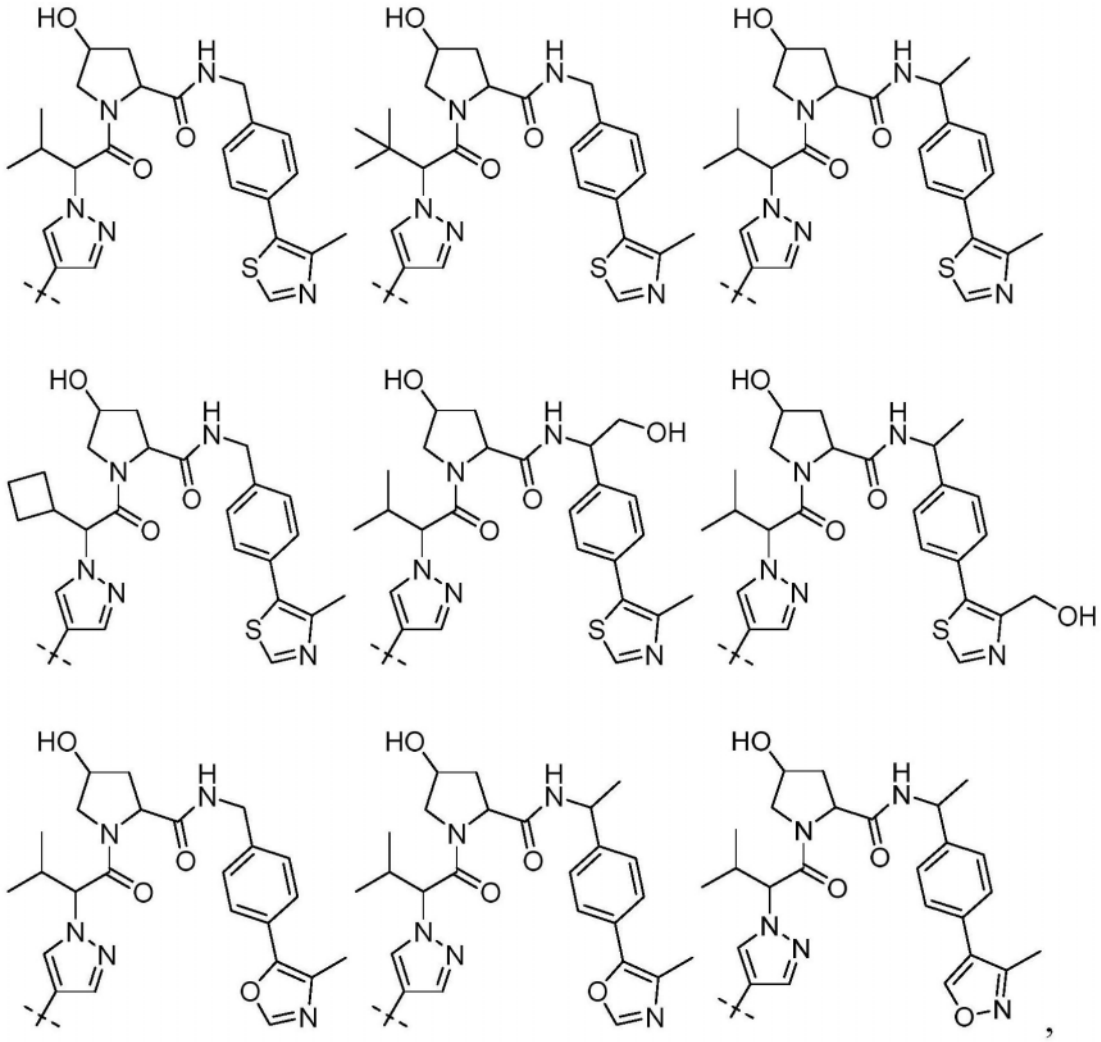


[1051]



[1052]



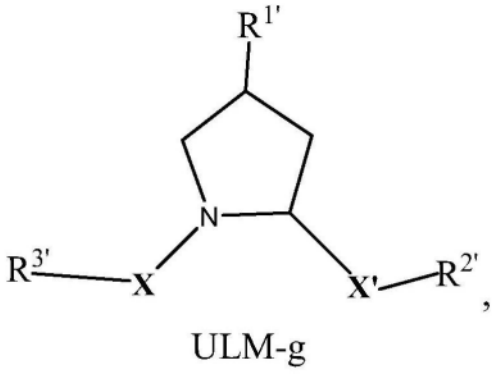
[1053] 

[1054] 其中ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9中的苯环任选被氟、低级烷基和烷氧基取代,并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM-a偶联的化学接头部分的附着位点。

[1055] 在一个实施例中,ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9中的苯环可以被官能化为酯,以使得其成为前药的部分。

[1056] 在某些实施例中,ULM-a1至ULM-a15、ULM-b1至ULM-b12、ULM-c1至ULM-c15和ULM-d1至ULM-d9的吡咯烷环上的羟基分别包含酯连接的前药部分。

[1057] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1058] 

ULM-g

[1059] 其中：

[1060] ULM-g的$R^{1'}$是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的-$(CH_2)_nOH$、任选被取代的-$(CH_2)_nSH$、任选被取代的$(CH_2)_nO$-(C_1-C_6)烷基、含有环氧化物部分WCOCW的任选被取代的$(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)烷基(其中每个W独立地是H或C_1-C_3烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nCOOH$、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-NR_1R_2、任选被取代的-$(CH_2)_nOC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2O)_nH$、任选被取代的-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_nCOOH$、任选被取代的-$(OCH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_nH$、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nCOOH$、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_nO$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_nNHC(O)$-R_1、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_nC(O)$-NR_1R_2、任选被取代的-SO_2R_S、任选被取代的$S(O)R_S$、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl)；

[1061] ULM-g的R_1和R_2各自独立地是H或C_1-C_6烷基,其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(优选氟)取代；

[1062] ULM-g的R_S是C_1-C_6烷基、任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基或-$(CH_2)_mNR_1R_2$基团；

[1063] ULM-g的X和X'各自独立地是C=O、C=S、-S(O)、$S(O)_2$,(优选地X和X'均为C=O)；

[1064] ULM-g的$R^{2'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_wNR_{1N}R_{2N}$基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_vNR_1(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$X^{R2'}$-烷基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-芳基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-杂芳基基团；任选被取代的-$X^{R2'}$-杂环基团；任选被取代的；

[1065] ULM-g的$R^{3'}$是任选被取代的烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$C(O)NR_1R_2$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-C(O)$_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$

$(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-NR^1-$(CH_2)_n$-$C(O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u(NR_1)_v(SO_2)_w$-杂环;-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂环'基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$N(R_{1'})(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂环基团、任选被取代的-$X^{R3'}$-烷基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂环基团;任选被取代的;

[1066] ULM-g的R_{1N}和R_{2N}各自独立地是H、任选被一个或两个羟基和至多三个卤素基团取代的C_1-C_6烷基、或任选被取代的-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基或-$(CH_2)_n$-杂环基;

[1067] ULM-g的V是O、S或NR_1;

[1068] ULM-g的R_1与上文相同;

[1069] ULM-g的R^1和$R_{1'}$各自独立地是H或C_1-C_3烷基;

[1070] ULM-g的$X^{R2'}$和$X^{R3'}$各自独立地是任选被取代的-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-$CH(X_v)=CH(X_v)$-(顺式或反式)、-$(CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或C_3-C_6环烷基,其中X_v是H、卤素或任选被取代的C_1-C_3烷基;

[1071] ULM-g的每个m独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[1072] ULM-g的每个m'独立地是0或1;

[1073] ULM-g的每个n独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[1074] ULM-g的每个n'独立地是0或1;

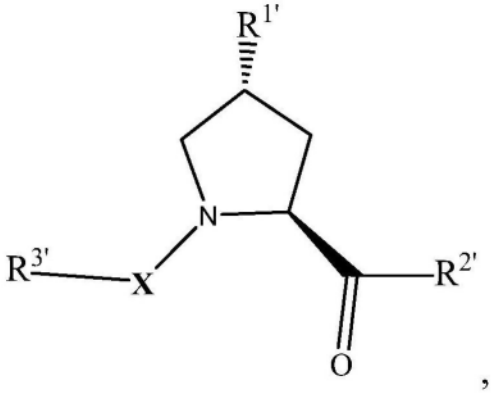
[1075] ULM-g的每个u独立地是0或1;

[1076] ULM-g的每个v独立地是0或1;

[1077] ULM-g的每个w独立地是0或1;并且

[1078] 当PTM不是ULM'时,任选地修饰ULM-g的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以通过接头基团共价键合至PTM基团,或当PTM是ULM'时,任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以直接或通过接头基团彼此共价键合,或者其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

[1079] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1080] 

ULM-h

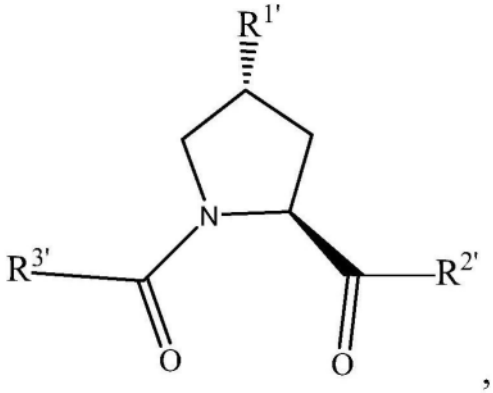
[1081] 其中：

[1082] ULM-h的$R^{1'}$、$R^{2'}$和$R^{3'}$各自与上文相同，并且X是C＝O、C＝S、-S(O)基团或$S(O)_2$基团，更优选C＝O基团，和

[1083] 当PTM不是ULM'时，任选地修饰ULM-h的$R^{1'}$、$R^{2'}$和$R^{3'}$中的任何一个或多个，以结合与PTM基团进一步共价键合的接头基团，或当PTM是ULM'时，任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$中的一个或多个，以直接或通过接头基团彼此共价键合，或者

[1084] 其药学可接受的盐、对映体、非对映体、溶剂化物或多晶型物。

[1085] 在本文所述的任何方面或实施例中，ULM和存在的ULM'各自独立地根据化学结构：

[1086] 

ULM-i

[1087] 其中：

[1088] 当PTM不是ULM'时，任选地修饰ULM-I的$R^{1'}$、$R^{2'}$和$R^{3'}$中的任何一个或多个，以结合与PTM基团进一步共价键合的接头基团，或当PTM是ULM'时，任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$中的一个或多个，以直接或通过接头基团彼此共价键合，或者

[1089] 其药学可接受的盐、对映体、非对映体、溶剂化物或多晶型物。

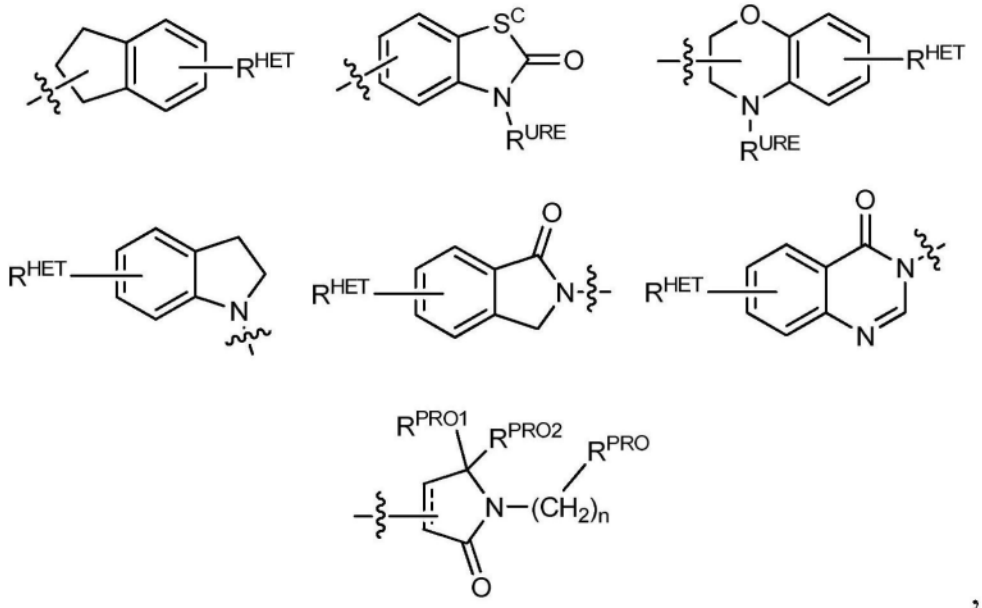
[1090] 在本公开进一步优选的方面，ULM-g至ULM-i的$R^{1'}$优选为羟基或者可代谢为羟基或羧基的基团，使得该化合物代表活性化合物的前药形式。示例性的优选$R^{1'}$基团包括例如-$(CH_2)_nOH$、$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基基团、-$(CH_2)_nCOOH$、-$(CH_2O)_nH$、任选被取代的-$(CH_2)_nOC(O)$-(C_1-C_6烷基)或任选被取代的-$(CH_2)_nC(O)$-O-(C_1-C_6烷基)，其中n是0或1。当$R^{1'}$是或含有羧酸基团时，可以进一步化学修饰羟基或胺基、羟基、羧酸基或胺(其各自可以是任选被取代的)，以提供与PTM基团(包括ULM)和之键合的接头基团的共价连接；

[1091] 当存在时，ULM-g和ULM-h的X和X'优选为C＝O、C＝S、-S(O)基团或$S(O)_2$基团，更优

选C＝O基团；

[1092] ULM-g至ULM-i的$R^{2'}$优选为任选被取代的-NR^1T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环，其中R^1是H或CH_3，优选H和T是任选被取代的-$(CH_2)_n$-基团，其中所述亚甲基中的每一个可以任选被一个或两个取代基取代，所述取代基优选选自卤素、如本文其它地方所述的氨基酸侧链或C_1-C_3烷基，优选一个或两个甲基，其可以是任选被取代的；并且n是0至6，经常为0、1、2或3，优选为0或1。可替代地，T也可以是-$(CH_2O)_n$-基团、-$(OCH_2)_n$-基团、-$(CH_2CH_2O)_n$-基团、-$(OCH_2CH_2)_n$-基团，所有这些基团都是任选被取代的。

[1093] 关于ULM-g至ULM-i的$R^{2'}$的优选芳基包括任选被取代的苯基或萘基，优选苯基，其中所述苯基或萘基任选地经由接头基团与PTM(包括ULM'基团)连接，和/或任选由以下取代：卤素(优选F或Cl)、胺、单烷基-或二烷基胺(优选二甲基胺)、F、Cl、OH、COOH、C_1-C_6烷基，优选CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团(其各自可以在苯环的邻位、间位和/或对位，优选对位中被取代)、任选被取代的苯基(苯基本身任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接)，和/或任选由以下取代：F、Cl、OH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2或CN基团中的至少一种(在苯环的邻位、间位和/或对位中，优选对位)，可以任选被取代的萘基，任选被取代的杂芳基，优选任选被取代的异噁唑包括甲基取代的异噁唑，任选被取代的噁唑包括甲基取代的噁唑，任选被取代的噻唑包括甲基取代的噻唑，任选被取代的异噻唑包括甲基取代的异噻唑，任选被取代的吡咯包括甲基取代的吡咯，任选被取代的咪唑包括甲基咪唑，任选被取代的苯并咪唑或甲氧基苄基咪唑，任选被取代的oximidazole或methyloximidazole，任选被取代的二唑基包括甲基二唑基，任选被取代的三唑基包括甲基取代的三唑基，任选被取代的吡啶基包括卤素-(优选F)或甲基取代的吡啶基或氧杂吡啶基(其中吡啶基团通过氧与苯基连接)，任选被取代的呋喃，任选被取代的苯并呋喃，任选被取代的二氢苯并呋喃，任选被取代的吲哚、吲嗪或氮杂吲嗪(2、3或4-氮杂吲嗪)，任选被取代的喹啉，根据化学结构的任选被取代的基团：

[1094] 

[1095] 其中：

[1096] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O；

[1097] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选

被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

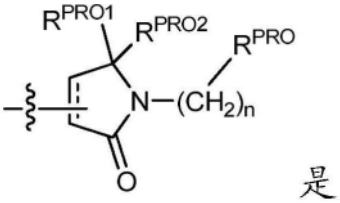
[1098] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

[1099] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的苯基、任选被取代的杂芳基、或任选被取代的杂环,优选例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃);

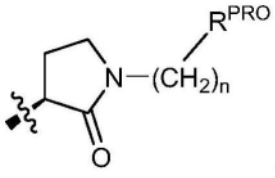
[1100] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的芳基(苯基或萘基),选自以下的杂芳基或杂环基:噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪;

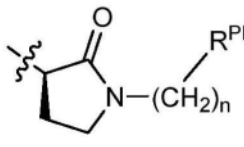
[1101] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基;和

[1102] ULM-g至ULM-i的每个n独立地是0、1、2、3、4、5或6(优选0或1),或任选被取代的杂环,优选四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪或吗啉(当被取代时,所述基团各自优选被甲基或卤素(F、Br、Cl)取代,所述基团各自可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)附着。

[1103] 在某些优选的方面,ULM-g至ULM-i的 

是

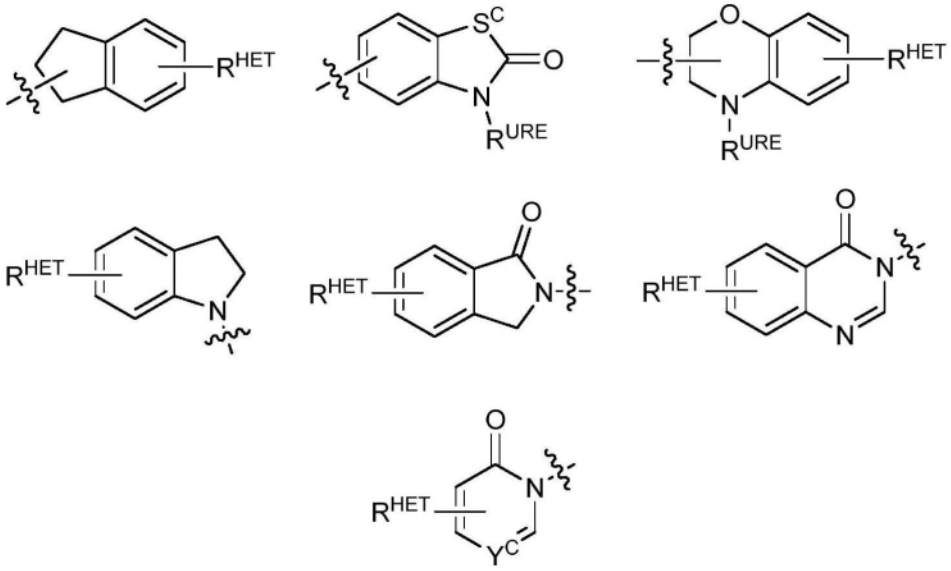
[1104] 

或 

基团,

[1105] 其中ULM-g至ULM-i的R^{PRO}和n与上文相同。

[1106] 关于ULM-g至ULM-i的$R^{2'}$的优选杂芳基包括任选被取代的喹啉(其可以附着至药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代),任选被取代的吲哚,任选被取代的吲嗪,任选被取代的氮杂吲嗪,任选被取代的苯并呋喃,包括任选被取代的苯并呋喃,任选被取代的异噁唑,任选被取代的噻唑,任选被取代的异噻唑,任选被取代的噻吩,任选被取代的吡啶(2-、3或4-吡啶),任选被取代的咪唑,任选被取代的吡咯,任选被取代的二唑,任选被取代的三唑、四唑,任选被取代的oximidazole,或根据以下化学结构的基团:

[1107] 

,

[1108] 其中：

[1109] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O；

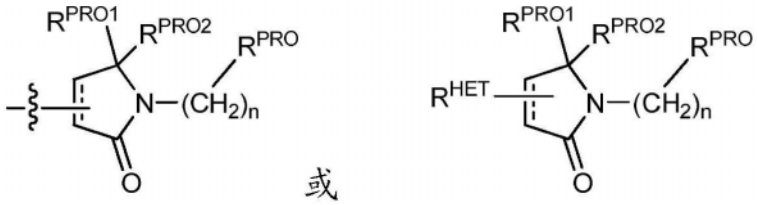
[1110] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a，其中ULM-g至ULM-i的R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)；

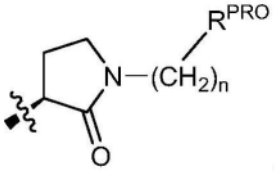
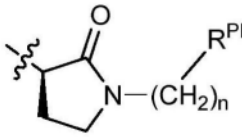
[1111] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)；

[1112] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基)，所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代，优选氟基团，或任选被取代的杂环，例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪，其各自是任选被取代的，和

[1113] ULM-g至ULM-i的Y^C是N或C-R^{YC}，其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a，其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)，所述基团各自可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1114] 对于ULM-g至ULM-i的$R^{2'}$，优选的杂环基包括四氢呋喃、四氢噻吩、四氢喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、噁烷或噻烷，所述基团各自可以是任选被取代的，或者根据以下化学结构的基团：

[1115] 

[1116] 优选地，  或  基团，

[1117] 其中：

[1118] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H，任选被取代的C_1-C_6烷基或者任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基；

[1119] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基，和

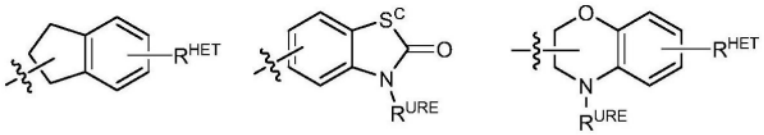
[1120] ULM-g至ULM-i中的每个n独立地是0、1、2、3、4、5或6(经常为0或1)，所述基团各自可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1121] ULM-g至ULM-i的优选$R^{2'}$取代基还特别地(并且不限于所公开的具体化合物)$R^{2'}$取代基，其在本文公开的鉴定的化合物(其包括在本说明书及其所附的附图中公开的具体化合物)中发现。这些$R^{2'}$取代基中的每一个可以与也在本文中公开的任何数目的$R^{3'}$取代基结合使用。

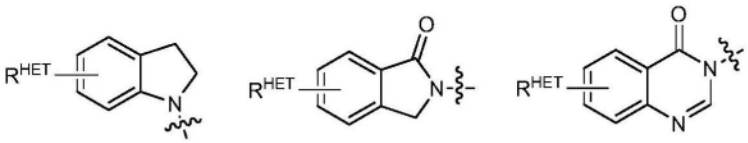
[1122] ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$优选为任选被取代的-T-芳基、任选被取代的-T-杂芳基、任选被取代的-T-杂环，任选被取代的-NR^1-T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环，其中R^1是H或C_1-C_3烷基，优选H或CH_3，T是任选被取代的-$(CH_2)_n$-基团，其中所述亚甲基中的每一个可以任选被一个或两个取代基取代，所述取代基优选选自卤素、C_1-C_3烷基或如本文其它地方描述的氨基酸的侧链，优选甲基，其可以是任选被取代的；并且n是0至6，经常为0、1、2或3，优选为0或1。可替代地，T也可以是-$(CH_2O)_n$-基团、-$(OCH_2)_n$-基团、-$(CH_2CH_2O)_n$-基团、-$(OCH_2CH_2)_n$-基团，所述基团各自是任选被取代的。

[1123] 关于ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$的优选芳基包括任选被取代的苯基或萘基，优选苯基，其中所述苯基或萘基任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接，和/或任选被以下取代：卤素(优选F或Cl)、胺、单烷基-或二烷基胺(优选二甲基胺)、酰氨基(优选-$(CH_2)_m$-$NR_1C(O)R_2$基团，其中m、R_1和R_2与上文相同)、卤素(经常为F或Cl)、OH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、CN或$S(O)_2R_S$基团(R_S是C_1-C_6烷基，任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基或者-$(CH_2)_mNR_1R_2$基团)，其各自可以在苯环的邻位、间位和/或对位，优选对位中被取代)，或芳基(优选苯基)、杂芳基或杂环。优选地，所述取代基苯基是任选被取代的苯基(即，取代基苯基本身优选被F、Cl、OH、SH、COOH、CH_3、CF_3、OMe、OCF_3、NO_2、CN或PTM基团(包括ULM'基团)与之附着的接头基团中的至少一种取代，其中所述取代在苯环的邻位、间位和/或对位中发生，优选对位)，可以任选被取代的包括如上所述的萘基，任选被取代的杂芳基(优选任选被取代的异噁唑包括甲基取代的异噁唑，任选被取代的噁唑包括甲基取代的噁唑，任选被取代的噻唑包括甲基取代的噻唑，任选被取代的吡咯包括甲基取代的吡咯，任选被取代的咪唑包括甲基咪唑、苄基咪唑或甲氧基苄基咪唑、oximidazole或methyloximidazole，任选被取代的二唑基包括甲基二唑基，任选被取代的三唑基包括甲基取代的三唑基，吡啶基包括卤素-(优选F)或甲基取代的吡啶基或氧杂吡啶基(其中吡啶基团通过氧与苯基连接)或任选被取代的杂环(四氢呋喃、四氢噻吩、吡咯烷、哌啶、吗啉、哌嗪、四氢喹啉、噁烷或噻烷。芳基、杂芳基或杂环基中的每一个可以任选地用接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

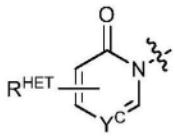
[1124] 关于ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$的优选杂芳基包括任选被取代的喹啉(其可以附着至药效团或在喹啉环内的任何碳原子上被取代),任选被取代的吲哚(包括吲哚啉),任选被取代的吲嗪,任选被取代的氮杂吲嗪(2、3或4-氮杂吲嗪),任选被取代的苯并咪唑、苯并二唑、苯并呋喃,任选被取代的咪唑,任选被取代的异噁唑,任选被取代的噁唑(优选甲基取代的),任选被取代的二唑,任选被取代的三唑、四唑,任选被取代的苯并呋喃,任选被取代的噻吩,任选被取代的噻唑(优选甲基和/或硫醇取代的),任选被取代的异噻唑,任选被取代的三唑(优选被甲基、三异丙基甲硅烷基、任选被取代的-$(CH_2)_m$-O-C_1-C_6烷基或任选被取代的-$(CH_2)_m$-C(O)-O-C_1-C_6烷基取代的1,2,3-三唑),任选被取代的吡啶(2-、3-或4-吡啶)或根据以下化学结构的基团:



[1125]



或r



,

[1126] 其中:

[1127] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[1128] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

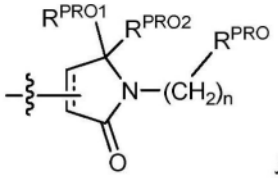
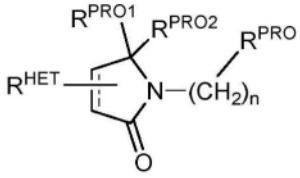
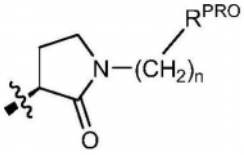
[1129] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

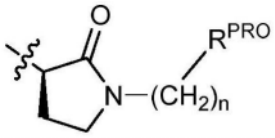
[1130] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其各自是任选被取代的,和

[1131] ULM-g至ULM-i的^{YC}是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基)。所述杂芳基基团各自可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1132] 对于ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$,优选的杂环基包括四氢喹啉、哌啶、哌嗪、吡咯烷、吗啉、四氢呋喃、四氢噻吩、噁烷和噻烷,所述基团各自可以是任选被取代的,或者根据以下化学

结构的基团：

[1133]  或  ，优选地  或

[1134]  基团，

[1135] 其中：

[1136] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的芳基(苯基或萘基)，选自以下的杂芳基或杂环基：噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基，优选甲基或卤素基团，优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪；

[1137] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基，和

[1138] ULM-g至ULM-i中的每个n是0、1、2、3、4、5或6(优选0或1)，其中所述杂环基团各自可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1139] ULM-g至ULM-i的优选$R^{3'}$取代基还特别地(并且不限于所公开的具体化合物)$R^{3'}$取代基，其在本文公开的鉴定的化合物(其包括在本说明书及其所附的附图中公开的具体化合物)中发现。这些$R^{3'}$取代基中的每一个可以与也在本文中公开的任何数目的$R^{2'}$取代基结合使用。

[1140] 在某些替代的优选实施例中，ULM-g至ULM-i的$R^{2'}$是任选被取代的-NR_1-$X^{R2'}$-烷基基团、-NR_1-$X^{R2'}$-芳基基团；任选被取代的-NR_1-$X^{R2'}$-HET、任选被取代的-NR_1-$X^{R2'}$-芳基-HET或任选被取代的-NR_1-$X^{R2'}$-HET-芳基，

[1141] 其中：

[1142] ULM-g至ULM-i的R_1是H或C_1-C_3烷基(优选H)；

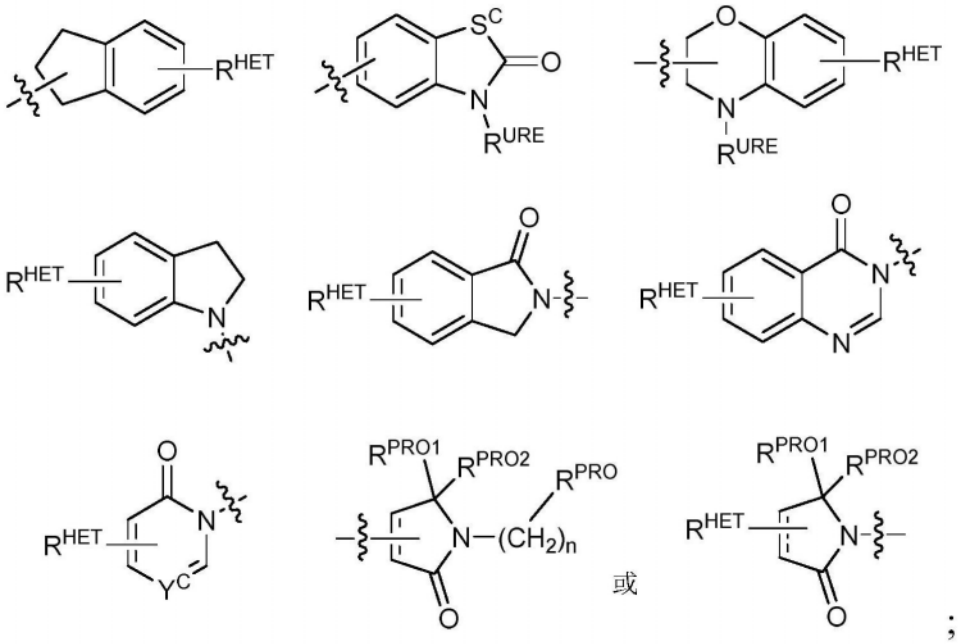
[1143] ULM-g至ULM-i的$X^{R2'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2)_n$-CH(X_v)＝CH(X_v)(顺式或反式)、-$(CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或C_3-C_6环烷基；和

[1144] ULM-g至ULM-i的X_v是H、卤素或者任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代的C_1-C_3烷基；

[1145] ULM-g至ULM-i的烷基是任选被取代的C1-C_{10}烷基(优选C_1-C_6烷基)基团(在某些优选的实施例中，烷基用卤素基团经常为Cl或Br封端)；

[1146] ULM-g至ULM-i的芳基是任选被取代的苯基或萘基(优选苯基)；和

[1147] ULM-g至ULM-i的HET是任选被取代的噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪、喹啉(当被取代时，各自优选被C_1-C_3烷基，优选甲基或卤素基团，优选F或Cl取代)或根据以下化学结构的基团：

[1148] 

;

[1149] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[1150] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1151] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

[1152] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_1-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其各自是任选被取代的;

[1153] ULM-g至ULM-i的^{YC}是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1154] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的芳基(苯基或萘基),选自以下的杂芳基或杂环基:噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪;

[1155] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基,和

[1156] ULM-g至ULM-i的每个n独立地是0、1、2、3、4、5或6(优选0或1)。

[1157] 所述基团中的每一个可以任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1158] 在本公开的某些替代的优选实施例中,ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-(V)$_{n'}$-$(CH_2)_n$-(V)$_{n'}$-$R^{S3'}$基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)(C=O)$_{m'}$-(V)$_{n'}$-$R^{S3'}$基团、任选被取代的-$X^{R3'}$-烷基、任选被取代的-$X^{R3'}$-芳基;任选被取代的-$X^{R3'}$-HET基团、任选被取代的-$X^{R3'}$-芳基-HET基团或任选被取代的-$X^{R3'}$-HET-芳基基团,

[1159] 其中:

[1160] $R^{S3'}$是任选被取代的烷基(C_1-C_{10},优选C_1-C_6烷基)、任选被取代的芳基或HET基团;

[1161] $R_{1'}$是H或C_1-C_3烷基(优选H);

[1162] V是O、S或$NR_{1'}$;

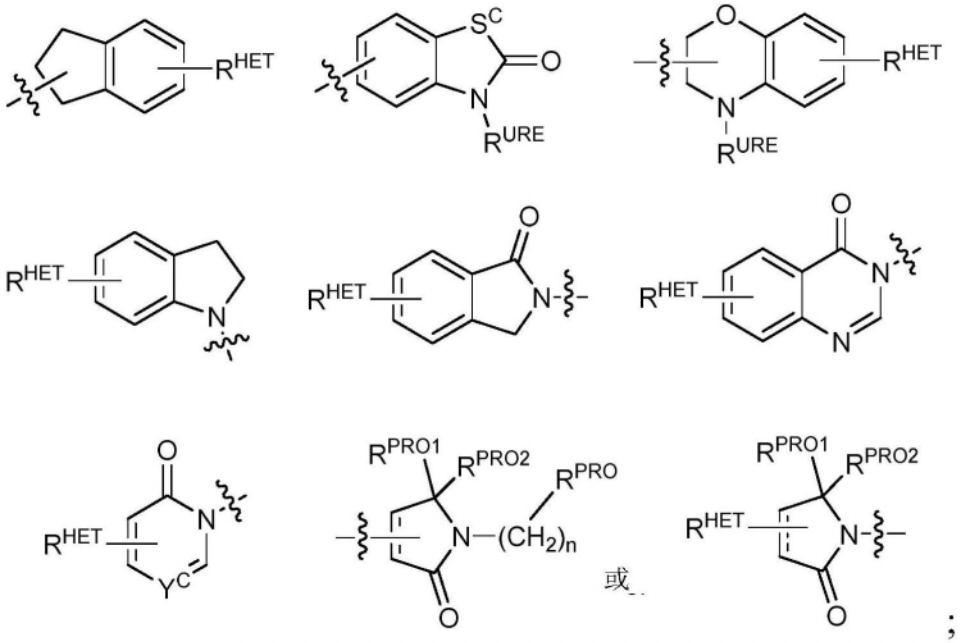
[1163] $X^{R3'}$是-$(CH_2)_n$-、-$(CH_2CH_2O)_n$-、-$CH_2)_n$-CH(X_v)=CH(X_v)-(顺式或反式)、-$CH_2)_n$-CH≡CH-或C_3-C_6环烷基,全都是任选被取代的;

[1164] X_V是H、卤素或C_1-C_3烷基,其任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代;

[1165] 烷基是任选被取代的C_1-C_{10}烷基(优选C_1-C_6烷基)基团(在某些优选的实施例中,烷基用卤素基团经常为Cl或Br封端);

[1166] 芳基是任选被取代的苯基或萘基(优选苯基);和

[1167] HET是任选被取代的噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪、喹啉(当被取代时,各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)或根据以下化学结构的基团:

[1168] 

[1169] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[1170] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1171] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个

或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

[1172] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_0-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其各自是任选被取代的;

[1173] ULM-g至ULM-i的Y^C是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1174] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的芳基(苯基或萘基),选自以下的杂芳基或杂环基:噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪;

[1175] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基;

[1176] ULM-g至ULM-i的每个n独立地是0、1、2、3、4、5或6(优选0或1);

[1177] ULM-g至ULM-i的每个m'是0或1;和

[1178] ULM-g至ULM-i的每个n'是0或1;

[1179] 其中所述化合物各自,优选在烷基、芳基或Het基团上,任选地经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

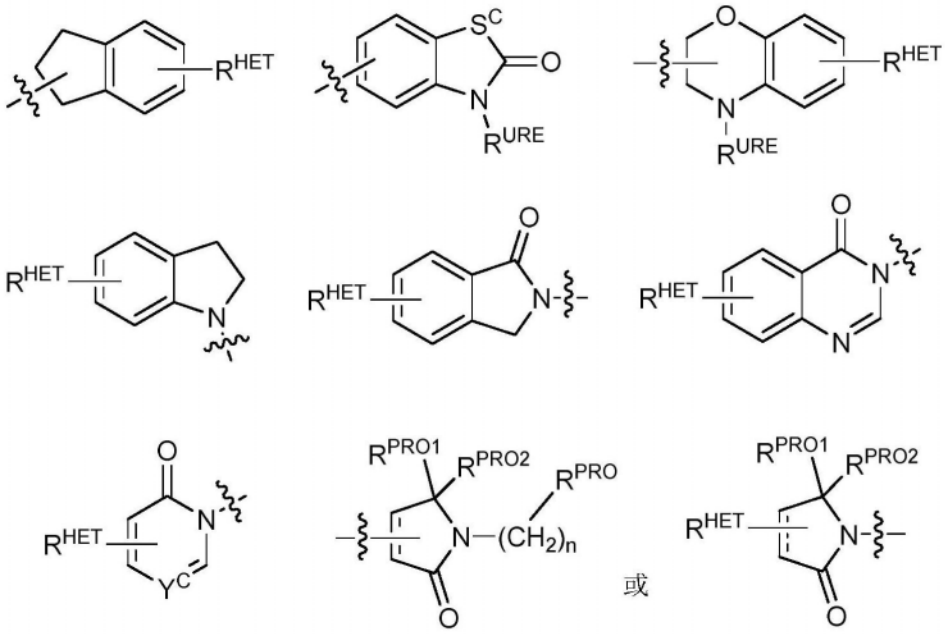
[1180] 在替代实施例中,ULM-g至ULM-i的$R^{3'}$是-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2CH_2O)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-HET或-$(CH_2CH_2O)_n$-HET,

[1181] 其中:

[1182] ULM-g至ULM-i的所述芳基是任选被一个或两个取代基取代的苯基,其中所述取代基优选选自-$(CH_2)_n$OH、其本身进一步任选被CN取代的C_1-C_6烷基、卤素(至多三个卤素基团)、OH、-$(CH_2)_n$O(C_1-C_6)烷基、胺、单-或二-(C_1-C_6烷基)胺,其中所述胺上的烷基任选被1或2个羟基或者至多三个卤素(优选F、Cl)基团取代,或

[1183] ULM-g至ULM-i的所述芳基基团被以下取代:-$(CH_2)_n$OH、-$(CH_2)_n$-O-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-O-$(CH_2)_n$-(C_1-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-C(O)O(C_0-C_6)烷基、-$(CH_2)_n$-OC(O)(C_0-C_6)烷基、胺、单-或二-(C_1-C_6烷基)胺(其中所述胺上的烷基任选被1或2个羟基或者至多三个卤素(优选F、Cl)基团取代)CN、NO_2、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{m'}$-$CH_2)_n$-$(V)_{m'}$-(C_1-C_6)烷基、-$(V)_{m'}$-$(CH_2CH_2O)_n$-R^{PEG}基团,其中V是O、S或NR_1',R_1'是H或C_1-C_3烷基(优选是H),并且R^{PEG}是H或任选被取代(包括任选被羧基取代)的C_1-C_6烷基,或

[1184] ULM-g至ULM-i的所述芳基基团任选被杂环取代,所述杂环包括杂芳基,选自噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪(当取代时,各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、或根据以下化学结构的基团:

[1185] 

[1186] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[1187] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1188] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

[1189] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_0-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其各自是任选被取代的;

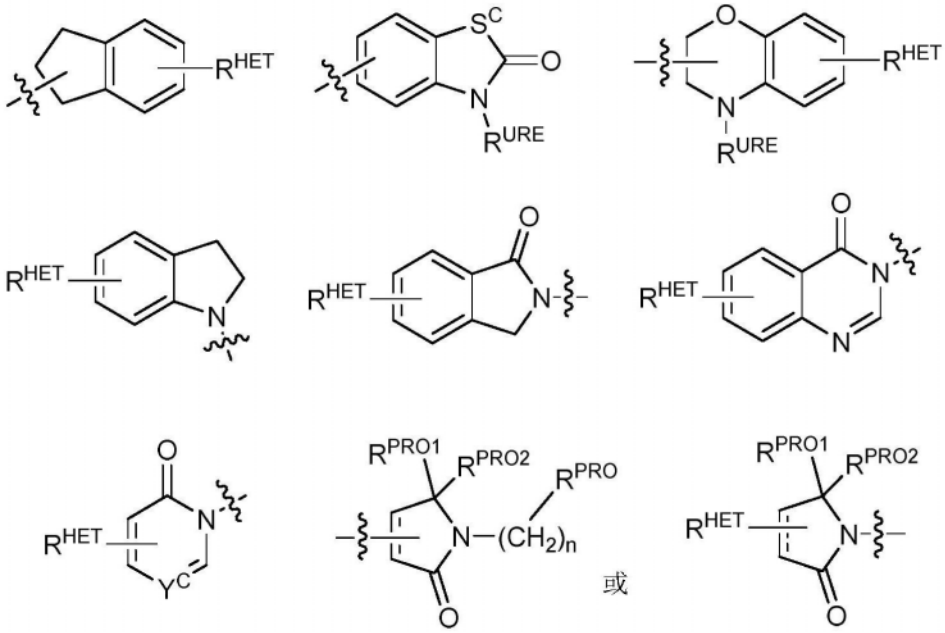
[1190] ULM-g至ULM-i的Y^C是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1191] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H、任选被取代的C_1-C_6烷基或任选被取代的芳基(苯基或萘基),选自以下的杂芳基或杂环基:噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪;

[1192] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基;

[1193] ULM-g至ULM-i的HET优选为噁唑、异噁唑、噻唑、异噻唑、咪唑、二唑、oximidazole、吡咯、吡咯烷、呋喃、二氢呋喃、四氢呋喃、噻吩、二氢噻吩、四氢噻吩、吡啶、哌啶、哌嗪、吗

啉、喹啉(各自优选被C_1-C_3烷基,优选甲基或卤素基团,优选F或Cl取代)、苯并呋喃、吲哚、吲嗪、氮杂吲嗪、或根据以下化学结构的基团:

[1194] 

[1195] ULM-g至ULM-i的S^c是CHR^{SS}、NR^{URE}或O;

[1196] ULM-g至ULM-i的R^{HET}是H、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1197] ULM-g至ULM-i的R^{SS}是H、CN、NO_2、卤素(优选F或Cl)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)、或任选被取代的-C(O)(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代);

[1198] ULM-g至ULM-i的R^{URE}是H、C_1-C_6烷基(优选H或C_1-C_3烷基)或-C(O)(C_0-C_6烷基),所述基团各自任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素取代,优选氟基团,或任选被取代的杂环,例如哌啶、吗啉、吡咯烷、四氢呋喃、四氢噻吩、哌啶、哌嗪,其各自是任选被取代的;

[1199] ULM-g至ULM-i的Y^C是N或C-R^{YC},其中R^{YC}是H、OH、CN、NO_2、卤素(优选Cl或F)、任选被取代的C_1-C_6烷基(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(例如CF_3)取代)、任选被取代的O(C_1-C_6烷基)(优选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团取代)或任选被取代的炔基-C≡C-R_a,其中R_a是H或C_1-C_6烷基(优选C_1-C_3烷基);

[1200] ULM-g至ULM-i的R^{PRO}是H,任选被取代的C_1-C_6烷基或者任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基;

[1201] ULM-g至ULM-i的R^{PRO1}和R^{PRO2}各自独立地是H、任选被取代的C_1-C_3烷基或一起形成酮基;

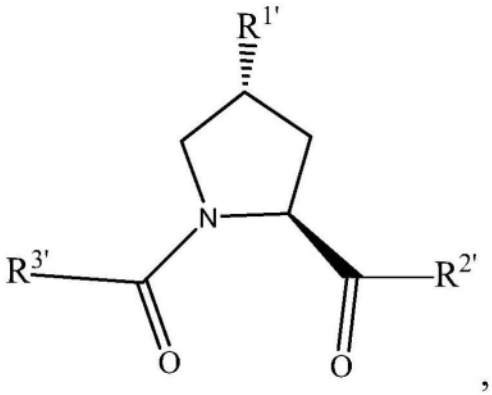
[1202] ULM-g至ULM-i的每个m'独立地是0或1;和

[1203] ULM-g至ULM-i的每个n独立地是0、1、2、3、4、5或6(优选0或1),

[1204] 其中所述化合物各自,优选在所述烷基或HET基团上,任选地用接头基团与PTM基

团(包括ULM'基团)连接。

[1205] 在再另外的实施例中,优选的化合物包括根据以下化学结构的化合物:

[1206] 

ULM-i

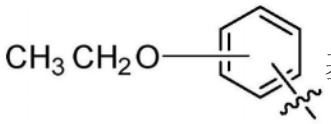
[1207] 其中:

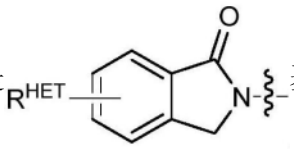
[1208] ULM-i的$R^{1'}$是OH或在患者中代谢或经受OH的基团;

[1209] ULM-i的$R^{2'}$是-NH-CH_2-芳基-HET(优选地,与甲基取代的噻唑直接连接的苯基);

[1210] ULM-i的$R^{3'}$是-$CHR^{CR3'}$-NH-C(O)-R^{3P1}基团或-$CHR^{CR3'}$-R^{3P2}基团;

[1211] ULM-i的$R^{CR3'}$是C_1-C_4烷基,优选甲基、异丙基或叔丁基;

[1212] ULM-i的R^{3P1}是C_1-C_3烷基(优选甲基)、任选被取代的氧杂环丁烷基团(优选甲基取代的,-$(CH_2)_n$$OCH_3$基团,其中n是1或2(优选2)、或  基团(乙基醚基团优选在苯基部分上被取代)、吗啉代基团(在2-或3-位处与羰基连接;

[1213] ULM-i的R^{3P2}是  基团;

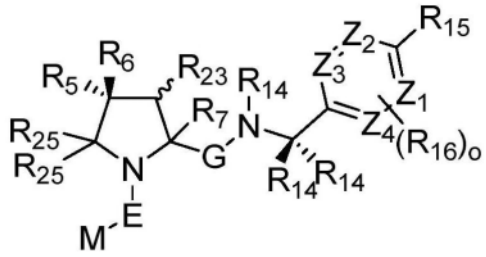
[1214] ULM-i的芳基是苯基;

[1215] ULM-i的HET是任选被取代的噻唑或异噻唑;和

[1216] ULM-i的R^{HET}是H或卤素基团(优选H);

[1217] 或其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物,其中所述化合物各自任选通过经由接头基团与PTM基团(包括ULM'基团)连接。

[1218] 在某些方面,双官能化合物包含泛素E3连接酶结合部分(ULM),其中ULM是根据以下化学结构的基团:

[1219] 

ULM-j

[1220] 其中：

[1221] ULM-j的每个R_5和R_6独立地是OH、SH或任选被取代的烷基或R_5、R_6、以及它们附着至的碳原子形成羰基；

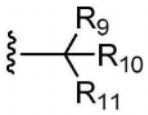
[1222] ULM-j的R_7是H或任选被取代的烷基；

[1223] ULM-j的E是键、C＝O或C＝S；

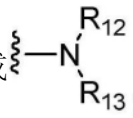
[1224] ULM-j的G是键、任选被取代的烷基、-COOH或C＝J；

[1225] ULM-j的J是O或N-R_8；

[1226] ULM-j的R_8是H、CN、任选被取代的烷基或任选被取代的烷氧基；

[1227] ULM-j的M是任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的杂环基或  ；

[1228] ULM-j的每个R_9和R_{10}独立地是H；任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的硫代烷基、二硫化物连接的ULM、任选被取代的杂芳基或卤代烷基；或R_9、R_{10}以及它们附着至的碳原子形成任选被取代的环烷基；

[1229] ULM-j的R_{11}是任选被取代的杂环、任选被取代的烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基或  ；

[1230] ULM-j的R_{12}是H或任选被取代的烷基；

[1231] ULM-j的R_{13}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基；任选被取代的(氧代烷基)氨基甲酸酯，

[1232] ULM-j的每个R_{14}独立地是H、卤代烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的烷基或任选被取代的杂环烷基；

[1233] ULM-j的R_{15}是H、任选被取代的杂芳基、卤代烷基、任选被取代的芳基、任选被取代的烷氧基或任选被取代的杂环基；

[1234] ULM-j的每个R_{16}独立地是卤素、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、CN或任选被取代的卤代烷氧基；

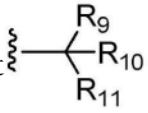
[1235] ULM-j的每个R_{25}独立地是H或任选被取代的烷基；或两个R_{25}基团可以一起形成氧代或任选被取代的环烷基；

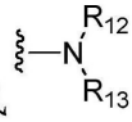
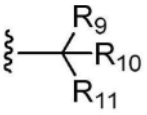
[1236] ULM-j的R_{23}是H或OH;

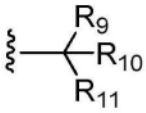
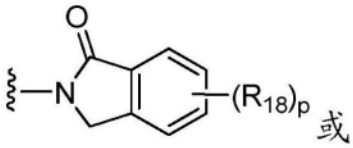
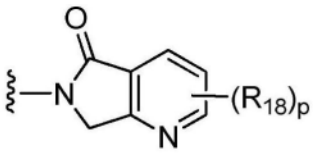
[1237] ULM-j的Z_1、Z_2、Z_3和Z_4独立地是C或N;和

[1238] ULM-j的o是0、1、2、3或4,或者其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

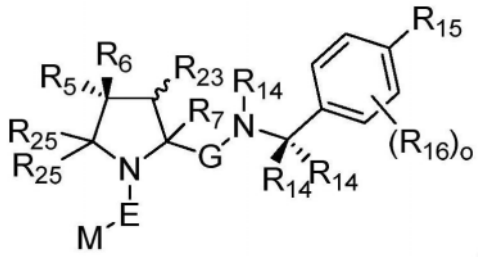
[1239] 在某些实施例中,其中ULM-j的G是C=J,J是O,R_7是H,每个R_{14}是H,并且o是0。

[1240] 在某些实施例中,其中ULM-j的G是C=J,J是O,R_7是H,每个R_{14}是H,R_{15}是任选被取代的杂芳基,并且o是0。在其它情况下,E是C=O且M是  。

[1241] 在某些实施例中,其中ULM-j的E是C=O,R_{11}是任选被取代的杂环  或,并且M是  。

[1242] 在某些实施例中,其中ULM-j的E是C=O,M是  ,并且R_{11}是  或  ,每个R_{18}独立地是卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基或卤代烷氧基;并且p是0、1、2、3或4。

[1243] 在某些实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1244]  ,

ULM-k

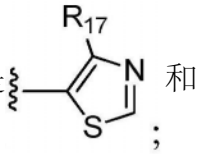
[1245] 其中:

[1246] ULM-k的G是C=J,J是O;

[1247] ULM-k的R_7是H;

[1248] ULM-k的每个R_{14}是H;

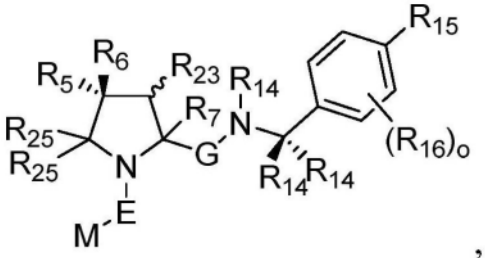
[1249] ULM-k的o是0;

[1250] ULM-k的R_{15}是  和;

[1251] ULM-k的R_{17}是H、卤素、任选被取代的环烷基、任选被取代的烷基、任选被取代的烯基和卤代烷基。

[1252] 在其它情况下,ULM-k的R_{17}是烷基(例如甲基)或环烷基(例如环丙基)。

[1253] 在其它实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1254] 

,

[1255] 其中:

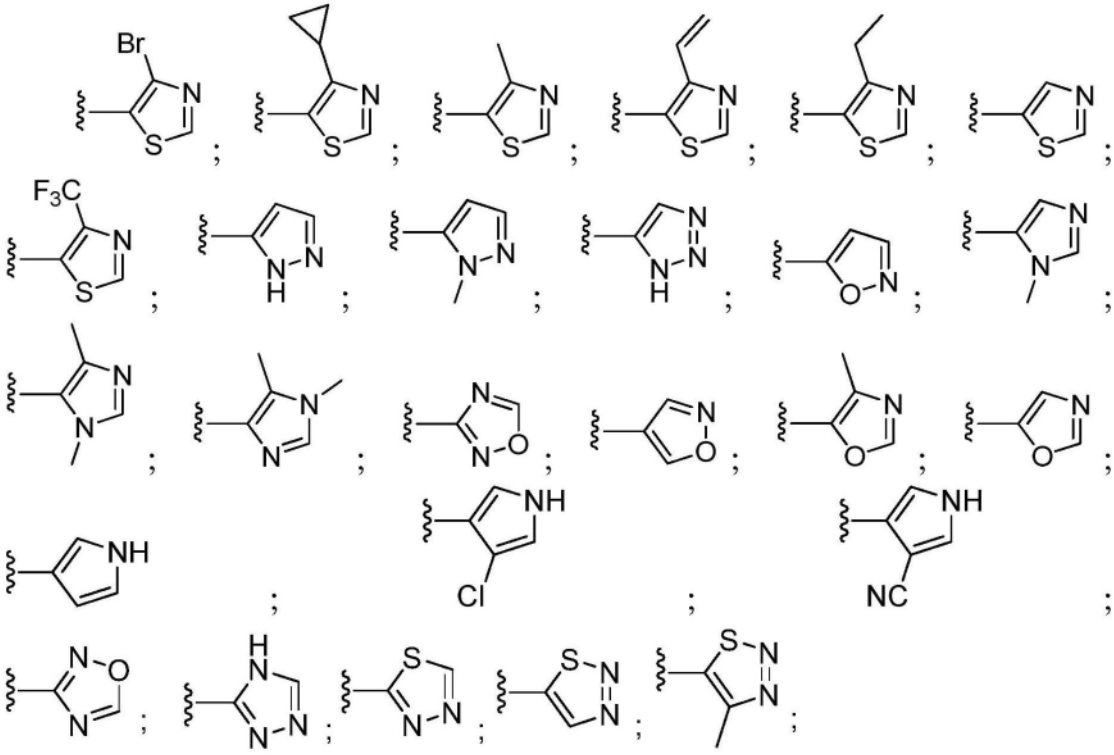
[1256] ULM-k的G是C=J,J是O;

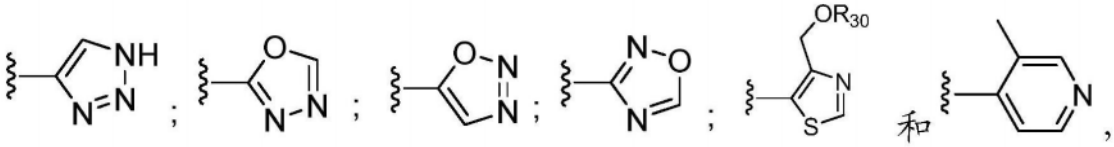
[1257] ULM-k的R_7是H;

[1258] ULM-k的每个R_{14}是H;

[1259] ULM-k的o是0;和

[1260] ULM-k的R_{15}选自:

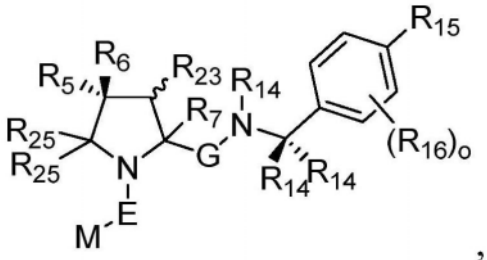
[1261] 

[1262] 

,

其中ULM-k的R_{30}是H或任选被取代的烷基。

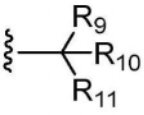
[1263] 在其它实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

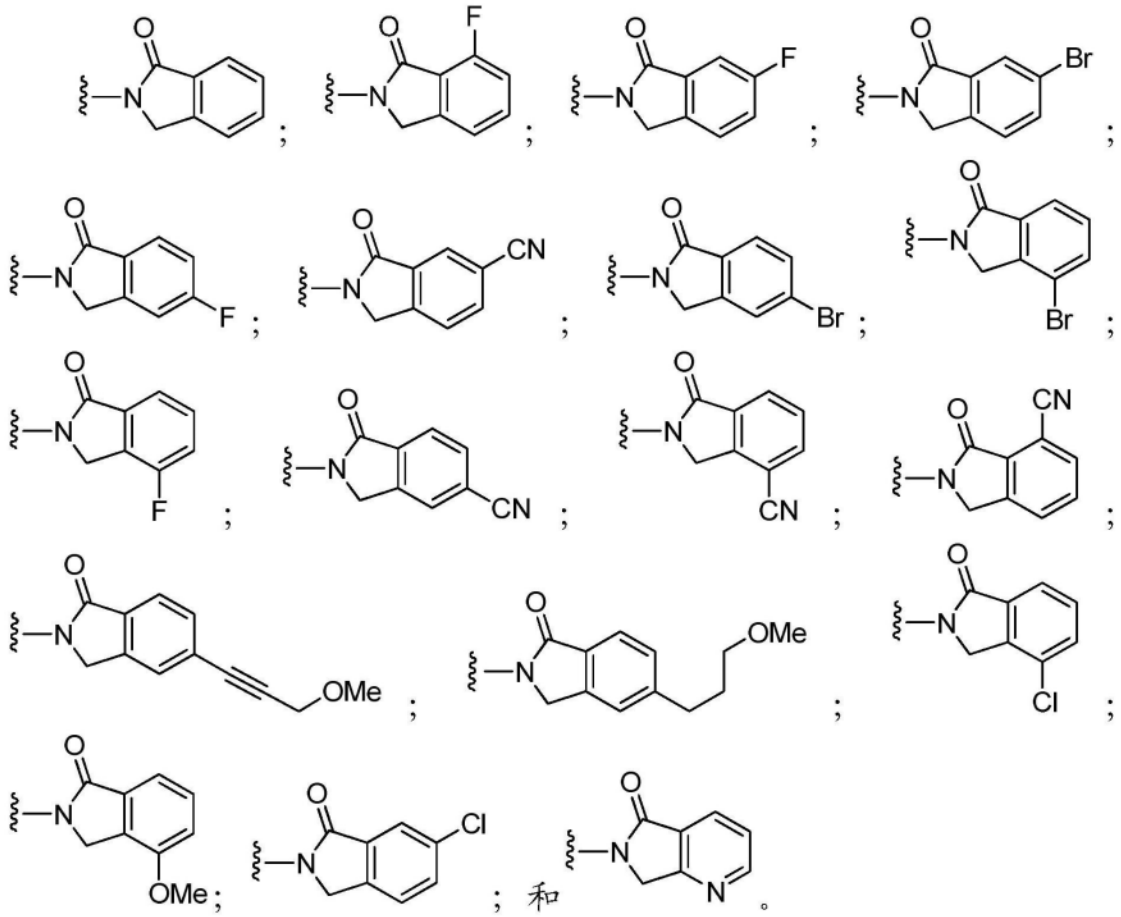
[1264] 

ULM-k

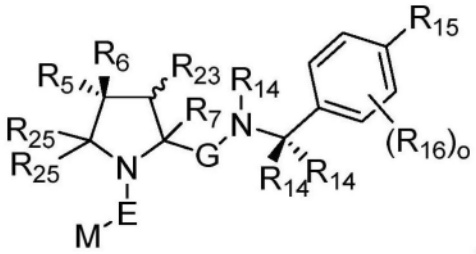
[1265] 其中：

[1266] ULM-k的E是C＝O；

[1267] ULM-k的M是  和ULM-k的R_{11}选自：

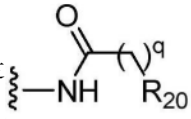
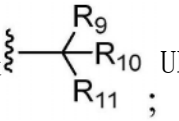
[1268] 

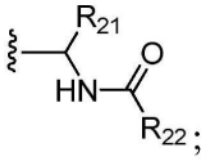
[1269] 在另外其它实施例中,化学结构的化合物,

[1270] 

ULM-k

[1271] 其中ULM-k的E为C＝O;

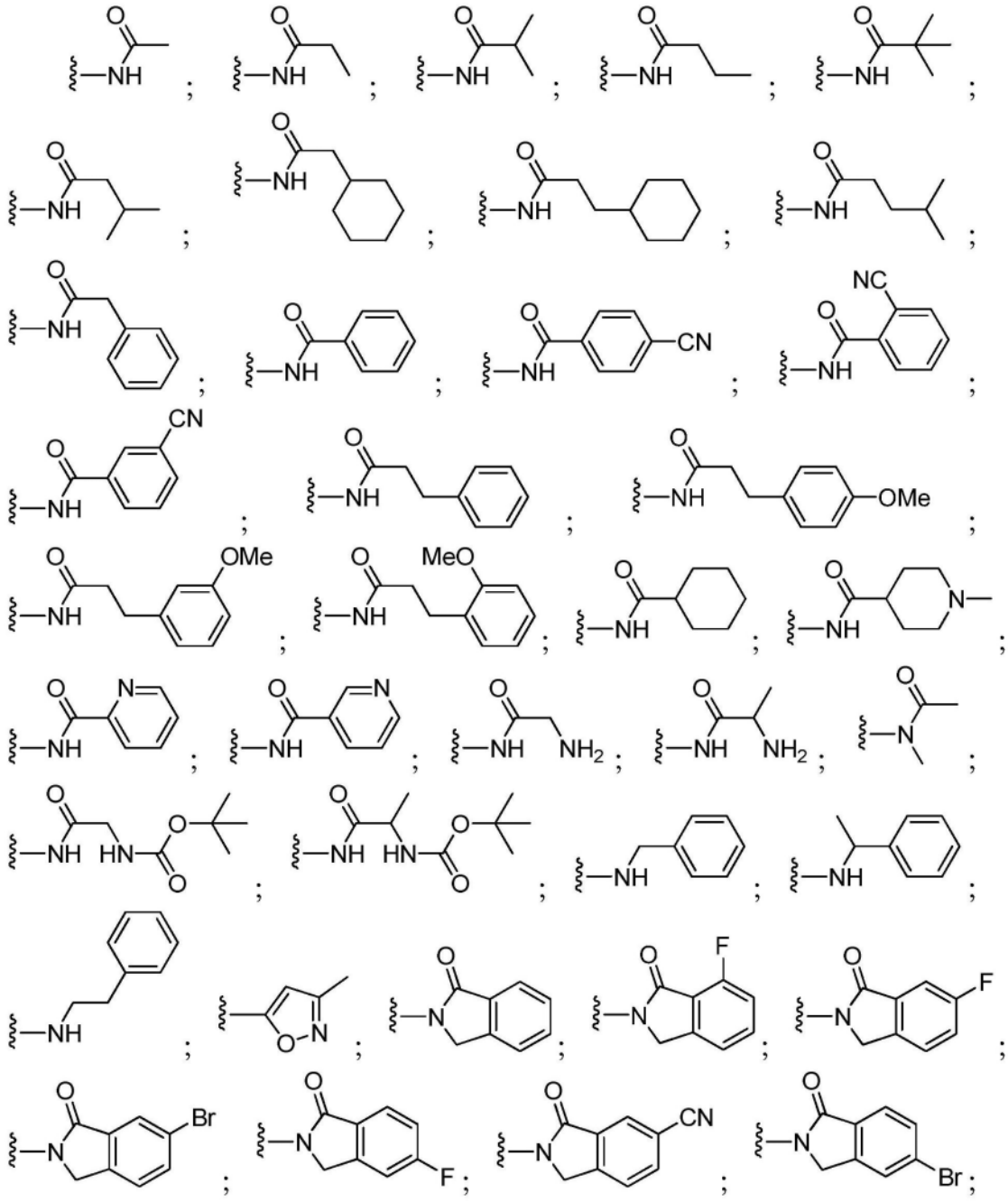
[1272] ULM-k的R_{11}是  ;和ULM-k的M是  ULM-k的q是1或2;

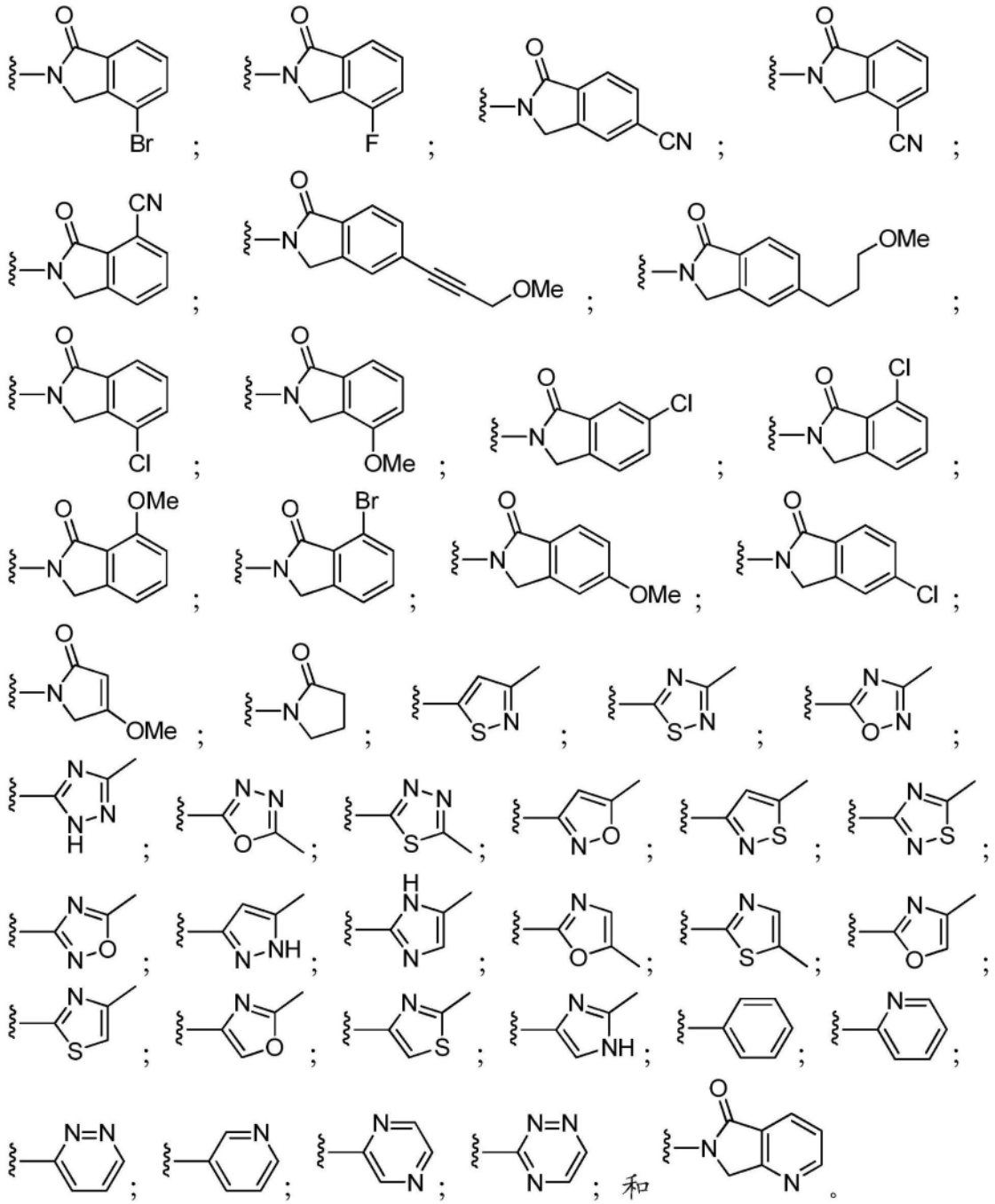
[1273] ULM-k的R_{20}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的芳基、或  ;

[1274] ULM-k的R_{21}是H或任选被取代的烷基;和

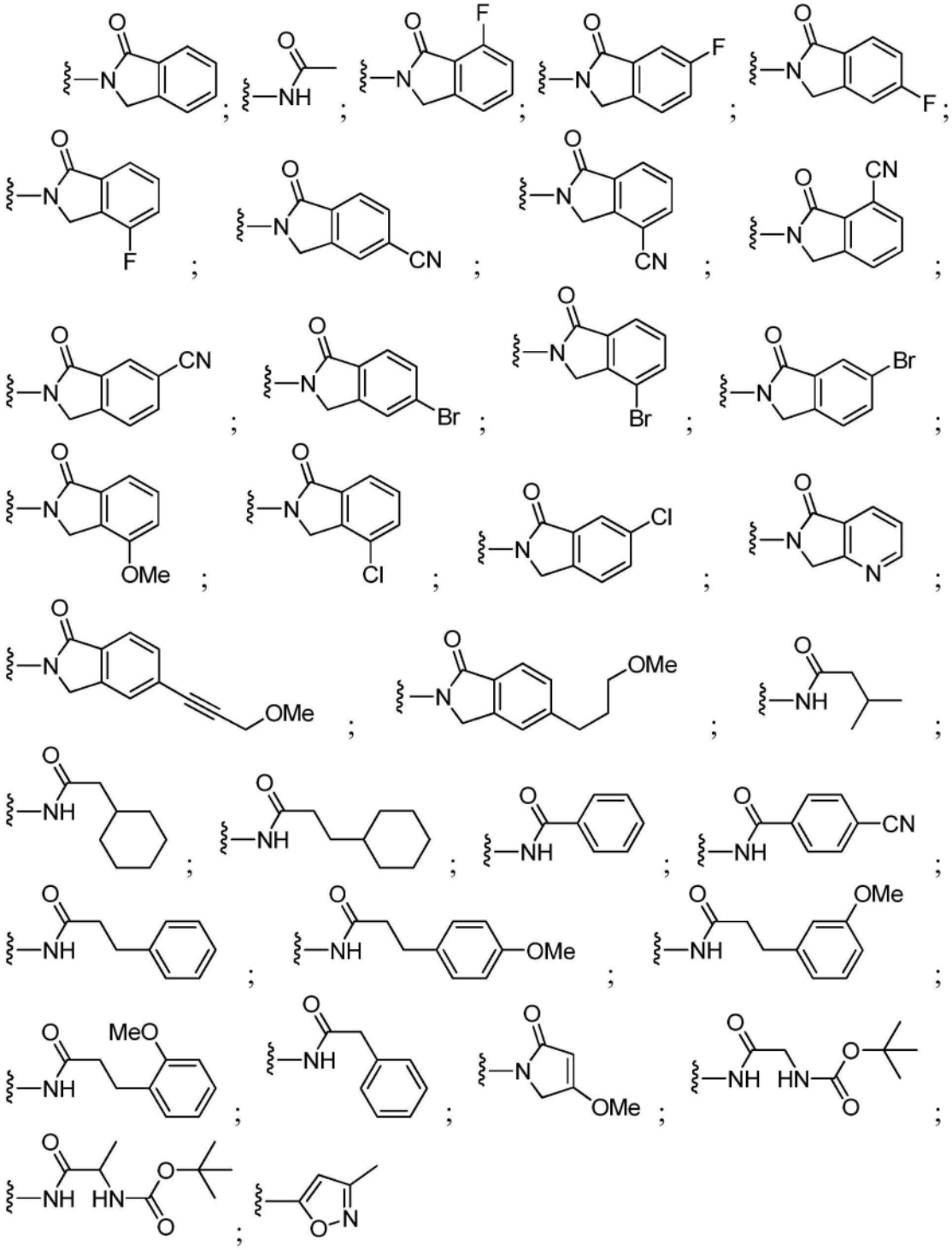
[1275] ULM-k的R_{22}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷氧基或卤代烷基。

[1276] 在本文所述的任何实施例中,ULM-j或ULM-k的R_{11}选自:

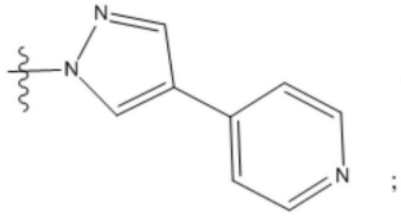
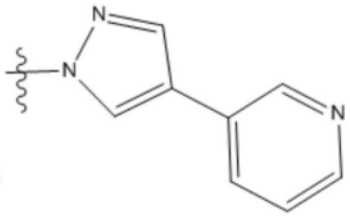
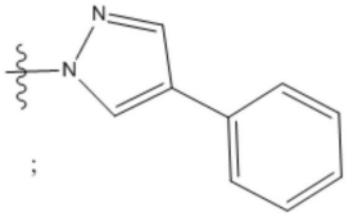
[1277] 

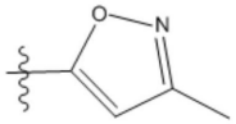
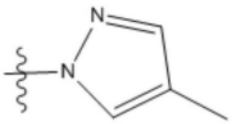
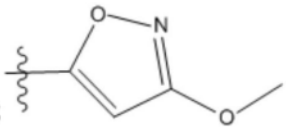
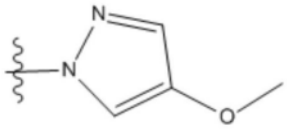
[1278] 

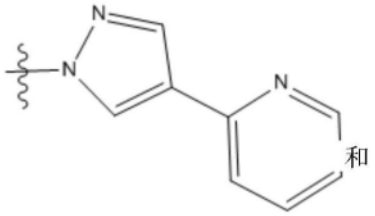
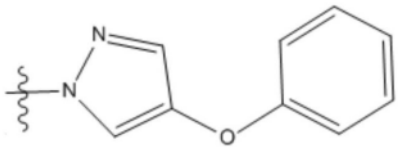
[1279] 在某些实施例中,ULM-j或ULM-k的R_{11}选自:



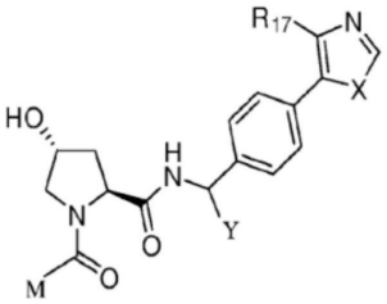
[1280]


;

;


[1281]

;

;

;



和


[1282] 在某些实施例中,ULM(或存在的ULM')是根据以下化学结构的基团:

[1283]

,

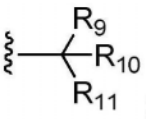
ULM-l

[1284] 其中:

[1285] ULM-l的X是O或S;

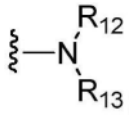
[1286] ULM-l的Y是H、甲基或乙基;

[1287] ULM-l的R_{17}是H、甲基、乙基、羟甲基或环丙基;

[1288] ULM-l的M是任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基或

;

[1289] ULM-l的R_9是H;

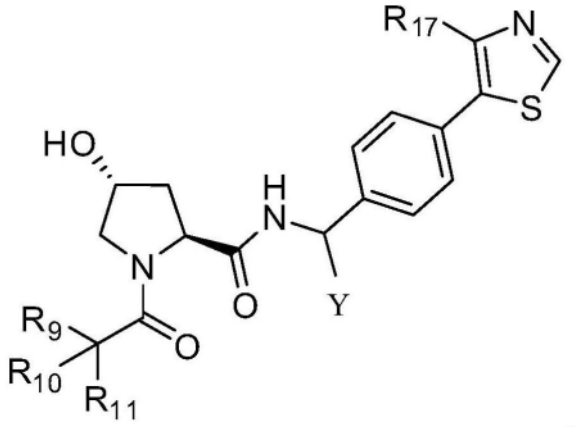
[1290] ULM-l的R_{10}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的硫代烷基或环烷基;

[1291] ULM-l的R11是任选被取代的杂芳族、任选被取代的杂环、任选被取代的芳基或

;

[1292] ULM-l的R_{12}是H或任选被取代的烷基;和

[1293] ULM-l的R_{13}是H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基;任选被取代的(氧代烷基)氨基甲酸酯。

[1294] 在一些实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1295] 

ULM-m

[1296] 其中:

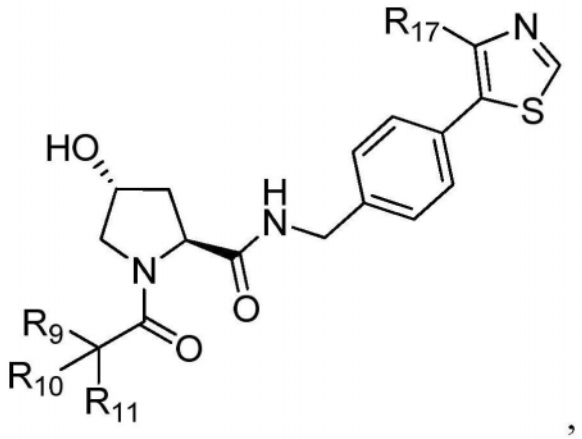
[1297] ULM-m的Y是H、甲基或乙基;

[1298] ULM-m的R_9是H;

[1299] R_{10}是异丙基、叔丁基、仲丁基、环戊基或环己基;

[1300] ULM-m的R_{11}是任选被取代的酰胺、任选被取代的异吲哚啉酮、任选被取代的异噁唑、任选被取代的杂环。

[1301] 在本公开的其它优选实施例中,ULM和存在的ULM'各自独立地是根据以下化学结构的基团:

[1302] 

ULM-n

[1303] 其中:

[1304] ULM-n的R_{17}是甲基、乙基或环丙基;和

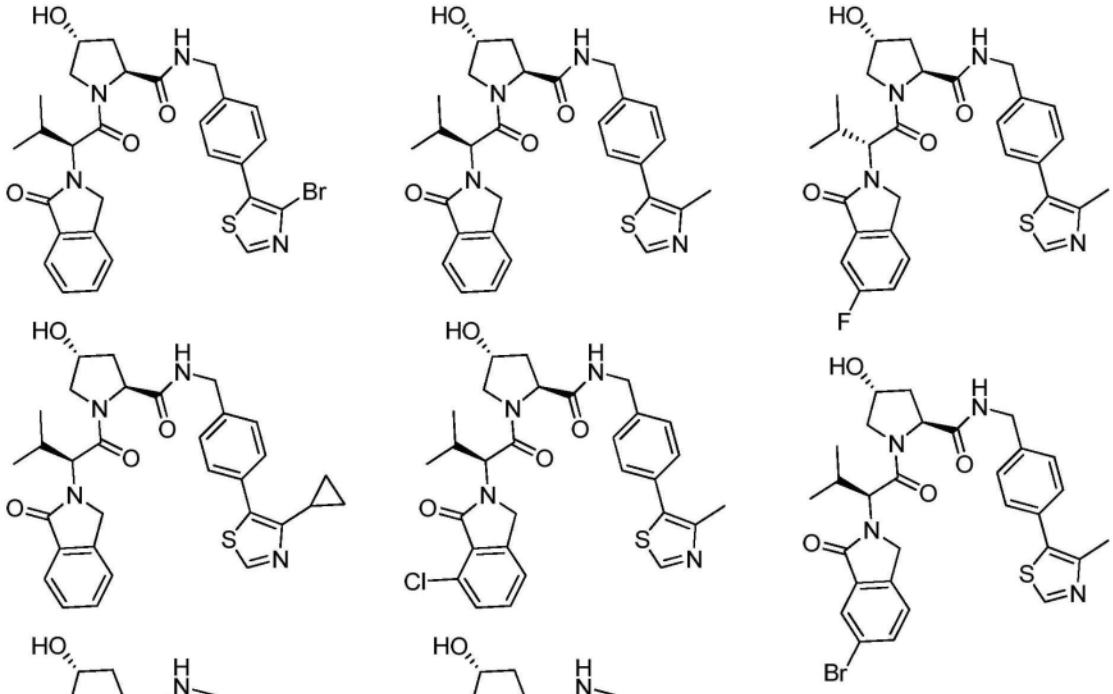
[1305] ULM-n的R_9、R_{10}和R_{11}如上文定义。在其它情况下,R_9是H;和

[1306] ULM-n的R_{10}是H、烷基或环烷基(优选异丙基、叔丁基、仲丁基、环戊基或环己基)。

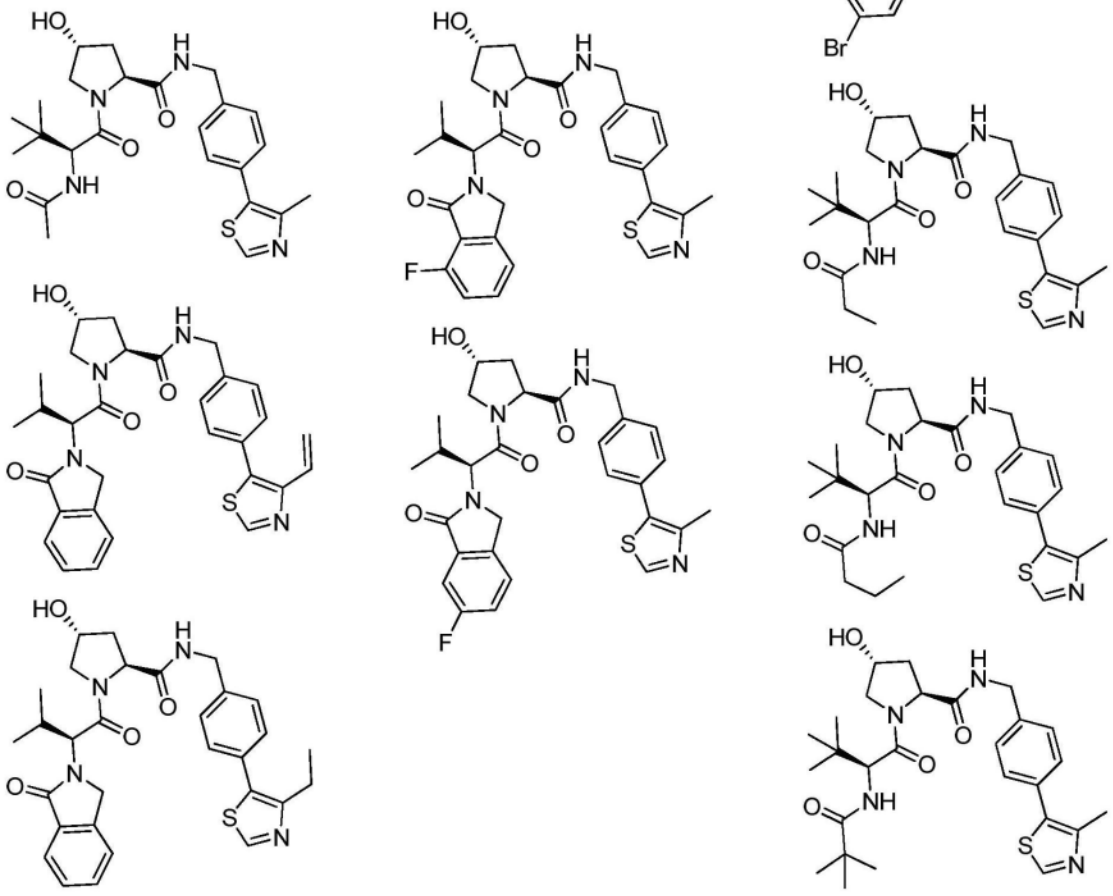
[1307] 在本文所述的任何方面或实施例中,如本文所述的ULM(或存在的ULM')可以是其药学可接受的盐、对映体、非对映体、溶剂化物或多晶型物。另外,在本文所述的任何方面或

实施例中,如本文所述的ULM(或存在的ULM')可以经由键或化学接头直接偶联至PTM。

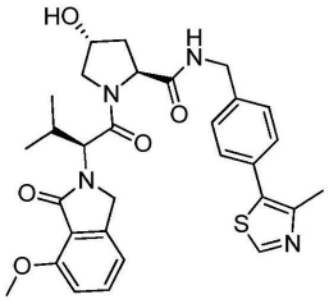
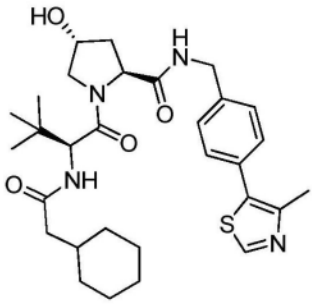
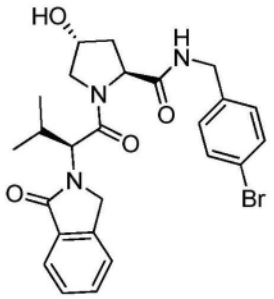
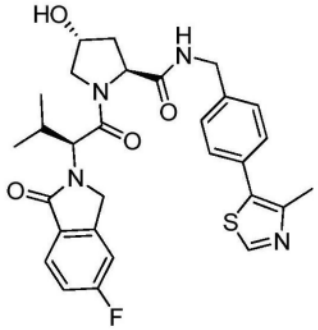
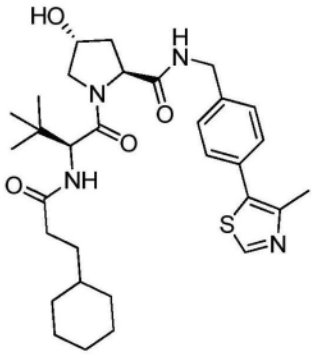
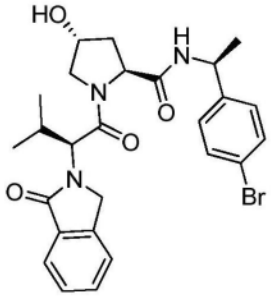
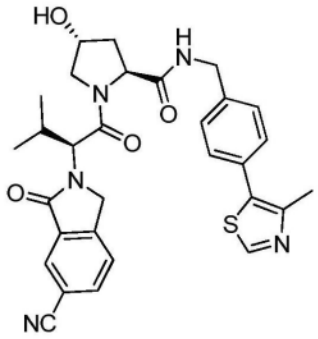
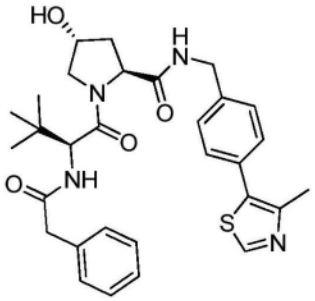
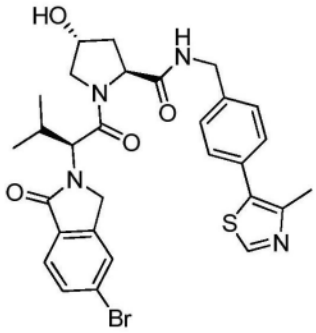
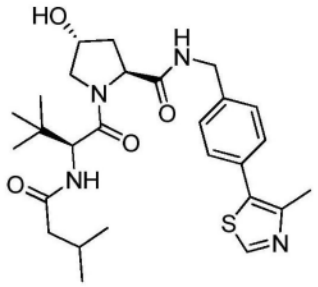
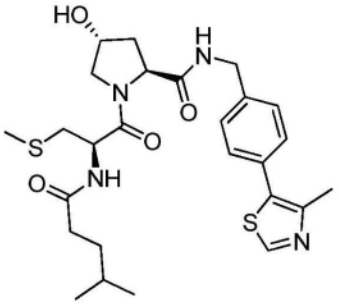
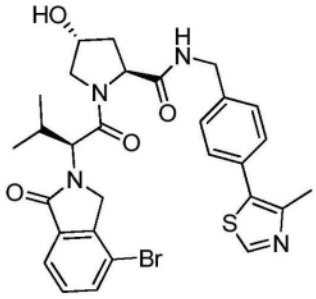
[1308] 在本公开的某些方面,ULM部分选自:



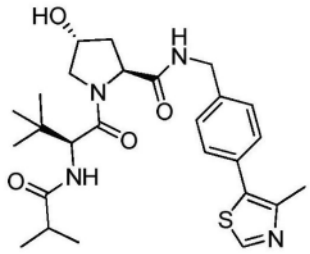
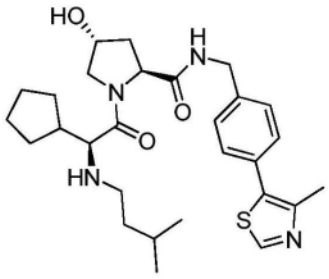
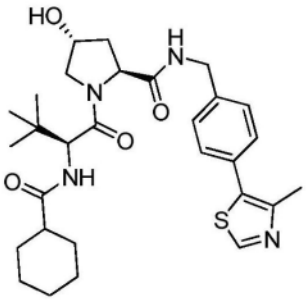
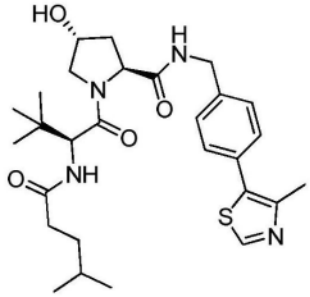
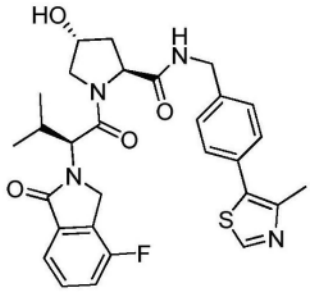
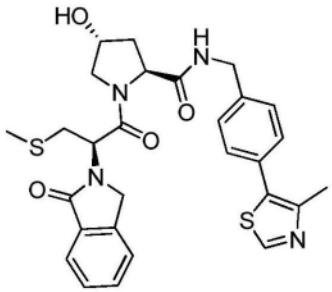
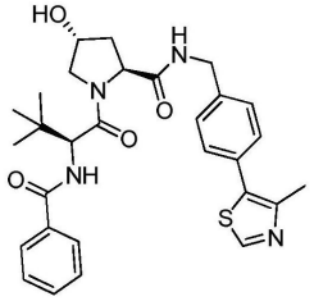
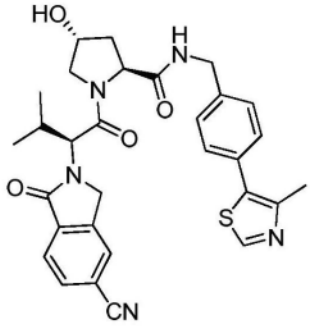
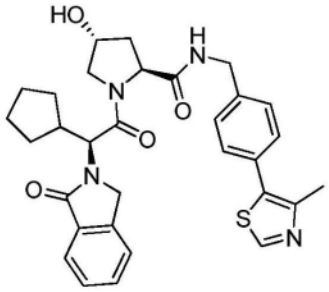
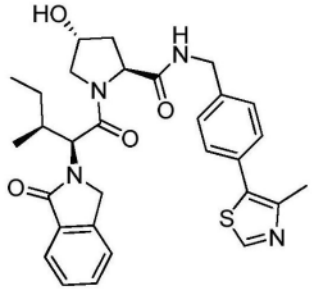
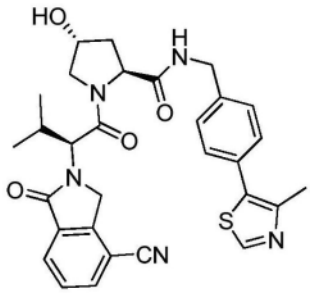
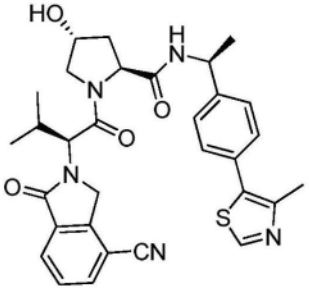
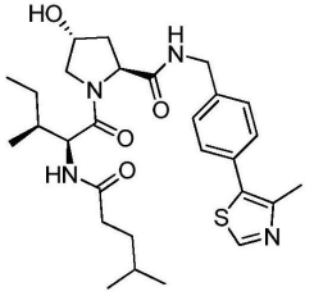
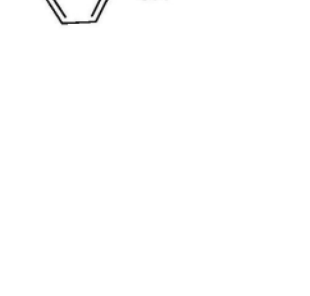
[1309]



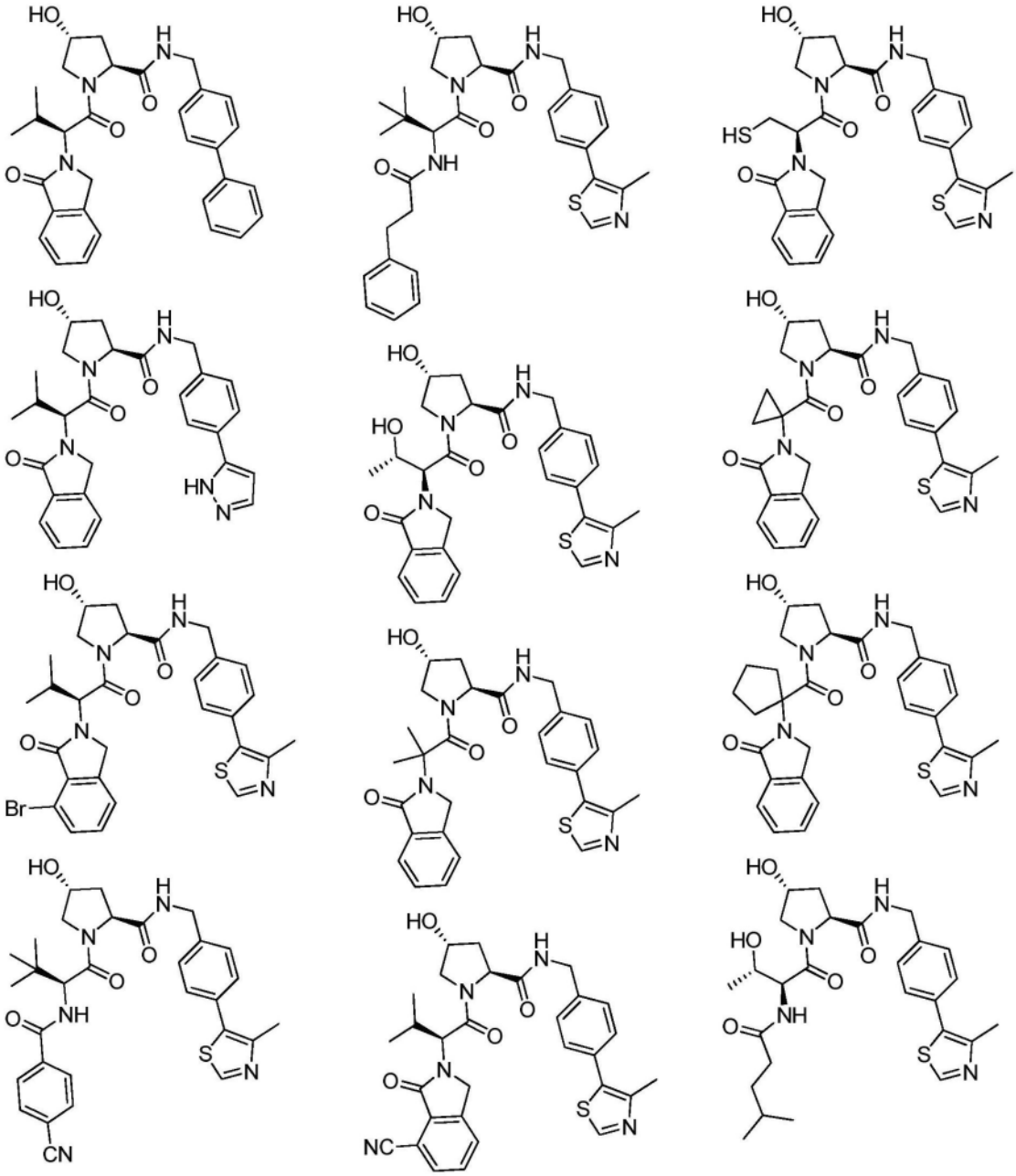
[1310]

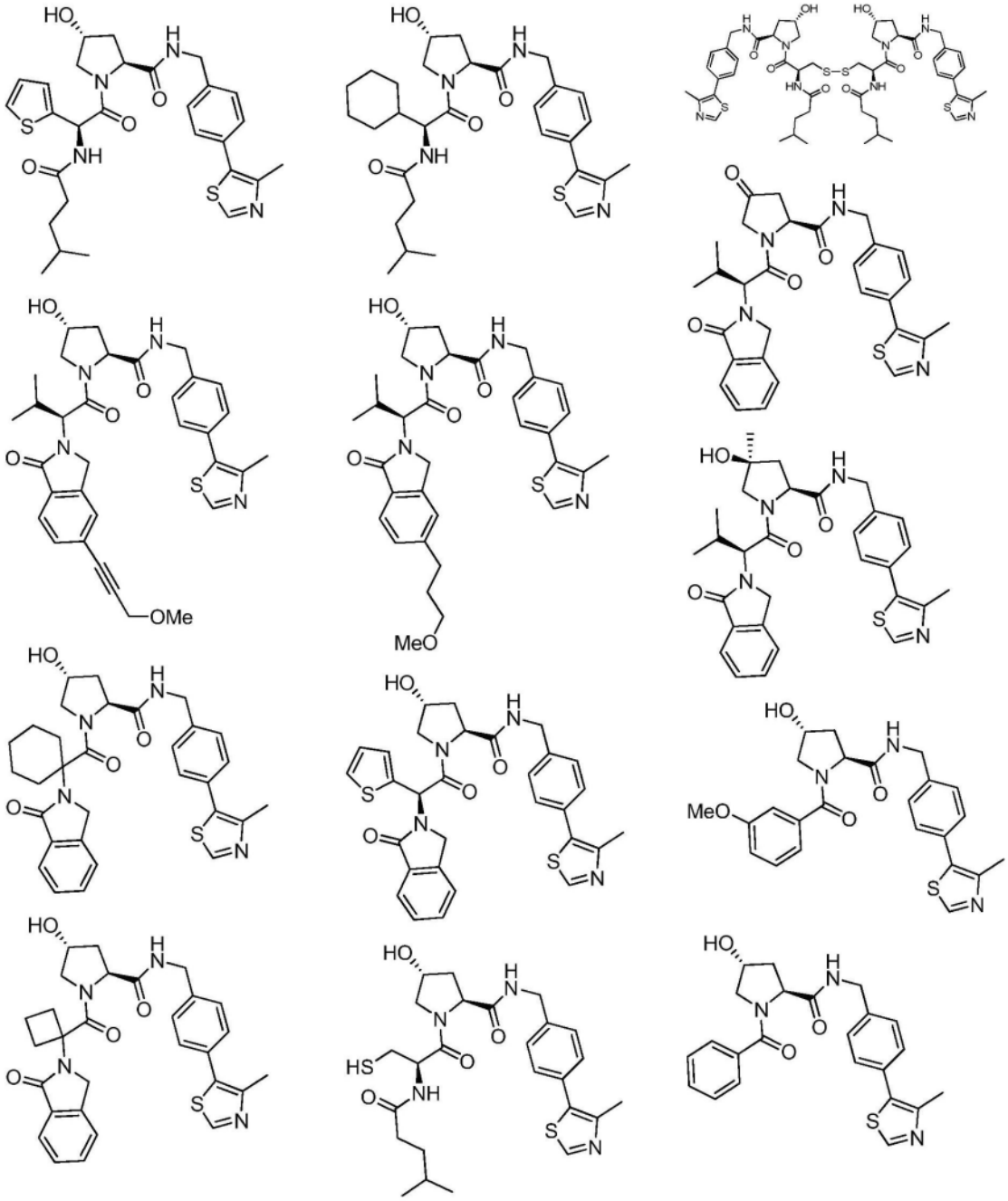
[1311]

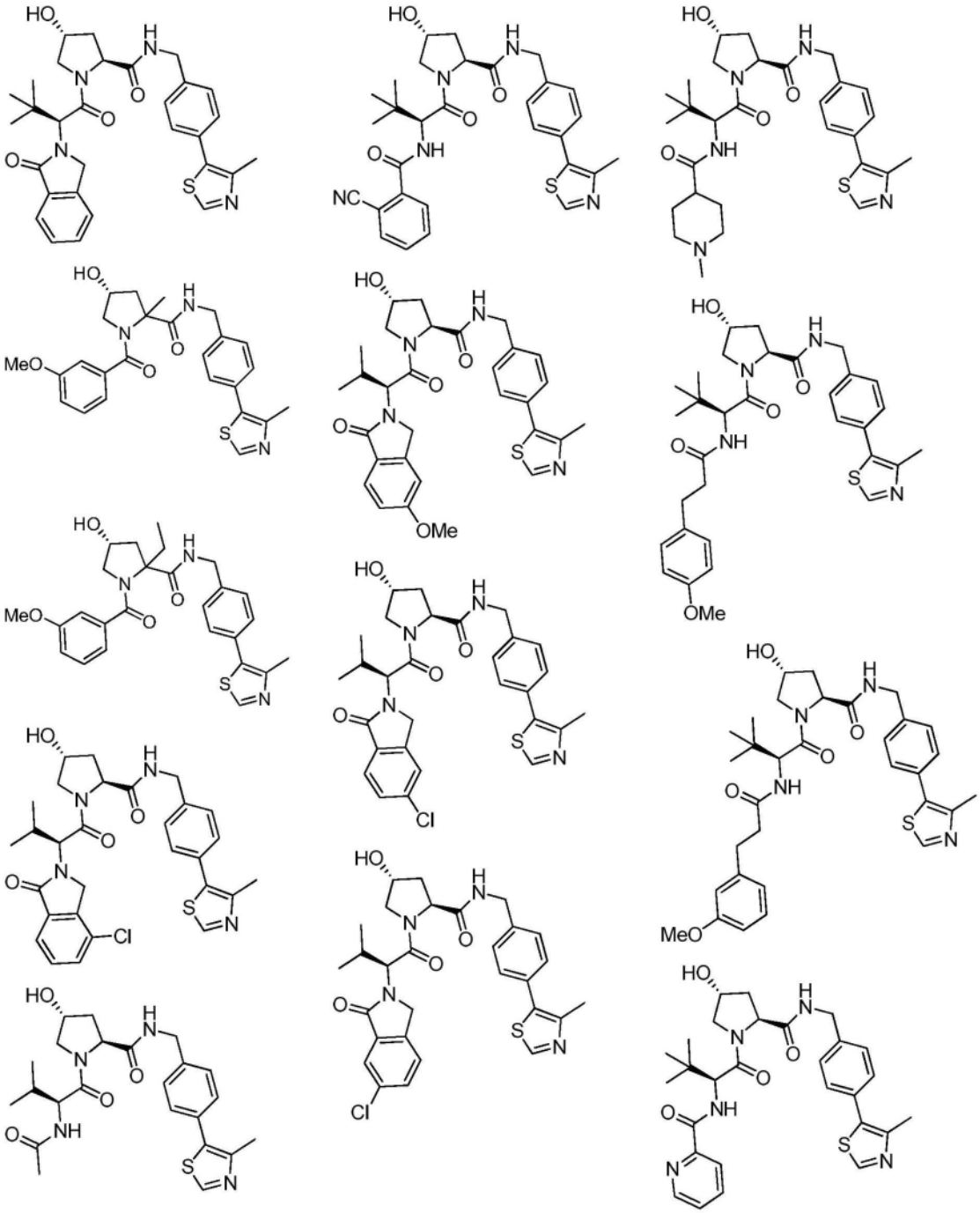
[1312]



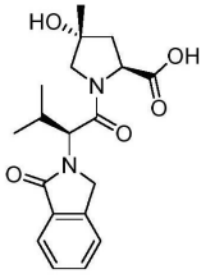
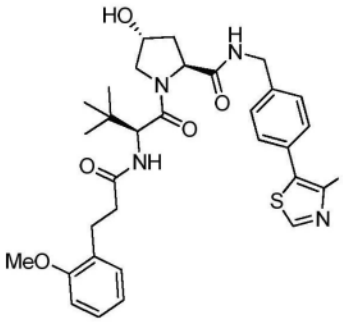
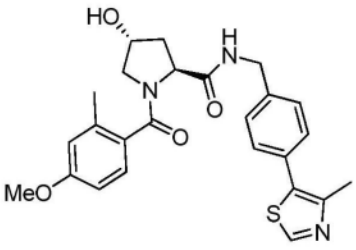
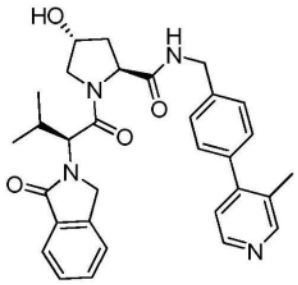
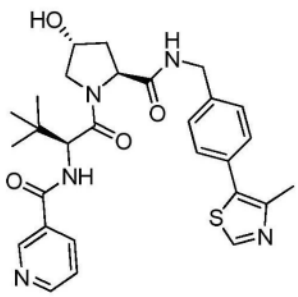
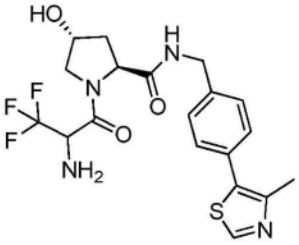
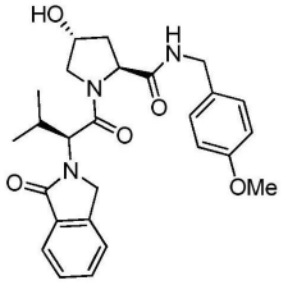
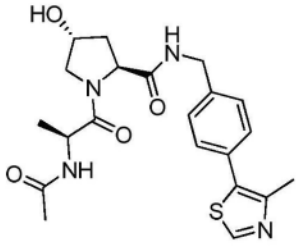
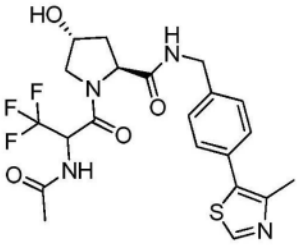
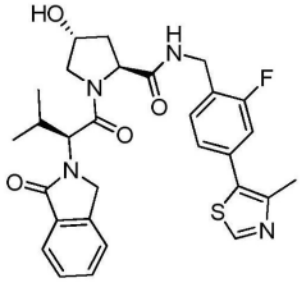
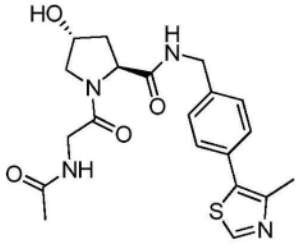
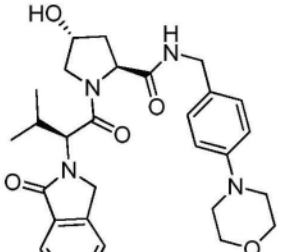
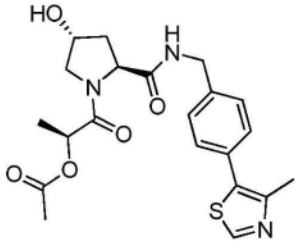
[1313]

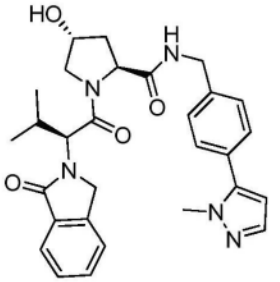


[1314]

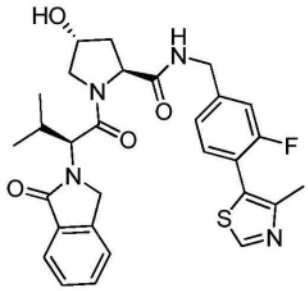
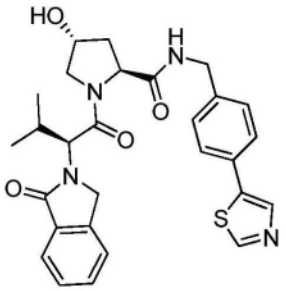
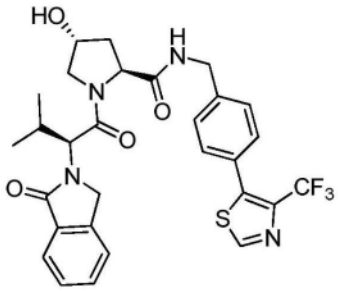
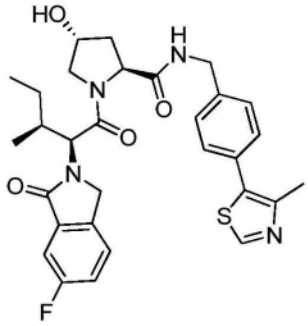
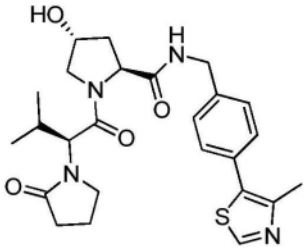
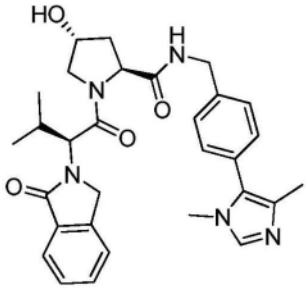
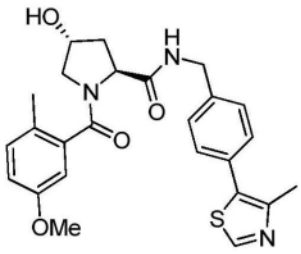
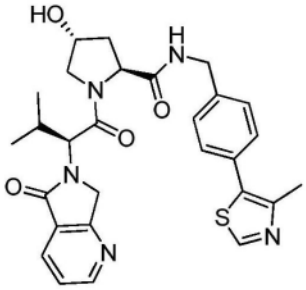
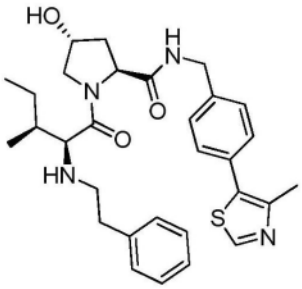
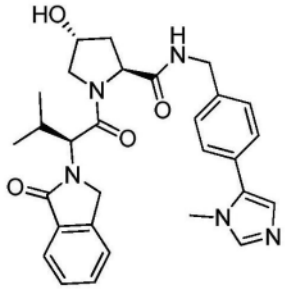
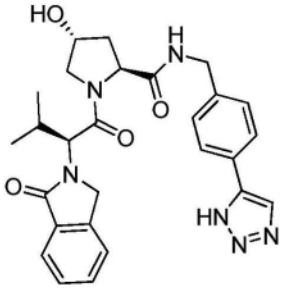
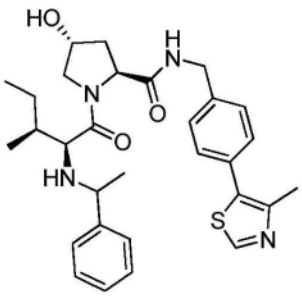
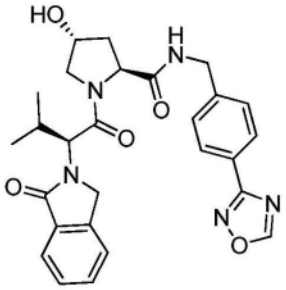


[1315]

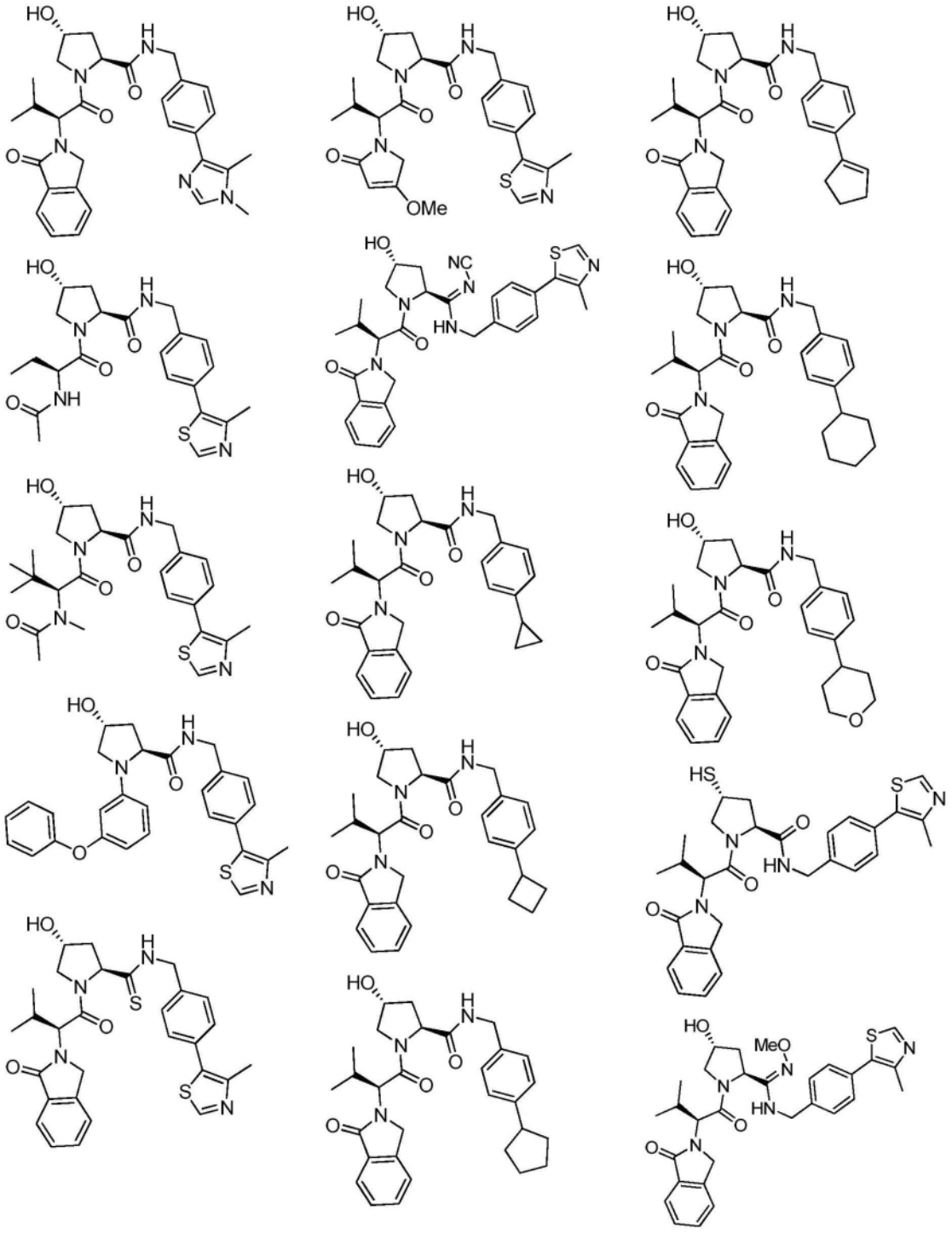
















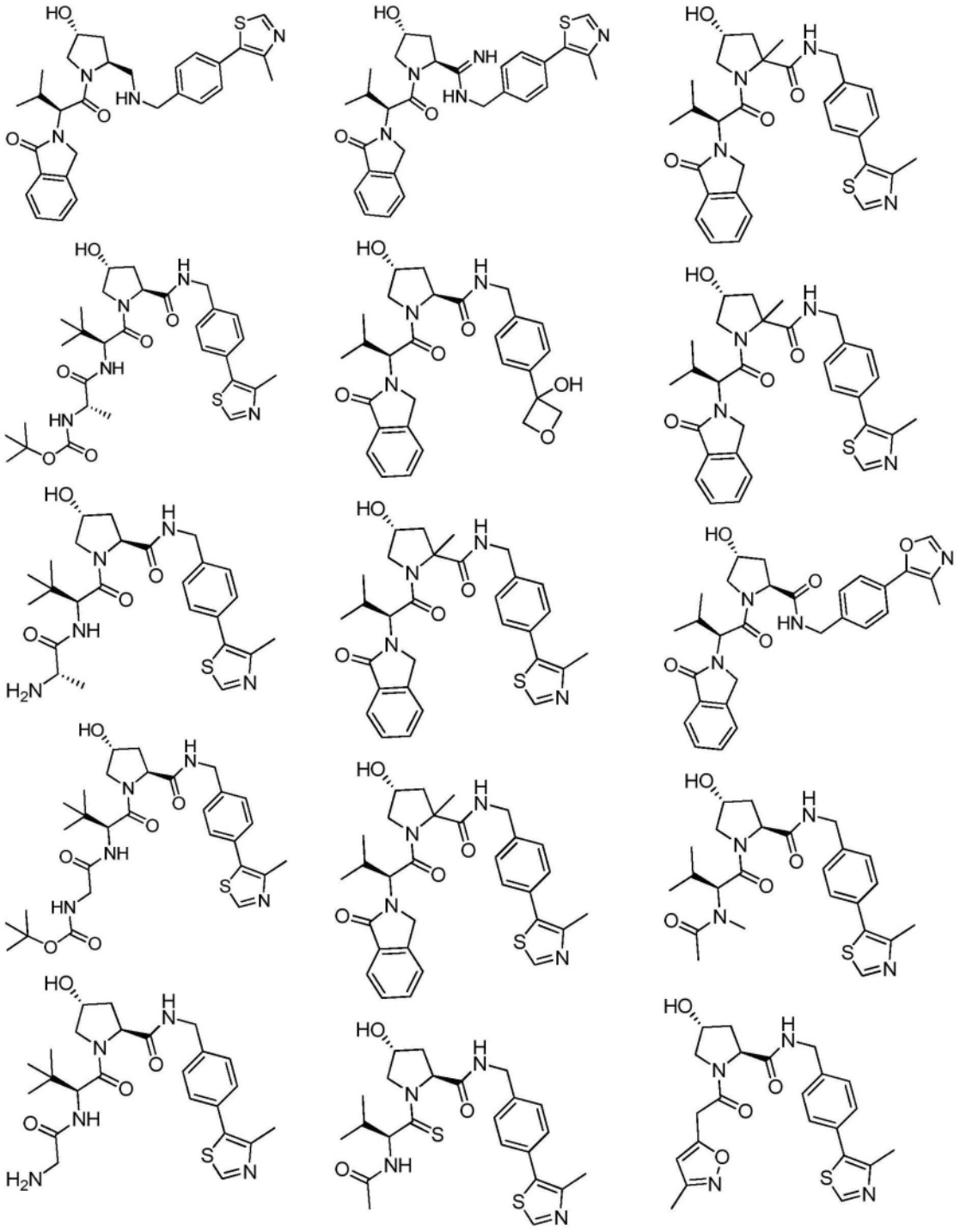
[1316]

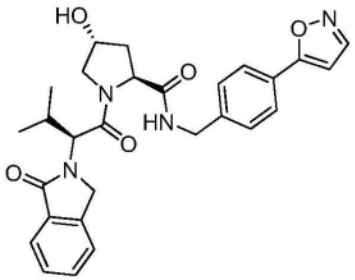
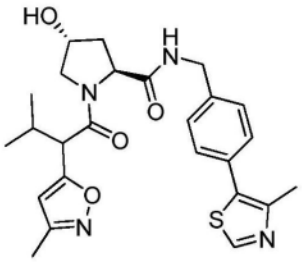
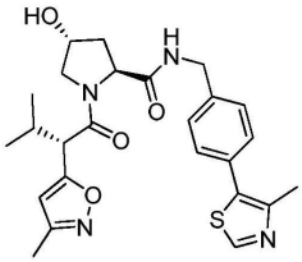
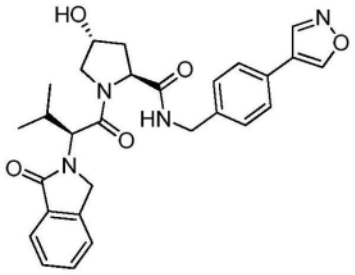
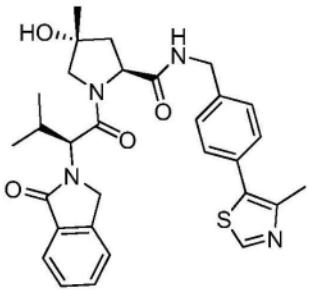
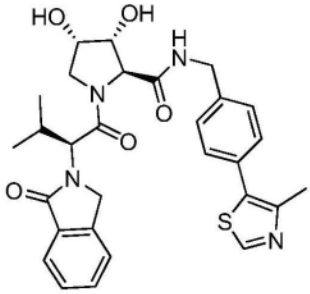
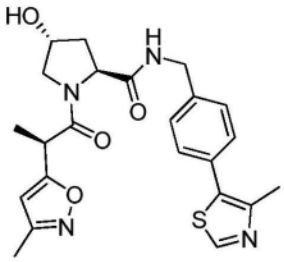
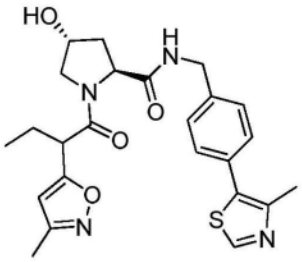
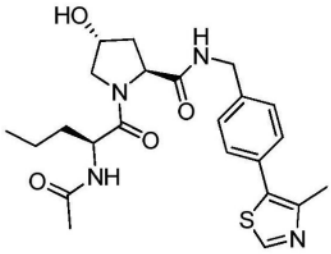
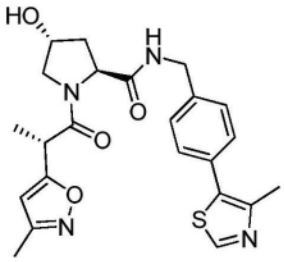
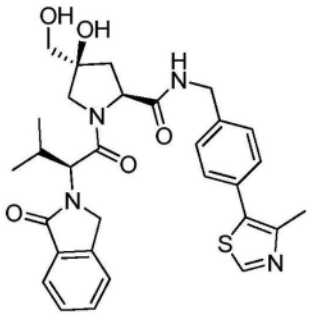
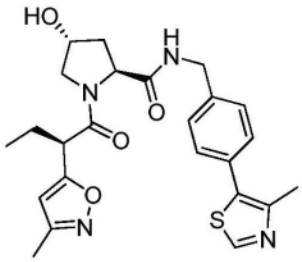
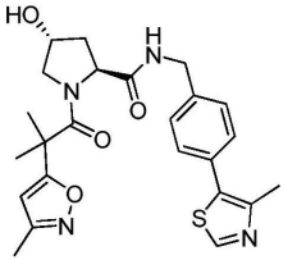
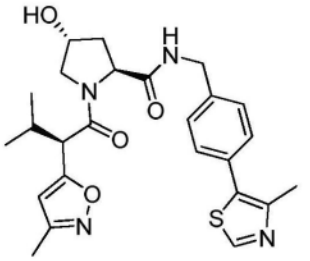
[1317]



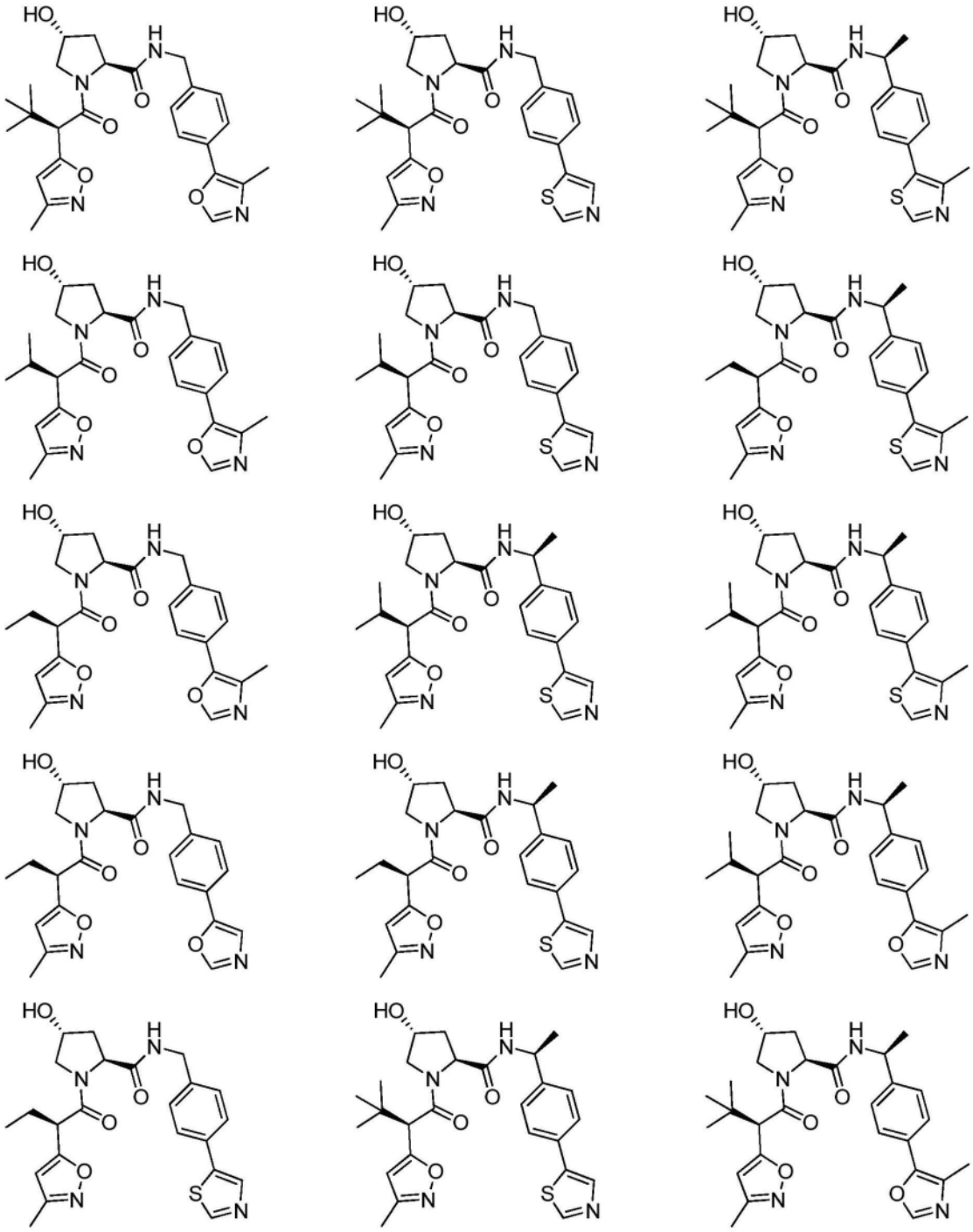
[1318]



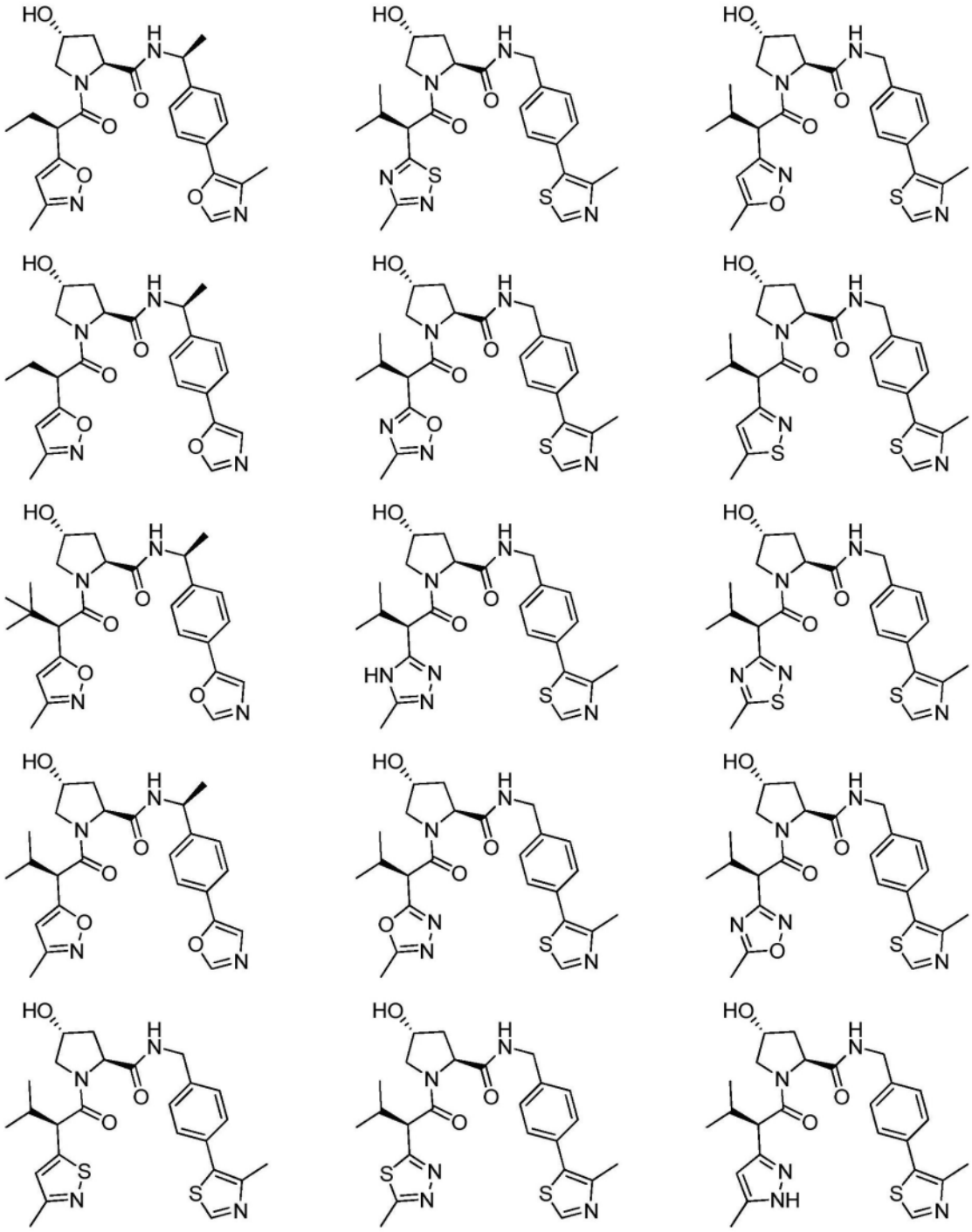
[1319]

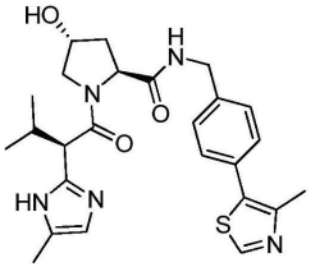
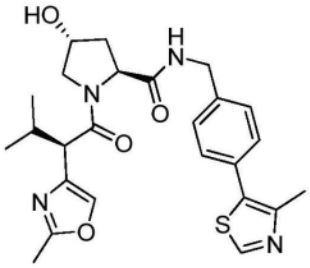
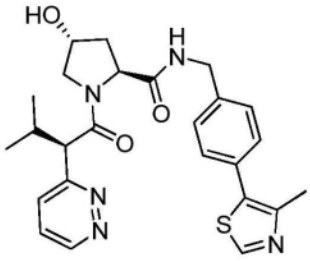
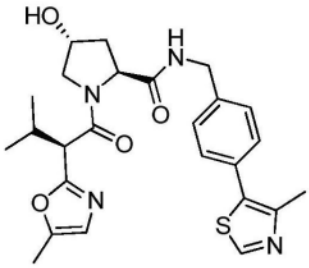
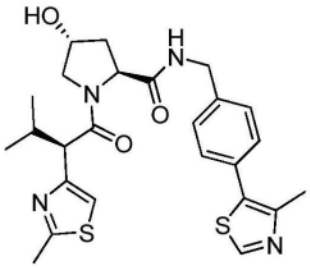
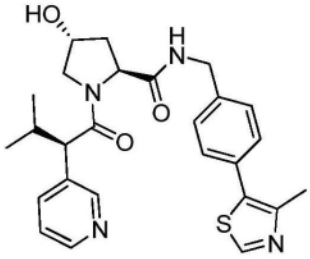
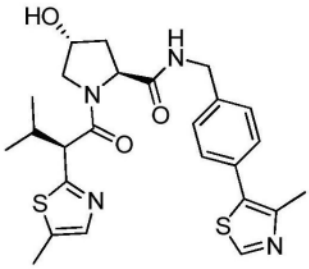
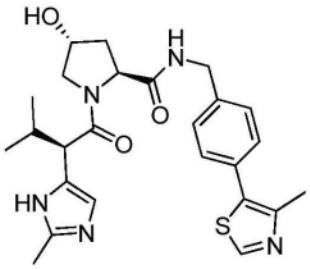
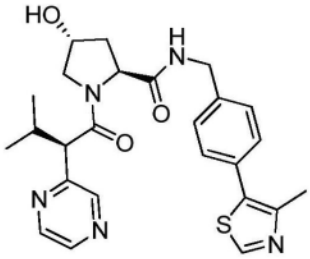
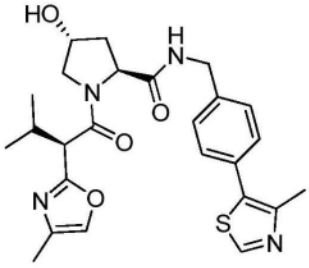
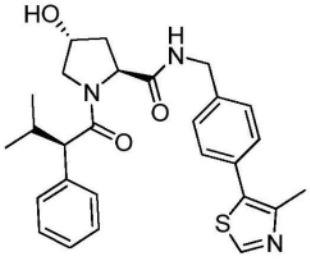
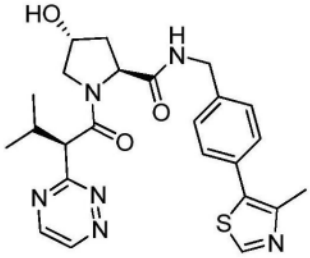
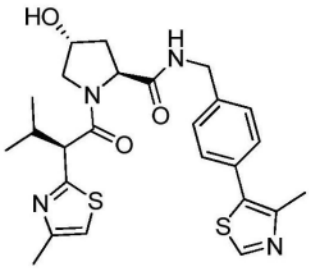
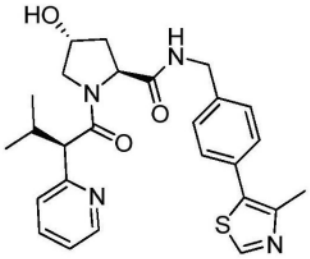
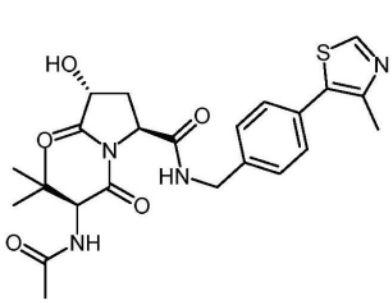
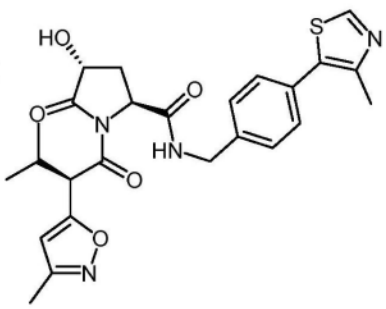
[1320]



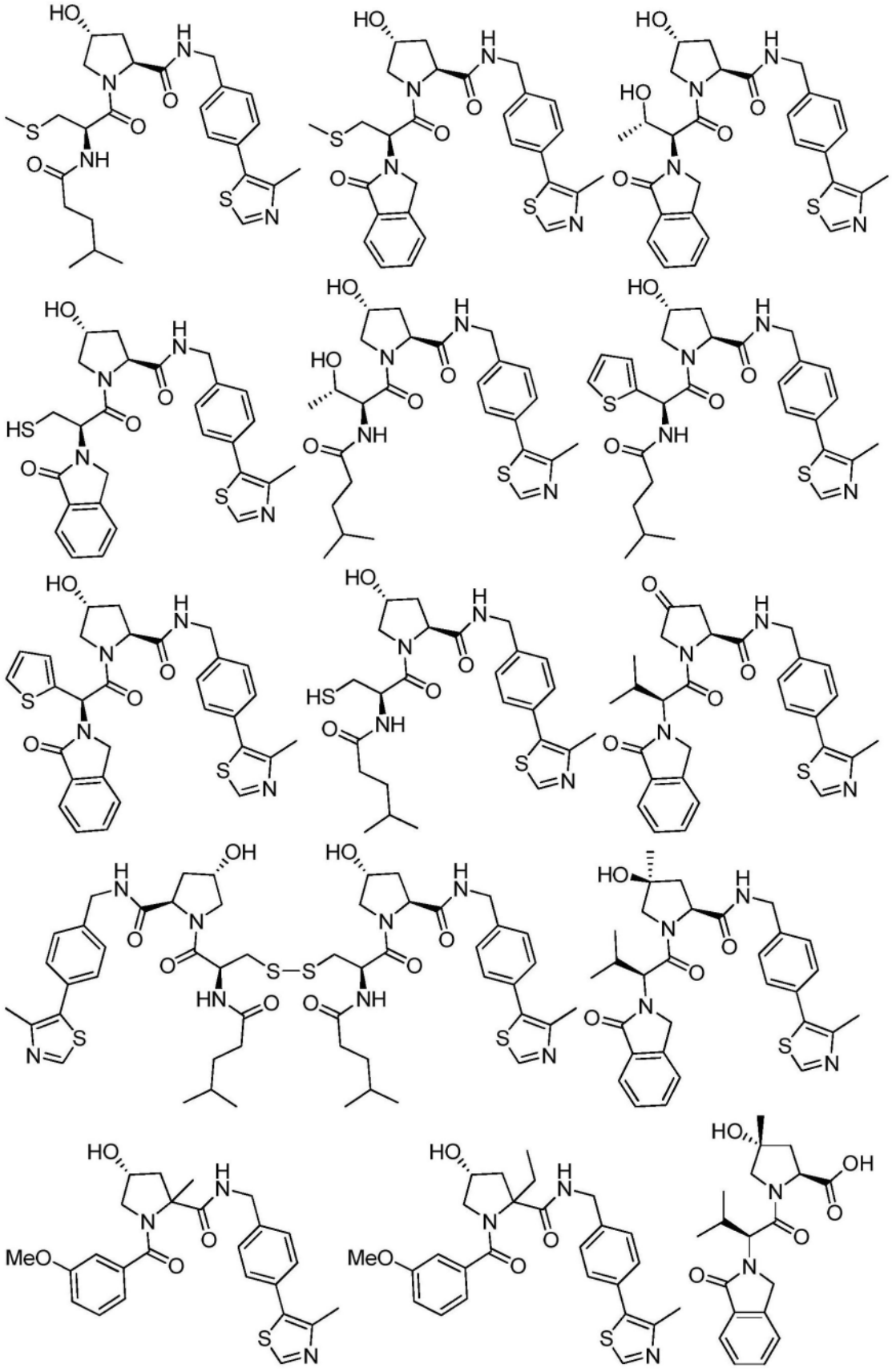
[1321]



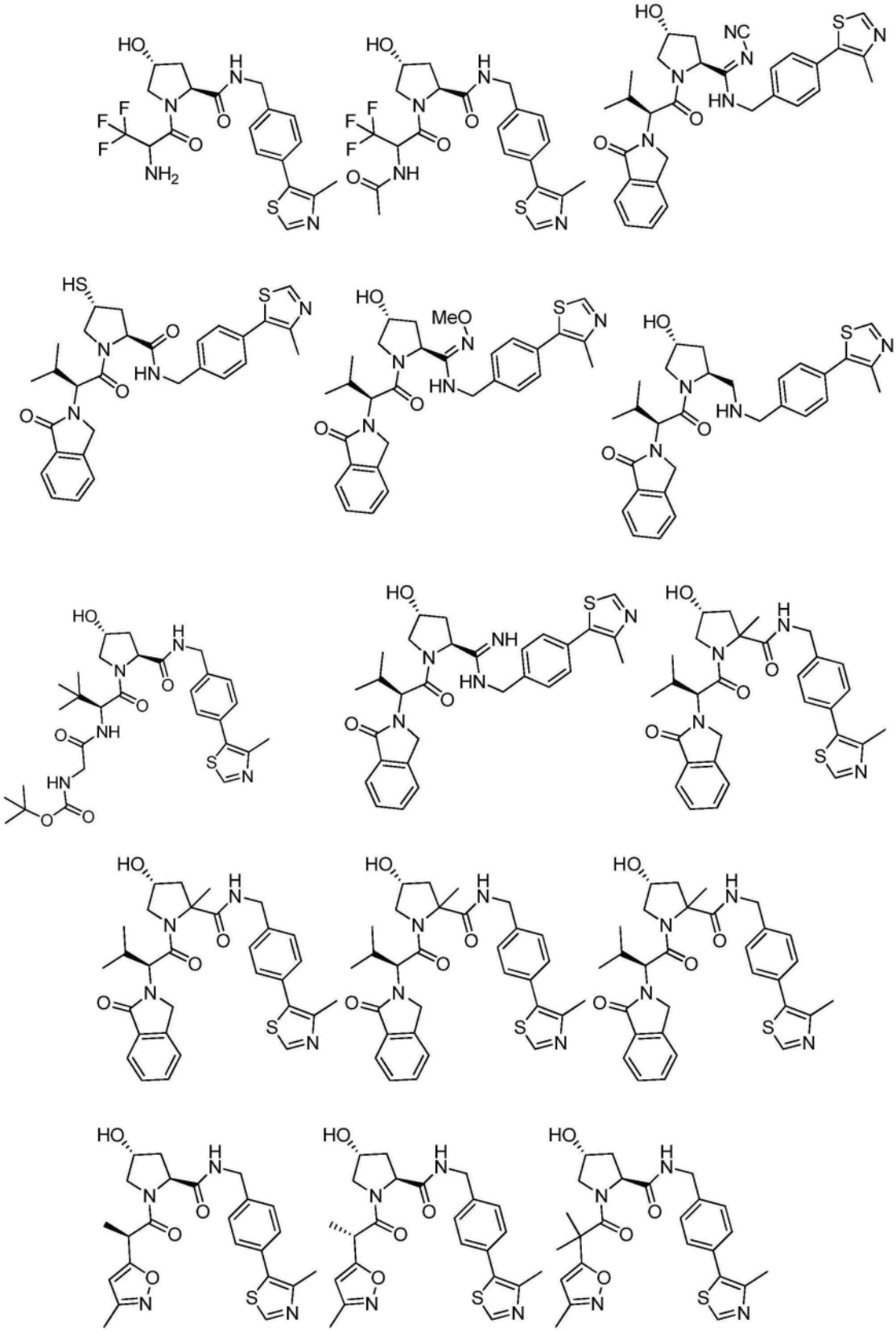
[1322]

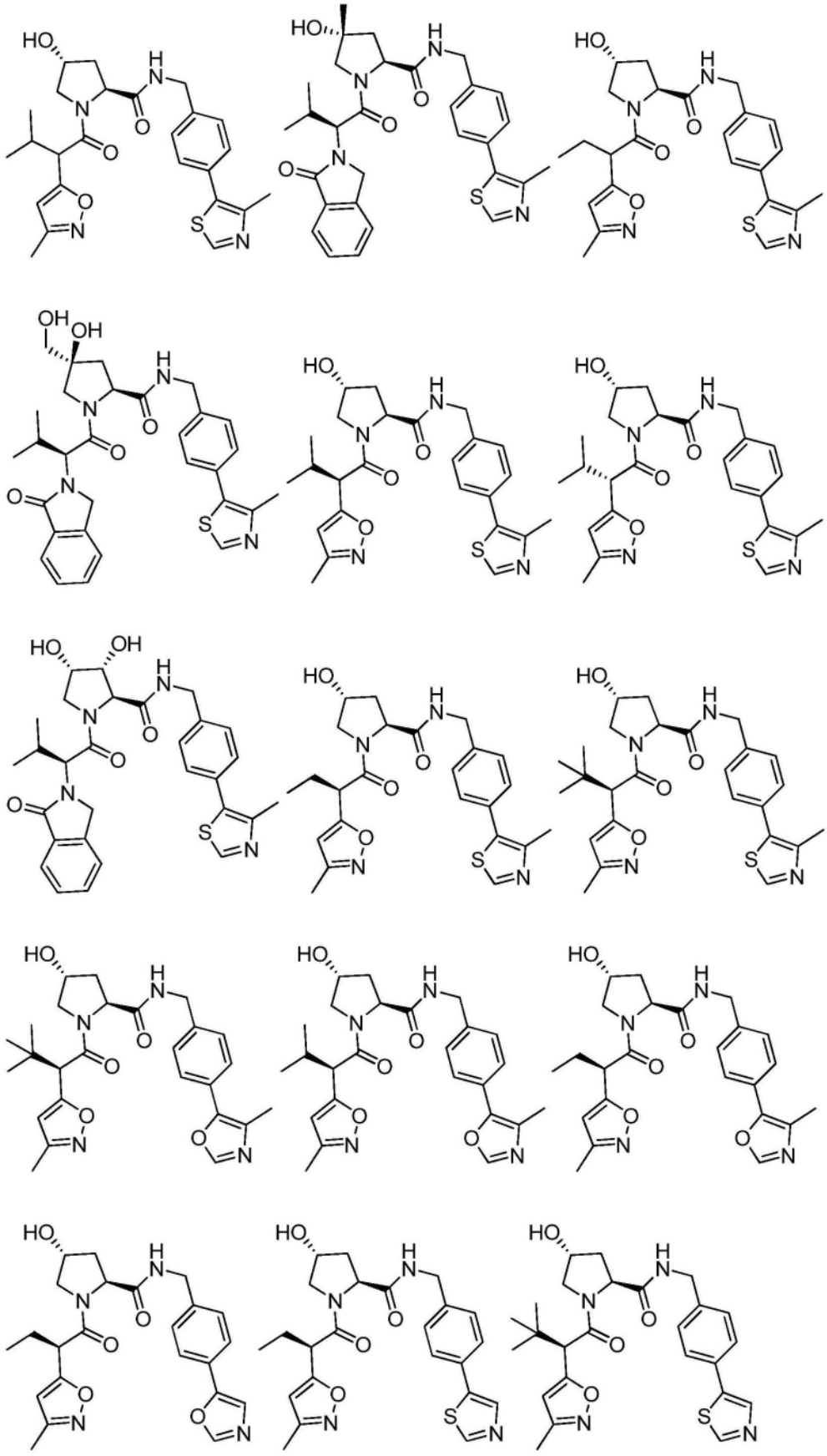
[1323]



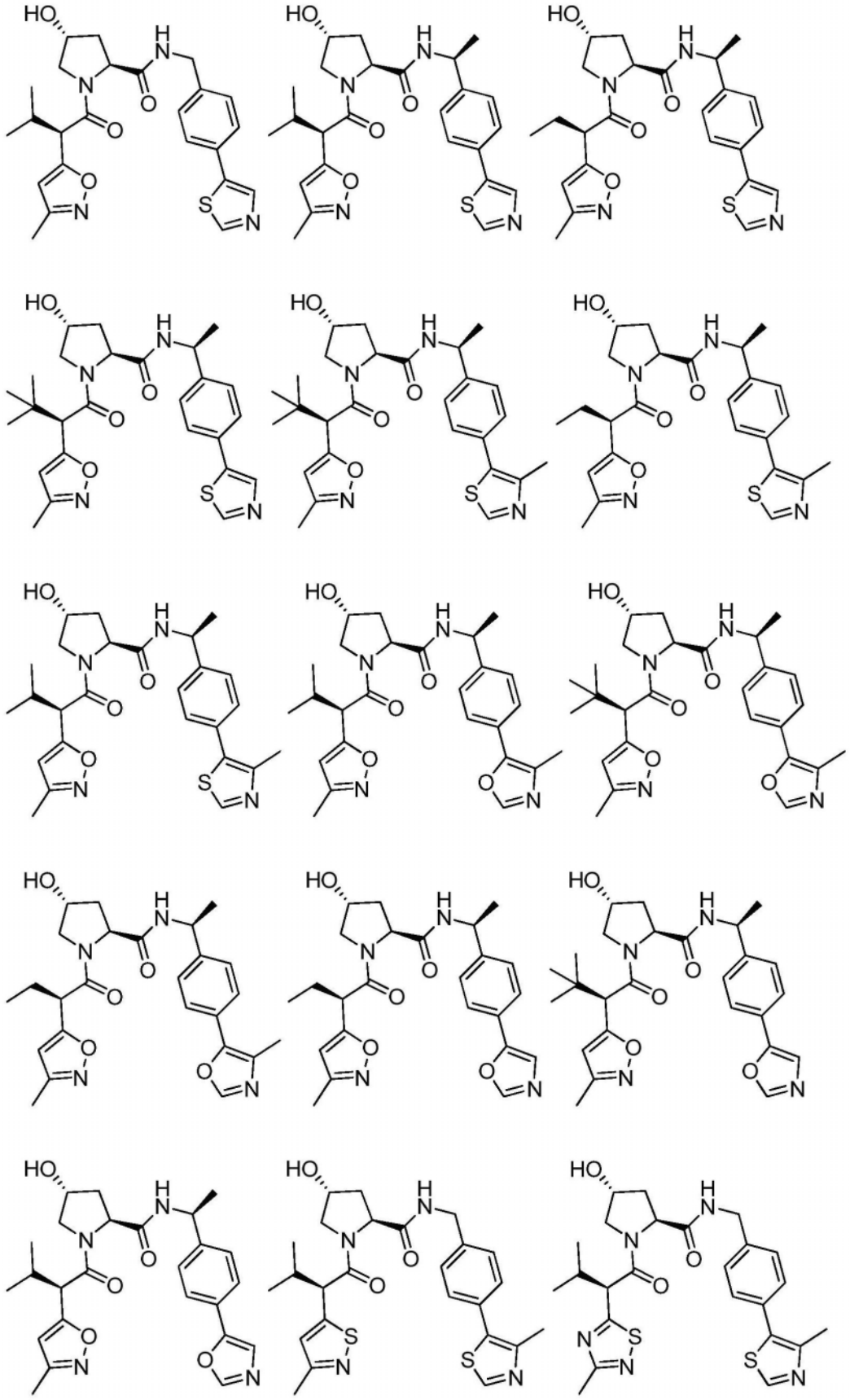
[1324]



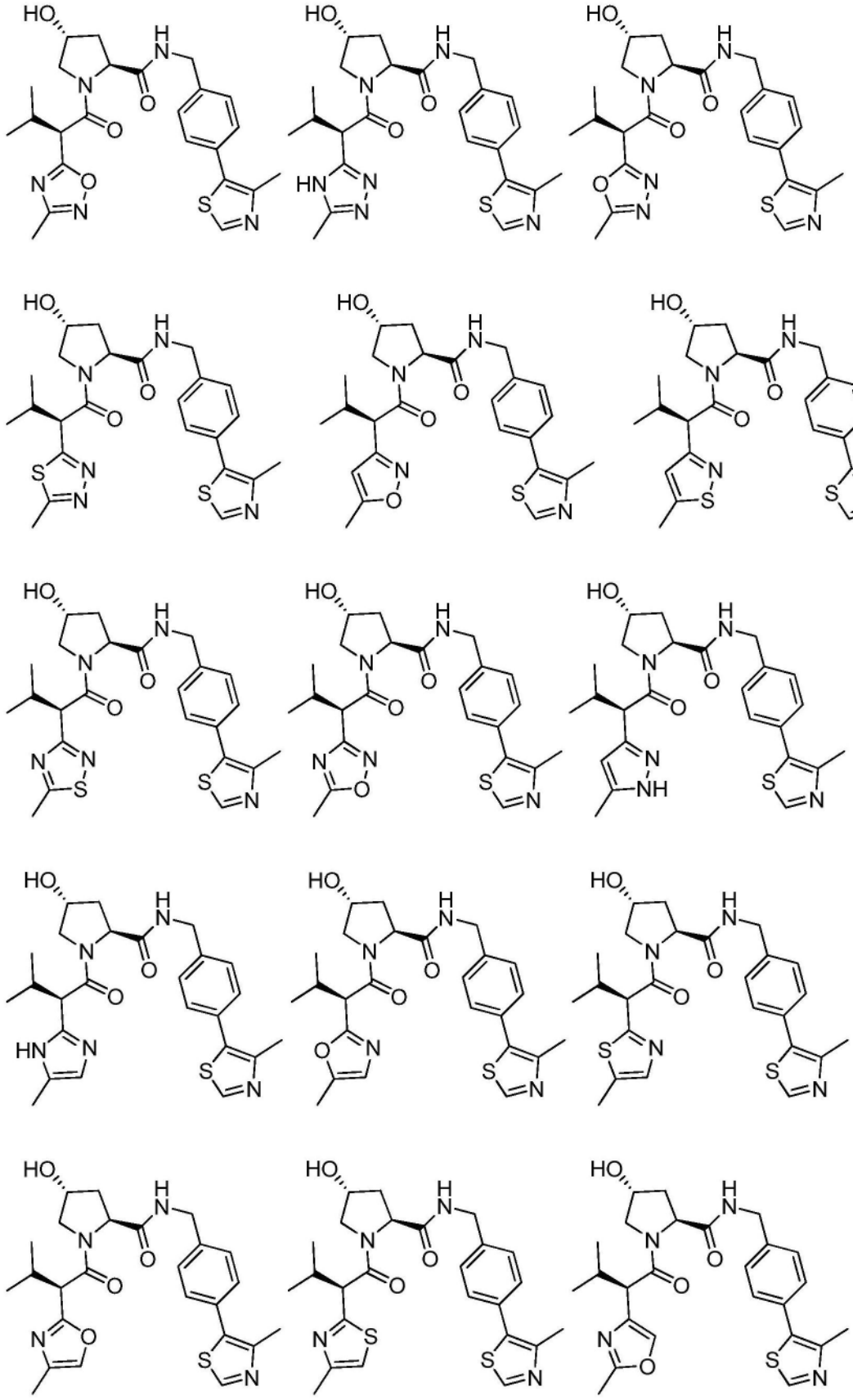
[1325]



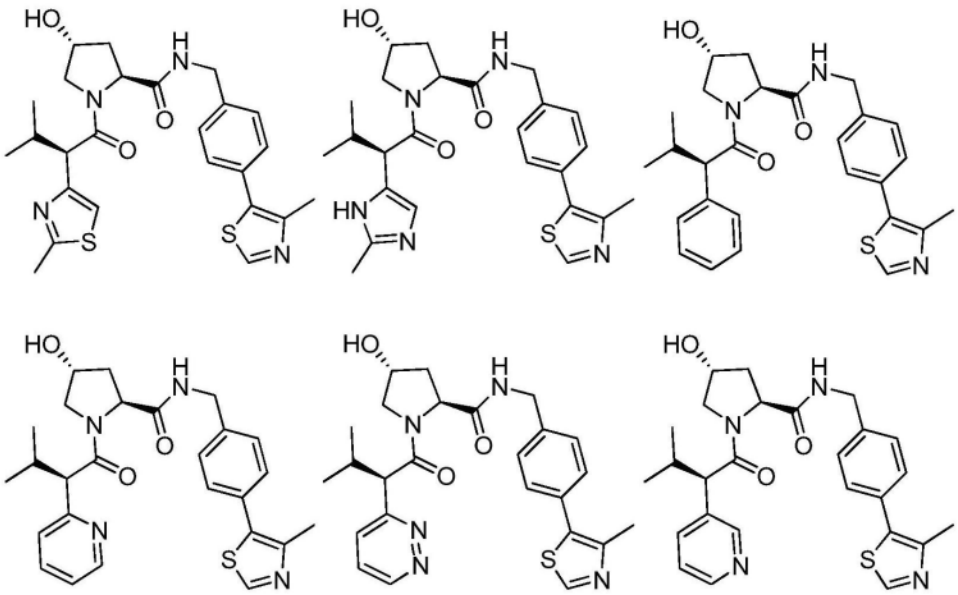
[1326]

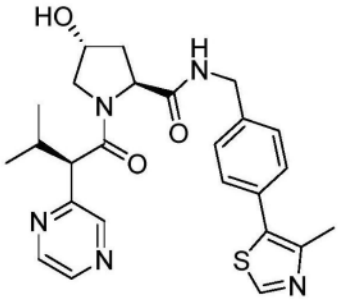


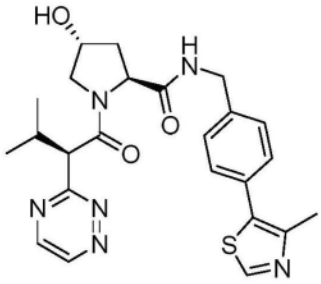
[1327]

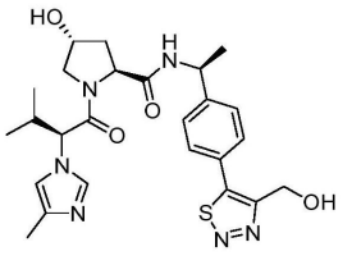


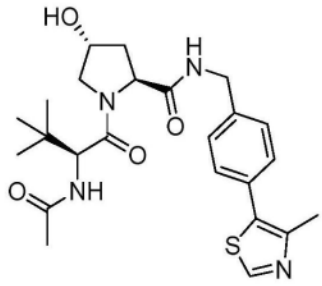
[1328]

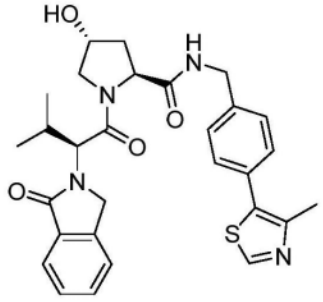


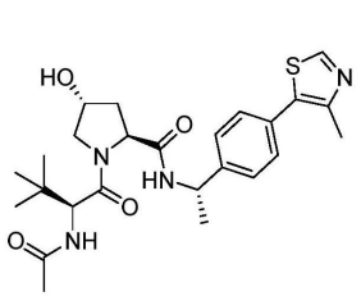


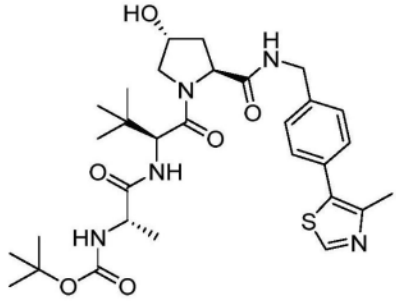


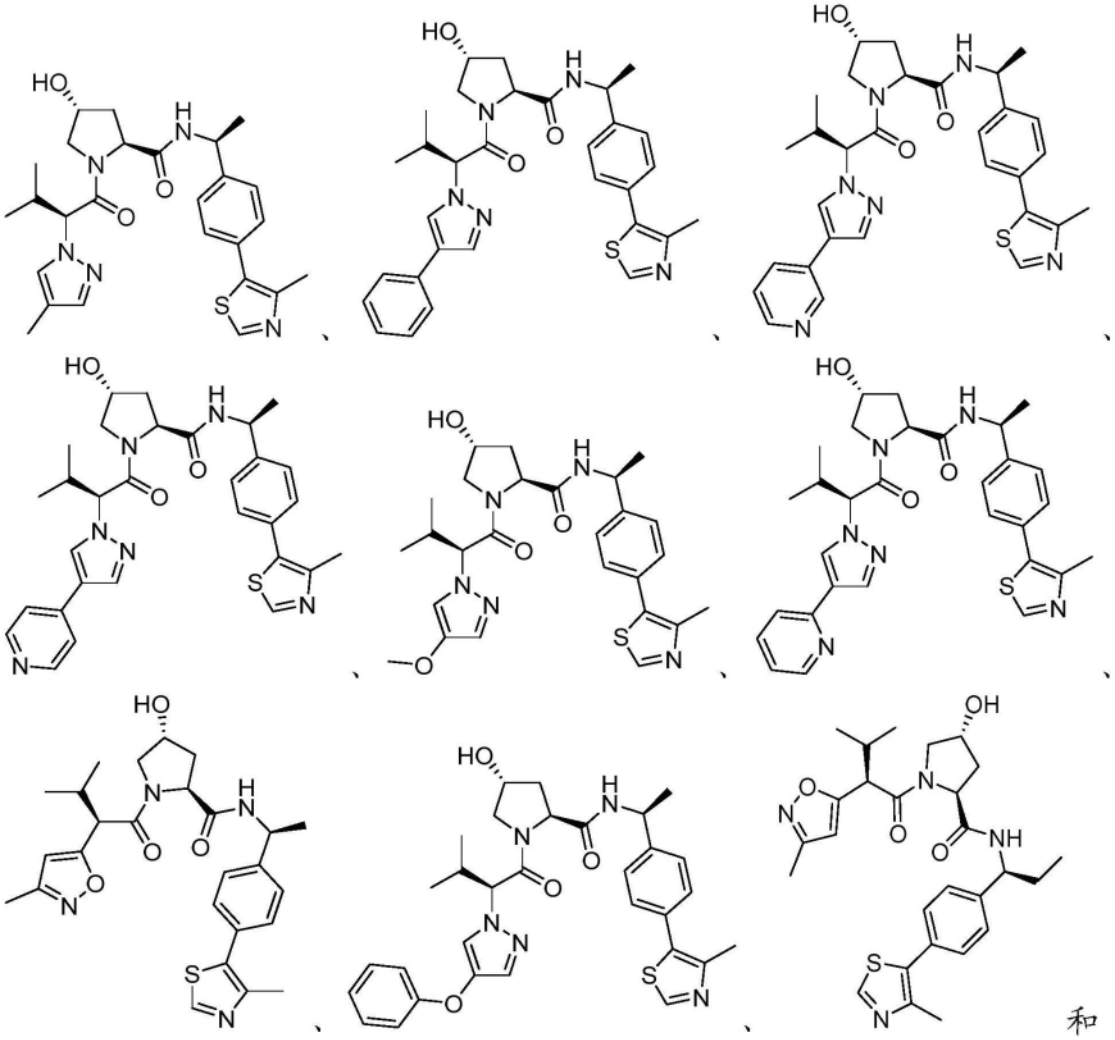


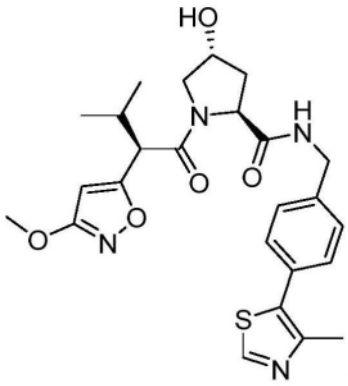








[1329] 

[1330]  ，其中VLM可以经由如本文所述的接头在任何适当的位置处连接至PTM，包括例如吲哚基团的芳基、杂芳基、苯基或苯基，任选地经由任何适当的官能团，例如胺、酯、醚、烷基或烷氧基。

[1331] 示例性接头

[1332] 在某些实施例中，如本文所述的化合物包括经由化学接头(L)化学连接或偶联至一个或多个ULM(例如，CLM、VLM、MLM、ILM或其组合中的至少一个)的一个或多个PTM。在某些实施例中，接头基团L是包含一个或多个共价连接的结构单元(例如，$-A^L{}_{1\ldots}(A^L)_q-$或$-(A^L)_q-$)的基团，其中A_1为与PTM偶联的基团，并且A_q为与ULM偶联的基团。

[1333] 在某些实施例中，接头基团L是$-(A^L)_q-$：

[1334] $(A^L)_q$(AL)q为与ULM(例如CLM、VLM、ILM、MLM、CLM'、VLM'、ILM'和/或MLM')、PTM部分或其组合中的至少一个连接的基团;和

[1335] 接头的q为大于或等于1的整数;

[1336] 每个A^L独立地选自键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、CR^{L1}=CR^{L2}、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选被0-9个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺环烷基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选被0-8个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{5-13}螺杂环烷基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基,其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选与其它基团连接,以形成任选被0-4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分;和

[1337] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH SO_2NH_2。

[1338] 在某些实施例中,接头的q是大于或等于0的整数。在某些实施例中,q是大于或等于1的整数。

[1339] 在某些实施例中,例如,当接头的q大于2时,$(A^L)_q$为与ULM连接的基团,并且A_1和$(A^L)_q$经由接头(L)的结构单元连接。

[1340] 在某些实施例中,例如,当接头的q为2时,$(A^L)_q$为连接至$A^L{}_1$和ULM的基团。

[1341] 在某些实施例中,例如,当接头的q为1时,接头基团L的结构为-$A^L{}_1$-,并且$A^L{}_1$为连接至ULM部分和PTM部分的基团。

[1342] 在某些实施例中,接头(L)包含由选自以下的一般结构表示的基团:

[1343] -$NR(CH_2)_n$-(低级烷基)-、-$NR(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-、-$NR(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(低级烷氧基)-(低级烷基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(环烷基)-(低级烷基)-OCH_2-、-$NR(CH_2)_n$-(杂环烷基)-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(杂环烷基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(hetero芳基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-(hetero芳基)-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(环烷基)-O-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-NH-芳基-O-CH_2-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-(低级烷基)-O-芳基-CH_2、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-芳基-、-$NR(CH_2CH_2O)_n$-环烷基-O-(杂芳基)1-、-$NR(CH_2CH_2)_n$-(环烷基)-O-(杂环)-CH_2、-$NR(CH_2CH_2)_n$-(杂环)-(杂环)-CH_2、-N(R1R2)-(杂环)-CH_2;其中

[1344] 接头的n可以是0至10;

[1345] 接头的R可以是H、低级烷基;

[1346] 接头的R1和R2可以与连接N形成环。

[1347] 在某些实施例中,接头(L)包含由选自以下的一般结构表示的基团:

[1348] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

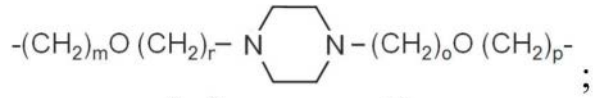
[1349] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-,

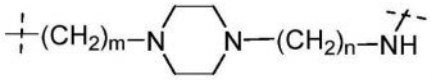
[1350] -O-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

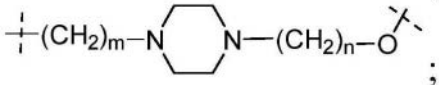
[1351] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

[1352] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

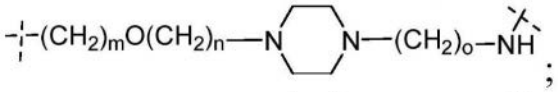
[1353] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-;

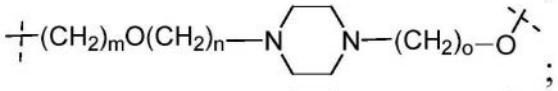

;

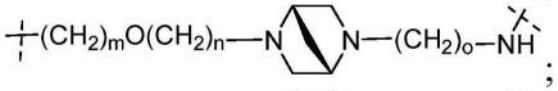

;

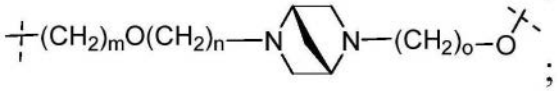

;

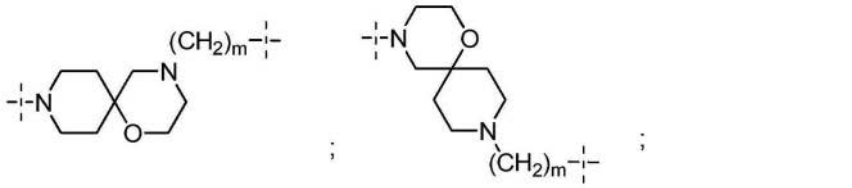
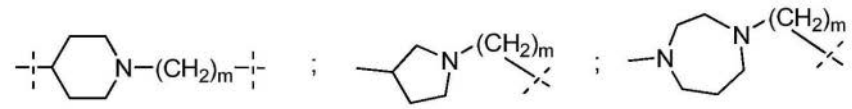
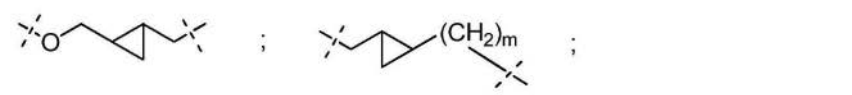
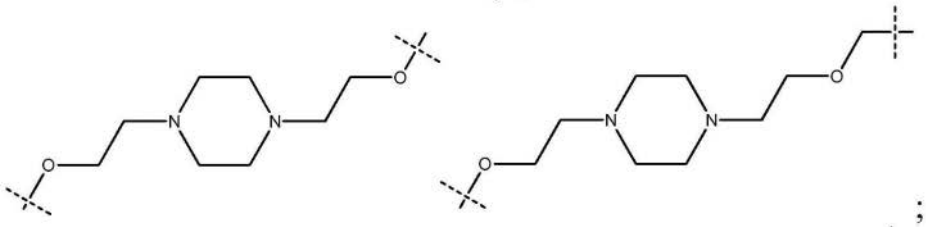
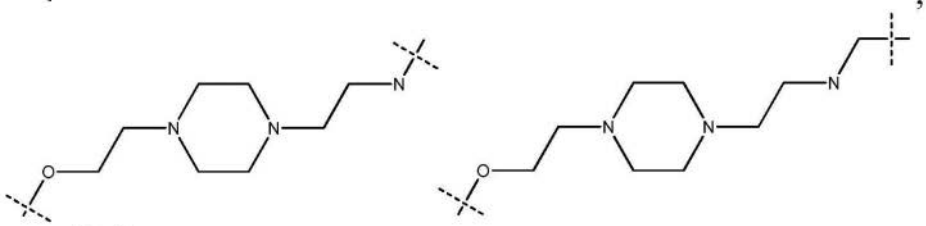
[1354]


;

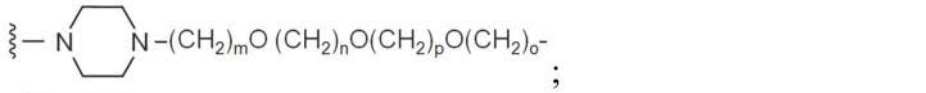
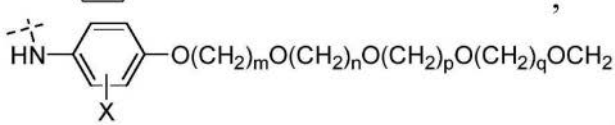
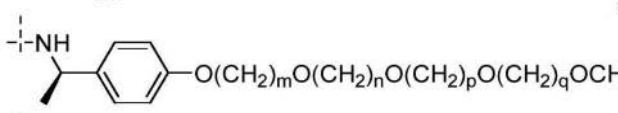
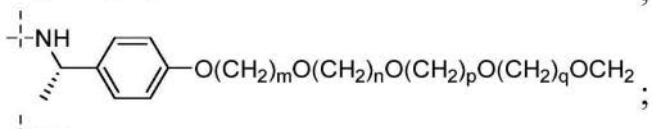
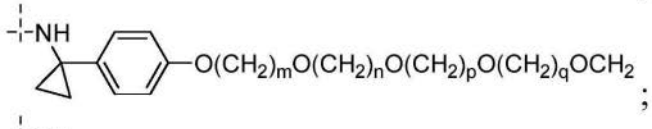
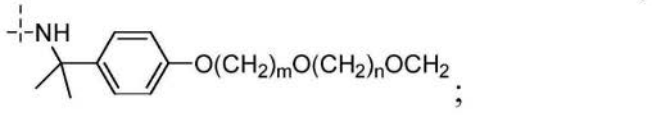
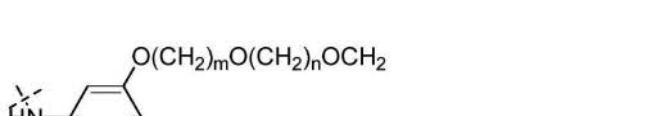

;


;

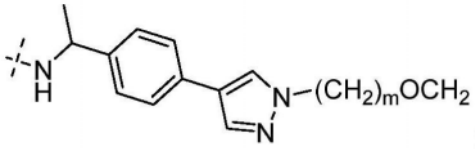

;

[1355]

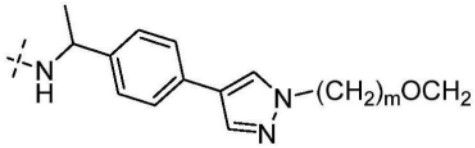
; 和

[1356]  其中 ;

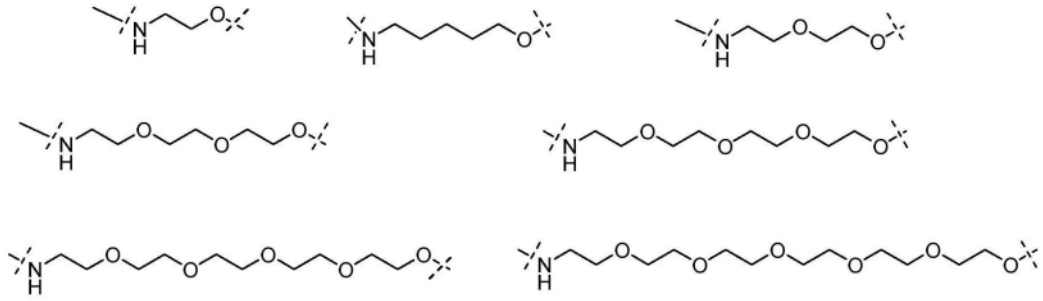
[1357] 接头的m、n、o、p、q和r独立地是0、1、2、3、4、5、6;当数目为零时,不存在N-O或O-O键

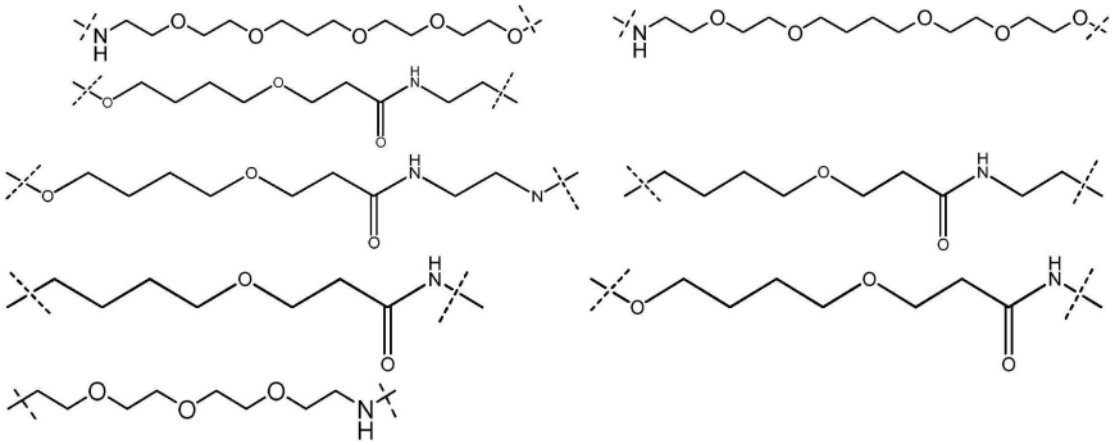
[1358] 接头的R为H、甲基和乙基;

[1359] 接头的X为H和F

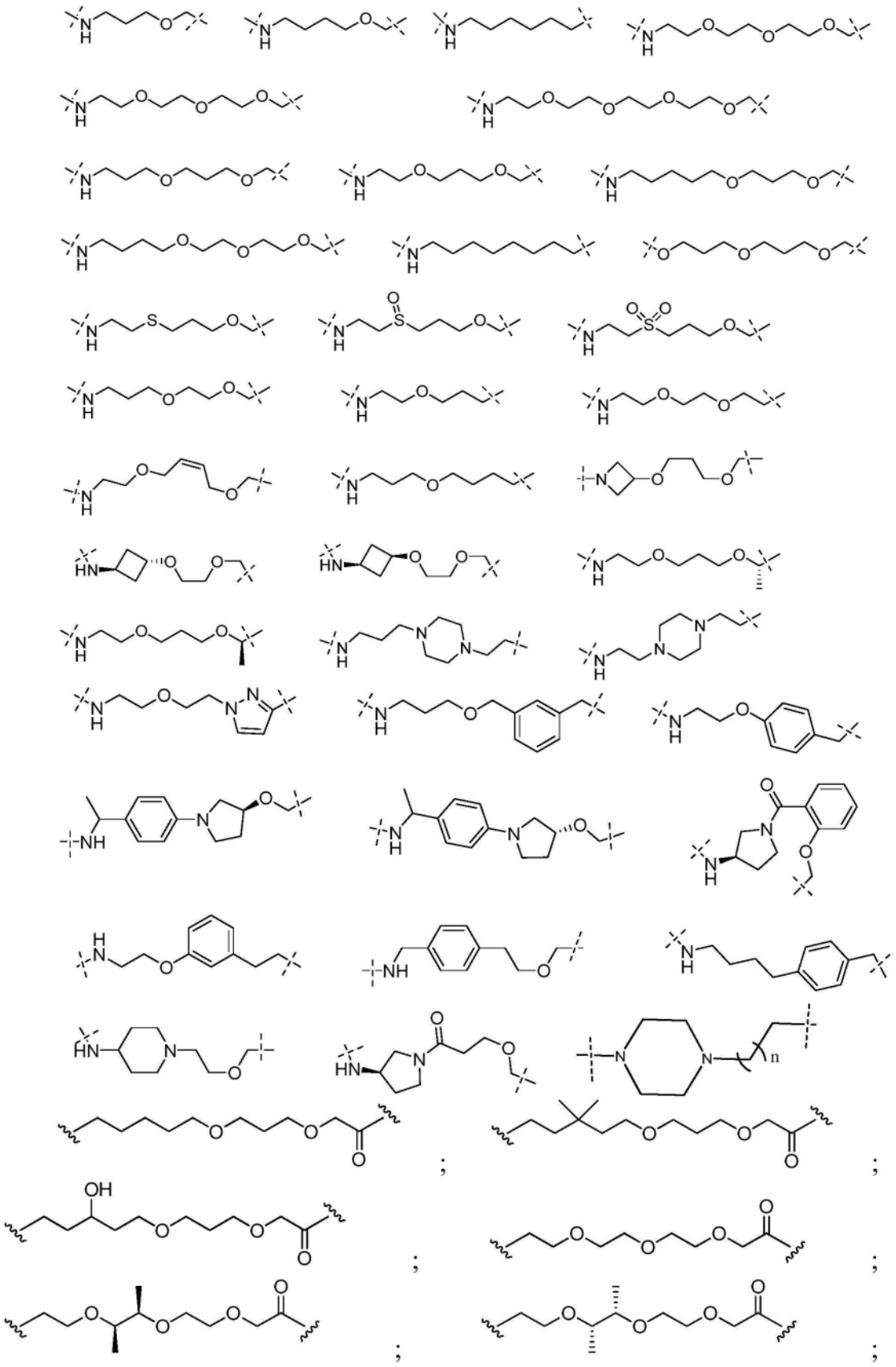
[1360] 

[1361] 其中接头的m可以是2、3、4、5

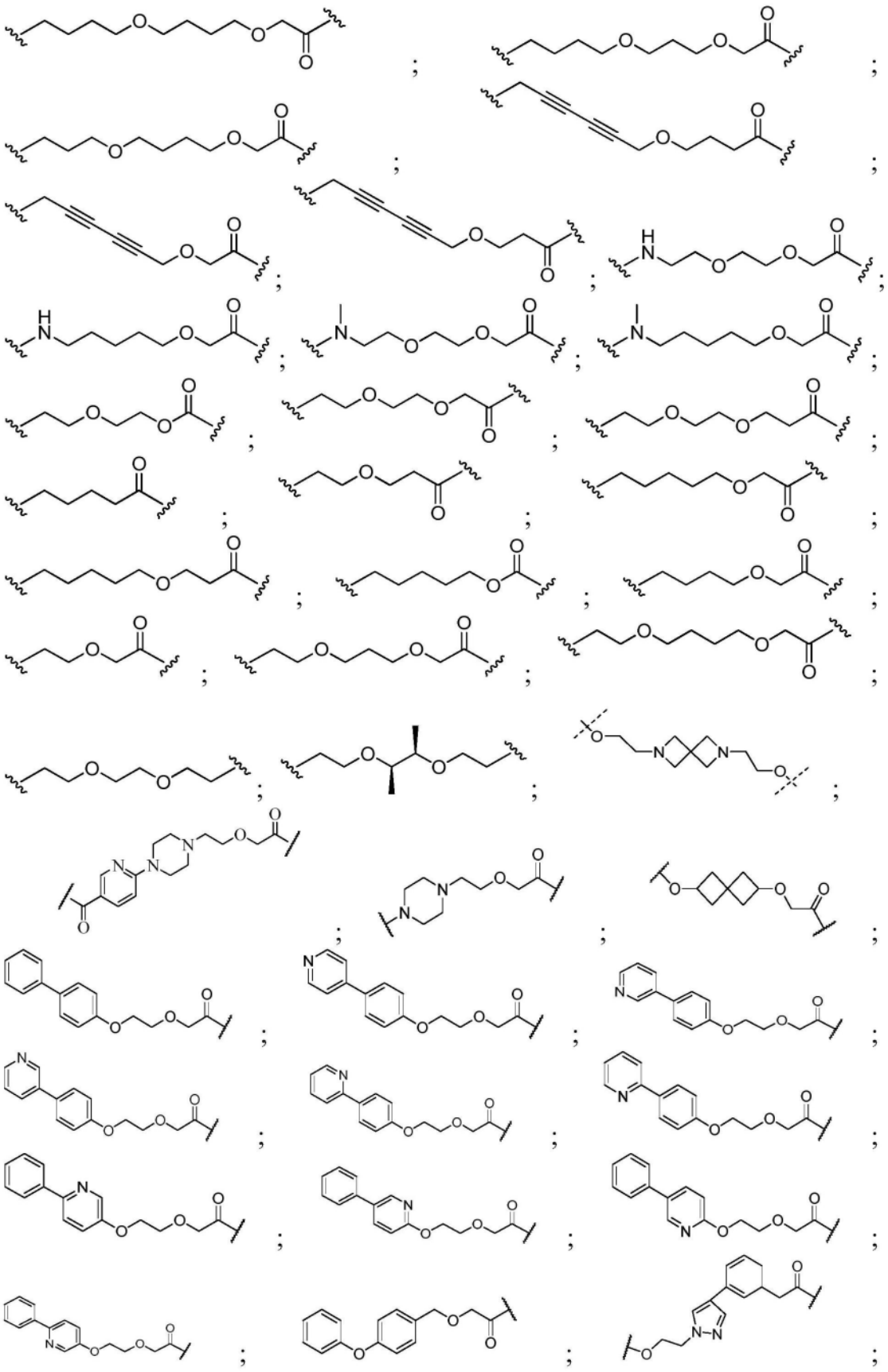


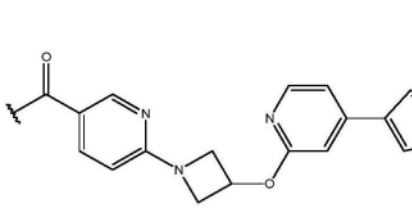
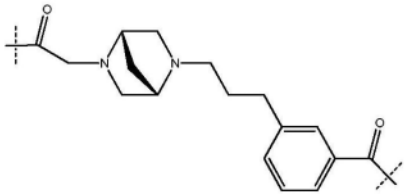
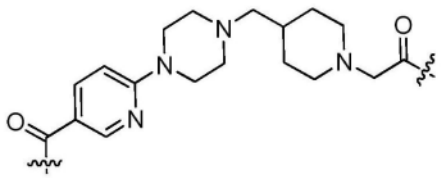
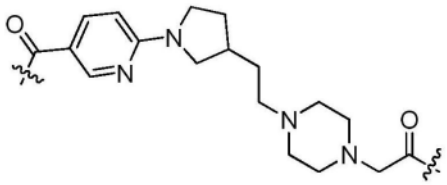
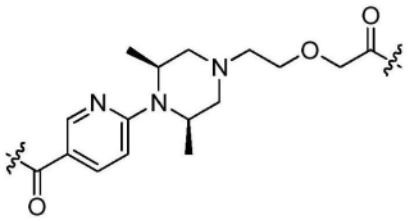
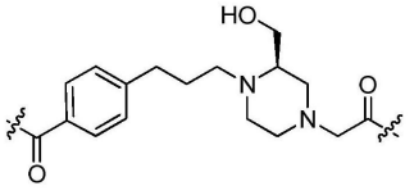
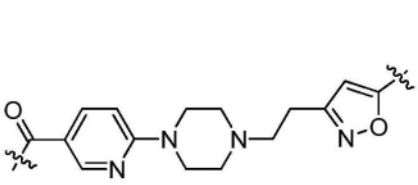
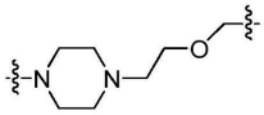
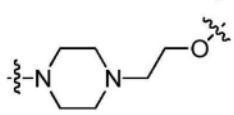
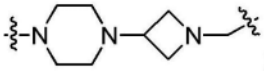
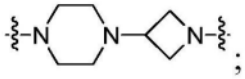
[1362] 

[1363]

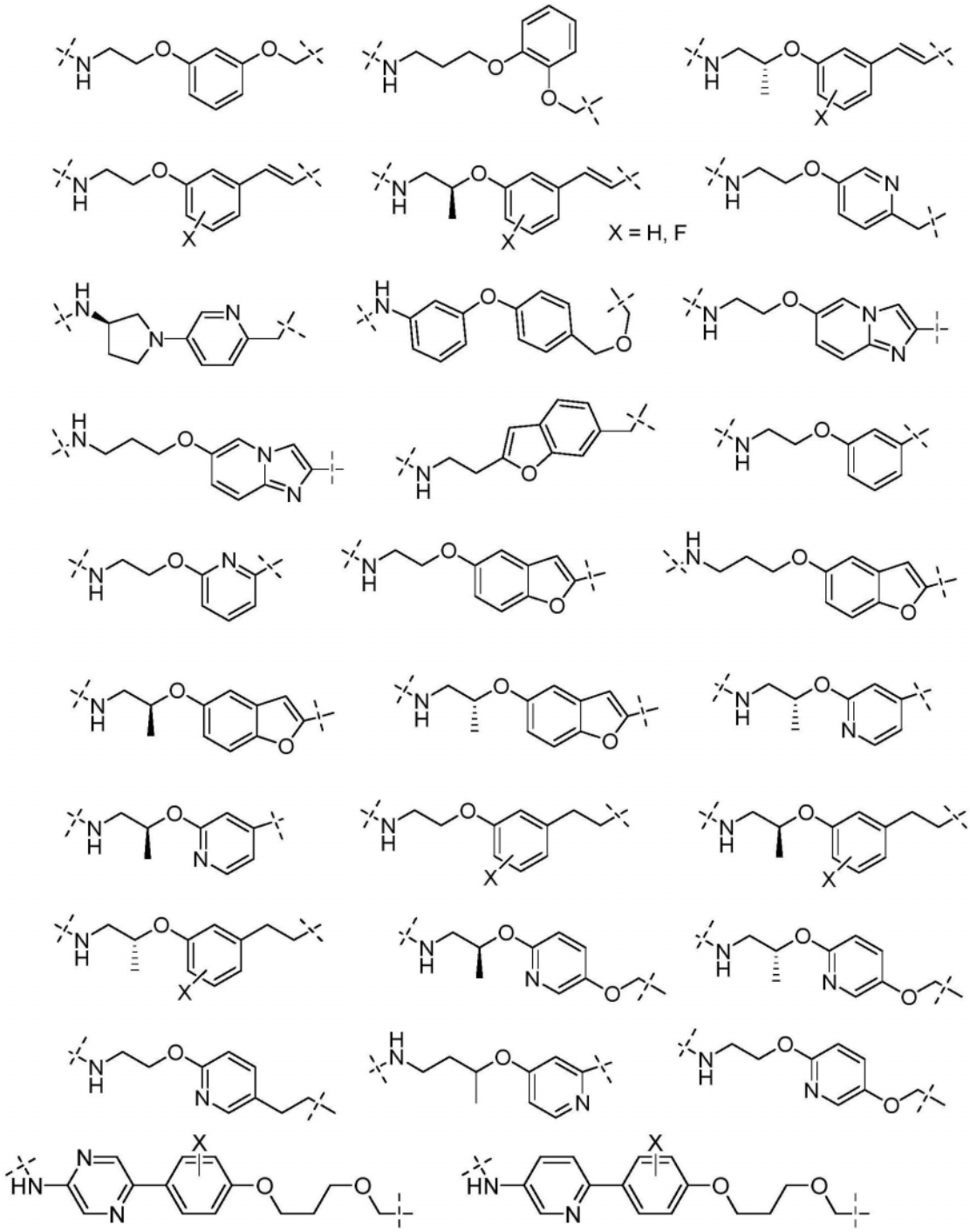


[1364]

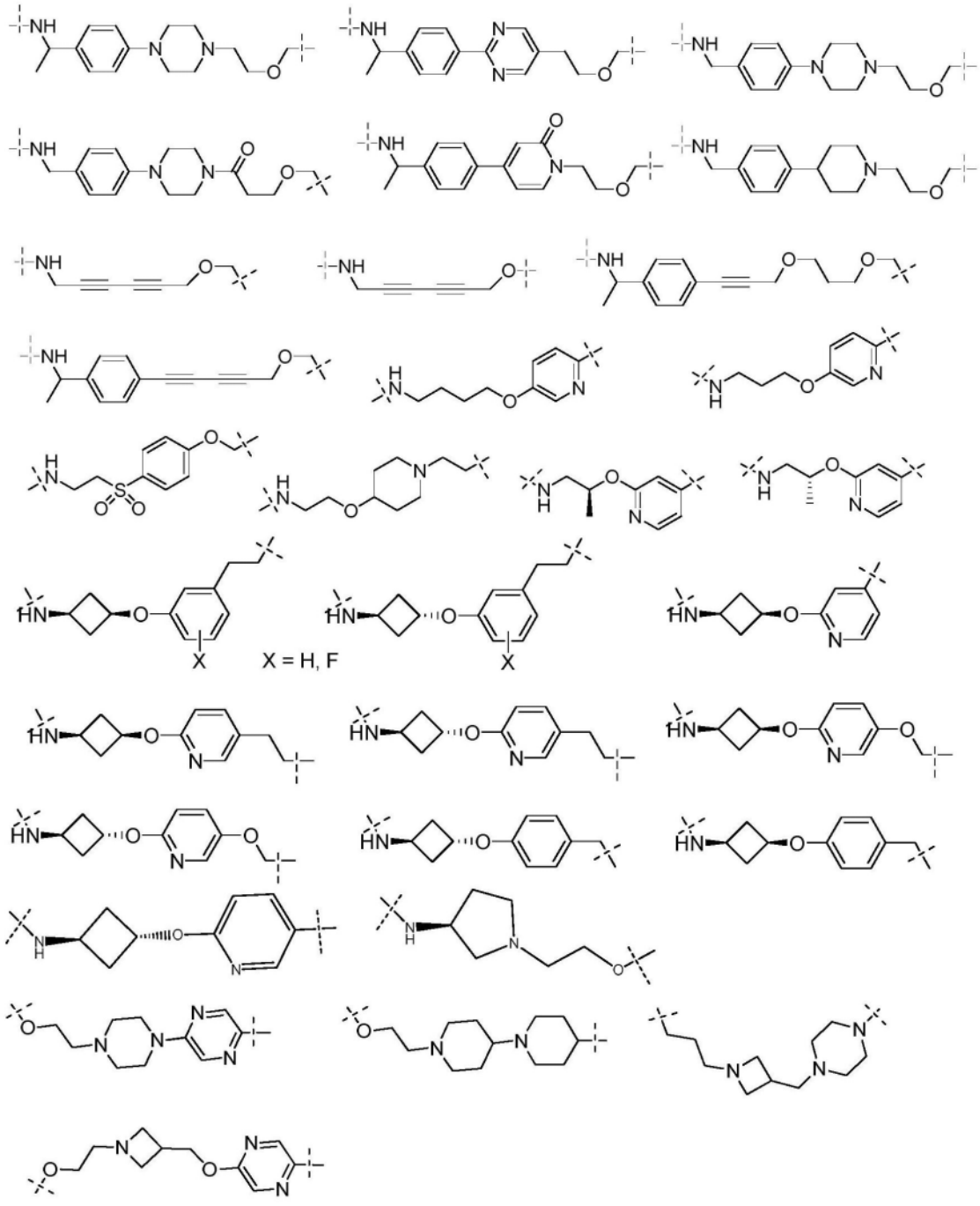


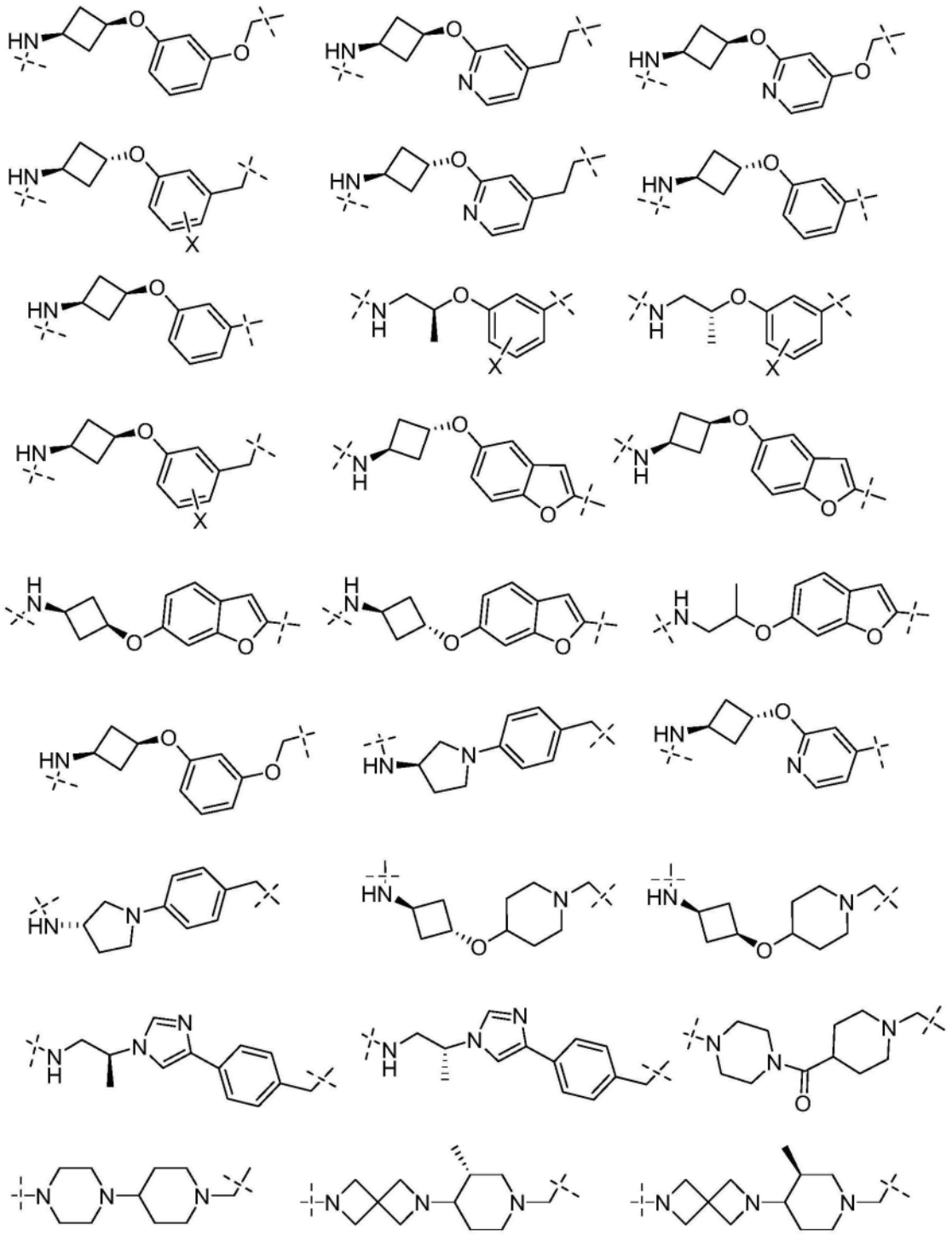
[1365]  ;  ;  ;  ;  ; ;  ;  ; ; ;  ;  ;  ;  ;

[1366]

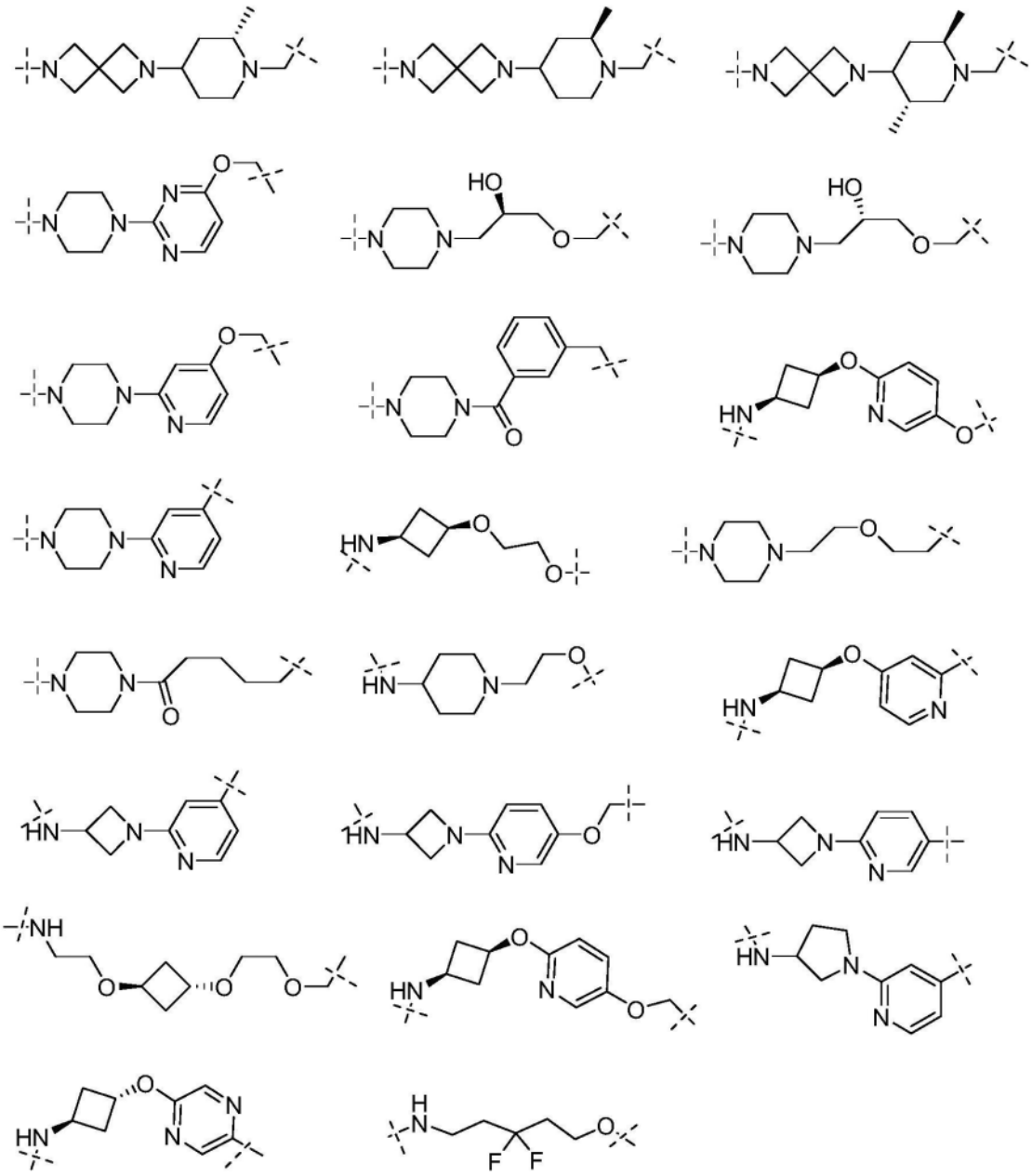


[1367]





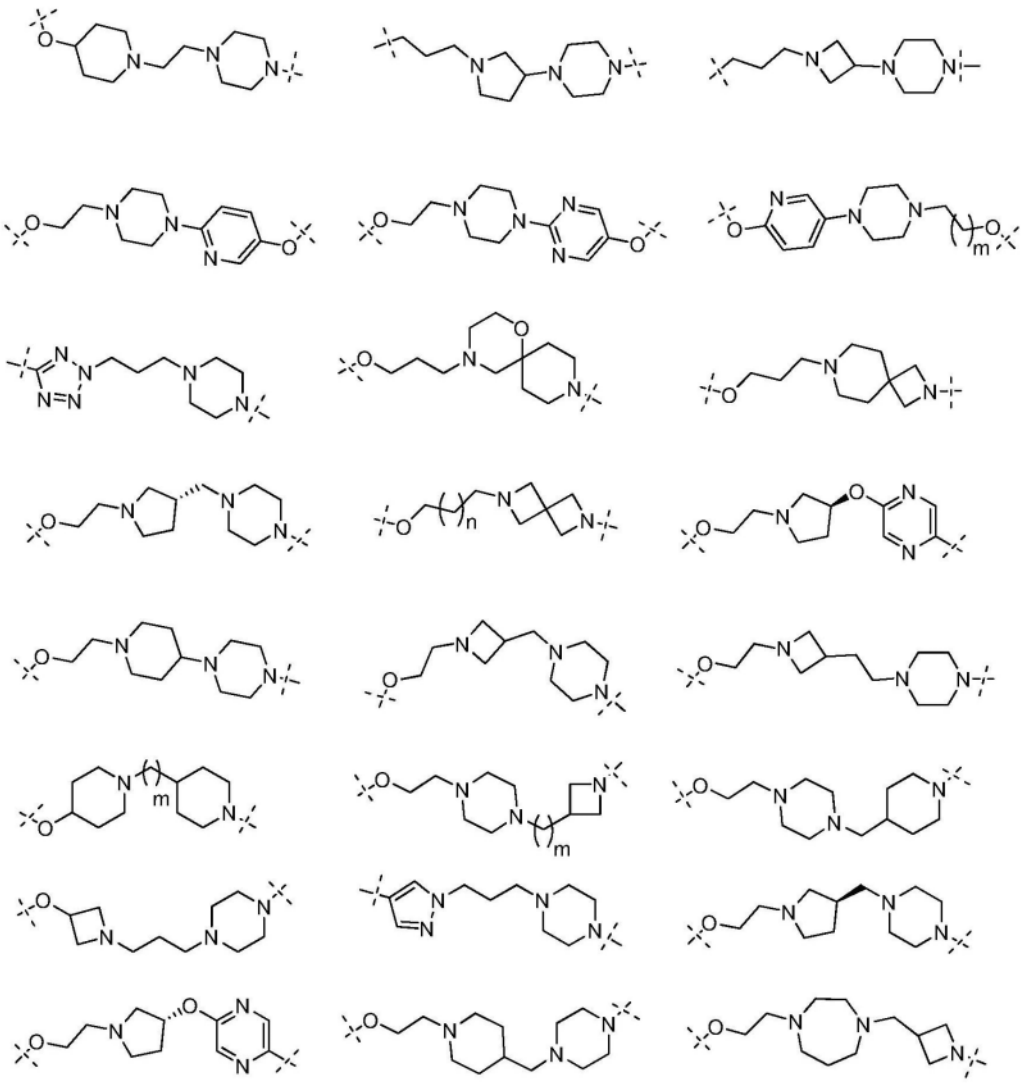
[1368]

[1369] 

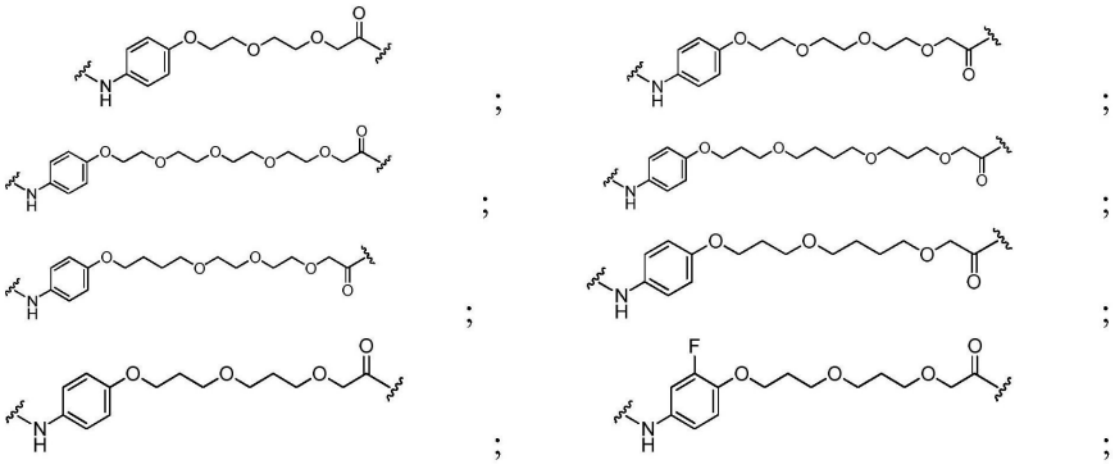
[1370] 其中接头的每个n和m可以独立地是0、1、2、3、4、5、6。

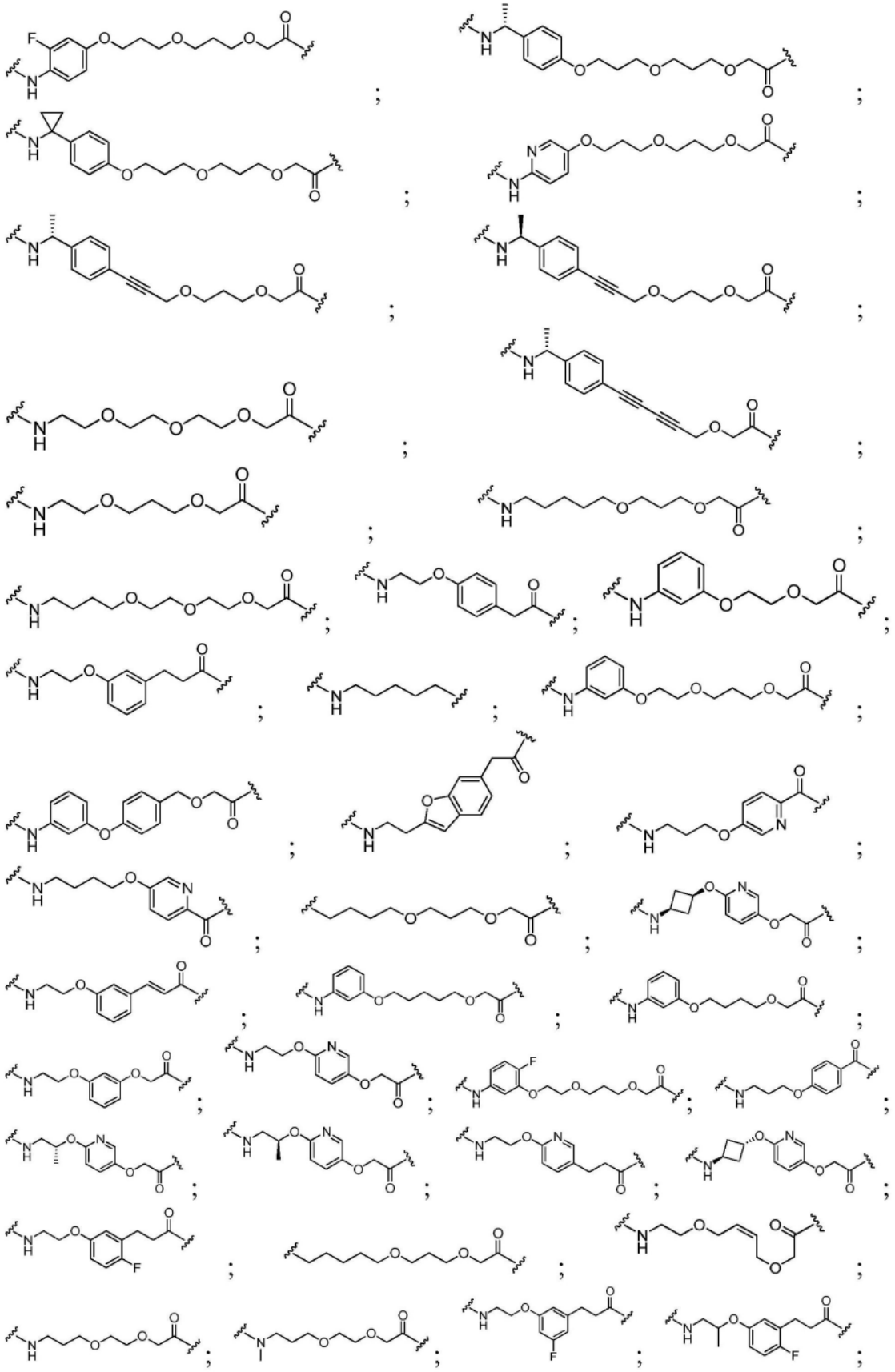
[1371] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)选自:

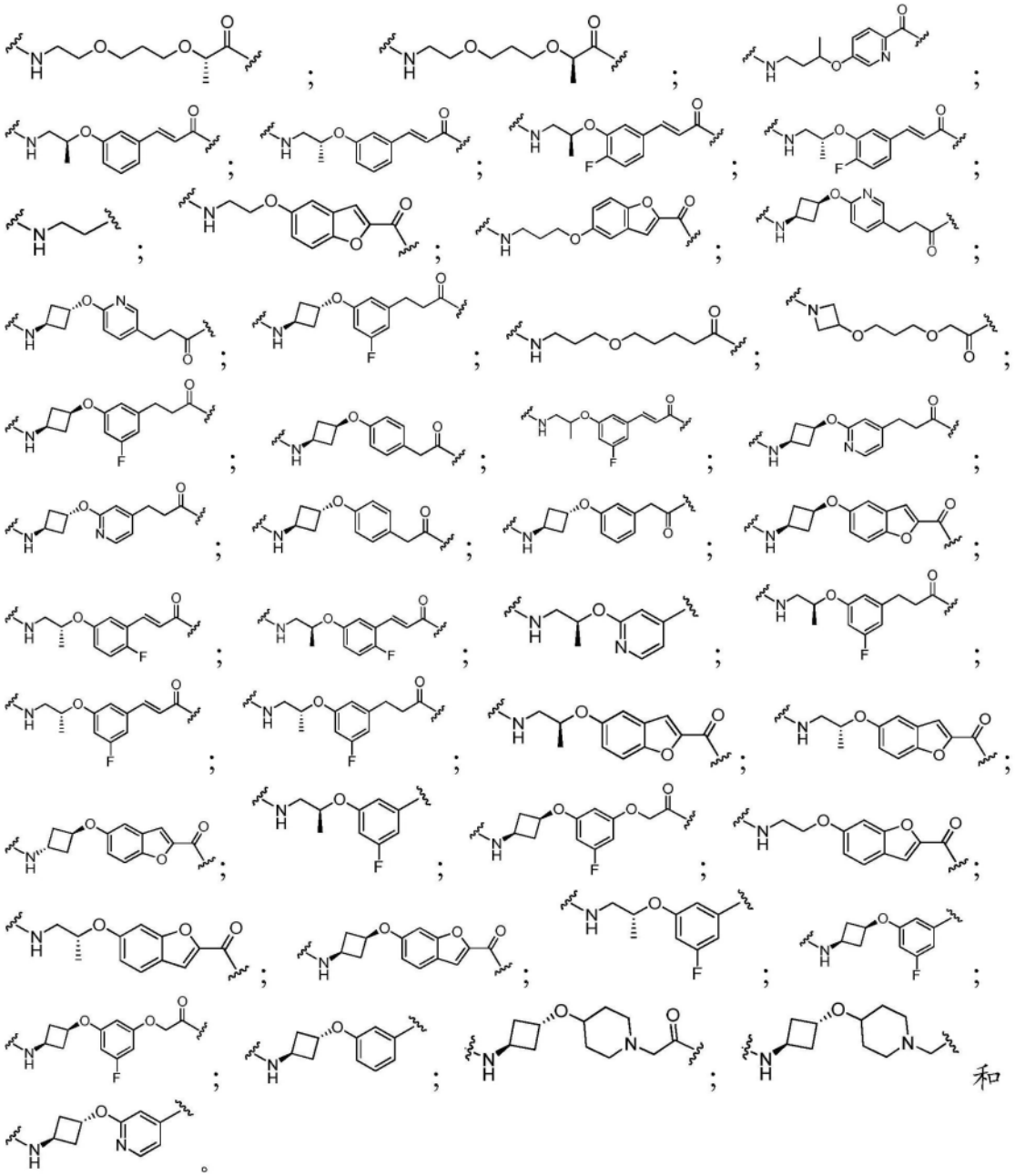
[1372]



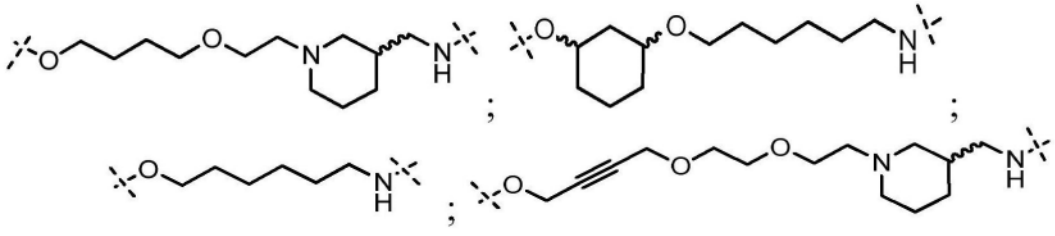
m = 1, 2; n = 0, 1

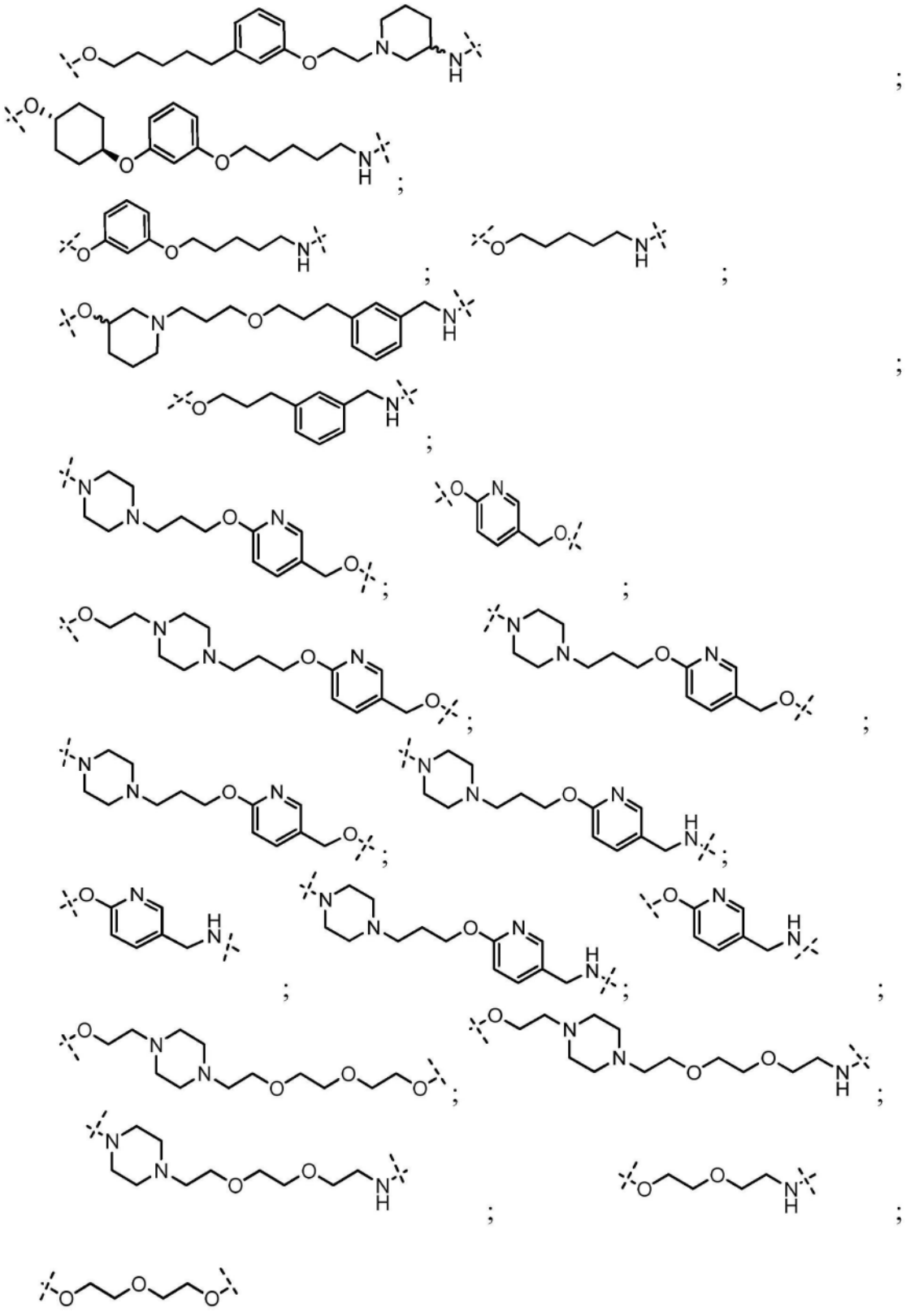


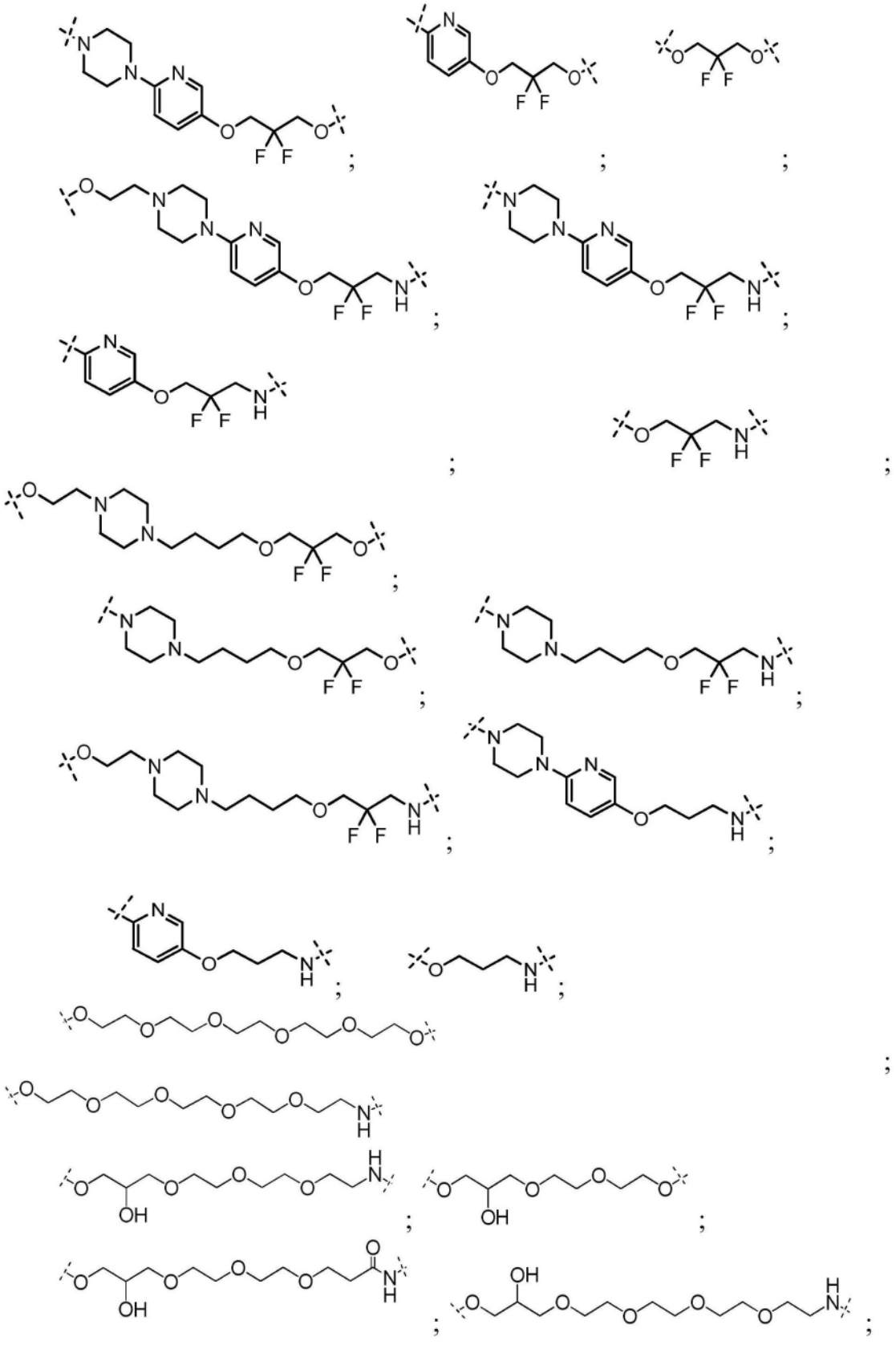
[1373] 

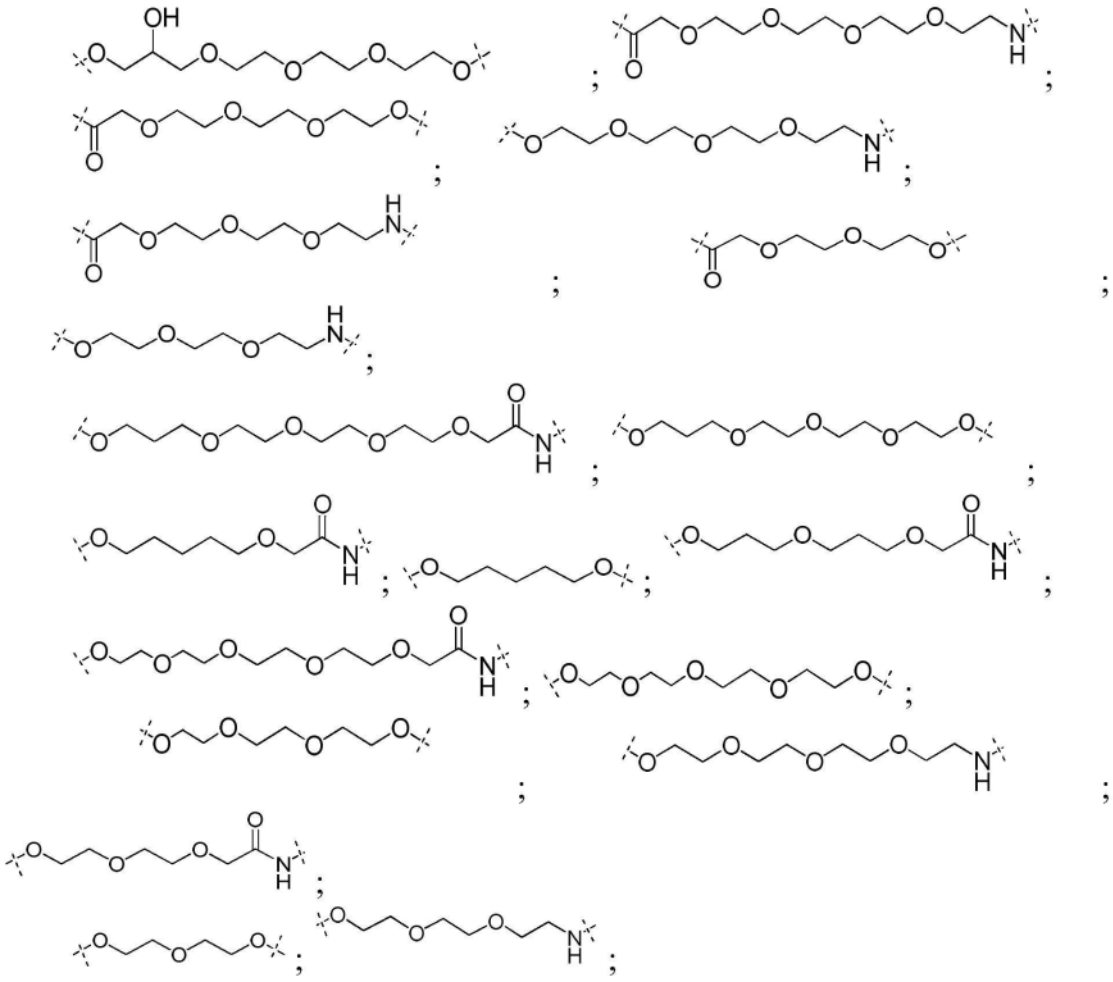
[1374] 

[1375] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)选自:

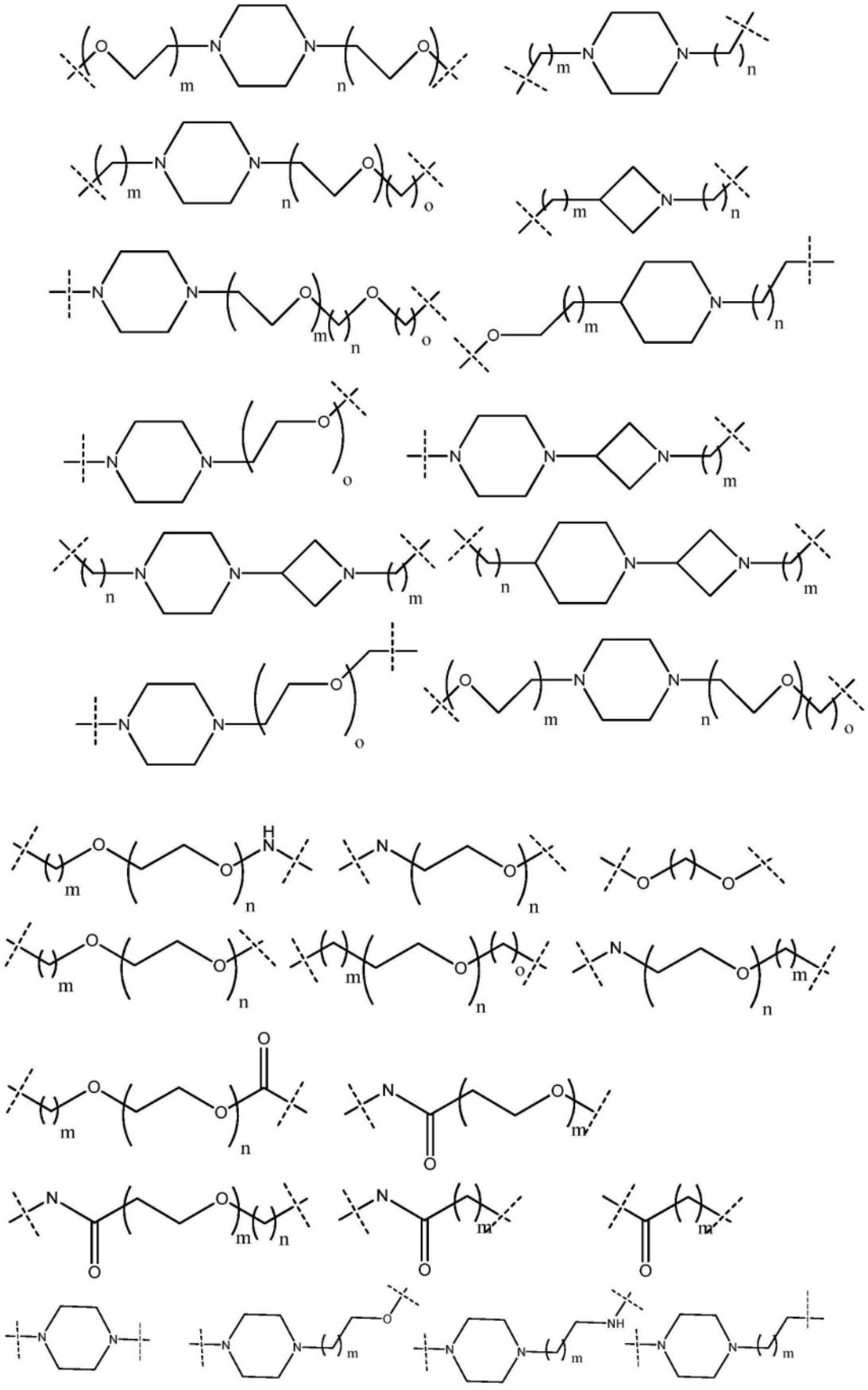
[1376] 

[1377] 

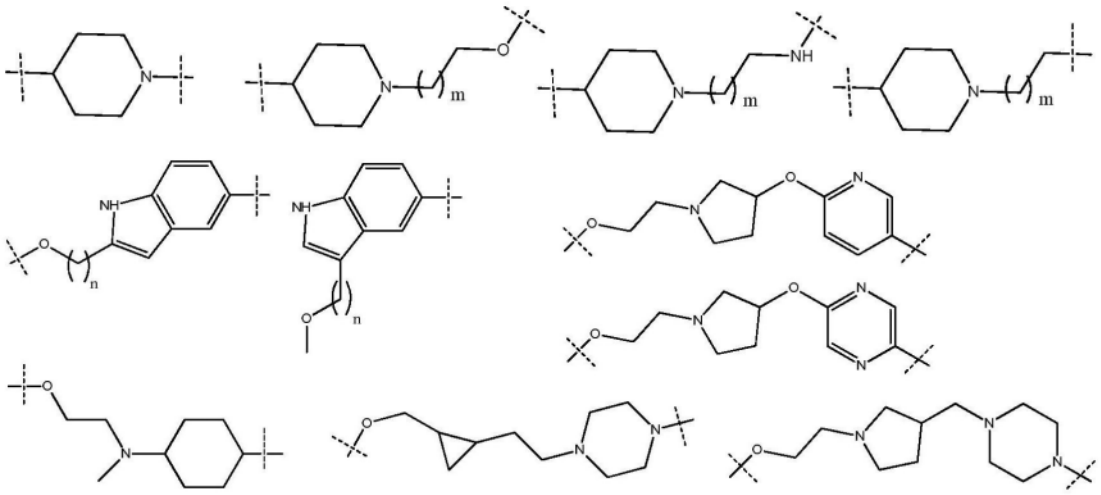
[1378] 

[1379] 

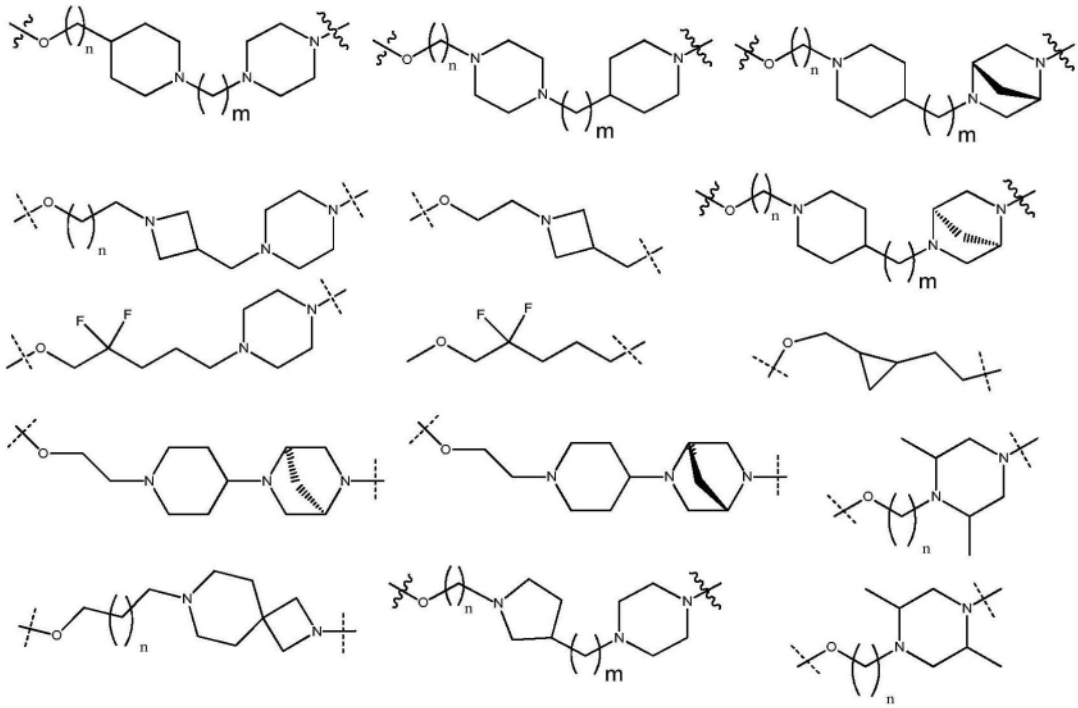
[1380]



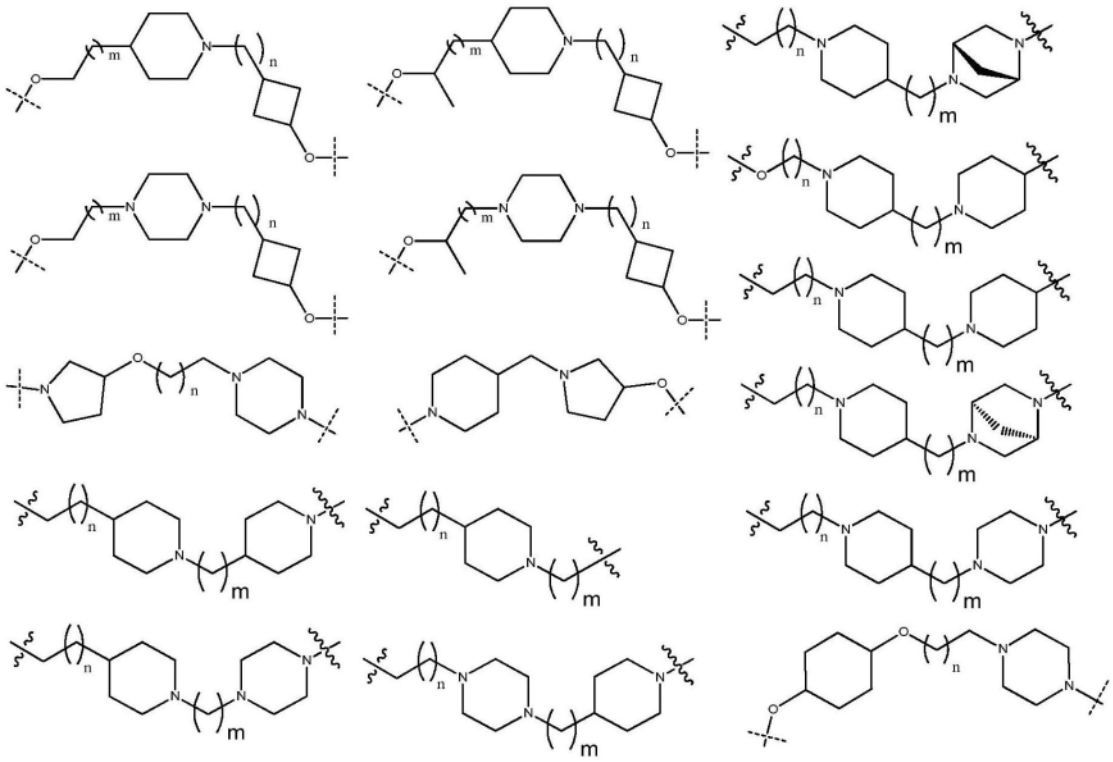
[1381]



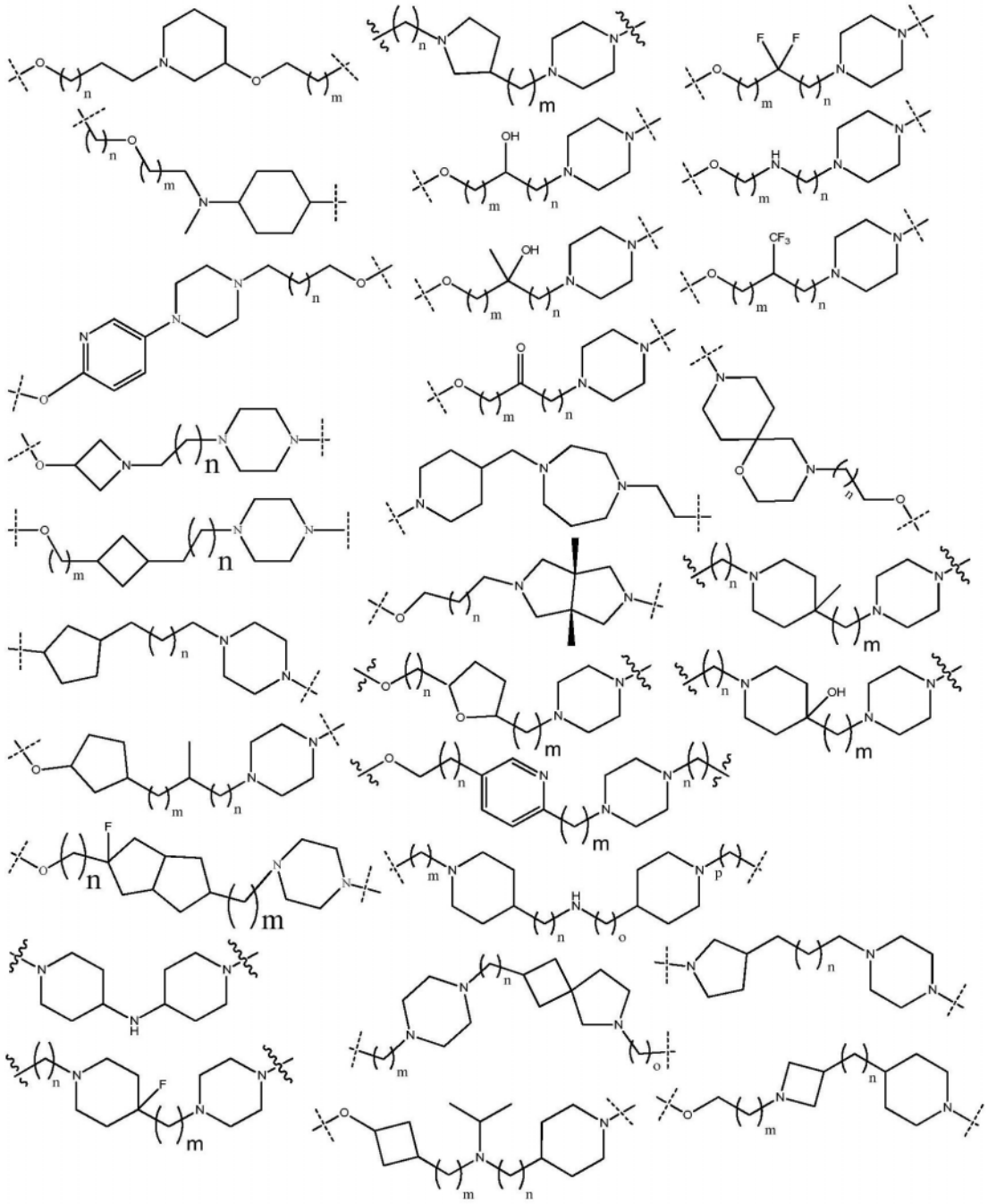
[1382]



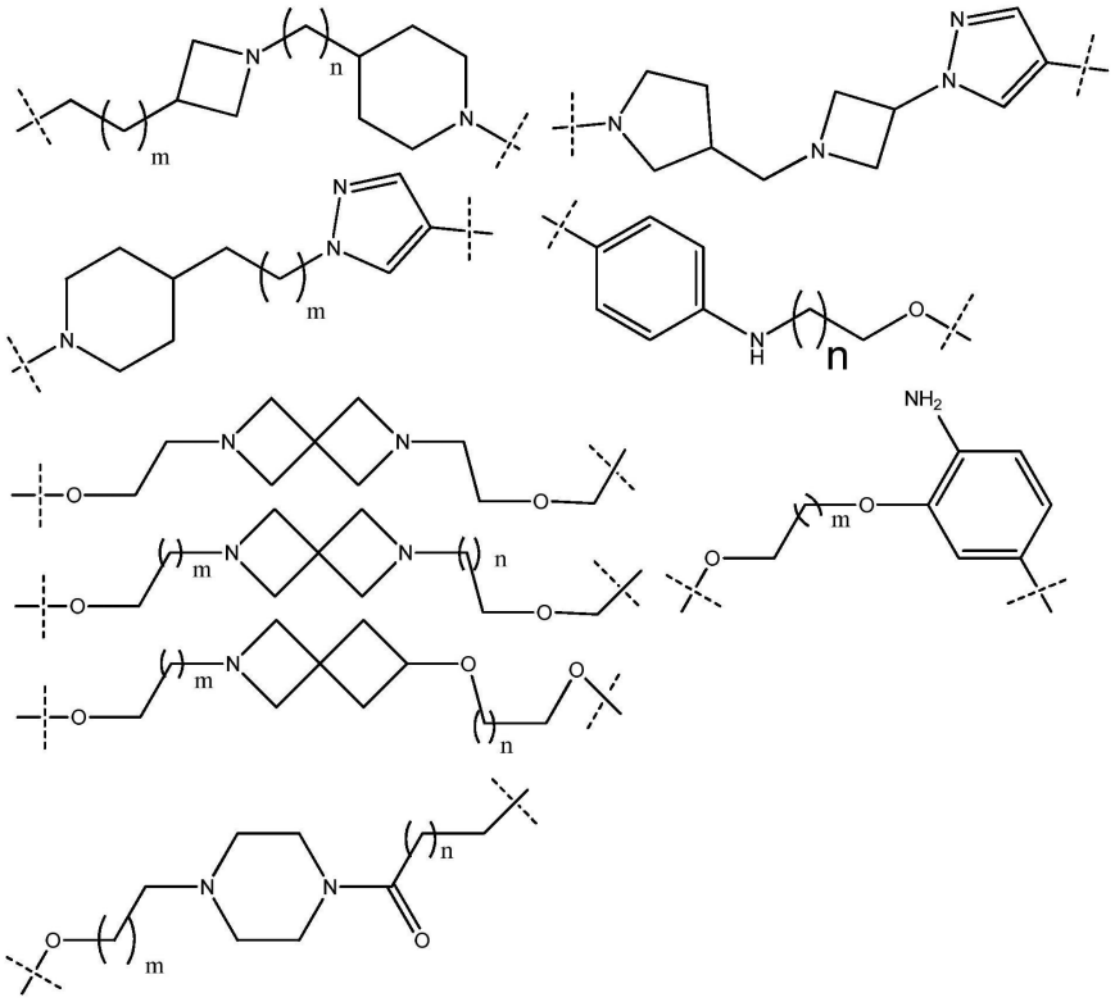
[1383]

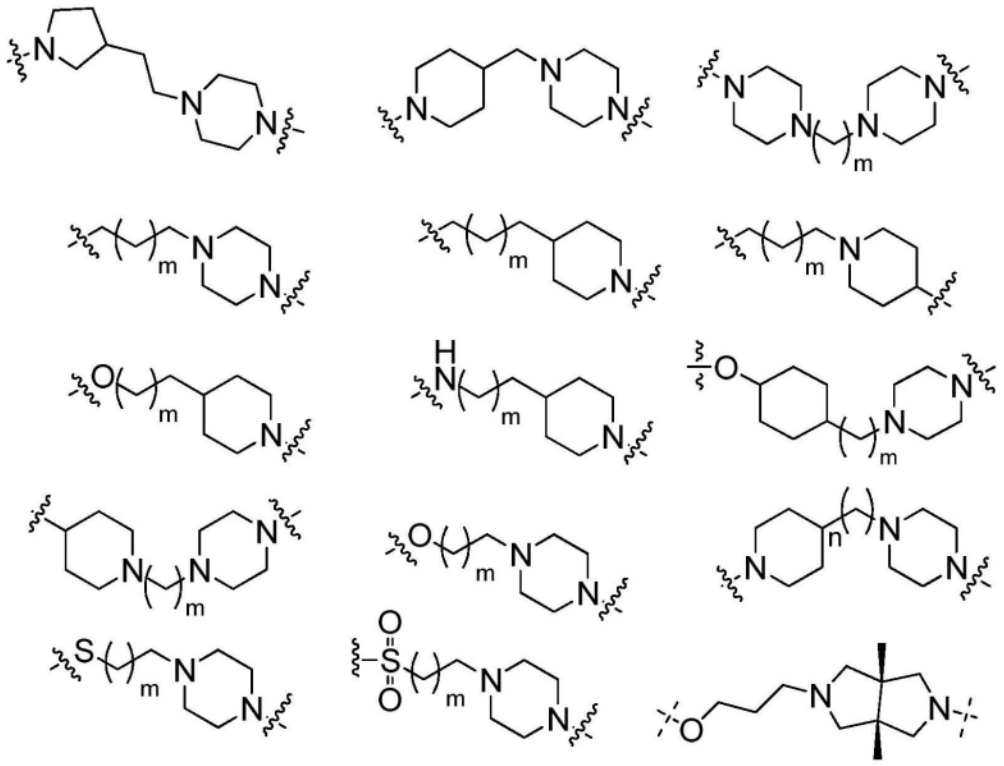


[1384]

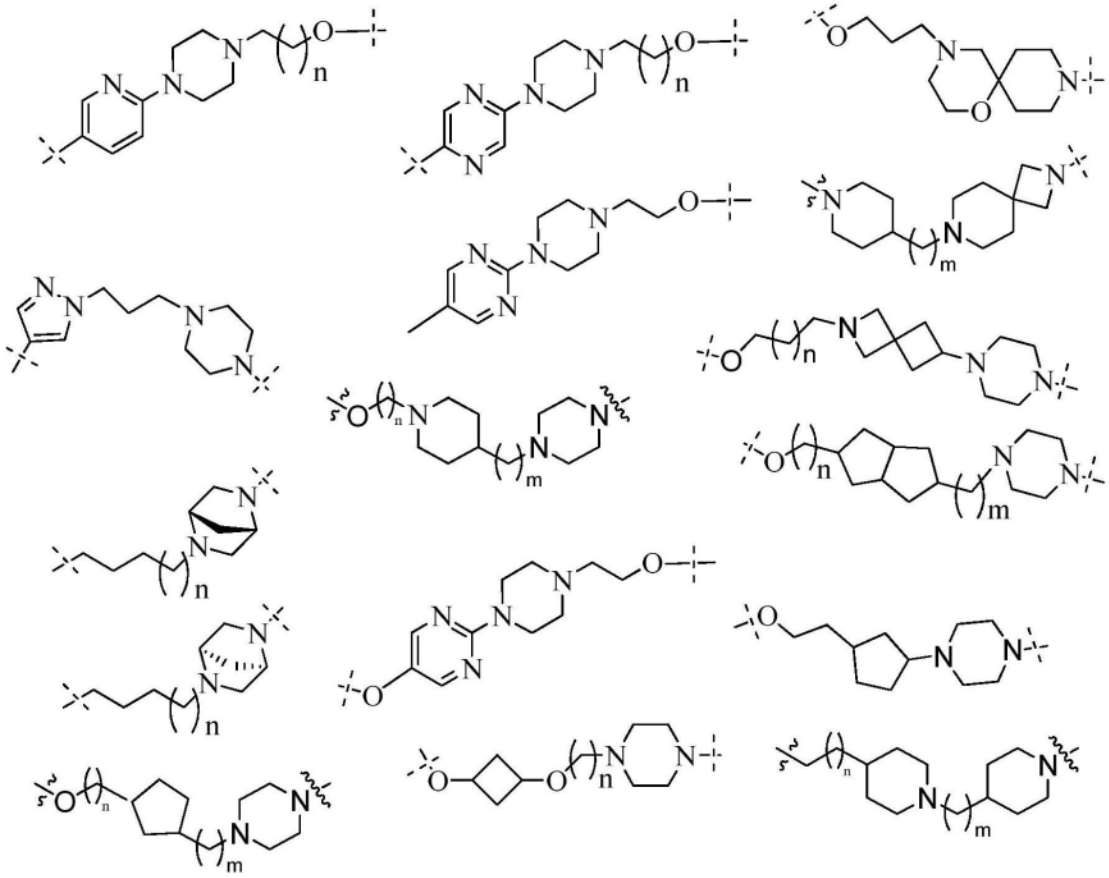


[1385]

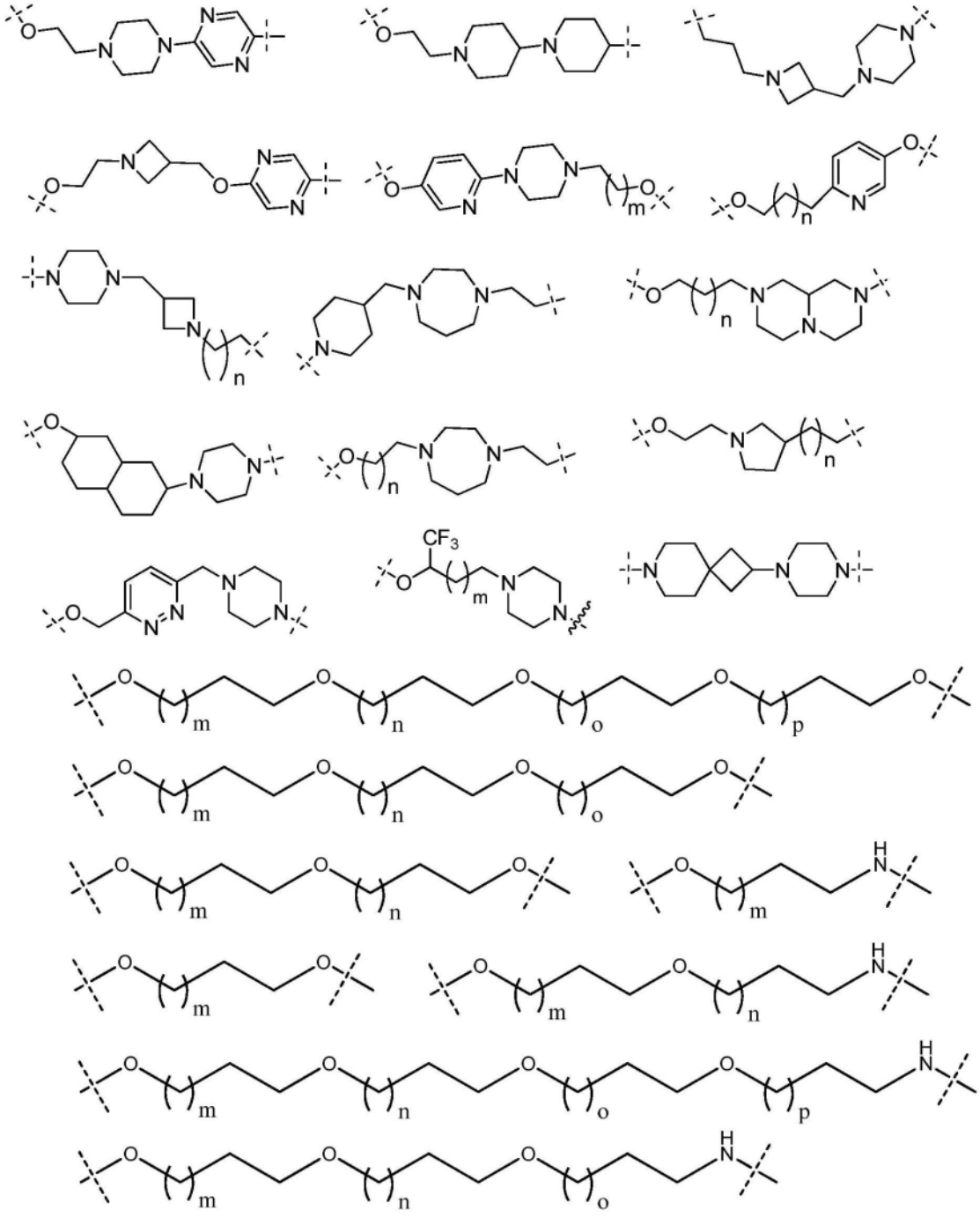




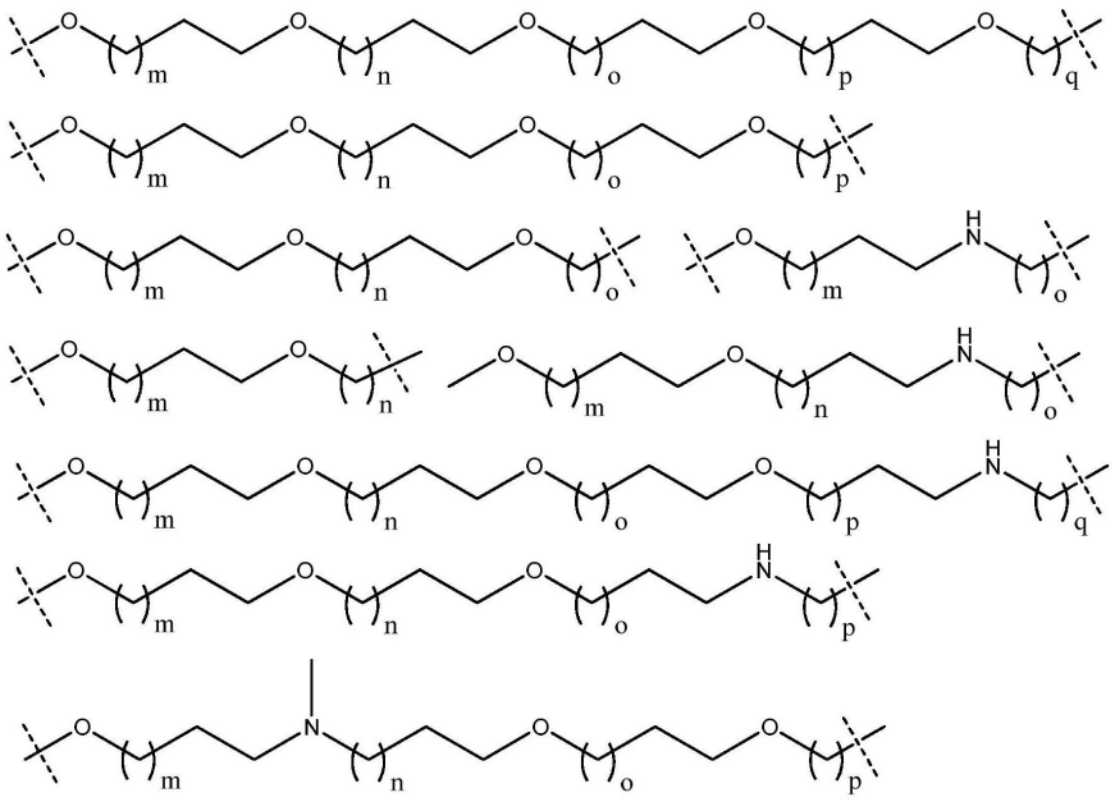
[1386]



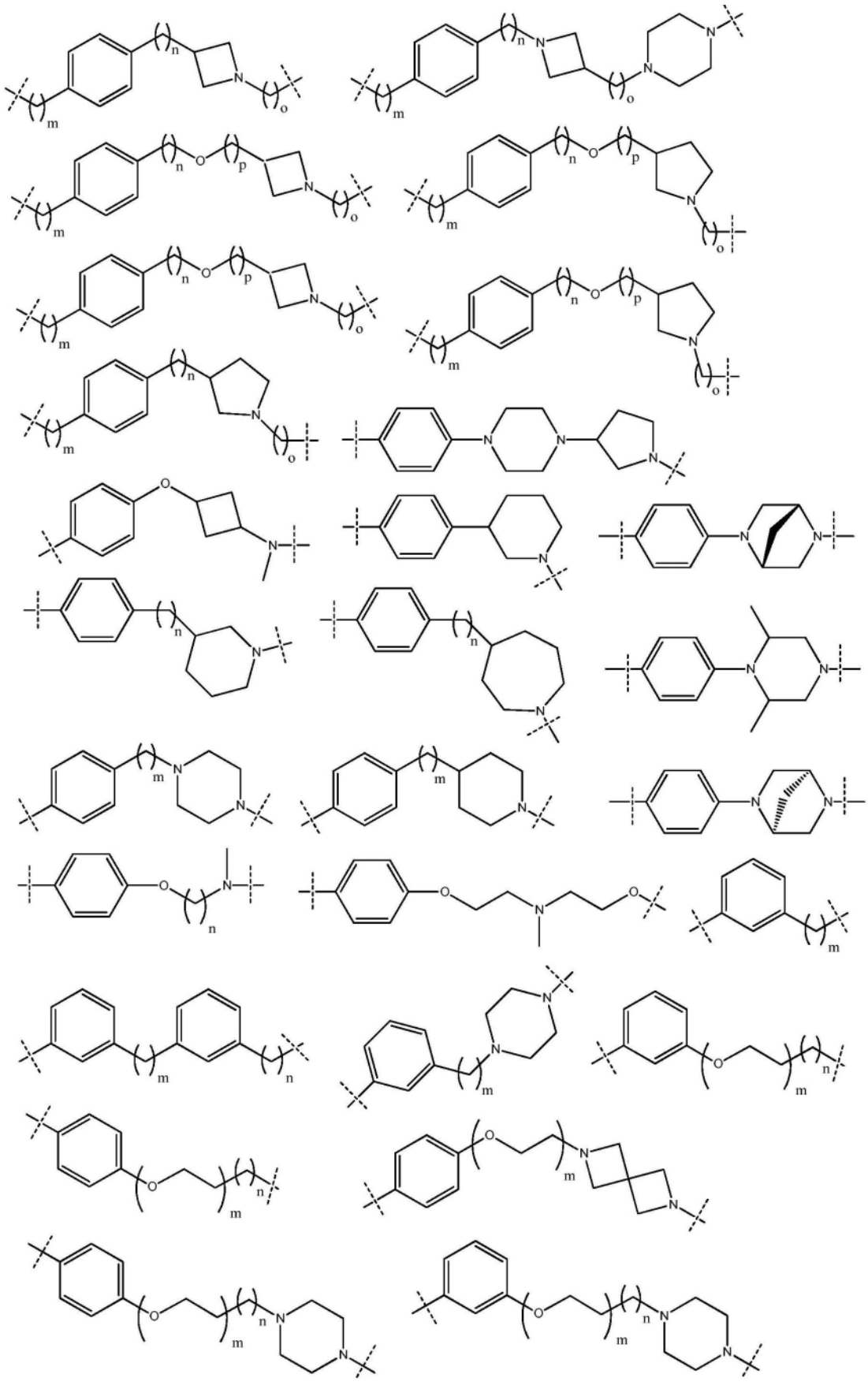
[1387]



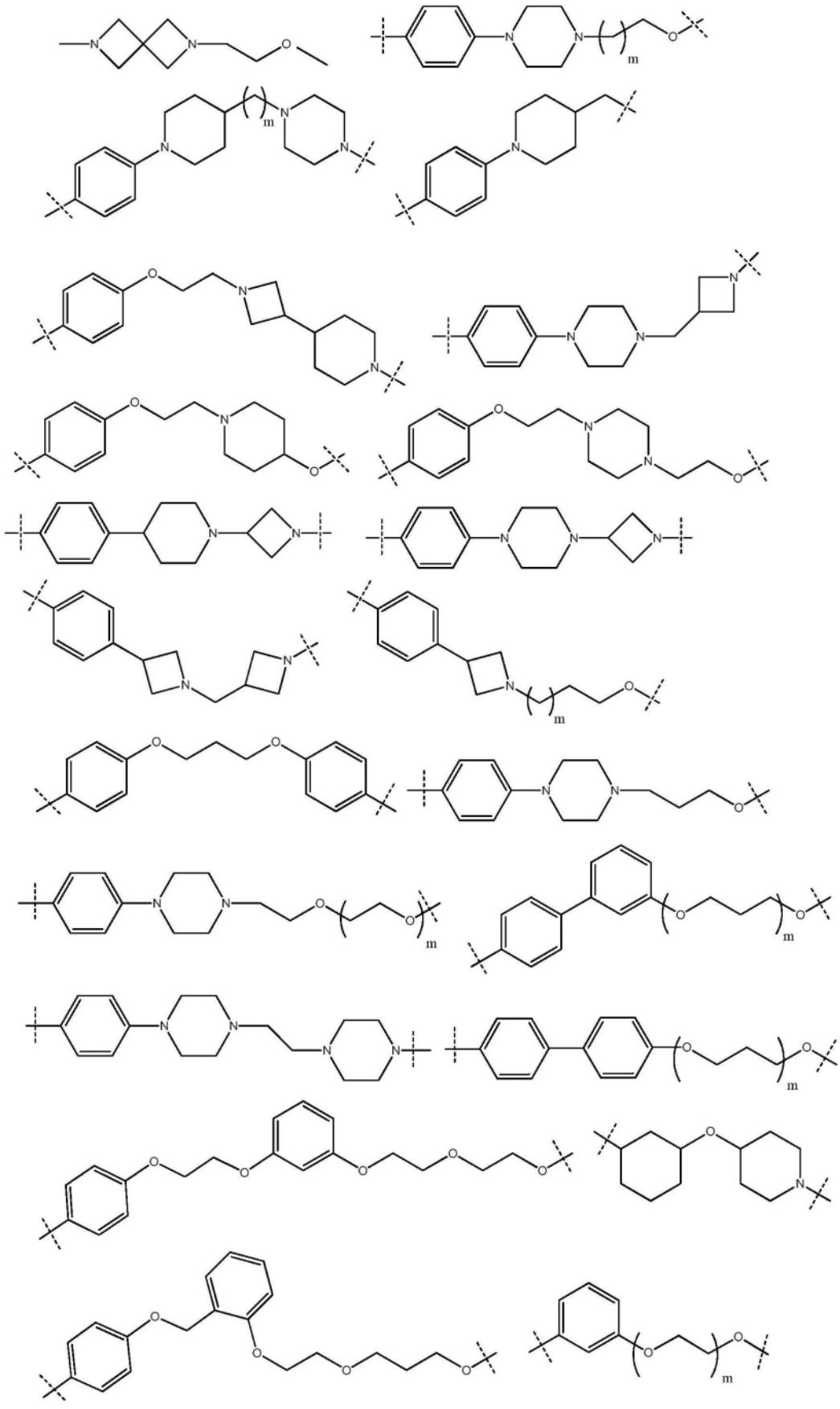
[1388]



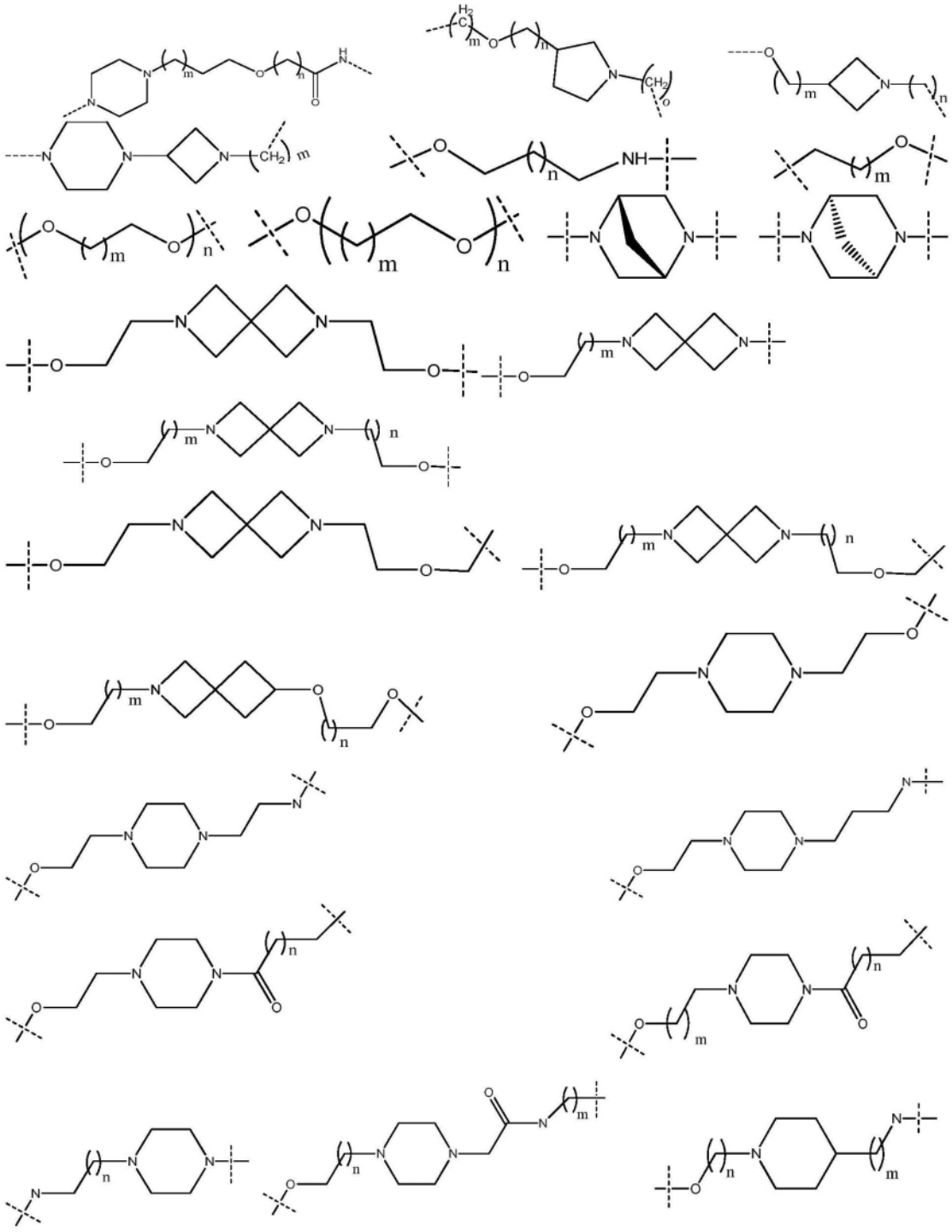
[1389]



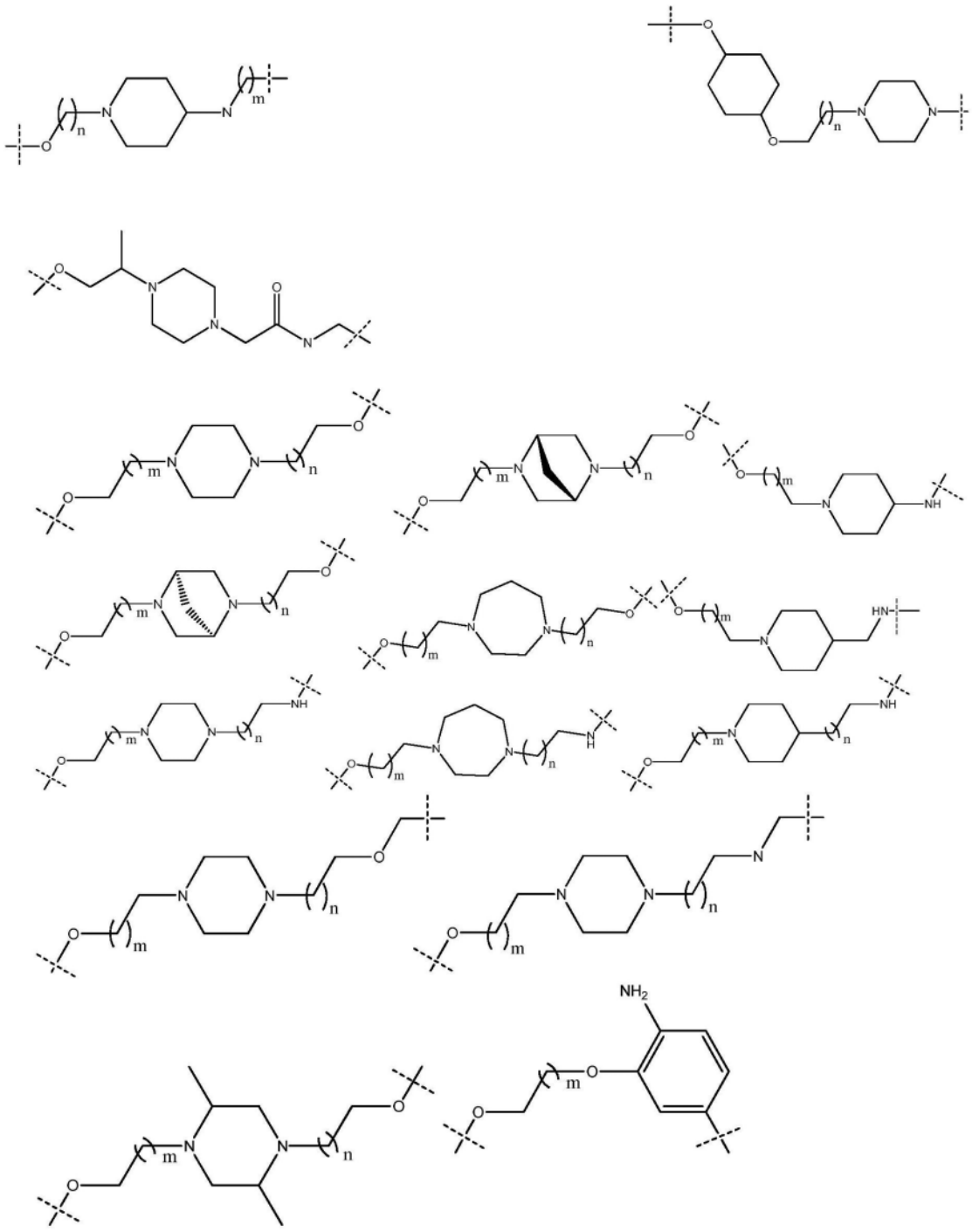
[1390]

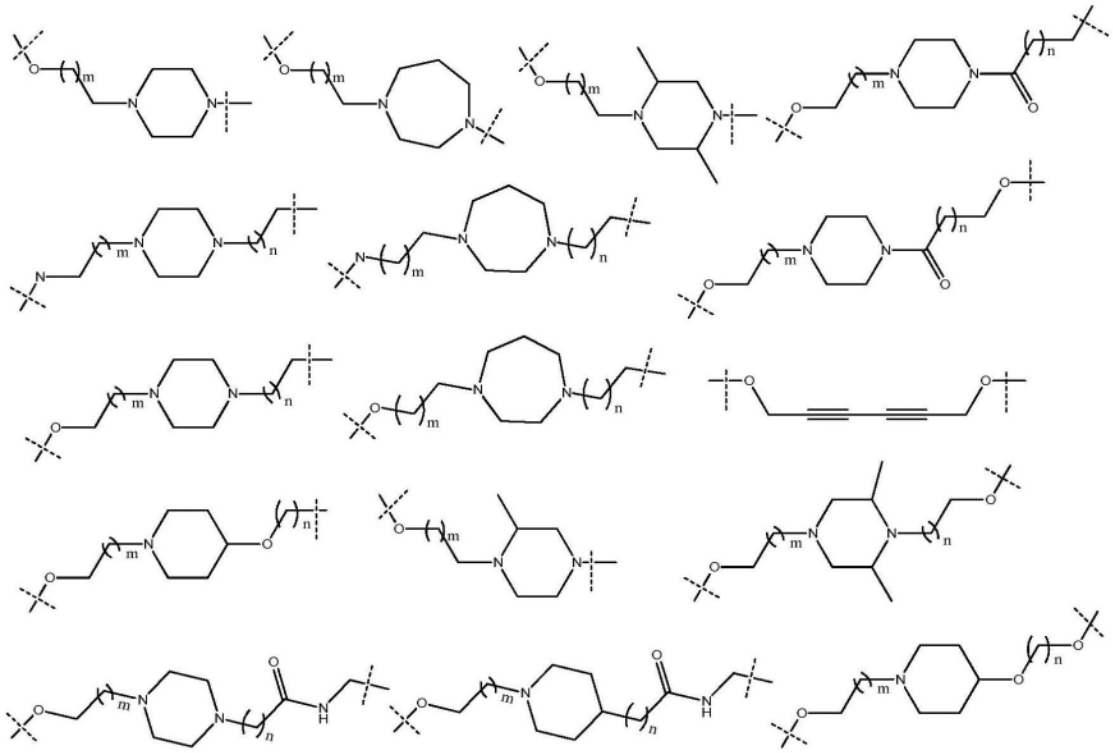


[1391]

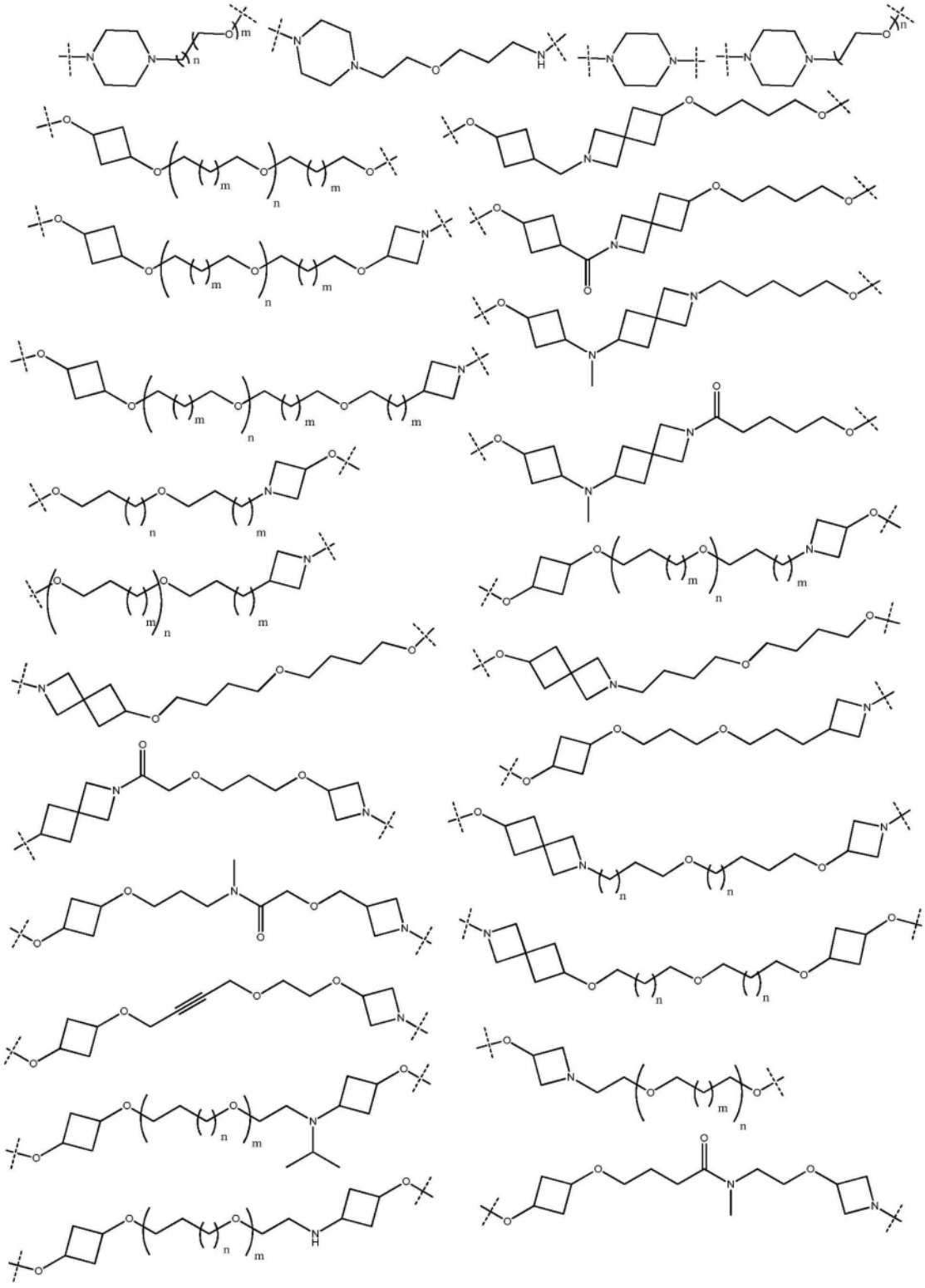


[1392]

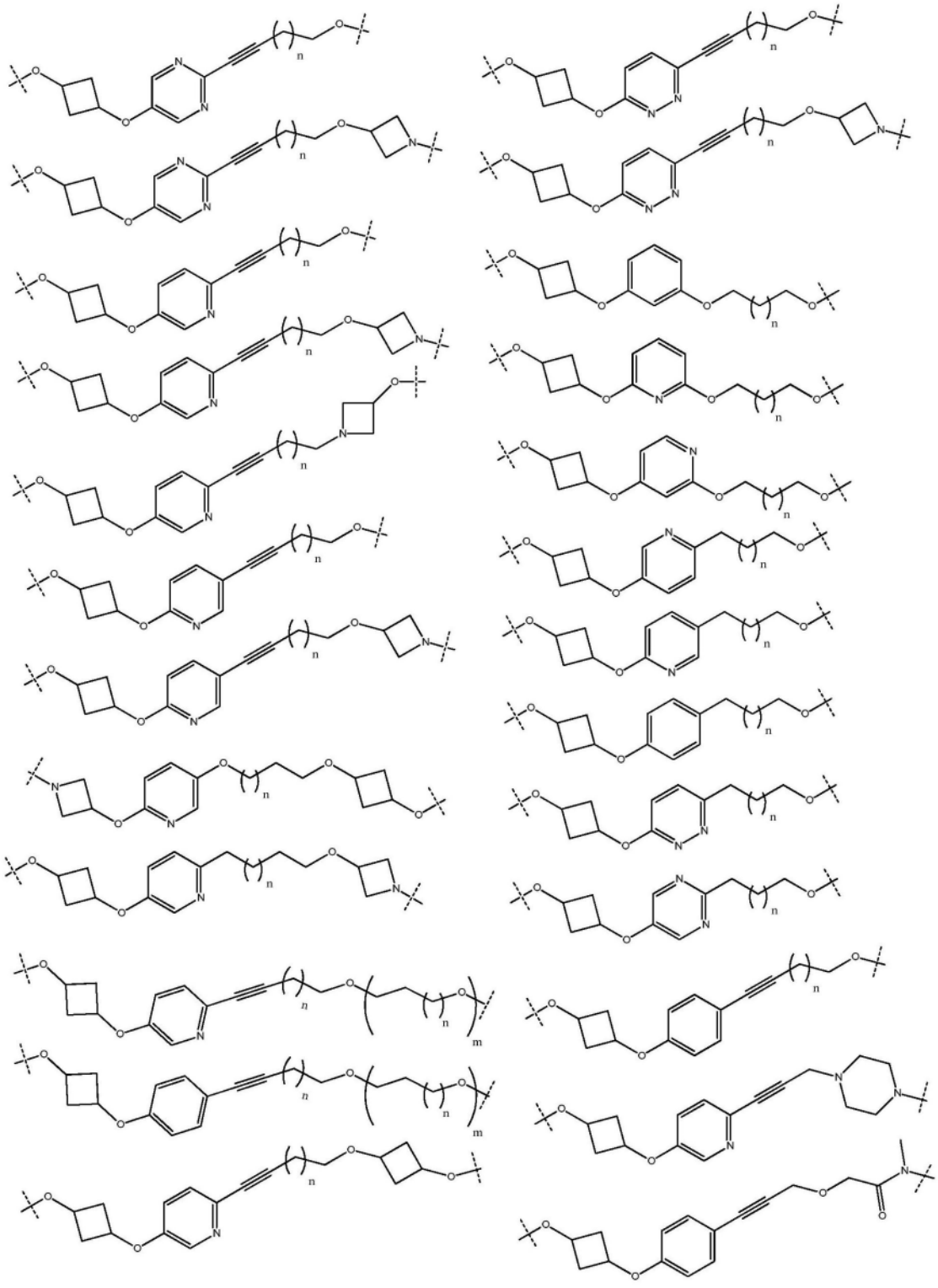


[1393] 

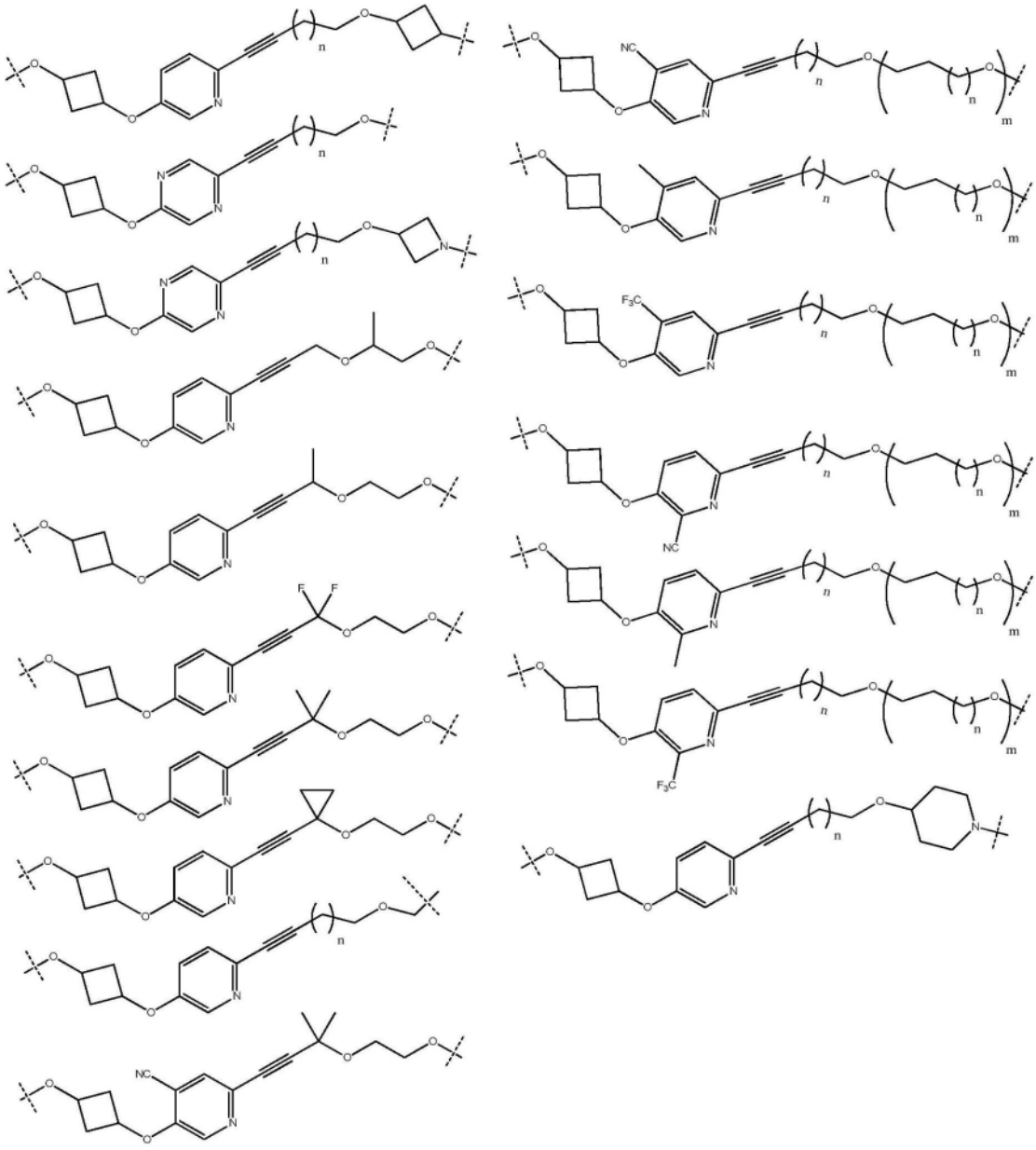
[1394]



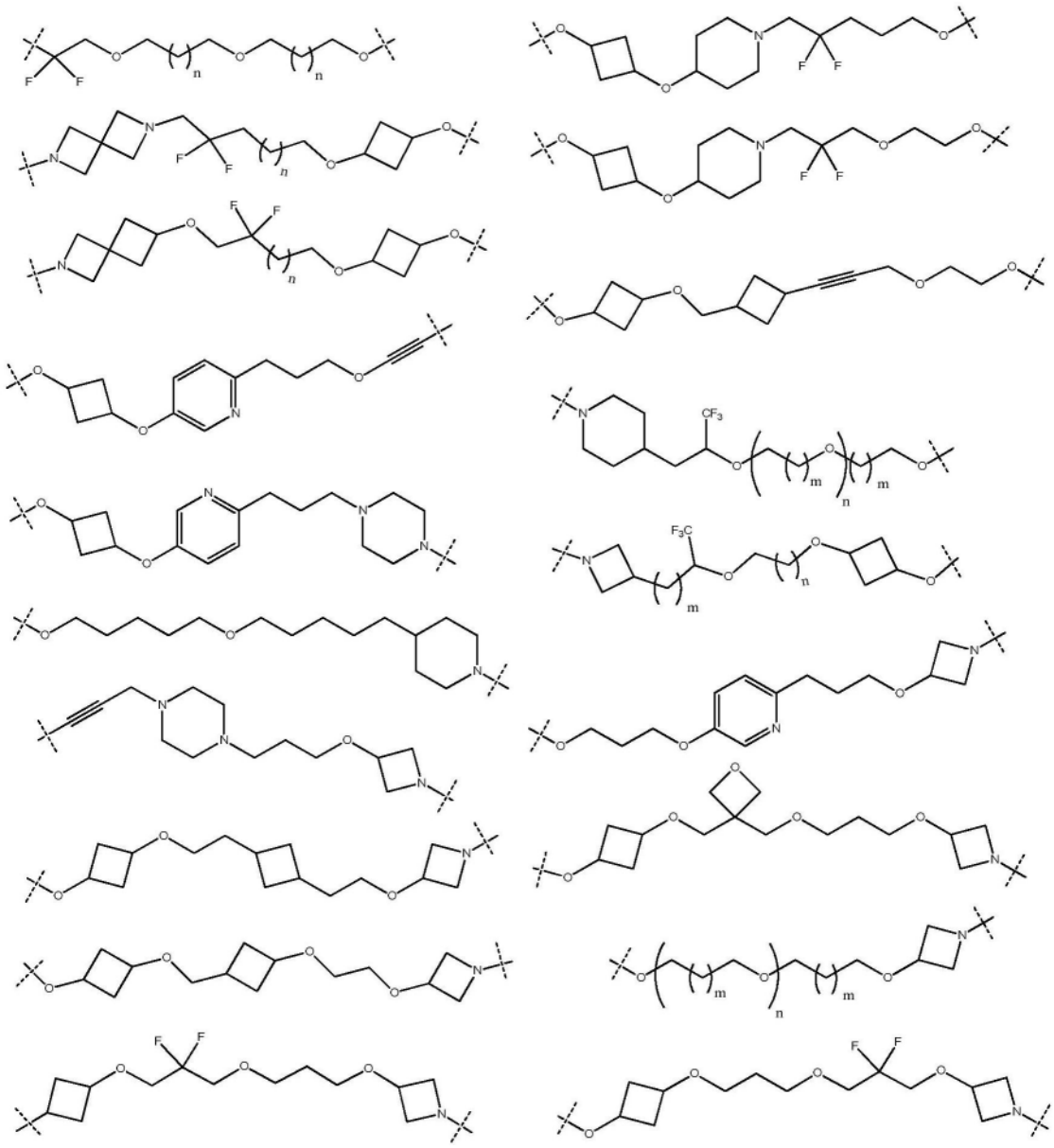
[1395]

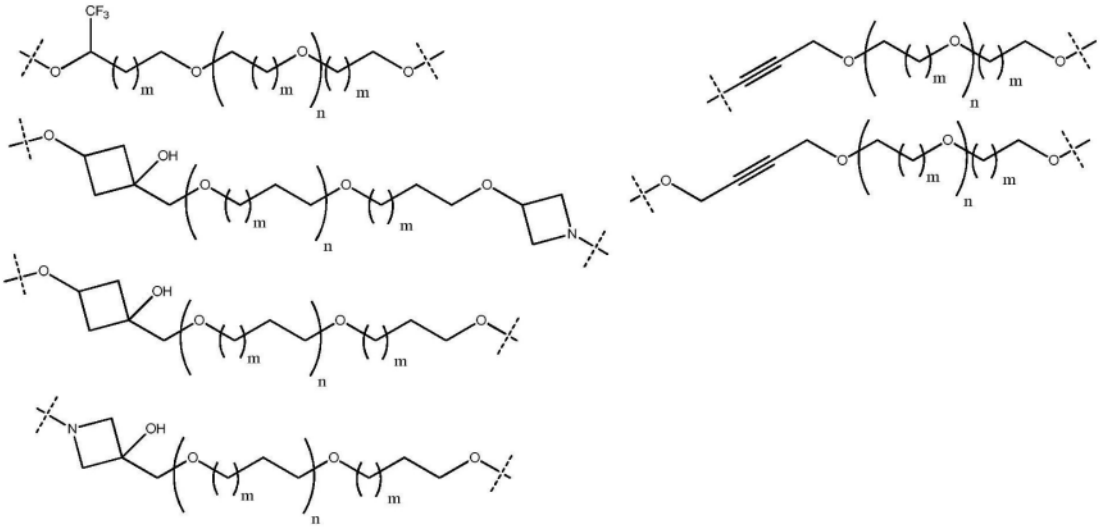


[1396]

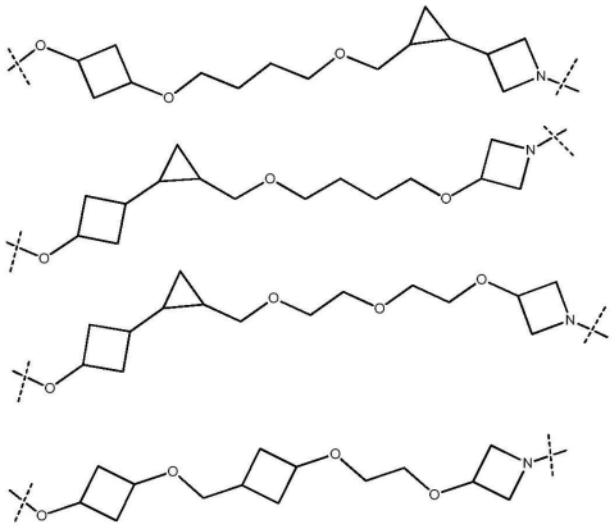


[1397]

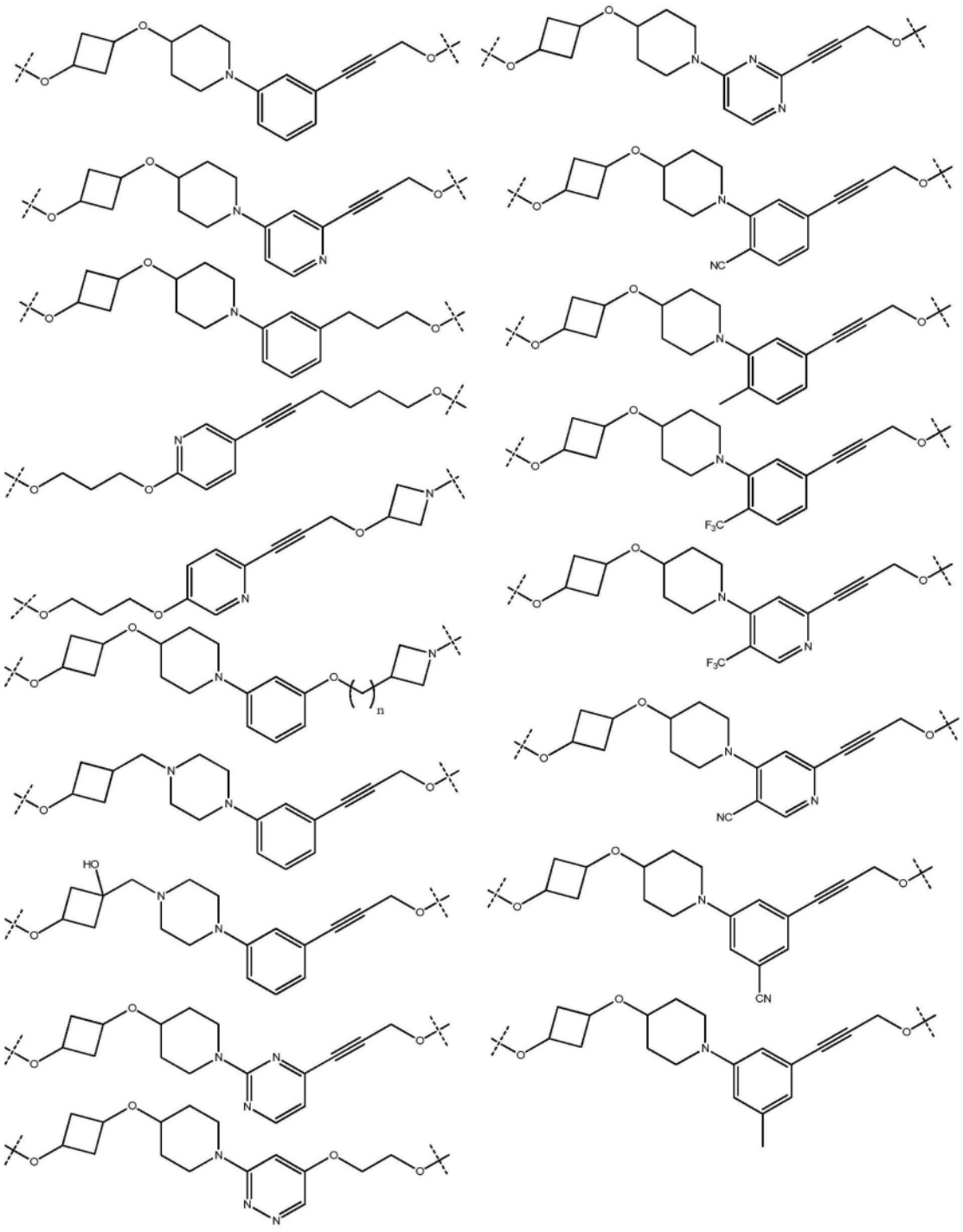




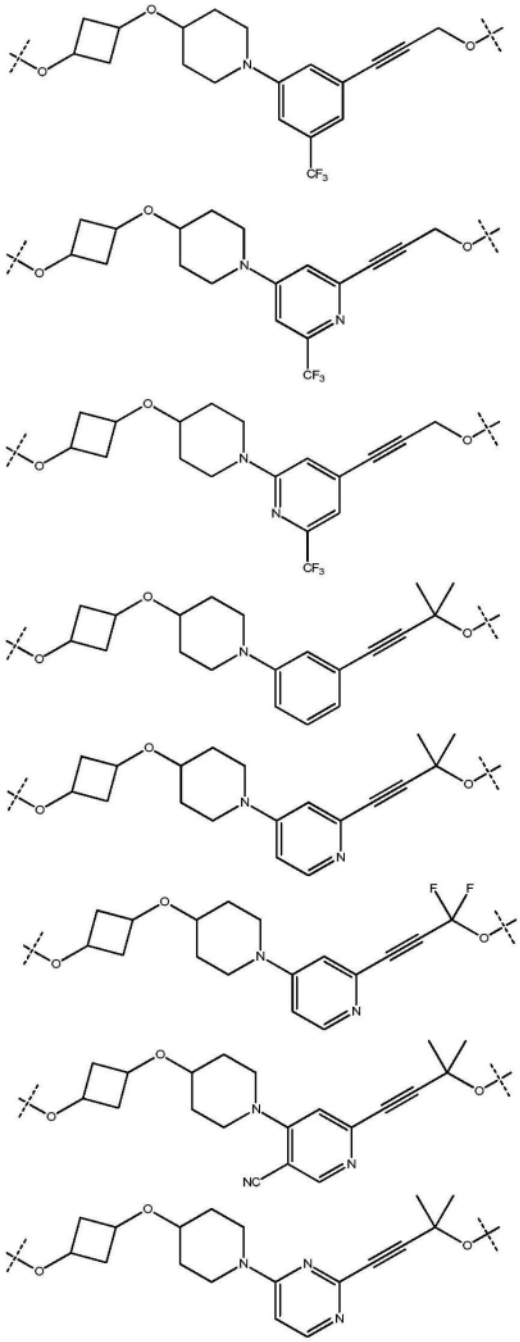
[1398]

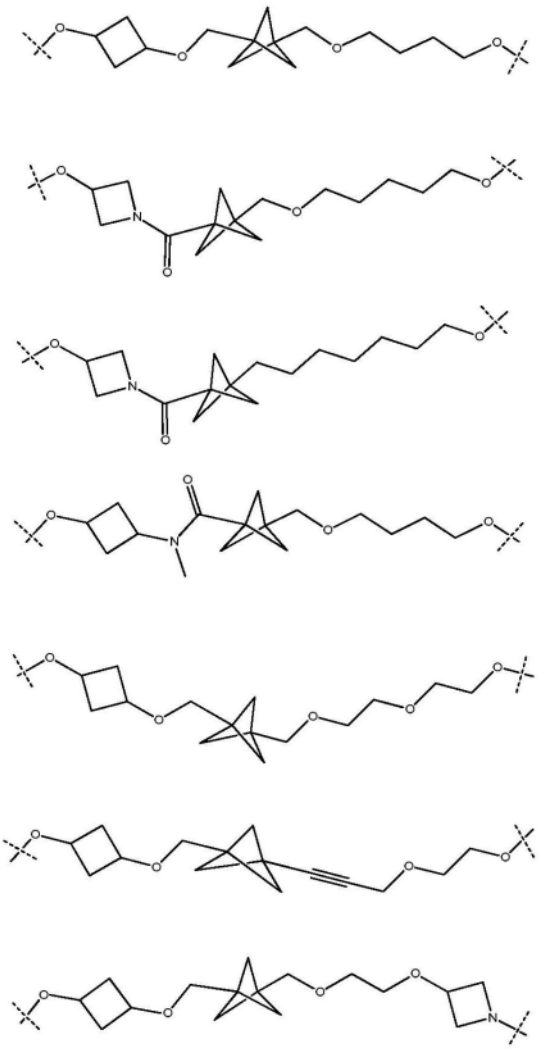


[1399]

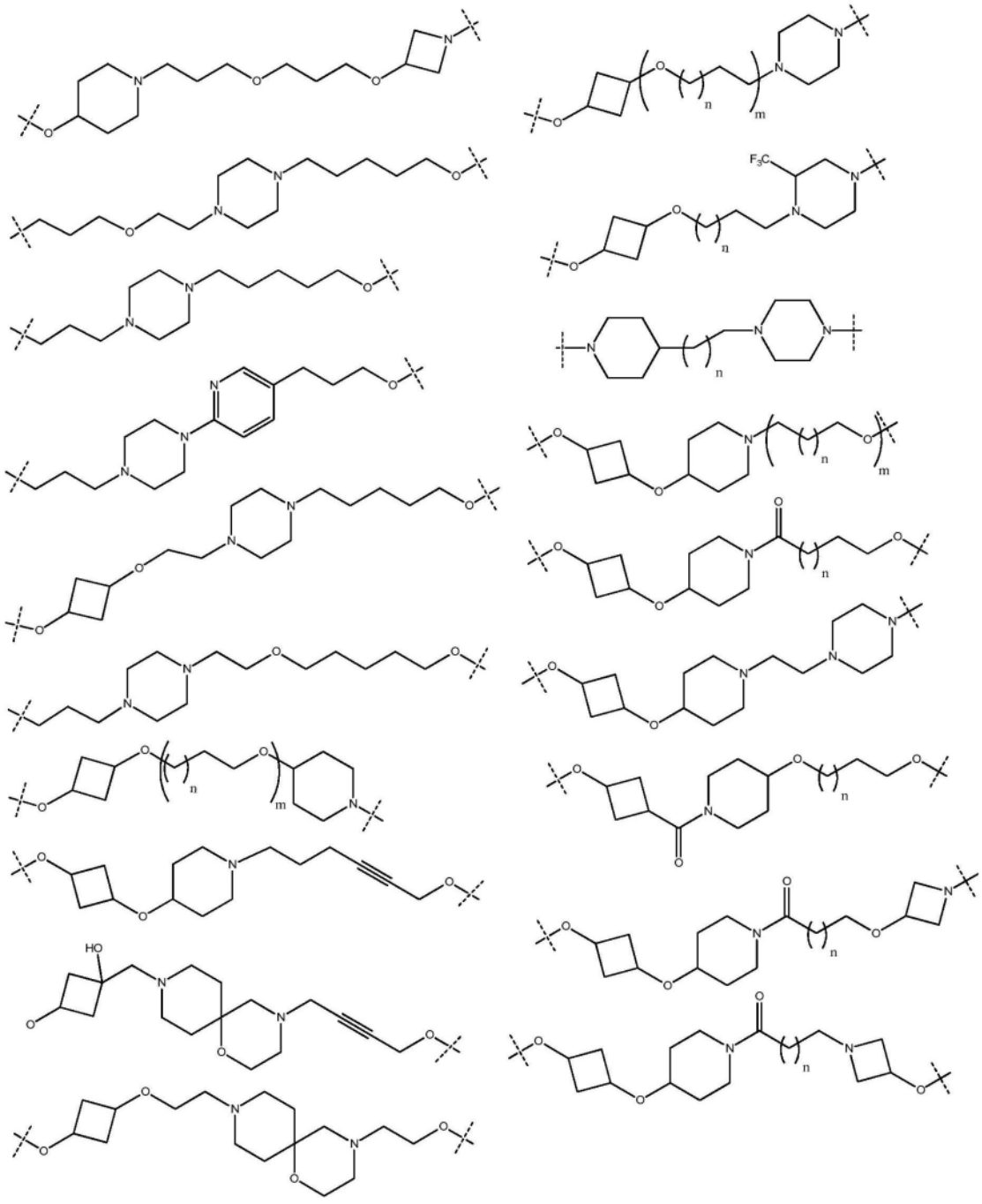


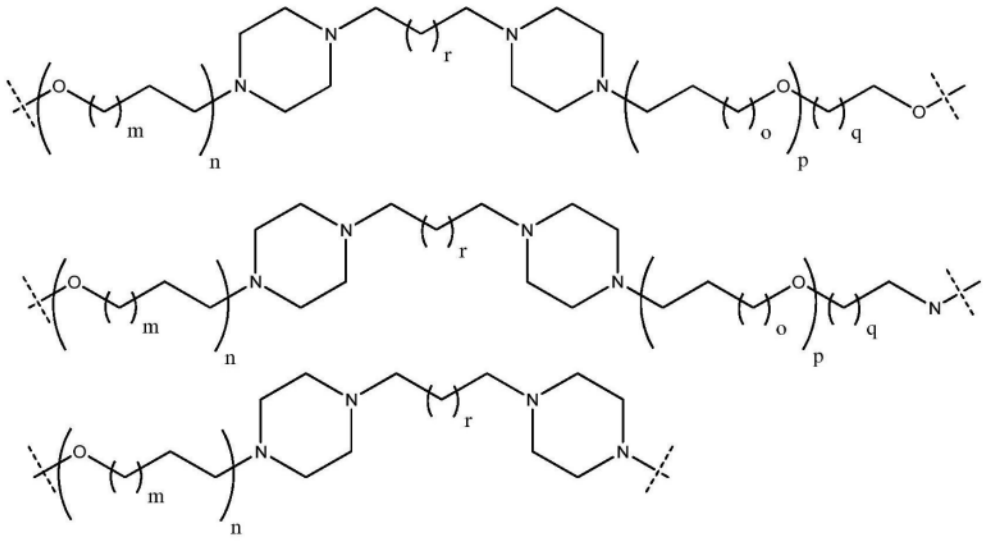
[1400]



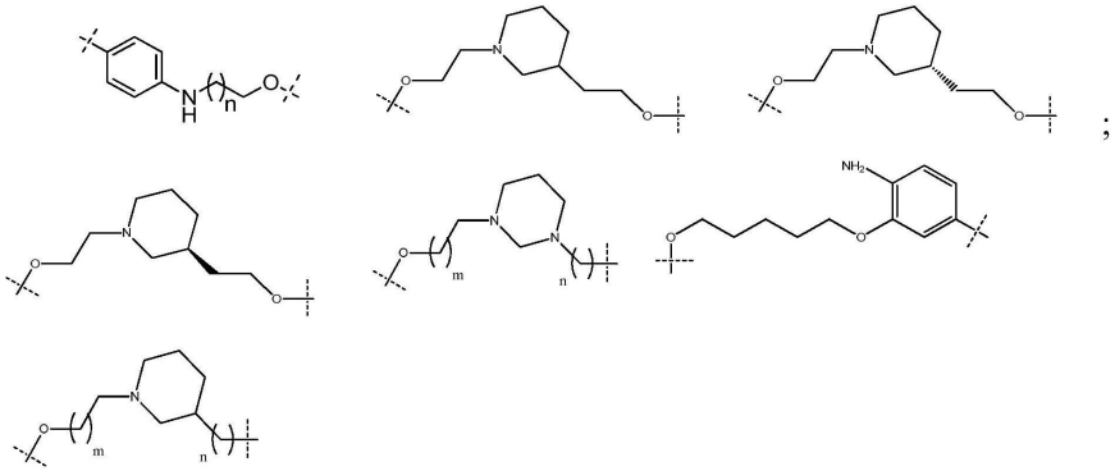


[1401]

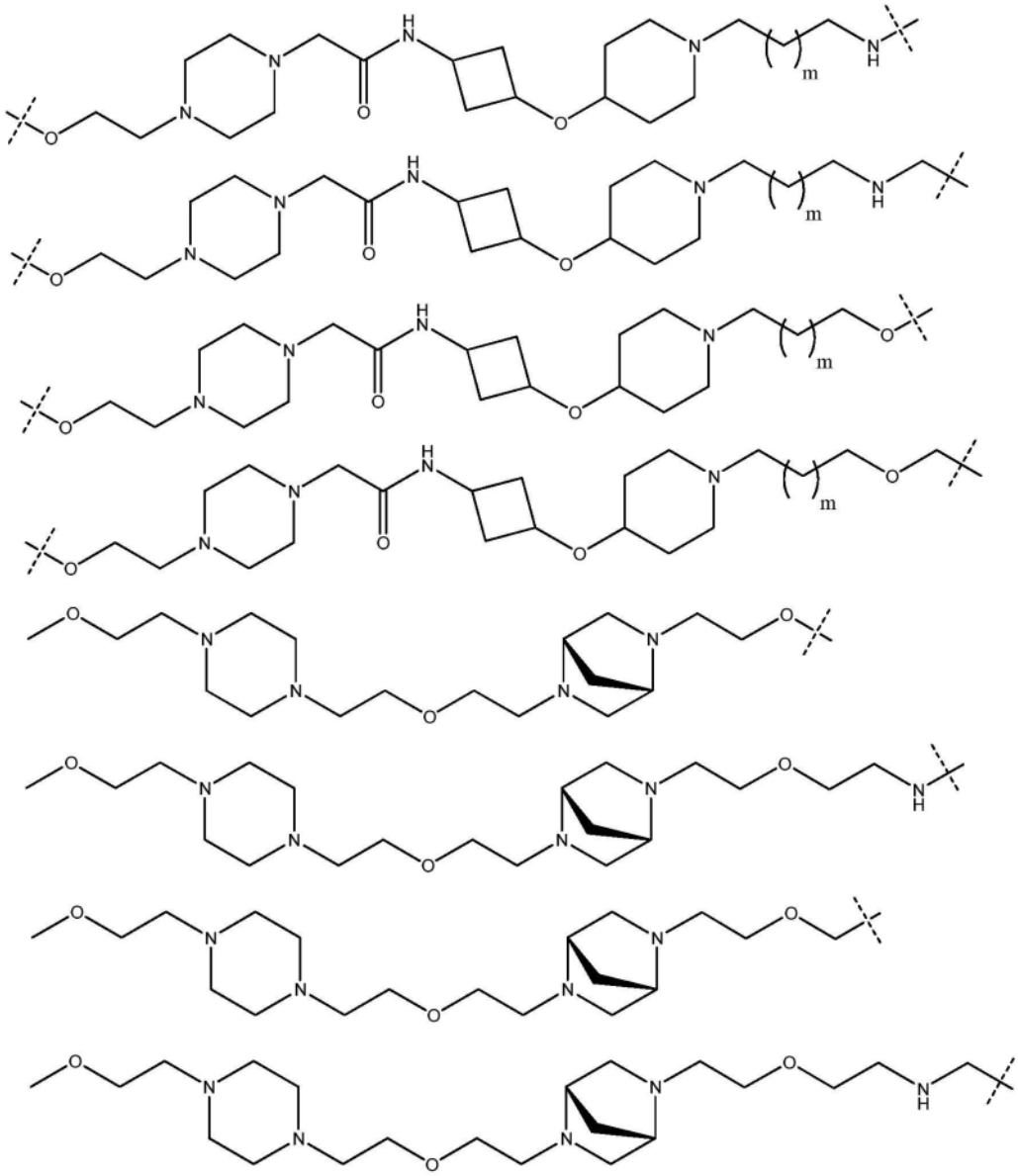


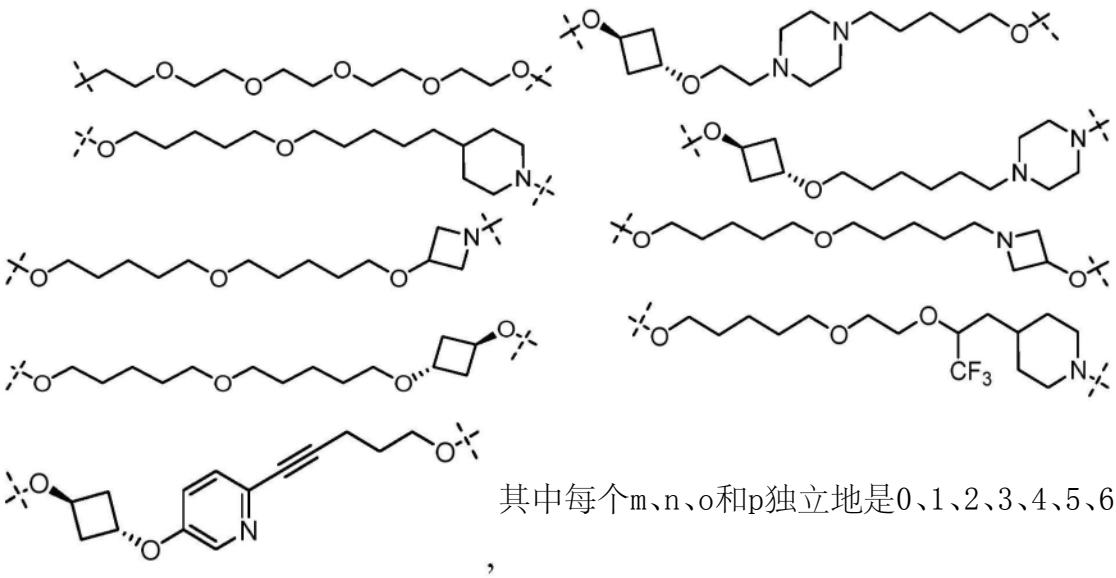


[1402]



;

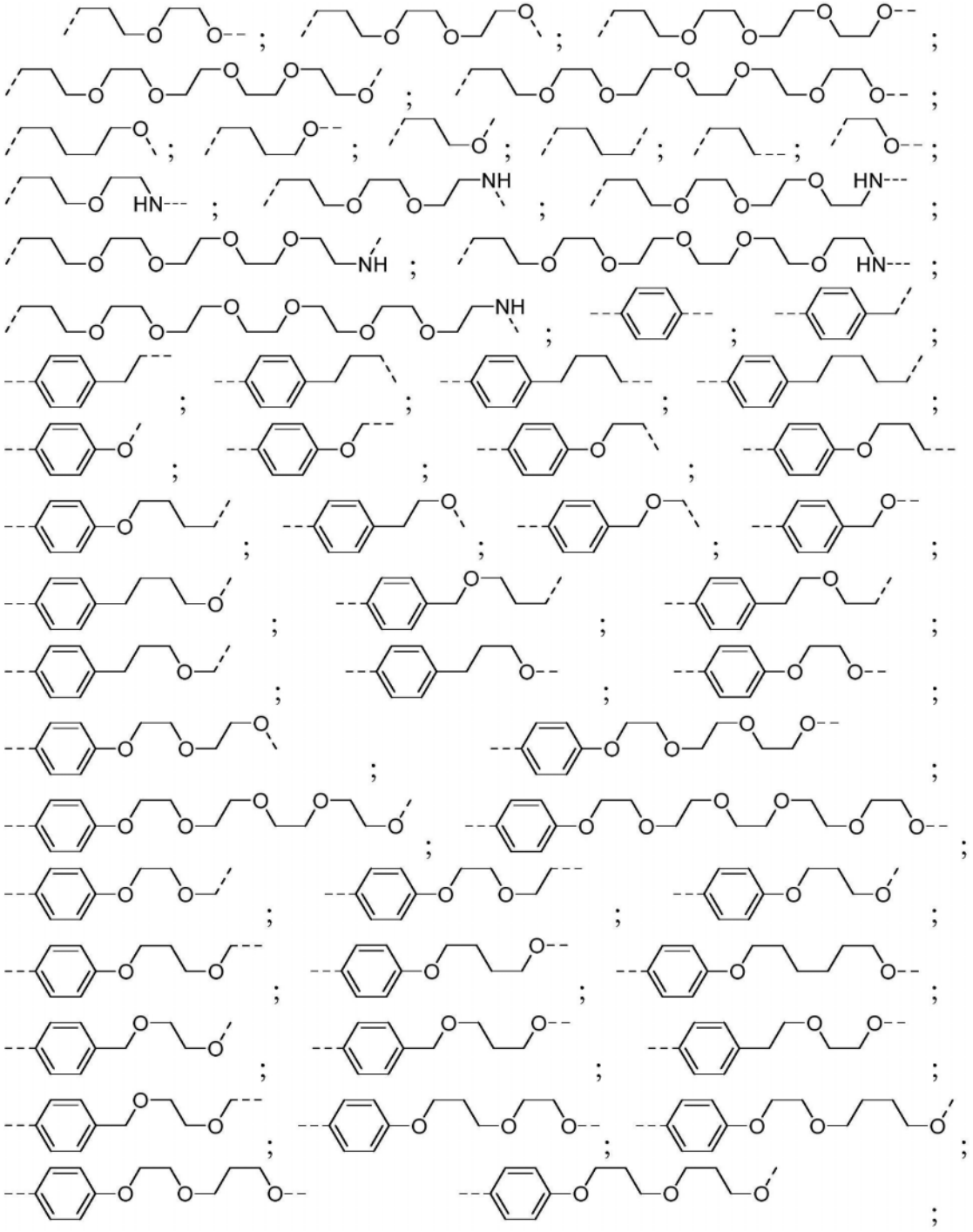
[1403] 

[1404] 

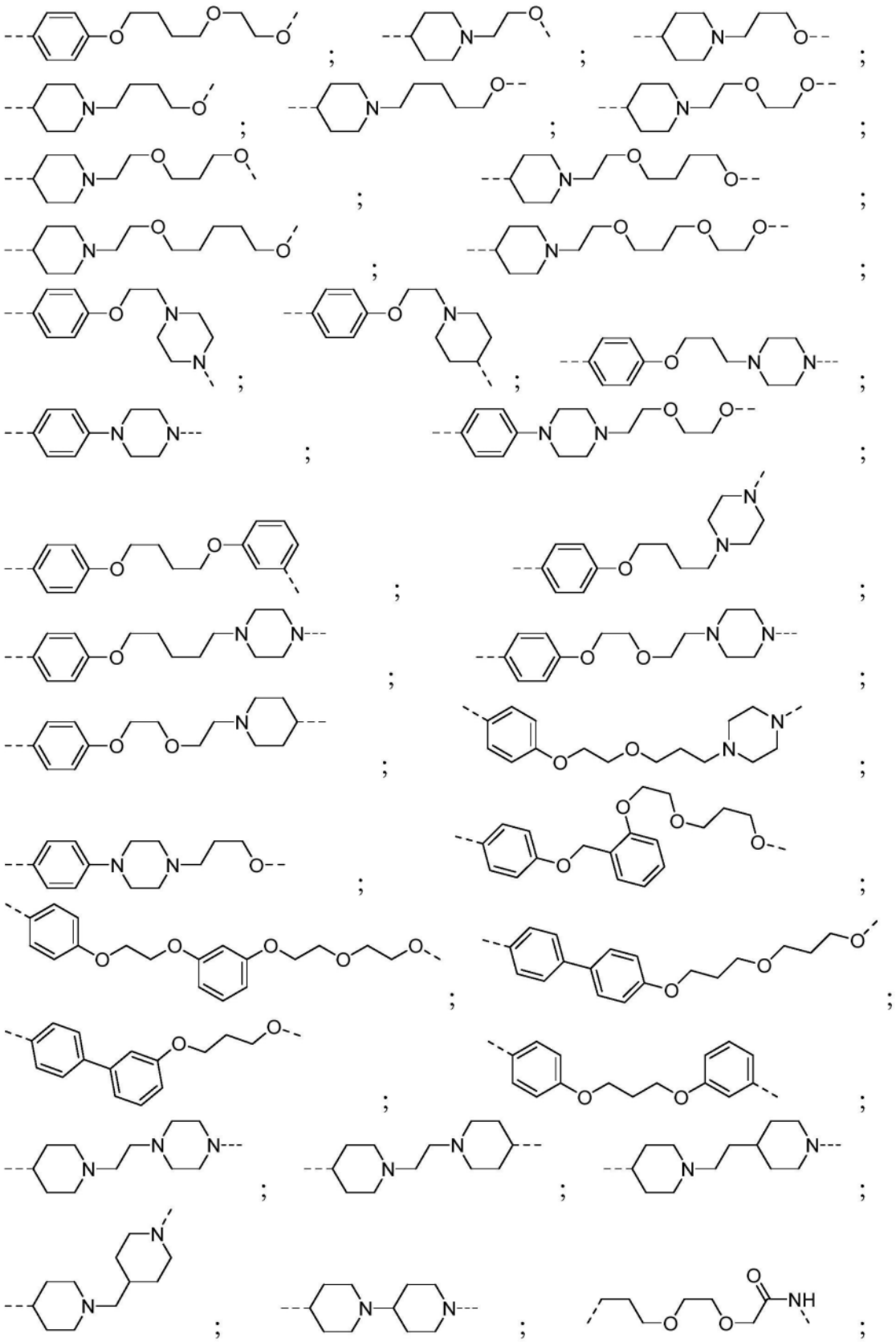
其中每个m、n、o和p独立地是0、1、2、3、4、5、6，

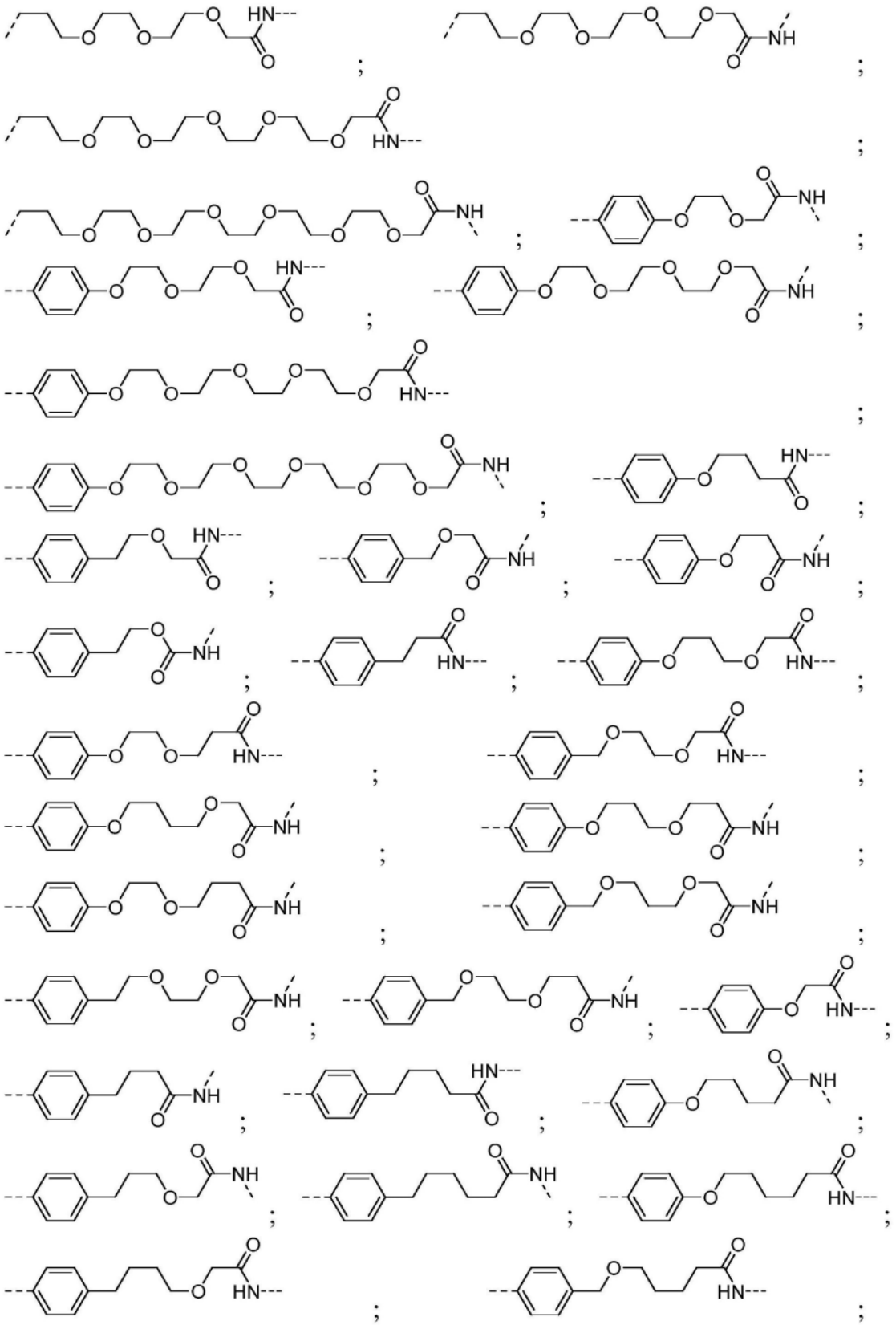
或7。

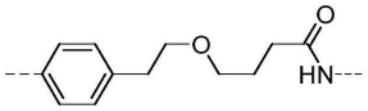
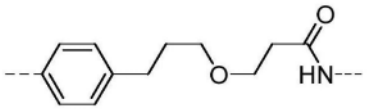
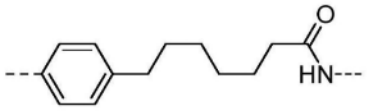
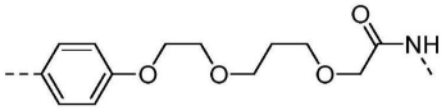
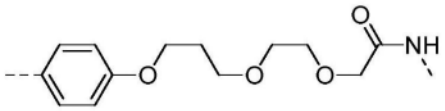
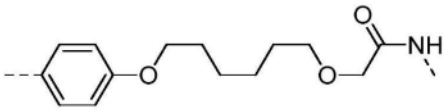
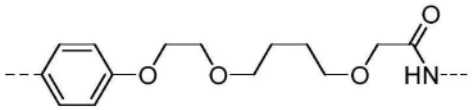
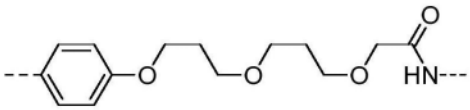
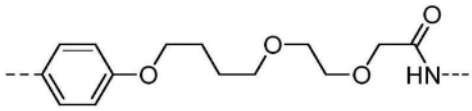
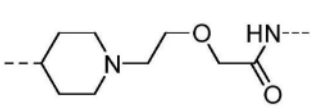
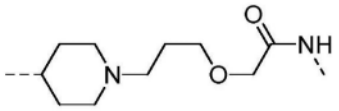
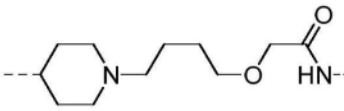
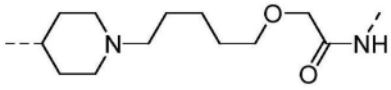
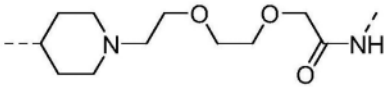
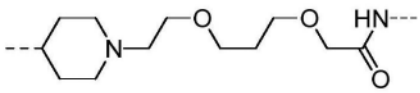
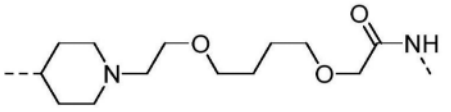
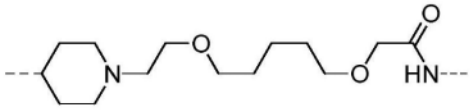
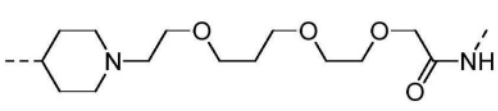
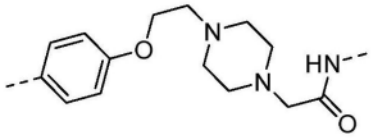
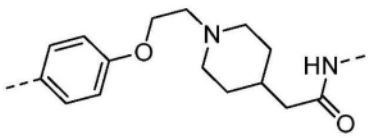
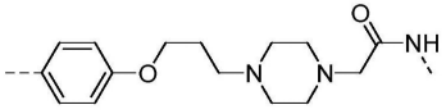
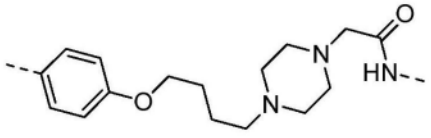
[1405] 在本文所述的任何方面或实施例中,L选自:

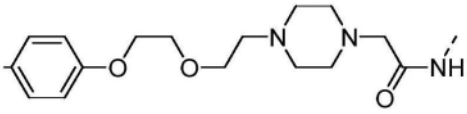
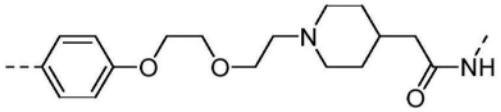
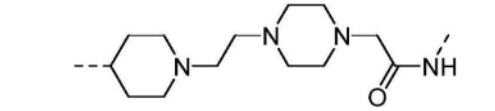
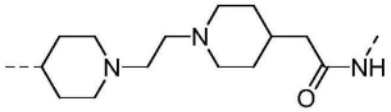
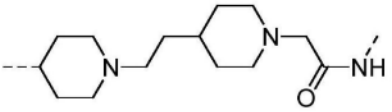


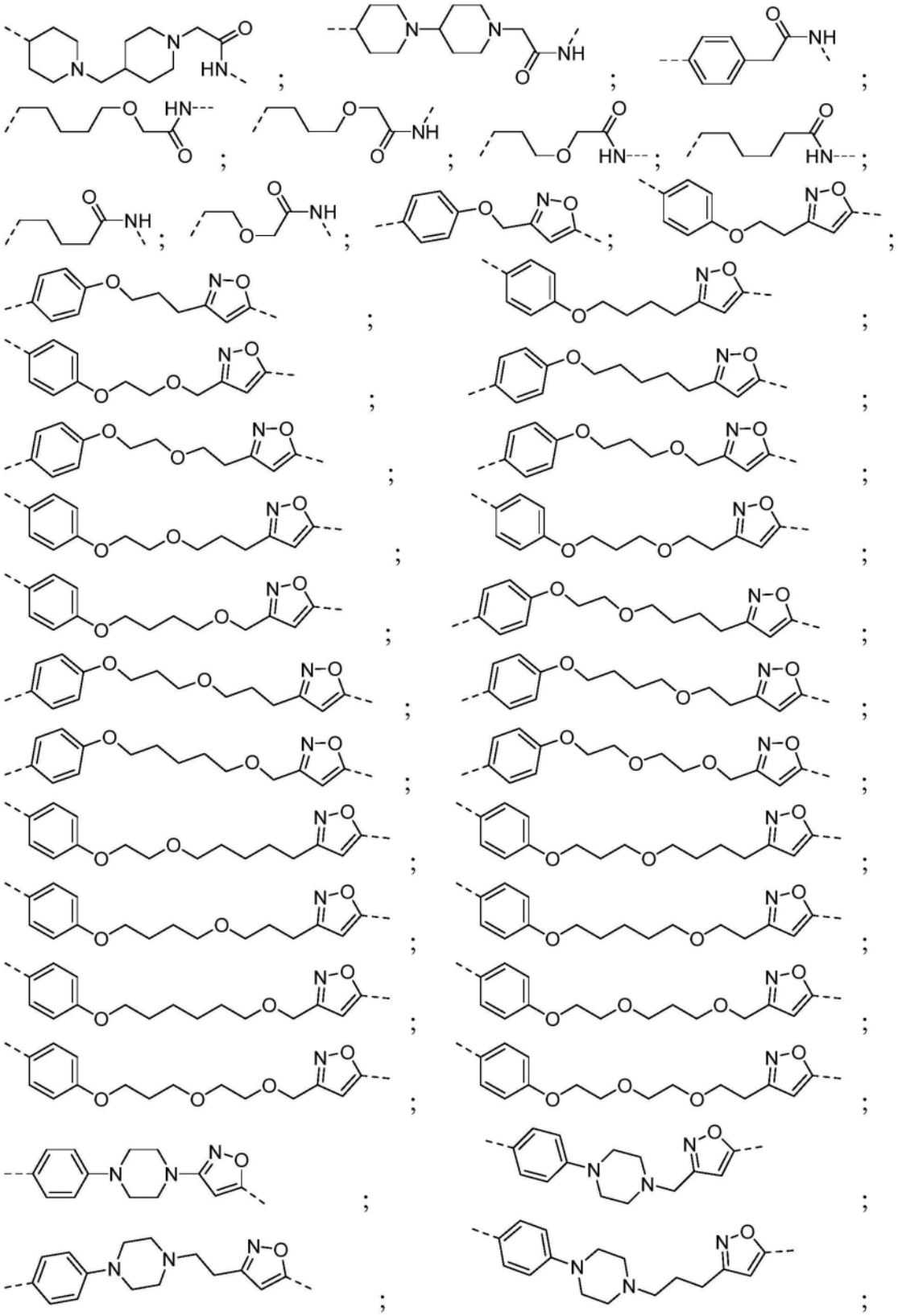
[1406]

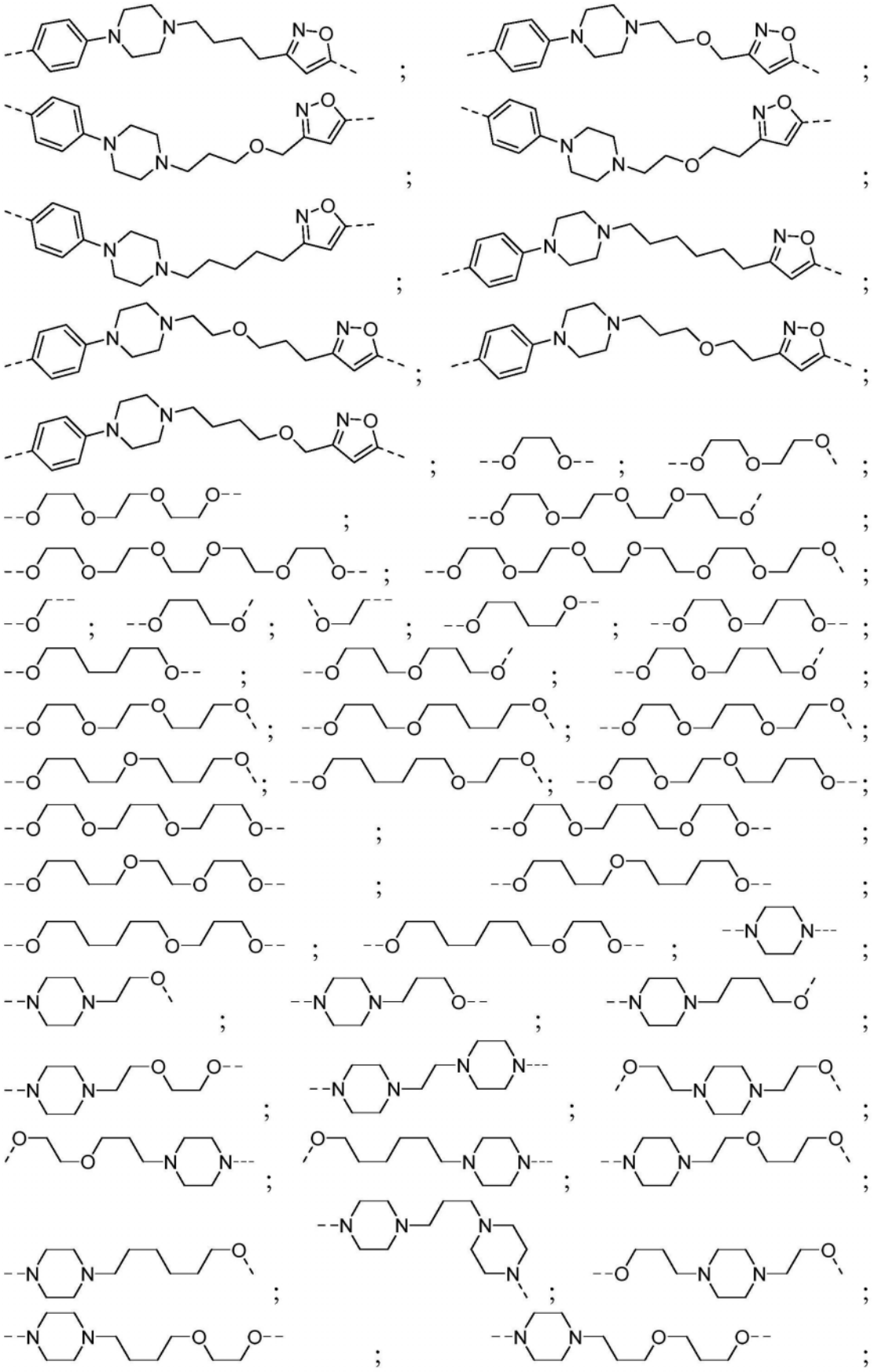
[1407] 

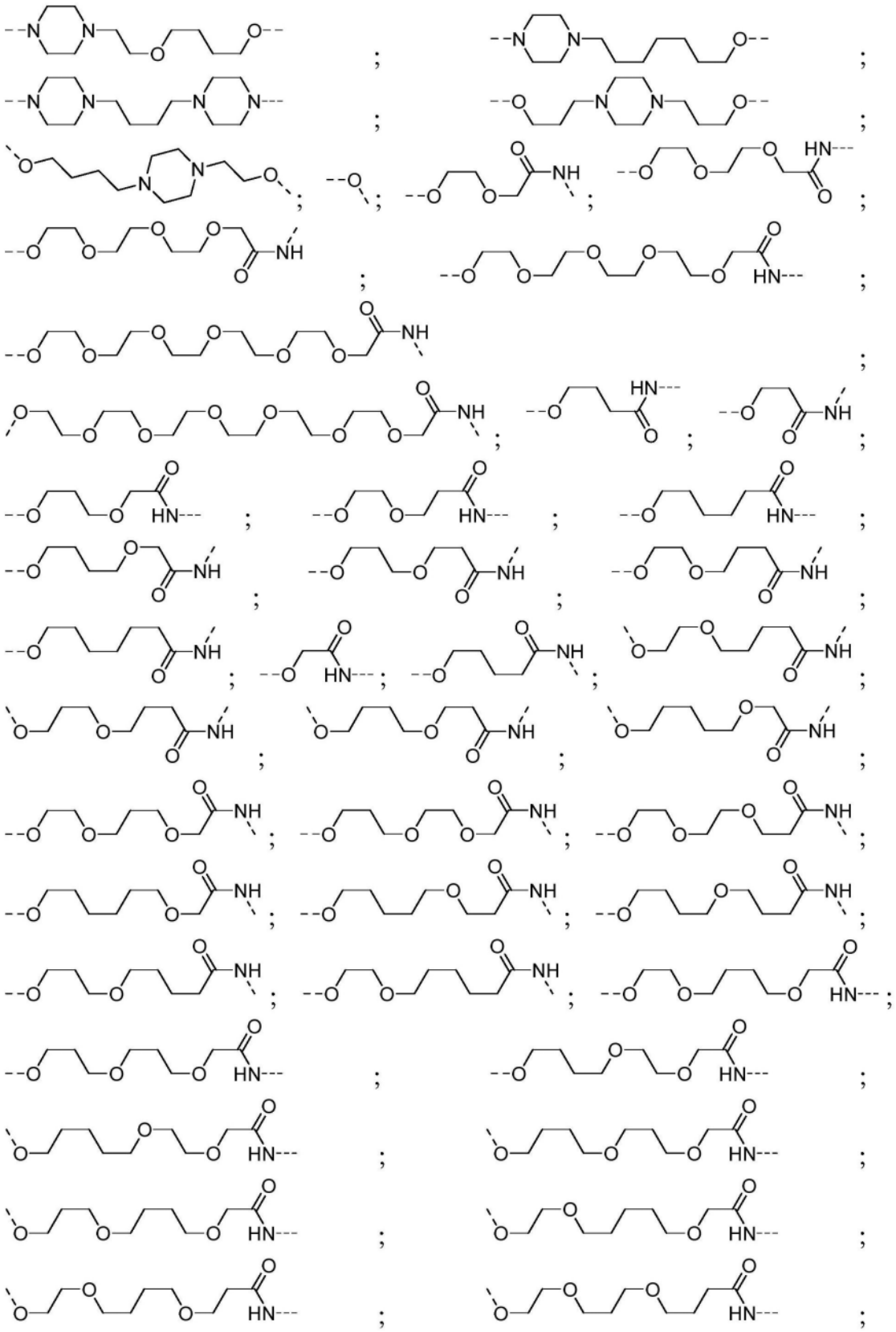
[1408] 

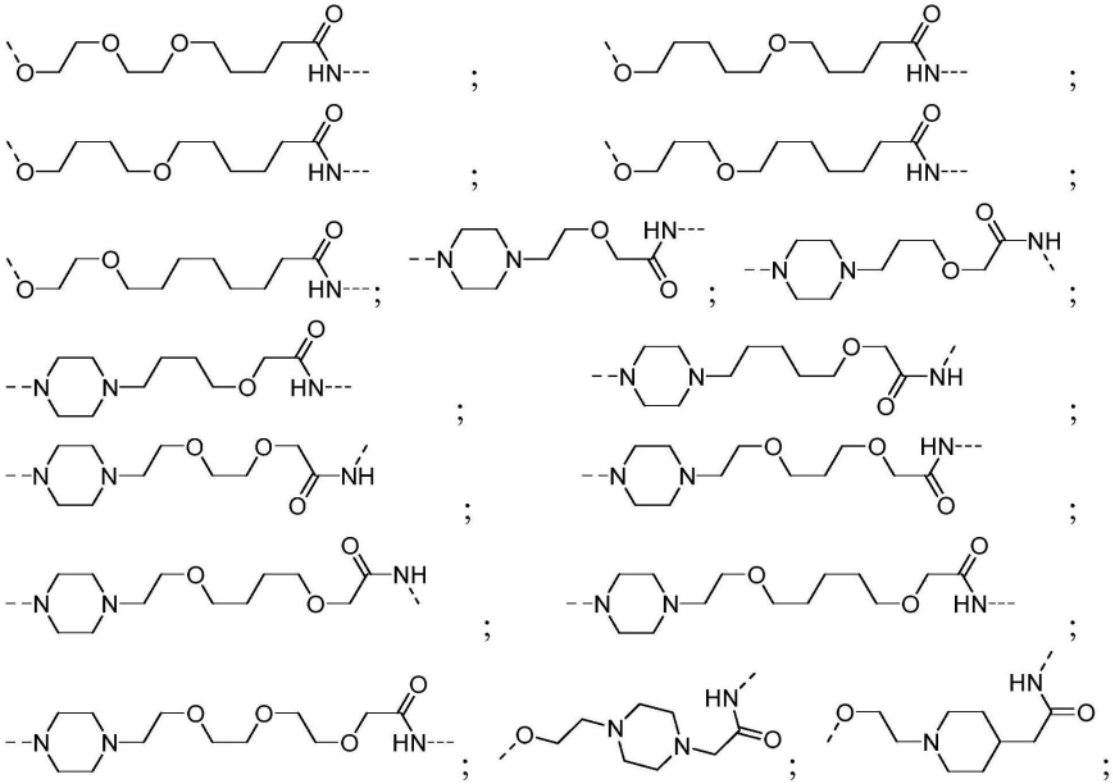

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
[1409]

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

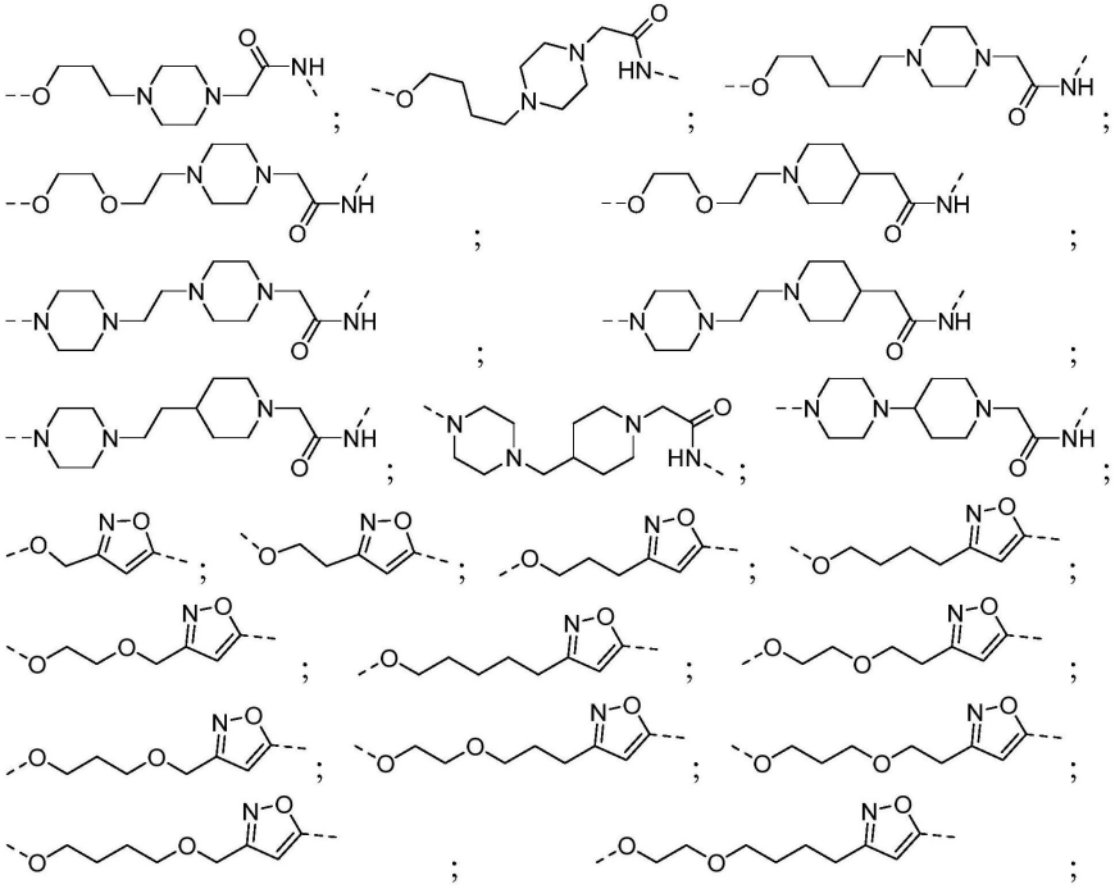
[1410] 

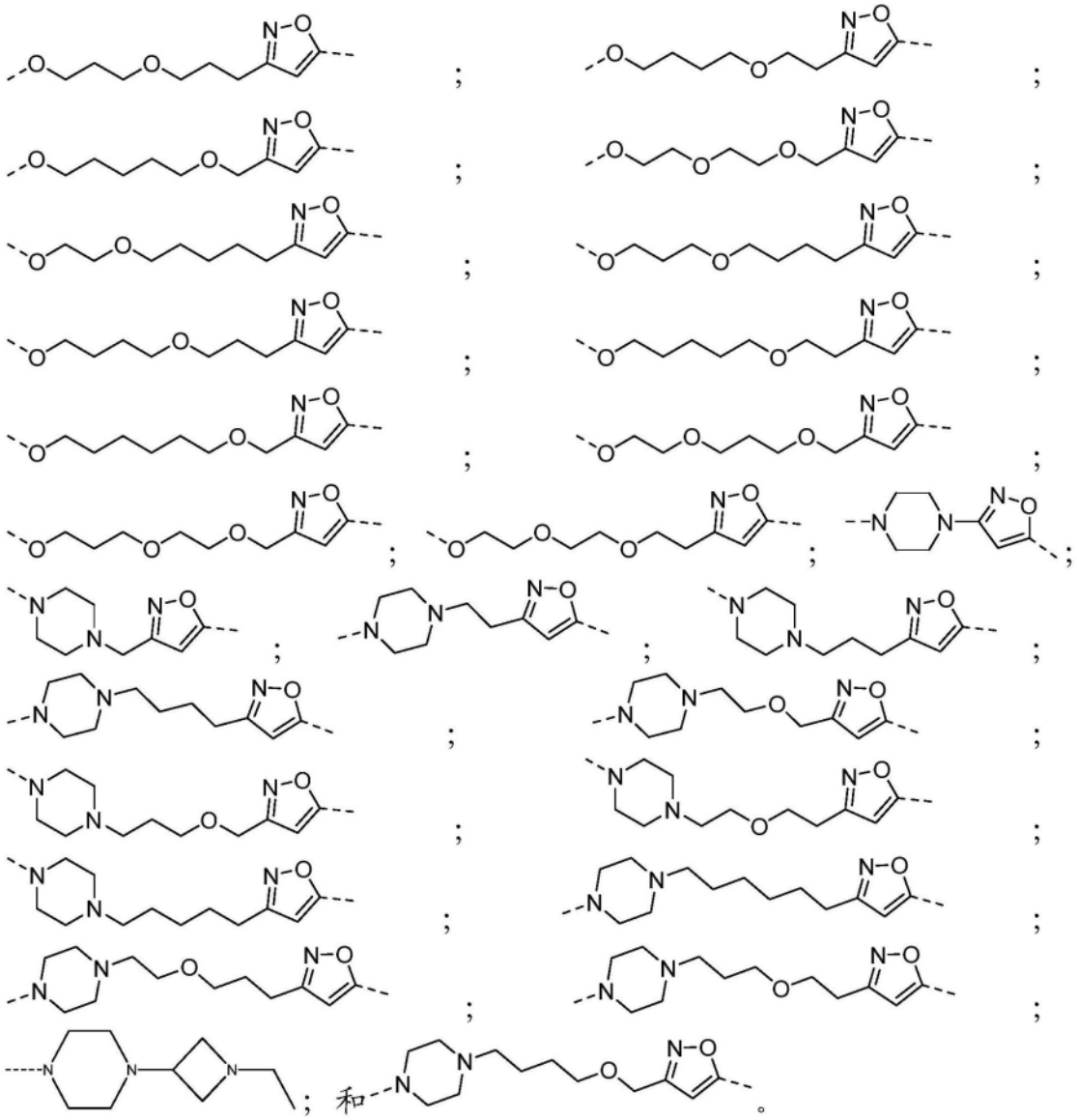
[1411] 

[1412] 

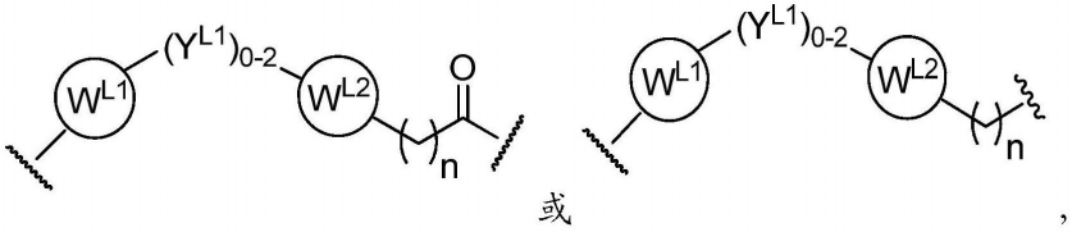


[1413]



[1414] 

[1415] 在另外的实施例中,接头(L)包含选自但不限于下文所示结构的结构,其中虚线指示与PTM或ULM部分的附着点。

[1416] 

[1417] 其中:

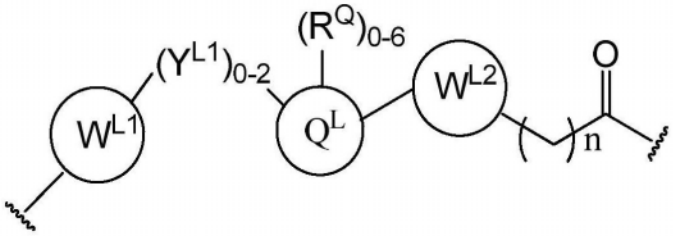
[1418] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是具有0-4个杂原子的4-8元环,任选被R^Q取代,每个R^Q独立地是H、卤素、OH、CN、CF_3、NH_2、羧基、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的),或2个R^Q基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统;

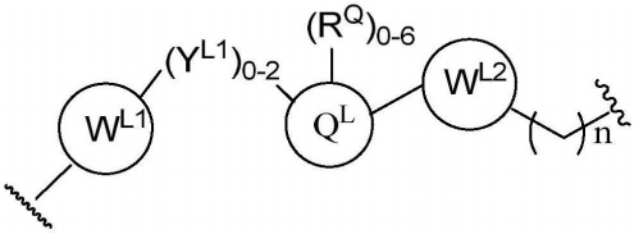
[1419] Y^{L1}各自独立地是键、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)和任选地一个或多个C原子替换为O;或C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的);

[1420] n是0-10;并且

[1421] 虚线指示与PTM或ULM部分的附着点。

[1422] 在另外的实施例中,接头(L)包含选自但不限于下文所示结构的结构,其中虚线指示与PTM或ULM部分的附着点。

[1423] 

或


[1424] 其中:

[1425] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是芳基、杂芳基、环、杂环、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被取代的)、C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、双环、二芳基、双杂芳基或双杂环,各自任选被R^Q取代,每个R^Q独立地是H、卤素、OH、CN、CF_3、NH_2、羧基、羟基、硝基、C≡CH、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、OC_{1-3}烷基(任选被1个或多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN,或2个R^Q基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统;

[1426] Y^{L1}各自独立地是键、NR^{YL1}、O、S、NR^{YL2}、$CR^{YL1}R^{YL2}$、C=O、C=S、SO、SO_2、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的),并且任选地一个或多个C原子替换为O;C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的);

[1427] Q^L是具有0-4个杂原子的3-6元脂环族或芳族环,双杂环或双环,任选桥连,任选被0-6个R^Q取代,每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基),或2个R^Q基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统);

[1428] R^{YL1}、R^{YL2}各自独立地是H、OH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基),或R^1、R^2连同它们附着至的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统);

[1429] n是0-10;并且

[1430] 虚线指示与PTM或ULM部分的附着点。

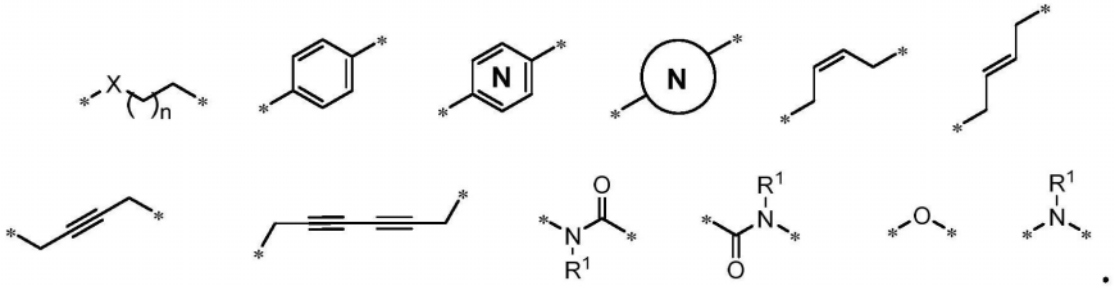
[1431] 在另外的实施例中,接头基团是任选被取代的(聚)乙二醇,其具有1至约100个乙二醇单元、约1至约50个乙二醇单元、1至约25个乙二醇单元、约1至约10个乙二醇单元、1至约8个乙二醇单元和1至6个乙二醇单元、2至4个乙二醇单元,或散布有任选被取代的O、N、S、P或Si原子的任选被取代的烷基。在某些实施例中,接头被芳基、苯基、苄基、烷基、亚烷基或杂环基取代。在某些实施例中,接头可以是不对称或对称的。

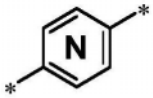
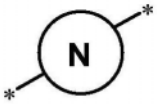
[1432] 在本文所述化合物的任何实施例中,接头基团可以是如本文所述的任何合适的部分。在一个实施例中,接头是取代或未取代的聚乙二醇基团,其大小范围为约1至约12个乙

二醇单元、1至约10个乙二醇单元、约2个至约6个乙二醇单元、约2至5个乙二醇单元、约2至4个乙二醇单元。

[1433] 在另一个实施例中,本公开涉及包含如上所述的PTM基团的化合物,所述PTM基团结合靶蛋白(例如,ER)或多肽,其通过泛素连接酶泛素化,并且直接地或通过接头部分L化学连接至ULM基团,或PTM可替代地是ULM'基团,其也是E3泛素连接酶结合部分,其可以与如上所述的ULM基团相同或不同,并且直接地或通过接头部分连接至ULM基团;并且L是如上所述的接头部分,其可以存在或不存在,并且将ULM与PTM化学(共价)连接,或其药学可接受的盐、对映体、立体异构体,溶剂化物或多晶型物。

[1434] 在某些实施例中,接头基团L是包含独立地选自以下的一个或多个共价连接的结构单元的基团:

[1435] 

[1436] X选自O、N、S、S(O)和SO_2;n为1到5的整数;R^{L1}为氢或烷基,  是任选被1-3个取代基取代的单环或双环芳基或杂芳基,所述取代基选自烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基或氰基;  是任选被1-3个取代基取代的单环或双环环烷基或杂环烷基,所述取代基选自烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基或氰基;并且苯环片段可以任选被1、2或3个取代基取代,所述取代基选自烷基、卤素、卤代烷基、羟基、烷氧基和氰基。在一个实施例中,接头基团L包含最多10个共价连接的结构单元,如上所述。

[1437] 尽管ULM基团和PTM基团可以通过对接头的化学适当且稳定的任何基团与接头基团共价连接,但在本公开的优选方面,接头独立地共价键合至ULM基团和PTM基团,优选通过酰胺、酯、硫酯、酮基、氨基甲酸盐(氨基甲酸酯)、碳或醚,所述基团各自可以插入ULM基团和PTM基团上的任何地方,以提供在泛素连接酶上的ULM基团和待降解的靶蛋白上的PTM基团的最大结合。(应注意,在其中PTM基团是ULM基团的某些方面,用于降解的靶蛋白可以是泛素连接酶本身)。在某些优选的方面,接头可以与ULM和/或PTM基团上的任选被取代的烷基、亚烷基、烯基或炔基、芳基或杂环基连接。

[1438] 示例性PTM

[1439] 在本公开的优选方面,PTM基团是与靶蛋白结合的基团。PTM基团的靶是众多类型的,并且选自在细胞中表达的蛋白质,使得至少一部分序列在细胞中发现并且可以结合PTM基团。术语"蛋白质"包括足够长度的寡肽和多肽序列,使得它们可以结合根据本公开的PTM基团。如本文其它地方描述的,真核系统或微生物系统中的任何蛋白质,包括病毒、细菌或真菌,是通过根据本公开的化合物介导的泛素化的靶。优选地,靶蛋白是真核蛋白。

[1440] 根据本公开的PTM基团包括例如与蛋白质特异性结合(与靶蛋白结合)的任何部

分,并且包括小分子靶蛋白部分的下述非限制性例子:Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、HDM2和MDM2抑制剂、靶向人BET含溴结构域蛋白的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、核激素受体化合物、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物,以及许多其它。下文描述的组合物例证了小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向目的蛋白质的其它小分子。这些结合部分优选通过接头与泛素连接酶结合部分连接,以便在泛素连接酶附近呈递靶蛋白(蛋白质靶部分与之结合)用于泛素化和降解。

[1441] 可以与蛋白质靶部分或PTM基团结合并且通过泛素连接酶起作用或降解的任何蛋白质是根据本公开的靶蛋白。一般而言,靶蛋白可以包括例如结构蛋白,受体,酶,细胞表面蛋白,与细胞整合功能有关的蛋白质,包括涉及催化活性、芳香酶活性、运动活性、解旋酶活性、代谢过程(合成代谢和分解代谢)、抗氧化剂活性、蛋白酶解、生物合成的蛋白质,具有激酶活性、氧化还原酶活性、转移酶活性、水解酶活性、裂解酶活性、异构酶活性、连接酶活性、酶调节剂活性、信号转导蛋白活性、结构分子活性、结合活性(蛋白质、脂质碳水化合物)、受体活性、细胞运动性、膜融合、细胞通讯、生物过程调节、发育、细胞分化、对刺激的应答的蛋白质,行为蛋白,细胞粘附蛋白,涉及细胞死亡的蛋白质,涉及转运的蛋白质(包括蛋白质转运蛋白活性、核转运、离子转运蛋白活性、通道转运蛋白活性、载体活性、通透酶活性、分泌活性、电子转运蛋白活性、发病机制、伴侣蛋白调节活性、核酸结合活性、转录调节活性、细胞外组构和生物发生活性、翻译调节活性。目的蛋白质可以包括来自真核生物和原核生物的蛋白质,包括作为药物治疗靶的人、其它动物包括驯养动物、用于测定抗生素和其它抗微生物剂的靶的微生物和植物、以及甚至病毒,以及许多其它。

[1442] 本公开可以用于治疗众多疾病状态和/或状况,包括其中蛋白质失调以及其中患者将受益于蛋白质的降解和/或抑制的任何疾病状态和/或状况。

[1443] 在另外一个方面,本说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,以及药学可接受的载体、添加剂或赋形剂,以及任选地另外的生物活性剂。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过降解的蛋白质调节的疾病状态或状况。在某些实施例中,如本文所述的治疗组合物可以用于实现目的蛋白质的降解,用于治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,该疾病为乳腺癌。在某些另外的实施例中,该疾病是乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、前列腺癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位症或其组合中的至少一种。

[1444] 在替代方面,本公开涉及通过降解通过其调节疾病状态或状况的蛋白质或多肽,用于治疗有此需要的受试者中的疾病状态或者改善疾病或状况的症状的方法,所述方法包括:向所述患者或受试者施用有效量例如治疗有效量的如上所述的至少一种化合物,任选地与药学可接受的载体、添加剂或赋形剂以及任选地另外的生物活性剂组合,其中所述组合物有效治疗或改善受试者中的疾病或病症或其症状。根据本公开的方法通过施用有效量的至少一种本文所述化合物可以用于治疗多种疾病状态或病状,包括癌症。疾病状态或状况可以是由微生物试剂或其它外源性试剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)引起的疾病,或者可以是由蛋白质的过表达引起的疾病状态,其导致疾病状态和/或状况。

[1445] 在另一方面,说明书提供了使用根据本发明的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[1446] 术语“靶蛋白”用于描述蛋白质或多肽,其是用于结合根据本公开的化合物和通过下文的泛素连接酶降解的靶。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物,以及可以靶向目的蛋白质的其它小分子。这些结合部分通过至少一个接头基团L与至少一个ULM基团(例如VLM、CLM、ILM和/或MLM)连接

[1447] 可以与蛋白质靶部分结合并且被泛素连接酶结合部分与之结合的连接酶降解的靶蛋白包括任何蛋白质或肽,包括其片段、其类似物和/或其同系物。靶蛋白包括具有任何生物功能或活性的蛋白质和肽,包括结构、调节、激素、酶促、遗传、免疫、收缩、贮存、转运和信号转导。更具体地,用于人治疗的许多药物靶代表蛋白质靶部分可以与之结合且掺入根据本公开的化合物内的蛋白质靶。这些包括可以用于在众多多基因疾病中恢复功能的蛋白质,包括例如B7.1和B7、TINFRlm、TNFR2、NADPH氧化酶、BclIBax和细胞凋亡途径中的其它配偶体、C5a受体、HMG-CoA还原酶、PDE V磷酸二酯酶类型、PDE IV磷酸二酯酶4型、PDE I、PDEII、PDEIII、角鲨烯环化酶抑制剂、CXCR1、CXCR2、一氧化氮(NO)合酶、环氧合酶1、环氧合酶2、5HT受体、多巴胺受体、G蛋白即Gq、组胺受体、5-脂氧合酶、类胰蛋白酶丝氨酸蛋白酶、胸苷酸合酶、嘌呤核苷磷酸化酶、GAPDH锥虫、糖原磷酸化酶、碳酸酐酶、趋化因子受体、JAW STAT、RXR及类似物、HIV 1蛋白酶、HIV 1整合酶、流感、神经氨酸酶、乙型肝炎逆转录酶、钠通道、多药抗性(MDR)、蛋白质P-糖蛋白(和MRP)、酪氨酸激酶、CD23、CD124、酪氨酸激酶p56lck、CD4、CD5、IL-2受体、IL-1受体、TNF-αR、ICAM1、Cat+通道、VCAM、VLA-4整合素、选择素、CD40/CD40L、newokinin和受体、肌苷一磷酸脱氢酶、p38 MAP激酶、RaslRaflMEWERK途径、白细胞介素-1转换酶、半胱天冬酶、HCV、NS3蛋白酶、HCV NS3 RNA解旋酶、甘氨酰胺核糖核苷酸甲酰基转移酶、鼻病毒3C蛋白酶、单纯疱疹病毒-1(HSV-I)、蛋白酶、巨细胞病毒(CMV)蛋白酶、聚(ADP-核糖)聚合酶、细胞周期蛋白依赖性激酶、血管内皮生长因子、催产素受体、微粒体转移蛋白抑制剂、胆汁酸转运抑制剂、5α还原酶抑制剂、血管紧张素11、甘氨酸受体、去甲肾上腺素再摄取受体、内皮素受体、神经肽Y和受体、雌激素受体、雄激素受体、腺苷受体、腺苷激酶和AMP脱氨酶、嘌呤能受体(P2Y1、P2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X1-7)、法呢基转移酶、牻牛儿基牻牛儿基转移酶、NGF受体TrkA、β-淀粉样蛋白、酪氨酸激酶Flk-IIKDR、玻连蛋白受体、整合素受体、Her-21neu、端粒酶抑制、细胞溶质磷脂酶A2和EGF受体酪氨酸激酶。另外的蛋白质靶包括例如蜕皮激素20-单氧合酶、GABA门控氯离子通道的离子通道、乙酰胆碱酯酶、电压敏感性钠通道蛋白质、钙释放通道和氯化物通道。再进一步的靶蛋白包括乙酰-CoA羧化酶、腺苷酸琥珀酸合成酶、原卟啉原氧化酶和烯醇丙酮酰莽草酸磷酸合酶。

[1448] 这些各种蛋白质靶可以用于鉴定与蛋白质结合的化合物部分的筛选中,并且通过将该部分掺入根据本公开的化合物内,可以改变蛋白质的活性水平用于治疗最终结果。

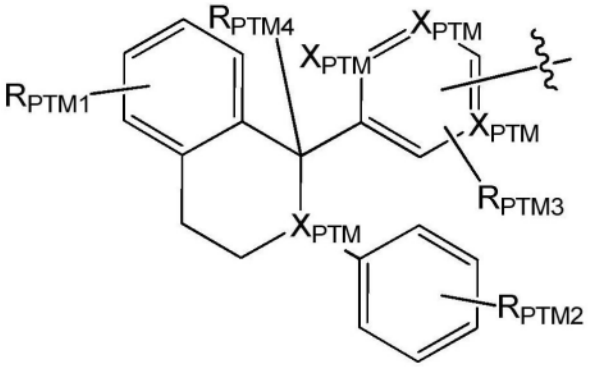
[1449] 术语“蛋白质靶部分”或PTM用于描述这样的小分子,其与靶蛋白或者其它目的蛋白质或多肽结合,并且将该蛋白质或多肽置于/存在于泛素连接酶附近,使得可以发生通过泛素连接酶的蛋白质或多肽的降解。小分子靶蛋白结合部分的非限制性例子包括Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人BET含溴结构域蛋白的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物、以及许多其它。下文描述的组合物例证了小分子靶蛋白的一些成员。

[1450] 根据本公开的示例性蛋白质靶部分包括卤代烷卤化酶抑制剂、Hsp90抑制剂、激酶抑制剂、MDM2抑制剂、靶向人BET含溴结构域蛋白的化合物、HDAC抑制剂、人赖氨酸甲基转移

酶抑制剂、血管生成抑制剂、免疫抑制化合物和靶向芳烃受体(AHR)的化合物。

[1451] 本文描述的组合物例证了这些类型的小分子靶蛋白结合部分的一些成员。此类小分子靶蛋白结合部分还包括这些组合物的药学可接受的盐、对映体、溶剂化物和多晶型物，以及可以靶向目的蛋白质的其它小分子。本文下文引用的参考文献以引用的方式整体并入本文。

[1452] 在另一个方面,本公开提供了式(I_{PTM})的化合物或PTM:

[1453] 

,

[1454] 式 (I_{PMT})

[1455] 其中:

[1456] 每个X_{PTM}独立地是CH、N;

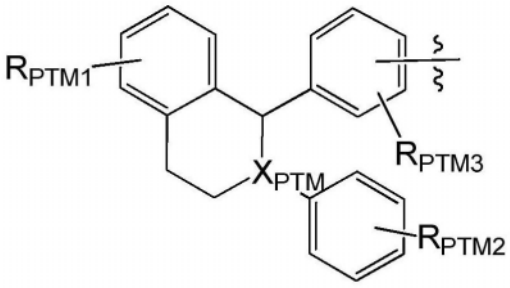
[1457] 指示至少一个接头、LM、VLM'、CLM、CLM'、ILM、ILM'、VLM、PTM、PTM'或其组合的附着位点;

[1458] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、O(CO)R_{PTM},其中R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或芳基,取代可以是单取代、二取代或三取代的;

[1459] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、烷氧基,取代可以是单取代或二取代;和

[1460] 每个R_{PTM3}独立地是H、卤素,取代可以是单取代或二取代。

[1461] 在本文描述的任何方面或实施例中,PTM由式(II_{PTM})表示:

[1462] 

,

式(II_{PMT})

[1463] 其中:

[1464] X_{PTM}是CH、N;

[1465] 指示至少一个接头、LM、VLM'、CLM、CLM'、ILM、ILM'、VLM、PTM、PTM'或其组合的附着位点;

[1466] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素(例如F);

[1467] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素(例如F)、CF_3,取代可以是单取代或二取代;和

[1468] 每个R_{PTM3}独立地是卤素(例如F),取代可以是单取代或二取代。

[1469] 在某些实施例中,L中的至少一个

[1470] 式(II_{PTM})的X_{PTM}是CH;

[1471] 式(II_{PTM})的R_{PTM1}是OH;

[1472] 式(II_{PTM})的R_{PTM2}是H;

[1473] 式(II_{PTM})的每个R_{PTM3}独立地是H或F;或

[1474] 其组合。

[1475] 示例性ER PROTAC

[1476] 本公开鉴定了能够抑制雌激素受体功能的化合物,包括降解雌激素受体的化合物。

[1477] 如上所述,在本文所述的任何方面或实施例中,本公开提供双官能PROTAC化合物,其包含:四氢萘基团、四氢异喹啉基团或其组合中的至少一种;接头;以及VHL结合配体、cereblon结合配体或其组合中的至少一种。

[1478] 在本文所述的任何方面或实施例中,化合物选自化合物1-547(如表1和2中所示)、及其盐和多晶型物。

[1479] 治疗组合物

[1480] 药物组合物代表本公开的一个进一步方面,所述药物组合物包含与药学有效量的载体、添加剂或赋形剂组合的,有效量的如本文所述的至少一种双官能化合物和本文其它地方另外描述的一种或多种化合物的组合。

[1481] 适当时,本公开包括包含如本文所述的化合物的药学可接受的盐,特别是酸或碱加成盐的组合物。用于制备根据该方面有用的上述碱化合物的药学可接受的酸加成盐的酸是形成无毒酸加成盐的那些,即含有药理学可接受的阴离子的盐,例如盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硝酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、磷酸盐、酸式磷酸盐、乙酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酸式柠檬酸盐、酒石酸盐、酒石酸氢盐、琥珀酸盐、马来酸盐、富马酸盐、葡萄糖酸盐、蔗糖酸盐、苯甲酸盐、甲磺酸盐、乙磺酸盐、苯磺酸盐、对甲苯磺酸盐和双羟萘酸盐[即,1,1'-亚甲基-双-(2-羟基-3萘甲酸)]盐、以及许多其它。

[1482] 药学可接受的碱加成盐也可以用于产生根据本公开的化合物或衍生物的药学可接受的盐形式。在性质中为酸性的、可以用作制备本文化合物的药学可接受的碱性盐的试剂的化学碱是与此类化合物形成无毒碱性盐的那些化学碱。此类无毒碱性盐包括但不限于源自此类药理学可接受的阳离子的那些,所述阳离子例如碱金属阳离子(例如钾和钠)和碱土金属阳离子(例如钙、锌和镁)、铵或水溶性胺加成盐如N-甲基葡糖胺-(葡甲胺)、以及低级烷醇铵和药学可接受的有机胺的其它碱性盐等等。

[1483] 根据本公开,如本文所述的化合物可以通过经口、肠胃外或局部途径以单一剂量或分份剂量施用。活性化合物的施用范围可以从连续(静脉内滴注)到每天几次经口施用(例如,Q.I.D.),并且可以包括经口、局部、肠胃外、肌内、静脉内、皮下、透皮(其可以包括渗透增强剂)、经颊、舌下和栓剂施用、以及其它施用途径。肠溶衣经口片剂也可以用于增强来自经口施用途径的化合物的生物利用度。最有效的剂型取决于所选择的特定药剂的药代动

力学以及患者中的疾病的严重程度。也可以使用根据本公开的化合物作为用于鼻内、气管内或肺部施用的喷雾剂、薄雾或气溶胶的施用。因此，本公开还涉及药物组合物，其包含有效量的如本文所述的化合物，任选地与药学可接受的载体、添加剂或赋形剂组合。根据本公开的化合物可以以立即释放、中间释放或持续或控制释放形式施用。持续或控制释放形式优选经口施用，也可以栓剂和透皮或其它局部形式施用。以脂质体形式的肌内注射也可以用于控制或维持化合物在注射部位处的释放。

[1484] 如本文所述的组合物可以使用一种或多种药学可接受的载体以常规方式配制，并且还可以在控制释放制剂中施用。可以用于这些药物组合物中的药学可接受的载体包括但不限于离子交换剂、氧化铝、硬脂酸铝、卵磷脂、血清蛋白例如人血清白蛋白、缓冲物质例如磷酸盐、甘氨酸、山梨酸、山梨酸钾、饱和植物脂肪酸的偏甘油酯混合物、水、盐或电解质例如硫酸醇溶蛋白、磷酸氢二钠、磷酸氢钾、氯化钠、锌盐、胶体二氧化硅、三硅酸镁、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素基物质、聚乙二醇、羧甲基纤维素钠、聚丙烯酸酯、蜡、聚乙烯-聚氧丙烯嵌段聚合物、聚乙二醇和羊毛脂。

[1485] 如本文所述的组合物可以经口、肠胃外、通过吸入喷雾、局部、经直肠、经鼻、经颊、经阴道或经由植入的储库施用。如本文使用的，术语“肠胃外”包括皮下、静脉内、肌内、关节内、滑膜内、胸骨内、鞘内、肝内、损伤内和颅内注射或输注技术。优选地，组合物经口、腹膜内或静脉内施用。

[1486] 如本文所述的组合物的无菌可注射形式可以是水性或油性悬浮液。可以根据本领域已知的技术，使用合适的分散剂或润湿剂和悬浮剂配制这些悬浮液。无菌可注射制剂还可以是在无毒的肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌可注射溶液或悬浮液，例如作为在1,3-丁二醇中的溶液。在可以采用的可接受的媒介物和溶剂有水、林格氏溶液和等渗氯化钠溶液。另外，无菌的不挥发性油照常规用作溶剂或悬浮介质。为此目的，可以采用任何温和的不挥发性油，包括合成的甘油单酯或甘油二酯。脂肪酸，例如油酸及其甘油酯衍生物可用于制备注射剂，如天然的药学可接受的油，例如橄榄油或蓖麻油一样，尤其以其聚氧乙基化形式。这些油溶液或悬浮液也可以含有长链醇稀释剂或分散剂，例如Ph.Helv或类似的醇。

[1487] 如本文所述的药物组合物可以以任何经口可接受的剂型经口施用，包括但不限于胶囊、片剂、水性悬浮液或溶液。在用于经口使用的片剂的情况下，常用的载体包括乳糖和玉米淀粉。通常还添加润滑剂，如硬脂酸镁。对于以胶囊形式的经口施用，有用的稀释剂包括乳糖和干玉米淀粉。当需要水性悬浮液用于经口使用时，将活性成分与乳化剂和悬浮剂混合。需要时，还可以加入某些甜味剂、调味剂或着色剂。

[1488] 可替代地，如本文所述的药物组合物可以以栓剂的形式施用，用于直肠施用。这些可以通过将试剂与合适的非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂在室温下为固体但在直肠温度下为液体，并且因此将在直肠中融化以释放药物。此类材料包括可可脂、蜂蜡和聚乙二醇。

[1489] 如本文所述的药物组合物也可以局部施用。对于这些区域或器官中的每一个，容易制备合适的局部制剂。对于下肠道的局部施用可以以直肠栓剂制剂(参见上文)或以合适的灌肠剂制剂实现。也可以使用局部可接受的透皮贴剂。

[1490] 对于局部应用，药物组合物可以配制成合适的软膏，所述软膏含有悬浮或溶解于

一种或多种载体中的活性组分。用于局部施用本公开的化合物的载体包括但不限于矿物油、液体凡士林、白凡士林、丙二醇、聚氧乙烯、聚氧丙烯化合物、乳化蜡和水。在本公开的某些优选方面,可以将化合物涂布到支架上,所述支架将要手术植入患者体内,以便抑制或减少支架在患者中发生阻塞的可能性。

[1491] 可替代地,可以将药物组合物配制成合适的洗剂或乳膏,所述洗剂或乳膏含有悬浮或溶解于一种或多种药学可接受的载体中的活性组分。合适的载体包括但不限于矿物油、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯、聚山梨醇酯60、十六烷基酯蜡、鲸蜡硬脂醇、2-辛基十二烷醇、苯甲醇和水。

[1492] 对于眼部使用,药物组合物可以配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的微粉化悬浮液,或者优选地,配制为在等渗、pH调节的无菌盐水中的溶液,使用或不使用防腐剂如苯扎氯铵。可替代地,对于眼部使用,可以将药物组合物配制成软膏例如凡士林。

[1493] 如本文所述的药物组合物还可以通过鼻气溶胶或吸入施用。此类组合物根据药物制剂领域众所周知的技术制备,并且可以制备为在盐水中的溶液,采用苯甲醇或其它合适的防腐剂、增强生物利用度的吸收促进剂、碳氟化合物和/或其它常规增溶剂或分散剂。

[1494] 可以与载体材料组合以产生单一剂型的如本文所述的药物组合物中化合物的量将根据所治疗的宿主和疾病、特定的施用模式而变化。优选地,组合物应配制为含有约0.05毫克至约750毫克或更多,更优选约1毫克至约600毫克,且甚至更优选约10毫克至约500毫克的活性成分,单独或与根据本公开的至少一种其它化合物组合。

[1495] 还应该理解,用于任何特定患者的具体剂量和治疗方案将取决于各种因素,包括所采用的特定化合物的活性、年龄、体重、一般健康、性别、饮食、施用时间、排泄率、药物组合、以及治疗医师的判断和待治疗的特定疾病或状况的严重程度。

[1496] 需要使用根据本文所述方法的化合物的治疗的患者或受试者可以通过向患者(受试者)施用单独或与如本文其它地方鉴定的其它已知治疗剂组合的有效量的根据本公开的化合物来治疗,所述化合物包括其药学可接受的盐、溶剂化物或多晶型物,任选地在药学可接受的载体或稀释剂中。

[1497] 这些化合物可以通过任何合适的途径施用,例如经口、肠胃外、静脉内、皮内、皮下或局部(包括透皮、在液体中、乳膏、凝胶或固体形式)、或通过气溶胶形式。

[1498] 活性化合物包括在药学可接受的载体或稀释剂中,其量足以向患者递送对于所需适应症的治疗有效量,而不在所治疗的患者中引起严重的毒性效应。用于所有本文提及状况的活性化合物的优选剂量在约10ng/kg至300mg/kg的范围内,优选0.1至100mg/kg/天,更一般为0.5至约25mg/千克接受者/患者的体重/天。典型的局部剂量范围为在合适的载体中0.01-5%wt/wt。

[1499] 该化合物方便地以任何合适的单位剂型施用,包括但不限于每单位剂型含有小于1mg、1mg至3000mg,优选5至500mg的活性成分的单位剂型。约25-250mg的经口剂量经常是方便的。

[1500] 优选施用活性成分以达到约0.00001-30mM,优选约0.1-30μM的活性化合物的峰值血浆浓度。这可以例如通过任选地在盐水或含水介质中的活性成分溶液或制剂的静脉内注射来实现,或作为活性成分的推注来施用。经口施用也适合于生成活性剂的有效血浆浓度。

[1501] 药物组合物中活性化合物的浓度将取决于药物的吸收、分布、失活和排泄速率,以

及本领域技术人员已知的其它因素。应注意,剂量值也将随着待缓解的状况的严重程度而变。还应理解,对于任何特定受试者,应该根据个体需要和施用或监督组合物施用的个人的专业判断,随着时间过去调整特定剂量方案,并且本文所述的浓度范围仅为示例性的,并且不预期限制请求保护的组合物的范围或实践。活性成分可以一次施用,或者可以分成许多较小的剂量,以不同的时间间隔施用。

[1502] 经口组合物一般包括惰性稀释剂或可食用载体。它们可以包封在明胶胶囊中或压制成片剂。为了经口治疗施用的目的,可以将活性化合物或其前药衍生物与赋形剂混合,并且以片剂、锭剂或胶囊的形式使用。包括药学相容的粘合剂和/或佐剂材料作为组合物的部分。

[1503] 片剂、丸剂、胶囊、锭剂等等可以含有下述成分或类似性质的化合物中的任一种:粘合剂如微晶纤维素、黄蓍胶或明胶;赋形剂如淀粉或乳糖,分散剂如海藻酸、Primogel或玉米淀粉;润滑剂如硬脂酸镁或Sterotes;助流剂如胶体二氧化硅;甜味剂如蔗糖或糖精;或调味剂如薄荷、水杨酸甲酯或橙子调味料。当剂量单位形式是胶囊时,除上述类型的材料之外,它还可以含有液体载体如脂肪油。另外,剂量单位形式可以含有修改剂量单位的物理形式的各种其它物质,例如糖包衣、虫胶或肠溶剂。

[1504] 活性化合物或其药学可接受的盐可以作为酏剂、悬浮液、糖浆剂、晶片、口香糖等等的组分施用。除活性化合物之外,糖浆剂还可以含有蔗糖作为甜味剂与某些防腐剂、染料以及着色剂和调味料。

[1505] 活性化合物或其药学可接受的盐也可以与不损害所需作用的其它活性材料混合,或与补充所需作用的材料尤其例如抗癌剂混合。在本公开的某些优选方面,根据本公开的一种或多种化合物与另一种生物活性剂,例如抗癌剂或伤口愈合剂包括抗生素共施用,如本文其它地方描述的。

[1506] 用于肠胃外、皮内、皮下或局部施用的溶液或悬浮液可以包括下述组分:无菌稀释剂如注射用水、盐水溶液、不挥发性油、聚乙二醇、丙三醇、丙二醇或其它合成溶剂;抗菌剂如苯甲醇或对羟基苯甲酸甲酯;抗氧化剂如抗坏血酸或亚硫酸氢钠;螯合剂如乙二胺四乙酸;缓冲剂如乙酸盐、柠檬酸盐或磷酸盐和用于调节张力的试剂如氯化钠或葡萄糖。肠胃外制剂可以包封在由玻璃或塑料制成的安瓿、一次性注射器或多剂量小瓶中。

[1507] 如果静脉内施用,则优选的载体是生理盐水或磷酸盐缓冲盐水(PBS)。

[1508] 在一个实施例中,活性化合物与载体一起制备,所述载体将保护化合物免于从体内快速消除,例如控制释放制剂,包括植入物和微囊化递送系统。可以使用可生物降解的、生物相容的聚合物,例如乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、胶原、聚原酸酯和聚乳酸。用于制备此类制剂的方法对于本领域技术人员是显而易见的。

[1509] 脂质体悬浮液也可以是药学可接受的载体。这些可以根据本领域技术人员已知的方法制备,例如,如美国专利号4,522,811中所述(其以引用的方式整体并入本文)。例如,脂质体制剂可以通过将适当的脂质(例如硬脂酰磷脂酰乙醇胺、硬脂酰磷脂酰胆碱、arachadoyl磷脂酰胆碱和胆固醇)溶解于有机溶剂中来制备,然后蒸发所述有机溶剂,在容器的表面上留下干燥脂质的薄膜。然后将活性化合物的水溶液引入容器中。然后用手旋转容器,以从容器的侧面释放脂质材料且分散脂质聚集体,从而形成脂质体悬浮液。

[1510] 治疗方法

[1511] 在另一方面,说明书提供了治疗组合物,其包含有效量的如本文所述化合物或其盐形式和药学上可接受的载体。治疗组合物调节患者或受试者(例如动物,例如人)中的蛋白质降解,并且可以用于治疗或改善通过降解的蛋白质调节的疾病状态或状况。

[1512] 如本文使用的,术语“治疗(treat)”、“治疗(treating)”和“治疗(treatment)”等指对患者提供益处的任何动作,对于所述患者可以施用本文化合物,所述益处包括通过本文化合物与之结合的蛋白质调节的任何疾病状态或状况的治疗。可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或状况,包括癌症和/或子宫内膜异位症,在上文阐述。

[1513] 本说明书提供了如本文所述的治疗组合物,用于实现目的蛋白质的降解,用于治疗或改善疾病,例如癌症。在某些另外的实施例中,所述疾病是乳腺癌、子宫癌、卵巢癌、子宫内膜癌、子宫内膜异位症、神经变性疾病、炎性疾病(例如红斑狼疮)、自身免疫疾病(例如红斑狼疮)或其组合。因此,在另一个方面,本说明书提供了泛素化/降解细胞中靶蛋白的方法。在某些实施例中,该方法包括施用如本文所述的双官能化合物,其包含例如ULM和PTM,优选通过接头部分连接,如本文其它地方描述的,其中ULM偶联至PTM,并且其中ULM识别泛素途径蛋白(例如泛素连接酶,例如包括cereblon、VHL、IAP和/或MDM2的E3泛素连接酶),并且PTM识别靶蛋白,使得当靶蛋白被放置接近泛素连接酶时,将发生靶蛋白的降解,因此导致靶蛋白降解/效应的抑制和蛋白质水平的控制。通过本公开提供的蛋白质水平的控制提供了疾病状态或状况的治疗,其通过降低细胞(例如患者细胞)中该蛋白质的水平而通过靶蛋白调节。在某些实施例中,该方法包括施用有效量的如本文所述的化合物,任选地包括药学可接受的赋形剂、载体、佐剂、另一种生物活性剂或其组合。

[1514] 在另外的实施例中,本说明书提供了用于治疗或改善受试者或患者(例如动物,例如人)中的疾病、病症或其症状的方法,其包括向有此需要的受试者施用组合物,所述组合物包含有效量例如治疗有效量的如本文所述的化合物或其盐形式,以及药学可接受的赋形剂、载体、佐剂、另一种生物活性剂或其组合,其中所述组合物有效治疗或改善受试者中的疾病或病症或其症状。

[1515] 在另一方面,说明书提供了使用根据本发明的化合物鉴别生物系统中的所关注蛋白质降解的影响的方法。

[1516] 在另一个实施例中,本公开涉及治疗需要通过蛋白质调节的疾病状态或状况的人患者的方法,其中该蛋白质的降解将在患者中产生治疗效应,该方法包括向有需要的患者施用有效量的根据本公开的化合物,任选地与另一种生物活性剂组合。疾病状态或状况可以是由微生物试剂或其它外源性试剂(例如病毒、细菌、真菌、原生动物或其它微生物)引起的疾病,或者可以是由蛋白质(例如ER)的过表达引起的疾病状态,其导致疾病状态和/或状况。

[1517] 术语“疾病状态或状况”用于描述任何疾病状态或状况,其中发生蛋白质失调(即,患者中表达的ER的量升高),并且患者中一种或多种蛋白质的降解可以对有此需要的患者提供有益的治疗或症状的缓解。在某些情况下,疾病状态或状况可以被治愈。

[1518] 可以使用根据本公开的化合物治疗的疾病状态或状况包括例如哮喘、自身免疫疾病例如多发性硬化、各种癌症、糖尿病、心脏病、高血压、炎性肠病、子宫内膜异位症、智力低下、情绪障碍、肥胖、屈光不正、不孕、天使人综合征、卡纳万病、腹腔疾病、夏-马-图三氏病、囊性纤维化、杜兴氏肌营养不良、血色病、血友病、克兰费尔特综合征、神经纤维瘤病、苯丙

酮尿症、多囊肾病、(PKD1)或4(PKD2)帕-魏二氏综合征、镰状细胞病、泰-萨二氏病、特纳综合征。

[1519] 术语“瘤形成”或“癌症”在说明书自始至终用于指导致癌性或恶性赘生物的形成和生长的病理过程,即通过细胞增殖而生长的异常组织,经常比正常情况更快速,且在起始新生长的刺激停止之后继续生长。恶性赘生物显示与正常组织的结构组构和功能协调的部分或完全缺乏,并且大多数侵入周围组织,转移到几个部位,并且在尝试去除后可能复发并且除非充分治疗,否则引起患者死亡。如本文使用的,术语瘤形成用于描述所有癌性疾病状态,并且包括或涵盖与恶性血源性、腹水和实体瘤相关的病理过程。可以通过单独或与至少一种另外的抗癌剂组合的本文化合物治疗的示例性癌症包括鳞状细胞癌、基底细胞癌、腺癌、肝细胞癌和肾细胞癌、膀胱癌、肠癌、乳腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、结肠癌、食道癌、头部癌、肾癌、肝癌、肺癌、颈癌、卵巢癌、胰腺癌、前列腺癌和胃癌;白血病;良性和恶性淋巴瘤,特别是伯基特淋巴瘤和非霍奇金淋巴瘤;良性和恶性黑色素瘤;骨髓增生性疾病;肉瘤,包括尤因氏肉瘤、血管肉瘤、卡波西肉瘤、脂肪肉瘤、肌肉瘤、外周神经上皮瘤、滑膜肉瘤、神经胶质瘤、星形细胞瘤、少突神经胶质瘤、室管膜瘤、成胶质细胞瘤、神经母细胞瘤、节细胞神经瘤、神经节神经胶质瘤、髓母细胞瘤、松果体细胞瘤、脑膜瘤、脑膜肉瘤、神经纤维瘤和神经鞘瘤;肠癌、乳腺癌、前列腺癌、宫颈癌、子宫癌、肺癌、卵巢癌、睾丸癌、甲状腺癌、星形细胞瘤、食道癌、胰腺癌、胃癌、肝癌、结肠癌、黑色素瘤;癌肉瘤、霍奇金病、肾母细胞瘤和畸胎癌。可以使用根据本公开的化合物治疗的另外癌症包括例如T-谱系急性成淋巴细胞性白血病(T-ALL)、T-谱系淋巴母细胞淋巴瘤(T-LL)、外周T细胞淋巴瘤、成人T-细胞白血病、Pre-B ALL、Pre-B淋巴瘤、大B细胞淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、B细胞ALL、费城染色体阳性ALL和费城染色体阳性CML。

[1520] 术语“生物活性剂”用于描述除了本文化合物之外的试剂,其与本公开的化合物组合用作具有生物活性的试剂,以帮助实现对于其使用本文化合物的预期疗法、抑制和/或防止/预防。用于在本文中使用的优选生物活性剂包括具有与对于其使用或施用本文化合物的那种相似的药理学活性的那些试剂,包括例如抗癌剂、抗病毒剂尤其包括抗HIV剂和抗HCV剂、抗菌剂、抗真菌剂等。

[1521] 术语“另外的抗癌剂”用于描述可以与根据本公开的化合物组合以治疗癌症的抗癌剂。这些试剂包括例如依维莫司、曲贝替定、abraxane、TLK 286、AV-299、DN-101、pazopanib、GSK690693、RTA 744、ON 0910.Na、AZD 6244(ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、恩扎妥林、凡德他尼、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3抑制剂、VEGFR抑制剂、EGFR TK抑制剂、极光激酶抑制剂、PIK-1调节剂、Bcl-2抑制剂、HDAC抑制剂、c-MET抑制剂、PARP抑制剂、Cdk抑制剂、EGFR TK抑制剂、IGFR-TK抑制剂、抗HGF抗体、PI3激酶抑制剂、AKT抑制剂、mTORC1/2抑制剂、JAK/STAT抑制剂、检查点-1或2抑制剂、粘着斑激酶抑制剂、Map激酶激酶(mek)抑制剂、VEGF阱抗体、培美曲塞、厄洛替尼、达沙替尼、尼罗替尼、地卡塔尼、帕尼单抗、氨柔比星、奥戈伏单抗、Lep-etu、诺拉曲塞、azd2171、巴他布林、奥法木单抗、扎木单抗、艾特咔林、粉防己碱、鲁比替康、替米利芬、奥利默森、替西木单抗、伊匹木单抗、棉酚、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、西仑吉肽、吉马替康、IL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR$_1$ KRX-0402、硫蒽酮、LY317615、neuradiab、vitespan、Rta744、Sdx 102、他仑帕奈、阿曲生坦、Xr 311、罗米地辛、ADS-

100380、舒尼替尼、5-氟尿嘧啶、伏立诺他、依托泊苷、吉西他滨、多柔比星、脂质体多柔比星、5'-脱氧-5-氟尿苷、长春新碱、替莫唑胺、ZK-304709、塞利西利;PD0325901、AZD-6244、卡培他滨、L-谷氨酸、N-[4-[2-(2-氨基-4,7-二氢-4-氧代-1H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-基)乙基]苯甲酰基]-、二钠盐、七水合物、喜树碱、PEG标记的伊立替康、他莫昔芬、柠檬酸托瑞米芬、阿那曲唑、依西美坦、来曲唑、DES(己烯雌酚)、雌二醇、雌激素、共轭雌激素、贝伐单抗、IMC-1C11、CHIR-258);3-[5-(甲基磺酰基哌啶甲基)-吲哚基-喹诺酮、瓦他拉尼、AG-013736、AVE-0005、乙酸戈舍瑞林、乙酸亮丙瑞林、双羟萘酸曲普瑞林、乙酸甲羟孕酮、己酸羟孕酮、乙酸甲地孕酮、雷洛昔芬、比卡鲁胺、氟他胺、尼鲁米特、乙酸甲地孕酮、CP-724714;TAK-165、HKI-272、厄洛替尼、拉帕替尼、卡奈替尼、ABX-EGF抗体、爱必妥、EKB-569、PKI-166、GW-572016、洛那法尼、BMS-214662、替比法尼;氨磷汀、NVP-LAQ824、辛二酰苯胺异羟肟酸、丙戊酸、曲古抑菌素A、FK-228、SU11248、索拉非尼、KRN951、氨鲁米特、安吖啶、阿那格雷、L-天门冬酰胺酶、卡介苗(BCG)疫苗、阿霉素、博来霉素、布舍瑞林、白消安、卡铂、卡莫司汀、苯丁酸氮芥、顺铂、克拉屈滨、氯屈膦酸盐、环丙孕酮、阿糖胞苷、达卡巴嗪、放线菌素、柔红霉素、己烯雌酚、表柔比星、氟达拉滨、氟氢可的松、氟甲睾酮、氟他胺、格列卫、吉西他滨、羟基脲、伊达比星、异环磷酰胺、伊马替尼、亮丙瑞林、左旋咪唑、洛莫司汀、氮芥、美法仑、6-巯基嘌呤、美司钠、氨甲蝶呤、丝裂霉素、米托坦、米托蒽醌、尼鲁米特、奥曲肽、奥沙利铂、帕米膦酸盐、喷司他丁、普卡霉素、卟吩姆、丙卡巴肼、雷替曲塞、利妥昔单抗、链佐星、替尼泊苷、睾酮、沙利度胺、硫鸟嘌呤、噻替派、维A酸、长春地辛、13-顺式维甲酸、苯丙氨酸氮芥、尿嘧啶氮芥、雌莫司汀、六甲蜜胺、氟尿苷、5-脱氧尿苷、胞嘧啶阿糖核苷、6-巯基嘌呤、脱氧柯福霉素、骨化三醇、戊柔比星、光神霉素、长春碱、长春瑞滨、拓扑替康、雷佐生、马立马司他、COL-3、新伐司他、BMS-275291、角鲨胺、内皮他丁、SU5416、SU6668、EMD121974、白细胞介素-12、IM862、血管他丁、vitaxin、屈洛昔芬、艾多昔芬、螺内酯、非那雄胺、西咪替丁、曲妥珠单抗、地尼白介素、吉非替尼、硼替佐米、紫杉醇、不含克列莫佛的紫杉醇、多西他赛、epithilone B、BMS-247550、BMS-310705、屈洛昔芬、4-羟基他莫昔芬、哌喷昔芬、ERA-923、阿佐昔芬、氟维司群、阿考比芬、拉索昔芬、艾多昔芬、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、拓扑替康、PTK787/ZK 222584、VX-745、PD 184352、雷帕霉素、40-O-(2-羟乙基)-雷帕霉素、坦西莫司、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、渥曼青霉素、ZM336372、L-779,450、PEG-非格司亭、darbepoetin、促红细胞生成素、粒细胞集落刺激因子、唑来膦酸盐、泼尼松、西妥昔单抗、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、组氨瑞林、聚乙二醇化干扰素α-2a、干扰素α-2a、聚乙二醇化干扰素α-2b、干扰素α-2b、阿扎胞苷、PEG-L-天冬酰胺酶、来那度胺、吉妥珠单抗、氢化可的松、白细胞介素-11、右雷佐生、阿仑珠单抗、全反式维甲酸、酮康唑、白细胞介素-2、甲地孕酮、免疫球蛋白、氮芥、甲泼尼龙、替伊莫单抗、雄激素、地西他滨、六甲基三聚氰胺、贝沙罗汀、托西莫单抗、三氧化二砷、可的松、etidronate、米托坦、环孢菌素、脂质体柔红霉素、Edwina-天冬酰胺酶、锶89、卡索匹坦、奈妥吡坦、NK-1受体拮抗剂、帕洛诺司琼、阿瑞匹坦、苯海拉明、羟嗪、甲氧氯普胺、劳拉西泮、阿普唑仑、氟哌啶醇、氟哌利多、屈大麻酚、地塞米松、甲泼尼龙、丙氯拉嗪、格拉司琼、昂丹司琼、多拉司琼、托烷司琼、培非格司亭、促红细胞生成素、促红素α、达促红素α及其混合物。

[1522] 术语"抗HIV剂"或"另外的抗HIV剂"尤其包括例如核苷逆转录酶抑制剂(NRTI)、其

它非核苷逆转录酶抑制剂(即,不代表本公开的那些)、蛋白酶抑制剂、融合抑制剂,其示例性化合物尤其可以包括例如3TC(拉米夫定)、AZT(齐多夫定)、(-)-FTC、ddI(去羟肌苷)、ddC(扎西他滨)、阿巴卡韦(ABC)、替诺福韦(PMPA)、D-D4FC(Reverset)、D4T(司他夫定)、Racivir、L-FddC、L-FD4C、NVP(奈韦拉平)、DLV(地拉夫定)、EFV(依法韦仑)、SQVM(甲磺酸沙奎那韦)、RTV(利托那韦)、IDV(茚地那韦)、SQV(沙奎那韦)、NFV(奈非那韦)、APV(安普那韦)、LPV(洛匹那韦)、融合抑制剂如T20、fuseon及其混合物,包括目前处于临床试验或开发中的抗HIV化合物。

[1523] 可以与根据本公开的化合物共施用的其它抗HIV剂包括例如其它NNRTI(即、除根据本公开的NNRTI外)可以尤其选自奈韦拉平(BI-R6-587)、地拉韦啶(U-90152S/T)、依法韦仑(DMP-266)、UC-781(N-[4-氯-3-(3-甲基-2-丁烯基氧基)苯基]-2甲基-3-furancarbothiamide)、依曲韦林(TMC125)、曲韦定(Ly300046.HCl)、MKC-442(乙米韦林、coactinon)、HI-236、HI-240、HI-280、HI-281、利匹韦林(TMC-278)、MSC-127、HBY 097、DMP266、黄芩苷(TJN-151)ADAM-II(甲基3',3'-二氯-4',4"-二甲氧基-5',5"-双(甲氧基羰基)-6,6-二苯基己烯酸酯)、甲基3-溴-5-(1-5-溴-4-甲氧基-3-(甲氧基羰基)苯基)庚-1-烯基)-2-甲氧基苯甲酸酯(烯基二芳基甲烷类似物、Adam类似物)、(5-氯-3-(苯基亚磺酰基)-2'-吲哚甲酰胺)、AAP-BHAP(U-104489或PNU-104489)、卡普韦林(AG-1549、S-1153)、阿替韦啶(U-87201E)、金精三羧酸(SD-095345)、1-[(6-氰基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[5-[[N-(甲基)甲基磺酰基氨基]-2-吲哚基羰基-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[3-(乙基氨基)-2-[吡啶基]-4-[(5-羟基-2-吲哚基)羰基]哌嗪、1-[(6-甲酰基-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、1-[[5-(甲基磺酰氧基)-2-吲哚基)羰基]-4-[3-(异丙基氨基)-2-吡啶基]哌嗪、U88204E、双(2-硝基苯基)砜(NSC633001)、胡桐素A(NSC675451)、胡桐素B、6-苄基-5-甲基-2-(环己氧基)嘧啶-4-酮(DABO-546)、DPC 961、E-EBU、E-EBU-dm、E-EPSeU、E-EPU、膦甲酸(膦甲酸钠)、HEPT(1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)胸腺嘧啶)、HEPT-M(1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6-(3-甲基苯基)硫代)胸腺嘧啶)、HEPT-S(1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-6-(苯硫基)-2-硫代胸腺嘧啶)、InophyllumP、L-737,126、米歇尔胺A(NSC650898)、米歇尔胺B(NSC649324)、米歇尔胺F、6-(3,5-二甲基苄基)-1-[(2-羟基乙氧基)甲基]-5-异丙基尿嘧啶、6-(3,5-二甲基苄基)-1-(乙氧基甲基)-5-异丙基尿嘧啶、NPPS、E-BPTU(NSC648400)、奥替普拉(4-甲基-5-(吡嗪基)-3H-1,2-二硫杂环戊烯-3-硫酮)、N-{2-(2-氯-6-氟苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(PETTCl、F衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基)-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲{PETT衍生物)、N-{2-(2,6-二氟苯乙基)-N'-[2-(5-甲基吡啶基)]硫脲{PETT吡啶基衍生物)、N-[2-(3-氟呋喃基)乙基]-N'-[2-(5-氯吡啶基)]硫脲、N-[2-(2-氟-6-乙氧基苯乙基)]-N'-[2-(5-溴吡啶基)]硫脲、N-(2-苯乙基)-N'-(2-噻唑基)硫脲(LY-73497)、L-697,639、L-697,593、L-697,661、3-[2-(4,7-二氟苯并咪唑-2-基)乙基}-5-乙基-6-甲基(哌啶-2(1H)-硫酮(2-吡啶酮衍生物)、3-[[(2-甲氧基-5,6-二甲基-3-吡啶基)甲基]胺]-5-乙基-6-甲基(哌啶-2(1H)-硫酮、R82150、R82913、R87232、R88703、R89439(洛韦胺)、R90385、S-2720、苏拉明钠、TBZ(Thiazolobenzimidazole、NSC625487)、噻唑并苯并咪唑-5-酮、(+)(R)-9b-(3,5-二甲基苯基-2,3-二氢噻唑并[2,3-a]异吲哚-5(9bH)-酮、替韦拉平(R86183)、UC-38和UC-84。

[1524] 适用时,术语"药学可接受的盐"在说明书自始至终用于描述本文所述的一种或多

种化合物的盐形式,其用于增加化合物在患者的胃肠道的胃液中的溶解度,以便促进化合物的溶出度和生物利用度。适用时,药学可接受的盐包括源自药学可接受的无机或有机碱和酸的盐。合适的盐包括源自碱金属如钾和钠的盐,碱土金属如钙、镁和铵盐,以及制药领域中众所周知的众多其它酸和碱。钠盐和钾盐作为根据本公开的磷酸盐的中和盐是特别优选的。

[1525] 术语“药学可接受的衍生物”在说明书自始至终用于描述任何药学可接受的前药形式(例如酯、酰胺、其它前药基团),在施用于患者时,其直接或间接提供本文化合物或本文化合物的活性代谢产物。

[1526] 一般合成方法

[1527] 如本文所述的双官能分子的合成实现和优化可以以逐步或模块方式进行。例如,如果不能立即获得合适的配体,则与靶分子结合的化合物的鉴定可以涉及高或中流通量筛选活动。初始配体需要迭代设计和优化循环来改善次优方面并不罕见,如通过合适的体外和药理学和/或ADMET测定所鉴定的。优化/SAR活动的部分将是探测配体的位置,所述位置是取代耐受的,并且可能是在其上附着本文先前提到的接头化学的合适位置。当可获得晶体学或NMR结构数据时,这些数据可以用于集中此类合成努力。

[1528] 以非常类似的方式,可以鉴定且优化E3连接酶的配体,即ULM/ILM/VLM/CLM/ILM。

[1529] 具有PTM和ULM(例如ILM、VLM、CLM和/或ILM),本领域技术人员可以使用已知的合成方法用于其使用或不使用接头部分的组合。接头部分可以以一系列组成、长度和柔性合成,并且被这样官能化,使得PTM和ULM基团可以序贯附着到接头的远端。因此,可以在体外和体内药理学和ADMET/PK研究中实现且概况分析双官能分子文库。与PTM和ULM基团一样,最终的双官能分子可以经受迭代设计和优化循环,以便鉴定具有期望性质的分子。

[1530] 在一些情况下,为了促进所期望材料的制备,可能需要保护基策略和/或官能基相互转化(FGI)。此类化学过程是合成有机化学家众所周知的,并且其中许多可以在文章如“Greene’s Protective Groups in Organic Synthesis”Peter G.M.Wuts和Theodora W.Greene(Wiley),以及“Organic Synthesis:The Disconnection Approach”Stuart Warren和Paul Wyatt(Wiley)中找到。

[1531] 蛋白质水平控制

[1532] 本说明书还提供了用细胞控制蛋白质水平的方法。这基于如本文所述的化合物的使用,所述化合物已知与特定的靶蛋白相互作用,使得靶蛋白在体内的降解将导致控制生物系统中蛋白质的量,优选对于特定治疗效益。

[1533] 下述实例用于帮助描述本公开,但不应视为以任何方式限制本公开。

[1534] 本公开的具体实施例

[1535] 本公开涵盖下述具体实施例。如所指出的,这些下述实施例可以包括前述实施例中所述的所有特征。当适用时,下述实施例还可以包括在任何前述实施例中包含或交替叙述的特征(例如,第八实施例可以包括如所述的第一实施例中所述的特征,和/或第二实施例到第七实施例中任一的特征)。

[1536] 在某些实施例中,本说明书提供了下述示例性ER PROTAC分子(例如表1和2中的化合物,例如化合物1-547),包括其盐、前药、多晶型物、类似物、衍生物和氘代形式。

[1537] 本公开的一个方面提供了具有以下化学结构的双官能化合物:

[1538] ULM－L－PTM,

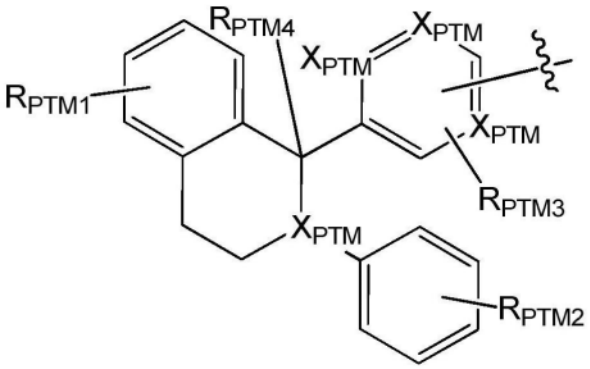
[1539] 或者其药学可接受的盐、对映体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,

[1540] 其中:

[1541] 所述ULM是结合E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分;

[1542] 所述L是连接所述ULM和所述PTM的键或化学连接部分;并且

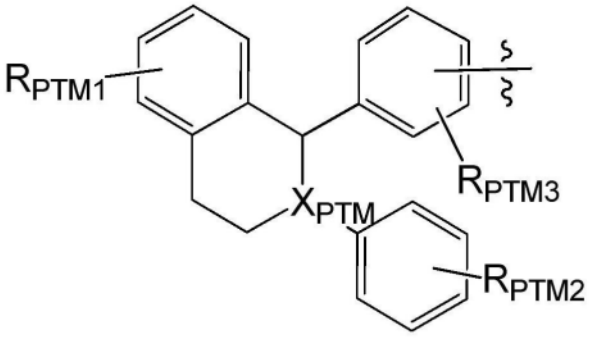
[1543] 所述PTM是由以下化学结构表示的雌激素受体蛋白质靶向部分:



或

式 (I_{PTM})

[1544]



,

式 (II_{PTM})

[1545] 其中:

[1546] 每个X_{PTM}独立地是CH、N;

[1547] 指示接头、ULM、ULM'、PTM'或其组合中的至少一个的附着位点;

[1548] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、烷氧基、甲氧基、乙氧基、O(CO)R_{PTM},其中取代可以是单取代、二取代或三取代,并且R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或者芳基;

[1549] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、直链或支链烷基(例如,直链或支链C1-C4烷基)、烷氧基、甲氧基、乙氧基,其中取代可以是单取代或二取代;

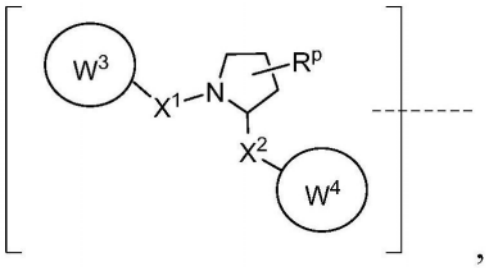
[1550] 每个R_{PTM3}独立地是H、卤素,其中取代可以是单取代或二取代;并且

[1551] R_{PTM4}是H、烷基、甲基、乙基。

[1552] 在本文所述的任何方面或实施例中,靶向E3泛素连接酶的E3泛素连接酶结合部分选自Von Hippel-Lindau(VLM)、cereblon(CLM)、小鼠双微基因同系物2(MLM)和IAP(ILM)。

[1553] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合

部分(VLM),其具有由以下表示的化学结构:

[1554] 

,

[1555] 其中:

[1556] X^1、X^2各自独立地选自键、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C=O、C=S、SO和SO_2;

[1557] R^{Y3}、R^{Y4}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素取代的直链或支链C_{1-6}烷基、任选被取代的C_{1-6}烷氧基(例如,任选被0-3个R^P基团取代);

[1558] R^P是0、1、2或3个基团,各自独立地选自H、卤素、-OH、C_{1-3}烷基、C=O;

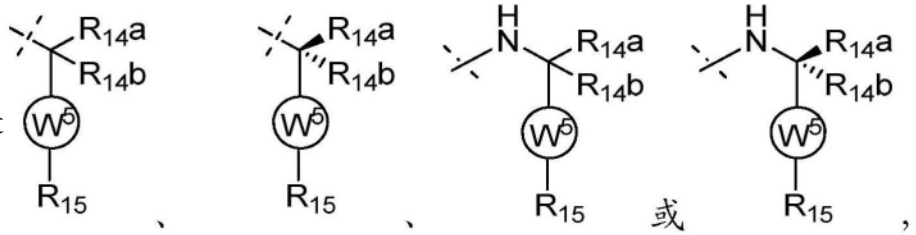
[1559] W^3选自任选被取代的-T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3、-T-N($R^{1a}R^{1b}$)、-T-芳基、任选被取代的-T-杂芳基、任选被取代的-T-杂环、任选被取代的-NR^1-T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环;

[1560] X^3是C=O、R^1、R^{1a}、R^{1b};

[1561] R^1、R^{1a}、R^{1b}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、R^{Y3}C=O、R^{Y3}C=S、R^{Y3}SO、$R^{Y3}SO_2$、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=O、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C=S、N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO和N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2;

[1562] T选自任选被取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团,其中亚甲基基团中的每一个任选被选自以下的一个或两个取代基取代:卤素、甲基、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或者任选被取代的氨基酸侧链;并且

[1563] n是0至6,

[1564] W^4是 

,

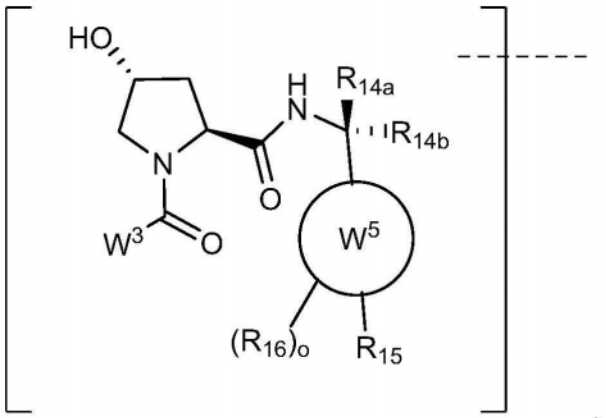
[1565] R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基;

[1566] W^5选自苯基或5-10元杂芳基,

[1567] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基;芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基;

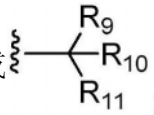
[1568] 并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[1569] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合部分(VLM),其具有由以下表示的化学结构:

[1570] 

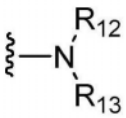
，

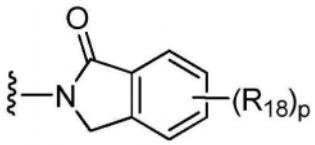
[1571] 其中：

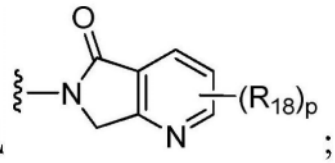
[1572] W^3选自任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、或 

；

[1573] R_9和R_{10}独立地是氢、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基、或卤代烷基，或者R_9、R_{10}以及它们附着至的碳原子形成任选被取代的环烷基；

[1574] R_{11}选自任选被取代的杂环、任选被取代的烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基、 

、 

或 

；

[1575] R_{12}选自H或任选被取代的烷基；

[1576] R_{13}选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基；

[1577] R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基；

[1578] W^5选自苯基或5-10元杂芳基，

[1579] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基；芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基，各自任选被取代的；

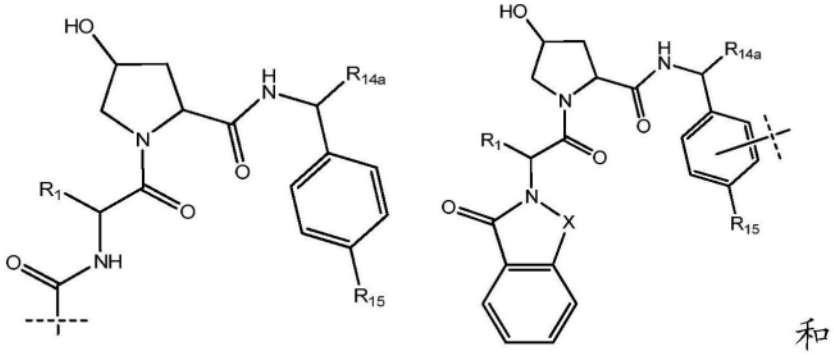
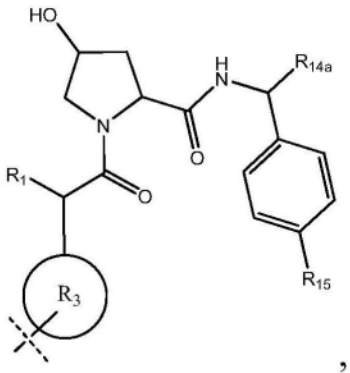
[1580] R_{16}独立地选自H、卤素、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、羟基或任选被取代的卤代烷氧基；

[1581] o是0、1、2、3或4；

[1582] R_{18}独立地选自卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；并且

[1583] p是0、1、2、3或4，并且其中虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[1584] 在本文所述的任何方面或实施例中，ULM具有选自以下的化学结构：

[1585] 
和

,

[1586] 其中:

[1587] R_1是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基;任选被取代的烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基或卤代烷基;

[1588] R_{14a}是H、卤代烷基、任选被取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基;

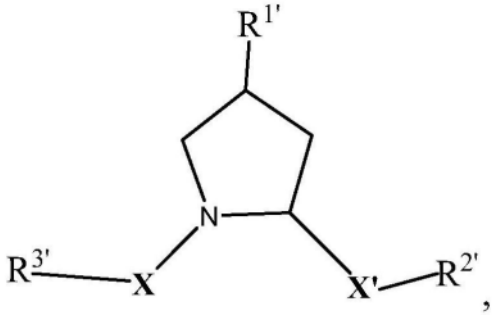
[1589] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基;任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基、环烷基或环杂烷基;

[1590] X是C、CH2或C=O

[1591] R_3不存在或者为任选被取代的5或6元杂芳基;并且

[1592] 其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[1593] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM包含根据以下化学结构的基团:

[1594] 
,
ULM-g

[1595] 其中:

[1596] ULM-g的$R^{1'}$是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$OH、任选被取代的-$(CH_2)_n$SH、任选被取代的$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6)烷基、含有环氧化物部分WCOCW的任选被取代的

$(CH_2)_n$-WCOCW-$(C_0$-$C_6)$烷基(其中每个W独立地是H或C_1-C_3烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$COOH、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、任选被取代的-$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2、-$(CH_2O)_n$H、任选被取代的-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_n$COOH、任选被取代的-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_n$H、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$COOH、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、任选被取代的-SO_2R_S、任选被取代的S(O)R_S、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl);

[1597] ULM-g的R_1和R_2各自独立地是H或C_1-C_6烷基,其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(优选氟)取代;

[1598] ULM-g的R_S是C_1-C_6烷基、任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基或-$(CH_2)_m$$NR_1R_2$基团;

[1599] ULM-g的X和X'各自独立地是C=O、C=S、-S(O)、$S(O)_2$,(优选地X和X'均为C=O);

[1600] ULM-g的$R^{2'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$$NR_{1N}R_{2N}$基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(C=O)_v$$NR_1$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-$(C=O)_v$$NR_1$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$X^{R2'}$-烷基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-芳基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-杂芳基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-杂环基团;任选被取代的;

[1601] ULM-g的$R^{3'}$是任选被取代的烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-C(O)$NR_1R_2$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-O-$(CH_2)$n-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-O-$(CH_2)$n-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)$n-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1C(O)R_{1N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)$n-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-$(C=O)_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环;-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂环'基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)$(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)$(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)$(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)$(C=O)_{m'}$-$(V)_{n'}$-杂环基团、任选被取代的-$X^{R3'}$-烷基基团;任选

被取代的-$X^{R3'}$-芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂芳基基团;任选被取代的-$X^{R3'}$-杂环基团;任选被取代的;

[1602] ULM-g的R_{1N}和R_{2N}各自独立地是H、任选被一个或两个羟基和至多三个卤素基团取代的C_1-C_6烷基、或任选被取代的-$(CH_2)_n$-芳基、-$(CH_2)_n$-杂芳基或-$(CH_2)_n$-杂环基;

[1603] ULM-g的V是O、S或NR_1;

[1604] ULM-g的R_1与上文相同;

[1605] ULM-g的R^1和R_1,各自独立地是H或C_1-C_3烷基;

[1606] ULM-g的$X^{R2'}$和$X^{R3'}$各自独立地是任选被取代的-$CH_2)_n$-、-$CH_2)_n$-CH(X_v)=CH(X_v)-(顺式或反式)、-$CH_2)_n$-CH≡CH-、-$(CH_2CH_2O)_n$-或C_3-C_6环烷基,其中X_v是H、卤素或任选被取代的C_1-C_3烷基;

[1607] ULM-g的每个m独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[1608] ULM-g的每个m'独立地是0或1;

[1609] ULM-g的每个n独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[1610] ULM-g的每个n'独立地是0或1;

[1611] ULM-g的每个u独立地是0或1;

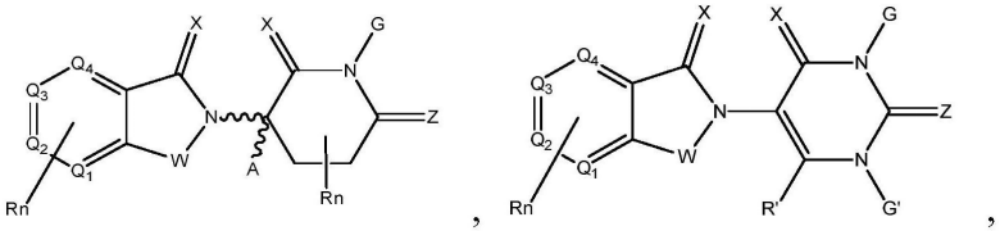
[1612] ULM-g的每个v独立地是0或1;

[1613] ULM-g的每个w独立地是0或1;并且

[1614] 当PTM不是ULM'时,任选地修饰ULM-g的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以通过接头基团共价键合至PTM基团,或当PTM是ULM'时,任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以直接或通过接头基团彼此共价键合,或者其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

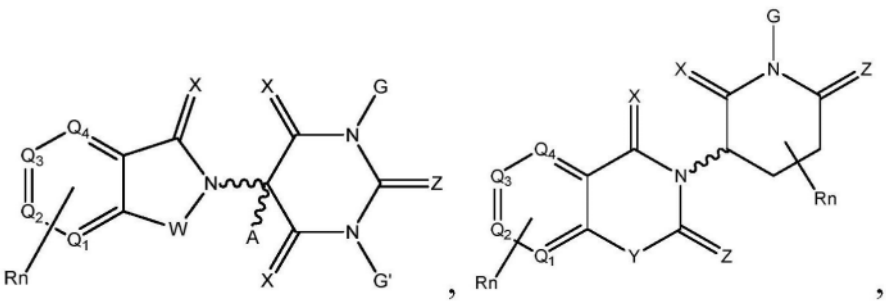
[1615] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是选自以下的cereblon E3连接酶结合部分(CLM):沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其等排物或其衍生物。

[1616] 在本文所述的任何方面或实施例中,CLM具有由以下表示的化学结构:

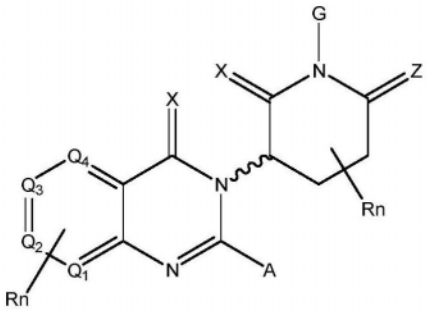
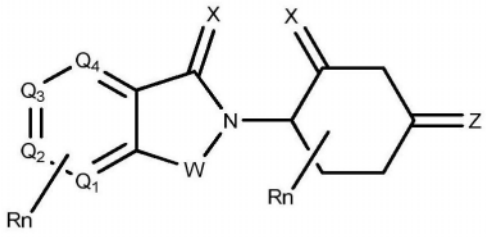


(a) (b)

[1617]



(c) (d)

[1618]  、或  ，

(e) (f)

[1619] 其中：

[1620] W选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[1621] 每个X独立地选自O、S和H_2；

[1622] Y选自CH_2、-C＝CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[1623] Z选自O、S和H_2；

[1624] G和G’独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、OH、R’OCOOR、R’OCONRR”、任选被R’取代的CH_2-杂环基、和任选被R’取代的苄基；

[1625] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

[1626] A独立地选自基团H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、环烷基、Cl和F；

[1627] R包含-CONR’R”、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SO_2R’、-SO_2NR’R”、-CR’R”-、-CR’NR’R”-、(-CR’O)$_n$R”、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链、任选被取代的)、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR’)R”、-P(O)R’R”、-OP(O)(OR’)R”、-OP(O)R’R”、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR’SO_2NR’R”、-NR’CONR’R”、-CONR’COR”、-NR’C(＝N-CN)NR’R”、-C(＝N-CN)NR’R”、-NR’C(＝N-CN)R”、-NR’C(＝C-NO_2)NR’R”、-SO_2NR’COR”、-NO_2、-CO_2R’、-C(C＝N-OR’)R”、-CR’＝CR’R”、-CCR’、-S(C＝O)(C＝N-R’)R”、-SF_5和-OCF_3；

[1628] R’和R”独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(＝O)R、杂环基，其各自是任选被取代的；

[1629] ～～表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键；并且

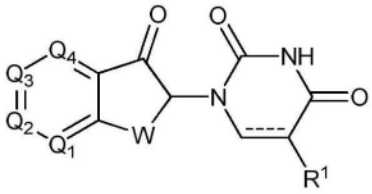
[1630] R_n包含官能团或原子，

[1631] 其中n是整数1-10，并且其中

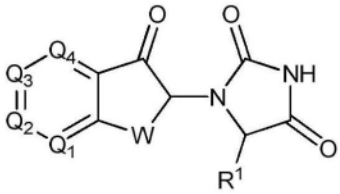
[1632] 当n是1时，修饰R_n以与接头基团(L)共价连接，并且

[1633] 当n是2、3或4时，则修饰一个R_n以与接头基团(L)共价连接，并且任选地修饰任何其它R_n，以共价连接至PTM、CLM、具有与CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM’、第二接头或者其中任何多个或组合。

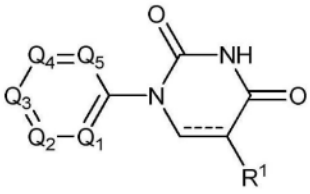
[1634] 在本文所述的任何方面或实施例中，CLM具有由以下表示的化学结构：



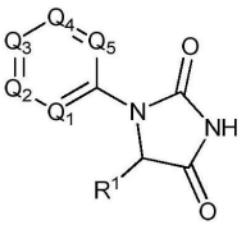
(h)



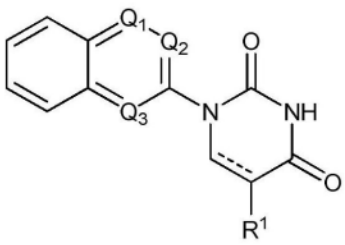
(i)



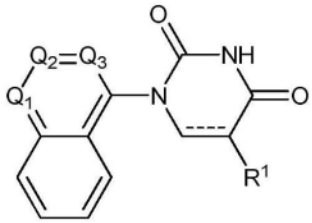
(j)



(k)

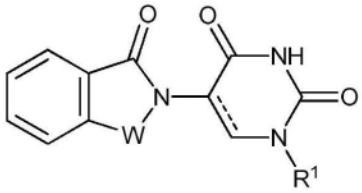


(l)

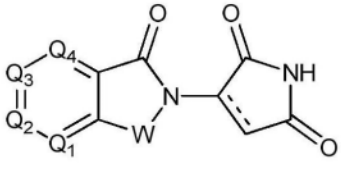


(m)

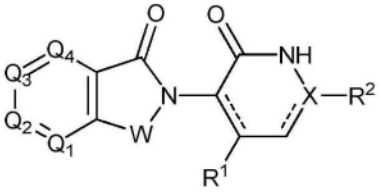
[1635]



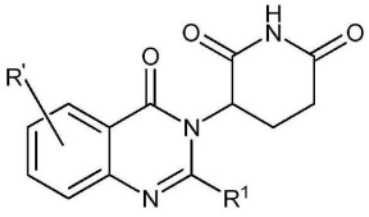
(n)



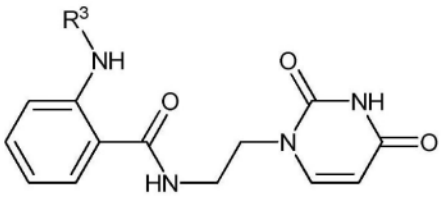
(o)



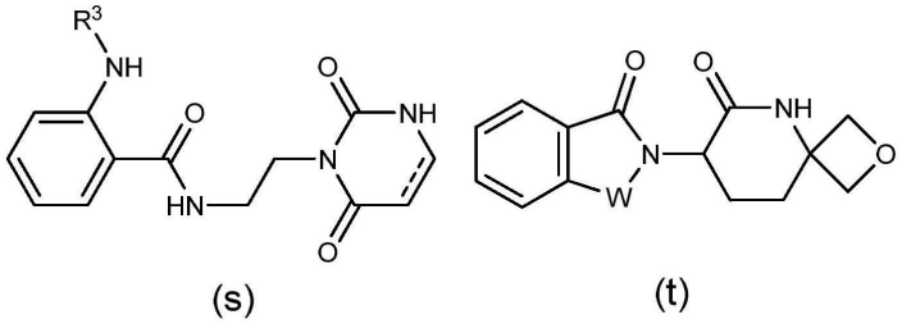
(p)



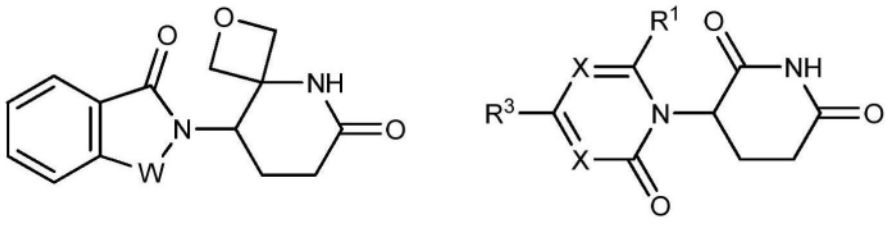
(q)



(r)

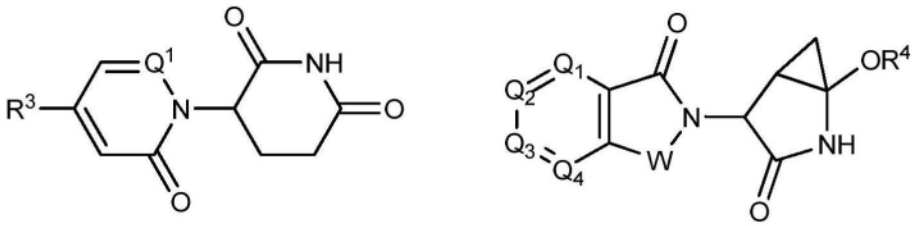


(s) (t)

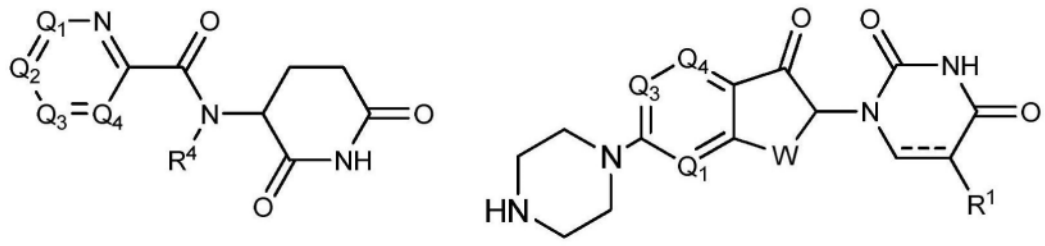


(u) (v)

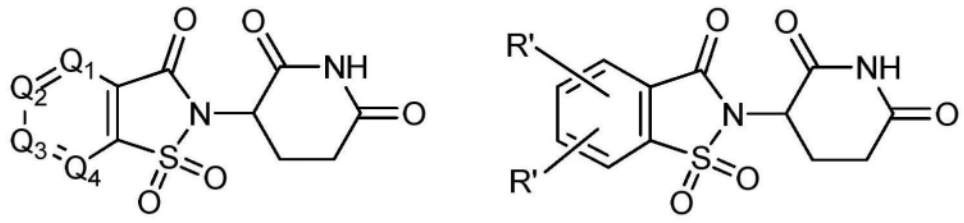
[1636]



(w) (x)



(y) (z)



(aa) (ab)

[1637] 其中：

[1638] 式(h)到(ab)的W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[1639] 式(h)到(ab)的Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5独立地表示被独立地选自R'、N或N-氧化物的基团取代的碳C;

[1640] 式(h)到(ab)的R^1选自H、CN、C1-C3烷基;

[1641] 式(h)到(ab)的R^2选自H、CN、C1-C3烷基、CHF_2、CF_3、CHO;

[1642] 式(h)到(ab)的R^3选自H、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基;

[1643] 式(h)到(ab)的R^4选自H、烷基、取代的烷基;

[1644] 式(h)到(ab)的R^5是H或低级烷基;

[1645] 式(h)到(ab)的X是C、CH或N;

[1646] 式(h)到(ab)的R'选自H、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基;

[1647] 式(h)到(ab)的R是H、OH、低级烷基、低级烷氧基、氰基、卤代低级烷氧基或卤代低级烷基;

[1648] 式(h)到(ab)的$\not\!/$是单键或双键;并且

[1649] CLM与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合共价连接。

[1650] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是(MDM2)结合部分(MLM),其具有选自取代的咪唑啉、取代的螺-吲哚啉酮、取代的吡咯烷、取代的哌啶酮、取代的吗啉酮、取代的吡咯并嘧啶、取代的咪唑并吡啶、取代的噻唑并咪唑啉、取代的吡咯并吡咯烷酮和取代的异喹啉酮的化学部分。

[1651] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM),其包含氨基酸丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、脯氨酸(P)和异亮氨酸(I)或其非天然模拟物。

[1652] 在本文所述的任何方面或实施例中,ULM是包含AVPI四肽片段或其衍生物的IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM)。

[1653] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)包含由下式表示的化学结构单元:

[1654] $-(A^L)_q-$,

[1655] 其中:

[1656] $(A^L)_q$为与ULM、PTM或两者中的至少一个连接的基团;并且

[1657] q是大于或等于1的整数,

[1658] 每个A^L独立地选自键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、$CR^{L1}=CR^{L2}$、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基,其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选与其它基团连接,以形成任选被0-4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分;

[1659] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}$

烷基)$_2$、NHCONH(C_{1-8}烷基)、NHCON(C_{1-8}烷基)$_2$、$NHCONH_2$、N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)、N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、NH SO_2NH(C_{1-8}烷基)、NH SO_2N(C_{1-8}烷基)$_2$、NH SO_2NH_2。

[1660] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)包含由选自以下的一般结构表示的基团:

[1661] -N(R)-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-,

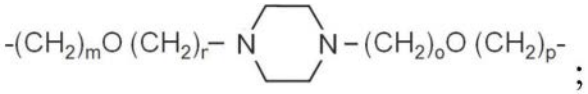
[1662] -O-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-,

[1663] -O-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

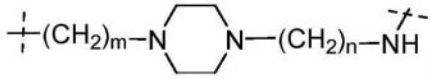
[1664] -N(R)-$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

[1665] -$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-O-;

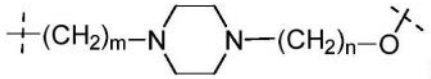
[1666] -$(CH_2)_m$-O$(CH_2)_n$-O$(CH_2)_o$-O$(CH_2)_p$-O$(CH_2)_q$-O$(CH_2)_r$-OCH2-;



;

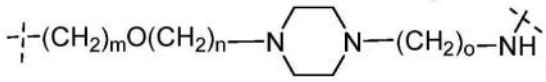


;

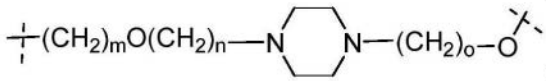


;

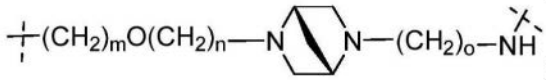
[1667]



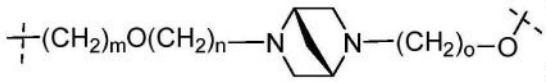
;



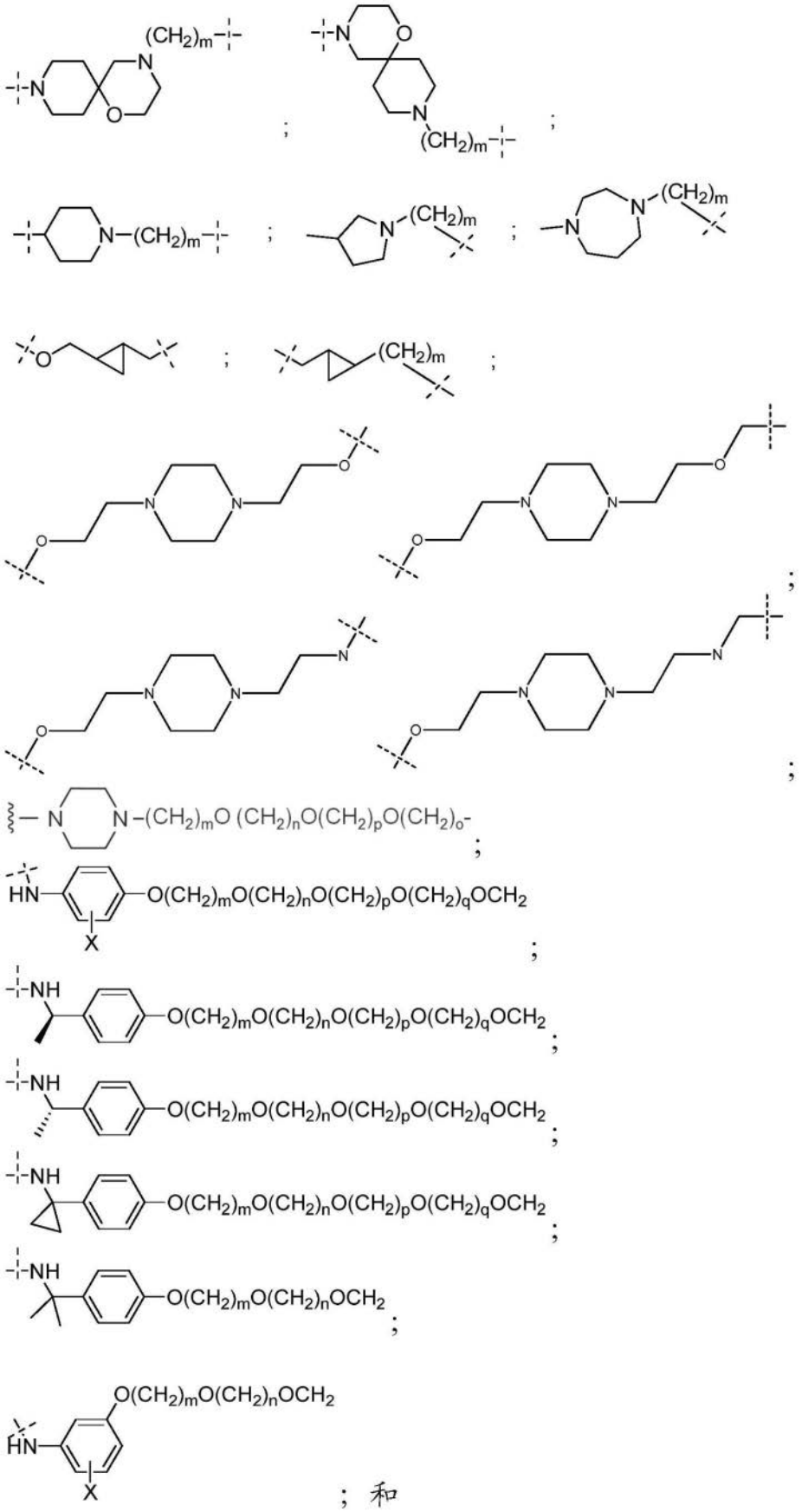
;

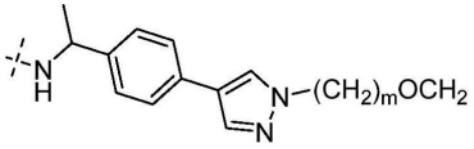


;

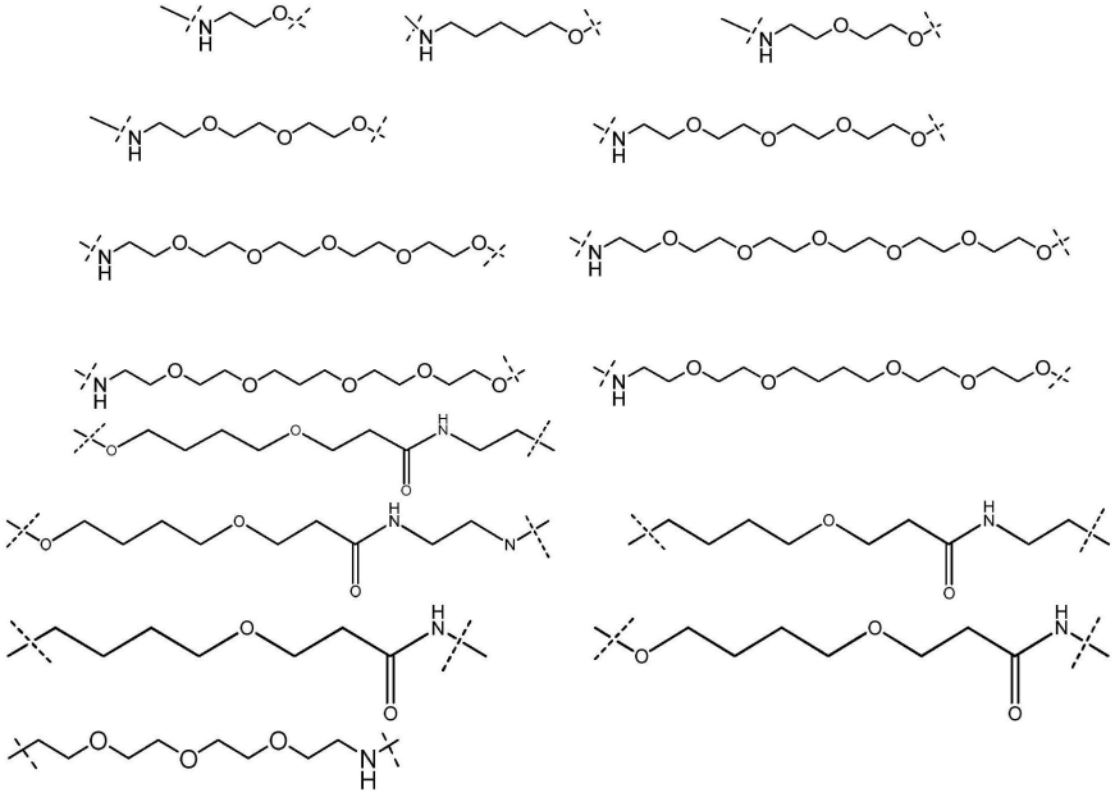


;

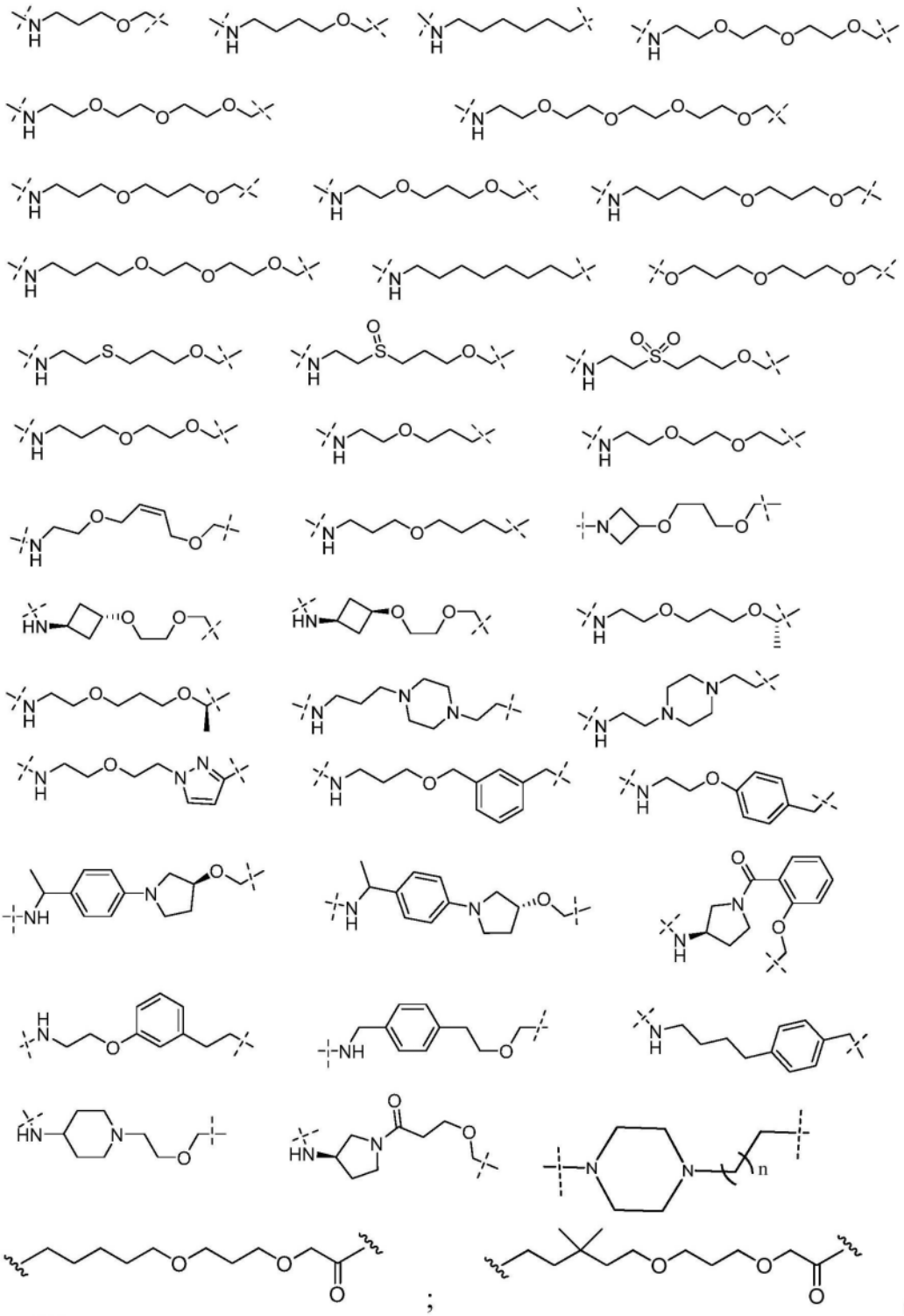
[1668] 

[1669]  其中m、n、o、p、q和r独立地是0、1、2、3、4、5、6，

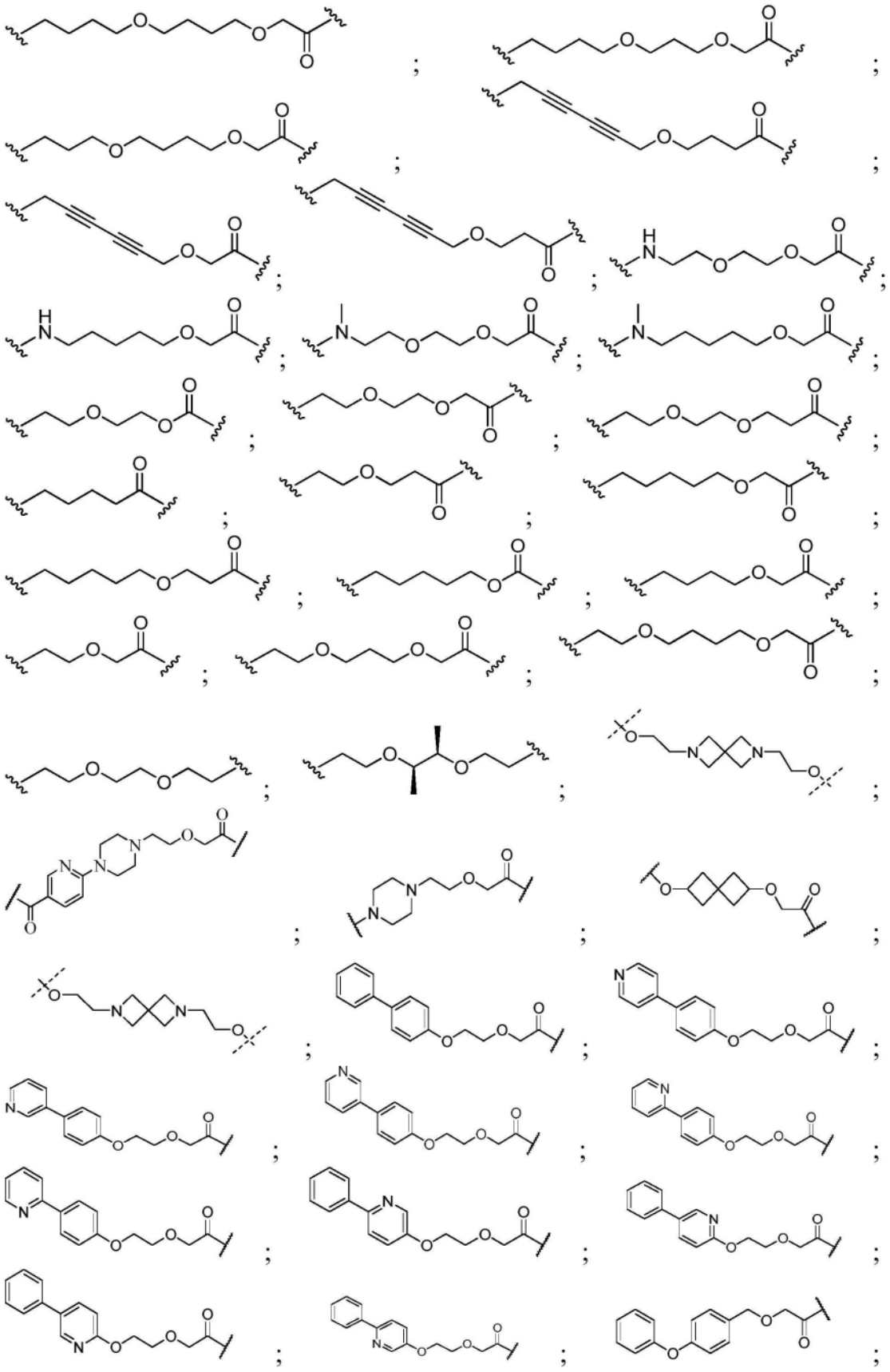
条件是当数目为零时，不存在N-O或O-O键，R选自H、甲基和乙基，并且X选自H和F；

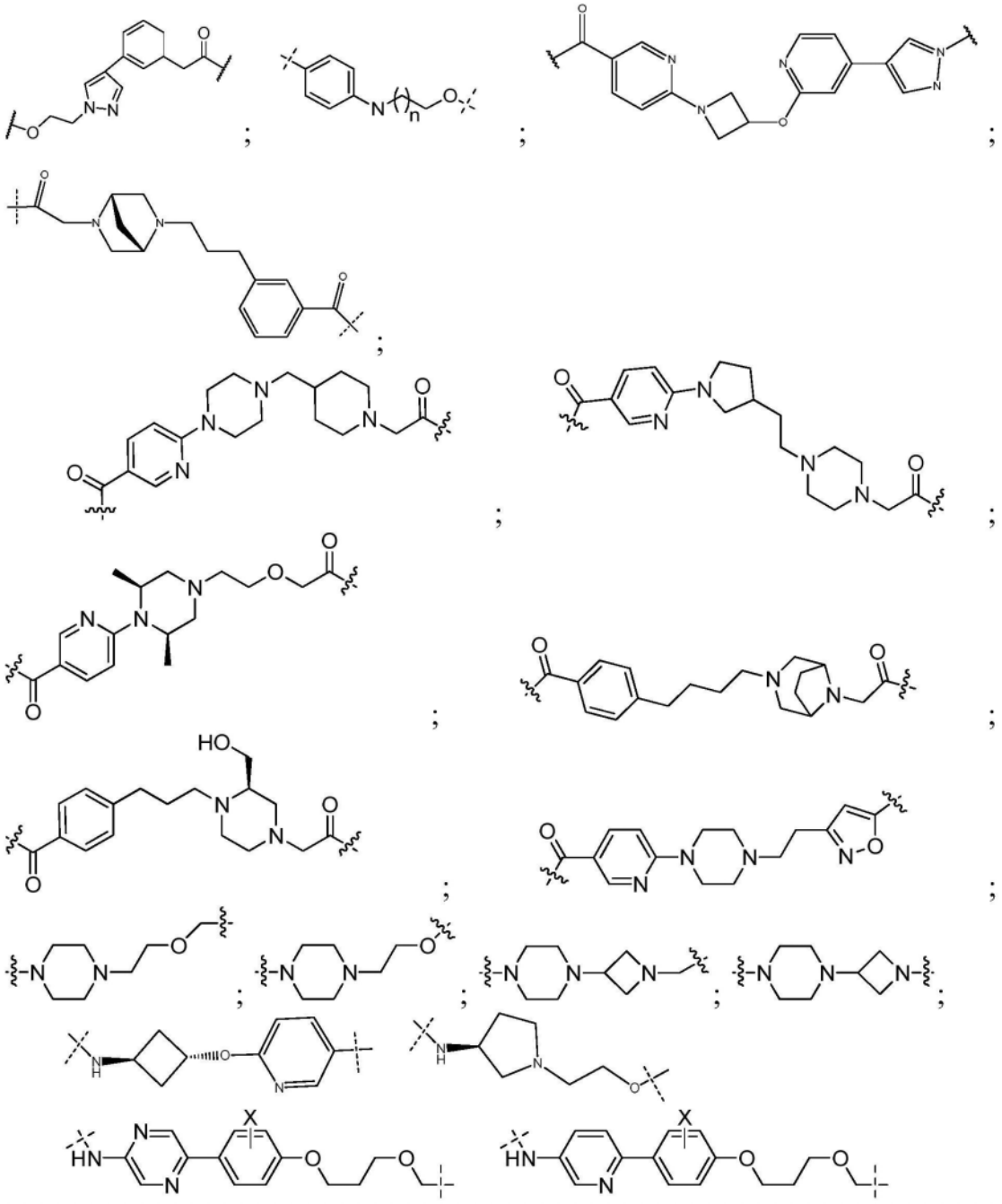
[1670] 

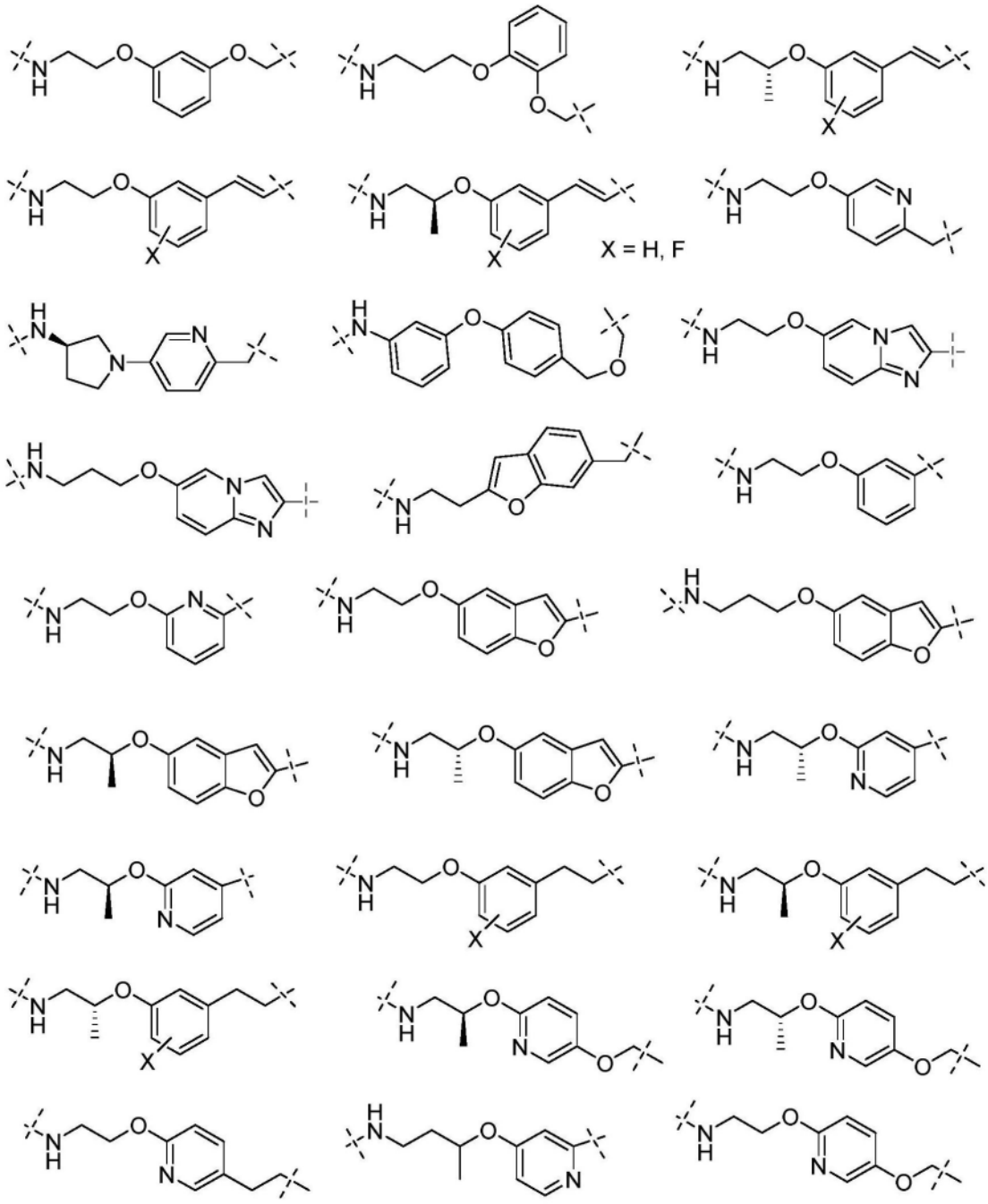
[1671]



[1672]

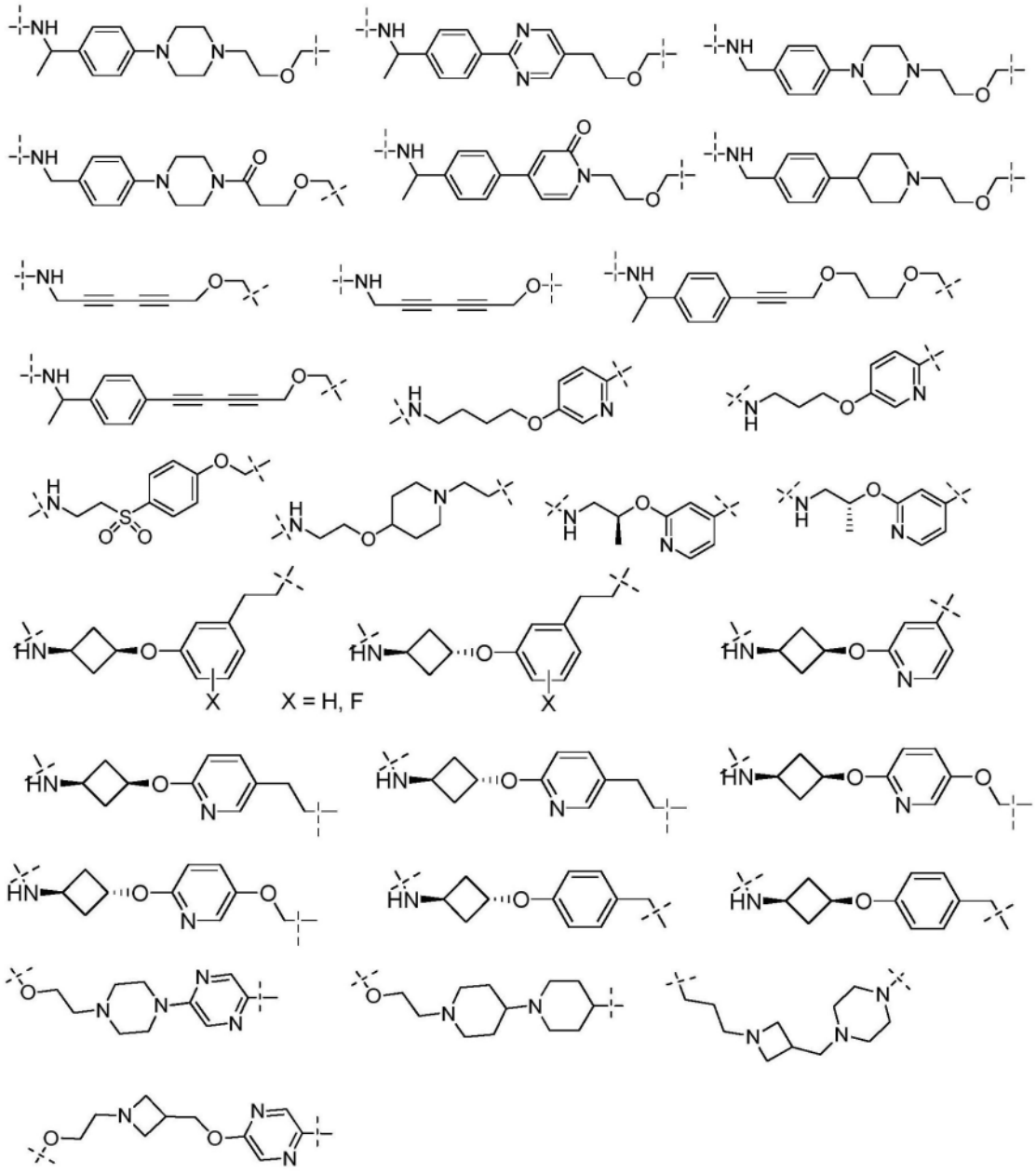


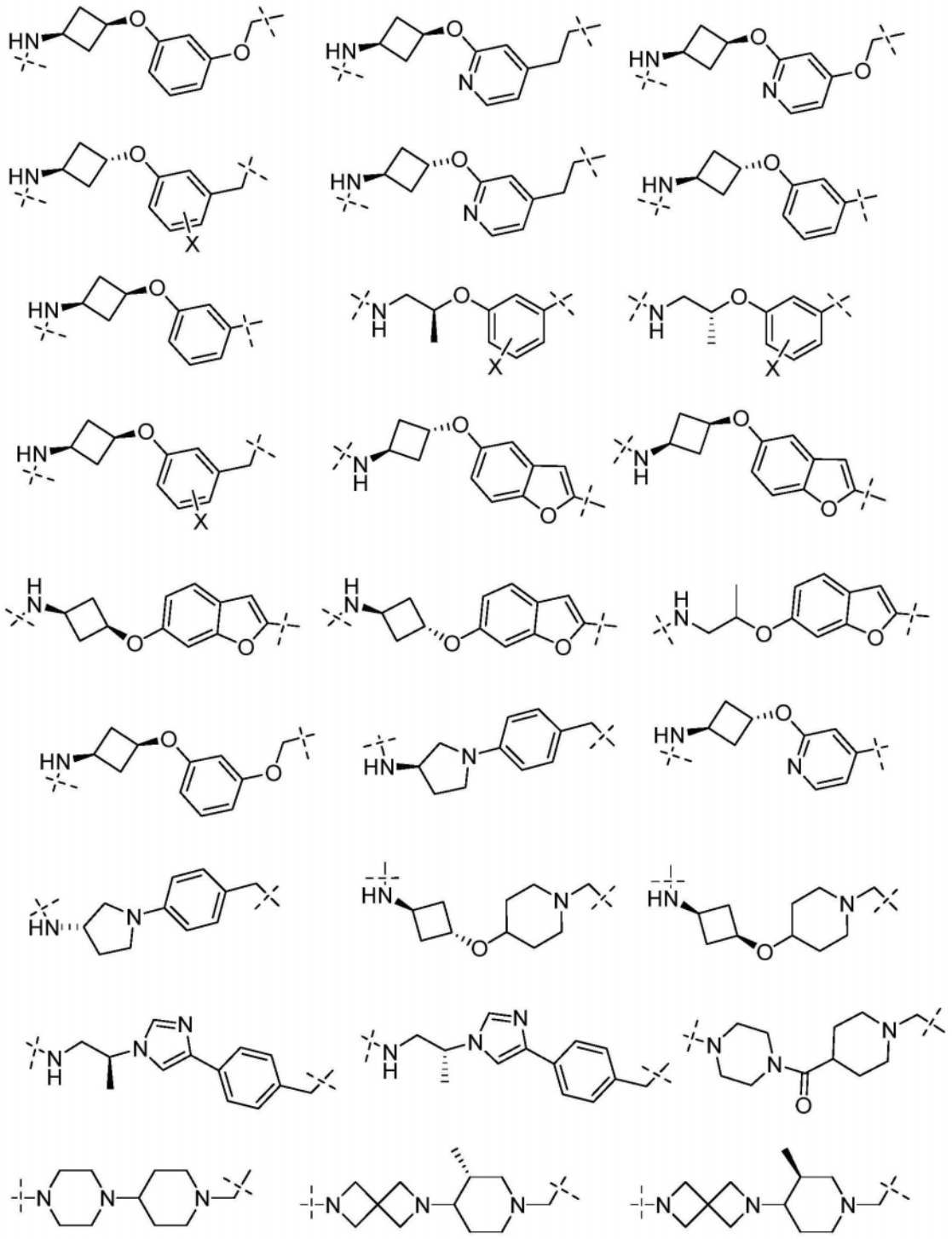
[1673] 



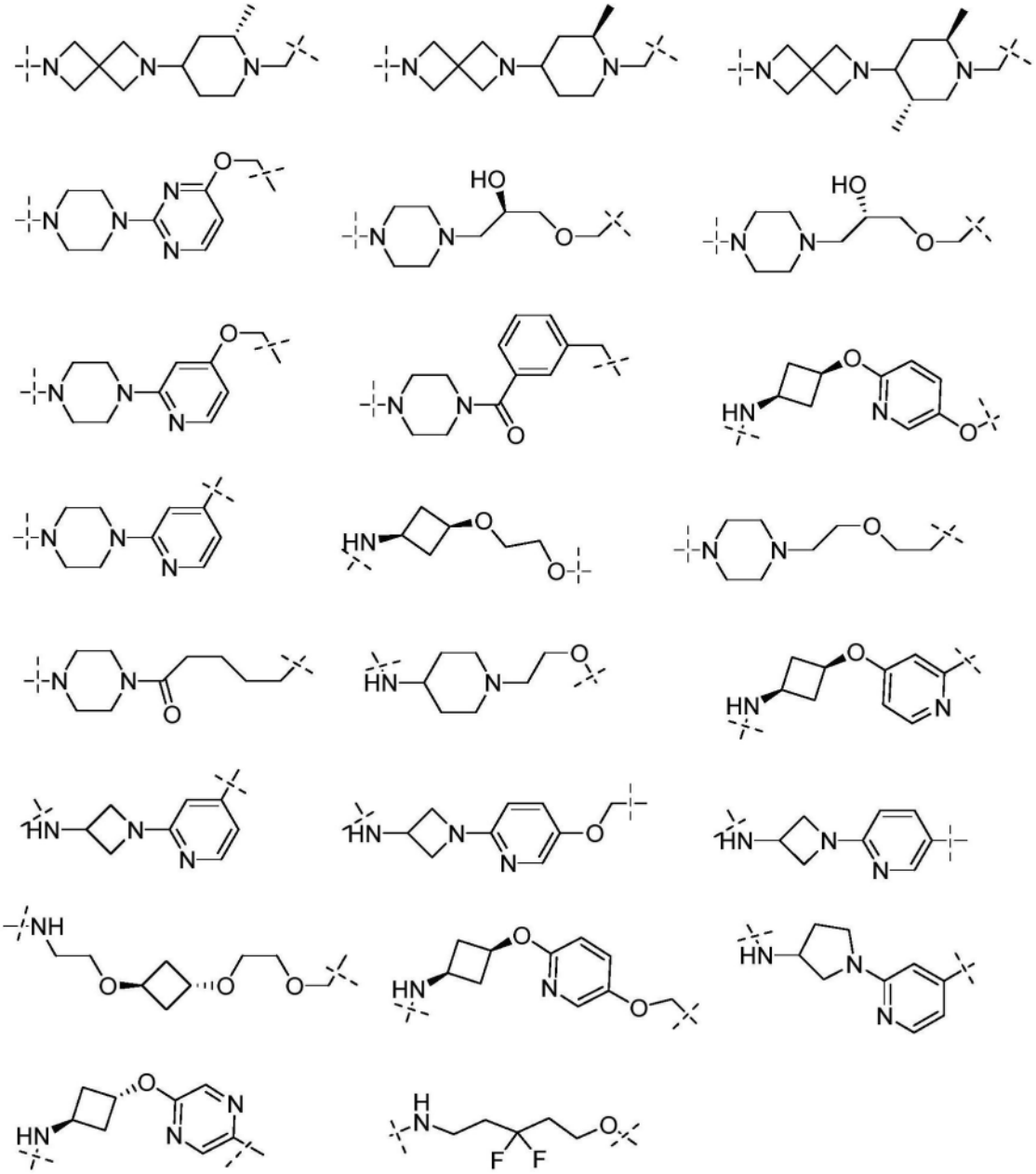
[1674]

[1675]





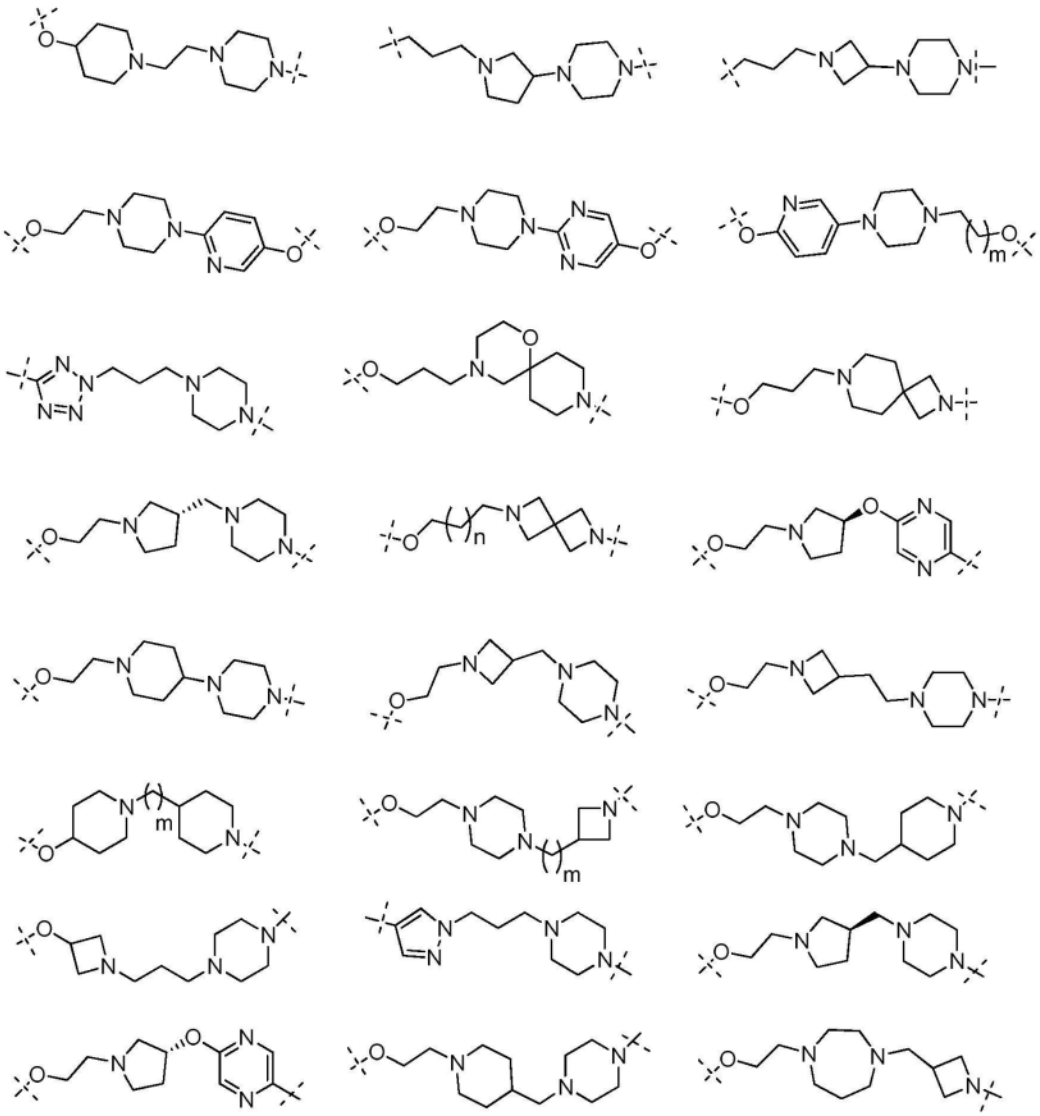
[1676]

[1677] 

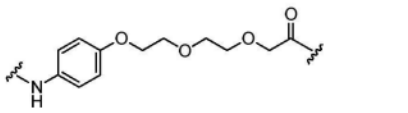
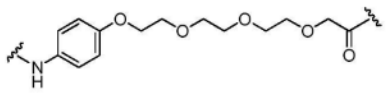
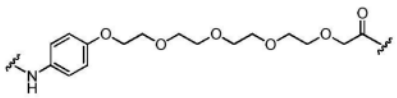
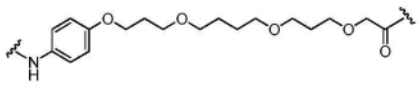
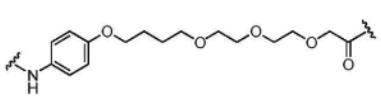
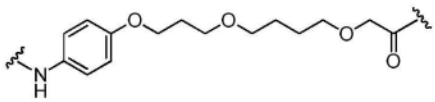
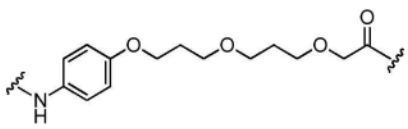
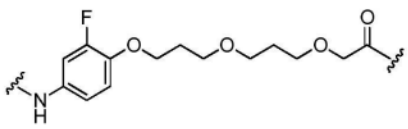
[1678] 其中所述接头的每个n和m可以独立地是0、1、2、3、4、5、6。

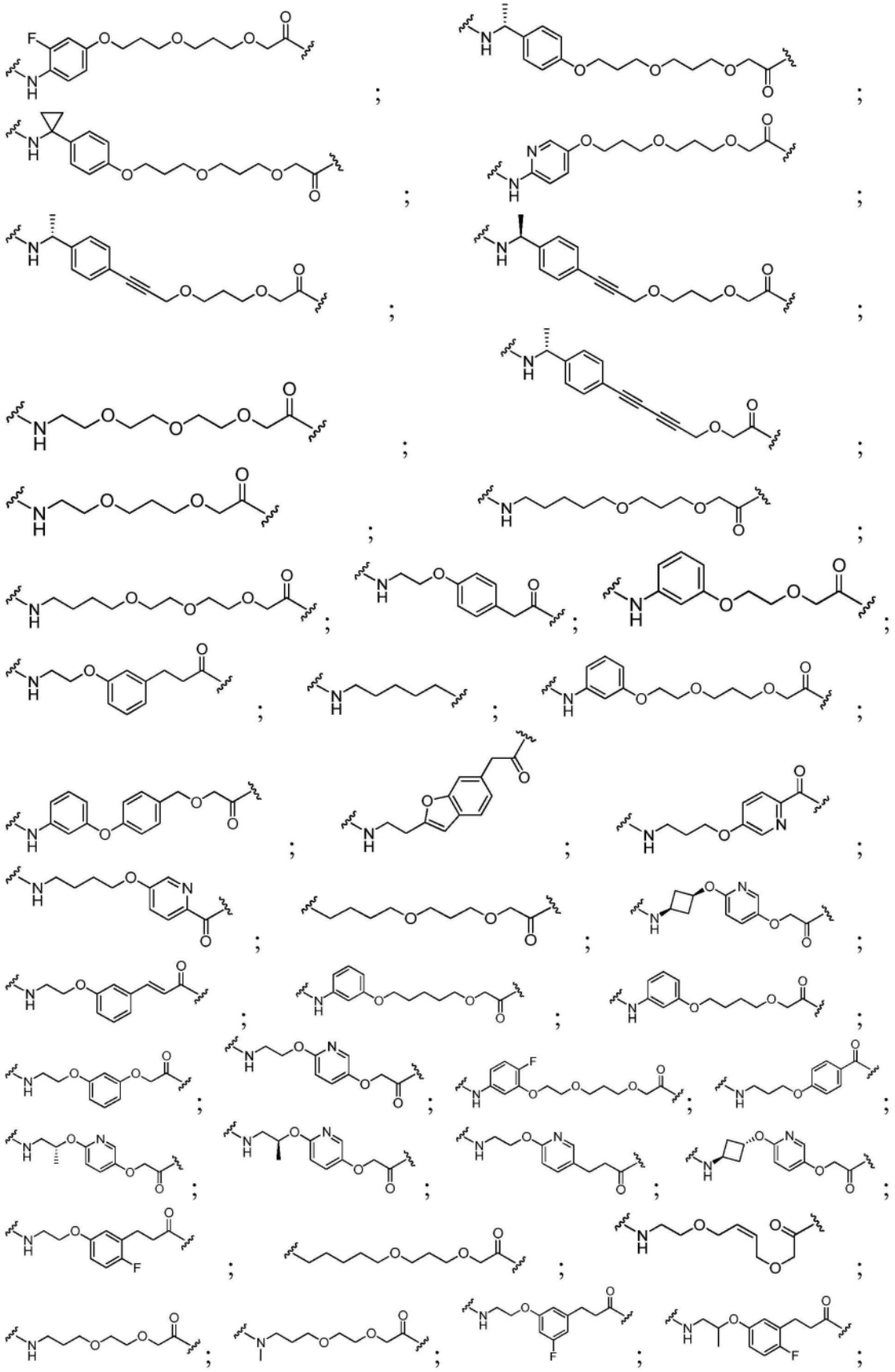
[1679] 在本文所述的任何方面或实施例中，接头(L)选自：

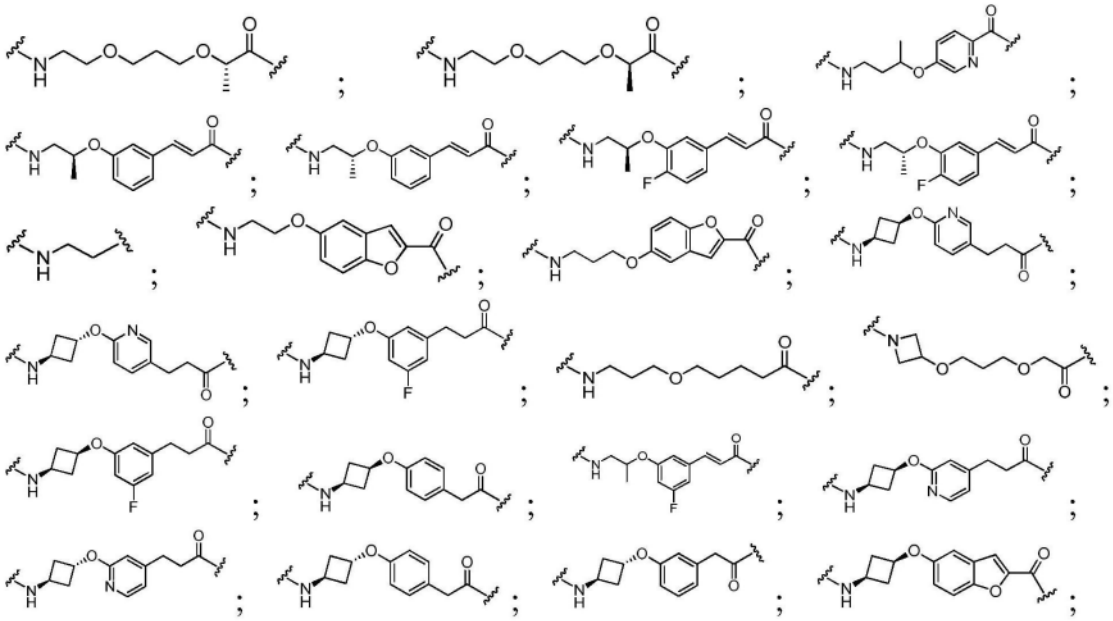
[1680]



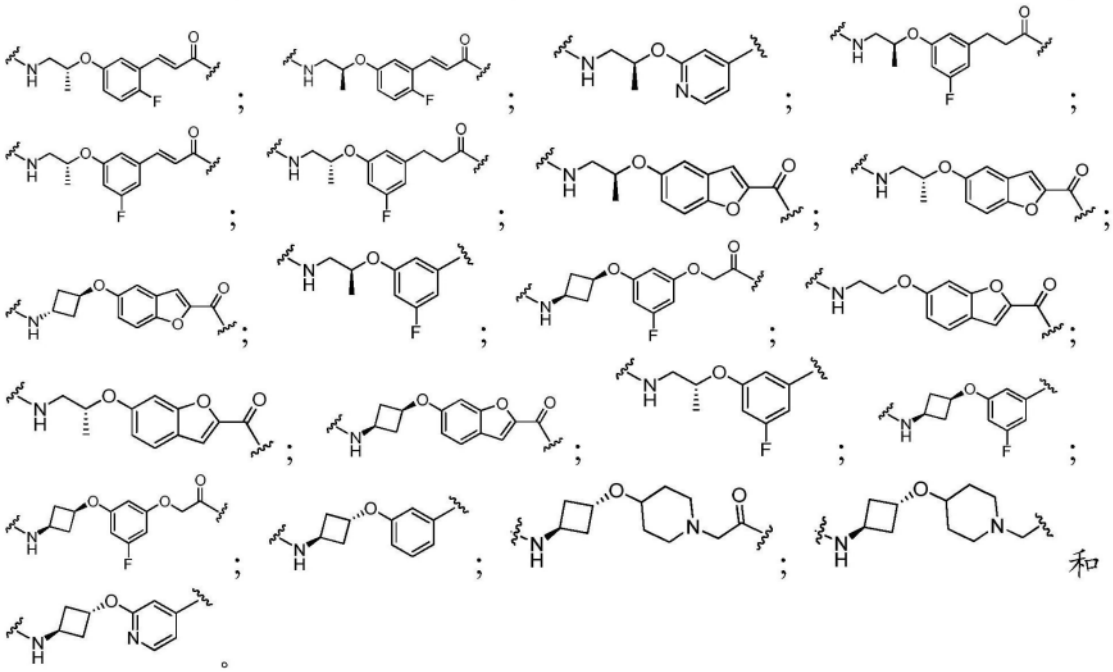
m = 1, 2; n = 0, 1


;

;

;

;

;

;

;

;

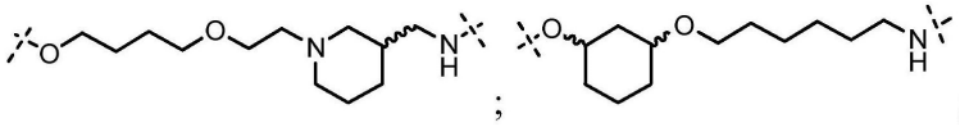
[1681] 



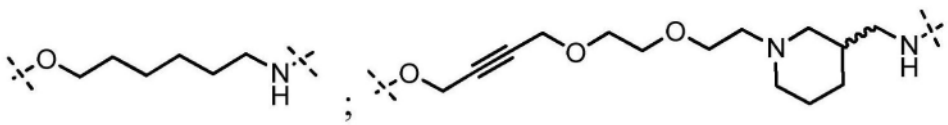
[1682]

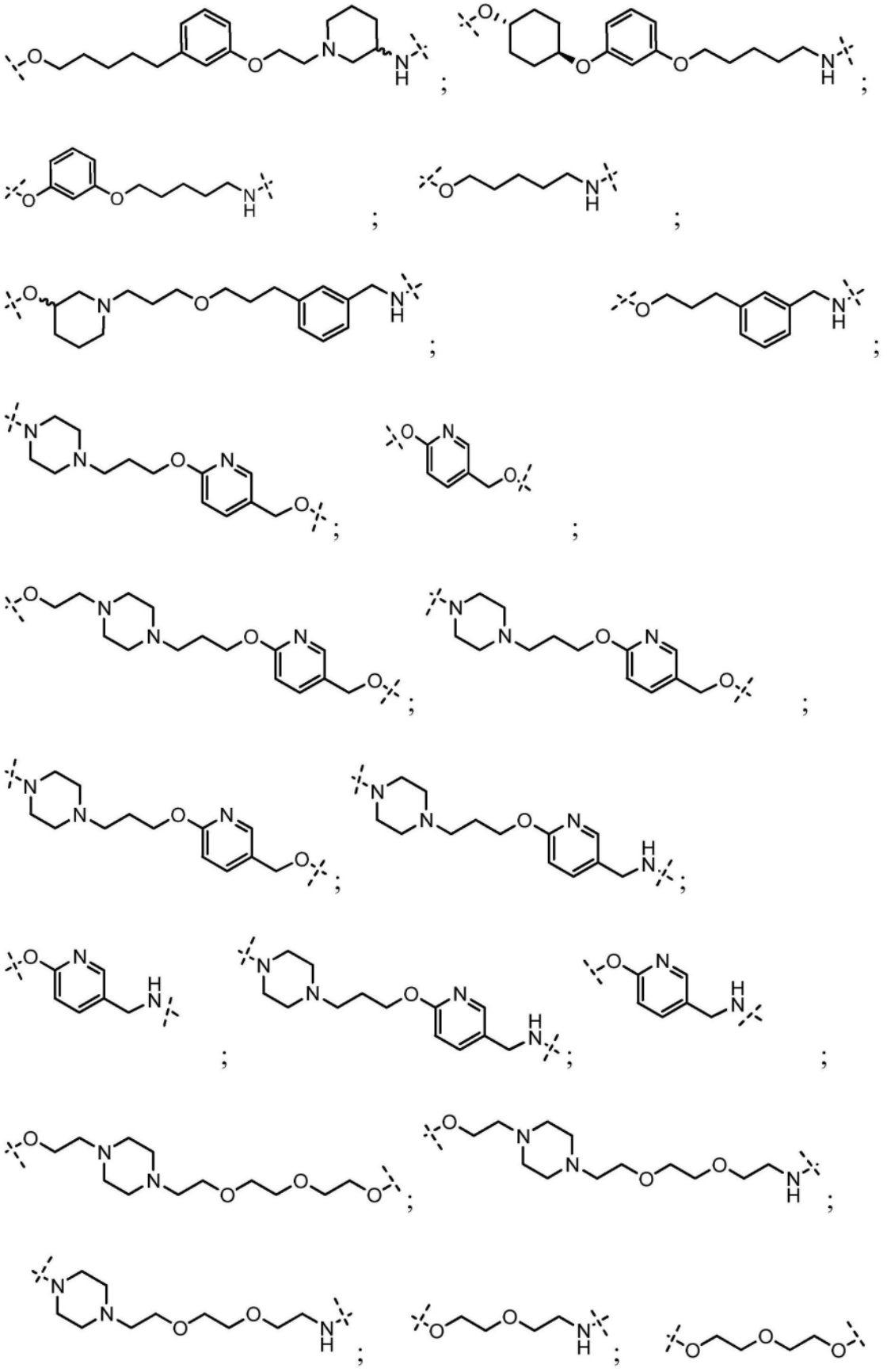


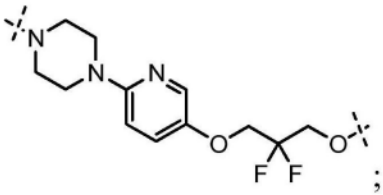
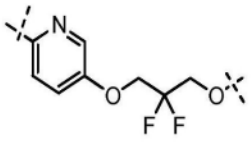
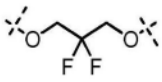
[1683] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)选自:

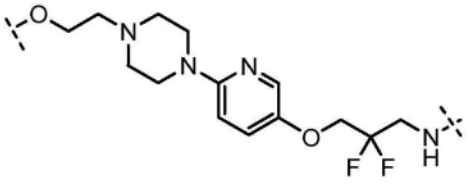
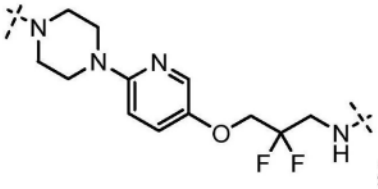


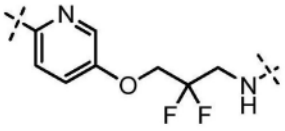
[1684]

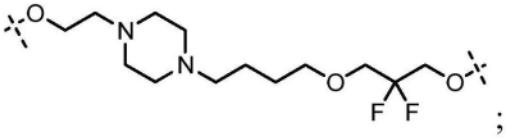


[1685] 

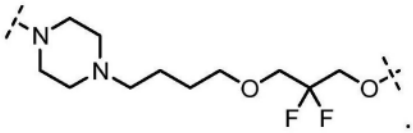
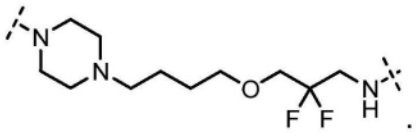

;

;

;

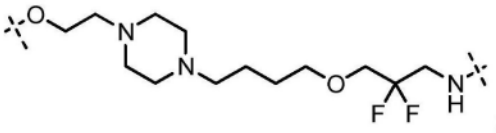
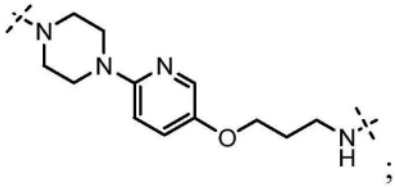

;

;

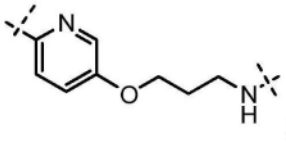
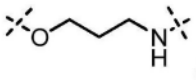

;

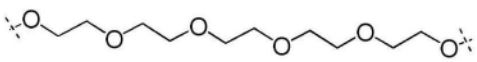
;

;

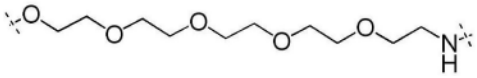
[1686]

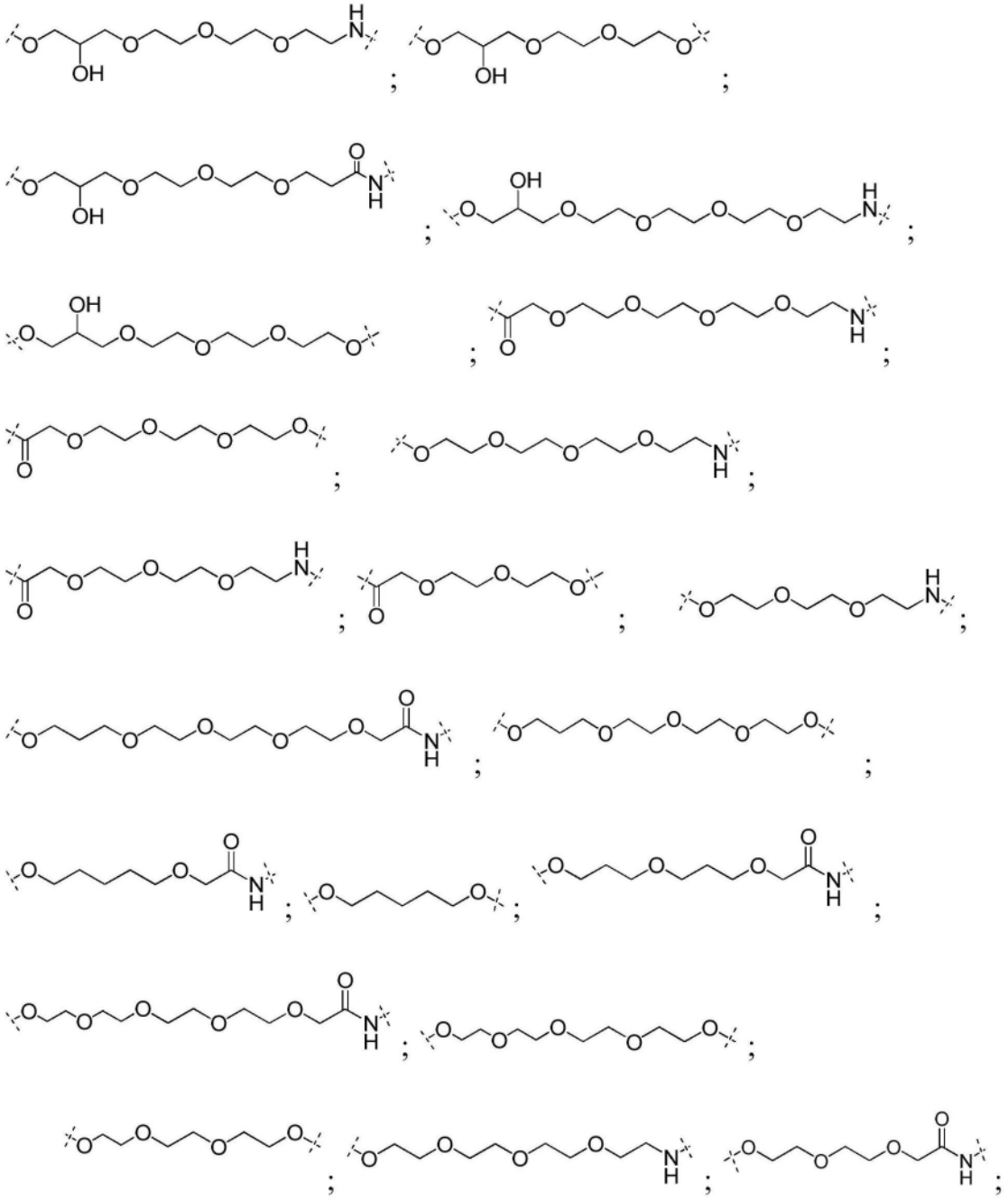

;

;


;

;

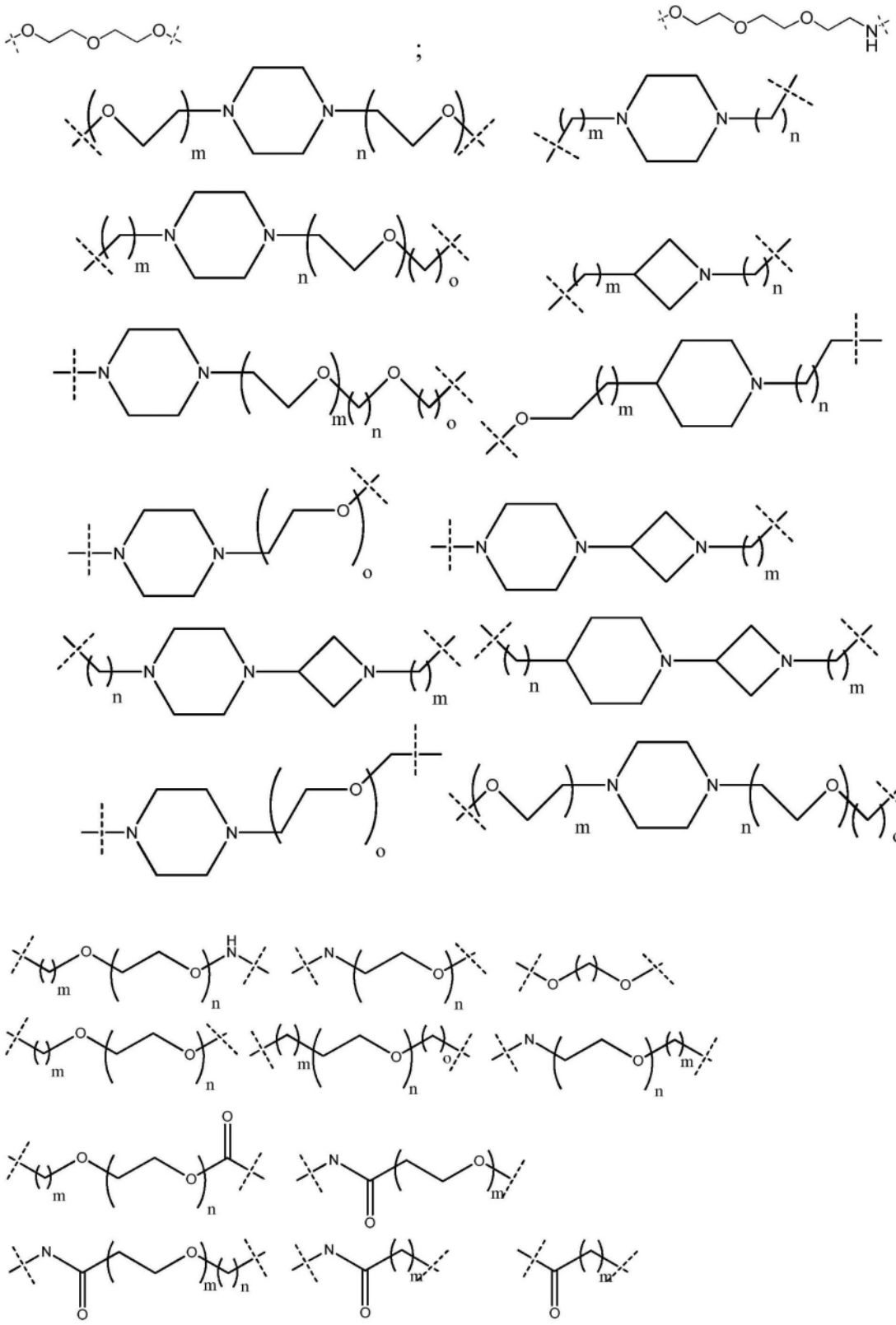

;

;





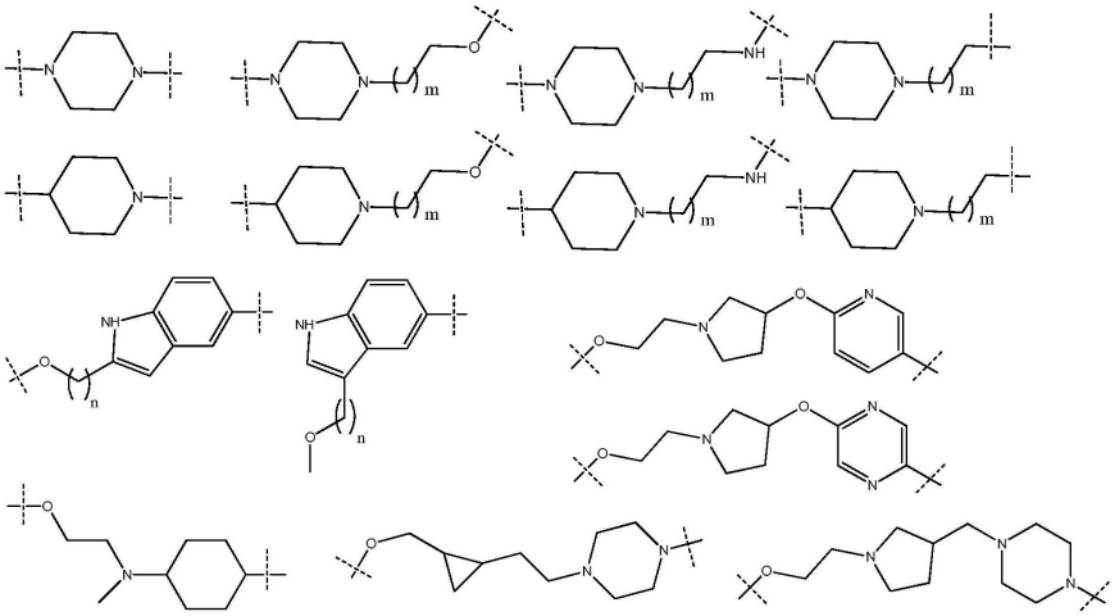


[1687]

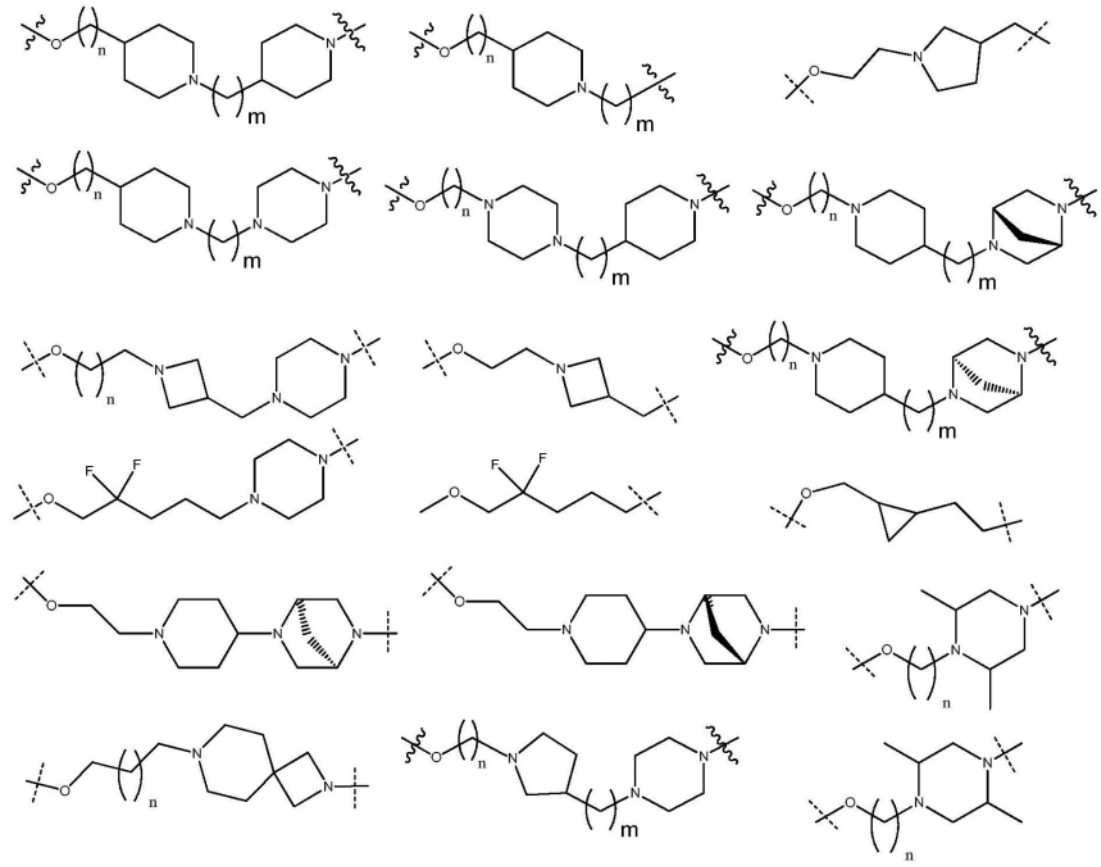


[1688]

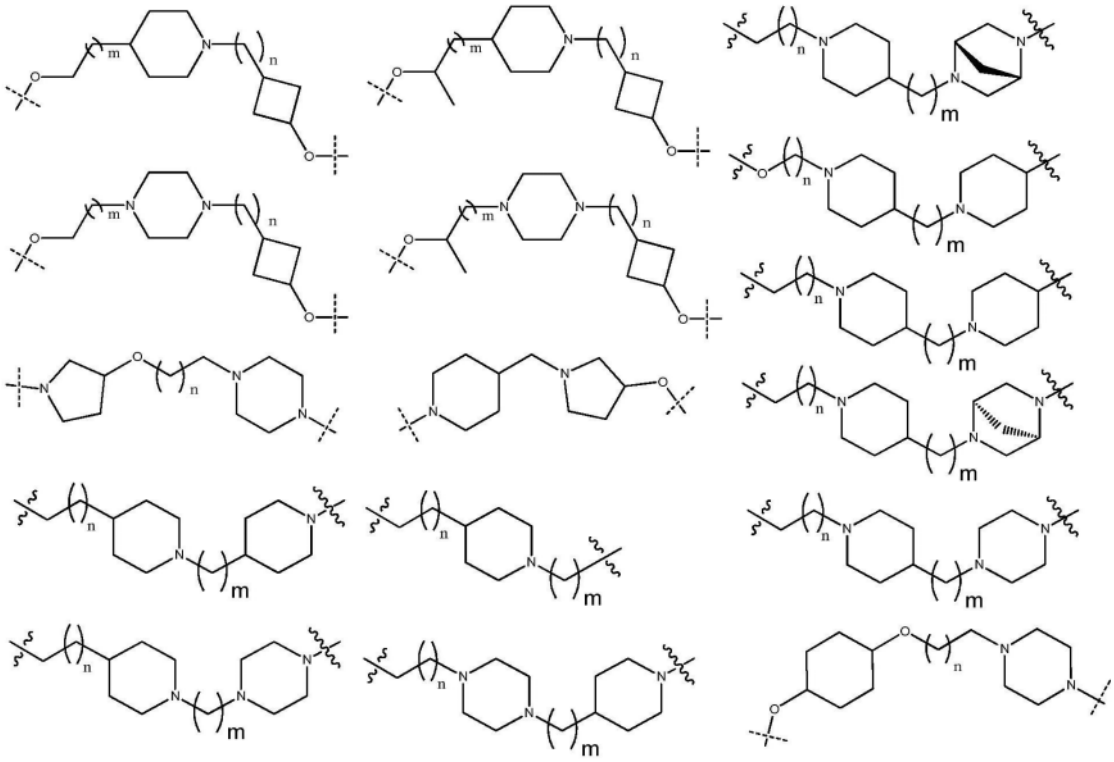
[1689]



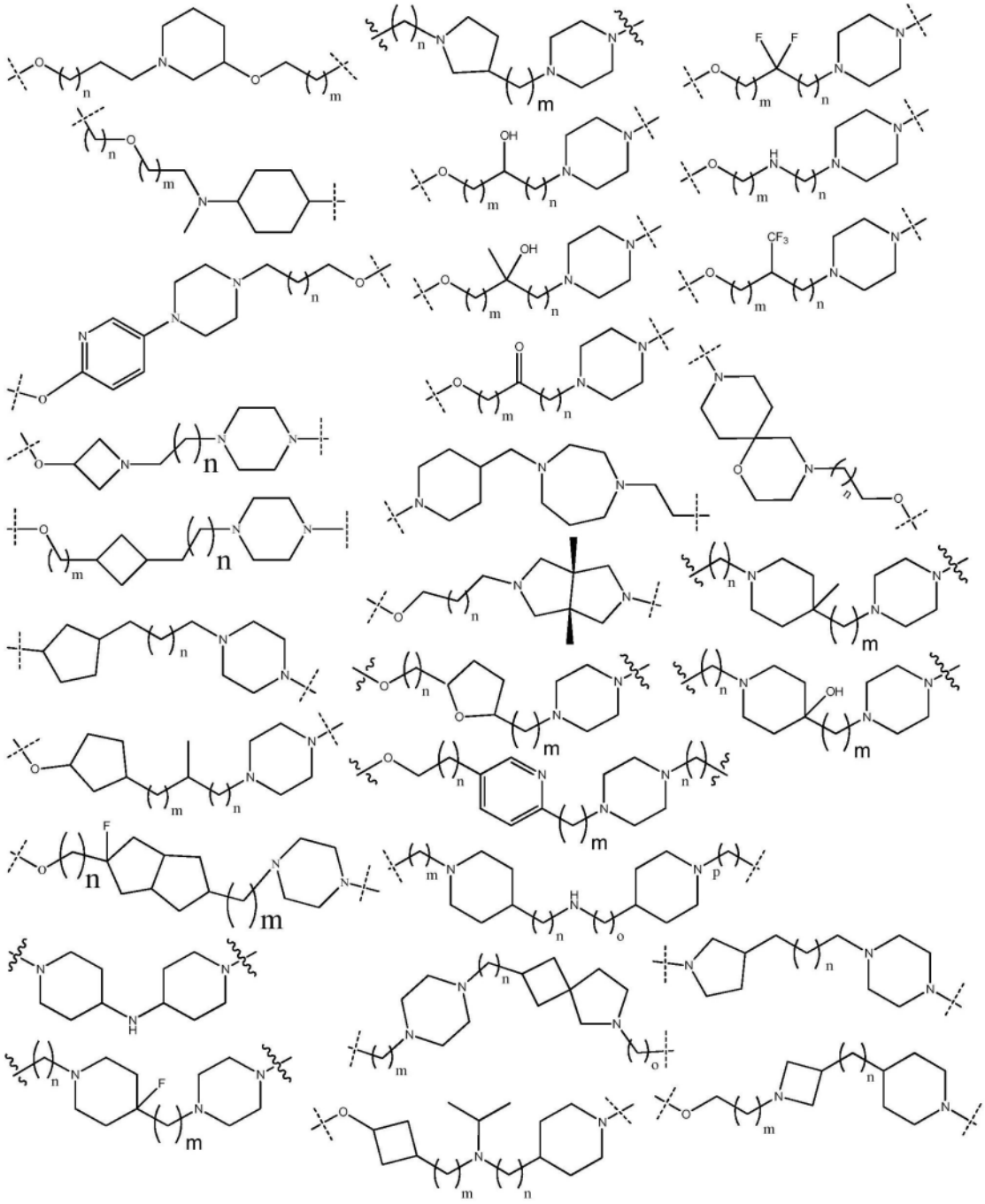
[1690]



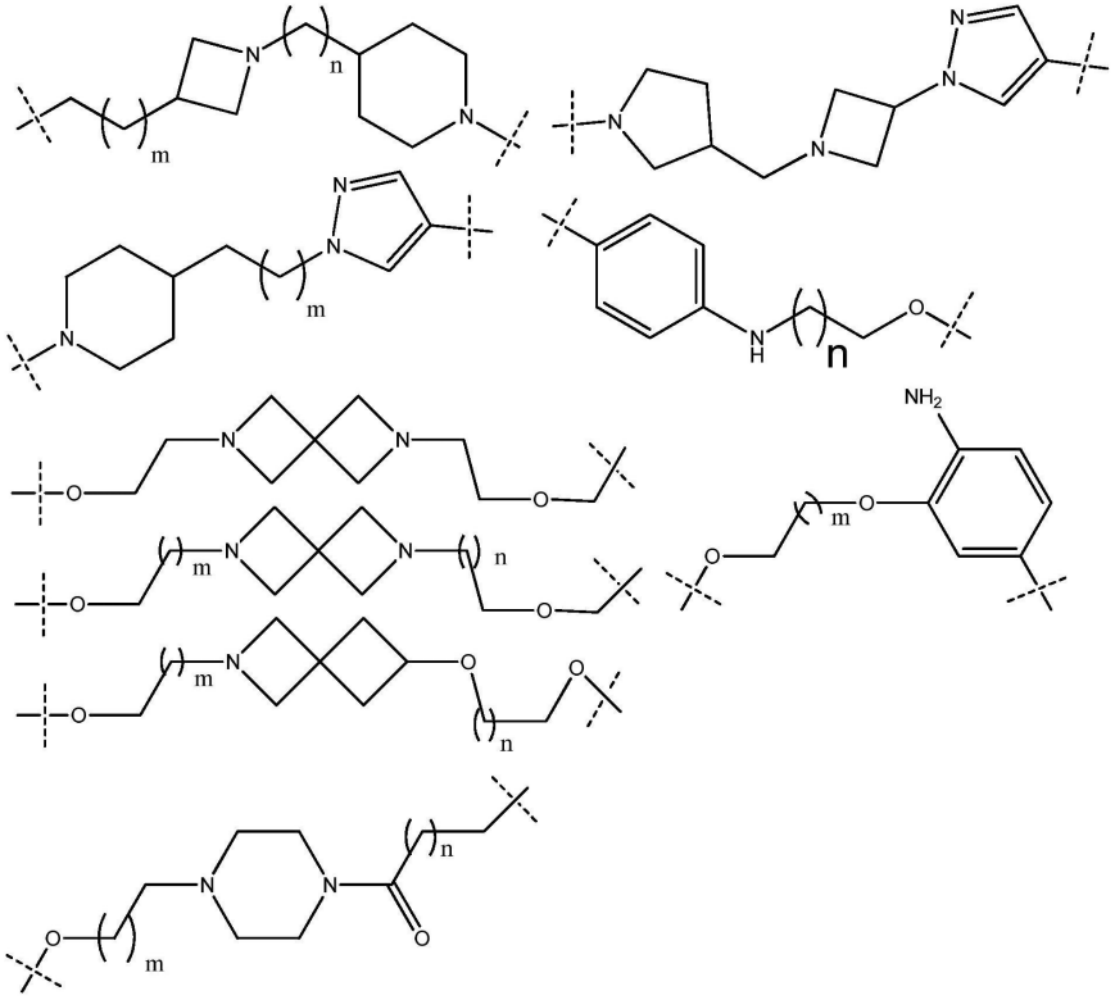
[1691]

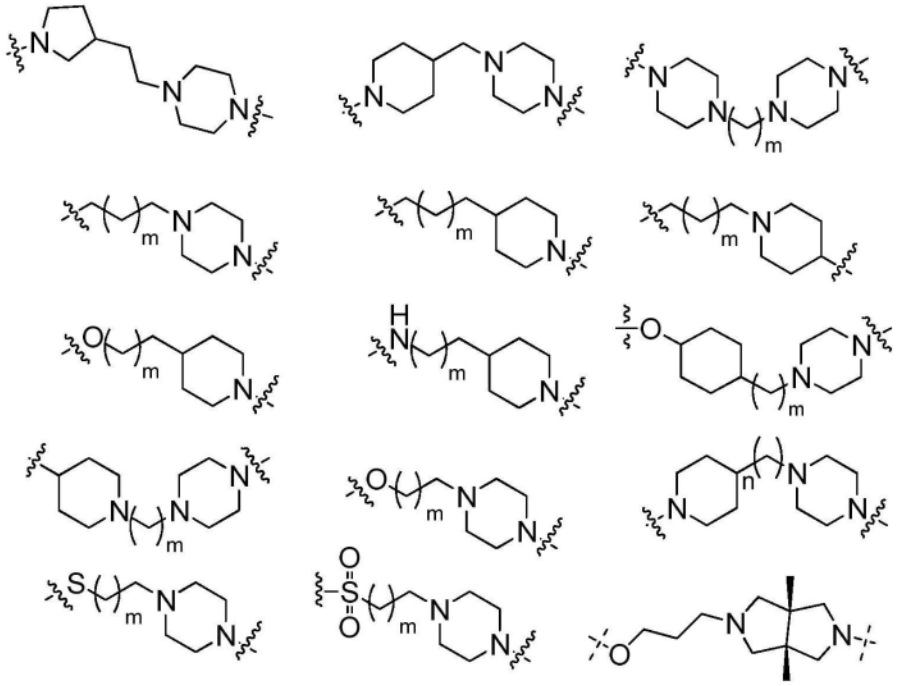


[1692]

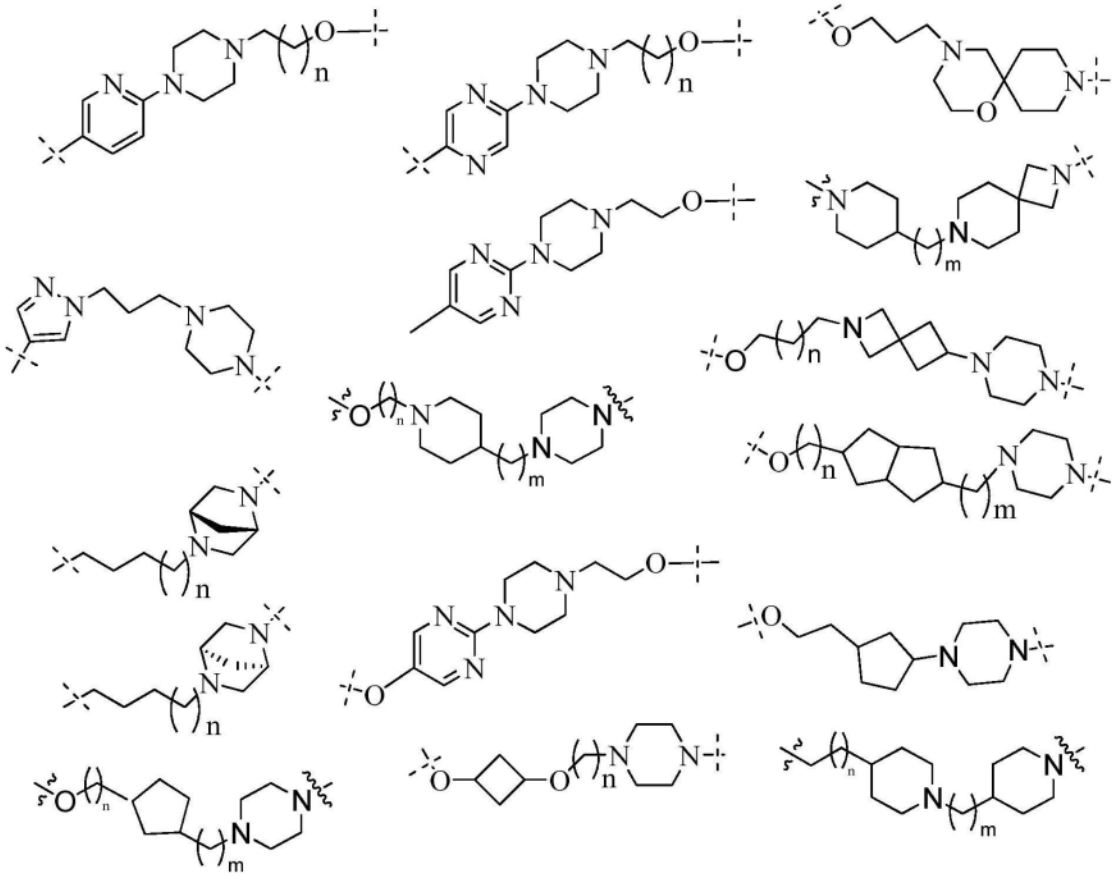


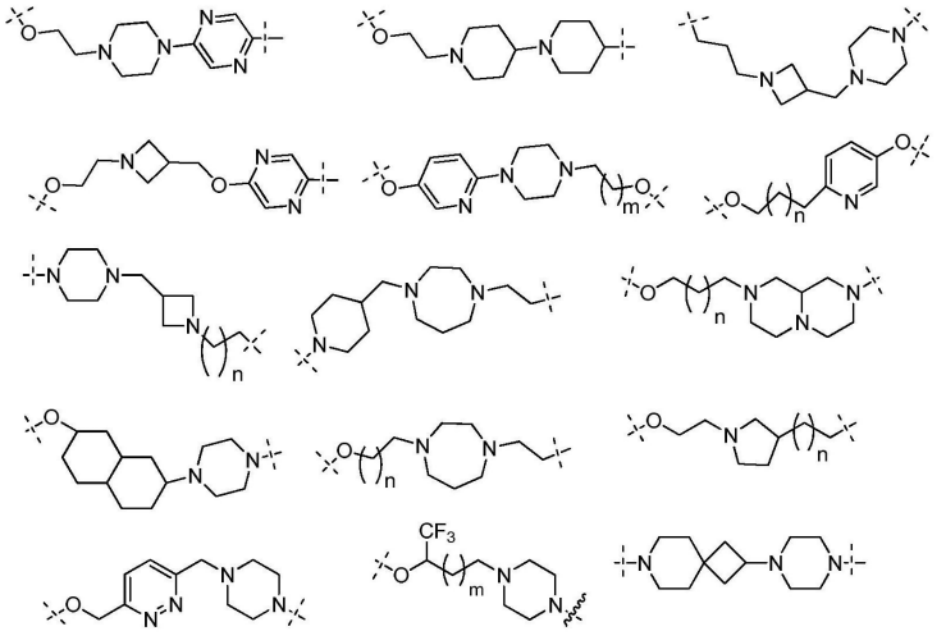
[1693]



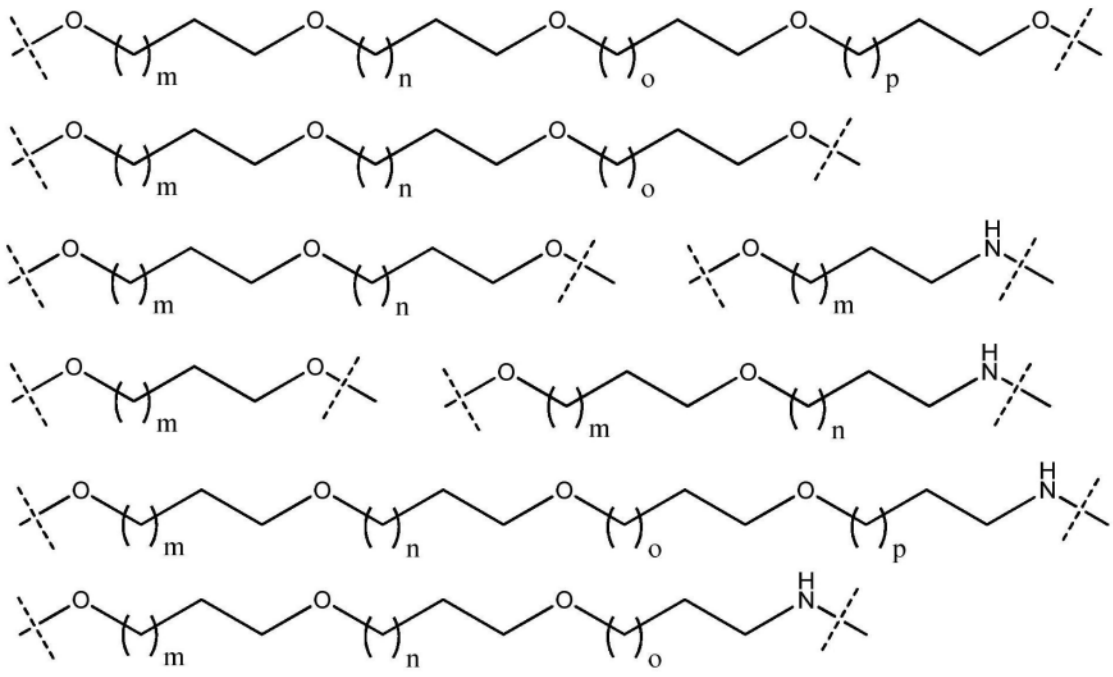


[1694]

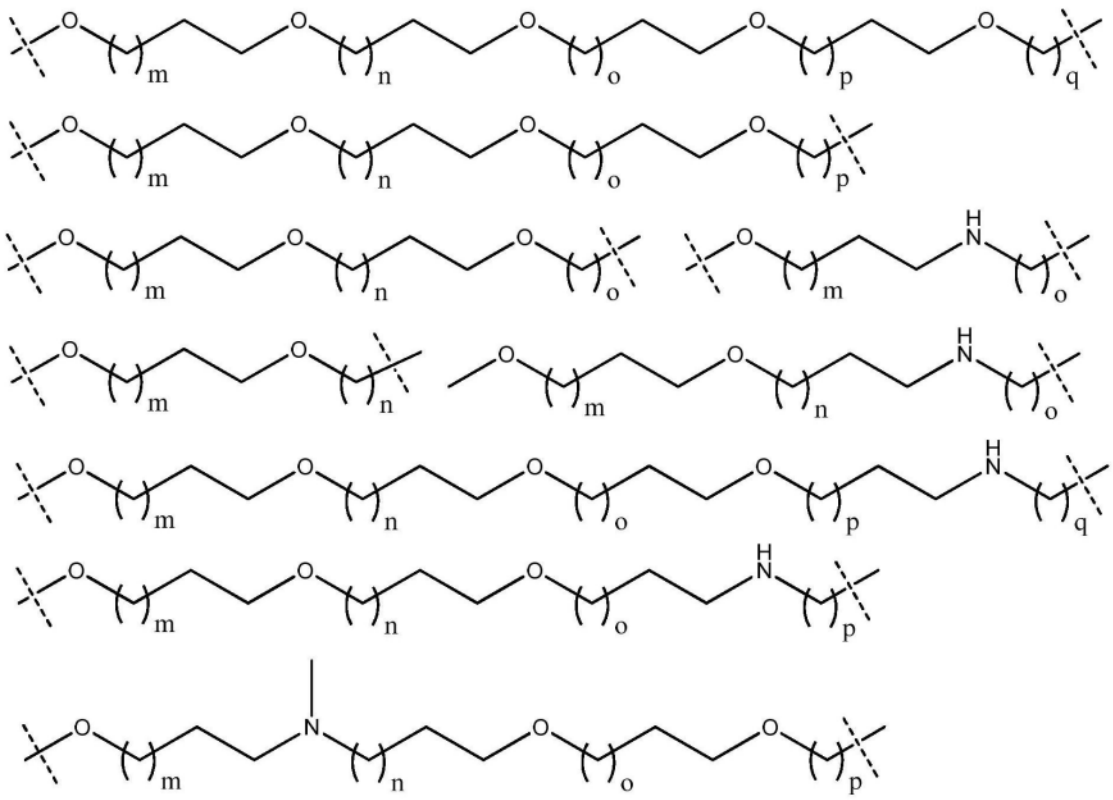




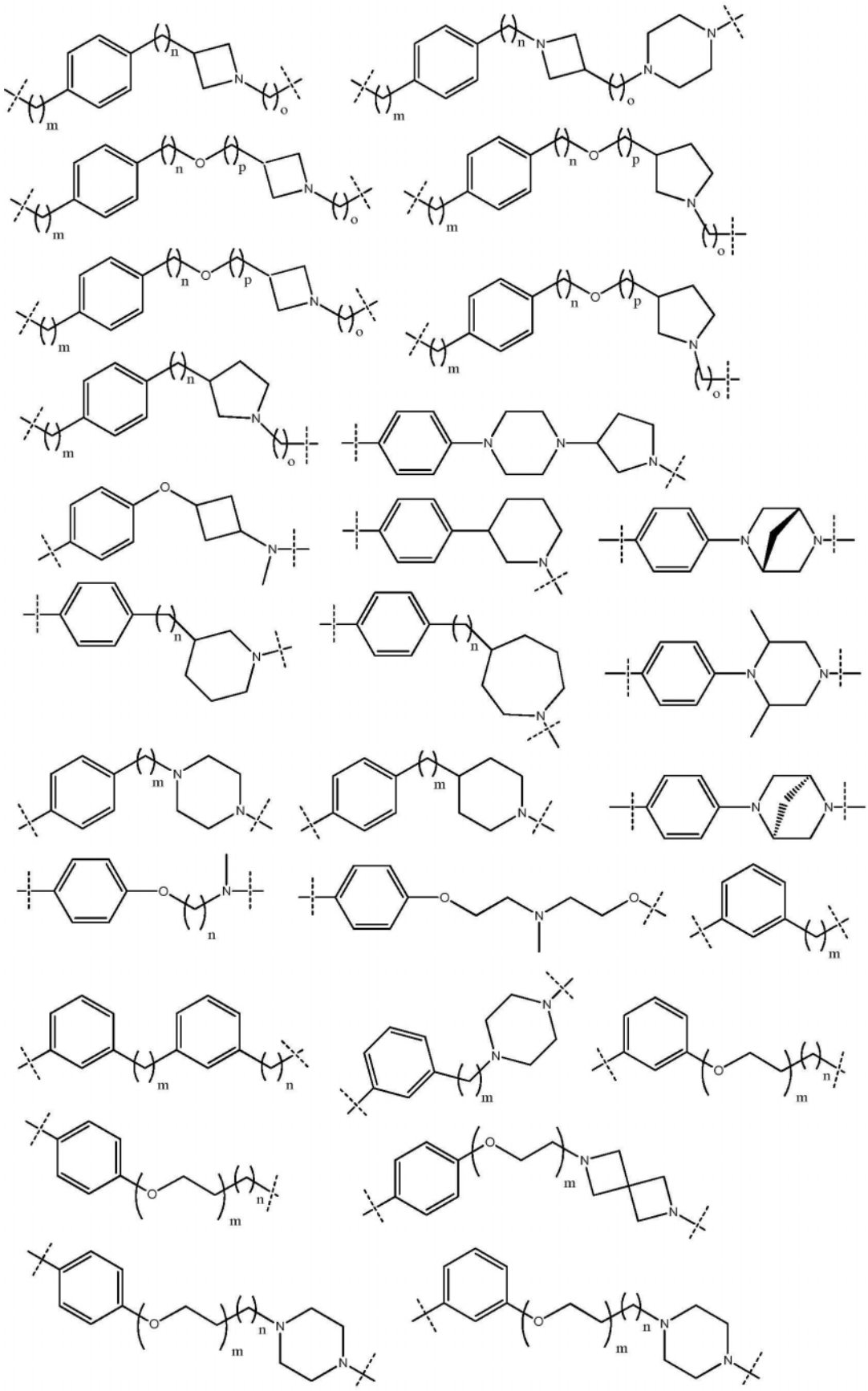
[1695]



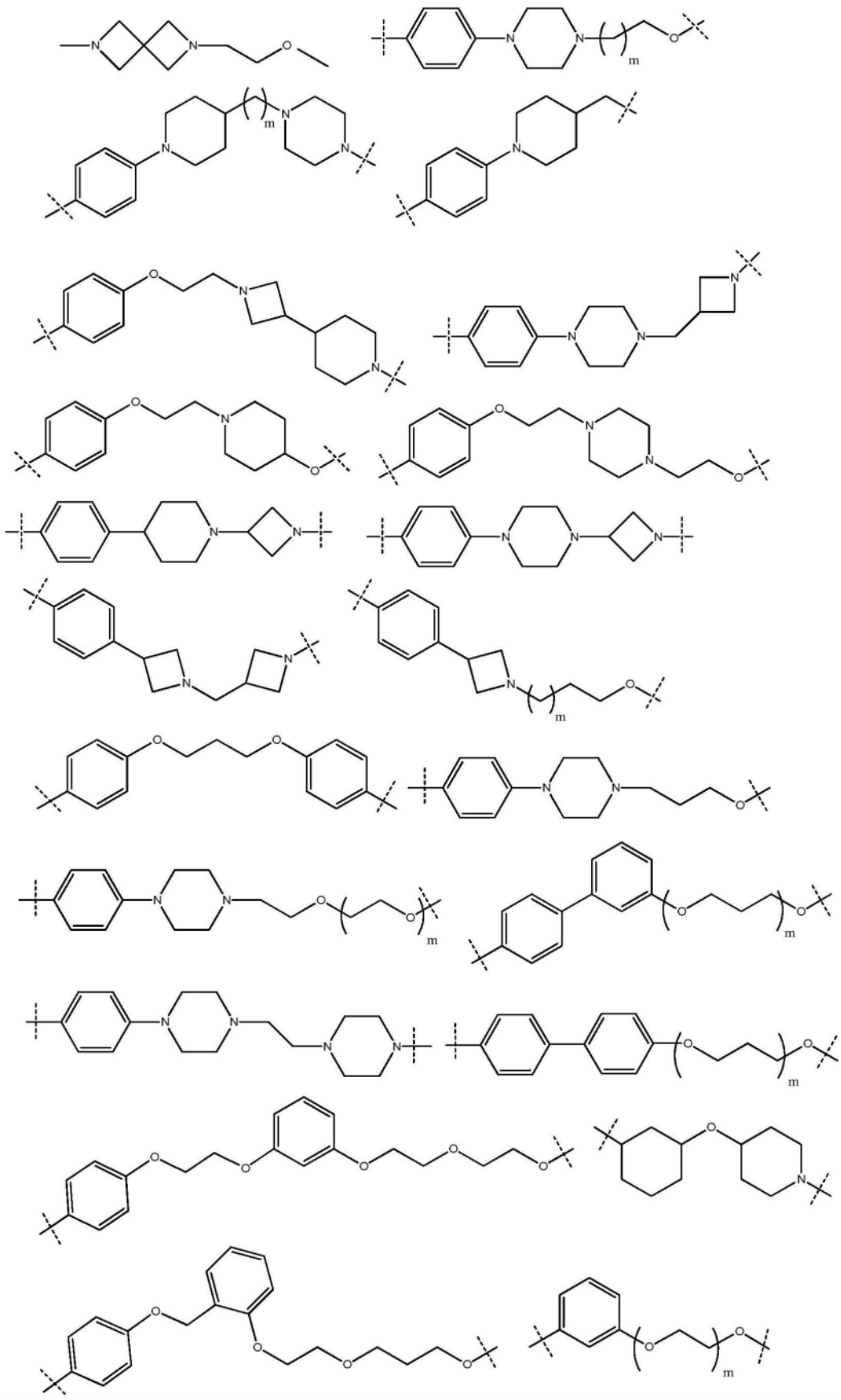
[1696]



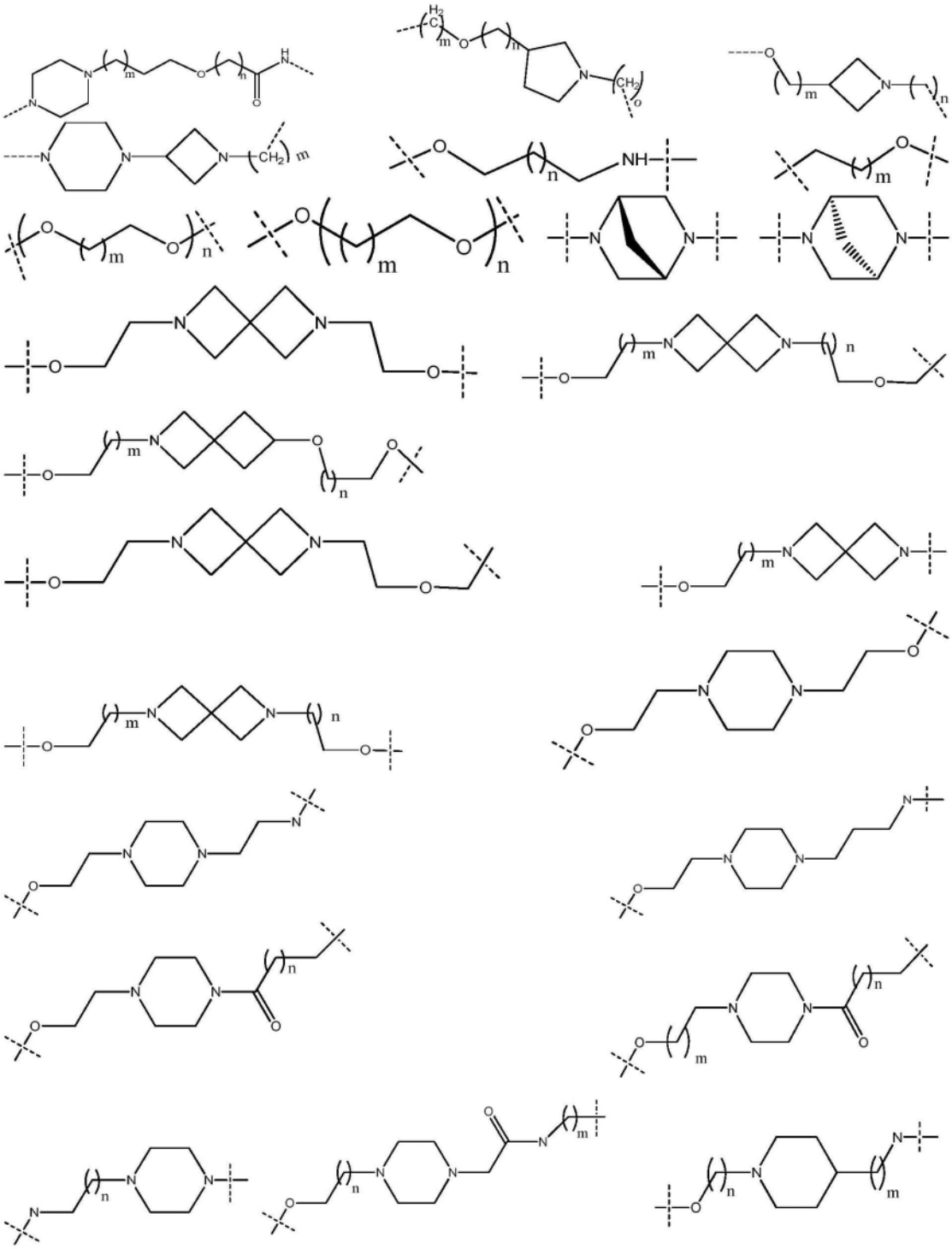
[1697]

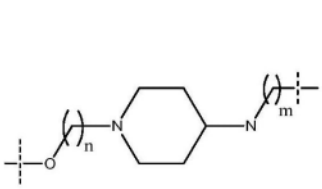


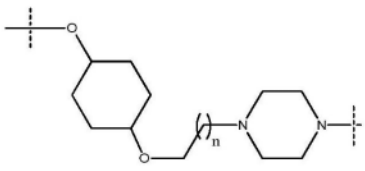
[1698]

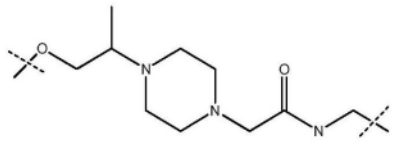


[1699]

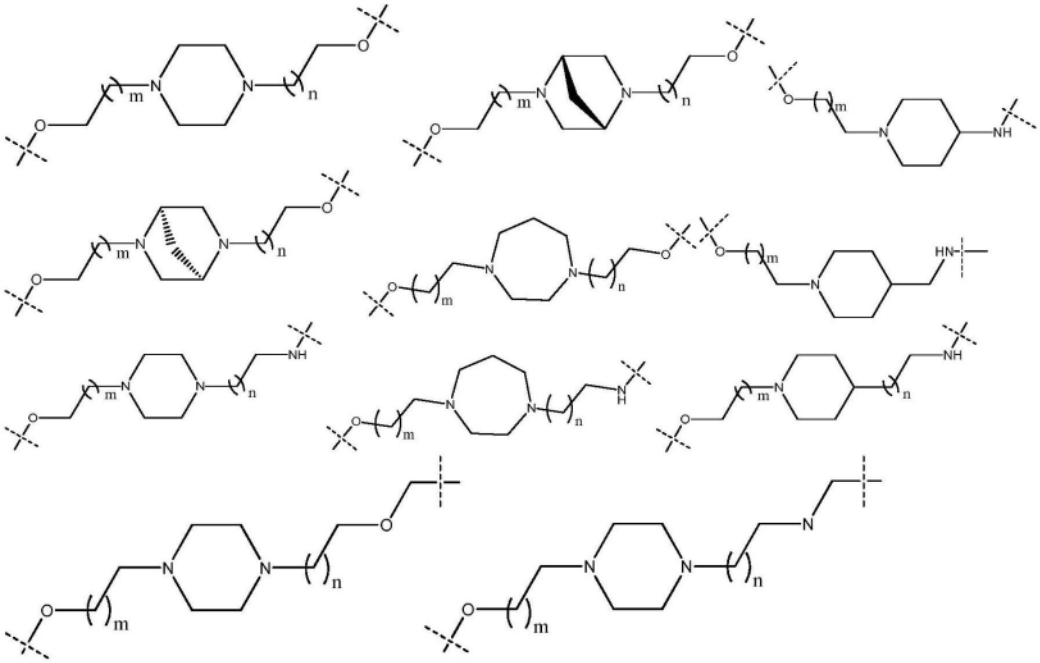




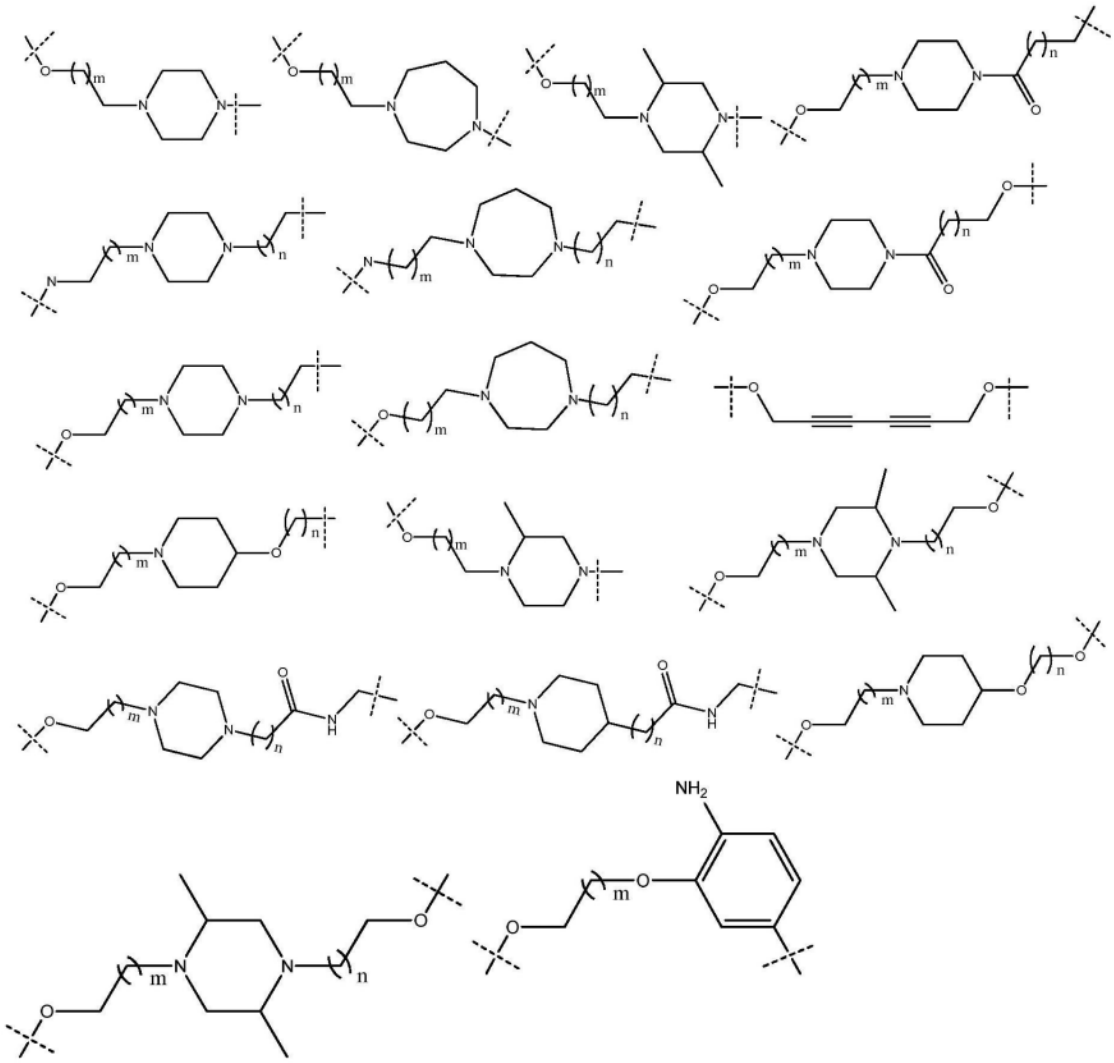




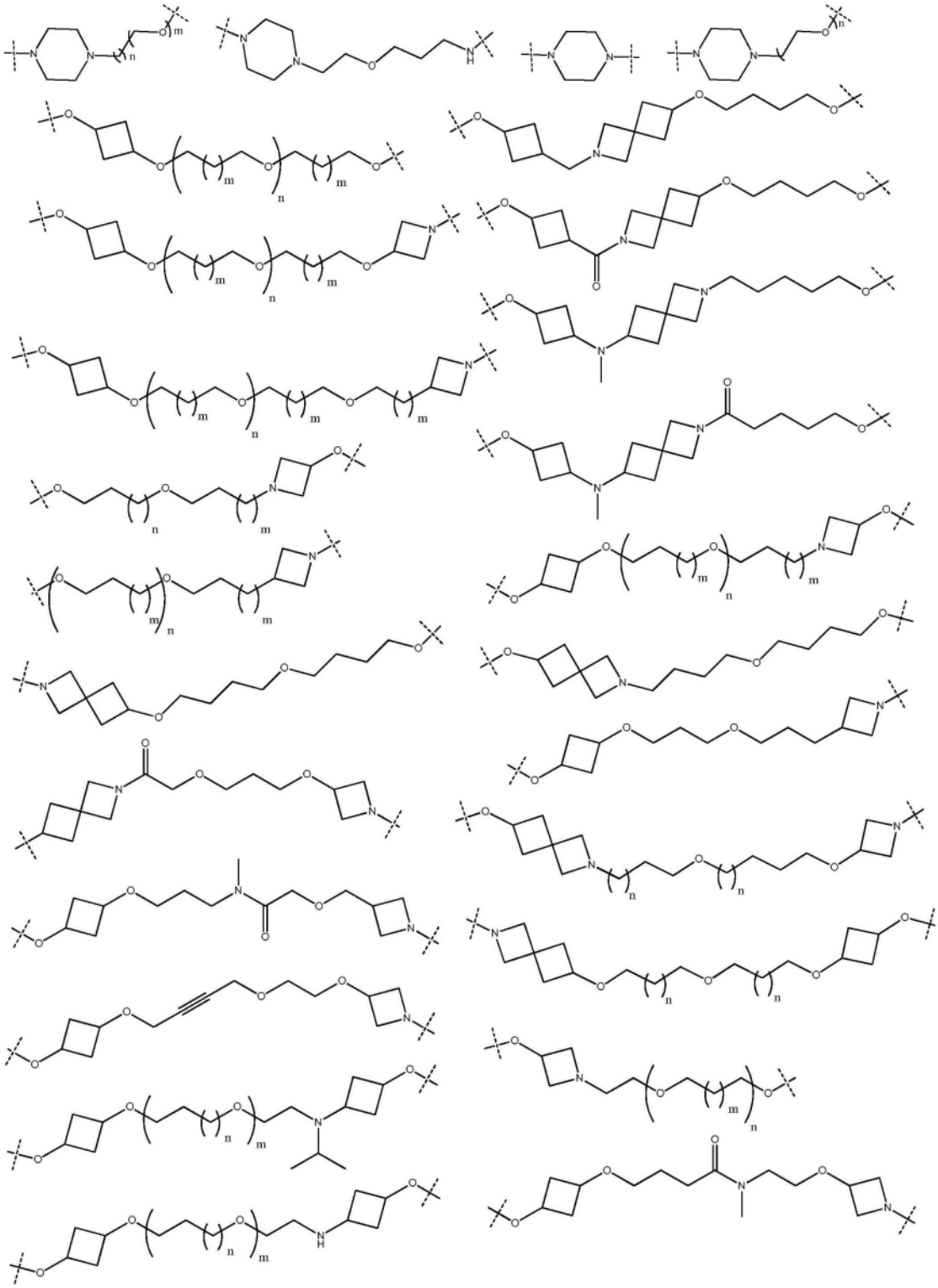
[1700]



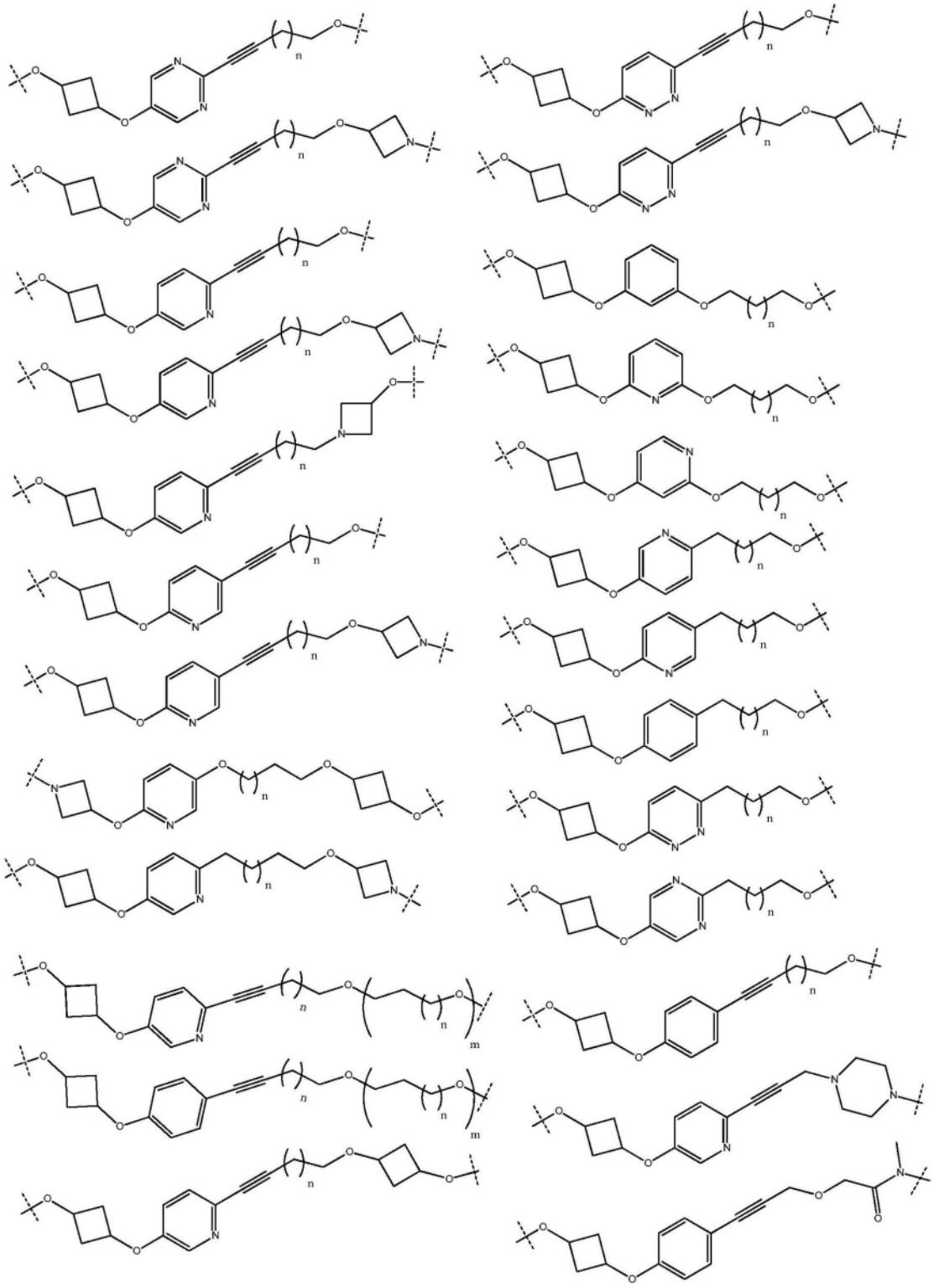
[1701]



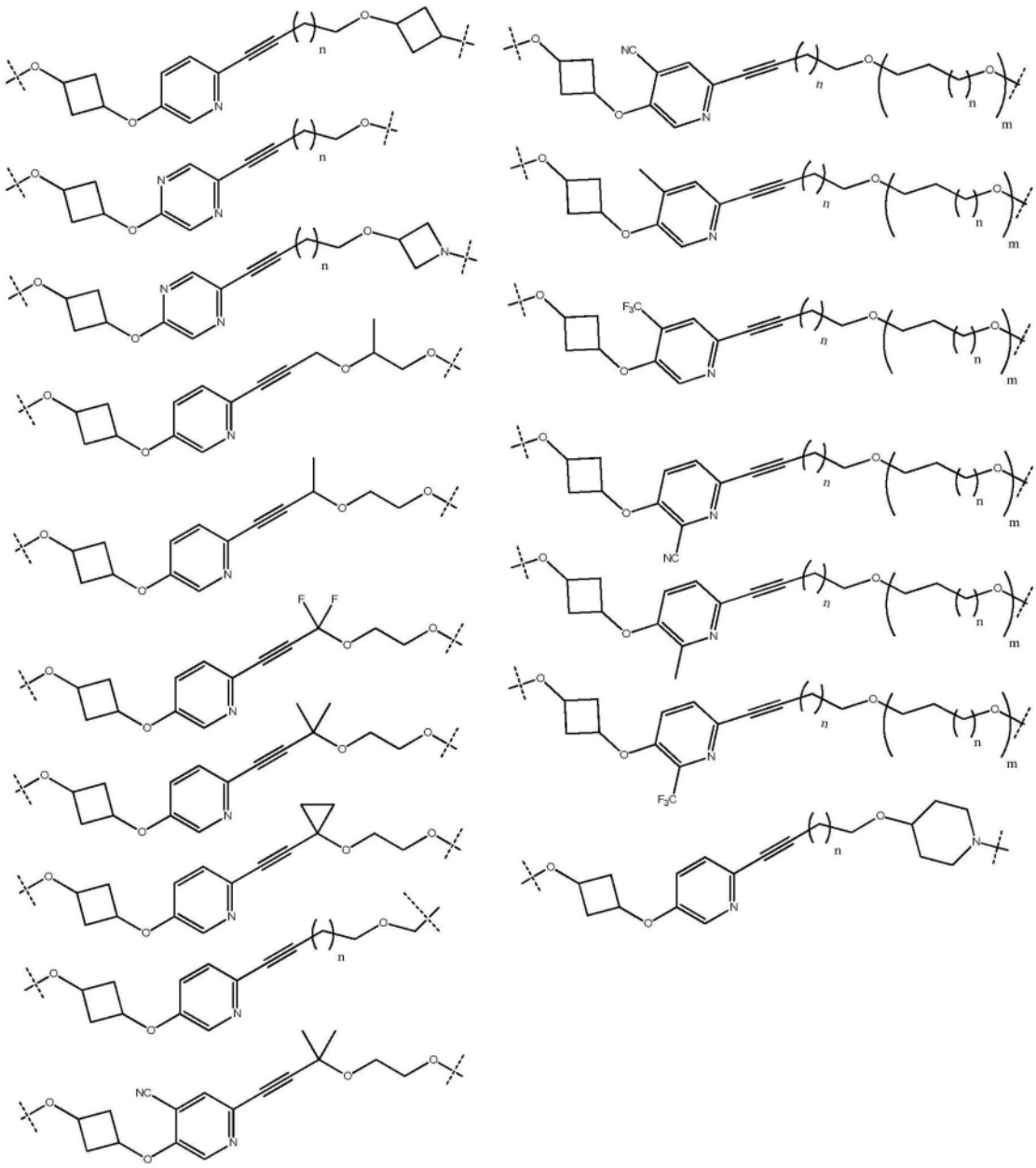
[1702]



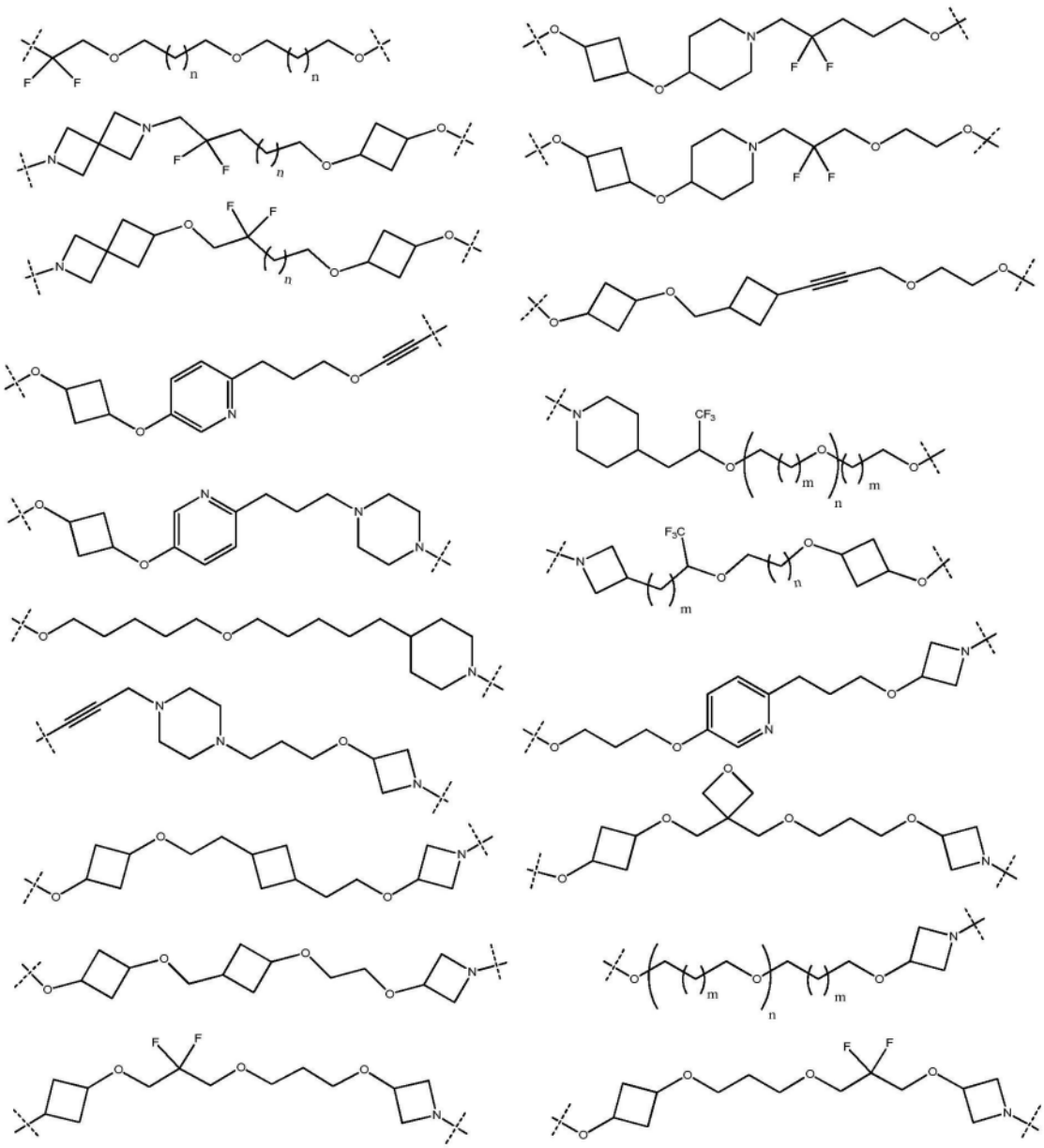
[1703]

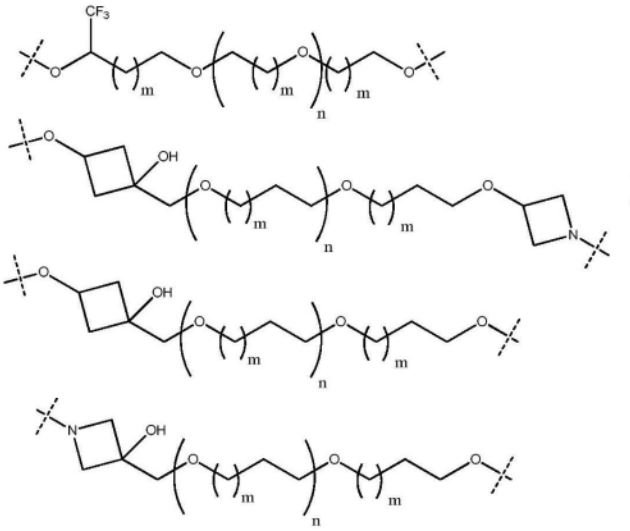


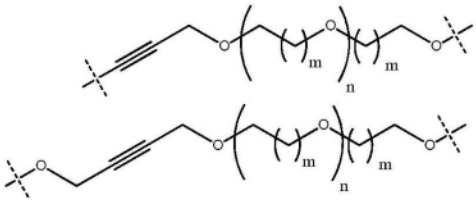
[1704]



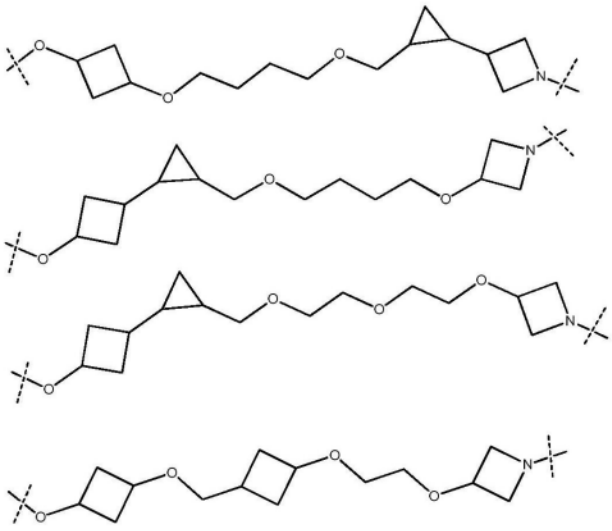
[1705]



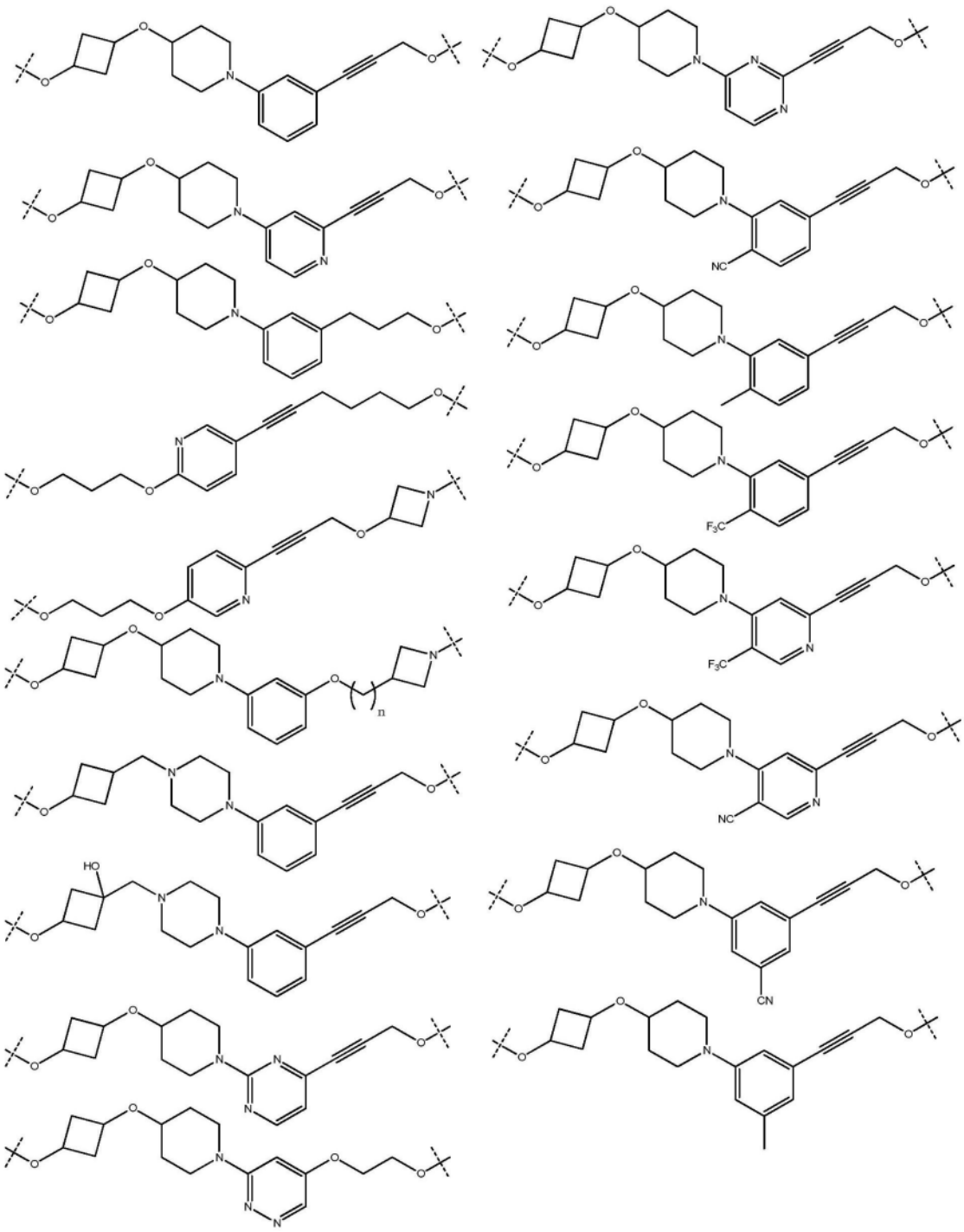




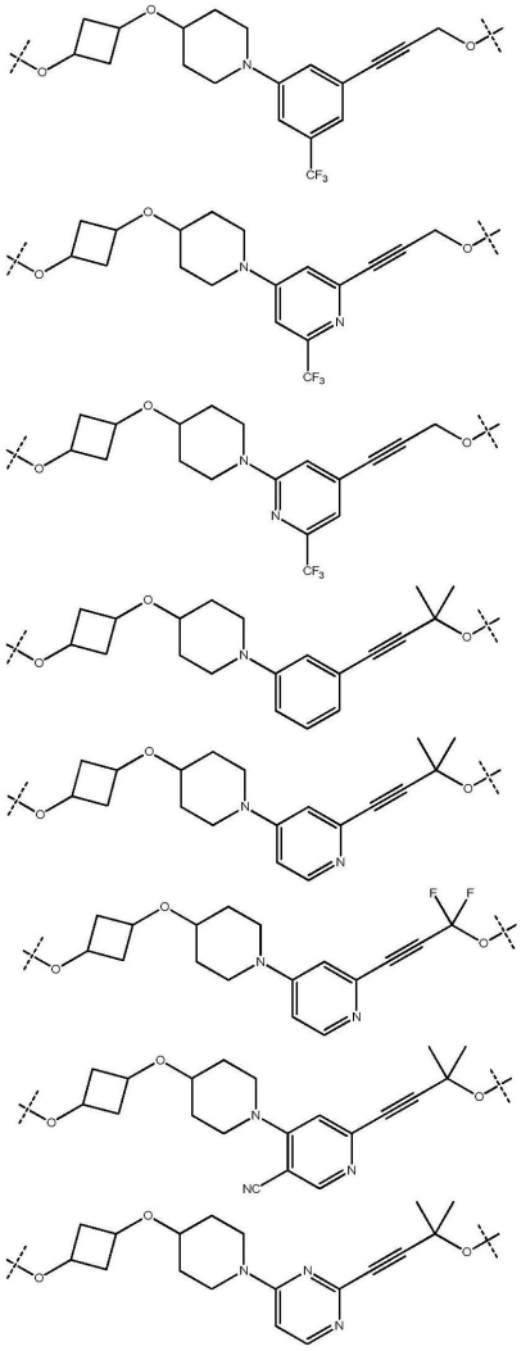
[1706]

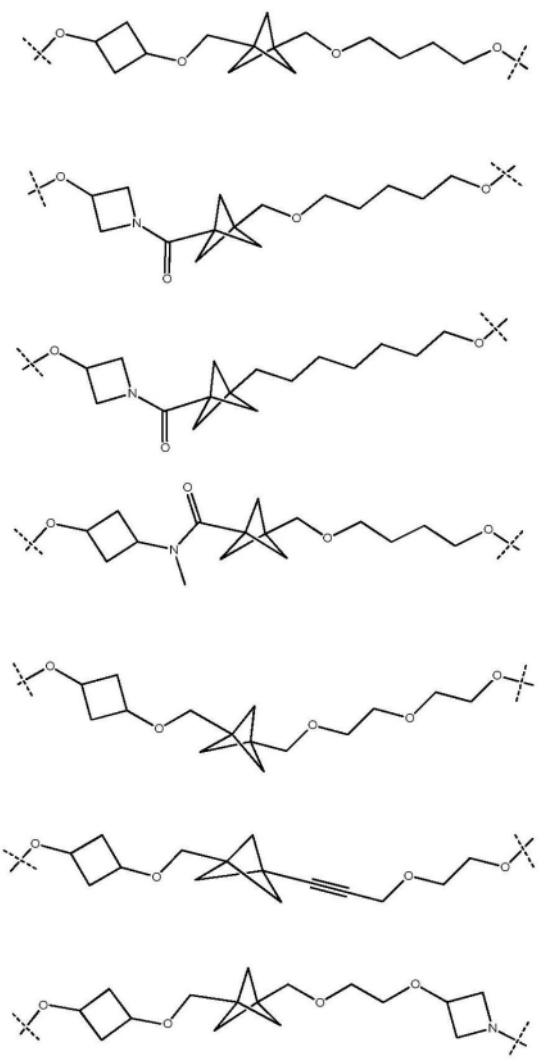


[1707]

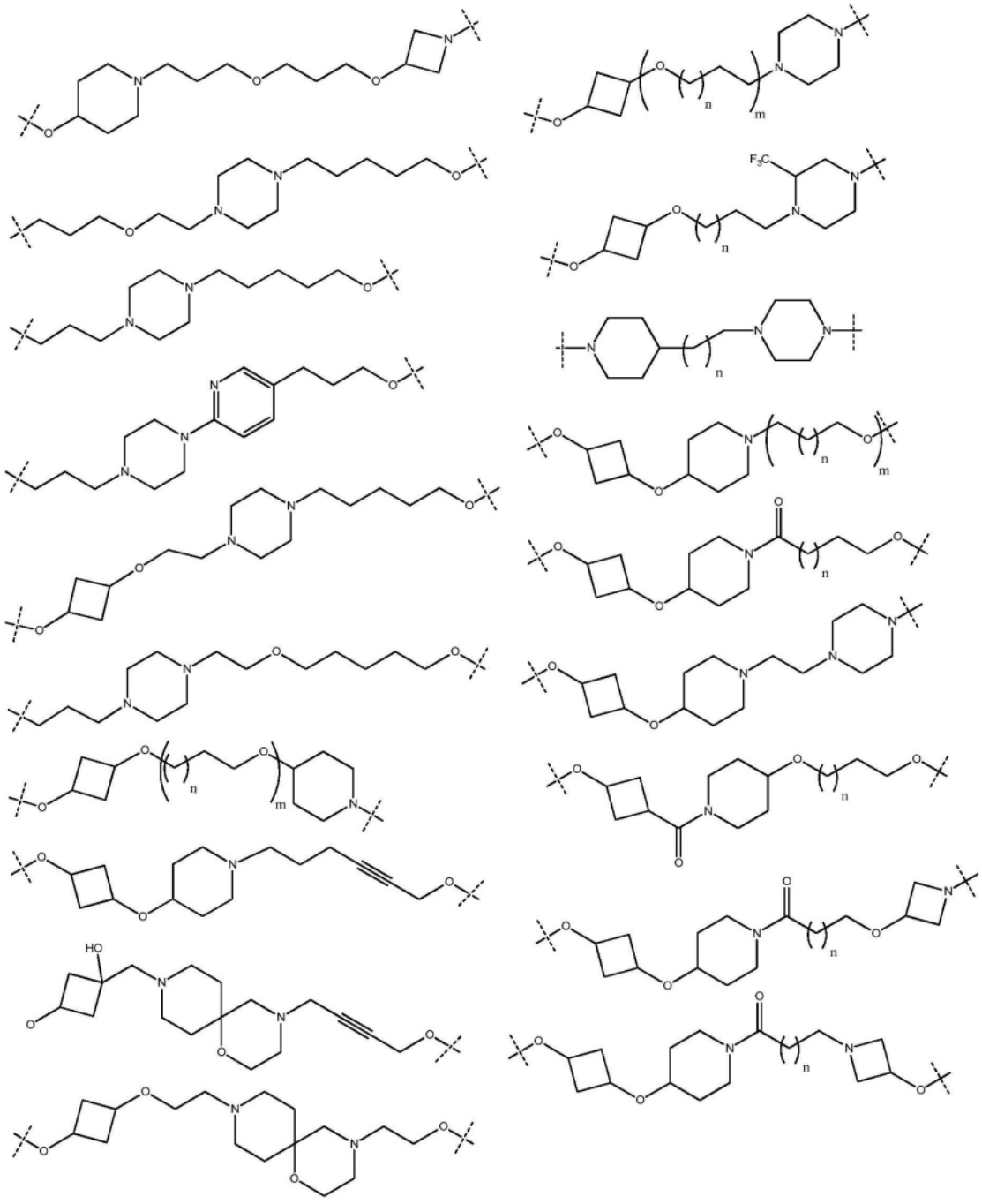


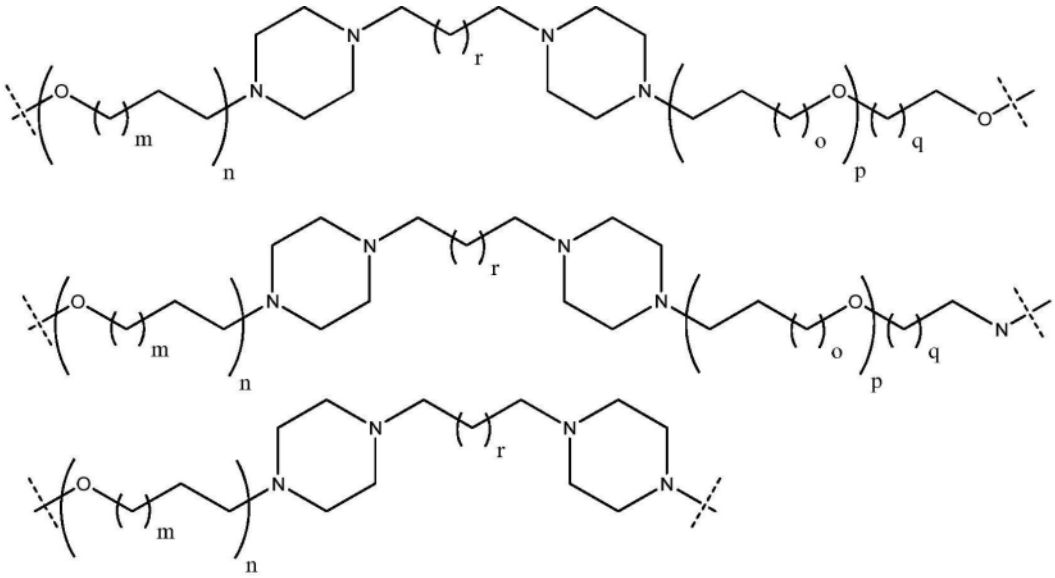
[1708]



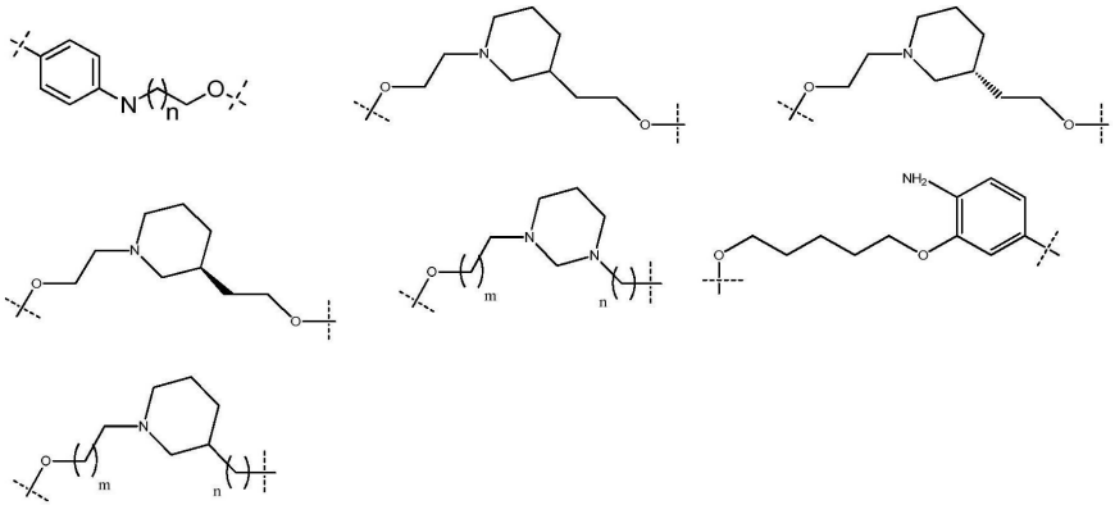


[1709]

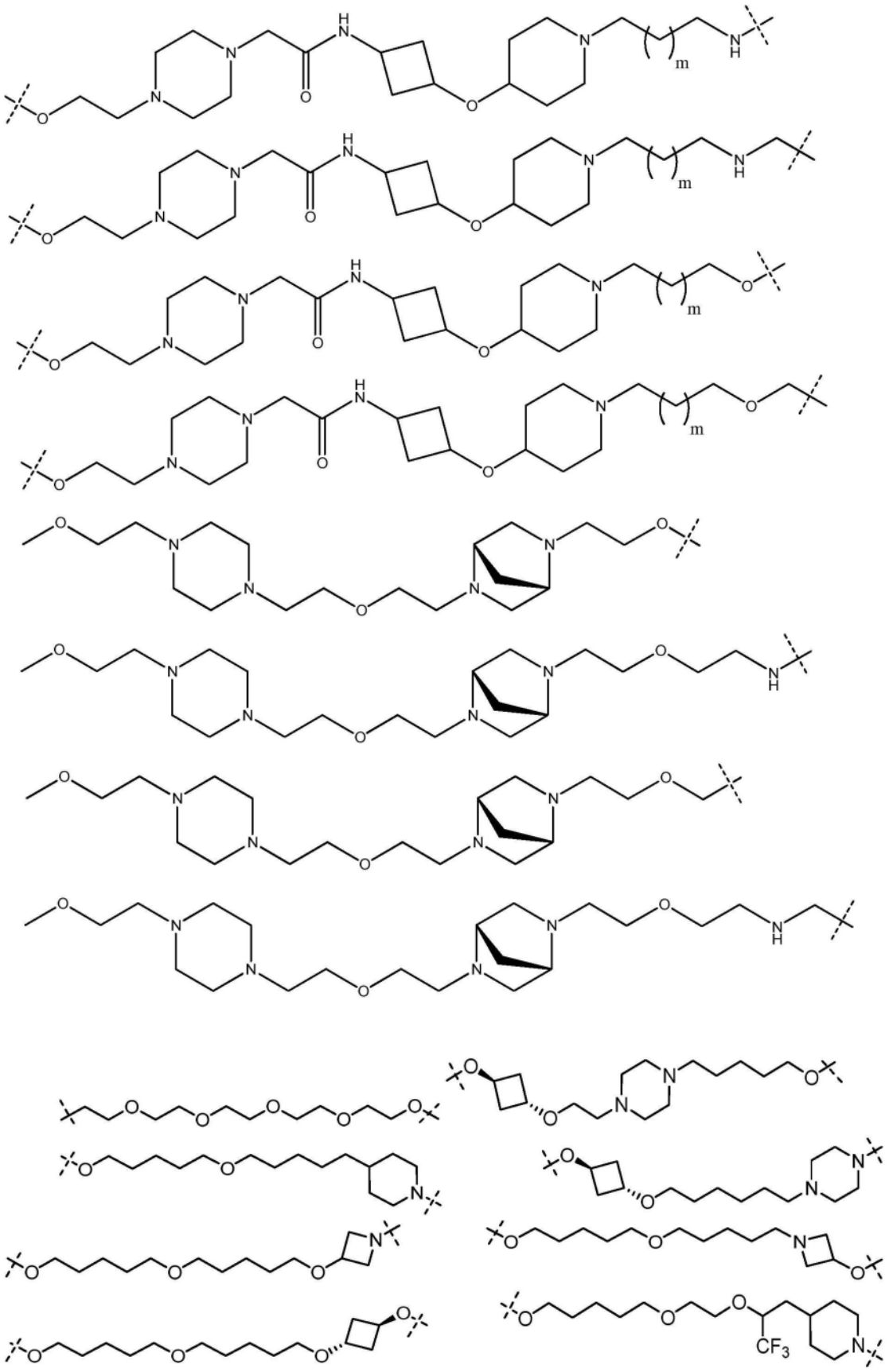


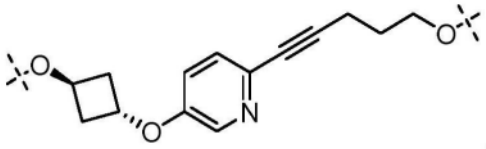


[1710]

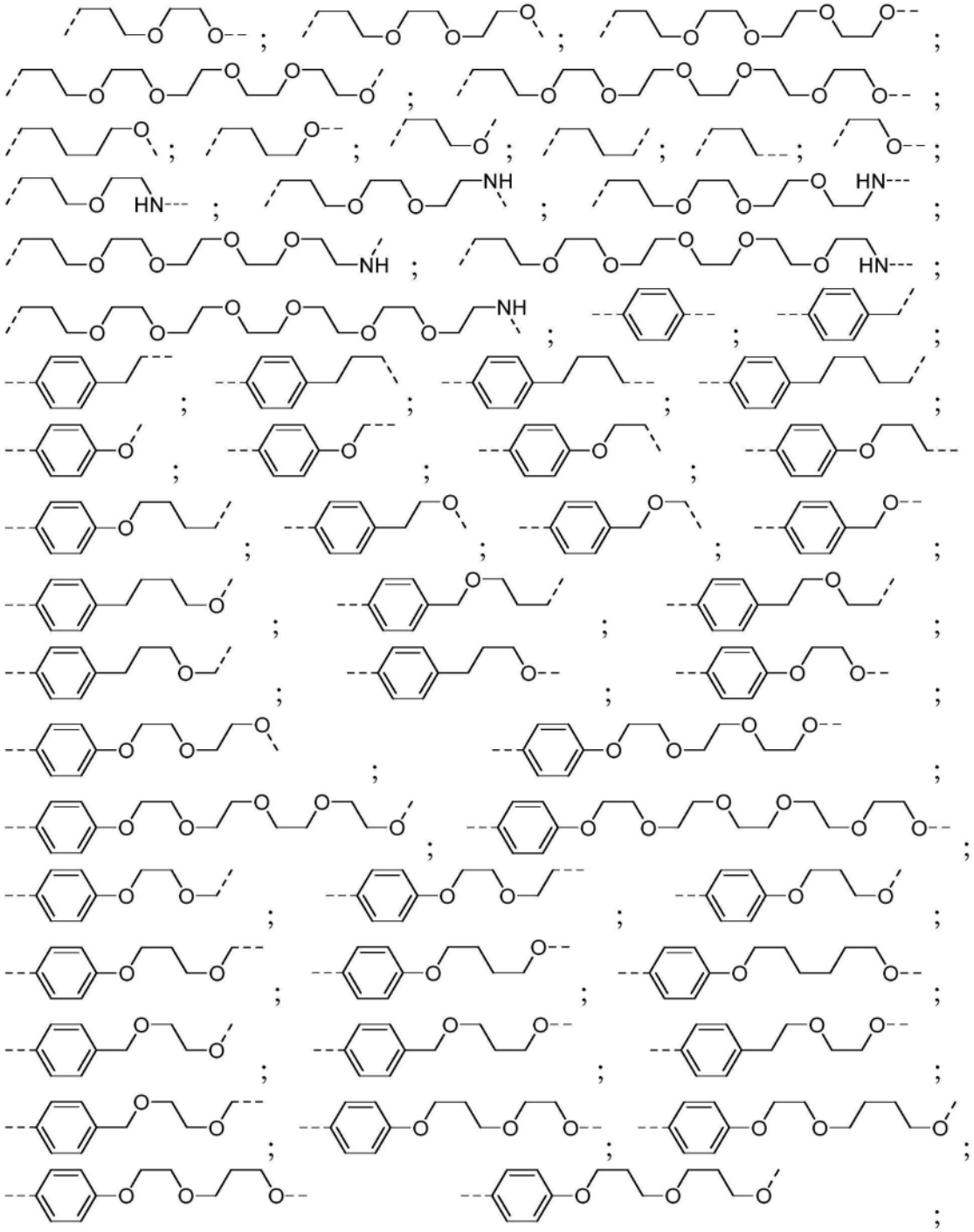


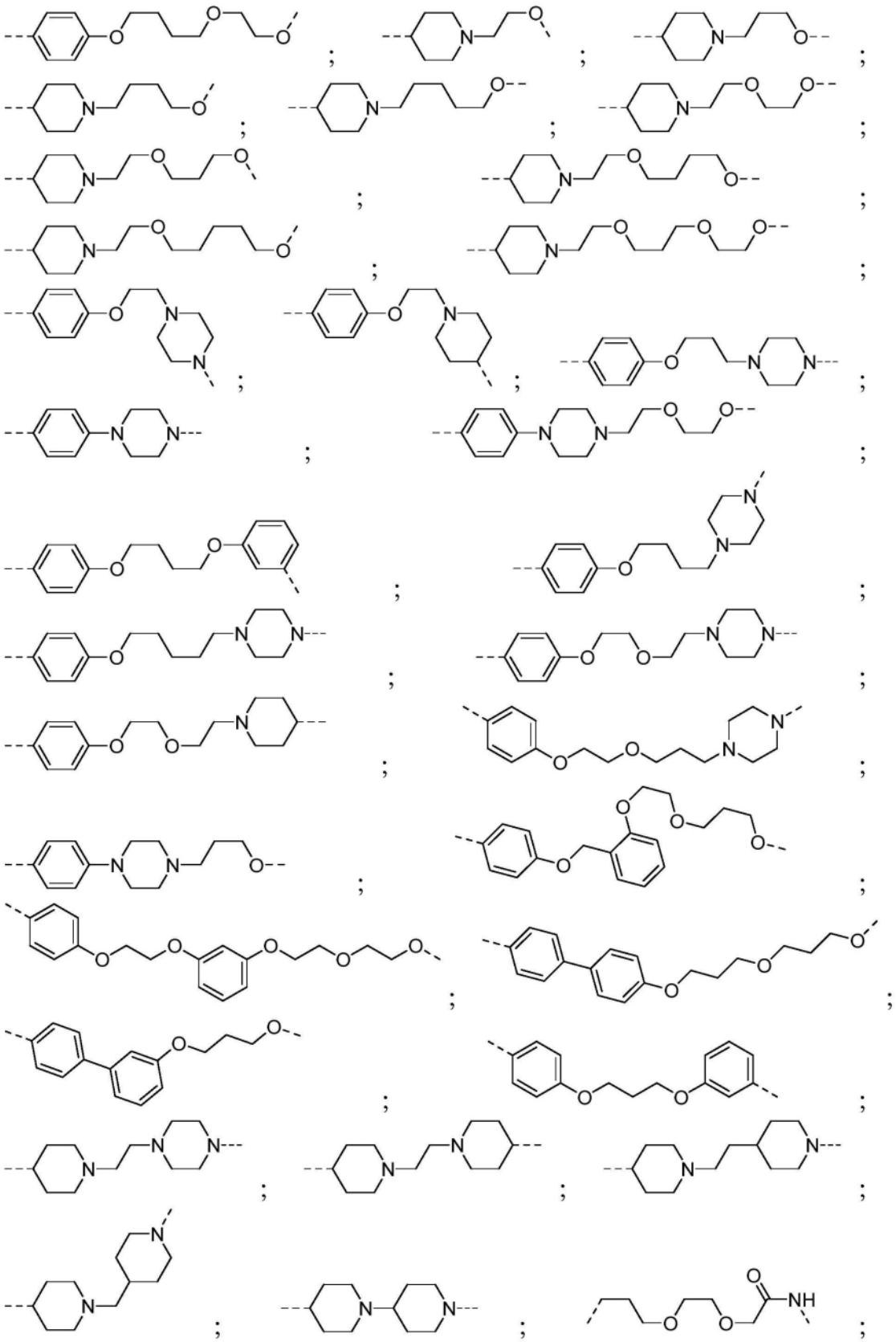
[1711]

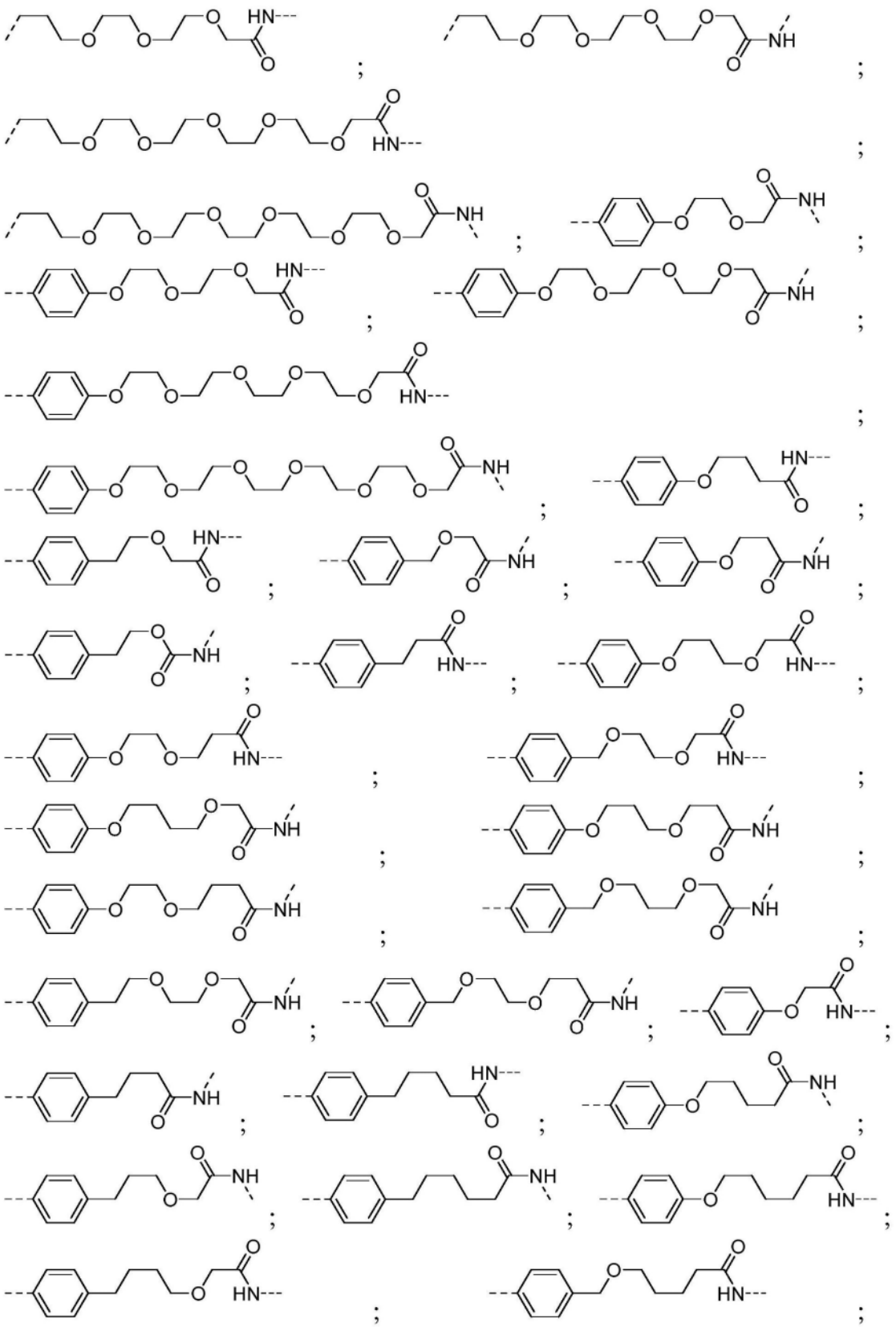


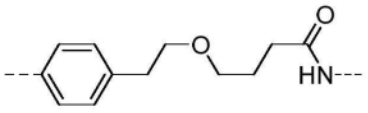
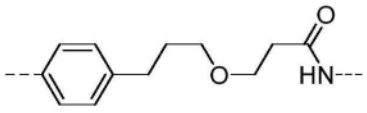
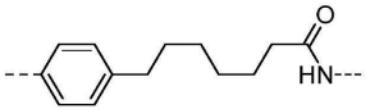
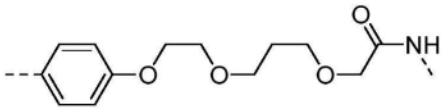
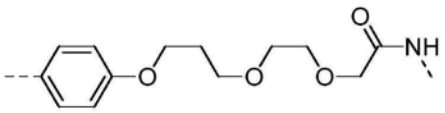
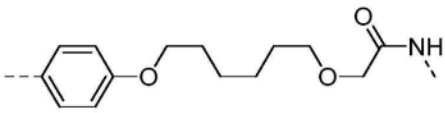
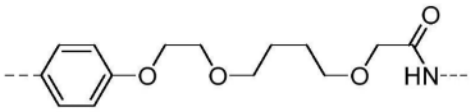
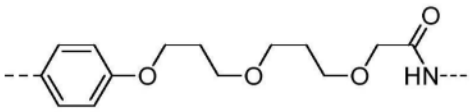
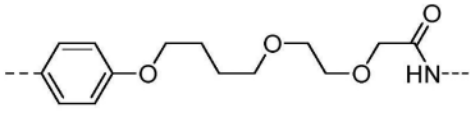
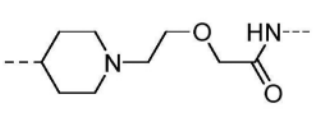
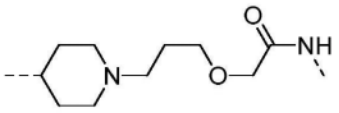
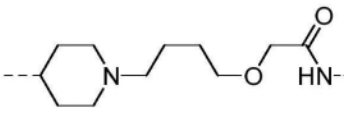
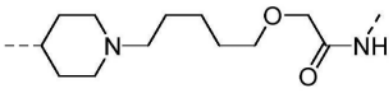
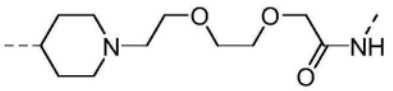
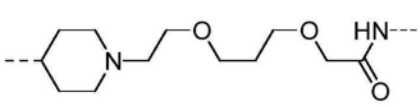
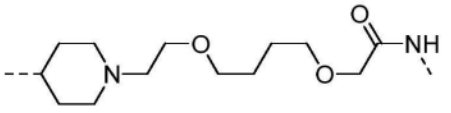
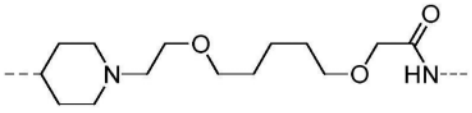
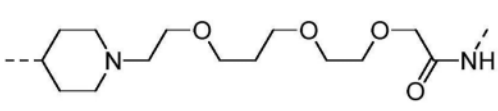
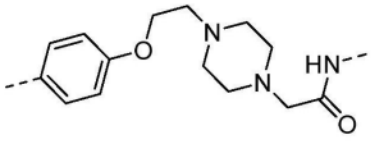
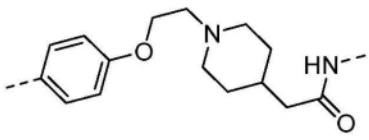
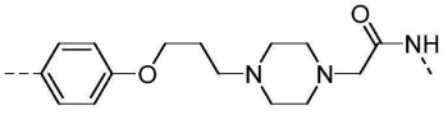
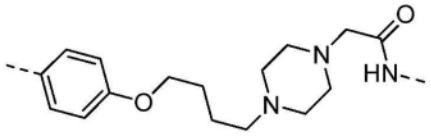
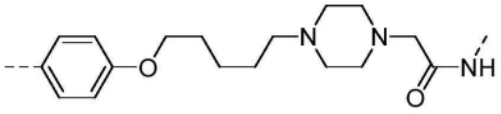
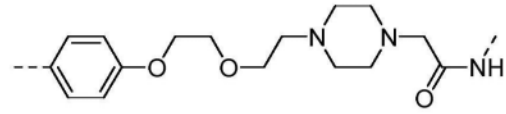
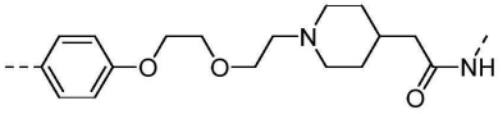
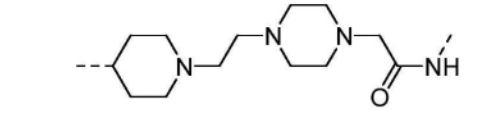
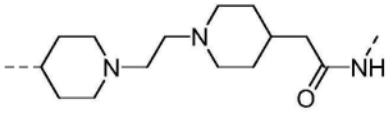
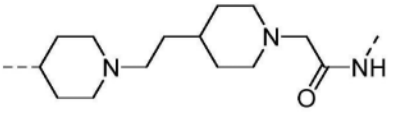
[1712]  ，其中每个m、n、o和p独立地是0、1、2、3、4、5、6或7。

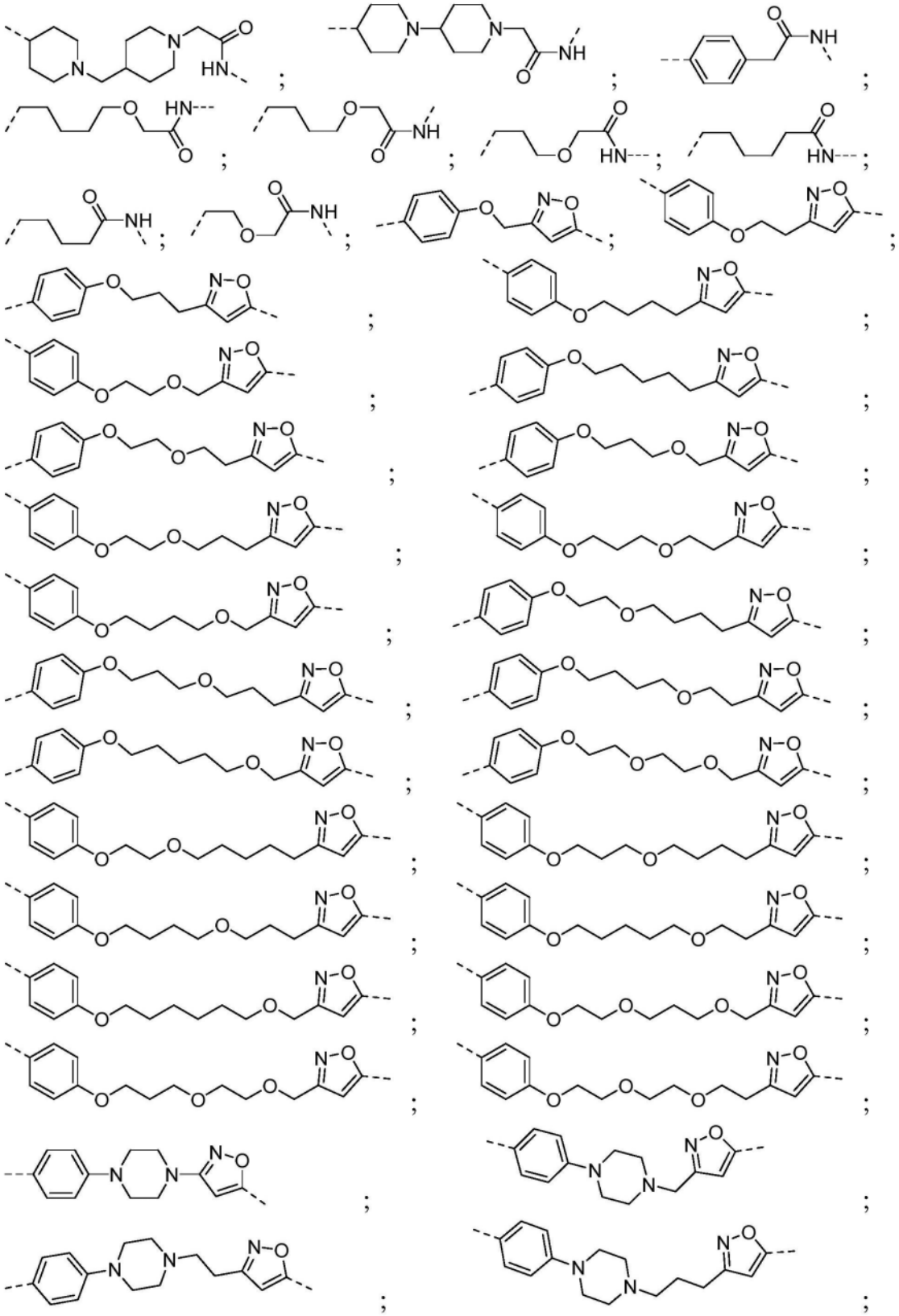
[1713] 在本文所述的任何方面或实施例中，L选自：

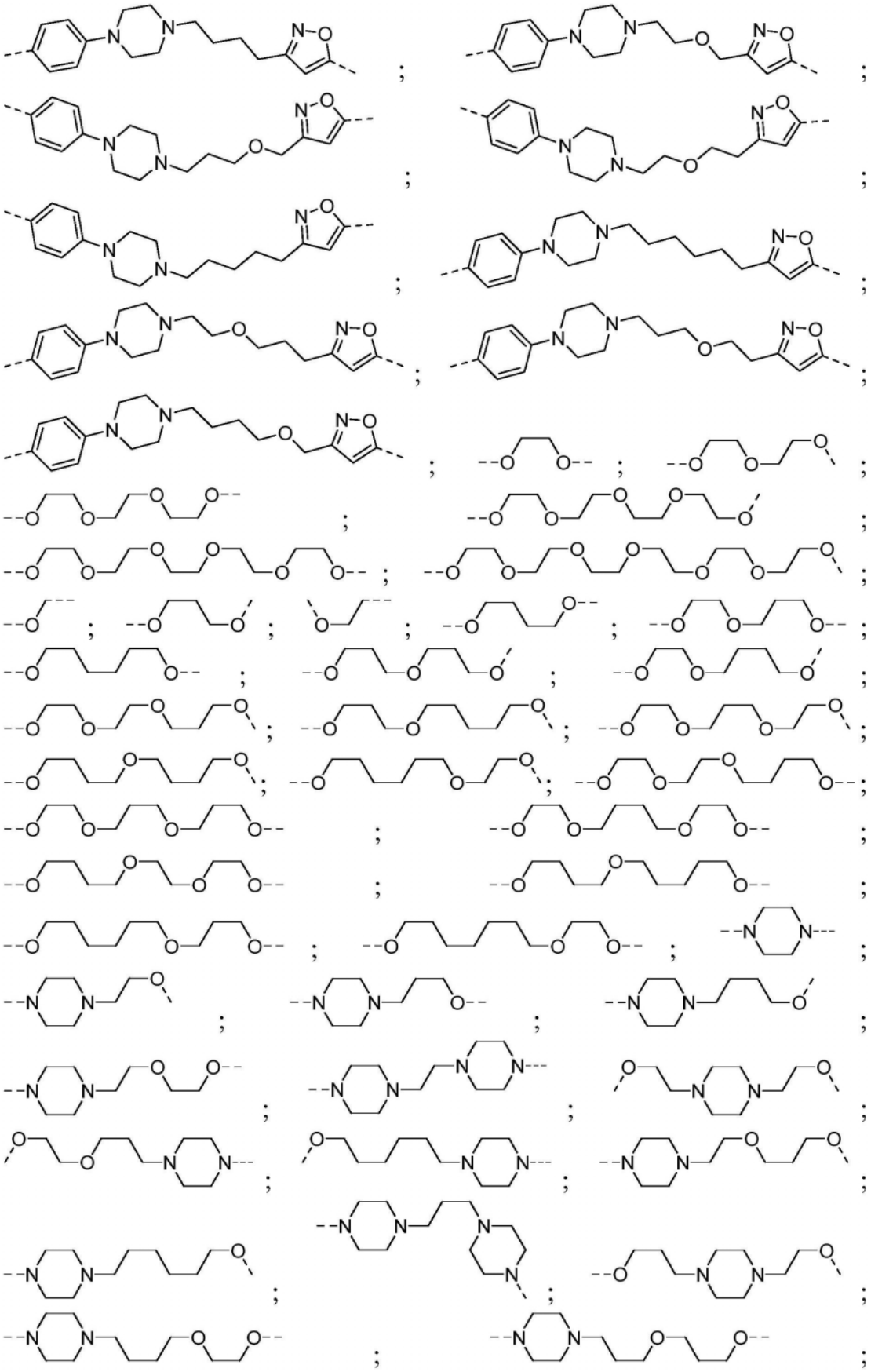
[1714] 

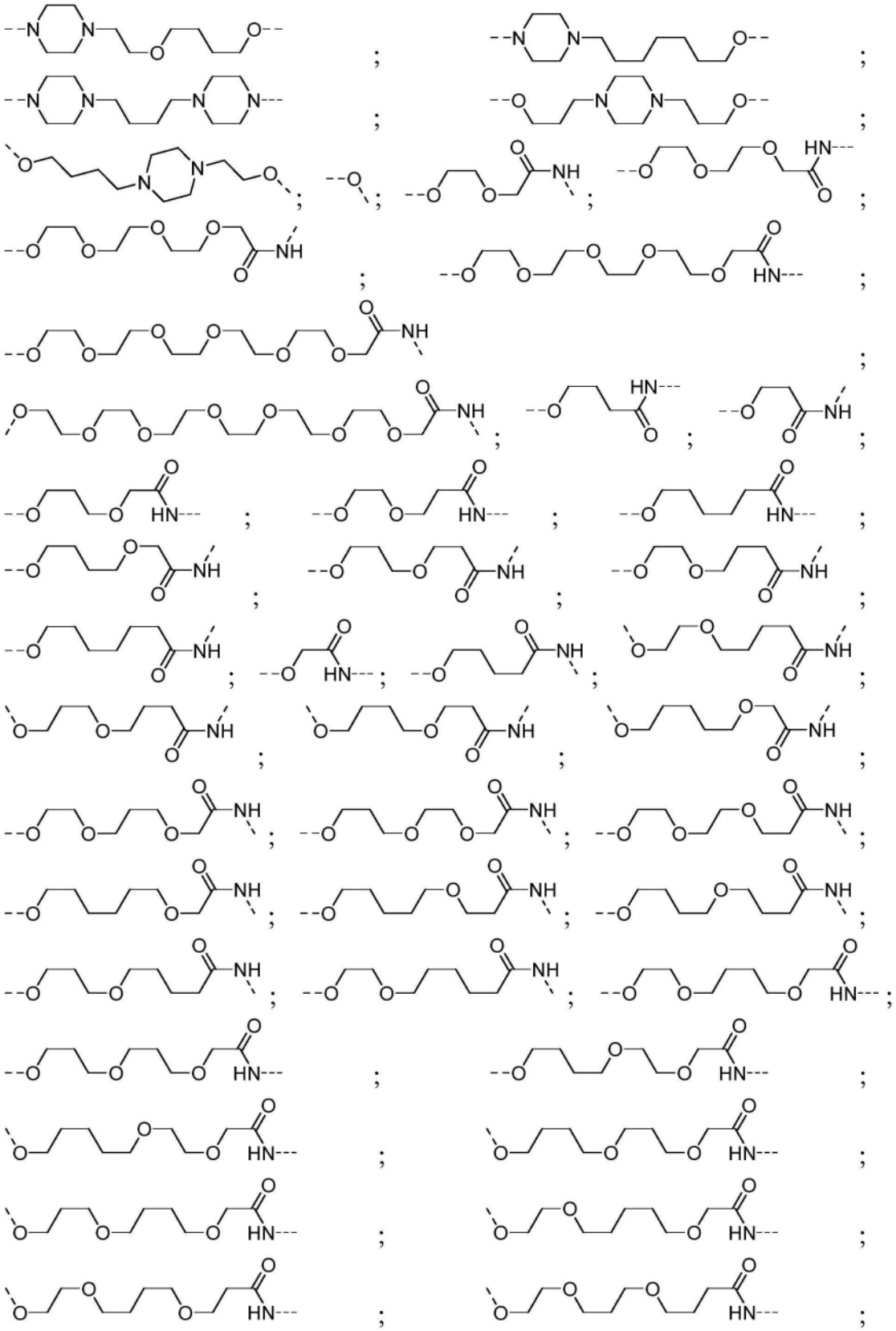
[1715] 

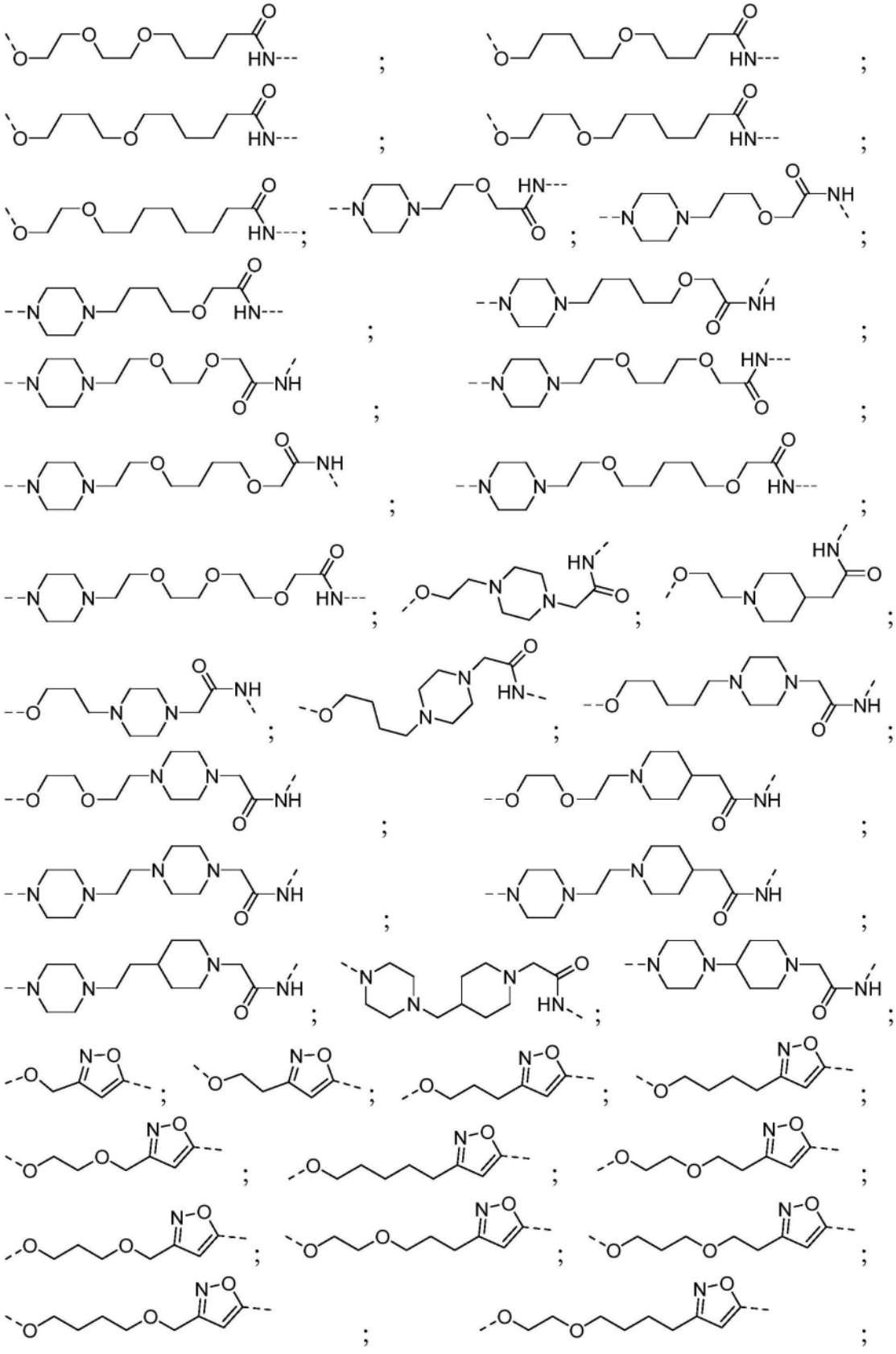
[1716] 


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;
[1717]

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

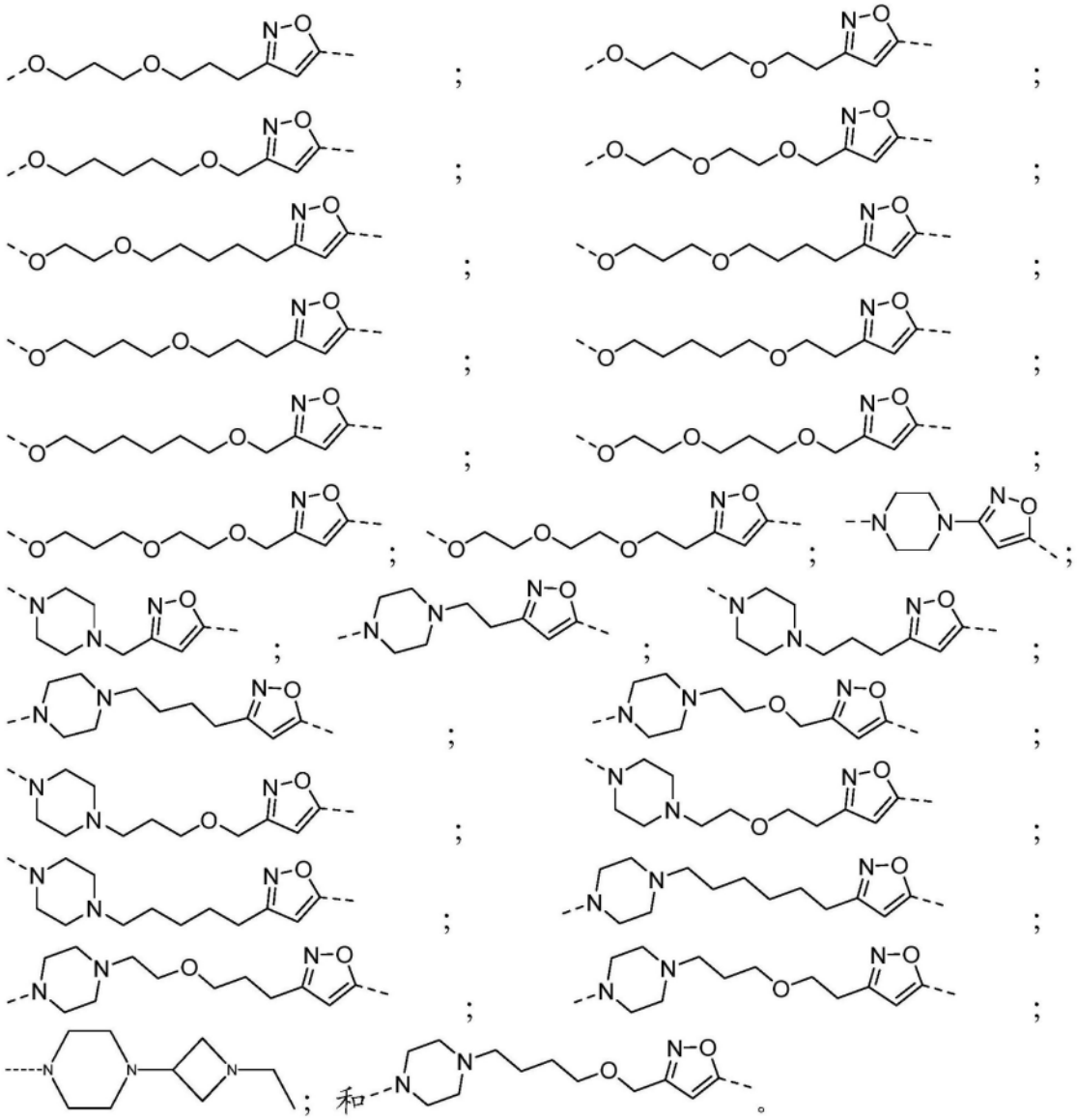
[1718] 

[1719] 

[1720] 

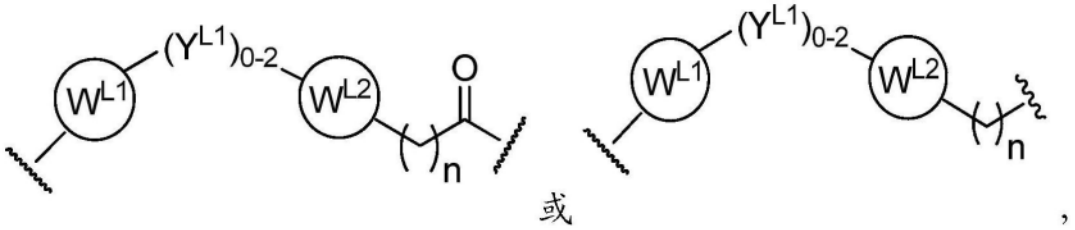


[1721]

[1722] 

[1723] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)是任选被包含1至10个乙二醇单元的芳基或苯基取代的聚乙烯氧基。

[1724] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)包含下述化学结构:

[1725] 

[1726] 其中:

[1727] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是具有0-4个杂原子的4-8元环,任选被RQ取代,每个RQ独立地是H、卤素、OH、CN、CF3、NH_2、羧基、C1-C6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的),或2个RQ基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统;

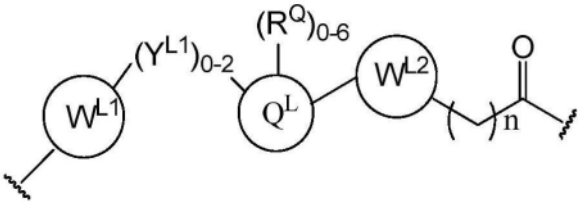
[1728] Y^{L1}各自独立地是键、C1-C6烷基(直链、支链、任选被取代的)和任选地一个或多个C

原子替换为O;或C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的);

[1729] n为0-10的整数;和

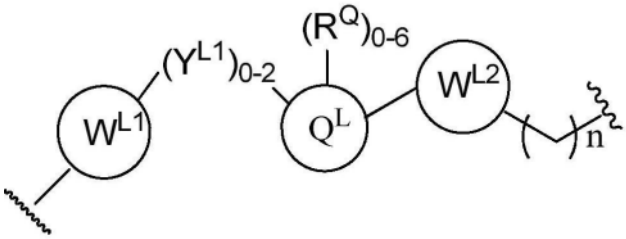
[1730] ～指示与PTM或ULM部分的附着点。

[1731] 在本文所述的任何方面或实施例中,接头(L)包含下述化学结构:



或

[1732]



[1733] 其中:

[1734] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是芳基、杂芳基、环、杂环、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被取代的)、C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、双环、二芳基、双杂芳基或双杂环,各自任选被R^Q取代,每个R^Q独立地是H、卤素、OH、CN、CF_3、NH_2、羧基、羟基、硝基、C=CH、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、OC_{1-3}烷基(任选被1个或多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN,或2个R^Q基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统;

[1735] Y^{L1}各自独立地是键、NR^{YL1}、O、S、NR^{YL2}、$CR^{YL1}R^{YL2}$、C=O、C=S、SO、SO_2、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的),并且任选地一个或多个C原子替换为O;C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的);

[1736] Q^L是具有0-4个杂原子的3-6元脂环族或芳族环,双杂环或双环,任选桥连,任选被0-6个R^Q取代,每个R^Q独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基),或2个R^Q基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统);

[1737] R^{YL1}、R^{YL2}各自独立地是H、OH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基),或R^1、R^2连同它们附着至的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统);

[1738] n为0-10的整数;和

[1739] ～指示与PTM或ULM部分的附着点。

[1740] 在本文所述的任何方面或实施例中,化合物包含多个ULM、多个PTM、多个接头或其任何组合。

[1741] 在本文所述的任何方面或实施例中,化合物选自:化合物1-547(即选自表1或表2的化合物)。

[1742] 本公开的另一个方面提供了组合物,其包含有效量的本公开的双官能化合物和药学可接受的载体。

[1743] 在本文所述的任何方面或实施例中,组合物还包含另外的生物活性剂或权利要求

1-23中任一项的另一种双官能化合物中的至少一种。

[1744] 在本文所述的任何方面或实施例中,另外的生物活性剂是抗癌剂。

[1745] 本发明的一个进一步方面提供了用于治疗受试者中的疾病或病症的组合物,其包含药学可接受的载体和有效量的本公开的至少一种化合物,该方法包括将组合物施用于有此需要的受试者,其中所述化合物有效治疗或改善疾病或病症的至少一种症状。

[1746] 在本文所述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症与雌激素受体积聚和聚集有关。

[1747] 在本文所述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症是与雌激素受体积聚和聚集有关的癌症或瘤形成。

[1748] 在本文所述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症是乳腺癌或子宫癌。

[1749] 在本文所述的任何方面或实施例中,所述疾病或病症是子宫内膜异位症。

[1750] 一般合成方法

[1751] 如本文所述的双官能分子的合成实现和优化可以以逐步或模块方式进行。例如,如果不能立即获得合适的配体,则与靶分子结合的化合物的鉴定可以涉及高或中流通量筛选活动。初始配体需要迭代设计和优化循环来改善次优方面并不罕见,如通过合适的体外和药理学和/或ADMET测定所鉴定的。优化/SAR活动的部分将是探测配体的位置,所述位置是取代耐受的,并且可能是在其上附着本文先前提到的接头化学的合适位置。当可获得晶体学或NMR结构数据时,这些数据可以用于集中此类合成努力。

[1752] 以非常类似的方式,可以鉴定且优化E3连接酶的配体,即ULM/VLM/CLM。

[1753] 具有PTM和ULM(例如VLM和/或CLM),本领域技术人员可以使用已知的合成方法用于其使用或不使用接头部分的组合。接头部分可以以一系列组成、长度和柔性合成,并且被这样官能化,使得PTM和ULM基团可以序贯附着到接头的远端。因此,可以在体外和体内药理学和ADMET/PK研究中实现且概况分析双官能分子文库。与PTM和ULM基团一样,最终的双官能分子可以经受迭代设计和优化循环,以便鉴定具有期望性质的分子。

[1754] 本公开的化合物[例如,通式(I)、(I_{PTM})和(II_{PTM})和包含其的双官能化合物]可以通过有机合成领域中已知的方法制备,如具体示例性化合物或本专利申请中描述的化合物中所述。在所有方法中,充分理解,根据化学的一般原理,必要时可以采用用于敏感基团或反应基团的保护基团。根据有机合成的标准方法(T.W.Green和P.G.M.Wuts(1999)Protective Groups in Organic Synthesis,第3版,John Wiley&Sons)操作保护基团。使用本领域技术人员显而易见的方法,在化合物合成的方便阶段去除这些基团。方法的选择以及反应条件及其实行次序应与本公开的化合物的制备一致,所述化合物包括式(I)、(I_{PTM})和(II_{PTM})的化合物及包含其的双官能化合物。下文描述的方案示出了制备具有表征为式(I)、(I_{PTM})和(II_{PTM})的结构的化合物的一般方法。

[1755] 可以通过将根据方案1-1到方案1-40制备的ER结合片段与根据方案2-1到方案2-47制备的cereblon结合片段连接来合成本公开的化合物。在方案3-1到方案3-88中进一步描述了本公开的代表性化合物的详细合成。

[1756] 缩写:

[1757] ACN:乙腈

[1758] ADDP:1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶

[1759] BAST:N,N-双(2-甲氧基乙基)氨基三氟化硫

[1760] BPO:过氧化苯甲酰

[1761] Cbz:羰基苄氧基

[1762] DAST:二乙氨基三氟化硫

[1763] DBE:1,2-二溴乙烷

[1764] DCE:1,2-二氯乙烷

[1765] DCM:二氯甲烷。

[1766] DEAD:偶氮二甲酸二乙酯

[1767] DIAD:偶氮二甲酸二异丙酯

[1768] DIBAL:二异丁基氢化铝

[1769] DIEA或DIPEA:二异丙基乙胺

[1770] DMA:N,N-二甲基乙酰胺

[1771] DMF:N,N-二甲基甲酰胺

[1772] DMP:戴斯-马丁过碘烷

[1773] EA:乙酸乙酯

[1774] EDCI:1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺

[1775] HBTU:N,N,N'N'-四甲基-O-(1H-苯并三唑-1-基)六氟磷酸脲

[1776] HMDS:双(三甲基甲硅烷基)胺

[1777] HMPA:六甲基磷酰胺

[1778] LDA:二异丙基氨基锂

[1779] MCPBA:间-氯过氧苯甲酸

[1780] MsCl:甲磺酰氯

[1781] M.W:微波

[1782] NBS:N-溴代琥珀酰亚胺

[1783] NMP:N-甲基吡咯烷酮

[1784] PCC:氯铬酸吡啶鎓盐

[1785] Pd-118或Pd(dtpf)Cl_2:1,1'-双(二叔丁基膦基)二茂铁二氯钯

[1786] Pd(dppf)Cl_2:1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁二氯钯

[1787] Pd(dba)$_2$:双(二亚苄基丙酮)钯

[1788] Pd_2(dba)$_3$:三(二亚苄基丙酮)二钯

[1789] PPTS:对甲苯磺酸吡啶鎓

[1790] PTSA:对甲苯磺酸

[1791] RuPhos-Pd-G3:[(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐

[1792] RuPhos-Pd-G2:氯[(2-二环己基膦基-2',6'-二异丙氧基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)

[1793] SFC:超临界流体层析

[1794] t-BuXPhos-Pd-G3:[(2-二叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯)]钯(II)甲磺酸盐

[1795] TEA:三甲胺

[1796] TFA:三氟乙酸

[1797] TLC:薄层层析

[1798] TMP:2,2,6,6-四甲基哌啶

[1799] TEMPO:2,2,6,6-四甲基哌啶-N-氧化物

[1800] TosCl或TsCl:对甲苯磺酰氯

[1801] TsOH:对甲苯磺酸

[1802] XantPhos:4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨

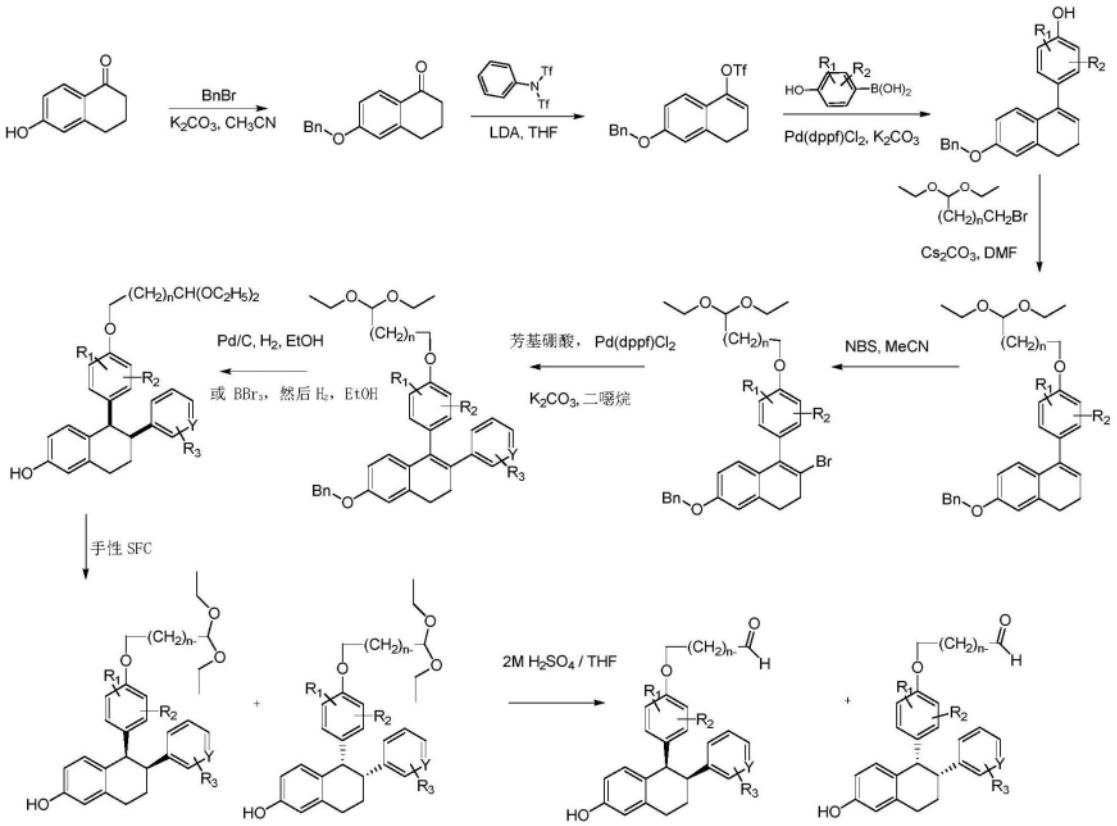
[1803] XPhos:2-二环己基膦基-2'4'6'-三异丙基联苯

[1804] XPhos-Pd-G3:[(2-二环己基膦基-2',4',6'-三异丙基-1,1'-联苯基)-2-(2'-氨基-1,1'-联苯基)]钯(II)甲磺酸盐

[1805] 12354-85-7:双(五甲基环戊二烯基二氯化锆)

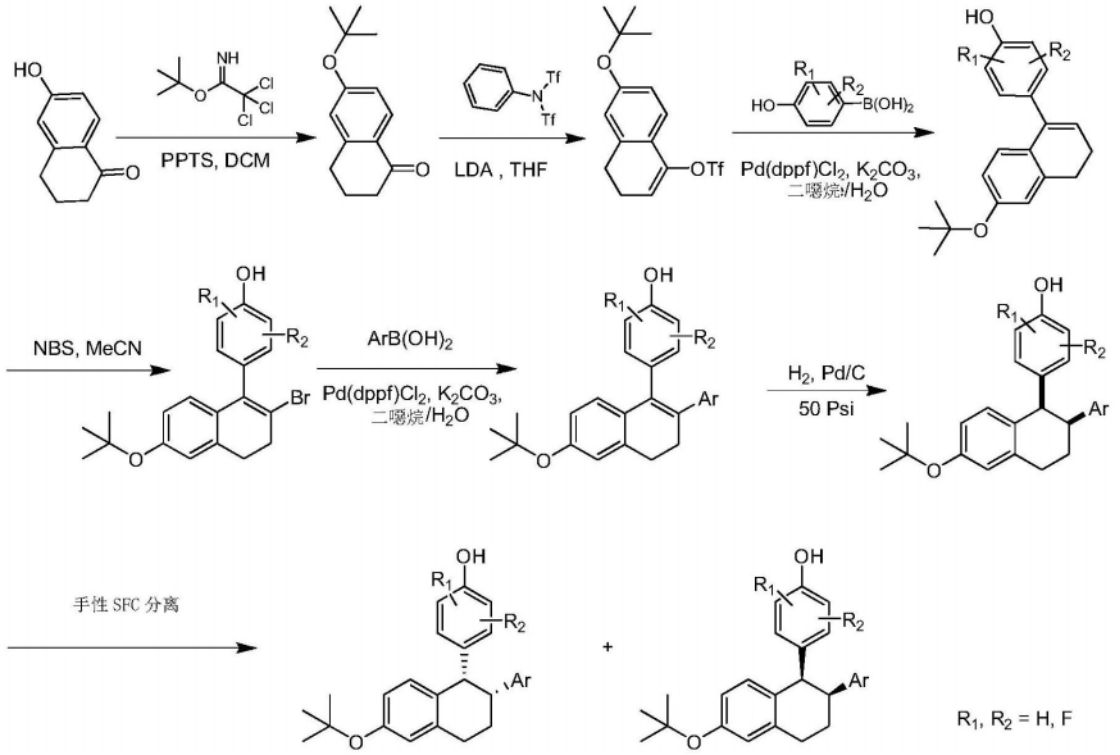
[1806] 一般合成方案1-1到1-40描述了用于制备示例性ER配体和具有与其连接的部分接头部分的示例性ER配体的途径。

[1807] 制备中间产物的一般合成方案1-1。

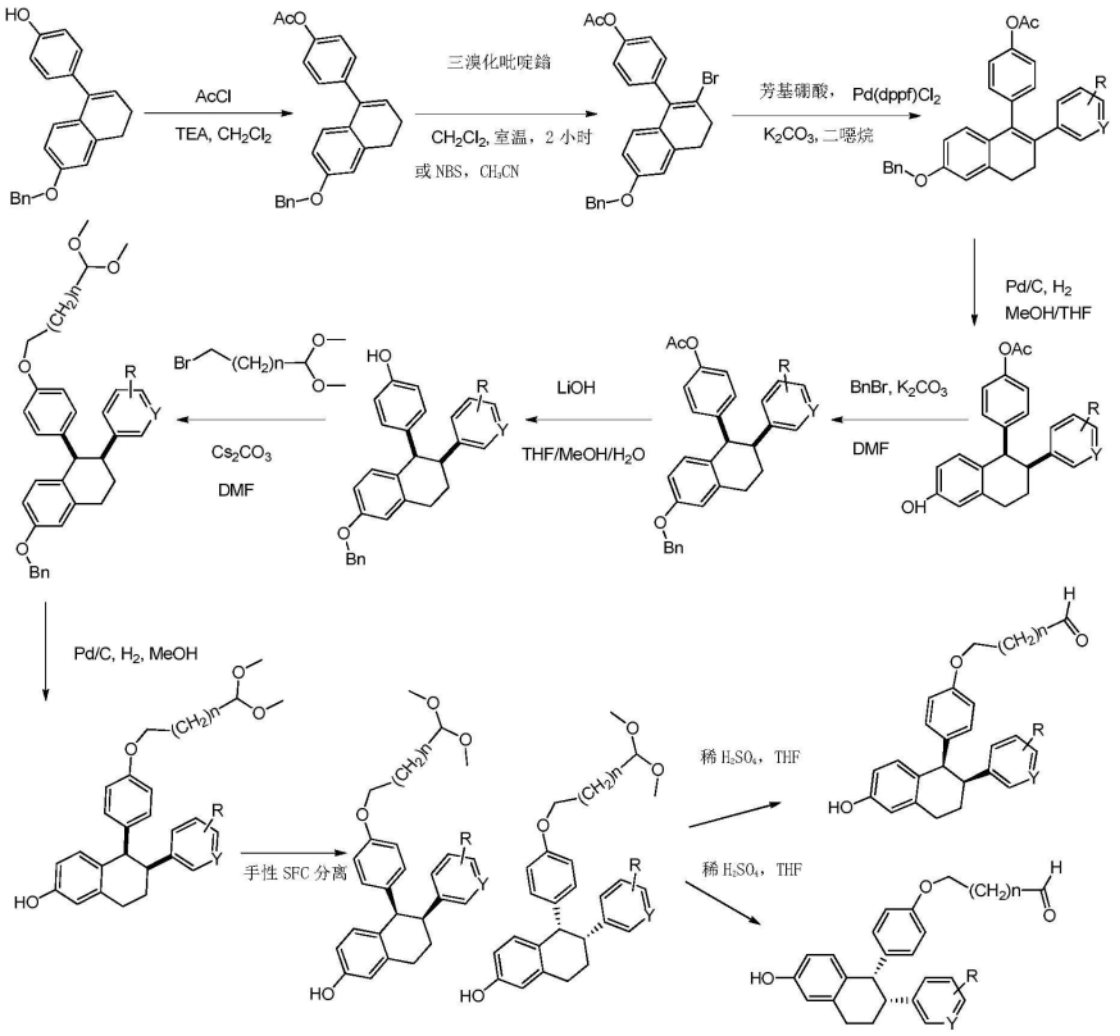
[1808] 

[1809] 其中数目n可以是0至4;Y可以是CH、N;R_1、R_2和R_3可以是H、F、CF_3。在使用BBr_3进行苄基脱保护的情况下,缩醛官能团也将脱保护,以得到所需的醛中间产物。

[1810] 制备中间产物的一般合成方案1-2。

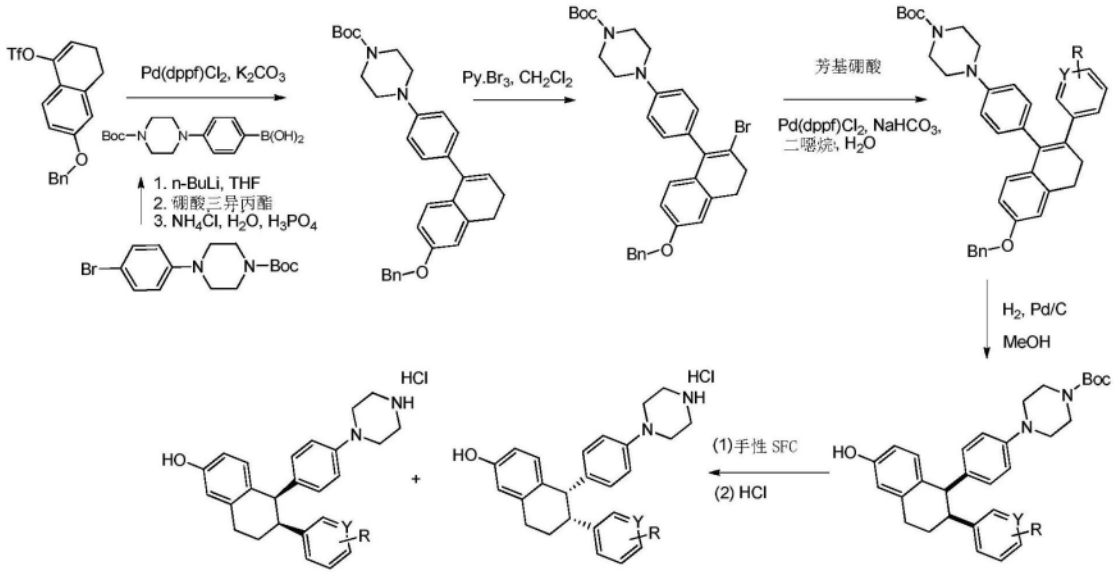
[1811] 

[1812] 制备中间产物的一般合成方案1-3。

[1813] 

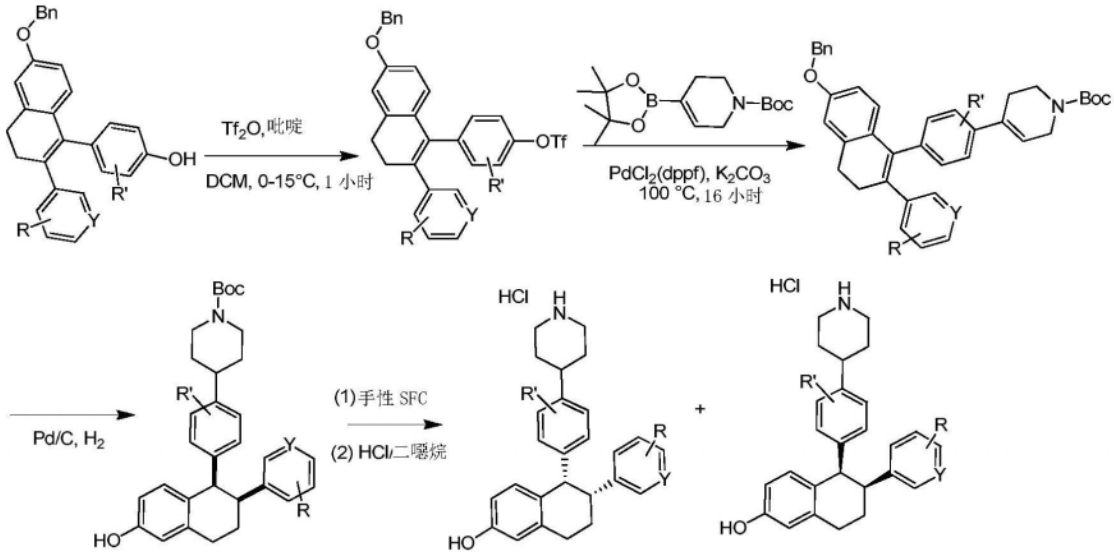
[1814] 其中n＝0、1、2、3、4;Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

[1815] 制备中间产物的一般合成方案1-4。

[1816] 

[1817] 其中Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

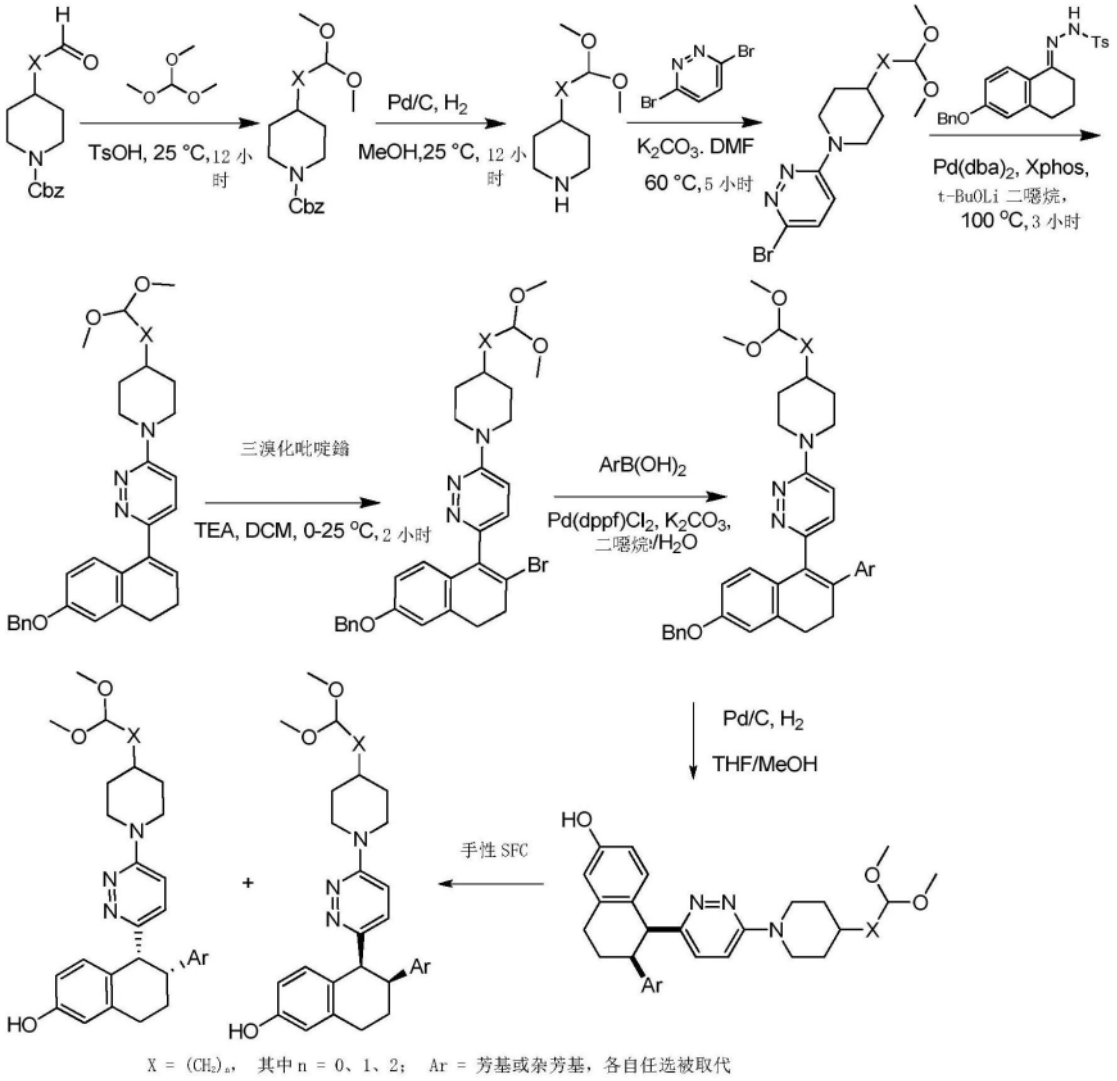
[1818] 制备中间产物的一般合成方案1-5。

[1819] 

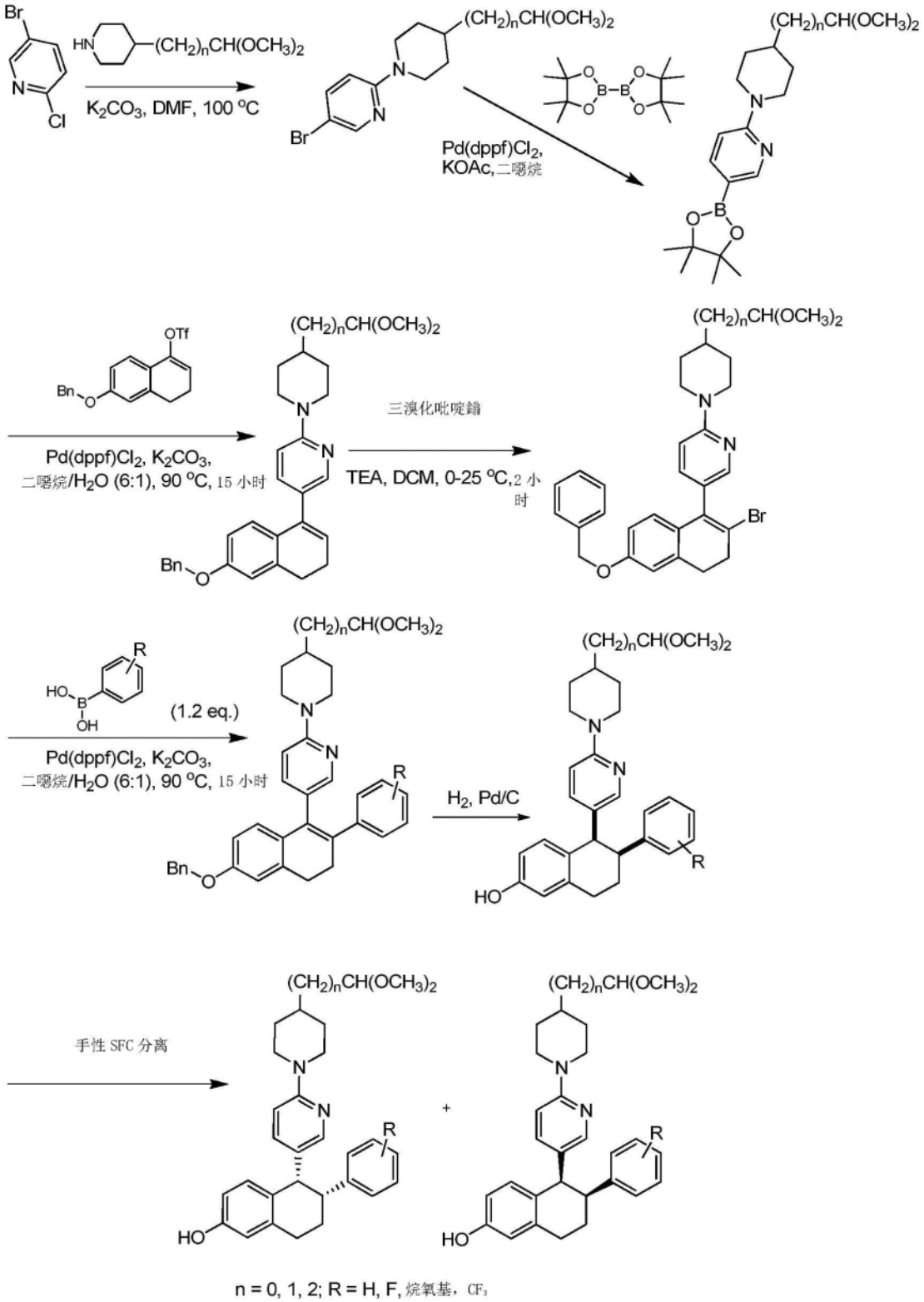
[1820] 其中Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

[1821] 制备中间产物的一般合成方案1-6。

[1822]

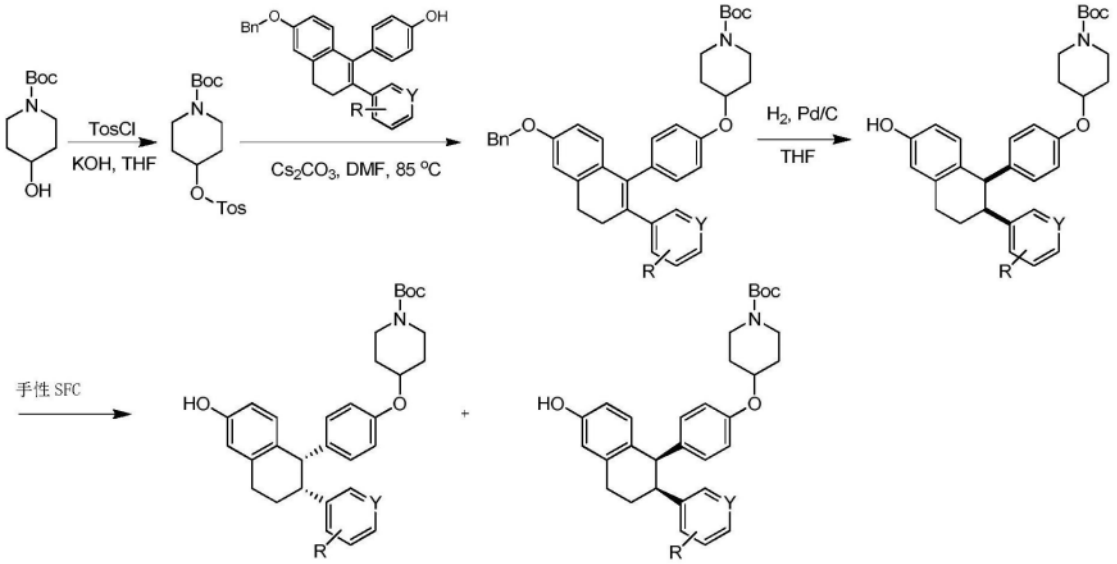


[1823] 制备中间产物的一般合成方案1-7。



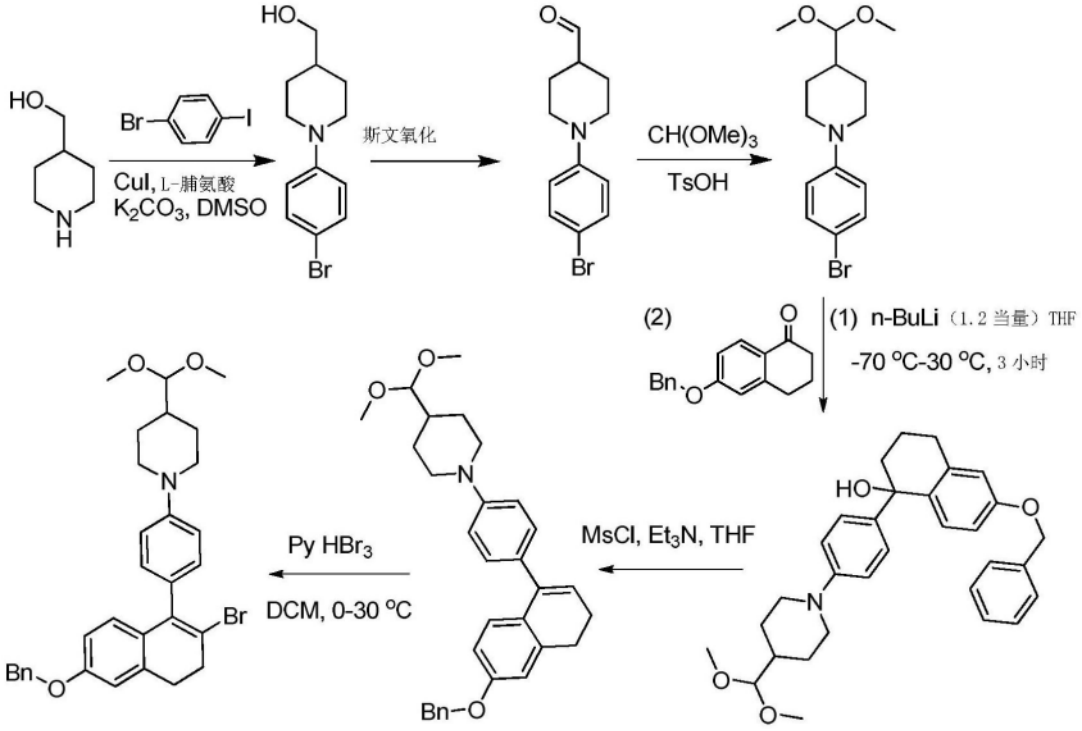
[1824]

[1825] 制备中间产物的一般合成方案1-8。

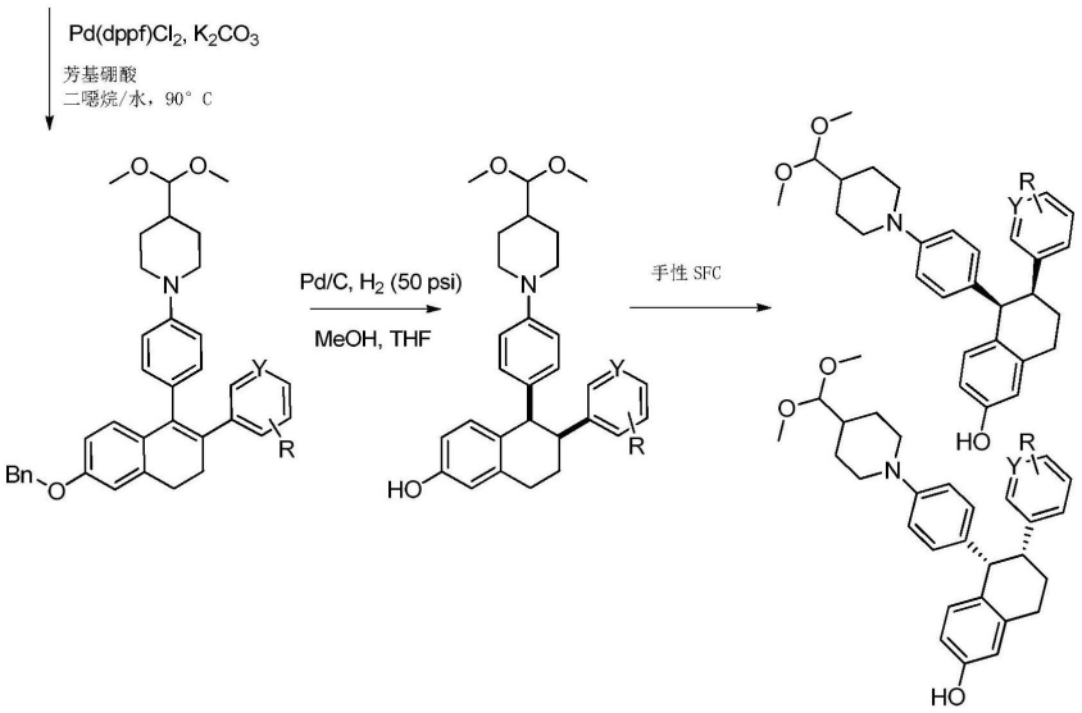
[1826] 

[1827] 其中Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

[1828] 制备中间产物的一般合成方案1-9。



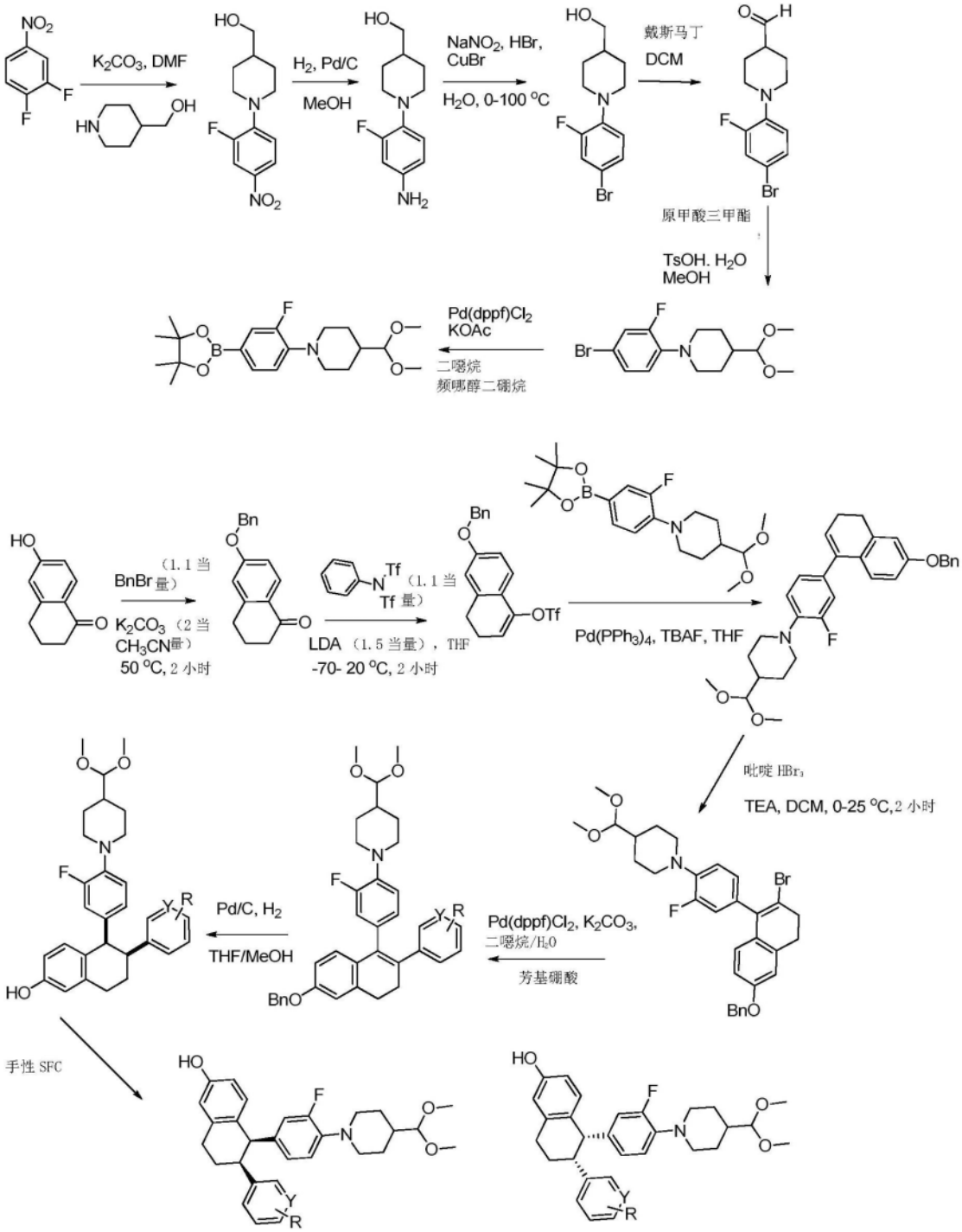
[1829]



[1830] 其中Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

[1831] 制备中间产物的一般合成方案1-10。

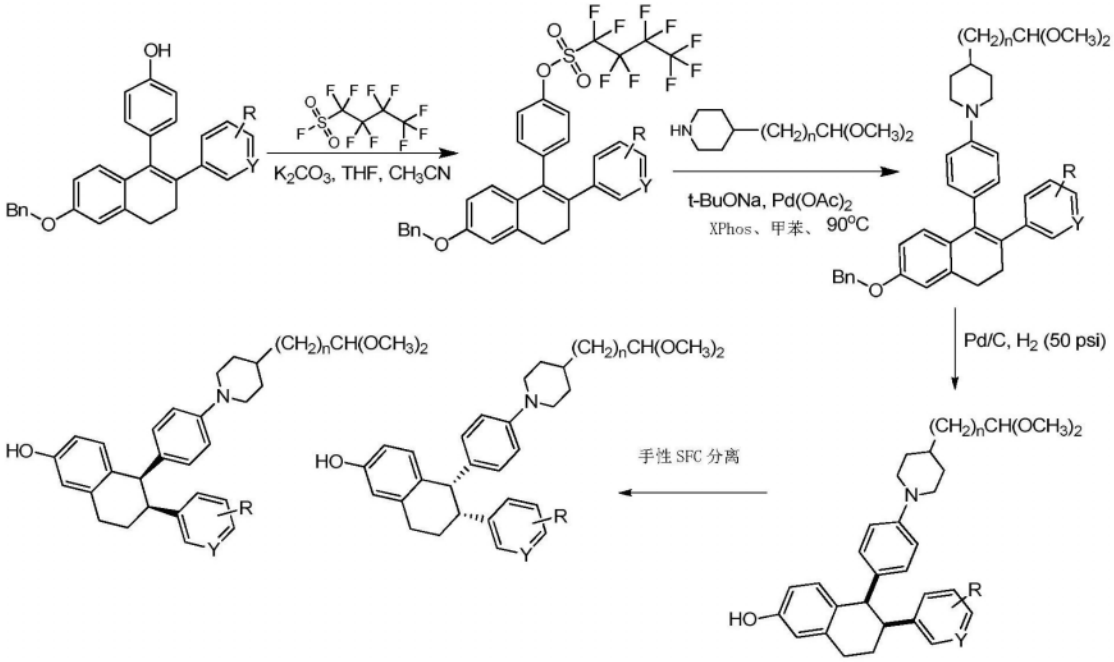
[1832]



[1833] 其中Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

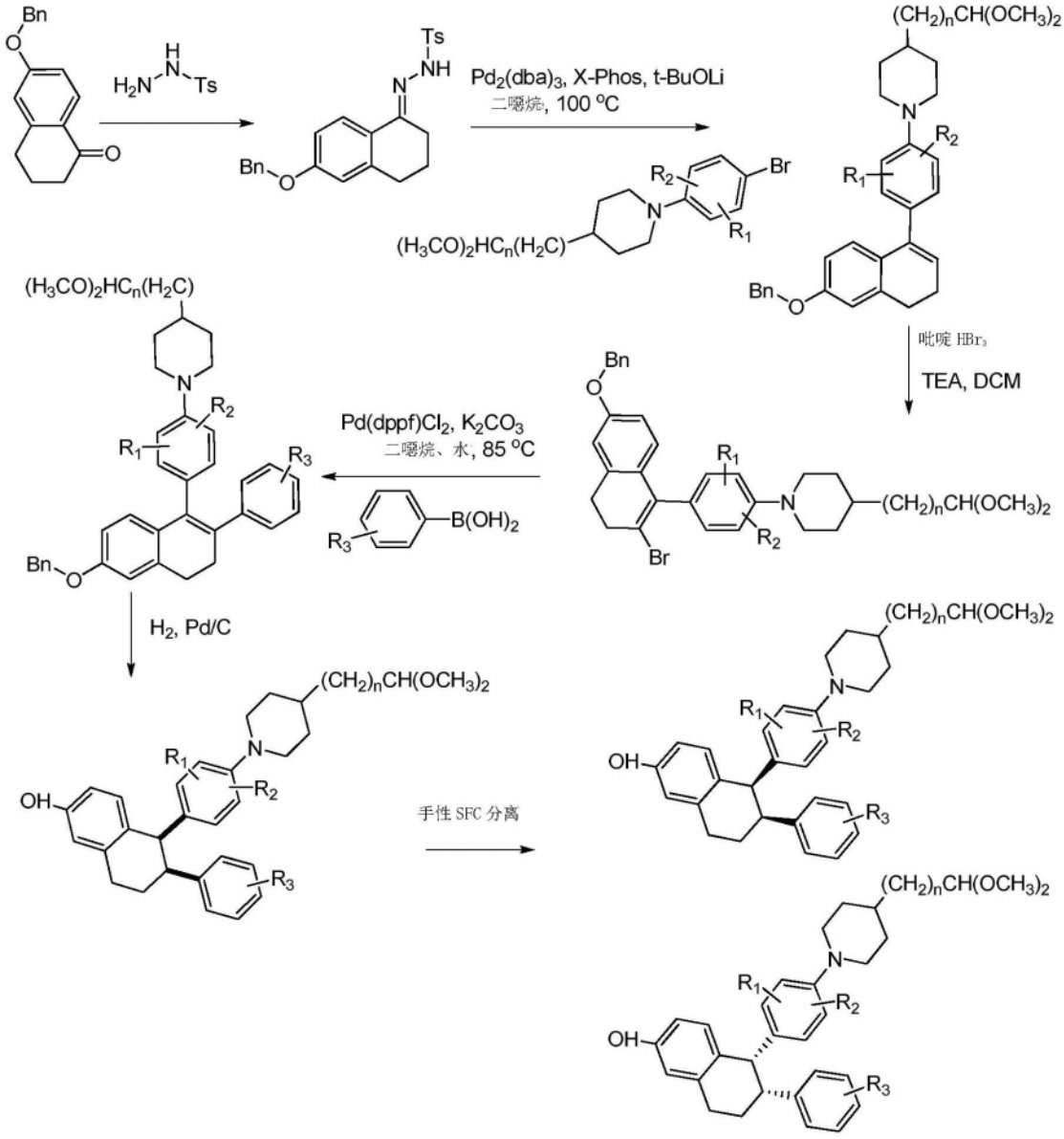
[1834] 制备中间产物的一般合成方案1-11。

[1835]



[1836] 其中n＝0、1、2、3;Y＝CH、N;R＝H、F、CF_3

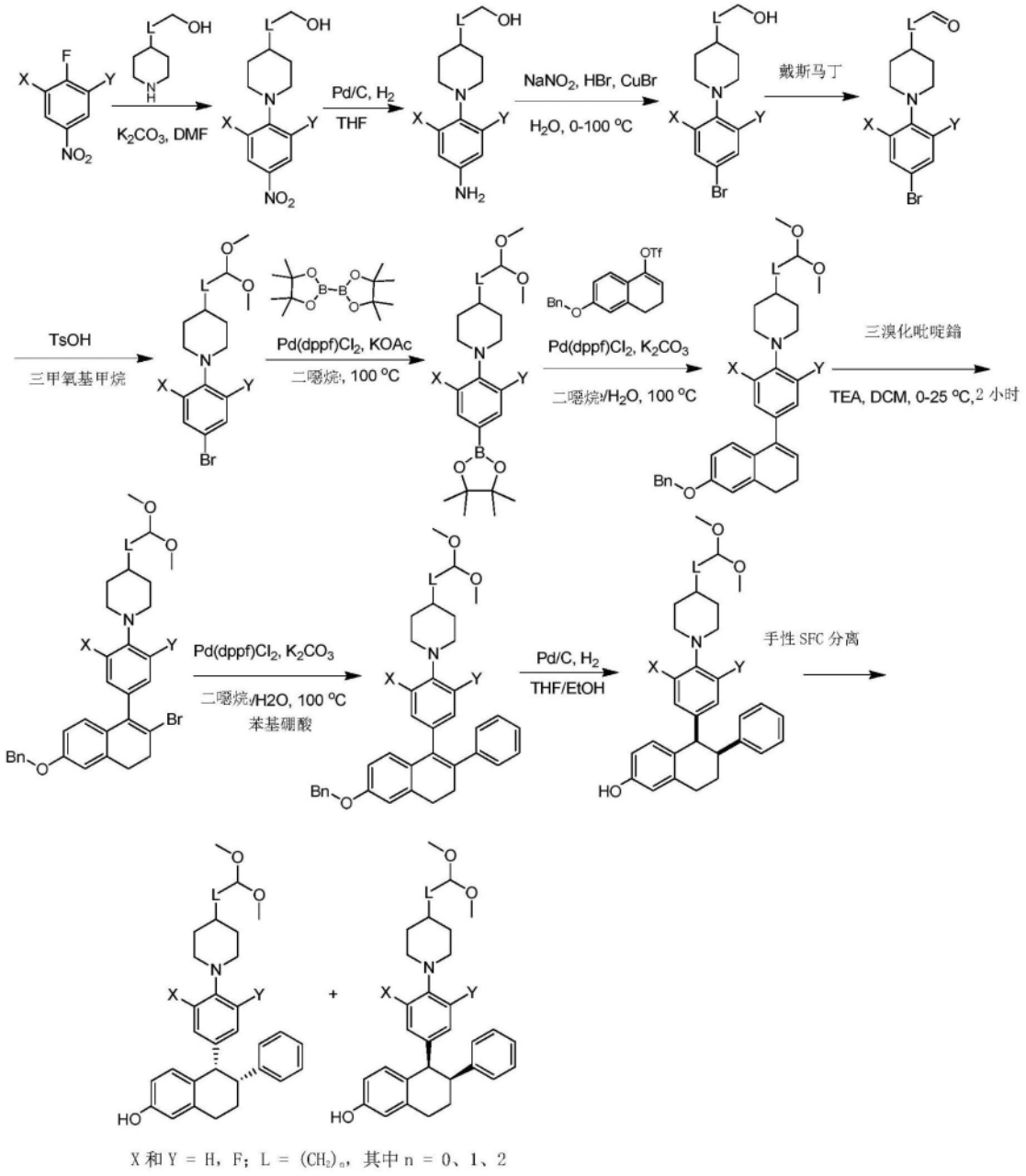
[1837] 制备中间产物的一般合成方案1-12。

[1838] 

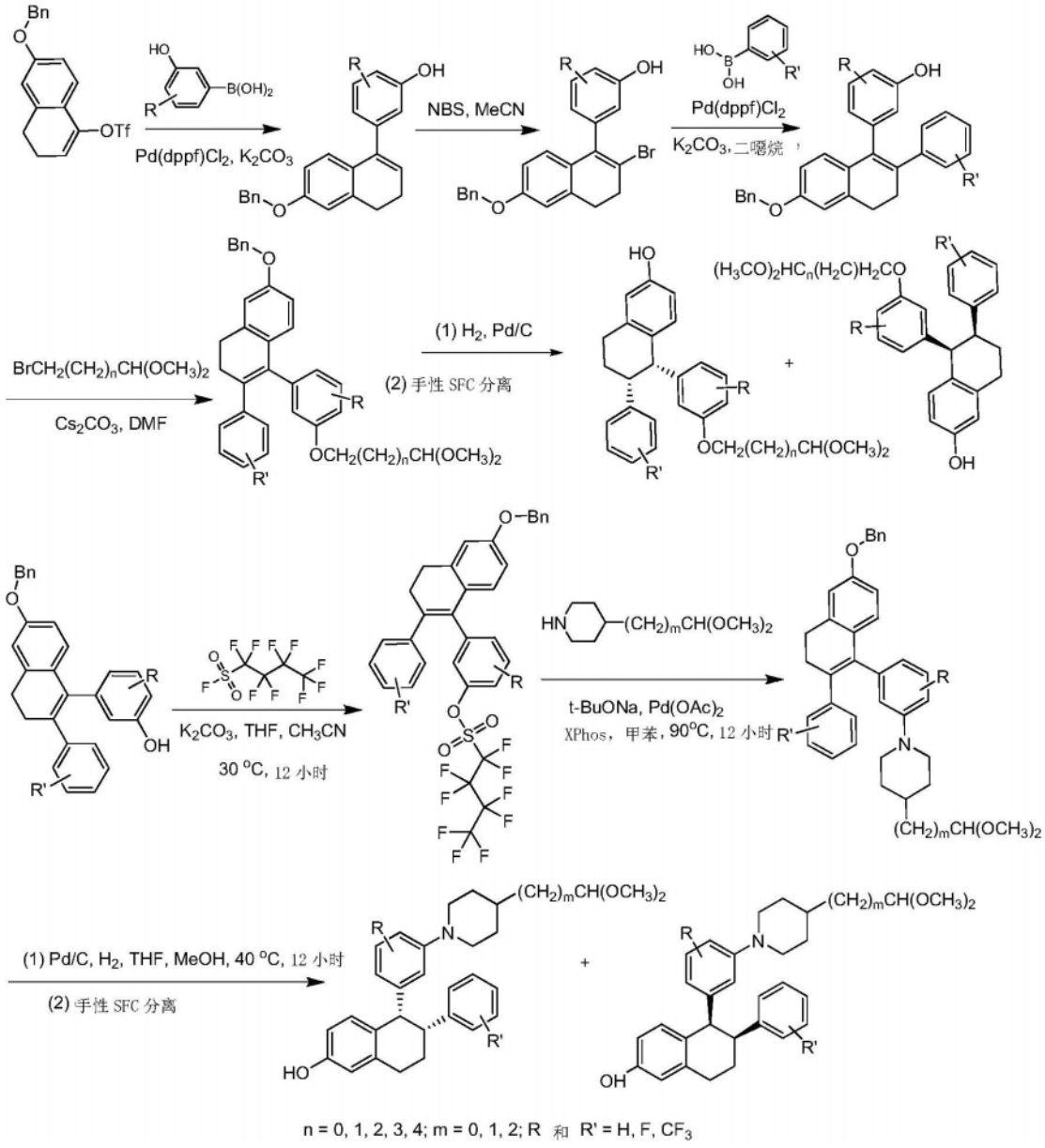
[1839] 其中n＝0、1、2、3;R_1、R_2和R_3＝H、F、CF_3

[1840] 制备中间产物的一般合成方案1-13。

[1841]



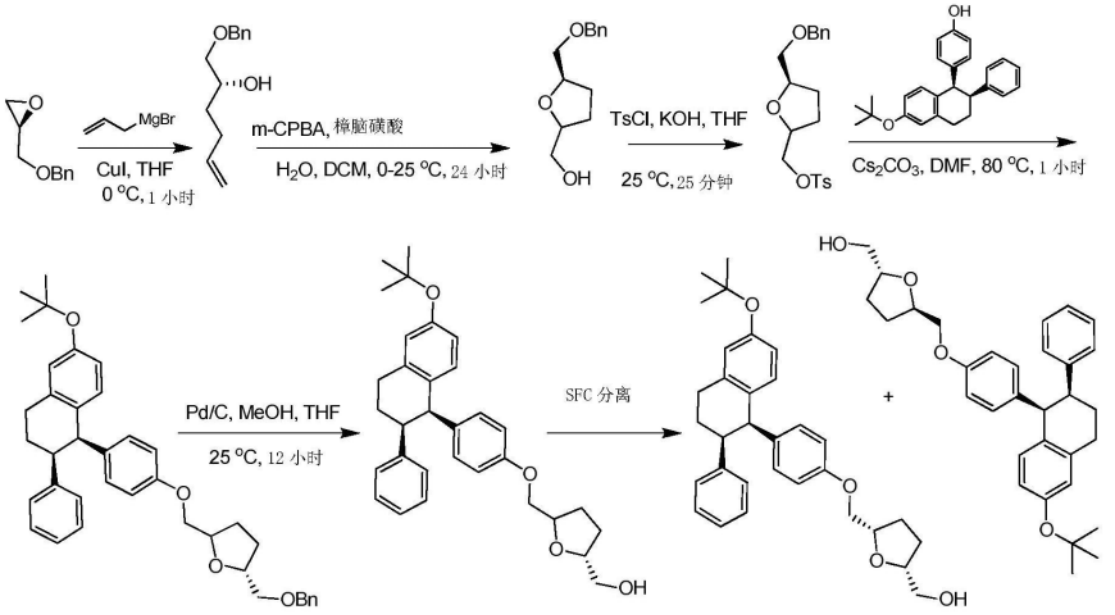
[1842] 制备中间产物的一般合成方案1-14。

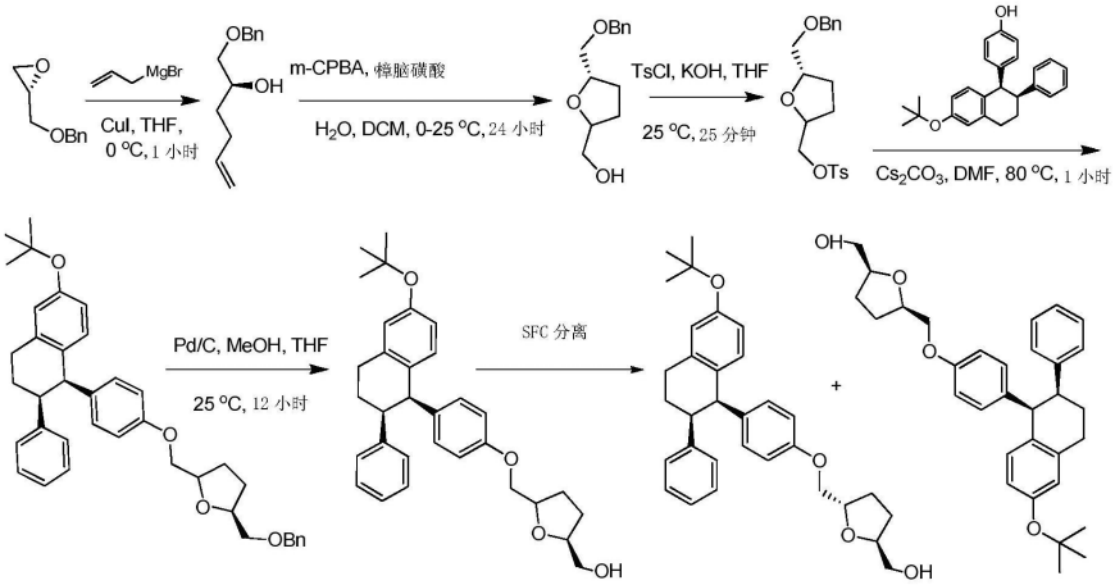


[1843]

[1844] 制备中间产物的一般合成方案1-15。

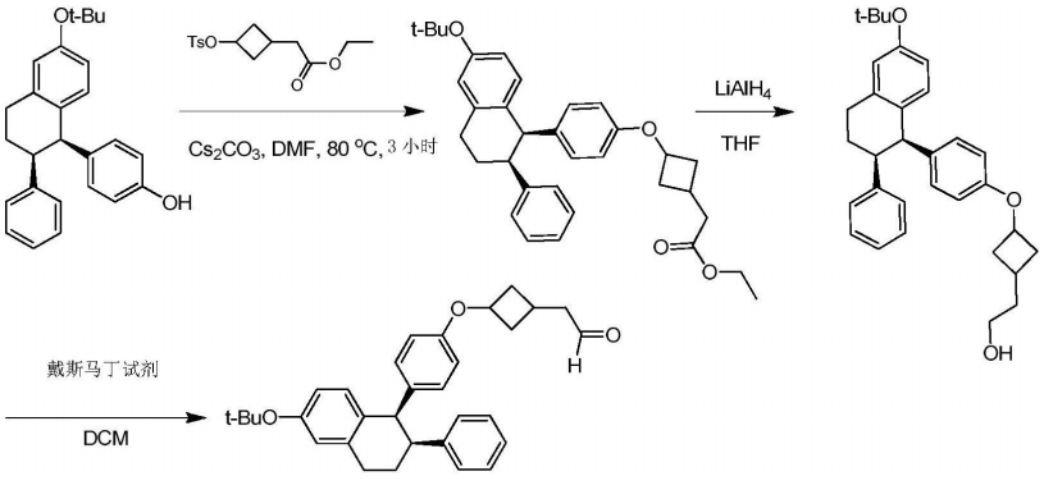
[1845]





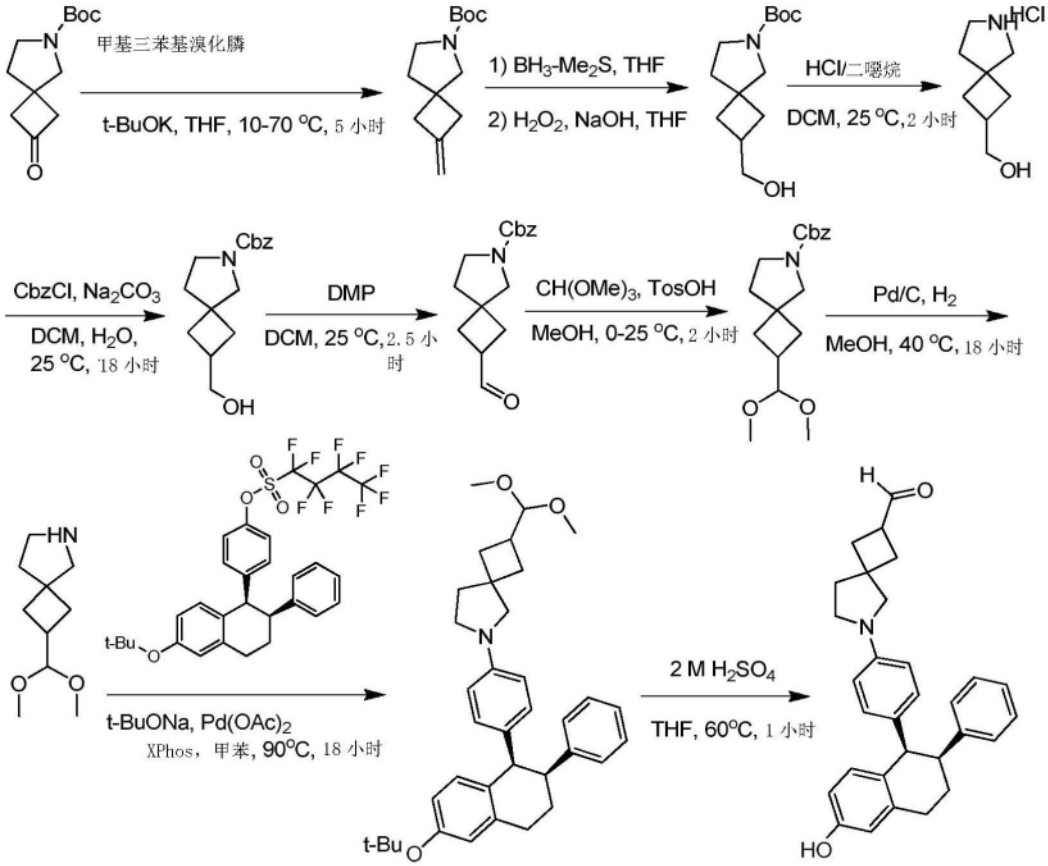
[1846] 制备中间产物的一般合成方案1-16。

[1847]

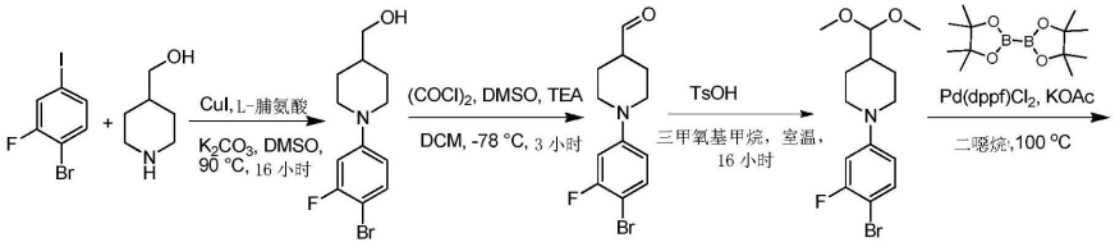


[1848] 制备中间产物的一般合成方案1-17。

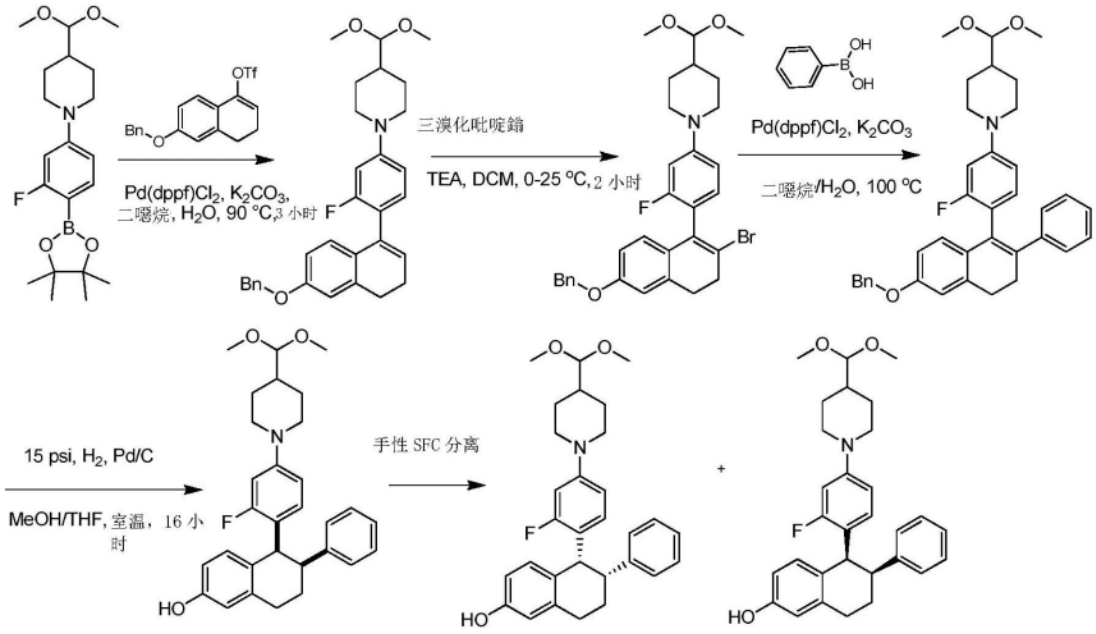
[1849]



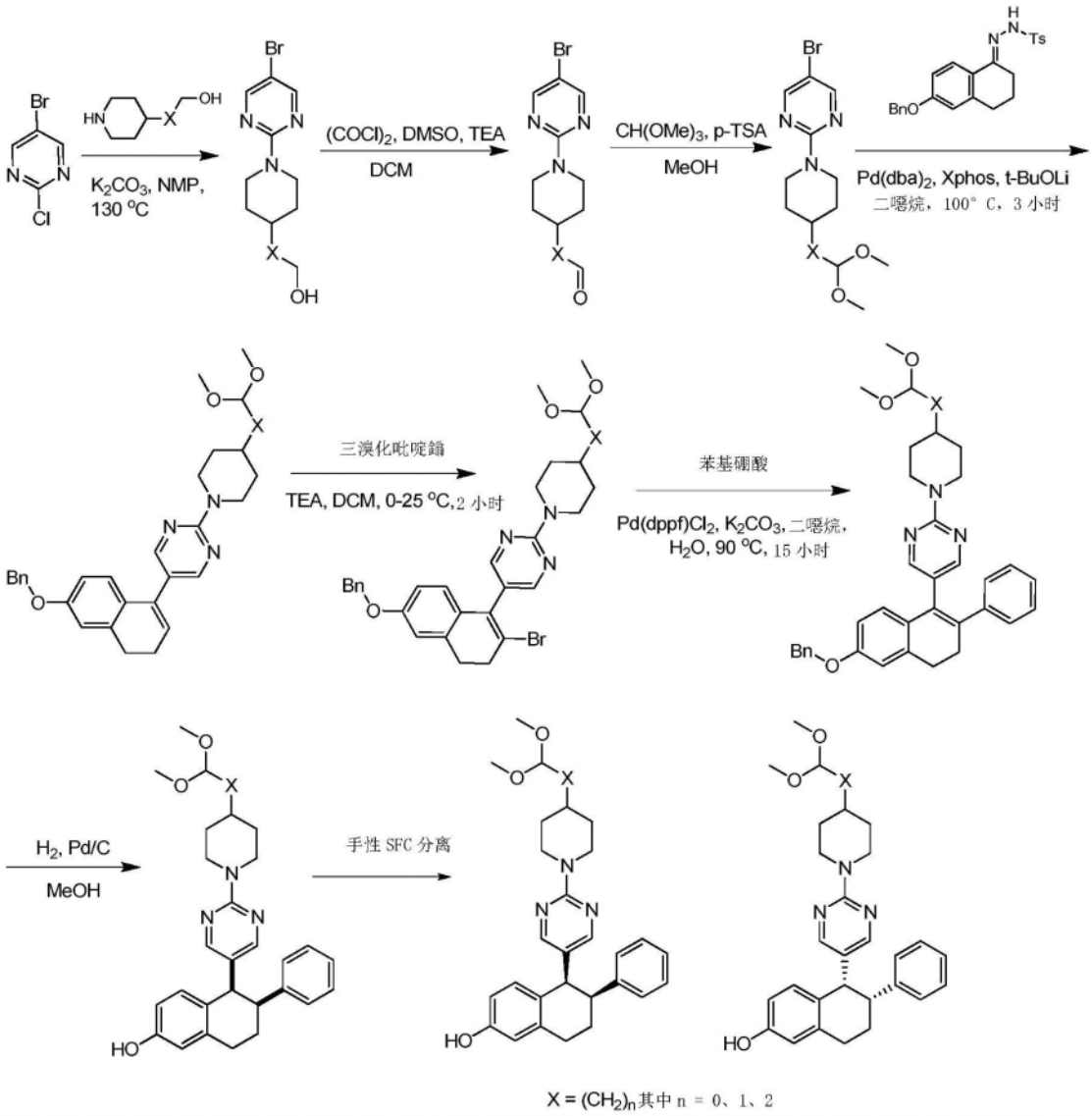
[1850] 制备中间产物的一般合成方案1-18。



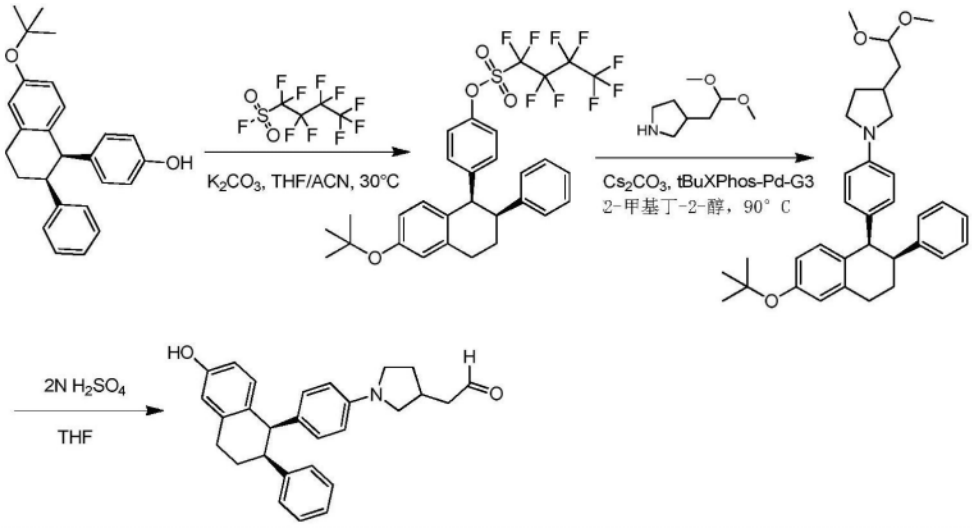
[1851]



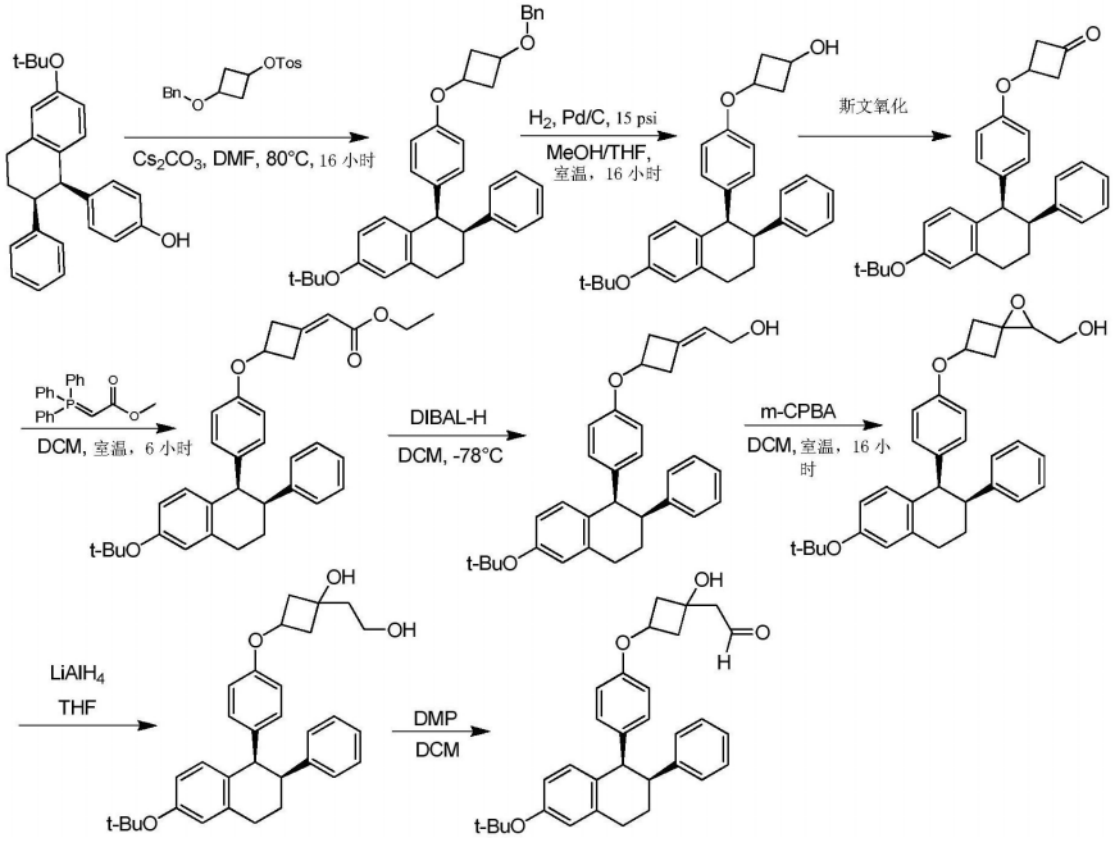
[1852] 制备中间产物的一般合成方案1-19。

[1853] 

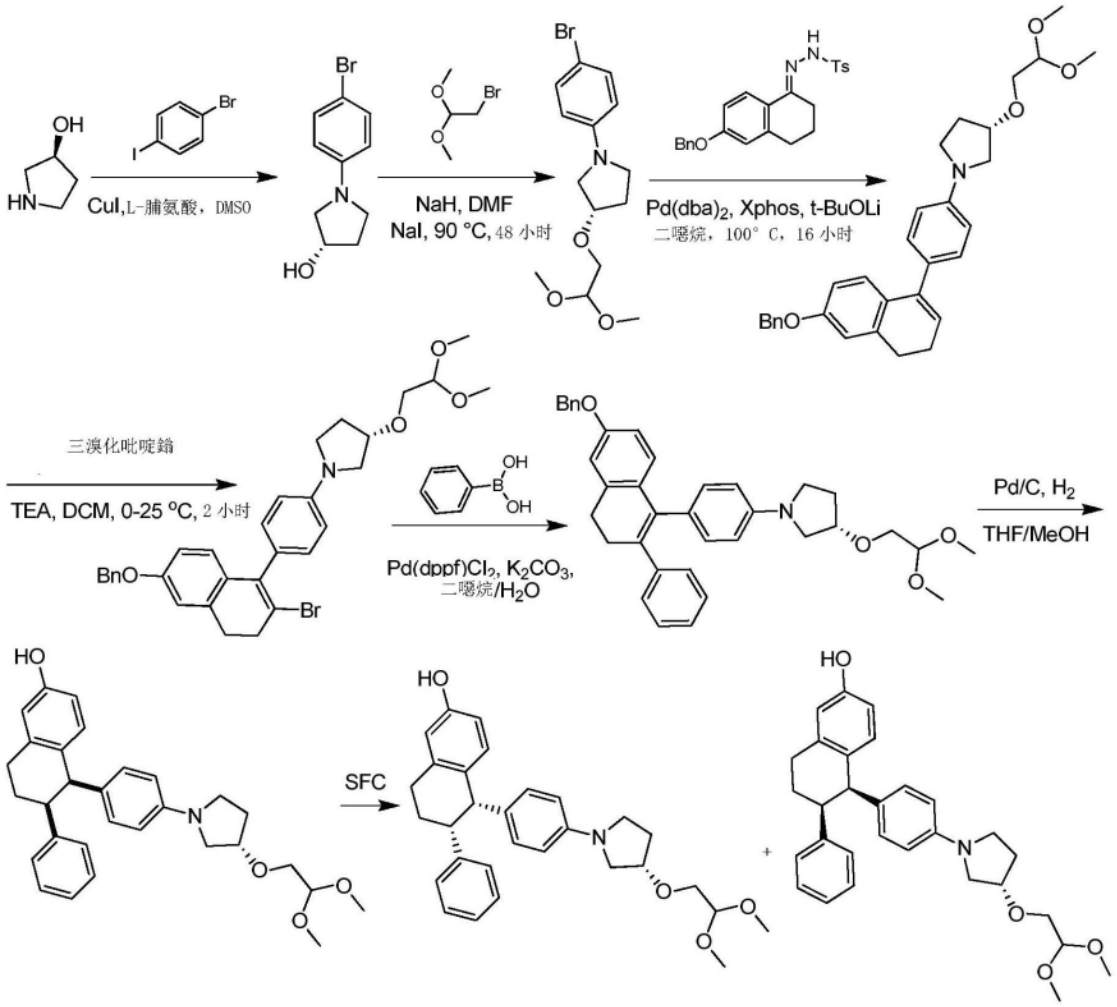
[1854] 制备中间产物的一般合成方案1-20。

[1855] 

[1856] 制备中间产物的一般合成方案1-21。

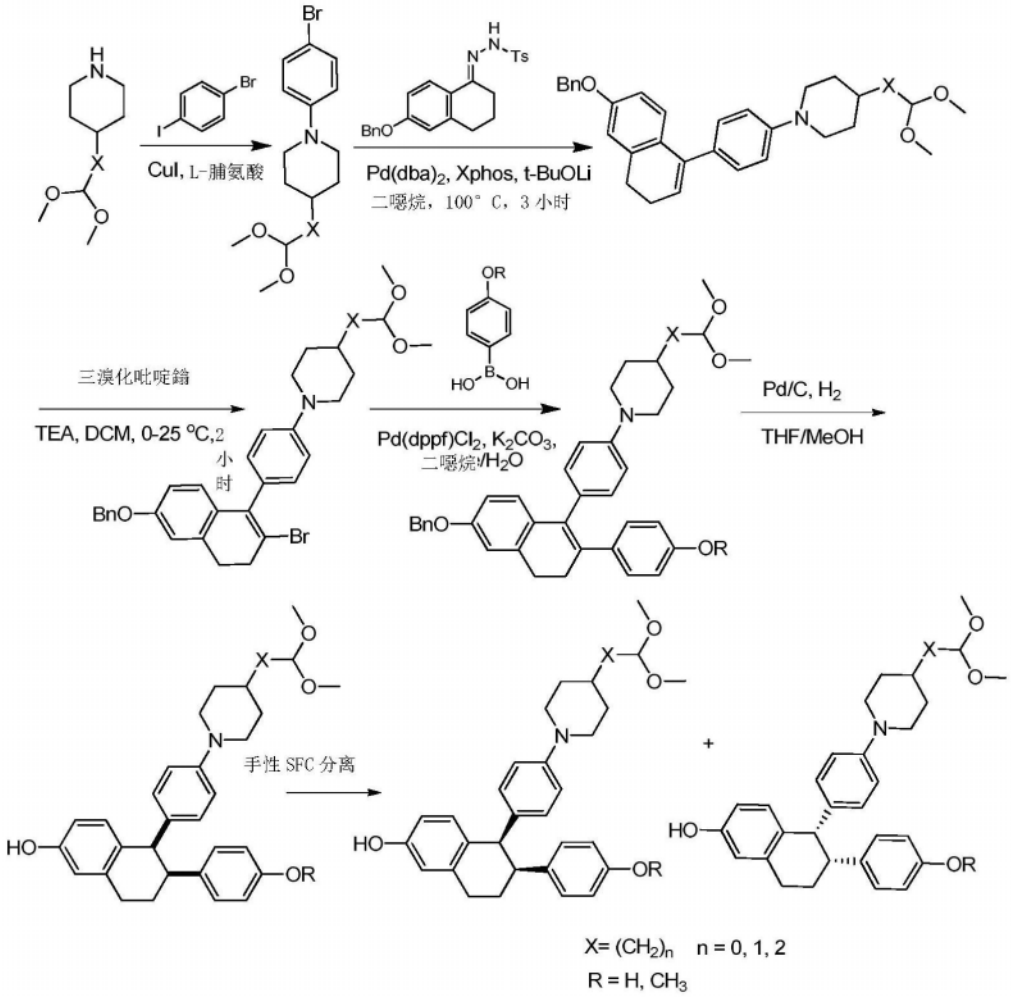
[1857] 

[1858] 制备中间产物的一般合成方案1-22。

[1859] 

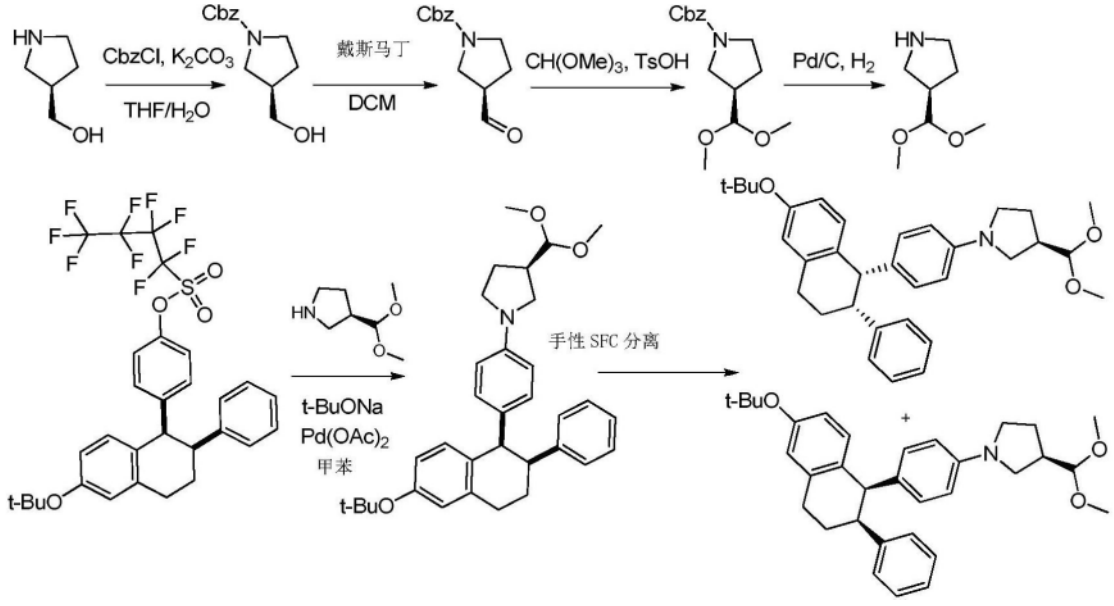
[1860] 制备中间产物的一般合成方案1-23。

[1861]



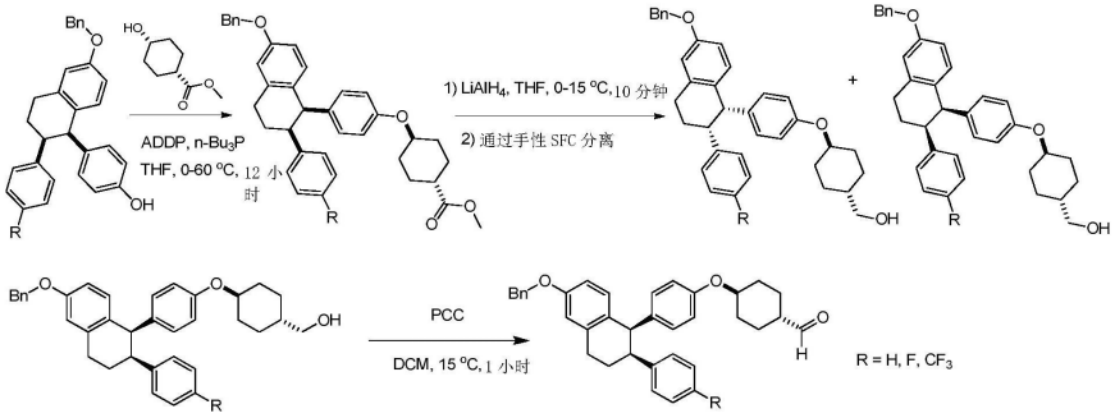
[1862] 制备中间产物的一般合成方案1-24。

[1863]



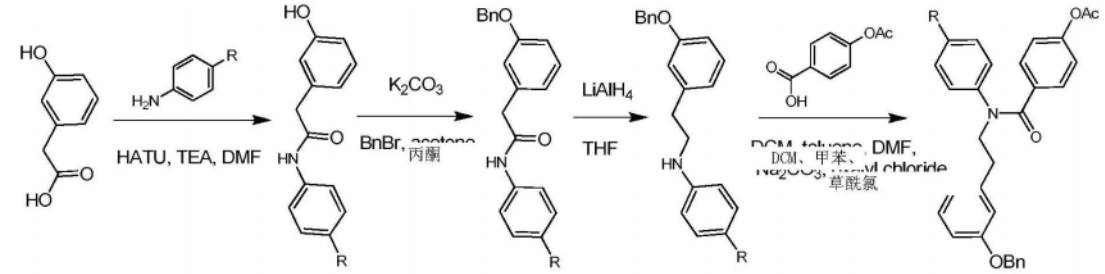
[1864] 制备中间产物的一般合成方案1-25。

[1865]

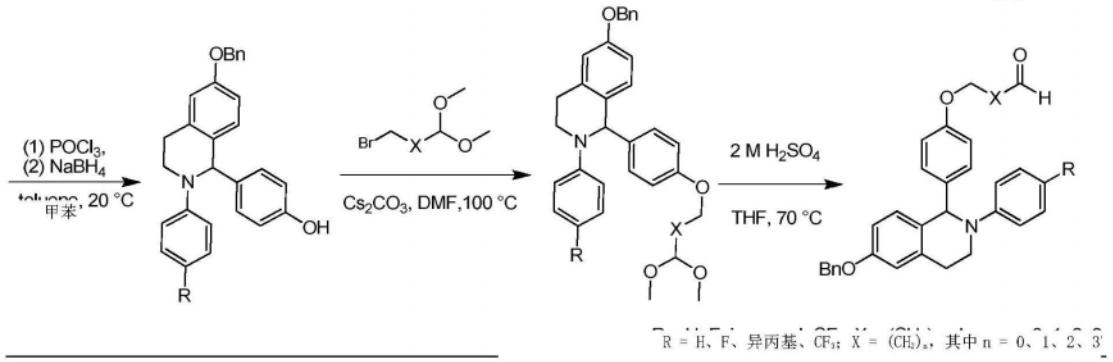


[1866] 制备中间产物的一般合成方案1-26a和1-26b。

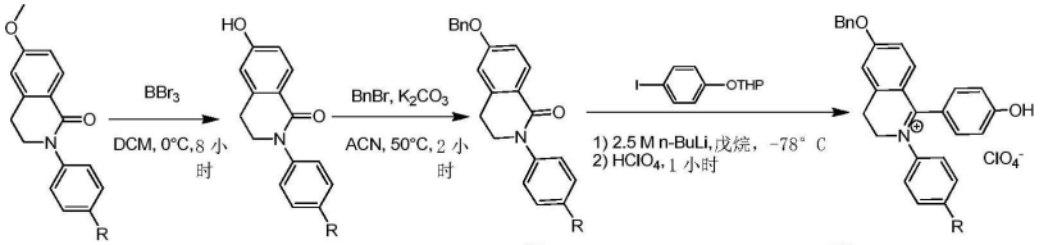
[1867] 方案1-26a



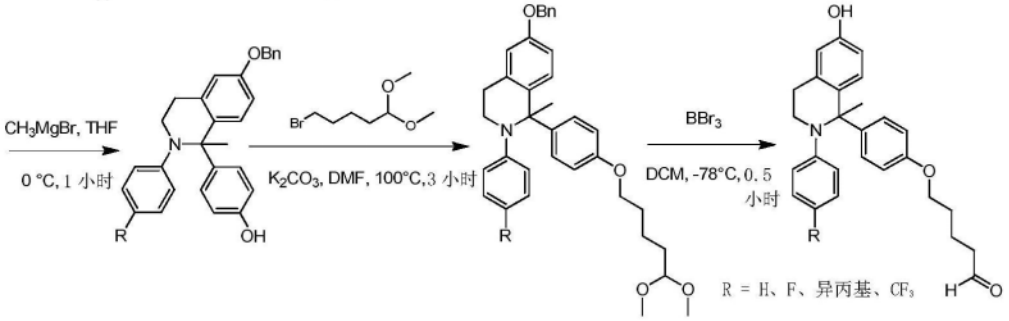
[1868]



[1869] 方案1-26b

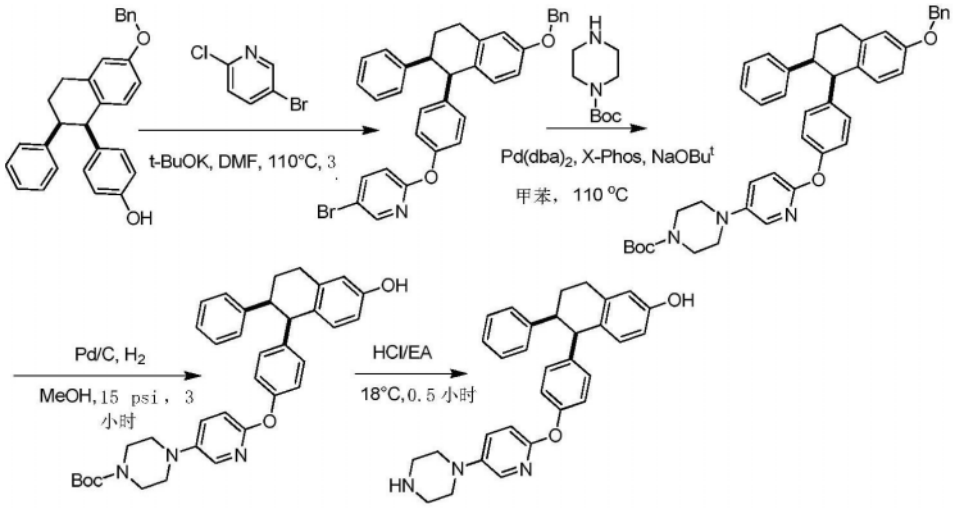


[1870]

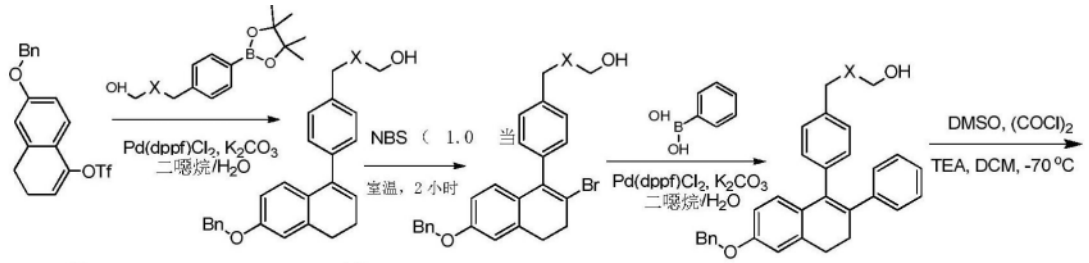


[1871] 制备中间产物的一般合成方案1-27。

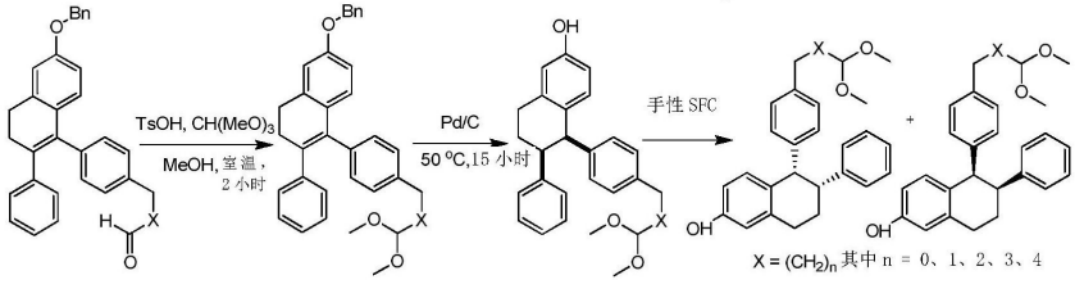
[1872]



[1873] 制备中间产物的一般合成方案1-28。

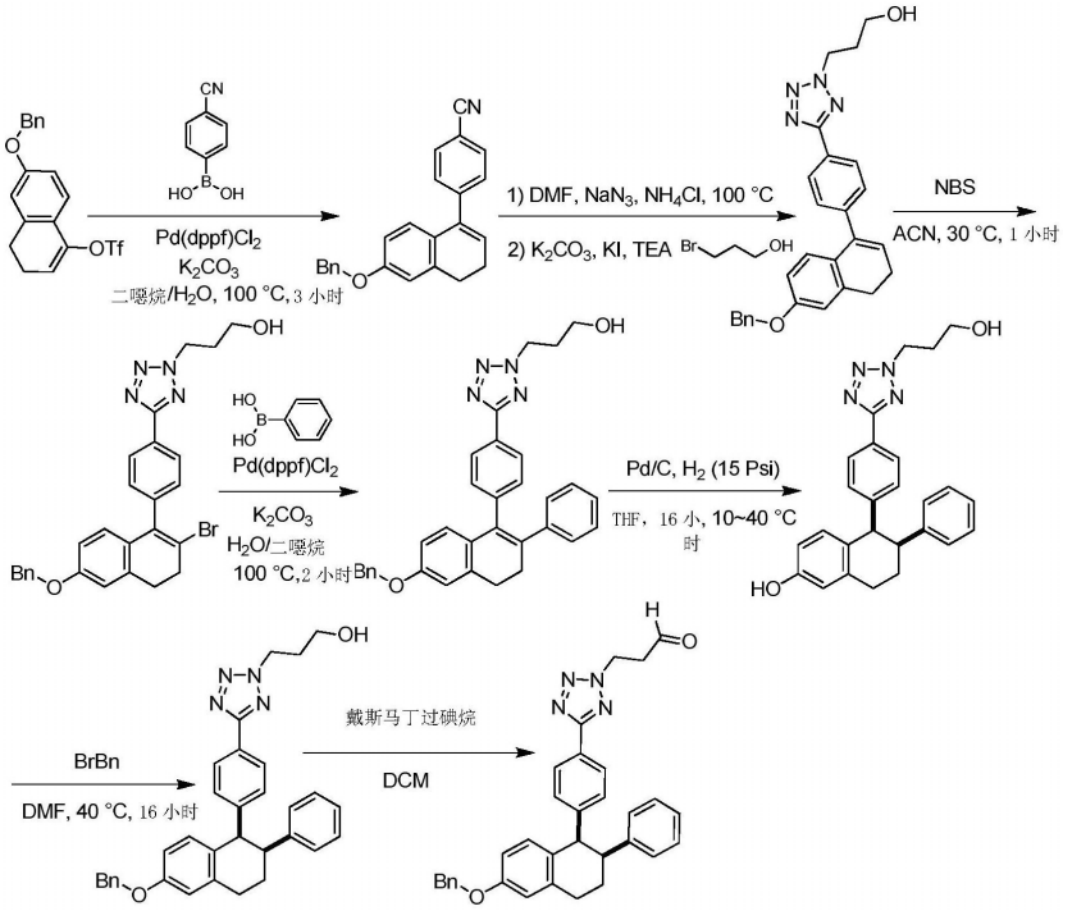


[1874]



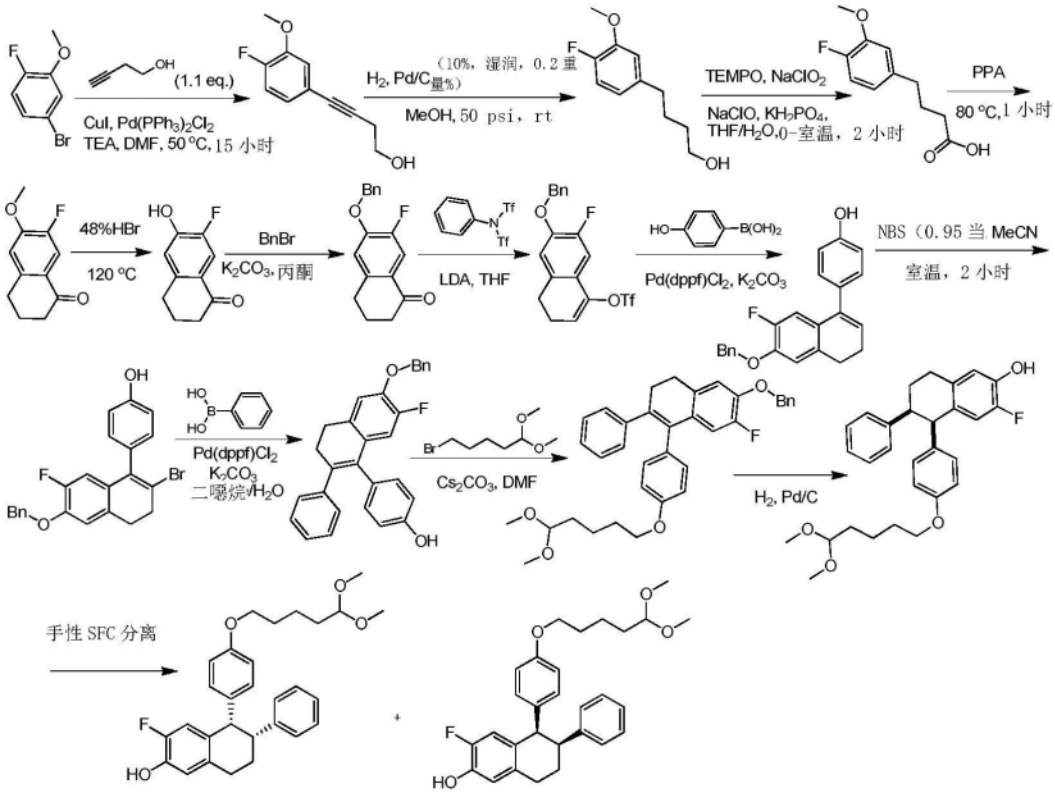
[1875] 制备中间产物的一般合成方案1-29。

[1876]

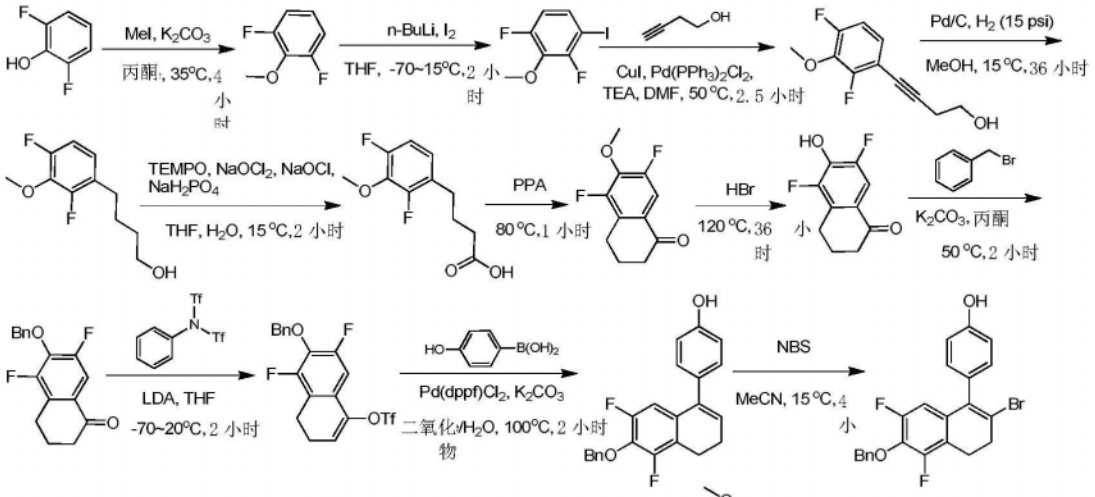


[1877] 制备中间产物的一般合成方案1-30。

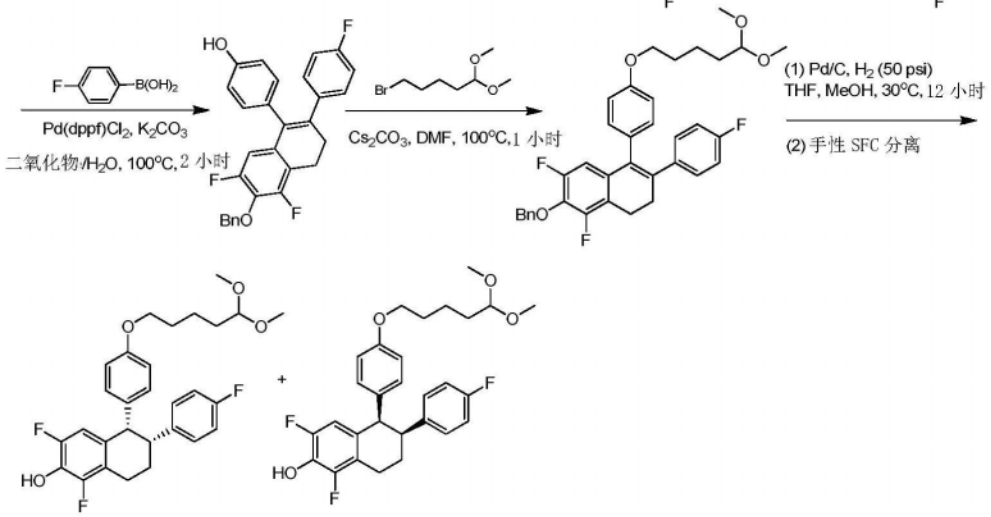
[1878]



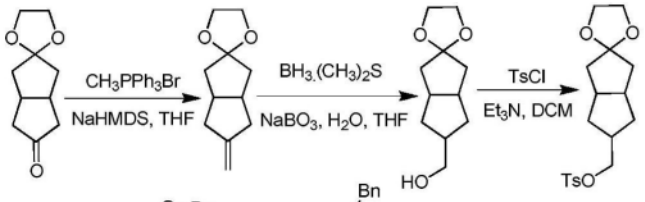
[1879] 制备中间产物的一般合成方案1-31。



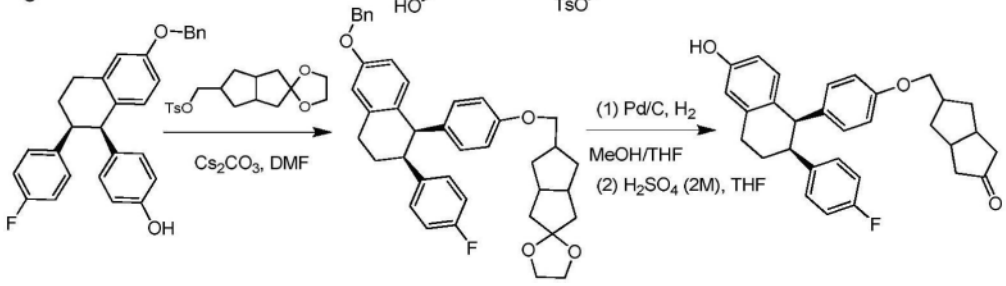
[1880]



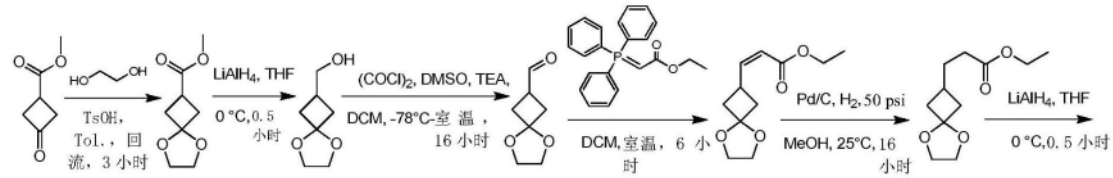
[1881] 制备中间产物的一般合成方案1-32。



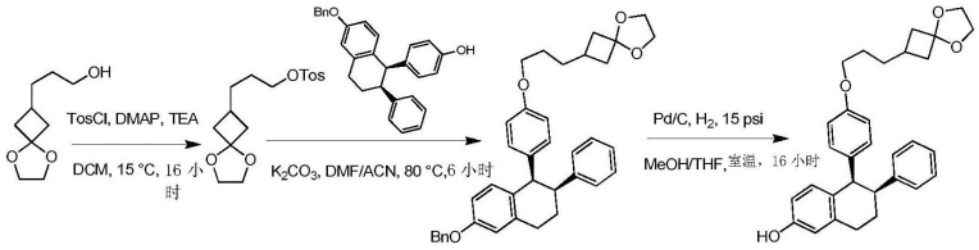
[1882]



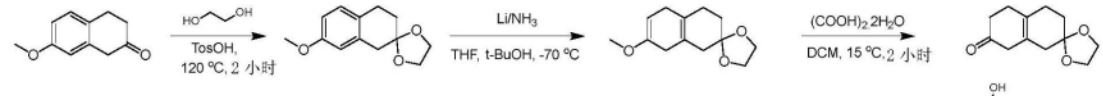
[1883] 制备中间产物的一般合成方案1-33。



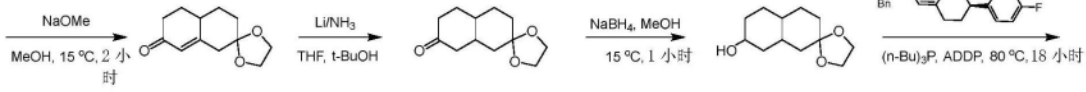
[1884]

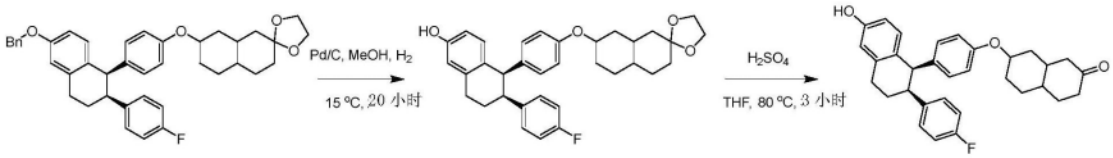


[1885] 制备中间产物的一般合成方案1-34。

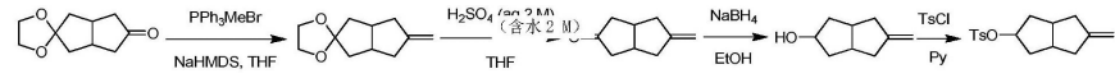


[1886]

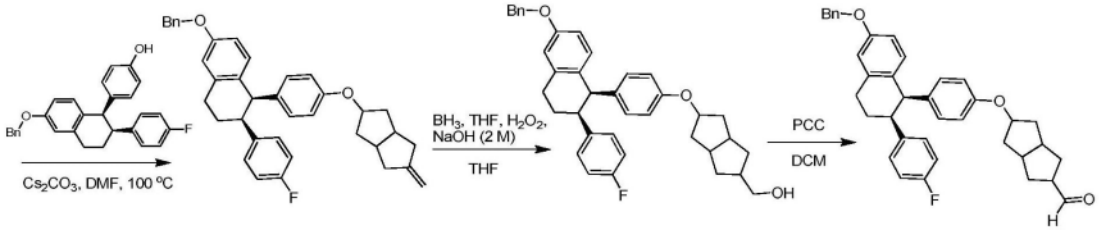




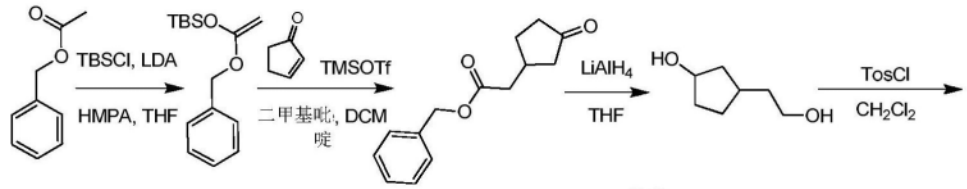
[1887] 制备中间产物的一般合成方案1-35。



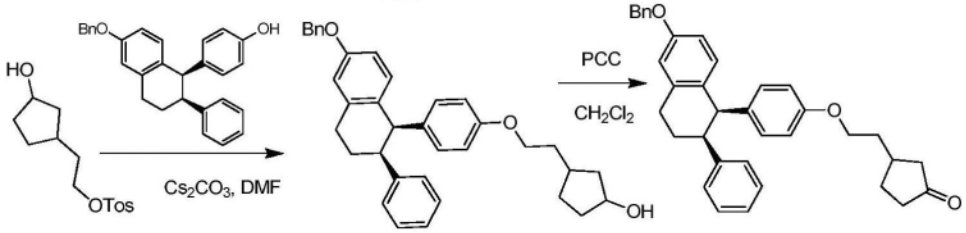
[1888]



[1889] 制备中间产物的一般合成方案1-36。

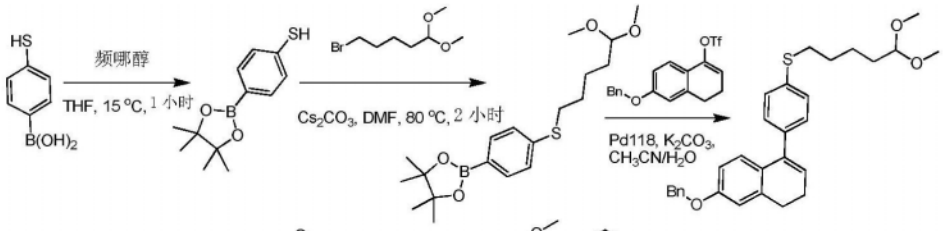


[1890]

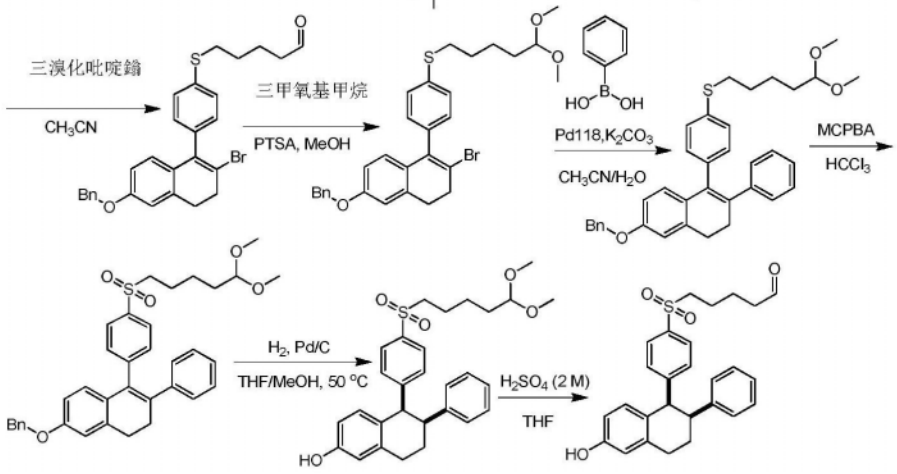


[1891] 制备中间产物的一般合成方案1-37a和1-37b。

[1892] 方案1-37a

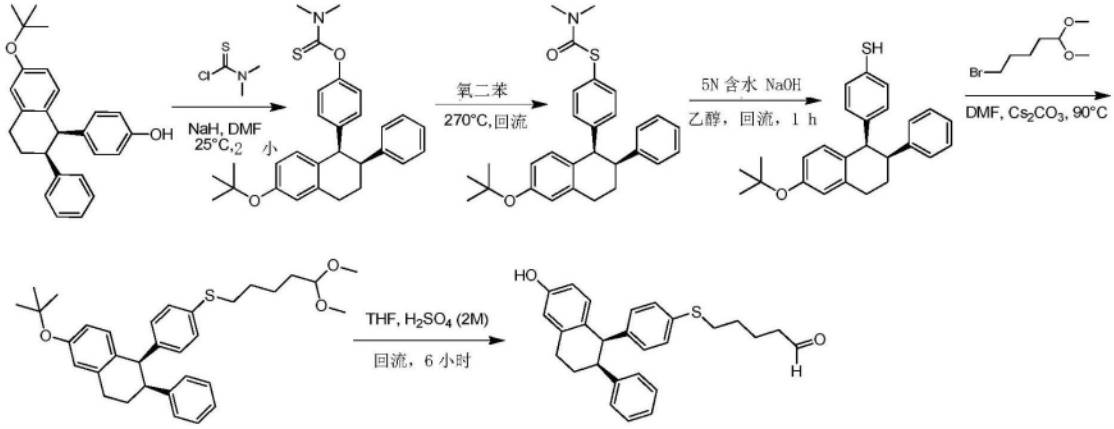


[1893]



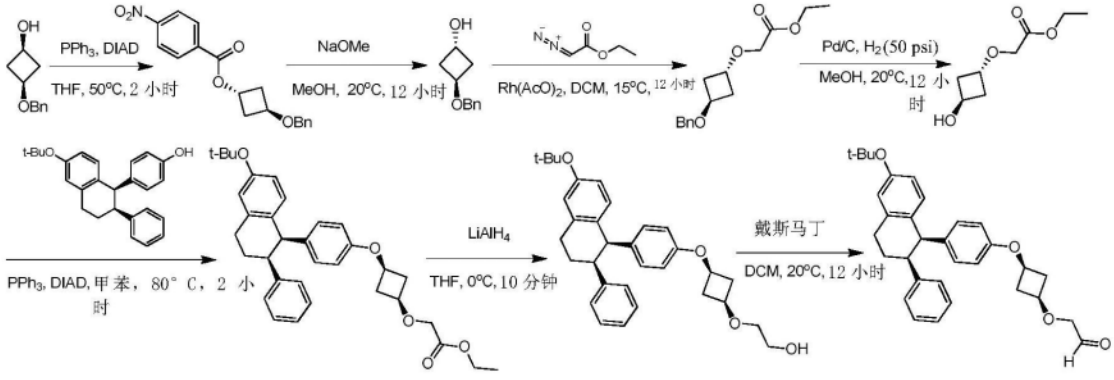
[1894] 方案1-37b

[1895]

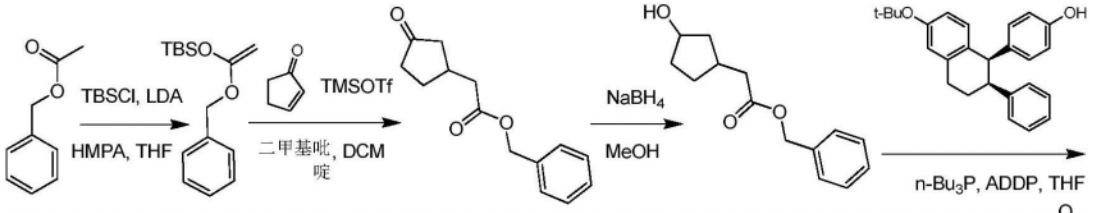


[1896] 制备中间产物的一般合成方案1-38。

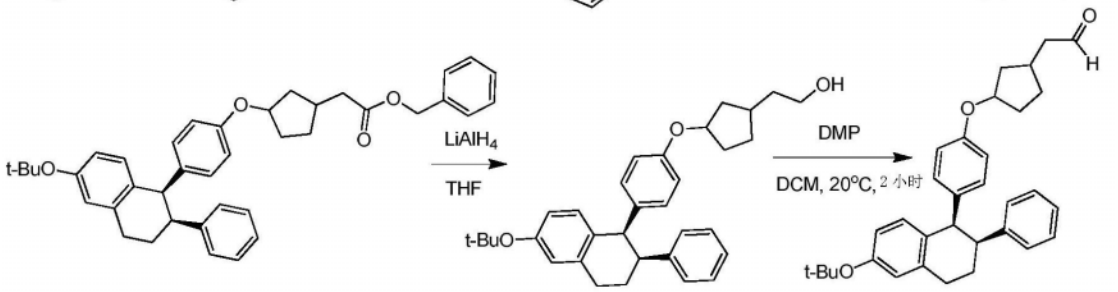
[1897]



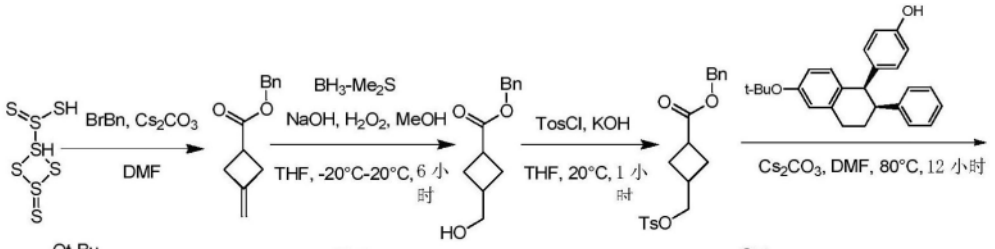
[1898] 制备中间产物的一般合成方案1-39。



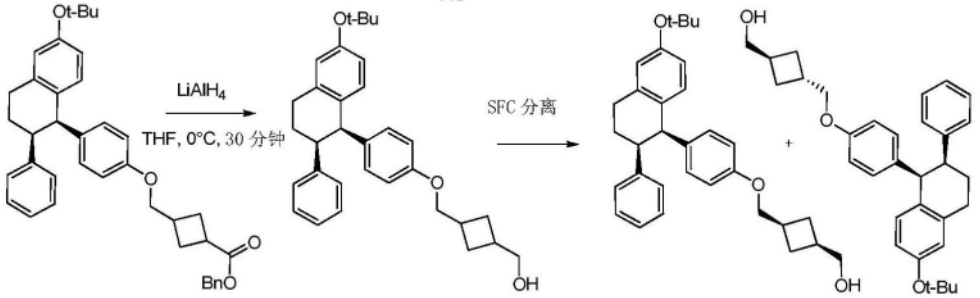
[1899]



[1900] 制备中间产物的一般合成方案1-40。



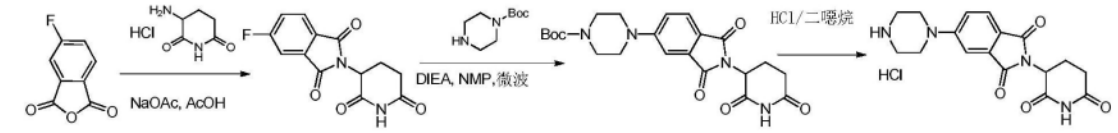
[1901]



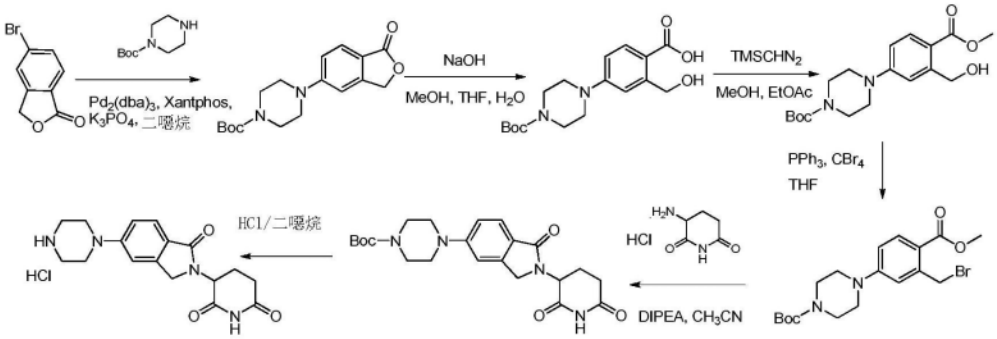
[1902] 一般合成方案2-1到2-47描述了用于制备代表性的cereblon结合部分和具有与其连接的部分接头部分的cereblon结合部分的途径。

[1903] 制备中间产物的一般合成方案2-1a到2-1d。

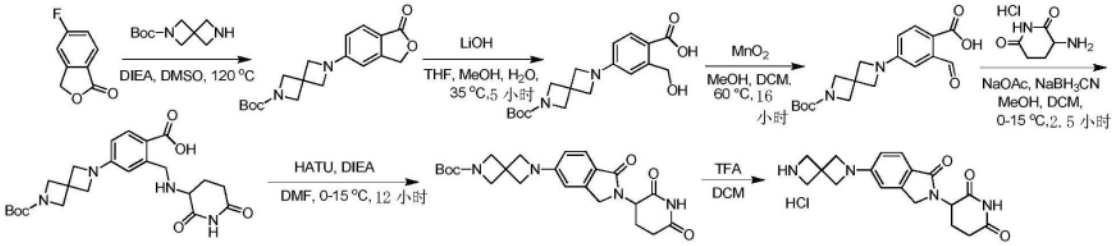
[1904] 方案2-1a



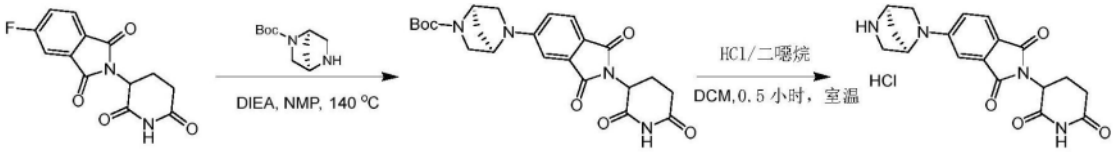
[1905]



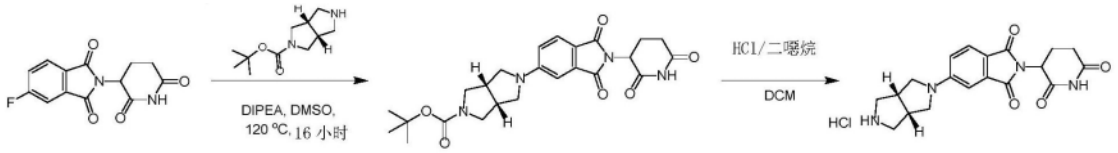
[1906] 方案2-1b

[1907] 

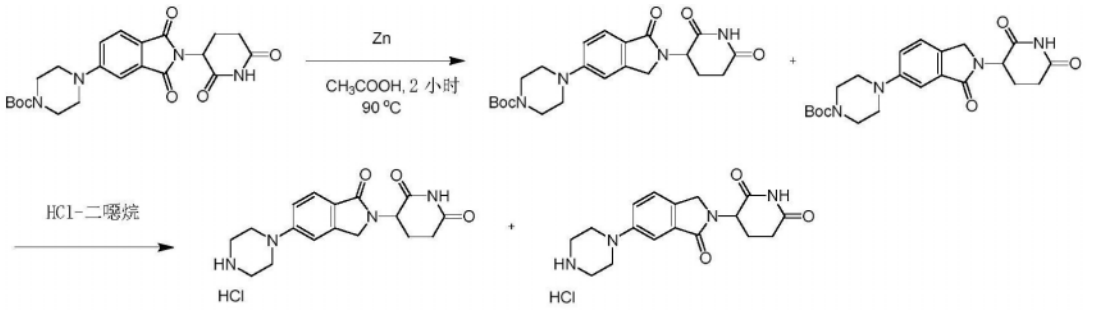
[1908] 方案2-1c

[1909] 

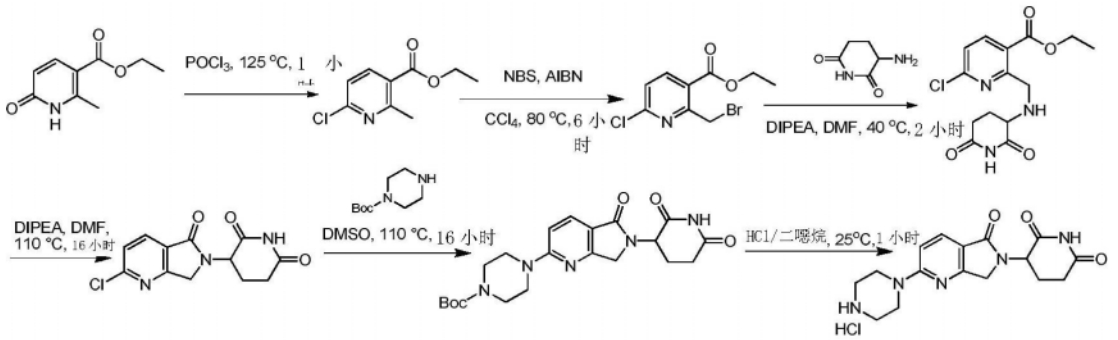
[1910] 方案2-1d

[1911] 

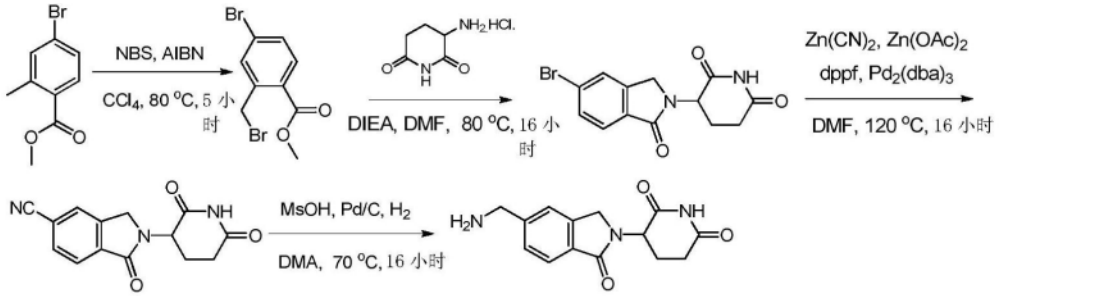
[1912] 制备中间产物的一般合成方案2-2。

[1913] 

[1914] 制备中间产物的一般合成方案2-3。

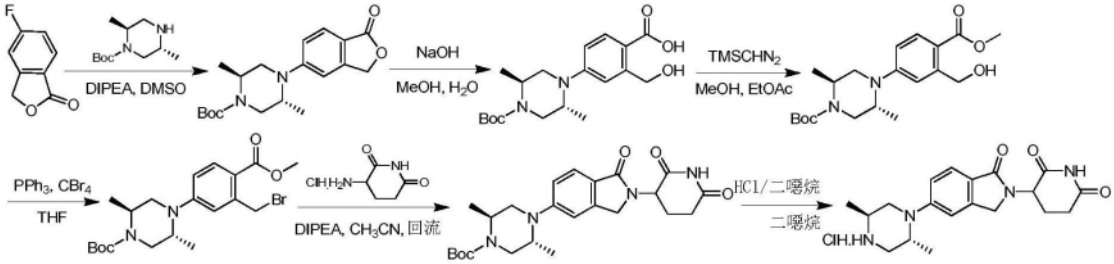
[1915] 

[1916] 制备中间产物的一般合成方案2-4。

[1917] 

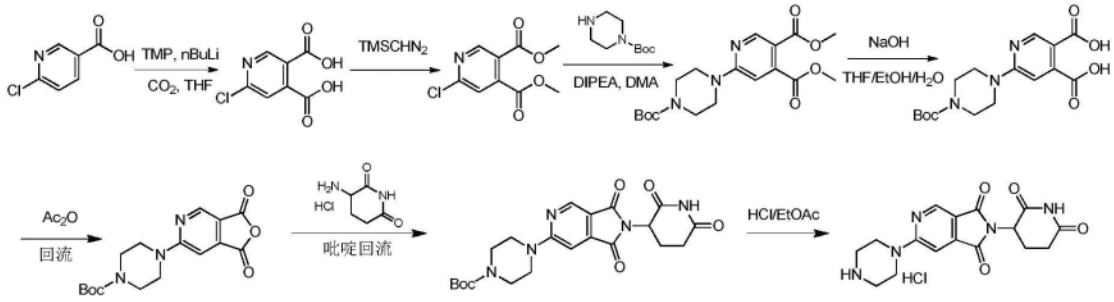
[1918] 制备中间产物的一般合成方案2-5。

[1919]



[1920] 制备中间产物的一般合成方案2-6。

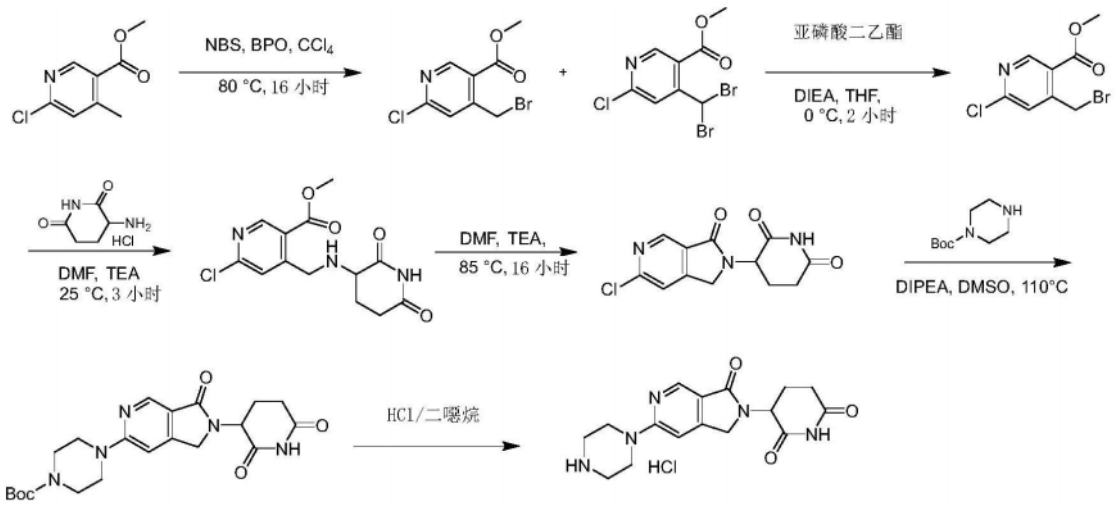
[1921]



[1922]

[1922] 制备中间产物的一般合成方案2-7。

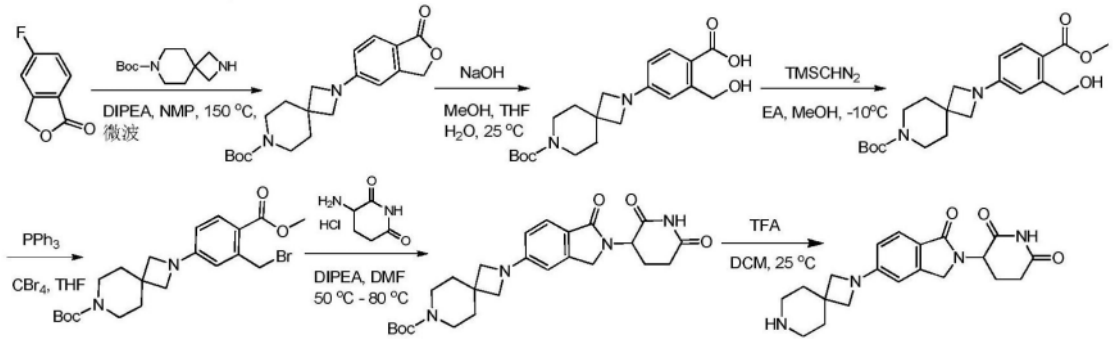
[1923]



[1924] 制备中间产物的一般合成方案2-8a和2-8b。

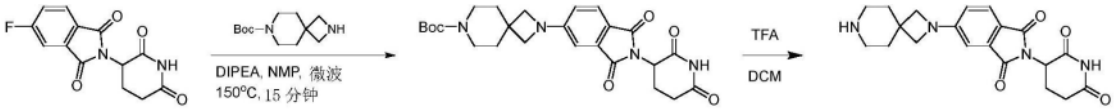
[1925] 方案2-8a

[1926]

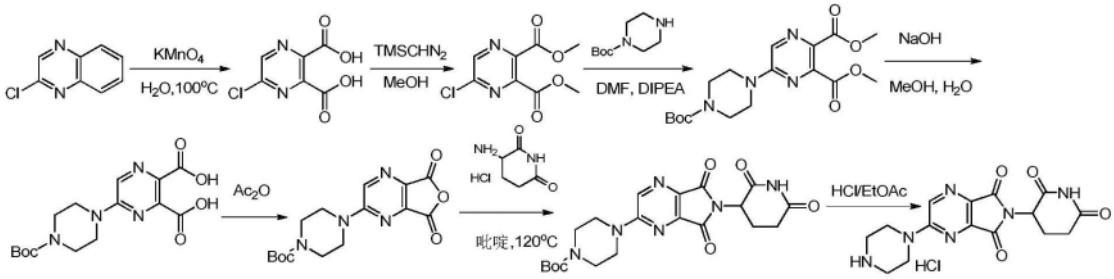


[1927] 方案2-8b

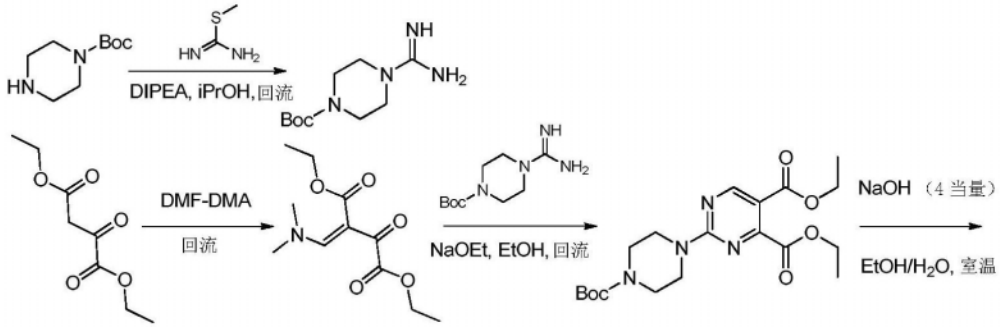
[1928]

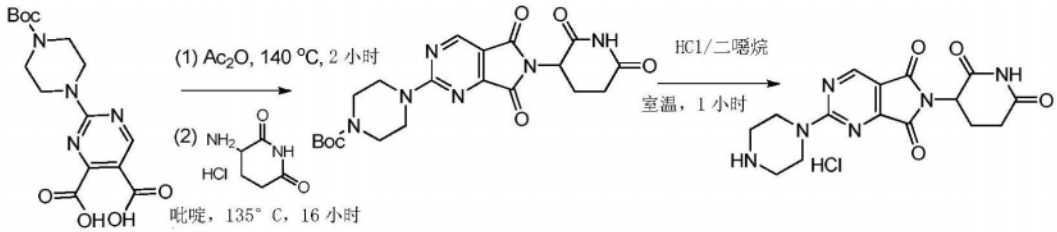


[1929] 制备中间产物的一般合成方案2-9。

[1930] 

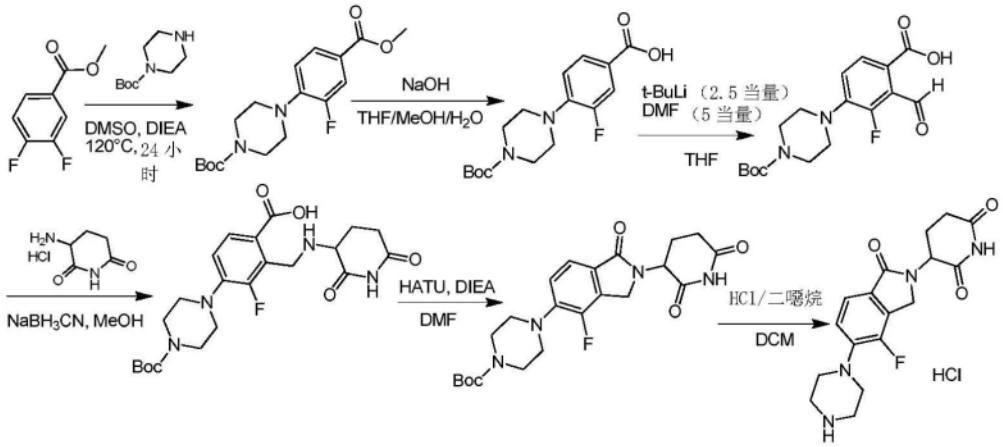
[1931] 制备中间产物的一般合成方案2-10。

[1932] 

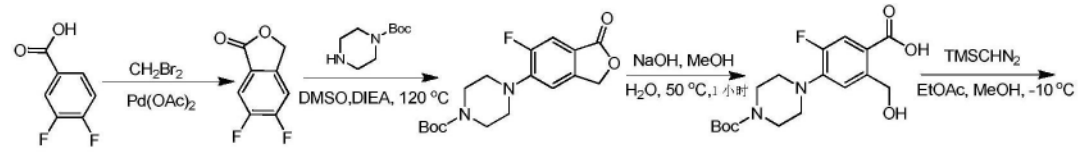


[1933] 制备中间产物的一般合成方案2-11a到2-11b。

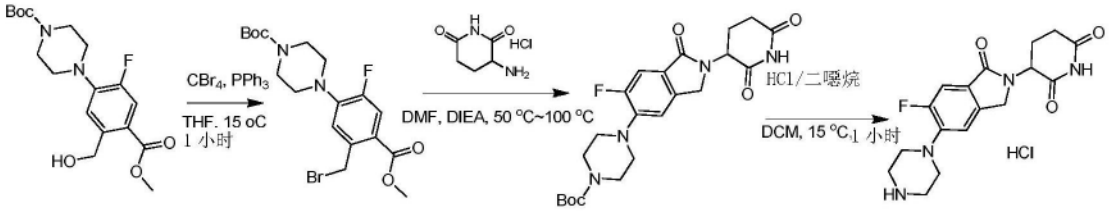
[1934] 方案2-11a

[1935] 

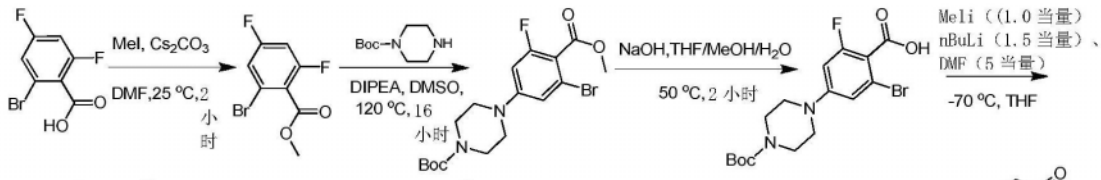
[1936] 方案2-11b



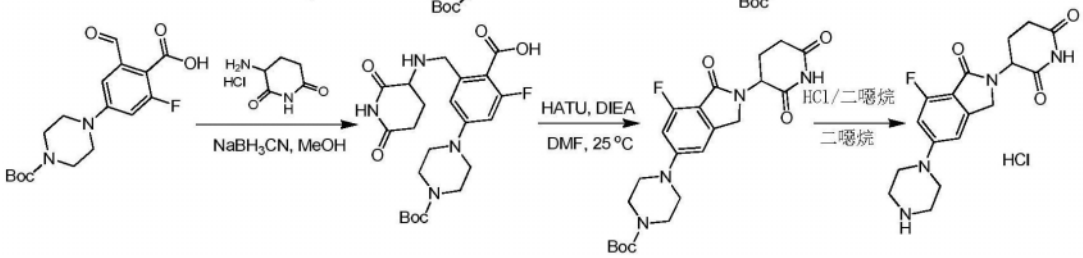
[1937]



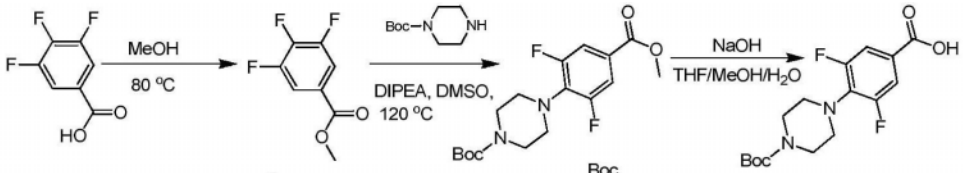
[1938] 方案2-11c



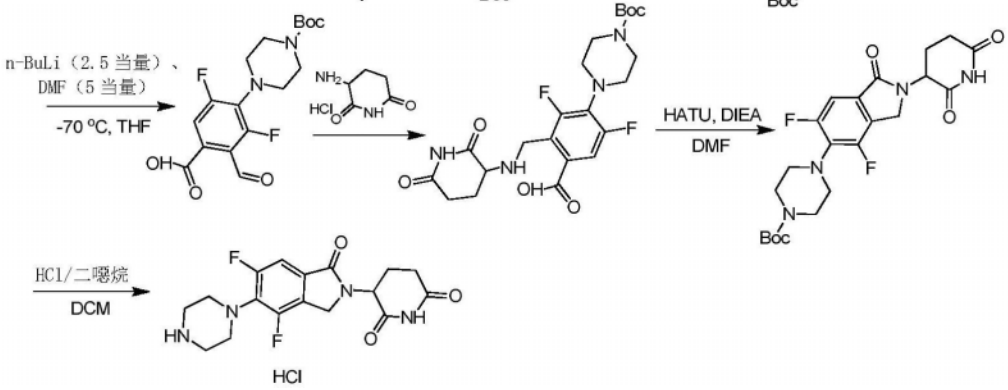
[1939]



[1940] 制备中间产物的一般合成方案2-12。

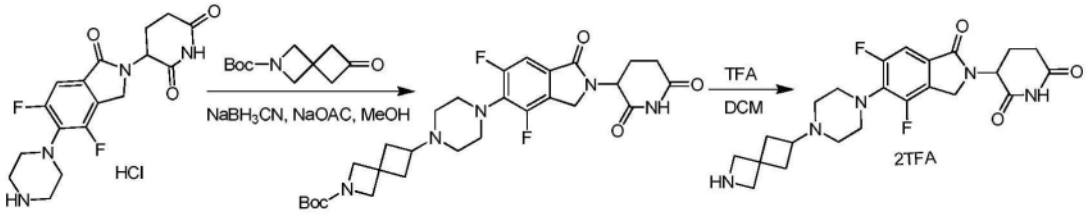


[1941]

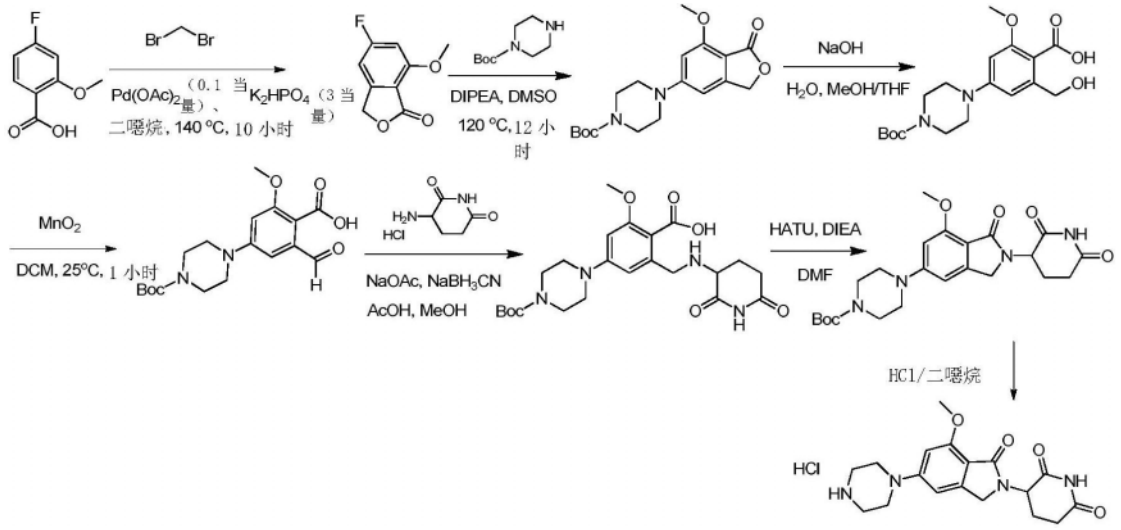


[1942] 制备中间产物的一般合成方案2-13。

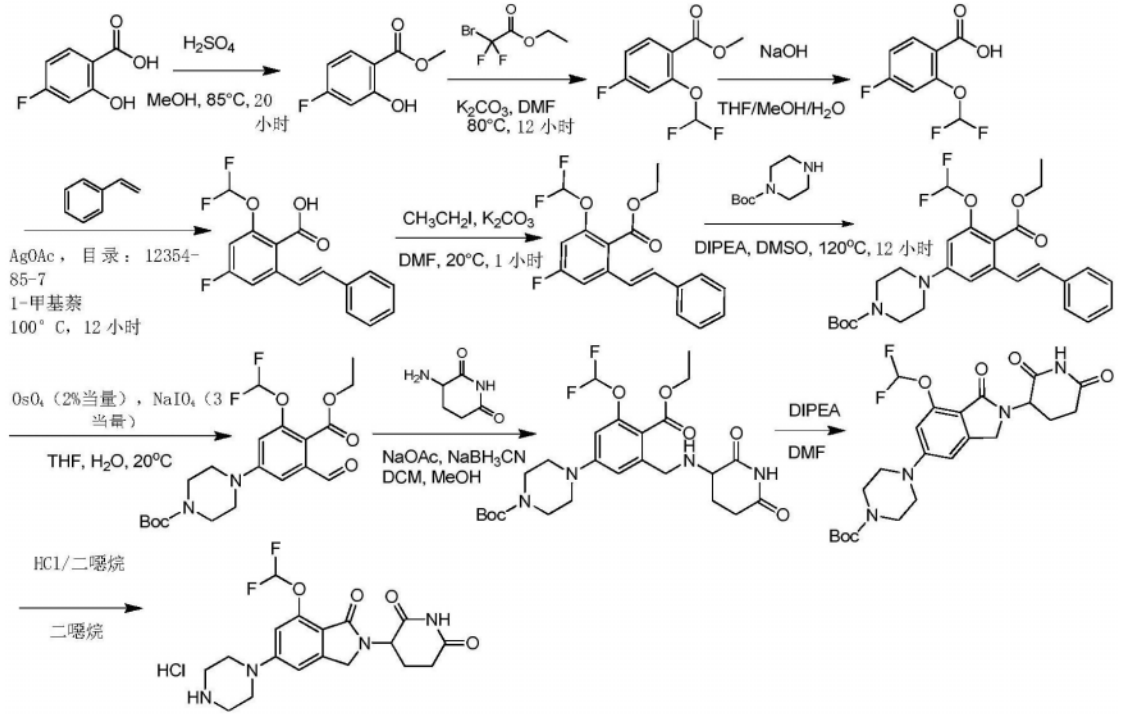
[1943]



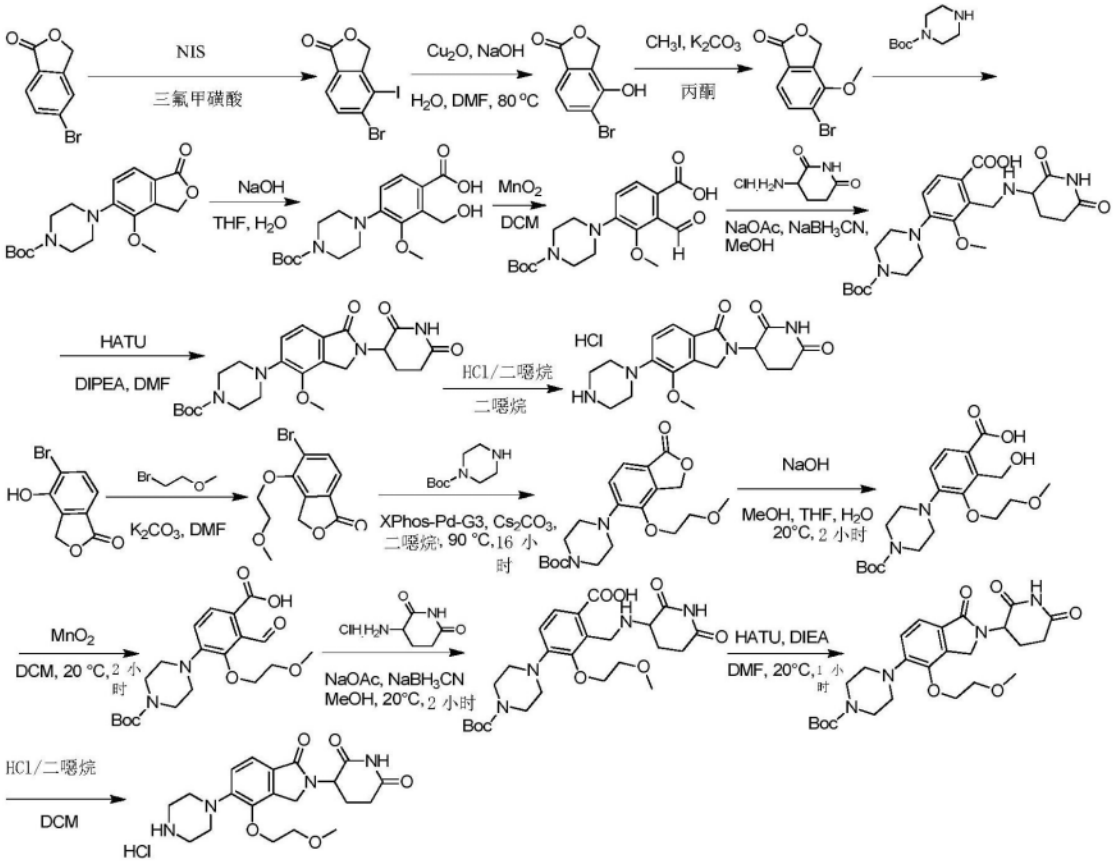
[1944] 制备中间产物的一般合成方案2-14。

[1945] 

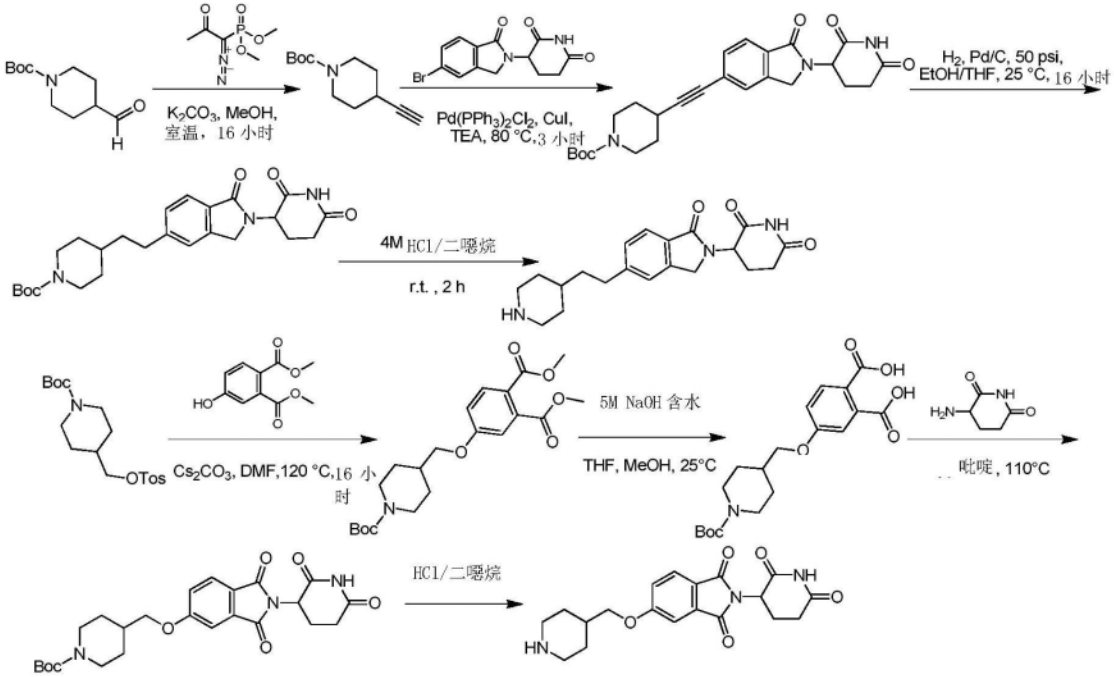
[1946] 制备中间产物的一般合成方案2-15。

[1947] 

[1948] 制备中间产物的一般合成方案2-16。

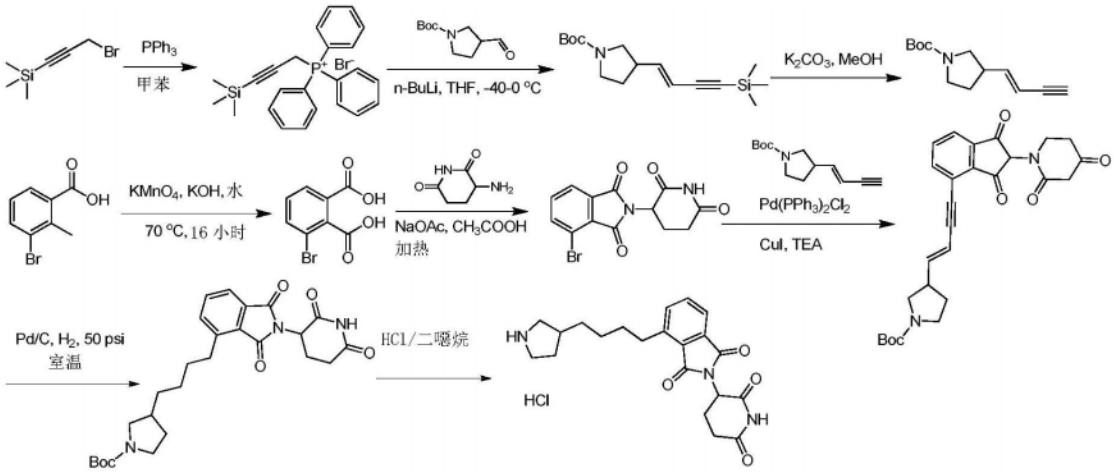
[1949] 

[1950] 制备中间产物的一般合成方案2-17。

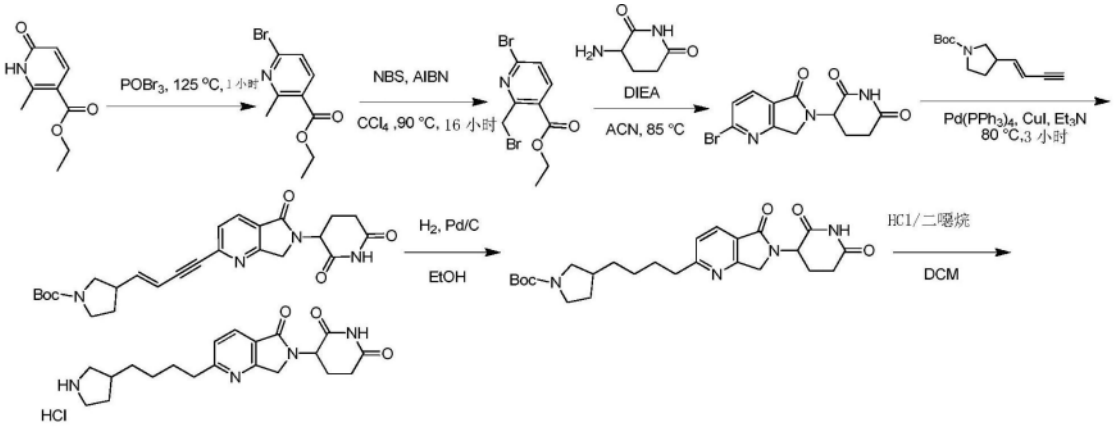
[1951] 

[1952] 制备中间产物的一般合成方案2-18a到2-18b。

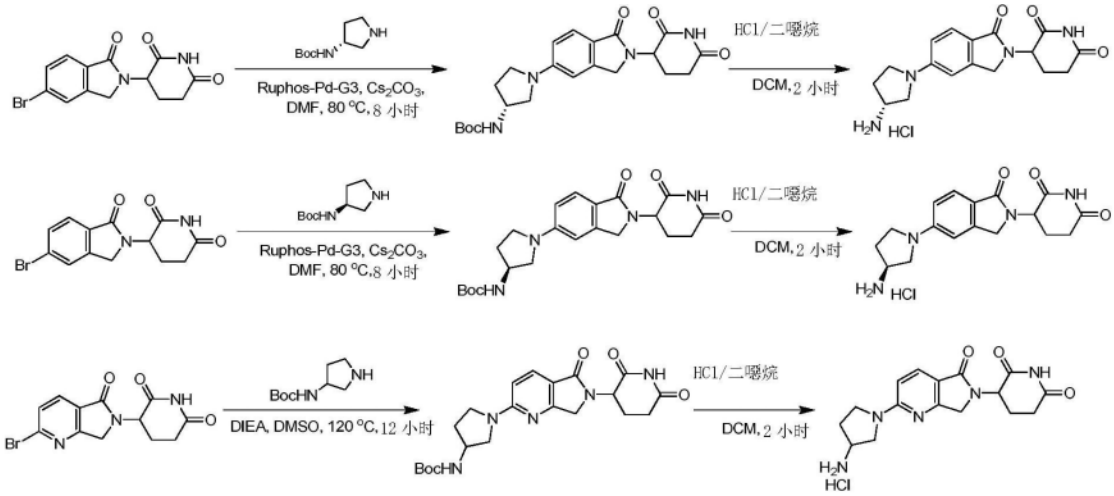
[1953] 方案2-18a

[1954] 

[1955] 方案2-18b

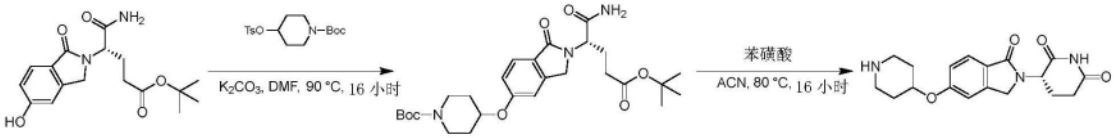
[1956] 

[1957] 制备中间产物的一般合成方案2-19。

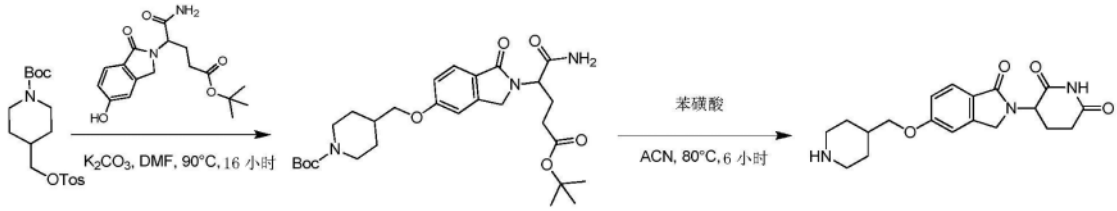
[1958] 

[1959] 制备中间产物的一般合成方案2-20a到2-20b。

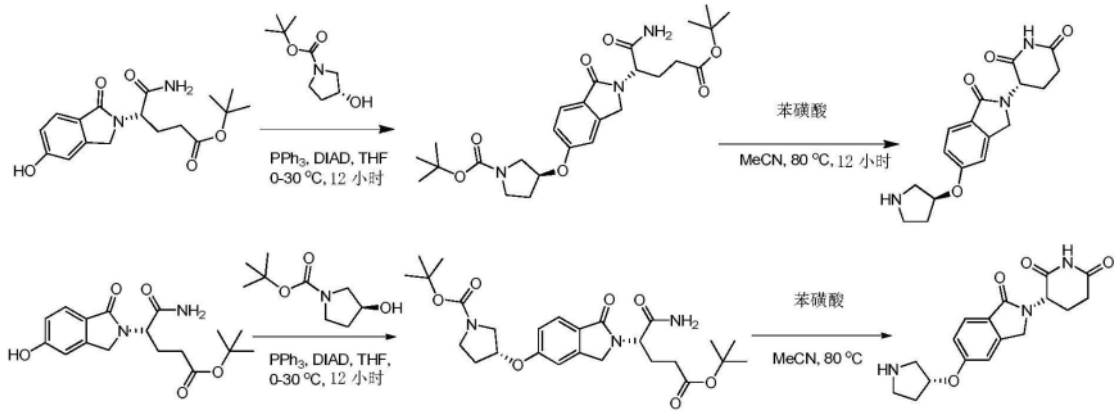
[1960] 方案2-20a

[1961] 

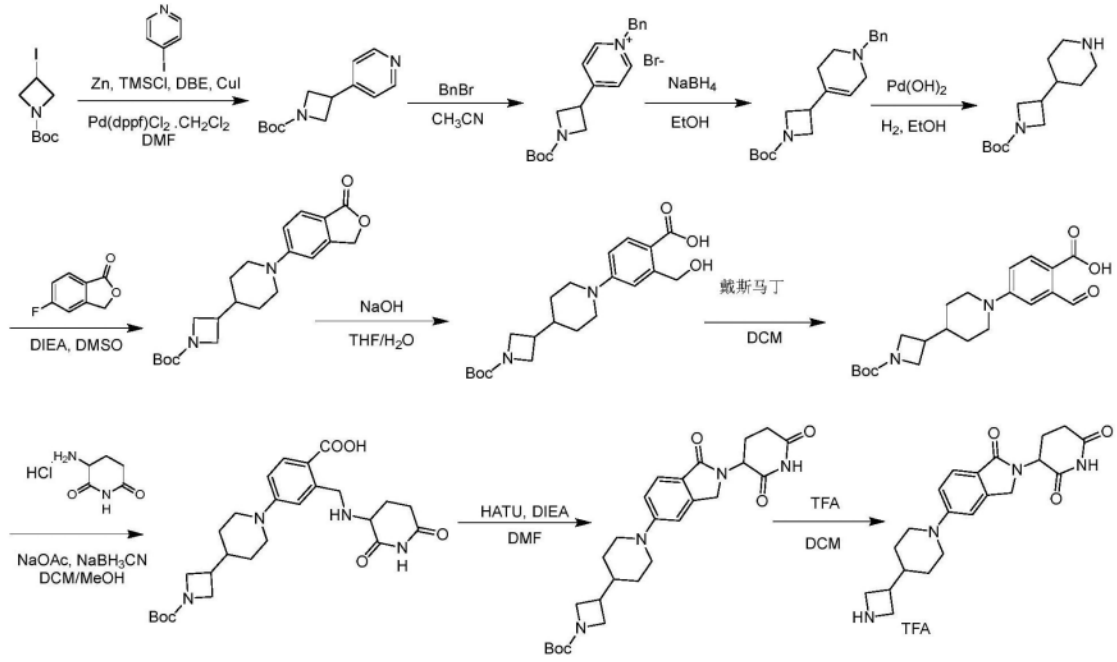
[1962] 方案2-20b

[1963] 

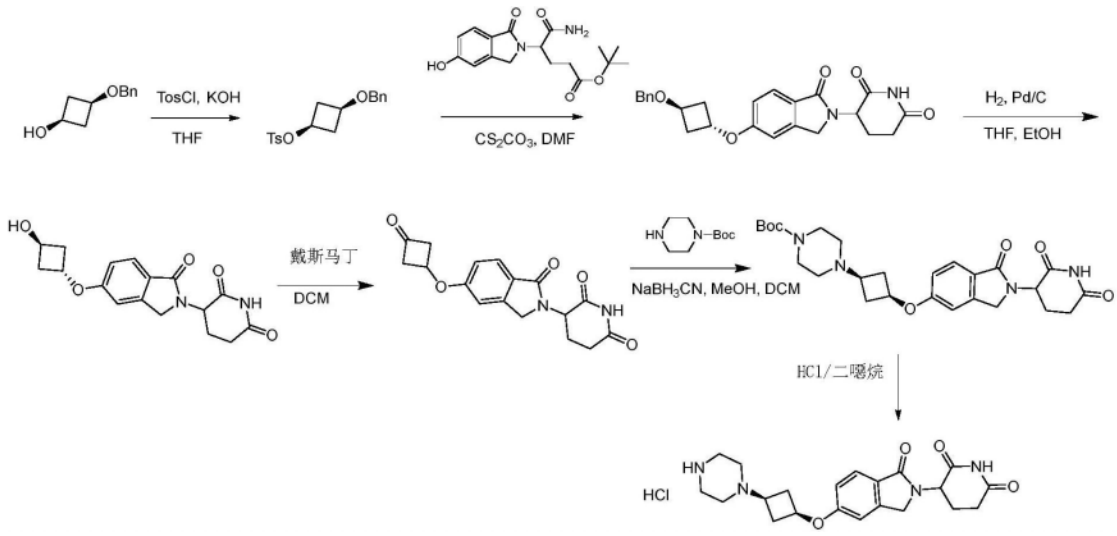
[1964] 制备中间产物的一般合成方案2-21。

[1965] 

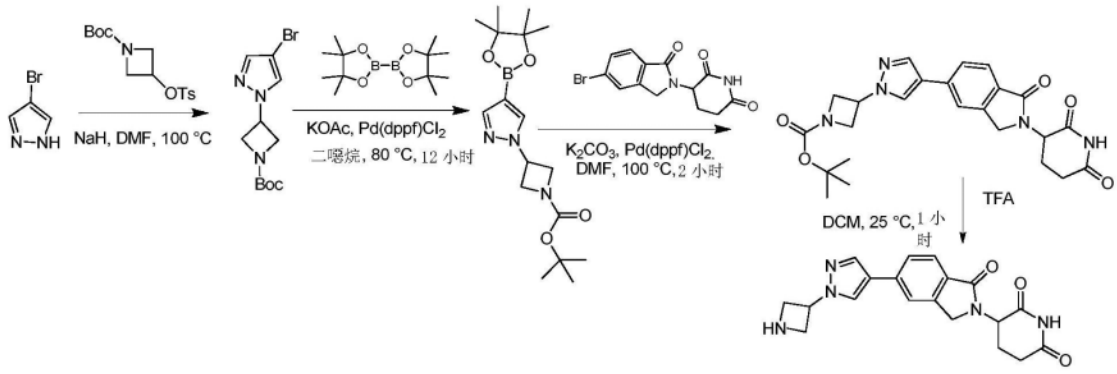
[1966] 制备中间产物的一般合成方案2-22。

[1967] 

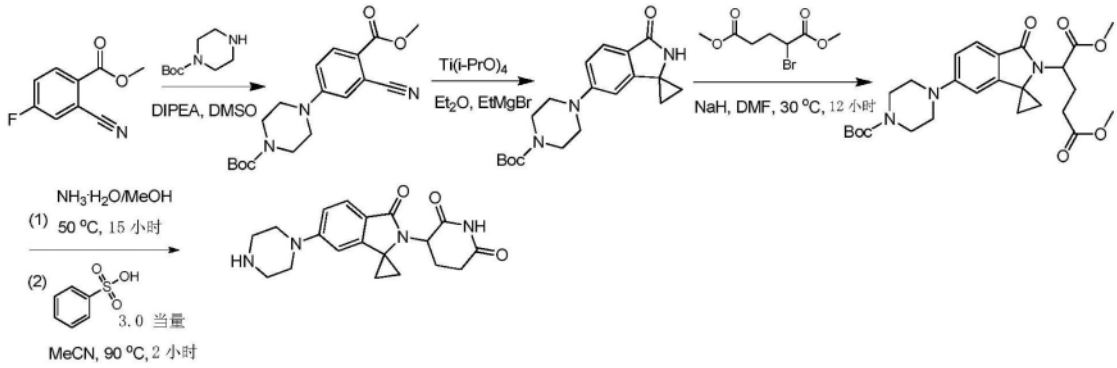
[1968] 制备中间产物的一般合成方案2-23。

[1969] 

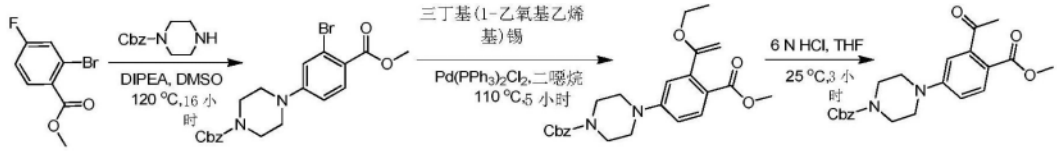
[1970] 制备中间产物的一般合成方案2-24。

[1971] 

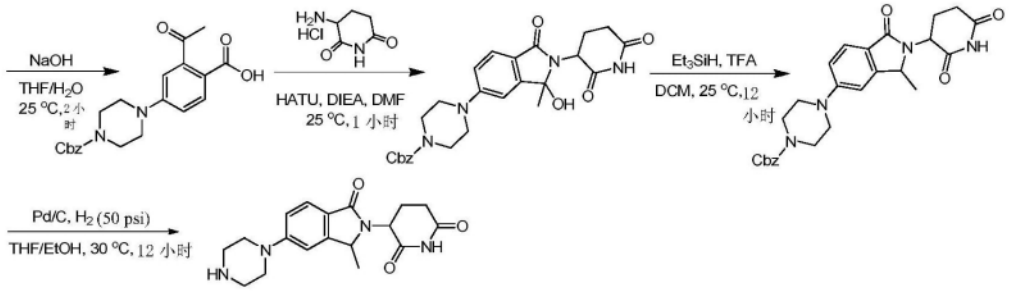
[1972] 制备中间产物的一般合成方案2-25。

[1973] 

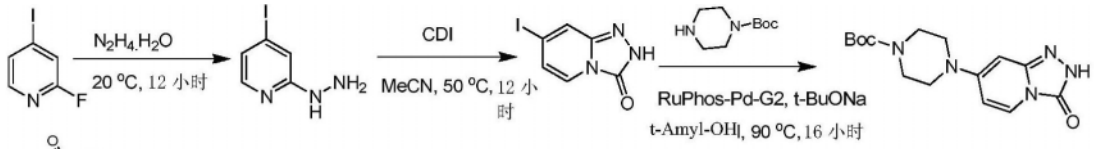
[1974] 制备中间产物的一般合成方案2-26。



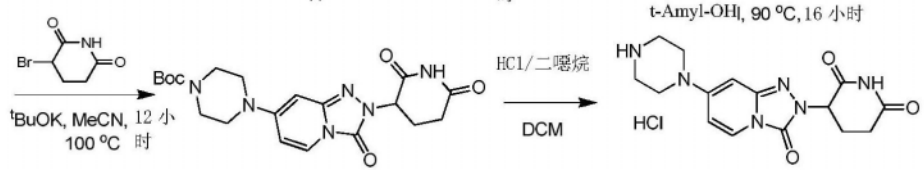
[1975]



[1976] 制备中间产物的一般合成方案2-27。

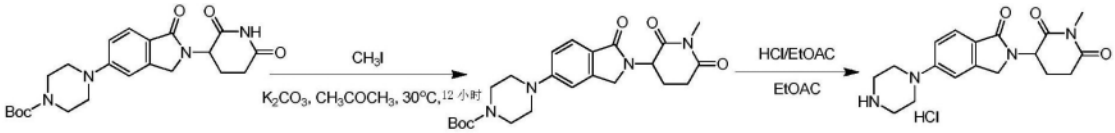


[1977]

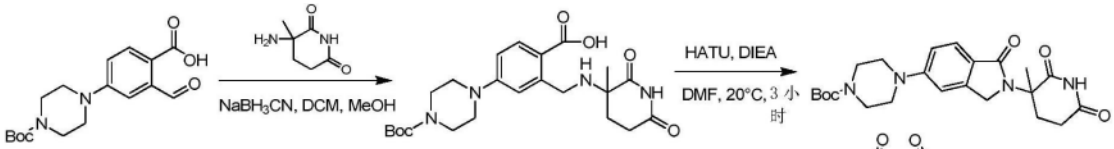


[1978] 制备中间产物的一般合成方案2-28。

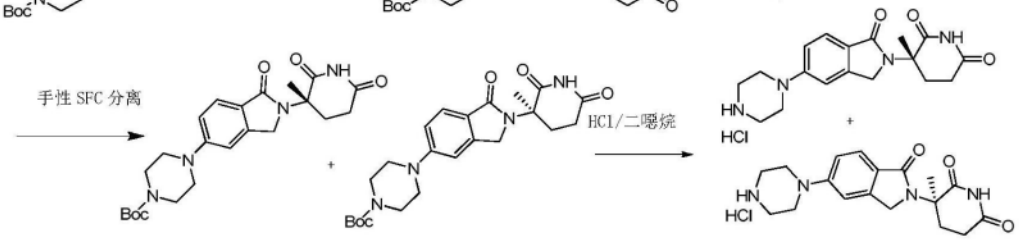
[1979]



[1980] 制备中间产物的一般合成方案2-29。

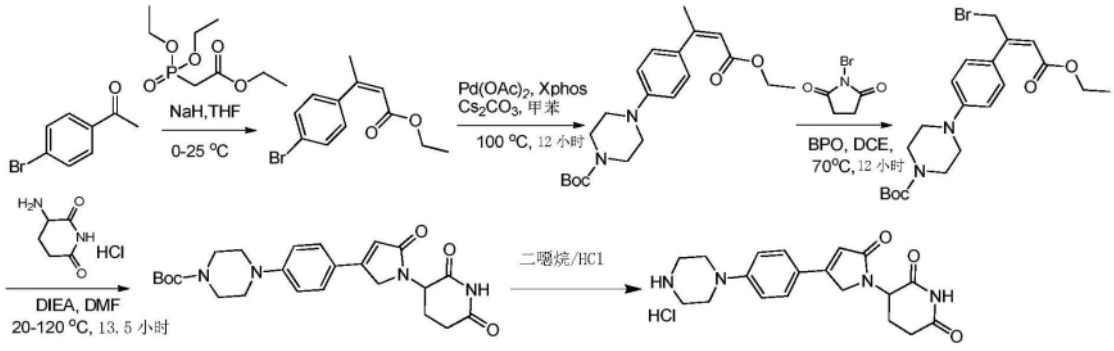


[1981]

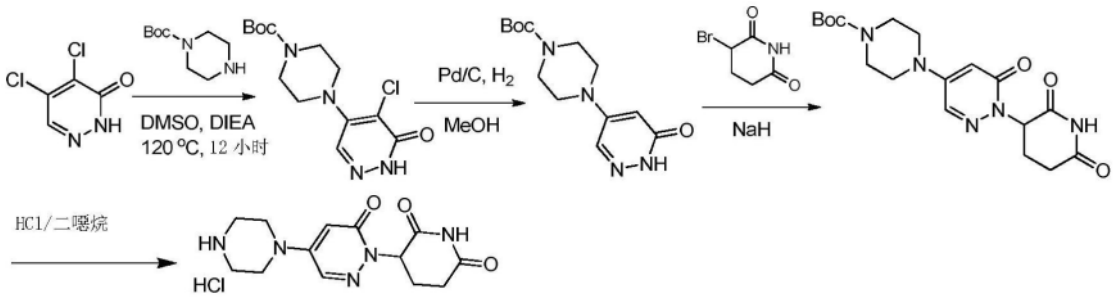


[1982] 制备中间产物的一般合成方案2-30。

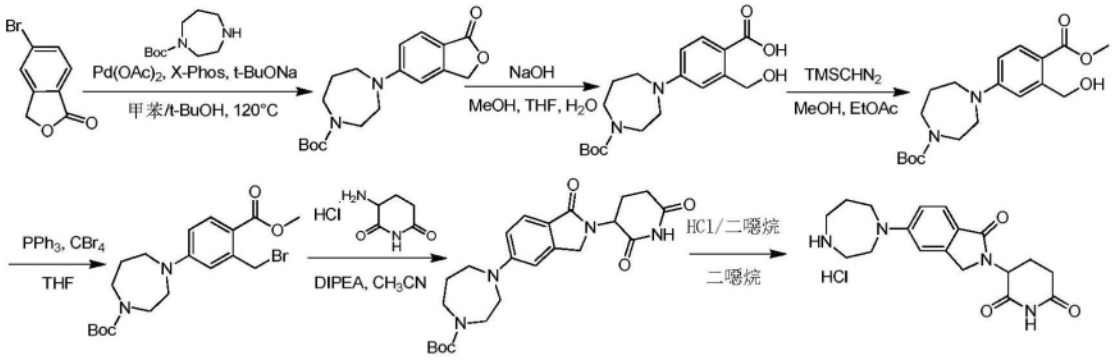
[1983]



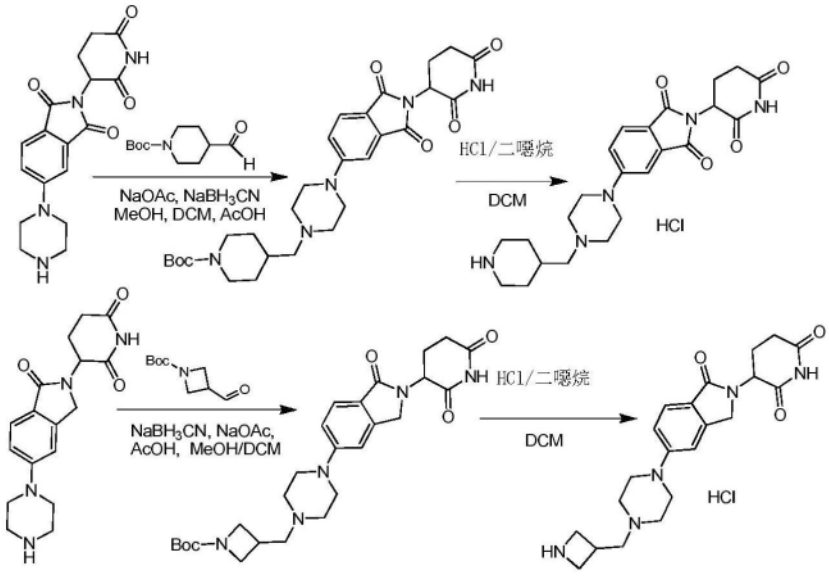
[1984] 制备中间产物的一般合成方案2-31。

[1985] 

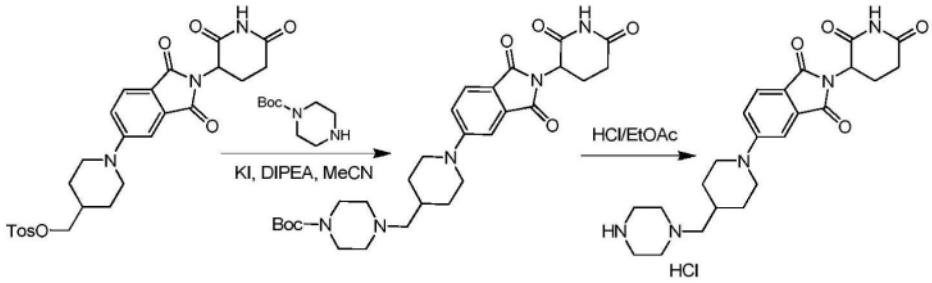
[1986] 制备中间产物的一般合成方案2-32。

[1987] 

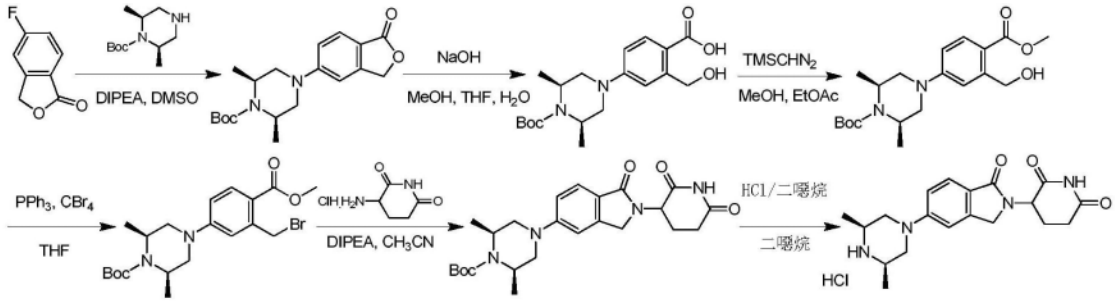
[1988] 制备中间产物的一般合成方案2-33。

[1989] 

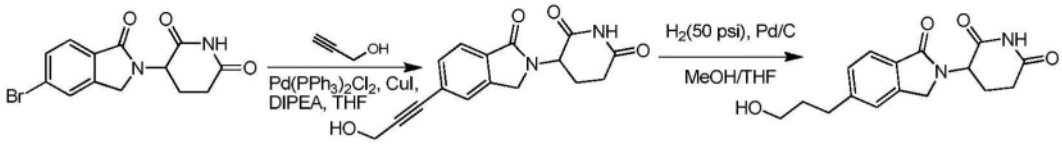
[1990] 制备中间产物的一般合成方案2-34。

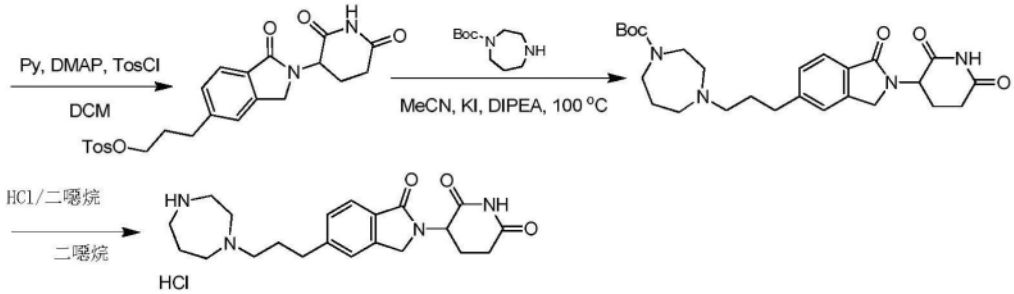
[1991] 

[1992] 制备中间产物的一般合成方案2-35。

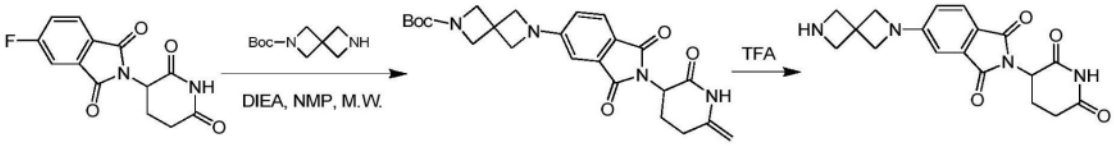
[1993] 

[1994] 制备中间产物的一般合成方案2-36。

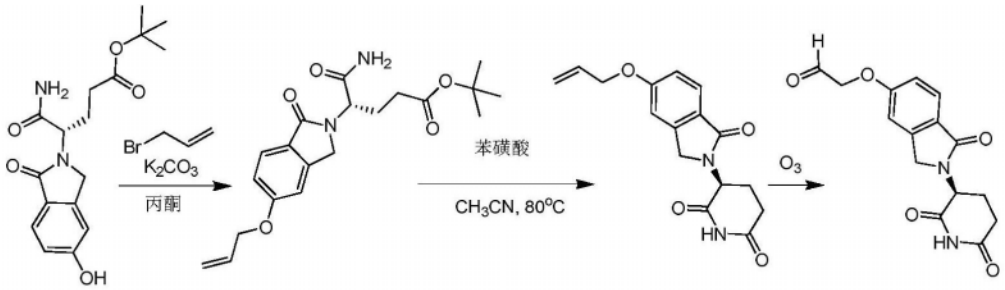


[1995] 

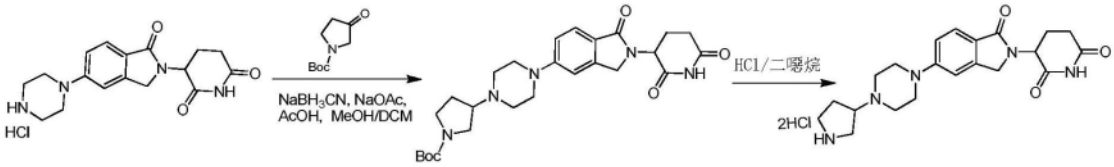
[1996] 制备中间产物的一般合成方案2-37。

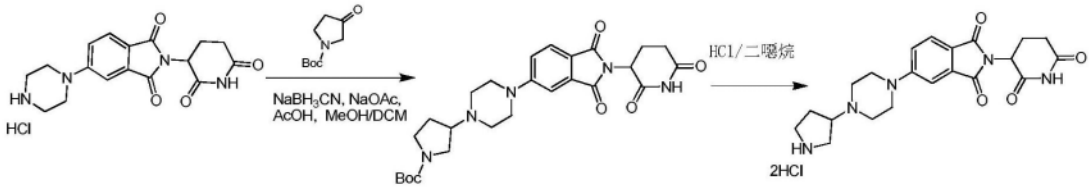
[1997] 

[1998] 制备中间产物的一般合成方案2-38。

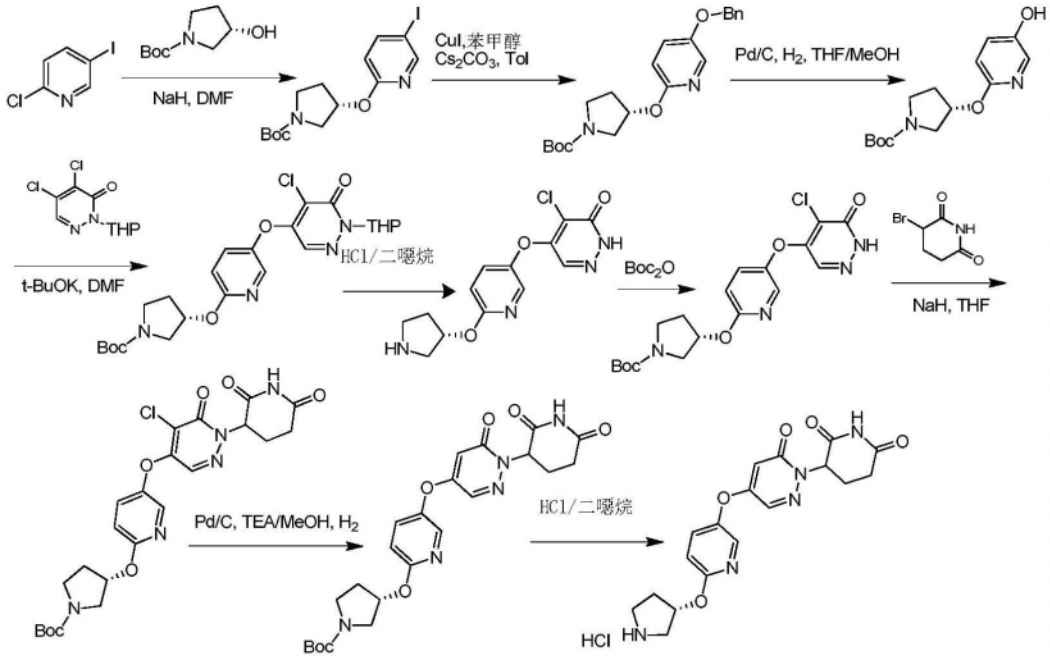
[1999] 

[2000] 制备中间产物的一般合成方案2-39。



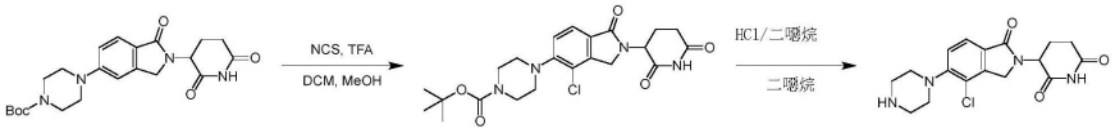
[2001] 

[2002] 制备中间产物的一般合成方案2-40。

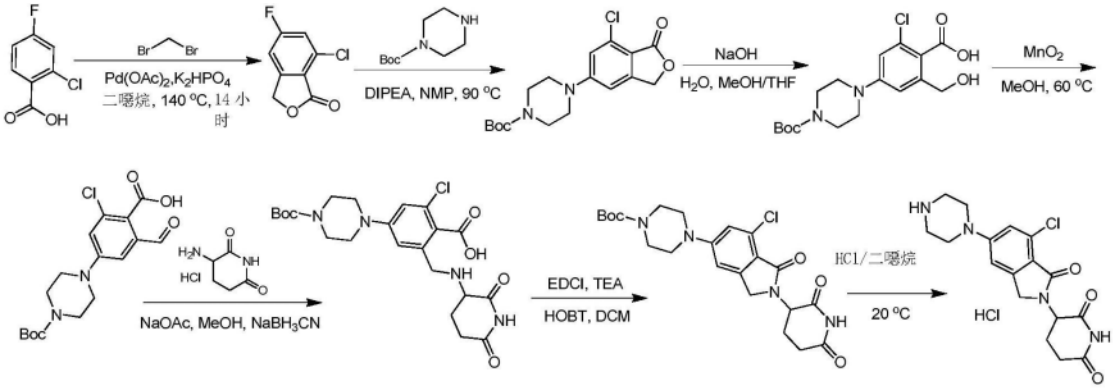
[2003] 

[2004] 制备中间产物的一般合成方案2-41a和2-41b。

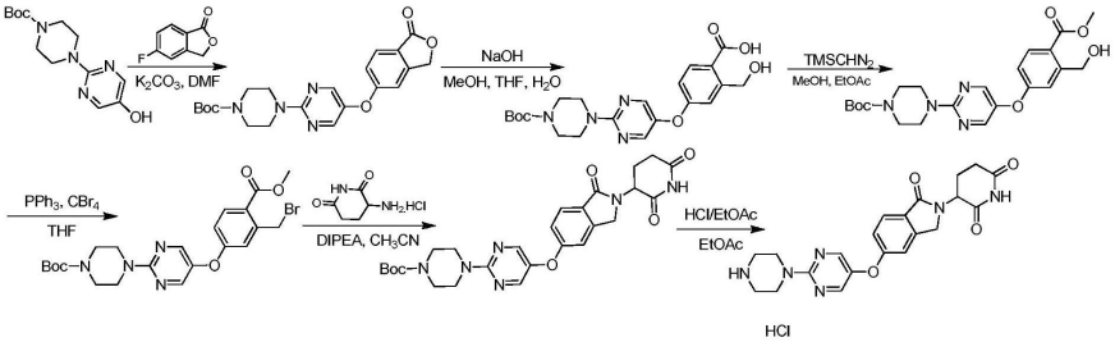
[2005] 方案2-41a

[2006] 

[2007] 方案2-41b

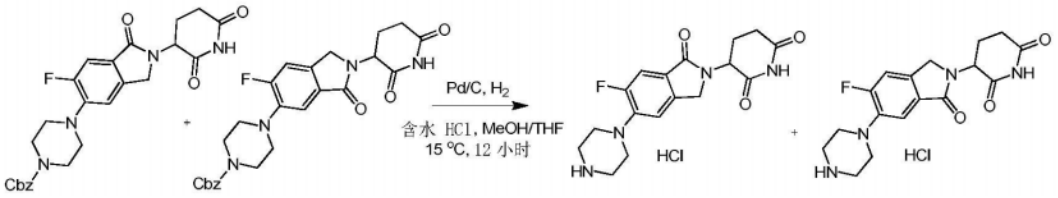
[2008] 

[2009] 制备中间产物的一般合成方案2-42。

[2010] 

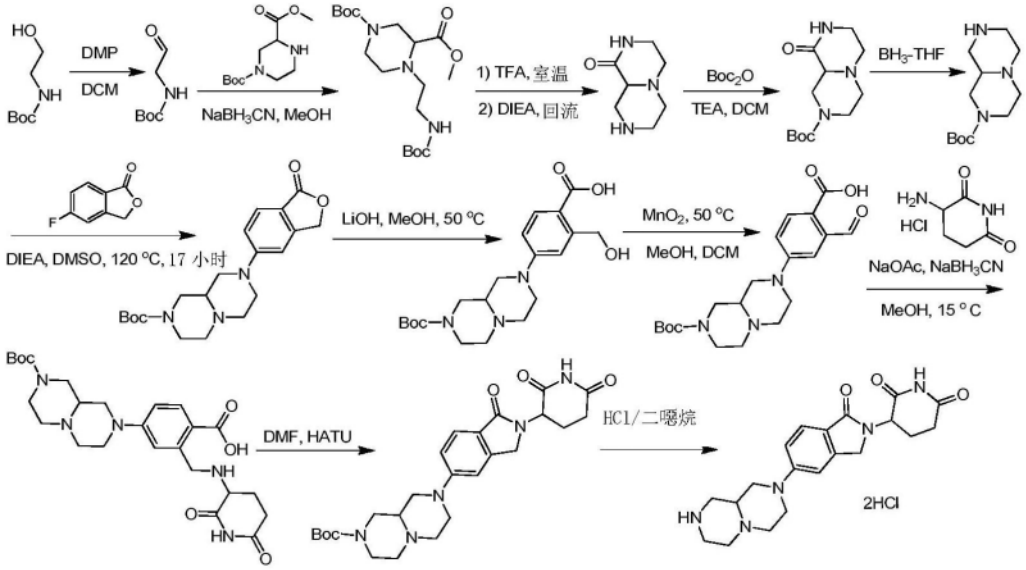
[2011] 制备中间产物的一般合成方案2-43。

[2012]



[2013] 制备中间产物的一般合成方案2-44。

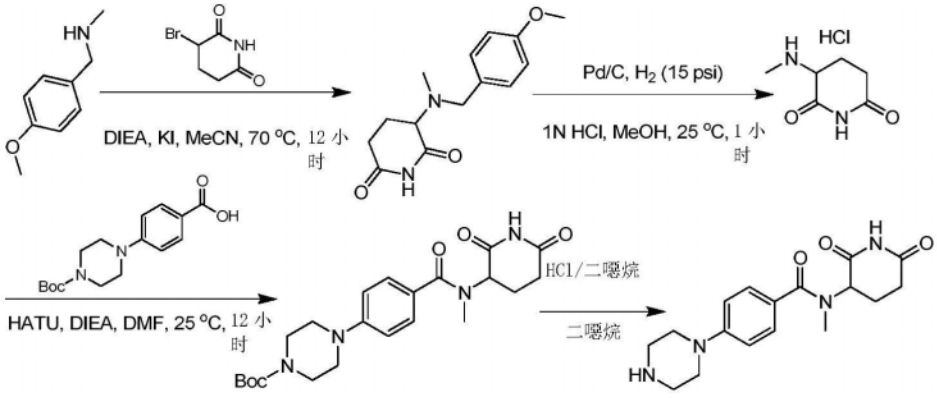
[2014]



[2015] 制备中间产物的一般合成方案2-45a到2-45c。

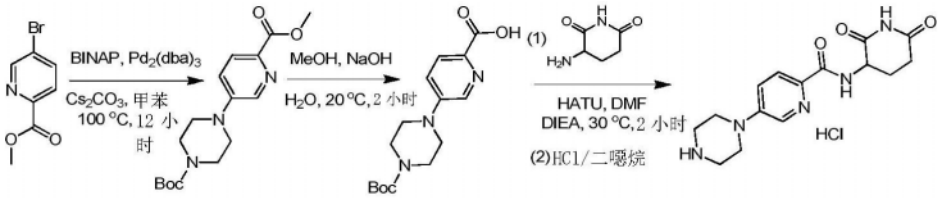
[2016] 方案2-45a

[2017]

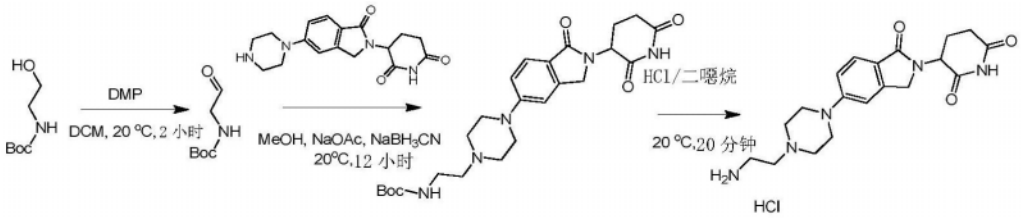


[2018] 方案2-45b

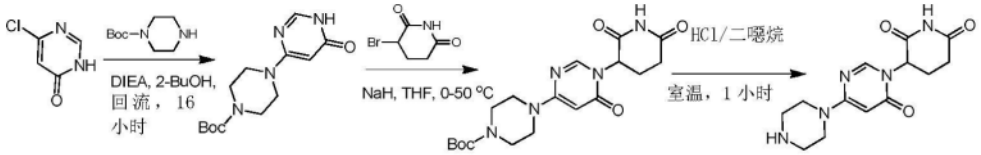
[2019]



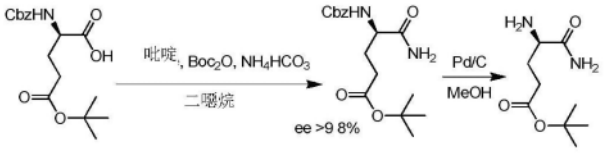
[2020] 方案2-45c

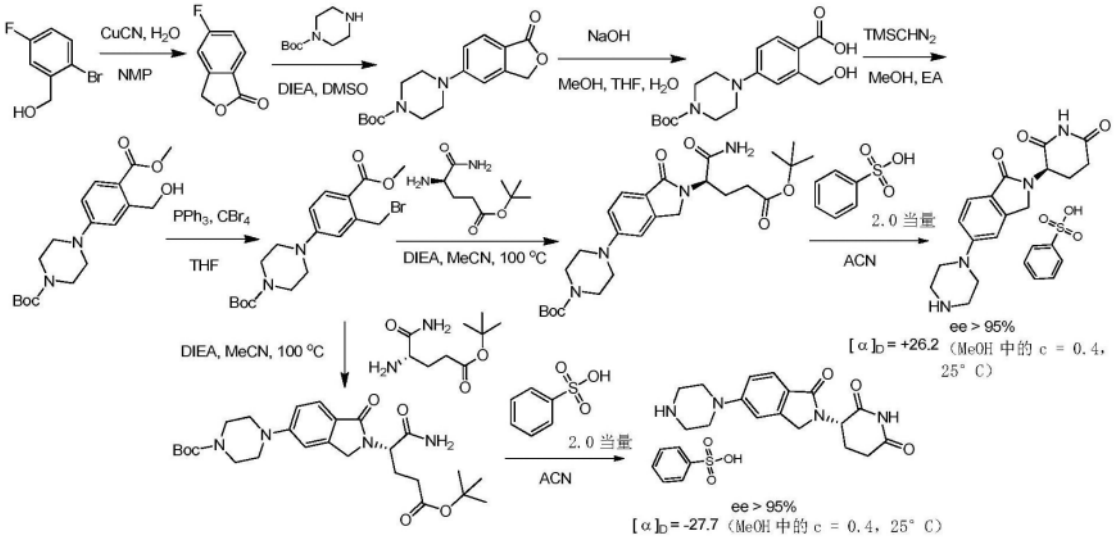
[2021] 

[2022] 制备中间产物的一般合成方案2-46。

[2023] 

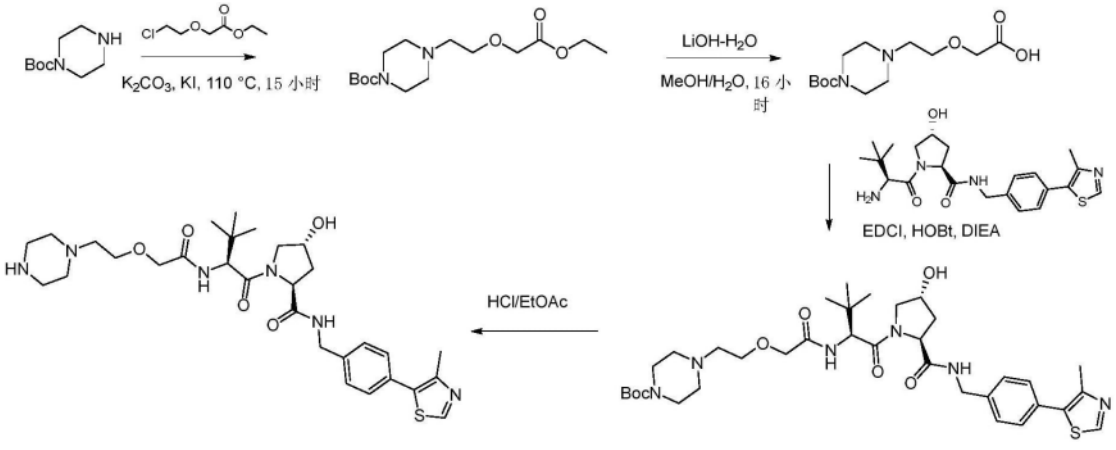
[2024] 制备中间产物的一般合成方案2-47。

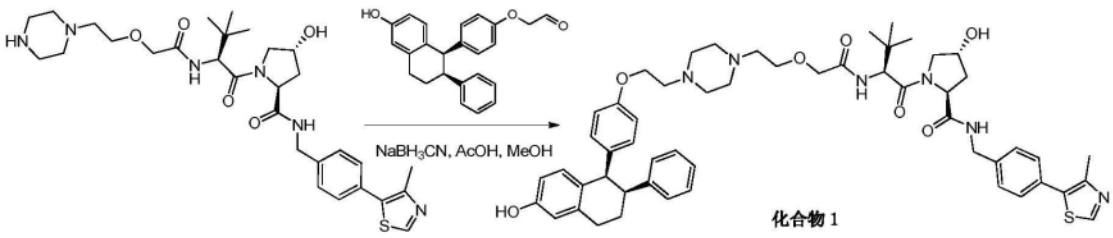


[2025] 

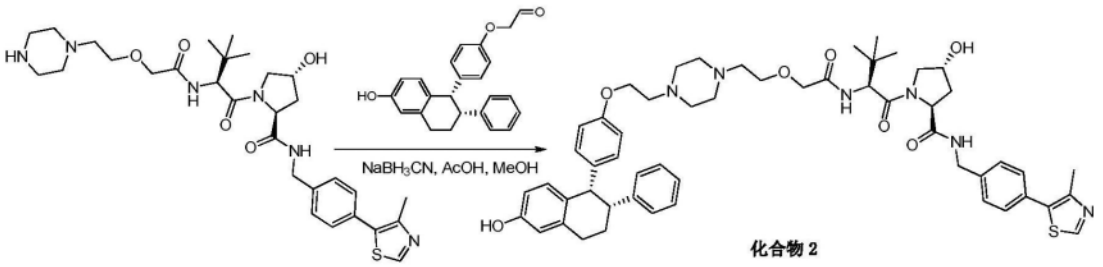
[2026] 一般合成方案3-1到3-88描述了用于制备本公开的代表性嵌合化合物的途径。

[2027] 一般合成方案3-1。

[2028] 



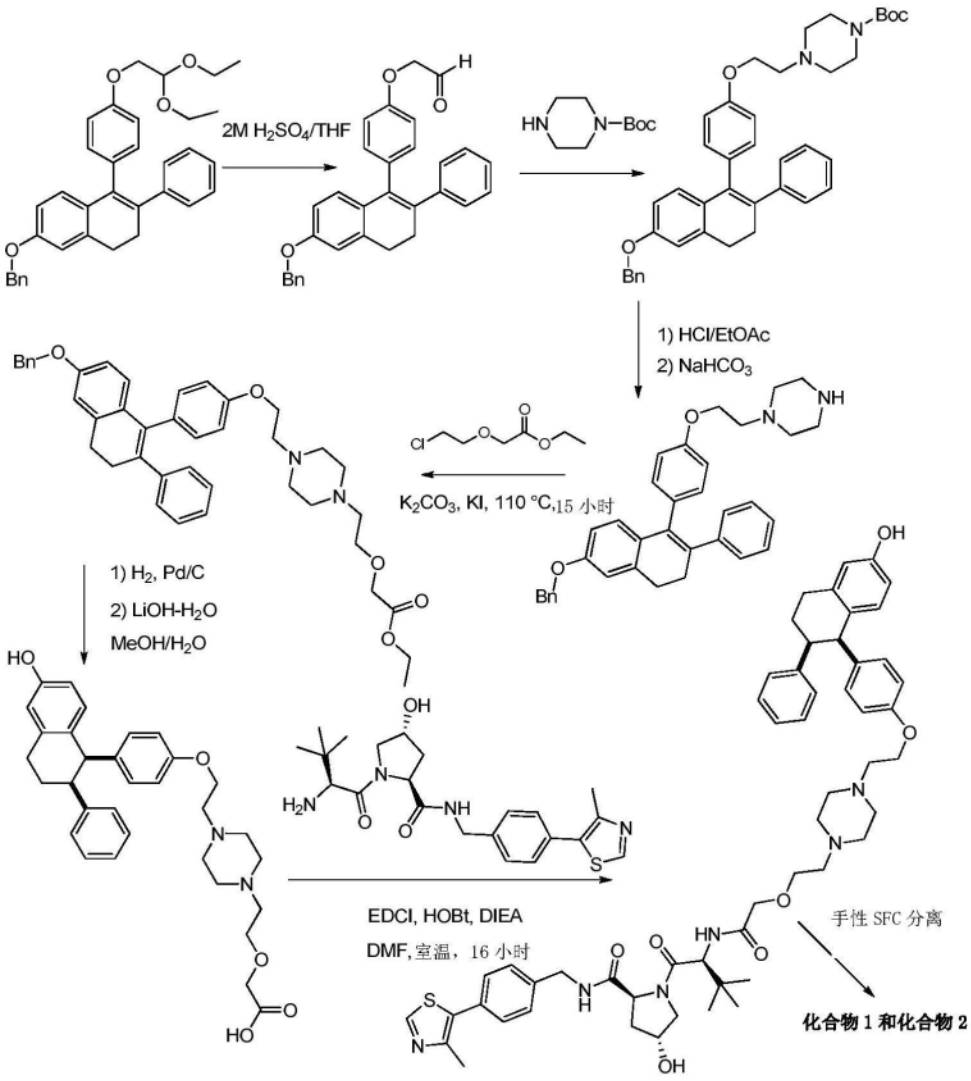
[2029]



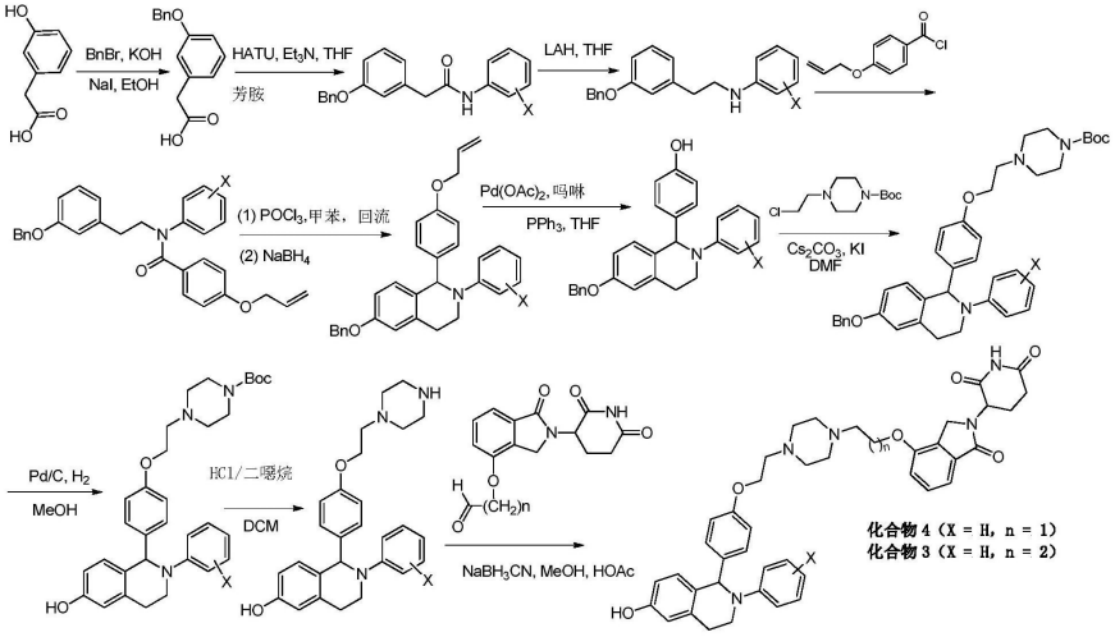
[2030] 可替代地,化合物1和化合物2也可以使用合成方案3-2制备。

[2031] 一般合成方案3-2。

[2032]

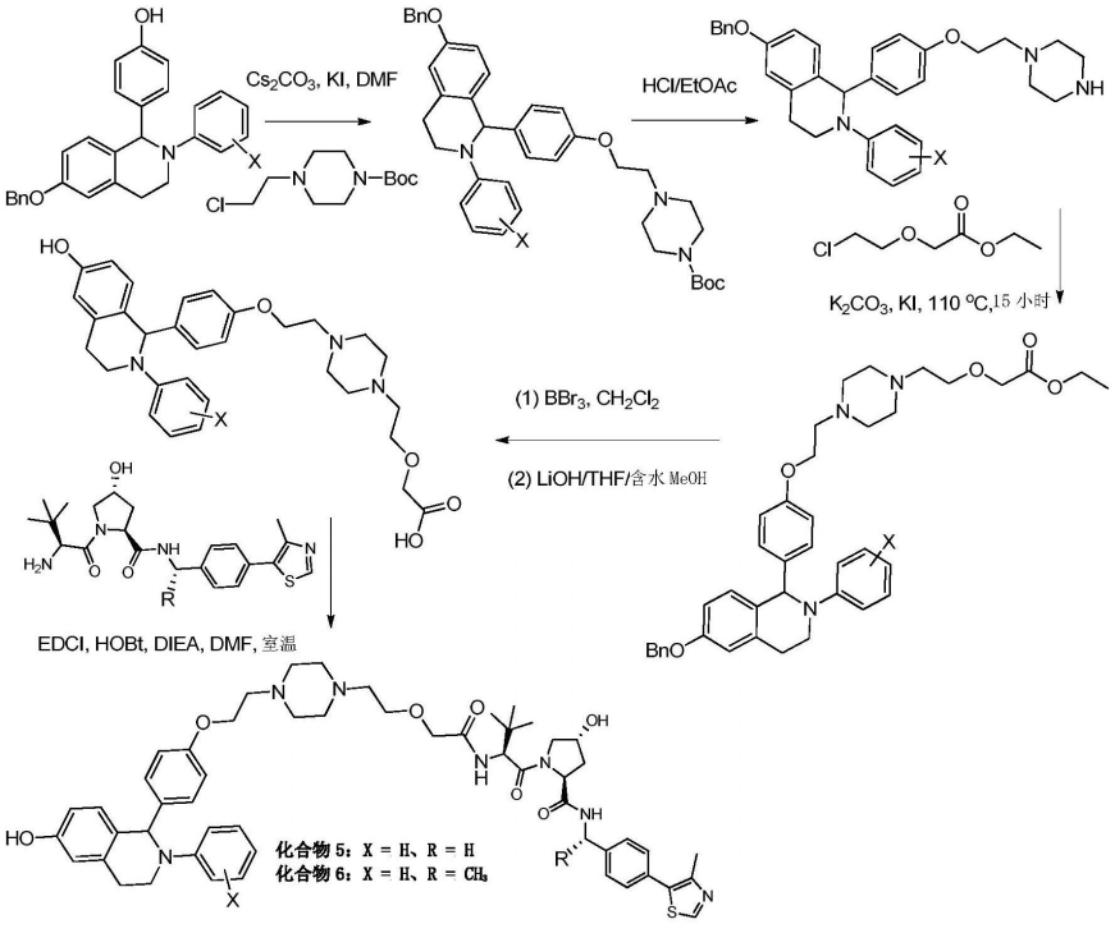


[2033] 一般合成方案3-3。

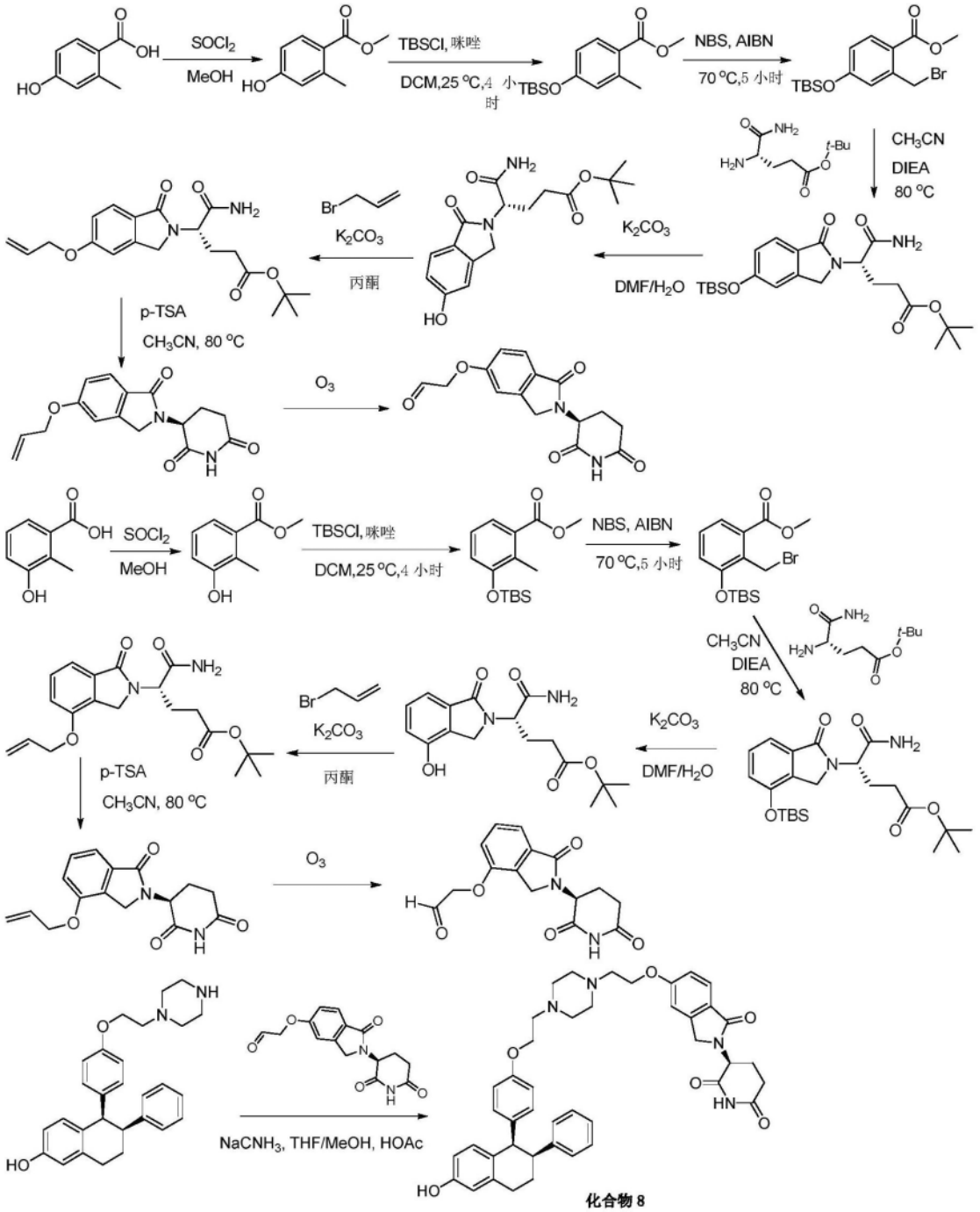
[2034] 

[2035] 其中方案3-3中的X可以是H、F、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)、OCH_3、CF_3；并且芳环可以被X单取代或二取代。

[2036] 一般合成方案3-4。

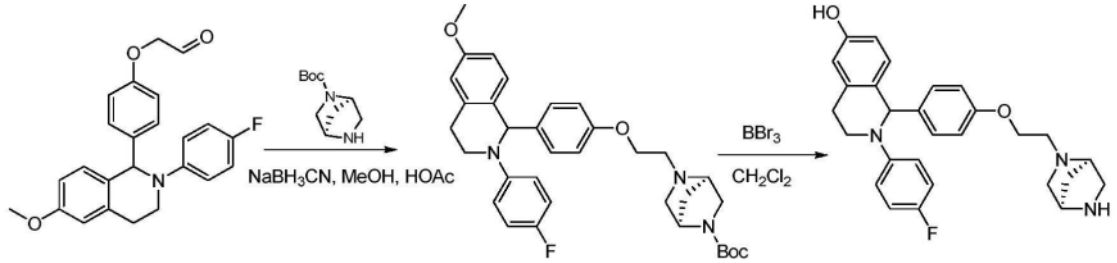
[2037] 

[2038] 一般合成方案3-5。

[2039] 

化合物 8

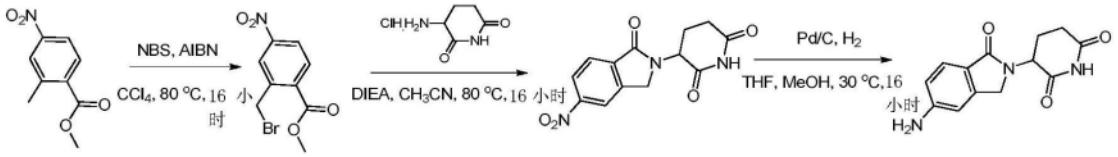
[2040] 一般合成方案3-6。



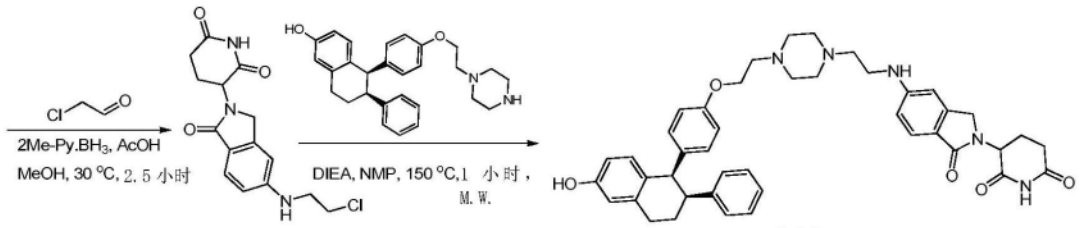
[2041]

化合物 9

[2042] 一般合成方案3-7。

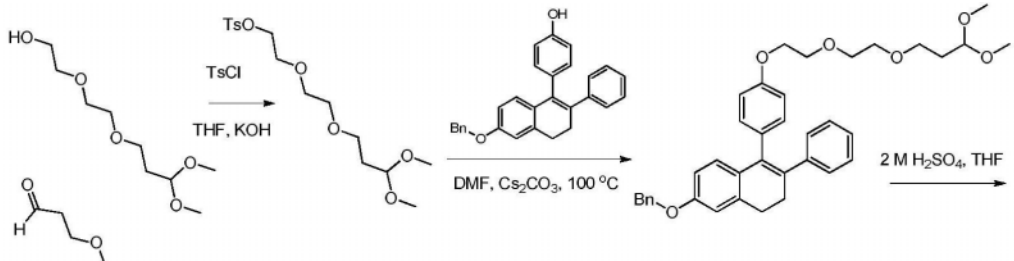


[2043]

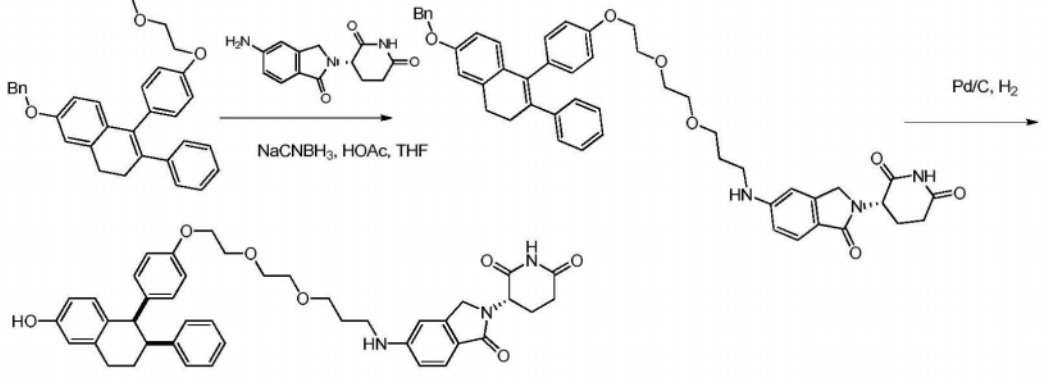


化合物 11

[2044] 一般合成方案3-8。



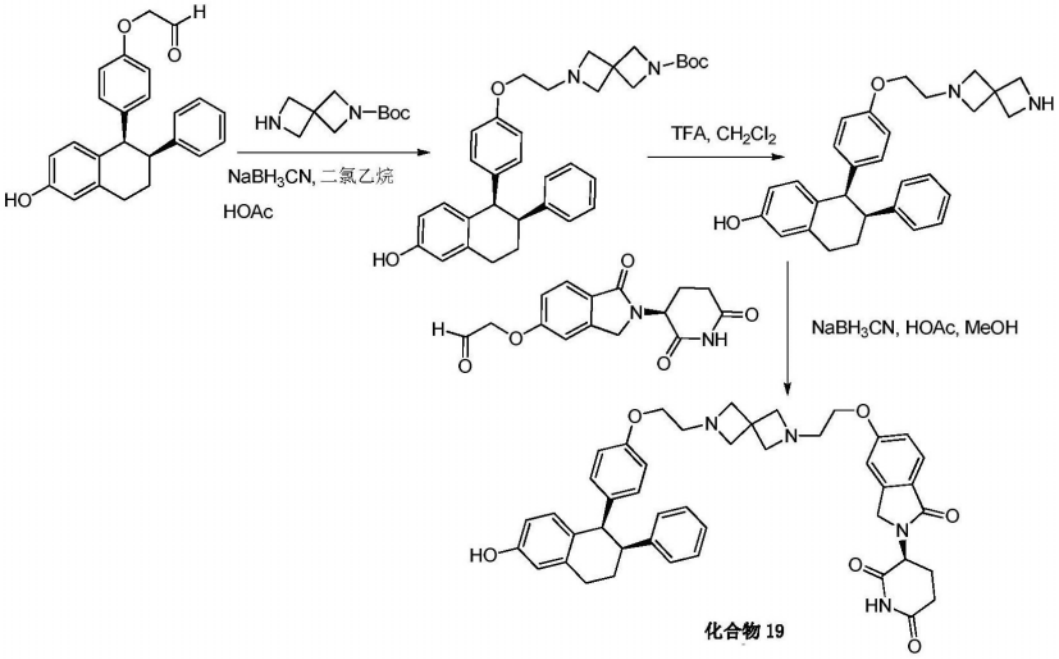
[2045]



化合物 15

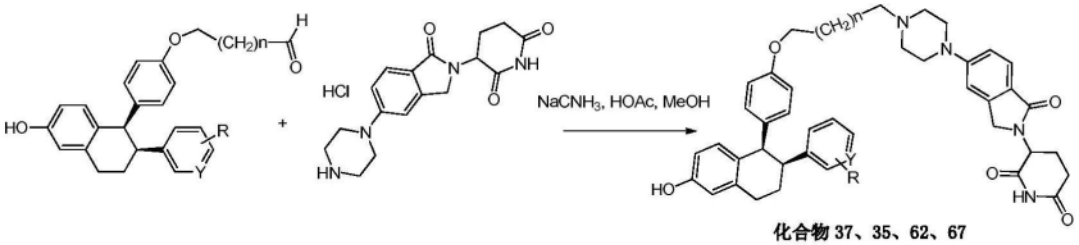
[2046] 一般合成方案3-9。

[2047]



化合物 19

[2048] 一般合成方案3-10。

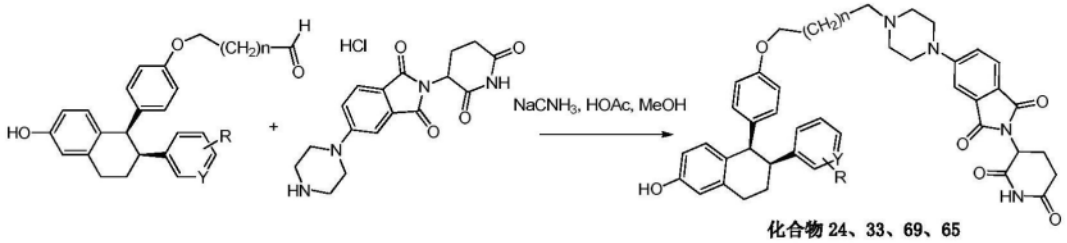


化合物 37、35、62、67

n = 0, 2, 3, 4

R = H, Y = CH

[2049]

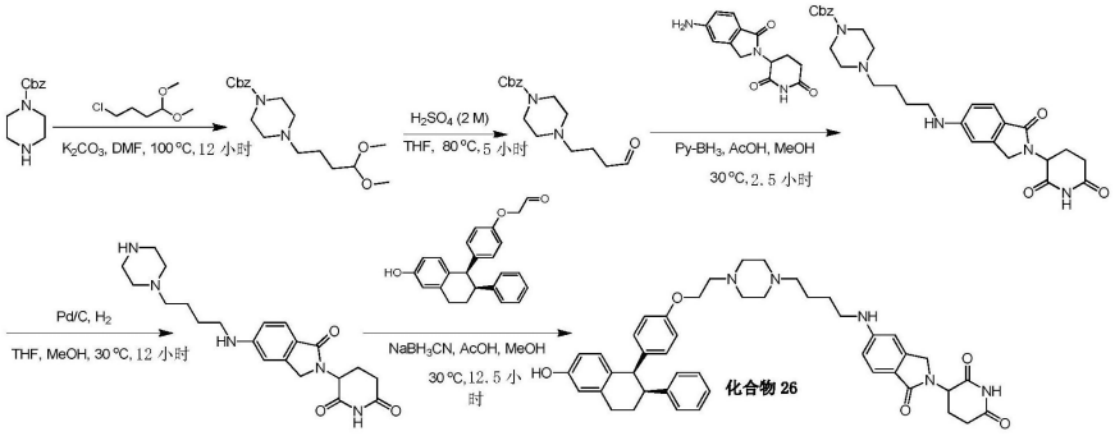


化合物 24、33、69、65

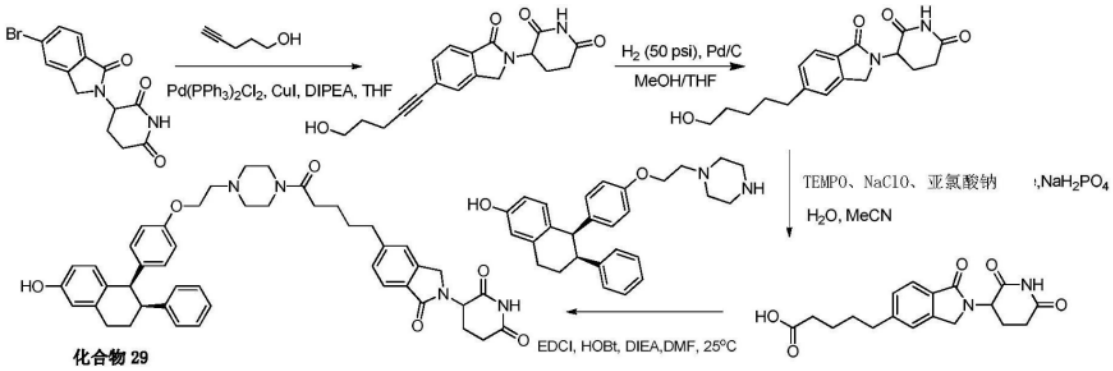
n = 0, 2, 3, 4

R = H, Y = CH

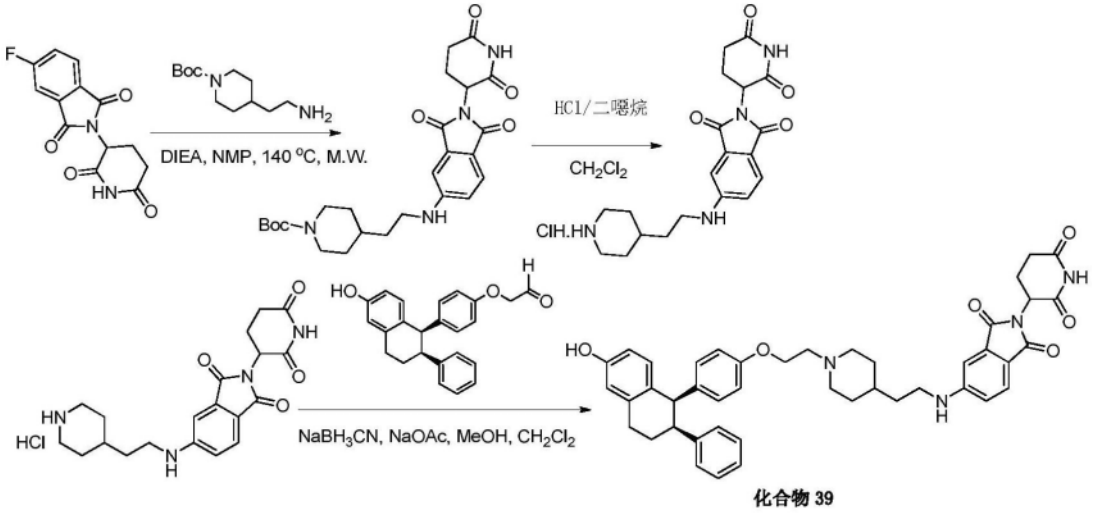
[2050] 一般合成方案3-11。

[2051] 

[2052] 一般合成方案3-12。

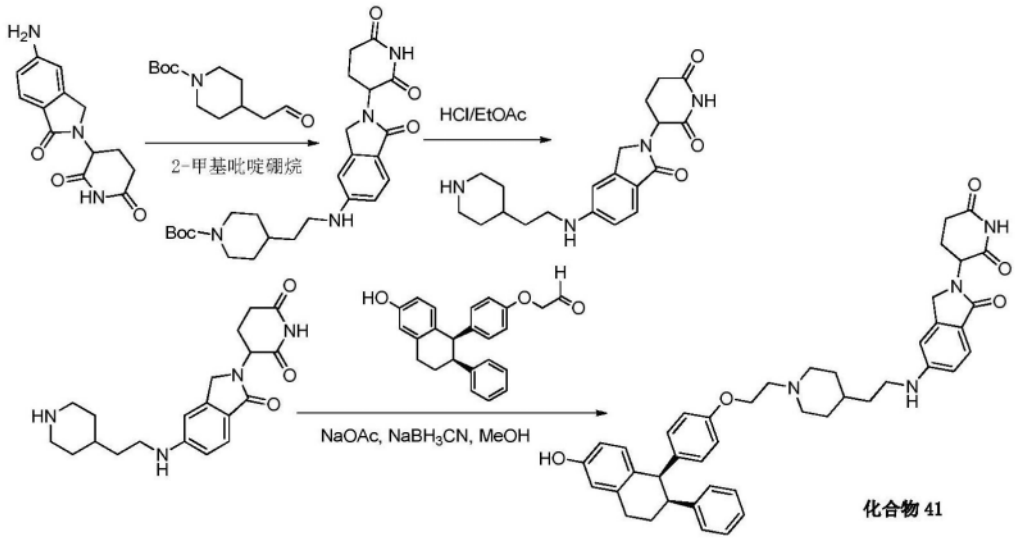
[2053] 

[2054] 一般合成方案3-13。



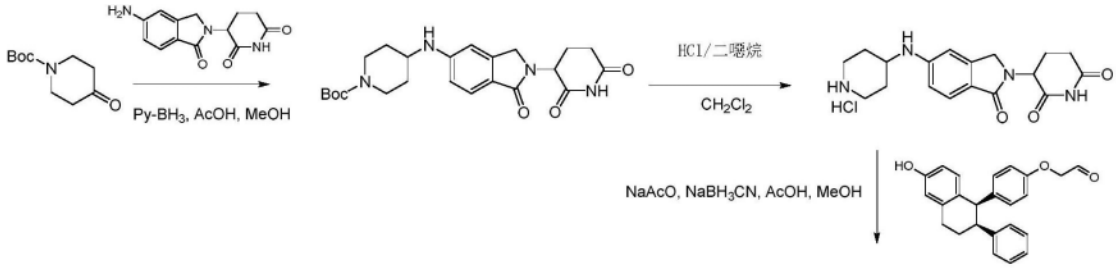
化合物 39

[2055]

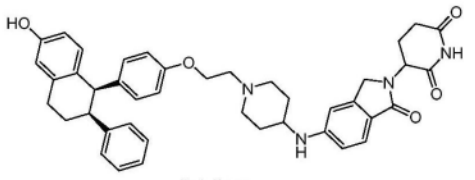


化合物 41

[2056] 一般合成方案3-14。

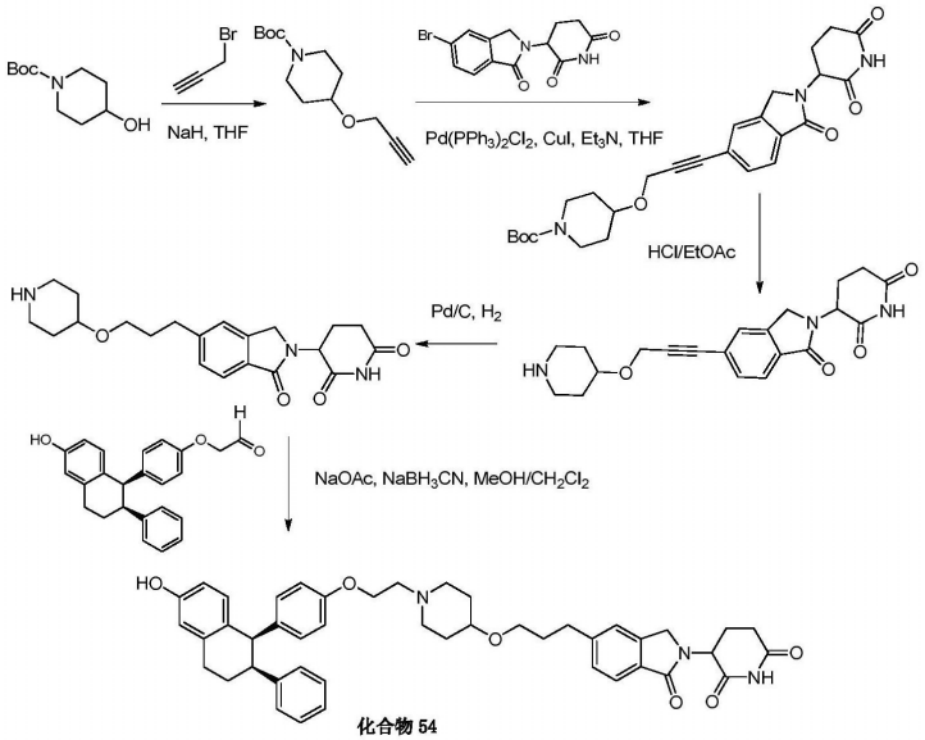


[2057]



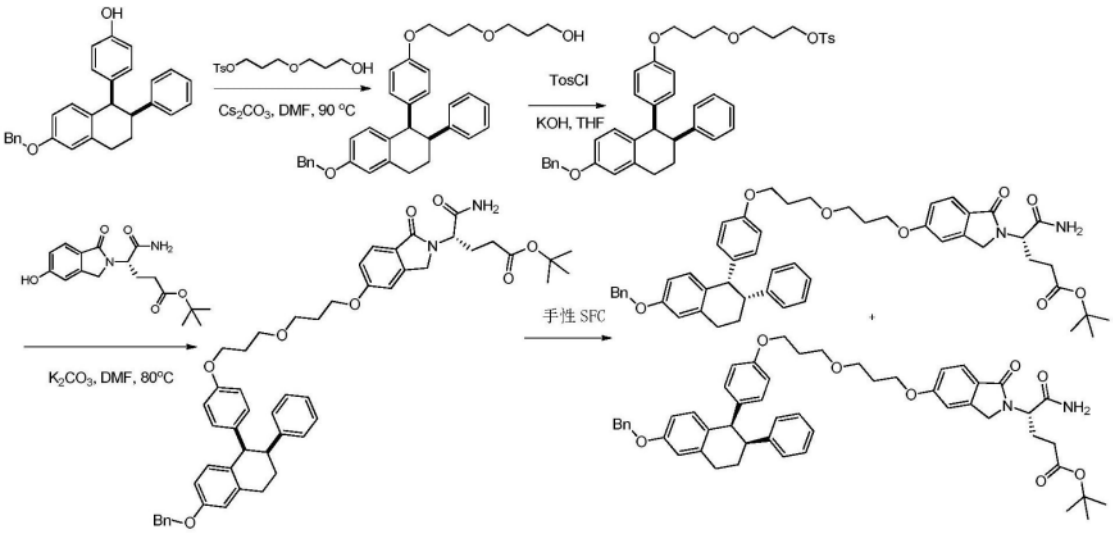
化合物 48

[2058] 一般合成方案3-15。

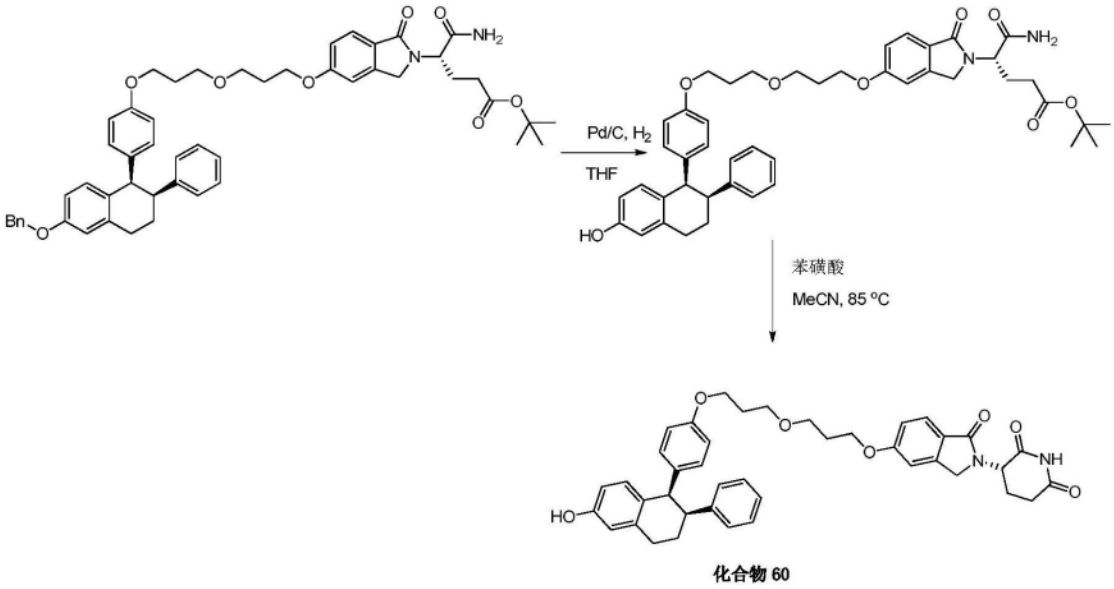
[2059] 

化合物 54

[2060] 一般合成方案3-16。

[2061] 

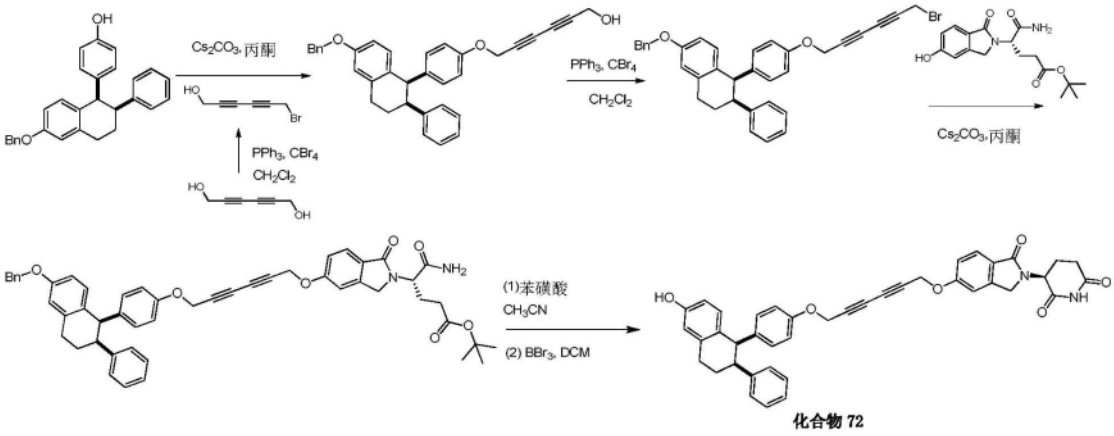
[2062]



化合物 60

[2063] 一般合成方案3-17。

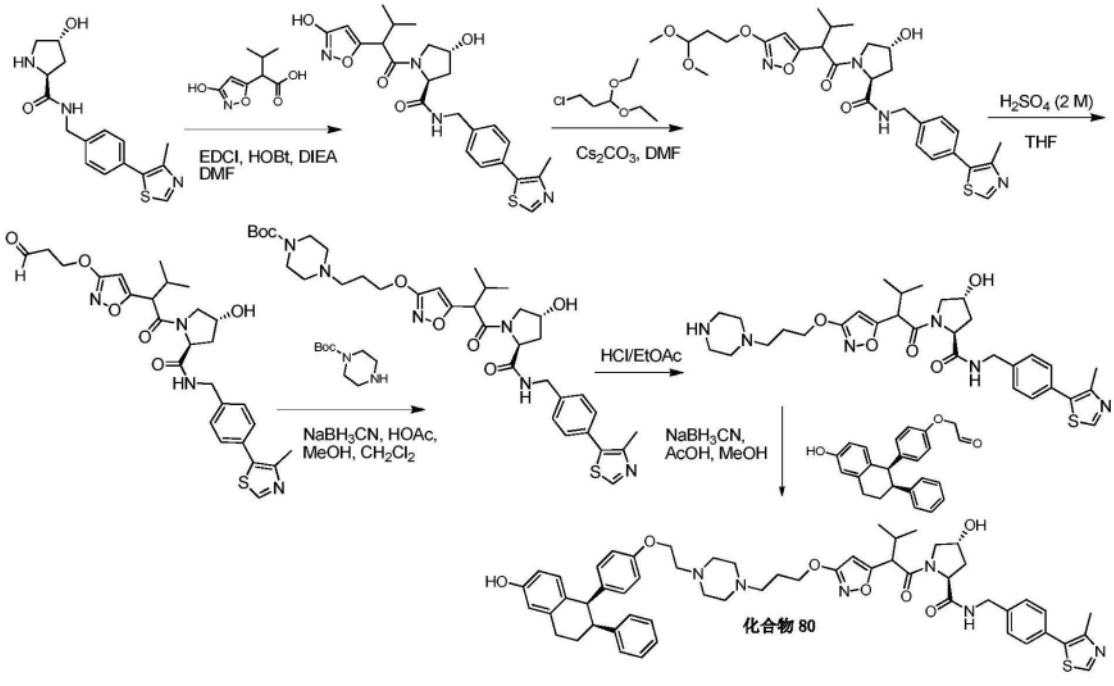
[2064]



化合物 72

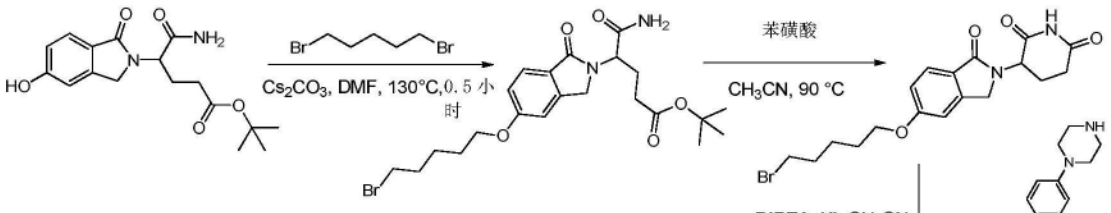
[2065] 一般合成方案3-18。

[2066]

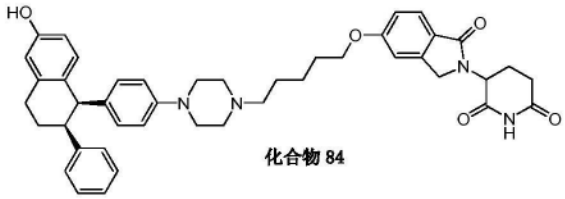


化合物 80

[2067] 一般合成方案3-19。

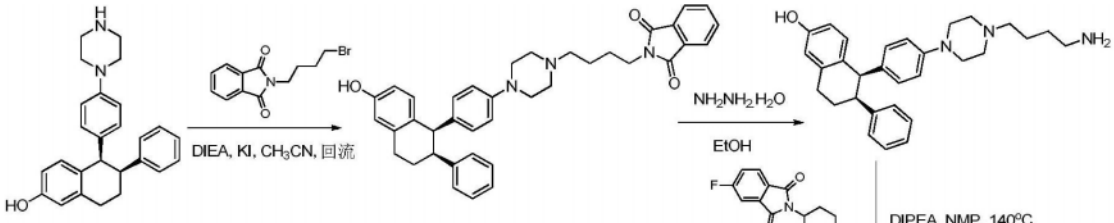


[2068]



化合物 84

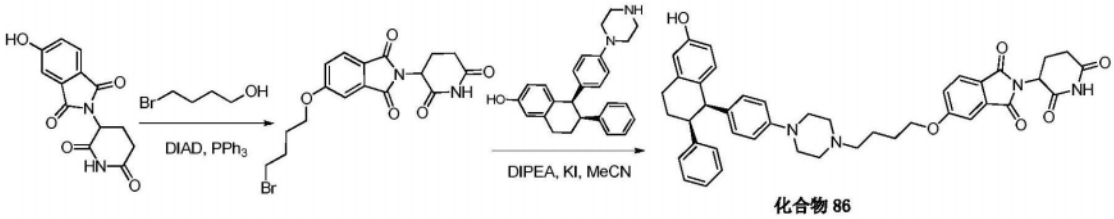
[2069] 一般合成方案3-20。



[2070]

化合物 96

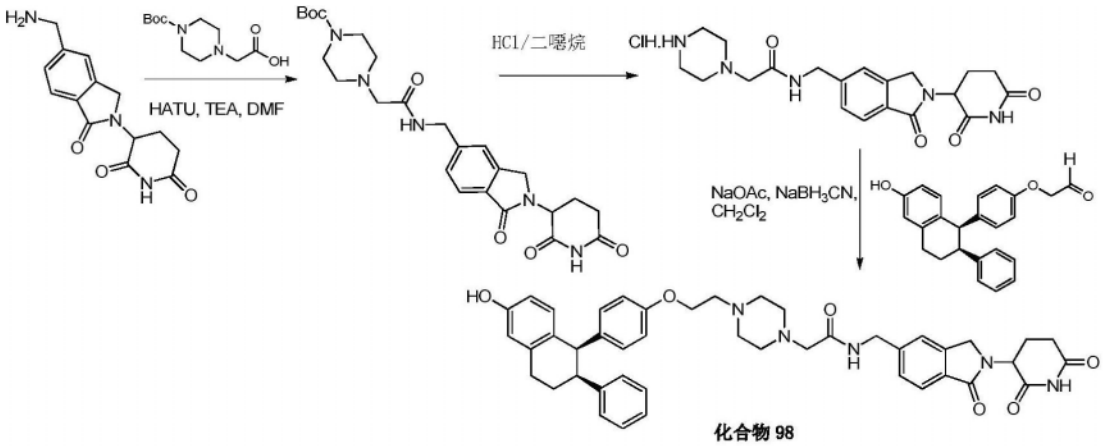
[2071] 一般合成方案3-21。



[2072]

化合物 86

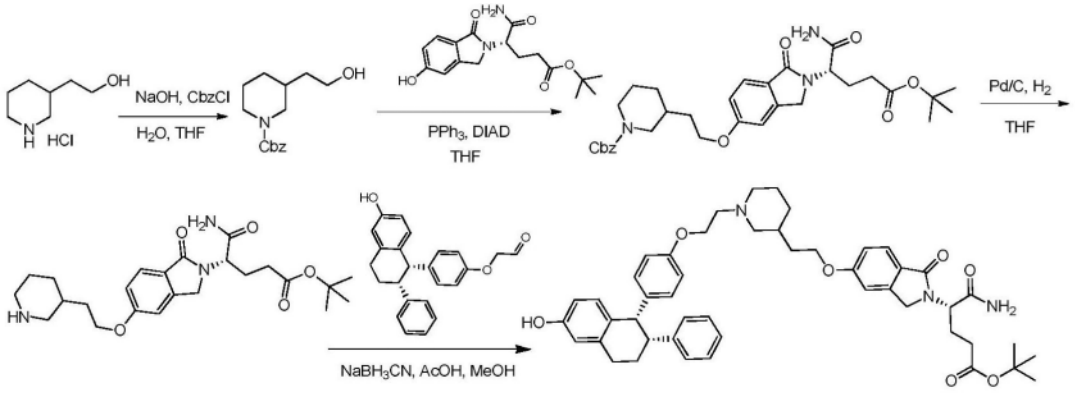
[2073] 一般合成方案3-22。



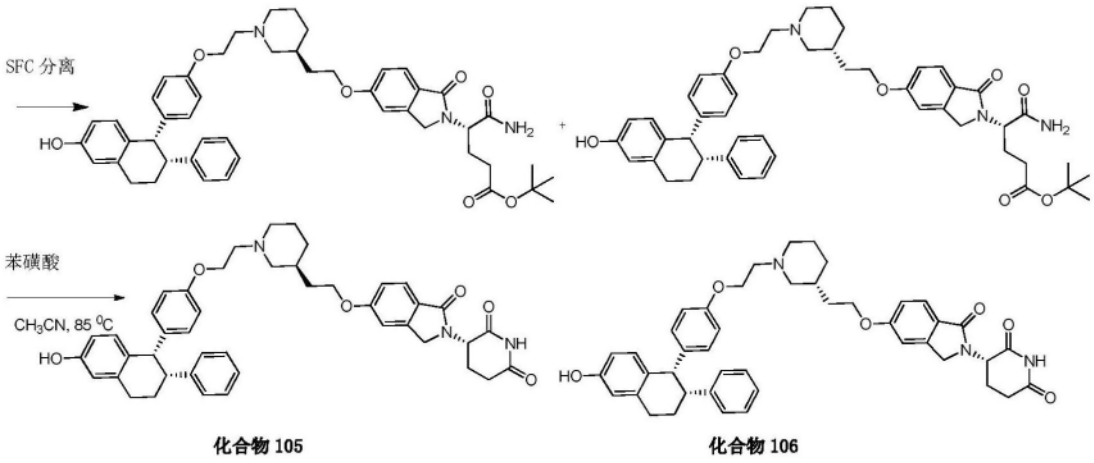
[2074]

化合物 98

[2075] 一般合成方案3-23。

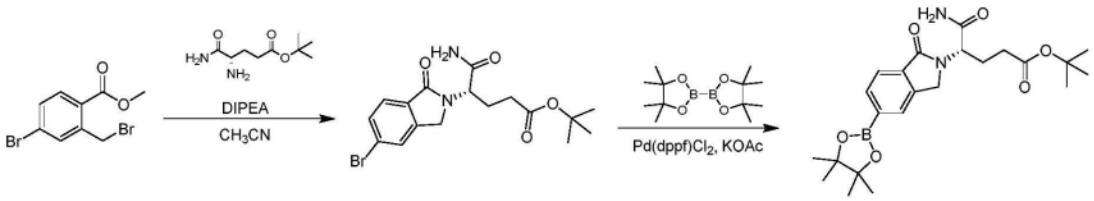


[2076]

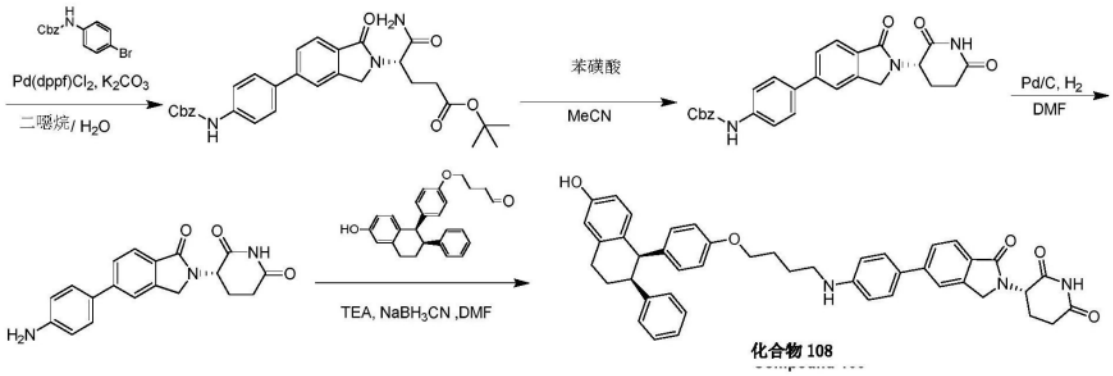


化合物 105 化合物 106

[2077] 制备请求保护的化合物的一般合成方案3-24

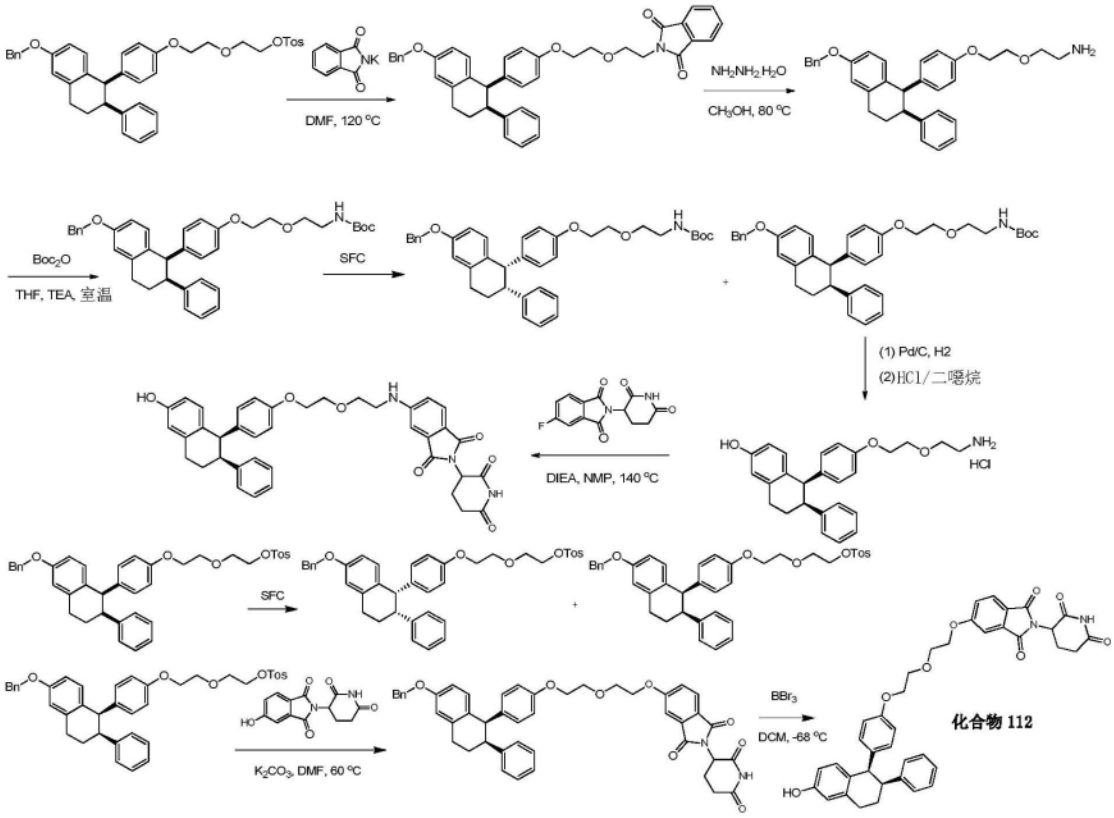


[2078]

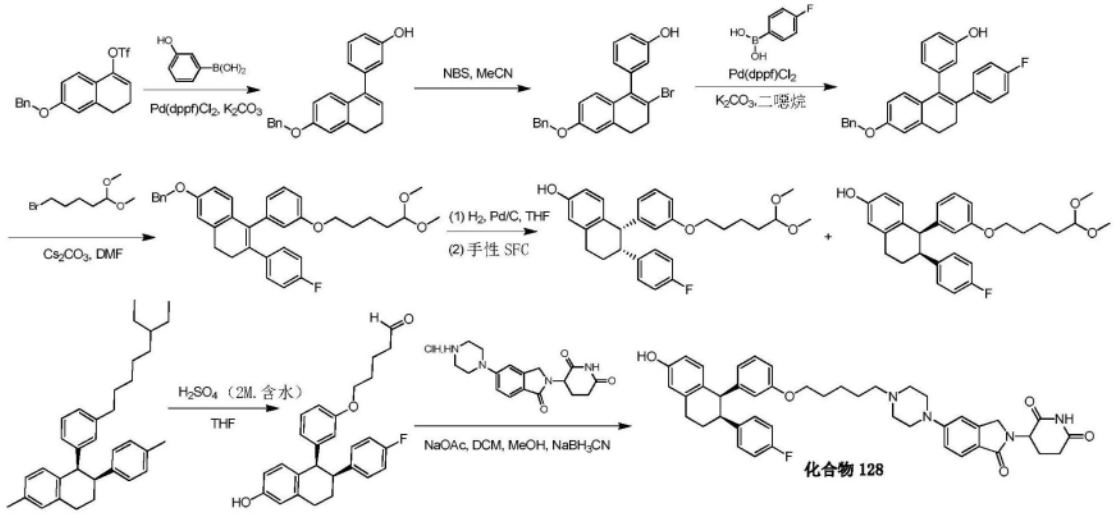


化合物 108

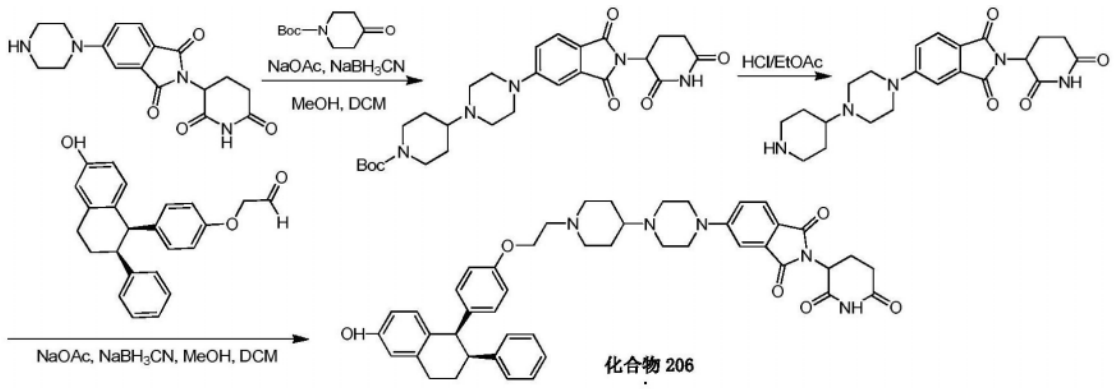
[2079] 一般合成方案3-25。

[2080] 

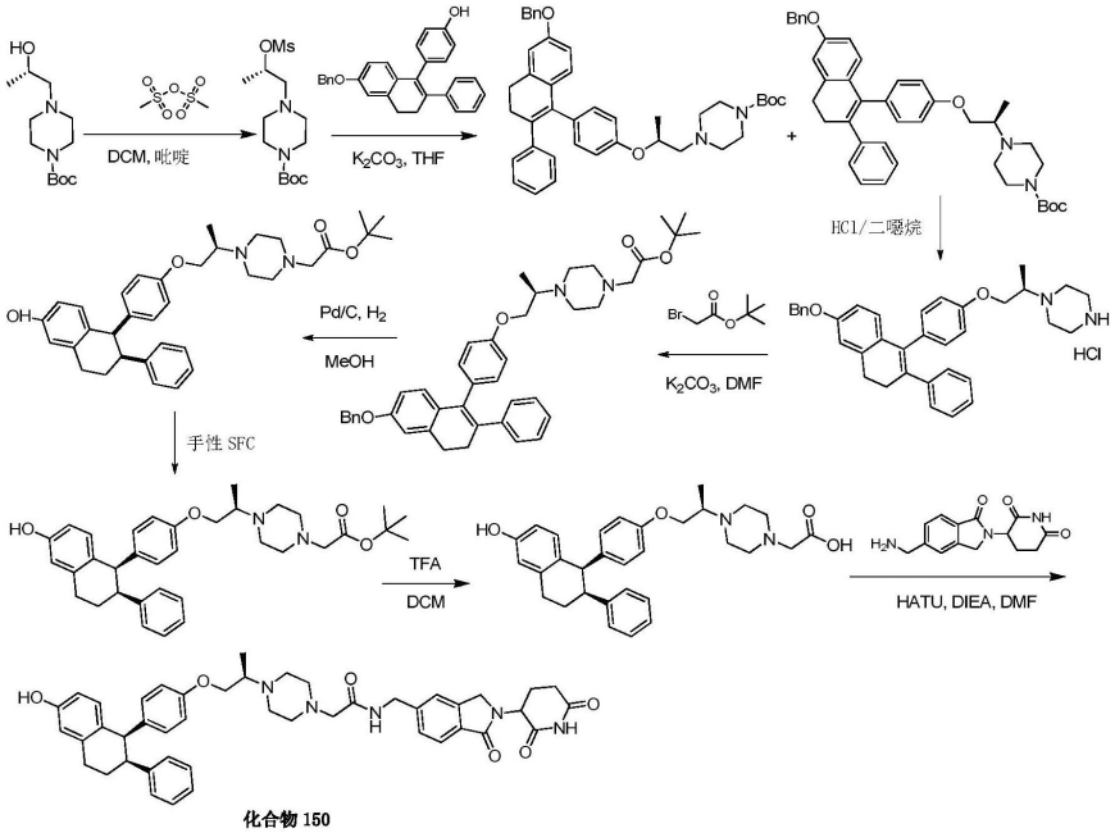
[2081] 一般合成方案3-26。

[2082] 

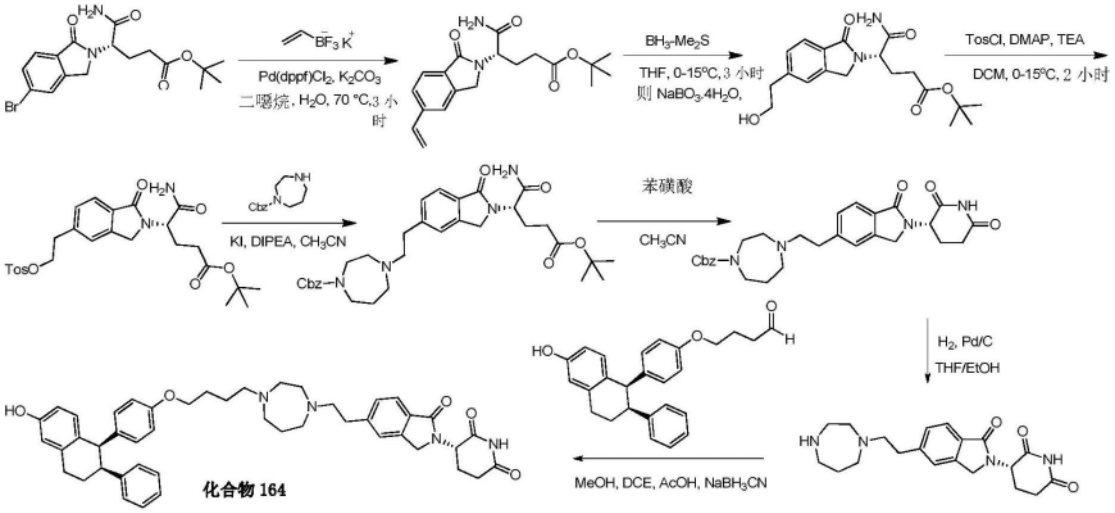
[2083] 一般合成方案3-27。

[2084] 

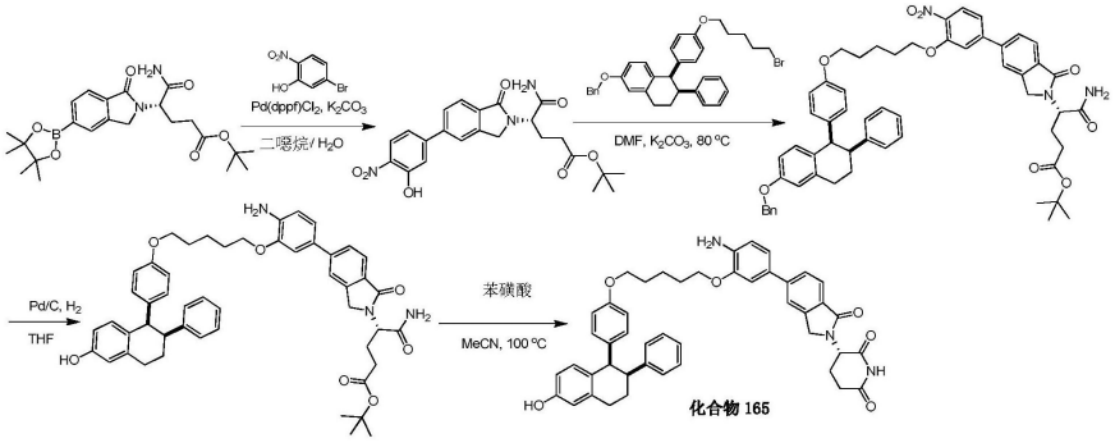
[2085] 一般合成方案3-28。

[2086] 

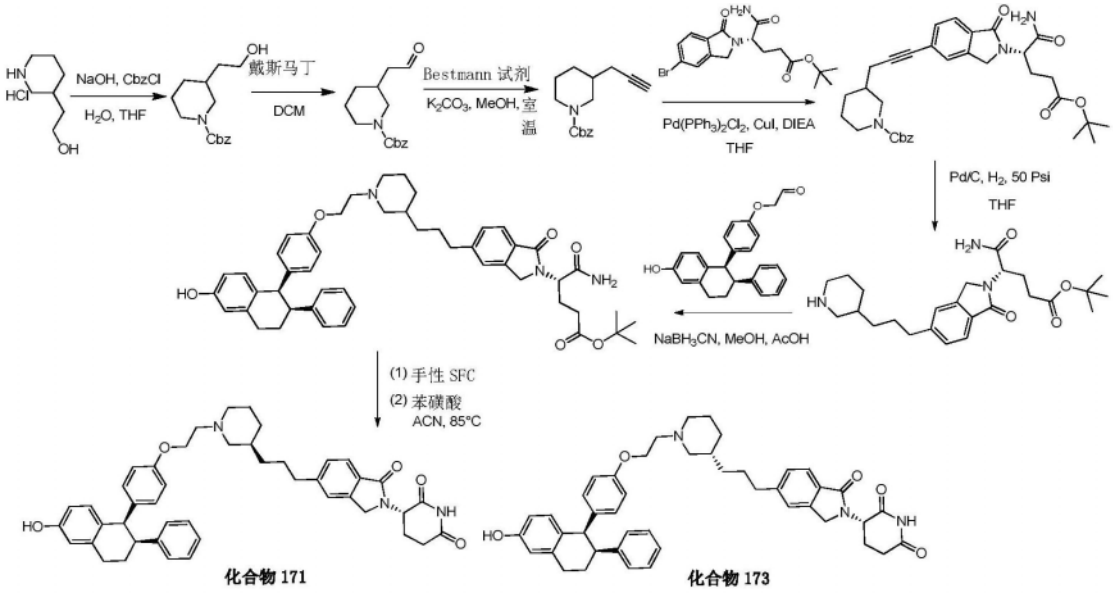
[2087] 一般合成方案3-29。

[2088] 

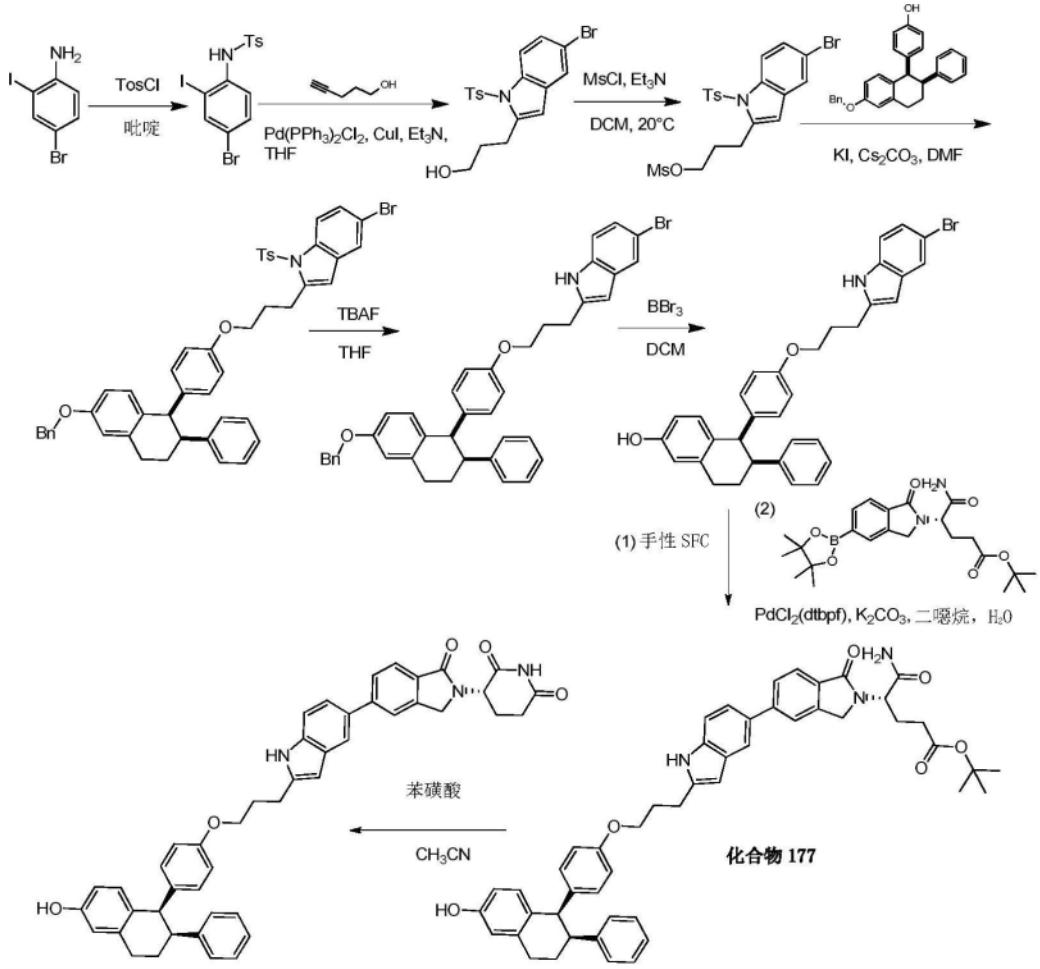
[2089] 一般合成方案3-30。

[2090] 

[2091] 一般合成方案3-31。

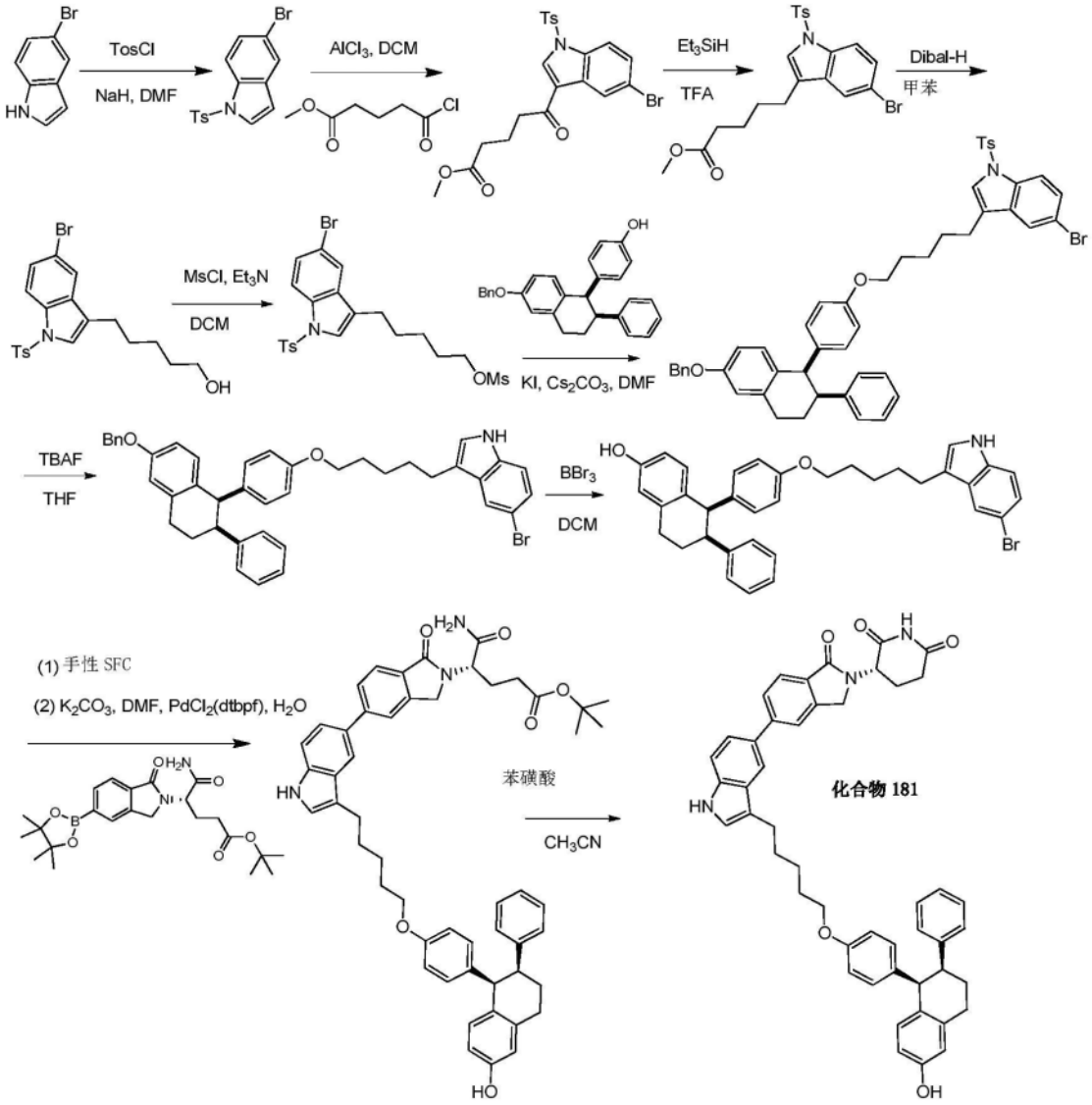
[2092] 

[2093] 一般合成方案3-32。

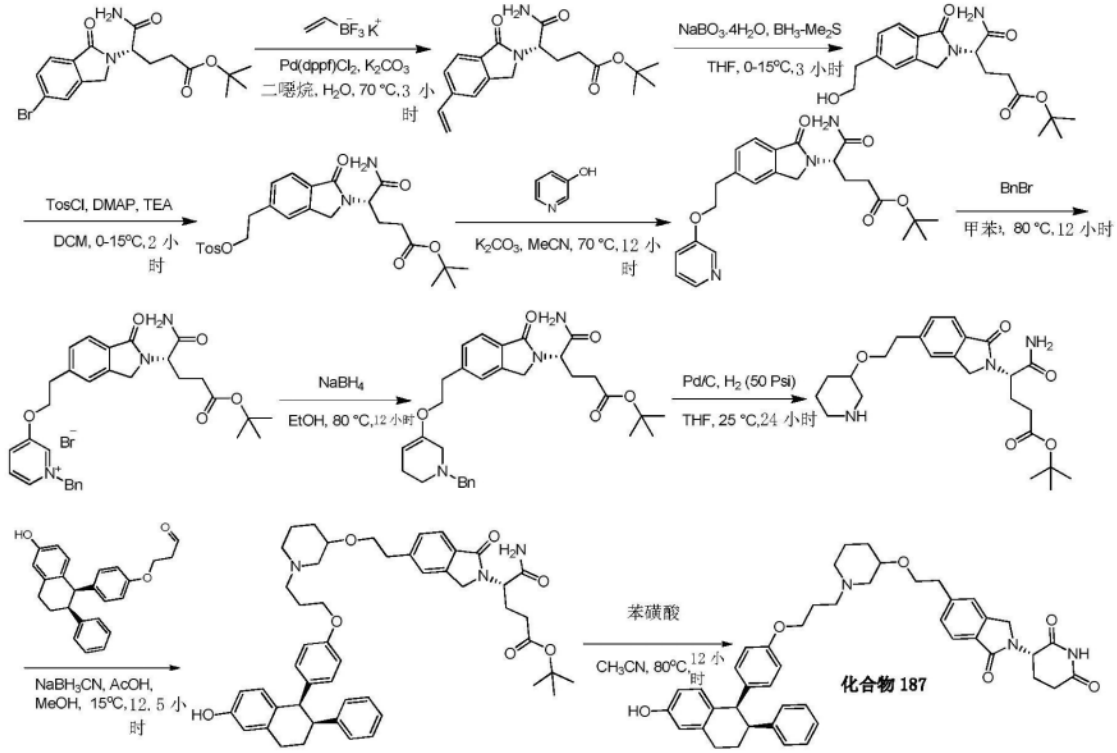
[2094] 

[2095] 一般合成方案3-33。

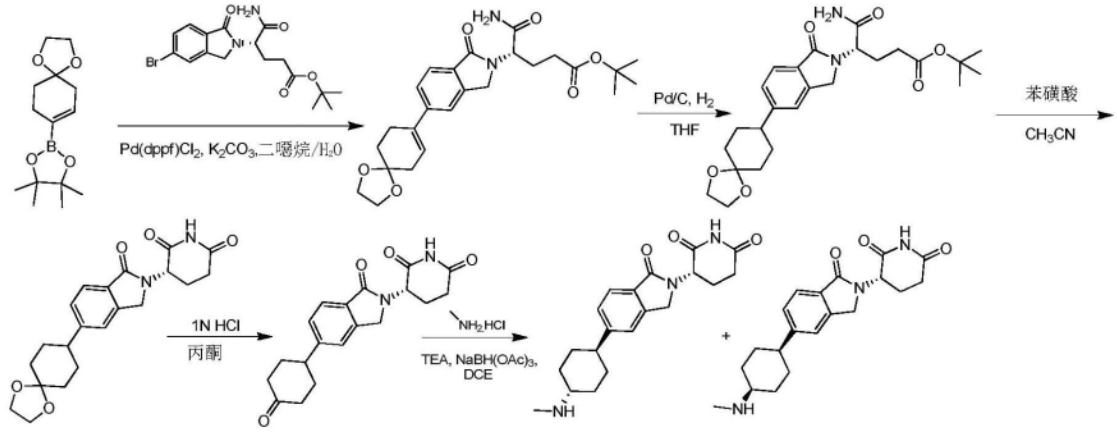
[2096]

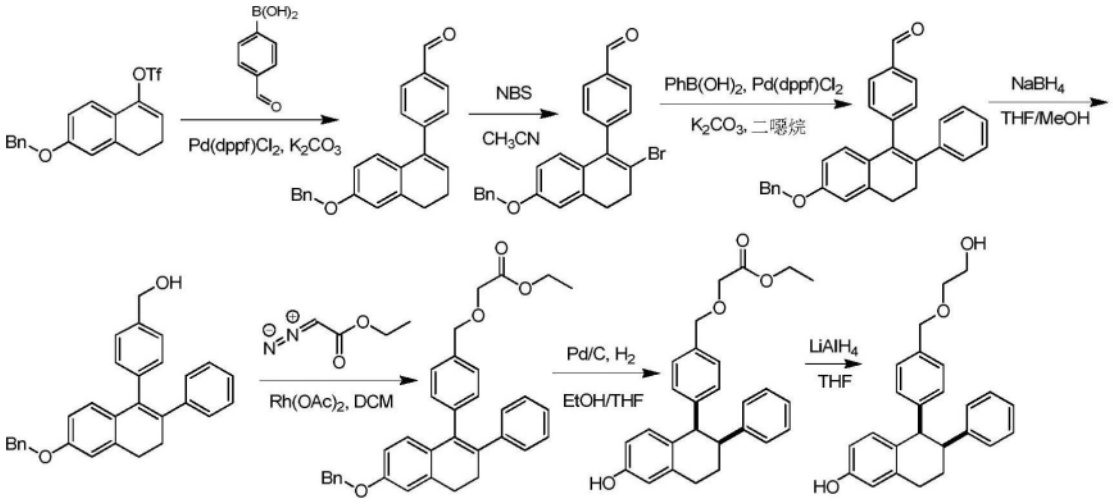


[2097] 一般合成方案3-34。

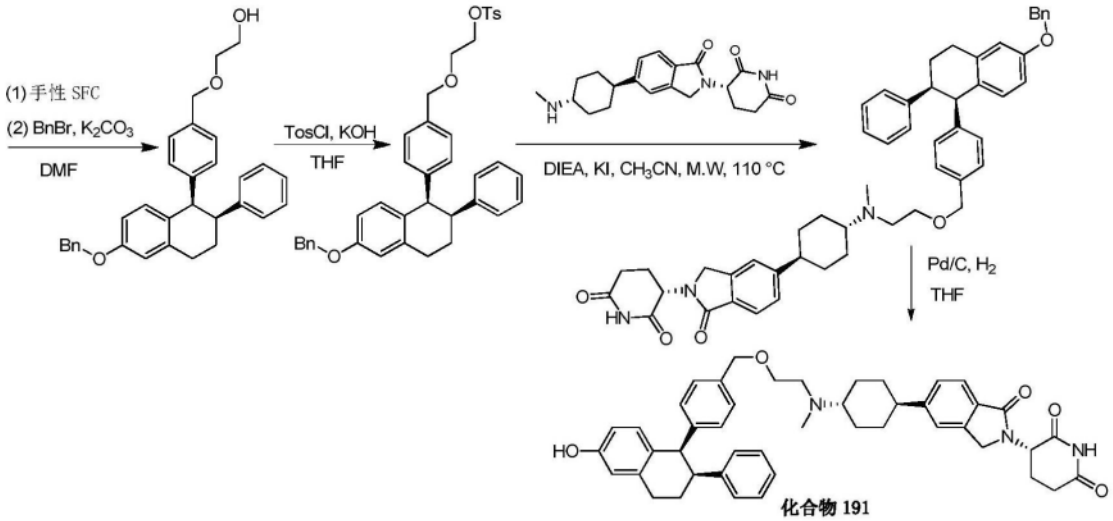
[2098] 

[2099] 一般合成方案3-35。

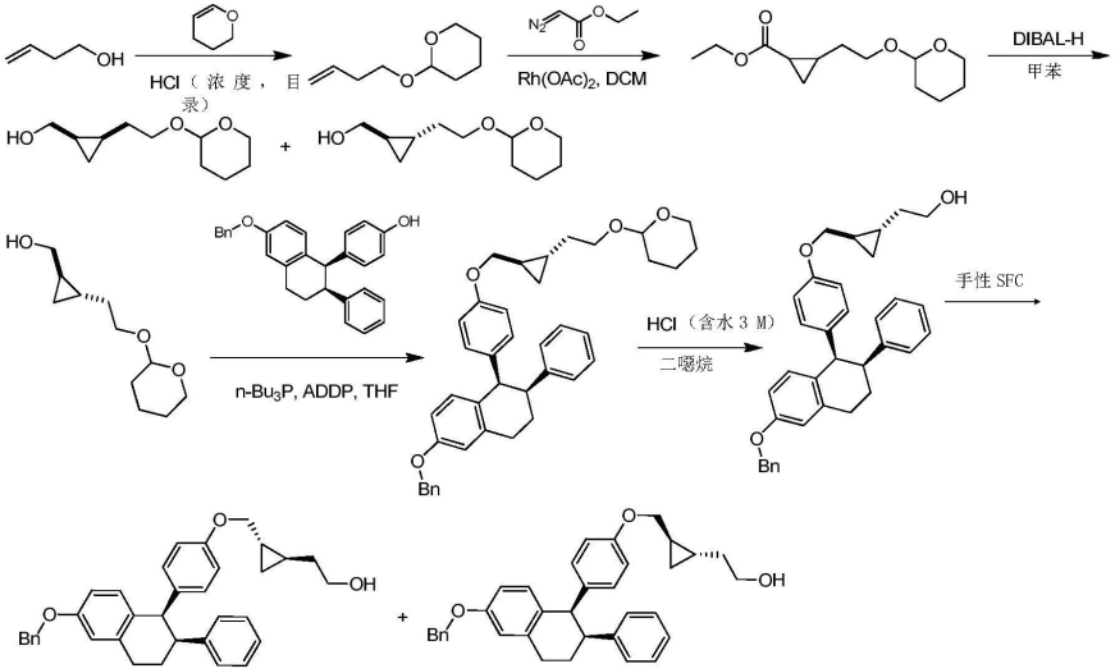
[2100] 



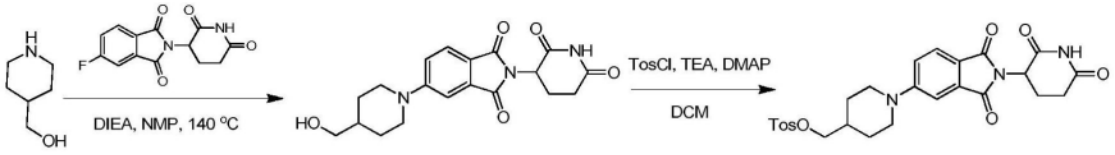
[2101]

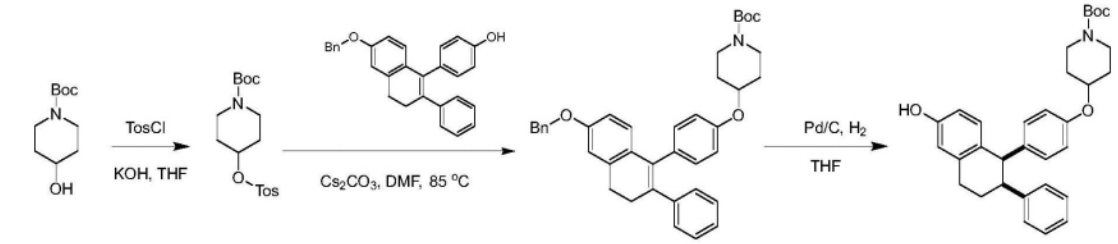


[2102] 一般合成方案3-36。

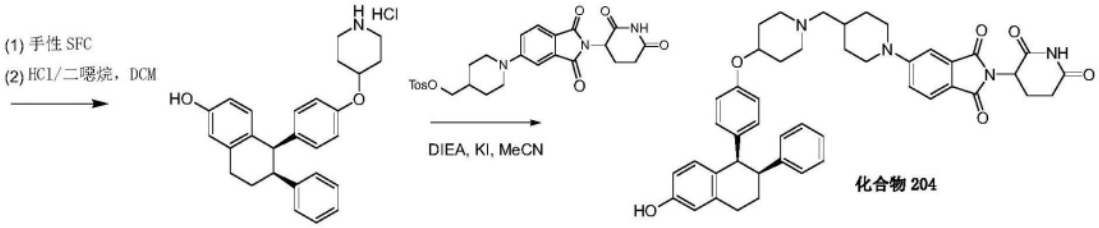
[2103] 

[2104] 一般合成方案3-37。

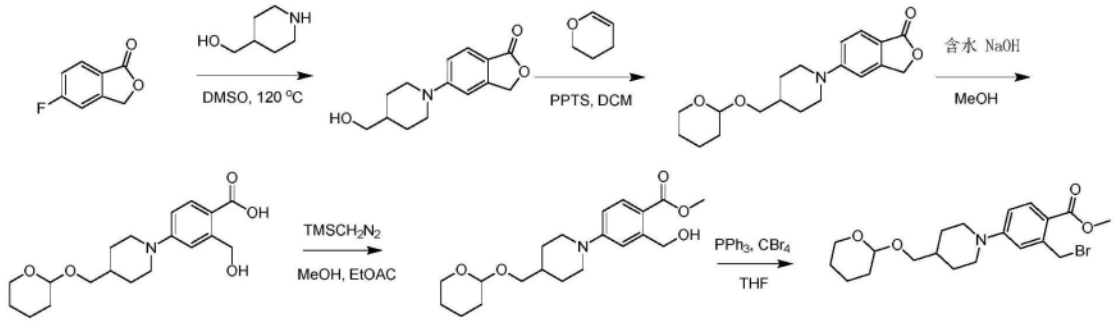
[2105] 



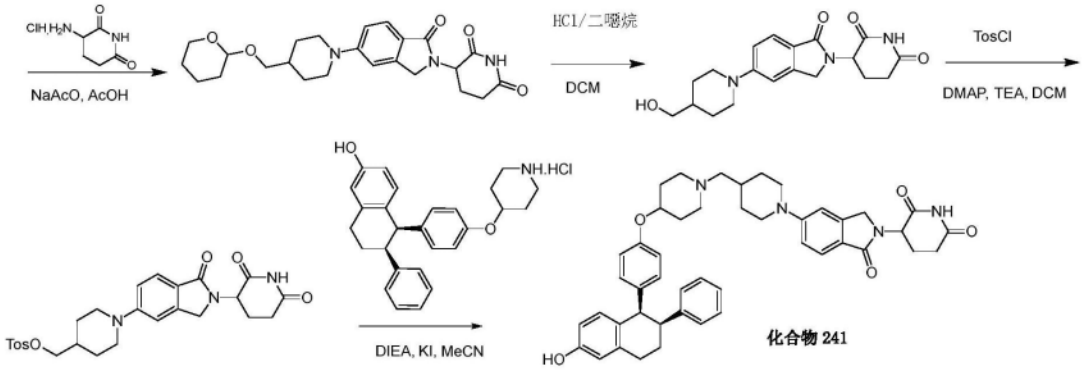
[2106]



[2107] 一般合成方案3-38。

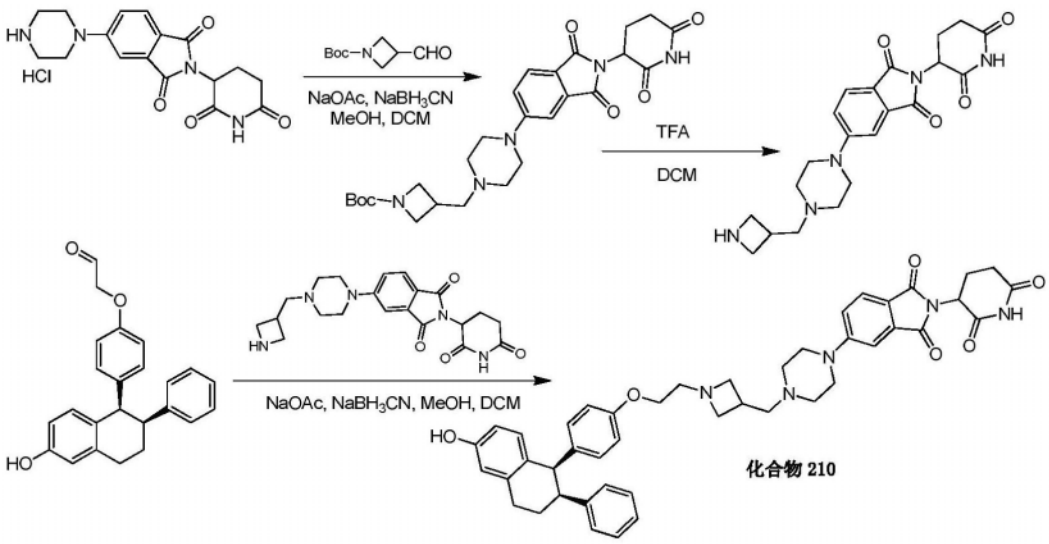


[2108]



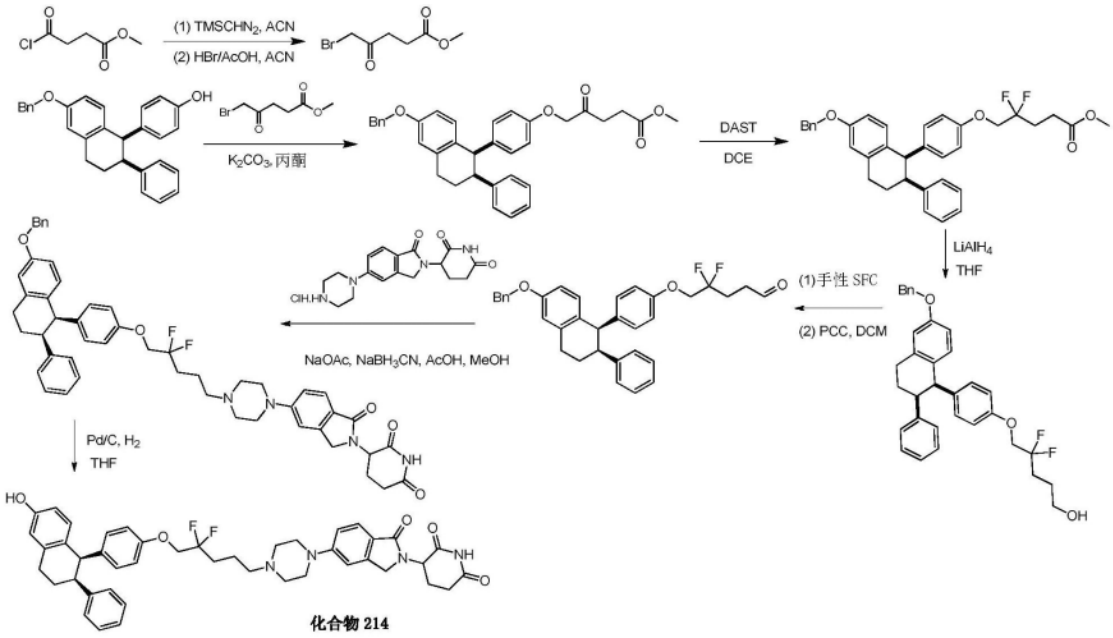
[2109] 一般合成方案3-39。

[2110]

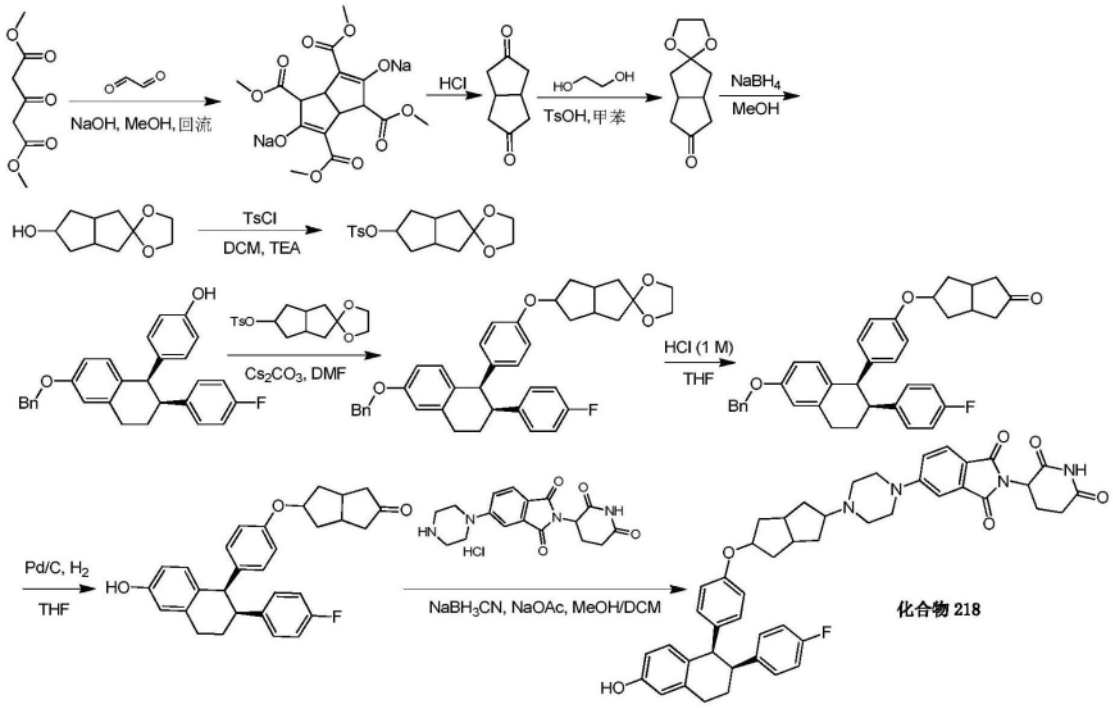


[2111] 一般合成方案3-40。

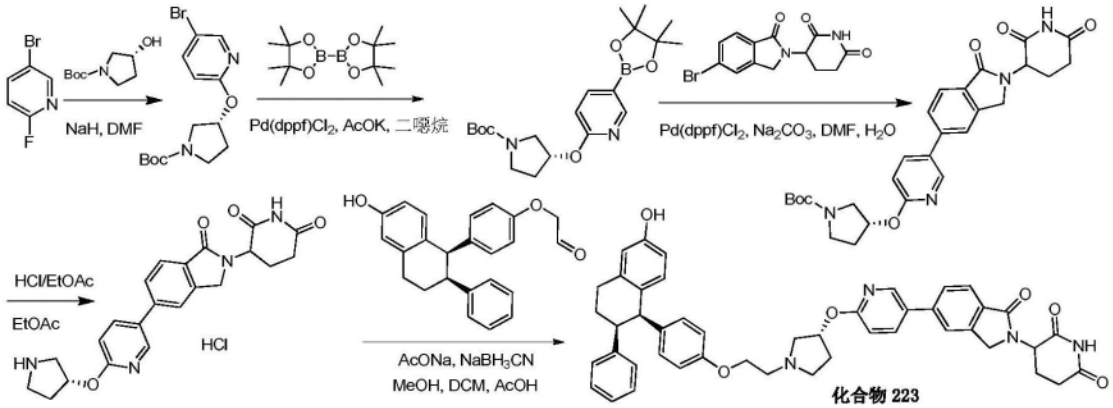
[2112]



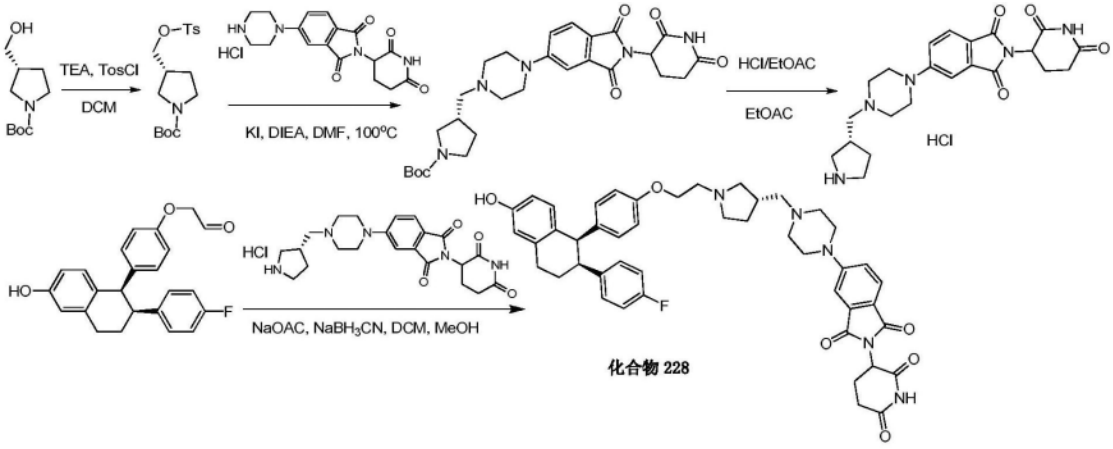
[2113] 一般合成方案3-41。

[2114] 

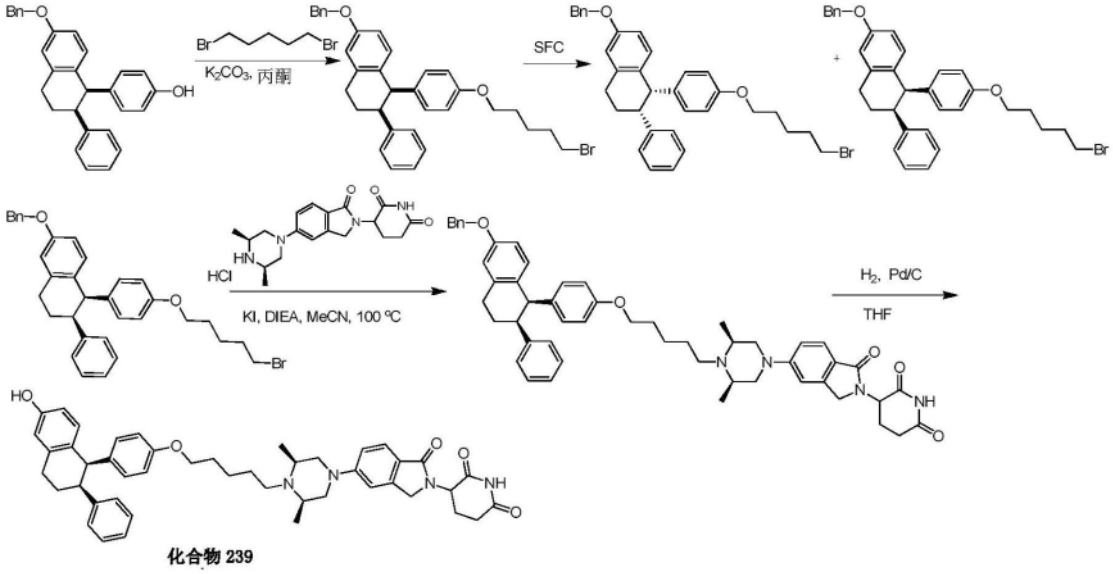
[2115] 一般合成方案3-42。

[2116] 

[2117] 一般合成方案3-43。

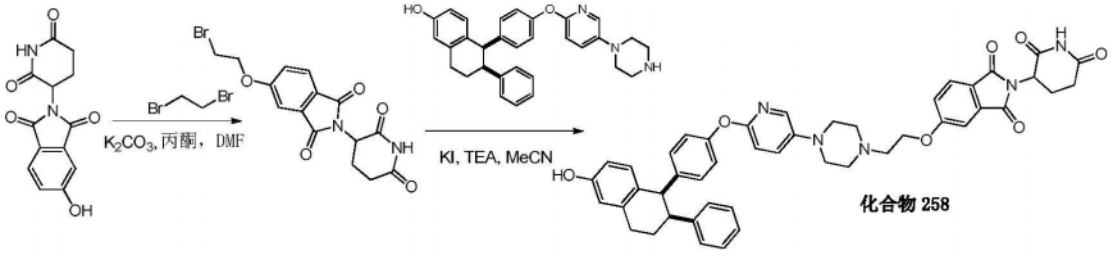
[2118] 

[2119] 制备请求保护的化合物的一般合成方案3-44。

[2120] 

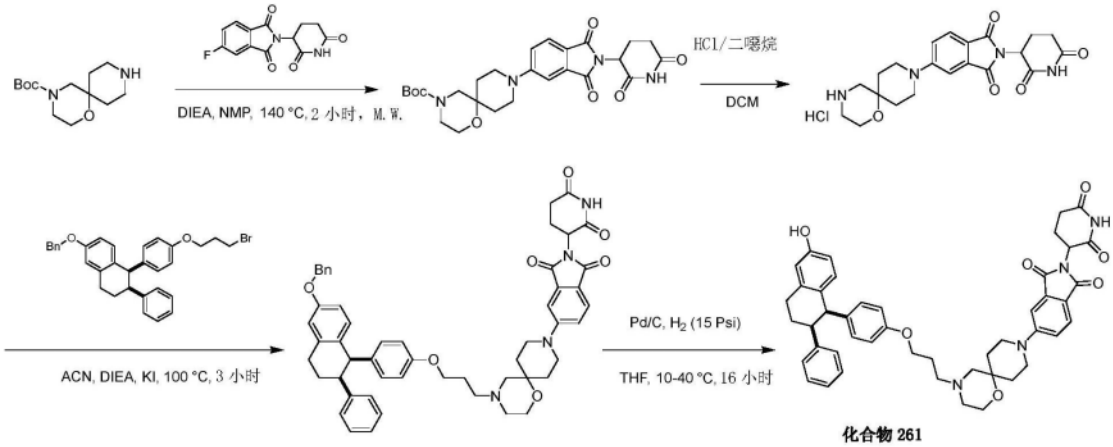
化合物 239

[2121] 制备请求保护的化合物的一般合成方案3-45。

[2122] 

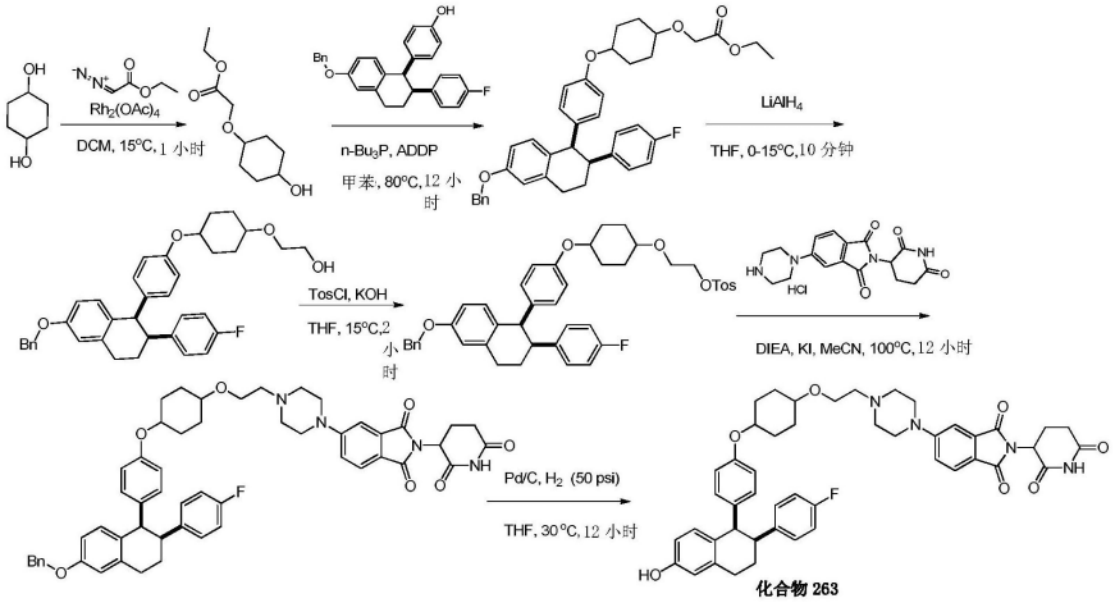
化合物 258

[2123] 制备请求保护的化合物的一般合成方案3-46。

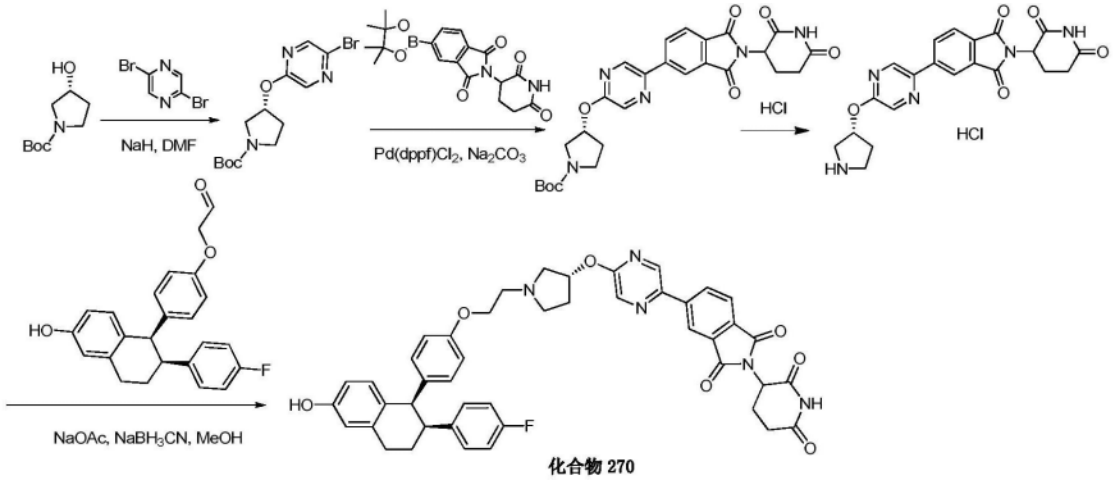
[2124] 

化合物 261

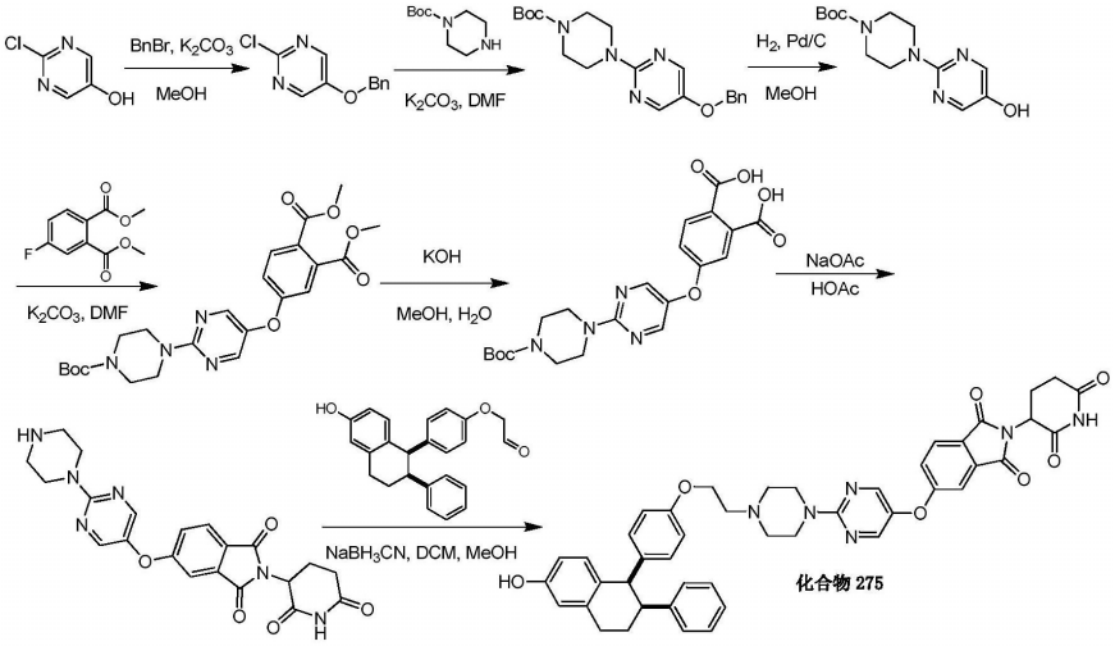
[2125] 一般合成方案3-47。

[2126] 

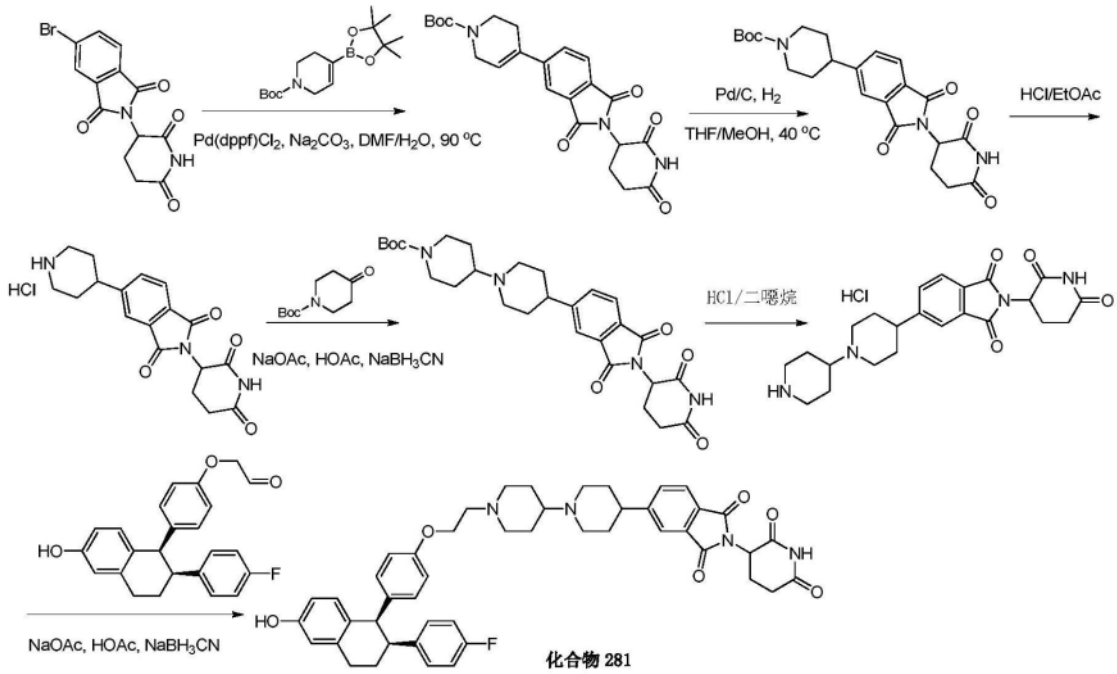
[2127] 一般合成方案3-48。

[2128] 

[2129] 制备请求保护的化合物的一般合成方案3-49。

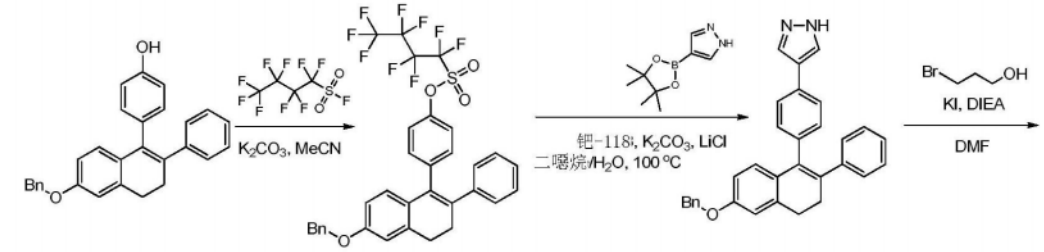
[2130] 

[2131] 一般合成方案3-50。

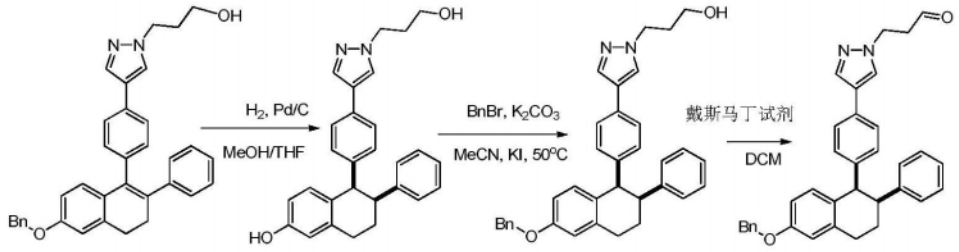


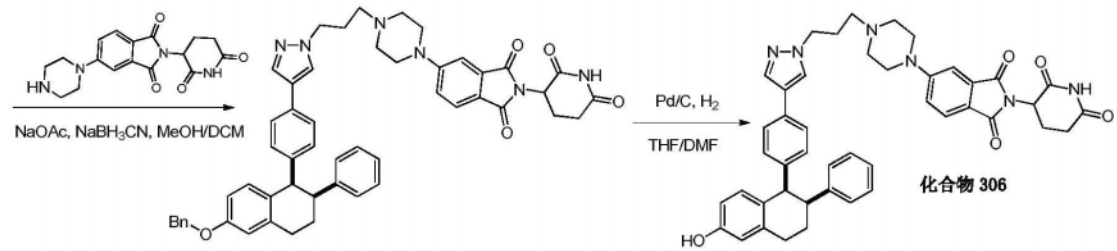
[2132]

[2133] 一般合成方案3-51。

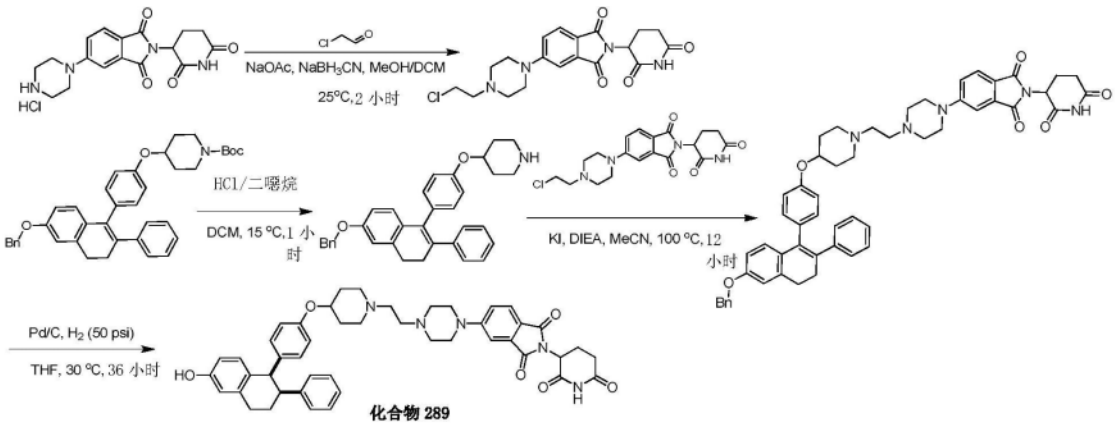


[2134]

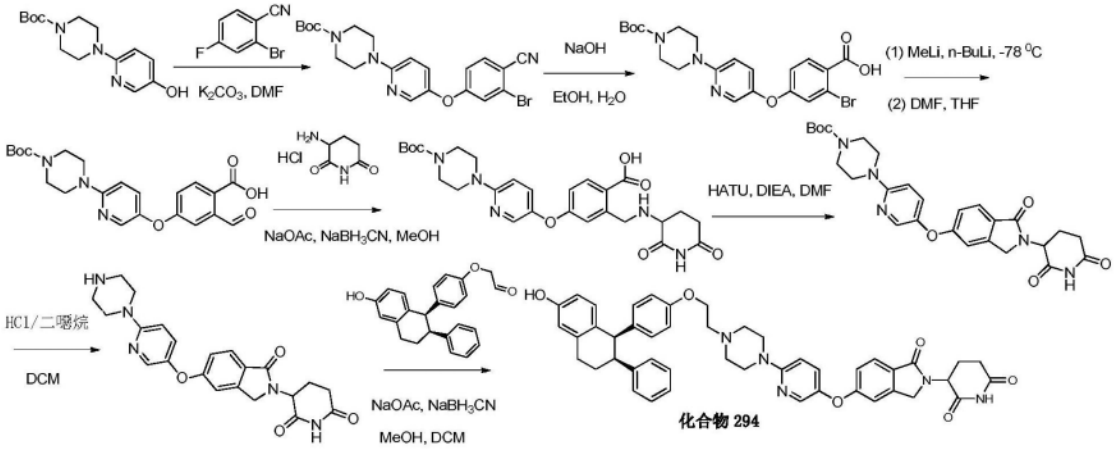




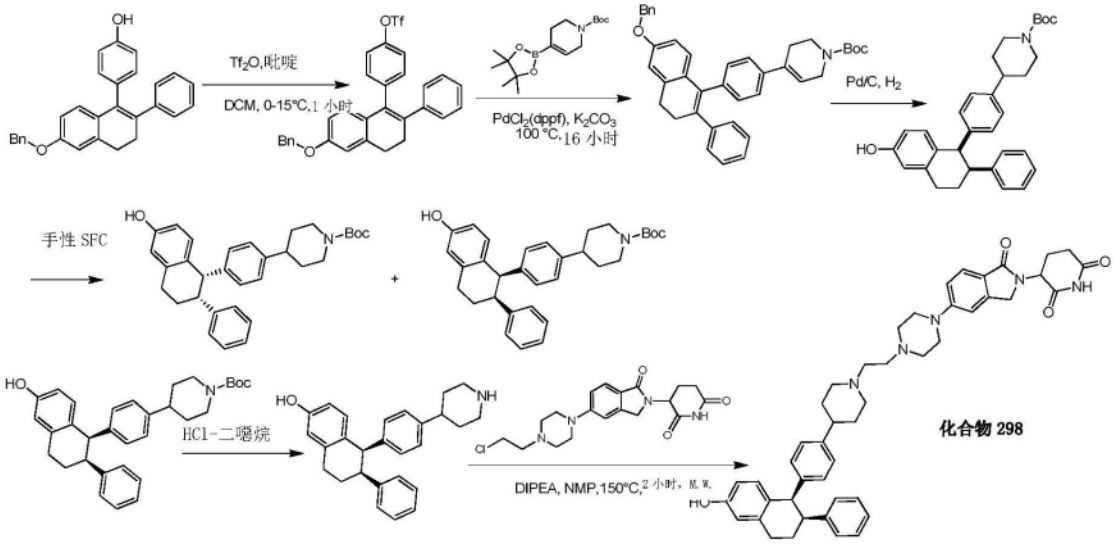
[2135] 一般合成方案3-52。

[2136] 

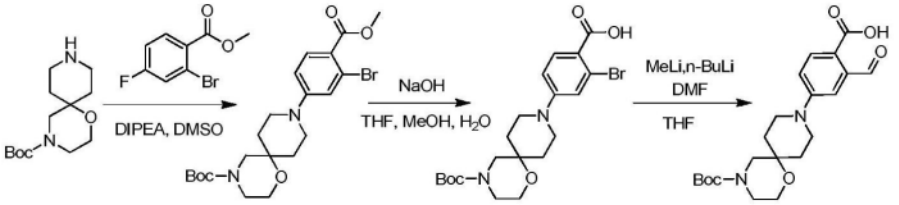
[2137] 一般合成方案3-53。

[2138] 

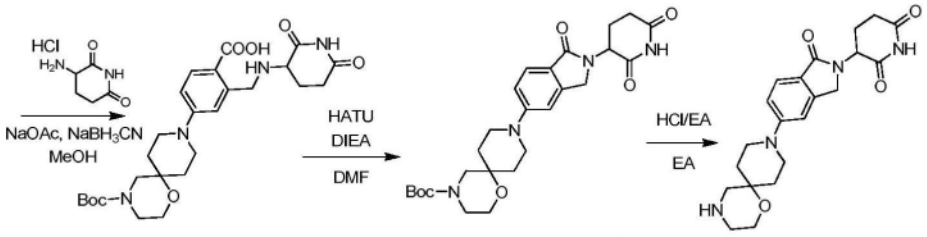
[2139] 一般合成方案3-54。

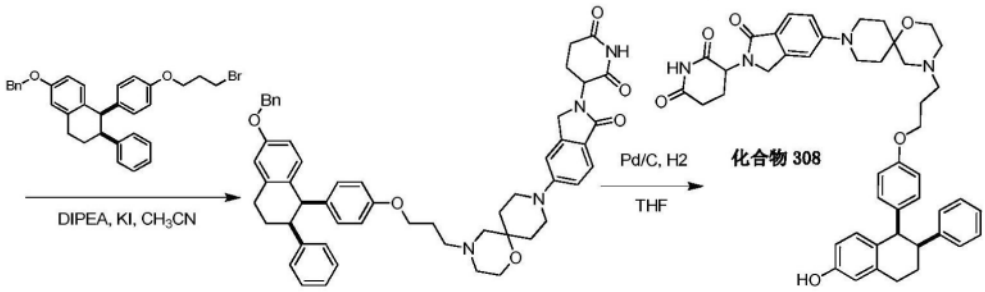
[2140] 

[2141] 一般合成方案3-55。

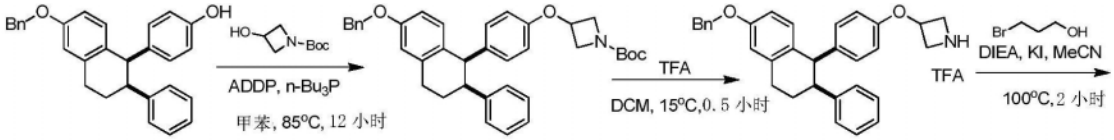


[2142]

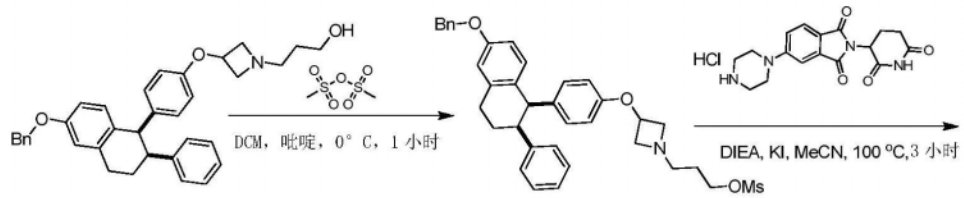


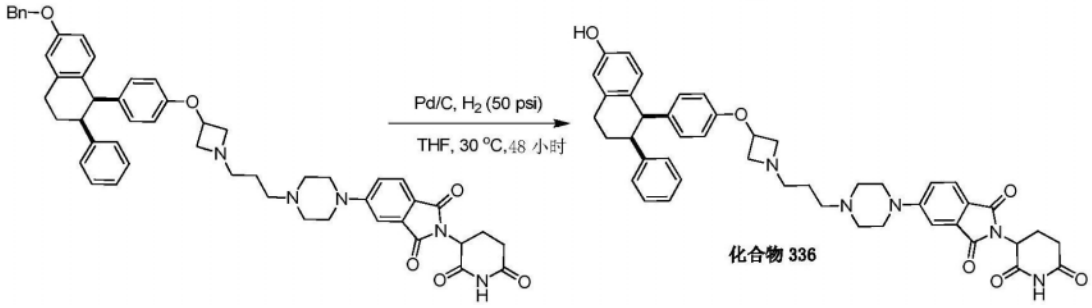


[2143] 一般合成方案3-57。

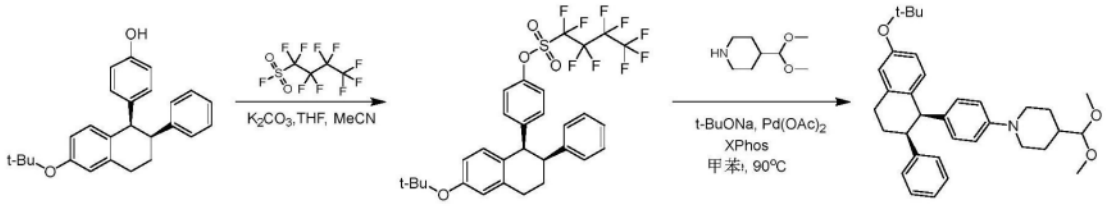


[2144]

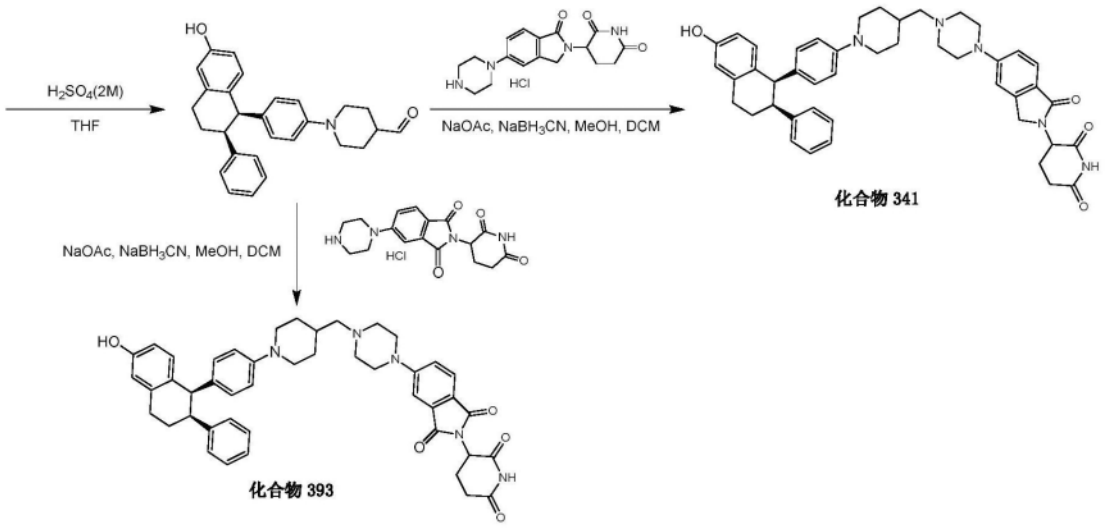




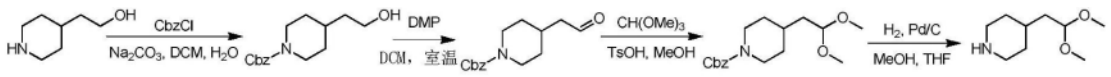
[2145] 一般合成方案3-58。



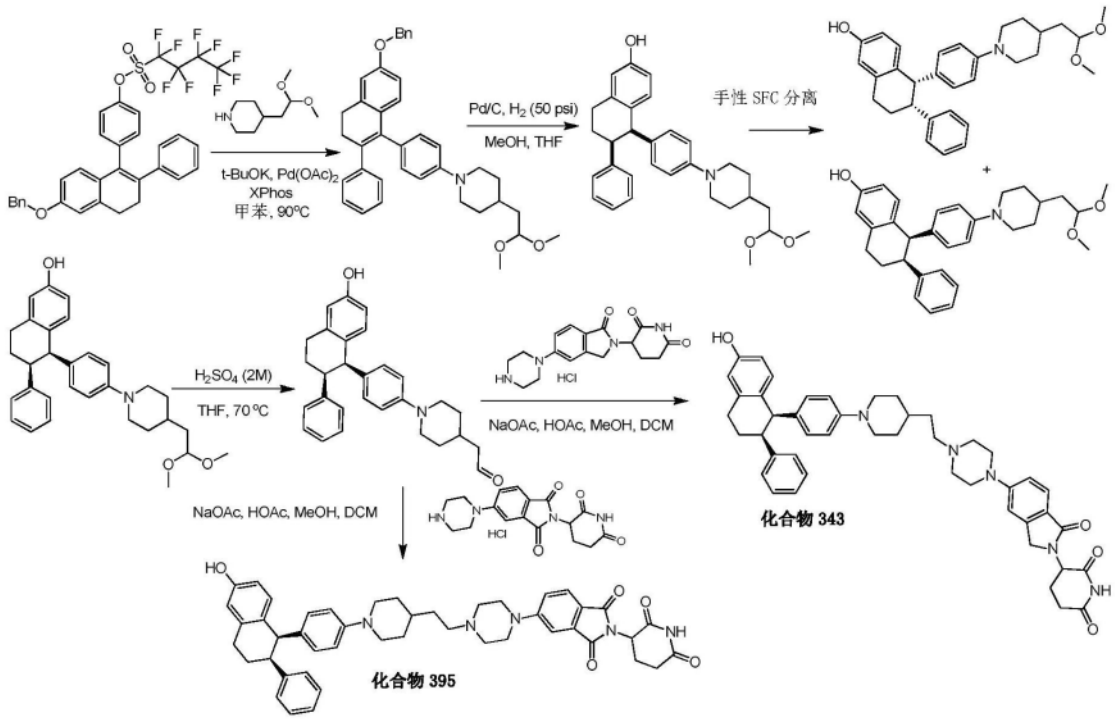
[2146]



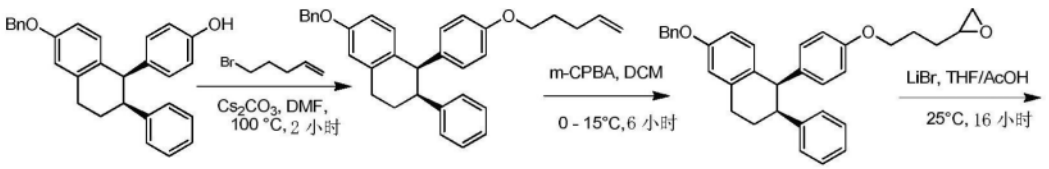
[2147] 一般合成方案3-59。



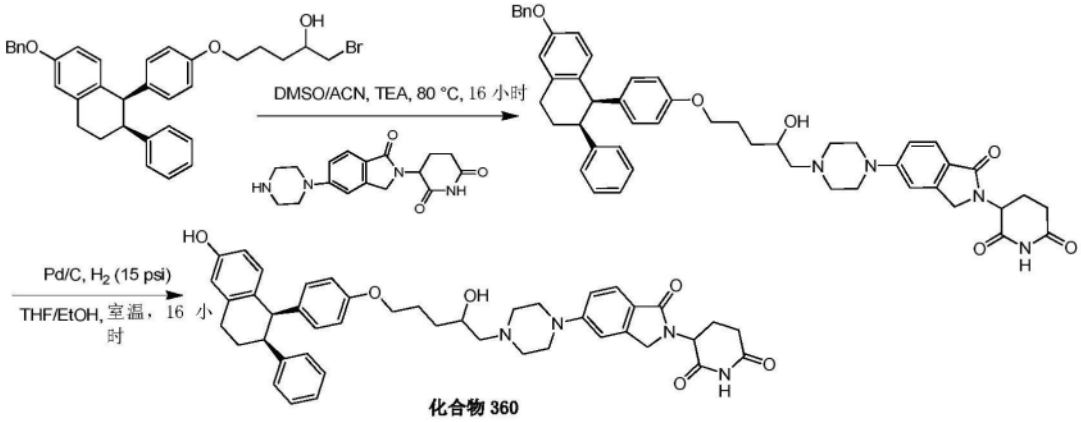
[2148]



[2149] 一般合成方案3-60。

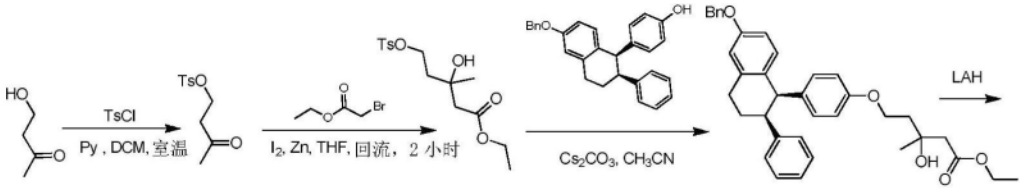


[2150]

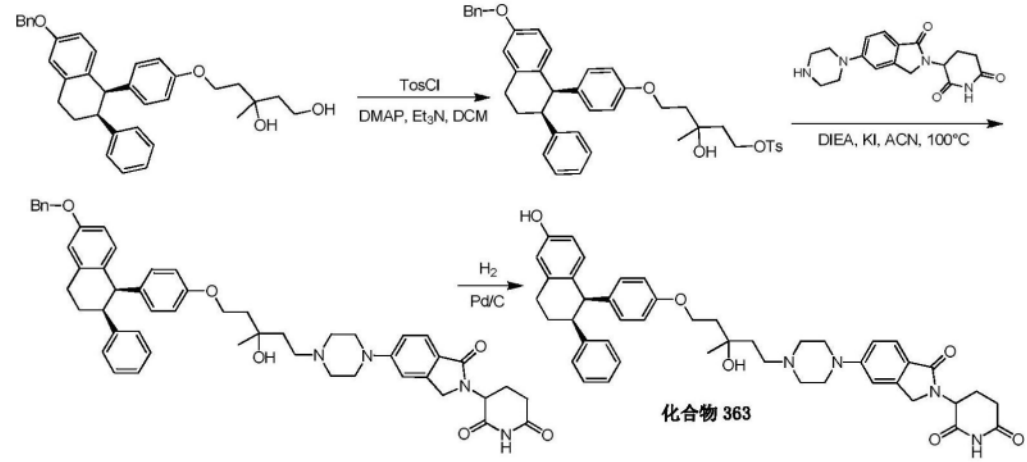


化合物 360

[2151] 一般合成方案3-61。

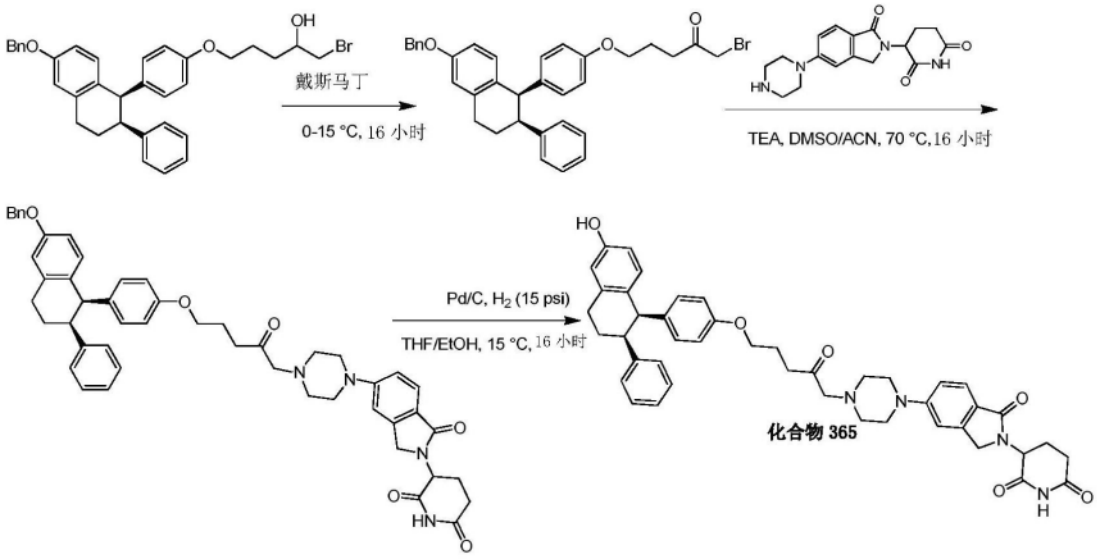


[2152]

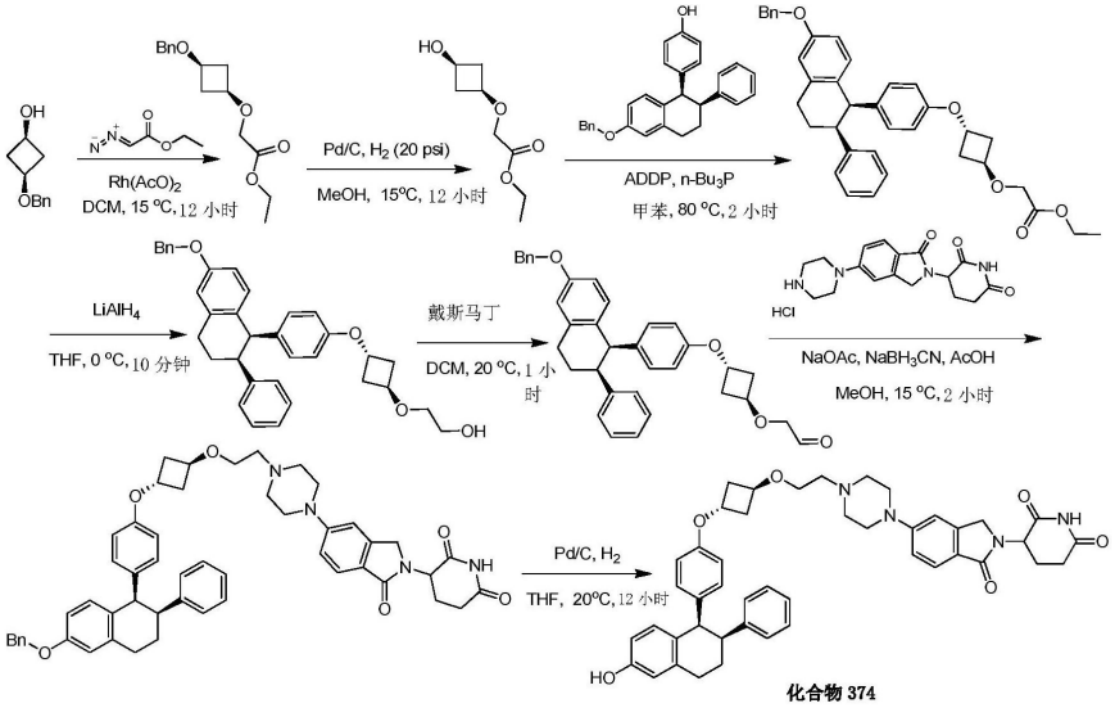


化合物 363

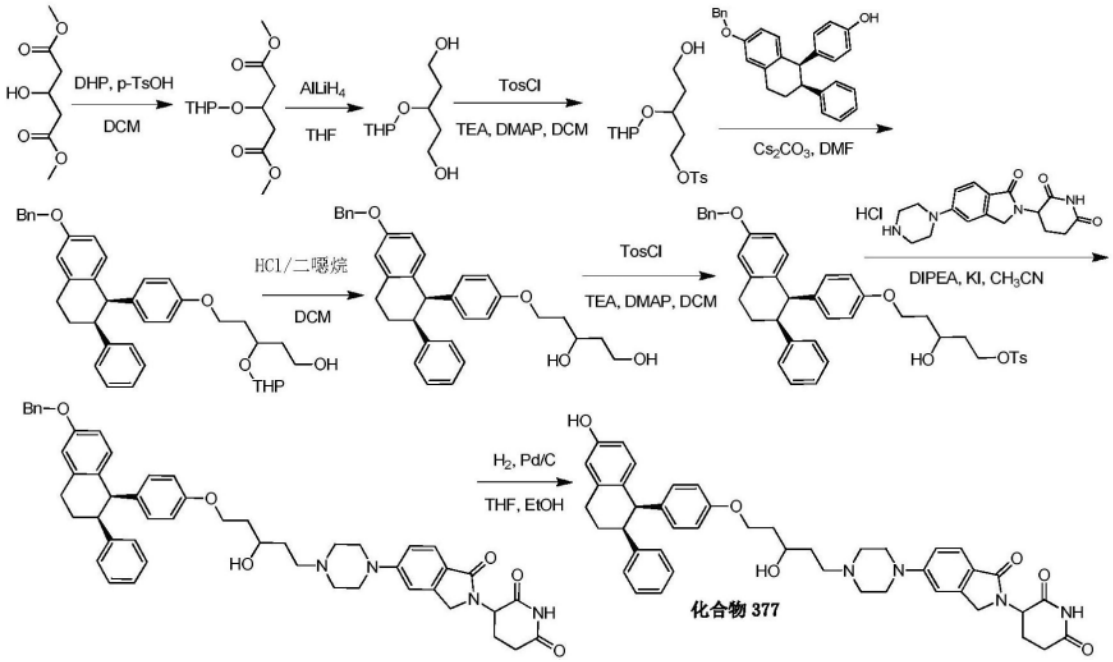
[2153] 一般合成方案3-62。

[2154] 

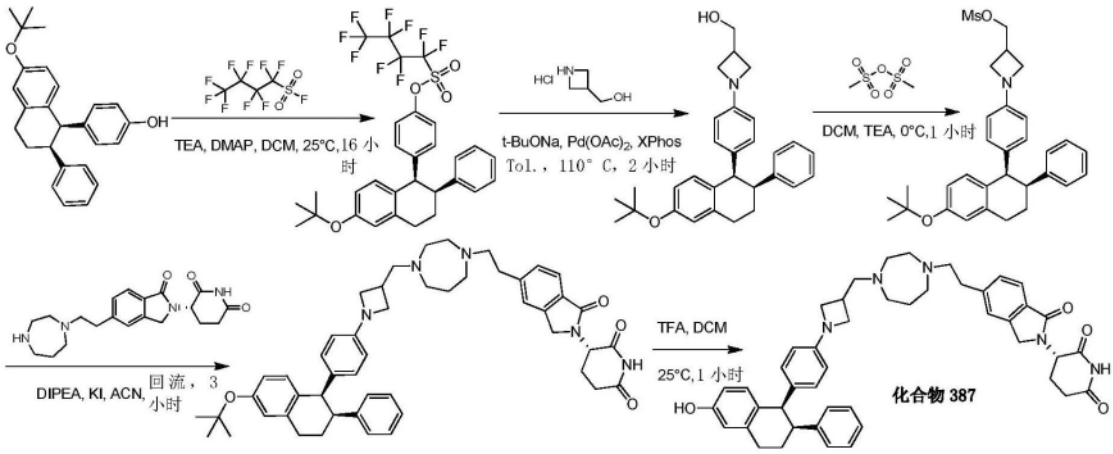
[2155] 一般合成方案3-63。

[2156] 

[2157] 一般合成方案3-64。

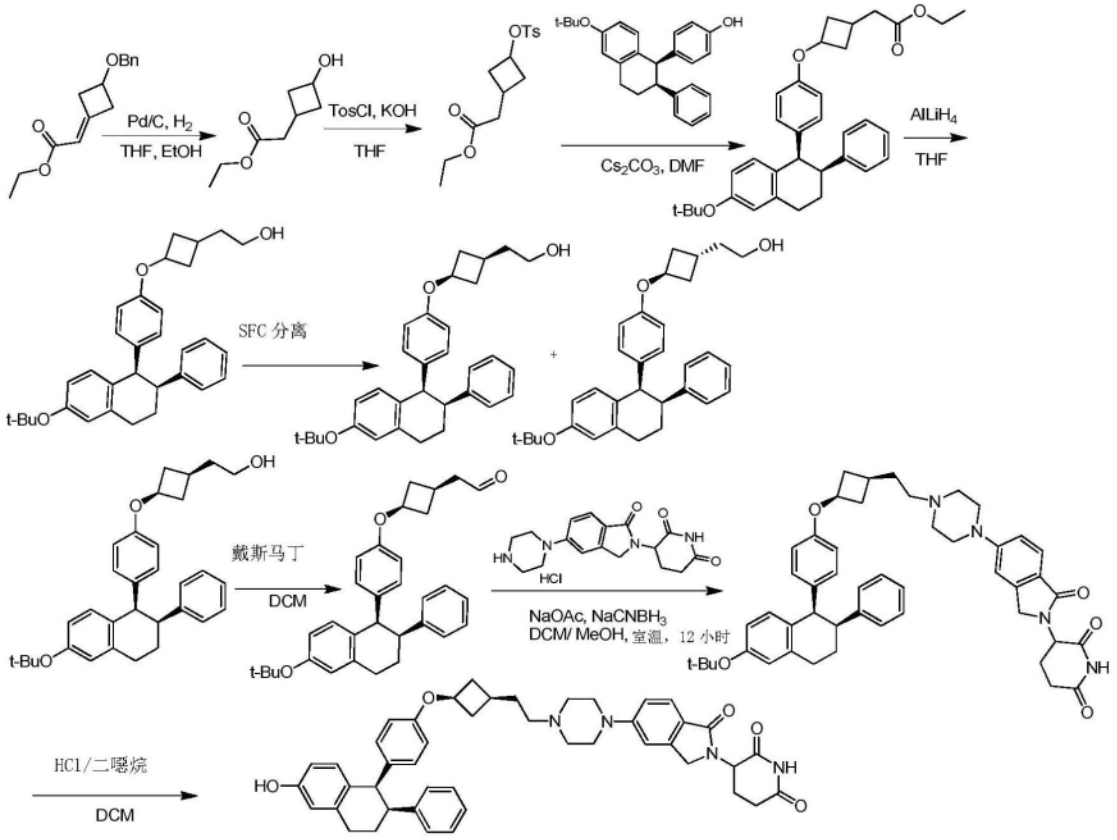
[2158] 

[2159] 一般合成方案3-65。

[2160] 

[2161] 一般合成方案3-66。

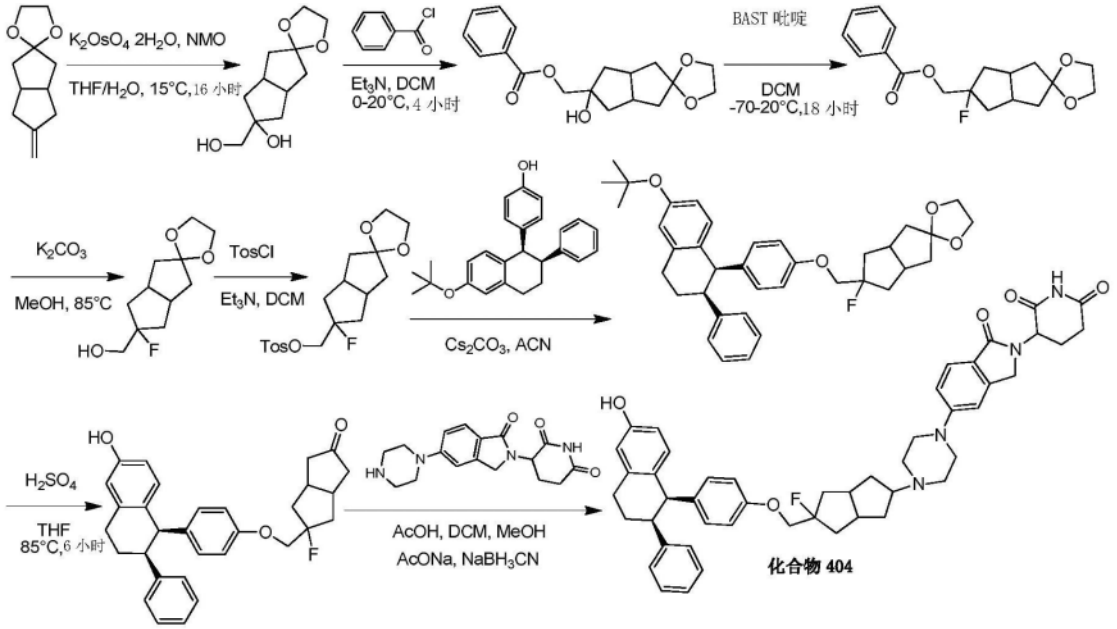
[2162]



化合物 398

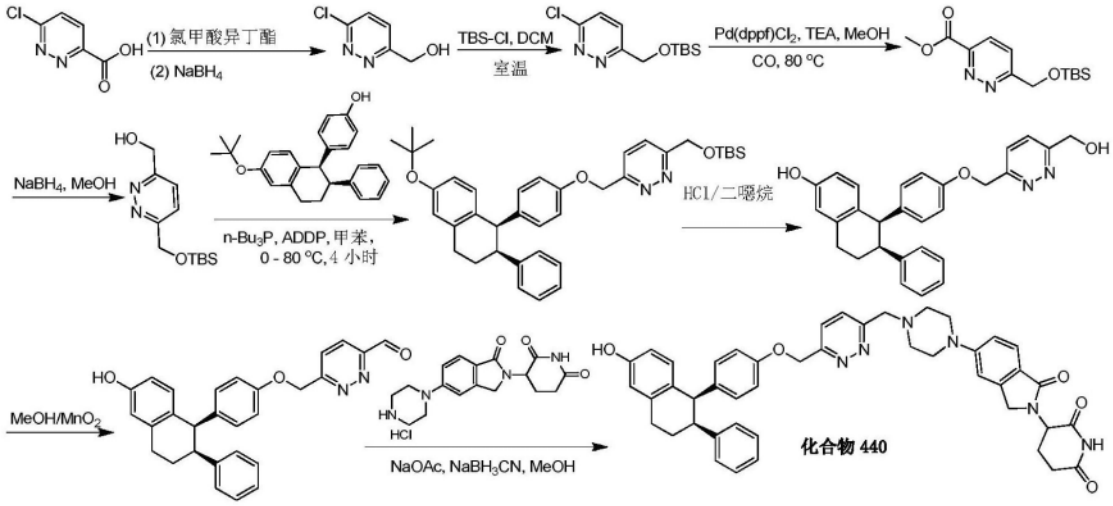
[2163] 一般合成方案3-67。

[2164]

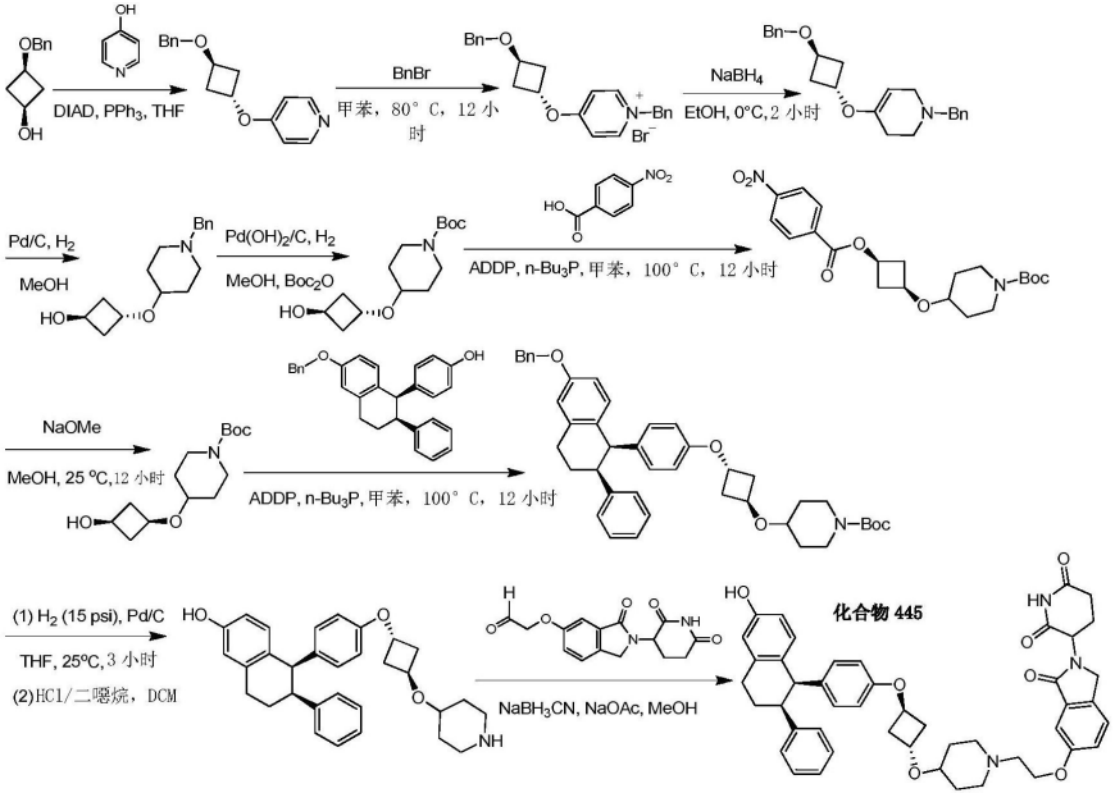


化合物 404

[2165] 一般合成方案3-68。

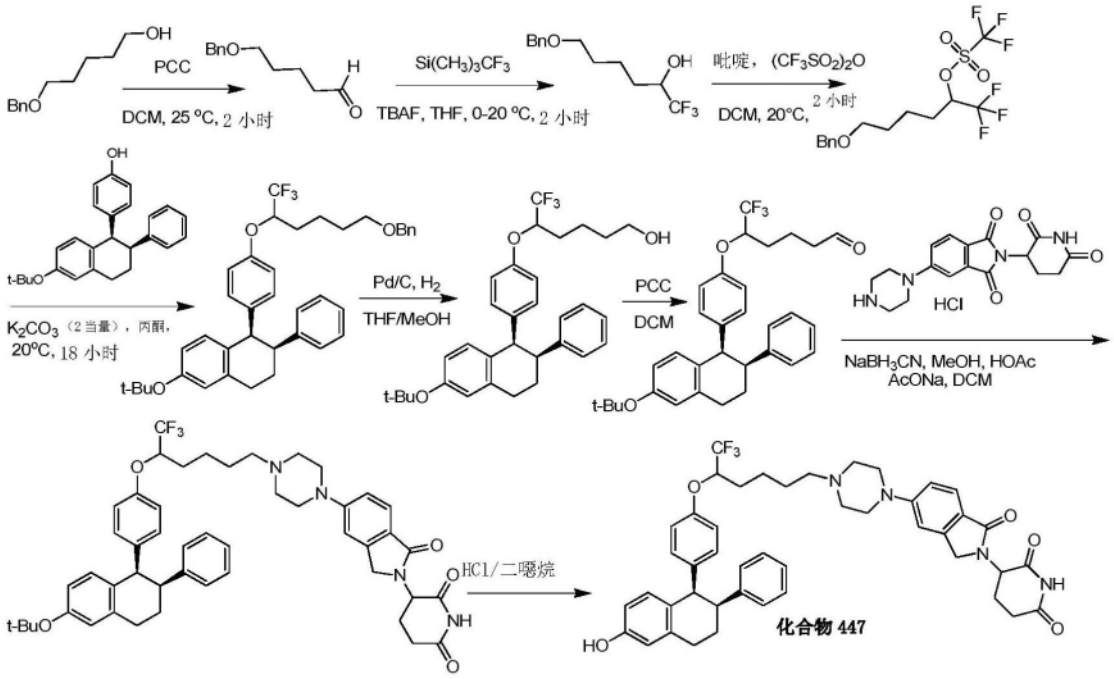
[2166] 

[2167] 一般合成方案3-69。

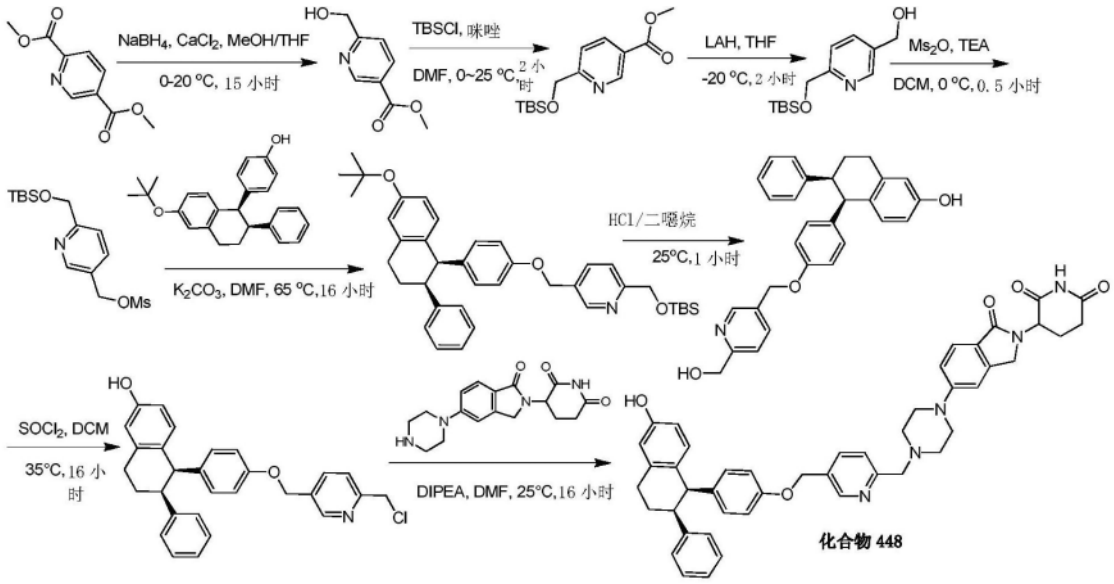
[2168] 

[2169] 一般合成方案3-70。

[2170]

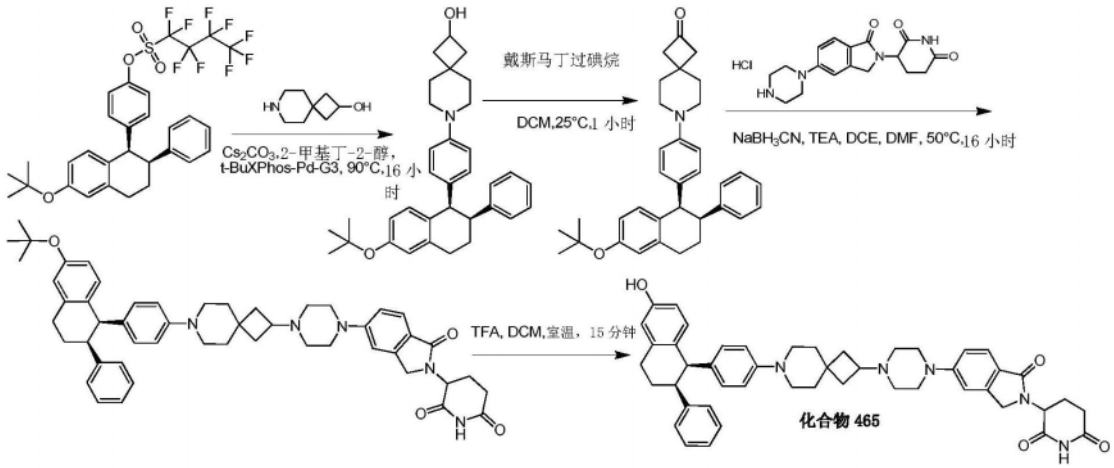


[2171] 一般合成方案3-71。



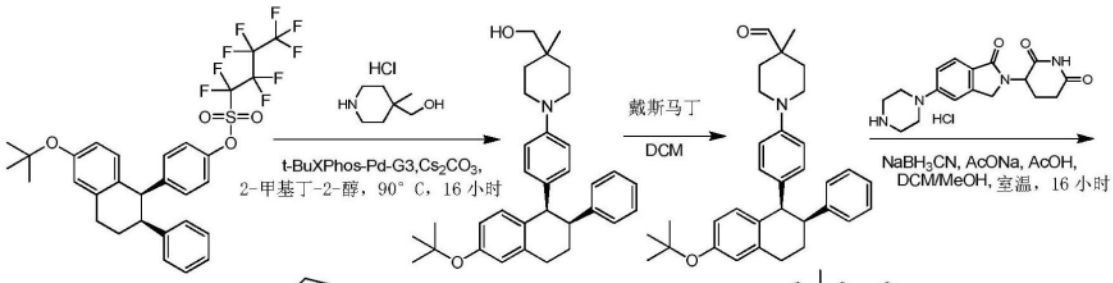
[2172]

[2173] 一般合成方案3-73。

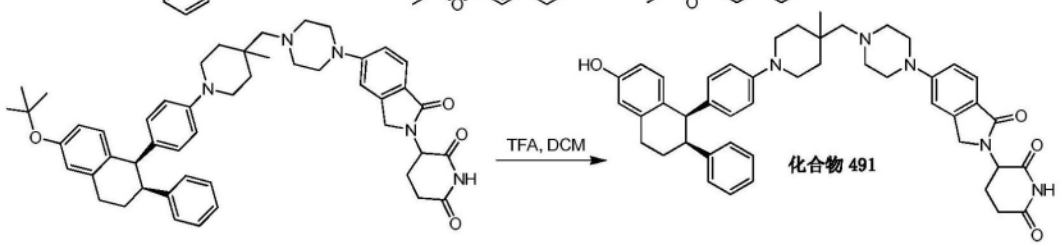


[2174]

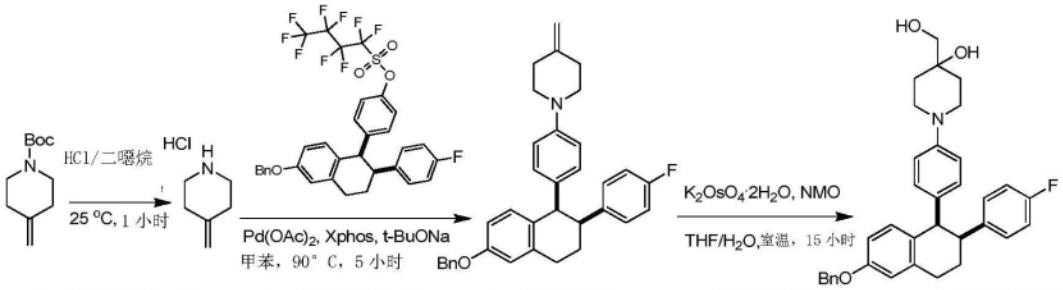
[2175] 一般合成方案3-74。



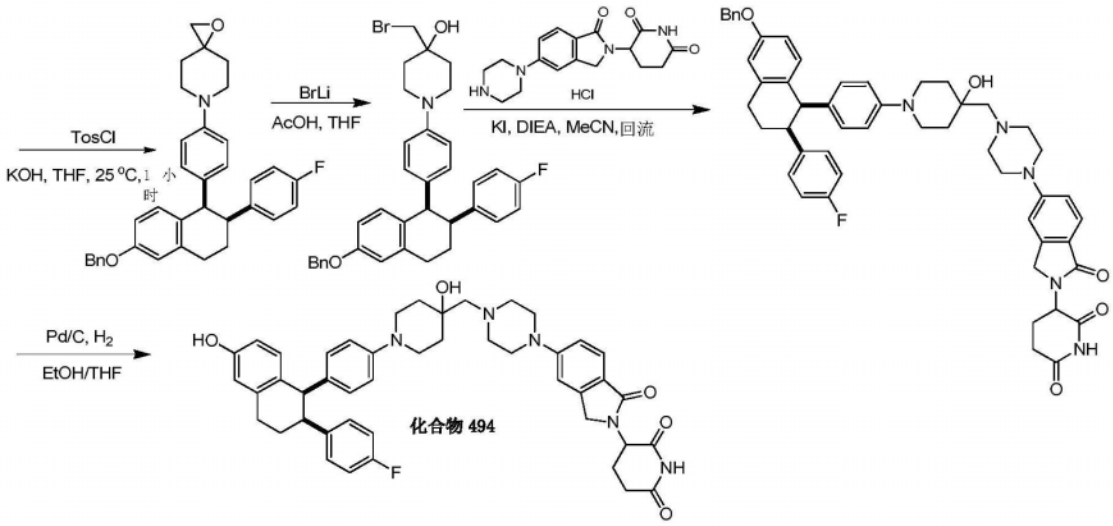
[2176]



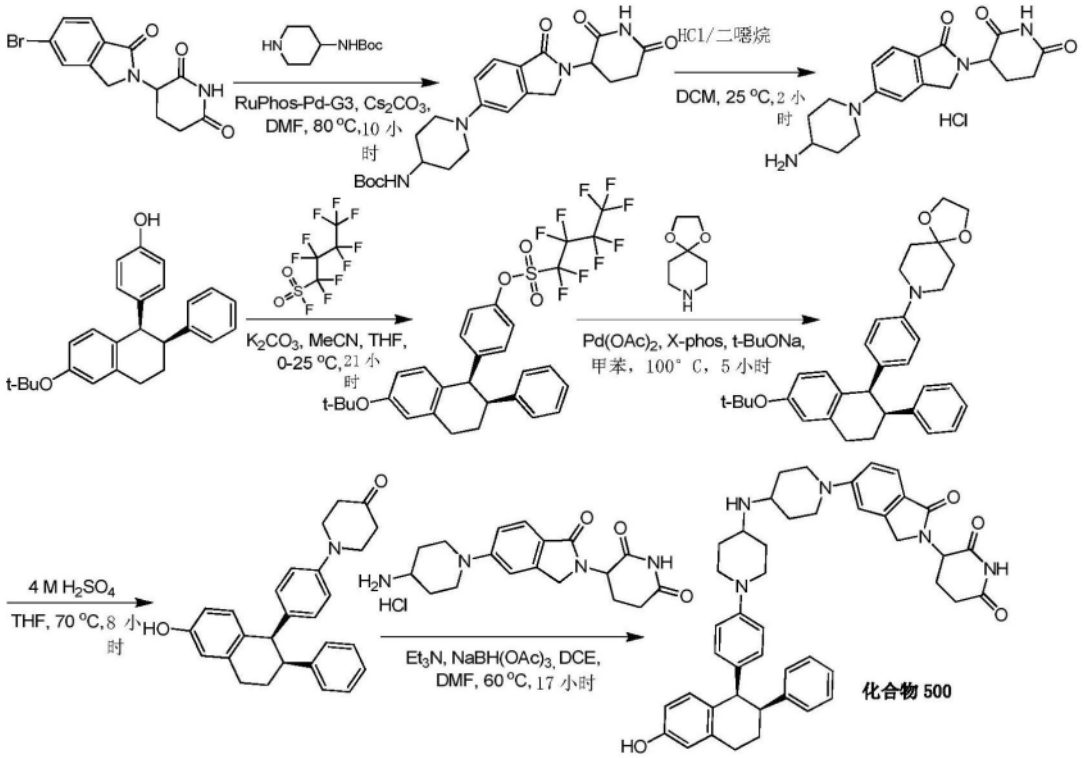
[2177] 一般合成方案3-75。



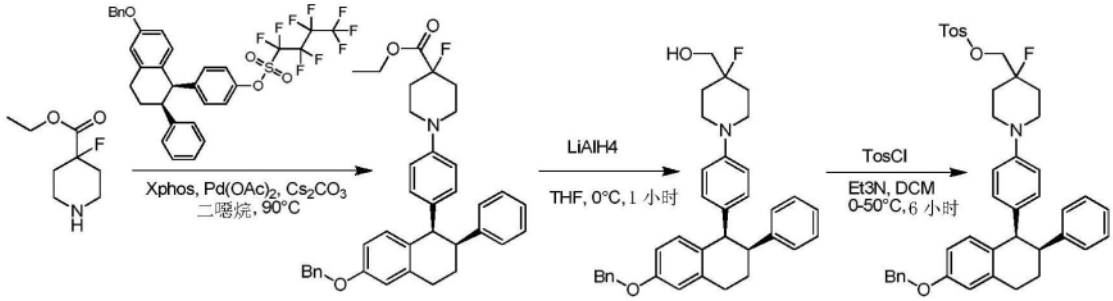
[2178]

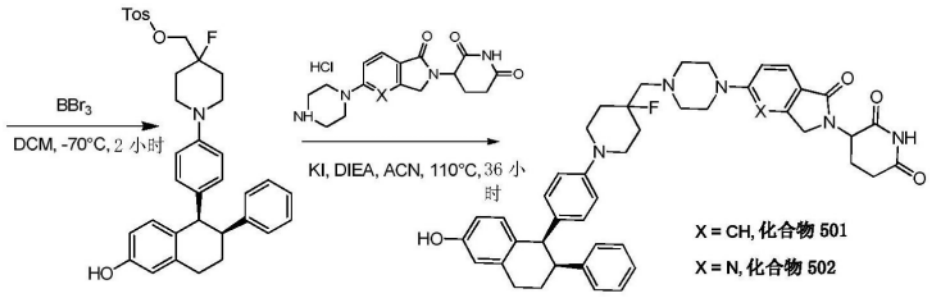


[2179] 一般合成方案3-76。

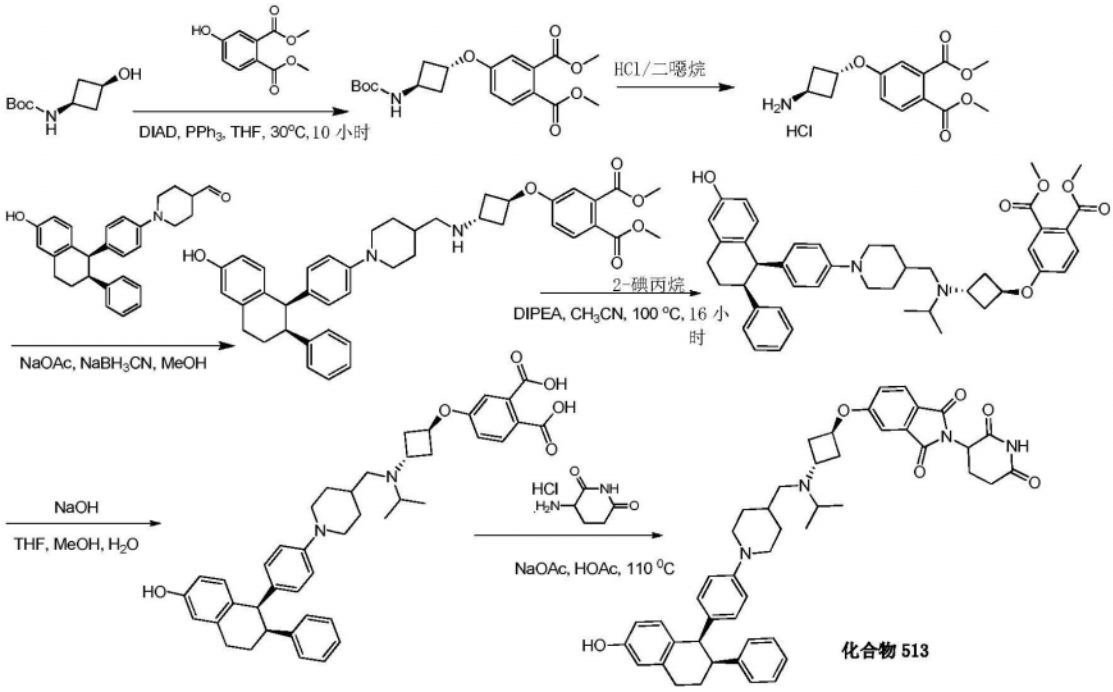
[2180] 

[2181] 一般合成方案3-77。

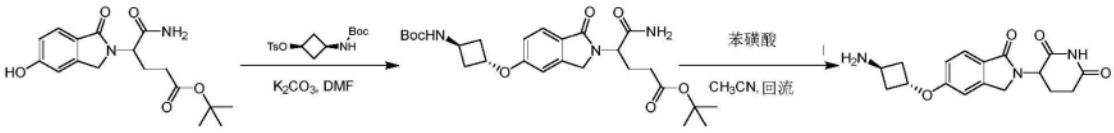
[2182] 

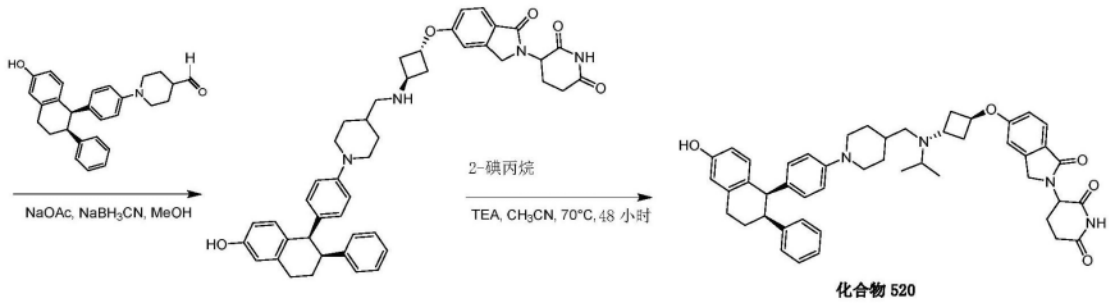
[2183] 

一般合成方案3-78。

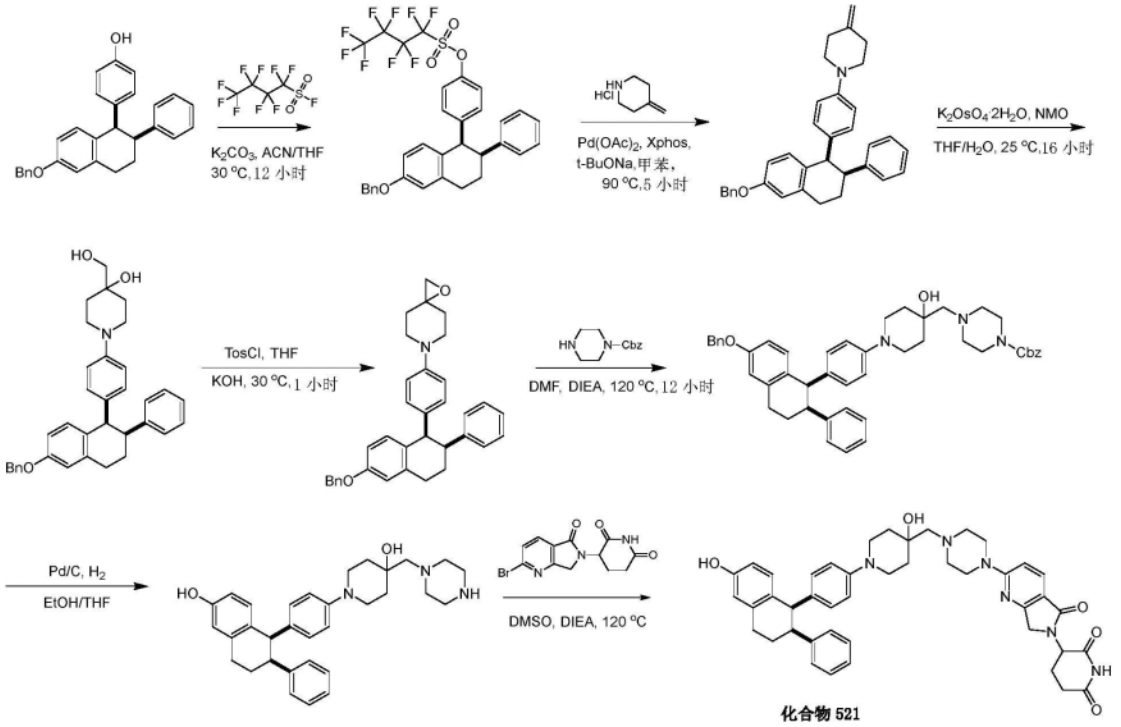
[2184] 

[2185] 一般合成方案3-80。

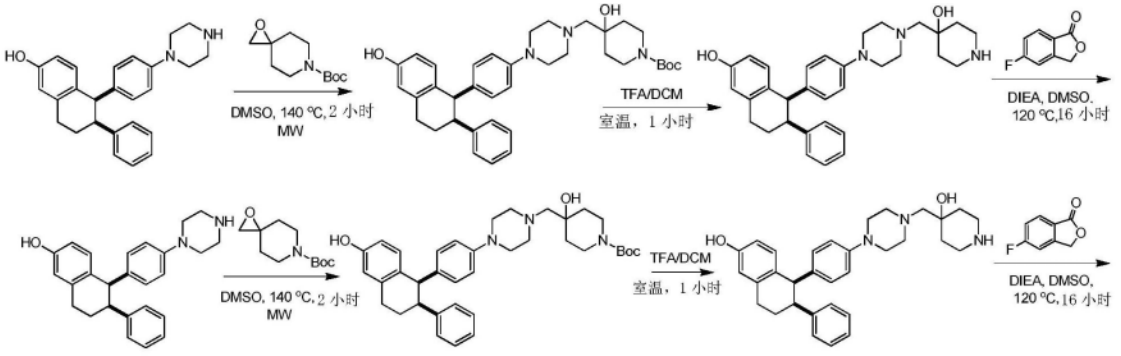


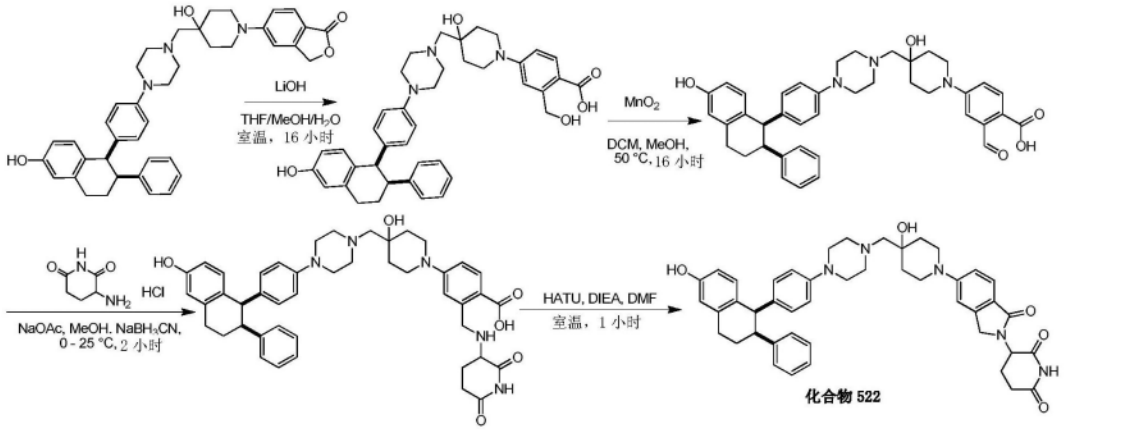
[2186] 

[2187] 一般合成方案3-81。

[2188] 

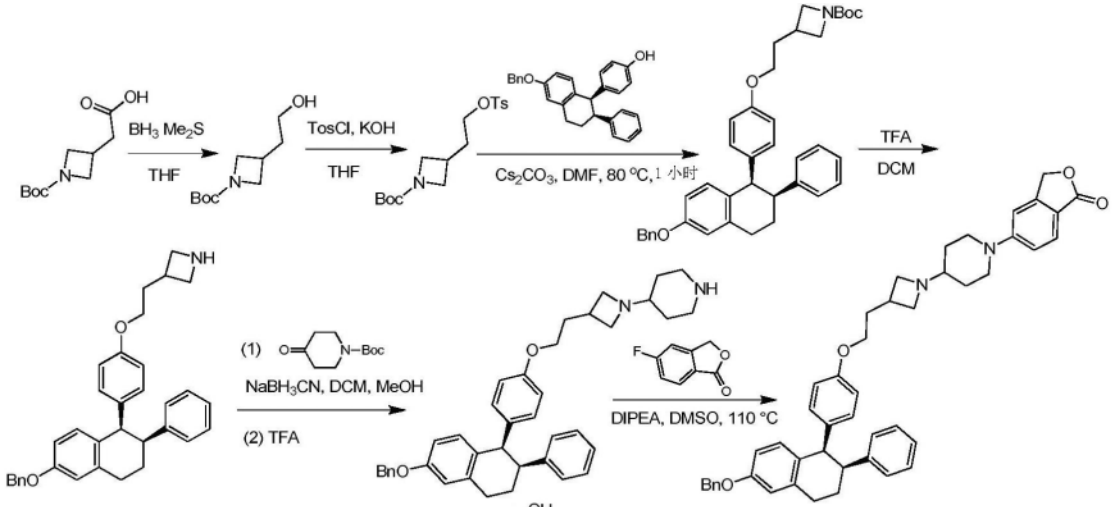
[2189] 一般合成方案3-82。

[2190] 

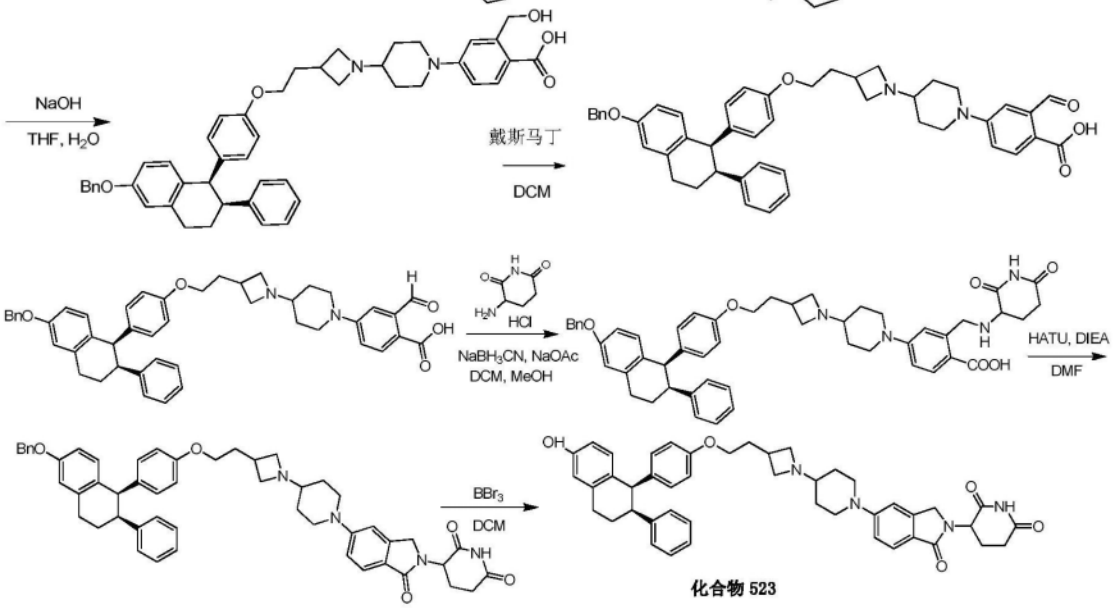
[2191] 

[2192] 一般合成方案3-83。

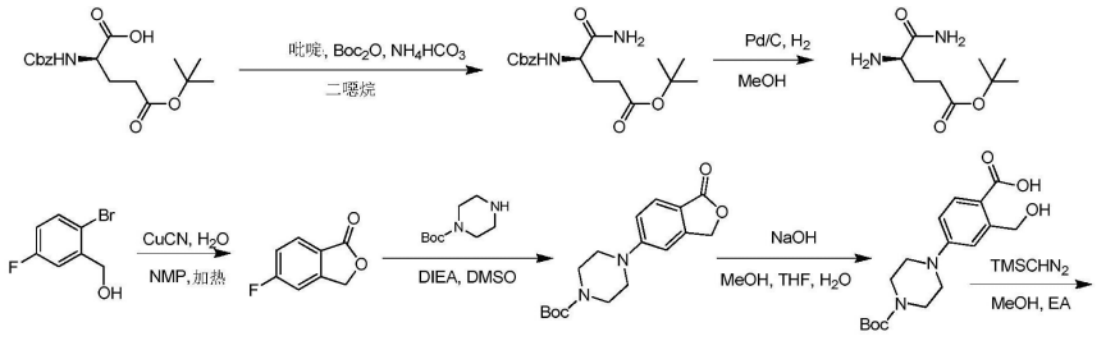
[2193]



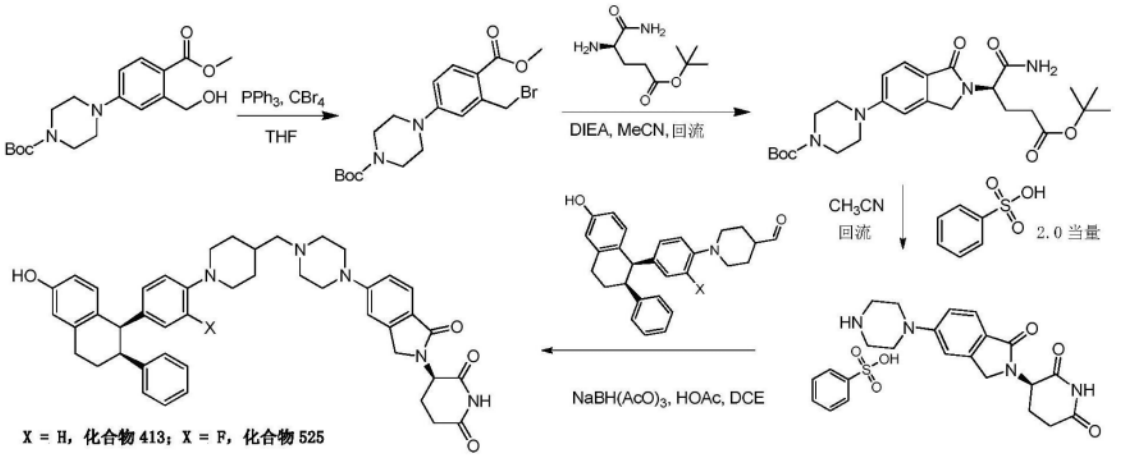
[2194]



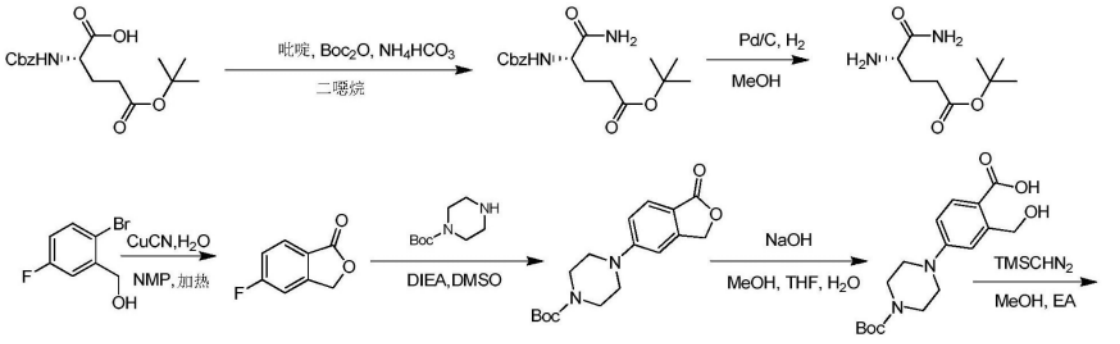
[2195] 一般合成方案3-84。



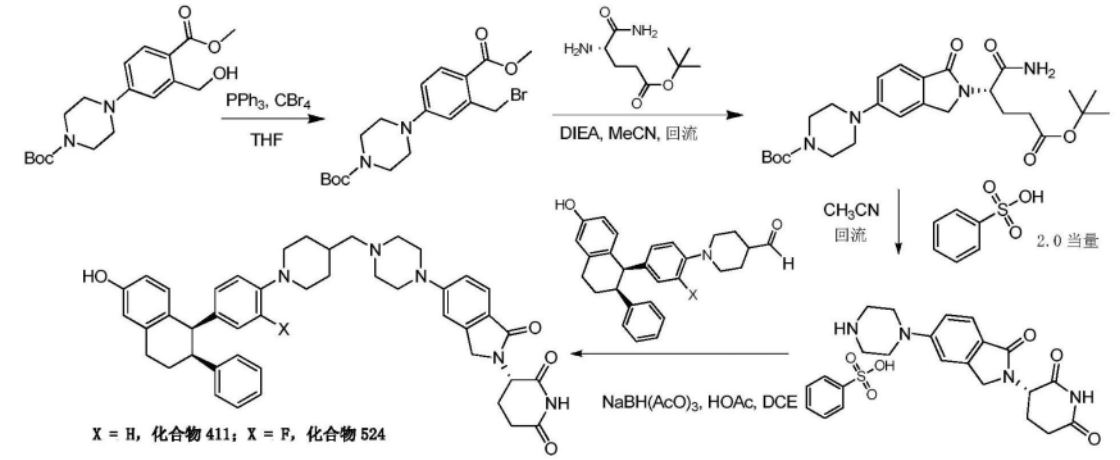
[2196]



[2197] 一般合成方案3-85。

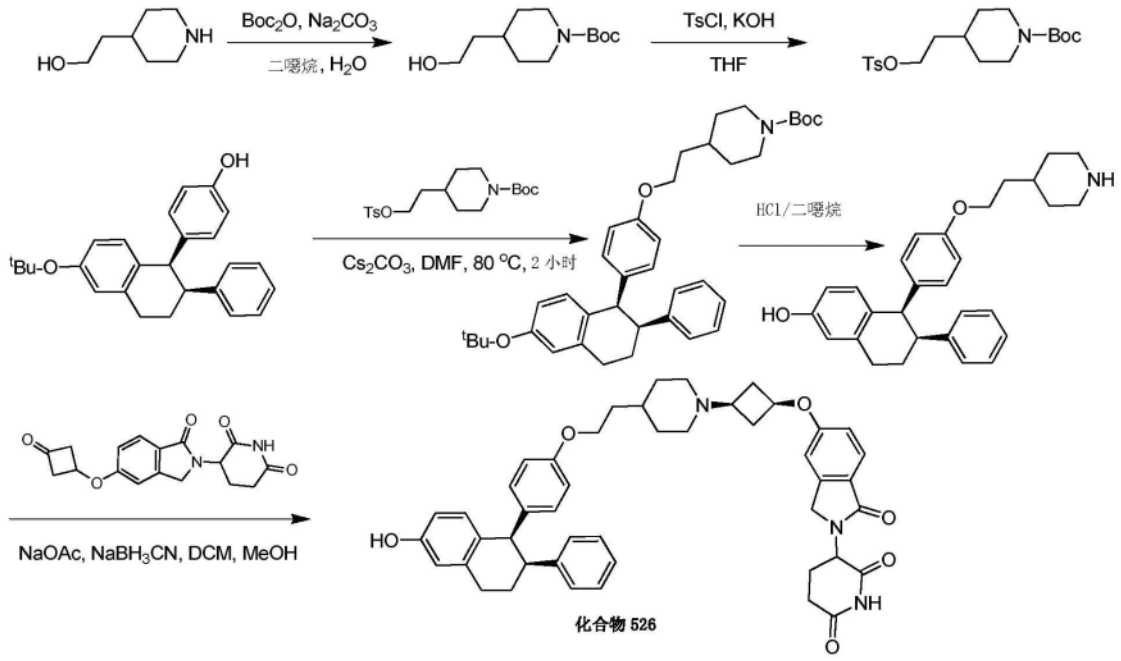


[2198]



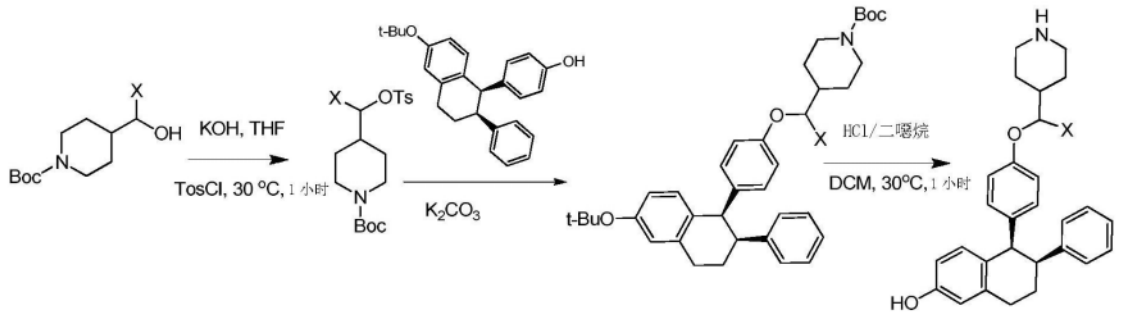
[2199] 一般合成方案3-86。

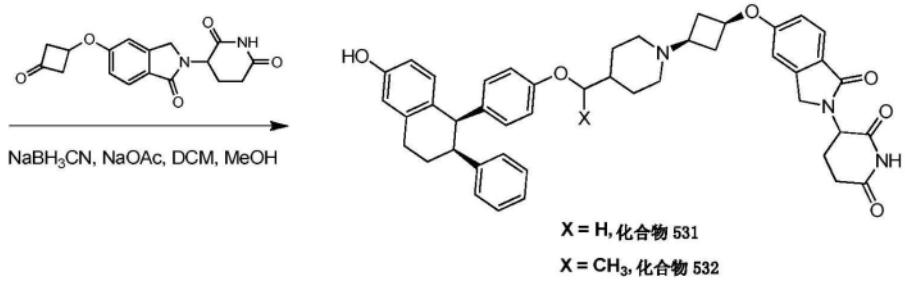
[2200]



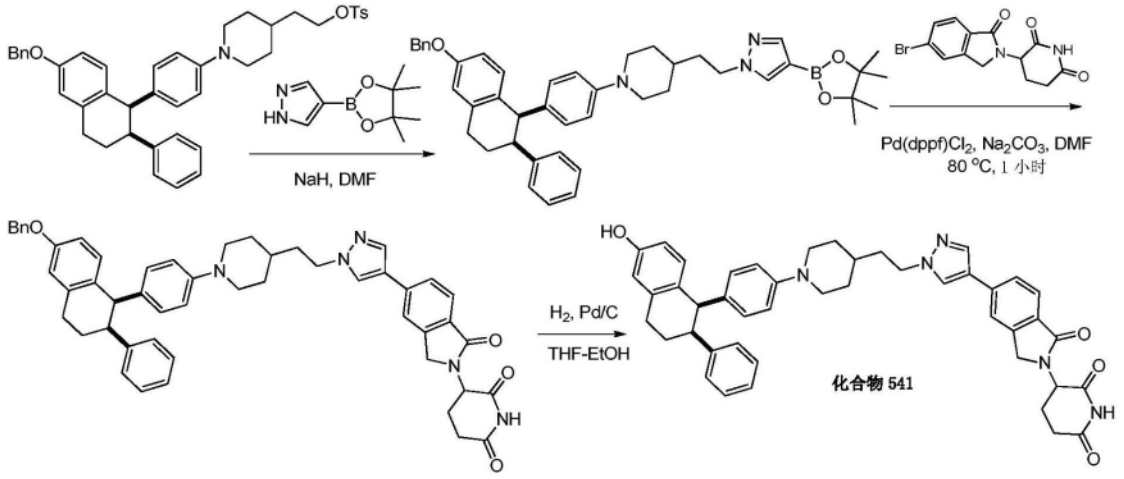
[2201] 一般合成方案3-87。

[2202]





[2203] 一般合成方案3-88。

[2204] 

[2205] 实例

[2206] 通过^{1}H-NMR表征所有合成的化合物,并且通过LC/MS在214和254nM的波长下用UV检测分析纯度。表1和表2中每种化合物的纯度超过90％。从LC/MS观察到的分子量在表1(参见图5)和表2(参见图6)中作为$[M+H]^{+}$列出。用于制备各个化合物的合成方法在表1和表2中列出。表1和表2中的一些分子作为盐形式获得,例如盐酸盐、乙酸盐、甲酸盐或三氟甲磺酸盐。仅列出了每种化合物的中性形式的结构。代表性化合物的^{1}H-NMR在表3中列出(参见图7)。尽管表3中列出的化学名称用于示例性化合物的中性形式,但相应的^{1}H-NMR数据包括中性形式和盐形式两者。

[2207] 使用ERE萤光素酶报告基因测定的商业试剂盒,评价所有合成的嵌合分子在T47D细胞中的靶接合。在该测定中,包括10％ FBS并且雌激素水平测量为10pM。靶接合表示为抑制雌激素诱导的信号传导的IC_{50},并且结果在表1和表2中列出。

[2208] 使用In-Cell Western™ Assay(LI-COR®;Lincoln,NE),测试本公开的示例性化合物在MCF7细胞中的ER_{α}降解。降解活性在表3中作为DC_{50}和D_{max}列出,其中DC_{50}基于使用ACAS剂量响应模块(McNeil&Co Inc.)的曲线拟合计算。D_{max}基于等式[(ER_{α}最高水平-ER_{α}最低水平)/(ER_{α}最高水平)]计算。

[2209] 使用标准蛋白质印迹方法,进一步测试如表3中所示的证实降解活性的示例性化合物在MCF7细胞中的ERα降解。图2和图3示出了来自蛋白质印迹测定的示例性化合物。

[2210] 还分析了本专利申请中制备的化合物降解MCF7和T47D细胞中ERα的能力。图4显示了所选择的示例性化合物的降解结果。

[2211] ERE萤光素酶测定以评估示例性化合物的靶接合。将T47D-KBluc细胞(ATCC#CRL_2865,用雌激素响应元件/启动子/萤光素酶报告基因稳定转染的T47D人乳腺癌细胞)接种到96孔白色不透明板内补充有10％胎牛血清的RPMI生长培养基中,并且允许在37℃加湿培养箱中贴壁过夜。第二天,用PROTAC以12点浓度曲线(最高最终浓度为300nM,后续浓度少3倍,其中2pM是测定中的最低浓度)处理细胞。每种PROTAC在96孔板上的两个实验中独立地测试。24小时后,去除培养基并且向孔中加入裂解缓冲液。裂解后,加入Bright-Glo™ Luciferase Assay Substrate(Promega,Madison WI),并且使用Cytation 3板阅读器(BioTek™,Winooski,VT)测量萤光素酶活性。每种化合物一式两份进行测定,并且使用GraphPad Prism软件(San Diego,CA)将活性计算为IC_{50}。

[2212] 使用蛋白质印迹法在MCF-7细胞中的雌激素受体-α(ERα)降解测定。经由蛋白质印迹评价示例性新型ERα降解剂在MCF-7细胞中降解ERα的活性。该测定在10％胎牛血清(FBS)或者高百分比的人或小鼠血清地存在下进行。

[2213] 通过以下两种测定之一执行对本公开的示例性化合物执行的蛋白质印迹测定,所述两种测定提供可比较的结果。

[2214] 使MCF7细胞在含有10％胎牛血清的DMEM/F12中生长,并且以每孔24,000个细胞以100μl接种到96孔透明组织培养板内。第二天,用PROTAC以7点浓度曲线处理细胞,其中100nM是最高浓度和连续稀释以制备其它浓度(30nM、10nM、3nM、1nM和0.3nM)。在所有浓度下,0.01％ DMSO是孔中的最终浓度。第二天,抽吸板,用50μl冷PBS洗涤。用50μl/孔4℃细胞裂解缓冲液(目录#9803;Cell Signaling Technology,Danvers,MA)(20mM Tris-HCL(pH 7.5)、150mM NaCl、1mM Na_2EDTA、1mM EGTA、1％ Triton、2.5mM焦磷酸钠、1mM B-甘油磷酸盐、1mM钒酸钠、1ug/ml亮抑酶肽)裂解细胞。将裂解产物以16,000xg澄清10分钟,并且使2μg蛋白质经受SDS-PAGE分析,随后为根据标准方案的免疫印迹。使用的抗体是ERα(Cell Signaling Technologies目录#8644)和Tubulin(Sigma目录#T9026;St.Louis,MO)。检测试剂是Clarity Western ECL底物(Bio-Rad目录#170-5060;Hercules,CA)。

[2215] 可替代地,使MCF7细胞在含有10％胎牛血清的DMEM/F12中生长,并且以每孔24,000个细胞以500μl接种到24孔透明组织培养板中。第二天,在0.01％ DMSO存在下,用PROTAC以5点浓度曲线(100nM、33nM、11nM、3.7nM和1.2nM)处理细胞。72小时后,抽吸孔并且用500μlPBS洗涤。用100μl/孔4℃细胞裂解缓冲液(目录#9803;Cell Signaling Technology,Danvers,MA)(20mM Tris-HCL(pH 7.5)、150mM NaCl、1mM Na_2EDTA、1mM EGTA、1％ Triton、2.5mM焦磷酸钠、1mM B-甘油磷酸盐、1mM钒酸钠、1ug/ml亮抑酶肽)裂解细胞。将裂解产物以16,000xg澄清10分钟,并且使2μg蛋白质经受SDS-PAGE分析,随后为根据标准方案的免疫印迹。使用的抗体是ERα(Cell Signaling Technologies目录#8644)和Tubulin(Sigma目录#T9026;St.Louis,MO)。检测试剂是Clarity Western ECL底物(Bio-Rad目录#170-5060;Hercules,CA)。

[2216] 使用蛋白质印迹法在T47D细胞中的雌激素受体-α(ERα)降解测定。利用与上述MCF7细胞相同的方案,除了利用T47D细胞代替MCF7细胞之外。

[2217] 使用In-Cell Western™ Assay的雌激素受体-α(ERα)降解测定。使用In-Cell Western™测定在MCF7细胞中测定通过请求保护的化合物的ERα降解。简言之,将MCF7细胞在96孔板中(每孔2000个细胞,在100μl培养基中)铺平板,并且在37℃下在5％ CO_2大气下在加湿的培养箱中温育过夜。将一百(100)μl含有测试化合物(以2x浓度)的培养基加入适当的孔中,以提供11个连续递减的浓度(最高最终浓度为1μM,随后对于接下来的10个浓度少3倍);还对于每种化合物添加媒介物对照(DMSO)。对于每个实验,在一式两份平板上测定所有化合物。然后将细胞在上述环境中温育5天。通过去除培养基、用冰冷的PBS单次洗涤并且加入50μl多聚甲醛(PFA:在PBS中4％)终止测定。在室温下在PFA中15分钟后,细胞在补充有Triton X-100(0.5％)的具有Tween(0.1％)的Tris-磷酸盐缓冲盐水(TBST)中透化15分钟。然后将细胞在BSA(具有BSA的TBST,3％)中封闭一小时。添加用于检测在具有BSA(3％)的TBST中的ERα(兔单克隆,1:1000,Cell Signaling Technology目录#8644)和微管蛋白(小鼠单克隆,1:5000,Sigma目录#T6074)的一抗。使细胞在4℃下温育过夜。细胞然后在室温下

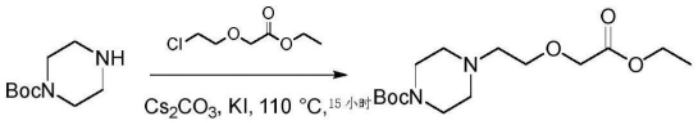
用TBST洗涤三次,然后与抗兔和抗小鼠荧光标记的二抗(IRDye®;LI-COR;Lincoln,NE)在LI-COR封闭缓冲液中(目录#927-50000)在室温下温育一小时。用TBST洗涤3次后,去除缓冲液,并且在Odyssey®红外成像系统(LI-COR®;Lincoln,NE)上在700nm和800nm处阅读板。使用商业软件(ImageStudio™;LI-COR,Lincoln,NE),定量每个孔中ERα和微管蛋白的染色强度,并且输出用于分析。对于每个数据点,ERα强度针对微管蛋白强度标准化,并且对于每种化合物,所有标准化的强度值针对媒介物对照标准化。使用ACAS剂量响应模块(McNeil&Co Inc.),在4参数IC_{50}曲线拟合后测定DC_{50}和D_{max}值。

[2218] 降解数据如下分类:降解DC_{50}范围:DC_{50}<5nM(A);5nM<DC_{50}<50nM(B);DC_{50}>50nM(C);和降解D_{max}范围:D_{max}>75%(A);50%<D_{max}<75(B);D_{max}<50%(C)。表3中列出了示例性化合物的降解活性。

[2219] 合成ER PROTAC的实验程序

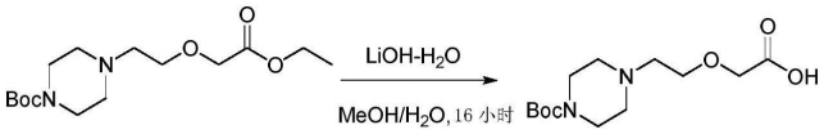
[2220] (2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(2-{2-[4-(2-{4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基}乙基)哌嗪-1-基]乙氧基}乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(示例性化合物1)的合成

[2221] 步骤1:叔丁基4-(2-(2-乙氧基-2-氧代乙氧基)乙基)哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2222] 

[2223] 在25℃下,向叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(1.50g,8.05mmol,1.00当量)的N,N-二甲基甲酰胺(30mL)溶液中加入碳酸铯(2.89g,8.86mmol,1.10当量)、碘化钾(134mg,0.8mmol,0.10当量)和2-(2-氯乙氧基)乙酸乙酯(1.68g,10.06mmol,1.25当量)。将所得到的混合物在110℃下搅拌16小时。LC/MS显示原材料的消失,并且形成所需化合物。将混合物倒入饱和盐水(100mL)内,然后用乙酸乙酯(50mLx 5)提取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=15:1至5:1)进一步纯化残渣,以得到作为无色油的叔丁基4-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)乙基]哌嗪-1-羧酸酯(2.40g,2.91mmol,36%产率,38%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:317.1$[M+1]^+$.

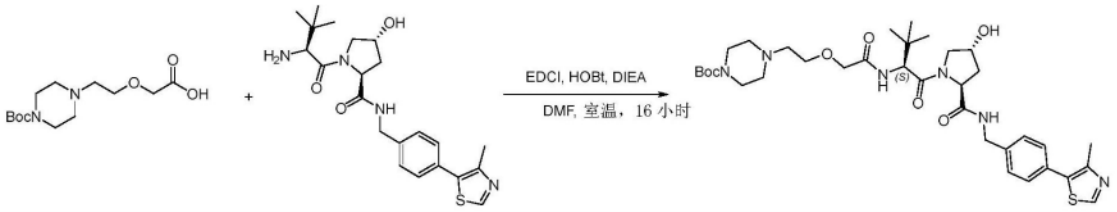
[2224] 步骤2:2-(2-(4-(叔丁氧基羰基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸的制备

[2225] 

[2226] 在25℃下,向叔丁基4-[2-(2-乙氧基-2-氧代-乙氧基)乙基]哌嗪-1-羧酸酯(750mg,2.37mmol,1.00当量)在甲醇(5mL)和水(5mL)中的溶液,加入氢氧化锂一水合物(497mg,11.85mmol,5.00当量)。将所得到的混合物在25℃下搅拌16小时。LC/MS显示原材料消失了,并且发现所需化合物。然后通过盐酸(2M,0.5mL)将反应混合物调节至pH=(5~6),并且在减压下浓缩以去除甲醇。将残渣用乙酸乙酯(3mLx2)提取。将合并的有机层用饱和盐水(3mLx2)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。得到作为无色油的2-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)乙氧基]乙酸(350mg,1.21mmol,51%产率),其无需进一步纯化直接用于下一步。^1H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:6.50(br,1H),4.02(s,2H),3.78(t,J=4.8Hz,2H),

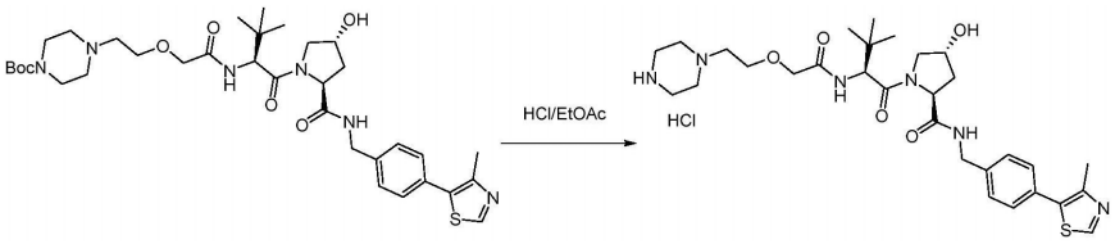
3.65-3.62(m,4H),3.47-3.38(m,2H),2.82-2.79(m,4H),1.46(s,9H)。

[2227] 步骤3:叔-丁基4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2228] 

[2229] 在25℃下,向2-[2-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)乙氧基]乙酸(170mg,0.59mmol,1.00当量)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)溶液中,加入1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐(226mg,1.18mmol,2.00当量)、1-羟基苯并三唑(119mg,0.88mmol,1.50当量)、二异丙基乙胺(228mg,1.77mmol,3.00当量)和(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷2-甲酰胺盐酸盐(275mg,0.59mmol,1.00当量)。将所得到的混合物在25℃下搅拌16小时。LC/MS显示了原材料的消失,并且发现所需化合物。将混合物倒入饱和盐水(30mL)内,然后用乙酸乙酯(15mLx5)提取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1)进一步纯化残渣,以提供作为无色油的叔-丁基4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙基]哌嗪-1-羧酸酯(320mg,0.45mmol,77%产率,99%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:701.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:8.84(s,1H),7.42-7.39(m,5H),4.54-4.51(m,4H),4.34(m,1H),4.05-3.96(m,2H),3.76-3.70(m,2H),3.67-3.60(m,2H),3.41-3.35(m,4H),2.72-2.66(m,2H),2.57-2.55(m,4H),2.53(s,3H),2.27-2.19(m,1H),2.13-2.05(m,1H),1.38(s,9H),1.00(s,9H)。

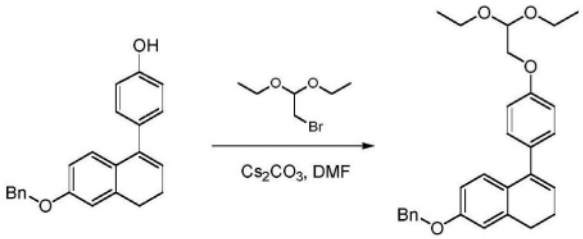
[2230] 步骤4:(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-{2-[2-(哌嗪-1-基)乙氧基]乙酰氨基}丁酰基]-4-羟基-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺的制备

[2231] 

[2232] 在25℃下,向叔-丁基4-[2-({[(2S)-1-[(2S,4R)-4-羟基-2-({[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]-3,3-二甲基-1-氧代丁烷-2-基]氨基甲酰基}甲氧基)乙基]哌嗪-1-羧酸酯(110mg,0.16mmol,1.00当量)的乙酸乙酯(3mL)溶液中,加入盐酸/乙酸乙酯(4.0M,3mL)。将所得到的混合物在25℃下搅拌0.5小时。LC/MS显示了原材料的消失,并且发现所需化合物。混合物在减压下浓缩。(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[[2-(2-哌嗪-1-基乙氧基)乙酰基]氨基]丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(100mg,0.12mmol,77%产率,77%纯度)以黄色固体形式获得。LC/MS(ESI)m/z:601.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,METHANOL-d_4)δ:7.56-7.50(m,5H),

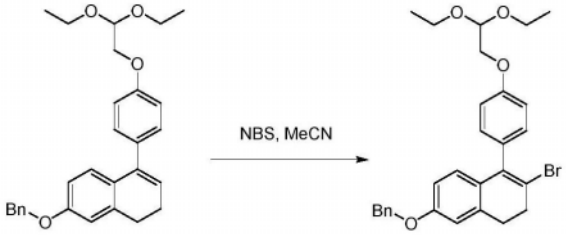
4.63-4.51(m,5H),4.45-4.38(m,1H),4.24(s,2H),3.99-3.91(m,4H),3.84-3.78(m,2H),3.71-3.61(m,4H),3.56-3.50(m,2H),2.57(m,4H),2.32-2.24(m,1H),2.15-2.04(m,1H),1.07(s,9H)。

[2233] 步骤5:7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-1,2-二氢萘的制备

[2234] 

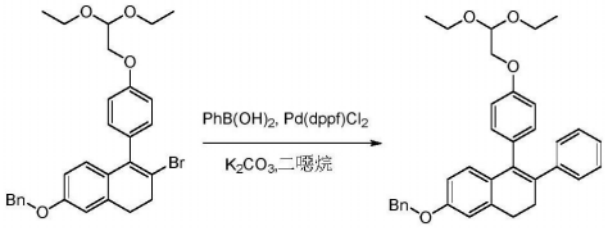
[2235] 向4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(22g,66.99mmol,1.00当量,根据对于示例性化合物62在步骤1-3中所述的程序制备)的N,N-二甲基甲酰胺(200mL)溶液中,加入碳酸铯(43.65g,133.98mmol,2.00当量)和2-溴-1,1-二乙氧基-乙烷(26.4g,133.98mmol,20mL,2.00当量)。将反应混合物在100℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入乙酸乙酯(600mL)和水(300mL)。分离有机相。将合并的有机相用盐水(300mLx3)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至25:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-1,2-二氢萘(21g,47.24mmol,70%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.31(m,5H),7.29-7.24(m,2H),6.96-6.91(m,3H),6.86(d,J=2.4Hz,1H),6.71(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),5.92(t,J=4.8Hz,1H),5.07(s,2H),4.88(t,J=5.2Hz,1H),4.05(d,J=5.2Hz,2H),2.83-3.76(m,2H),3.71-3.63(m,2H),2.82(t,J=8.0Hz,2H),2.40-2.35(m,2H),1.28(t,J=6.8Hz,6H)。

[2236] 步骤6:7-(苄氧基)-3-溴-4-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-1,2-二氢萘的制备

[2237] 

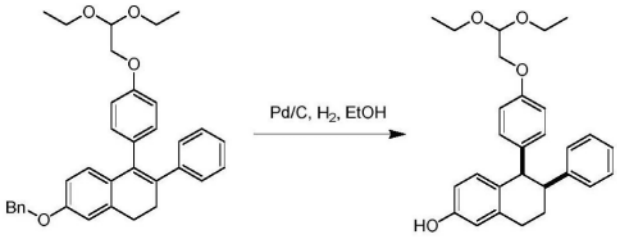
[2238] 向7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-1,2-二氢萘(20g,44.99mmol,1.00当量)的乙腈(480mL)溶液中,加入N-溴代琥珀酰亚胺(8.41g,47.24mmol,1.05当量)。将反应混合物在20℃下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)和LC/MS显示形成所需产物。向混合物中加入饱和碳酸氢钠溶液(500mL),用乙酸乙酯(400mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(80mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至30:1)纯化残渣,以得到作为浅黄色固体的7-(苄氧基)-3-溴-4-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-1,2-二氢萘(12.4g,23.69mmol,53%产率)。LC/MS(ESI)m/z:545.2,547.2[M+23,M+25]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.44-7.31(m,5H),7.16-7.13(m,2H),7.01-6.97(m,2H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),6.63(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),6.59(t,J=8.8Hz,1H),5.04(s,2H),4.89(t,J=5.2Hz,1H),4.07(d,J=5.2Hz,2H),3.83-3.77(m,2H),3.72-3.66(m,2H),3.02-2.93(m,4H),1.28(t,J=6.8Hz,6H)。

[2239] 步骤7:7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-3-苯基-1,2-二氢萘的制备

[2240] 

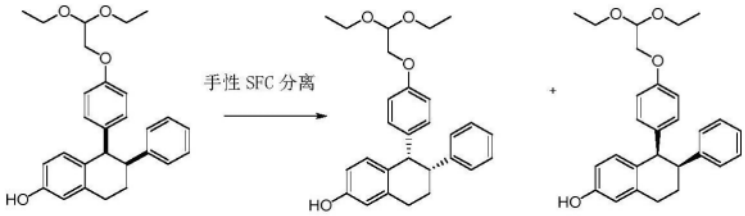
[2241] 在氮下,向7-苄氧基-3-溴-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-1,2-二氢萘(12.4g,23.69mmol,1.00当量)、苯基硼酸(2.89g,23.69mmol,1.00当量)在二噁烷(100mL)和水(20mL)的溶液中,加入碳酸钾(6.55g,47.38mmol,2.00当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(1.73g,2.37mmol,0.10当量)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。LC/MS显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(300mL),用乙酸乙酯(150mL x3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(200mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至30:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-3-苯基-1,2-二氢萘(10.4g,19.97mmol,84%产率)。LC/MS(ESI)m/z:521.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.32(m,5H),7.14-6.95(m,7H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),6.79(d,J=8.8Hz,2H),6.72(d,J=8.4Hz,1H),6.67(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),5.08(s,2H),4.83(t,J=5.2Hz,1H),3.99(d,J=5.2Hz,2H),3.82-3.74(m,2H),3.67-3.63(m,2H),2.97-2.93(m,2H),2.81-2.77(m,2H),1.26(t,J=6.8Hz,6H)。

[2242] 步骤8:5,6-顺式-5-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-6-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇的制备

[2243] 

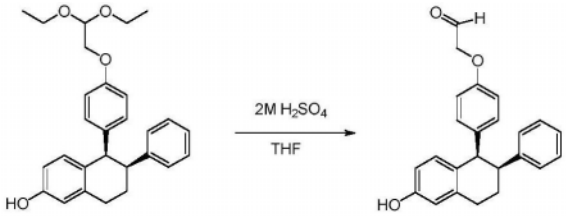
[2244] 在氮下,向7-苄氧基-4-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-3-苯基-1,2-二氢萘(4g,7.68mmol,1.00当量)在乙醇(150mL)和四氢呋喃(30mL)的溶液中,加入钯/碳(400mg,10% Pd)。将反应混合物在20℃下在氢(50 0si)下搅拌24小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)和LC/MS检测到大部分原材料被消耗。过滤混合物,并且在真空中浓缩滤液,以得到黄色油形式的5,6-顺式-5-(4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基)-6-苯基-5,6,7,8-四氢萘-2-醇(3.3g,7.09mmol,92%产率,93%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:455.3[M+23]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.19-7.12(m,3H),6.83-6.79(m,3H),6.71(d,J=8.4Hz,1H),6.59-6.53(m,3H),6.31(d,J=8.4Hz,2H),4.81-4.77(m,2H),4.23(d,J=4.8Hz,1H),3.90(dd,J=4.8,1.6Hz,2H),3.78-3.71(m,2H),3.65-3.58(m,2H),3.38-3.33(m,1H),3.10-2.96(m,2H),2.23-2.16(m,1H),1.84-1.79(m,1H),1.24(t,J=6.8Hz,6H)。

[2245] 步骤9:(1R,2S)-1-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇的制备

[2246] 

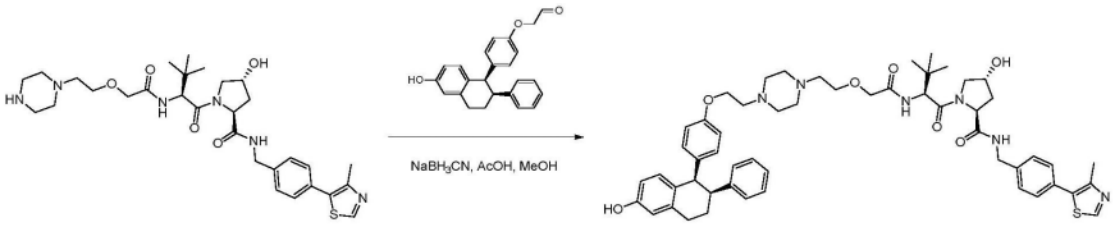
[2247] 使用手性柱(柱:AD,250mmx30 mm,10um;流动相:0.1%氢氧化铵的甲醇溶液;B%:25%-25%,3.5分钟),通过SFC纯化1,2-顺式-1-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(6.6g,15.26mmol,1.00当量)。(1S,2R)-1-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(2.5g,5.18mmol,68%产率)作为第一级分获得,并且(1R,2S)-1-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(2.5g,5.18mmol,68%产率)作为第二级分获得。两种级分均为浅黄色油。

[2248] 步骤10:2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙醛的制备

[2249] 

[2250] 向(1R,2S)-1-[4-(2,2-二乙氧基乙氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(1.5g,3.47mmol,1.00当量)的四氢呋喃(70mL)溶液中,加入硫酸溶液(2M,70mL,40.00当量)。将反应混合物在70℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=1:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(100mL),用乙酸乙酯(100mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(100mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到作为浅黄色固体的2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-苯基]苯氧基]乙醛(1.17g,3.26mmol,94%产率)。

[2251] 步骤11:(2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-(2-{2-[4-(2-{4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基}乙基)哌嗪-1-基]乙氧基}乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基]-N-{[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]甲基}吡咯烷-2-甲酰胺(示例性化合物1)的制备

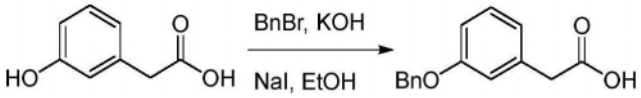
[2252] 

[2253] 在25℃下,向(2S,4R)-1-[(2S)-3,3-二甲基-2-[[2-(2-哌嗪-1-基乙氧基)乙酰基]氨基]丁酰基]-4-羟基-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺盐酸盐(45mg,0.07mmol,1.00当量)在二氯甲烷(3mL)和甲醇(1.5mL)中的溶液中,加入乙酸钠(12mg,0.14mmol,2.00当量)。将混合物搅拌半小时,然后加入2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙醛(28mg,0.08mmol,1.10当量),随后为氰基硼氢化钠(9mg,141umol,2.00当量)。将所得到的混合物在25℃下搅拌16小时。LC/MS显示原材料几乎完全消失,并且发现所需化合物。在真空中浓缩混合物。将残渣加入饱和盐水(10mL)内,然后用

二氯甲烷(10mLx5)提取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(SiO_2,二氯甲烷:甲醇=10:1)进一步纯化残渣,以提供作为白色固体的(2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-[[2-[2-[4-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基丁酰基]-N-[[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]甲基]吡咯烷-2-甲酰胺(8mg,0.009mmol,12%产率,98%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:943.1$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.36-9.10(br,1H),8.95(s,1H),8.60(t,J=5.6Hz,1H),7.39(m,5H),7.16-7.12(m,3H),6.82(d,J=7.2Hz,2H),6.64-6.61(m,2H),6.51-6.34(m,3H),6.26-6.24(m,2H),5.25-5.10(m,1H),4.59-4.51(m,1H),4.48-4.32(m,3H),4.29-4.15(m,2H),3.80-3.70(m,4H),3.63-3.55(m,3H),3.34-3.26(m,8H),3.05-2.84(m,2H),2.48-2.43(m,9H),2.11-2.01(m,2H),1.95-1.85(m,1H),1.75-1.65(m,1H),0.93(s,9H)。

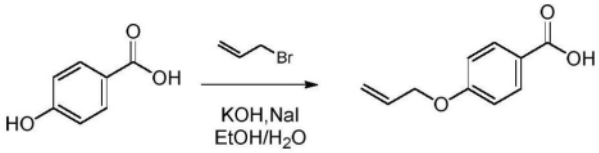
[2254] (2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-{2-[2-(4-{2-[4-(6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯氧基]乙基}哌嗪-1-基)乙氧基]乙酰氨基}-3,3-二甲基丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基-1,3-噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(示例性化合物6)的合成

[2255] 步骤1:2-(3-苄氧基苯基)乙酸的制备

[2256] 

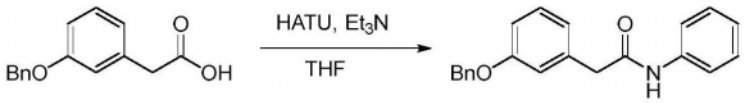
[2257] 向2-(3-羟基苯基)乙酸(20g,131.45mmol,1.00当量)的乙醇(300mL)溶液中,加入氢氧化钾(18.44g,328.62mmol,2.50当量)、碘化钠(492mg,3.29mmol,0.03当量)和溴甲基苯(23.61g,138.02mmol,1.05当量)。将所得到的混合物在90℃下搅拌16小时。LCMS显示反应完成。浓缩反应混合物以去除溶剂。将残渣用水(100mL)稀释,并且用浓盐酸中和至pH=3,然后过滤,且收集固体。所需产物2-(3-苄氧基苯基)乙酸(16g,66.04mmol,50%产率)作为白色固体获得。^1H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ7.47-7.35(m,5H),7.23(t,J=7.8Hz,1H),6.92-6.83(m,3H),5.08(s,2H),3.54 9S,2H)。

[2258] 步骤2:4-烯丙氧基苯甲酸的制备

[2259] 

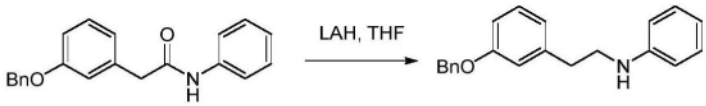
[2260] 将4-羟基苯甲酸(14g,101.36mmol,1.00当量)溶解于乙醇(200mL)中,然后在20℃下加入含有氢氧化钾(14.22g,253.40mmol,2.50当量)和碘化钠(456mg,3.04mmol,0.03当量)的水溶液(50mL),并且将混合物在20℃下搅拌2小时。然后逐滴加入3-溴丙-1-烯(12.88g,106.43mmol,1.05当量)。将所得到的混合物在90℃下搅拌16小时。通过LC/MS检测所需产物。浓缩反应混合物以去除乙醇,将残渣用浓盐酸中和至pH约3,然后用乙酸乙酯(300mLx2)提取,将合并的有机相用盐水(100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥且浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=1:0至30:1)纯化残渣。所需产物4-烯丙氧基苯甲酸(6g,33.67mmol,33%产率)作为白色固体获得。LC/MS(ESI)m/z:179.0$[M+1]^+$;^1H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ12.65(br,1H),7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.03(d,J=8.8Hz,2H),6.10-6.00(m,1H),5.43(d,J=17.2,1.2Hz,1H),5.28(dd,J=10.4,1.2Hz,1H),4.64(d,J=5.2Hz,2H)。

[2261] 步骤3:2-[3-(苄氧基)苯基]-N-苯基乙酰胺的制备

[2262] 

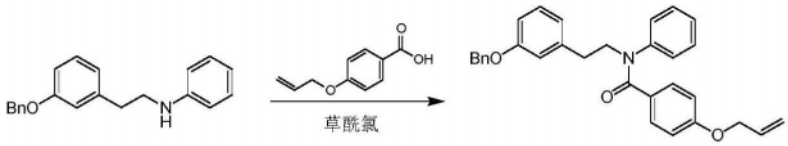
[2263] 向2-(3-苄氧基苯基)乙酸(16g,66.04mmol,1.00当量)的四氢呋喃(200mL)溶液中,加入苯胺(6.77g,72.64mmol,6.64mL,1.10当量)、HATU(30.13g,79.25mmol,1.20当量)和三乙胺(13.37g,132.08mmol,18mL,2.00当量)。将所得到的混合物在20℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。浓缩反应混合物。将残渣溶解于乙酸乙酯(500mL)中,用1N盐酸(100mL)、盐水(200mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,然后浓缩。将残渣用石油醚:乙酸乙酯=3:1(200mL)研磨,然后过滤。所需产物2-(3-苄氧基苯基)-N-苯基-乙酰胺(19.50g,59.47mmol,90%产率,97%纯度)作为白色固体获得。LC/MS(ESI)m/z:318.0[M+1]$^+$.

[2264] 步骤4:N-[2-(3-苄氧基苯基)乙基]苯胺的制备

[2265] 

[2266] 在0℃下,向2-(3-苄氧基苯基)-N-苯基-乙酰胺(12g,37.81mmol,1.00当量)的四氢呋喃(200mL)溶液中,逐滴加入氢化铝锂(2.15g,56.72mmol,1.50当量)将所得到的混合物在0℃下搅拌另外2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。然后加入2mL水和2mL 15%氢氧化钠水溶液以淬灭反应,将所得到的混合物搅拌另外30分钟,然后过滤,并且将滤饼用乙酸乙酯(500mL)进一步洗涤。浓缩滤液。通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=20:1至10:1)纯化残渣。所需产物N-[2-(3-苄氧基苯基)乙基]苯胺(6g,19.78mmol,52%产率)以黄色油形式获得。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.34(m,5H),7.28-7.19(m,3H),6.90-6.88(m,3H),6.74(t,J=7.2Hz,1H),6.64(dd,J=8.4,0.8Hz,2H),5.09(s,2H),3.71(br,1H),3.43(t,J=7.2Hz,2H),2.92(t,J=7.2Hz,2H)。

[2267] 步骤5:4-(烯丙氧基)-N-(3-(苄氧基)苯乙基)-N-苯基苯甲酰胺的制备

[2268] 

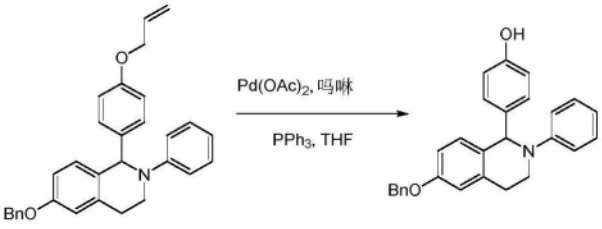
[2269] 向4-烯丙氧基苯甲酸(4.58g,25.71mmol,1.30)的二氯甲烷(200mL)溶液中,加入草酰二氯(5.02g,39.56mmol,3.46mL,2.00当量)。将所得到的混合物在20℃下搅拌2小时。然后浓缩混合物以去除溶剂。将残渣溶解于甲苯(100mL)中,并加入N-[2-(3-苄氧基苯基)乙基]苯胺(6g,19.78mmol,1.00当量)和碳酸钠(6.29g,59.34mmol,3.00当量)。将所得到的混合物在100℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示反应完成。过滤反应混合物以去除无机碱,浓缩滤液。通过硅胶柱层析(石油醚:乙酸乙酯=30:1至10:1)纯化残渣。所需产物4-(烯丙氧基)-N-(3-(苄氧基)苯乙基)-N-苯基苯甲酰胺(8.00g,产率:87%)以黄色油形式获得。LC/MS(ESI)m/z:464.1[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.34(m,5H),7.28-7.15(m,6H),6.92-6.83(m,5H),6.71-6.67(m,2H),6.04-5.97(m,1H),5.41-5.35(m,1H),5.28(dq,J=10.4,1.6Hz,1H),5.05(s,2H),4.48(dt,J=5.2,1.6Hz,2H),4.15-4.10(m,2H),3.03-2.99(m,2H)。

[2270] 步骤6:1-(4-烯丙氧基苯基)-6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉的制备

[2271]

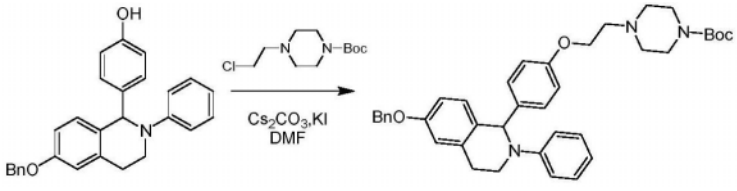
[2272] 向4-烯丙氧基-N-[2-(3-苄氧基苯基)乙基]-N-苯基-苯甲酰胺(8g,17.26mmol,1.00当量)的甲苯(80mL)溶液中,加入三氯氧磷(52.93g,345.20mmol,32.08mL,20.00当量)。将溶液加热至120℃共16小时。LC/MS显示原材料被消耗。在20℃下,向该溶液中加入硼氢化钠(1.31g,34.52mmol,2.00当量)。将溶液在20℃下搅拌2小时。LC/MS显示反应完成。去除溶剂并且将残渣用水(30mL)淬灭。用乙酸乙酯(30mLx3)提取混合物。有机层在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到作为白色固体的1-(4-烯丙氧基苯基)-6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉(5.5g,12.29mmol,71%产率)。LC/MS(ESI)m/z:448.1[M+1]$^+$.

[2273] 步骤7:4-(6-(苄氧基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯酚的制备

[2274] 

[2275] 向1-(4-烯丙氧基苯基)-6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉(5.5g,12.29mmol,1.00当量)的四氢呋喃(100mL)溶液中,加入三苯基膦(4.84g,18.43mmol,1.50当量)、吗啉(1.28g,14.75mmol,1.30mL,1.20当量)、乙酸钯(276mg,1.23mmol,0.10当量)。将所得到的混合物在20℃下搅拌16小时。LC/MS指示反应完成。反应混合物通过硅藻土垫过滤,并且滤饼用100mL乙酸乙酯洗涤。浓缩滤液以去除溶剂。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250x50mm,10um;流动相:具有0.1%TFA/乙腈的水;B%:乙腈10%-65%)进一步纯化残渣。将收集的级分浓缩,以去除大部分乙腈。用乙酸乙酯(250mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(400mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。所需产物4-(6-(苄氧基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯酚(3.9g,产率:78%)以黄色固体形式获得。LC/MS(ESI)m/z:408.0[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ7.46-7.44(m,2H),7.40-7.36(m,2H),7.33-7.30(m,1H),7.24(t,J=8.0Hz,2H),7.06-6.92(m,5H),6.87-6.83(m,3H),6.66-6.63(m,2H),5.79(s,1H),5.07(s,2H),3.72-3.50(m,2H),3.02(br,2H)。

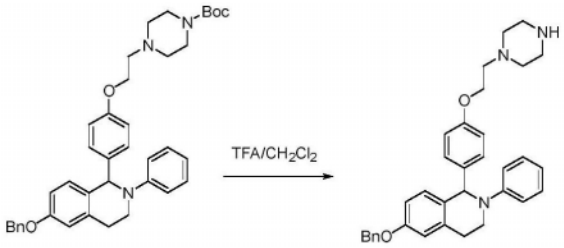
[2276] 步骤8:叔丁基4-[2-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2277] 

[2278] 在氮大气下,向4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯酚(2.30g,

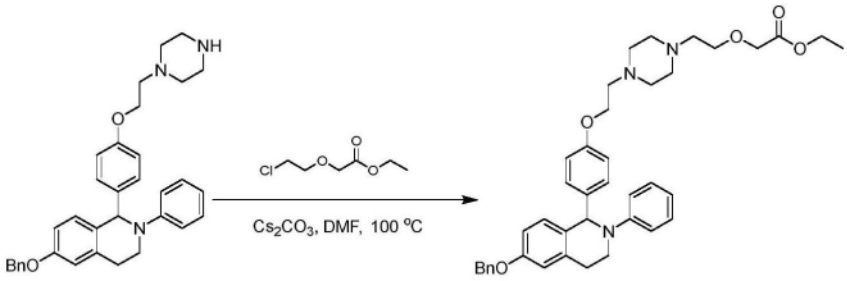
5.64mmol,1.00当量)、叔丁基-4-(2-氯乙基)哌嗪-1-羧酸酯(1.68g,6.77mmol,1.20当量)的N,N-二甲基甲酰胺(20mL)溶液中,加入碳酸铯(2.76g,8.46mmol,1.50当量)和碘化钾(94mg,0.56mmol,0.10当量)。将反应混合物在90℃下搅拌16小时。LC/MS显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(150mL),用乙酸乙酯(50mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(100mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=20/1至1/1)纯化残渣,以得到黄色固体形式的叔丁基4-[2-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-羧酸酯(2.5g,3.97mmol,70%产率,98%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:620.3[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.44-7.37(m,4H),7.32-7.28(m,2H),7.17-7.11(m,4H),6.87-6.80(m,6H),6.64(t,J=7.2Hz,1H),5.84(s,1H),5.07(s,2H),4.06-3.98(m,2H),3.67-3.62(m,1H),3.44-3.40(m,1H),3.29-3.27(m,4H),2.96-2.79(m,2H),2.65(t,J=5.6Hz,2H),2.39(t,J=4.8Hz,4H),1.38(s,9H)。

[2279] 步骤9:6-(苄氧基)-2-苯基-1-(4-(2-(哌嗪-1-基)乙氧基)苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉的制备

[2280] 

[2281] 在25℃下,向叔丁基-4-[2-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-羧酸酯(1.00g,1.61mmol,1.00当量)的二氯甲烷(40mL)溶液中,加入三氟乙酸(10.00mL)。将混合物在25℃下搅拌16小时。TLC(二氯甲烷:甲醇=10:1)显示原材料被完全消耗。将反应混合物倒入水(100mL)内,然后用碳酸氢钠中和。用乙酸乙酯(150mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(250mLx2)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到黄色油形式的6-苄氧基-2-苯基-1-[4-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]-3,4-二氢-1H-异喹啉(0.80g,1.54mmol,95%产率)。LC/MS(ESI)m/z:520.3[M+1]$^+$.

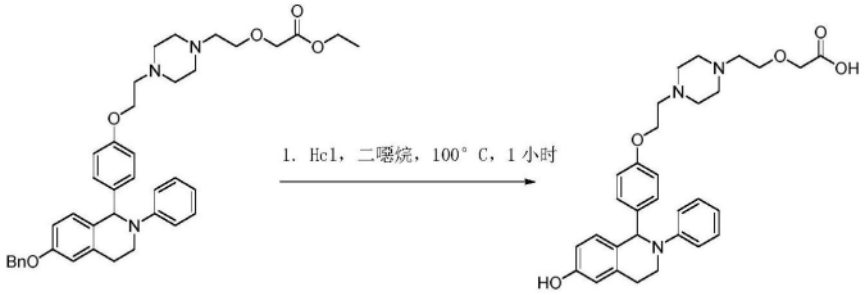
[2282] 步骤10:乙基2-(2-(4-(2-(4-(6-(苄氧基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸酯的制备

[2283] 

[2284] 在25℃下,向2-(2-氯乙氧基)乙酸乙酯(0.24g,1.44mmol,1.00当量)和6-苄氧基-2-苯基-1-[4-(2-哌嗪-1-基乙氧基)苯基]-3,4-二氢-1H-异喹啉(0.75g,1.44mmol,1.0当量)的N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液中,加入碘化钠(0.22g,1.44mmol,1.00当量)和碳酸铯(0.94g,2.88mmol,2.00当量)。将混合物加热至100℃并且在100℃下搅拌16小时。LC/MS显示反应完成,并且形成所需产物。将混合物倒入水(50ml)内,并且用乙酸乙酯(50mLx3)提取

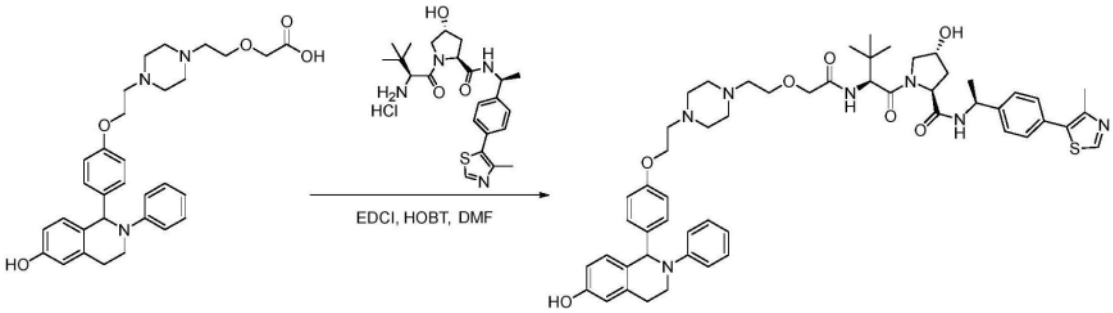
水相。将合并的有机相用盐水(100mLx2)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶柱层析(二氯甲烷:甲醇=50:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的乙基2-[2-[4-[2-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸酯(0.58g,0.90mmol,62%产率)。LC/MS(ESI)m/z:650.3[M+1]$^+$.

[2285] 步骤11:2-(2-(4-(2-(4-(6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基)乙氧基)乙酸的制备

[2286] 

[2287] 向乙基2-[2-[4-[2-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸酯(0.40g,0.62mmol,1.00当量)的二噁烷(6mL)溶液中,加入浓盐酸(11.8M,8mL)。将混合物在100℃下搅拌1小时。LC/MS显示原材料被消耗,并且形成所需产物。将混合物冷却至25℃,并且用饱和碳酸氢钠溶液将pH调节至5。用乙酸乙酯(50mLx5)提取水相。将合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到黄色油形式的2-[2-[4-[2-[4-(6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸(0.32g,0.42mmol,68%产率,69%纯度)。粗产物无需进一步纯化直接用于下一步。LC/MS(ESI)m/z:532.3[M+1]$^+$.

[2288] 步骤12:(2S,4R)-4-羟基-1-((2S)-2-(2-(2-(4-(2-(4-(6-羟基-2-苯基)-1,2,3,4-四氢异喹啉-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-3,3-二甲基丁酰基)-N-((S)-1-(4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基)乙基)吡咯烷-2-甲酰胺(示例性化合物6)的制备

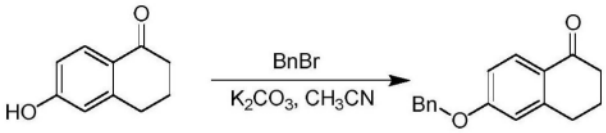
[2289] 

[2290] 向2-[2-[4-[2-[4-(6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酸(0.16g,0.30mmol,1.00当量)、1-羟基苯并三唑(0.05g,0.36mmol,1.20当量)和1-(3-二甲基氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐(0.09g,0.45mmol,1.50当量)的N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中,加入N,N-二异丙基乙胺(0.19g,1.50mmol,0.26mL,5.00当量)。将混合物在25℃下搅拌半小时,然后加入(2S,4R)-1-[(2S)-2-氨基-3,3-二甲基-丁酰基]-4-羟基-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(0.14g,0.30mmol,1.00当量,HCl盐)。将所得到的混合物在25℃下搅拌16小时。LC/MS显示反应完成。将混合物倒入100mL饱和盐水内,然后用乙酸乙酯(50mLx3)提取。将合并的有机层在无水硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过半制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi

C18 150mmx25mm,10um;流动相:具有0.05%氢氧化铵/乙腈的水;B%:28%-48%,7.8分钟)进一步纯化残渣。将收集的级分浓缩以去除大部分乙腈且冻干,以得到作为灰色固体的(2S,4R)-4-羟基-1-[(2S)-2-[[2-[2-[4-[2-[4-(6-羟基-2-苯基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]乙氧基]乙酰基]氨基]-3,3-二甲基-丁酰基]-N-[(1S)-1-[4-(4-甲基噻唑-5-基)苯基]乙基]吡咯烷-2-甲酰胺(25.8mg,0.03mmol,9%产率,98%纯度)。LC/MS(ESI)m/z:958.5[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,CD_3OD)δ8.88(s,1H),7.46-7.40(m,4H),7.16(t,J=8.0Hz,2H),7.09-7.04(m,3H),6.87(d,J=8.0Hz,2H),6.79(d,J=8.0Hz,2H),6.72-6.63(m,3H),5.72(s,1H),5.03-4.96(m,1H),4.69(s,1H),4.58(m,1H),4.45(m,1H),4.10-3.97(m,4H),3.86-3.84(m,1H),3.78-3.70(m,3H),3.63-3.58(m,1H),3.45-3.39(m,1H),2.91-2.79(m,4H),2.76-2.51(m,9H),2.49(s,3H),2.23-2.17(m,1H),2.01-1.97(m,1H),1.54(d,J=7.2,3H),1.05(s,9H)。

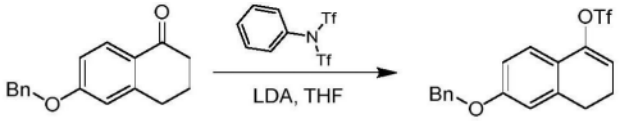
[2291] 3-{5-[4-(5-{4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基}戊基)哌嗪-1-yl]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(示例性化合物62)的合成

[2292] 步骤1:6-苄氧基四氢萘-1-酮的制备

[2293] 

[2294] 向6-羟基四氢萘-1-酮(100g,616.56mmol,1.00当量)的乙腈(1000mL)溶液中,加入碳酸钾(170.43g,1.23mol,2.00当量)和苄基溴(126.54g,739.87mmol,88mL,1.20当量)。将反应混合物在50℃下搅拌2小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(1000mL),用乙酸乙酯(600mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(800mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。将残渣用石油醚和乙酸乙酯(303mL,石油醚:乙酸乙酯=100:1,V:V)研磨。过滤混合物,并且滤饼用石油醚(50mLx2)洗涤,在真空中干燥,以得到作为棕色固体的6-苄氧基四氢萘-1-酮(146g,578.65mmol,94%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.02(d,J=8.8Hz,1H),7.45-7.34(m,5H),6.91(dd,J=8.8,2.4Hz,1H),6.80(d,J=2.4Hz,1H),5.12(s,2H),2.93(t,J=6.0Hz,2H),2.62(t,J=6.4Hz,2H),2.15-2.09(m,2H)。

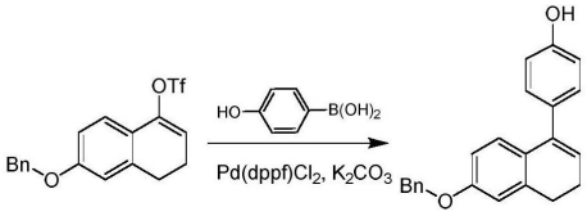
[2295] 步骤2:(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸盐的制备

[2296] 

[2297] 在-70℃下,向6-苄氧基四氢萘-1-酮(80g,317.07mmol,1.00当量)的四氢呋喃(1000mL)溶液中,加入二异丙基氨基锂(2M,237.8mL,1.50当量)。将混合物在-70℃下搅拌1小时,然后将1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(124.6g,348.78mmol,1.10当量)的四氢呋喃(300mL)溶液逐滴加入混合物中。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入饱和氯化铵(600mL),分离有机相。向混合物中加入乙酸乙酯(600mL),用盐水(600mLx2)洗涤得到的混合物。将合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过快速硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至50:1)纯化残渣,以得到作为浅黄色固体的(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)

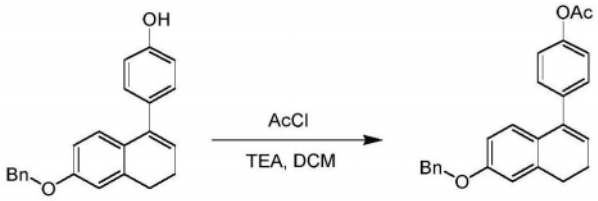
三氟甲磺酸酯(88g,228.95mmol,72%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.33(m,5H),7.27(d,J=8.4Hz,1H),6.87-6.83(m,2H),5.88(t,J=4.8Hz,1H),5.09(s,2H),2.85(t,J=8.0Hz,2H),2.52-2.47(m,2H)。

[2298] 步骤3:4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备

[2299] 

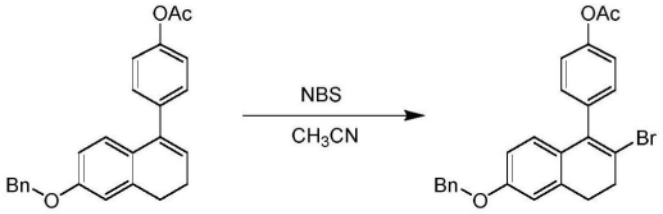
[2300] 在氮下,向(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸酯(80g,208.13mmol,1.00当量)、(4-羟基苯基)硼酸(34.45g,249.76mmol,1.20当量)在二噁烷(700mL)和水(120mL)中的溶液中,加入碳酸钾(57.53g,416.26mmol,2.00当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(15.23g,20.81mmol,0.10当量)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(600mL),用乙酸乙酯(600mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(800mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=50:1至5:1)纯化残渣,以得到作为红色固体的4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(60g,182.70mmol,88%产率)。^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.36(m,6H),7.24-7.22(m,2H),6.97(t,J=8.8Hz,1H),6.88-6.24(m,3H),6.73(dd,J=8.4,2.8Hz,1H),5.93(t,J=4.8Hz,1H),5.08(s,2H),2.83(t,J=8.0Hz,2H),2.41-2.36(m,2H)。

[2301] 步骤4:[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯的制备

[2302] 

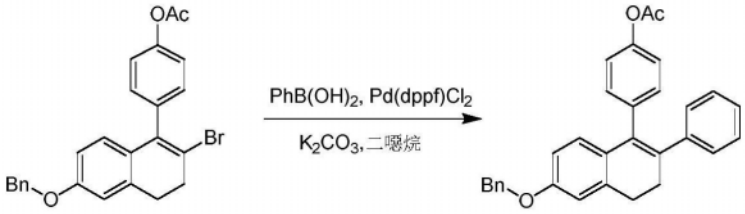
[2303] 在0℃下,向4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(60g,182.70mmol,1.00当量)、三乙胺(46.22g,456.76mmol,63.3mL,2.50当量)的二氯甲烷(400mL)溶液中,逐滴加入乙酰氯(21.51g,274.06mmol,19.6mL,1.50当量)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(300mL),分离有机相。将有机相用盐水(200mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到黄色固体形式的[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(66g,粗制)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.46-7.32(m,7H),7.10(d,J=8.4Hz,2H),6.96(d,J=8.4Hz,1H),6.87(d,J=2.4Hz,1H),6.73(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),5.97(t,J=4.4Hz,1H),5.08(s,2H),2.83(t,J=8.0Hz,2H),2.42-2.37(m,2H),2.34(s,3H)。

[2304] 步骤5:[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯的制备

[2305] 

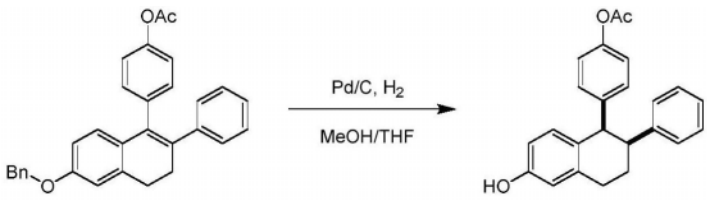
[2306] 向[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(44g,118.78mmol,1.00当量)的乙腈(880mL)溶液中,分三份加入N-溴代琥珀酰亚胺(22.20g,124.72mmol,1.05当量)。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。LC/MS显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入饱和碳酸氢钠(500mL),用乙酸乙酯(500mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(800mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1至40:1)纯化残渣,以得到作为浅黄色固体的[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(33g,73.44mmol,61.83%产率)。LC/MS(ESI)m/z:449.0,451.0[M,M+2]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.33-7.23(m,5H),7.15(d,J=8.4Hz,2H),7.07(d,J=8.4Hz,2H),6.71(s,1H),6.55-6.48(m,2H),4.94(s,2H),2.93-2.83(m,4H),2.24(s,3H)。

[2307] 步骤6:[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯的制备

[2308] 

[2309] 在氮下,向[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(48g,106.82mmol,1.00当量)、苯基硼酸(13.68g,112.16mmol,1.05当量)在二噁烷(400mL)和水(60mL)的溶液中,加入碳酸钾(29.53g,213.64mmol,2.00当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(7.82g,10.68mmol,0.10当量)。将反应混合物在100℃下搅拌3小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=5:1)和LC/MS显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(400mL),用乙酸乙酯(300mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(500mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过用甲醇(200mL)研磨来纯化残渣。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1至5:1)纯化滤饼,以得到作为浅黄色固体的[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(43g,96.30mmol,90%产率)。LC/MS(ESI)m/z:447.2[M+1]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.47-7.32(m,5H),7.15-7.04(m,5H),7.03-6.96(m,4H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),6.75(d,J=8.4Hz,1H),6.69(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),5.09(s,2H),2.99-2.95(m,2H),2.83-2.79(m,2H),2.30(s,3H)。

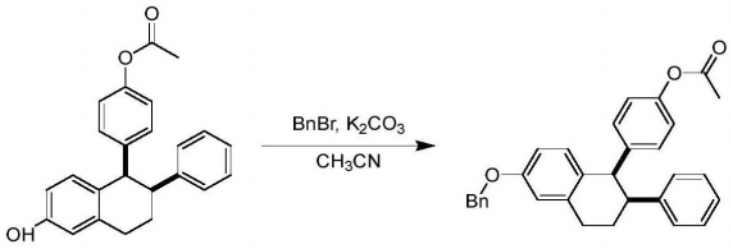
[2310] 步骤7:[4-[(1,2-顺式)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]乙酸酯的制备

[2311] 

[2312] 在氮下,向[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(17g,38.07mmol,1.00当量)在甲醇(350mL)和四氢呋喃(70mL)中的溶液,加入钯/碳(2g,10%)。

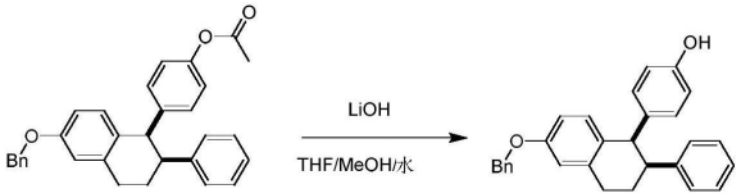
将反应混合物在20℃下在氢(50psi)下搅拌24小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)和LC/MS显示大部分原材料被消耗。通过硅胶层析(石油醚:二氯甲烷=10:1至0:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的[4-[(1,2-顺式)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]乙酸酯(9.5g,26.50mmol,70%产率),以及额外的4.5g粗产物。LC/MS(ESI)m/z:381.0[M+23]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.20-7.15(m,3H),6.83-6.80(m,3H),6.74-6.70(m,3H),6.58(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.43-6.40(m,2H),4.94(s,1H),4.29(d,J=5.2Hz,1H),3.52-3.37(m,1H),3.11-2.97(m,2H),2.25(s,3H),2.23-2.07(m,1H),1.86-1.81(m,1H)。

[2313] 步骤8:[4-[(1,2-顺式)-6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]乙酸酯的制备

[2314] 

[2315] 向[4-[(1,2-顺式)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]乙酸酯(9.5g,26.50mmol,1.00当量)的乙腈(100mL)溶液中,加入碳酸钾(7.33g,53.01mmol,2.00当量)和苄基溴(6.8g,39.76mmol,4.7mL,1.50当量)。将反应混合物在50℃下搅拌16小时。TLC(石油醚:二氯甲烷=2:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入水(200mL),用乙酸乙酯(100mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(200mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:二氯甲烷=50:1至2:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的[4-[(1,2-顺式)-6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]乙酸酯(11g,24.52mmol,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.48-7.32(m,5H),7.20-7.13(m,3H),6.89-6.86(m,2H),6.84-6.75(m,3H),6.73-6.69(m,2H),6.42-6.40(m,2H),5.07(s,2H),4.30(d,J=5.2Hz,1H),3.42-3.38(m,1H),3.14-3.01(m,2H),2.24(s,3H),2.22-2.13(m,1H),1.86-1.82(m,1H)。

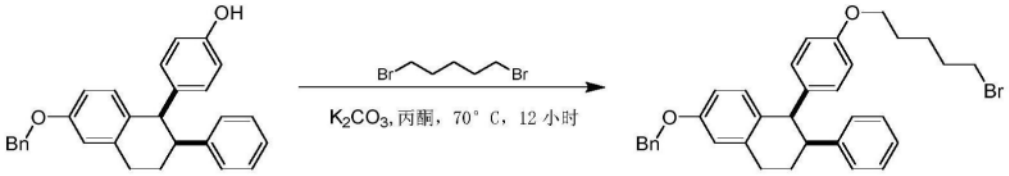
[2316] 步骤9:4-[(1,2)-顺式-(6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)]苯酚的制备

[2317] 

[2318] 向在四氢呋喃溶液(30mL)、水(15mL)和甲醇(15mL)中含有[4-(1,2)-顺式-(6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯基]乙酸酯(11g,24.52mmol,1.00当量)的溶液中,加入氢氧化锂(5.15g,122.62mmol,5.00当量)。将反应混合物在20℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)显示大部分原材料被消耗。向混合物中加入盐酸(2M,80mL)和水(50mL)以调节pH~7,用乙酸乙酯(100mLx3)提取所得到的混合物。将合并的有机相用盐水(150mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:二氯甲烷=10:1至0:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的4-[(1,2)-顺式-(6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)]苯酚(9.2g,22.63mmol,92%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.48-7.33(m,5H),7.21-7.14(m,3H),6.90-6.76(m,5H),6.47(d,J=5.2Hz,1H),6.30(d,J=5.2Hz,1H),6.42-6.40(m,2H),

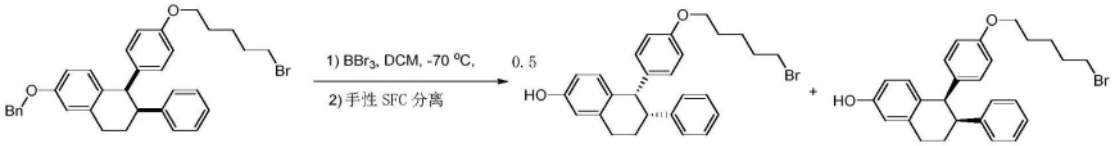
5.07(s,2H),4.54(s,1H),4.30(d,J＝5.2Hz,1H),3.42-3.38(m,1H),3.14-3.01(m,2H),2.22-2.13(m,1H),1.86-1.82(m,1H)。

[2319] 步骤10:(1,2)-顺式-6-(苄氧基)-1-(4-((5-溴戊基)氧基)苯基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘的制备

[2320] 

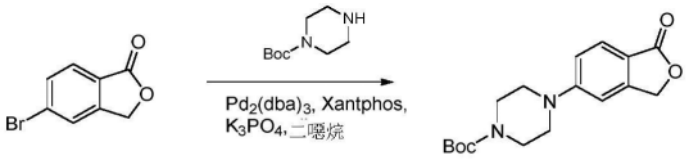
[2321] 向4-(6-苄氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚(600mg,1.48mmol,1.00当量)的丙酮(10mL)溶液中,加入碳酸钾(612mg,4.43mmol,3.00当量)和1,5-二溴戊烷(1g,4.43mmol,0.6mL,3.00当量)。将混合物在70℃下搅拌12小时。LC/MS显示反应完成,并且形成所需产物。将反应混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mLx2)提取。将合并的有机相用盐水(10mL x2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯＝1:0至20:1)纯化残渣,以得到作为无色油的(1,2)-顺式-6-苄氧基-1-[4-(5-溴戊氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘(620mg,1.12mmol,75%产率)。LC/MS(ESI)m/z:555.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ7.49-7.45(m,2H),7.44-7.39(m,2H),7.37-7.31(m,1H),7.21-7.14(m,3H),6.91-6.85(m,2H),6.82(dd,J＝2.0,7.2Hz,2H),6.79-6.74(m,1H),6.56-6.50(m,2H),6.33(d,J＝8.4Hz,2H),5.08(s,2H),4.25(d,J＝5.2Hz,1H),3.85(t,J＝6.4Hz,2H),3.43(t,J＝6.4Hz,2H),3.40-3.33(m,1H),3.18-2.98(m,2H),2.28-2.13(m,1H),1.92(q,J＝7.2Hz,2H),1.87-1.80(m,1H),1.80-1.71(m,2H),1.64-1.56(m,2H)

[2322] 步骤11:(1R,2S)-6-羟基-1-(4-((5-溴戊基)氧基)苯基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘的制备

[2323] 

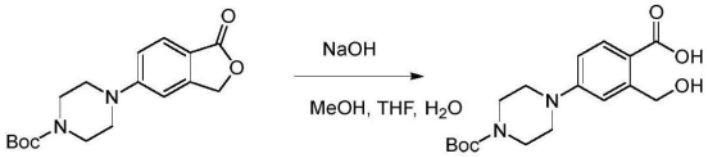
[2324] 在-70℃下,向(1,2)-顺式-6-苄氧基-1-[4-(5-溴戊氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘(620mg,1.12mmol,1.00当量)的二氯甲烷(15mL)溶液中,加入三溴化硼(1.7g,6.72mmol,0.65mL,6.00当量)。将混合物在-70℃下搅拌1小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)显示大部分原材料被消耗,并且形成新斑点。在-70℃下,将反应混合物通过饱和碳酸氢钠(5mL)淬灭,然后用水(8mL)稀释,并且用二氯甲烷(5mLx2)提取。将合并的有机相用饱和盐水(5mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(石油醚:乙酸乙酯＝3:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的所需化合物(240mg,产率46%,纯度90%),其通过手性SFC(柱:0J 250mmx30 mm,10um;流动相:0.1%氢氧化铵的甲醇溶液;B%:40%-40%,2.4分钟)进一步分离,以得到作为白色固体的第一级分(1S,2R)-1-[4-(5-溴戊氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(100mg,0.21mmol,38%产率),以及作为白色固体的以后级分(1R,2S)-6-(苄氧基)-1-(4-((5-溴戊基)氧基)苯基)-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘(100mg,0.21mmol,38%产率)。

[2325] 步骤12:叔丁基4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2326] 

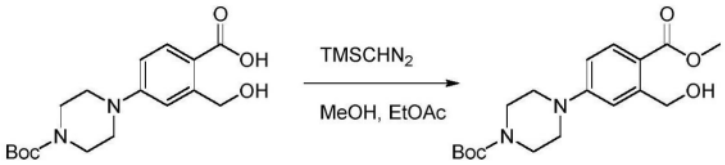
[2327] 向5-溴-3H-异苯并呋喃-1-酮(45g,211.24mmol,1.00当量)和叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(39.34g,211.24mmol,1.00当量)的二噁烷(500mL)溶液中,加入三(二亚苄基丙酮)二钯(0)(19.34g,21.12mmol,0.10当量)、4,5-双(二苯基膦基)-9,9-二甲基呫吨(12.22g,21.12mmol,0.10当量)和磷酸钾(89.68g,422.48mmol,2.00当量)。在氮保护下,将混合物加热至100℃共16小时。TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2)显示反应完成。通过硅藻土垫过滤混合物,并且在真空中浓缩滤液。在乙酸乙酯:石油醚(500mL,v/v=1:2)中研磨残渣,以得到黄色固体形式的叔丁基4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(50g,122.5mmol,58%得率,78%纯度)。^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ7.62(d,J=8.8Hz,1H),7.10(dd,J=8.8Hz,2Hz,1H),7.04(s,1H),5.25(s,2H),3.47-3.45(m,4H),3.45-3.38(m,4H),1.42(s,9H)。

[2328] 步骤13:4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸的制备

[2329] 

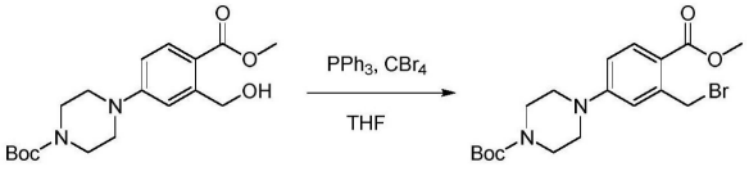
[2330] 向叔丁基4-(1-氧代-3H-异苯并呋喃-5-基)哌嗪-1-羧酸酯(47.8g,150.14mmol,1.00当量)在四氢呋喃(150mL)、甲醇(150mL)和水(150mL)中的混合物,加入氢氧化钠(24g,600mmol,4.00当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2)显示反应完成。将溶液用盐酸水溶液(1M)调节至pH=4-5,并且用乙酸乙酯(100mLx5)萃取。在真空中浓缩有机层。在乙酸乙酯:石油醚(450mL,v:v=1:2)中研磨粗材料,以提供黄色固体形式的4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(40g,118.91mmol,79%得率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ12.36(s,1H),7.78(d,J=8.8Hz,1H),7.22(d,J=2Hz,1H),6.81(dd,J=8.8,1Hz),5.10(s,1H),4.80(s,2H),3.47-3.44(m,4H),3.29-3.27(m,4H),1.42(s,9H)。

[2331] 步骤14:叔丁基4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2332] 

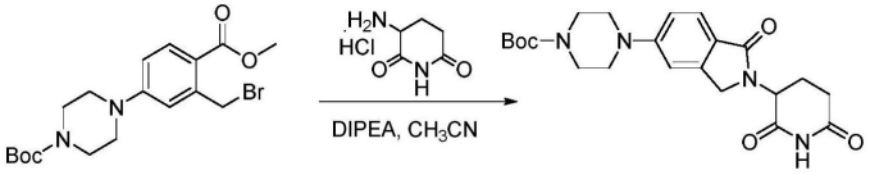
[2333] 在-10℃下,向4-(4-叔丁氧基羰基哌嗪-1-基)-2-(羟甲基)苯甲酸(20g,59.46mmol,1.00当量)在甲醇(100mL)和乙酸乙酯(100mL)中的溶液中,加入亚氨基(三甲基甲硅烷基亚甲基)铵(2M,89mL,3.00当量)。将溶液在-10℃下搅拌0.25小时。TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:2)显示反应完成。将溶液用水(300mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(150mLx3)萃取。将有机层在硫酸钠上干燥且过滤。浓缩滤液,以提供作为棕色油的叔丁基4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯(20.84g,粗制)。

[2334] 步骤15:叔丁基4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2335] 

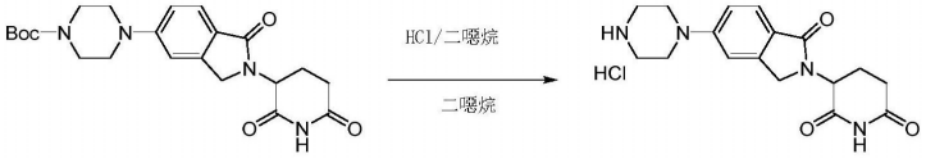
[2336] 向叔丁基4-[3-(羟甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯(20.84g,59.47mmol,1.00当量)的四氢呋喃(200mL)溶液中,加入三苯基膦(23.4g,89.21mmol,1.50当量)和过溴甲烷(29.58g,89.21mmol,1.50当量)。将溶液在25℃下搅拌1小时。TLC(乙酸乙酯:石油醚=1:3)显示反应完成。将溶液用水(200mL)淬灭,并且用乙酸乙酯(100mLx2)萃取。将有机层在硫酸钠上干燥且过滤。在真空中浓缩滤液。通过硅胶柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:50-1:8)纯化残渣,以得到作为浅黄色油的叔丁基4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯(12g,29.03mmol,49%得率)。^{1}H NMR(300MHz,CDCl3)δ7.93(s,J=9.0Hz,1H),6.88(d,J=2.4Hz,1H),6.78(dd,J=9.0,2.4Hz,1H),4.97(s,2H),3.89(s,3H),3.64-3.57(m,4H),3.34-3.30(m,4H),1.42(s,9H)。

[2337] 步骤16:叔丁基4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2338] 

[2339] 向叔丁基4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯(12g,29.03mmol,1.00当量)的乙腈(300mL)溶液中,加入3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(7.17g,43.55mmol,1.50当量)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(11.26g,87.09mmol,15mL,3.00当量)。将溶液在80℃下搅拌16小时。LC/MS显示反应完成。将反应混合物冷却至20℃且过滤。用乙腈(30mL)洗涤固体,以提供作为白色固体的叔丁基4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(6g,14mmol,48%得率)。^{1}H NMR(400MHz,DMSO)δ10.91(s,1H),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.06-7.04(m,2H),5.03(dd,J=13.2,5.2Hz,1H),4.35-4.19(m,2H),3.48-3.45(m,4H),3.27-3.26(m,4H),2.89-2.87(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.38-2.34(m,1H),1.98-1.96(m,1H),1.42(s,9H)。

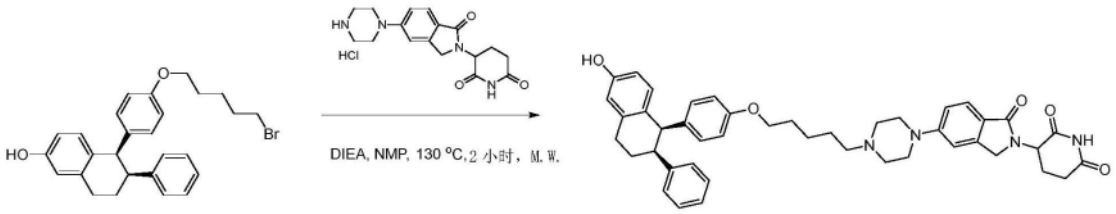
[2340] 步骤17:3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的制备

[2341] 

[2342] 向叔丁基4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(6g,14mmol,1.00当量)在二噁烷(70mL)中的混合物中,加入盐酸盐/二噁烷(4M,100mL,28.57当量)。将混合物在25℃下搅拌2小时。LC/MS显示反应完成。将混合物倒入乙酸乙酯(400mL)内且搅拌30分钟。过滤悬浮液且收集固体,以提供作为白色固体的3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(5g,13.71mmol,98%产率)。^{1}H-NMR(400MHz,DMSO)δ:10.95(s,1H),9.49(s,2H),7.57(d,J=8.4Hz,1H),7.15-7.10(m,2H),

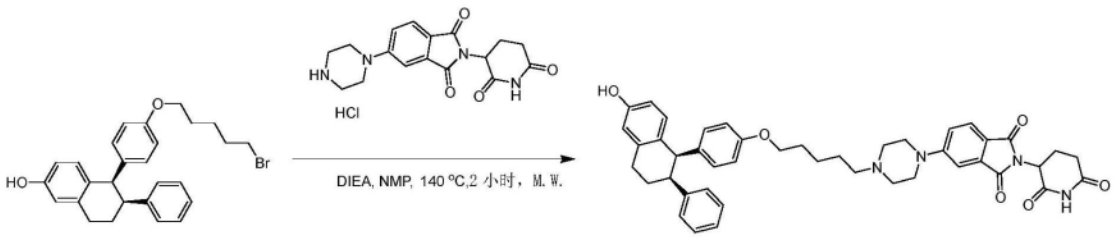
5.05(dd,J＝13.2,5.2Hz,1H),4.37-4.20(m,2H),3.55-3.53(m,4H),3.20-3.19(m,4H),2.90-2.86(m,1H),2.60-2.56(m,1H),2.38-2.34(m,1H),1.98-1.96(m,1H)。

[2343] 步骤18:3-{5-[4-(5-{4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基}戊基)哌嗪-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(示例性化合物62)的制备

[2344] 

[2345] 将(1R,2S)-1-[4-(5-溴戊氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(50mg,0.11mmol,1.00当量)、3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(47mg,0.13mmol,1.20当量)和二异丙基乙胺(70mg,0.53mmol,0.1mL,5.00当量)吸收到微波管内的N-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中。将密封管在微波下在140℃下加热2小时。LC/MS显示反应完成,并且形成所需产物。将反应混合物用水(15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(5mLx2)提取。将合并的有机相用饱和盐水(5mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型TLC(二氯甲烷:甲醇＝10:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的3-{5-[4-(5-{4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基}戊基)哌嗪-1-基]-1-氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基}哌啶-2,6-二酮(16.9mg,0.02mmol,22%产率,99.9%纯度)。将该固体转换为盐酸盐。LC/MS(ESI)m/z:713.3$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:10.96(s,1H),10.69(s,1H),9.16(s,1H),7.58(d,J＝8.4Hz,1H),7.23-7.08(m,5H),6.83(d,J＝6.4Hz,2H),6.67-6.59(m,2H),6.57-6.45(m,3H),6.27(d,J＝8.8Hz,2H),5.06(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.40-4.31(m,1H),4.28-4.14(m,2H),3.99(d,J＝13.2Hz,2H),3.83(t,J＝6.4Hz,2H),3.58-3.51(m,2H),3.34-3.21(m,3H),3.16-3.04(m,4H),3.03-2.84(m,3H),2.62-2.56(m,1H),2.44-2.35(m,1H),2.16-2.02(m,1H),2.01-1.92(m,1H),1.83-1.63(m,5H),1.46-1.35(m,2H)。

[2346] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(5-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(示例性化合物69)的合成

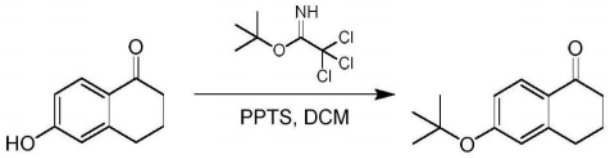
[2347] 

[2348] (1R,2S)-1-[4-(5-溴戊氧基)苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(50mg,0.11mmol,1.00当量,在步骤11,示例性化合物62中制备)、2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1,3-二酮(49mg,0.13mmol,1.20当量,盐酸盐,在步骤3,示例性化合物393中制备)和二异丙基乙胺(70mg,0.53mmol,0.1mL,5.00当量)吸收到微波管内的1-甲基-2-吡咯烷酮(3mL)中。将密封管在微波下在140℃下加热2小时。LC-MS显示反应完成,并且可以检测到所需MS。将反应混合物用水(15mL)稀释,并且用乙酸乙酯(5mLx2)提取。将合并的有机相用饱

和盐水(5mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。将反应混合物过滤,并且通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150x25mm,10微米;流动相:[水(0.225%甲酸)-ACN];B%:20%-50%,10分钟)纯化。将收集的级分浓缩以去除大部分乙腈,并且加入盐酸(1M,2mL)。将溶液冻干,以得到作为盐酸盐的黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮(18.10mg,0.02mmol,22%产率,98%纯度,盐酸盐)。LC-MS(ESI)m/z:727.3[M+1]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ:11.10(s,1H),10.14(s,1H),9.14(s,1H),7.76(d,J=8.4Hz,1H),7.48(s,1H),7.35(d,J=8.4Hz,1H),7.18-7.09(m,3H),6.83(d,J=6.8Hz,2H),6.66-6.59(m,2H),6.53(d,J=8.8Hz,2H),6.48(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.27(d,J=8.8Hz,2H),5.09(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.27-4.15(m,3H),3.83(t,J=6.4Hz,2H),3.61-3.50(m,2H),3.31-3.24(m,3H),3.17-3.05(m,4H),3.03-2.82(m,3H),2.63-2.57(m,2H),2.17-1.97(m,2H),1.80-1.63(m,5H),1.48-1.35(m,2H)。

[2349] 3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物341)的合成

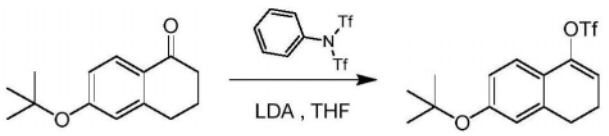
[2350] 步骤1:6-叔丁氧基四氢萘-1-酮的制备

[2351] 

[2352] 在0℃下,向6-羟基四氢萘-1-酮(50g,308.29mmol,1当量)的无水二氯甲烷(2000mL)的搅拌溶液中,加入叔丁基2,2,2-三氯乙酰亚胺酸酯(67.36g,308.29mmol,55mL,1当量)和对甲苯磺酸吡啶鎓(7.75g,30.83mmol,0.1当量)。将反应混合物在10℃下搅拌3小时。加入另外一份叔丁基2,2,2-三氯乙酰亚胺酸酯(67.36g,308.29mmol,55mL,1当量)和对甲苯磺酸吡啶鎓(7.75g,30.83mmol,0.1当量),并且将反应混合物在10℃下搅拌15小时。此过程重复三次。薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1、R_f=0.8)显示大部分反应物仍保留,将反应混合物在10℃下搅拌72小时。通过在15℃下加入碳酸氢钠溶液(1500mL)淬灭反应混合物,然后用二氯甲烷(300mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(300mLx2)洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1至50:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的6-叔丁氧基四氢萘-1-酮(21g,96.20mmol,31%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.97(d,J=8.8Hz,1H),6.91(dd,J=2.4,8.8Hz,1H),6.82(d,J=2.0Hz,1H),2.93-3.90(t,J=6.0Hz,2H),2.63-2.60(m,t,J=6.0Hz,2H),2.13(m,2H),1.43(s,9H)

[2353] 步骤2:(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸酯的制备

[2354] 三氟甲磺酸酯

[2355] 

[2356] 在70℃下,向6-叔丁氧基四氢萘-1-酮(40g,183.24mmol,1当量)的四氢呋喃(500mL)溶液中,加入二异丙基氨基锂(2M,137mL,1.5当量)。将混合物在-70℃下搅拌1小时,然后将1,1,1-三氟-N-苯基-N-(三氟甲基磺酰基)甲磺酰胺(72.01g,201.56mmol,1.1当

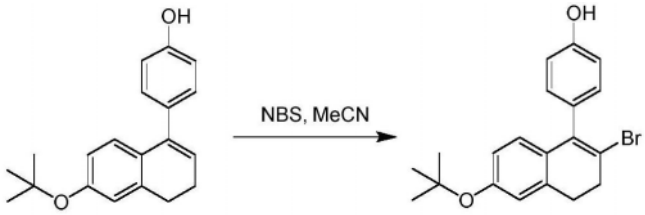
量)的四氢呋喃(200mL)溶液逐滴加入混合物中。将反应混合物在20℃下搅拌2小时。薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。向混合物中加入饱和氯化铵(300mL),分离有机相。向混合物中加入乙酸乙酯(500mLx3),用盐水(1000mLx2)洗涤所得到的混合物。将合并的有机相在硫酸钠上干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至50:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸酯(52g,144.64mmol,78%产率,纯度97%)。LC-MS(ESI)m/z:294.9[M+1-56]$^+$.^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ:7.30(d,J=6.4Hz,1H),6.91(d,J=8.4Hz,1H),6.84(s,1H),5.95(s,1H),2.93-2.78(m,2H),2.59-2.46(m,2H),1.42(s,9H)。

[2357] 步骤3:4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备

[2358]

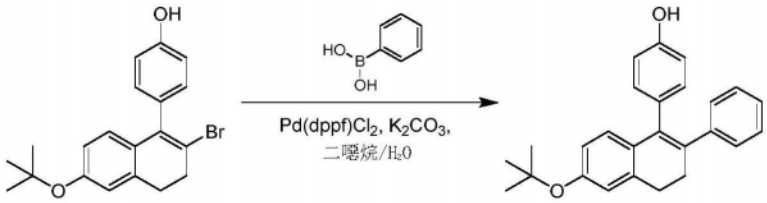
[2359] 在氮下,向(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸酯(52g,148.42mmol,1当量)、(4-羟基苯基)硼酸(24.57g,178.11mmol,1.2当量)在二噁烷(800mL)和水(150mL)的溶液中,加入碳酸钾(41.03g,296.84mmol,2当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(10.86g,14.84mmol,0.1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌10小时。薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=5:1)显示反应完成。将残渣用水(500mL)稀释,并且用乙酸乙酯(500mLx2)提取。将合并的有机层用盐水(1000mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:四氢呋喃=50:1至20:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(43g,131.46mmol,88%产率,90%纯度)。LCMS(ESI)m/z:239.1[M+1-56]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.23(d,J=7.6Hz,2H),6.91(d,J=8.0Hz,1H),6.87-6.79(m,3H),6.73(d,J=8.4Hz,1H),5.95(s,1H),4.83-4.75(m,1H),2.87-2.73(m,2H),2.44-2.31(m,2H),1.37(s,9H)

[2360] 步骤4:4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备

[2361] 

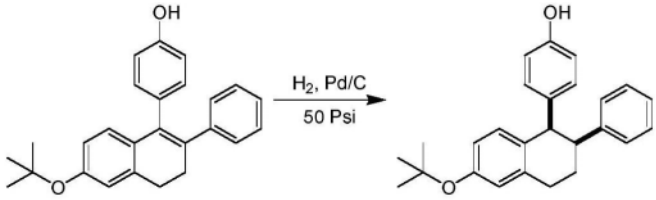
[2362] 向4-(6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,3.06mmol,1当量)的乙腈(20mL)溶液中,加入三份N-溴代琥珀酰亚胺(489mg,2.75mmol,0.9当量)。将反应混合物在20℃下搅拌1.5小时。LC-MS显示反应完成。将残渣用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mLx2)提取。将合并的有机层用盐水(20mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至20:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,2.46mmol,80%产率,91%纯度)。LC-MS(ESI)m/z:316.9[M+1-56]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.12(d,J=8.4Hz,2H),6.90(d,J=8.0Hz,2H),6.77(s,1H),6.69-6.62(m,1H),6.60-6.53(m,1H),4.86(s,1H),2.96(s,4H),1.35(s,9H)。

[2363] 步骤5:4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚的制备

[2364] 

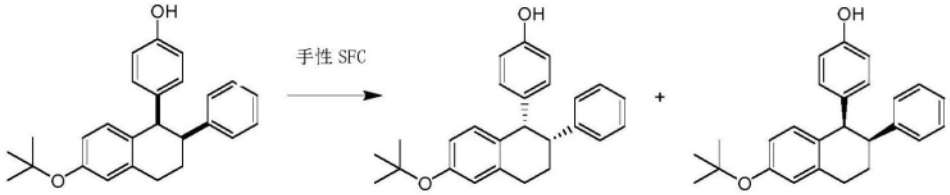
[2365] 在氮下,向4-(2-溴-6-叔丁氧基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(1g,2.46mmol,1当量)、苯基硼酸(314mg,2.58mmol,1.05当量)在二噁烷(10mL)和水(2mL)的溶液中,加入碳酸钾(678mg,4.91mmol,2当量)和(1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁)钯(II)二氯化物(179mg,0.24mmol,0.1当量)。将反应混合物在100℃下搅拌12小时。LC-MS显示反应完成。将残渣用水(20mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mLx2)提取。将合并的有机层用盐水(20mLx3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至10:1)纯化残渣,以得到作为橙色油的4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(得到930mg,2.35mmol,95%产率,93%纯度)。LCMS(ESI)m/z:314.1[M+1-56]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.16-7.09(m,2H),7.08-6.99(m,3H),6.97-6.89(m,2H),6.86-6.82(m,1H),6.74-6.66(m,4H),4.70(s,1H),2.99-2.89(m,2H),2.84-2.75(m,2H),1.37(s,9H)

[2366] 步骤6:4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚的制备

[2367] 

[2368] 在氮下,向4-(6-叔丁氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯酚(930mg,2.35mmol,1当量)在四氢呋喃(20mL)和甲醇(4mL)中的溶液,加入活性炭催化剂上的钯(100mg,10%纯度)。将悬浮液在真空下脱气并且用氢吹扫三次。将混合物在氢(50psi)下在30℃下搅拌36小时。LC-MS显示反应完成。过滤反应混合物且浓缩滤液。所得到的材料无需进一步纯化直接用于下一步,以得到作为白色固体的顺式-4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚(870mg,2.14mmol,91%产率,91%纯度)。LC-MS(ESI)m/z:317.0[M+1-56]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.22-7.12(m,3H),6.89-6.78(m,4H),6.74(dd,J=2.0,8.4Hz,1H),6.45(d,J=8.4Hz,2H),6.27(d,J=8.4Hz,2H),4.51(s,1H),4.25(d,J=4.8Hz,1H),3.38(dd,J=3.2,12.8Hz,1H),3.08-2.99(m,2H),2.27-2.08(m,1H),1.87-1.76(m,1H),1.37(s,9H)

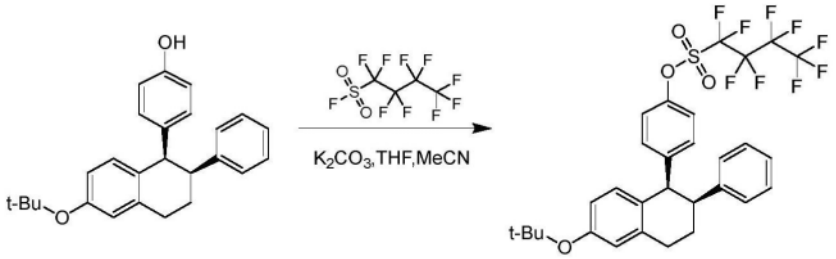
[2369] 步骤7:WX-ARV-HD-012-E1,4-[(1S,2R)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚的制备

[2370] 

[2371] 使4-(6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯酚(870mg,2.13mmol,1当量)经受超临界流体层析,用于手性分离(柱:AD,250mmx30mm,5um;流动相:0.1%氢氧化铵的甲醇溶液,20%-20%,每次运行4.2分钟),以得到作为第一级分的4-[(1S,2R)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚(420mg,1.04mmol,97%产率,92%纯度)、以及作为第二级分的4-[(1R,

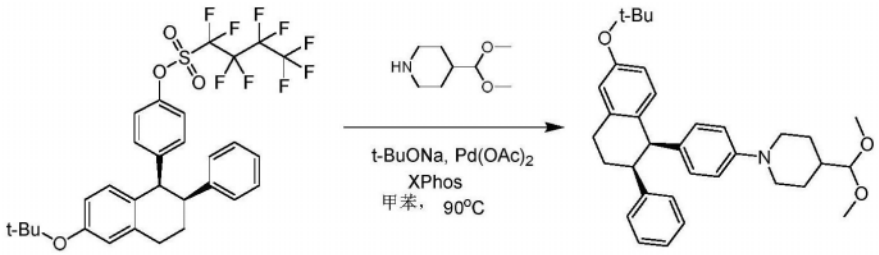
2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚(420mg,1.04mmol,97%产率,92%纯度)。级分1:$[\alpha]_D$=+336.9(C=在乙酸乙酯中0.50g/100mL,25℃),LC-MS(ESI)m/z:395.1[M+23]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ9.02(s,1H),7.20-7.07(m,3H),6.87-6.79(m,3H),6.79-6.72(m,1H),6.71-6.64(m,1H),6.36(d,J=8.4Hz,2H),6.15(d,J=8.4Hz,2H),4.19(d,J=4.8Hz,1H),3.31-3.26(m,1H),3.09-2.89(m,2H),2.17-2.04(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.29(s,9H)。级分2:$[\alpha]_D$=-334.1(C=在乙酸乙酯中0.50g/100mL,25℃),LC-MS(ESI)m/z:395.2[M+23]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:9.02(s,1H),7.21-7.06(m,3H),6.88-6.78(m,3H),6.78-6.72(m,1H),6.71-6.64(m,1H),6.36(d,J=8.4Hz,2H),6.15(d,J=8.4Hz,2H),4.19(d,J=4.8Hz,1H),3.30-3.27(m,1H),3.08-2.90(m,2H),2.16-2.04(m,1H),1.79-1.65(m,1H),1.29(s,9H)。

[2372] 步骤8:4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯的制备

[2373] 

[2374] 向4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯酚(1g,2.68mmol,1当量)和1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酰氟(811mg,2.68mmol,1当量)在四氢呋喃(5mL)和乙腈(5mL)中的溶液中,加入碳酸钾(557mg,4.03mmol,1.5当量)。将反应混合物在25℃下搅拌16小时。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)指示原材料被完全消耗,并且形成一个新斑点。在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=1:0至50:1)纯化残渣。所需化合物[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯(1.6g,2.44mmol,91%产率)作为无色油获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.11(m,3H),6.94-6.86(m,3H),6.84-6.73(m,4H),6.46(d,J=8.8Hz,2H),4.33(d,J=5.2Hz,1H),3.50-3.40(m,1H),3.16-2.95(m,2H),2.20-2.02(m,1H),1.91-1.79(m,1H),1.38(s,9H)

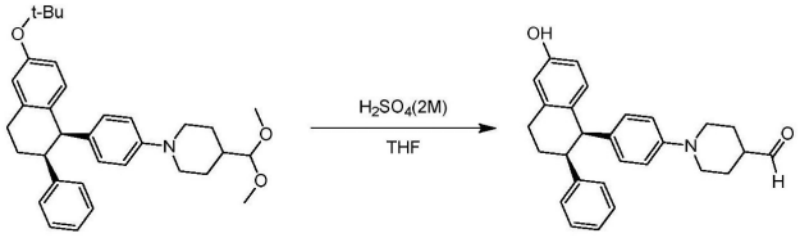
[2375] 步骤9:1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备

[2376] 

[2377] 使[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷-1-磺酸酯(1.6g,2.44mmol,1当量)、4-(二甲氧基甲基)哌啶(584mg,3.67mmol,1.5当量)、叔丁醇钠(705mg,7.33mmol,3当量)、乙酸钯(82mg,0.37mmol,0.15当量)和二环己基

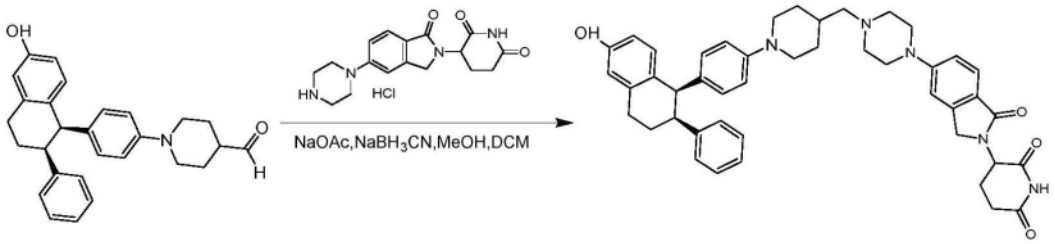
膦-2',4',6'-三异丙基联苯(233mg,0.49mmol,0.2当量)在甲苯(30mL)中的混合物脱气,并且用氮吹扫三次,然后将混合物在90℃下在氮大气下搅拌16小时。LC-MS显示检测到具有所需MS的一个主峰。TLC(石油醚:乙酸乙酯=10:1)指示原材料被完全消耗,并且形成一个新斑点。将混合物冷却,用乙酸乙酯(50mL)稀释,在硅藻土塞上过滤,用乙酸乙酯(30mL)洗涤滤饼。浓缩滤液。通过硅胶层析(石油醚:乙酸乙酯=100:1至10:1)纯化残渣。所需化合物1-[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(1.1g,2.14mmol,87%产率)作为白色固体获得。LC-MS(ESI)m/z:514.3[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.21-7.11(m,3H),6.88-6.78(m,4H),6.73(dd,J=2.4,8.0Hz,1H),6.57(d,J=8.4Hz,2H),6.27(d,J=8.8Hz,2H),4.23(d,J=4.8Hz,1H),4.06(d,J=7.2Hz,1H),3.63-3.52(m,2H),3.41-3.30(m,7H),3.13-2.96(m,2H),2.54(d,J=2.0,12.0Hz,2H),2.28-2.10(m,1H),1.85-1.63(m,4H),1.49-1.31(m,11H)。

[2378] 步骤10:1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛的制备

[2379] 

[2380] 向1-[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的溶液(1.1g,2.14mmol,1当量)的四氢呋喃(45mL)溶液中,加入硫酸(2M,43mL,40当量)。将反应混合物在70℃下搅拌1小时。LC(石油醚:乙酸乙酯=3:1)指示原材料被完全消耗,并且形成一个新斑点。通过加入饱和碳酸氢钠溶液至pH=7~8使反应混合物淬灭,并且用乙酸乙酯(20mLx2)提取。将合并的有机层用盐水(20mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。残渣无需进一步纯化用于下一步。所需化合物1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(900mg,2.14mmol,99%产率,97%纯度)作为浅黄色固体获得。LCMS MS(ESI)m/z:412.1[M+1]$^+$

[2381] 步骤11:3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物341)的制备

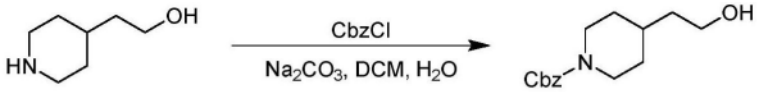
[2382] 

[2383] 向3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐(319mg,0.87mmol,在对于示例性化合物62描述的步骤17中制备)在甲醇(4mL)和二氯甲烷(4mL)的溶液中,加入乙酸钠(120mg,1.46mmol,2当量)。将混合物在20℃下搅拌0.5小时,然后向混合物中加入1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(300mg,0.73mmol,1当量)和氰基硼氢化钠(137mg,2.19mmol,3当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。LC-MS显示原材料被完全消耗,并且检测到具有所需MW的一个主峰。在减压下浓缩反应

混合物。通过制备型HPLC(Phenomenex luna C18柱,250x50mm,10um;流动相:[水(0.05%HCl)-乙腈];B%:乙腈10%-40%,30分钟)纯化残渣。所需化合物3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(288.4mg,0.37mmol,51%产率)作为盐酸盐的白色固体获得。LC-MS(ESI)m/z:724.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.97(s,1H),10.83(s,0.9H,HCl),7.60(d,J=8.5Hz,1H),7.40(br s,2H),7.22-7.11(m,5H),6.83(d,J=6.0Hz,2H),6.69-6.63(m,2H),6.58-6.47(m,3H),5.07(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.41-4.30(m,2H),4.28-4.21(m,1H),4.00(d,J=12.7Hz,2H),3.61(d,J=11.0Hz,2H),3.54-3.36(m,6H),3.16(br s,4H),3.06-2.84(m,3H),2.76-2.53(m,1H),2.43-2.33(m,1H),2.27(br s,1H),2.16-2.04(m,3H),2.02-1.69(m,5H)。

[2384] 3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物343)的合成

[2385] 步骤1:苄基4-(2-羟乙基)哌啶-1-羧酸酯的制备

[2386] 

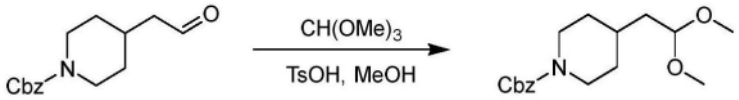
[2387] 在0℃下,向2-(4-哌啶基)乙醇(5g,38.70mmol,1当量)的二氯甲烷(100mL)溶液中,加入碳酸钠(18.5g,174.2mmol,4.5当量)的水(100mL)溶液,并且逐滴加入氯甲酸苄酯(7.3g,42.6mmol,6mL,1.1当量)。将混合物在20℃下搅拌12小时。将混合物用水(100mL)稀释,用二氯甲烷(100mLx2)提取。将合并的有机层用盐水(100mLx2)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=10:1至2:1)纯化残渣。苄基4-(2-羟乙基)哌啶-1-羧酸酯(9.9g,37.40mmol,48%产率)作为无色油获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.43-7.30(m,5H),5.14(s,2H),4.30-4.14(m,2H),3.73(t,2H),2.80(s,2H),1.72(d,2H),1.68-1.61(m,1H),1.54(m,2H),1.30-1.24(m,1H),1.17(d,2H)。

[2388] 步骤2:4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸酯的制备

[2389]

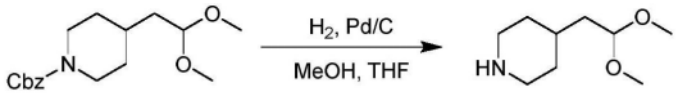
[2390] 在0℃下,向苄基4-(2-羟基乙基)哌啶-1-羧酸酯(9g,34.20mmol,1.0当量)的二氯甲烷(150mL)溶液中,加入戴斯马丁试剂(15.9g,37.6mmol,11.6mL,1.1当量)。将混合物在20℃下搅拌3小时。通过在15℃下加入饱和碳酸氢钠(50mL)淬灭反应混合物,并且过滤以去除不溶的残渣,然后用二氯甲烷100mL稀释。将有机层用盐水60mL(20mL×3)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至5:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的苄基4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸酯(7.3g,28.1mmol,82%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=10.12-9.46(m,1H),7.60-7.07(m,5H),5.04(s,2H),4.36-3.89(m,2H),2.74(s,2H),2.40-2.24(m,2H),2.09-1.91(m,1H),1.63(d,J=12.2Hz,2H),1.30-1.09(m,2H)。

[2391] 步骤3:苄基4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-羧酸酯的制备

[2392] 

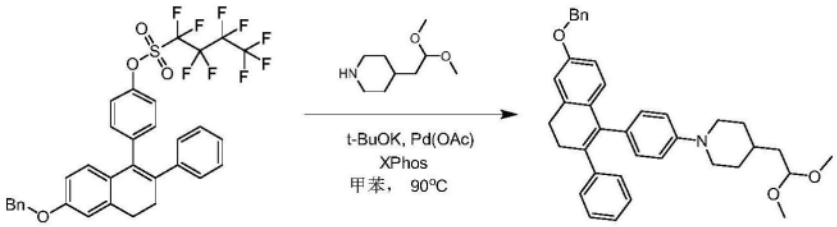
[2393] 向苄基4-(2-氧代乙基)哌啶-1-羧酸酯(8g,30.60mmol,1当量)的甲醇(80mL)溶液中,加入三甲氧基甲烷(16.2g,153.1mmol,16.8mL,5当量)和4-甲基苯磺酸(291mg,1.5mmol,0.05当量)。将混合物在15℃下搅拌1小时。通过在15℃下加入水(50mL)淬灭反应混合物,然后用二氯甲烷100mL稀释。将有机层用盐水(20mL×3)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩,以得到黄色油形式的苄基4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-羧酸酯(9.3g,30.1mmol,98%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.37-7.11(m,5H),5.04(s,2H),4.39(t,J=5.6Hz,1H),4.07(s,2H),3.31-3.12(m,6H),2.70(s,2H),1.70-1.56(m,2H),1.54-1.41(m,3H),1.19-0.99(m,2H)。

[2394] 步骤4:4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶的制备

[2395] 

[2396] 使苄基4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶-1-羧酸酯(9.3g,30.10mmol,1当量)和活性炭催化剂上的钯的(1g,3mmol,10%纯度,0.1当量)在甲醇(130mL)中的混合物脱气,并且用氢吹扫3次。将混合物在以15psi的氢大气下在15℃下搅拌15小时。过滤反应混合物,且在减压下浓缩,以提供黄色油形式的4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶(5g,28.9mmol,96%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ4.48(t,J=5.6Hz,1H),3.39-3.26(m,6H),3.05(d,J=12.0Hz,2H),2.60(dt,J=2.5,12.2Hz,2H),1.87(s,1H),1.69(d,J=12.8Hz,2H),1.59-1.47(m,3H),1.27-1.00(m,2H)。

[2397] 步骤5:1,1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]-4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶的制备

[2398] 

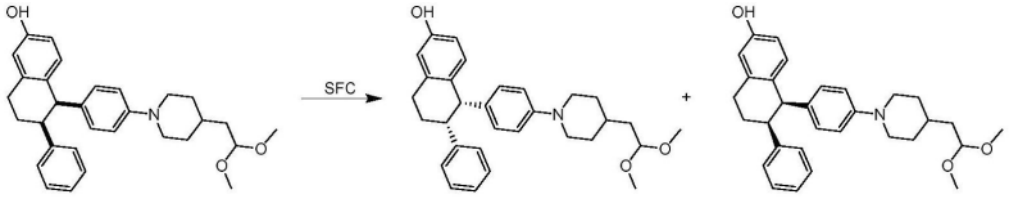
[2399] 使[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]1,1,2,2,3,3,4,4,4-九氟丁烷的混合物-1-磺酸酯(3g,4.37mmol,1当量,使用与对于示例性化合物341所述相同的方法制备)、4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶(1.14g,6.6mmol,1.5当量)、乙酸钯(147.15mg,0.66mmol,0.15当量)、叔丁醇钠(1.3g,13.1mmol,3当量)和二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(624.9mg,1.3mmol,0.3当量)在甲苯(50mL)中的混合物脱气,并且用氮吹扫3次。将混合物在氮大气下在90℃下搅拌16小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1/0至15:1)纯化残渣,以得到作为白色固体的1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)苯基]-4-(2,2-二甲氧基乙基)哌啶(2.2g,3.93mmol,90%产率)。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=7.47-7.30(m,5H),7.15-7.07(m,2H),7.07-7.00(m,3H),6.92(d,J=8.5Hz,2H),6.86(d,J=2.3Hz,1H),6.79(dd,J=5.6,8.4Hz,3H),6.67(dd,J=2.5,8.5Hz,1H),5.07(s,2H),4.53(t,J=5.5Hz,1H),3.64(d,J=12.3Hz,2H),3.34(s,6H),3.02-2.87(m,2H),2.83-2.73(m,2H),2.67(t,J=11.3Hz,2H),1.83(d,J=12.5Hz,2H),1.57(s,3H),1.49-1.32(m,2H)。

[2400] 步骤6:1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇的

制备

[2401] 使用与对于示例性化合物341所述相同的程序,来自步骤5的苄基醚的氢化提供所需苯酚。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.19-7.12(m,3H),6.85-6.77(m,3H),6.70(d,J=2.6Hz,1H),6.58(d,J=8.7Hz,2H),6.53(dd,J=2.7,8.3Hz,1H),6.29(d,J=8.6Hz,2H),4.51(t,J=5.7Hz,1H),4.20(d,J=4.9Hz,1H),3.58-3.46(m,2H),3.38-3.34(m,1H),3.33(s,6H),3.11-2.95(m,2H),2.58(dt,J=2.3,12.0Hz,2H),2.26-2.10(m,1H),1.89-1.73(m,3H),1.62-1.55(m,2H),1.54-1.46(m,1H),1.42-1.29(m,2H)。

[2402] 步骤7:(1S,2R)-1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇和(1R,2S)-1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇的制备

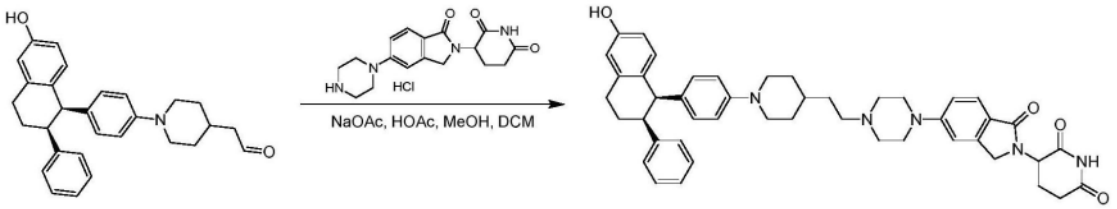
[2403] 

[2404] 使来自步骤6的1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(0.5g,1.1mmol,1当量)经受使用手性柱(柱:AD,250mm x30mm,10um;流动相:(0.1%氢氧化铵甲醇,40%-40%,每次运行4.7分钟)的SFC分离,以得到作为无色油的第一级分(1S,2R)-1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(0.23g,0.49mmol,92%产率,100%纯度),以及提供作为无色油的第二级分(1R,2S)-1-[4-[4-(2,2-二甲氧基乙基)-1-哌啶基]苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(0.23g,0.49mmol,92%产率,100%纯度)。LCMS(ESI)m/z:472.4$[M+1]^+$.

[2405] 步骤8:2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙醛的制备

[2406] 使用与对于示例性化合物341所述相同的方法制备这种醛。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ=9.95-9.73(m,1H),7.18-7.13(m,3H),6.88-6.78(m,3H),6.71(d,J=2.5Hz,1H),6.58(dd,J=2.6,8.2Hz,3H),6.30(d,J=8.3Hz,2H),4.80-4.52(m,1H),4.21(d,J=5.1Hz,1H),3.84-3.72(m,2H),3.53(s,2H),3.42-3.27(m,1H),3.05(d,J=4.5Hz,1H),2.64(s,2H),2.41(d,J=5.8Hz,2H),2.25-2.11(m,1H),2.08-1.92(m,1H),1.80(d,J=12.9Hz,2H),1.01-0.66(m,1H)。

[2407] 步骤9:3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物343)的制备

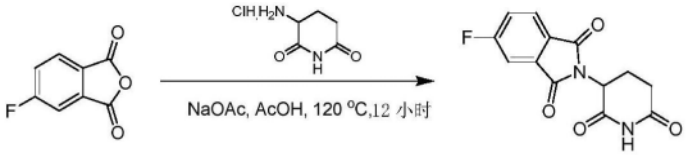
[2408] 

[2409] 在25℃下,向3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮盐酸盐的溶液(85mg,0.24mmol,1当量,如对于示例性化合物62所述制备)在二氯甲烷(1mL)和甲醇

(5mL)中的溶液中,加入一份乙酸钠(77mg,0.94mmol,4当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时,并且加入2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙醛(加入100mg,0.24mmol,1当量)和乙酸(525mg,8.74mmol,37.2当量)。将混合物在25℃下搅拌1小时。然后加入一份氰基硼氢化钠(29mg,0.47mmol,2当量),将混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150x25mm,10um;流动相:[水(0.05%盐酸)-乙腈];B%:15%-35%,7.8分钟)纯化残渣,以得到作为盐酸盐的灰白色固体的3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(117.7mg,64%产率,99%纯度)。LC-MS(ESI)m/z:738.3[M+1]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,DMSO)δ11.24(s,1H),10.95(s,1H),7.58(d,J=8.5Hz,1H),7.48(d,J=6.8Hz,2H),7.20-7.11(m,5H),6.83(d,J=6.9Hz,2H),6.69-6.61(m,2H),6.53(d,J=7.3Hz,3H),5.06(dd,J=4.6,13.2Hz,1H),4.42-4.18(m,3H),4.00(d,J=12.8Hz,2H),3.58(d,J=10.9Hz,2H),3.47-3.27(m,6H),3.23-3.03(m,4H),3.02-2.84(m,3H),2.71-2.52(m,1H),2.39(d,J=13.7Hz,2H),2.10-1.71(m,10H)。

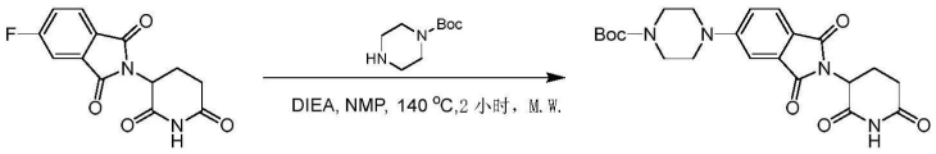
[2410] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(示例性化合物393)的合成

[2411] 步骤1:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-氟异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[2412] 

[2413] 向5-氟异苯并呋喃-1,3-二酮(15g,90.30mmol,1.00当量)的乙酸(200mL)溶液中,加入乙酸钠(14.8g,180.60mmol,2.00当量)和3-氨基哌啶-2,6-二酮盐酸盐(14.9g,90.30mmol,1.00当量)。将混合物在120℃下搅拌12小时。在减压下浓缩反应混合物,以去除大部分乙酸。将残渣倒入水(200mL)内并且搅拌10分钟。过滤混合物。将滤饼用水(30mLx2)洗涤且干燥,以得到作为灰白色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(24g,86.89mmol,96%产率)。LC-MS(ESI)m/z:277.1[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.13(s,1H),8.00(dd,J=4.4,8.4Hz,1H),7.84(dd,J=2.4,7.2Hz,1H),7.75-7.68(m,1H),5.16(dd,J=5.2,12.8Hz,1H),2.95-2.84(m,1H),2.66-2.52(m,2H),2.14-2.02(m,1H)。

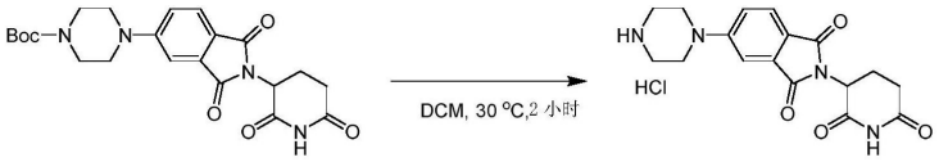
[2414] 步骤2:叔丁基4-(2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1,3-二氧代异吲哚啉-5-基)哌嗪-1-羧酸叔酯的制备

[2415] 

[2416] 2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-氟-异吲哚啉-1,3-二酮(1g,3.62mmol,1.00当量)、叔丁基哌嗪-1-羧酸酯(742mg,3.98mmol,1.10当量)和二异丙基乙胺(1.4g,10.86mmol,1.9mL,3.00当量)吸收到微波管内的1-甲基-2-吡咯烷酮(15mL)中。将密封管在微波条件下在140℃下加热2小时(平行的4个分批)。将反应混合物用水(120mL)稀释,并且用乙酸乙酯

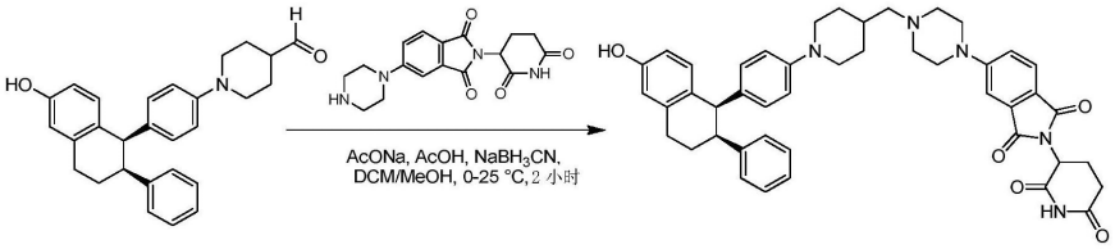
(50mLx2)提取。将合并的有机相用饱和盐水(30mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=3:1至1:1)纯化残渣,以得到黄色固体形式的叔丁基4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(4g,9.04mmol,62%产率)。LC-MS(ESI)m/z:343.0[M-100]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ8.23(s,1H),7.71(d,J=8.4Hz,1H),7.28(d,J=2.4Hz,1H),7.06(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),4.95(dd,J=5.2,12.4Hz,1H),3.66-3.57(m,4H),3.45-3.39(m,4H),2.94-2.85(m,1H),2.80-2.71(m,1H),2.17-2.09(m,1H),2.07-1.98(m,1H),1.49(s,9H)。

[2417] 步骤3:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮的制备

[2418] 

[2419] 向叔丁基4-[2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-1,3-二氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(4g,9.04mmol,1.00当量)的二氯甲烷(20mL)溶液中,加入盐酸/二噁烷(4M,22mL,10.00当量)。将混合物在30℃下搅拌2小时。在减压下浓缩反应混合物,以去除二氯甲烷、二噁烷和盐酸,以得到黄色固体形式的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1,3-二酮(3.2g,8.45mmol,93%产率,盐酸盐)。LCMS(ESI)m/z:343.0[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d6)δ11.10(s,1H),9.56(s,2H),7.74(d,J=8.4Hz,1H),7.45(d,J=2.4Hz,1H),7.33(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),5.09(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),3.77-3.68(m,4H),3.25-3.15(m,4H),2.96-2.83(m,1H),2.63-2.53(m,2H),2.08-1.99(m,1H)。

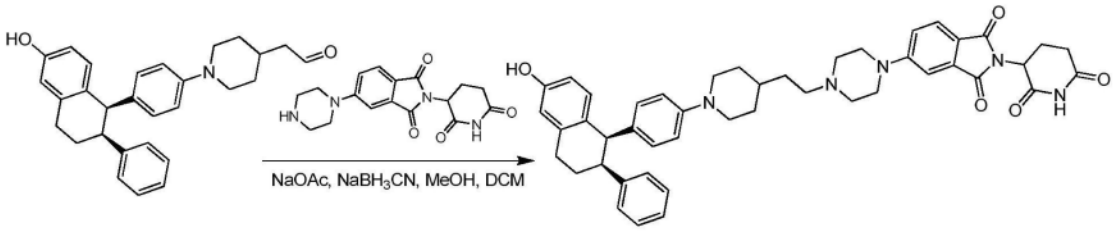
[2420] 步骤4:2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(示例性化合物393)的制备

[2421] 

[2422] 在氮下,在25℃下,向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(46mg,0.12mmol,1当量)和乙酸钠(15mg,0.18mmol,1.5当量)的混合物在二氯甲烷(2mL)和甲醇(2mL)中的混合物中,加入乙酸(0.4mL)。将混合物在25℃下搅拌15分钟,然后加入1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-甲醛(50mg,0.12mmol,1当量,如对于示例性化合物341所述制备的),并且将混合物搅拌0.5小时。将所得到的混合物冷却至0℃,加入氰基硼氢化钠(38mg,0.61mmol,5当量),并且将混合物在25℃下进一步搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物。通过制备型HPLC纯化残渣,以得到作为甲酸盐的黄色固体的2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(59.9mg,0.08mmol,63%产率)。LC-MS(ESI)m/z:738.4[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),9.13(br s,1H),8.19(s,1H),7.67(d,J=8.5Hz,1H),7.33(s,1H),7.25(br d,J=

8.5Hz,1H),7.17-7.08(m,3H),6.83(br d,J=6.8Hz,2H),6.64(d,J=8.3Hz,1H),6.60(d,J=2.3Hz,1H),6.53(d,J=8.8Hz,2H),6.47(dd,J=2.4,8.2Hz,1H),6.19(d,J=8.7Hz,2H),5.07(dd,J=5.3,12.9Hz,1H),4.12(d,J=4.5Hz,1H),3.50-3.41(m,12H),2.99-2.84(m,3H),2.62-2.53(m,3H),2.23-2.18(m,2H),2.12-1.97(m,2H),1.80-1.61(m,4H),1.23-1.05(m,2H)。

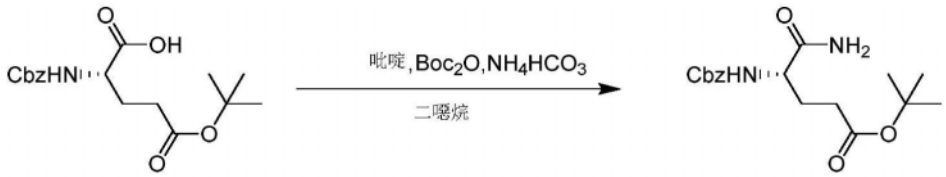
[2423] 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(1-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮(示例性化合物395)的合成

[2424] 

[2425] 在25℃下,向2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-1,3-二酮盐酸盐(107mg,0.3mmol,1.2当量,如对于示例性化合物393所述制备的)在二氯甲烷(3mL)和甲醇(1mL)中的溶液,加入乙酸钠(38mg,0.5mmol,2当量)。添加后,将混合物在此温度下搅拌30分钟,然后在25℃下加入2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙醛(100mg,0.3mmol,1当量,如对于示例性343所述制备)。将所得到的混合物在25℃下搅拌30分钟。然后加入氰基硼氢化钠(29mg,0.5mmol,2当量)。将所得到的混合物在25℃下搅拌1小时。在减压下浓缩反应混合物以去除溶剂。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150x25mm,10um;流动相:[水(0.225%甲酸)和乙腈];B%:16%-40%以8分钟)纯化残渣,以得到作为甲酸盐的黄色固体的2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮(114.8mg,0.2mmol,65%产率)。LC-MS(ESI)m/z:752.3$[M+1]^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ11.08(s,1H),9.10(s,1H),8.15(s,1H)7.68-7.66(d,1H),7.31(s,1H),7.25(d,1H),7.20-7.10(m,3H),6.82(d,2H),6.65-6.58(m,2H),6.52-6.40(m,3H),6.19(d,2H),5.08-5.04(m,1H),4.12-4.11(d,J=4Hz,1H),3.50-3.41(m 12H),2.99-2.83(m,3H),2.60-2.52(m,3H),2.40-2.32(m,2H),2.15-1.95(m,2H),1.71(m,3H),1.40(m,3H),1.17(m,2H)。

[2426] (3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物411)的合成

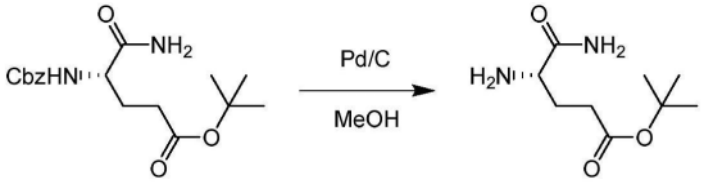
[2427] 步骤1:叔丁基(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸酯的制备

[2428] 

[2429] 在0℃下,使(2S)-2-(苄氧基羰基氨基)-5-叔丁氧基-5-氧代-戊酸(20g,59.28mmol,1.00当量)、二碳酸二叔丁酯(94.85mmol,21.79mL,1.60当量)和吡啶(9.38g,118.57mmol,9.57mL,2.00当量)在1,4-二噁烷(200mL)中的混合物脱气,并且用氮吹扫3次,然后将混合物在0°下在氮大气下搅拌0.5小时。在0℃下加入碳酸氢铵(14.06g,

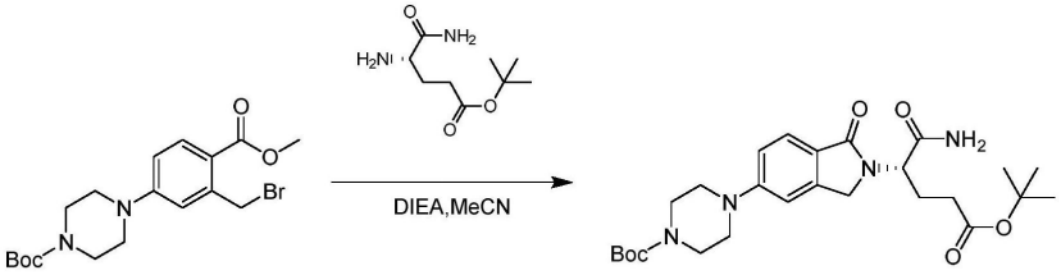
177.85mmol,14.65mL,3.00当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。LC-MS显示出所需质量。在减压下去除挥发物。将残渣用水(300mL)稀释,并且用乙酸乙酯(300mLx1)提取。将合并的有机相用含水盐酸(0.5M,200mLx2)、饱和碳酸氢钠(300mLx3)和盐水(500mLx3)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩,以得到粗产物。将粗产物研磨(石油醚:乙酸乙酯=10:1,300mL),以提供作为白色固体的叔丁基(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸酯(19g,56.08mmol,94%产率,纯度99%)。LC-MS(ESI)m/z:359.0[M+23]$^+$.^{1}H-NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.39-7.29(m,5H),6.38(s,1H),5.74(d,J=7.2Hz,1H),5.58(s,1H),5.11(s,2H),4.25(d,J=5.6Hz,1H),2.55-2.41(m,1H),2.39-2.27(m,1H),2.18-2.04(m,1H),2.02-1.85(m,1H),1.45(s,9H)。

[2430] 步骤2:叔丁基(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸酯的制备

[2431] 

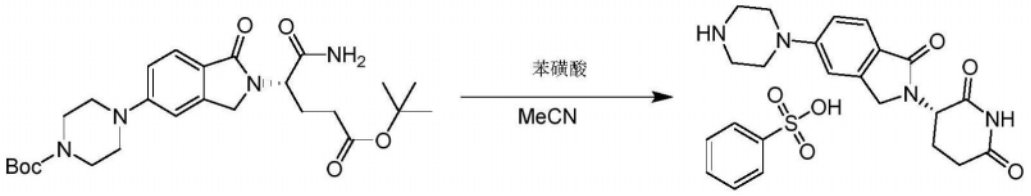
[2432] 在氮大气下,向叔丁基(4S)-5-氨基-4-(苄氧基羰基氨基)-5-氧代-戊酸酯(19g,56.48mmol,1.00当量)的甲醇(200mL)溶液中,加入碳载钯(2g,10%)。使悬浮液脱气并且用氢吹扫3次。将混合物在H_2(50psi)下在25℃下搅拌16小时。薄层层析(石油醚:乙酸乙酯=1:2)显示反应完成。过滤反应混合物且浓缩滤液。化合物叔丁基(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸酯(11g,54.39mmol,96%产率)作为浅绿色油获得。^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.03(br s,1H),5.55(br s,1H),3.44(br s,1H),2.49-2.31(m,2H),2.11(dd,J=6.0,12.8Hz,1H),1.92-1.76(m,1H),1.66(s,2H),1.45(s,9H)。

[2433] 步骤3:叔丁基4-[2-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯的制备

[2434] 

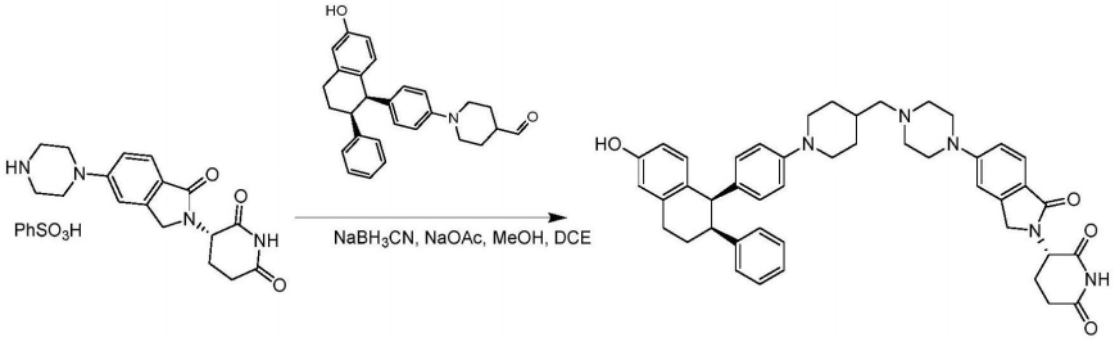
[2435] 向叔丁基4-[3-(溴甲基)-4-甲氧基羰基-苯基]哌嗪-1-羧酸酯(1.5g,3.63mmol,1当量,在步骤15,示例性化合物62中制备)的乙腈(30mL)的溶液中,加入叔丁基(4S)-4,5-二氨基-5-氧代-戊酸酯(1.10g,5.44mmol,1.5当量)和二异丙基乙胺(1.41g,10.89mmol,1.90mL,3当量)。将混合物在80℃下搅拌12小时。LC-MS显示反应完成。将混合物用水(30mL)稀释,并且用乙酸乙酯(20mLx3)提取。将合并的有机层用盐水(30mLx2)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩滤液。通过制备型反相HPLC(柱:Phenomenex Synergi Max-RP 250x50mm,10微米;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:40乙腈%-70乙腈%,在30分钟内)纯化残渣,以提供作为灰白色固体的叔丁基4-[2-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(1.6g,2.94mmol,81.05%产率,92%纯度)。LC-MS(ESI)m/z:503.2[M+1]$^+$.

[2436] 步骤4:(3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备

[2437] 

[2438] 向叔丁基4-[2-[(1S)-4-叔丁氧基-1-氨基甲酰基-4-氧代-丁基]-1-氧代-异吲哚啉-5-基]哌嗪-1-羧酸酯(700mg,1.39mmol,1当量)的乙腈(15mL)溶液中,加入苯磺酸(440mg,2.79mmol,2当量)。将混合物在85℃下搅拌12小时。LC-MS显示反应完成。在真空中浓缩混合物。将残渣用乙酸乙酯(30mLx3)研磨,以得到作为灰色固体的(3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(630mg,粗制)。LC-MS(ESI)m/z:329.1[M+1]$^+$;来自手性SFC分析的100%ee。

[2439] 步骤5:(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物411)的制备

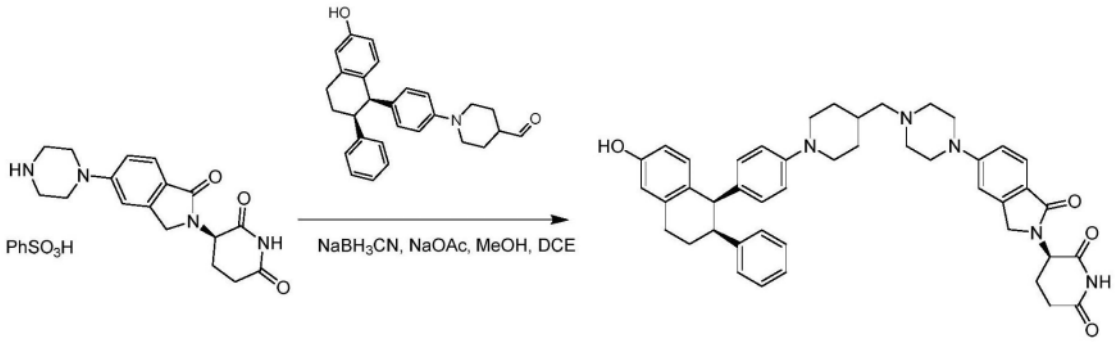
[2440] 

[2441] 在20℃下,向(3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.30g,3.47mmol,1当量,苯磺酸酯)在二氯甲烷(8mL)和甲醇(32mL)中的混合物中,加入一份乙酸钠(854mg,10.41mmol,3当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。然后加入1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(1g,2.43mmol,0.7当量,如对于示例性化合物341所述制备)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。这之后,加入一份乙酸(0.2mL)和氰基硼氢化钠(436mg,6.94mmol,2当量)。将混合物在20℃下搅拌40分钟。混合物在真空中浓缩,并且加入50mL四氢呋喃和20mL水。将混合物搅拌20分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液,以将pH调节至8-9。水相用乙酸乙酯和四氢呋喃(v:v=2:1,60mLx3)提取。将合并的有机相用盐水(60mLx1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18 250x50mm,10微米;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:20%-50%,在30分钟内)纯化残渣。产物(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(964mg,1.23mmol,35%产率,98%纯度,甲酸盐)在冻干后作为甲酸盐的白色固体获得。手性纯度通过手性SFC(Chiralcel OJ-3 50×4.6mm,3微米;流动相:在CO_2中的50%乙醇(0.05% DEA);流速:3mL/分钟,波长:220nm)分析,并且观察到超过95%的t_p=2.89分钟。[α_D=-267.5(c=0.2in DMF,25℃)。LC-MS(ESI)m/z:724.2[M+1]$^+$.^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.16(s,1H,甲酸盐),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.21-6.98(m,5H),6.83(d,

J＝6.4Hz,2H),6.68-6.57(m,2H),6.56-6.44(m,3H),6.20(d,J＝8.8Hz,2H),5.04(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.32(d,J＝16.8Hz,1H),4.19(d,J＝17.2Hz,1H),4.12(d,J＝4.8Hz,1H),3.51(br d,J＝10.0Hz,4H),3.27(br s,8H),3.03-2.82(m,3H),2.63-2.54(m,1H),2.43-2.28(m,2H),2.19(d,J＝6.8Hz,2H),2.15-2.02(m,1H),2.01-1.89(m,1H),1.83-1.51(m,4H),1.28-1.04(m,2H)。

[2442] 游离的非盐形式^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),9.09(s,1H),7.51(d,J＝8.8Hz,1H),7.18-7.09(m,3H),7.08-7.02(m,2H),6.83(d,J＝6.4Hz,2H),6.64(d,J＝8.4Hz,1H),6.60(d,J＝2.0Hz,1H),6.53(d,J＝8.8Hz,2H),6.48(dd,J＝2.4,8.4Hz,1H),6.20(d,J＝8.8Hz,2H),5.04(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.39-4.27(m,1H),4.24-4.15(m,1H),4.12(d,J＝4.8Hz,1H),3.51(d,J＝9.6Hz,2H),3.29-3.24(m,5H),3.03-2.83(m,3H),2.62-2.54(m,4H),2.52(s,3H),2.41-2.36(m,1H),2.19(d,J＝7.2Hz,2H),2.15-2.08(m,1H),2.00-1.89(m,1H),1.81-1.58(m,4H),1.22-1.06(m,2H)。

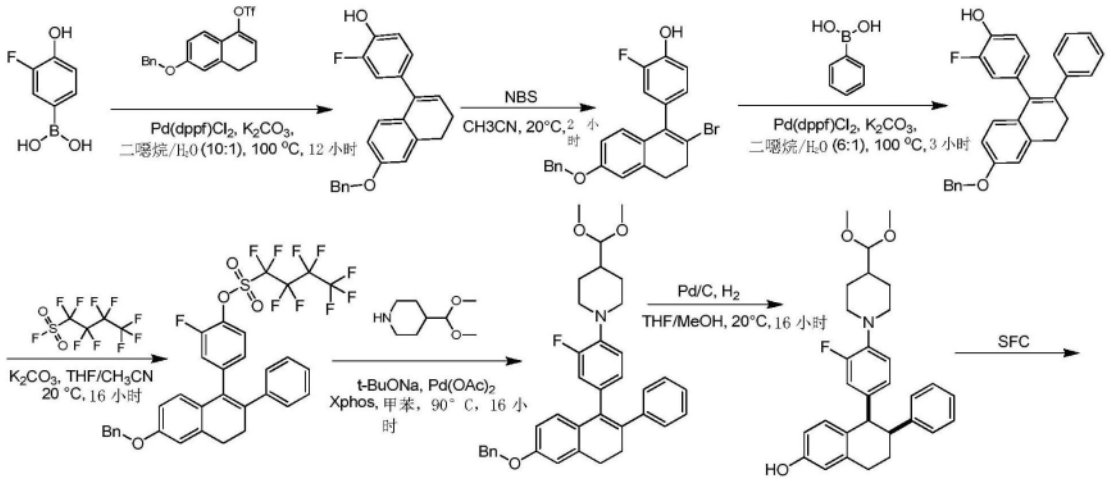
[2443] (3R)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物413)的合成

[2444] 

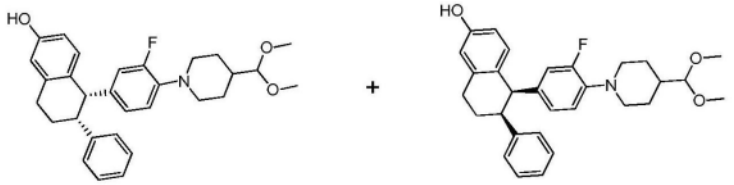
[2445] 使用与化合物411的制备中所述相同的程序制备该化合物(甲酸盐),除了(2R)-2-(苄氧基羰基氨基)-5-叔丁氧基-5-氧代-戊酸用于(3R)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮的制备中。在与化合物411中所述相同的条件下,通过手性SFC分析分离的甲酸盐的手性纯度,并且观察到具有de 100%的t_p＝2.12分钟。$[\alpha]_D$＝-224.1(c＝0.1in DMF,25℃)。LC-MS(ESI)m/z:724.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.95(s,1H),9.11(s,1H,苯酚),8.15(s,0.9H,甲酸盐),7.53(d,J＝8.4Hz,1H),7.19-7.10(m,3H),7.09-7.01(m,2H),6.85(d,J＝7.2Hz,2H),6.69-6.59(m,2H),6.57-6.45(m,3H),6.21(d,J＝8.4Hz,2H),5.05(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.33(d,J＝16.8Hz,1H),4.20(d,J＝16.8Hz,1H),4.14(d,J＝4.4Hz,1H),3.52(br d,4H),3.40 -3.25(br,8H),3.05-2.83(m,3H),2.59(m,1H),2.47-2.30(m,2H),2.23(d,J＝6.8Hz,2H),2.16-2.01(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.82-1.62(m,4H),1.25-1.11(m,2H)。

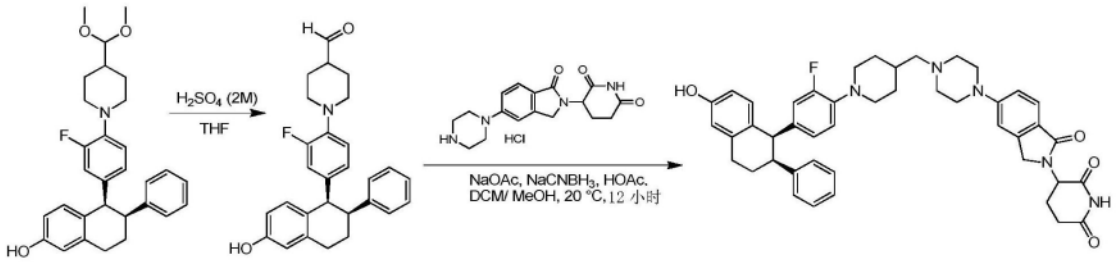
[2446] 游离的非盐形式^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.93(s,1H),9.09(s,1H),7.51(d,J＝8.8Hz,1H),7.20-7.08(m,3H),7.08-7.02(m,2H),6.83(d,J＝6.4Hz,2H),6.64(d,J＝8.4Hz,1H),6.60(d,J＝2.4Hz,1H),6.53(d,J＝8.8Hz,2H),6.48(dd,J＝2.4,8.4Hz,1H),6.20(d,J＝8.8Hz,2H),5.04(dd,J＝5.2,13.2Hz,1H),4.32(d,J＝17.2Hz,1H),4.19(d,J＝17Hz,1H),4.12(d,J＝4.8Hz,1H),3.51(br d,J＝10.0Hz,2H),3.29-3.24(m,5H),3.03-2.83(m,3H),2.62-2.54(m,4H),2.52(br s,3H),2.41-2.36(m,1H),2.19(d,J＝7.2Hz,2H),2.15-2.08(m,1H),2.00-1.89(m,1H),1.81-1.58(m,4H),1.22-1.06(m,2H)。

[2447] 3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物419)的合成



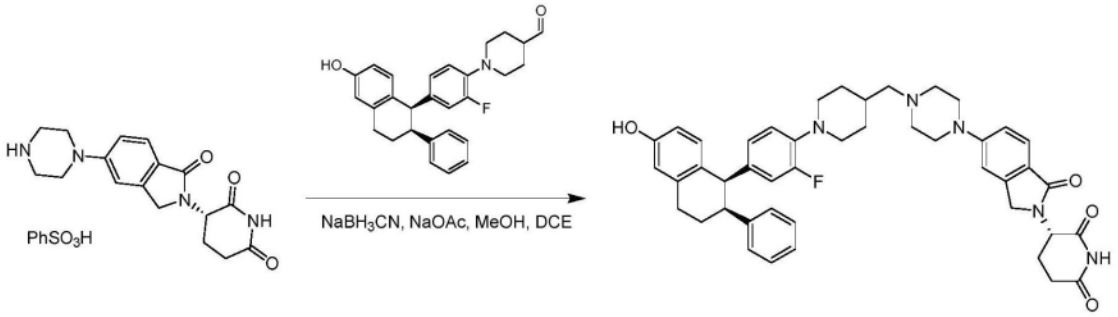
[2448]





[2449] 在对于示例性化合物341所述相同的条件下,使用上述合成途径(除了使用3-F-4-羟基苯基硼酸代替4-羟基苯基硼酸之外),3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(76.0mg,0.09mmol,最后一步中的50%产率)作为甲酸盐的白色固体获得。LC-MS(ESI)m/z:742.3[M+1]$^+$;^{1}H-NMR(400MHz,DMSO-d6)δ10.95(s,1H),8.18(s,0.9H,甲酸盐),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.20-7.12(m,3H),7.06-7.04(m,2H),6.86(d,J=6.5Hz,2H),6.67-6.61(m,3H),6.49(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.09(dd,J=1.6,8.0Hz,1H),5.96(d,J=14.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.32(d,J=17.2Hz,1H),4.22-4.17(m,2H),3.34-3.11(m,13H),3.00-2.87(m,3H),2.60-2.54(m,1H),2.43-2.35(m,1H),2.20(d,J=6.8Hz,2H),2.08-1.94(m,2H),1.77-1.55(m,4H),1.25-1.15(m,2H)。

[2450] (3S)-3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物524)的合成

[2451] 

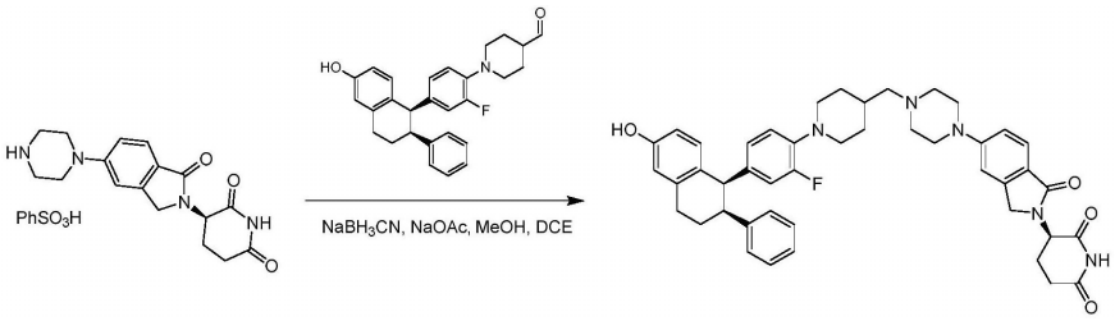
[2452] 在20℃下,向(3S)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮(1.24g,3.33mmol,1当量,苯磺酸酯)在二氯甲烷(8mL)和甲醇(32mL)中的混合物中,加入一份乙酸钠(818mg,9.98mmol,3当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。加入1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌啶-4-甲醛(1g,2.33mmol,0.7当量)。将混合物在20℃下搅拌10分钟。然后加入一份乙酸(0.2mL)和氰基硼氢化钠(418mg,6.65mmol,2当量)。将混合物在20℃下搅拌40分钟。在真空中浓缩混合物。然后加入50mL四氢呋喃和20mL水,并且将混合物搅拌20分钟。加入饱和碳酸氢钠水溶液,以将pH调节至8-9。水相用乙酸乙酯和四氢呋喃(v:v=2:1,60mLx3)提取。将合并的有机相用盐水(60mLx1)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过制备型反相HPLC(柱:Phenomenex luna C18250x50mm,10微米;流动相:[水(0.225%甲酸)-乙腈];B%:26%-56%,在30分钟内)纯化残渣。产物(3S)-3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(909mg,1.12mmol,33%产率,96%纯度,甲酸盐)在冻干后作为白色固体获得。通过手性SFC(Chiralcel OJ-3,50×4.6mm 3um;流动相:在CO_2中的50%乙醇(0.05% DEA);流速:3mL/分钟;波长:220nm)分析手性纯度,并且观察到t_p=2.89分钟,具有超过95%的非对映体纯度(de)。$[\alpha]_D$=-256.8(c=0.2in DMF,25℃)。

[2453] LC-MS(ESI)m/z:742.2$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),8.15(s,0.7H,甲酸盐),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.24-7.10(m,3H),7.09-6.97(m,2H),6.86(d,J=6.8Hz,2H),6.72-6.57(m,3H),6.50(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.09(d,J=8.4Hz,1H),6.01-5.90(m,1H),5.04(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.32(d,J=17Hz,1H),4.22-4.18(m,2H),3.35-3.23(m,9H),3.19(d,J=8.4Hz,3H),3.09-2.78(m,3H),2.63-2.54(m,1H),2.42-2.28(m,2H),2.20(d,J=6.8Hz,2H),2.14-2.00(m,1H),1.99-1.89(m,1H),1.84-1.52(m,4H),1.32-1.10(m,2H)。

[2454] 游离的非盐形式^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),9.15(s,1H),7.51(d,J=8.4Hz,1H),7.23-7.10(m,3H),7.09-7.01(m,2H),6.86(d,J=6.8Hz,2H),6.72-6.56(m,3H),6.50(d,J=7.6Hz,1H),6.09(d,J=8.0Hz,1H),5.97(d,J=14.0Hz,1H),5.04(dd,J=4.8,13.2Hz,1H),4.38-4.27(m,1H),4.24-4.19(m,1H),4.18(s,1H),3.30-3.23(m,5H),3.23-3.15(m,2H),3.06-2.81(m,3H),2.65-2.54(m,4H),2.52-2.51(m,3H),2.42-2.34(m,1H),2.20(d,J=7.2Hz,2H),2.13-2.01(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.84-1.70(m,3H),1.68-1.54(m,1H),1.24-1.11(m,2H)。

[2455] (3R)-3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物525)的

合成

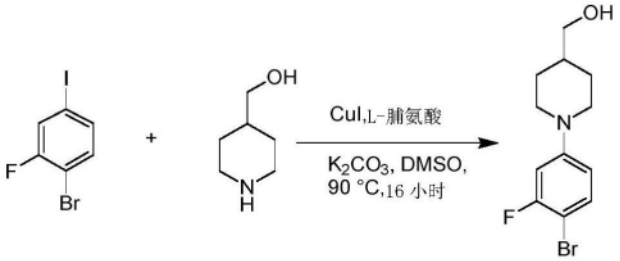
[2456] 

[2457] 使用与对于示例性化合物524所述相同的程序制备该化合物,除了使用(3R)-3-(1-氧代-5-哌嗪-1-基-异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮之外。在与化合物524中相同的条件下,通过手性SFC分析纯化的甲酸盐,t_p=1.76分钟,de 100%)。$[\alpha]_D$=-231.6(c=0.1in DMF,25℃)。LC-MS(ESI)m/z:742.3$[M+1]^+$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H),9.16(s,1H),8.13(s,0.35H,甲酸盐),7.53(d,J=8.4Hz,1H),7.20-7.10(m,3H),7.08-7.00(m,2H),6.86(d,J=6.8Hz,2H),6.68-6.60(m,3H),6.50(m,1H),6.09(d,J=8.4Hz,1H),5.97(d,J=14.4Hz,1H),5.04(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.33(d,J=17.2Hz,1H),4.22-4.15(m,2H),3.42-3.35(m,6H),3.20(br d,J=8.4Hz,3H),3.01-2.81(m,4H),2.76-2.51(m,4H),2.42-2.25(m,3H),2.15-1.88(m,2H),1.80-1.51(m,4H),1.30-1.15(m,2H)。

[2458] 游离的非盐形式^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ:10.93(s,1H),9.15(s,1H),7.51(d,J=8.8Hz,1H),7.23-7.09(m,3H),7.08-7.01(m,2H),6.86(d,J=6.4Hz,2H),6.69-6.63(m,2H),6.63-6.60(m,1H),6.50(dd,J=2.4,8.4Hz,1H),6.09(d,J=8.4Hz,1H),5.97(d,J=14.0Hz,1H),5.04(dd,J=5.2,13.2Hz,1H),4.37-4.27(m,1H),4.24-4.19(m,1H),4.18(s,1H),3.30-3.23(m,5H),3.23-3.15(m,2H),3.06-2.81(m,3H),2.65-2.54(m,4H),2.52-2.51(m,3H),2.42-2.34(m,1H),2.20(d,J=7.2Hz,2H),2.13-2.01(m,1H),2.00-1.91(m,1H),1.84-1.70(m,3H),1.68-1.54(m,1H),1.24-1.11(m,2H)。

[2459] 3-[5-[4-[[1-[3-氟-4-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物496)的合成

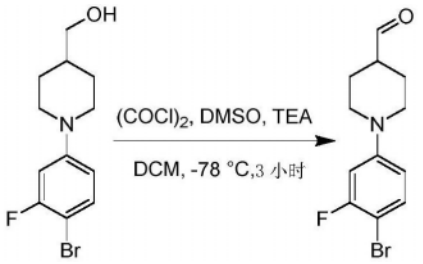
[2460] 步骤1:[1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-哌啶基]甲醇的制备

[2461] 

[2462] 使在DMSO(400mL)中的1-溴-2-氟-4-碘-苯(25g,83.09mmol,1当量)、4-哌啶基甲醇(10.53g,91.39mmol,1.1当量)、L-脯氨酸(3.83g,33.23mmol,0.4当量)、碘化铜(I)(3.16g,16.62mmol,0.2当量)和碳酸钾(22.97g,166.17mmol,2当量)脱气,然后在氮下加热至90℃共10小时。将混合物用乙酸乙酯(500mL)稀释,用饱和氯化铵溶液(150mL)洗涤,在无水硫酸钠上干燥且过滤。在真空中浓缩滤液。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=10/1至2/1)纯化残渣,以得到黄色固体形式的[1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-哌啶基]甲醇(5.02g,

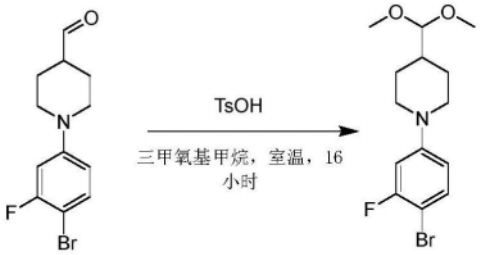
17.42mmol,21％产率)。^{1}H NMR(400MHz,METHANOL-d_4)δ7.26-7.41(m,1H),6.63-6.83(m,2H),3.68-3.81(m,2H),3.45(d,J＝6.40Hz,2H),3.33(s,1H),2.73(br t,J＝12.23Hz,2H),1.84(br d,J＝12.92Hz,2H),1.64(br d,J＝3.26Hz,1H),1.33(q,J＝12.30Hz,2H)。

[2463] 步骤2:1-(4-溴-3-氟-苯基)哌啶-4-甲醛的制备

[2464] 

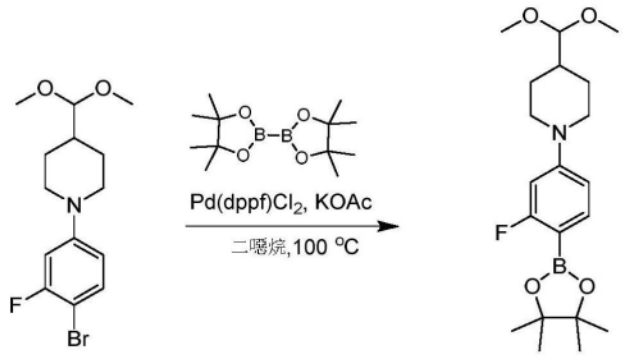
[2465] 在-68℃下,向草酰二氯(6.61g,52.06mmol,4.6mL,3当量)在二氯甲烷(50mL)中的混合物中,逐滴加入DMSO(5.42g,69.41mmol,5.4mL,4当量)的二氯甲烷(50mL)的溶液。添加完成时,将混合物在-68℃下搅拌30分钟。然后将[1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-哌啶基]甲醇(5g,17.35mmol,1当量)的二氯甲烷(50mL)溶液逐滴加入反应混合物中。添加完成时,将混合物在-68℃下搅拌1小时。然后在-68℃下逐滴加入三乙胺(14.05g,138.81mmol,19.3mL,8当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。根据TLC,反应是干净的。加入饱和碳酸氢钠溶液(80mL)。将有机相用盐水(300mL)洗涤,用无水硫酸钠干燥,过滤且在真空中浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯＝100/1至10/1)纯化残渣,以得到黄色油形式的1-(4-溴-3-氟-苯基)哌啶-4-甲醛(4.98g,粗制)。

[2466] 步骤3:1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备

[2467] 

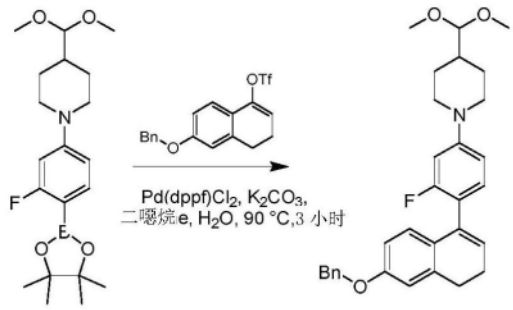
[2468] 向1-(4-溴-3-氟-苯基)哌啶-4-甲醛(4.9g,17.12mmol,1当量)的三甲氧基甲烷(38.72g,364.87mmol,40mL,21.31当量)溶液中,加入对甲苯磺酸(147mg,0.85mmol,0.05当量)。将混合物在25℃下搅拌16小时。将反应混合物用碳酸氢钠溶液淬灭,然后用乙酸乙酯200mL提取。将合并的有机层用盐水200mL洗涤,在无水硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯＝1:0至30:1)纯化残渣,以得到黄色油形式的1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶(4.6g,13.85mmol,81％产率)。LC-MS(ESI)m/z:331.9[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.17-7.29(m,1H),6.45-6.68(m,2H),3.99(d,J＝7.03Hz,1H),3.59(br d,J＝12.42Hz,2H),3.30(s,6H),2.62(td,J＝12.39,2.45Hz,2H),1.62-1.84(m,3H),1.27-1.42(m,2H)。

[2469] 步骤4:4-(二甲氧基甲基)-1-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]哌啶的制备

[2470] 

[2471] 在氮下,向1-(4-溴-3-氟-苯基)-4-(二甲氧基甲基)哌啶(1g,3.01mmol,1当量)、4,4,5,5-四甲基-2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)-1,3,2-二氧杂硼烷(1.22g,4.82mmol,1.6当量)、乙酸钾(590mg,6.02mmol,2当量)和2-二叔丁基膦基-2,4,6-三异丙基联苯(287mg,0.60mmol,0.2当量)的二噁烷(10mL)溶液中,加入乙酸钯(II)(81mg,0.36mmol,0.12当量)。将混合物在100℃下在氮下搅拌3小时。在减压下浓缩反应混合物。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至30:1)纯化残渣,以得到作为灰色固体的4-(二甲氧基甲基)-1-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基)-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]哌啶(800mg,2.11mmol,70%产率)。

[2472] 步骤5:1-[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备

[2473] 

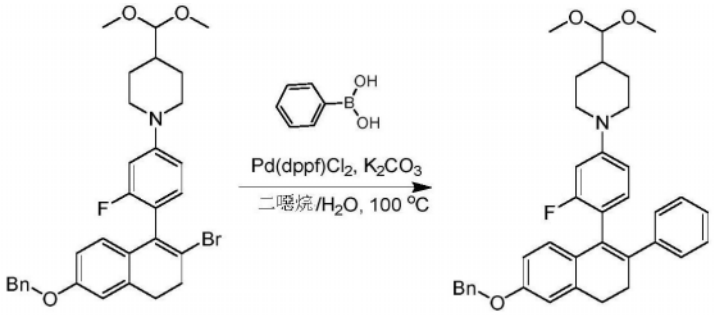
[2474] 在氮下,向4-(二甲氧基甲基)-1-[3-氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯基]哌啶的溶液(700mg,1.85mmol,1当量)和(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)三氟甲磺酸酯(709mg,1.85mmol,1当量)在二噁烷(12mL)和水(2mL)中的溶液中,加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]钯(II)二氯化物(135mg,0.18mmol,0.1当量)和碳酸钾(765mg,5.54mmol,3当量)。将混合物在90℃下搅拌3小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至30:1)纯化残渣,以得到黄色固体形式的1-[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(850mg,1.74mmol,94%产率)。LC-MS(ESI)m/z:488.1[M+1]$^+$;^{1}HNMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.28-7.45(m,5H),7.11(t,J=8.60Hz,1H),6.77-6.84(m,2H),6.69(ddd,J=8.60,6.46,2.51Hz,2H),6.63(dd,J=13.36,2.45Hz,1H),5.93(t,J=4.52Hz,1H),5.04(s,2H),4.05-4.15(m,1H),3.74(br d,J=12.55Hz,2H),3.36-3.40(m,6H),2.83(t,J=7.97Hz,2H),2.72(td,J=12.33,2.45Hz,2H),2.39(td,J=7.91,4.77Hz,2H),1.71-1.89(m,3H),1.40-1.51(m,2H)。

[2475] 步骤6:1-[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备

[2476]

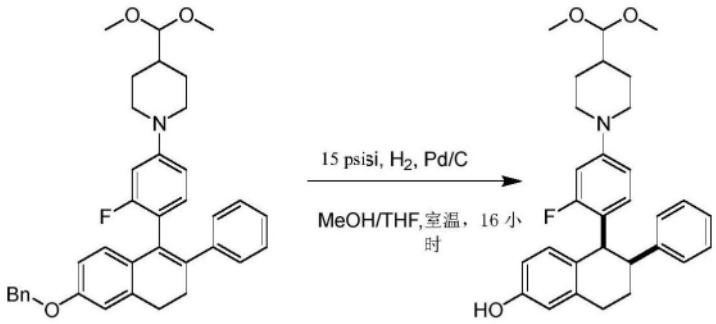
[2477] 在0℃下,向1-[4-(6-苄氧基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(870mg,1.78mmol,1当量)和三乙胺(270mg,2.68mmol,0.3mL,1.5当量)的二氯甲烷(20mL)溶液中,加入三溴化吡啶(570mg,1.78mmol,1当量)。将混合物在25℃下搅拌0.5小时。将反应用亚硫酸钠水溶液(40mL)洗涤,并且用二氯甲烷(120mL)提取。将合并的有机层用盐水(100mL)洗涤,在硫酸钠上干燥,过滤且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至20:1)纯化残渣,以得到黄色固体形式的1-[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(680mg,1.20mmol,67%产率)。LC-MS(ESI)m/z:568.0[M+1]$^+$.

[2478] 步骤7:1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的制备

[2479] 

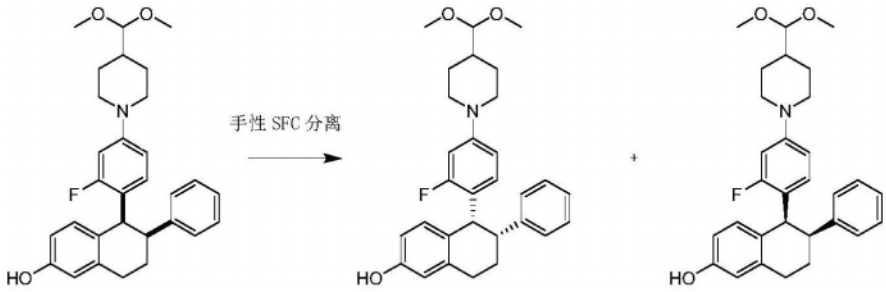
[2480] 向1-[4-(6-苄氧基-2-溴-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶(680mg,1.20mmol,1当量)和苯基硼酸(146mg,1.20mmol,1当量)在二噁烷(18mL)和水(3mL)中的溶液中,加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯钯(II)(87mg,0.12mmol,0.1当量)和碳酸钾(331mg,2.40mmol,2当量)。将混合物在100℃下搅拌3小时。过滤反应混合物且在减压下浓缩。通过硅胶层析(石油醚/乙酸乙酯=1:0至10:1)纯化残渣,以提供黄色油形式的1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)-哌啶(600mg,1.06mmol,88%产率)。LC-MS(ESI)m/z:564.2[M+1]$^+$;^{1}H NMR(400MHz,$CDCl_3$)δ7.31-7.48(m,5H),7.04-7.19(m,5H),6.78-6.91(m,2H),6.65-6.76(m,2H),6.49-6.60(m,2H),5.08(s,2H),4.08-4.12(m,1H),3.69(br d,J=12.42Hz,2H),3.34-3.45(m,6H),2.88-3.08(m,2H),2.73-2.88(m,2H),2.68(td,J=12.33,2.32Hz,2H),1.82-1.92(m,1H),1.82-1.92(m,1H),1.72-1.81(m,1H),1.36-1.52(m,2H)。

[2481] 步骤8:1-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇的制备

[2482] 

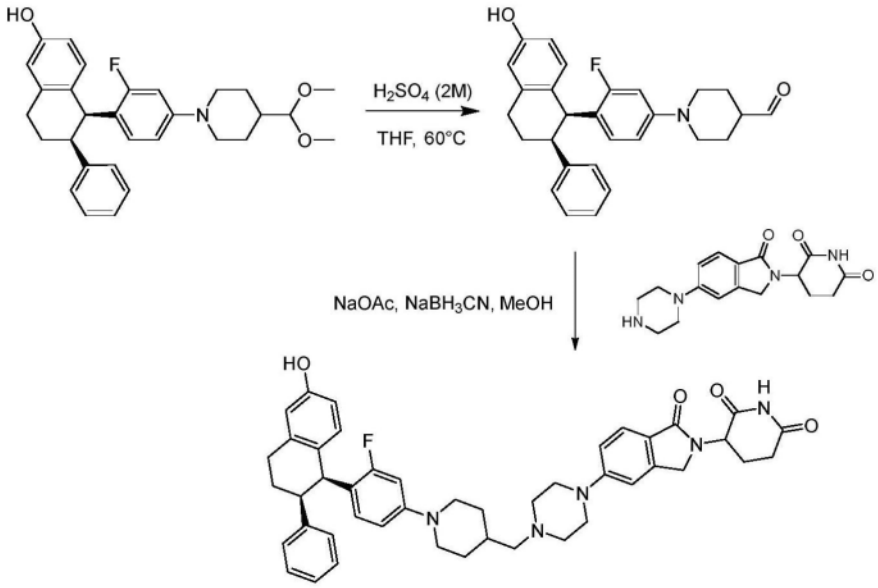
[2483] 在氮下,向1-[4-(6-苄氧基-2-苯基-3,4-二氢萘-1-基)-3-氟-苯基]-4-(二甲氧基甲基)哌啶的溶液(680mg,1.21mmol,1当量)在甲醇(10mL)和四氢呋喃(10mL)中的溶液中,加入10%活性炭催化剂上的钯。将混合物在氢(15psi)下在25℃下搅拌16小时。通过制备型HPLC(柱:Phenomenex Synergi C18 150x25mm,10微米,流动相:[水(0.225%甲酸)-ACN];B%:35%-65%,在10分钟内)纯化残渣。化合物顺式-1-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(450mg,0.94mmol,78%产率)以黄色固体形式获得。LC-MS(ESI)m/z:476.1[M+1]$^+$.

[2484] 步骤9:(1S,2S)-1-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇的制备

[2485] 

[2486] 1-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(450mg,0.94mmol,1当量)通过SFC(柱:AD,250mmx30mm,10微米);流动相:[0.1%氢氧化铵的MeOH溶液];B%:50%-50%,每次运行在3.7分钟内,总共180分钟)进行纯化。化合物(1S,2S)-1-[4-[4-(二甲氧基甲基)-1-哌啶基]-2-氟-苯基]-2-苯基-四氢萘-6-醇(170mg,0.35mmol,37%产率)以黄色油形式获得。

[2487] 步骤10和11:3-[5-[4-[[1-[3-氟-4-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮(示例性化合物496)的制备

[2488] 

[2489] 使用与对于示例性化合物341的步骤10和步骤11中所述相同的程序,化合物3-[5-[4-[[1-[3-氟-4-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮,为甲酸盐的白色固体获得。LC-MS(ESI)m/z:742.2[M+1]$^{+}$;^{1}H NMR(400MHz,DMSO-d_6)δ10.94(s,1H,imide),9.14(br s,1H,苯酚),8.20(s,0.45H,甲酸盐),7.52(d,J=8.8Hz,1H),7.08-7.03(m,5H),6.83(m,2H),6.62(m,2H),6.58-6.42(m,3H),6.26(br d,J=13.68Hz,1H),5.04(dd,J=13.36,5.08Hz,1H),4.45(br d,J=5.02Hz,1H),4.33(d,J=16.8Hz,1H),4.20(d,J=16.8Hz,1H),3.63-3.50(m,2H),3.29-3.21(m,9H),3.03-2.84(m,3H),2.60(br,3H),2.40-2.35(m,1H),2.19(br d,J=6.7Hz,3H),2.01-1.91(m,1H),1.79-1.64(m,4H),1.20-1.07(m,2H)。

[2490] 本发明的实施方案还包括:

[2491] 实施方案1.一种双官能化合物,其具有以下化学结构:

[2492] ULM—L—PTM,

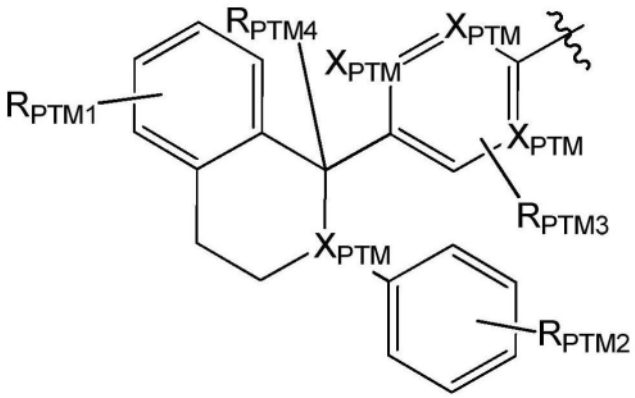
[2493] 或者其药学可接受的盐、对映体、立体异构体、溶剂化物、多晶型物或前药,

[2494] 其中:

[2495] 所述ULM是结合E3泛素连接酶的小分子E3泛素连接酶结合部分;

[2496] 所述L是连接所述ULM和所述PTM的键或化学连接部分;并且

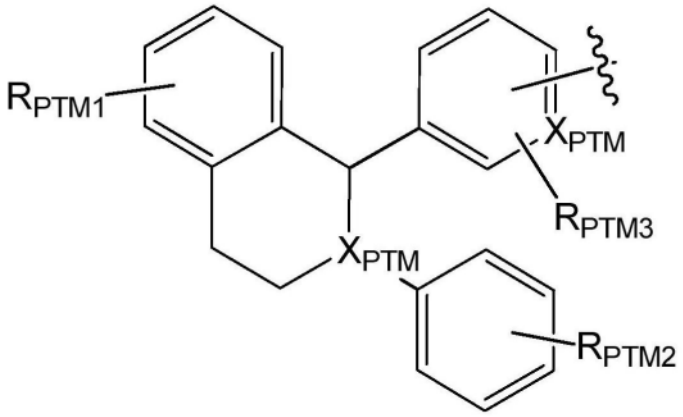
[2497] 所述PTM是由以下化学结构表示的雌激素受体蛋白质靶向部分:



或

式 (I_{PTM})

[2498]



，

式 (II_{PTM})

[2499] 其中：

[2500] 每个X_{PTM}独立地是CH、N；

[2501] 指示接头、ULM、ULM'、PTM'或其组合中的至少一个的附着位点；

[2502] 每个R_{PTM1}独立地是OH、卤素、烷氧基、甲氧基、乙氧基、O(CO)R_{PTM}，其中所述取代可以是单取代、二取代或三取代，并且R_{PTM}是具有1至6个碳的烷基或环烷基或者芳基；

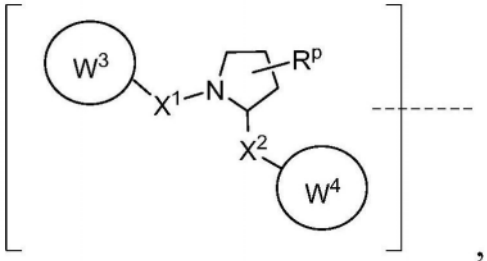
[2503] 每个R_{PTM2}独立地是H、卤素、CN、CF_3、直链或支链烷基、烷氧基、甲氧基、乙氧基，其中所述取代可以是单取代或二取代；

[2504] 每个R_{PTM3}独立地是H、卤素，其中所述取代可以是单取代或二取代；并且

[2505] R_{PTM4}是H、烷基、甲基、乙基。

[2506] 实施方案2.根据实施方案1所述的双官能化合物，其中所述E3泛素连接酶结合部分靶向选自Von Hippel-Lindau(VLM)、cereblon(CLM)、小鼠双微基因同系物2(MLM)和IAP(ILM)的E3泛素连接酶。

[2507] 实施方案3.根据实施方案1或2所述的双官能化合物，其中ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合部分(VLM)，其化学结构由以下表示：

[2508] 

，

[2509] 其中：

[2510] X^1、X^2各自独立地选自键、O、NR^{Y3}、$CR^{Y3}R^{Y4}$、C＝O、C＝S、SO和SO_2；

[2511] R^{Y3}、R^{Y4}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素取代的直链或支链C_{1-6}烷基、任选被0-3个R^P基团取代的C_{1-6}烷氧基；

[2512] R^P是0、1、2或3个基团，其独立地选自H、卤素、-OH、C_{1-3}烷基、C＝O；

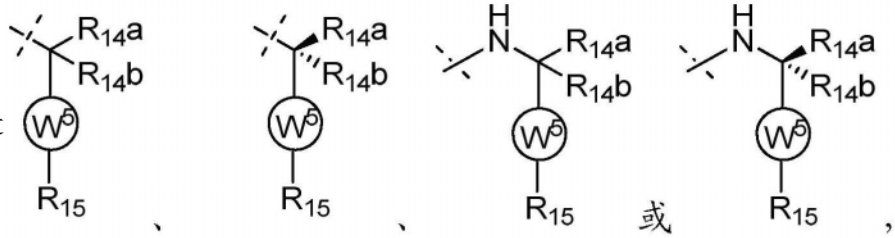
[2513] W^3选自任选被取代的-T-N($R^{1a}R^{1b}$)X^3、-T-N($R^{1a}R^{1b}$)、-T-芳基、任选被取代的-T-杂芳基、任选被取代的-T-杂环、任选被取代的-NR^1-T-芳基、任选被取代的-NR^1-T-杂芳基或任选被取代的-NR^1-T-杂环；

[2514] X^3是C＝O、R^1、R^{1a}、R^{1b}；

[2515] R^1、R^{1a}、R^{1b}各自独立地选自H、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、R^{Y3}C＝O、R^{Y3}C＝S、R^{Y3}SO、$R^{Y3}SO_2$、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C＝O、N($R^{Y3}R^{Y4}$)C＝S、N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO和N($R^{Y3}R^{Y4}$)SO_2；

[2516] T选自任选被取代的烷基、-$(CH_2)_n$-基团，其中亚甲基基团中的每一个任选被选自以下的一个或两个取代基取代：卤素、甲基、任选被1个或多个卤素或-OH基团取代的直链或支链C_1-C_6烷基、或者任选被取代的氨基酸侧链；并且

[2517] n是0至6，

[2518] W^4是 

，

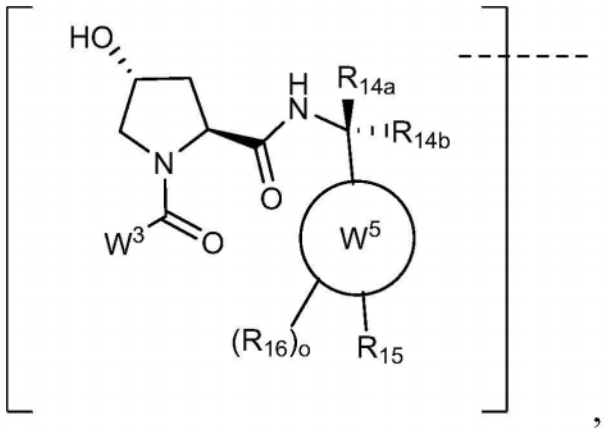
[2519] R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基；

[2520] W^5选自苯基或5-10元杂芳基，

[2521] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基；芳基、杂芳基、环烷基或环杂烷基；

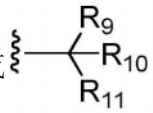
[2522] 并且其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[2523] 实施方案4.根据实施方案1或2所述的双官能化合物，其中ULM是Von Hippel-Lindau(VHL)连接酶结合部分(VLM)，其化学结构由以下表示：

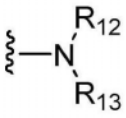
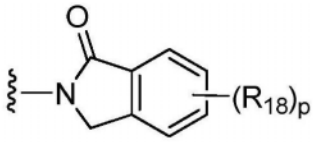
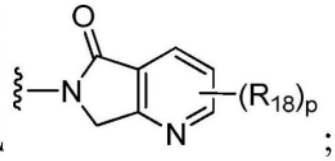
[2524] 

，

[2525] 其中：

[2526] W^3选自任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、或  ；

[2527] R_9和R_{10}独立地是氢、任选被取代的烷基、任选被取代的环烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基、或卤代烷基，或者R_9、R_{10}以及它们附着至的碳原子形成任选被取代的环烷基；

[2528] R_{11}选自任选被取代的杂环、任选被取代的烷氧基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基、  、  或  ；

[2529] R_{12}选自H或任选被取代的烷基；

[2530] R_{13}选自H、任选被取代的烷基、任选被取代的烷基羰基、任选被取代的(环烷基)烷基羰基、任选被取代的芳烷基羰基、任选被取代的芳基羰基、任选被取代的(杂环基)羰基或任选被取代的芳烷基；

[2531] R_{14a}、R_{14b}、各自独立地选自H、卤代烷基或任选被取代的烷基；

[2532] W^5选自苯基或5-10元杂芳基，

[2533] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、N $R_{14a}R_{14b}$、OR_{14a}、$CONR_{14a}R_{14b}$、$NR_{14a}COR_{14b}$、$SO_2NR_{14a}R_{14b}$、NR_{14a} SO_2R_{14b}、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基；任选被取代的芳基、任选被取代的杂芳基、任选被取代的环烷基或任选被取代的环杂烷基；

[2534] R_{16}独立地选自卤素、任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、羟基或任选被取代的卤代烷氧基；

[2535] o是0、1、2、3或4；

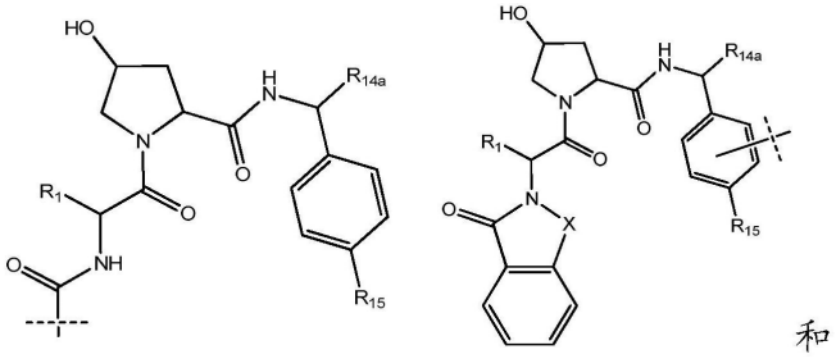
[2536] R_{18}独立地选自H、卤素、任选被取代的烷氧基、氰基、任选被取代的烷基、卤代烷基、卤代烷氧基或接头；

[2537] p是0、1、2、3或4；并且

[2538] 所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

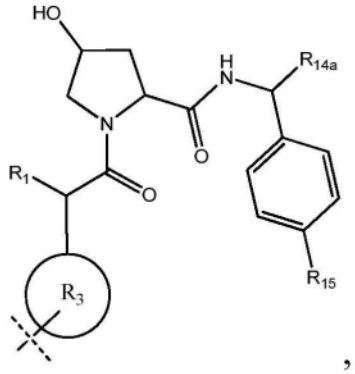
[2539] 实施方案5.根据实施方案1-4中任一项所述的双官能化合物，其中所述ULM具有选

自以下的化学结构：



和

[2540]



，

[2541] 其中：

[2542] R_1是H、乙基、异丙基、叔丁基、仲丁基、环丙基、环丁基、环戊基或环己基；任选被取代的烷基、任选被取代的羟烷基、任选被取代的杂芳基或卤代烷基；

[2543] R_{14a}是H、卤代烷基、任选被取代的烷基、甲基、氟甲基、羟甲基、乙基、异丙基或环丙基；

[2544] R_{15}选自H、卤素、CN、OH、NO_2、任选被取代的杂芳基、任选被取代的芳基；任选被取代的烷基、任选被取代的卤代烷基、任选被取代的卤代烷氧基、环烷基或环杂烷基；

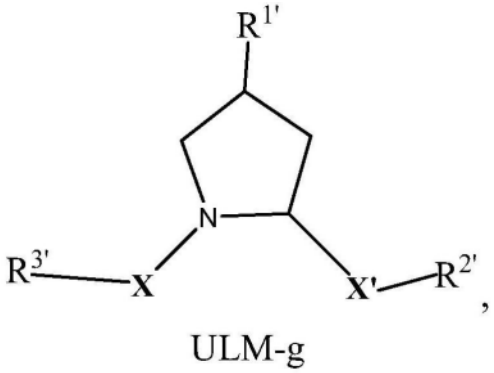
[2545] X是C、CH_2、或C＝O

[2546] R_3不存在或者为任选被取代的5或6元杂芳基；并且

[2547] 其中所述虚线指示至少一个PTM、另一个ULM(ULM')或者将至少一个PTM或ULM'或两者与ULM偶联的化学接头部分的附着位点。

[2548] 实施方案6.根据实施方案1或2中任一项所述的双官能化合物，其中所述ULM包含根据以下化学结构的基团：

[2549]



ULM-g

[2550] 其中：

[2551] ULM-g的$R^{1'}$是任选被取代的C_1-C_6烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$OH、任选被取代的-$(CH_2)_n$SH、任选被取代的$(CH_2)_n$O-(C_1-C_6)烷基、含有环氧化物部分WCOCW的任选被取代的$(CH_2)_n$-WCOCW-(C_0-C_6)烷基(其中每个W独立地是H或C_1-C_3烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$COOH、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-NR_1R_2、任选被取代的-$(CH_2)_n$OC(O)-NR_1R_2、-$(CH_2O)_n$H、任选被取代的-$(CH_2)_n$OC(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2)_n$C(O)-O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_n$COOH、任选被取代的-$(OCH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、-$(CH_2CH_2O)_n$H、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$COOH、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_n$O-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-(C_1-C_6烷基)、任选被取代的-$(OCH_2CH_2)_n$NHC(O)-R_1、任选被取代的-$(CH_2CH_2O)_n$C(O)-NR_1R_2、任选被取代的-SO_2R_S、任选被取代的S(O)R_S、NO_2、CN或卤素(F、Cl、Br、I,优选F或Cl);

[2552] ULM-g的R_1和R_2各自独立地是H或C_1-C_6烷基,其可以任选被一个或两个羟基或者至多三个卤素基团(优选氟)取代;

[2553] ULM-g的R_S是C_1-C_6烷基、任选被取代的芳基、杂芳基或杂环基或-$(CH_2)_m$$NR_1R_2$基团;

[2554] ULM-g的X和X'各自独立地是C=O、C=S、-S(O)、$S(O)_2$,(优选地X和X'均为C=O);

[2555] ULM-g的$R^{2'}$是任选被取代的-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$$NR_{1N}R_{2N}$基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-(C=O)$_v$$NR_1$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1$C(O)$R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-(C=O)$_v$$NR_1$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$X^{R2'}$-烷基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-芳基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-杂芳基基团;任选被取代的-$X^{R2'}$-杂环基团;任选被取代的;

[2556] ULM-g的$R^{3'}$是任选被取代的烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1$C(O)$R_{1N}$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-C(O)$NR_1R_2$、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1$C(O)$R_{1N}$、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基、任选被取代的-$NR^1$-$(CH_2)_n$-C(O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-烷基、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_{1N}R_{2N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-$NR_1$C(O)$R_{1N}$、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-芳基、任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂芳基或任选被取代的-O-$(CH_2)_n$-(C=O)$_u$$(NR_1)_v$$(SO_2)_w$-杂环;-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂芳基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-$(CH_2)_n$-$(V)_{n'}$-杂环'基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N($R_{1'}$)(C=O)$_{m'}$-$(V)_{n'}$-烷基基团、任选被取代的-$(CH_2)_n$-N

$(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$芳基基团、任选被取代的$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$杂芳基基团、任选被取代的$-(CH_2)_n-N(R_{1'})(C=O)_{m'}-(V)_{n'}-$杂环基团、任选被取代的$-X^{R3'}-$烷基基团;任选被取代的$-X^{R3'}-$芳基基团;任选被取代的$-X^{R3'}-$杂芳基基团;任选被取代的$-X^{R3'}-$杂环基团;任选被取代的;

[2557] ULM-g的R_{1N}和R_{2N}各自独立地是H、任选被一个或两个羟基和至多三个卤素基团取代的C_1-C_6烷基、或任选被取代的$-(CH_2)_n-$芳基、$-(CH_2)_n-$杂芳基或$-(CH_2)_n-$杂环基;

[2558] ULM-g的V是O、S或NR_1;

[2559] ULM-g的R_1与上文相同;

[2560] ULM-g的R^1和$R_{1'}$各自独立地是H或C_1-C_3烷基;

[2561] ULM-g的$X^{R2'}$和$X^{R3'}$各自独立地是任选被取代的$-CH_2)_n-$、$-CH_2)_n-CH(X_v)=CH(X_v)-$(顺式或反式)、$-CH_2)_n-CH\equiv CH-$、$-(CH_2CH_2O)_n-$或$C_3-C_6$环烷基,其中$X_v$是H、卤素或任选被取代的$C_1-C_3$烷基;

[2562] ULM-g的每个m独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[2563] ULM-g的每个m'独立地是0或1;

[2564] ULM-g的每个n独立地是0、1、2、3、4、5、6;

[2565] ULM-g的每个n'独立地是0或1;

[2566] ULM-g的每个u独立地是0或1;

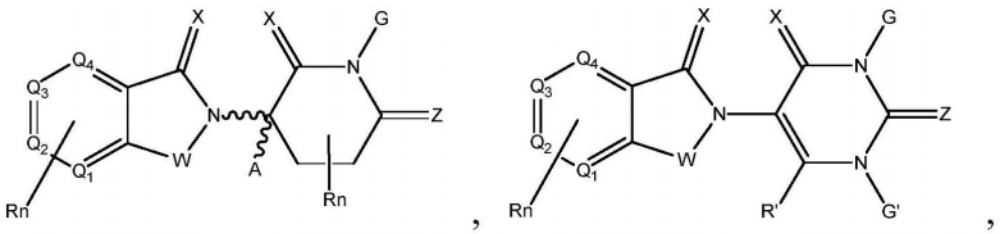
[2567] ULM-g的每个v独立地是0或1;

[2568] ULM-g的每个w独立地是0或1;并且

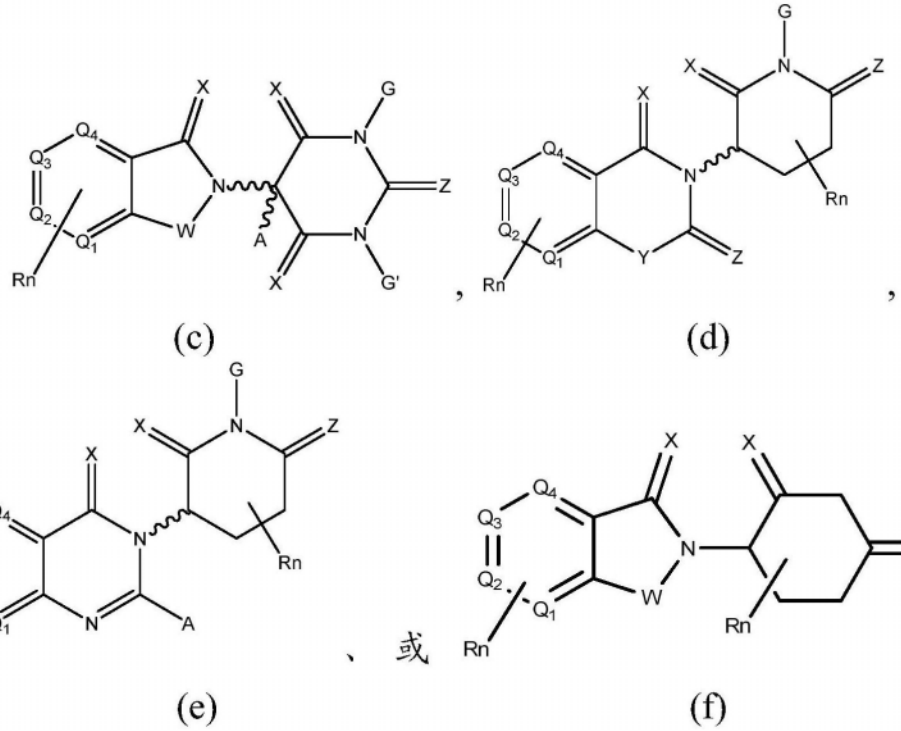
[2569] 当PTM不是ULM'时,任选地修饰ULM-g的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以通过接头基团共价键合至PTM基团,或当PTM是ULM'时,任选地修饰ULM和ULM'各自的$R^{1'}$、$R^{2'}$、$R^{3'}$、X和X'中的任何一个或多个,以直接或通过接头基团彼此共价键合,或者其药学可接受的盐、立体异构体、溶剂化物或多晶型物。

[2570] 实施方案7.根据实施方案1或2中任一项所述的双官能化合物,其中所述ULM是选自以下的cereblon E3连接酶结合部分(CLM):沙利度胺、来那度胺、泊马度胺、其类似物、其等排物或其衍生物。

[2571] 实施方案8.根据实施方案1、2或7中任一项所述的双官能化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:

[2572] 

(a) (b)

[2573] 

[2574] 其中：

[2575] W选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[2576] 每个X独立地选自O、S和H_2；

[2577] Y选自CH_2、-C＝CR’、NH、N-烷基、N-芳基、N-杂芳基、N-环烷基、N-杂环基、O和S；

[2578] Z选自O、S和H_2；

[2579] G和G’独立地选自H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、OH、R’OCOOR、R’OCONRR”、任选被R’取代的CH_2-杂环基、和任选被R’取代的苄基；

[2580] Q_1、Q_2、Q_3和Q_4表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

[2581] A独立地选自基团H、烷基(直链、支链、任选被取代的)、环烷基、Cl和F；

[2582] R包含-CONR’R”、-OR’、-NR’R”、-SR’、-SO_2R’、-SO_2NR’R”、-CR’R”-、-CR’NR’R”-、(-CR’O)$_n$R”、-芳基、-杂芳基、-烷基(直链、支链、任选被取代的)、-环烷基、-杂环基、-P(O)(OR’)R”、-P(O)R’R”、-OP(O)(OR’)R”、-OP(O)R’R”、-Cl、-F、-Br、-I、-CF_3、-CN、-NR’SO_2NR’R”、-NR’CONR’R”、-CONR’COR”、-NR’C(＝N-CN)NR’R”、-C(＝N-CN)NR’R”、-NR’C(＝N-CN)R”、-NR’C(＝C-NO_2)NR’R”、-SO_2NR’COR”、-NO_2、-CO_2R’、-C(C＝N-OR’)R”、-CR’＝CR’R”、-CCR’、-S(C＝O)(C＝N-R’)R”、-SF_5和-OCF_3；

[2583] R’和R”独立地选自键、H、烷基、环烷基、芳基、杂芳基、杂环、-C(＝O)R、杂环基，其各自是任选被取代的；

[2584] 〰表示可以是立体特异性((R)或(S))或非立体特异性的键；并且

[2585] R_n包含官能团或原子，

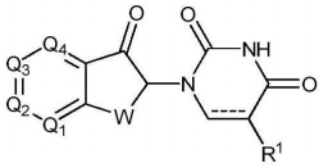
[2586] 其中n是1-10的整数，并且其中

[2587] 当n是1时，修饰R_n以与接头基团(L)共价连接，并且

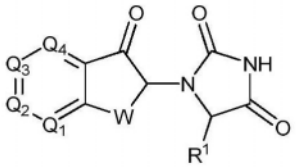
[2588] 当n是2、3或4时，则修饰一个R_n以与接头基团(L)共价连接，并且任选地修饰任何其它R_n，以共价连接至PTM、CLM、具有与CLM相同的化学结构的第二CLM、CLM’、第二接头或者

其中任何多个或组合。

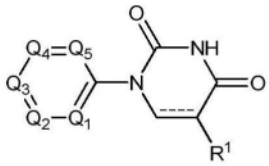
[2589] 实施方案9.根据实施方案1、2或7中任一项所述的双官能化合物,其中所述CLM具有由以下表示的化学结构:



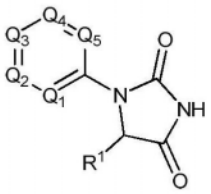
(h)



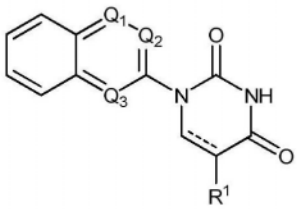
(i)



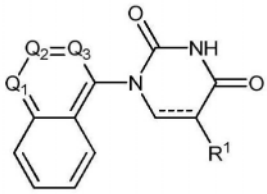
(j)



(k)

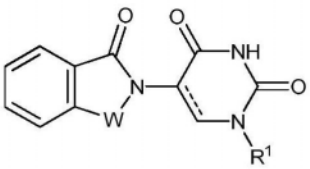


(l)

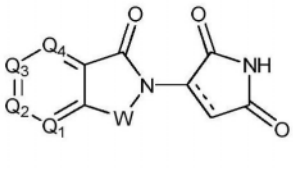


(m)

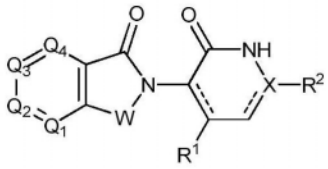
[2590]



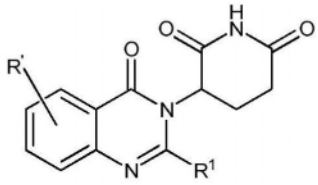
(n)



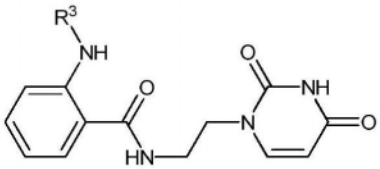
(o)



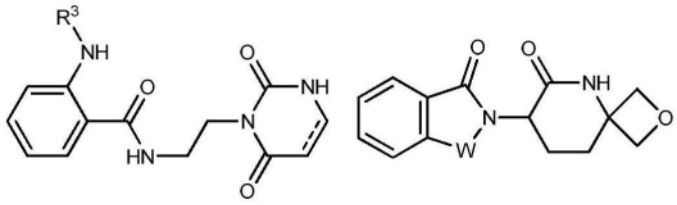
(p)



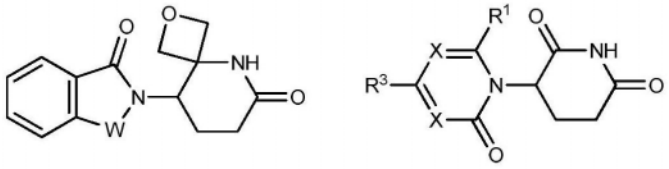
(q)



(r)

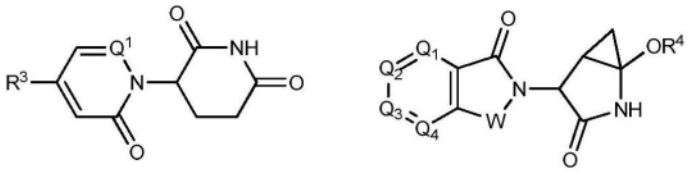


(s) (t)

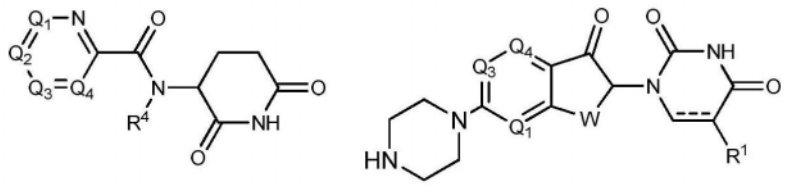


(u) (v)

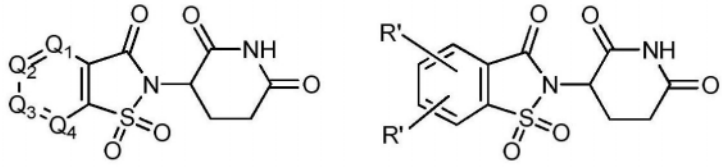
[2591]



(w) (x)



(y) (z)



(aa) (ab)

[2592] 其中：

[2593] 式(h)到(ab)的W独立地选自CH_2、CHR、C＝O、SO_2、NH和N-烷基；

[2594] 式(h)到(ab)的Q_1、Q_2、Q_3、Q_4、Q_5独立地表示被独立地选自R’、N或N-氧化物的基团取代的碳C；

[2595] 式(h)到(ab)的R^1选自H、CN、C1-C3烷基；

[2596] 式(h)到(ab)的R^2选自H、CN、C1-C3烷基、CHF_2、CF_3、CHO；

[2597] 式(h)到(ab)的R^3选自H、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

[2598] 式(h)到(ab)的R^4选自H、烷基、取代的烷基；

[2599] 式(h)到(ab)的R^5是H或低级烷基；

[2600] 式(h)到(ab)的X是C、CH或N；

[2601] 式(h)到(ab)的R’选自H、卤素、烷基、取代的烷基、烷氧基、取代的烷氧基；

[2602] 式(h)到(ab)的R是H、OH、低级烷基、低级烷氧基、氰基、卤代低级烷氧基或卤代低级烷基;

[2603] 式(h)到(ab)的//是单键或双键;并且

[2604] CLM与PTM、化学接头基团(L)、ULM、CLM(或CLM')或其组合共价连接。

[2605] 实施方案10.根据实施方案1或2所述的双官能化合物,其中所述ULM是(MDM2)结合部分(MLM),其具有选自如下的化学部分:取代的咪唑啉、取代的螺-吲哚啉酮、取代的吡咯烷、取代的哌啶酮、取代的吗啉酮、取代的吡咯并嘧啶、取代的咪唑并吡啶、取代的噻唑并咪唑啉、取代的吡咯并吡咯烷酮和取代的异喹啉酮。

[2606] 实施方案11.根据实施方案1或2所述的双官能化合物,其中所述ULM是IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM),其包含氨基酸丙氨酸(A)、缬氨酸(V)、脯氨酸(P)和异亮氨酸(I)或它们的非天然模拟物。

[2607] 实施方案12.根据实施方案1、2或11中任一项所述的双官能化合物,其中所述ULM是包含AVPI四肽片段或其衍生物的IAP E3泛素连接酶结合部分(ILM)。

[2608] 实施方案13.根据实施方案1-12中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)包含由下式表示的化学结构单元:

[2609] $-(A^L)_q-$,

[2610] 其中:

[2611] $(A^L)_q$为与ULM、PTM或两者中的至少一个连接的基团;并且

[2612] q为大于或等于1的整数;

[2613] 每个A^L独立地选自键、$CR^{L1}R^{L2}$、O、S、SO、SO_2、NR^{L3}、SO_2NR^{L3}、$SONR^{L3}$、$CONR^{L3}$、$NR^{L3}CONR^{L4}$、$NR^{L3}SO_2NR^{L4}$、CO、$CR^{L1}=CR^{L2}$、C≡C、$SiR^{L1}R^{L2}$、$P(O)R^{L1}$、$P(O)OR^{L1}$、$NR^{L3}C(=NCN)NR^{L4}$、$NR^{L3}C(=NCN)$、$NR^{L3}C(=CNO_2)NR^{L4}$、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}环烷基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的C_{3-11}杂环基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的芳基、任选被0-6个R^{L1}和/或R^{L2}基团取代的杂芳基,其中R^{L1}或R^{L2}各自独立地任选与其它基团连接,以形成任选被0-4个R^{L5}基团取代的环烷基和/或杂环基部分;并且

[2614] R^{L1}、R^{L2}、R^{L3}、R^{L4}和R^{L5}各自独立地是H、卤素、C_{1-8}烷基、OC_{1-8}烷基、SC_{1-8}烷基、NHC_{1-8}烷基、$N(C_{1-8}烷基)_2$、C_{3-11}环烷基、芳基、杂芳基、C_{3-11}杂环基、OC_{1-8}环烷基、SC_{1-8}环烷基、NHC_{1-8}环烷基、$N(C_{1-8}环烷基)_2$、$N(C_{1-8}环烷基)(C_{1-8}烷基)$、OH、NH_2、SH、SO_2C_{1-8}烷基、$P(O)(OC_{1-8}烷基)(C_{1-8}烷基)$、$P(O)(OC_{1-8}烷基)_2$、CC-$C_{1-8}$烷基、CCH、$CH=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=CH(C_{1-8}烷基)$、$C(C_{1-8}烷基)=C(C_{1-8}烷基)_2$、$Si(OH)_3$、$Si(C_{1-8}烷基)_3$、$Si(OH)(C_{1-8}烷基)_2$、$COC_{1-8}$烷基、$CO_2H$、卤素、CN、$CF_3$、$CHF_2$、$CH_2F$、$NO_2$、$SF_5$、$SO_2NHC_{1-8}$烷基、$SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、$SONHC_{1-8}$烷基、$SON(C_{1-8}烷基)_2$、$CONHC_{1-8}$烷基、$CON(C_{1-8}烷基)_2$、$N(C_{1-8}烷基)CONH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)CON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH(C_{1-8}烷基)$、$NHCON(C_{1-8}烷基)_2$、$NHCONH_2$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、$N(C_{1-8}烷基)SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH $SO_2NH(C_{1-8}烷基)$、NH $SO_2N(C_{1-8}烷基)_2$、NH SO_2NH_2。

[2615] 实施方案14.根据实施方案1-13中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)包含由选自以下的一般结构表示的基团:

[2616] $-N(R)-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

[2617] $-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-OCH2-$,

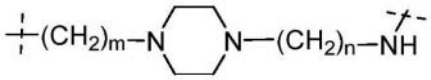
[2618] $-O-(CH2)_m-O(CH2)_n-O(CH2)_o-O(CH2)_p-O(CH2)_q-O(CH2)_r-O-$;

[2619] -N(R)-(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

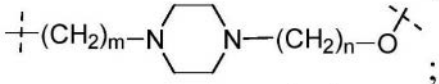
[2620] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-O-;

[2621] -(CH2)$_m$-O(CH2)$_n$-O(CH2)$_o$-O(CH2)$_p$-O(CH2)$_q$-O(CH2)$_r$-OCH2-;

;

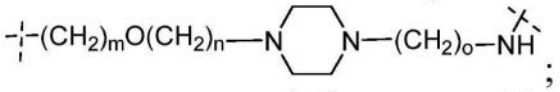


;

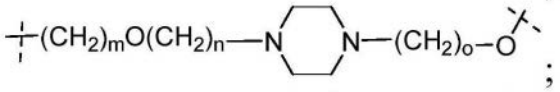


;

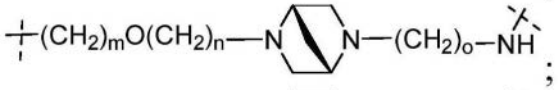
[2622]



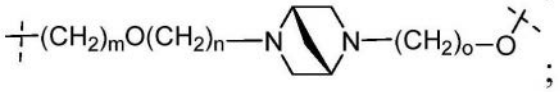
;



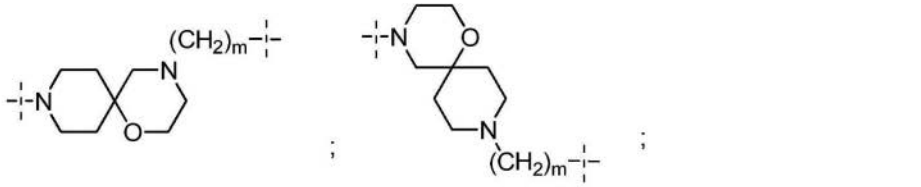
;

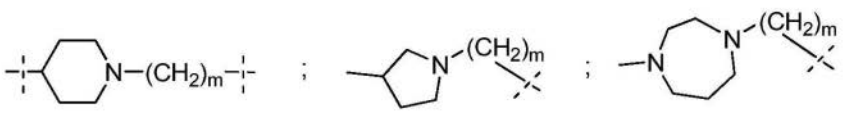


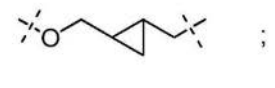
;

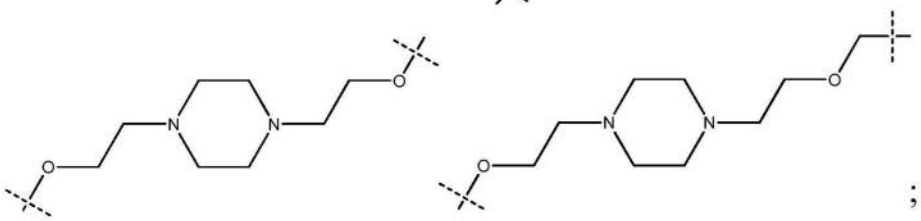


;

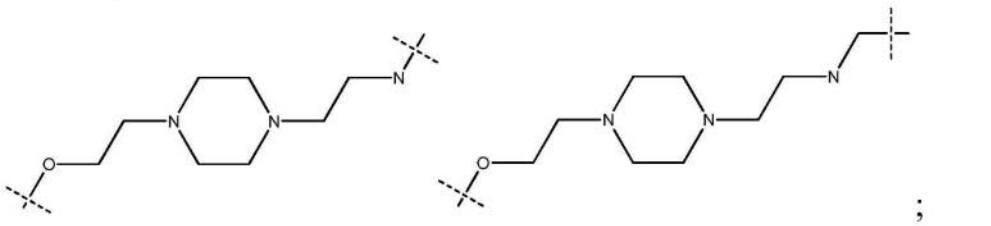


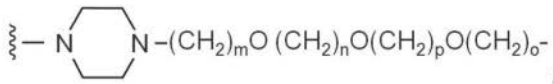


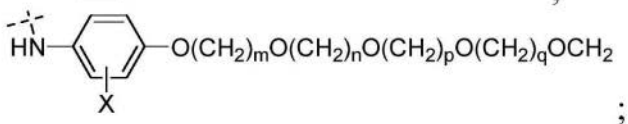


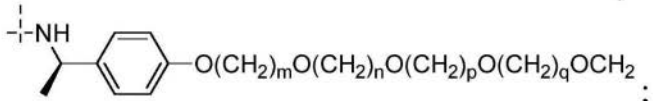


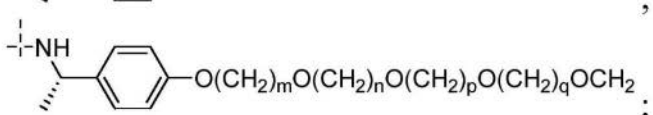
[2623]

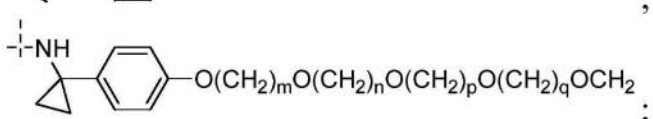


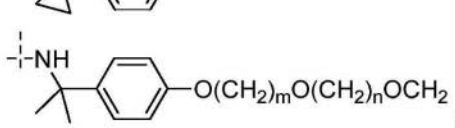


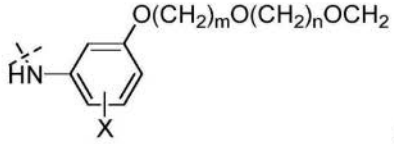




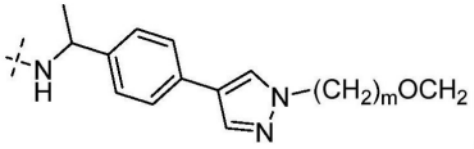




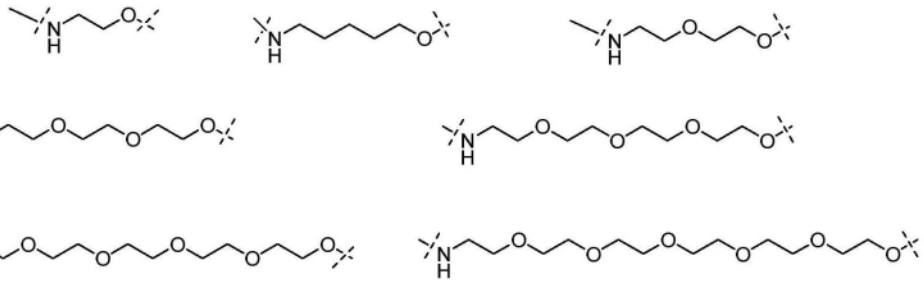


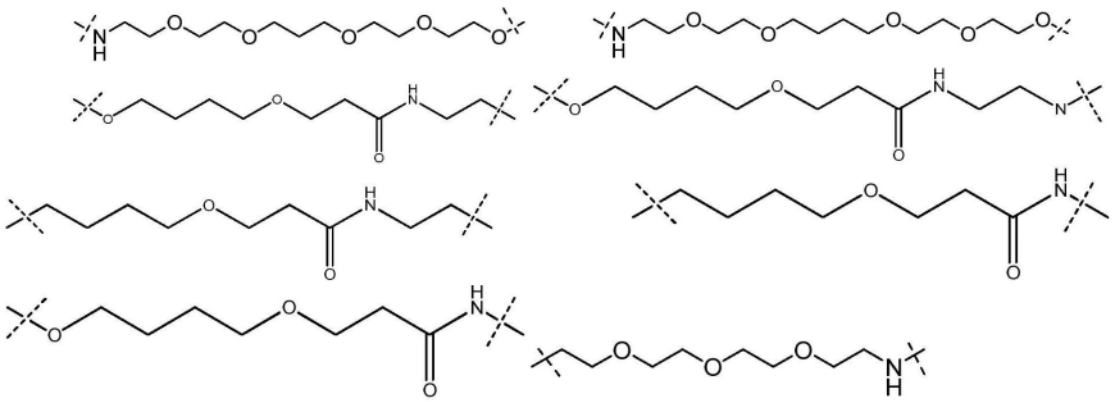


；和

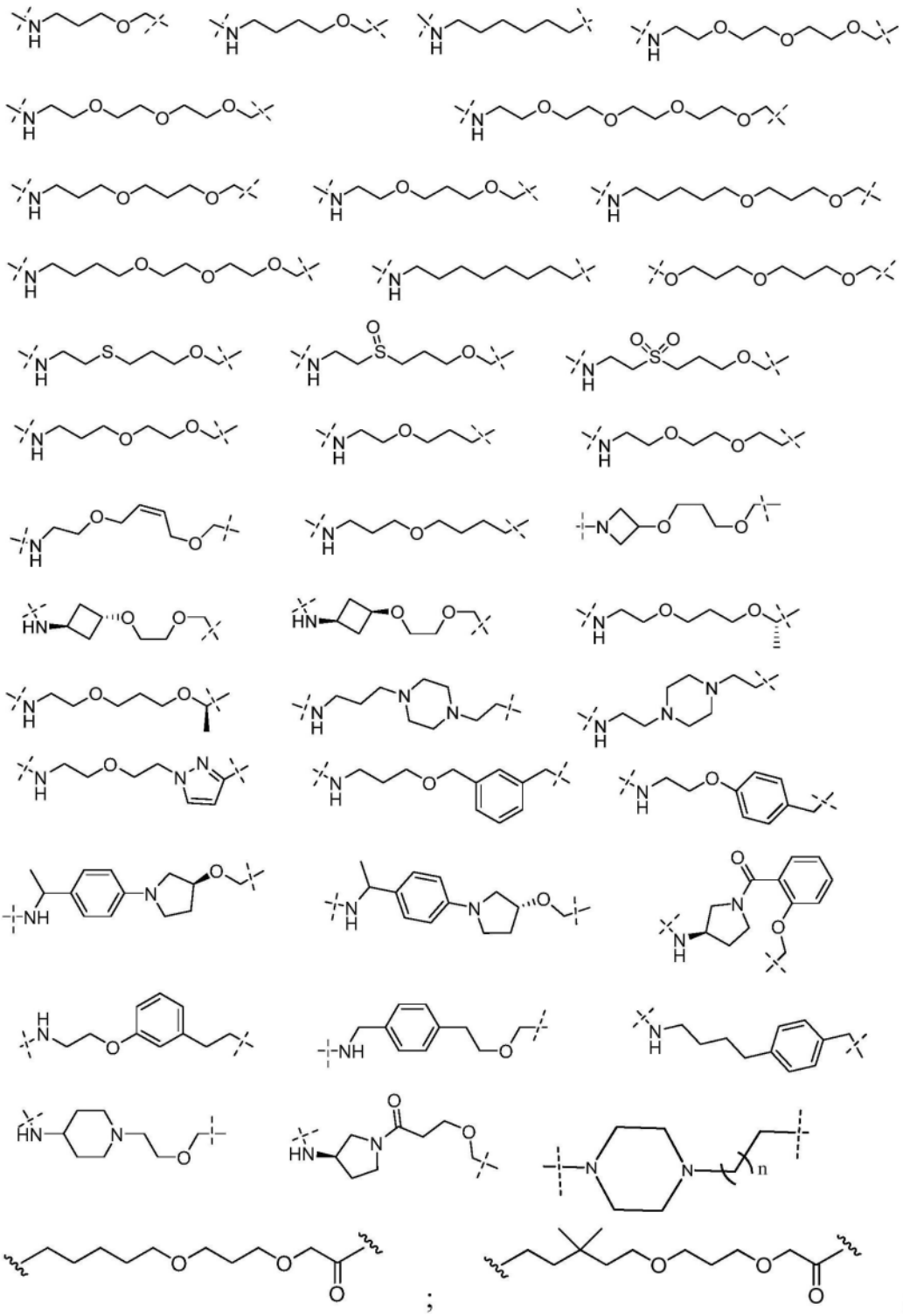
[2624]  其中m、n、o、p、q和r独立地是0、1、2、3、4、5、6，

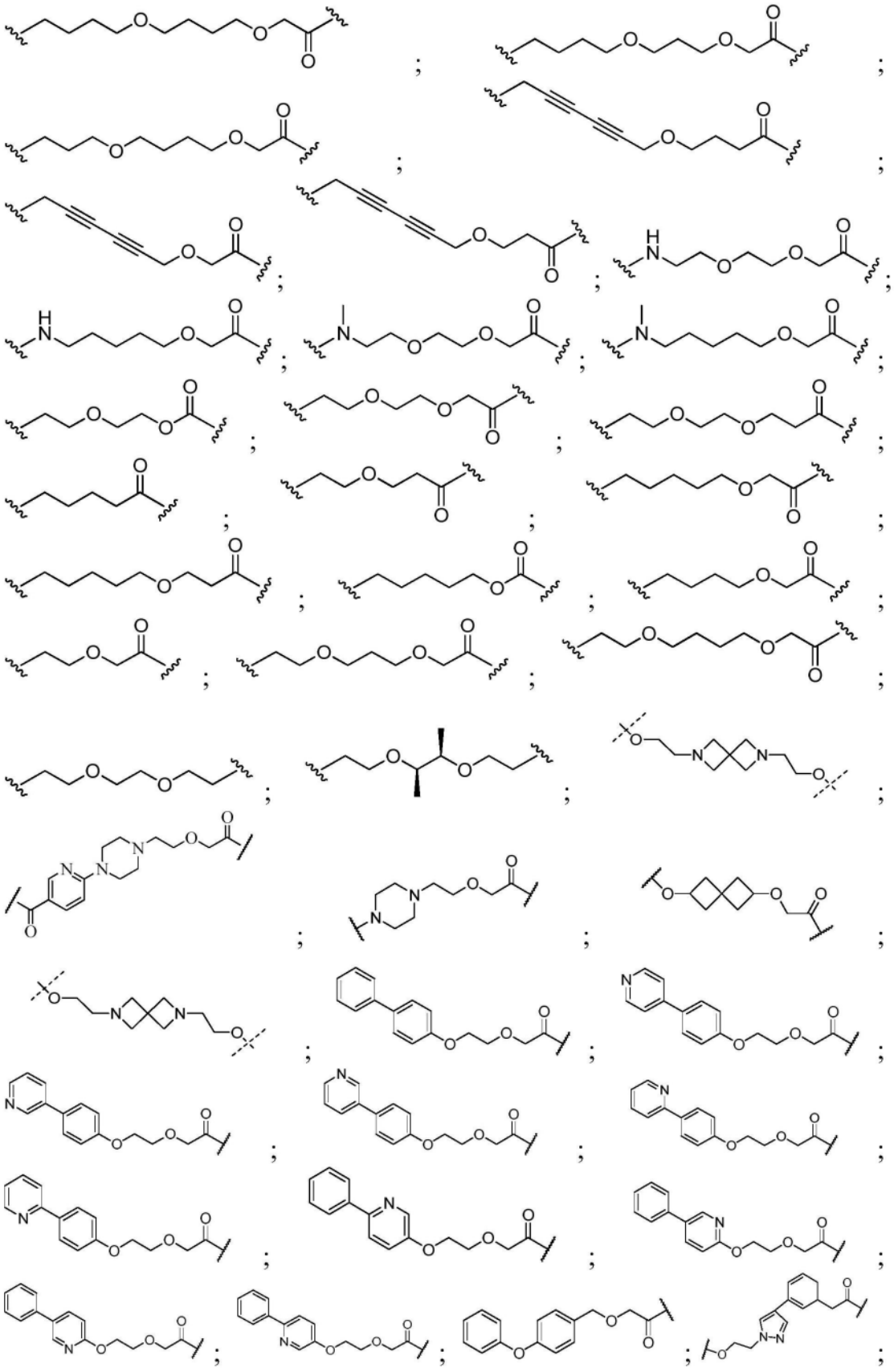
条件是当数目为零时，不存在N-O或O-O键，R选自H、甲基和乙基，并且X选自H和F；

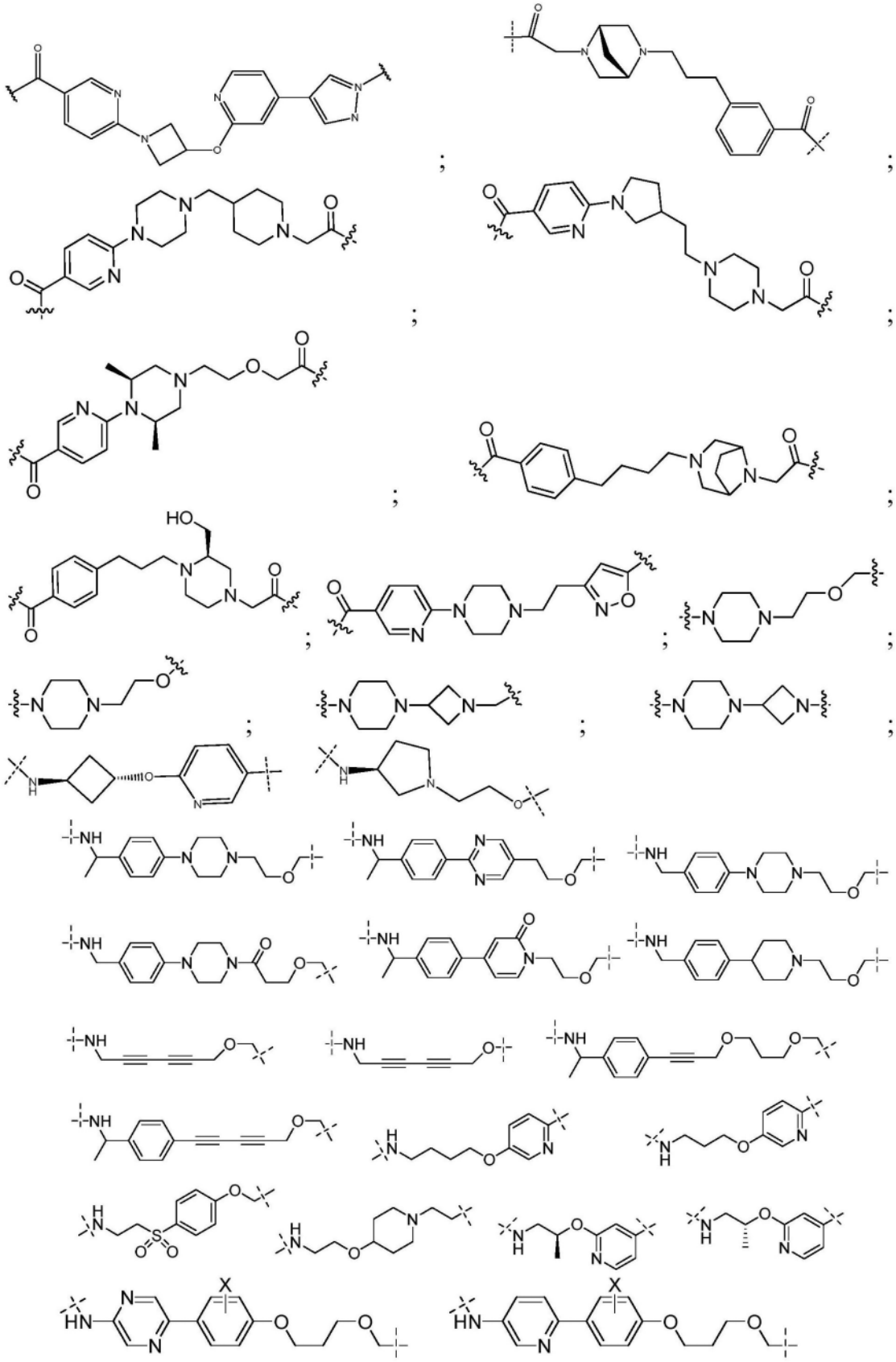


[2625] 

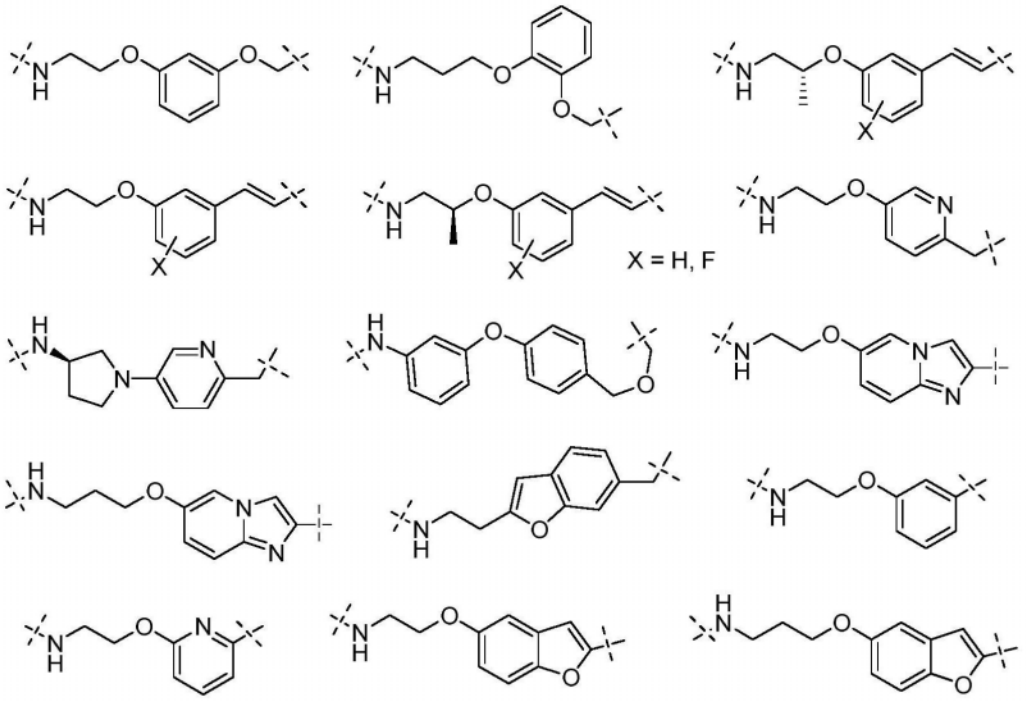
[2626]



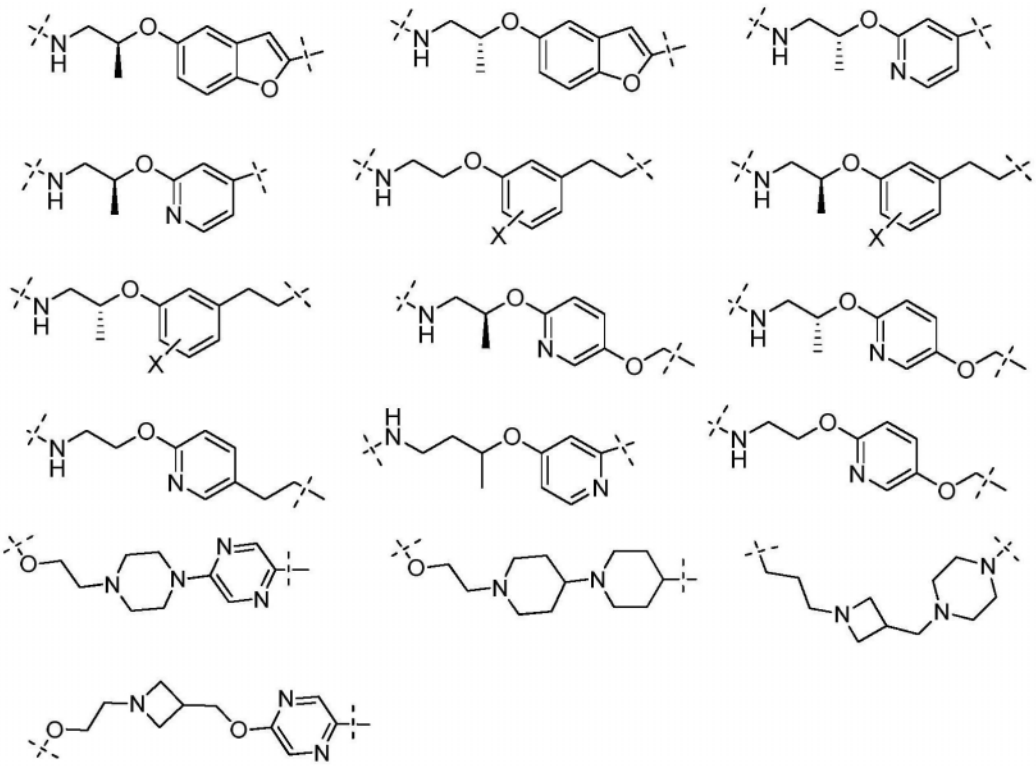
[2627] 

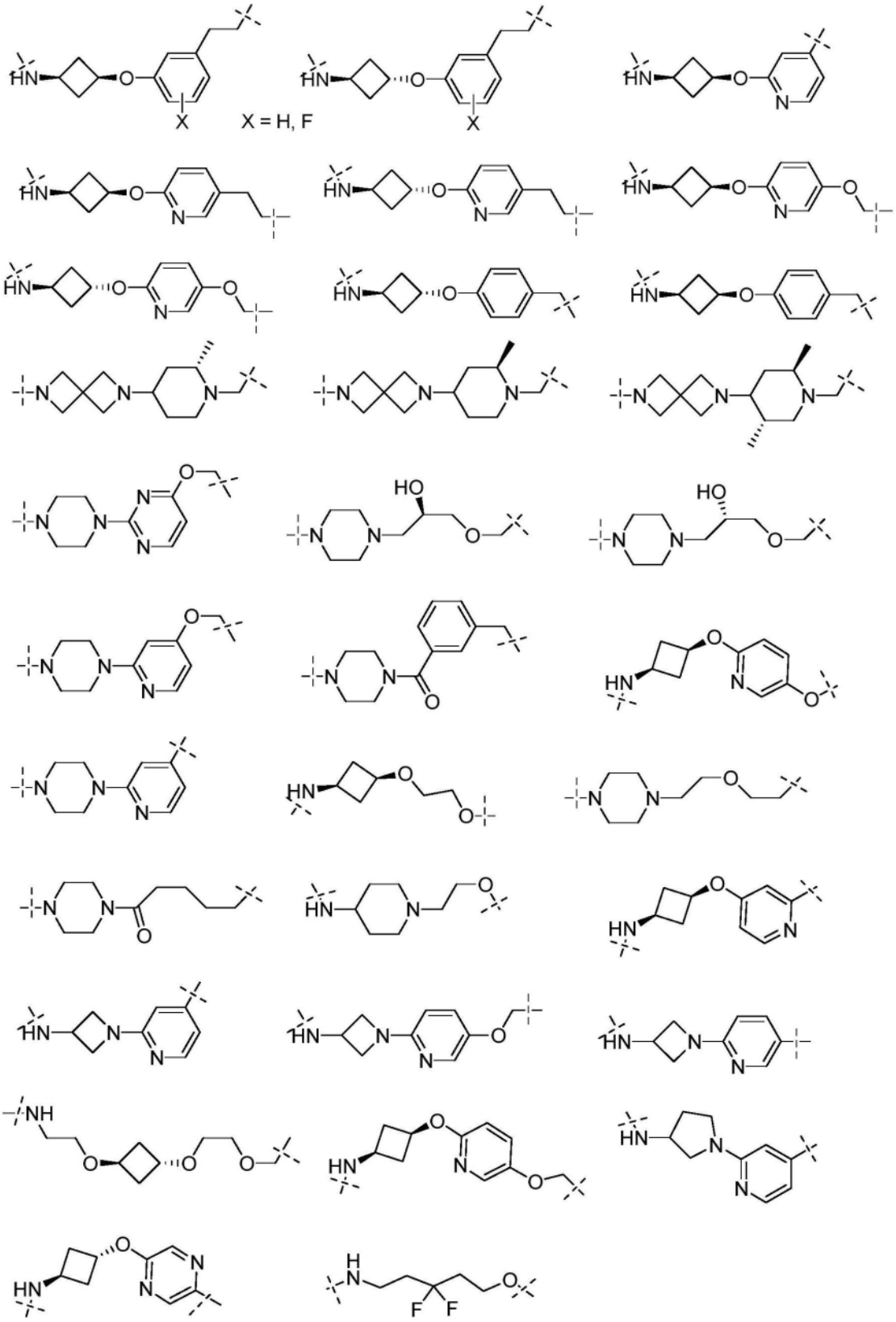


[2628]

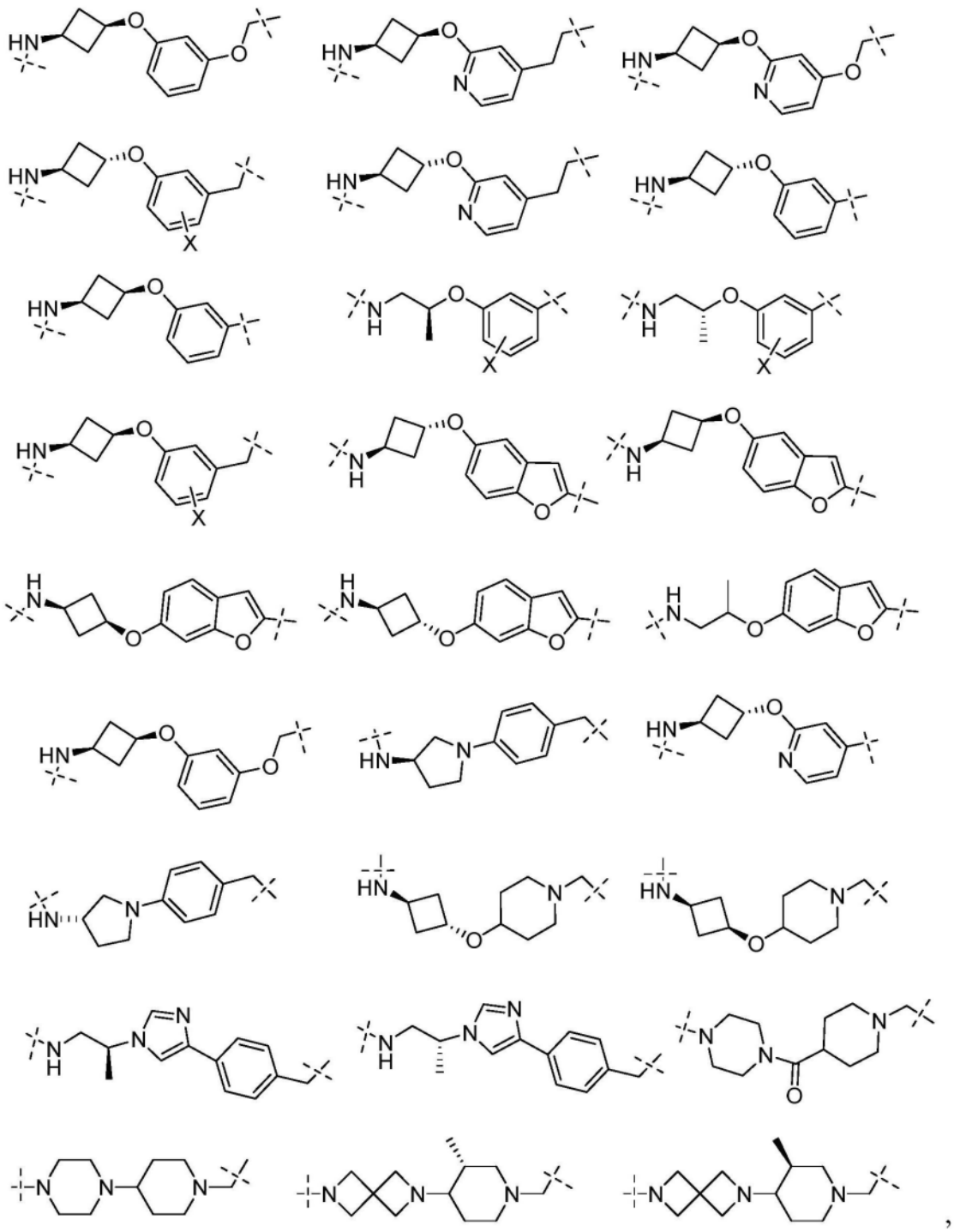


[2629]





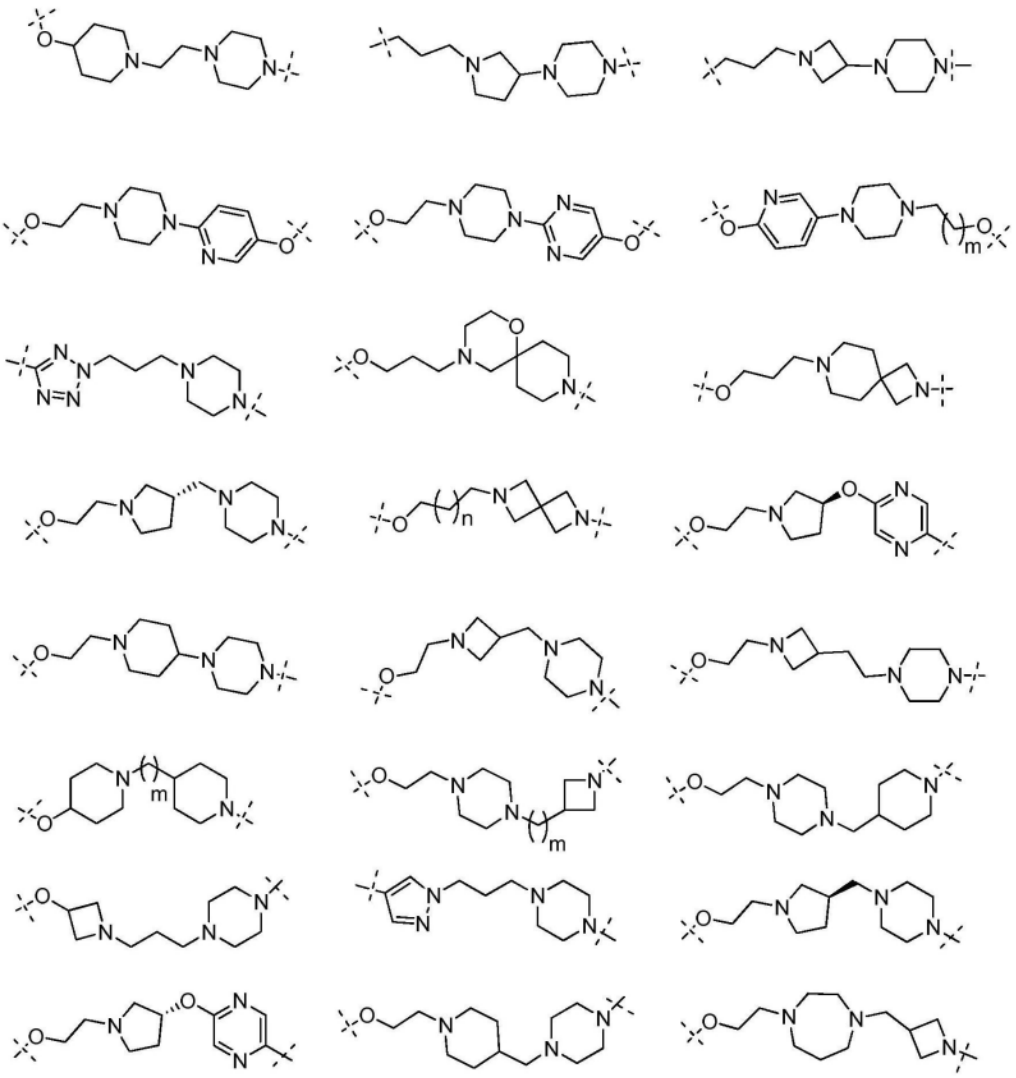
[2630]

[2631] 

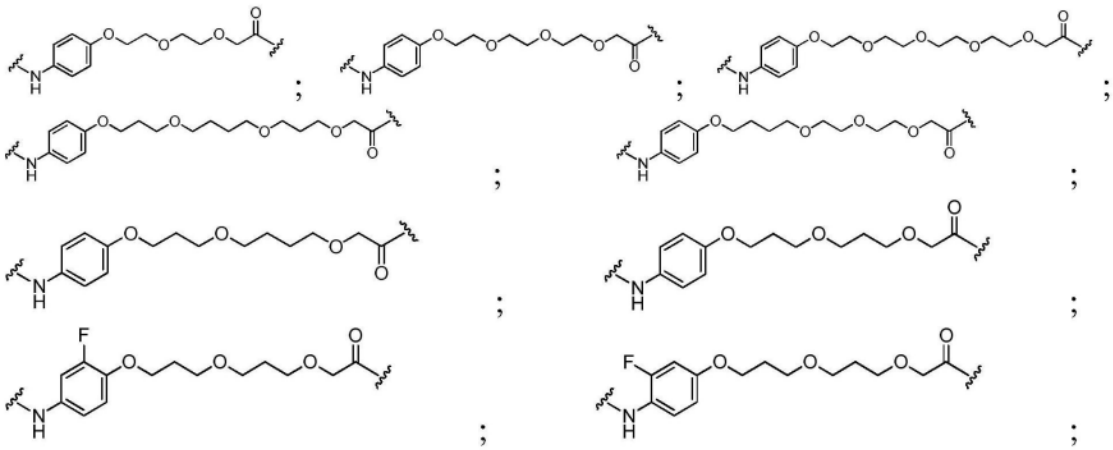
[2632] 其中所述接头的每个n和m可以独立地是0、1、2、3、4、5、6。

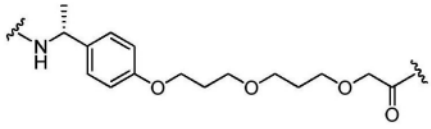
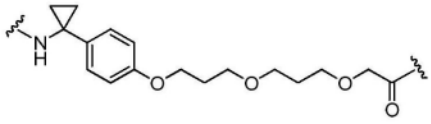
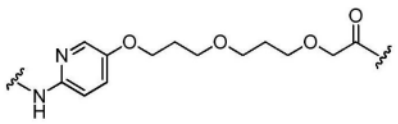
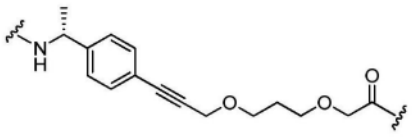
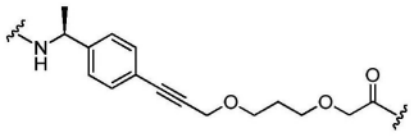
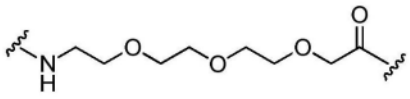
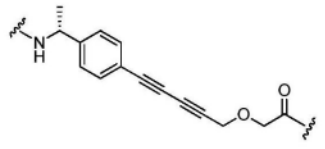
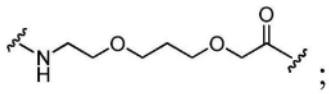
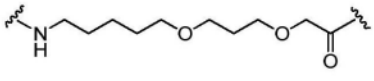
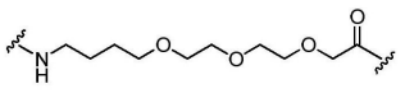
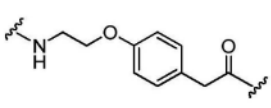
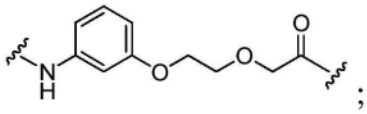
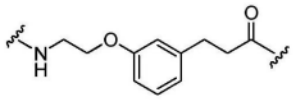
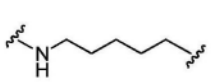
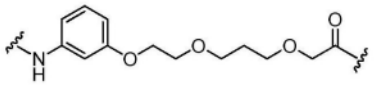
[2633] 实施方案15.根据实施方案1-13中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)选自:

[2634]

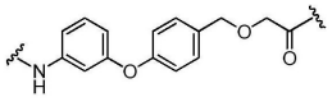
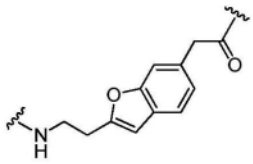
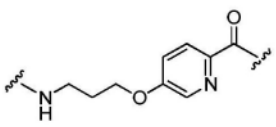
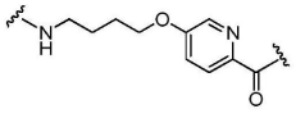
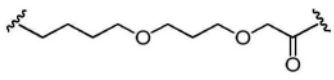
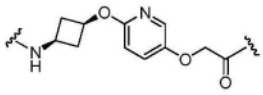
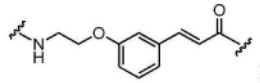
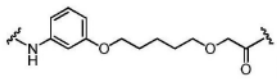
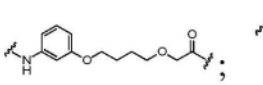
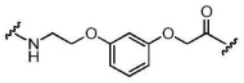
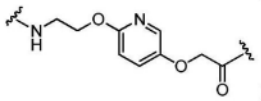
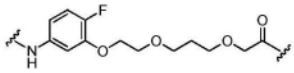
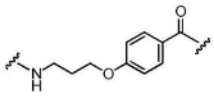
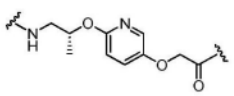
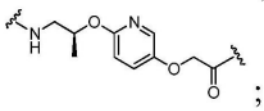
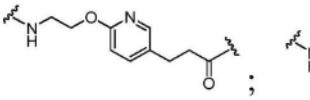
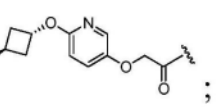
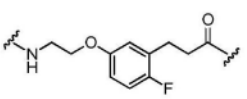
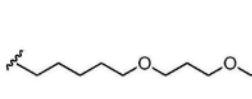
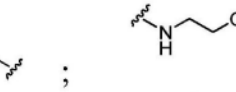
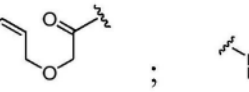
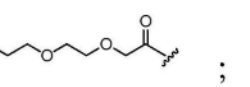
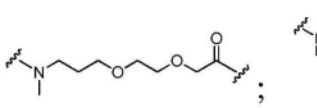
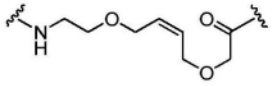


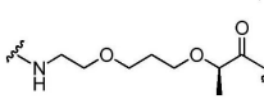
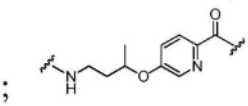
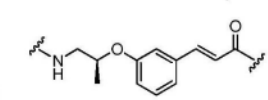
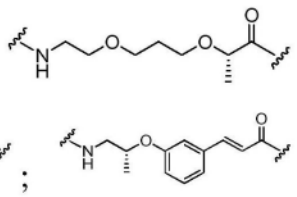
m = 1, 2; n = 0, 1




;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[2635]


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

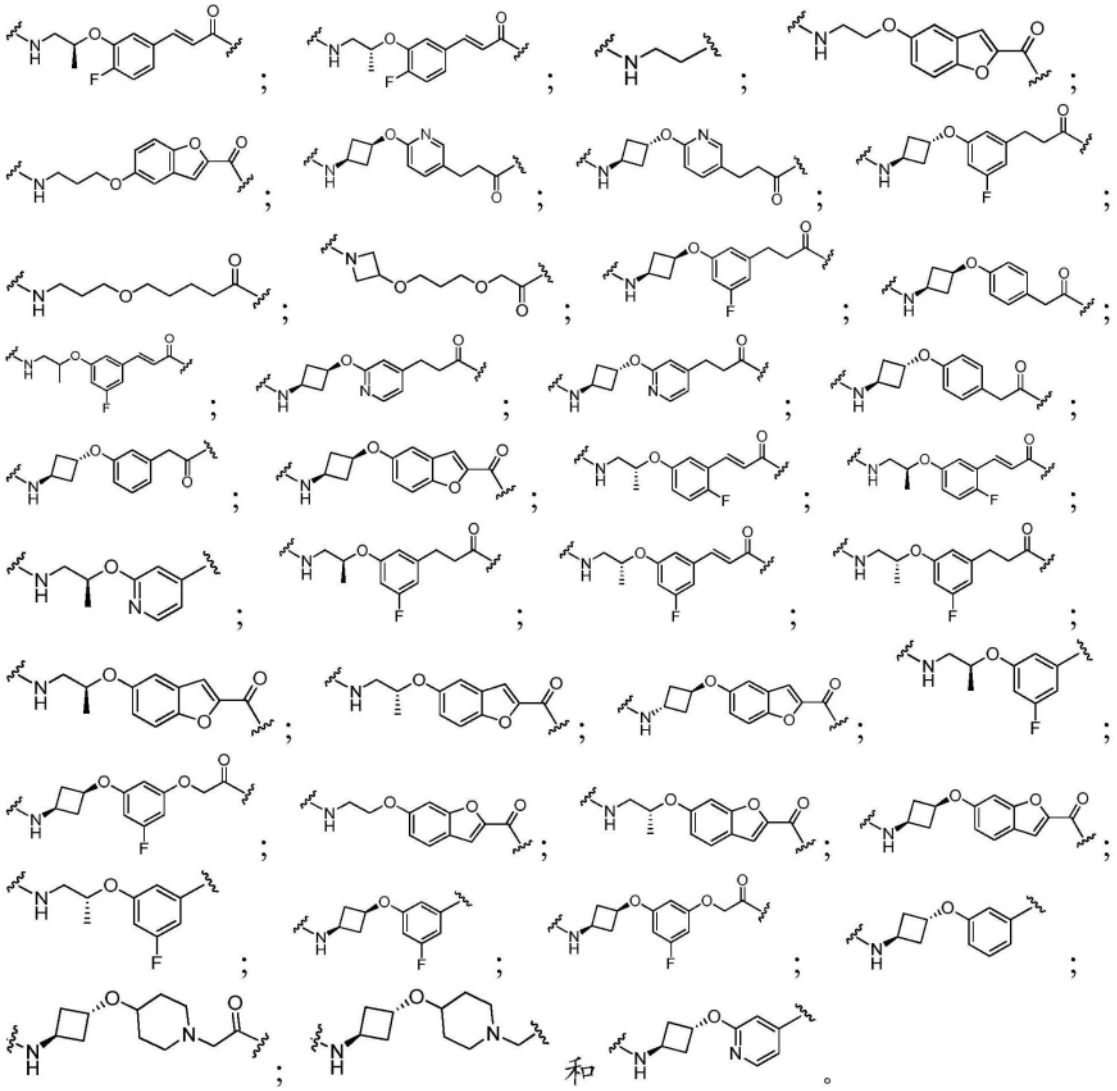
;

;

;

;

;

;

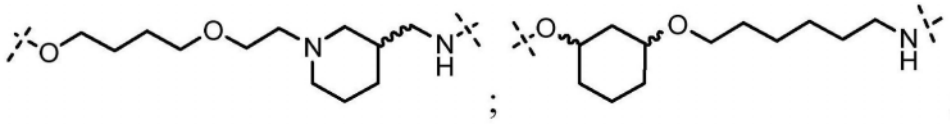
;

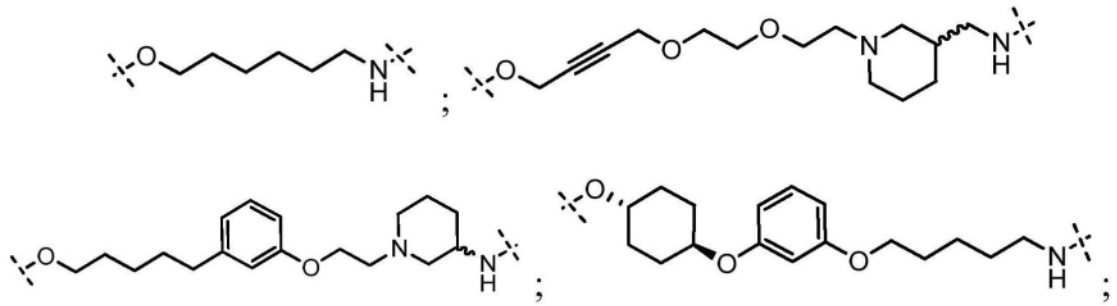
;

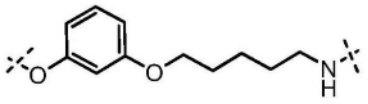
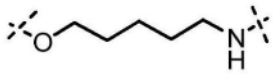
;

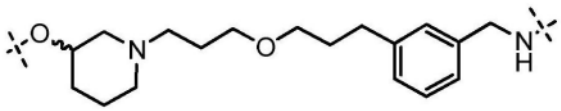
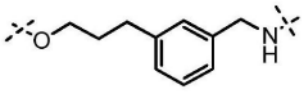
[2636] 

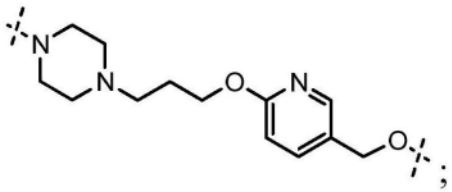
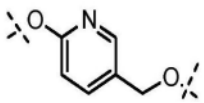
[2637] 实施方案16.根据实施方案1-13中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)选自:

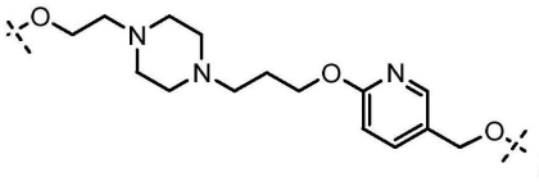
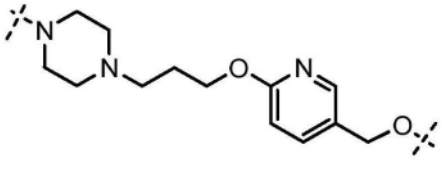


[2638] 

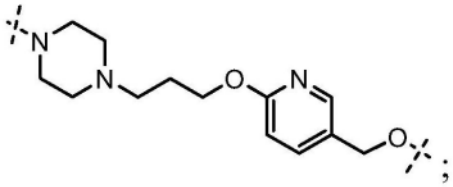
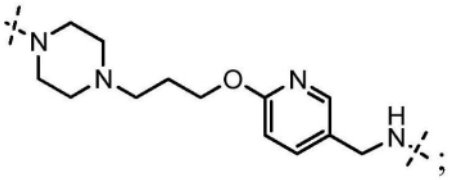

;

;

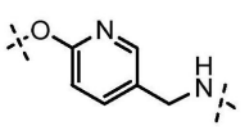
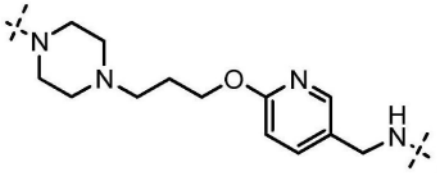
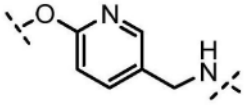

;

;

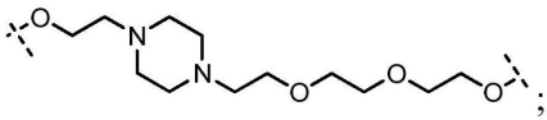
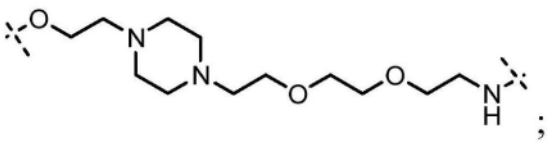

;

;

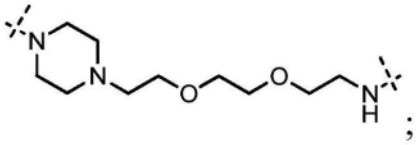
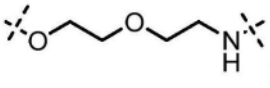
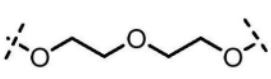

;

;

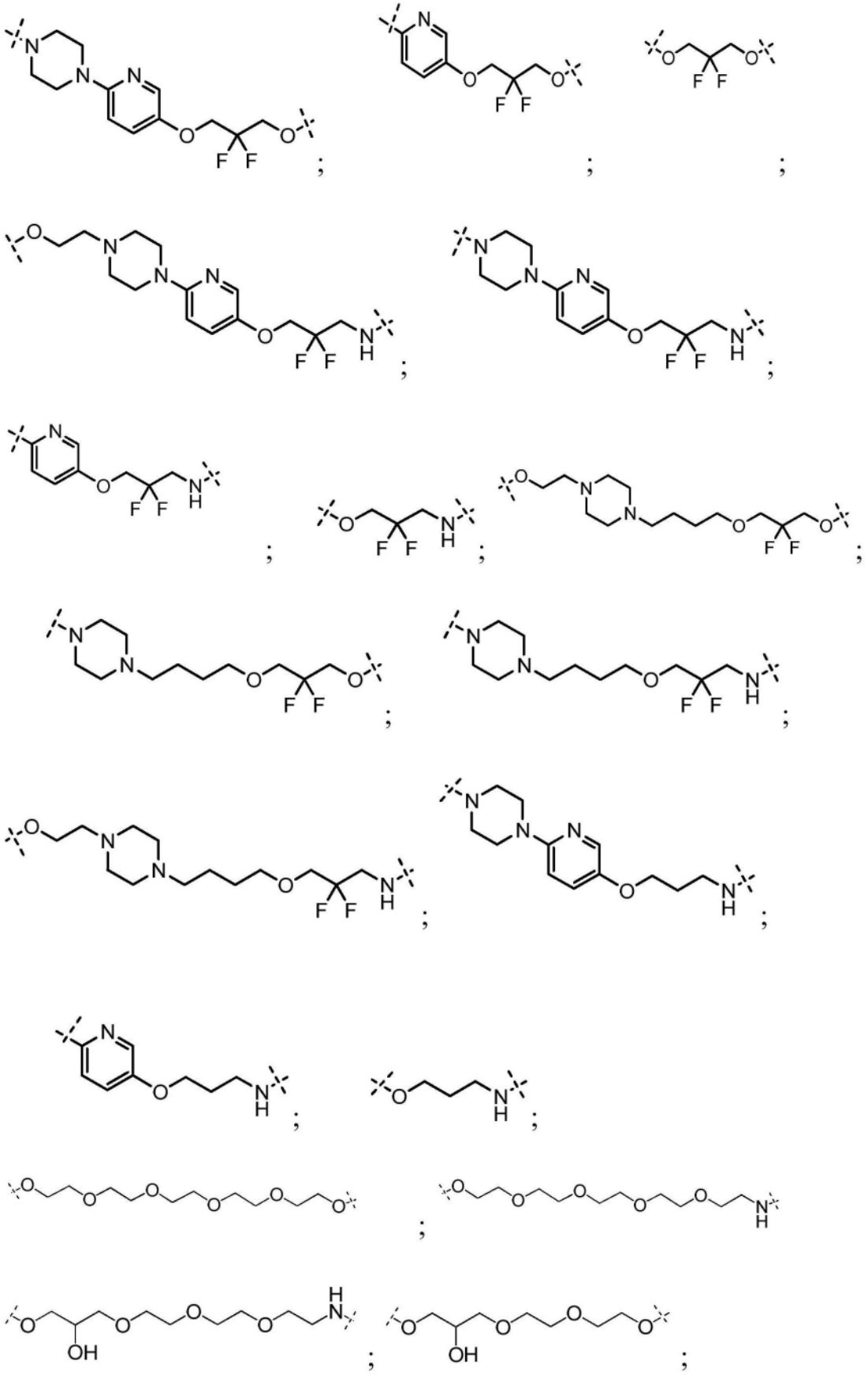
[2639]

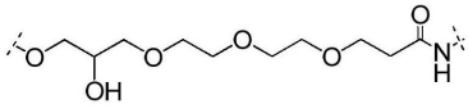
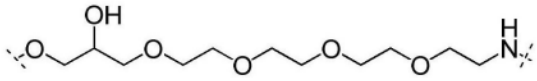
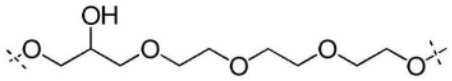
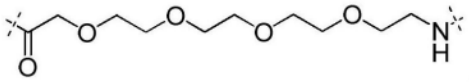
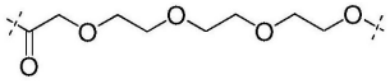
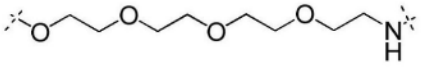
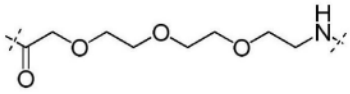
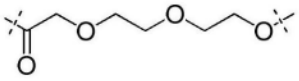
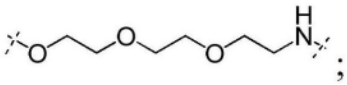

;

;


;

;

;

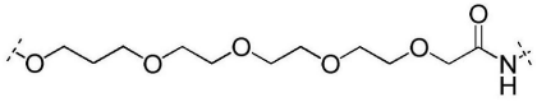
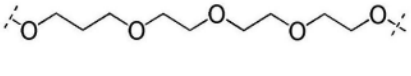
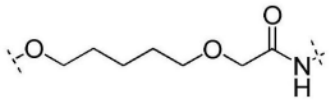

;

;

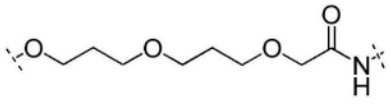
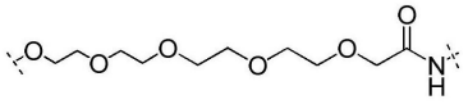
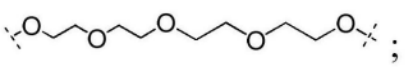
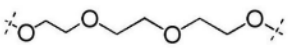
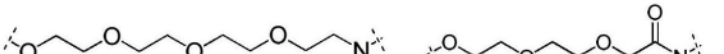

;

;


[2640] 

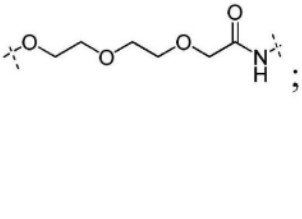

;

;

;

;

;

;

;

;

;

[2641]

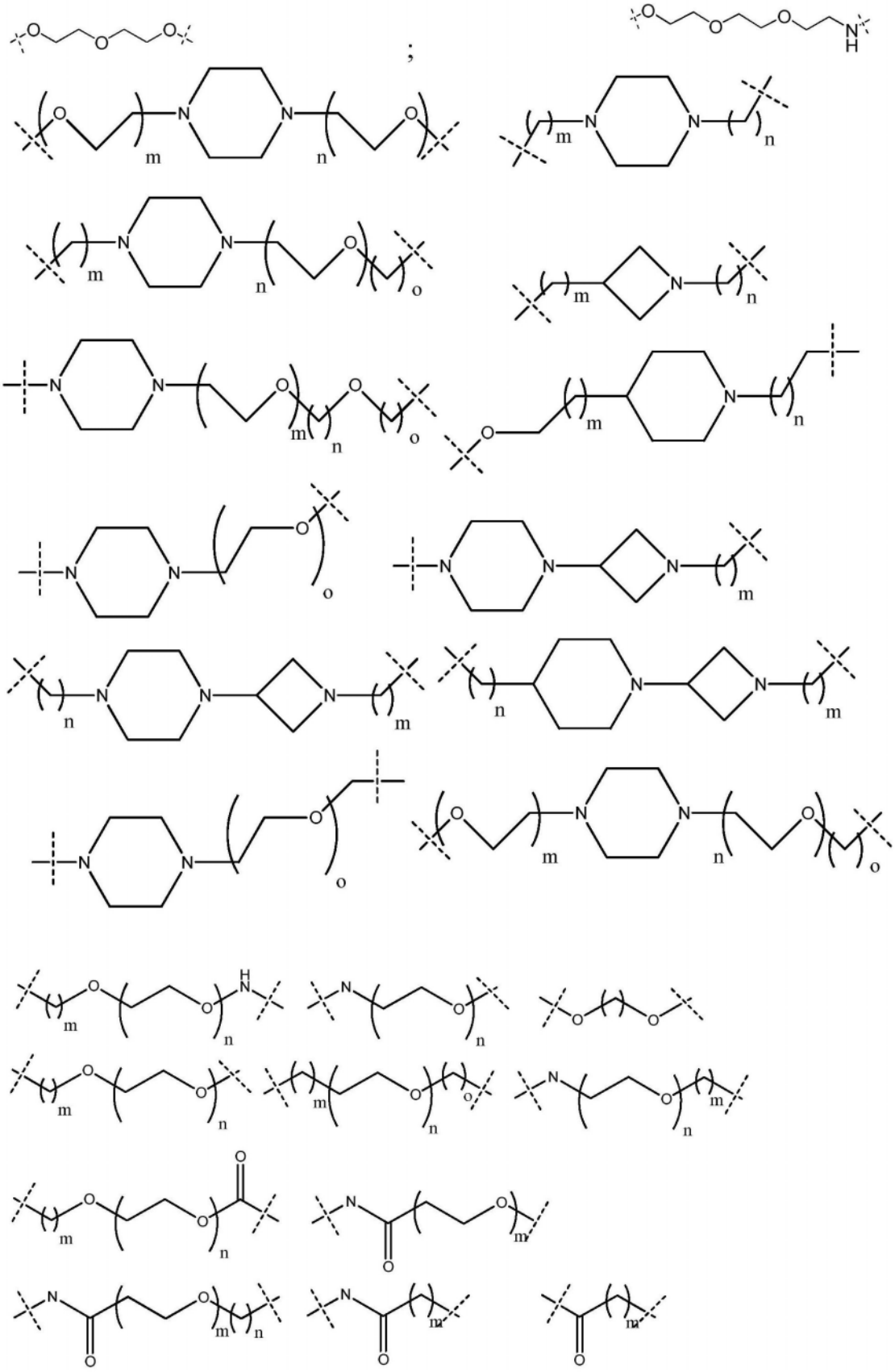

;

;

;

;

;

;

;

;

;

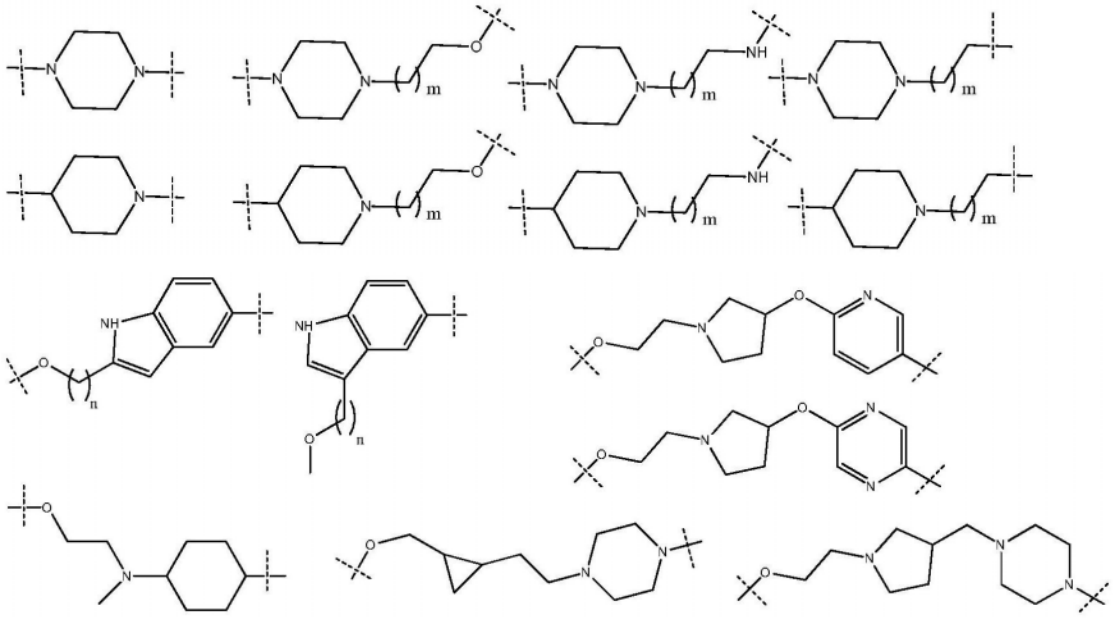
;

;

;

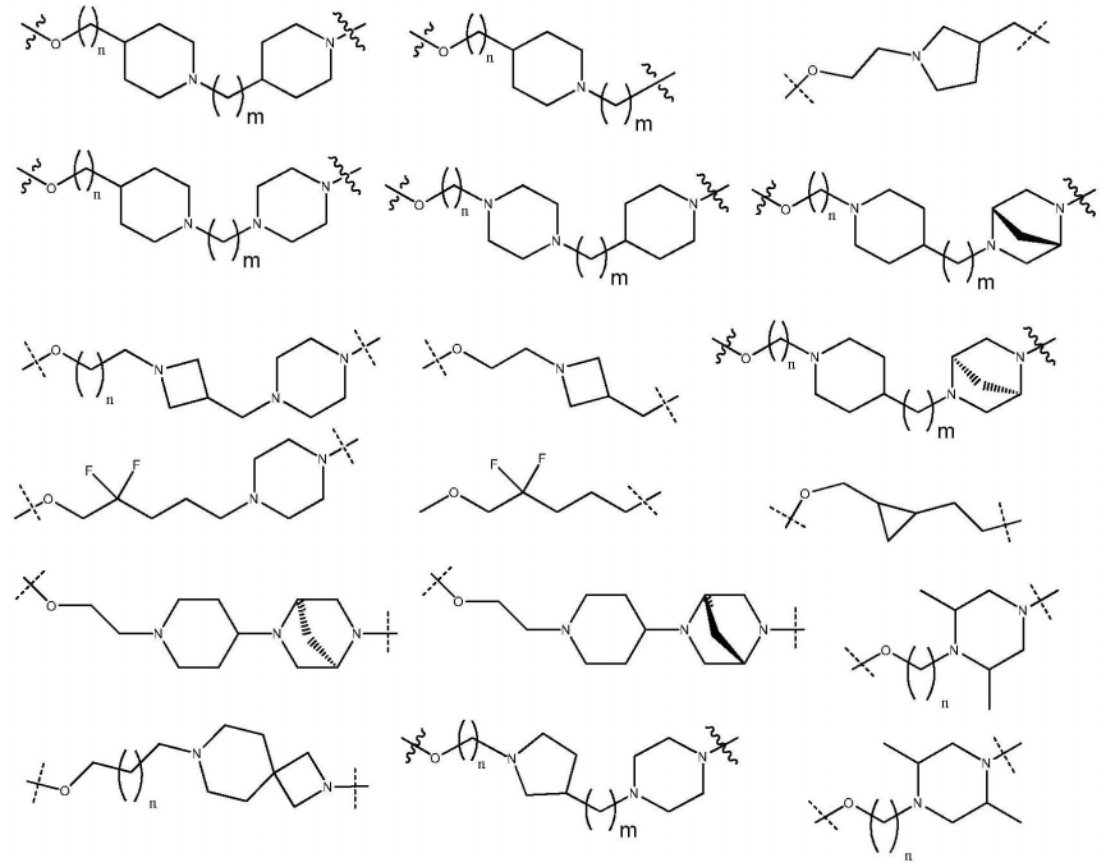
[2642]

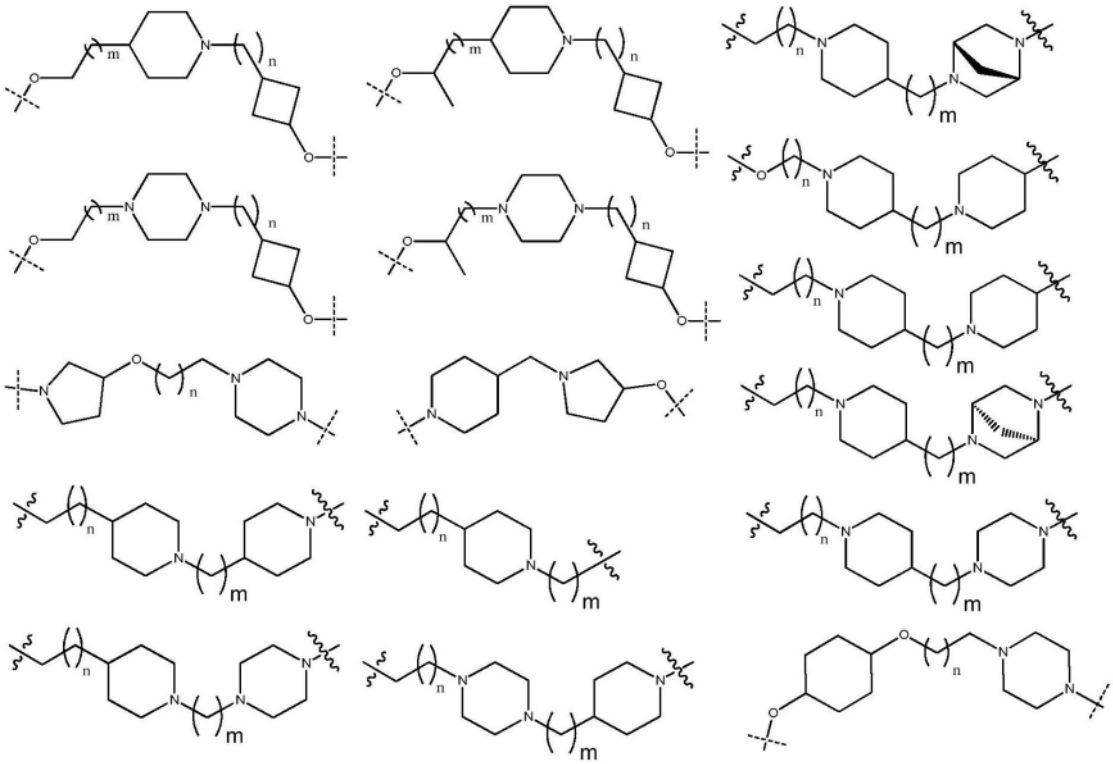


[2643]

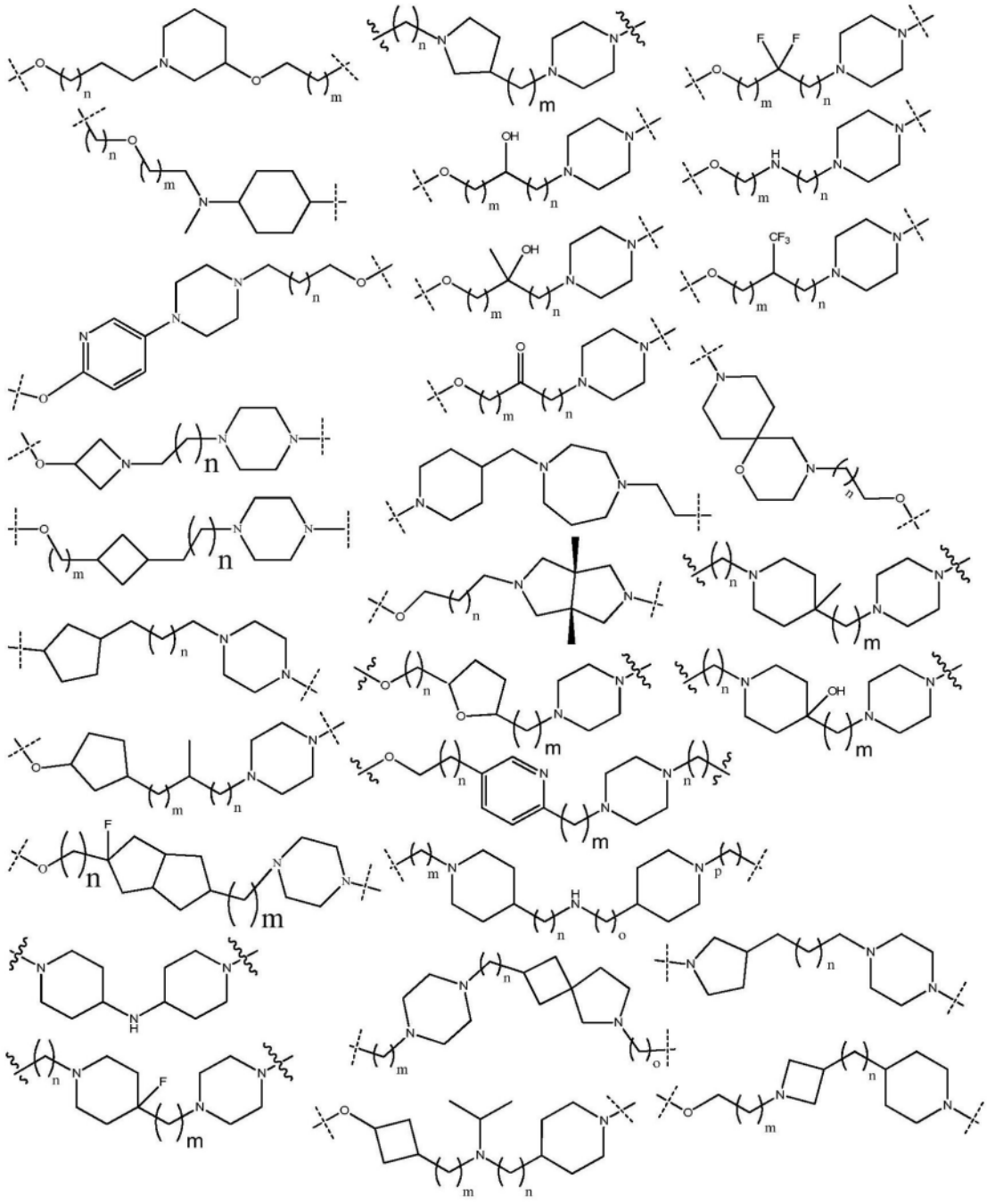


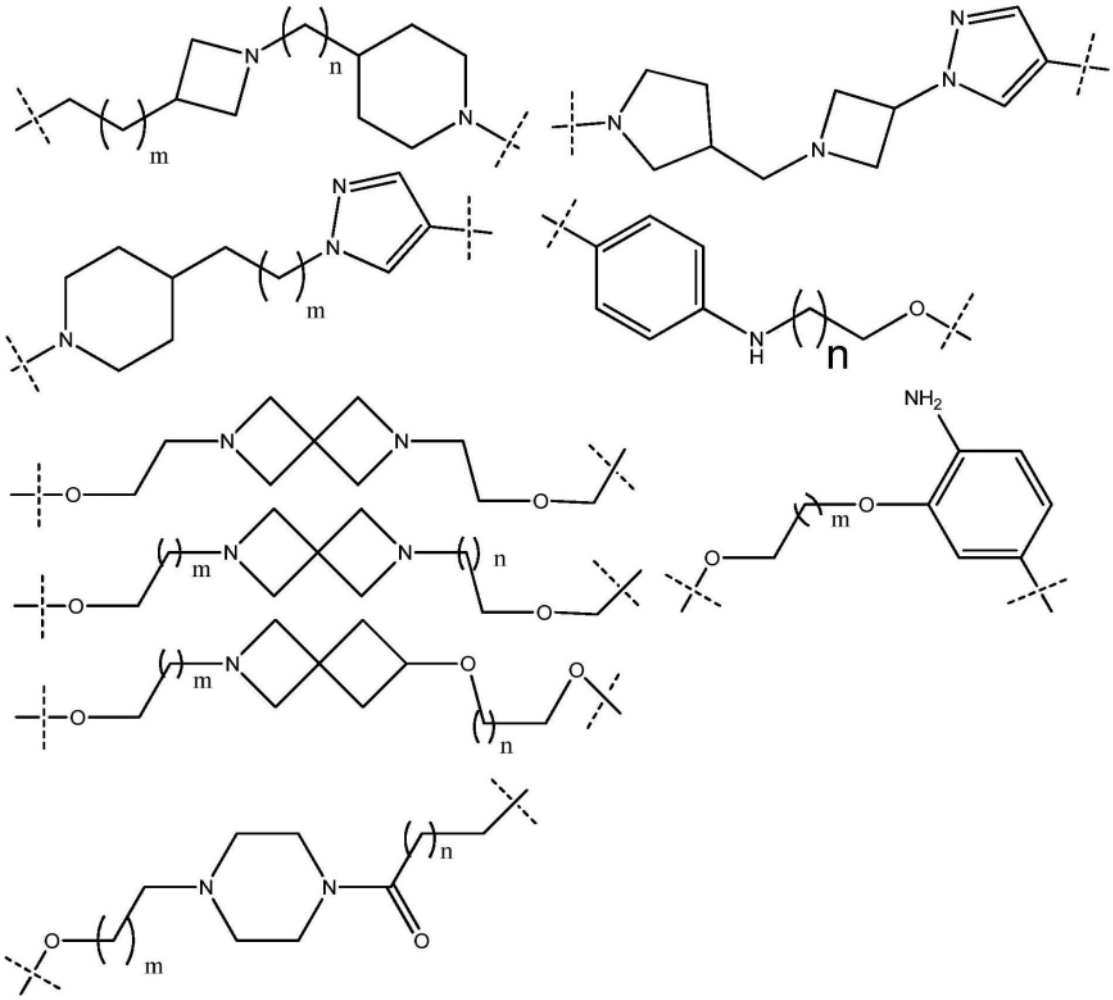
[2644]

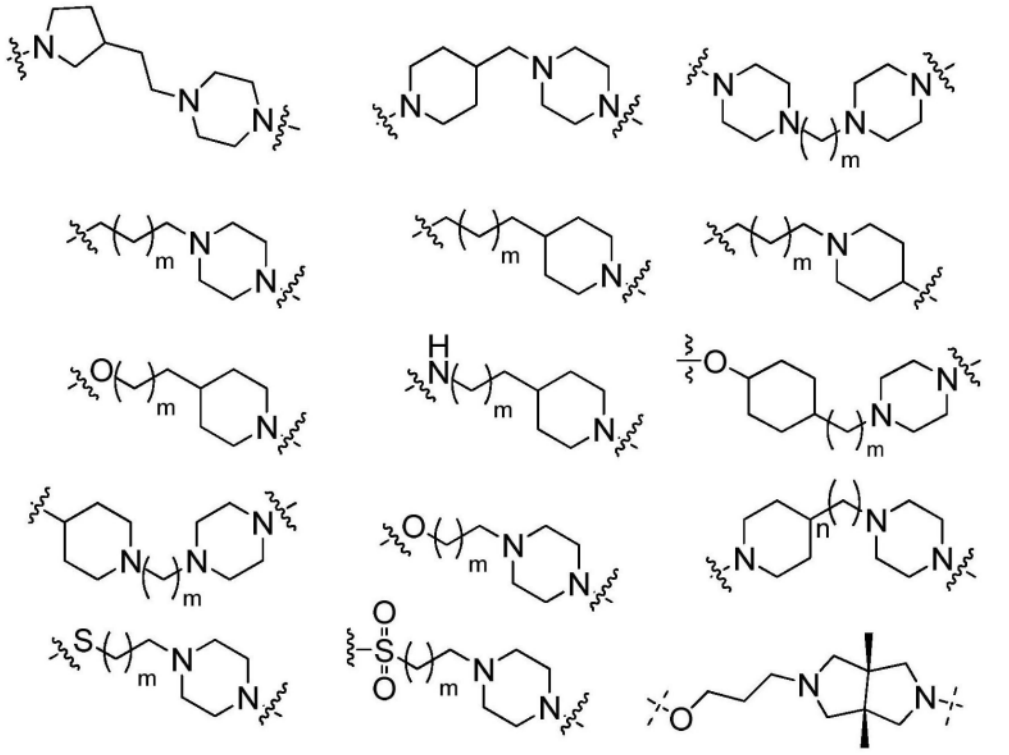


[2645] 

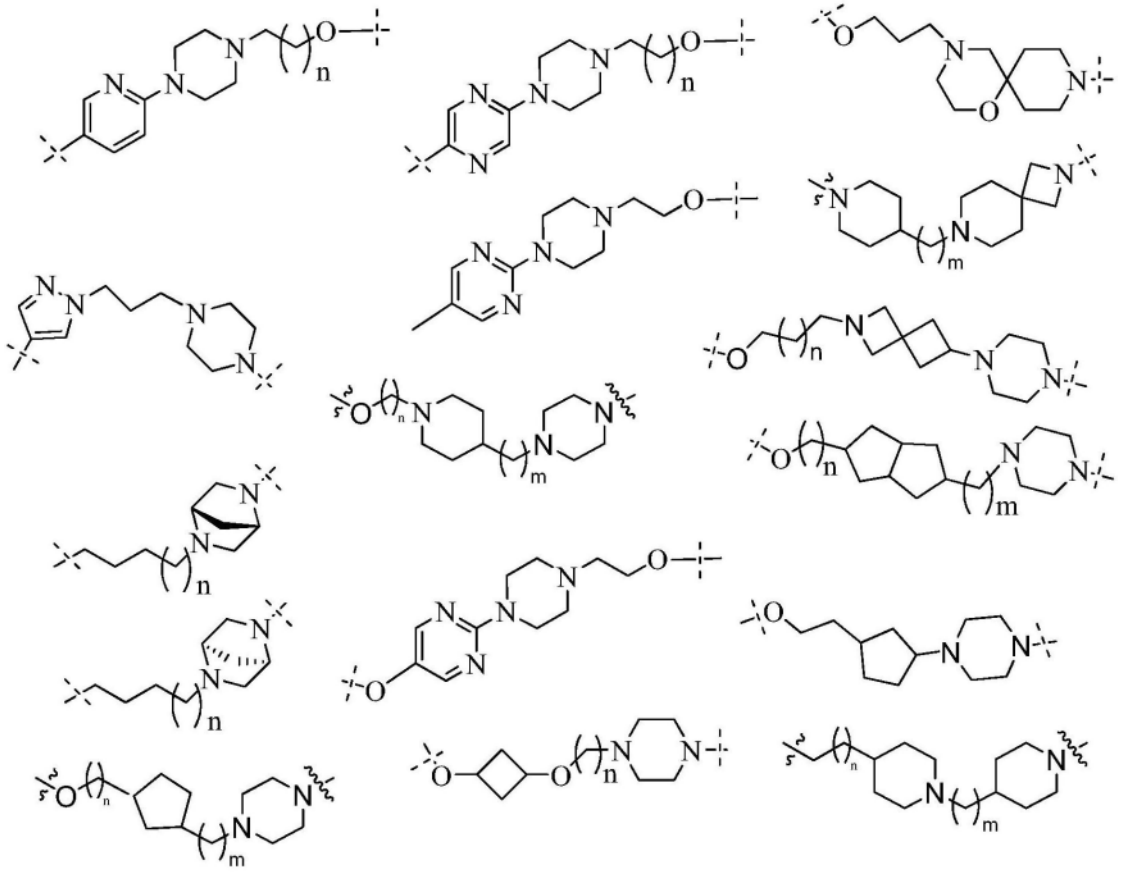
[2646]



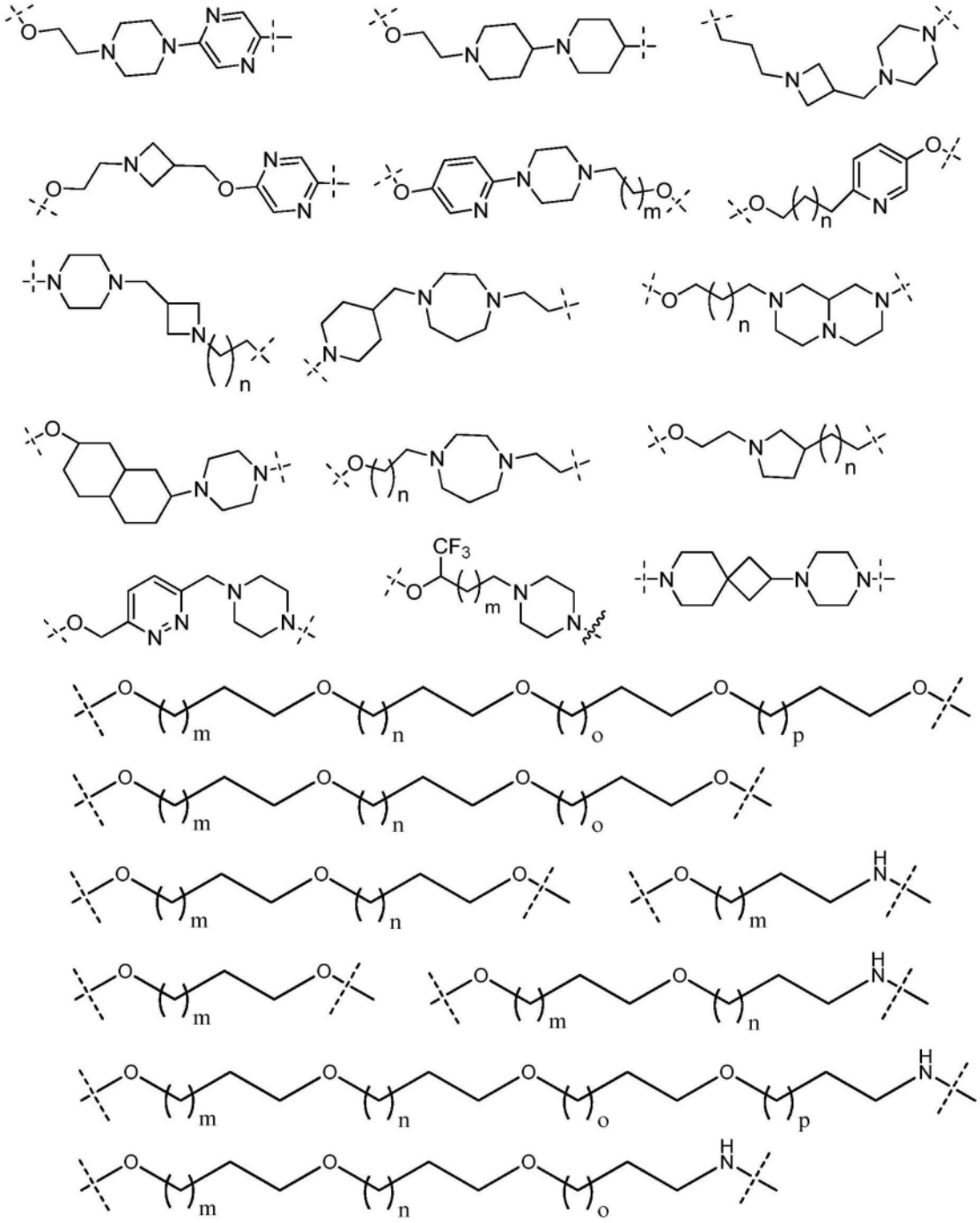
[2647] 



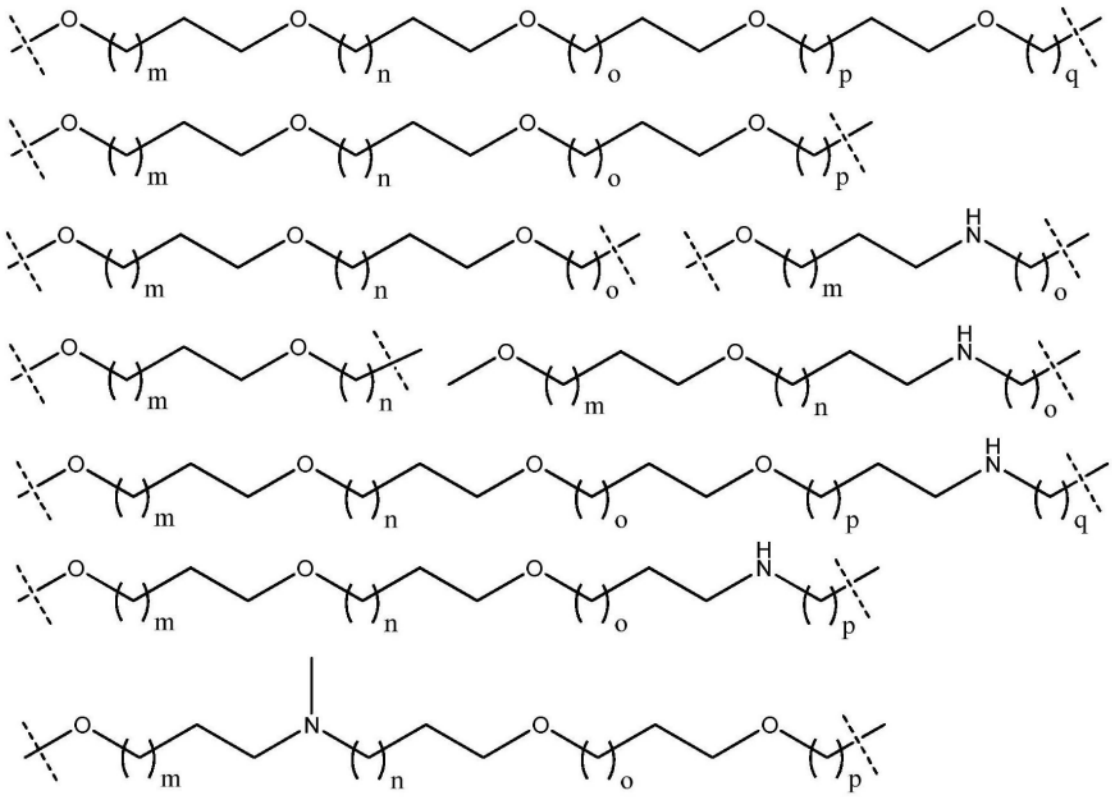
[2648]



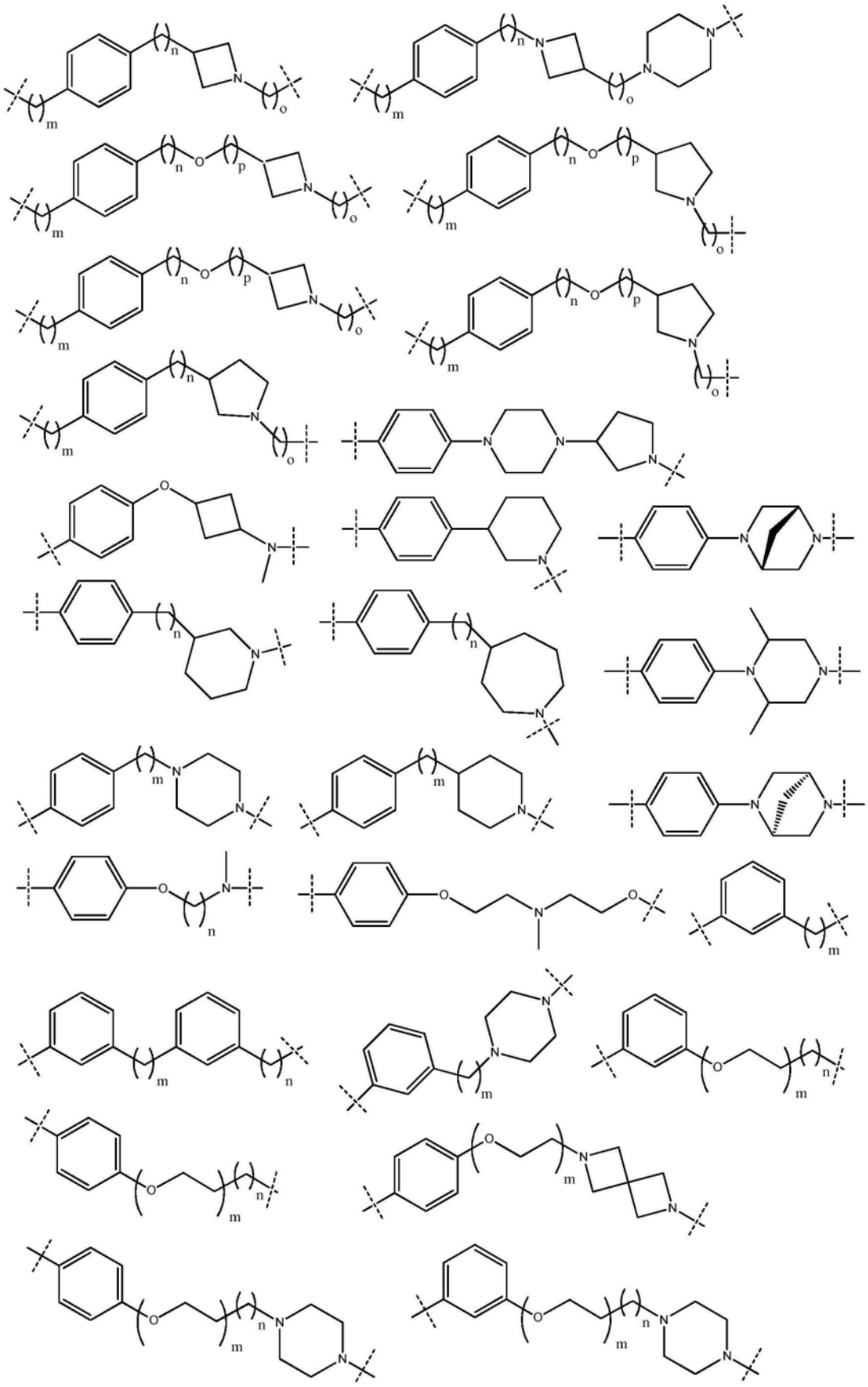
[2649]



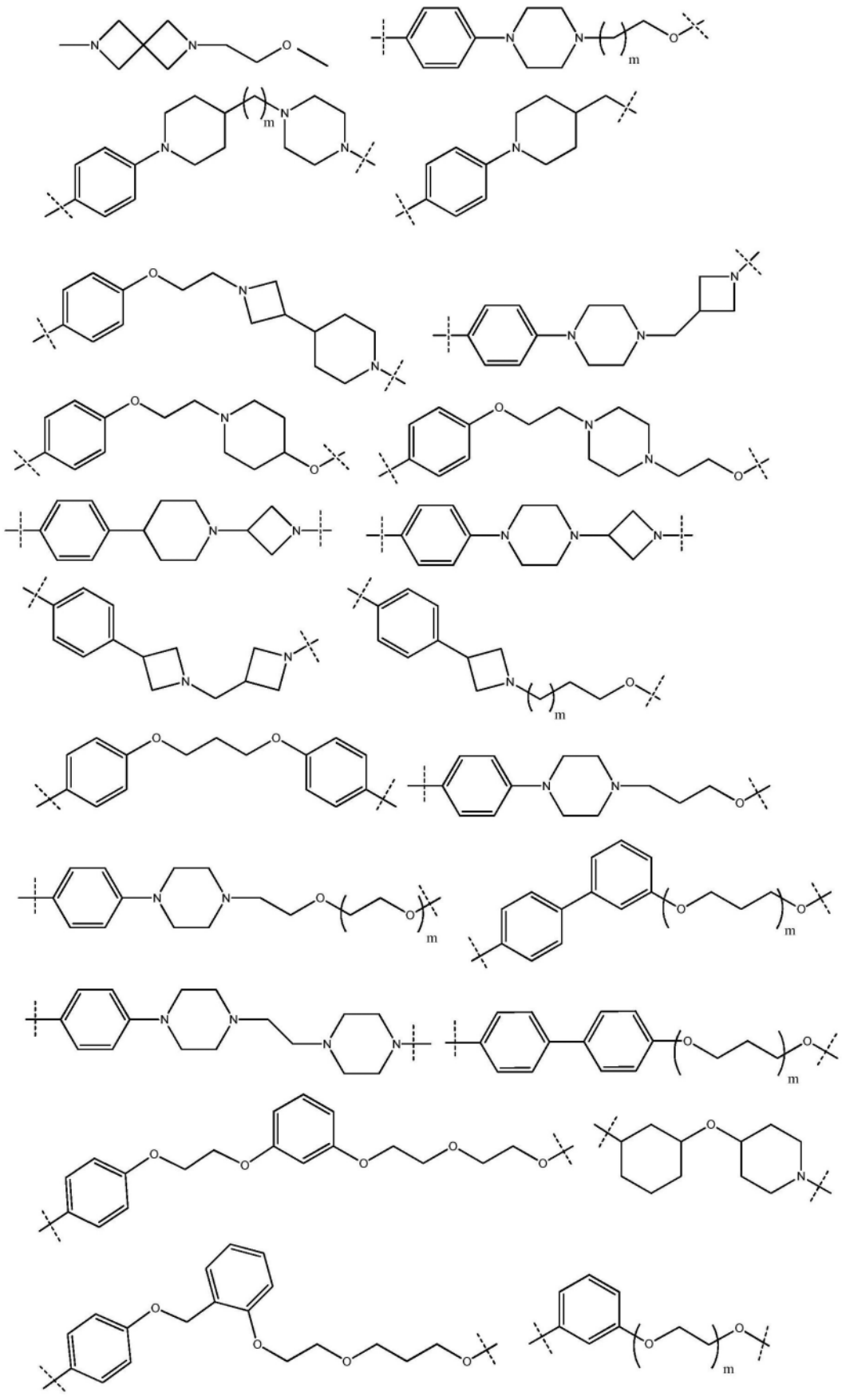
[2650]



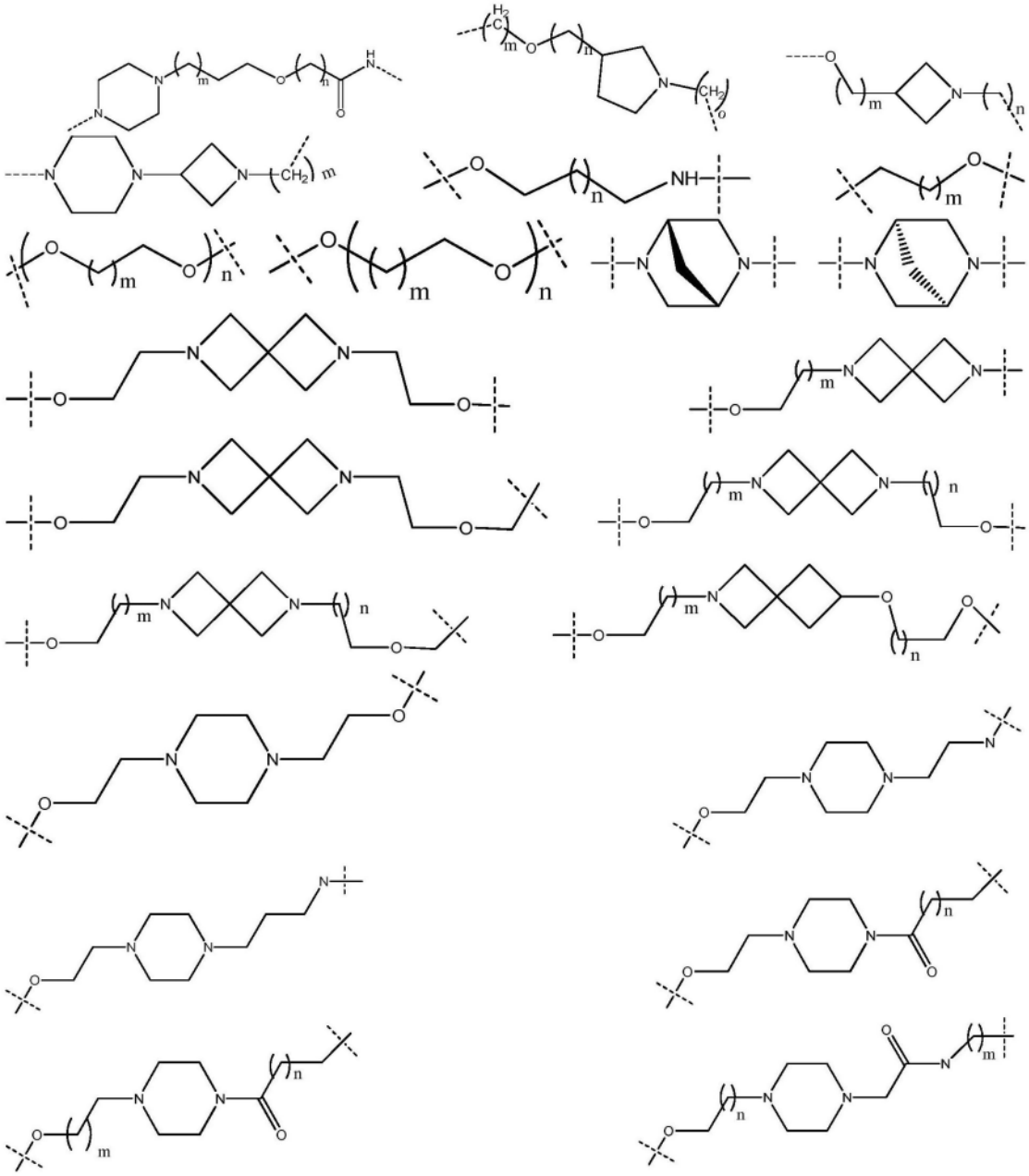
[2651]



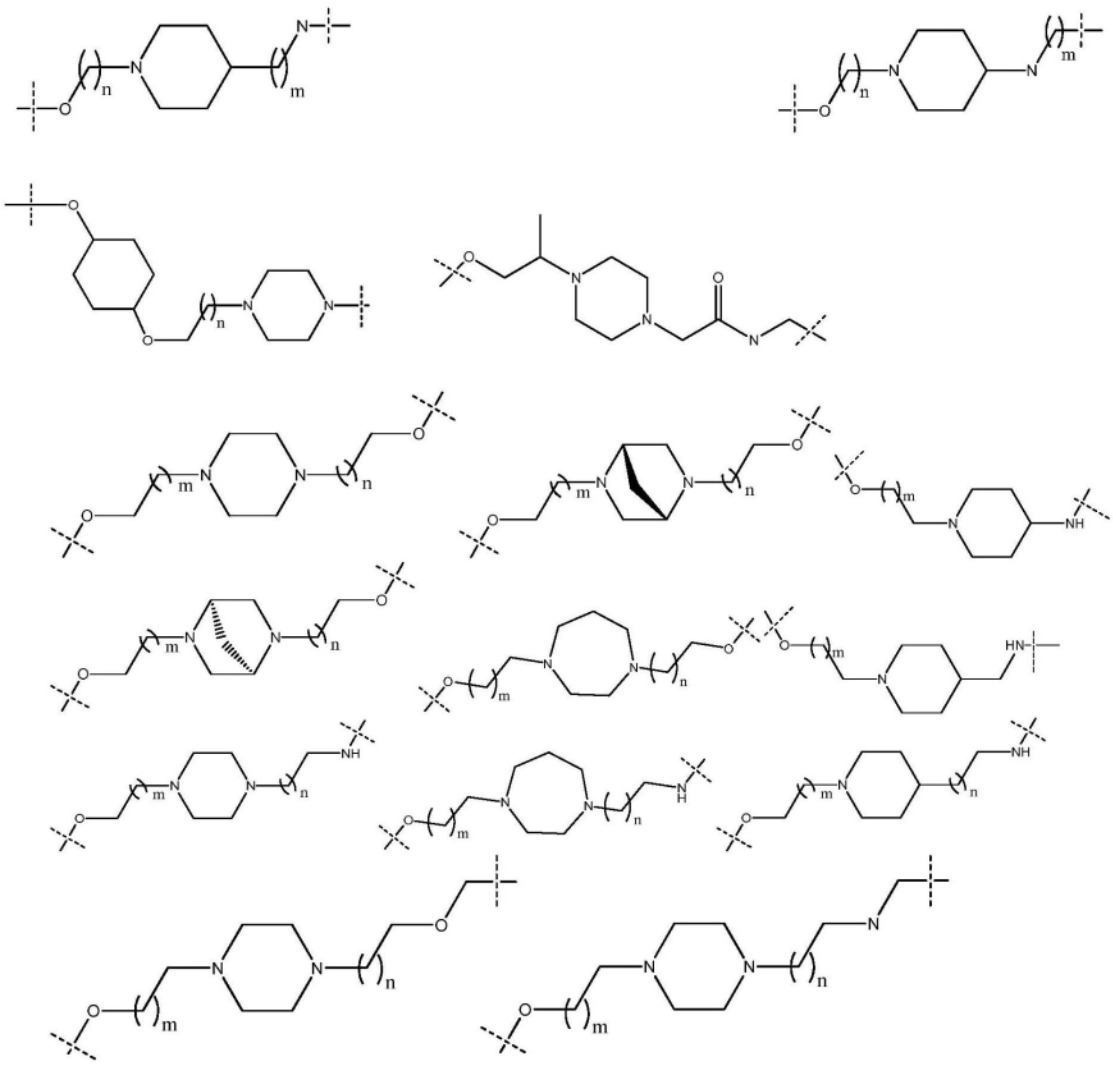
[2652]



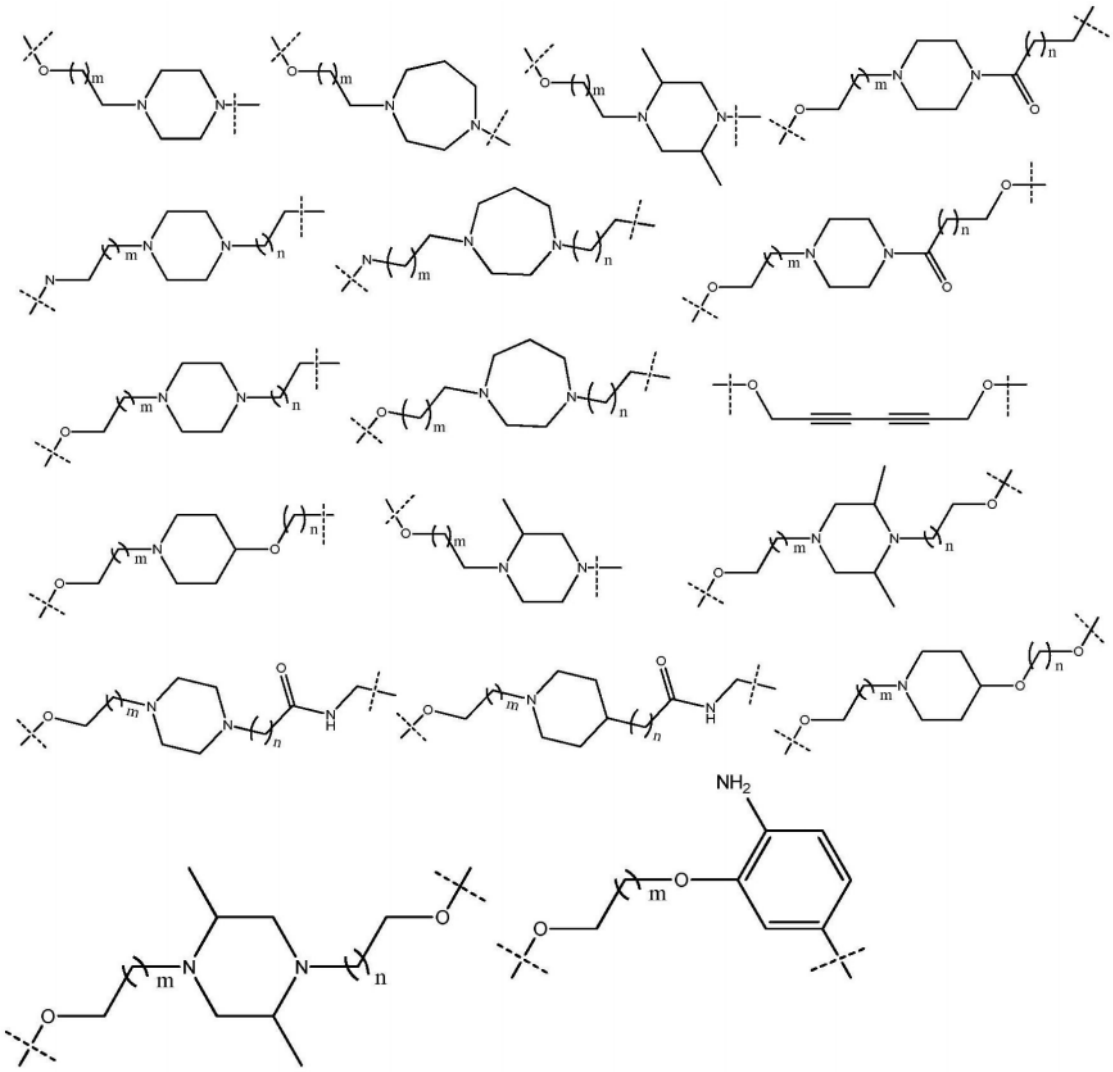
[2653]



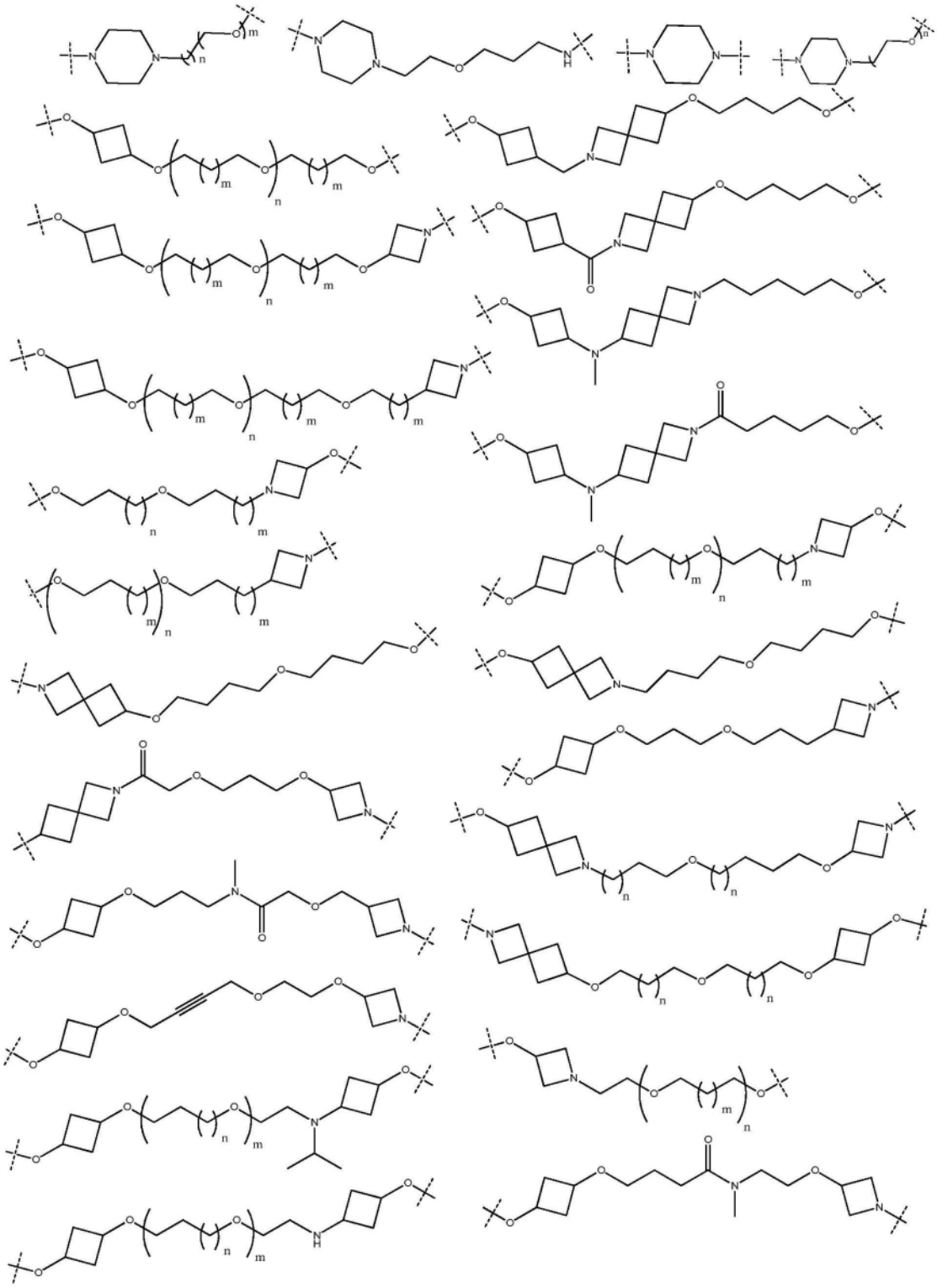
[2654]



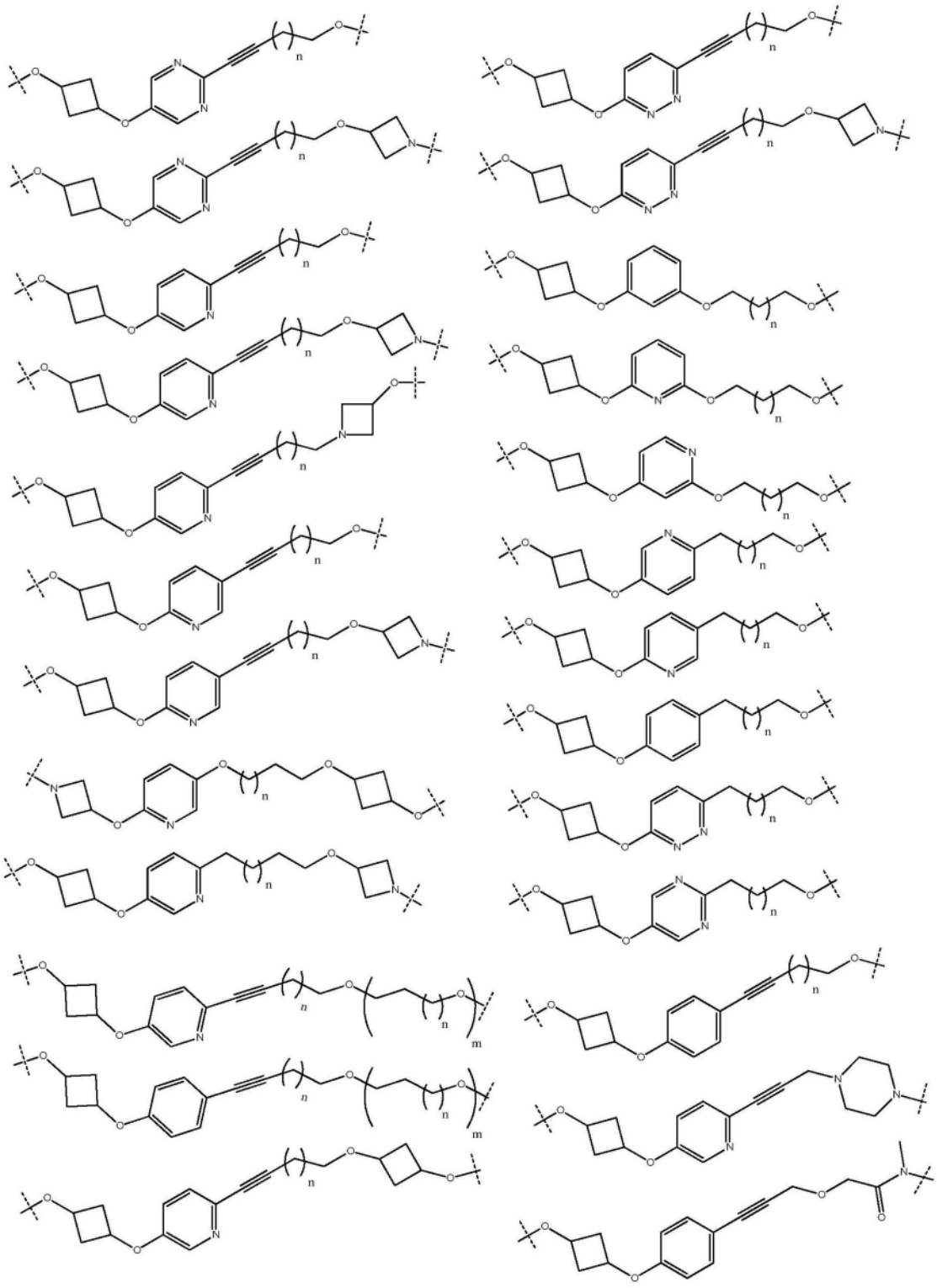
[2655]



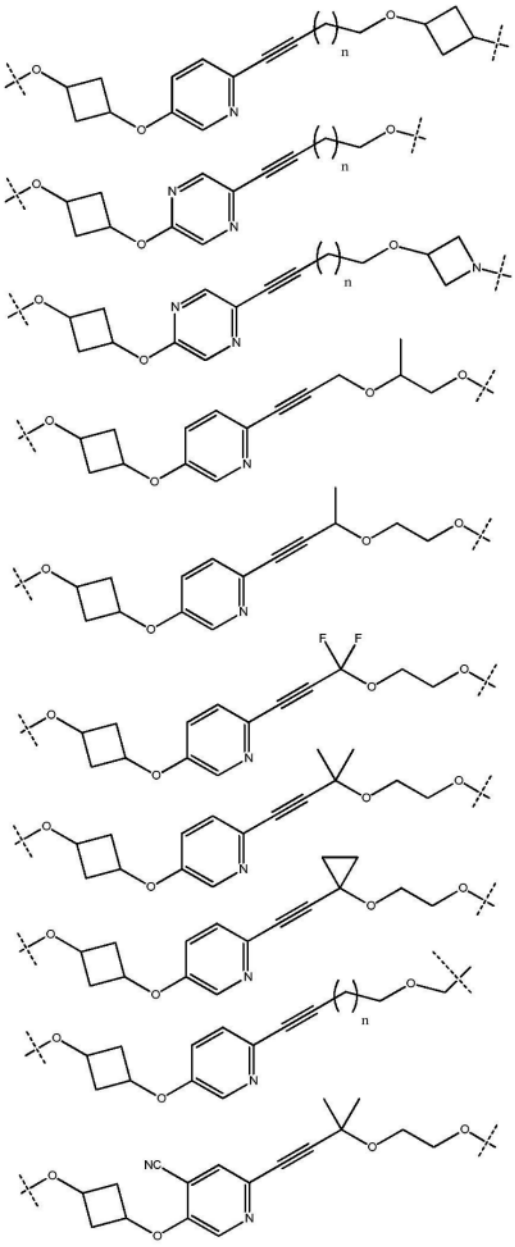
[2656]

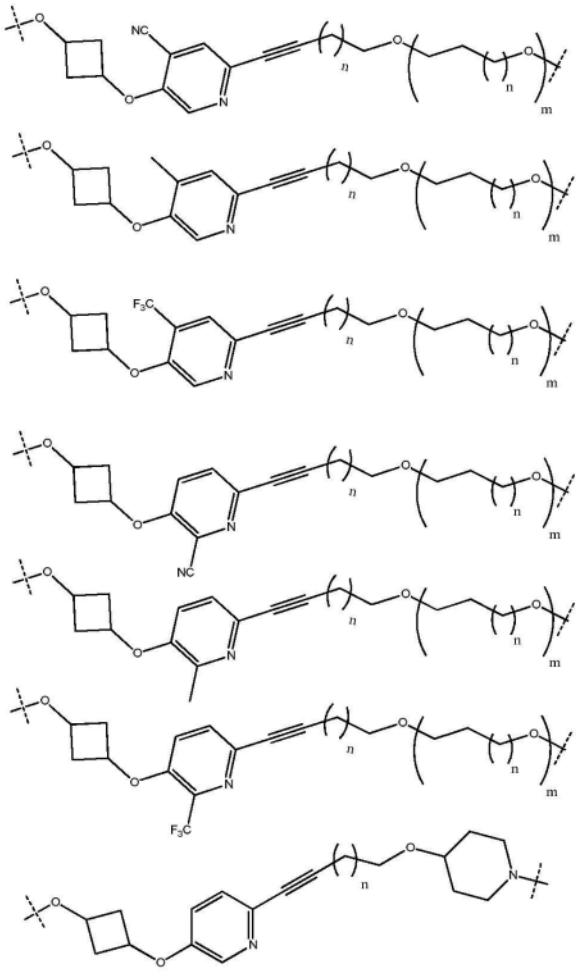


[2657]

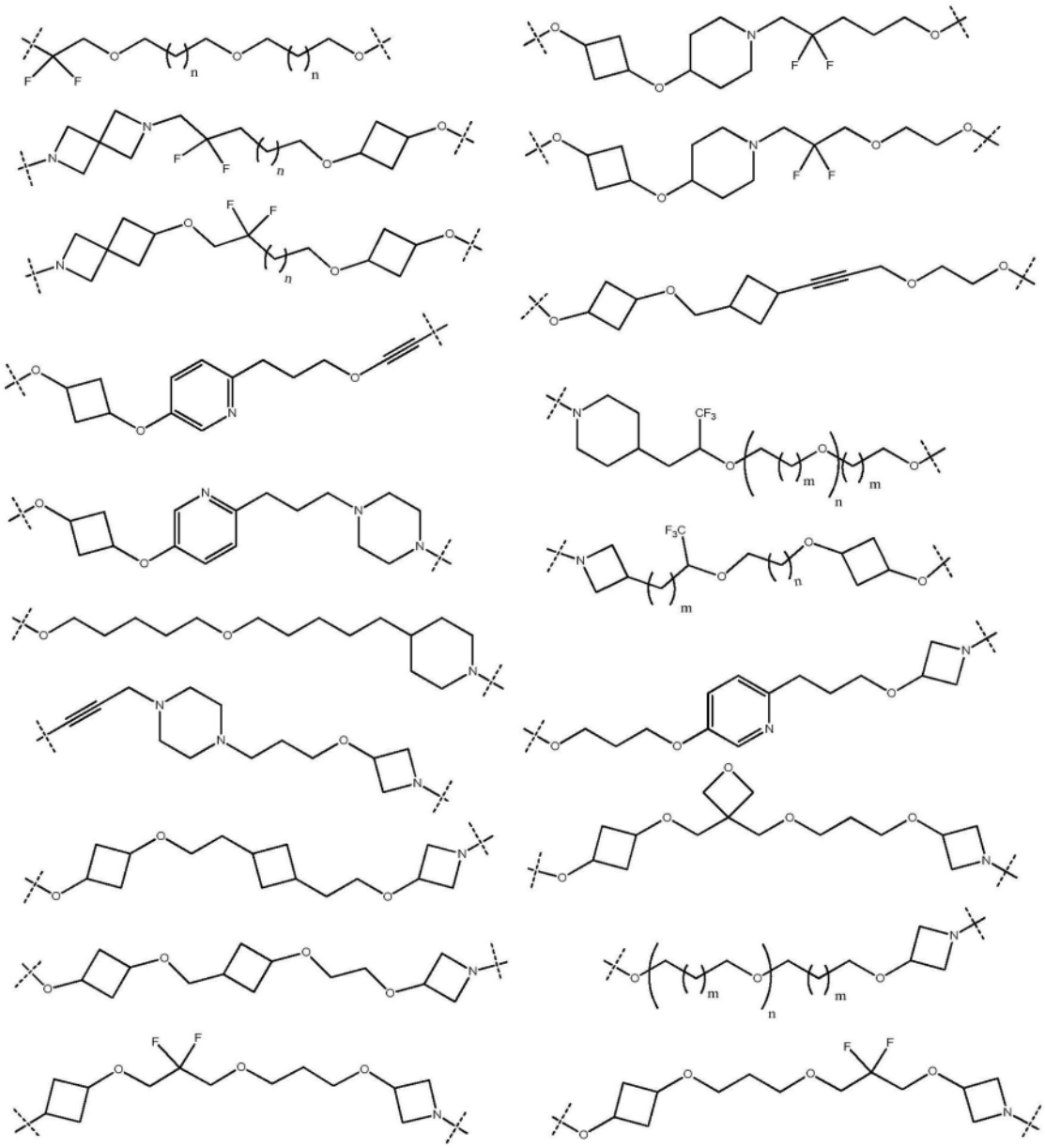


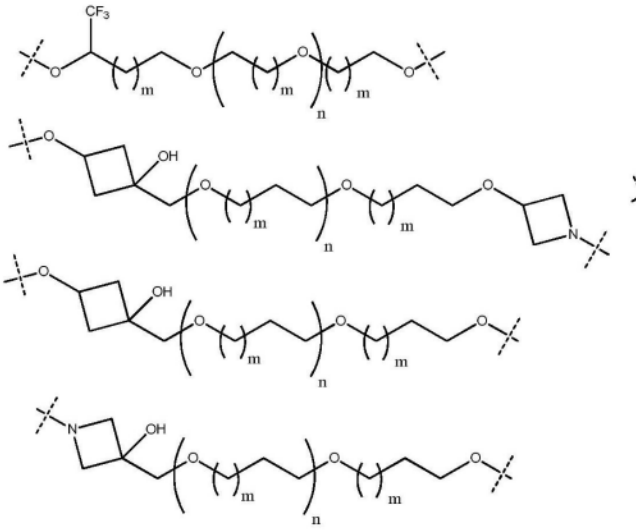
[2658]

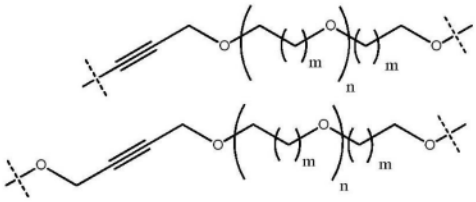




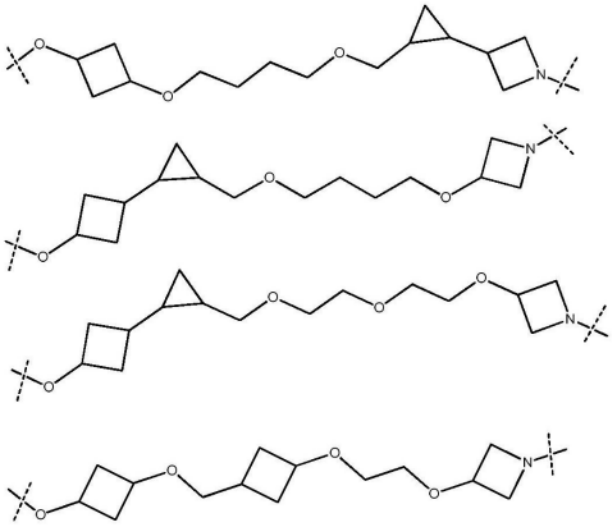
[2659]



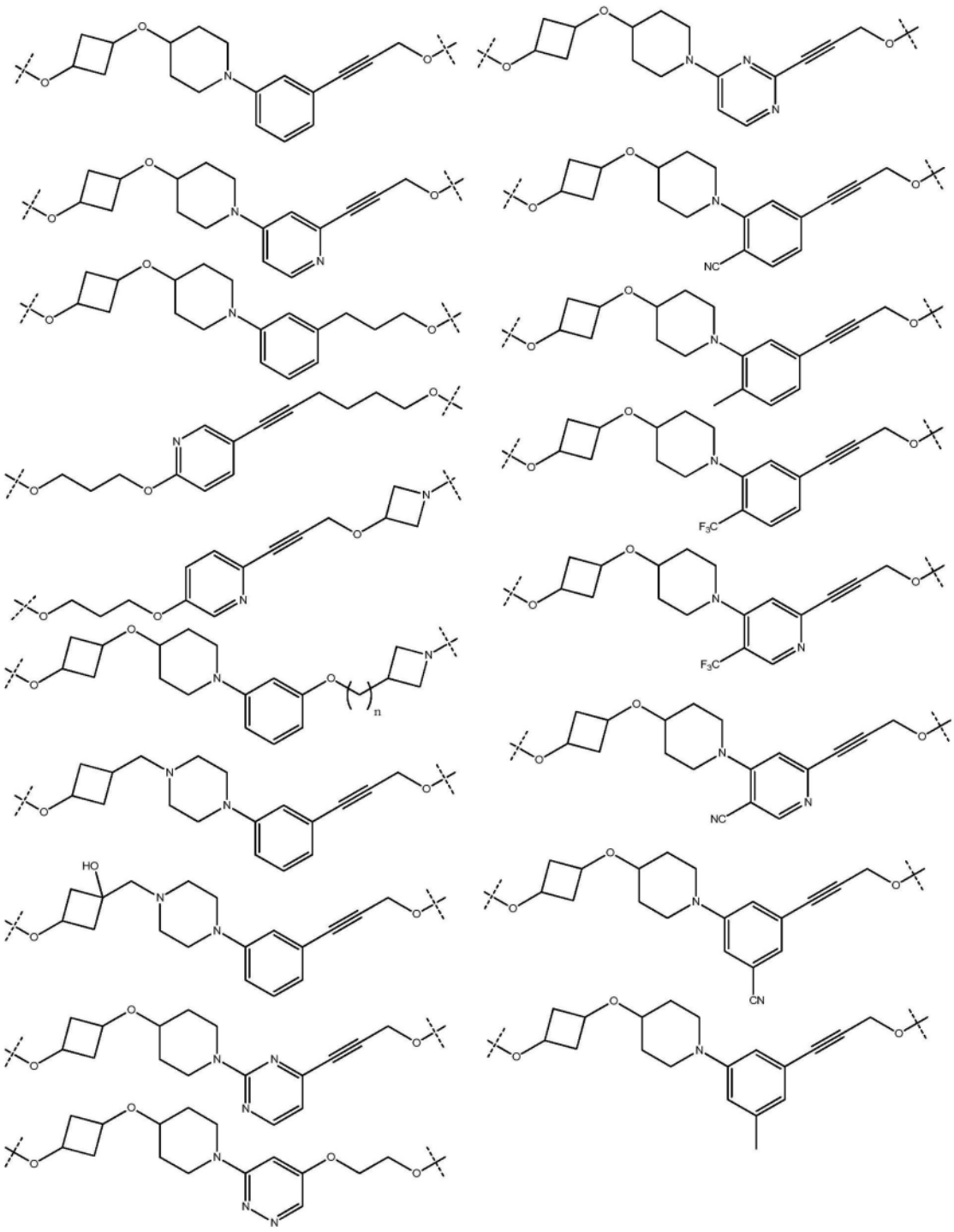




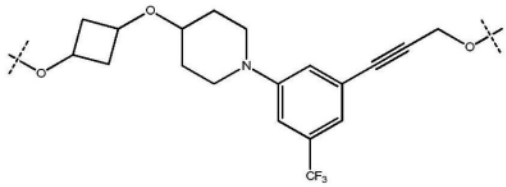
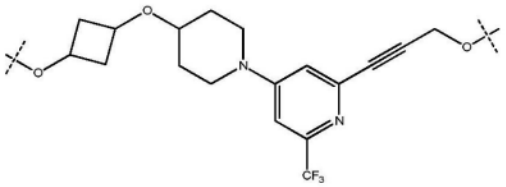
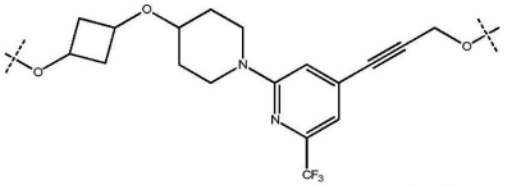
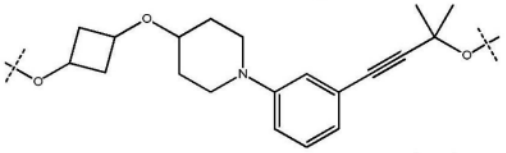
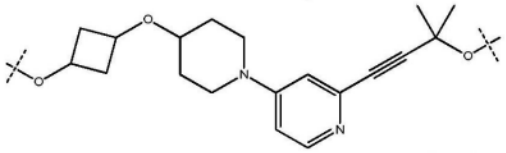
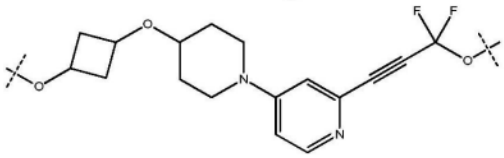
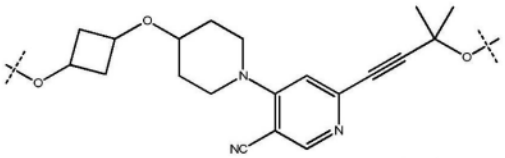
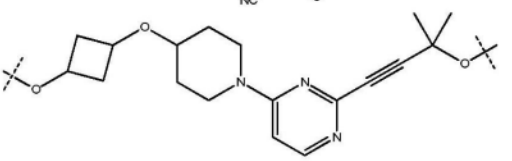
[2660]

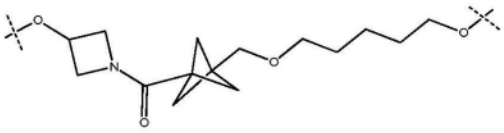


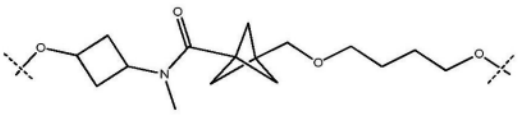
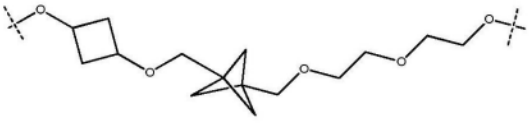
[2661]

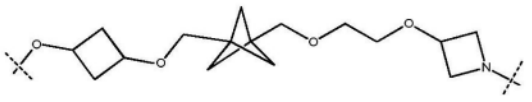


[2662]

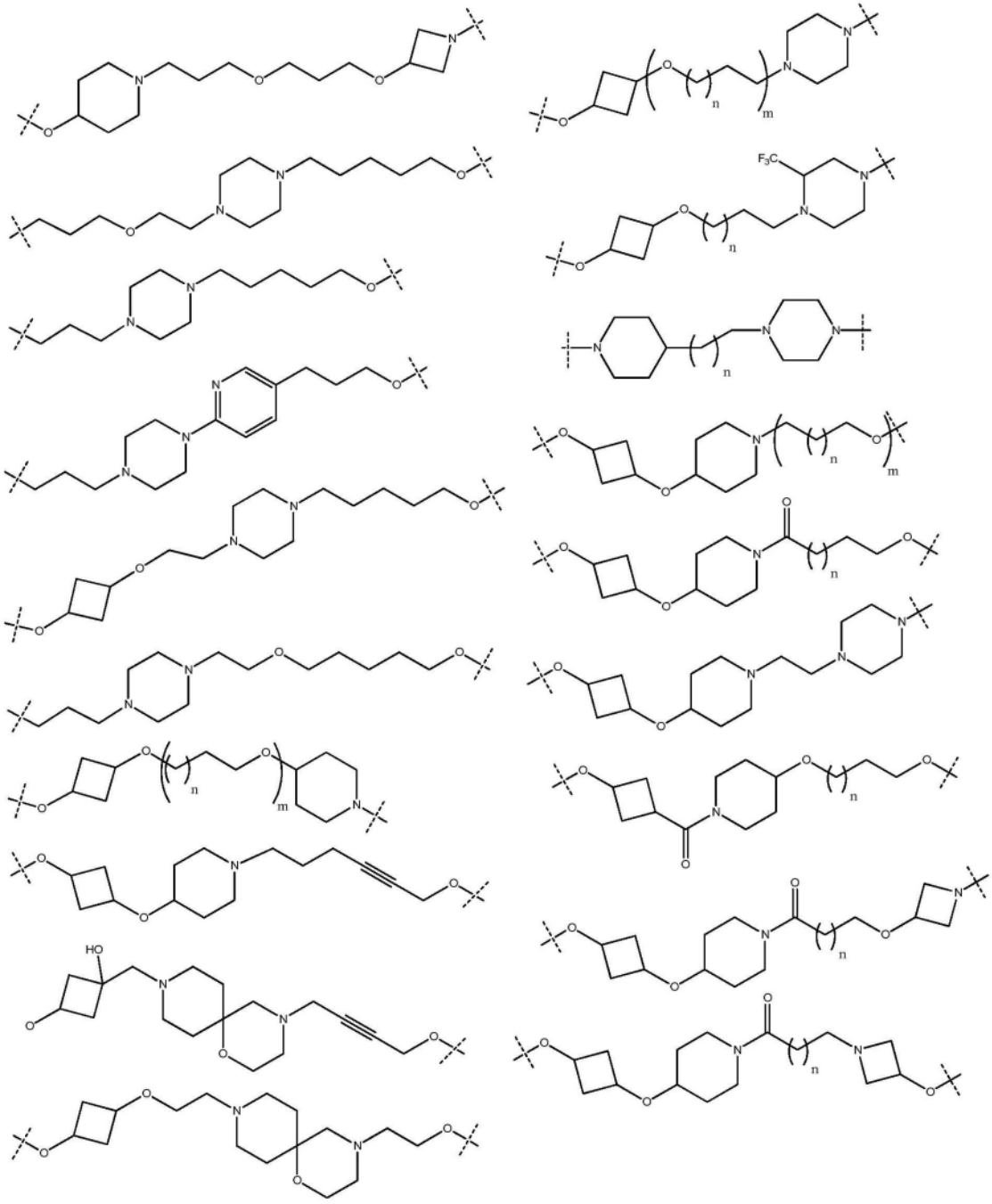











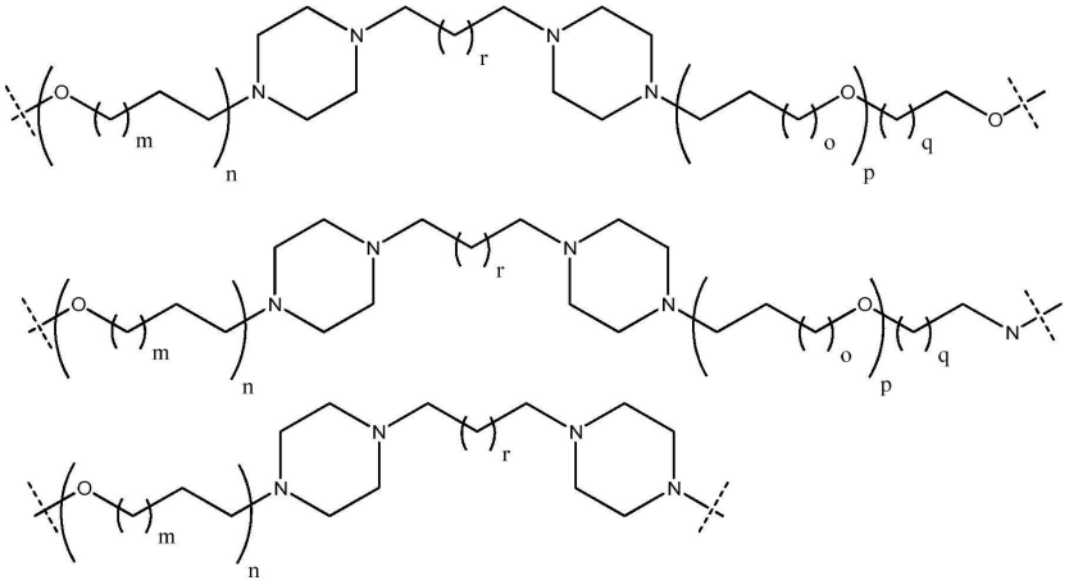



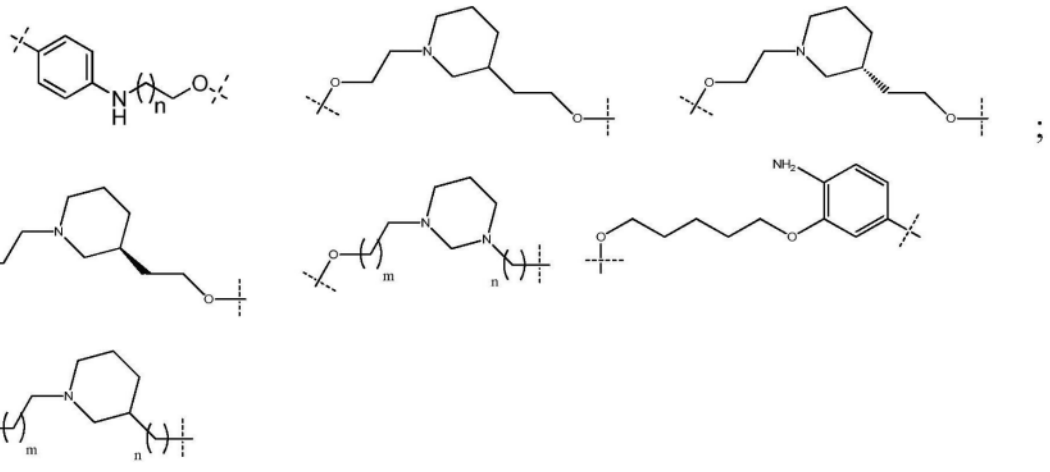


[2663]

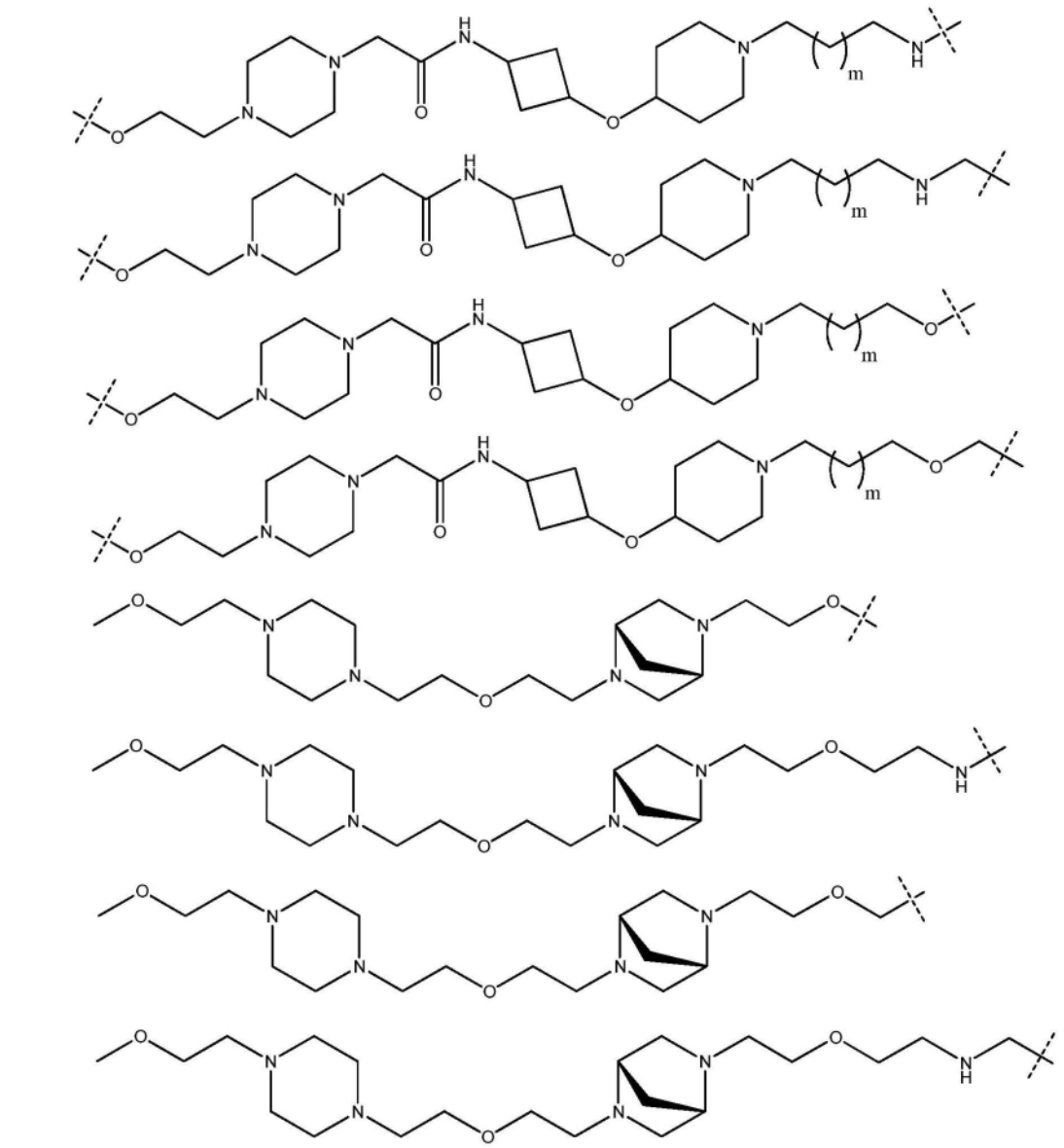


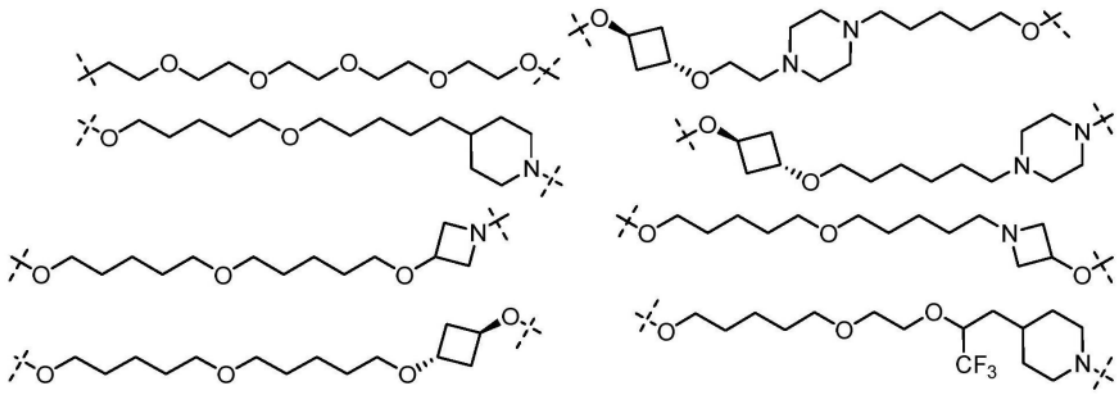
[2664]

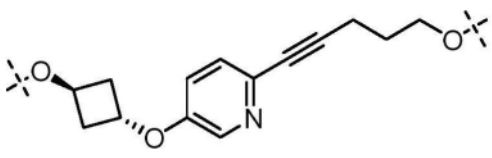




;

[2665] 



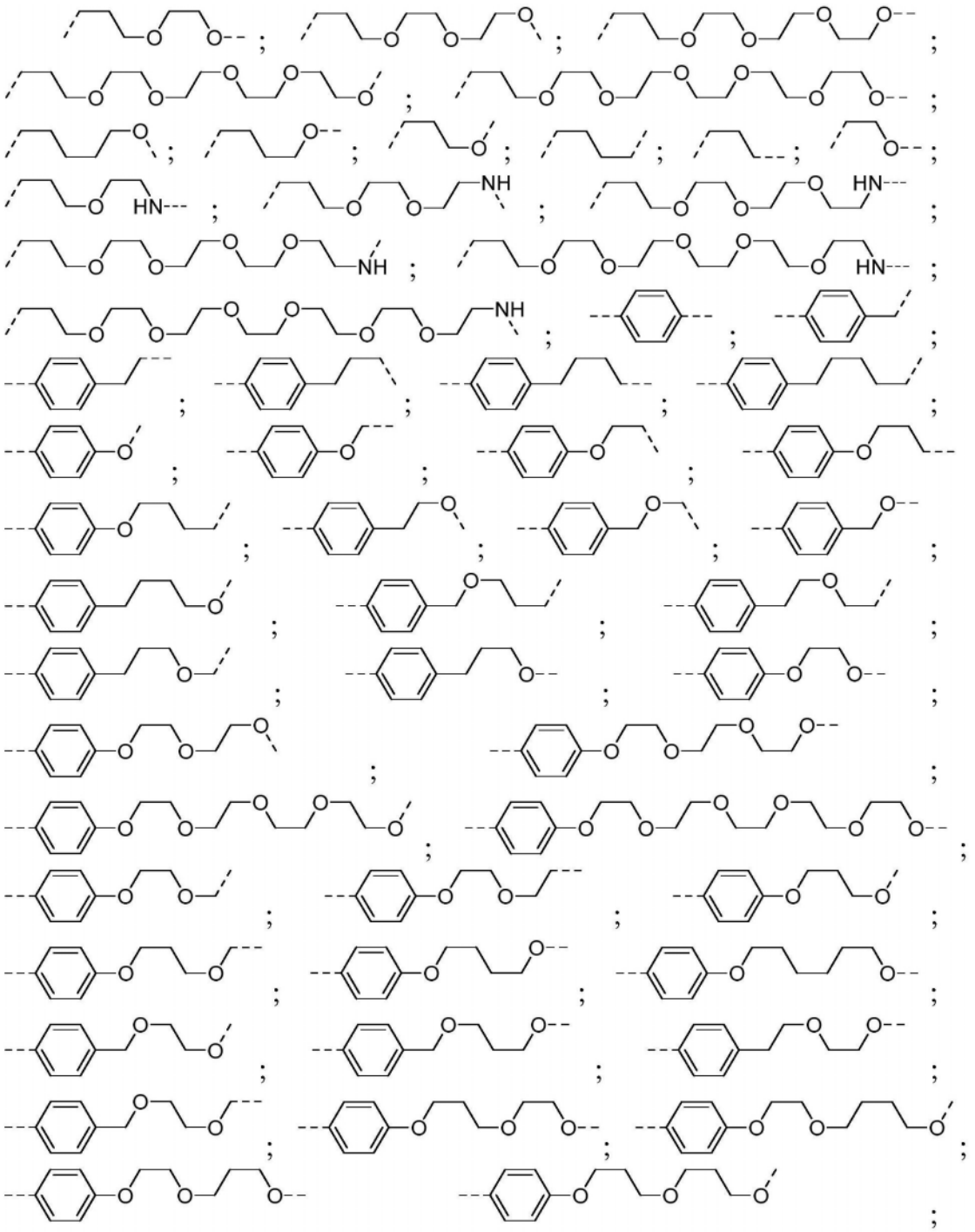
[2666] 

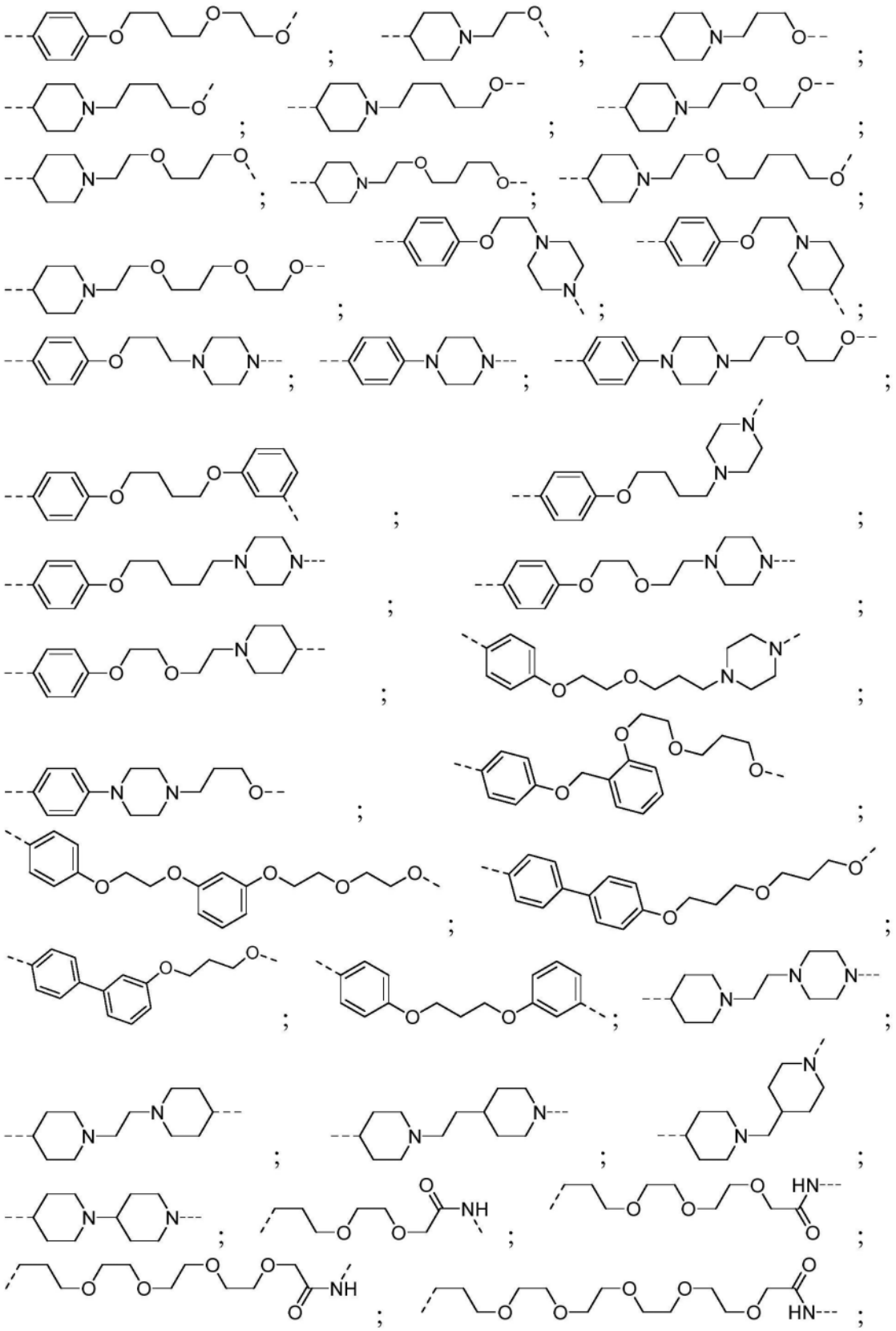
其中每个m、n、o和p独立地是0、1、2、3、4、5、6、

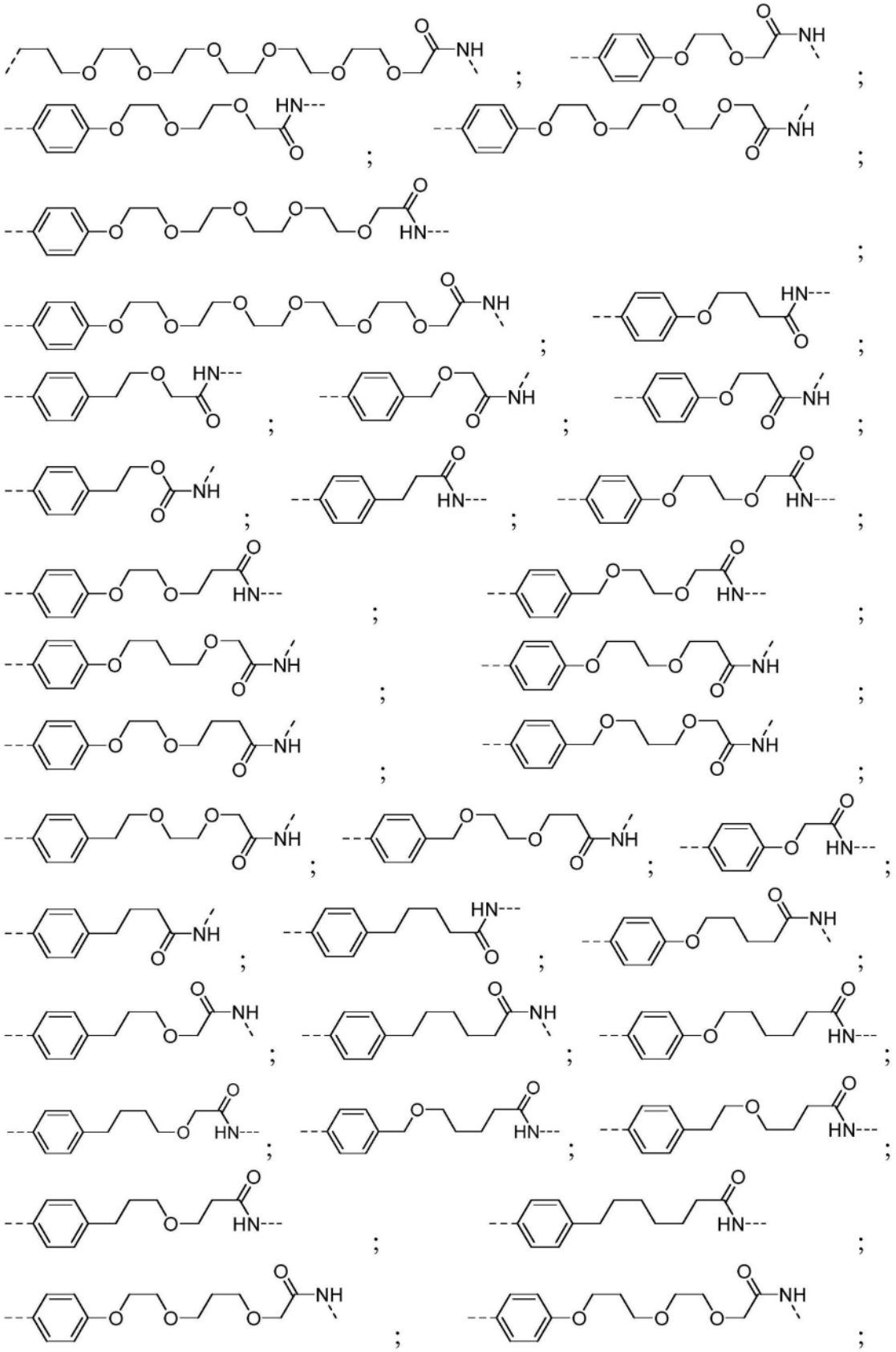
,

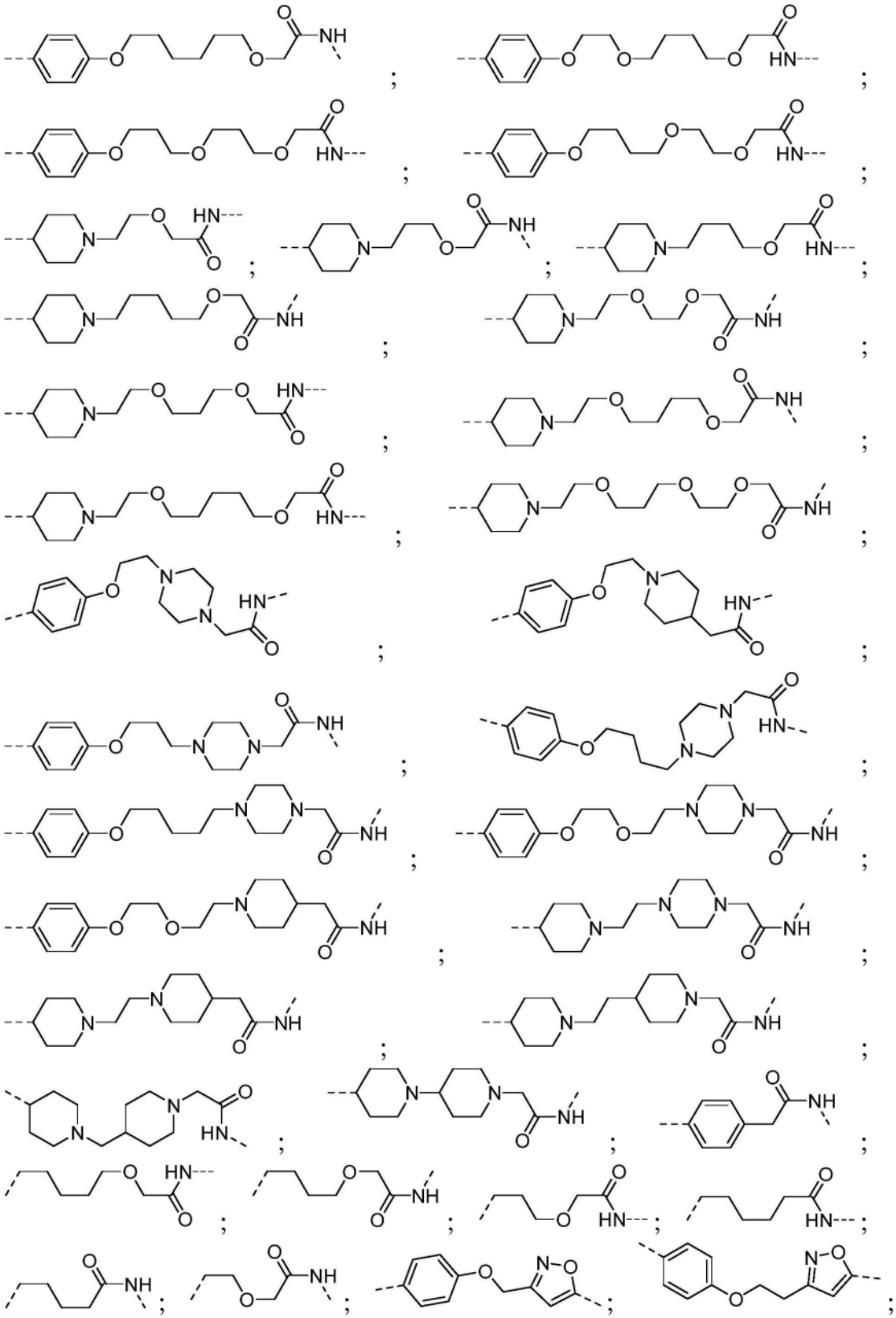
7。

[2667] 实施方案17.根据实施方案1-13中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)选自:

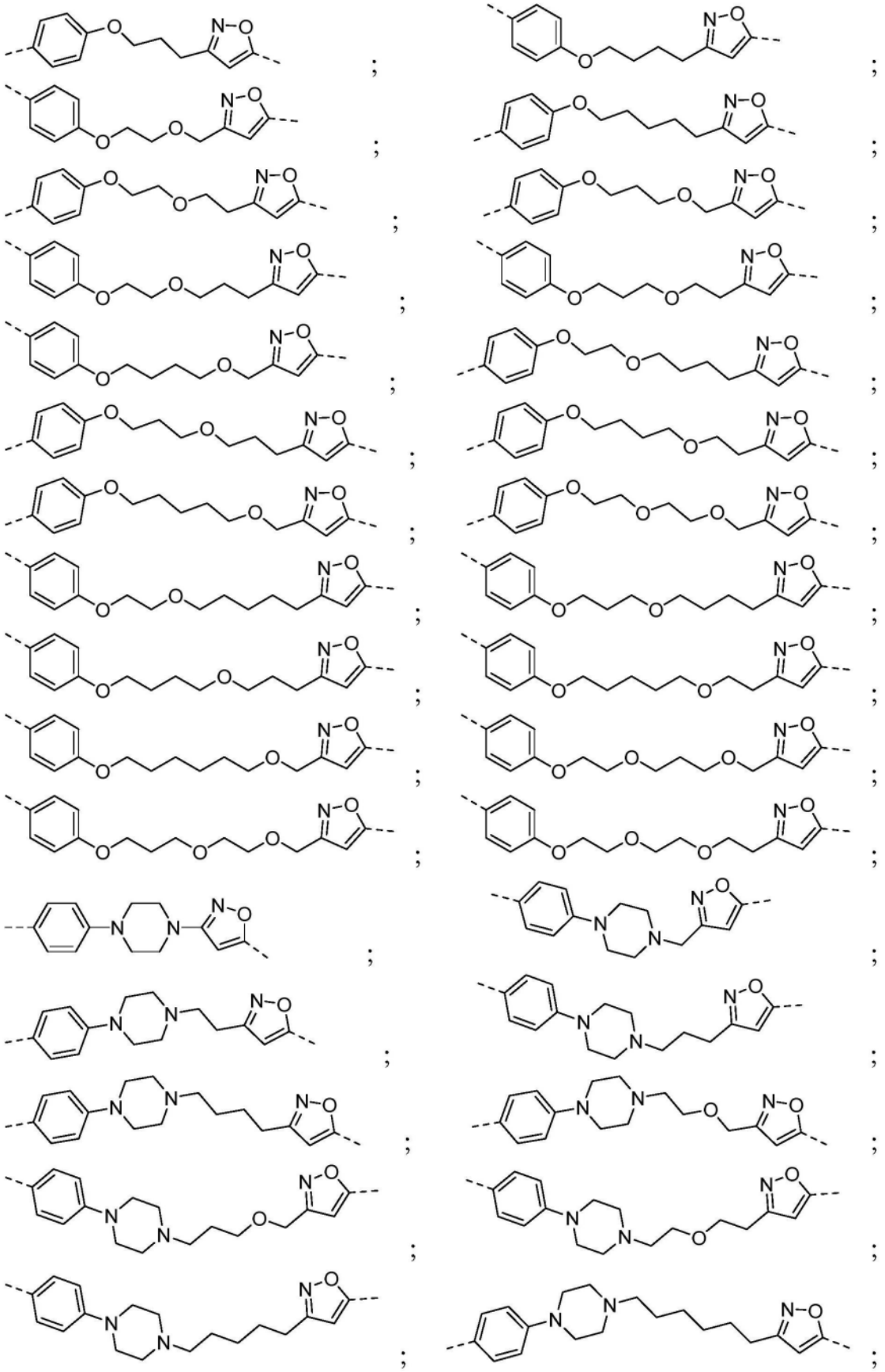
[2668] 

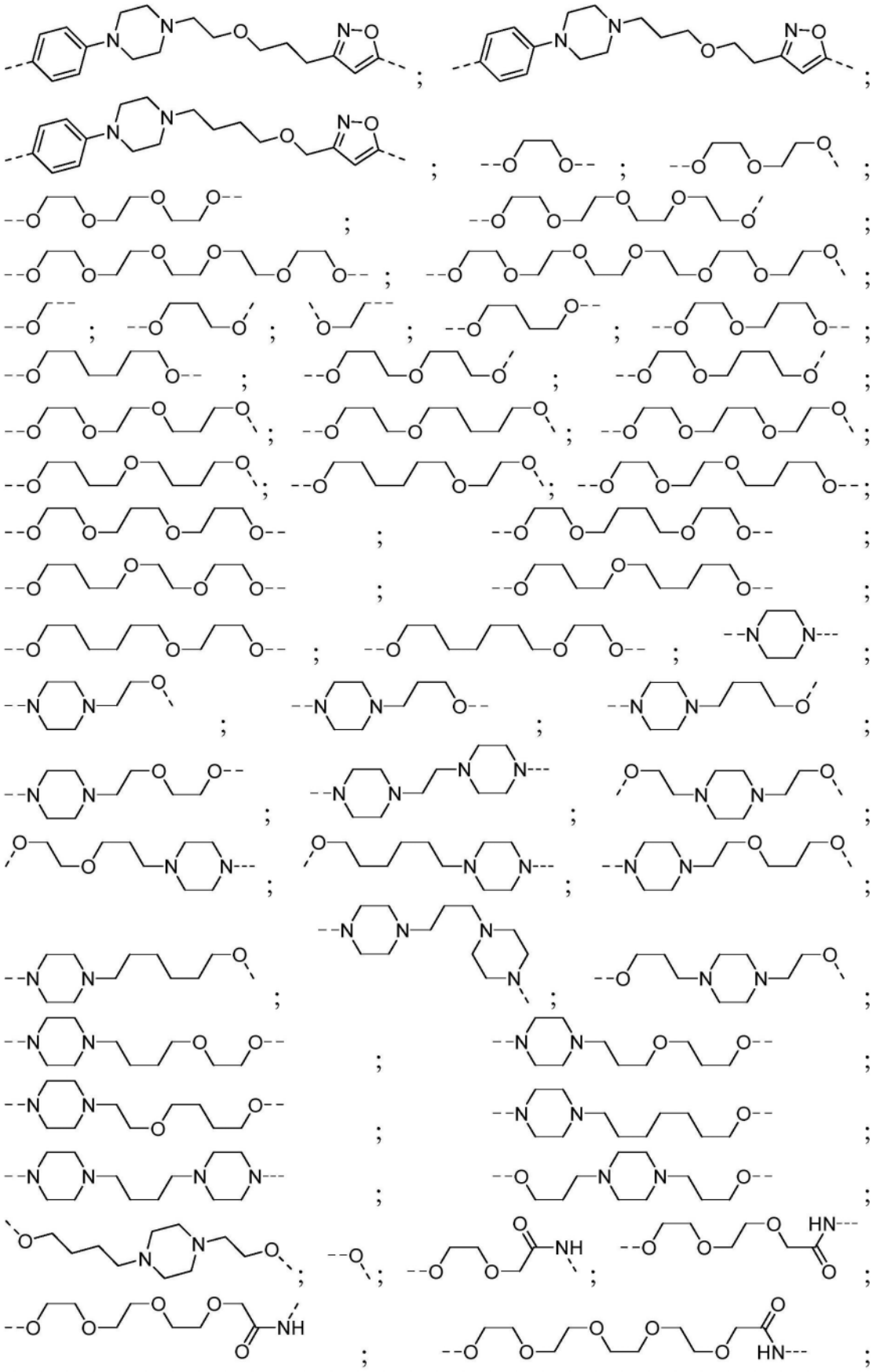
[2669] 

[2670] 

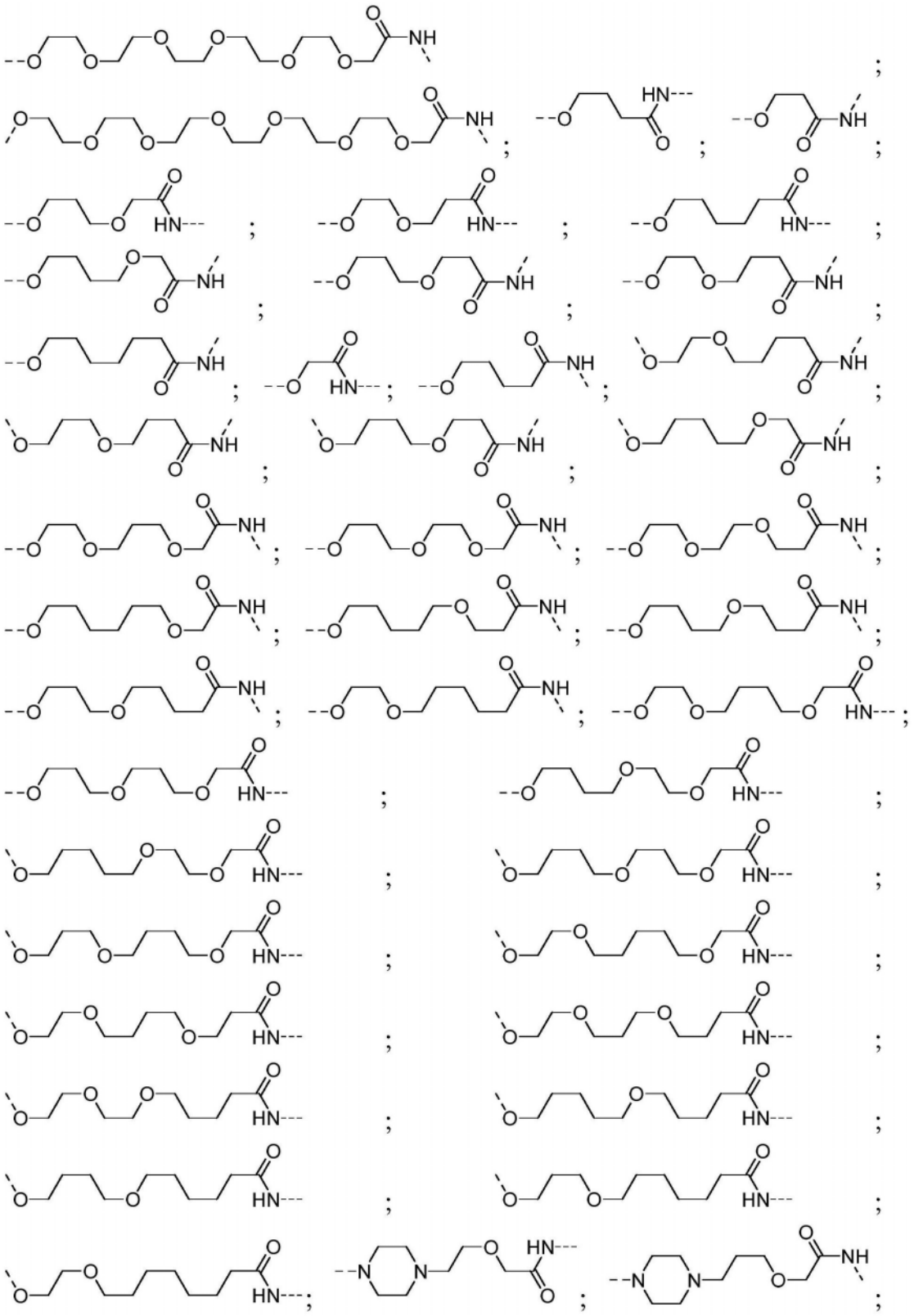
[2671] 

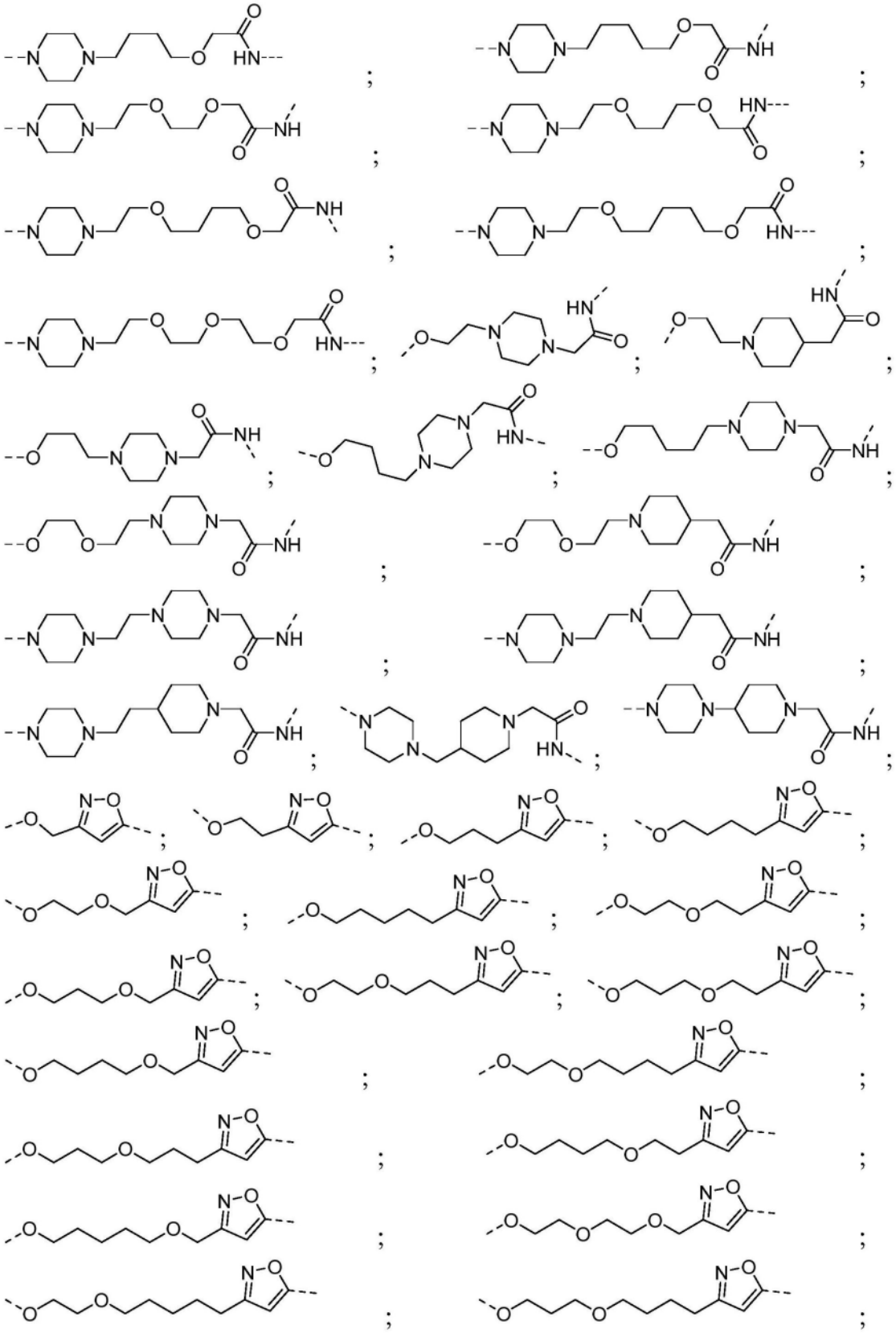
[2672]

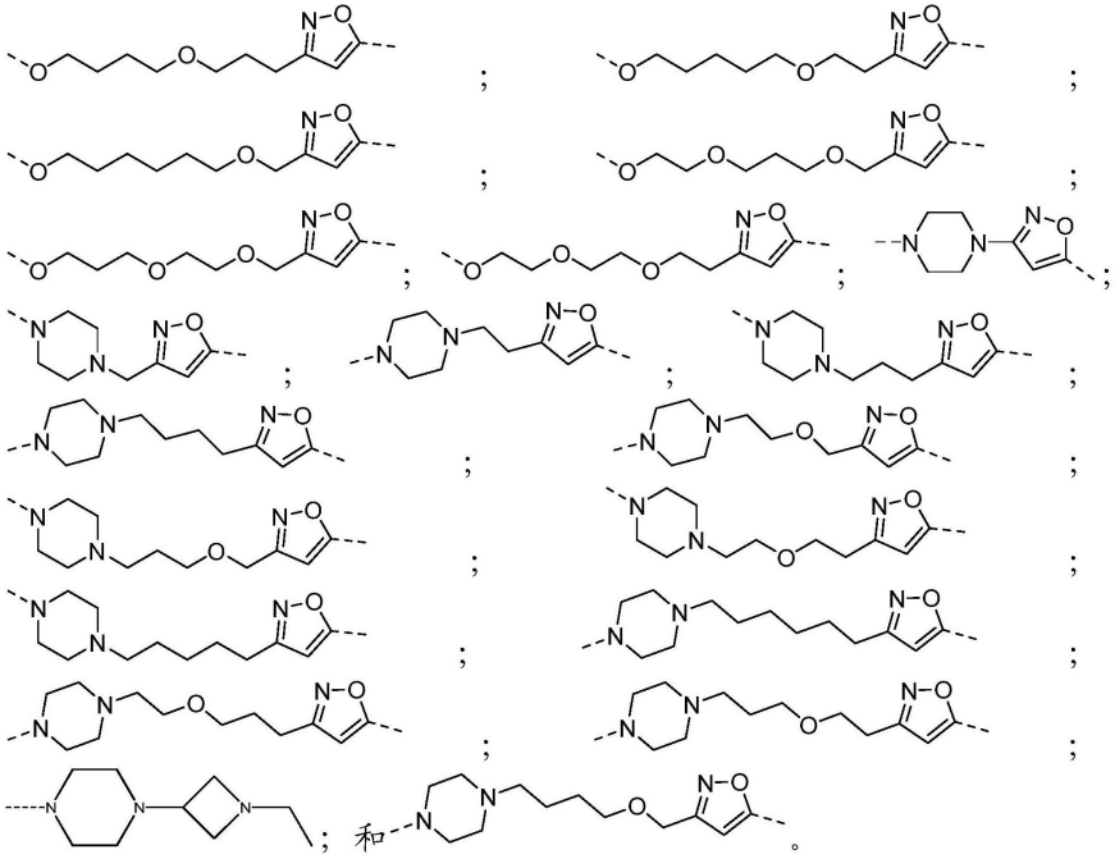


[2673] 

[2674]

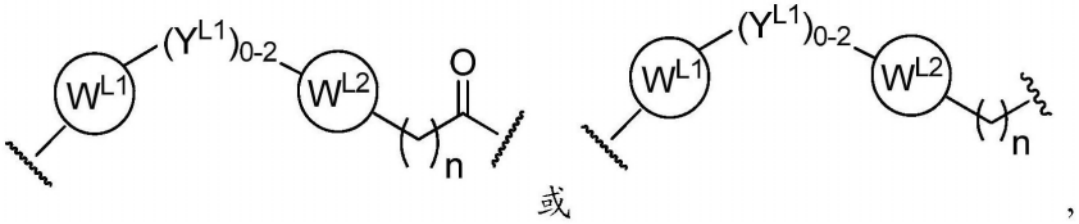


[2675] 

[2676] 

[2677] 实施方案18.根据实施方案1-13中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)是任选被包含1至10个乙二醇单元的芳基或苯基取代的聚乙烯氧基。

[2678] 实施方案19.根据实施方案1-12中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)包含下述化学结构:

[2679] 

[2680] 其中:

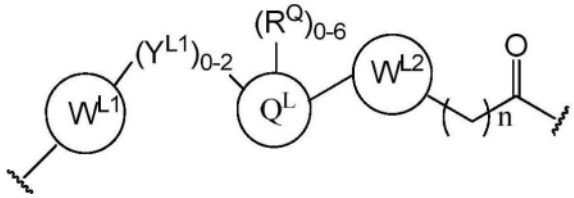
[2681] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是具有0-4个杂原子的4-8元环,任选被RQ取代,每个RQ独立地是H、卤素、OH、CN、CF3、NH_2、羧基、C1-C6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的),或2个RQ基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统;

[2682] Y^{L1}各自独立地是键、C1-C6烷基(直链、支链、任选被取代的)和任选地一个或多个C原子替换为O;或C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的);

[2683] n为0至10的整数;并且

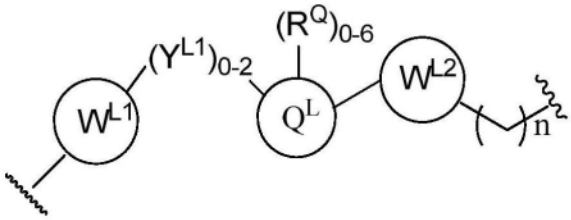
[2684] 指示与PTM或ULM部分的附着点。

[2685] 实施方案20.根据实施方案1-12中任一项所述的双官能化合物,其中所述接头(L)包含下述化学结构:



或

[2686]



，

[2687] 其中：

[2688] W^{L1}和W^{L2}各自独立地是芳基、杂芳基、环、杂环、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被取代的)、C1-C6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、双环、二芳基、双杂芳基或双杂环，各自任选被R^{Q}取代，每个R^{Q}独立地是H、卤素、OH、CN、CF_3、NH_2、羧基、羟基、硝基、C≡CH、C_{2-6}烯基、C_{2-6}炔基、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)、C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)、OC_{1-3}烷基(任选被1个或多个-F取代)、OH、NH_2、$NR^{Y1}R^{Y2}$、CN，或2个R^{Q}基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-4个杂原子的4-8元环系统；

[2689] Y^{L1}各自独立地是键、NR^{YL1}、O、S、NR^{YL2}、$CR^{YL1}R^{YL2}$、C＝O、C＝S、SO、SO_2、C_1-C_6烷基(直链、支链、任选被取代的)，并且任选地一个或多个C原子替换为O；C_1-C_6烷氧基(直链、支链、任选被取代的)；

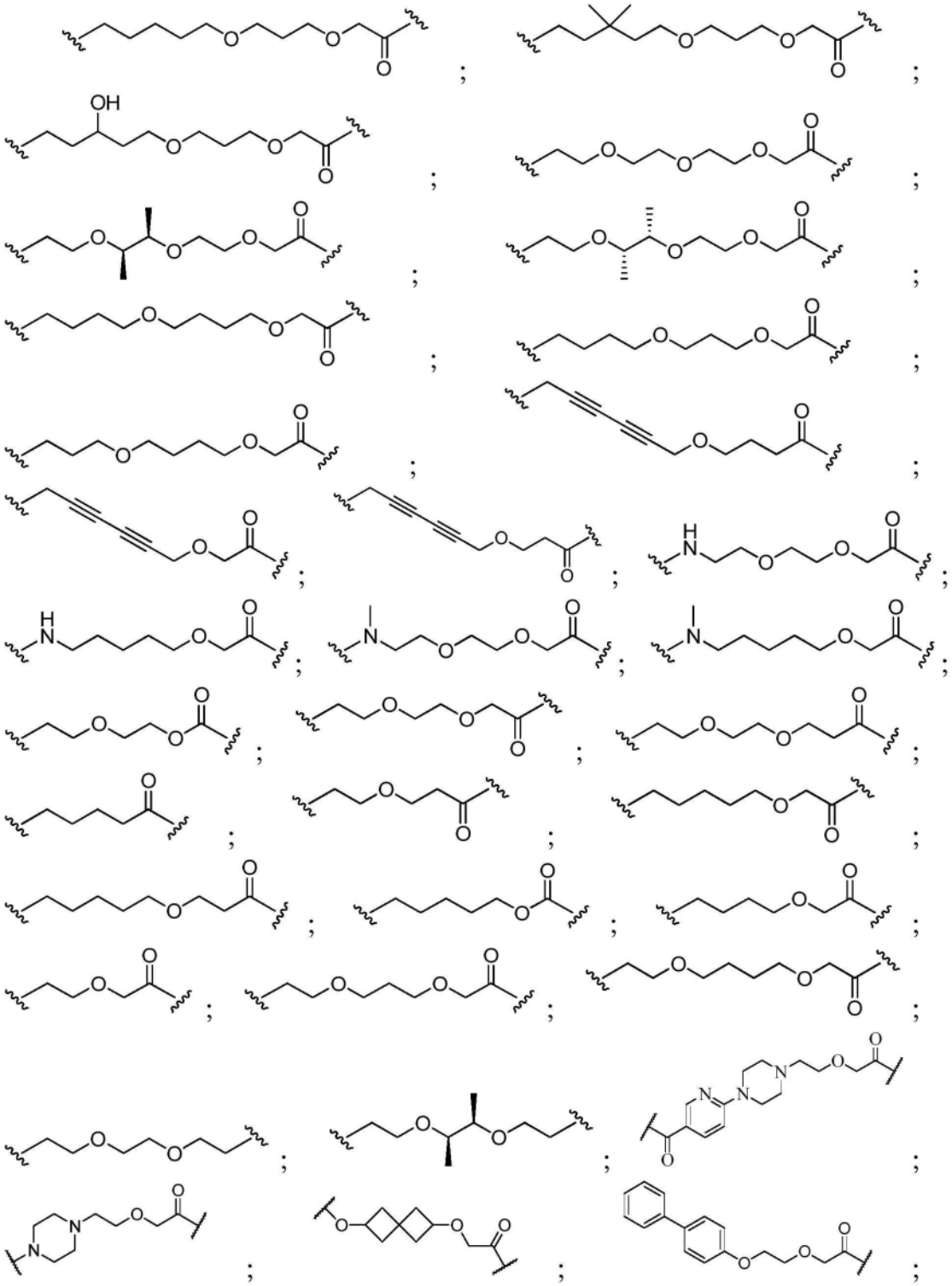
[2690] Q^{L}是具有0-4个杂原子的3-6元脂环族或芳族环，双杂环或双环，任选桥连，任选被0-6个R^{Q}取代，每个R^{Q}独立地是H、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基)，或2个R^{Q}基团连同它们与之附着的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统)；

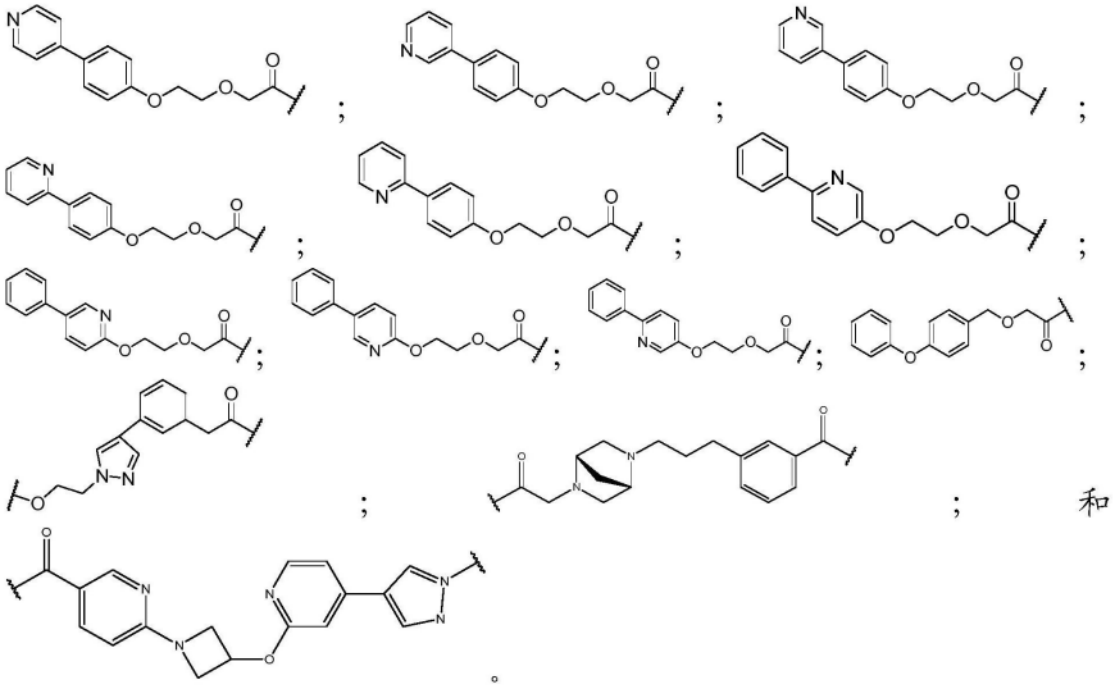
[2691] R^{YL1}、R^{YL2}各自独立地是H、OH、C_{1-6}烷基(直链、支链、任选被1个或多个卤素取代、C_{1-6}烷氧基)，或R^{1}、R^{2}连同它们附着至的原子一起形成含有0-2个杂原子的3-8元环系统)；

[2692] n为0至10的整数；并且

[2693] 指示与PTM或ULM部分的附着点。

[2694] 实施方案21.根据实施方案19或20所述的双官能化合物，其中所述接头(L)选自：

[2695] 

[2696] 

和

。

[2697] 实施方案22.根据实施方案1-21中任一项所述的双官能化合物,其中所述化合物包含多个ULM、多个PTM、多个接头或其任何组合。

[2698] 实施方案23.根据实施方案1所述的双官能化合物,其中所述化合物选自:化合物1-547。

[2699] 实施方案24.组合物,其包含有效量的根据实施方案1-23中任一项所述的双官能化合物,和药学可接受的载体。

[2700] 实施方案25.根据实施方案24所述的组合物,其中所述组合物还包含另外的生物活性剂或另一种根据实施方案1-23中任一项所述的双官能化合物中的至少一种。

[2701] 实施方案26.根据实施方案25所述的组合物,其中所述另外的生物活性剂是抗癌剂。

[2702] 实施方案27.一种包含药学可接受的载体和有效量的至少一种根据实施方案1-23中任一项所述的化合物的组合物,其用于治疗受试者中的疾病或病症,方法包括将所述组合物施用于有此需要的受试者,其中所述化合物有效治疗或改善所述疾病或病症的至少一种症状。

[2703] 实施方案28.根据实施方案27所述的组合物,其中所述疾病或病症与雌激素受体积聚和聚集有关。

[2704] 实施方案29.根据实施方案27或28所述的组合物,其中所述疾病或病症是与雌激素受体积聚和聚集有关的癌症或瘤形成。

[2705] 实施方案30.根据实施方案27-29中任一项所述的组合物,其中所述疾病或病症是乳腺癌或子宫癌。

[2706] 实施方案31.根据实施方案27或28所述的组合物,其中所述疾病或病症是子宫内膜异位症。

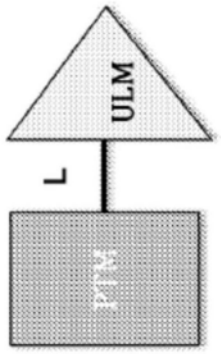


图1A

图1B

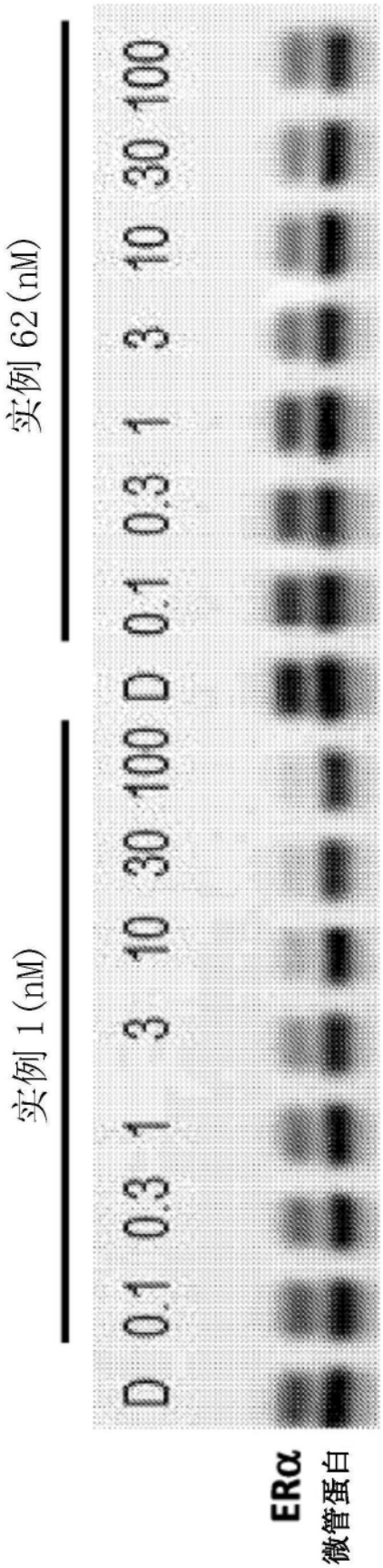


图2

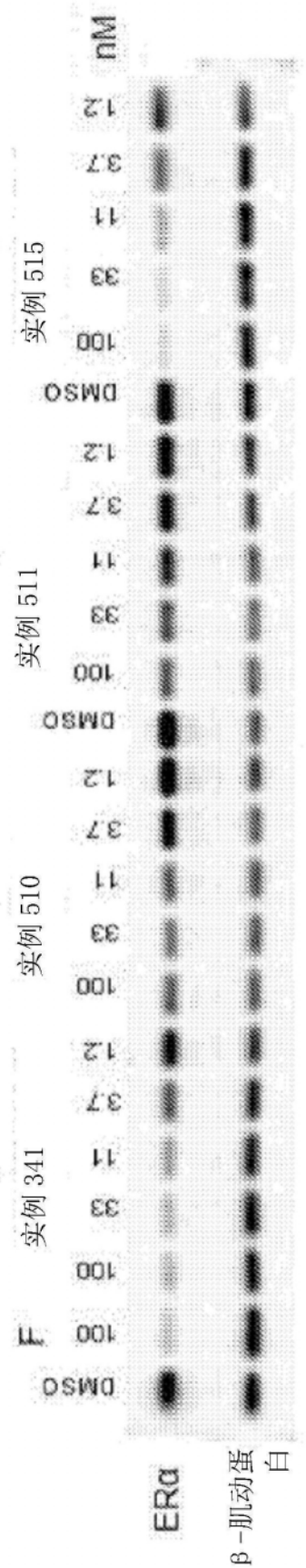


图3

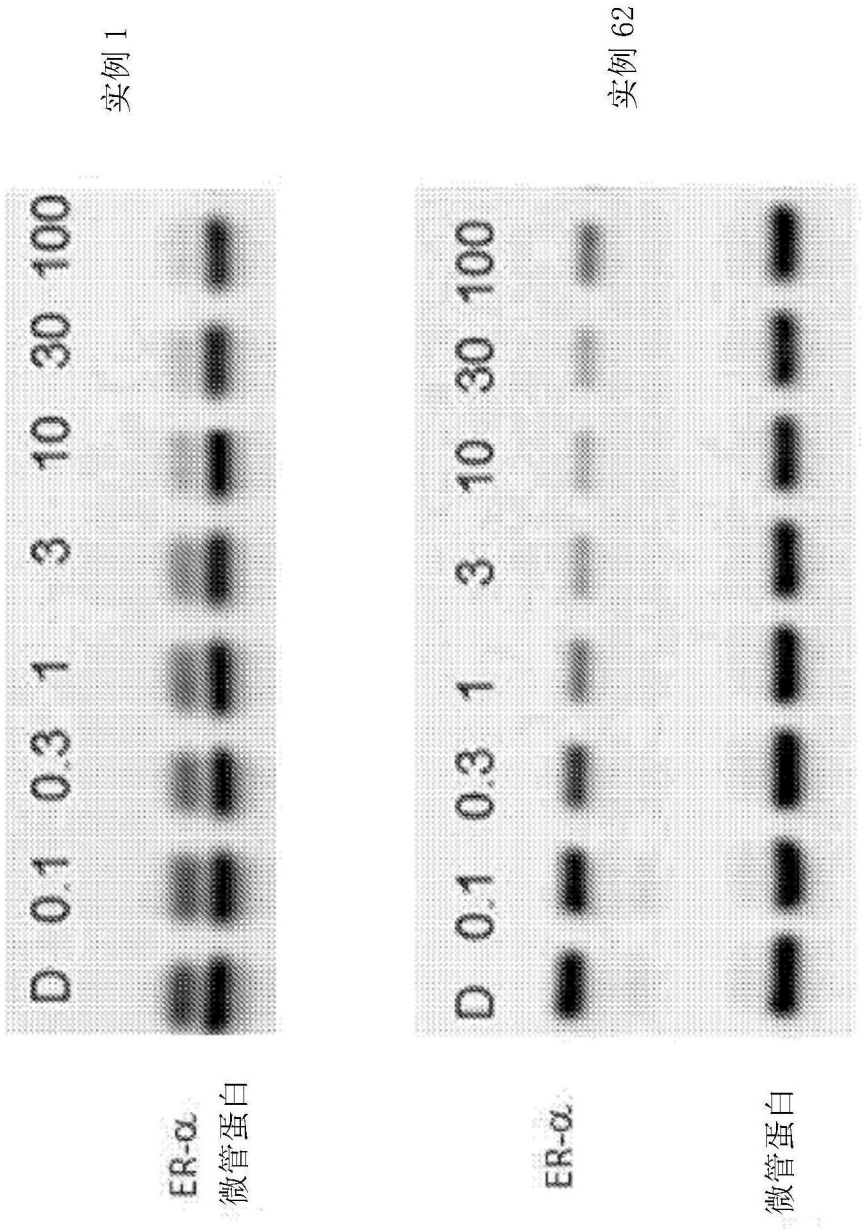


图4

表1：ER PROTAC的活性、合成方法和表征

实例#	结构	ERE荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
1		0.35	943.22	943.4	方案3-1，3-2
2		192	943.22	943.4	方案3-1，3-2
3		1.6	729.88	730.3	方案3-3
4		8.2	715.85	716.3	方案3-3

图5

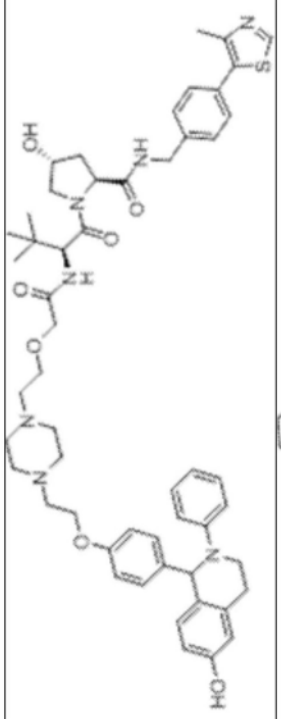
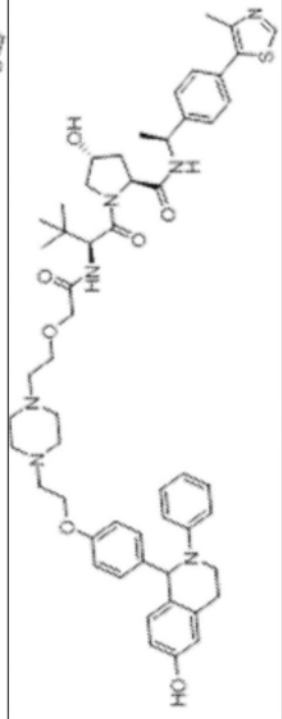
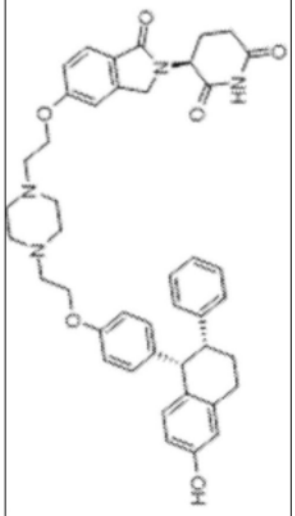
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
5		7.2	944.21	944.4	方案 3-4
6		4.3	958.23	958.4	方案 3-4
7		8.1	714.86	715.3	方案 3-5

图5续

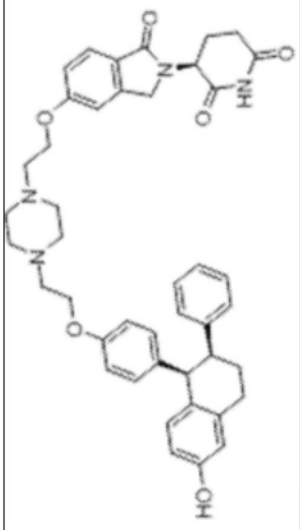
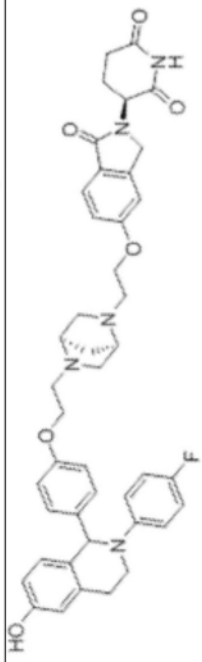
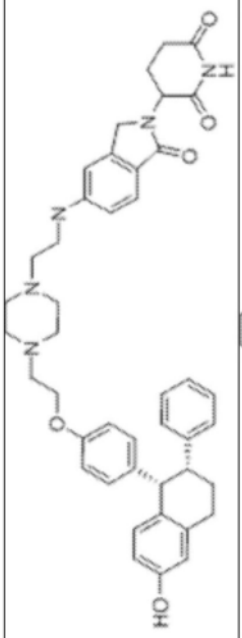
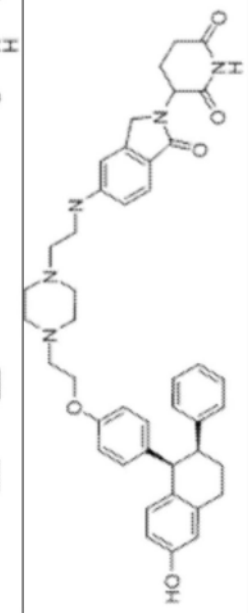
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
8		0.3	714.86	715.3	方案 3-5
9		0.6	745.85	746.3	方案 3-6
10		7	713.88	714.3	方案 3-7
11		0.2	713.88	714.3	方案 3-7

图5续

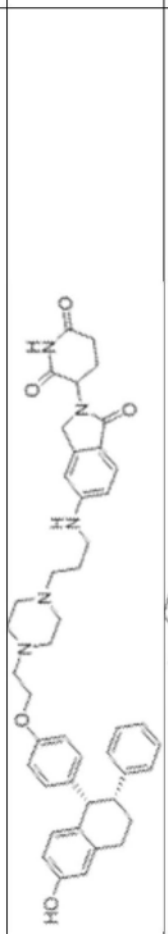
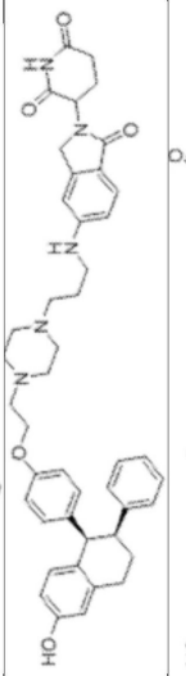
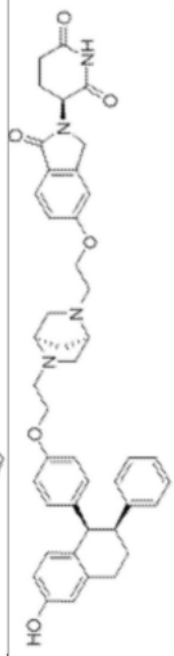
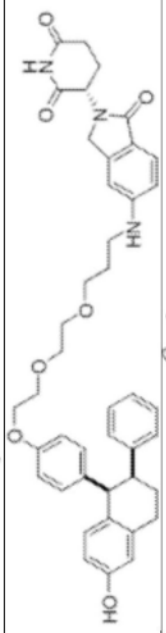
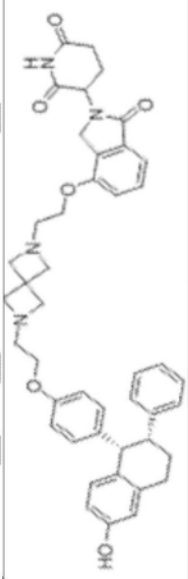
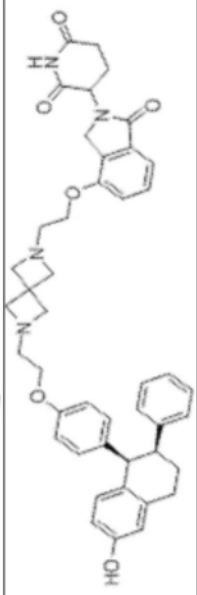
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
12		11	727.91	728.3	方案 3-7
13		0.4	727.91	728.3	方案 3-7
14		0.2	726.87	727.3	方案 3-5
15		1.4	703.84	704.3	方案 3-8
16		>300	726.87	727.3	方案 3-9
17		3	726.87	727.3	方案 3-9

图5续

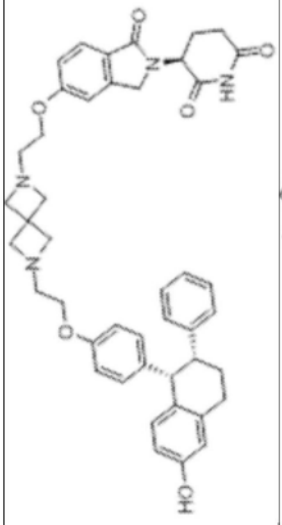
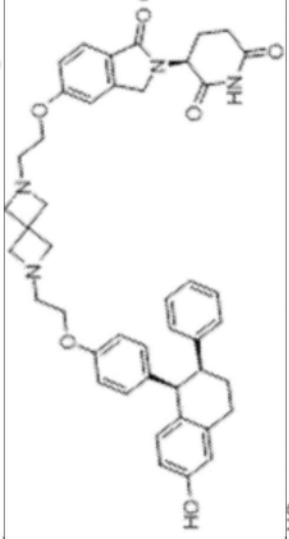
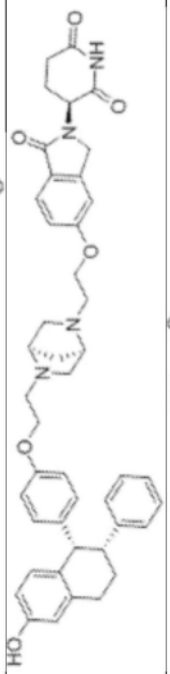
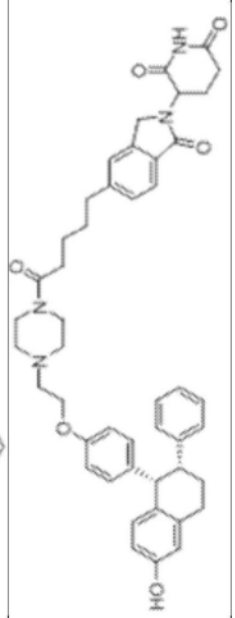
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
18		>100	726.87	727.3	方案 3-9
19		0.8	726.87	727.3	方案 3-9
20		10	726.87	727.3	方案 3-5
21		32	754.93	755.3	方案 3-12

图5续

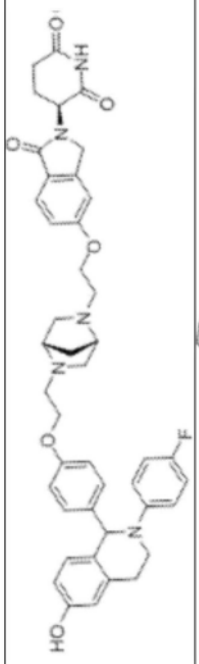
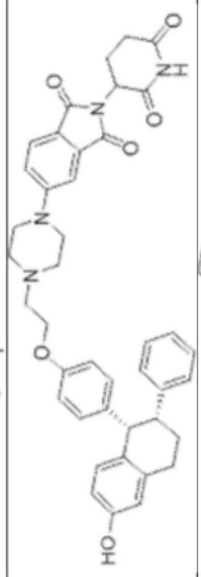
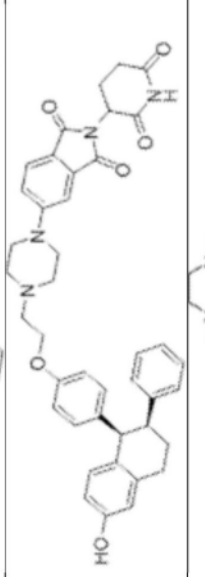
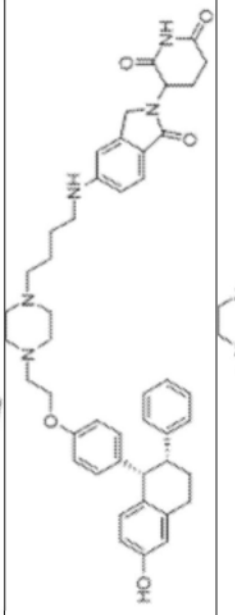
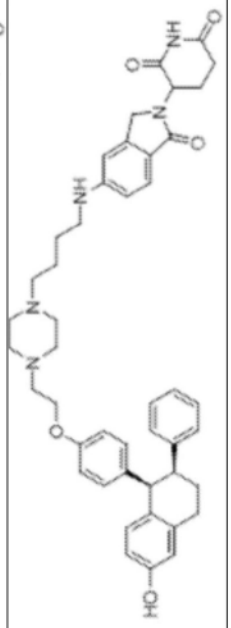
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
22		0.5	745.85	746.3	方案 3-6
23		>300	684.79	685.2	方案 3-10
24		2	684.79	685.2	方案-3-10
25		>100	741.93	742.3	方案 3-11
26		0.2	741.93	742.3	方案 3-11

图5续

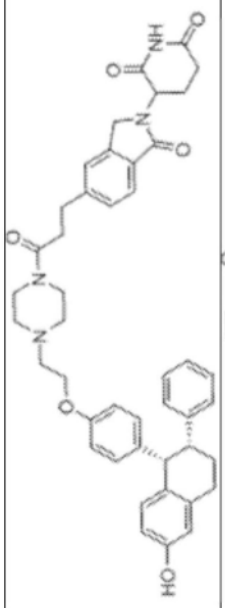
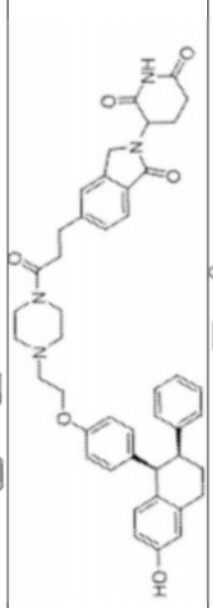
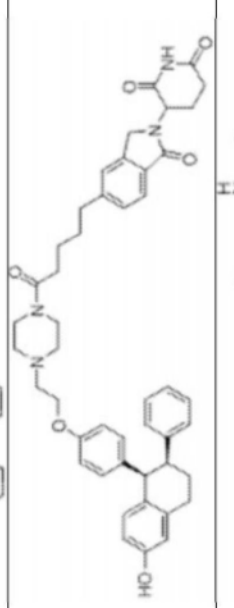
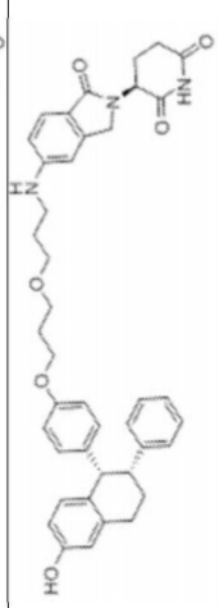
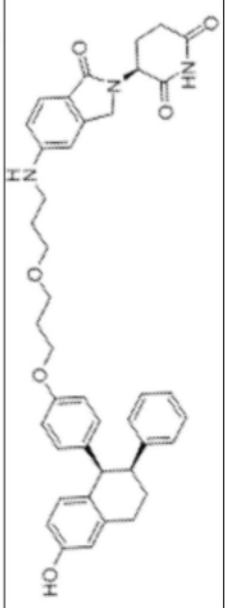
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
27		21.5	726.87	727.3	方案 3-12
28		0.5	726.87	727.3	方案 3-12
29		0.3	754.93	755.3	方案 3-12
30		>300	673.81	674.2	方案 3-8
31		1.1	673.81	674.2	方案 3-8

图5续

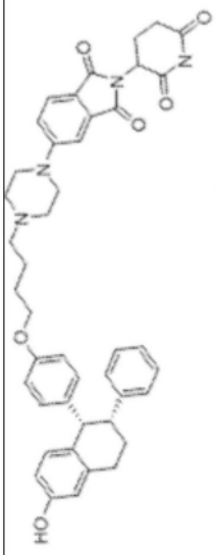
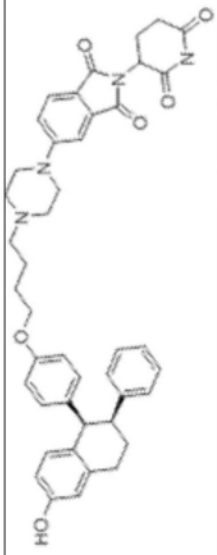
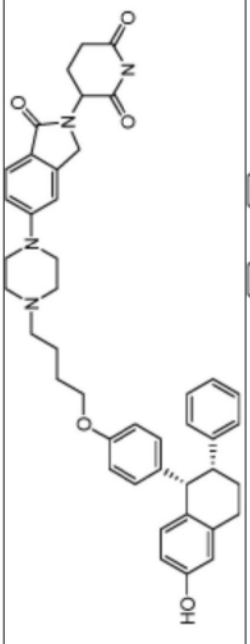
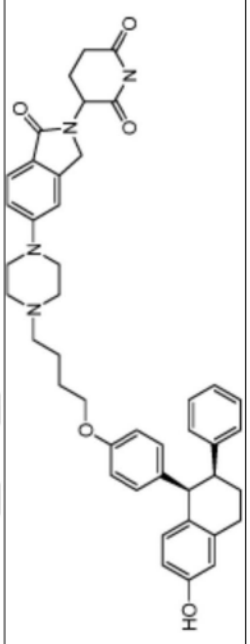
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
32		>300	712.85	713.2	方案 3-10
33		0.6	712.85	713.2	方案 3-10
34		>100	698.86	699.26	方案 3-10
35		0.3	698.86	699.3	方案 3-10

图5续

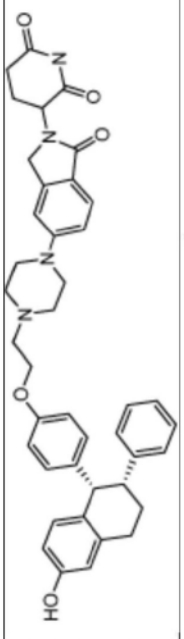
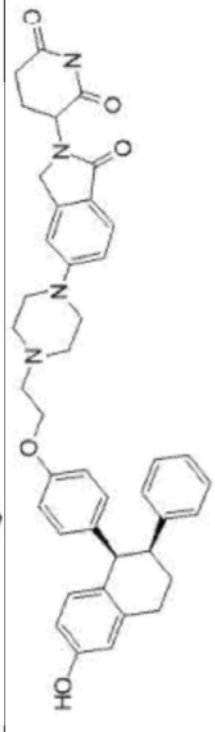
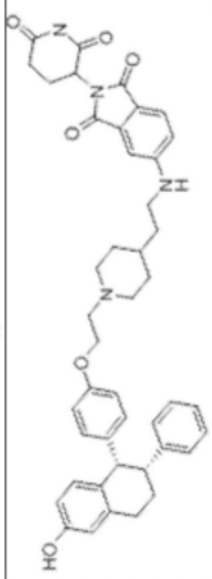
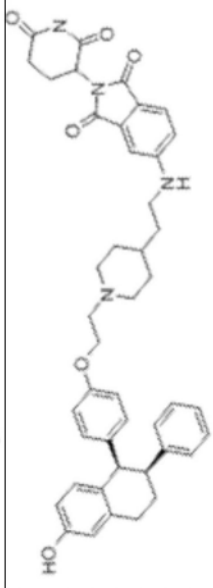
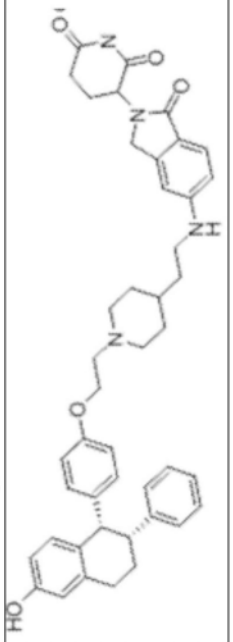
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
36		>100	670.81	671.2	方案 3-10
37		0.3	670.81	671.2	方案 3-10
38		>100	726.87	727.3	方案 3-13
39		0.4	726.87	727.3	方案 3-13
40		71.1	712.89	713.3	方案 3-13

图5续

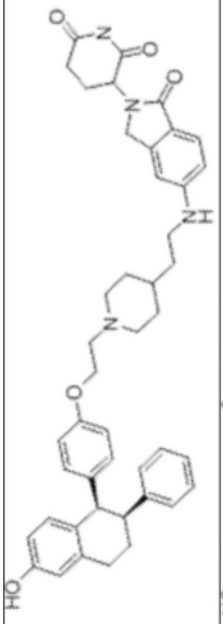
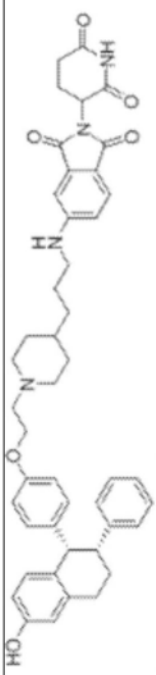
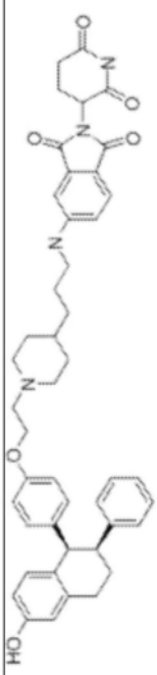
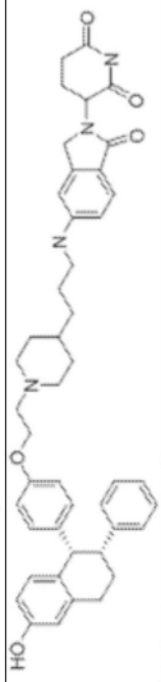
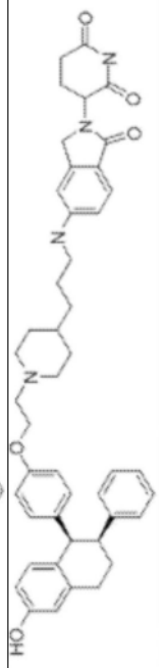
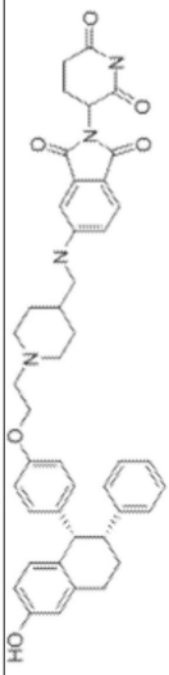
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
41		0.1	712.89	713.3	方案 3-13
42		111.3	740.9	741.3	方案 3-13
43		0.4	740.9	741.3	方案 3-13
44		>50	726.92	727.6	方案 3-13
45		0.2	726.92	727.3	方案 3-13
46		>100	712.85	713.2	方案 3-13

图5续

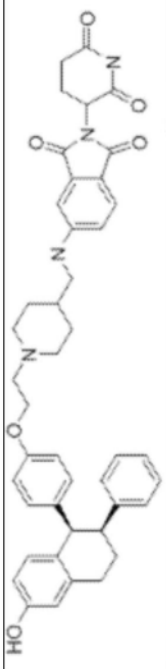
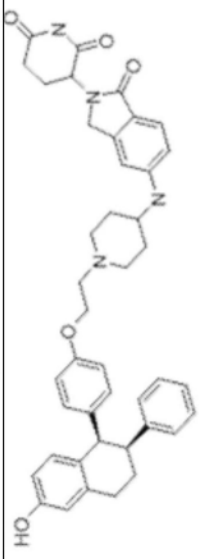
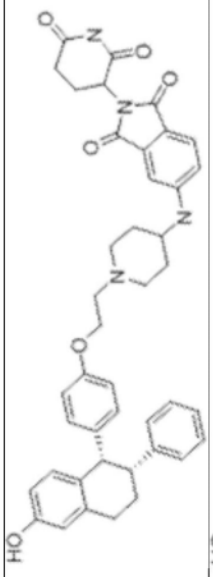
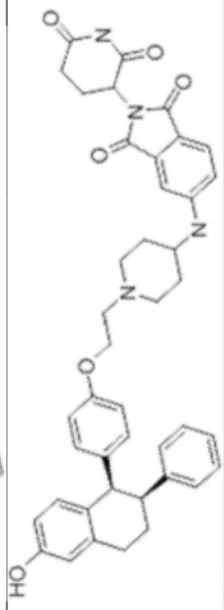
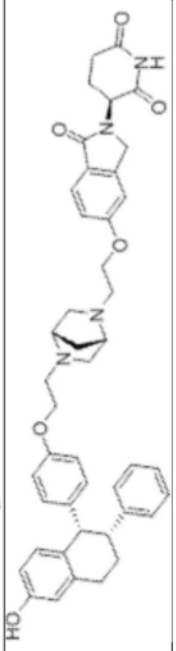
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
47		0.2	712.85	713.2	方案 3-13
48		0.5	684.84	685.3	方案 3-14
49		>300	698.82	699.2	方案 3-13
50		0.4	698.82	699.2	方案 3-13
51		>25	726.87	727.3	方案 3-5

图5续

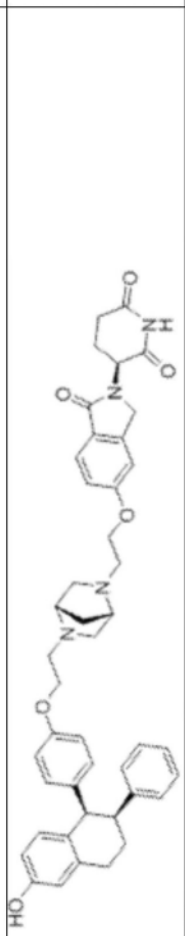
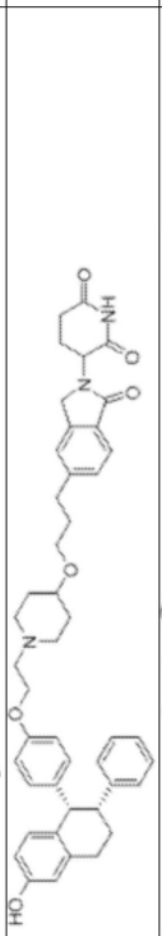
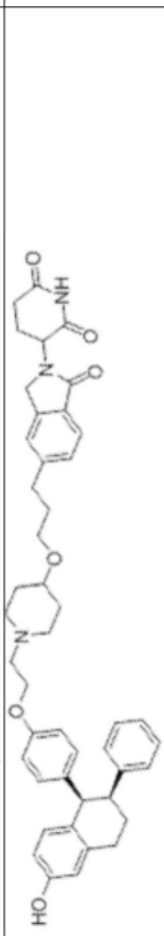
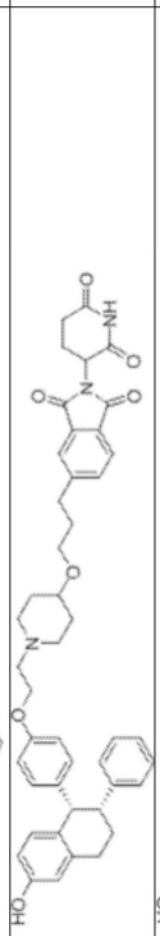
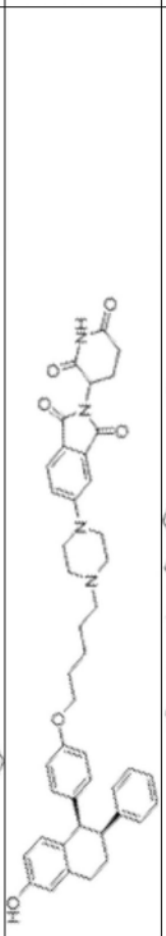
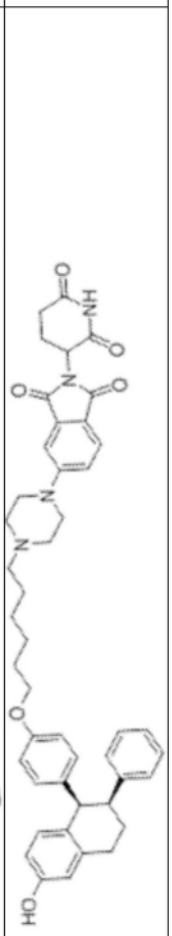
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
52		0.1	726.87	727.3	方案 3-5
53		>50	727.9	728.3	方案 3-15
54		0.1	727.9	728.3	方案 3-15
55		>75	741.89	742.3	方案 3-15
56		>50	698.86	699.3	方案 3-15
57		0.1	698.86	699.3	方案 3-10

图5续

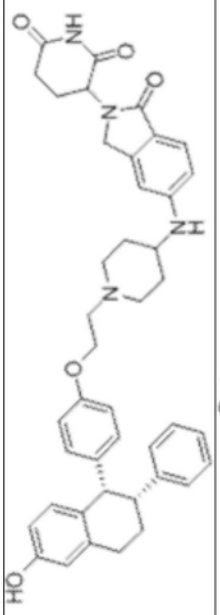
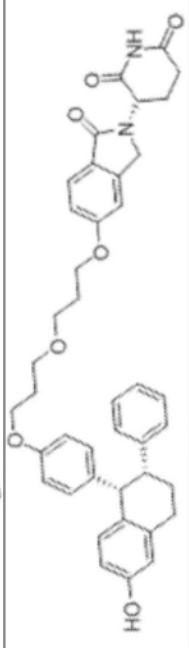
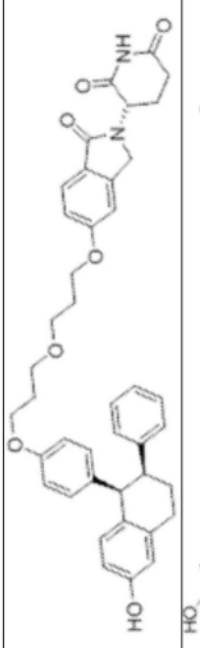
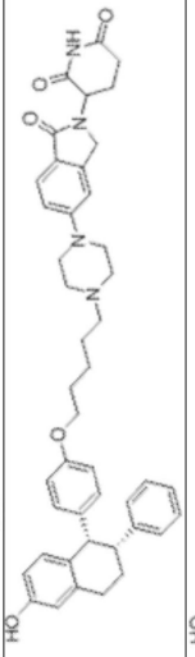
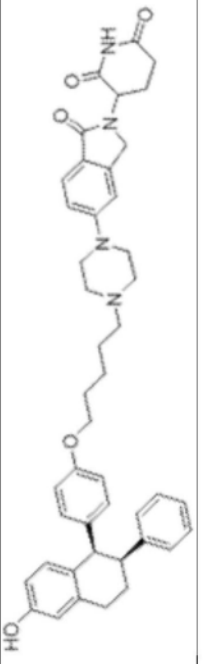
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
58		>70	684.84	685.3	方案 3-14
59		>300	674.79	675.2	方案 3-16
60		1.62	674.79	675.2	方案 3-16
61		107.04	712.89	713.6	方案 3-10
62		0.99	712.89	713.5	方案 3-10

图5续

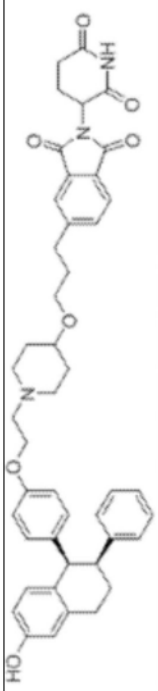
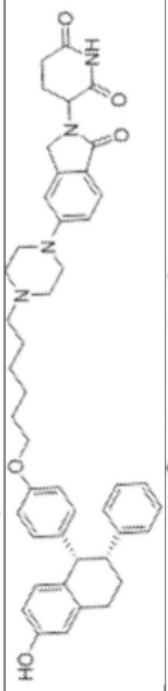
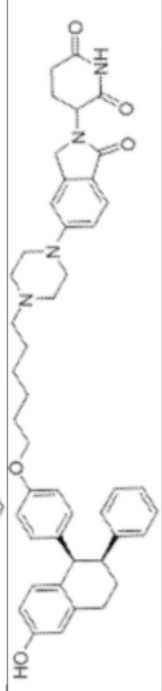
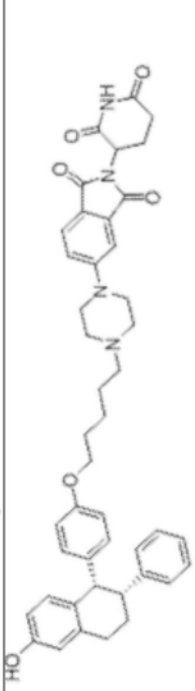
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
63		0.32	741.89	742.3	方案 3-15
64		>300	740.9	741.3	方案 3-10
65		1.97	740.9	741.3	方案 3-10
66		>300	726.92	727.3	方案 3-10
67		0.7	726.92	727.3	方案 3-10
68		>300	726.87	727.3	方案 3-10

图5续

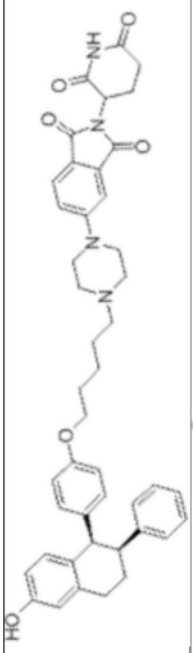
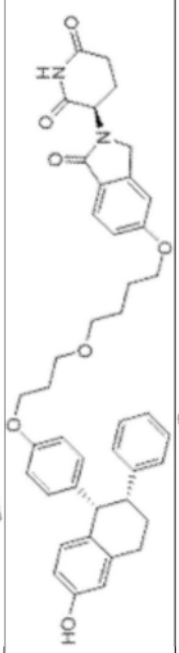
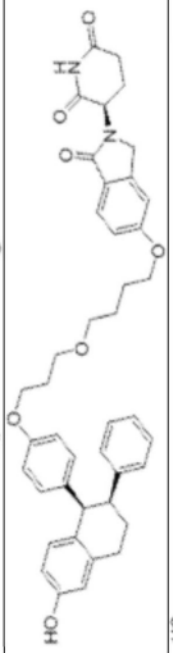
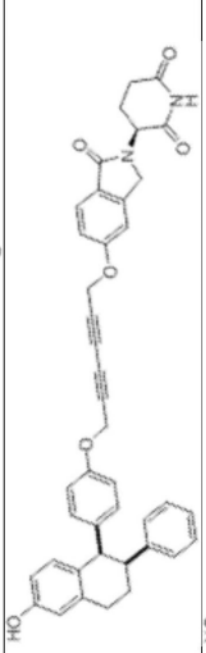
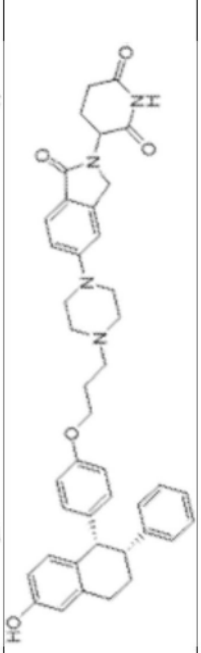
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
69		2.21	726.87	727.3	方案 3-10
70		>300	688.82	689.3	方案 3-16
71		2.1	688.82	689.3	方案 3-16
72		9.5	650.73	651.2	方案 3-17
73		157	684.84	685.3	方案 3-10

图5续

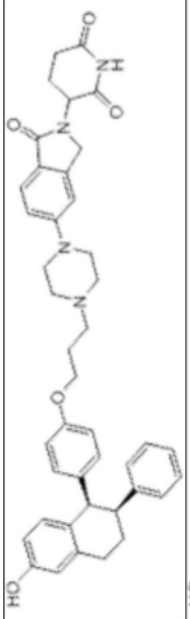
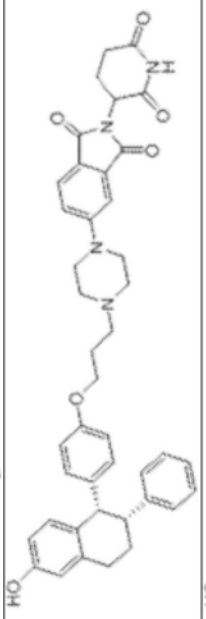
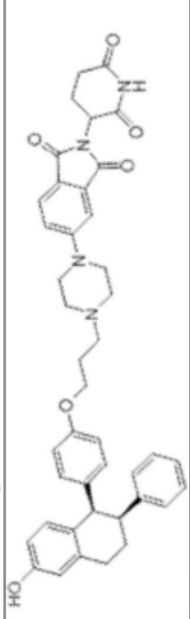
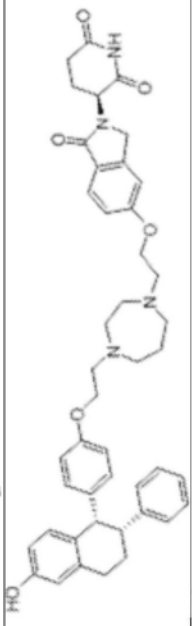
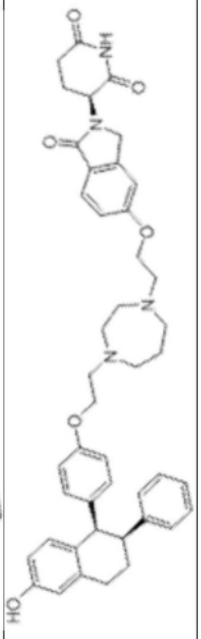
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
74		0.4	684.84	685.3	方案 3-10
75		>300	698.82	699.3	方案 3-10
76		1.8	698.82	699.3	方案 3-10
77		57	728.89	729.4	方案 3-5
78		0.2	728.89	729.4	方案 3-5

图5续

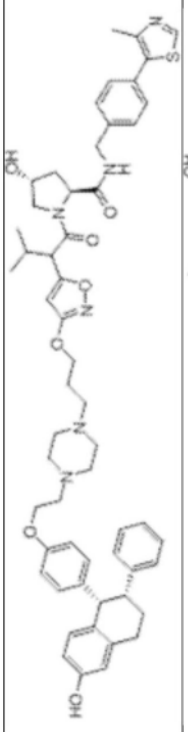
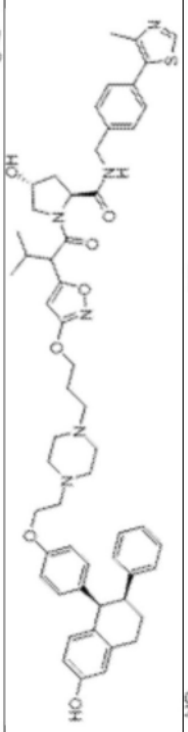
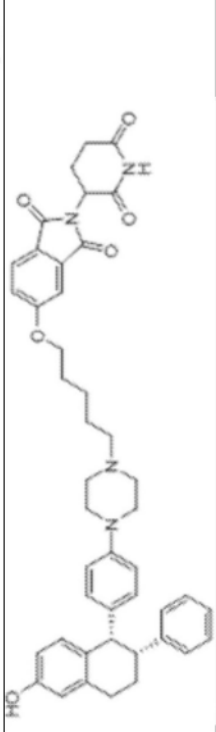
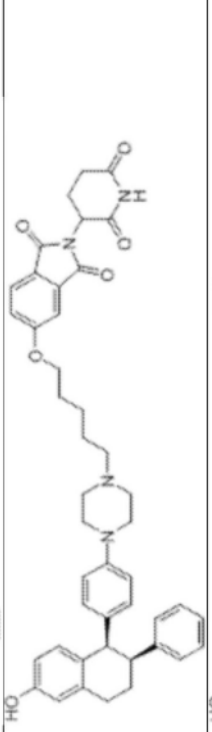
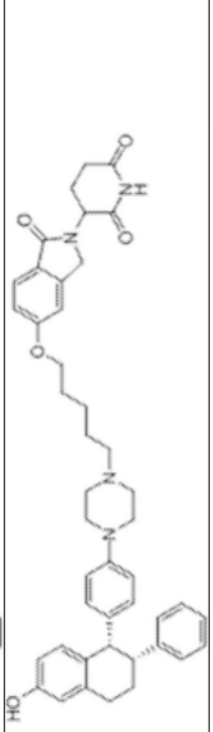
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
79		>300	953.21	953.4	方案 3-18
80		0.46	953.21	953.4	方案 3-18
81		>300	726.87	727.3	方案 3-21
82		0.41	726.87	727.3	方案 3-21
83		>300	712.89	713.4	方案 3-19

图5续

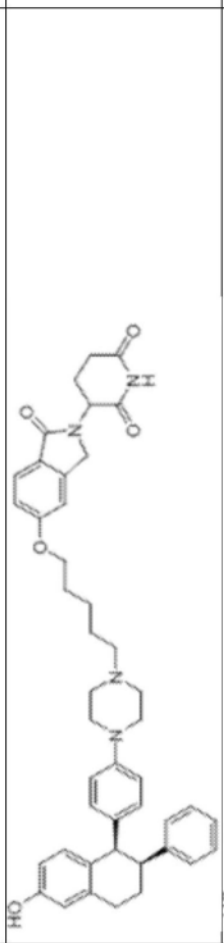
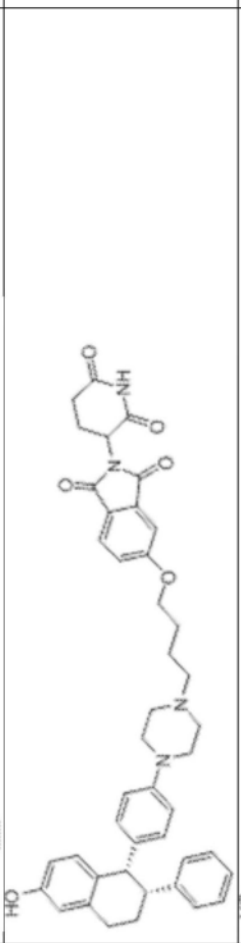
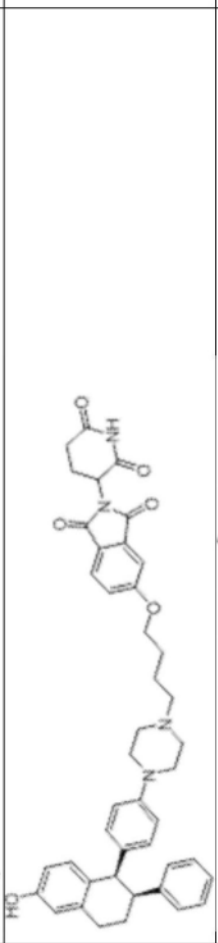
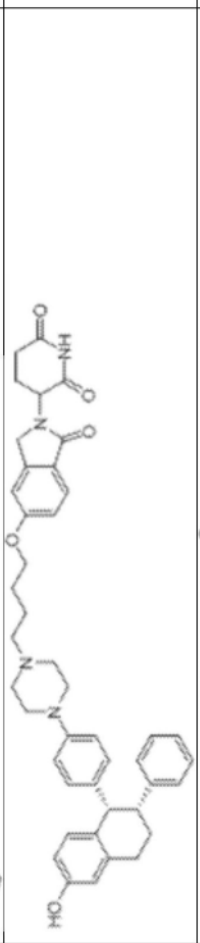
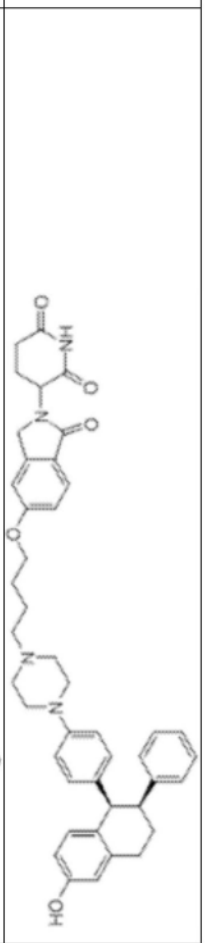
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
84			712.89	713.4	方案 3-19
85		>300	712.85	713.3	方案 3-21
86		0.27	712.85	713.3	方案 3-21
87			698.86	699.3	方案 3-19
88		0.1	698.86	699.3	方案 3-19

图5续

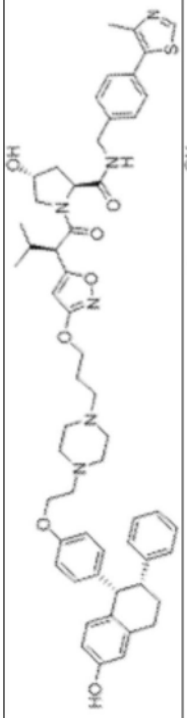
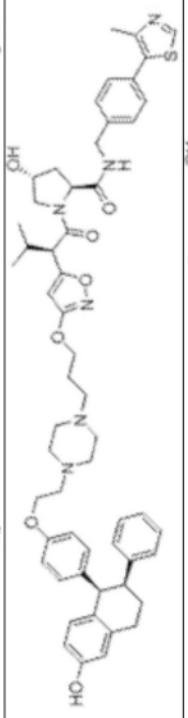
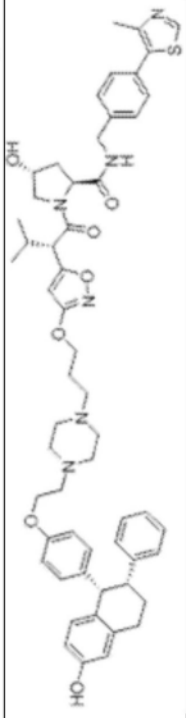
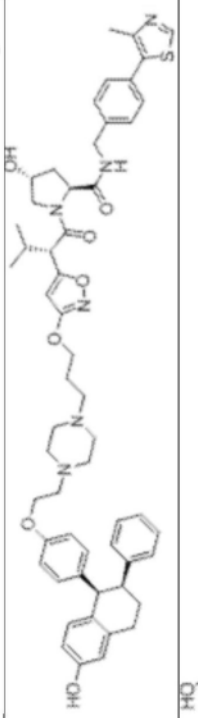
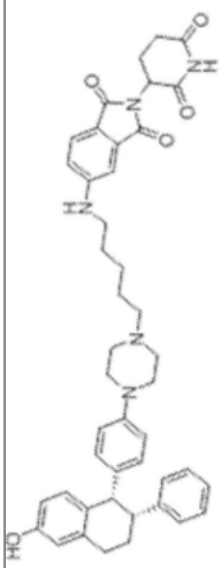
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
89		>300	953.21	953.4	方案 3-18
90		2	953.21	953.4	方案 3-18
91		>300	953.21	953.4	方案 3-18
92		1.1	953.21	953.4	方案 3-18
93		>300	725.89	726.3	方案 3-20

图5续

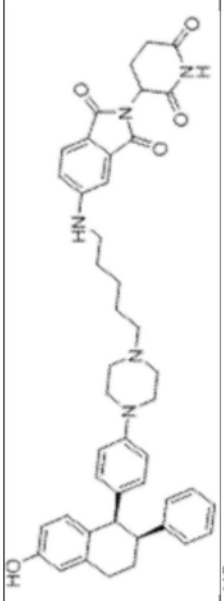
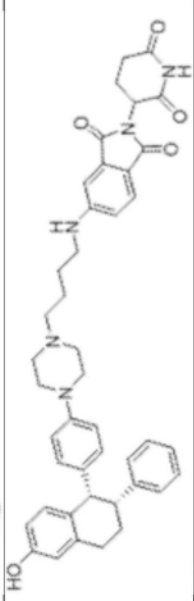
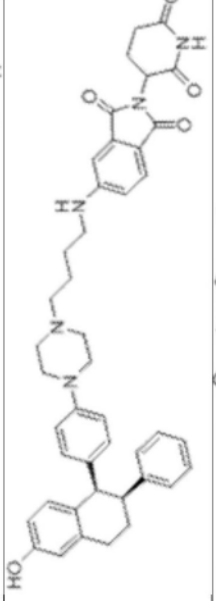
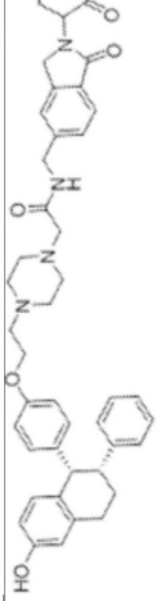
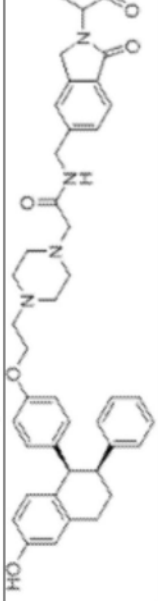
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
94		1.1	725.89	726.3	方案 3-20
95		>300	711.86	712.3	方案 3-20
96		0.58	711.86	712.3	方案 3-20
97		>300	741.89	742.3	方案 3-22
98		0.55	741.89	742.3	方案 3-22

图5续

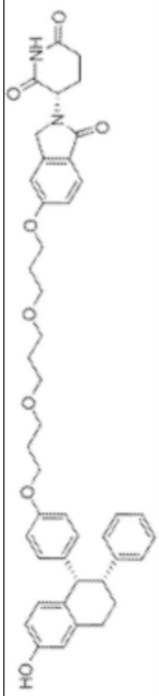
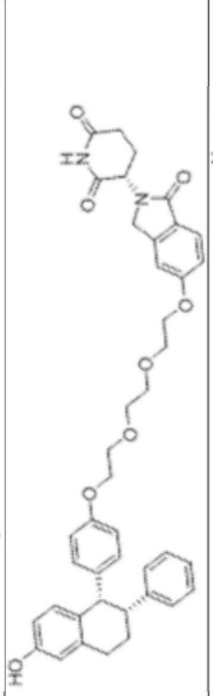
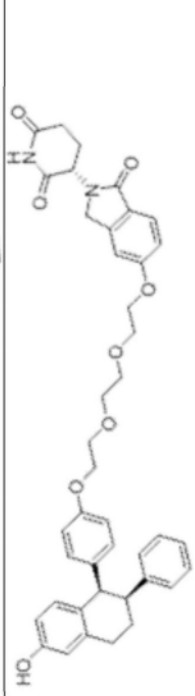
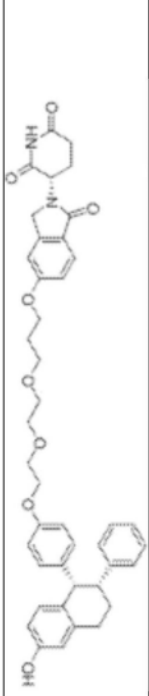
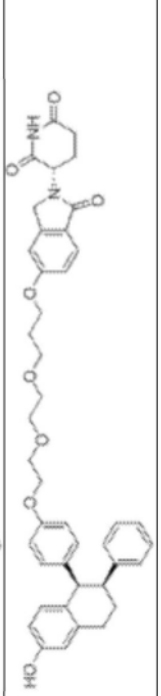
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
99		>300	732.87	733.3	方案 3-16
100		3.19	732.87	733.3	方案 3-16
101		>300	690.79	691.3	方案 3-16
102		1.26	690.79	691.3	方案 3-16
103		>300	704.82	705.3	方案 3-16
104		1.56	704.82	705.3	方案 3-16

图5续

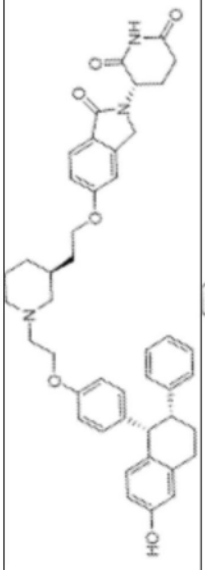
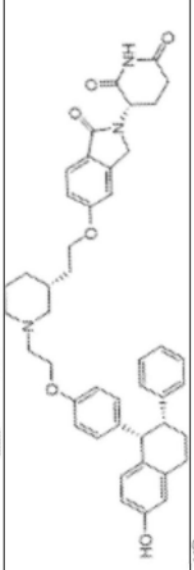
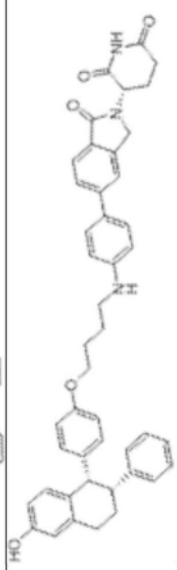
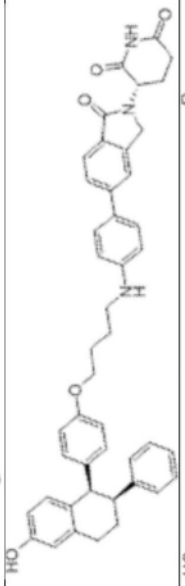
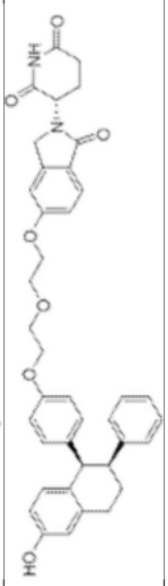
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
105		82	713.88	714.3	方案 3-23
106		59	713.88	714.3	方案 3-23
107		>300	705.86	706.3	方案 3-8
108		5.8	705.86	706.3	方案 3-8
109		6.8	646.74	647.2	方案 3-16
110		1.1	646.74	647.2	方案 3-16

图5续

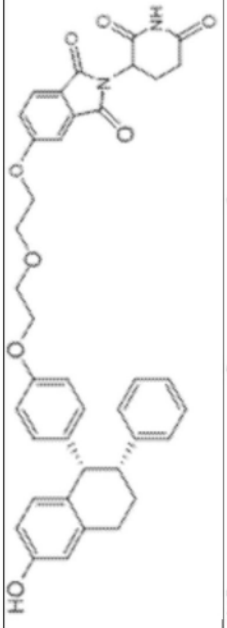
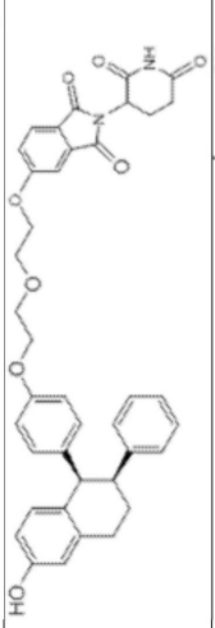
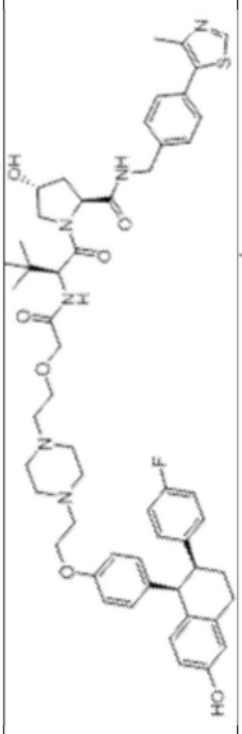
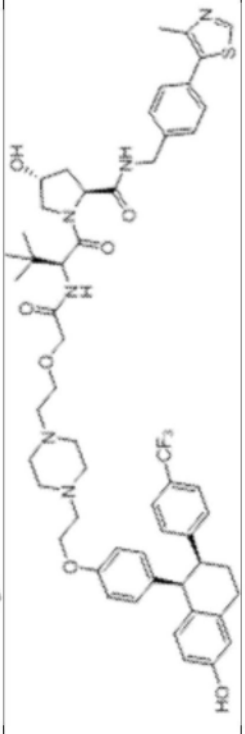
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
111		>300	660.72	661.2	方案 3-25
112		1.9	660.72	661.2	方案 3-25
113			961.21		
114			1011.22		

图5续

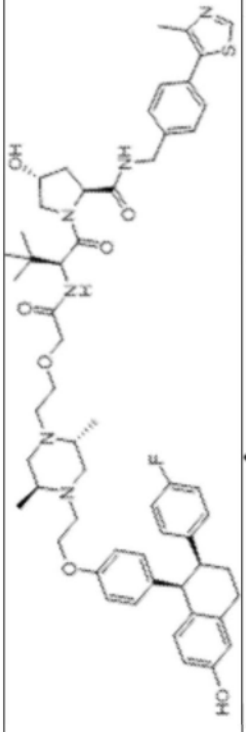
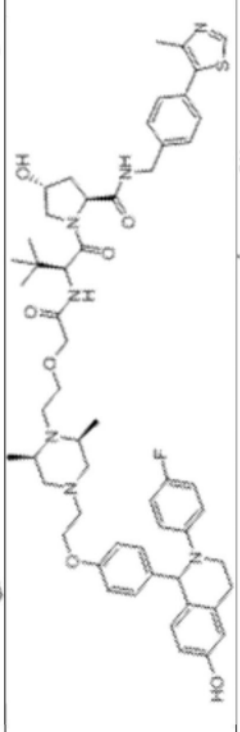
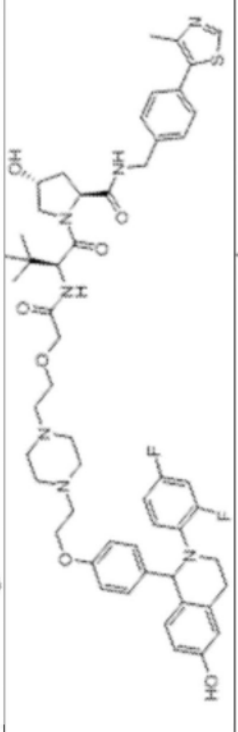
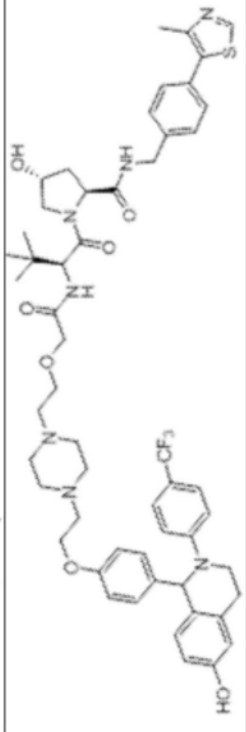
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
115			989.26		
116			990.25		
117			980.19		
118			1012.2		

图5续

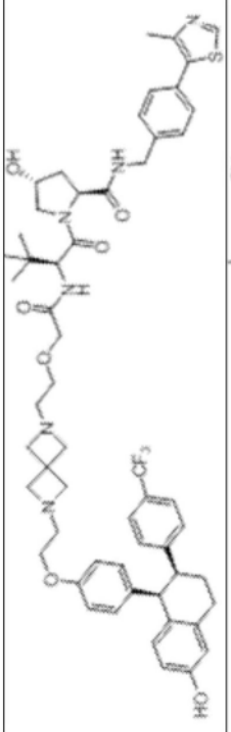
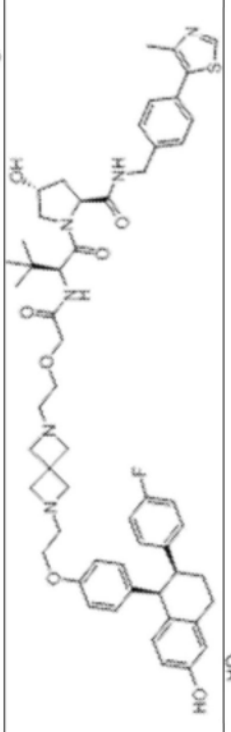
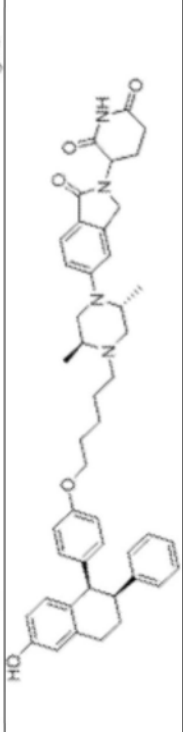
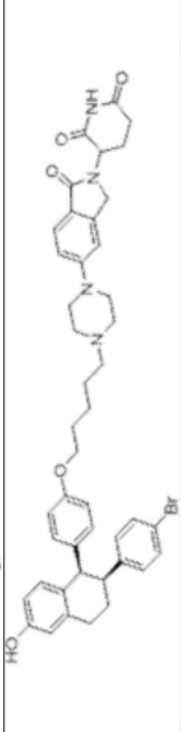
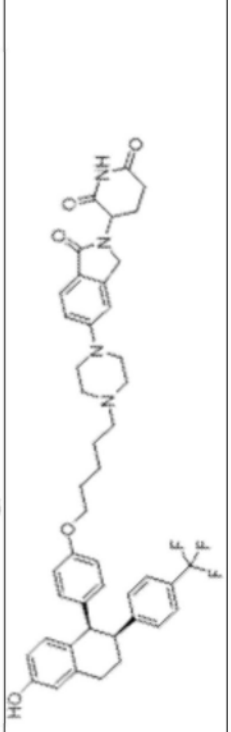
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
119			1023.23		
120			973.22		
121		1.1	740.95	741.6	方案 2-5，3-10
122			791.79		
123		5.8	780.89	781.3	方案 3-10

图5续

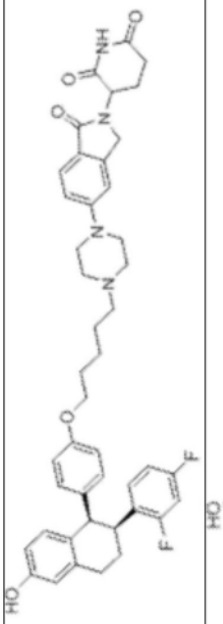
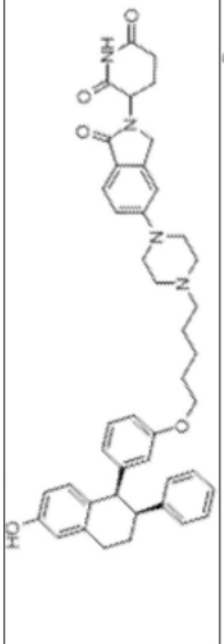
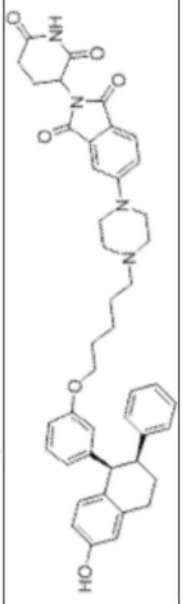
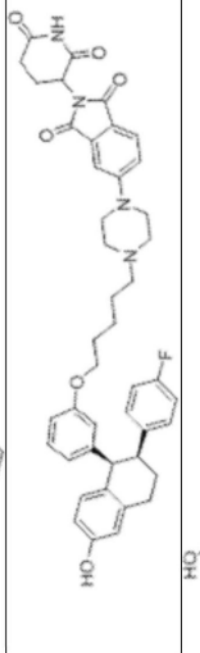
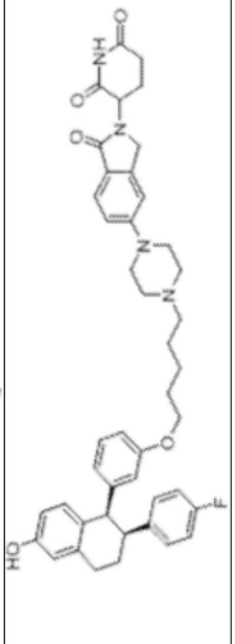
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
124		2.0	748.87	749.3	方案 3-10
125			712.89		
126			726.87		
127			744.86		
128		4.6	730.88	731.3	方案 1-14，3-26

图5续

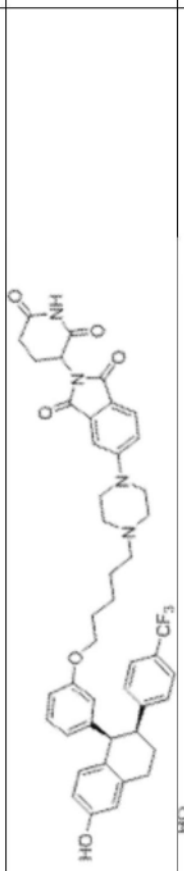
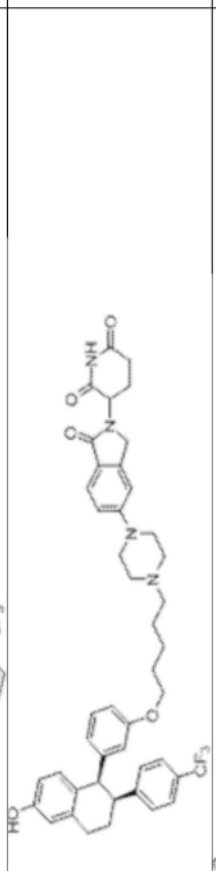
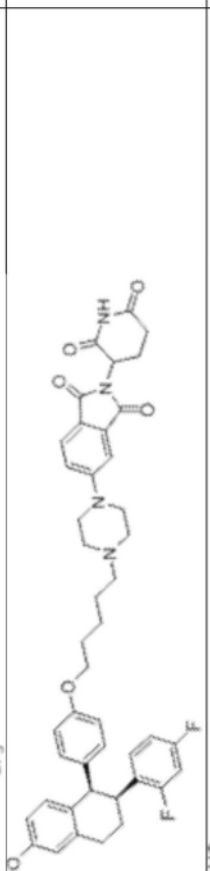
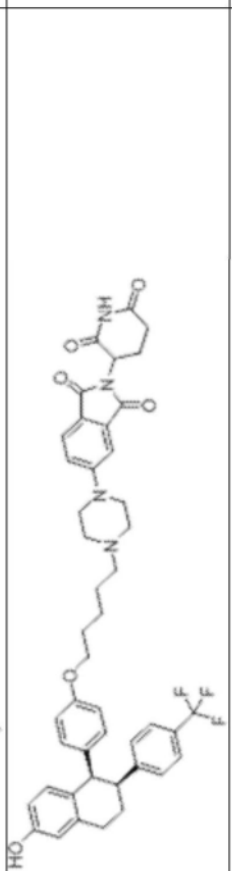
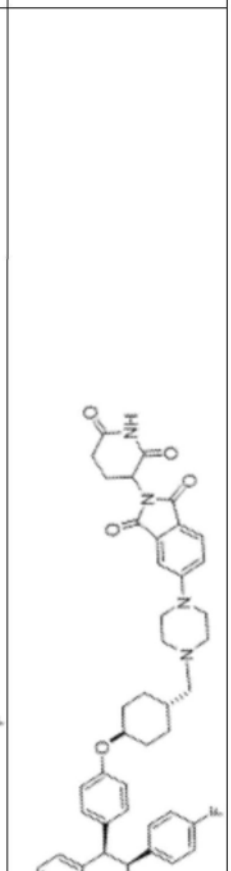
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
129			794.87		
130		6.5	780.89	781.3	方案 1-14，3-26
131		3.6	762.85	763.3	方案 3-26
132		6.8	794.9	795.3	方案 3-26
133		3.3	770.9	771.3	方案 1-25，3-10

图5续

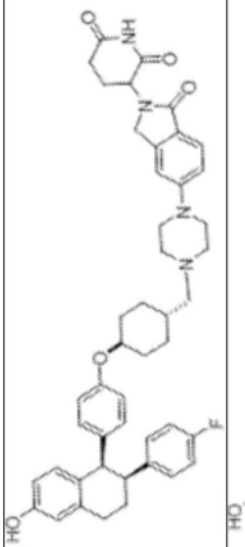
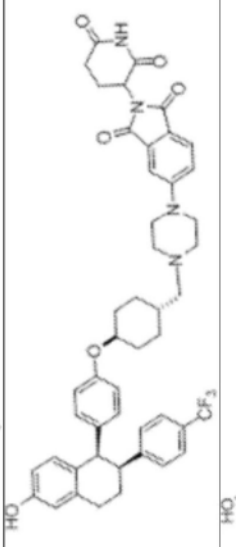
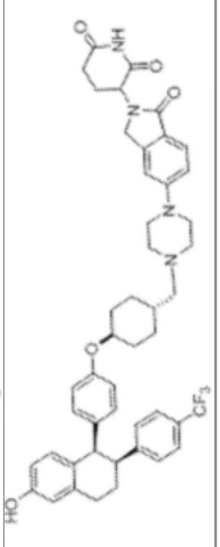
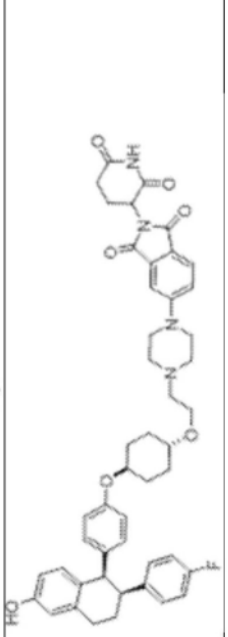
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
134		1.1	756.92	757.4	方案 1-25，3-10
135		13.61	820.91	821.2	方案 1-25，3-10
136		3.1	806.93	807.3	方案 1-25，3-10
137			800.93		

图5续

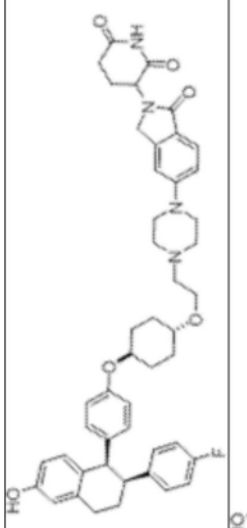
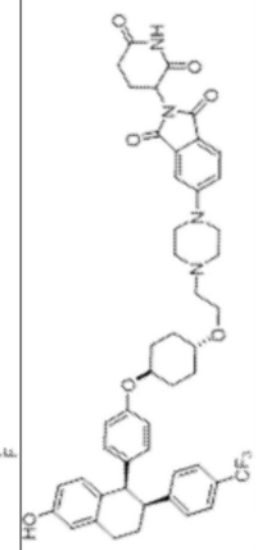
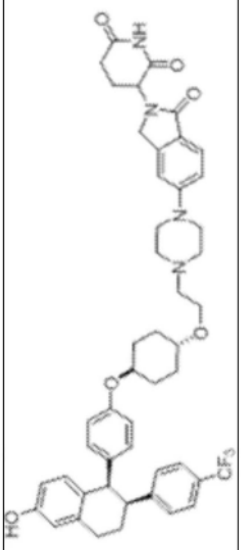
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
138			786.95		
139			850.94		
140			836.95		

图5续

实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
141		33	741.89	742.2	方案 3-5
142		50	697.88	698.2	方案 3-20
143		0.2	697.88	698.2	方案 3-20
144		0.3	713.88	714.2	方案 3-23

图5续

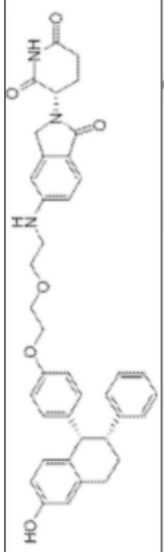
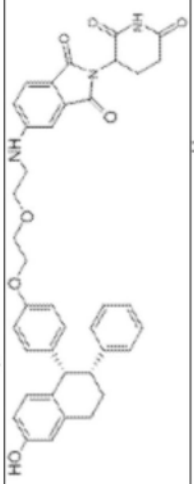
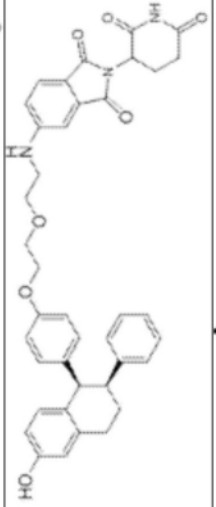
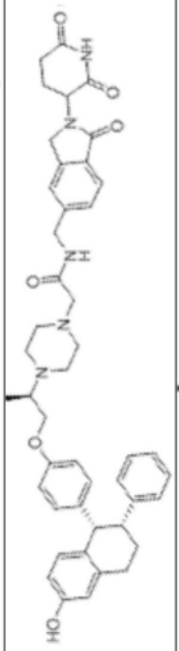
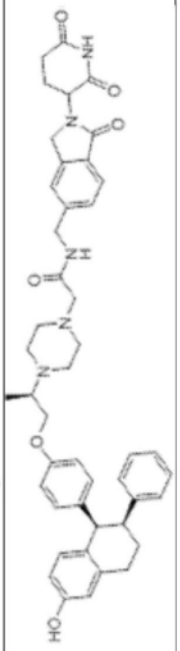
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
145		31	645.76	646.0	方案 3-8
146		0.6	645.76	646.1	方案 3-8
147		>300	659.74	660.1	方案 3-8
148		1.0	659.74	660.1	方案 3-8
149		>300	755.92	756.2	方案 3-28
150		0.8	755.92	756.2	方案 3-28

图5续

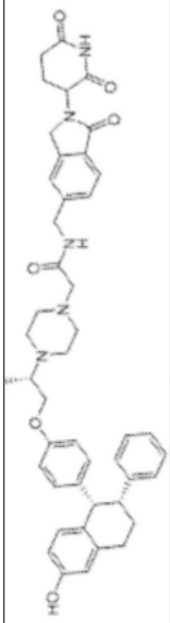
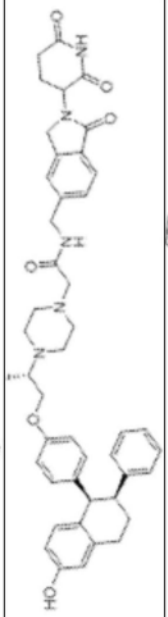
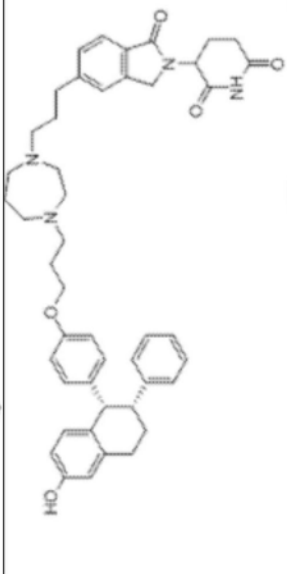
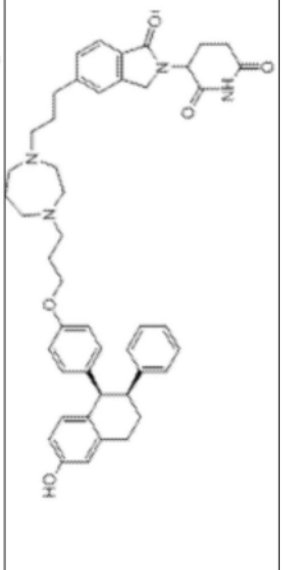
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
151		>300	755.92	756.2	方案 3-28
152		0.2	755.92	756.2	方案 3-28
153		>300	740.95	741.3	方案 2-36，3-10
154		0.7	740.95	741.3	方案 2-36，3-10

图5续

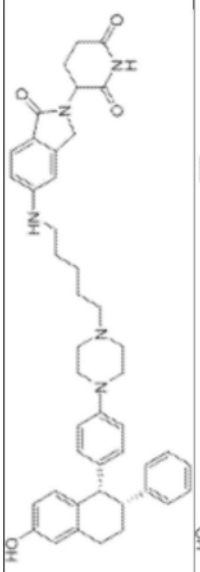
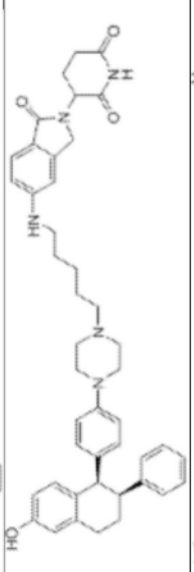
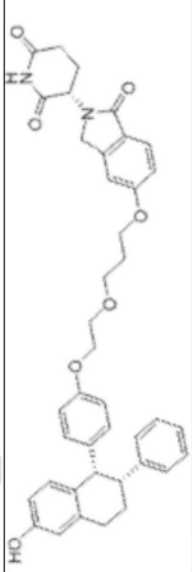
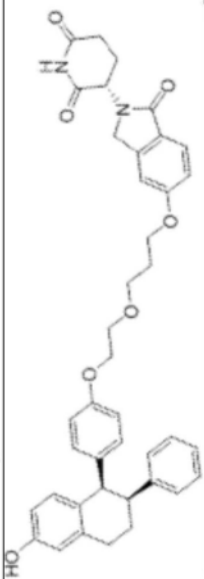
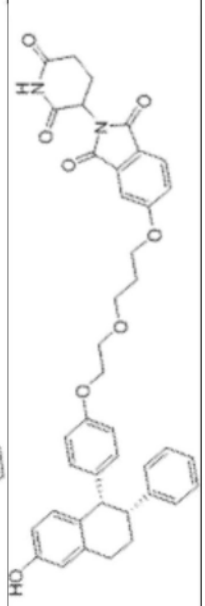
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
155		73	711.91	712.6	方案 3-20
156		0.4	711.91	712.6	方案 3-20
157		23	660.77	661.5	方案 3-10
158		2.2	660.77	661.5	方案 3-16
159		>300	674.75	675.5	方案 3-16

图5续

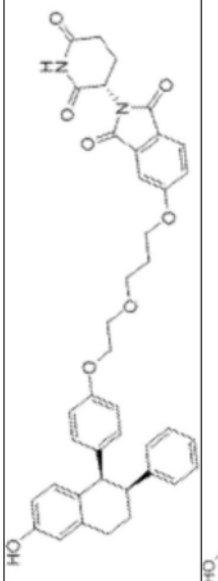
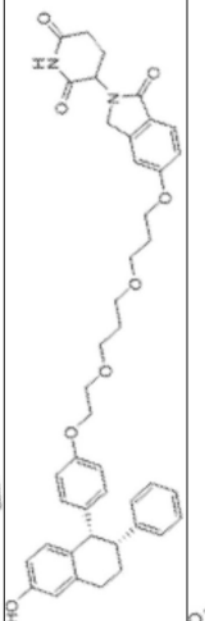
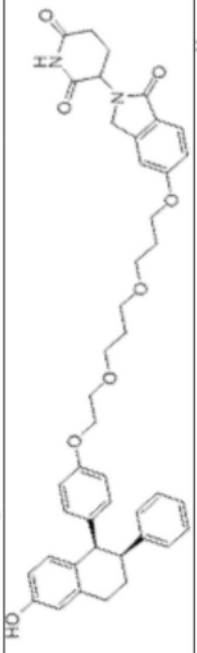
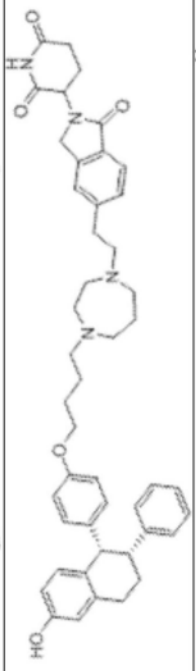
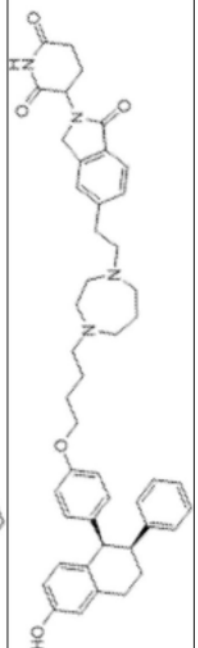
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
160		2.8	674.75	675.5	方案 3-16
161		>300	718.85	719.5	方案 3-16
162		1.8	718.85	719.5	方案 3-16
163		>300	740.95	741.6	方案 3-29
164		1.2	740.95	741.4	方案 3-29

图5续

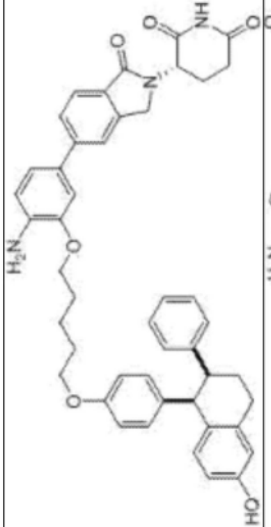
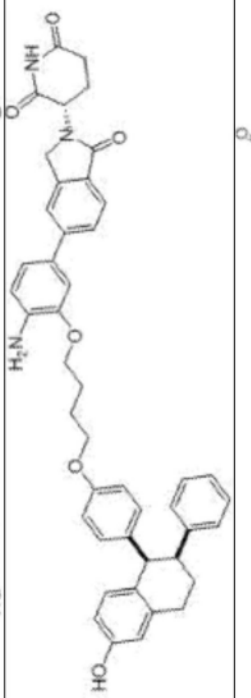
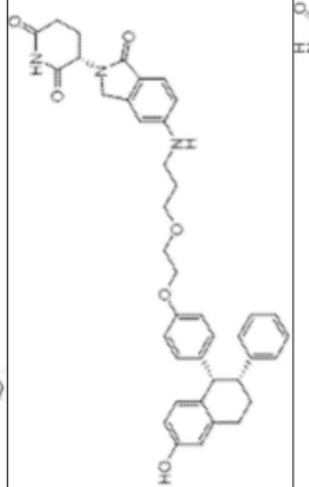
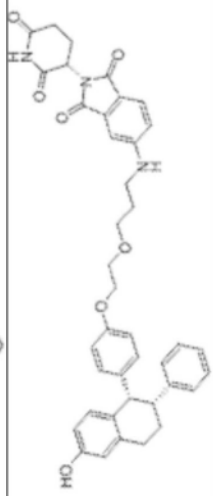
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
165		9.4	735.88	736.6	方案 3-30
166		6.1	721.85	722.5	方案 3-30
167		25	659.78	660.0	方案 3-8
168		>300	673.77	674.3	方案 3-8

图5续

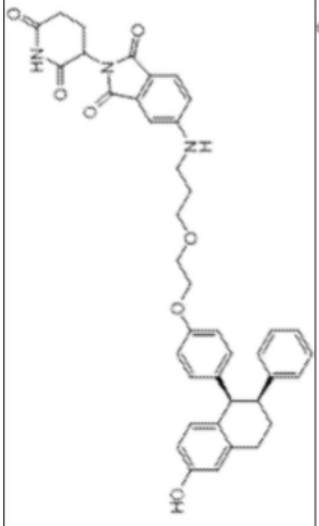
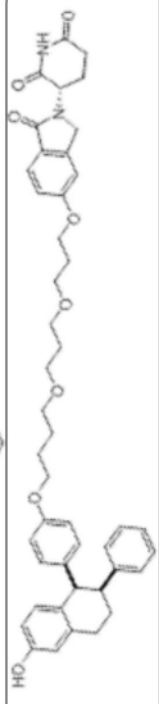
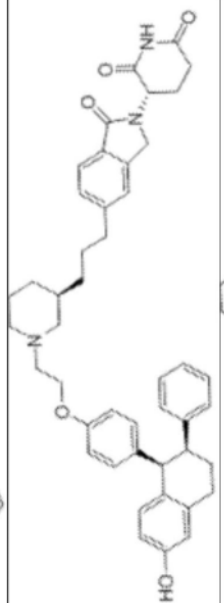
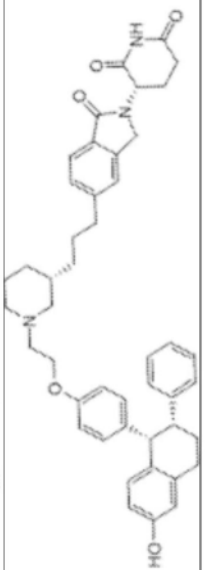
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
169		3.5	673.77	674.3	方案 3-8
170		5.1	746.9	747.3	方案 3-8
171		0.4	711.9	712.3	方案 3-31
172		44	711.9	712.4	方案 3-31

图5续

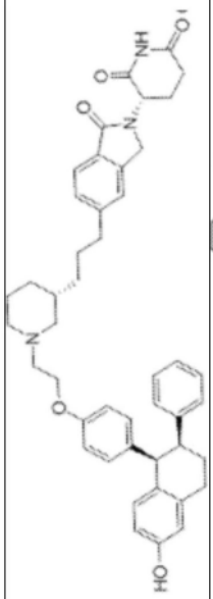
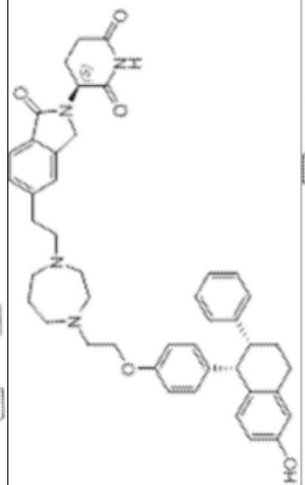
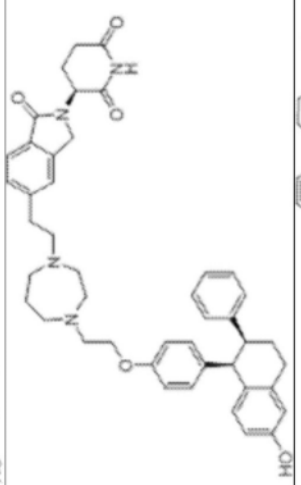
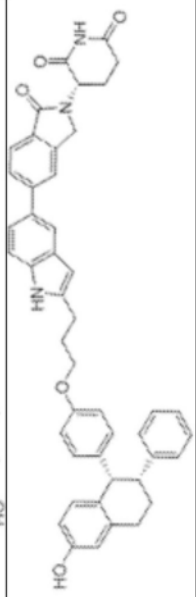
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
173		0.5	711.9	714.4	方案 3-31
174		94	712.89	713.3	方案 3-29
175		0.6	712.89	713.3	方案 3-29
176		>300	715.85	716.3	方案 3-32

图5续

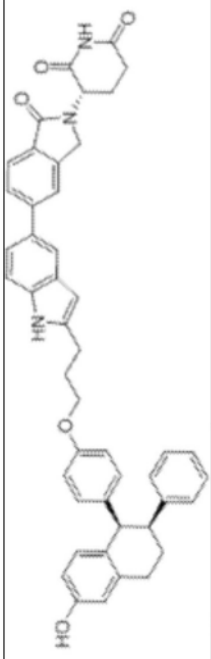
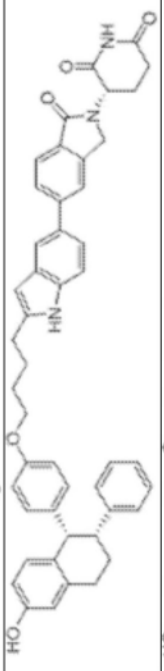
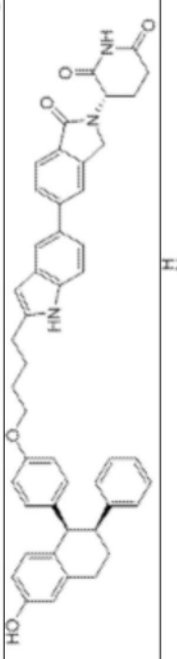
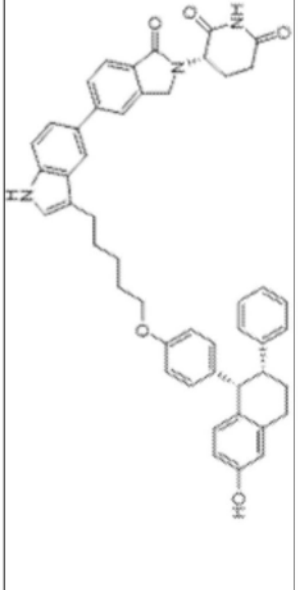
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
177		9.1	715.85	716.3	方案 3-32
178		>300	729.88	730.3	方案 3-32
179		9.9	729.88	730.3	方案 3-32
180		>300	743.9	744.3	方案 3-33

图5续

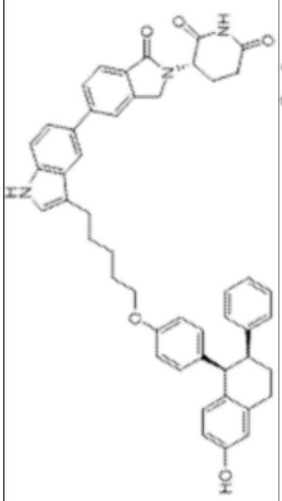
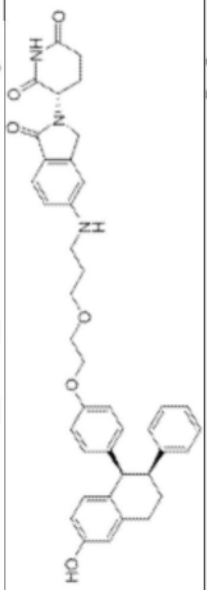
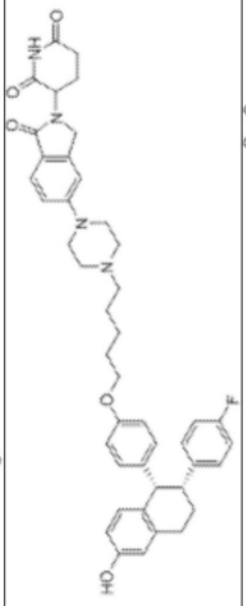
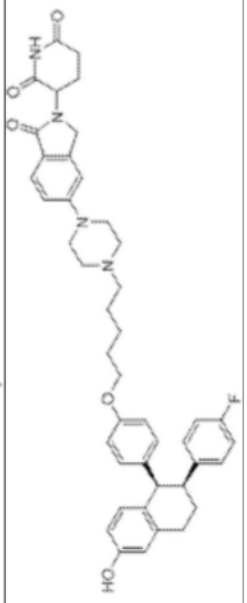
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
181		10	743.9	744.3	方案 3-33
182		1.5	659.78	660.3	方案 3-8
183		>300	730.88	731.3	方案 3-10
184		1.8	730.88	731.3	方案 3-10

图5续

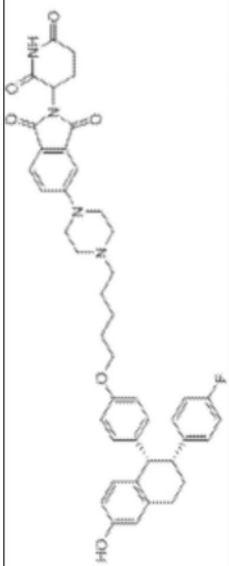
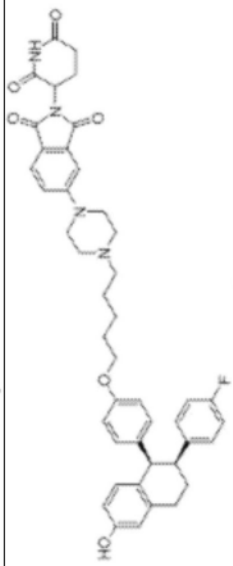
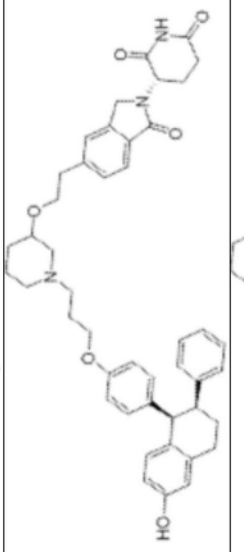
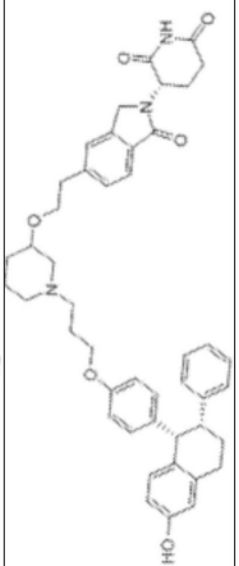
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
185		>300	744.86	745.3	方案 3-10
186		3.9	744.86	745.3	方案 3-10
187		0.15	727.9	728.3	方案 3-34
188		20.8	727.9	728.3	方案 3-34

图5续

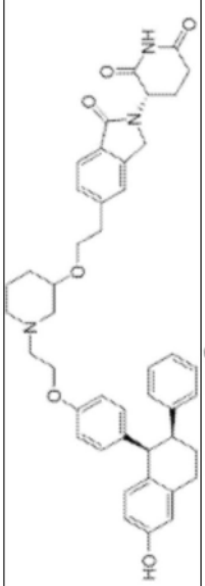
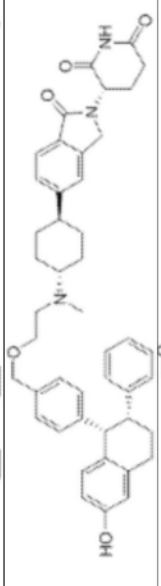
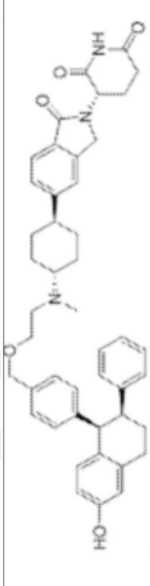
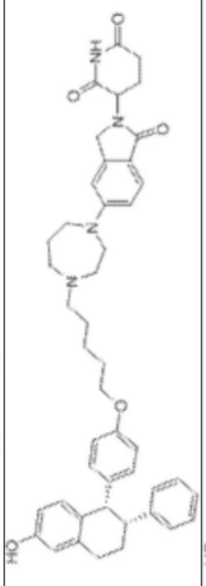
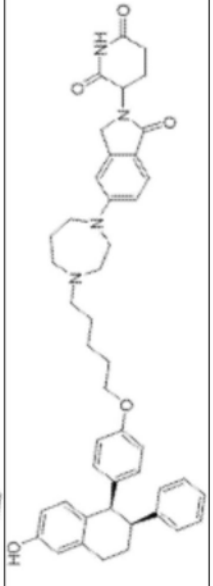
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
189		0.38	713.88	714.3	方案 3-34
190		>300	711.91	712.3	方案 3-35
191		0.87	711.91	712.3	方案 3-35
192		>300	726.92	727.3	方案 2-32，3-10
193		0.5	726.92	727.3	方案 2-32，3-10

图5续

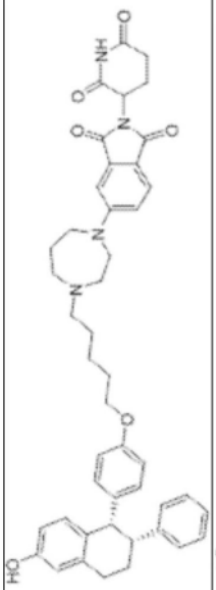
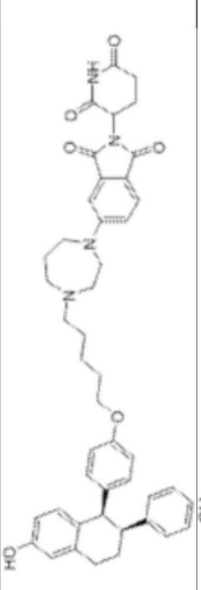
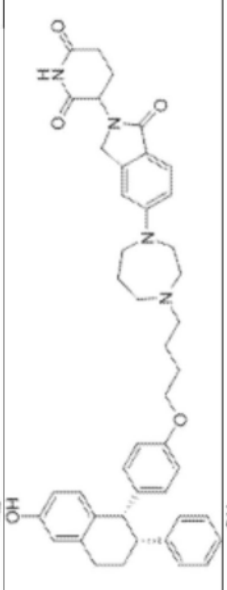
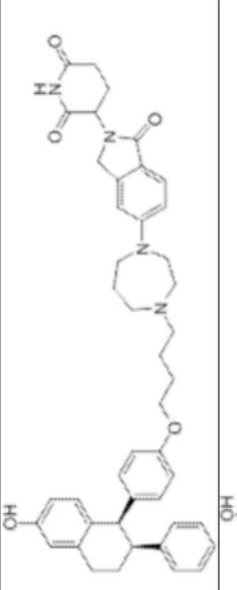
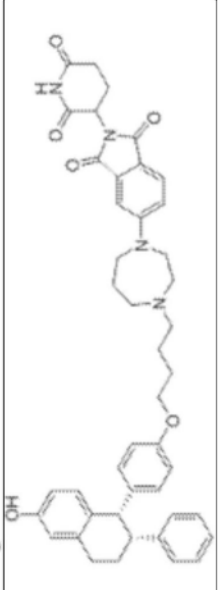
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
194		>300	740.9	741.3	方案 2-32，3-10
195		0.8	740.9	741.3	方案 2-32，3-10
196		>300	712.89	713.3	方案 2-32，3-10
197		0.2	712.89	713.3	方案 2-32，3-10
198		>300	726.87	727.3	方案 2-32，3-10

图5续

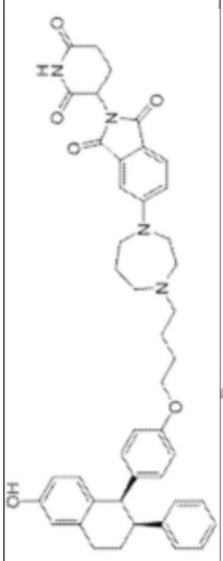
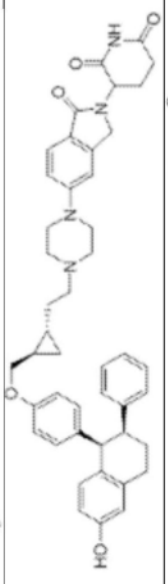
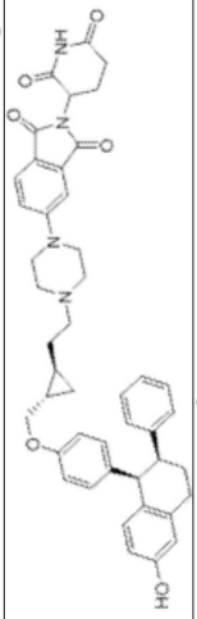
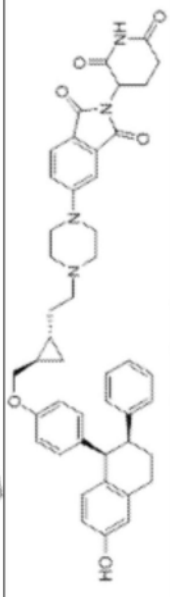
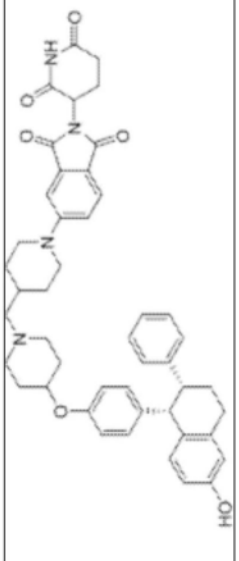
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
199		0.63	726.87	727.3	方案 2-32，3-10
200		0.72	724.9	725.3	方案 3-36
201		1.98	738.89	739.2	方案 3-36
202		1.91	738.89	739.2	方案 3-36
203		>300	752.91	753.2	方案 3-37

图5续

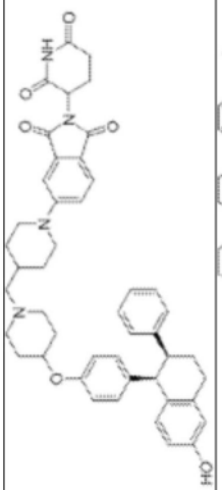
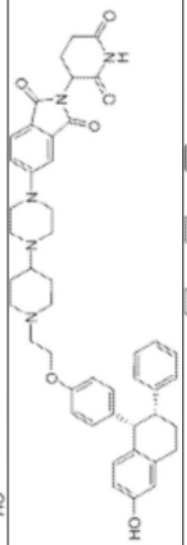
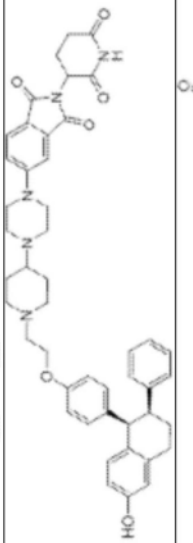
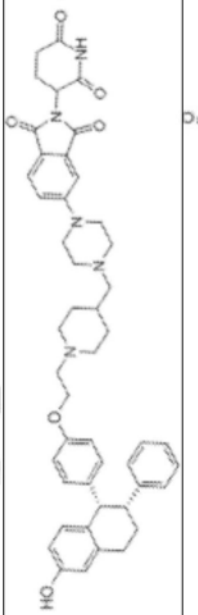
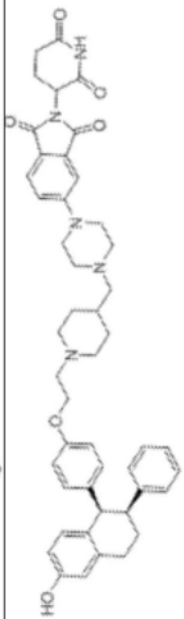
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
204		0.26	752.91	753.2	方案 3-37
205		61.5	767.93	768.3	方案 3-27
206		0.27	767.93	768.3	方案 3-27
207		110.4	781.95	782.3	方案 2-33，3-10
208		0.85	781.95	782.3	方案 2-33，3-10

图5续

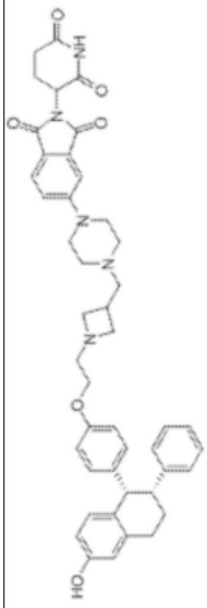
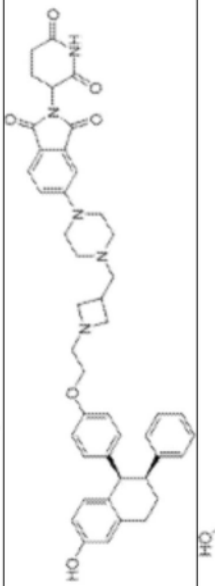
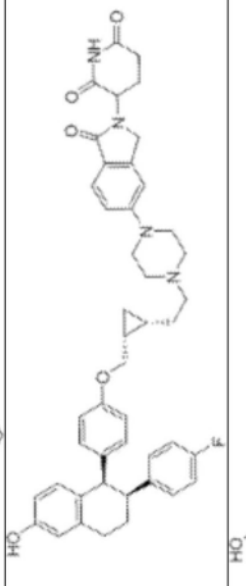
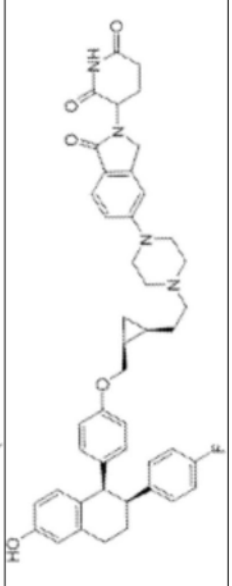
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
209		68.3	753.9	754.3	方案 3-39
210		0.36	753.9	754.3	方案 3-39
211		2.03	742.89	743.3	方案 3-36
212		1.6	742.89	743.33	方案 3-36

图5续

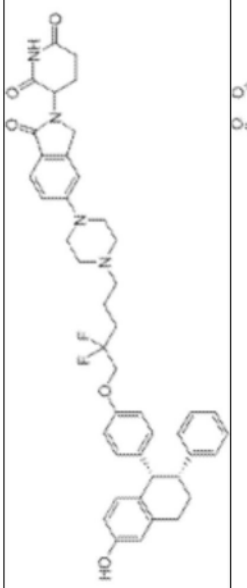
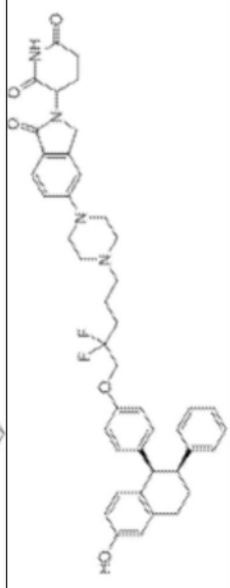
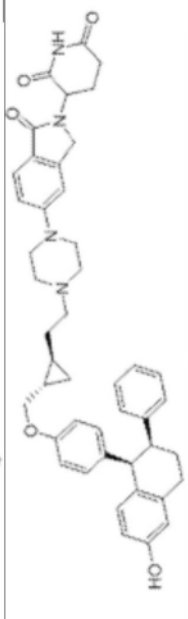
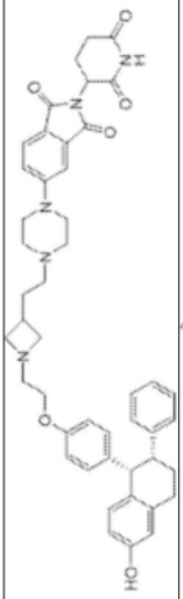
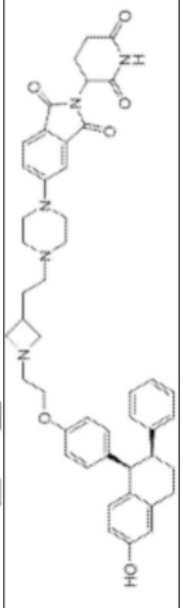
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
213		>300	748.87	749.2	方案 3-40
214		1.29	748.87	749.2	方案 3-40
215		0.95	724.9	725.3	方案 3-36
216		>300	767.93	768.6	方案 3-39
217			767.93	768.6	方案 3-39

图5续

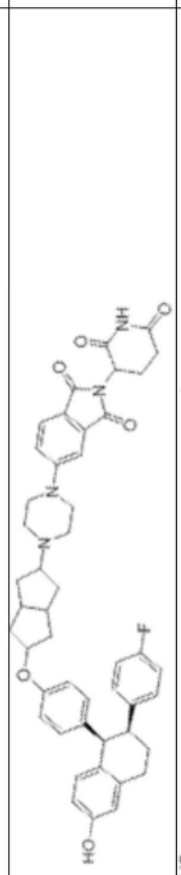
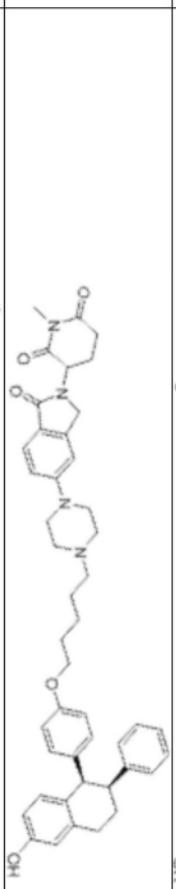
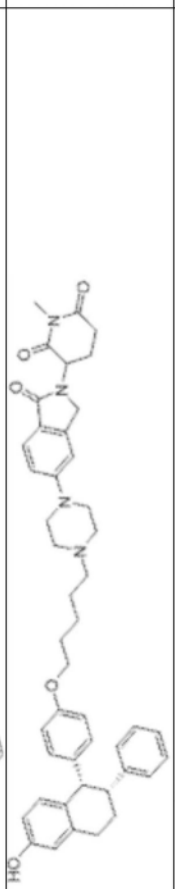
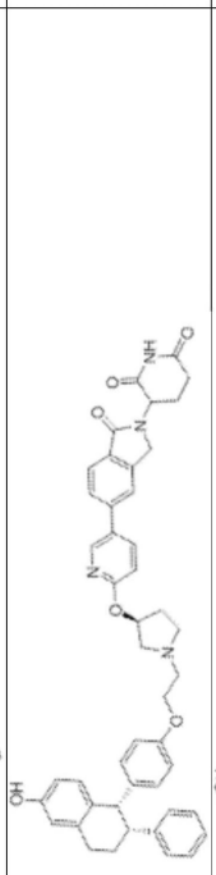
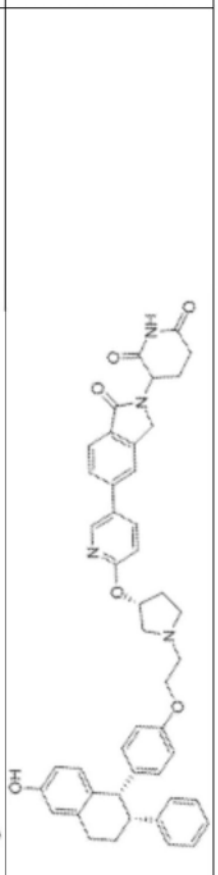
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
218		4.6	782.91	783.6	方案 3-41
219		1.1	726.92	727.6	方案 2-28，3-10
220		>300	726.92	727.6	方案 2-28，3-10
221		34.5	748.88	749.5	方案 3-42
222		67.2	748.88	749.5	方案 3-42

图5续

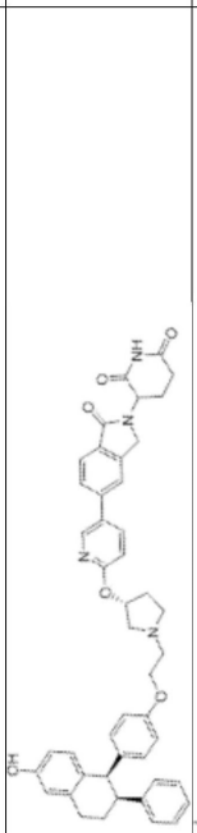
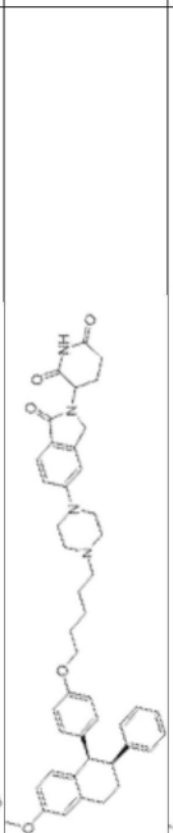
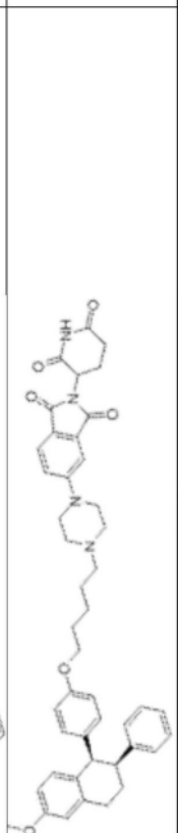
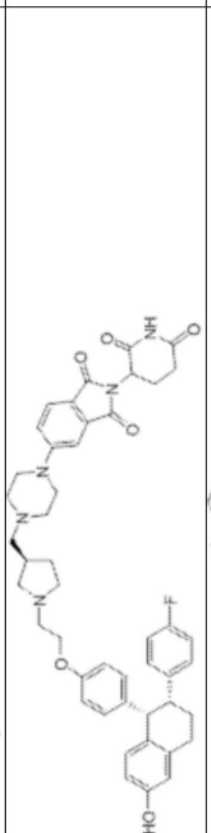
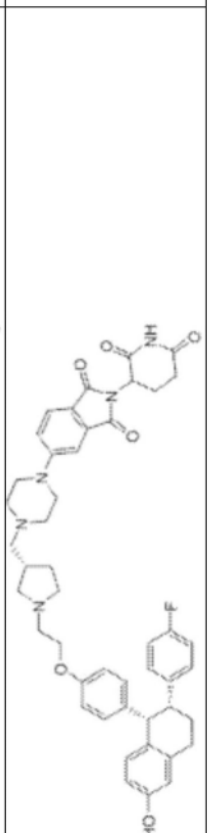
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
223		0.37	748.88	749.5	方案 3-42
224		16.1	726.92	727.6	方案 3-10
225		106.1	740.9	741.6	方案 3-10
226		>300	785.92	786.6	方案 3-43
227		>300	785.92	786.6	方案 3-43

图5续

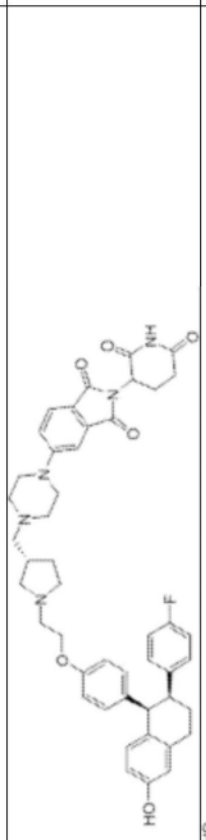
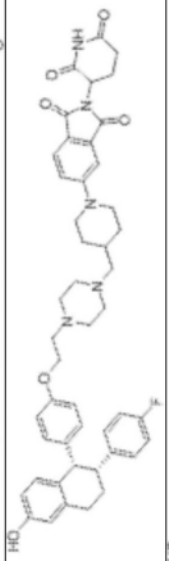
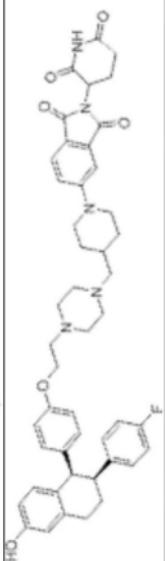
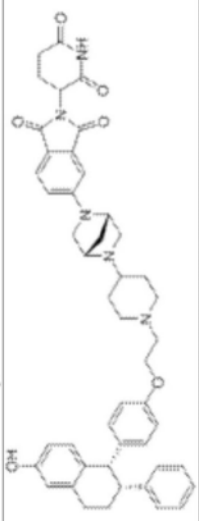
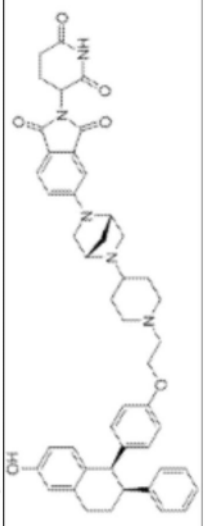
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
228		0.26	785.92	786.6	方案 3-43
229		>300	799.94	800.6	方案 2-34，3-10
230		0.59	799.94	800.6	方案 2-34，3-10
231		>300	779.94	780.6	方案 3-27
232		1.5	779.94	780.6	方案 3-27

图5续

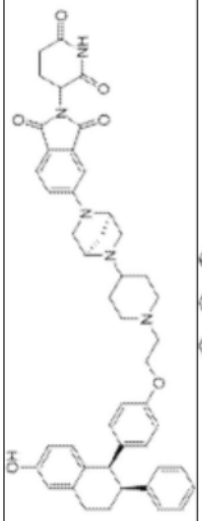
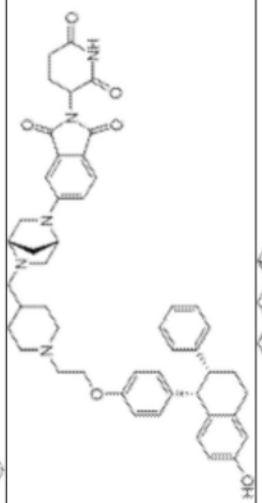
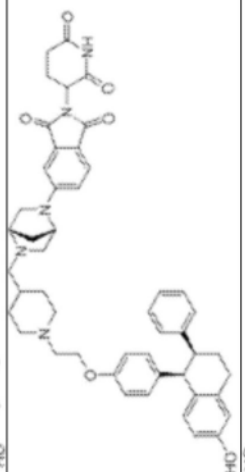
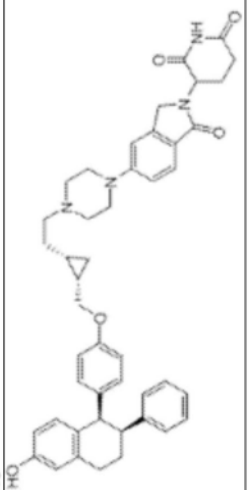
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
233		0.47	779.94	780.6	方案 3-27
234		>300	793.97	784.6	方案 2-33，3-10
235		1.7	793.97	794.6	方案 2-33，3-10
236		1.3	724.91	725.6	方案 3-36

图5续

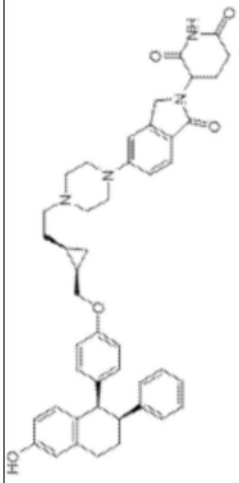
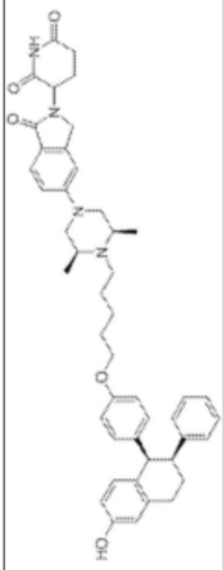
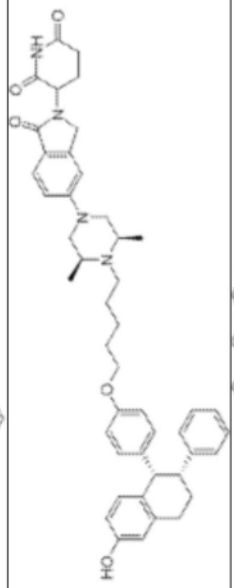
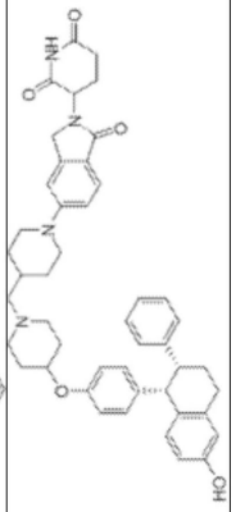
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
237		0.17	724.91	725.6	方案 3-36
238		7.7	740.95	741.6	方案 2-35，3-44
239		>300	740.95	741.6	方案 2-35，3-44
240		2.9	738.93	739.6	方案 3-38

图5续

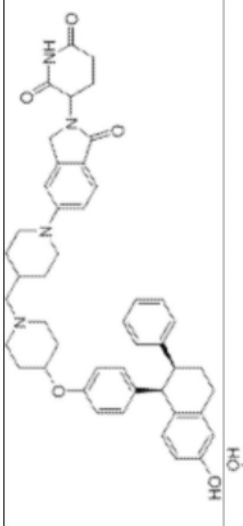
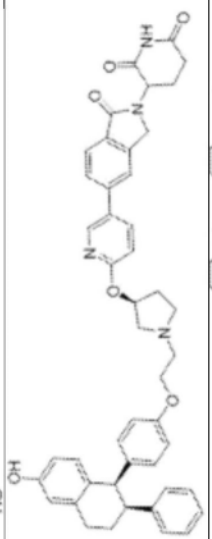
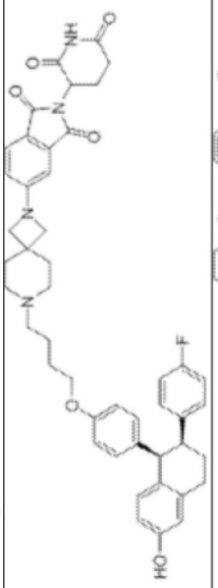
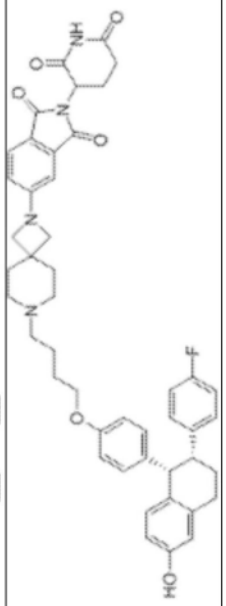
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
241		0.92	738.93	739.6	方案 3-38
242		0.34	748.88	749.5	方案 3-42
243		1.1	770.90	771.6	方案 2-8，3-10
244		69.2	770.90	771.6	方案 2-8，3-10

图5续

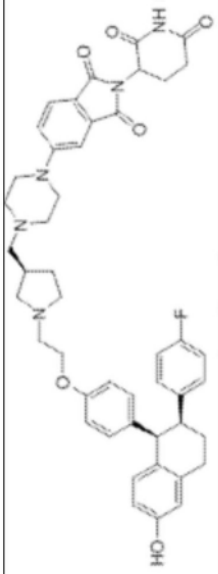
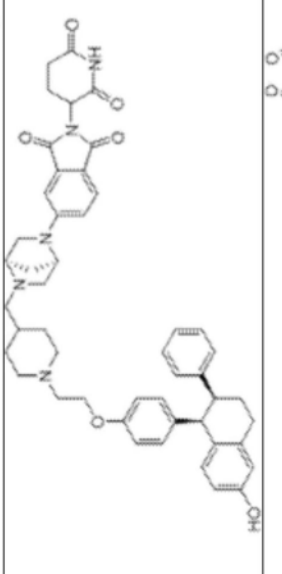
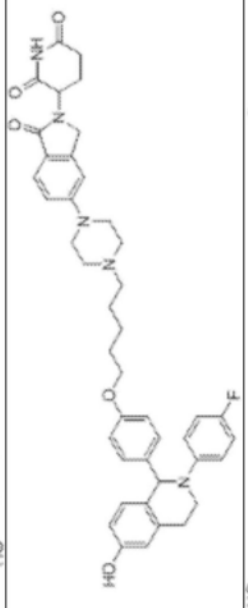
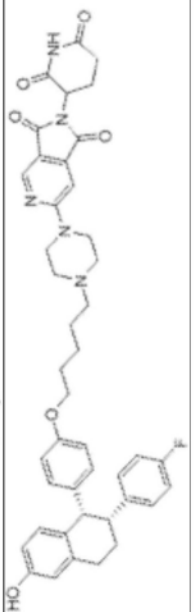
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
245		1.1	785.92	786.6	方案 1-24，3-10
246		5.6	793.97	794.6	方案 2-33，3-10
247		2.4	731.87	732.6	方案 1-26，3-10
248		>300	745.85	746.5	方案 2-6，3-10

图5续

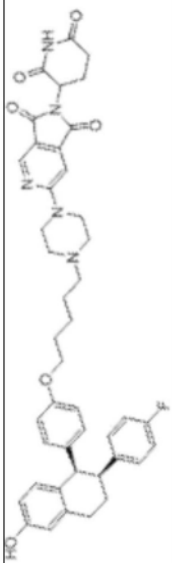
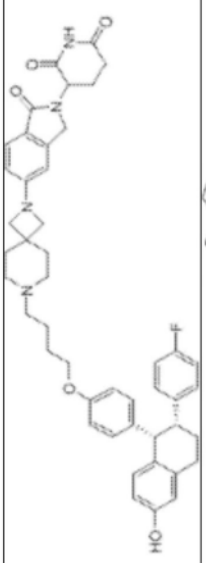
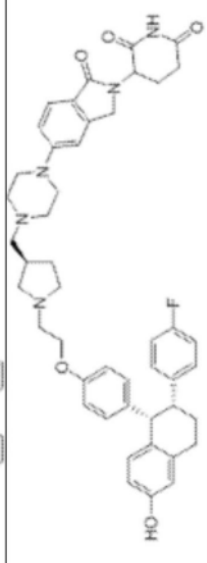
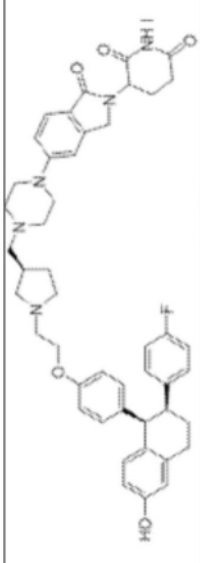
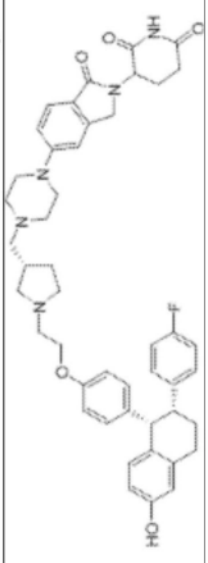
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
249		4.7	745.85	746.5	方案 2-6，3-10
250		51.8	756.37	757.6	方案 2-8，3-10
251		88.9	771.93	772.6	方案 3-43
252		0.76	771.93	772.6	方案 3-43
253		64.1	771.93	772.6	方案 3-43

图5续

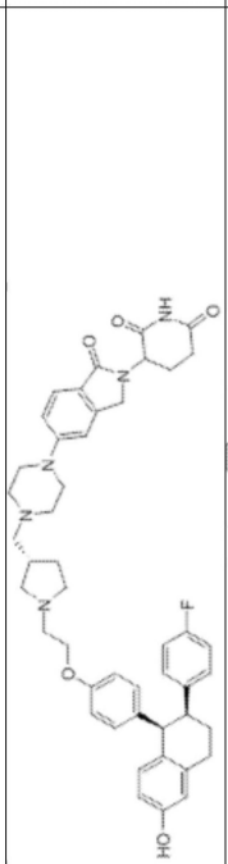
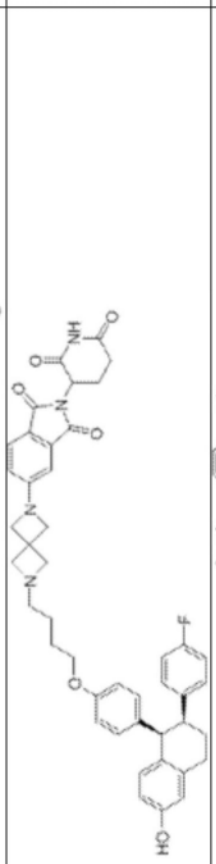
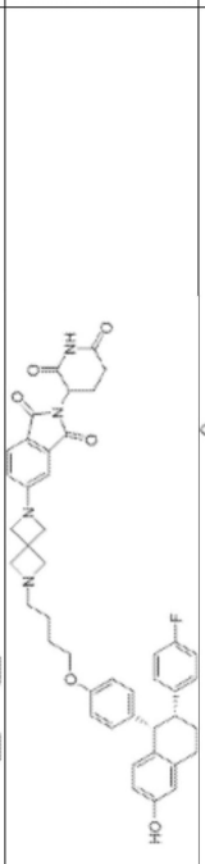
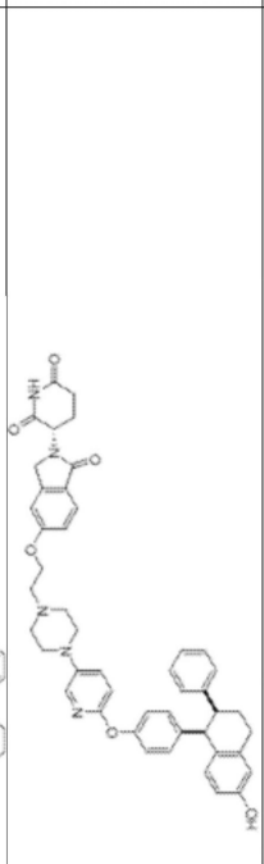
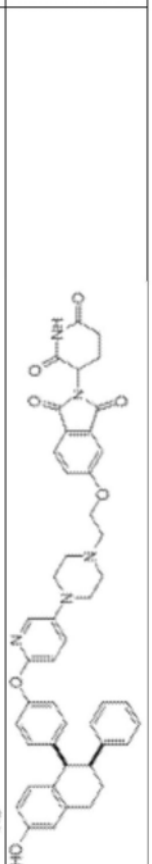
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
254		0.7	771.93	772.6	方案 3-43
255		0.16	742.85	743.5	方案 2-37，3-10
256		30.7	742.85	743.5	方案 2-37，3-10
257		3.4	763.9	764.6	方案 1-27，2-38
258		10.7	777.88	778.5	方案 3-45

图5续

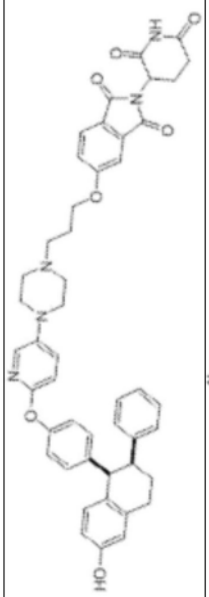
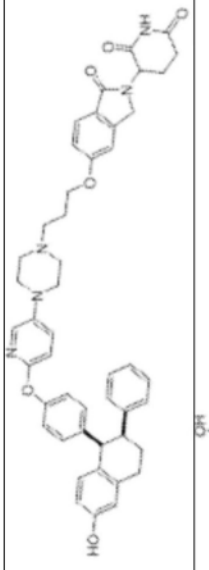
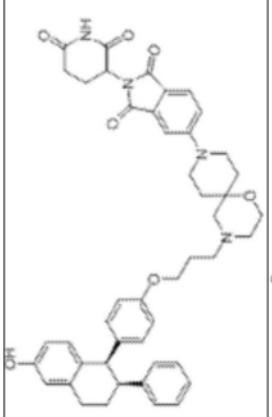
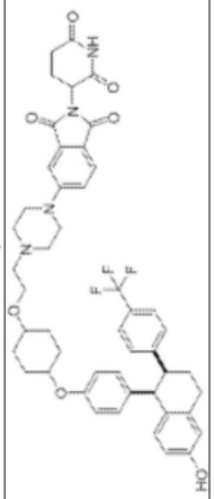
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
259		6.3	791.91	792.6	方案 3-45
260		2.5	777.92	778.6	方案 3-45
261		4.6	768.91	769.6	方案 3-46
262		9	850.94	851.6	方案 3-47

图5续

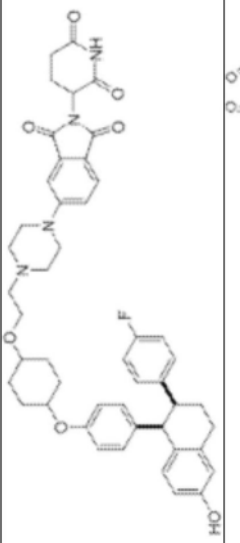
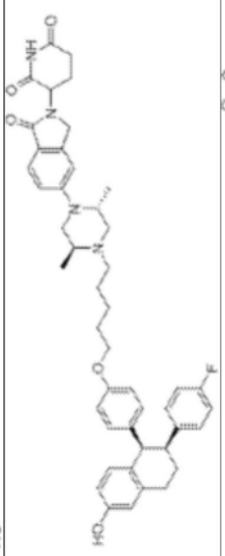
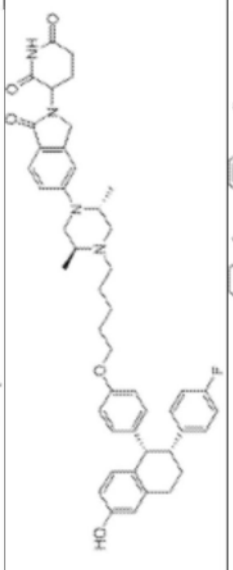
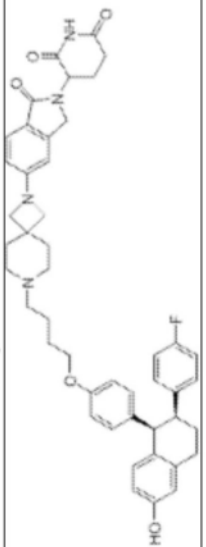
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
263		5.9	800.93	801.6	方案 3-47
264		1.72	758.94	759.6	方案 2-5，3-10
265		>300	758.94	759.6	方案 2-5，3-10
266		0.2	756.92	757.6	方案 2-8，3-10

图5续

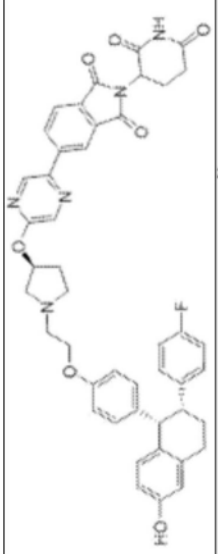
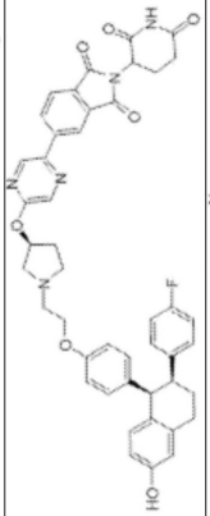
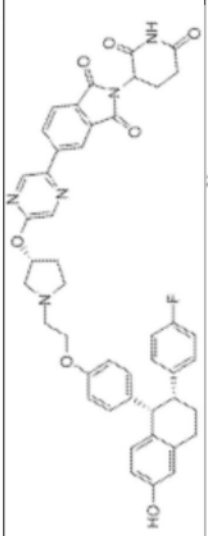
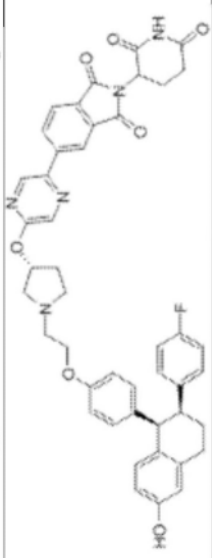
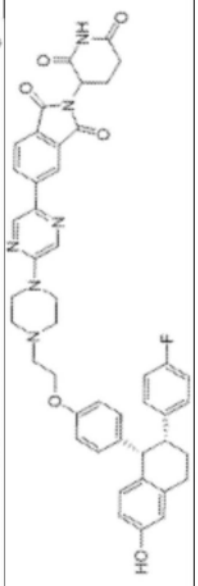
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
267		135.8	781.84	782.5	方案 3-48
268		1.5	781.84	782.5	方案 3-48
269		68.2	781.84	782.5	方案 3-48
270		1.3	781.84	782.5	方案 3-48
271		>300	780.86	781.5	方案 3-48

图5续

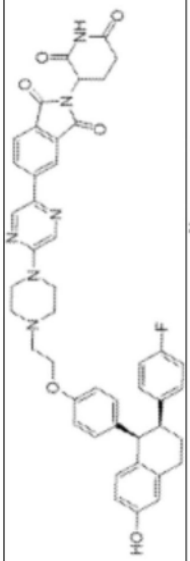
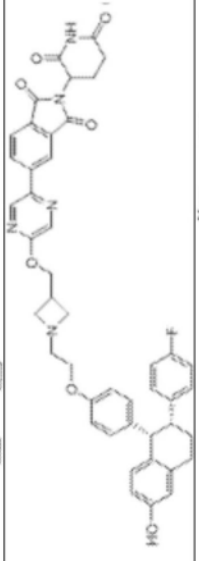
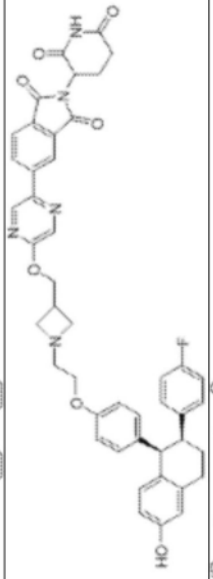
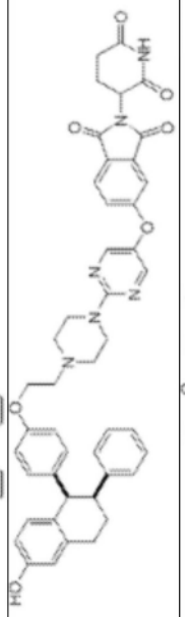
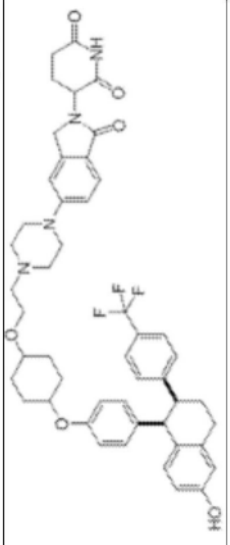
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
272		2.5	780.86	781.5	方案 3-48
273		57.6	781.84	782.5	方案 3-48
274		0.17	781.84	782.5	方案 3-48
275		4	778.87	779.5	方案 3-49
276		4.5	836.95	837.6	方案 3-47

图5续

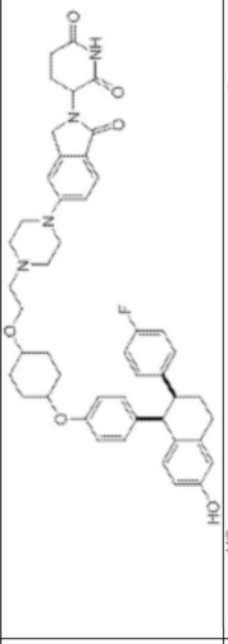
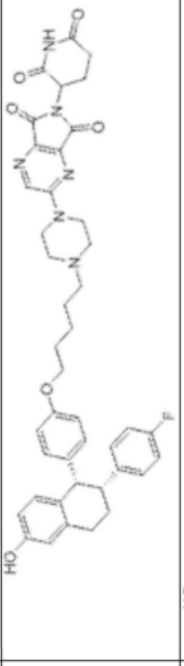
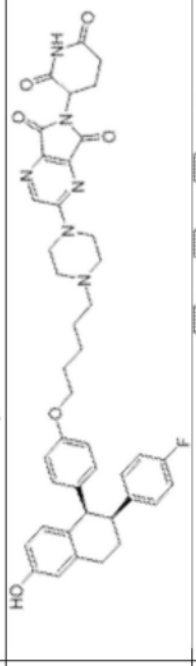
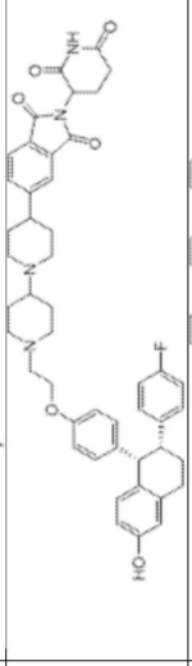
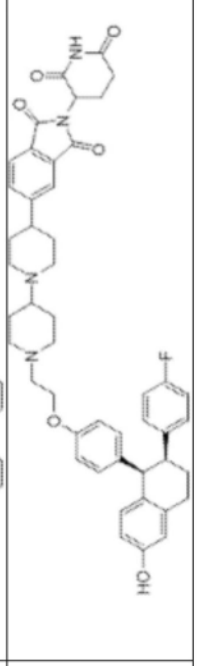
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
277		2	786.95	787.6	方案 3-47
278		40.1	746.84	747.5	方案 2-9，3-48
279		1.3	746.84	747.5	方案 2-9，3-48
280		>300	748.93	785.6	方案 3-50
281		2	784.93	785.6	方案 3-50

图5续

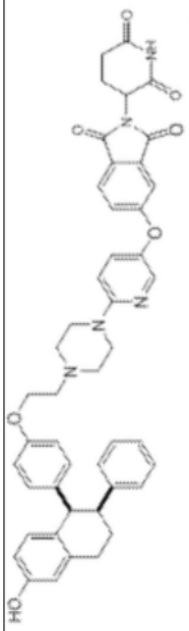
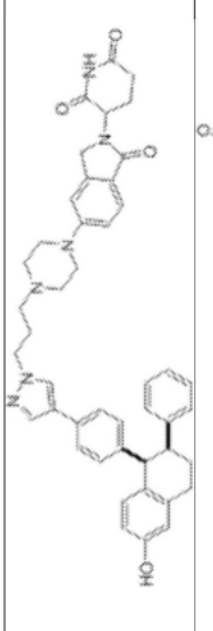
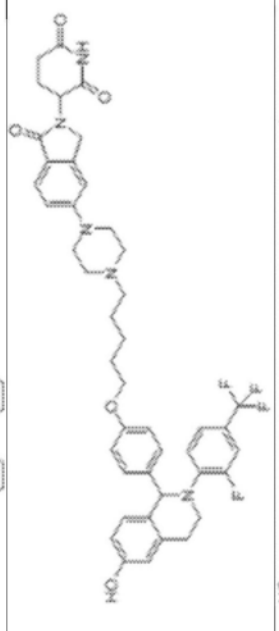
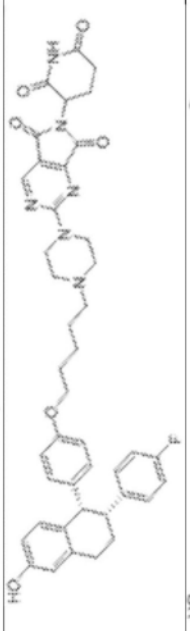
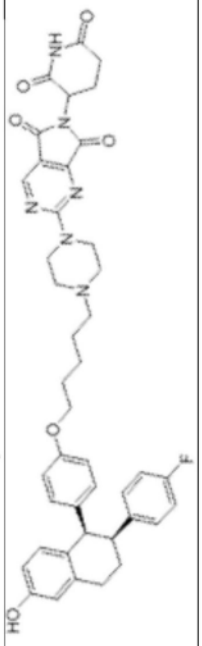
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
282		4.4	777.88	778.5	方案 3-49
283		0.8	734.90	735.6	方案 3-51
284		4.1	799.87	800.6	方案 1-26，3-10
285		125.9	746.84	747.5	方案 2-10，3-48
286		13.1	746.84	747.5	方案 2-10，3-48

图5续

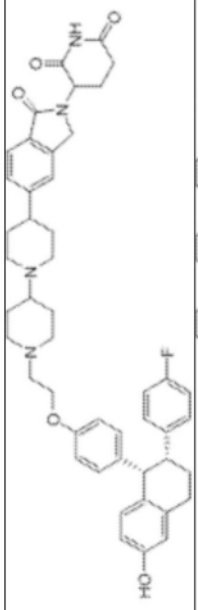
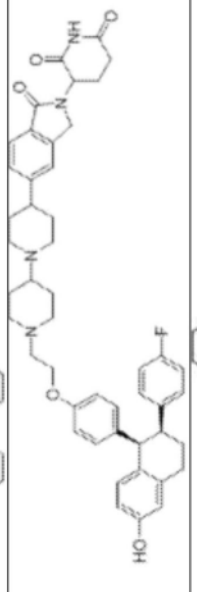
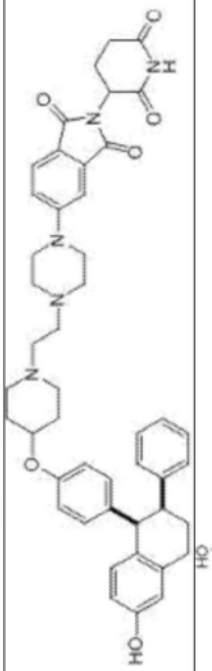
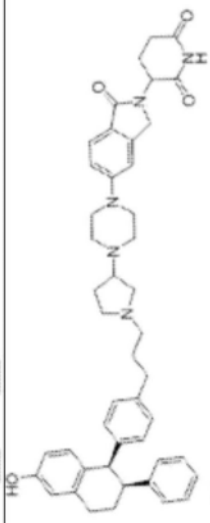
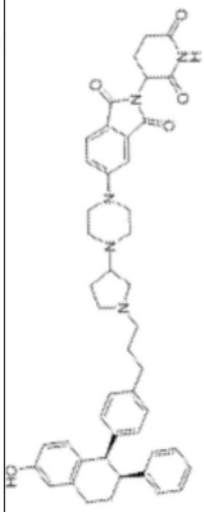
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
287		98	770.95	771.6	方案 3-50
288		1.6	770.95	771.6	方案 3-50
289		0.61	767.93	768.6	方案 3-52
290		0.32	737.95	738.6	方案 1-28，2-39
291		0.24	751.93	752.6	方案 1-28，2-39

图5续

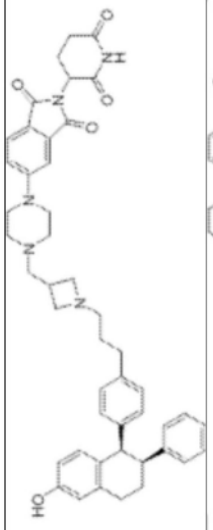
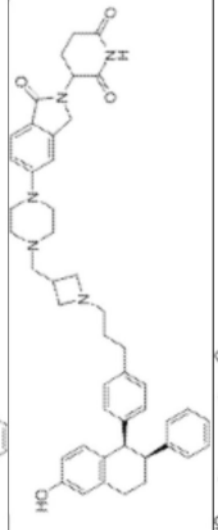
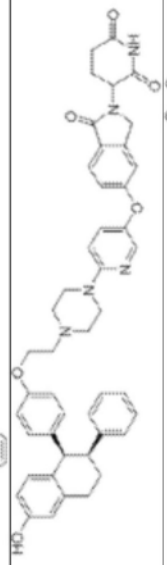
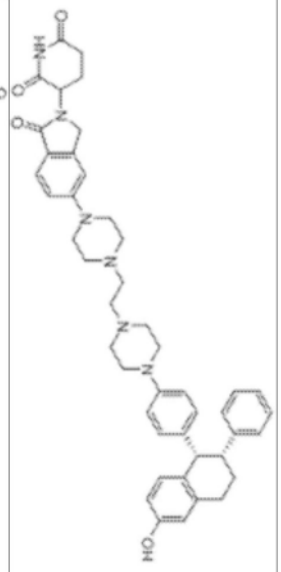
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
292		0.19	751.93	752.6	方案 1-28，2-33
293		1.2	737.95	738.6	方案 1-28，2-33
294		1.6	763.90	764.6	方案 3-53
295		137.5	738.93	739.6	方案 1-4，3-54

图5续

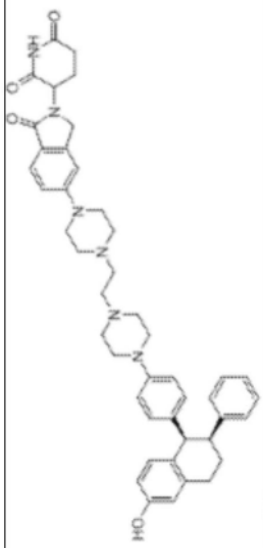
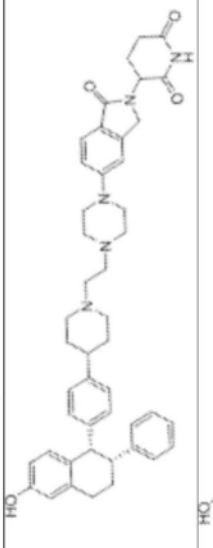
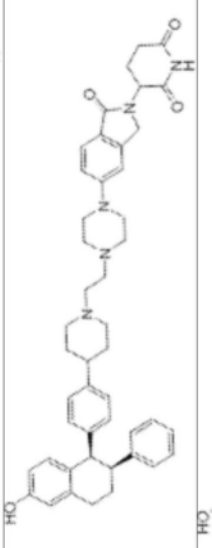
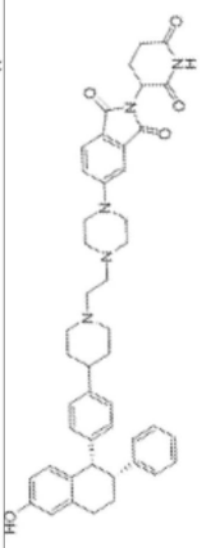
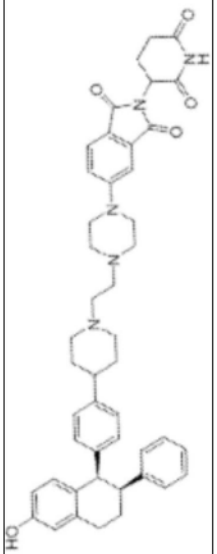
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
296		0.55	738.93	739.6	方案 1-4，3-54
297		69.8	737.95	738.6	方案 3-54
298		0.32	737.95	738.6	方案 3-54
299		>100	751.93	752.6	方案 3-52，3-54
300		0.45	751.93	752.6	方案 3-52，3-54

图5续

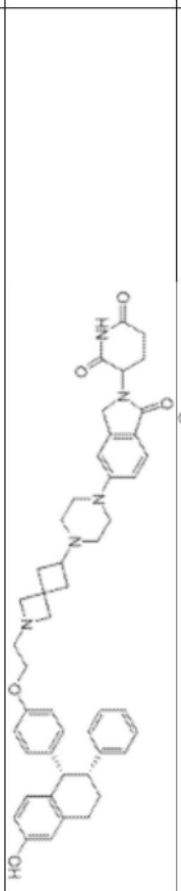
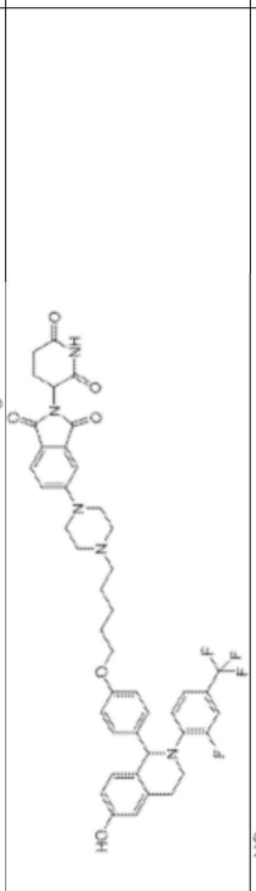
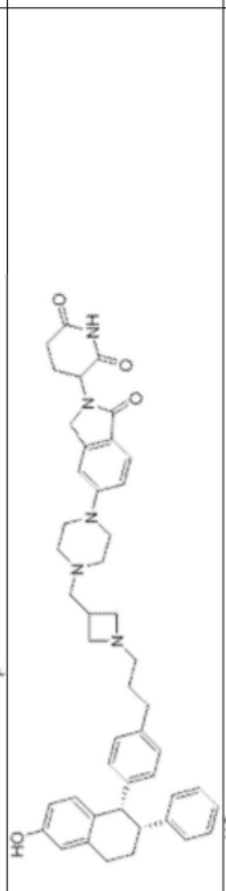
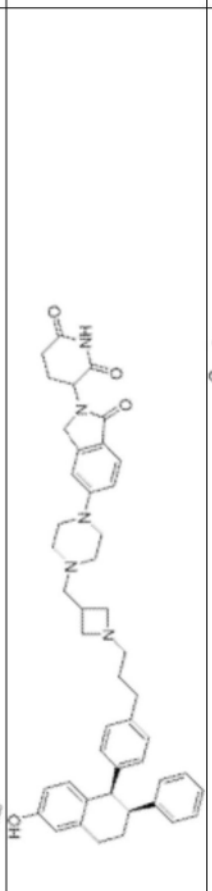
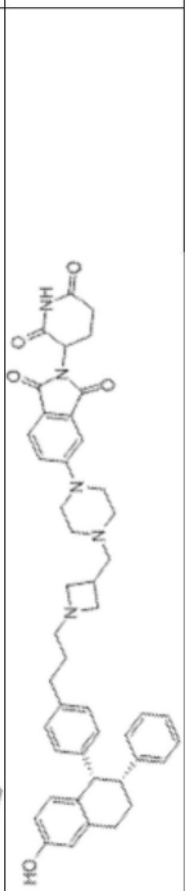
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
301		>100	765.96	766.6	方案 2-8，3-10
302		7	813.85	814.5	方案 1-26，3-10
303		66.3	737.95	738.6	方案 1-28，2-33
304		0.64	737.95	738.6	方案 1-28，2-33
305		32.8	751.93	752.6	方案 1-28，2-33

图5续

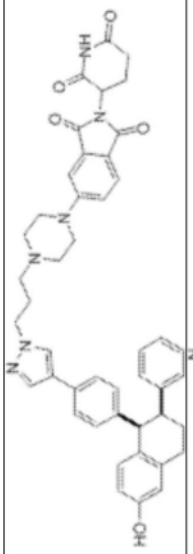
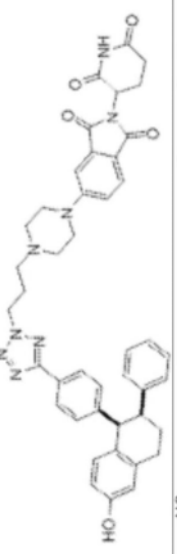
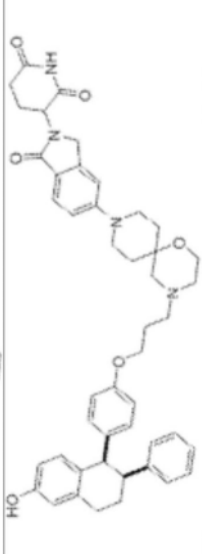
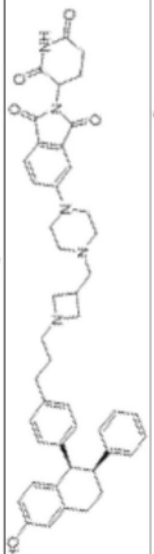
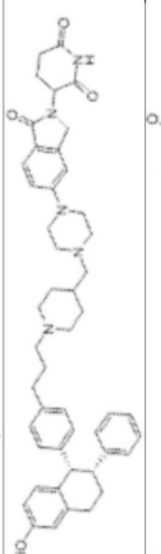
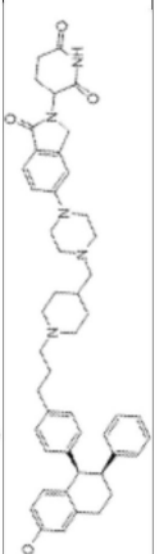
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
306		1.2	748.88	749.5	方案 3-51
307		2	750.86	751.5	方案 1-29，2-1
308		3.4	754.93	755.6	方案 3-55
309		0.09	751.93	752.6	方案 1-28，2-33
310		117	766.00	766.6	方案 1-28，2-33
311		2.5	766.00	766.6	方案 1-28，2-33

图5续

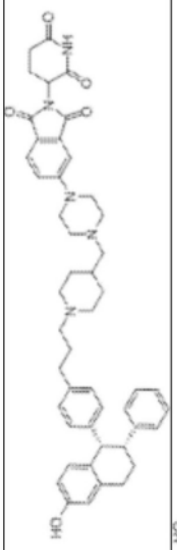
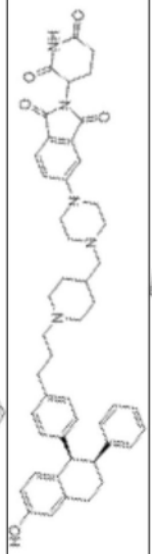
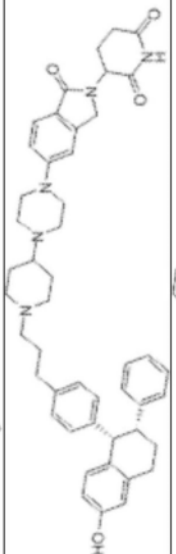
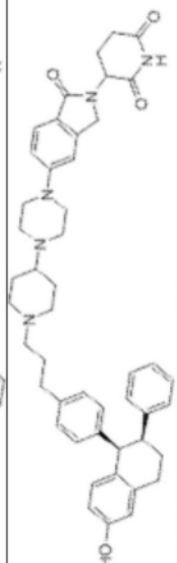
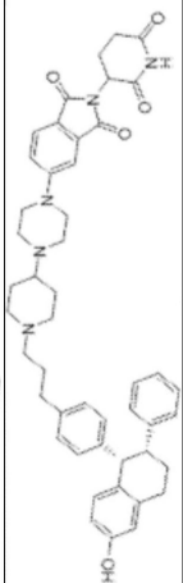
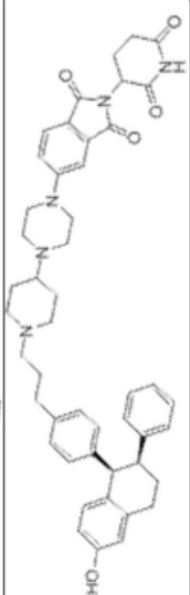
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
312		102.5	779.98	780.6	方案 1-28，2-33
313		1.3	779.98	780.6	方案 1-28，2-33
314		57.6	751.97	752.6	方案 1-28，3-17
315		0.32	751.97	752.6	方案 1-28，3-27
316		12.6	765.96	766.6	方案 1-28，3-27
317		0.25	765.96	766.6	方案 1-28，3-27

图5续

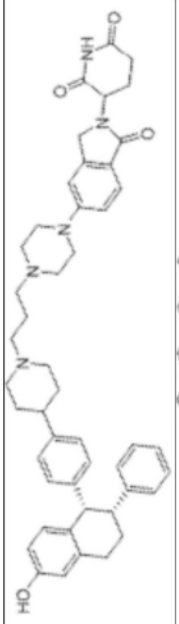
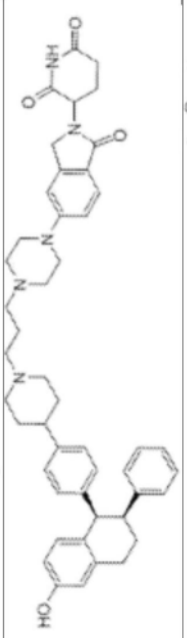
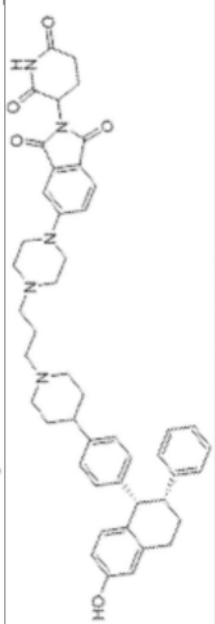
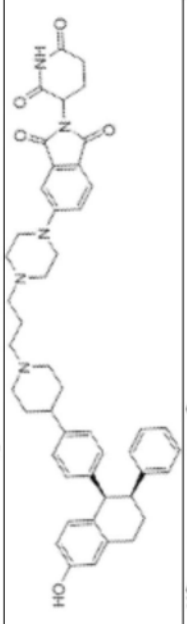
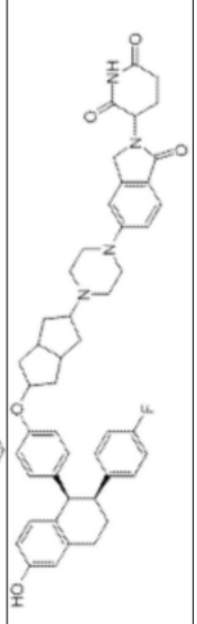
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
318		62.3	751.97	752.6	方案 1-5，3-54
319		1.3	751.97	752.6	方案 1-5，3-54
320		>300	765.96	766.6	方案 1-5，3-52
321		1.6	765.96	766.6	方案 1-5，3-52
322		1.4	768.93	769.6	方案 3-41

图5续

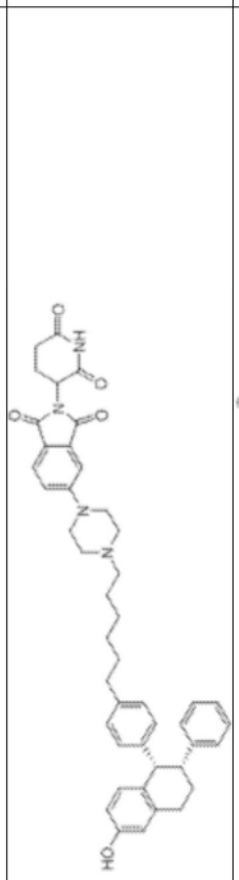
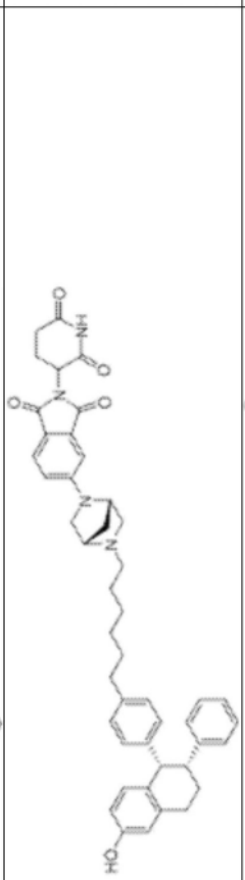
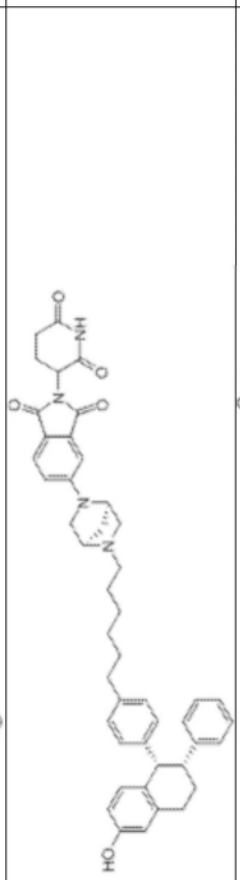
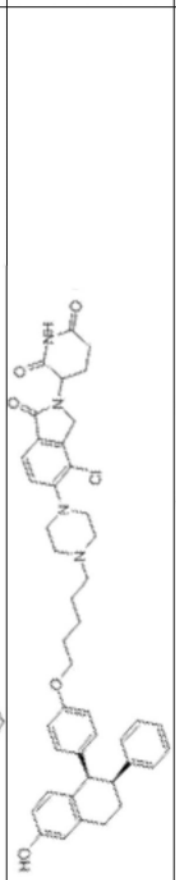
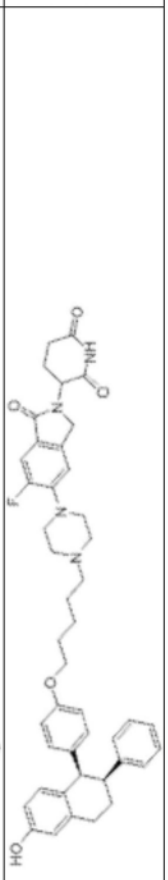
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
323		161.7	724.90	725.6	方案 1-28，3-10
324		79.7	736.91	737.6	方案 1-28，3-10
325		>300	736.91	737.6	方案 1-28，3-10
326		0.9	747.33	747.5	方案 2-41，3-10
327		0.85	730.88	731.6	方案 2-11，3-10

图5续

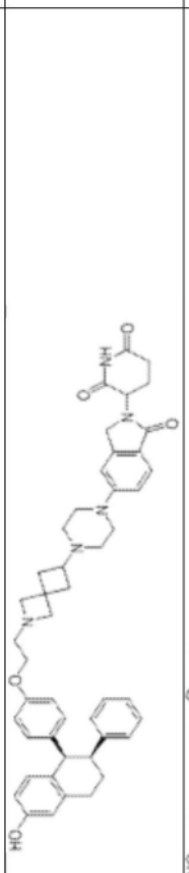
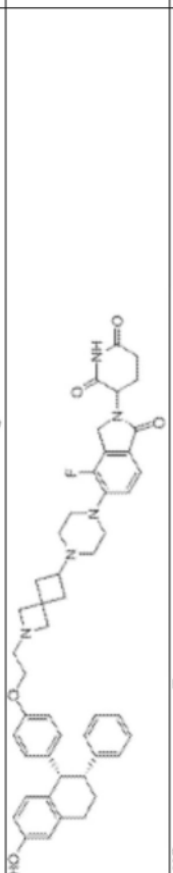
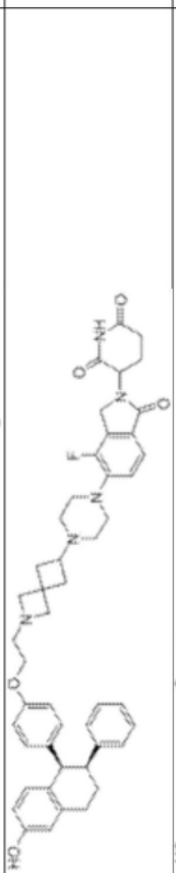
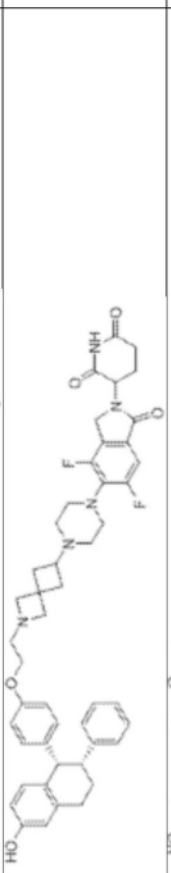
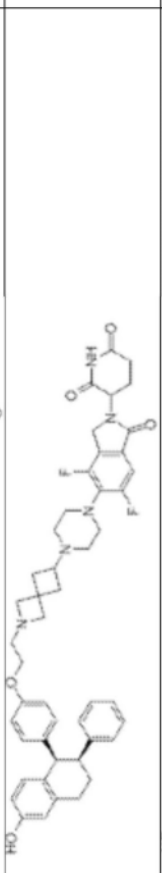
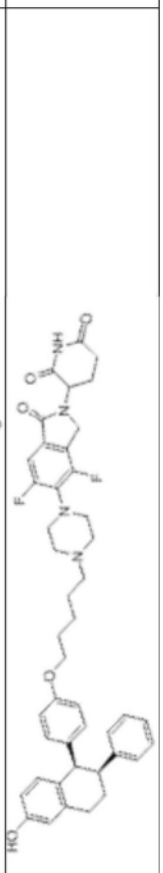
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
328		1.1	765.99	766.6	方案 2-11，3-10
329		115	783.95	784.6	方案 2-11，3-10
330		0.32	783.95	784.6	方案 2-11，3-10
331		78.2	801.94	802.6	方案 2-12，3-10
332		0.46	801.94	802.6	方案 2-12，3-10
333		1.4	748.87	749.6	方案 2-12，3-10

图5续

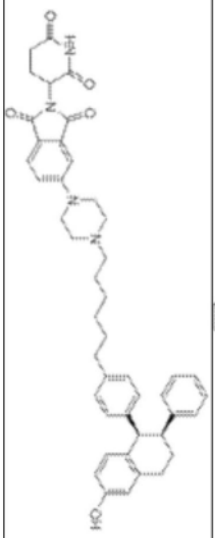
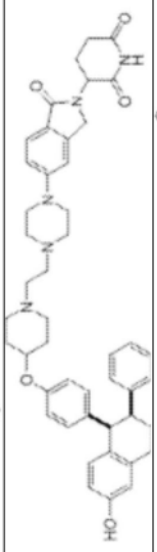
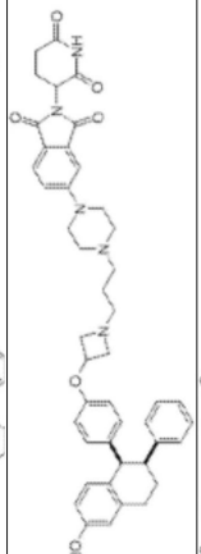
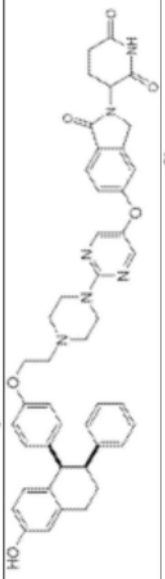
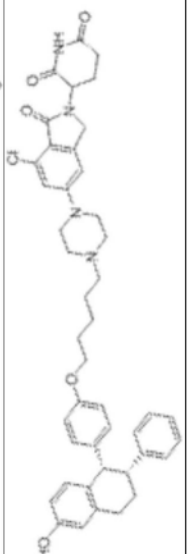
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
334		4.96	724.9	725.6	方案 1-28，2-1
335		0.42	753.94	754.6	方案 3-52
336		1.13	753.9	754.6	方案 3-57
337		2.51	764.88	765.5	方案 2-42，3-10
338		>300	747.33	747.5	方案 2-41，3-10

图5续

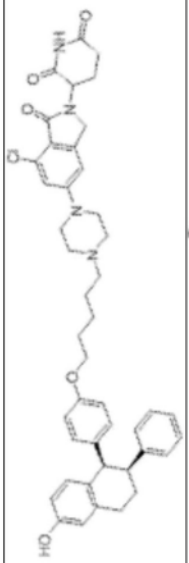
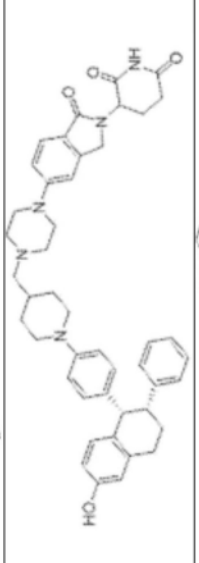
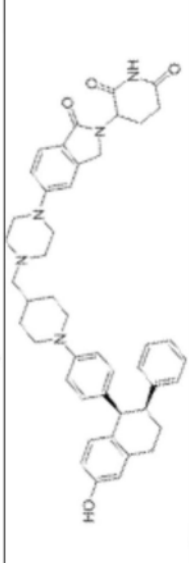
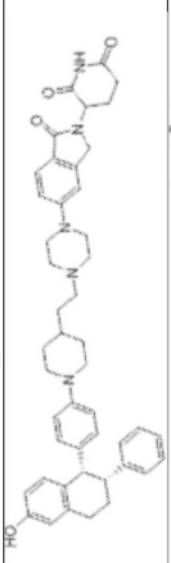
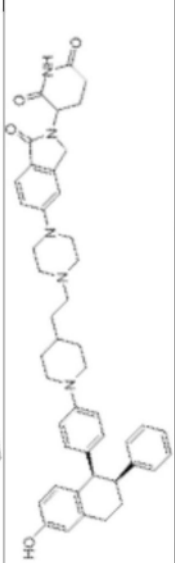
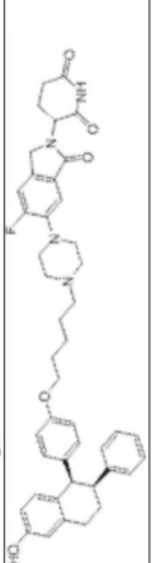
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
339		2.09	747.33	747.5	方案 2-41，3-10
340		>300	723.92	724.6	方案 3-58
341		1.77	723.92	724.6	方案 3-58
342		114	737.95	738.6	方案 3-59
343		1.35	737.95	738.6	方案 3-59
344		1.71	730.88	731.6	方案 2-43，3-10

图5续

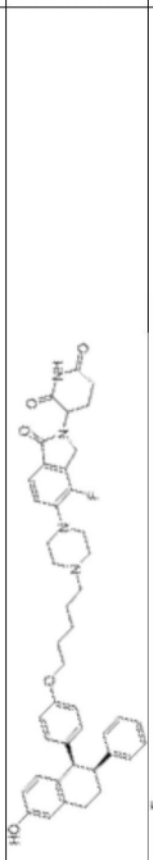
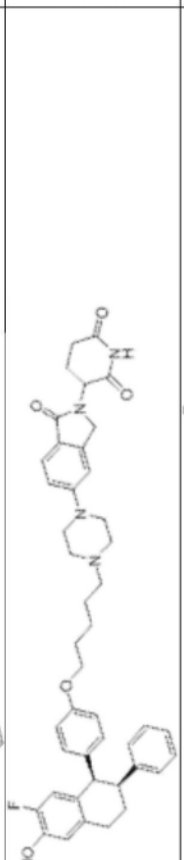
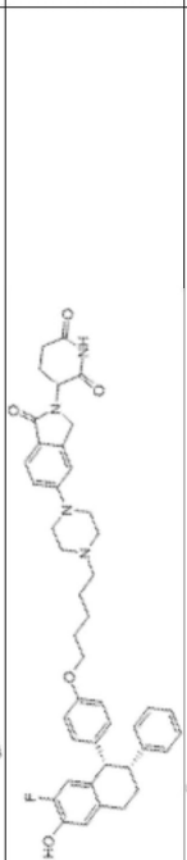
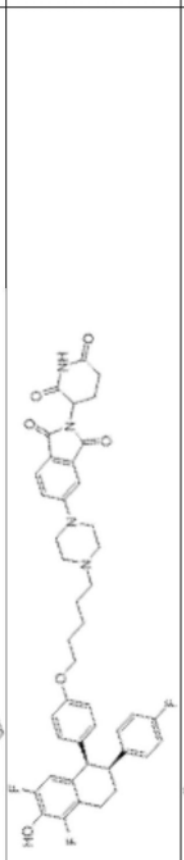
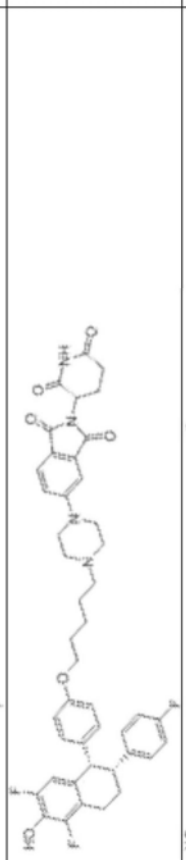
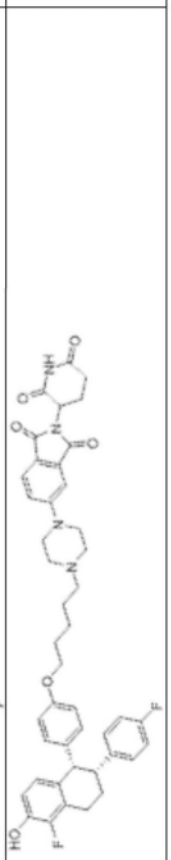
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
345		1.53	730.88	731.6	方案 2-11，3-10
346		1.43	730.88	731.6	方案 1-30，3-10
347		106	730.88	731.6	方案 1-30，3-10
348		8.34	780.85	781.5	方案 1-31，3-10
349		>300	780.85	781.5	方案 1-31，3-10
350		>300	762.85	763.5	方案 1-30，3-10

图5续

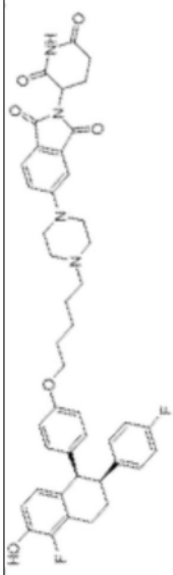
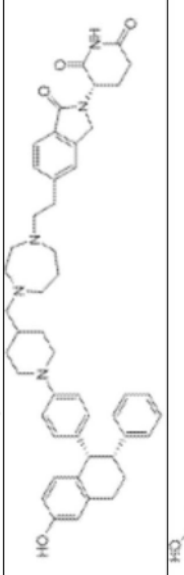
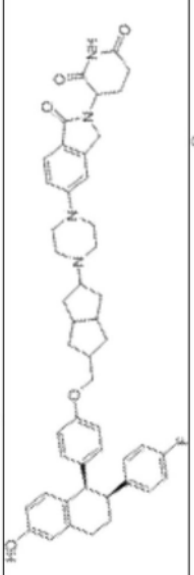
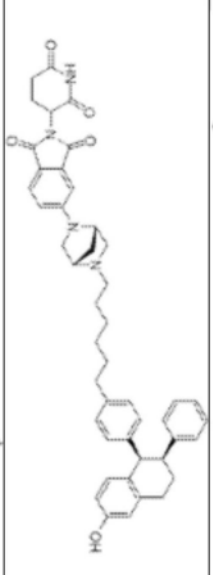
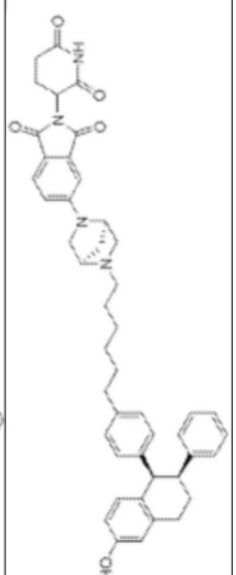
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
351		3.32	762.85	763.5	方案 1-30，3-10
352		>300	766	766.6	方案 1-9，3-29
353		2.51	782.96	783.6	方案 1-9，3-29
354		0.79	736.91	737.6	方案 1-26，2-1
355		2.36	736.91	737.6	方案 1-26，2-1

图5续

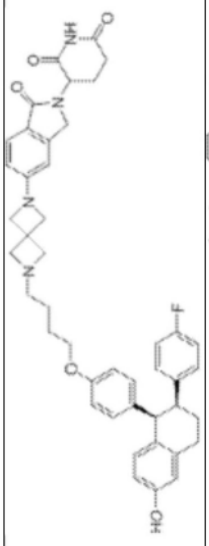
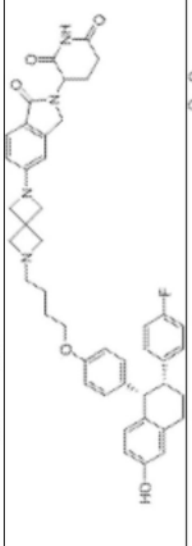
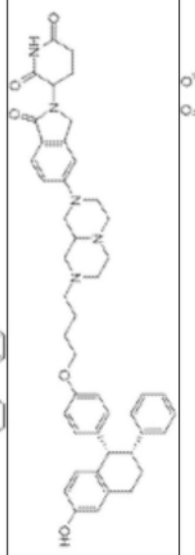
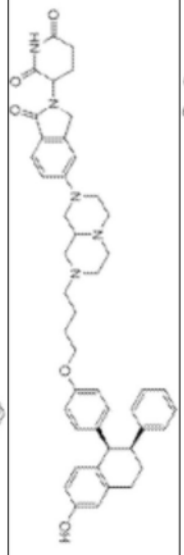
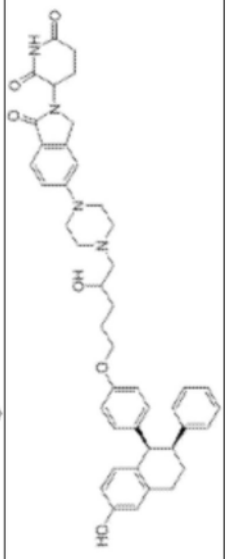
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
356		0.14	728.87	729.5	方案 2-1，3-10
357		114	728.87	729.5	方案 2-1，3-10
358		>300	753.94	754.6	方案 1-30，2-44
359		0.49	753.94	754.6	方案 1-30，2-44
360		0.45	728.89	729.6	方案 3-60

图5续

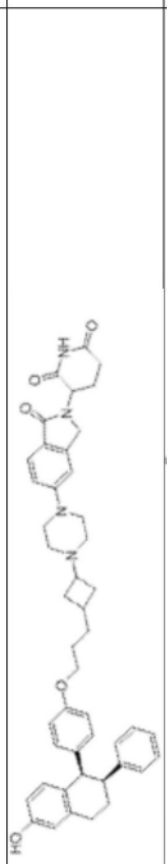
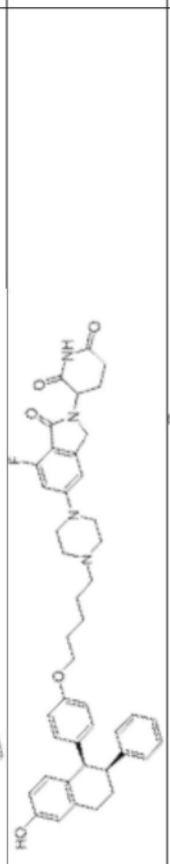
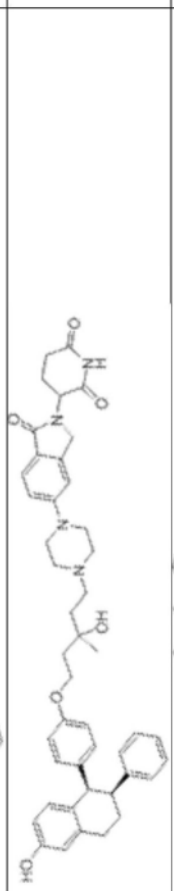
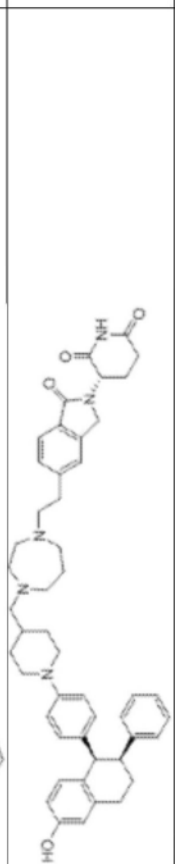
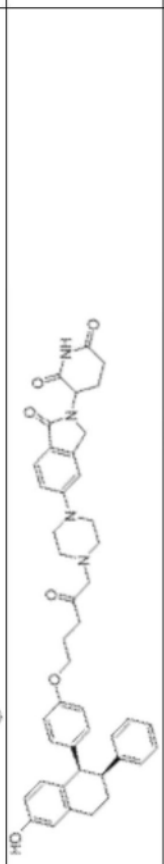
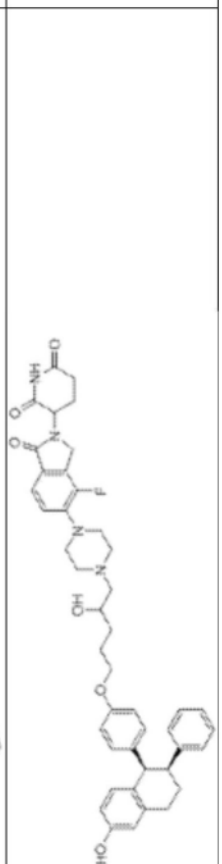
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
361		1.47	738.93	739.6	方案 1-33，2-1
362		0.97	730.88	731.6	方案 2-11，3-10
363		0.93	742.92	743.6	方案 3-61
364		1.13	766.00	766.6	方案 3-29，3-58
365		1.05	726.87	727.5	方案 3-62
366		1.37	746.88	747.6	方案 2-11，3-60

图5续

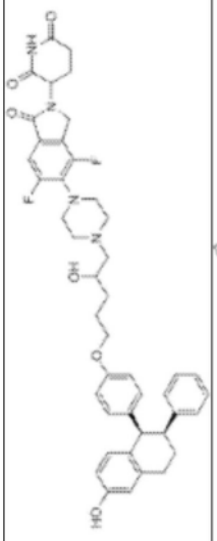
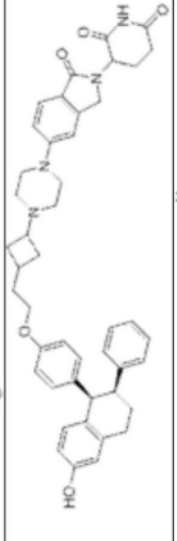
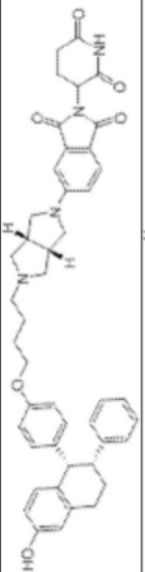
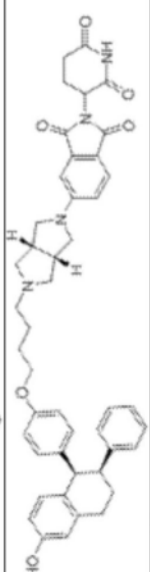
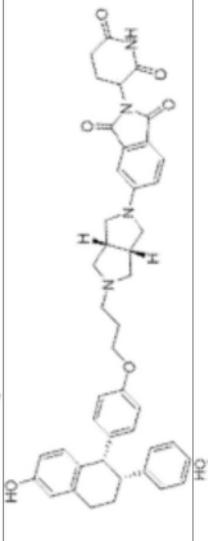
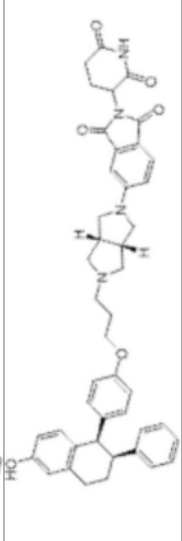
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
367		1.25	764.87	765.6	方案 2-12，3-60
368		1.61	724.90	725.6	方案 1-33，3-10
369		75.6	738.89	739.6	方案 2-1，3-10
370		0.33	738.89	739.6	方案 2-1，3-10
371		>300	724.86	725.5	方案 2-1，3-10
372		0.34	724.86	725.5	方案 2-1，3-10

图5续

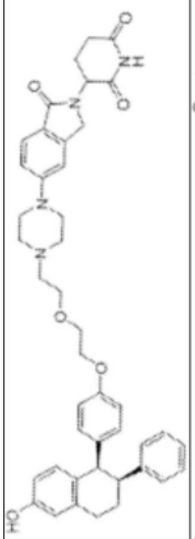
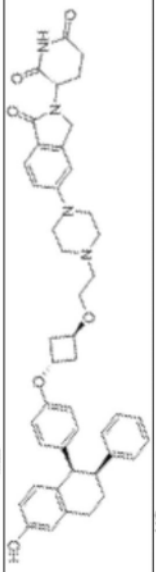
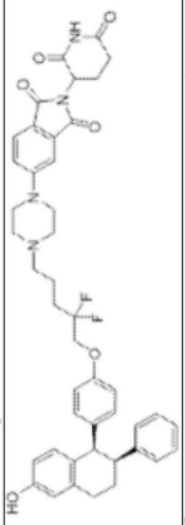
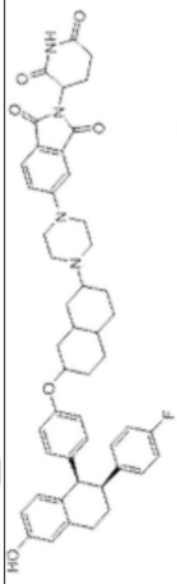
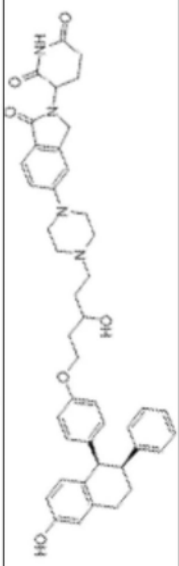
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
373		0.69	714.86	715.5	方案 3-8，3-10
374		1.29	740.90	741.6	方案 3-63
375		5.36	762.85	763.5	方案 3-40
376		26.3	810.97	811.6	方案 1-34，2-1
377		0.54	728.89	729.6	方案 3-64

图5续

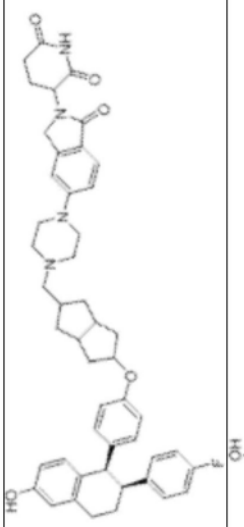
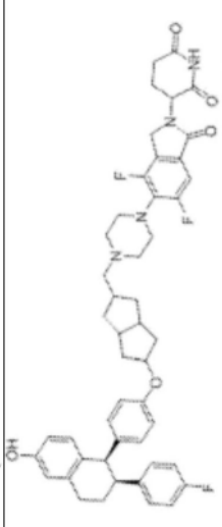
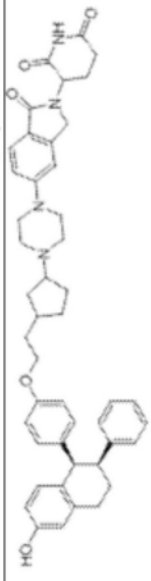
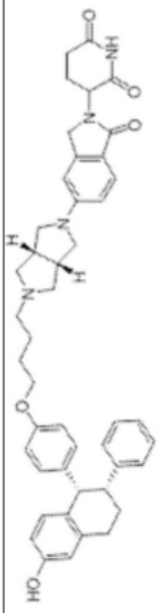
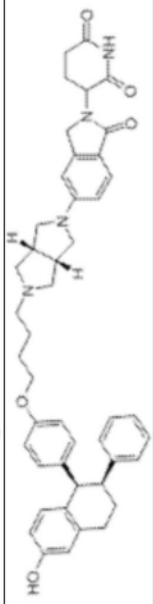
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
378		4.13	782.96	783.6	方案 1-35，2-1
379		7.32	818.94	819.6	方案 1-35，2-12
380		1.5	738.93	739.6	方案 1-36，2-1
381		41.9	724.90	725.6	方案 2-1，3-10
382		0.21	724.90	725.6	方案 2-1，3-10

图5续

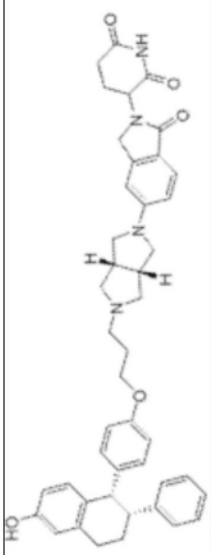
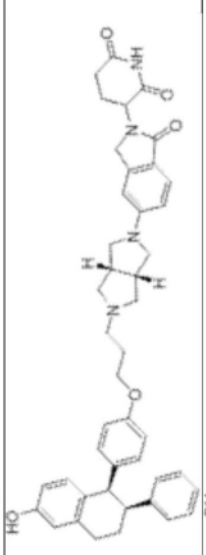
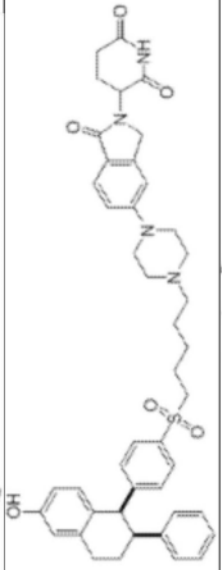
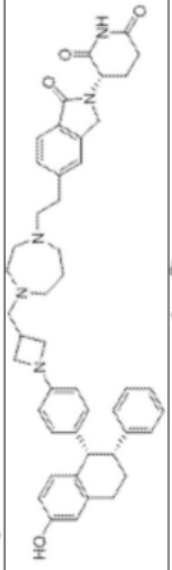
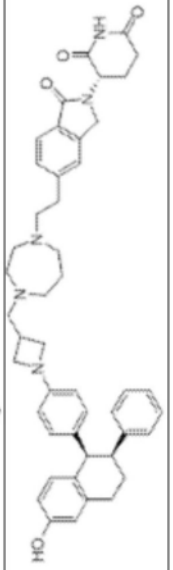
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
383		54.4	710.88	711.5	方案 2-1，3-10
384		0.19	710.88	711.5	方案 2-1，3-10
385		6.91	760.95	761.3	方案 1-37，2-1
386		101	737.95	738.6	方案 3-29，3-58
387		1.27	737.95	738.6	方案 3-65

图5续

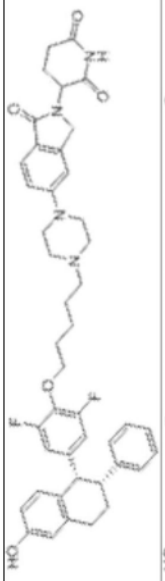
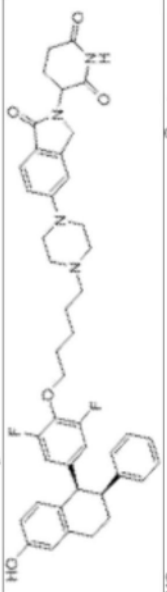
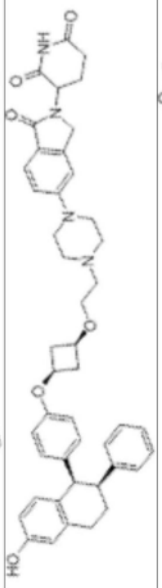
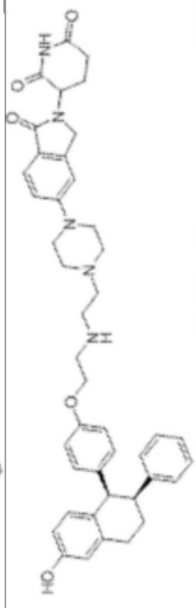
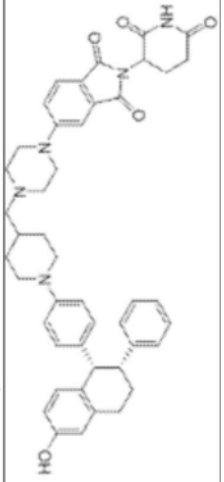
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
388		>300	748.87	749.6	方案 3-65
389		3.04	748.87	749.6	方案 1-1，2-1
390		1.4	740.90	741.6	方案 1-38，3-10
391		0.92	713.88	714.6	方案 2-45，3-10
392		>300	737.90	738.6	方案 3-58

图5续

实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
393		11	737.90	738.6	方案 3-58
394		>300	751.93	752.6	方案 3-59
395		11.8	751.93	752.6	方案 3-59
396		>300	728.95	729.5	方案 1-37，2-1
397		1.07	740.9	741.6	方案 1-15，3-10

图5续

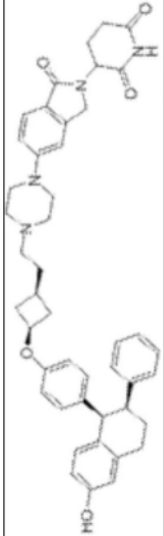
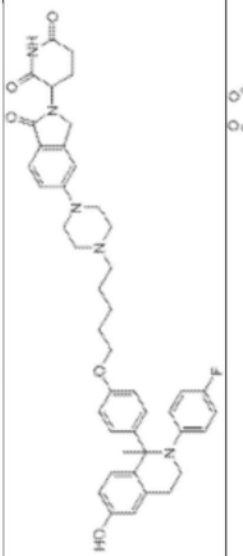
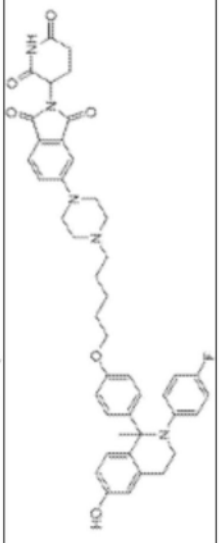
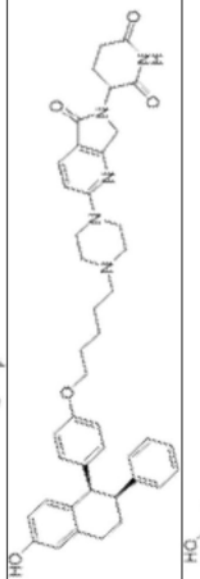
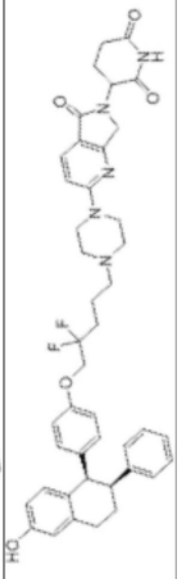
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
398		2.04	724.9	725.6	方案 3-66
399		4.41	745.9	746.6	方案 1-26，2-1
400		9.78	759.88	760.6	方案 1-26，2-1
401		1.55	713.88	714.6	方案 2-3，3-10
402		2.87	749.86	750.5	方案 2-3，3-40

图5续

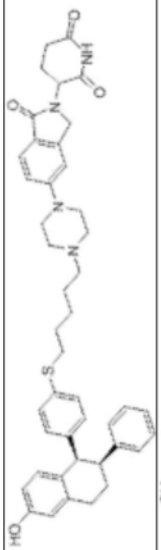
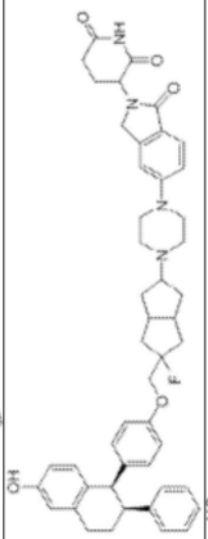
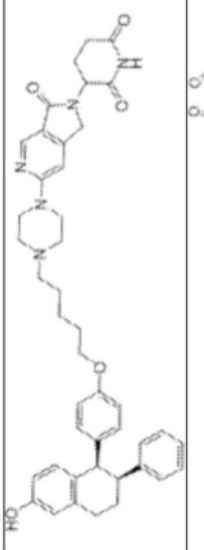
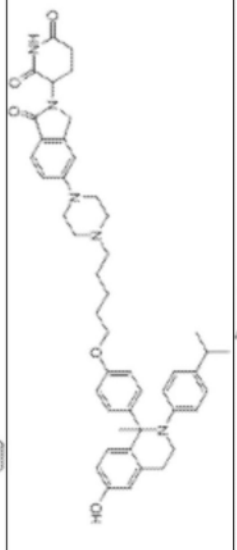
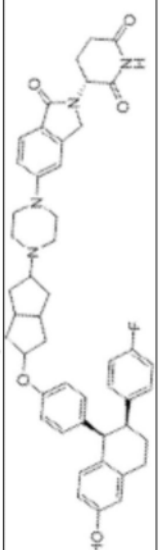
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
403		1.58	728.96	729.5	方案 1-37，2-1
404		0.77	782.96	783.6	方案 3-67
405		1	713.88	714.6	方案 2-7，3-10
406		5.58	769.99	770.6	方案 1-26，2-1
407		1.95	768.93	769.6	方案 3-41

图5续

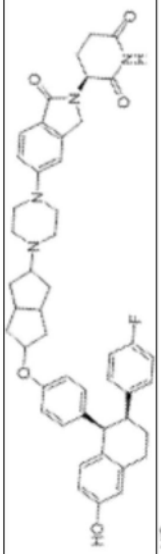
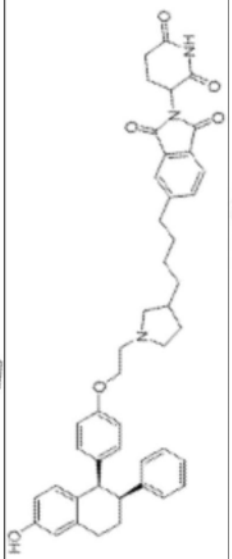
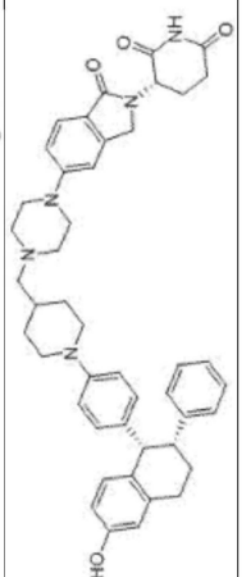
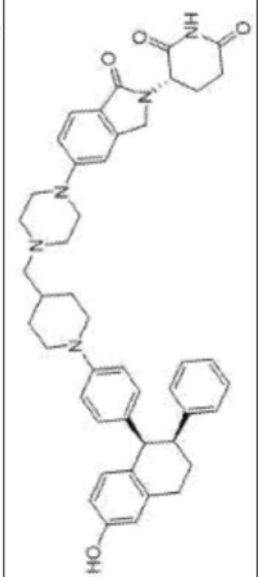
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
408		1.54	768.93	769.6	方案 3-41
409		0.18	725.89	726.6	方案 2-18，3-10
410		>300	723.92	724.6	方案 3-85
411		1.12	723.92	724.6	方案 3-85

图5续

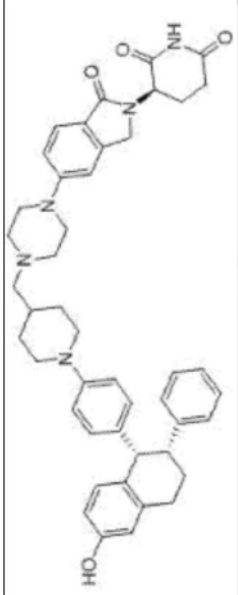
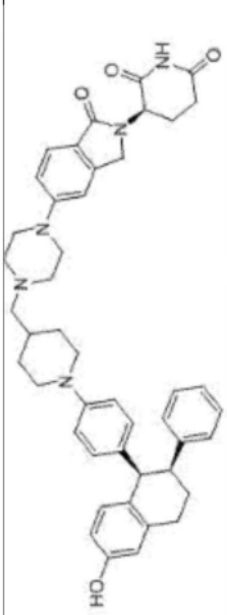
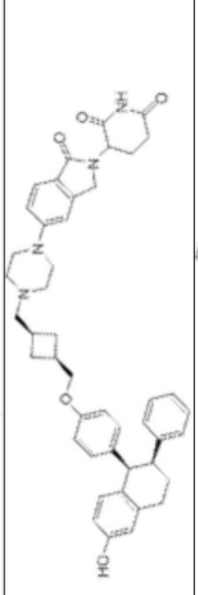
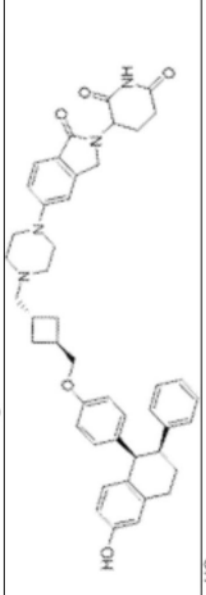
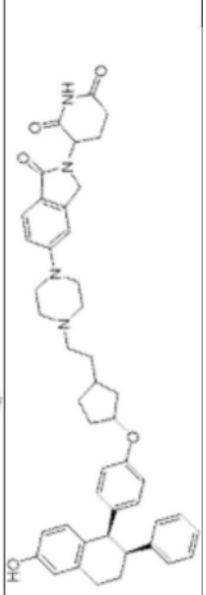
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
412		>300	723.92	724.6	方案 3-84
413		2.74	723.92	724.6	方案 3-84
414		0.72	724.9	725.6	方案 1-40，2-1
415		0.75	724.9	725.6	方案 1-40，2-1
416		1.72	738.93	739.6	方案 1-39，2-1

图5续

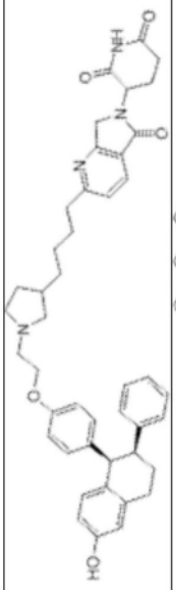
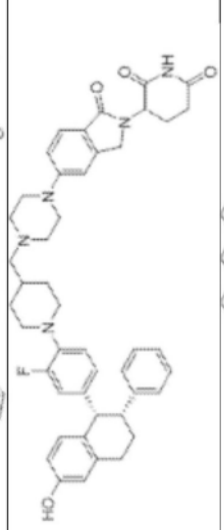
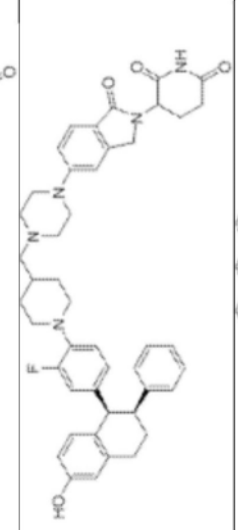
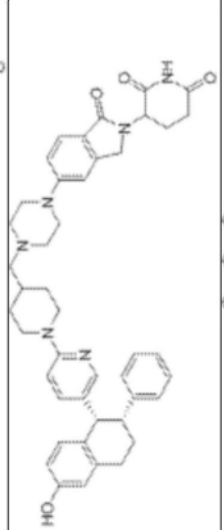
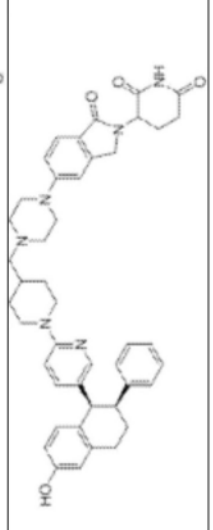
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
417		0.095	712.89	713.6	方案 2-18，3-10
418		>300	741.91	742.6	方案 3-58
419		2.68	741.91	742.6	方案 3-58
420		93.8	724.91	725.6	方案 1-41，2-1
421		4.53	724.91	725.6	方案 1-41，2-1

图5续

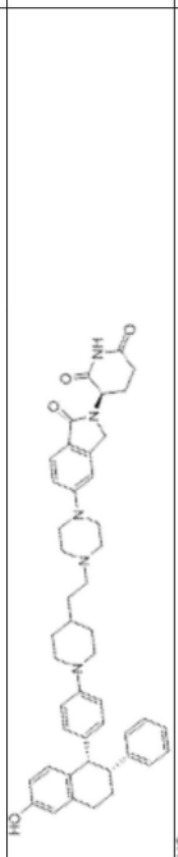
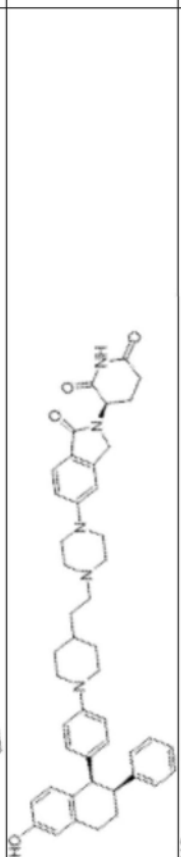
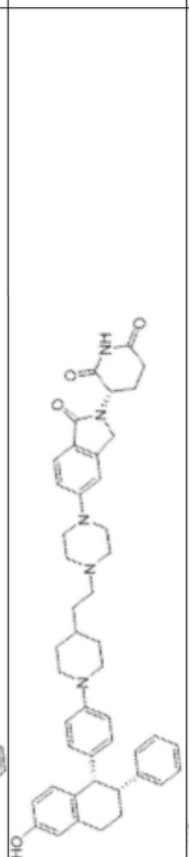
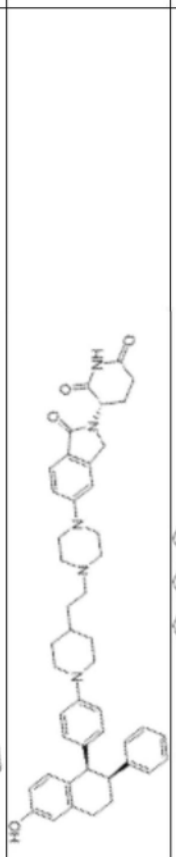
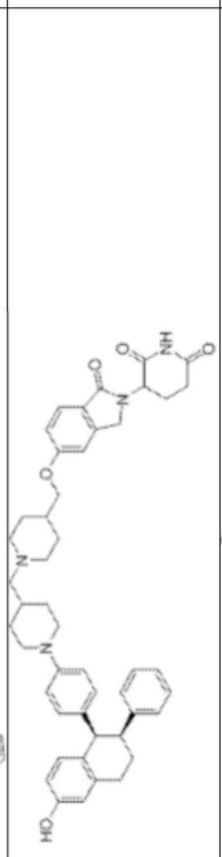
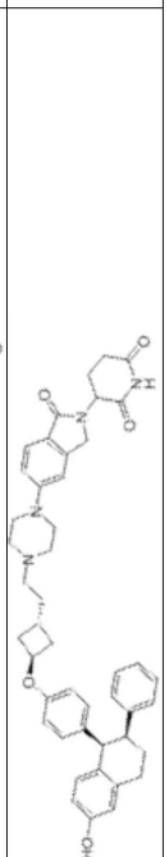
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
422		>300	737.95	738.6	方案 2-47，3-59
423		1	737.95	738.6	方案 2-47，3-59
424		>300	737.95	738.6	方案 2-47，3-59
425		2.88	737.95	738.6	方案 2-47，3-59
426		0.38	752.96	753.6	方案 2-20，3-58
427		0.48	724.9	725.6	方案 1-16，2-1

图5续

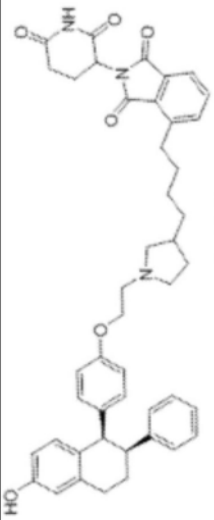
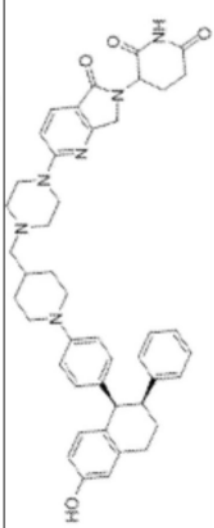
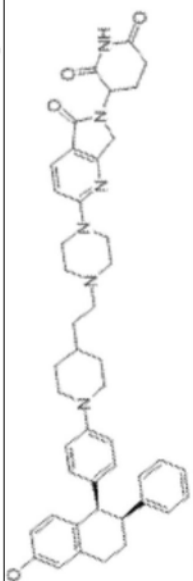
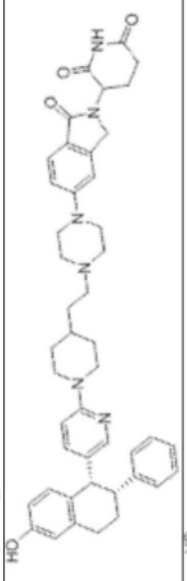
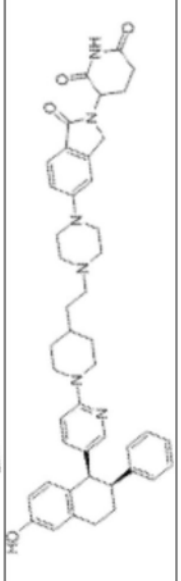
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
428		0.23	725.89	726.3	方案 2-18，3-10
429		1.2	724.91	725.6	方案 2-3，3-58
430		0.9	738.93	739.6	方案 2-3，3-59
431		>300	738.93	739.6	方案 2-3，3-59
432		1	738.93	739.6	方案 1-41，3-59

图5续

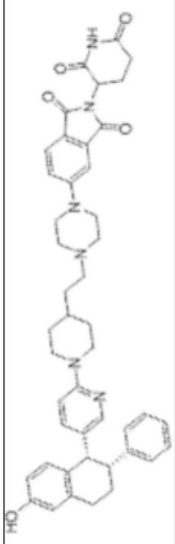
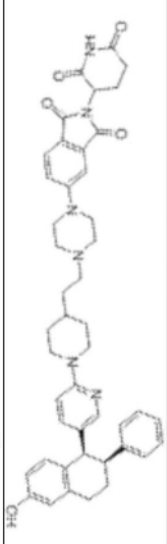
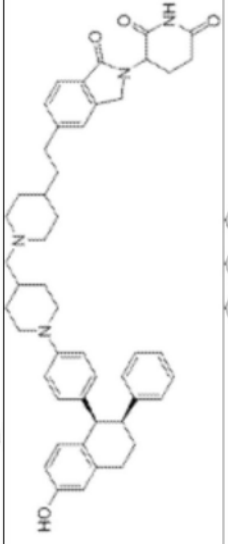
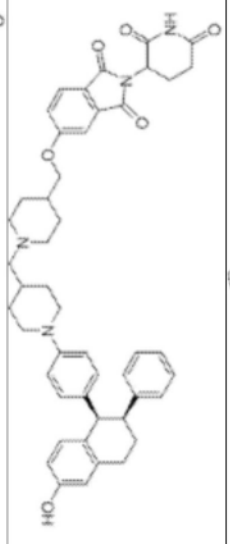
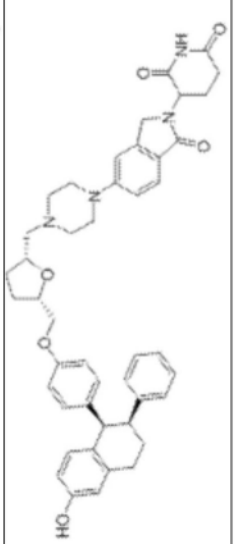
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
433		>300	752.92	753.6	方案 1-41，3-59
434		7.3	752.92	753.6	方案 1-41，3-59
435		0.24	750.98	751.6	方案 2-17，3-58
436		0.38	766.94	767.6	方案 2-17，3-58
437		0.28	740.9	741.6	方案 1-15，2-1

图5续

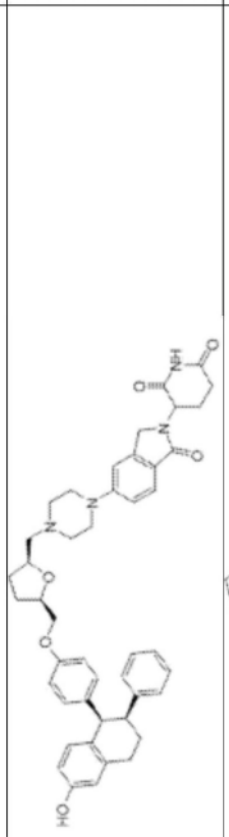
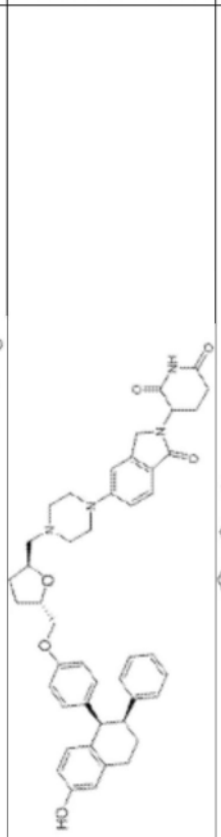
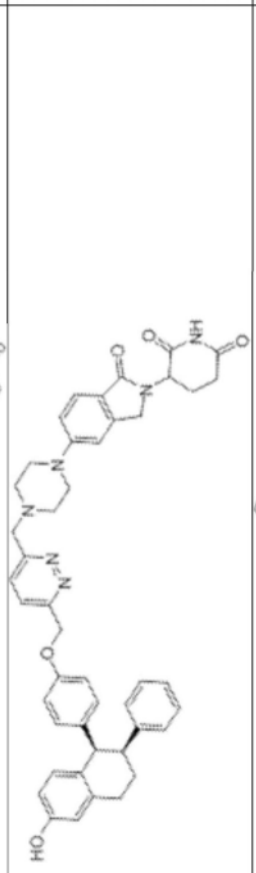
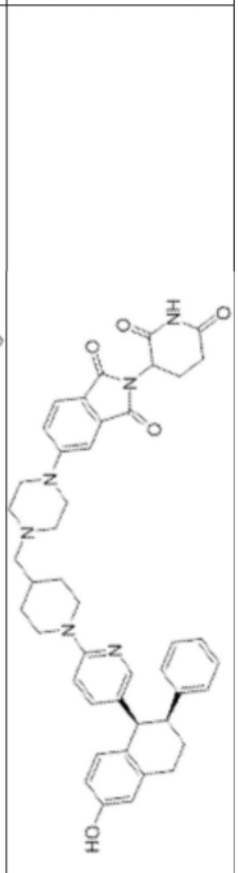
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
438		0.49	740.9	741.6	方案 1-15，2-1
439		0.27	740.9	741.6	方案 1-15，2-1
440		1.1	748.88	749.5	方案 3-68
441		13.2	738.89	739.6	方案 1-41，2-1

图5续

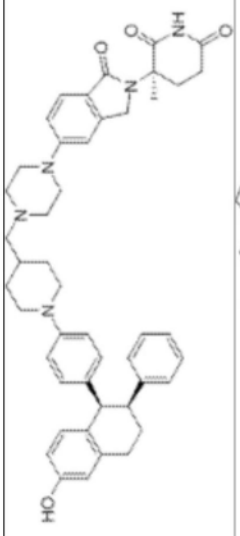
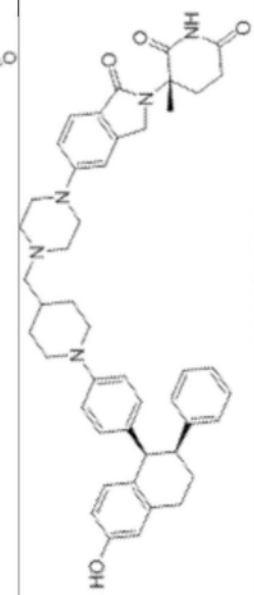
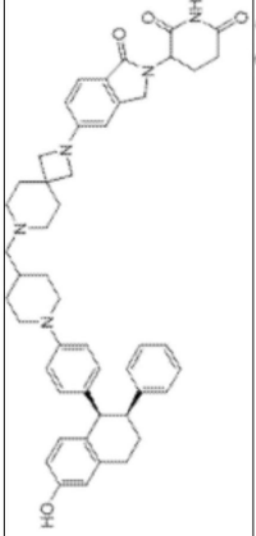
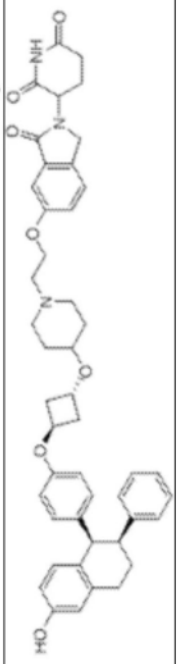
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
442		2.2	737.95	738.6	方案 2-39，3-58
443		1.3	737.95	738.6	方案 2-39，3-58
444		0.49	763.98	764.6	方案 2-8，3-58
445		0.64	755.91	756.6	方案 3-69

图5续

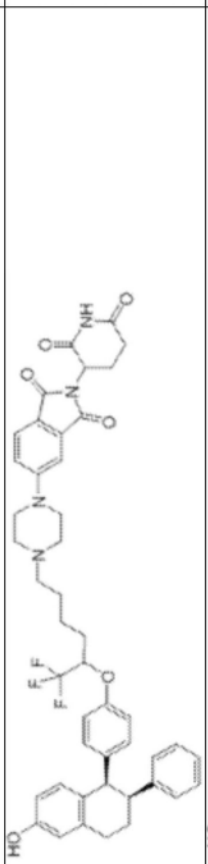
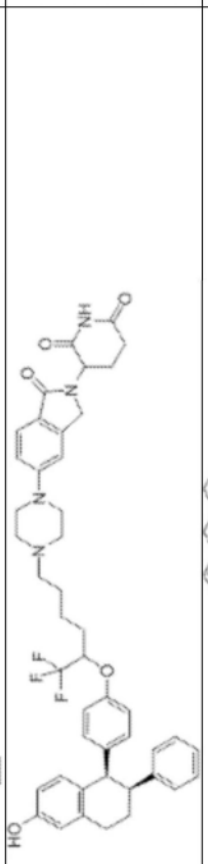
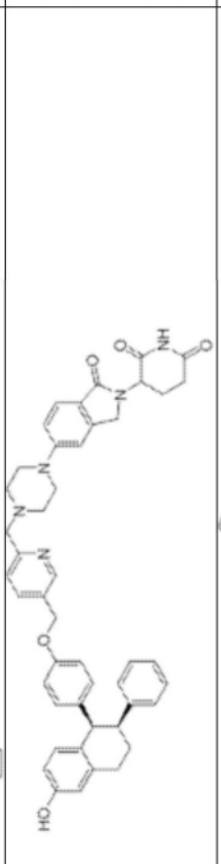
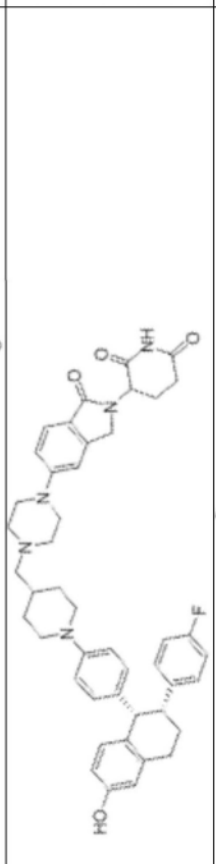
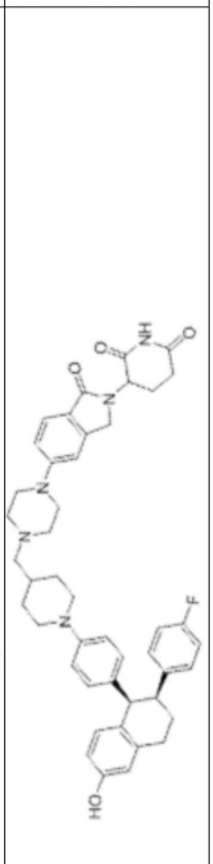
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
446		14.05	794.87	795.6	方案 3-70
447		4.99	780.89	781.6	方案 3-70
448		1.05	747.90	748.6	方案 3-71
449		>300	741.91	742.6	方案 3-58
450		1.63	741.91	742.6	方案 3-58

图5续

实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
451		75	723.92	724.6	方案 1-14，2-1
452		26.3	723.92	724.6	方案 1-14，2-1
453		66.6	737.95	738.6	方案 1-14，2-1
454		3.3	737.95	738.6	方案 1-14，2-1
455		14.9	759.9	760.6	方案 1-13，2-1

图5续

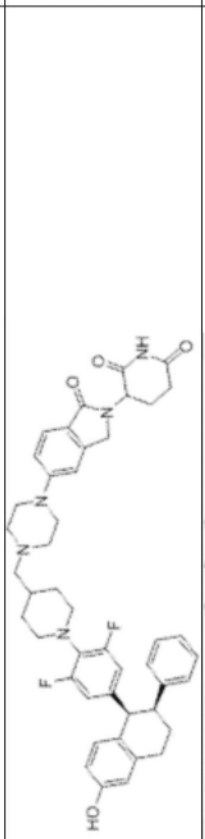
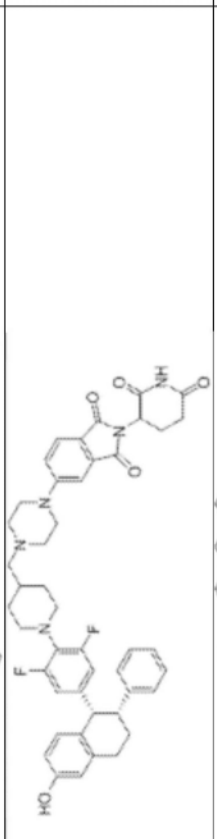
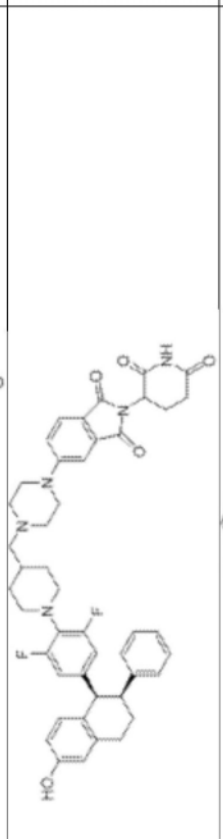
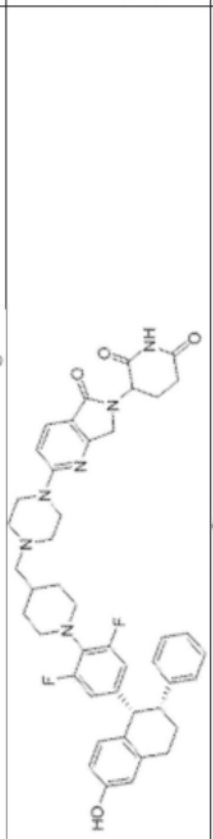
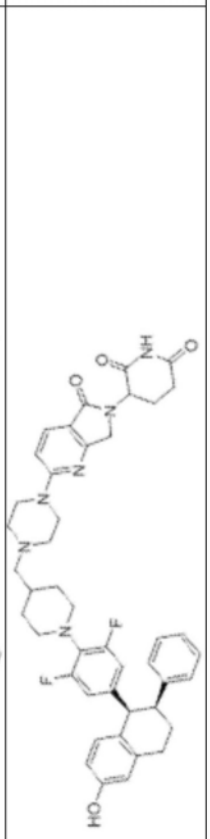
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
456		4.8	759.9	760.6	方案 1-13，2-1
457		92.9	773.88	774.6	方案 1-13，2-1
458		23.7	773.88	774.6	方案 1-13，2-1
459		19.8	760.89	761.6	方案 1-13，2-3
460		4.5	760.89	761.6	方案 1-13，2-3

图5续

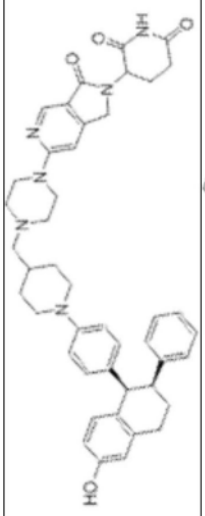
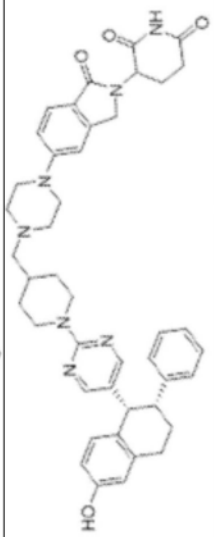
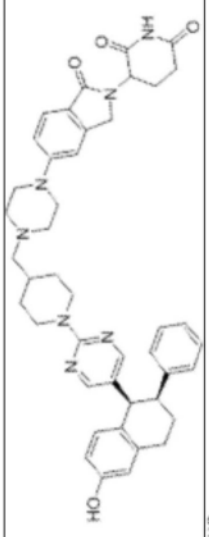
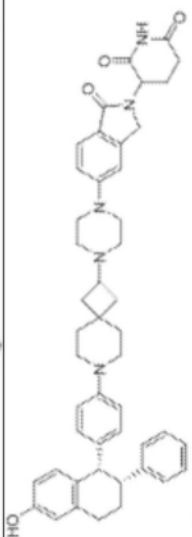
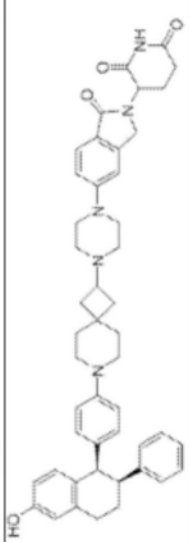
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
461		1.3	724.91	725.6	方案 2-7，3-58
462		>300	725.89	726.6	方案 1-19，3-58
463		3	725.89	726.6	方案 1-19，3-58
464		>300	749.96	750.6	方案 3-73
465		2.4	749.96	750.6	方案 3-73

图5续

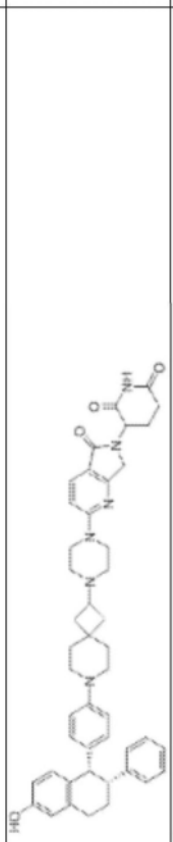
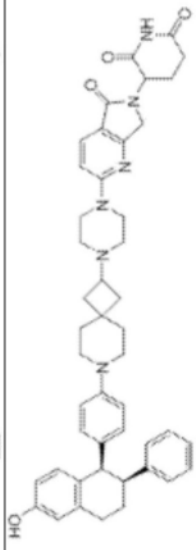
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
466		>300	750.94	751.6	方案 2-3，3-73
467		2.6	750.94	751.6	方案 2-3，3-73

图5续

表 2：ER PROTAC 的活性、合成方法和表征

实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
468		>300	773.93	774.6	方案 1-13，3-59
469		6.9	773.93	774.6	方案 1-13，3-59
470		>300	755.94	756.6	方案 1-13，3-59
471		2.9	755.94	756.6	方案 1-13，3-59

图6

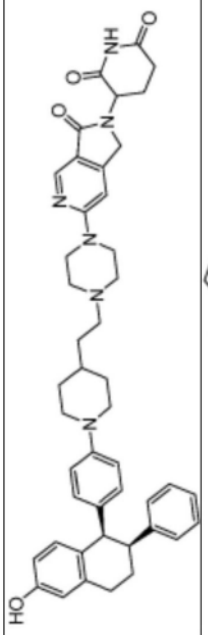
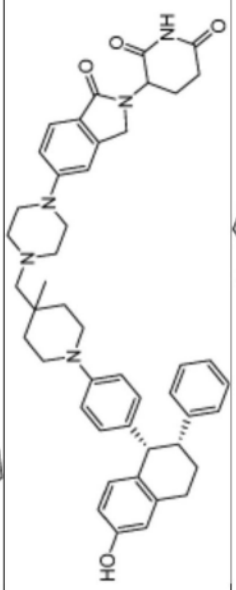
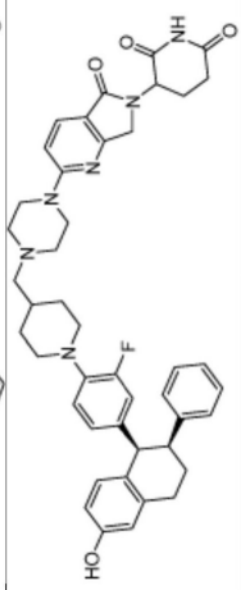
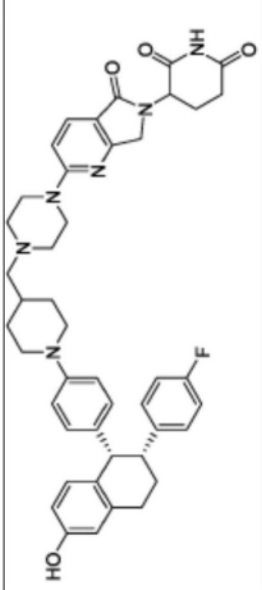
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
472		1.8	738.93	739.6	方案 2-7，3-59
473		>300	737.95	738.6	方案 3-74
474		2.9	742.9	743.6	方案 1-13，2-3
475		224	742.9	743.6	方案 1-9，2-3

图6续

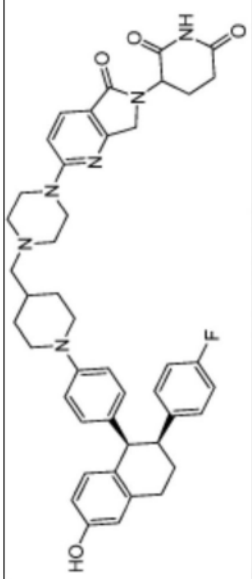
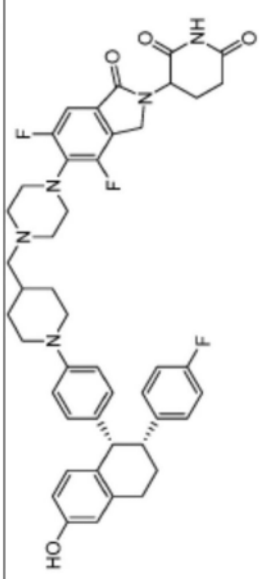
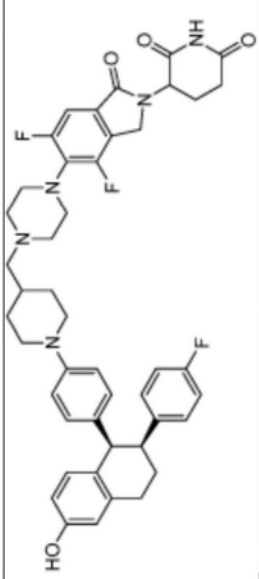
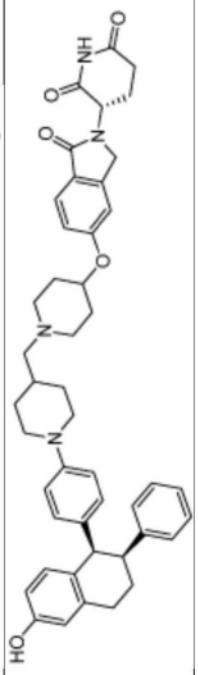
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
476		2.2	742.9	743.6	方案 1-9，2-3
477		>300	777.89	778.6	方案 1-9，2-12
478		3.5	777.89	778.6	方案 1-9，2-12
479		0.8	738.93	739.6	方案 2-20，3-58

图6续

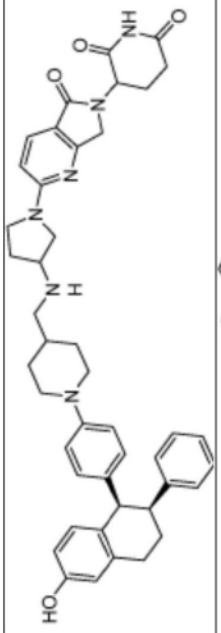
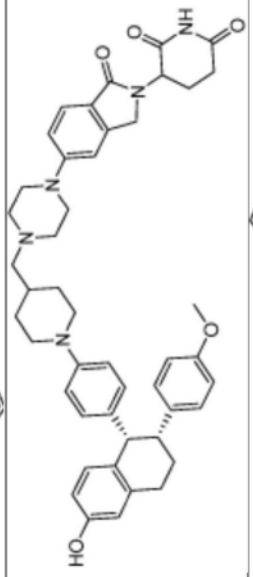
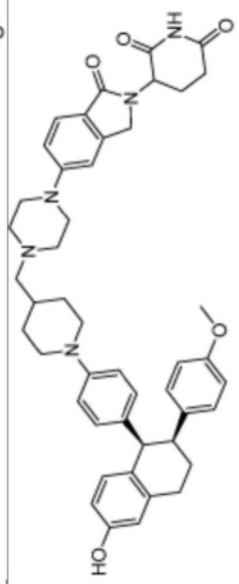
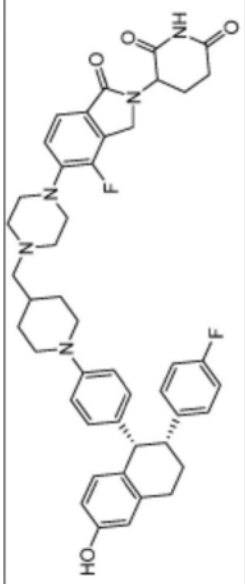
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
480		0.3	724.91	725.6	方案 2-19，3-58
481		143	753.94	754.6	方案 1-9，3-58
482		0.5	753.94	754.6	方案 1-9，3-58
483		>300	759.9	760.6	方案 1-9，2-11

图6续

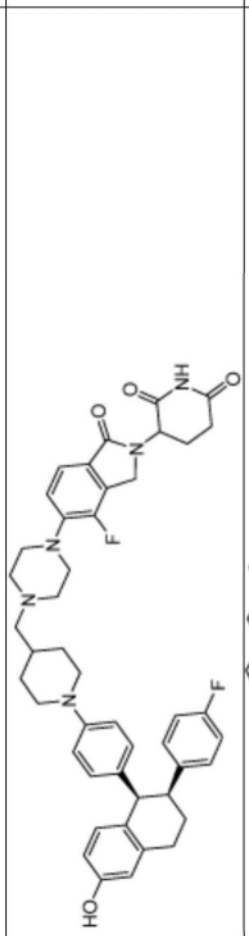
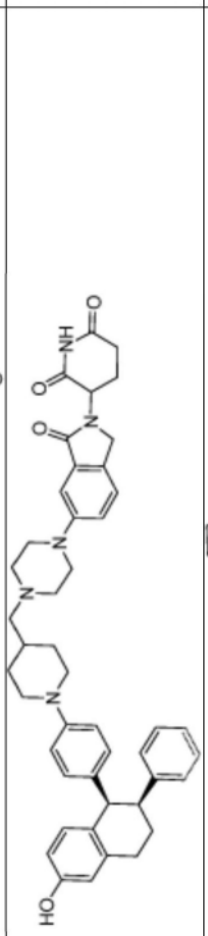
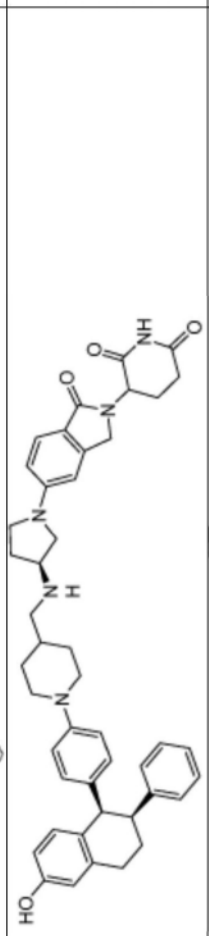
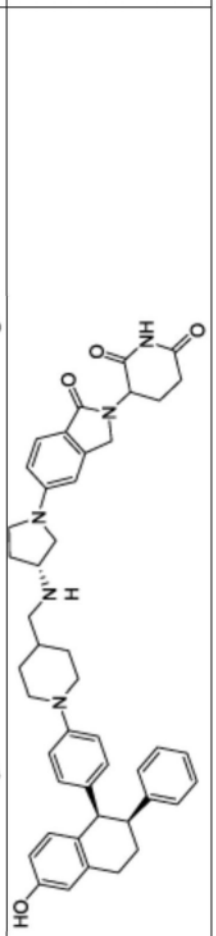
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
484		2.8	759.9	760.6	方案 1-9，2-11
485		1.7	723.92	724.6	方案 1-9，2-2
486		0.3	723.92	724.6	方案 2-19，3-58
487		0.2	723.92	724.6	方案 2-19，3-58

图6续

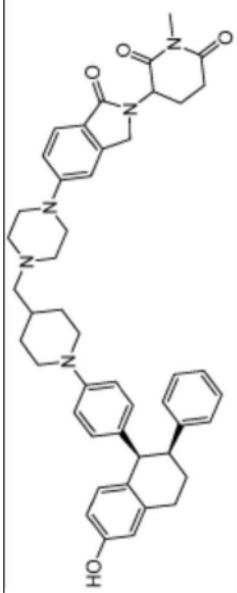
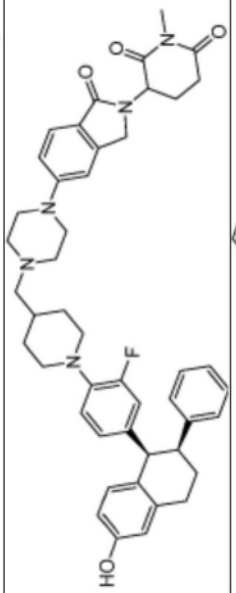
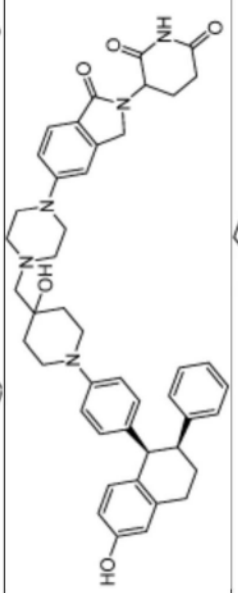
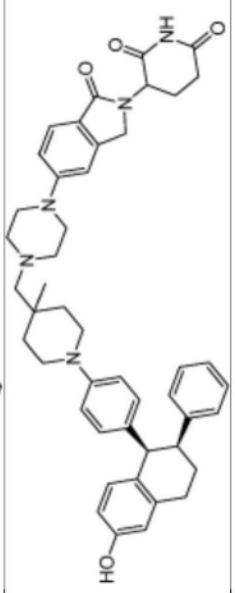
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
488		1.9	737.95	738.6	方案 2-28，3-58
489		3	755.94	756.6	方案 2-28，3-58
490		1.1	739.92	740.6	方案 3-75
491		4.5	737.95	738.6	方案 3-74

图6续

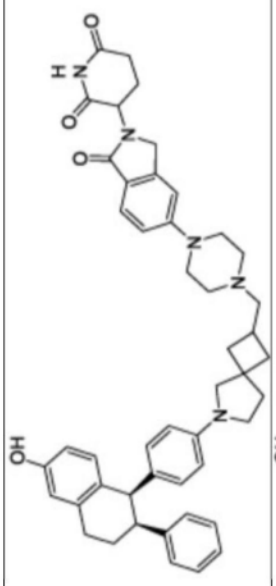
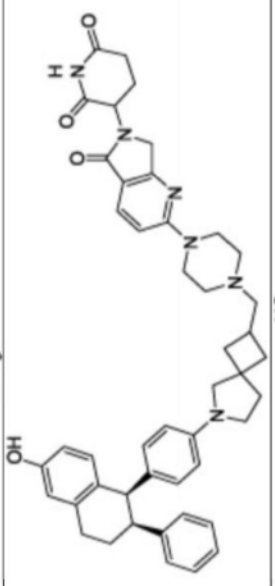
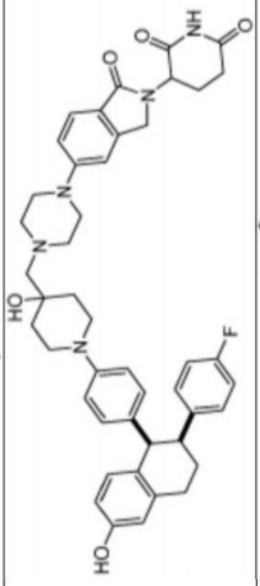
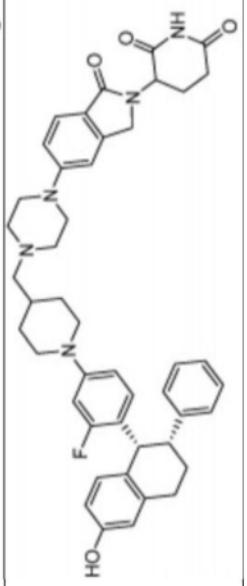
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
492		1	749.96	750.6	方案 1-17，2-1
493		0.7	750.94	751.6	方案 1-17，2-3
494		1.3	757.91	758.6	方案 3-75
495		183	741.91	742.6	方案 1-18，3-58

图6续

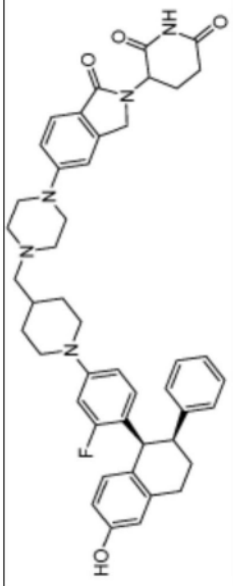
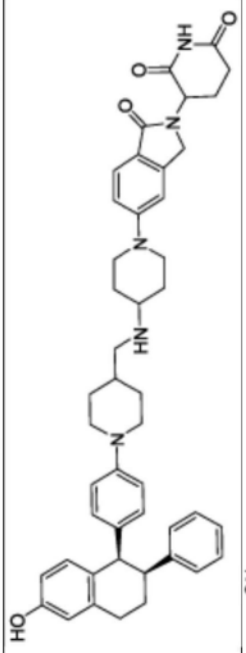
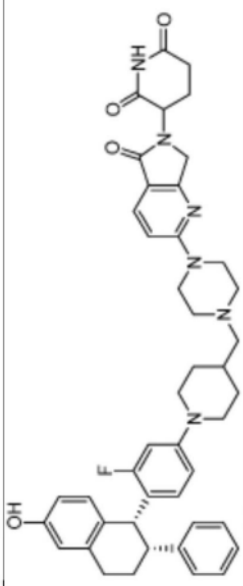
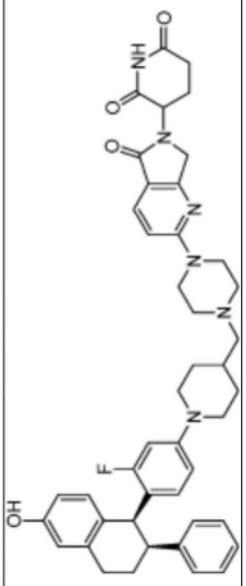
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
496		0.8	741.91	742.6	方案 1-18，3-58
497		0.2	737.95	738.6	方案 3-76
498		140	742.9	743.6	方案 1-18，2-3
499		0.8	742.9	743.6	方案 1-18，2-3

图6续

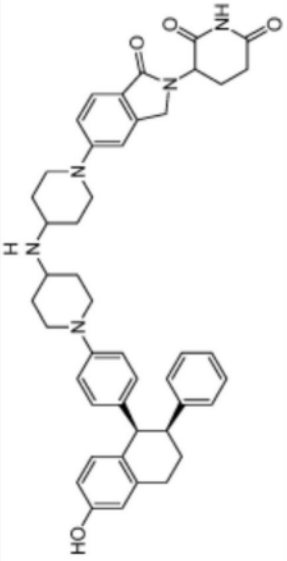
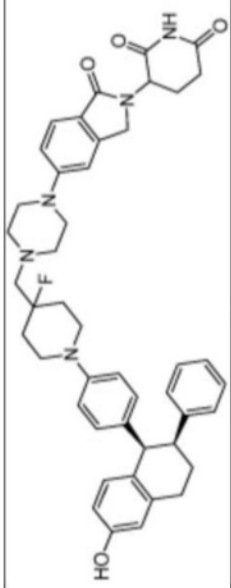
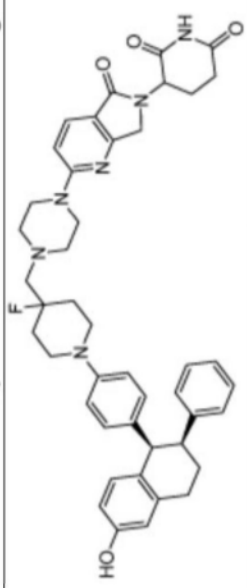
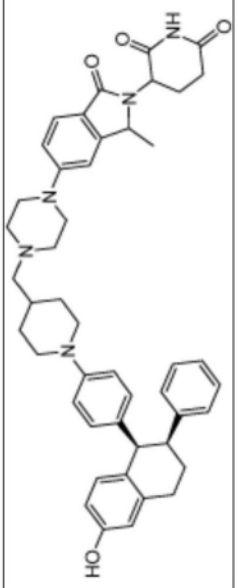
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
500		0.1	723.92	724.6	方案 3-76
501		2.2	741.91	742.6	方案 3-77
502		1.5	742.9	743.6	方案 3-77
503		2	737.95	738.6	方案 2-26，3-58

图6续

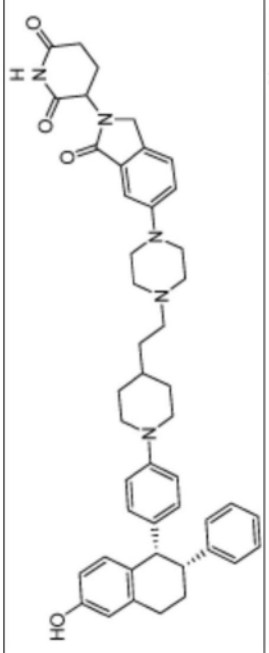
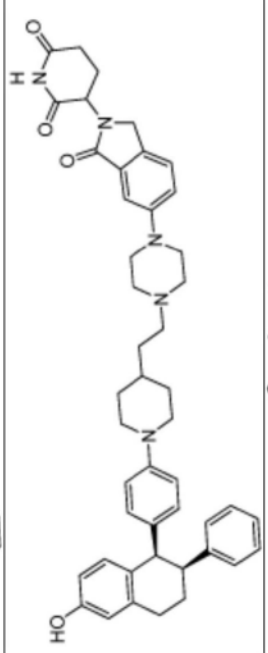
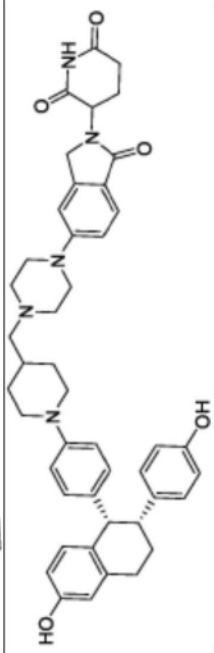
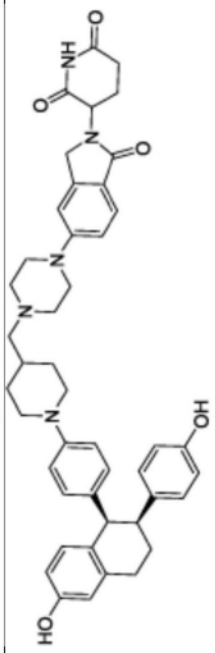
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
504		>300	737.95	738.6	方案 2-2，3-59
505		1.3	737.95	738.6	方案 2-2，3-59
506		101	739.92	740.6	方案 1-23，2-1
507		0.5	739.92	740.6	方案 1-23，2-1

图6续

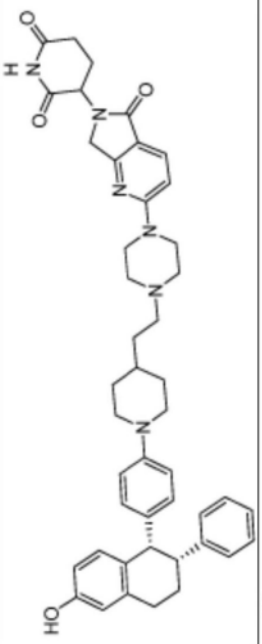
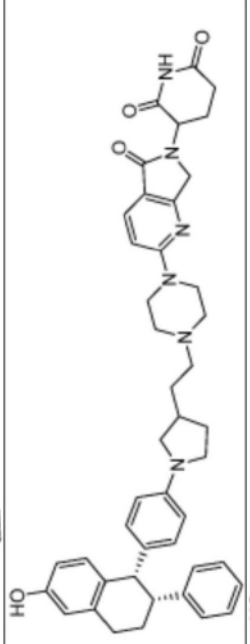
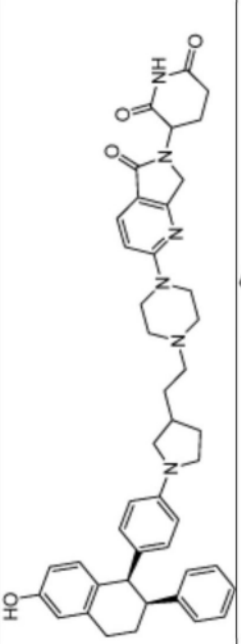
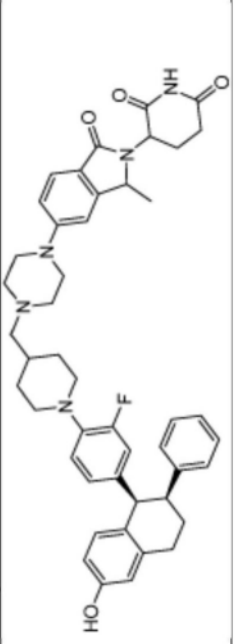
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
508		>300	738.93	739.6	方案 2-3，3-59
509		>300	724.91	725.6	方案 1-20，2-3
510		2.6	724.91	725.6	方案 1-20，2-3
511		4.6	755.94	756.6	方案 2-26，3-58

图6续

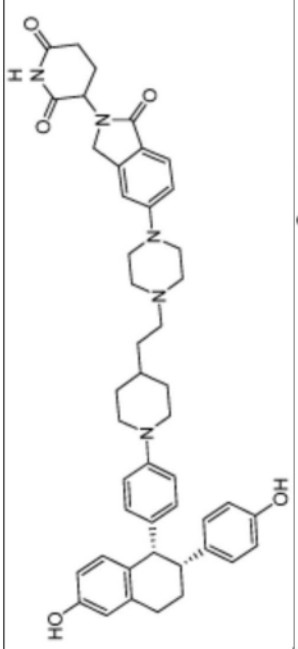
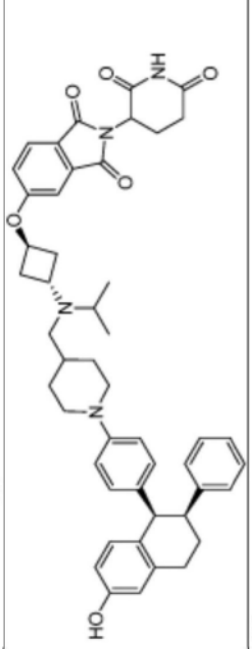
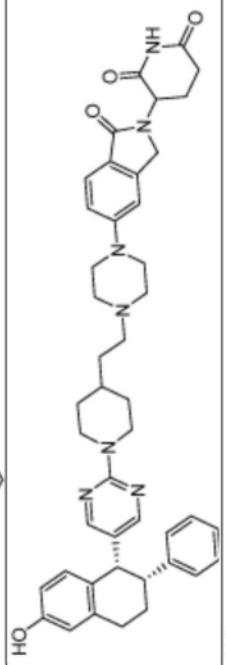
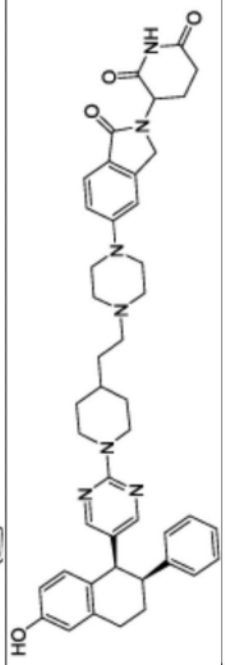
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
512		>300	753.94	754.6	方案 1-23，3-59
513		1.1	780.97	781.6	方案 3-78
514		>300	739.92	740.6	方案 1-19，3-59
515		1	739.92	740.6	方案 1-19，3-59

图6续

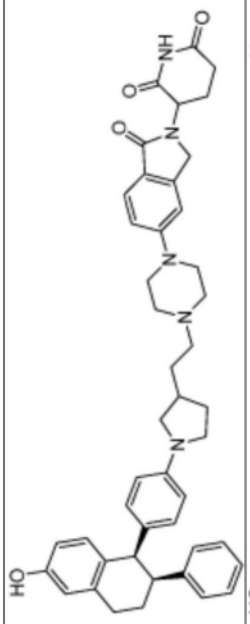
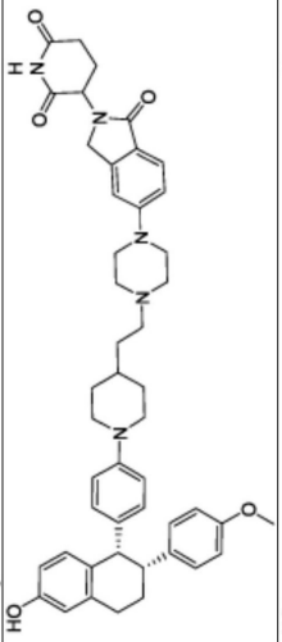
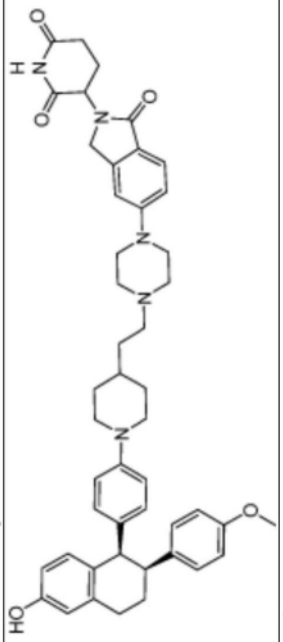
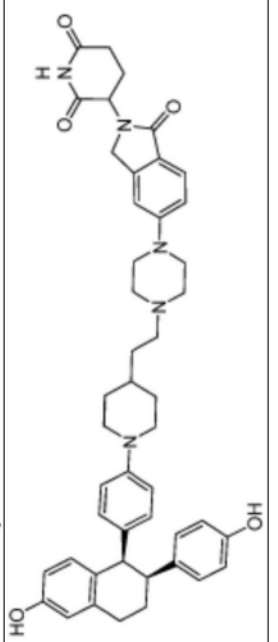
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
516		1.8	723.92	724.6	方案 1-20，2-1
517		>300	767.97	768.6	方案 1-23，3-59
518		0.4	767.97	768.6	方案 1-23，3-59
519		0.4	753.94	754.6	方案 1-23，3-59

图6续

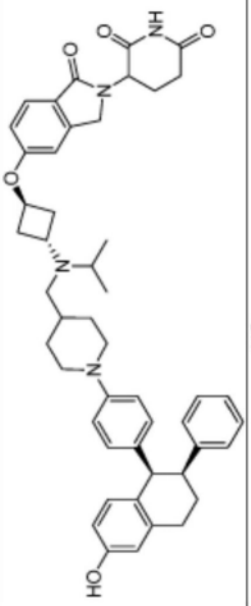
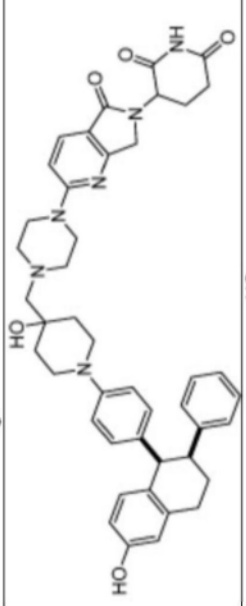
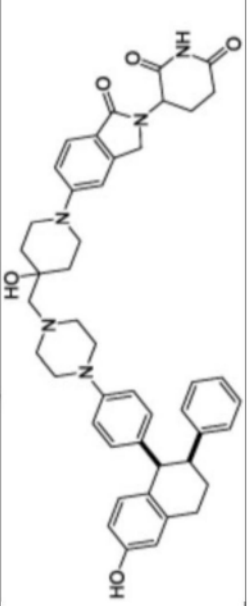
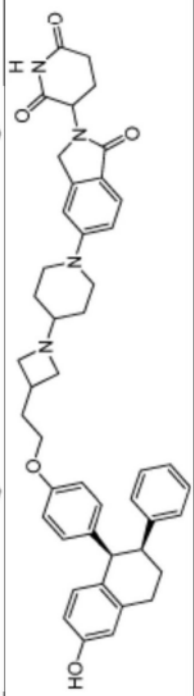
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
520		0.3	766.98	767.6	方案 3-80
521		4.1	740.91	741.6	方案 3-81
522		1.2	739.92	740.6	方案 3-82
523		0.2	724.9	725.6	方案 3-83

图6续

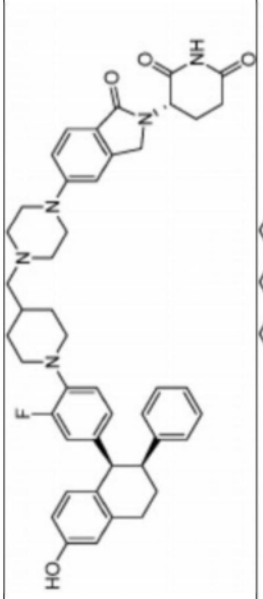
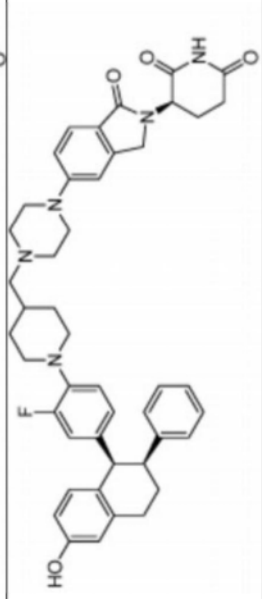
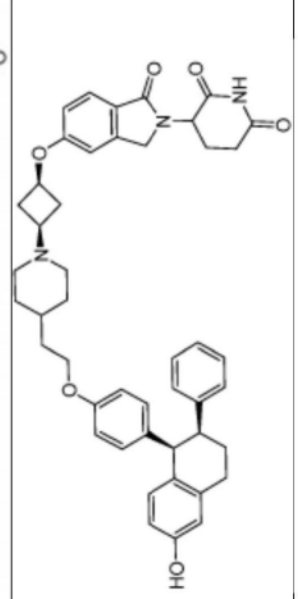
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
524		1.5	741.91	742.6	方案 3-85
525		1.7	741.91	742.6	方案 3-84
526		0.4	739.91	740.3	方案 3-86

图6续

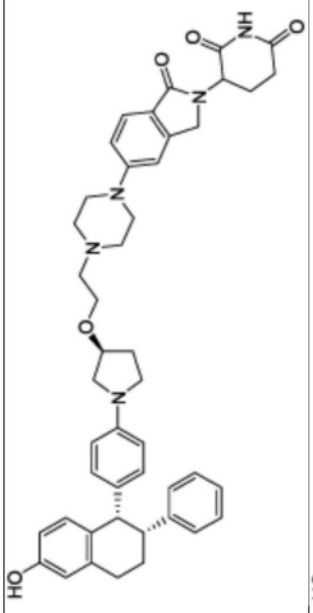
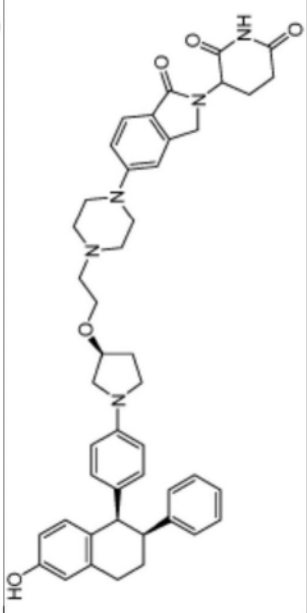
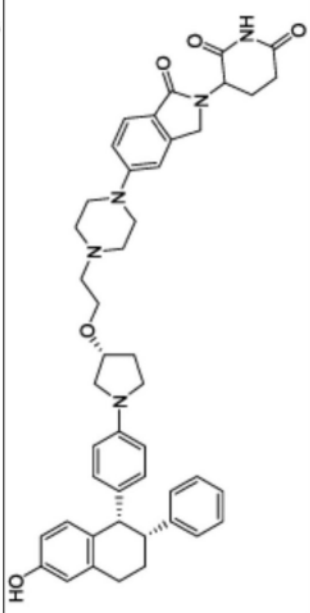
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
527		>300	739.92	740.3	方案 1-22，2-1
528		1.7	739.92	740.3	方案 1-22，2-1
529		>300	739.92	740.3	方案 1-22，2-1

图6续

实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
530		1.7	739.92	740.3	方案 1-22，2-1
531		<0.1	725.89	726.2	方案 3-87
532		0.1	739.91	740.3	方案 3-87
533		0.2	724.9	725.3	方案 2-21，3-58

图6续

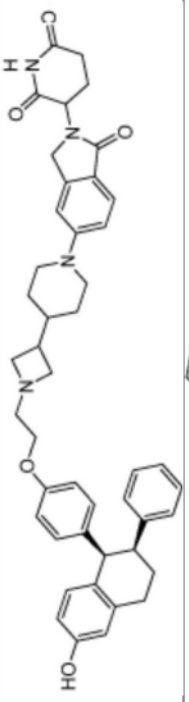
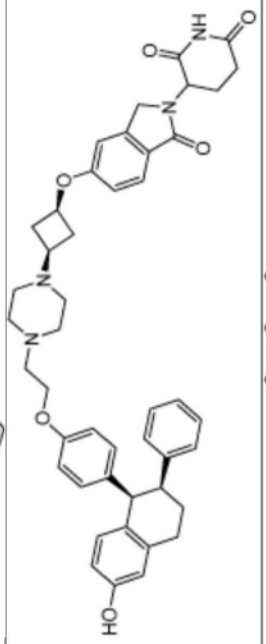
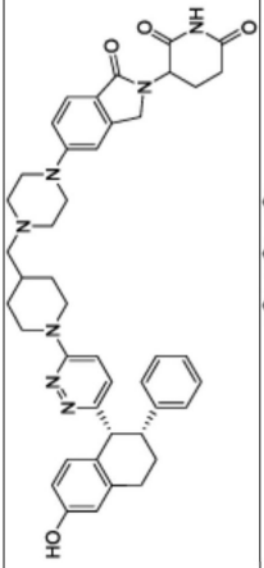
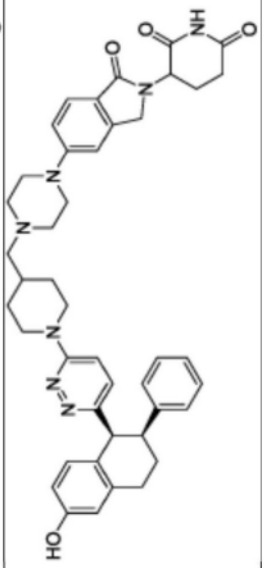
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{60} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
534		0.4	724.9	725.3	方案 2-22，3-10
535		0.2	740.9	741.6	方案 2-23，3-10
536		>300	725.89	726.6	方案 1-6，2-1
537		>300	725.89	726.6	方案 1-6，2-1

图6续

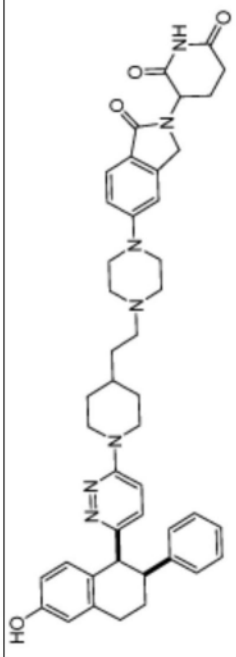
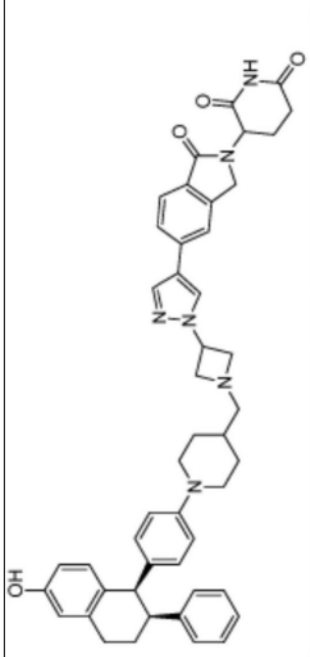
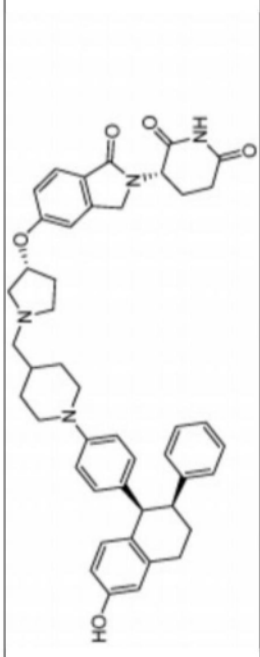
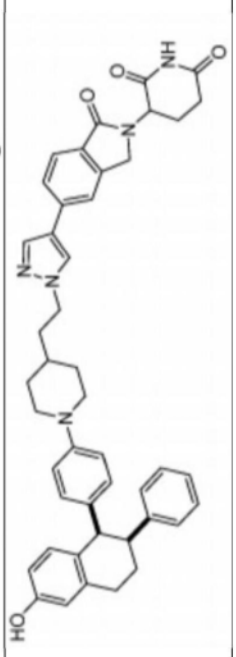
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
538		>300	739.92	740.6	方案 1-6，2-1
539		0.4	760.94	761.6	方案 2-24，3-58
540		0.4	724.9	725.3	方案 2-21，3-58
541		12	719.89	720.3	方案 3-88

图6续

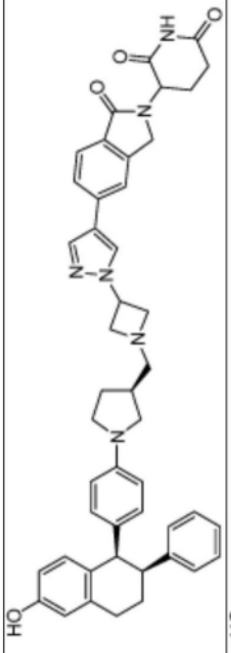
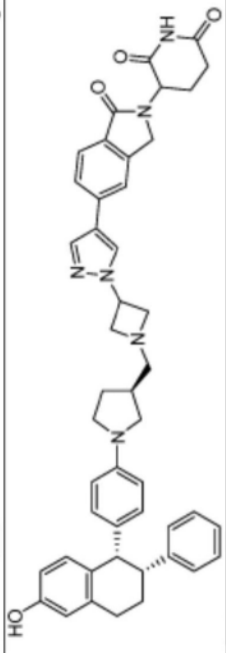
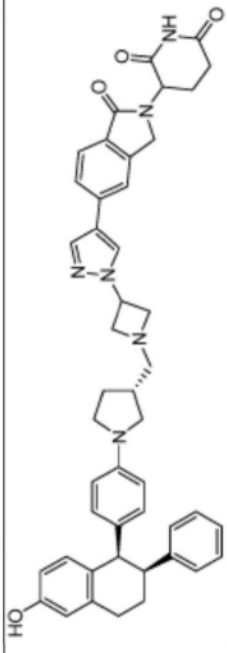
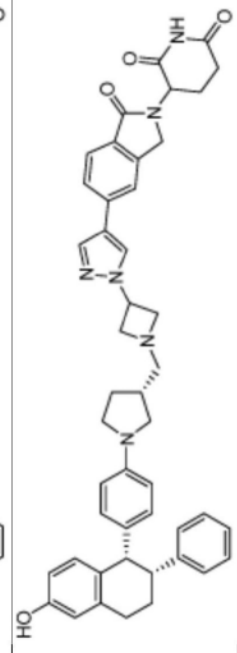
实例#	结构	ERE 萤光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的 [M+H]/Z	合成方法
542		1.1	746.91	747.3	方案 1-24，2-24
543		>300	746.91	747.3	方案 1-24，2-24
544		0.8	746.91	747.3	方案 1-24，2-24
545		>300	746.91	747.3	方案 1-24，2-24

图6续

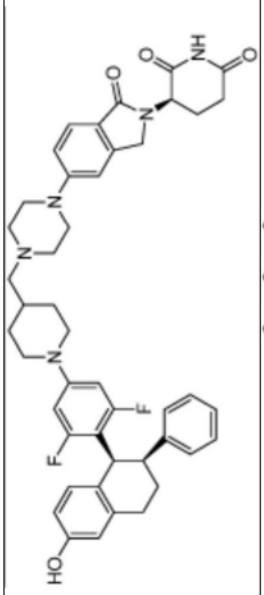
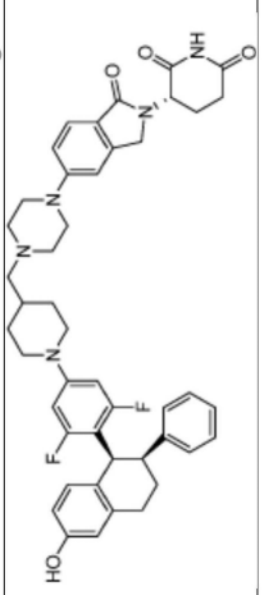
实例#	结构	ERE 荧光素酶 IC_{50} [nM]	MW	观察到的[M+H]/Z	合成方法
546			759.9	760.3	方案 3-84
547			759.9	760.3	方案 3-85

图6续

表 3. 示例性 ER PROTAC 的 ER α 降解活性、化学名称和 NMR 数据

实例	结构名称	DC_{50} (nM)*	D_{max} (%)**	^1H-NMR
1	(2S, 4R)-4-羟基-1-((S)-2-(2-(4-(2-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基)-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)乙氧基)乙酰氨基)-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	A	A	δ 9.36 - 9.10 (br, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.60 (t, J=5.6 Hz, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.16 - 7.12 (m, 3H), 6.82 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 6.64 - 6.61 (m, 2H), 6.51 - 6.34 (m, 3H), 6.26 - 6.24 (m, 2H), 5.25 - 5.10 (m, 1H), 4.59 - 4.51 (m, 1H), 4.48 - 4.32 (m, 3H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 3H), 3.34 - 3.26 (m, 8H), 3.05 - 2.84 (m, 2H), 2.48 - 2.43 (m, 9H), 2.11 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 0.93 (s, 9H). (DMSO-d6, 400 MHz)
11	3-(5-((2-(4-(2-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-2-基)哌嗪-1-基)乙基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	C	C	δ 10.91 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 4H), 6.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.01 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 8H), 3.29 (s, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 2H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.41 - 2.37 (m, 2H), 2.22 - 2.02 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
13	3-[5-[3-[4-[2-[4-(1R, 2S)-(6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]丙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	C	C	δ 10.91 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 4H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.39 (t, J=5.2 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.00 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.32 - 4.08 (m, 3H), 3.90 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.10 (q, J=6.4 Hz, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 3H), 2.46 - 2.30 (m, 11H), 2.17 - 1.88 (m, 2H), 1.70-1.67 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
26	3-(5-((4-(4-(2-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)丁基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.92 (s, 1H), 7.43 - 7.35 (m, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 6H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.01 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 4H), 4.17 - 4.11 (m, 1H), 3.86 - 3.66 (m, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 8H), 3.24 - 3.05 (m, 6H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.46 (m, 1H), 2.18 - 2.02 (m, 1H), 1.99 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.65 - 1.56 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7

31	(3S)-3-[5-[3-[4-[(1R, 2S)-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丙氧基]丙基氨基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	C		δ 10.92 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.08 (m, 3H), 6.81 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.64 - 6.60 (m, 4H), 6.53 - 6.46 (m, 3H), 6.33 (t, J=4.2 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.00 (dd, J=9.2, 4.8 Hz, 1H), 4.25 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 2H), 3.87 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.49 - 3.33 (m, 4H), 3.28 - 3.27 (m, 1H), 3.13 - 3.08 (m, 2H), 2.97 - 2.89 (m, 3H), 2.59 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 3H), 1.80 - 1.68 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
33	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	C		δ 11.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.56 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.37 - 2.31 (m, 3H), 2.13 - 1.98 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 3H), 1.56 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
35	3-[5-[4-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 11.06 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 3H), 6.80 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.65 - 6.56 (m, 2H), 6.53 - 6.43 (m, 3H), 6.23 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.15 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.38 (m, 5H), 3.30 (m, 1H), 2.96 - 2.80 (m, 3H), 2.67 - 2.63 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.10 - 1.94 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 3H), 1.54 (m,, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
60	3-[(2S)-5-[3-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丙氧基]丙氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	C	C	δ 7.98 (s, 1H), 7.69 (d, J=8 Hz, 1H), 7.21 - 7.09 (m, 3H), 6.95 - 6.72 (m, 6H), 6.61 (dd, J=4, 8 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8 Hz, 2H), 6.30 (d, J=8 Hz, 2H), 5.90 - 5.75 (m, 1H), 5.22 (dd, J=4, 12 Hz, 1H), 4.49 - 4.20 (m, 3H), 4.13 - 3.89 (m, 4H), 3.68 - 3.51 (m, 4H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.12 - 2.79 (m, 4H), 2.42 - 1.94 (m, 7H), 1.86 - 1.76 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

62	3-(5-(4-(5-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ: 10.96 (s, 1H), 10.69 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.08 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 3.99 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.83 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 3.34 - 3.21 (m, 3H), 3.16 - 3.04 (m, 4H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.83 - 1.63 (m, 5H), 1.46 - 1.35 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
65	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[6-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]己基-哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	A	B	δ 11.08 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.43 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.80 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (d, J=17.2 Hz, 2H), 2.48 - 2.42 (m, 7H), 2.30 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.50 - 1.26 (m, 6H). (DMSO-d6, 400 MHz)
67	3-[5-[4-[6-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]己基-哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 5H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.6, 13.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.80 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 7H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.08 (dd, J=6.4, 12.8 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.74 - 1.59 (m, 3H), 1.51 - 1.28 (m, 6H). (DMSO-d6, 400 MHz)
69	2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(5-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1, 3-二酮	B	B	δ 11.10 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=3.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 3H), 3.83 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.61 - 2.50 (m, 2H), 3.31 - 3.24 (m, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 4H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.17 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.63 (m, 5H), 1.48 - 1.35 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

124	3-[5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-2-(2, 4-二氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.96 - 10.94 (m, 2H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.13 (m, 3H), 6.80 - 6.76 (m, 1H), 6.65 - 6.58 (m, 4H), 6.49 (dd, J= 2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.33 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J= 5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J= 17.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.17 (m, 2H), 3.98 (d, J= 13.2 Hz, 2H), 3.84 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 3H), 3.28 (t, J= 12.4 Hz, 2H), 3.13 - 3.09 (m, 4H), 2.97 - 2.87 (m, 3H), 2.61 - 2.56 (m, 1H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.99 - 1.95 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 5H), 1.44 - 1.37 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
128	3-[5-[4-[5-[3-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 10.96 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 7.02 - 6.94 (m, 2H), 6.93 - 6.83 (m, 3H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.63 (m, 1H), 6.57 (dd, J=1.9, 8.1 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 2H), 3.74 - 3.66 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 1H), 3.42 - 3.31 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 4H), 3.06 - 2.81 (m, 3H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.47 - 2.27 (m, 5H), 2.15 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.27 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
131	5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-2-(2, 4-二氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)异吲哚啉-1, 3-二酮	A	A	δ 11.10 (s, 1H), 10.83 (br. s, 1H), 9.19 (br. s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 6.80 - 6.75 (m, 1H), 6.65 - 6.57 (m, 4H), 6.49 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.46 - 6.40 (m, 1H), 6.33 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.22 - 4.18 (m, 3H), 3.84 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 3H), 3.31 - 3.28 (m, 2H), 3.11 - 3.05 (m, 4H), 2.97 - 2.86 (m, 3H), 2.61 - 2.52 (m, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 5H), 1.44 - 1.39 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
134	3-[5-[4-[[4-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]环己基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.27 - 3.24 (m, 3H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.47 - 2.45 (m, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 2H), 2.08 - 1.89 (m, 4H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.72 - 1.62 (m, 1H), 1.59 - 1.45 (m, 1H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.04 - 0.90 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

135	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-[4-(三氟甲基)苯基]四氢萘-1-基]苯氧基]环己基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.10 (s, 1H), 10.32 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 3H), 7.39 - 7.31 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.50 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 5.15 - 5.03 (m, 1H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.03 (m, 4H), 3.61 - 3.54 (m, 2H), 3.53 - 3.47 (m, 3H), 3.17 - 3.05 (m, 2H), 3.03 - 2.81 (m, 5H), 2.62 - 2.53 (m, 2H), 2.21 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.79 (m, 6H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.36 - 1.23 (m, 2H), 1.17 – 1.01 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
156	3-(5-((5-(4-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌嗪-1-基)戊基)氨基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.92 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.15 - 7.13 (m, 4H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.63 - 6.61 (m, 4H), 6.61 - 6.60 (m, 3H), 6.51 (m, 1H), 6.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.24 (m, 1H), 4.15 - 4.10 (m, 2H), 3.49 - 3.48 (m, 1H), 3.05 - 3.02 (m, 2H), 2.97 - 2.80 (m, 7H), 2.77 - 2.75 (m, 1H), 2.64 - 2.60 (m, 4H), 2.45 - 2.40 (m, 3H), 2.13 - 2.10 (m, 1H), 1.94 - 1.92 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 2H), 1.45 - 1.42 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
164	3-[5-[2-[4-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-1,4-二氮杂环庚-1-基]乙基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.99 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 6.85 - 6.77 (m, 2H), 6.66 - 6.43 (m, 5H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.95 - 3.73 (m, 2H), 3.29 (dd, J=4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.02 - 2.78 (m, 6H), 2.78 - 2.65 (m, 10H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.43 - 2.34 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (m, 2H), 1.76 - 1.48 (m, 7H). (DMSO-d6, 400 MHz)
184	3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.00 (m, 2H), 6.95 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.63 - 6.51 (m, 4H), 6.46 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.10 (m, 4H), 3.79 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.24 (s, 6H), 2.97 - 2.82 (m, 4H), 2.65 (t, J=2.0 Hz, 1H), 2.32 - 2.27 (m, 4H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 3H), 1.49 - 1.34 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

186	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.09 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.89 - 6.80 (m, 2H), 6.67 - 6.54 (m, 4H), 6.48 (m, 1H), 6.28 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.41 (d, J=4.8 Hz, 5H), 3.35 - 3.29 (m, 2H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.56 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
189	(3S)-3-[5-[2-[[1-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-3-哌啶基]氧基]乙基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		C	δ 11.00 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.53 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.11 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 - 4.37 (m, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.90 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.67 (t, J=6.8 Hz, 2H), 3.33 - 3.15 (m, 3H), 3.03 - 2.85 (m, 6H), 2.64 - 2.56 (m, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.81 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H), 1.64 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
191	(3S)-3-[5-[4-[2-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]甲氧基]乙基-甲基-氨基]环己基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.98 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.05 (m, 3H), 6.94 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.49 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.37 (d, J=7.6 Hz, 2H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.54 - 4.12 (m, 6H), 3.65 - 3.42 (m, 2H), 3.07 - 2.79 (m, 4H), 2.60 (d, J=15.9 Hz, 4H), 2.46 - 2.35 (m, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.87 (s, 4H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.51 (d, J= 9.0 Hz, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
193	3-[5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]-1,4-二氮杂环庚-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.2 Hz, 3H), 6.92 - 6.75 (m, 4H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.41 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.02 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (d, J=7.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.31 (s, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

195	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(5-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)-1,4-二氮杂环庚-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.10 - 11.05 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 4H), 7.04 - 6.98 (d, 1H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (d, 2H), 6.53 - 6.45 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.11 - 5.00 (t, 1H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.77 (t, J=5.3 Hz, 2H), 3.68 - 3.56 (m, 6H), 3.36 - 3.25 (d, 1H), 3.05 - 2.81 (m, 3H), 2.71 (br s, 2H), 2.43 - 2.36 (t, 3H), 2.15 - 1.94 (m, 3H), 1.88 - 1.79 (d, 2H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.46 - 1.25 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
197	3-[5-[4-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-1,4-二氮杂环庚-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		C	δ 10.94 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 3H), 6.87 - 6.76 (m, 3H), 6.87 - 6.75 (m, 1H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.55 - 6.45 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.80 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 5H), 3.07 - 2.82 (m, 4H), 2.73 - 2.66 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.47 - 2.29 (m, 4H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
200	3-[5-[4-[2-[(1S,2R)-2-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.83 - 6.81 (m, 2H), 6.64 - 6.60 (m, 2H), 6.52 - 6.46 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.67 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.32 - 3.21 (m, 6H), 3.01 - 2.85 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 4H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.70 - 1.67 (m, 1H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 0.92 - 0.89 (m, 1H), 0.71 - 0.67 (m, 1H), 0.45 - 0.33 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
201	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[(1S,2R)-2-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮			δ 11.09 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 3H), 6.82 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 3.28 (s, 2H), 3.07 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 5H), 2.15 - 1.92 (m, 2H), 1.69 (d, J=6.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.32 (m, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.69 (s, 1H), 0.50 - 0.31 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

202	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[(1S,2R)-2-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.09 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.16 - 7.09 (m, 3H), 6.82 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.64 - 6.60 (m, 2H), 6.52 - 6.46 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.67 (d, J=7.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.38 (m, 5H), 3.32 - 3.27 (s, 1H), 2.97 - 2.88 (m, 4H), 2.63 - 2.56 (m, 4H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.10 - 1.98 (m, 2H), 1.74 - 1.67 (m, 1H), 1.40 - 1.37 (m, 2H), 0.94 - 0.90 (m, 1H), 0.72 - 0.68 (m, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
204	3-[5-[4-[[4-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]-1-哌啶基]甲基]-1-哌啶基]甲基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮		C	δ 11.08 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.91 - 6.76 (m, 4H), 6.67 - 6.46 (m, 5H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.4, 12.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J=4.9 Hz, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.28 (d, J=3.0 Hz, 1H), 3.04 - 2.81 (m, 4H), 2.67 (dd, J=1.8, 3.6 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 4H), 2.40 - 2.26 (m, 3H), 2.20 - 1.96 (m, 5H), 1.85 (d, J=1.3 Hz, 2H), 1.74 - 1.43 (m, 6H). (DMSO-d6, 400 MHz)
206	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[1-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-4-哌啶基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.68 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 10.70 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.85 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 4H), 6.50 (dd, J=2.2, 8.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 5H), 3.68 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.45 (d, J=12.4 Hz, 5H), 3.32 (s, 1H), 3.25 - 3.01 (m, 4H), 3.00 - 2.83 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.21 - 1.96 (m, 4H), 1.73 (d, J=6.4 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
208	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[[1-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.10 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 10.48 s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.85 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.31 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.11 (m, 5H), 3.66 - 3.43 (m, 8H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 3.20 - 2.83 (m, 9H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.18 - 1.91 (m, 5H), 1.85 - 1.49 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

210	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[[1-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.08 (s, 1H), 8.23 (s, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 2H), 6.54 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.42 -3.37 (m, 7H), 3.30 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.03 - 2.79 (m, 6H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.38 (m, 5H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
211	3-[5-[4-[2-[(1S,2S)-2-[[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (J=8.8 Hz, 1H), 7.05 - 7.01 (m, 2H), 6.99 - 6.93 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.66 - 6.55 (m, 4H), 6.47 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.02 - 2.82 (m, 5H), 2.59 (s, 4H), 2.40 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.09 - 1.91 (m, 2H), 1.67 (s, 1H), 1.49 (s, 2H), 1.18 (s, 1H), 0.89 (d, J=8.4 Hz, 1H), 0.74 - 0.67 (m, 1H), 0.09 (d, J=4.4 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
212	3-[5-[4-[2-[(1R,2R)-2-[[4-[(1R,2S)-6-苄氧基-2-(4-氟苯基)四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.06 - 7.01 (m, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.67 - 6.54 (m, 4H), 6.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 2H), 3.98 (dd, J=6.0, 10.4 Hz, 1H), 3.74 - 3.66 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 2.60 (s, 2H), 2.46 - 2.34 (m, 7H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.68 (s, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 2H), 1.16 (s, 1H), 0.89 (d, J=6.0 Hz, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 1H), 0.09 (d, J=4.8 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
214	3-[5-[4-[4,4-二氟-5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基-哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 10.89 - 10.50 (m, 1H), 9.39 - 8.98 (m, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.03 (m, 5H), 6.84 (d, J=5.8 Hz, 2H), 6.72 - 6.57 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 4H), 3.99 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.58 (d, J=12.0 Hz, 1H), 3.54 - 3.52 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 3.29 - 3.07 (m, 6H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.59 (d, J=16.8 Hz, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.18 - 1.87 (m, 6H), 1.72 (d, J=8.0 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

215	3-[5-[4-[2-[(1R, 2S)-2-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丙基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.00 (m, 5H), 6.82 (d, J=6.7 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.12 (m, 2H), 3.67 (d, J=6.7 Hz, 2H), 3.26 (s, 7H), 3.05 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (d, J=19.8 Hz, 2H), 2.37 (d, J=7.4 Hz, 4H), 2.14 - 1.89 (m, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.40 (d, J=7.0 Hz, 2H), 0.91 (s, 1H), 0.69 (s, 1H), 0.47 - 0.28 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
218	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基) 6 羟基氢萘氟 1 基]苯氧基] - 1, 2, 3, 3a, 4, 5, 6, 6a-八氢戊基 2-基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	B	A	δ 11.09 (s, 2H), 9.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.35 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.02 - 6.93 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 3H), 3.61 - 3.42 (m, 3H), 3.13 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.09 - 2.71 (m, 4H), 2.67 (d, J=1.8 Hz, 1H), 2.53 (d, J=6.8 Hz, 5H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.73 (m, 4H), 1.83 - 1.77 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
228	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[[(3S)-1-[2-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮		C	δ 11.09 (br s, 1H), 8.24 (br s, 2H), 7.67 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.32 (br s, 1H), 7.24 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.96 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 6.84 (br s, 2H), 6.65 - 6.54 (m, 4H), 6.48 (br d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.27 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.12 - 5.00 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.35 - 3.29 (m, 6H), 2.99 - 2.81 (m, 3H), 2.71 (br s, 5H), 2.37 - 2.32 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 2H), 2.02 (br s, 5H), 1.84 (br s, 2H), 1.67 (br s, 2H), 1.39 (br s, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
242	3-[5-[6-[(3S)-1-[2-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]吡咯烷]-3-基]氧代-3-吡啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 11.02 (s, 1H), 10.61 - 10.40 (m, 1H), 9.29 - 9.06 (m, 1H), 8.66 - 8.53 (m, 1H), 8.21 - 8.12 (m, 1H), 8.00 - 7.89 (m, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.04 - 6.95 (m, 1H), 6.89 - 6.79 (m, 2H), 6.69 - 6.56 (m, 4H), 6.52 - 6.45 (m, 1H), 6.36 - 6.28 (m, 2H), 5.70 - 5.54 (m, 1H), 5.22 - 5.10 (m, 1H), 4.59 - 4.34 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 4.14 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.59 (m, 3H), 3.35 - 3.23 (m, 1H), 3.05 - 2.86 (m, 3H), 2.70 - 2.65 (m, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.21 - 1.98 (m, 3H), 1.72 (d, J=12.3 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
243	2-(2, 6-二氧代-3-pipetroleumetherridyl)-5-[7-[4-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-2, 7-二氮杂螺[3. 5]壬基-2-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	A	A	δ 11.09 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.05-6.94 (m, 2H), 6.90-6.82 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.72-6.69 (m, 3H), 6.65-6.61 (m, 2H), 6.48-6.46 (m, 1H), 6.30-6.25 (m, 2H), 5.08-5.02 (m, 1H), 4.15-4.13 (m, 1H), 3.86-3.80 (m, 2H), 2.94-2.82 (m, 6H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.08-1.94 (m, 3H), 1.78-1.57 (m, 11H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

245	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[[(3R)-1-[2-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]吡咯烷-3-基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	A	δ 11.18 - 10.65 (m, 3H), 9.19 (s, 1H), 7.78 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.09 - 6.96 (m, 2H), 6.91 - 6.83 (m, 2H), 6.70 - 6.60 (m, 4H), 6.51-6.48 (m, 1H), 6.34 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.13-5.08 (m, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 5H), 3.62 - 3.43 (m, 9H), 3.31 - 3.07 (m, 5H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 5H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.71 (d, J = 6.1 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
246	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[(1R,4R)-5-[[1-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-4-哌啶基]甲基]-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.13 - 11.01 (m, 1H), 8.22 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 - 6.92 (m, 4H), 6.89 - 6.79 (m, 3H), 6.65 - 6.58 (m, 2H), 6.54 - 6.45 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 4.16 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.87 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.42 - 3.26 (m, 4H), 2.99 - 2.81 (m, 6H), 2.61 - 2.55 (m, 3H), 2.40 - 2.27 (m, 3H), 2.14 - 1.82 (m, 6H), 1.72 - 1.55 (m, 3H), 1.30 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 0.97 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
249	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-6-[4-[5-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]吡咯并[3,4-c]吡啶-1,3-二酮	A	B	δ 11.08 (s, 1H), 8.13 (s, 0.28H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.25 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.88 (m, 3H), 6.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.30 (d, J=8.8 Hz,2H), 5.09 (m, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.84 (d, J=6.4 Hz,2H), 3.44 (m, 5H), 2.67 (m, 3H), 2.60 (m, 6H), 2.42 (m, 2H), 1.68 (m, 8H). (DMSO-d6, 400 MHz)
258	1,2-顺式-2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[2-[4-[6-[4-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯氧基]-3-吡啶基]哌嗪-1-基]乙氧基]异吲哚啉-1,3-二酮	C	B	δ 11.13 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 7.94 - 7.82 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.44 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 6.89 - 6.78 (m, 3H), 6.74 - 6.59 (m, 4H), 6.51 (dd, J=2.4, 8.4Hz, 1H), 6.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.14 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 2H), 4.25 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.81 - 3.60 (m, 6H), 3.38 - 3.23 (m, 4H), 3.18 - 3.07 (m, 2H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
263	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[4-[2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]环己氧基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.08 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.99 - 6.91 (m, 2H), 6.85 - 6.78 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.62 - 6.53 (m, 3H), 6.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 3H), 3.42 (s, 5H), 3.48 - 3.35 (m, 1H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.58 - 2.54 (m, 4H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.79 - 1.51 (m, 6H), 1.37 - 1.25 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

270	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[5-[[(3R)-1-[2-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]吡咯烷-3-基]氧代吡嗪-2-基]异吲哚啉-1,3-二酮		C	δ 11.16 (s, 1 H) 10.55 (s, 1 H) 9.03 - 9.26 (m, 2 H) 8.37 - 8.74 (m, 3 H) 8.06 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.91 - 7.05 (m, 2 H) 6.85 (br s, 2 H) 6.57 - 6.68 (m, 1 H) 6.57 - 6.68 (m, 3 H) 6.48 (br d, J=8.4 Hz, 1 H) 6.32 (br d, J=8.4 Hz, 2 H) 5.42 - 5.82 (m, 1 H) 5.08 - 5.31 (m, 1 H) 4.14 - 4.31 (m, 1 H) 4.14 - 4.26 (m, 1 H) 4.19 (br s, 1 H) 4.08 (s, 1 H) 3.70 - 3.96 (m, 1 H) 3.50 - 3.71 (m, 1 H) 3.42 - 3.95 (m, 1 H) 2.90 - 2.98 (m, 1 H) 2.65 (br s, 1 H) 2.59 (br d, J=7.6 Hz, 2 H) 2.36 - 2.44 (m, 1 H) 2.34 (br s, 2 H) 1.96 - 2.22 (m, 3 H) 1.70 (br s, 1 H). (DMSO-d6, 400 MHz)
272	2-(2,6-二氯代-3-哌啶基)-5-[5-[4-[2-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]吡嗪-2-基]异吲哚啉-1,3-二酮	C	A	δ 11.14 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.48 (m, 3H), 7.98 (d, d = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.65 (m, 4H), 6.45 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.20 (m, 1H), 4.15 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 2.71 (m, 3H), 2.71 (m, 2H), 2.58 (m, 7H), 2.09 (m, 2H), 1.70 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
275	1,2-顺式-2-(2,6-二氯代-3-哌啶基)-5-[2-[4-[2-[4-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]嘧啶-5-基]氧代-异吲哚啉-1,3-二酮	C	A	δ 11.14 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 2H), 7.26 - 7.05 (m, 3H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.71 - 6.41 (m, 5H), 6.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.14 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.72 (s, 5H), 3.31 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 3.05 - 2.61 (m, 8H), 2.18 - 1.96 (m, 2H), 1.72 (s, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
289	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[4-[4-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]-1-哌啶基]乙基)哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.11 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.64 - 10.42 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.71 - 6.58 (m, 4H), 6.53 - 6.46 (m, 1H), 6.30 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.53 - 4.26 (m, 2H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 1H), 3.94 - 3.49 (m, 10H), 3.87 - 3.47 (m, 1H), 3.24 - 3.06 (m, 4H), 3.04 - 2.78 (m, 4H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.24 - 1.81 (m, 7H), 1.75 - 1.64 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
296	3-[5-[4-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]哌嗪-1-基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 3H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.06 (m, 5H), 6.84 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.1, 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.27 - 4.03 (m, 4H), 3.70 (s, 8H), 3.43 - 3.08 (m, 8H), 3.08 - 2.81 (m, 5H), 2.58 (d, J=17.7 Hz, 2H), 2.44 - 2.35 (m, 1H), 2.16 - 1.91 (m, 2H), 1.71 (d, J=6.0 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

300	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(2-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-1-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	A	B	δ 11.07 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.69 - 7.62 (m, 1H), 7.34 - 7.30 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, J=1.6 Hz, 3H), 6.84 - 6.76 (m, 4H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 6.49 - 6.43 (m, 1H), 6.30 - 6.23 (m, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 15.2 Hz, 1H), 4.21 - 4.15 (d, J=2 Hz 1H), 3.50 - 3.44 (m, 8H), 2.95 (s, 4H), 2.45 (s, 5H), 2.31 (s, 2H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 2H), 1.53 - 1.44 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
302	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[2-[2-氟-4-(三氟甲基)苯基]-6-羟基-3,4-二氢-1H-异喹啉-1-基]苯氧基]戊基-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.09 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.30 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.08 - 7.00 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.84 - 6.73 (m, 3H), 6.62 - 6.52 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 5.6, 13.2 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (br s, 6H), 2.95 - 2.80 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 2H), 2.52 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.46 - 2.42 (m, 2H), 2.32 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.33 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
311	3-[5-[4-[[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]丙基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 10.91 (br s, 1H), 10.45 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.03 (m, 5H), 6.91 - 6.78 (m, 4H), 6.73 - 6.58 (m, 2H), 6.50 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.20 (m, 3H), 3.98 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.60 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 3.51 - 3.30 (m, 5H), 3.18 - 3.02 (m, 5H), 3.01 - 2.82 (m, 6H), 2.59 (br d, J = 16.4 Hz, 1H), 2.39 (br dd, J = 4.3, 13.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 4H), 1.98 - 1.88 (m, 3H), 1.80 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
315	3-[5-[4-[1-[3-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]丙基]-4-哌啶基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 11.49 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 10.57 (br s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.08 (m, 5H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.36 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.02 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 4H), 3.46 (br s, 2H), 3.37 - 3.27 (m, 3H), 3.18 (br d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.98 - 2.83 (m, 6H), 2.59 (br d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.47 - 2.31 (m, 5H), 2.24 - 2.02 (m, 3H), 2.01 - 1.84 (m, 3H), 1.78 - 1.66 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
319	3-[5-[4-[3-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-1-哌啶基]丙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 1H), 7.20 - 7.00 (m, 5H), 6.91 - 6.76 (m, 4H), 6.69 - 6.59 (m, 2H), 6.49 (m, 1H), 6.35 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 3H), 3.57 - 3.42 (m, 6H), 3.24 - 3.00 (m, 7H), 2.61 (s, 6H), 2.18 - 1.69 (m, 10H), 1.26 (d, J=7.2 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

321	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[3-[4-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-1-哌啶基]丙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	A	δ 11.09 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.86 - 6.76 (m, 4H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.29 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.07 (m, 1H), 4.20 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.34 (m, 4H), 3.04 - 2.88 (m, 5H), 2.63 - 2.51 (m, 7H), 2.42 - 2.32 (m, 5H), 2.16 - 1.96 (m, 4H), 1.75 - 1.45 (m, 7H). (DMSO-d6, 400 MHz)
326	3-[4-氯-5-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.46 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J=7.2 Hz, 3H), 6.92 - 6.75 (m, 4H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.41 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.02 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.40 - 3.36 (m, 4H), 3.05 - 2.82 (m, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 2.07 (s, 1H), 1.94 (d, J=6.4 Hz, 1H), 1.85 (s, 2H), 1.70 (d, J=7.2 Hz, 1H), 1.61 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 1.31 (s, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
328	3-[5-[4-[2-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 7.05 - 7.03 (m, 2H), 6.83 - 6.82 (m, 2H), 6.64 - 6.60 (m, 2H), 6.51 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.21 - 4.17 (m, 2H), 3.76 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.32 - 3.17 (m, 7H), 3.02 - 2.84 (m, 4H), 2.70 (t, J=4.8 Hz, 2H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.41 - 2.30 (m, 5H), 2.21 - 2.04 (m, 4H), 1.96 - 1.87 (m, 3H), 1.92 - 1.89 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
330	3-[4-氟-5-[4-[2-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 11.04 - 10.91 (m, 1H), 8.28 - 8.18 (m, 2H), 7.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.23 - 7.04 (m, 4H), 6.82 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.54 - 6.44 (m, 3H), 6.26 (d, J=3.7 Hz, 2H), 5.12 - 5.03 (m, 1H), 4.52 - 4.44 (m, 1H), 4.34 - 4.26 (m, 1H), 4.17 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 3.75 (br t, J=5.3 Hz, 1H), 3.23 (br s, 2H), 3.11 (br s, 6H), 3.01 - 2.84 (m, 4H), 2.60 (br t, J=7.3 Hz, 3H), 2.55 - 2.53 (m, 1H), 2.46 - 2.36 (m, 5H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.08 (br dd, J=5.8, 12.0 Hz, 1H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

332	3-[4,6-二氟-5-[4-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.98 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.39 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.55 - 6.46 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.18 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 3.00 - 2.79 (m, 4H), 2.64 - 2.54 (m, 5H), 2.41 (dd, J=4.4, 12.8 Hz, 2H), 2.37 - 2.29 (m, 5H), 2.20 (dd, J=7.2, 9.2 Hz, 2H), 2.08 (dd, J=6.0, 12.0 Hz, 2H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.75 - 1.67 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
334	2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-(6-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)己基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1,3-二酮	B	A	δ 11.09 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 3H), 6.82 - 6.75 (m, 4H), 6.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.29-6.24 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 5.6, 12.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 4H), 3.04 - 2.82 (m, 4H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.38 (m, 6H), 2.28-2.23 (m, 2H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.72-1.66 (m, 1H), 1.49-1.37 (m, 4H), 1.30-1.17 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
335	3-[5-[4-[2-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.86 - 6.77 (m, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.28 - 6.21 (m, 1H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 3H), 3.33 - 3.29 (m, 1H), 3.28 - 3.24 (m, 4H), 3.05 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.67 (m, 2H), 2.62 - 2.55 (m, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.48 - 2.45 (m, 4H), 2.42 - 2.35 (m, 1H), 2.28 - 2.16 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.58 - 1.44 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
336	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[3-[3-[4-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯氧基]氮杂环丁烷-1-基]丙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	B	δ 11.08 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.43 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.65 - 4.54 (m, 1H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.60 (m, 2H), 3.42 - 3.39 (m, 4H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 3.04 - 2.80 (m, 5H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.47 - 2.44 (m, 4H), 2.33 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.97 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 1H), 1.53 - 1.35 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

337	3-(5-((2-(4-(2-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)乙基)哌嗪-1-基)嘧啶)-5-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮甲酸酯	B	A	δ 10.97 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.70 - 6.42 (m, 5H), 6.27 (d, J=8.6 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.11 (m, 3H), 3.96 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.70 (d, J=4.8 Hz, 4H), 3.30 (s, 2H), 3.08 - 2.81 (m, 3H), 2.73 - 2.64 (m, 2H), 2.58 - 2.52 (m, 4H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 2.19 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (d, J=7.2 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
339	3-(5-(4-(5-(4-(((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)-7-甲氧基-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 10.61-10.53 (m, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.16-7.13 (m, 5H), 6.84-6.83 (m, 2H), 6.62-6.61 (m, 2H), 6.54-6.52 (m, 3H), 6.28-6.26 (m, 2H), 5.04-5.01 (m, 1H), 4.35-4.30 (m, 1H), 4.22-4.17 (m, 2H), 4.06-4.03 (m, 2H), 3.83-3.82 (m, 2H), 3.55-3.51 (m, 2H), 3.35-3.27 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 5H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.50-2.48 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 1.97-1.90 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 5H), 1.42-1.40 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz). (DMSO-d6, 400 MHz)
341	3-[5-[4-[2-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]-2-氮杂螺[3.3]庚-6-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 10.83 (s, 0.9H, HCl), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 7.22 - 7.11 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.58 - 6.47 (m, 3H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.00 (d, J=12.7 Hz, 2H), 3.61 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.54 - 3.36 (m, 6H), 3.16 (br s, 4H), 3.06 - 2.84 (m, 3H), 2.76 - 2.53 (m, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (br s, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 3H), 2.02 - 1.69 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
343	3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 11.24 (s, 1H), 10.95 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J=6.8 Hz, 2H), 7.20 - 7.11 (m, 5H), 6.83 (d, J=5.9 Hz, 2H), 6.69 - 6.61 (m, 2H), 6.53 (d, J=7.3 Hz, 3H), 5.06 (dd, J=4.6, 13.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.18 (m, 3H), 4.00 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J=10.9 Hz, 2H), 3.47 - 3.27 (m, 6H), 3.23 - 3.03 (m, 4H), 3.02 - 2.84 (m, 3H), 2.71 - 2.52 (m, 1H), 2.39 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.10 - 1.71 (m, 1CH). (DMSO-d6, 400 MHz)
344	3-[5-氟-6-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.46 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 4H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.42 - 4.21 (m, 2H), 4.17 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 3.01 - 2.86 (m, 4H), 2.59 (d, J=18.0 Hz, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.75 - 1.63 (m, 3H), 1.54 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

345	3-[4-氟-5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 11.12 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 6.96 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.79 - 6.72 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 3H), 6.39 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.21 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.62 (d, J=17.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.94 (t, J=5.4 Hz, 2H), 3.31 (br s, 2H), 3.16 - 2.98 (m, 4H), 2.74 (br s, 7H), 2.59 - 2.48 (m, 2H), 2.28 - 2.06 (m, 2H), 1.89 - 1.43 (m, 8H). (DMSO-d6, 400 MHz)
346	3-[5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-7-氟-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.50 (s, 0.47H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (m, 5H), 6.83 (m, 3H), 6.56 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.00 (m, 1H), 4.30 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.18 (d, J=8.8 Hz,2H), 3.83 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.67 (s, 1H), 2.50 (m, 7H), 1.68 (m, 3H), 1.49 (m, 4H), 1.38 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
348	3-[5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 11.08 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.25 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.03 - 6.94 (m, 2H), 6.84 (dd, J=5.6, 8.4 Hz, 2H), 6.58 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.51 (d, J=11.2 Hz, 1H), 6.29 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.13 - 5.00 (m, 1H), 5.07 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.19 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.83 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 5H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.06 (dd, J=5.2, 16.8 Hz, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.07 - 1.95 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 2H), 1.56 - 1.55 (m, 2H), 1.43 - 1.33 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
351	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-5-氟-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	B	B	δ 11.08 (s, 1H), 9.50 (s, 0.60H), 8.18 (s, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.09 (m, 1H), 4.20 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.67 (m, 8H), 2.52 (m, 2H), 2.30 (m, 3H), 1.66 (m, 1H), 1.49 (m, 2H), 1.40 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
355	2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-5-((1R, 5S)-6-(6-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)己基)-3, 6-二氮杂双环[3. 1. 1]庚-3-基)异吲哚啉-1, 3-二酮	B	B	δ 11.07 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.61 (d, J=3.4 Hz, 1H), 7.15 - 6.96 (m, 4H), 6.88 - 6.70 (m, 5H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.26 (d, J=3.0 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 12.8 Hz, 1H), 4.61 (br s, 1H), 4.18 (d, J=5.1 Hz, 1H), 3.59 (br s, 1H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 3.02 - 2.83 (m, 4H), 2.61 - 2.51 (m, 4H), 2.43 - 2.35 (m, 4H), 2.16 - 1.94 (m, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.69 (br s, 1H), 1.42 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 1.34 - 1.11 (m, 6H). (DMSO-d6. 400 MHz)

图7续

356	3-[5-[6-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-2, 6-二氮杂螺[3. 3]庚-2-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.34 - 8.87 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.04 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.52 - 6.44 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.13 (m, 1H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.96 (s, 4H), 3.80 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.32 (s, 5H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.57 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.34 (m, 3H), 2.13 - 1.90 (m, 2H), 1.73 - 1.56 (m, 3H), 1.42 - 1.30 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
359	3-[5-[8-[4-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-3, 4, 6, 7, 9, 9a-六氢-1H-吡嗪并[1, 2-a]吡嗪-2-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.04 (m, 2H), 6.83 (br d, J=7.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.58 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.48 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.26 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.3, 13.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.13 (m, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 4H), 3.12 - 2.76 (m, 9H), 2.58 (br d, J=19.1 Hz, 2H), 2.37 (br dd, J=4.5, 13.4 Hz, 3H), 2.33 - 1.83 (m, 7H), 1.76 - 1.50 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
360	3-[5-[4-[2-羟基-5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基-哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 5H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.00 (m, 2H), 3.82 (br t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.64 (br d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.33 - 3.30 (m, 2H), 3.30 - 3.15 (m, 3H), 3.14 - 2.83 (m, 3H), 2.60 (br d, J = 2.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 6H), 2.47 - 2.25 (m, 2H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.70 (br d, J = 6.7 Hz, 2H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 1.42 - 1.29 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
361	3-[5-[[6-[4-[2-[4-(6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基)苯氧基]乙基]哌嗪-1-基]-3-吡啶基]氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.52 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 6.65 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 3H), 6.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 4.24 - 4.11 (m, 2H), 3.78 (br t, J=6.5 Hz, 2H), 3.54 - 3.31 (m, 5H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 2H), 2.47 - 2.31 (m, 5H), 2.21 - 2.04 (m, 3H), 2.01 - 1.87 (m, 2H), 1.71 (br d, J=10.7 Hz, 1H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

362	3-[7-氟-5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.94 (s, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 3H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.55 - 6.47 (m, 3H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.16 (m, 3H), 3.82 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.07 - 2.80 (m, 6H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.17 - 1.90 (m, 2H), 1.77 - 1.53 (m, 5H), 1.45 - 1.32 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
363	3-[5-[4-[3-羟基-5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]-3-甲基-戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.97 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 3H), 7.08 - 7.03 (m, 2H), 6.82 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.56 - 6.46 (m, 3H), 6.26 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.13 - 4.98 (m, 1H), 4.38 - 4.13 (m, 3H), 3.93 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 3.81 - 3.35 (m, 5H), 3.31 (br s, 1H), 3.10 - 2.80 (m, 4H), 2.69 - 2.59 (m, 1H), 2.53 (br d, J=1.9 Hz, 4H), 2.40 - 2.29 (m, 2H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.78 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 1.70 (br d, J=7.2 Hz, 1H), 1.60 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 1.12 (s, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
364	(3S)-3-[5-[2-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-1, 4-二氮杂环庚-1-基]乙基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.99 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 6.83 (d, J=6.3 Hz, 2H), 6.64 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 - 6.46 (m, 3H), 6.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.12 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 3.07 - 2.81 (m, 6H), 2.77 (br d, J=5.9 Hz, 6H), 2.70 - 2.52 (m, 5H), 2.48 - 2.27 (m, 6H), 2.23 - 1.95 (m, 2H), 1.80 - 1.64 (m, 5H), 1.52 (br s, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
365	3-[5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]-2-氧代-戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.97 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 7.52 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 5H), 6.83 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.26 (br d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.06 (br dd, J = 4.3, 12.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.21 (br d, J = 17.7 Hz, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 4H), 3.17 (br s, 1H), 3.09 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 6H), 2.44 - 2.23 (m, 2H), 2.07 (br s, 1H), 1.97 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.71 (br s, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

367	3-[4,6-二氟-5-[4-[2-羟基-5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基-哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 11.02 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 7.40 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 - 6.46 (m, 3H), 6.26 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.09 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 1H), 4.43 - 4.24 (m, 1 H), 4.17 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.83 (br t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.64 (br s, 1H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.21 (br s, 4H), 3.11 - 2.84 (m, 3H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.62 (br s, 4 H), 2.45 - 2.23 (m, 3H), 2.20 - 1.91 (m, 2 H), 1.87 - 1.69 (m, 4H), 1.47 - 1.28 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
368	3-[5-[4-[3-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]环丁基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.54 - 6.45 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.35 - 3.21 (m, 5H), 3.04 - 2.79 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 2H), 2.42 - 2.29 (m, 5H), 2.22 - 1.90 (m, 5H), 1.86 - 1.65 (m, 3H), 1.52 - 1.37 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
373	3-[5-[4-[2-[2-[4-[(1R,2S)-6-叔丁氧基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙氧基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.96 (s, 1H), 9.25 - 9.01 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.27 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 2H), 3.97 - 3.91 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 2H), 3.58 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J=3.2 Hz, 6H), 2.99 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 6H), 2.38 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.73 - 1.66 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
374	1,3-反式-3-[5-[4-[2-[3-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]环丁基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.84 - 6.78 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.41 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.59 (m, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 3H), 3.46 - 3.42 (m, 6H), 3.29 - 3.21 (m, 3H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.56 - 2.53 (m, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 2.12 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

376	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[7-[4-[(1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯氧基]十氢萘-2-基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	B	A	δ 11.09 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 1H), 7.31 (br s, 1H), 7.27 - 7.14 (m, 1H), 7.02 - 6.89 (m, 2H), 6.88 - 6.74 (m, 2H), 6.71 - 6.53 (m, 4H), 6.49 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.32 - 6.22 (m, 2H), 5.07 (ddd, J=5.1, 8.2, 13.0 Hz, 1H), 4.52 - 4.07 (m, 2H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.27 (m, 1H), 3.07 - 2.80 (m, 3H), 2.60 (br s, 2H), 2.52 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.23 - 1.94 (m, 4H), 1.92 - 1.16 (m, 12H), 1.14 - 0.76 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
377	3-[5-[4-[3-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]环丁基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 10.69 - 10.26 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.06 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.27 (d, J=3.0 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 4.07 - 3.84 (m, 4H), 3.75 - 3.54 (m, 2H), 3.34 - 3.05 (m, 5H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.38 (dd, J=3.6, 12.8 Hz, 1H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.85 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 4H), 1.31 - 1.20 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
378	3-(5-(4-((5-(4-((1R,2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)八氢戊搭烯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52-7.50 (m, 1H), 7.05-6.94 (m, 4H), 6.82-6.80 (m, 2H), 6.63-6.60 (m, 2H), 6.53-6.50 (m, 3H), 6.27-6.24 (m, 2H), 5.07-5.02 (m, 1H), 4.75-4.65 (m, 1H), 4.34-4.30 (m, 1H), 4.23-4.13 (m, 2H), 3.32-3.15 (m, 4H), 2.94-2.90 (m, 3H), 2.65-2.60 (m, 2H), 2.48-2.24 (m, 7H), 2.10-1.94 (m, 6H), 1.80-1.70 (m, 4H), 1.68-1.31 (m, 2H), 1.25-1.21 (m, 1H), 0.87-0.86 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
380	3-[5-[4-[3-[2-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]环戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 9.12 (s, 0.63H), 8.19 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.15 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.53 (m, 2H), 6.51 (m, 3H), 6.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.06 (m, 1H), 4.30 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.81 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.19 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.41 (m, 2H), 2.38 (m, 6H), 1.71 (m, 6H), 1.05 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
382	3-[5-[(3As, 6Ar)-2-[4-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]丁基]-1,3,3a,4,6,6a-六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-5-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.48 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.10 (m, 3H), 6.82 - 6.80 (m, 2H), 6.69 - 6.67 (m, 2H), 6.63 - 6.60 (m, 2H), 6.50 - 6.46 (m, 3H), 6.24 - 6.22 (m, 2H), 5.03 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.28 (m, 1H), 4.20 - 4.16 (m, 2H), 3.79 (t, J= 6.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 1H), 3.14 - 3.12 (m, 2H), 3.01 - 2.85 (m, 5H), 2.60 - 2.52 (m, 5H), 2.47 - 2.38 (m, 3H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.71 - 1.49 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

385	3-(5-(4-(5-((4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)磺酰基)戊基-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	B	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.85 - 6.79 (m, 2H), 6.67 - 6.63 (m, 4H), 6.51 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.39 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 2H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 3.11 - 2.83 (m, 4H), 2.60 (br s, 1H), 2.45 - 2.42 (m, 6H), 2.23 (br t, J=6.8 Hz, 2H), 2.09 (br dd, J=5.6, 12.0 Hz, 2H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.75 (br s, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 6H). (DMSO-d6, 400 MHz)
387	(3S)-3-[5-[2-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]氮杂环丁烷-3-基]甲基]-1,4-二氮杂环庚-1-基]乙基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.99 (br s, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.62 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.37 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 6.67 - 6.56 (m, 2H), 6.48 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 6.21 - 6.11 (m, J=8.2 Hz, 2H), 6.06 - 5.98 (m, J=8.3 Hz, 2H), 5.10 (br dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 4.28 (br d, J=17.2 Hz, 1H), 4.10 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 3.87 - 3.58 (m, 1H), 3.31 - 3.14 (m, 1H), 2.97 - 2.87 (m, 7H), 2.84 - 2.58 (m, 12H), 2.42 - 2.30 (m, 1H), , 2.09 (br dd, J=6.0, 12.4 Hz, 2H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.69 (br s, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
389	3-(5-(4-(5-(2,6-二氟-4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.54 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (br d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.09 (br s, 2H), 6.88 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 5.09 - 5.02 (m, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 2H), 3.96 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 - 2.84 (m, 4H), 2.61 (br s, 1H), 2.53 - 2.52 (m, 6H), 2.38 (br s, 4H), 1.98 (s, 2H), 1.79 - 1.49 (m, 6H), 1.39 (br s, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
390	3-[5-[4-[2-[3-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]环丁氧基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 5H), 6.81 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 - 6.39 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 1H), 3.43 (t, J=5.6 Hz, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 5H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.82 - 2.71 (m, 2H), 2.62 - 2.58 (m, 1H), 2.55 - 2.53 (m, 4H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.65 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

391	3-[5-[4-[2-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙氨基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.25 (s, 2H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.81 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.64 - 6.59 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.26 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.36 - 4.17 (m, 3H), 3.89 (br s, 2H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.97 - 2.85 (m, 5H), 2.73 - 2.67 (m, 2H), 2.52 (br s, 6H), 2.44 - 2.36 (m, 4H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.73 - 1.64 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
393	2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1, 3-二酮	B	A	δ 11.08 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J = 2.4, 8.2 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.12 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.50 – 3.41 (m, 12H), 2.99 - 2.84 (m, 3H), 2.62 - 2.53 (m, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.23 - 1.05 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
395	2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)-5-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)异吲哚啉-1, 3-二酮	B	A	δ 11.08 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.15 (s, 1H) 7.68-7.66 (d, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 3H), 6.82 (d, 2H), 6.65 – 6.58 (m, 2H), 6.52 – 6.40 (m, 3H), 6.19 (d, 2H), 5.08 - 5.04 (m, 1H), 4.12 - 4.11 (d, J = 4 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m 12H), 2.99 - 2.83 (m, 3H), 2.60 – 2.52 (m, 3H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.15 – 1.95 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.40(m, 3H), 1.17 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
397	3-[5-[4-[[(2R, 5R)-5-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]四氢呋喃-2-基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.66 - 6.59 (m, 2H), 6.54 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.10 (m, 5H), 3.77 (d, J=4.4 Hz, 2H), 3.25 (d, J=5.2 Hz, 5H), 3.02 - 2.87 (m, 3H), 2.63 - 2.54 (m, 3H), 2.44 - 2.39 (m, 3H), 2.15 - 1.90 (m, 5H), 1.73 - 1.54 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
398	3-[5-[4-[2-[3-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]环丁基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 - 7.07 (m, 5H), 6.81 (d, J=6.0 Hz, 2H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.52 - 6.36 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.73 - 4.60 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 4.17 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J=12.8 Hz, 2H), 3.58 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.25 - 2.84 (m, 11H), 2.63 - 2.54 (m, 2H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.04 (m, 4H), 2.01 - 1.83 (m, 2H), 1.75 - 1.66 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

399	2-(2,6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[5-[4-[2-(4-氟苯基)-6-羟基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-1-基]苯氧基]戊基-1-基]异吲哚啉-1,3-二酮	A	A	δ 11.08 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.71 - 7.65 (m, 1H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.87 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 - 6.43 (m, 5H), 5.07 (dd, J=5.4, 12.8 Hz, 1H), 3.93 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 3.33 - 3.15 (m, 1H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.78 (br d, J=16.2 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.36 - 2.31 (m, 2H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.68 (m, 2H), 1.57 - 1.50 (m, 5H), 1.45 (br d, J=6.8 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
400	3-[6-[4-[5-[2-(4-氟苯基)-6-羟基-1-甲基-3,4-二氢异喹啉-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]1-氧代-异吲哚啉-2-基]]哌啶-2,6-二酮	B	A	δ 10.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.09 - 7.03 (m, 4H), 6.87 (t, J=8.8 Hz, 2H), 6.77 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.60 - 6.49 (m, 4H), 6.48 - 6.43 (m, 1H), 5.05 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 3.93 (br t, J=6.3 Hz, 2H), 3.28 (br s, 8H), 3.24 - 3.17 (m, 2H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.90 (ddd, J=4.9, 13.1, 17.6 Hz, 1H), 2.78 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 3H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.58 - 1.48 (m, 5H), 1.48 - 1.39 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
401	3-[2-[4-[5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.16 (d, J=2.5 Hz, 1H), 7.77 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.08 (m, 3H), 6.90 (br d, J=7.0 Hz, 1H), 6.83 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 6.72 - 6.58 (m, 3H), 6.58 - 6.45 (m, 2H), 6.26 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 5.08 (br d, J=10.9 Hz, 1H), 4.27 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 4.18 (br s, 1H), 4.10 (br d, J=17.2 Hz, 1H), 3.81 (br s, 2H), 3.71 - 3.52 (m, 4H), 3.25 - 3.21 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.68 (br s, 1H), 2.47 - 2.41 (m, 4H), 2.41 - 2.21 (m, 3H), 2.08 (br s, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.67 (br d, J=7.8 Hz, 3H), 1.49 (br s, 2H), 1.39 (br d, J=5.3 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
402	3-[2-[4-[4,4-二氟-5-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]戊基-哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.78 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.10 (m, 3H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 6.68 - 6.59 (m, 4H), 6.49 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.08 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.07 (m, 5H), 3.63 (br s, 4H), 3.04 - 2.86 (m, 4H), 2.76 - 2.64 (m, 1H), 2.57 - 2.53 (m, 4H), 2.46 - 2.30 (m, 3H), 2.18 - 1.93 (m, 4H), 1.72 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 1.68 - 1.53 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

403	3-[5-[4-[5-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]磺酰基戊基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 5H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.69 - 6.58 (m, 2H), 6.54 - 6.48 (m, 1H), 6.32 (d, J=8.3 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.03 - 2.83 (m, 8H), 2.62 - 2.51 (m, 9H), 2.44 - 2.34 (m, 1H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 1.62 - 1.46 (m, 4H), 1.44 - 1.33 (m, 1H), 1.43 - 1.32 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
404	3-[5-[4-[5-氟-5-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-p-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]-2, 3, 3a, 4, 6, 6a-六氢-1H-戊搭烯-2-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.52 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.22 - 7.10 (m, 3H), 7.07 - 7.00 (m, 2H), 6.85 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.60 (m, 2H), 6.57 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.49 (dd, J=2.6, 8.3 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.39 - 4.15 (m, 3H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.27 (br s, 6H), 3.06 - 2.87 (m, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 4H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.14 (br s, 3H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 2H), 1.73 (br s, 1H), 1.38 (br d, J=9.3 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
405	3-(6-(4-(5-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯氧基)戊基)哌嗪-1-基)-3-氧代-1H-吡咯并[3, 4-c]吡啶-2(3H)-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 11.02 - 10.94 (m, 1H), 11.00 - 10.93 (m, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 3H), 6.96 (s, 1H), 7.02 - 6.92 (m, 1H), 6.82 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 6.65 - 6.59 (m, 2H), 6.54 - 6.46 (m, 3H), 6.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.31 - 6.20 (m, 1H), 5.08 - 5.08 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.13 (m, 3H), 3.82 - 3.80 (m, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 4H), 2.52 (br s, 4H), 2.42 (br s, 4H), 2.29 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.08 (br dc, J = 4.8, 12.7 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.71 - 1.62 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 3H), 1.54 - 1.30 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
406	3-[5-[4-[5-[4-[6-羟基-2-(4-异丙基苯基)1-甲基-3, 4-二氢异喹啉-1-基]苯氧基]戊基-哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13 (br d, J=8.7 Hz, 4H), 6.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.56 - 6.43 (m, 5H), 5.06 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.29 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.94 (br t, J=6.1 Hz, 2H), 3.42 (br s, 3H), 3.25 (br s, 4H), 3.09 - 2.83 (m, 5H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.59 (br d, J=17.1 Hz, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.81 - 1.60 (m, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.47 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 1.11 (dd, J=1.5, 6.9 Hz, 6H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

411	(3S)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J=3.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J=9.6 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 5H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
413	(3R)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.08 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.53 (d, J=3.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.51 (d, J=10.0 Hz, 2H), 3.29 - 3.24 (m, 5H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 2.62 - 2.54 (m, 4H), 2.52 (s, 3H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.19 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.58 (m, 4H), 1.22 - 1.06 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
414	1,3-顺式-3-(5-(4-((-3-((4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯氧基)甲基)环丁基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 3H), 7.07 - 7.01 (m, 2H), 6.83 (d, J=5.7 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.30 - 6.22 (m, 2H), 5.04 (dd, J=4.8, 12.9 Hz, 1H), 4.37 - 4.14 (m, 3H), 3.90 - 3.71 (m, 2H), 3.90 - 3.69 (m, 1H), 3.25 (s, 8H), 3.05 - 2.82 (m, 3H), 2.60 (s, 2H), 2.43 (s, 5H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.98 - 1.67 (m, 4H), 1.46 (d, J=3.5 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
415	1,3-反式-3-[5-[4-[[-3-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]环丁基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.49 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 7.06 - 6.99 (m, 2H), 6.87 - 6.76 (m, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 2H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 6.24 (dd, J=3.4, 8.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.11 (m, 3H), 3.87 - 3.69 (m, 2H), 3.31 - 3.17 (m, 8H), 3.00 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (s, 2H), 2.47 - 2.34 (m, 5H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 2.00 - 1.75 (m, 3H), 1.70 (s, 1H), 1.45 (d, J=10.8 Hz, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

419	3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 8.18 (s, 0.9H, 甲酸盐), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.20 - 7.12 (m, 3H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.86 (d, J=5.5 Hz, 2H), 6.67 - 6.61 (m, 3H), 6.49 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.96 (d, J= 14.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.32 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.34 - 3.11 (m, 13H), 3.00 - 2.87 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.20 (d, J= 6.8 Hz, 2H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.25 - 1.15 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
421	3-[5-[4-[[1-[5-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪]-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	B	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 - 7.04 (m, 6H), 6.90 (d, J=7.0 Hz, 2H), 6.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 - 6.44 (m, 4H), 5.05 (dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 4H), 3.42 -3.23 (m, 10H), 3.03 - 2.77 (m, 3H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.56 - 2.52 (m, 1H), 2.46 - 2.21 (m, 2H), 2.19 - 1.92 (m, 2H), 1.72 (br d, J=12.2 Hz, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
423	(3R)-3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.83 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.5 Hz, 1H), 3.50 (s, 4H), 3.27 (s, 4H), 3.03 - 2.87 (m, 3H), 2.58 (d, J=14.8 Hz, 4H), 2.46 - 2.32 (m, 6H), 2.09 (s, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (d, J=12.4 Hz, 3H), 1.45 - 1.36 (m, 3H), 1.26 - 1.14 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
425	(3S)-3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.04 (m, 5H), 6.83 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.67 - 6.46 (m, 6H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (m, 1H), 4.38 - 4.11 (m, 3H), 3.49 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.29 (s, 6H), 3.00 - 2.83 (m, 3H), 2.60 (s, 4H), 2.47 - 2.32 (m, 6H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (d, J=11.6 Hz, 3H), 1.46 - 1.35 (m, 3H), 1.25 - 1.13 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

426	3-[5-[[1-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.96 (s, 1 H) 8.17 (s, 2 H) 7.60 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.08 - 7.18 (m, 4 H) 6.99 - 7.06 (m, 1 H) 6.83 (br d, J=8.16 Hz, 2 H) 6.63 (d, J=8.28 Hz, 1 H) 6.59 (s, 1 H) 6.47 - 6.55 (m, 3 H) 6.19 (d, J=8.66 Hz, 2 H) 5.06 (dd, J=13.36, 5.08 Hz, 1 H) 4.32 - 4.45 (m, 1 H) 4.20 - 4.30 (m, 1 H) 4.12 (br d, J=4.89 Hz, 1 H) 3.91 (br d, J=5.27 Hz, 3 H) 3.48 (br d, J=3.54 Hz, 2 H) 2.81 - 2.98 (m, 4 H) 2.58 - 2.62 (m, 1 H) 2.12 (br d, J=6.40 Hz, 6 H) 1.88 (br t, J=10.48 Hz, 3 H) 1.68 - 1.74 (m, 5 H) 1.58 (br s, 1 H) 1.30 (br d, J=10.54 Hz, 3 H) 1.06 - 1.19 (m, 3 H). (DMSO-d6, 400 MHz)
427	3-[5-[4-[2-[3-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]环丁基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.03 (m, 5H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 2H), 6.51 - 6.41 (m, 3H), 6.24 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.25 - 4.14 (m, 2H), 3.33 - 3.20 (m, 8H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.61 (br s, 2H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.24 (t, J=7.2 Hz, 2H), 2.15 - 1.80 (m, 4H), 1.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 1.59 (d, J=7.2 Hz, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
429	3-(2-(4-((1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.89 (d, J=9.0 Hz, 1H), 6.83 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.5, 8.3 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.05 (m, 2H), 3.64 (br s, 4H), 3.51 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 3.27 - 3.21 (m, 2H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.46 - 2.35 (m, 6H), 2.18 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 4H), 1.24 - 1.07 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
430	3-(2-(4-(2-(1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 8.21 (s, 2H), 7.77 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.84 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 6.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.3, 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J=3.7 Hz, 2H), 5.07 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.16 - 4.06 (m, 2H), 3.64 (br s, 4H), 3.50 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.29 (br d, J=13.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.84 (m, 3H), 2.64 - 2.54 (m, 1H), 2.44 (br s, 5H), 2.40 - 2.34 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.71 (br d, J=11.8 Hz, 3H), 1.41 (br s, 3H), 1.28 - 1.10 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

432	3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1S, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 2H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 7.09 - 7.03 (m, 3H), 6.90 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 3H), 5.05 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.33 (br d, J=17.1 Hz, 1H), 4.20 (br d, J=16.9 Hz, 1H), 4.12 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.51 (br s, 8H), 3.21 - 2.85 (m, 4H), 2.64 - 2.53 (m, 4H), 2.32 - 2.27 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.76 (br d, J=6.8 Hz, 1H), 1.67 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 1.47 (br s, 1H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.15 - 0.95 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
434	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[4-[2-[1-[5-[(1S, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	B	A	δ 11.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 4H), 7.05 (d, J=1.9 Hz, 1H), 6.90 (br d, J=7.0 Hz, 2H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.57 - 6.42 (m, 3H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.13 (br d, J=4.9 Hz, 2H), 4.06 (br s, 2H), 3.26 - 3.04 (m, 8H), 3.02 - 2.84 (m, 5H), 2.64 - 2.52 (m, 4H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.02 (br d, J=5.8 Hz, 2H), 1.77 (br s, 1H), 1.67 (br d, J=12.9 Hz, 2H), 1.48 (br s, 1H), 1.39 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 1.06 (br d, J=11.8 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
436	2-(2, 6-二氧代-3-哌啶基)-5-[[1-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-4-哌啶基]甲氧基]异吲哚啉-1, 3-二酮	A	A	δ ppm 11.11 (s, 1 H) 8.90 - 9.41 (m, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.82 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 7.39 - 7.45 (m, 1 H) 7.42 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 7.06 - 7.19 (m, 3 H) 6.83 (br d, J=6.53 Hz, 2 H) 6.57 - 6.68 (m, 2 H) 6.44 - 6.55 (m, 3 H) 6.19 (d, J=3.53 Hz, 2 H) 5.10 (s, 1 H) 4.12 (d, J=4.64 Hz, 1 H) 4.03 (br d, J=5.77 Hz, 2 H) 3.48 - 3.57 (m, 1 H) 2.80 - 3.00 (m, 5 H) 2.39 - 2.45 (m, 1 H) 2.38 - 2.46 (m, 3 H) 2.38 - 2.45 (m, 2 H) 2.00 - 2.17 (m, 4 H) 1.83 - 1.93 (m, 2 H) 1.65 - 1.78 (m, 6 H) 1.58 (br s, 1 H) 1.31 (br d, J=10.92 Hz, 2 H) 1.11 (br d, J=11.42 Hz, 2 H). (DMSO-d6, 400 MHz)
437	3-[5-[4-[[(2R, 5S)-5-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]四氢呋喃-2-基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.96 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.19 - 7.04 (m, 5H), 6.87 - 6.81 (m, 2H), 6.66 - 6.46 (m, 5H), 6.30 - 6.24 (m, 2H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.36 - 4.15 (m, 5H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.05 - 2.84 (m, 4H), 2.53 (br s, 11H), 2.43 - 2.30 (m, 1H), 2.11 - 1.94 (m, 4H), 1.74 - 1.53 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

438	3-[5-[4-[[(2R, 5S)-5-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]四氢呋喃-2-基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ = 10.96 (s, 1H), 9.14 (d, J=2.8 Hz, 1H), 7.68 - 7.47 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 5H), 6.84 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.55 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.3, 8.2 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=4.9, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.11 (m, 5H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 3.03 - 2.86 (m, 4H), 2.64 - 2.52 (m, 5H), 2.47 - 2.34 (m, 2H), 2.20 - 2.01 (m, 3H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
439	3-[5-[4-[[(2S, 5S)-5-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]四氢呋喃-2-基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ = 10.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 - 7.04 (m, 5H), 6.84 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.67 - 6.59 (m, 2H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.1, 8.4 Hz, 1H), 6.28 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.15 - 4.96 (m, 1H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.09 (m, 5H), 3.84 (s, 2H), 3.30 - 3.08 (m, 5H), 3.03 - 2.80 (m, 4H), 2.59 (d, J=17.6 Hz, 5H), 2.45 - 2.31 (m, 2H), 2.16 - 1.89 (m, 4H), 1.80 - 1.50 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
440	3-[5-[4-[[6-[[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]嘧嗪-3-基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.93 (br s, 1H), 9.16 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (q, J=8.7 Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.82 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 6.70 - 6.59 (m, 4H), 6.48 (dd, J=2.3, 8.3 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 5.04 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.15 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.29 (br s, 5H), 3.04 - 2.82 (m, 3H), 2.58 (br s, 5H), 2.39 (br dd, J=4.8, 13.3 Hz, 1H), 2.14 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.72 (br s, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
441	2-(2, 6-二氯代-3-哌啶基)-5-[4-[[1-[5-[(1S, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]-2-吡啶基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]异吲哚啉-1, 3-二酮	B	A	δ 11.08 (s, 1 H) 8.16 (s, 1 H) 7.67 (d, J=8.53 Hz, 1 H) 7.32 (s, 1 H) 7.22 - 7.26 (m, 1 H) 7.12 - 7.21 (m, 3 H) 7.05 (d, J=2.01 Hz, 1 H) 6.89 (br d, J=7.03 Hz, 2 H) 6.66 (d, J=8.41 Hz, 1 H) 6.60 (d, J=2.26 Hz, 1 H) 6.47 - 6.52 (m, 2 H) 6.42 - 6.46 (m, 1 H) 5.06 (dd, J=12.86, 5.33 Hz, 1 H) 4.04 - 4.15 (m, 3 H) 3.51 - 3.58 (m, 8 H) 2.82 - 3.04 (m, 3 H) 2.61 (br d, J=6.02 Hz, 2 H) 2.52 - 2.57 (m, 3 H) 2.16 (br d, J=6.27 Hz, 2 H) 1.97 - 2.08 (m, 2 H) 1.71 (br d, J=11.04 Hz, 4 H) 1.02 (br d, J=11.04 Hz, 2 H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

442	(3R)-3-[5-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	C	C	δ 10.81 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.43 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 5H), 6.84 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.65 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.56 - 6.46 (m, 3H), 6.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.63 - 4.44 (m, 2H), 4.13 (br d, J=4.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.48 (m, 2H), 3.40 - 3.35 (m, 8H), 3.14 - 2.86 (m, 2H), 2.82 - 2.58 (m, 3H), 2.55 - 2.52 (m, 4H), 2.45 - 2.28 (m, 1H), 2.20 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 2.11 (br dd, J=6.1, 12.2 Hz, 1H), 1.96 - 1.80 (m, 1H), 1.75 (br d, J=14.2 Hz, 3H), 1.63 (s, 5H), 1.30 - 1.08 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
444	3-[5-[7-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]-2,7-二氮杂螺[3.5]壬基-2-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.08 (m, 3H), 6.83 (br d, J=6.5 Hz, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.55 - 6.44 (m, 5H), 6.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.56 - 3.51 (m, 5H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.61 - 2.53 (m, 1H), 2.39 - 2.25 (m, 6H), 2.11 (br d, J=5.9 Hz, 3H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 7H), 1.58 (br s, 1H), 1.19 - 1.02 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
448	3-[5-[4-[[5-[[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯氧基]甲基]-2-吡啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (dd, J=1.7, 8.0 Hz, 1H), 7.53 (br d, J=8.5 Hz, 1H), 7.49 (br d, J=8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 5H), 6.84 (br d, J=6.8 Hz, 2H), 6.68 - 6.61 (m, 4H), 6.50 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 3H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 3.68 (br s, 2H), 3.35 - 3.25 (m, 4H), 3.04 - 2.85 (m, 3H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.86 - 1.65 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
450	3-[5-[4-[[1-[4-[(1S,2R)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.25 - 8.99 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 7.09 - 7.02 (m, 1H), 7.00 - 6.93 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 - 6.53 (m, 3H), 6.50 - 6.45 (m, 1H), 6.21 (d, J=3.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.15 (m, 1H), 4.10 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 1H), 3.29 - 3.28 (m, 4H), 3.00 - 2.84 (m, 4H), 2.63 - 2.53 (m, 5H), 2.45 - 2.36 (m, 3H), 2.18 - 1.91 (m, 4H), 1.88 - 1.53 (m, 4H), 1.23 - 1.10 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

452	3-[5-[4-[[1-[3-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	C	C	δ 10.95 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.03 (m, 5H), 6.88 - 6.81 (m, 3H), 6.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.57 (dd, J=1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.2 Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 2H), 3.33 - 3.26 (m, 6H), 3.21 - 3.10 (m, 2H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.63 - 2.56 (m, 1H), 2.52 - 2.51 (m, 2H), 2.43 - 2.30 (m, 3H), 2.29 - 2.23 (m, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, 4H), 1.17 - 0.95 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
454	3-[5-[4-[2-[1-[3-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	A	δ 10.95 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.02 (m, 5H), 6.89 - 6.79 (m, 3H), 6.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 1H), 6.49 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 5.86 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 3.32 - 3.24 (m, 6H), 3.14 (t, J=11.6 Hz, 2H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.66 - 2.57 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.25 (t, J=11.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.77 - 1.66 (m, 1H), 1.61 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.46 - 1.26 (m, 3H), 1.19 - 0.96 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
456	3-(5-(4-((1-(2, 6-二氟-4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 3H), 3.26 - 3.19 (m, 7H), 3.07 - 2.83 (m, 9H), 2.19 (br d, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (br d, J = 18.8 Hz, 3H), 1.81 - 1.56 (m, 5H), 1.16 (br d, J = 9.2 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
458	5-(4-((1-(2, 6-二氟-4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2, 6-二氧代哌啶-3-基)异吲哚啉-1, 3-二酮	B	B	δ 11.07 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 4H), 6.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.87 (d, J=10.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.22 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.47 - 3.39 (m, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 6H), 2.52 (br s, 10H), 2.19 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.07 - 1.97 (m, 2H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.16 (br d, J = 10.8 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

460	3-(2-(4-((1-(2,6-二氟-4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.92 - 6.87 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 6H), 2.18 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.16 (br d, J = 9.6 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
461	3-[6-[4-[[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-氧代-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.97 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.13 (br s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 6.83 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.19 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 5.04 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.61 (br s, 6H), 3.00 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.42 (br s, 6H), 2.16 (br s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.14 (br d, J=11.0 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
463	3-[5-[4-[[1-[5-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	B	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 5H), 7.08 - 6.92 (m, 4H), 6.70 (d, J=3.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.56 - 6.49 (m, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.11 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.19 (s, 7H), 3.04 - 2.84 (m, 3H), 2.80 - 2.54 (m, 4H), 2.43 - 2.30 (m, 2H), 2.22 - 2.13 (m, 2H), 2.06 - 1.91 (m, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 4H), 1.04 - 0.87 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
465	3-[5-[4-[7-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	B	B	δ 10.94 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.12 (m, 3H), 6.92 - 6.87 (m, 3H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 2H), 4.09 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 2.46 - 2.34 (m, 6H), 2.18 (br d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.78 - 1.50 (m, 4H), 1.16 (br d, J = 9.6 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
467	3-[5-[4-[7-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.97 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.20 (br s, 1H), 7.13 (br s, 3H), 6.96 (br s, 1H), 6.83 (br d, J=4.6 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.56 - 6.44 (m, 3H), 6.19 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 5.04 (br d, J=8.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 4.12 (br s, 1H), 3.61 (br s, 6H), 3.00 - 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.42 (br s, 6H), 2.16 (br s, 3H), 1.95 (br s, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 4H), 1.14 (br d, J=11.0 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

468	3-(5-(4-((1-(2,6-二氟-4-((1S,2R)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	C	B	δ 10.93 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 3H), 3.26 - 2.67 (m, 9H), 2.65 - 2.49 (m, 10H), 2.33-2.32(m,2H),2.05-1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.41-1.37 (m,2H), 1.21-1.16 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
469	3-(5-(4-((1-(2,6-二氟-4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	B	A	δ 10.93 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.13 (m, 3H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.90 (br d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.52 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.16 (m, 3H), 3.26 - 2.67 (m, 9H), 2.65 - 2.49 (m, 10H), 2.33-2.32(m,2H),2.05-1.75 (m, 2H), 1.65 - 1.56 (m, 3H), 1.41-1.37 (m,2H), 1.21-1.16 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
471	3-[5-[4-[2-[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.51 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 7.06 - 7.04 (m, 2H), 6.87 - 6.85 (m, 2H), 6.57 - 6.61 (m, 3H), 6.49 (dd, J= 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.09 (dd, J= 1.6, 8.0 Hz, 1H), 5.96 (dd, J= 1.6, 10.4 Hz, 1H), 5.04 (dd, J= 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.34 - 4.30 (m, 1H), 4.22 - 4.17 (m, 2H), 3.33 - 3.16 (m, 11H), 3.02 - 2.85 (m, 3H), 2.60 - 2.54 (m, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 4H), 2.08 - 1.94 (m, 2H), 1.75 - 1.70 (m, 3H), 1.44 - 1.21 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
472	3-[6-[4-[2-[1-[4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-3-氧代-1H-吡咯并[3,4-c]吡啶-2-基]哌啶-2,6-二酮	B	A	δ 10.96 (br s, 1H), 9.15 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 7.12 (br s, 3H), 6.99 - 6.78 (m, 3H), 6.61 (br d, J=11.4 Hz, 2H), 6.51 (br s, 3H), 6.20 (br s, 2H), 5.02 (br s, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.11 (br s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 3.30 - 3.07 (m, 8H), 2.94 (br s, 5H), 2.54 (br s, 5H), 2.35 (br d, J=13.7 Hz, 1H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.69 (br s, 3H), 1.40 (br s, 3H), 1.19 (br s, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
474	3-[2-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R,2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6-基]哌啶-2,6-二酮	A	A	δ 10.91 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.06 (m, 3H), 6.90 - 6.79 (m, 3H), 6.69 - 6.58 (m, 3H), 6.48 (dd, J=2.2, 8.3 Hz, 1H), 6.08 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.95 (d, J=14.3 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.32 - 4.01 (m, 3H), 3.62 (s, 4H), 3.17 (d, J=9.4 Hz, 3H), 3.01 - 2.82 (m, 3H), 2.67 - 2.52 (m, 1H), 2.45 - 2.29 (m, 7H), 2.17 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.09 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.56 (m, 4H), 1.27 - 1.12 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

476	3-[2-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.01 - 6.93 (m, 2H), 6.92 - 6.79 (m, 3H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 - 6.53 (m, 3H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J=3.8 Hz, 2H), 5.06 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 3.70 - 3.52 (m, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.53 (d, J=7.2 Hz, 5H), 2.43 (s, 5H), 2.37 (d, J=4.0 Hz, 1H), 2.18 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.08 (td, J=6.1, 12.2 Hz, 1H), 1.96 (dd, J=4.8, 10.4 Hz, 1H), 1.77 (s, 1H), 1.76 - 1.56 (m, 4H), 1.24 - 1.06 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
478	3-[4, 6-二氟-5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 10.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.37 (d, J=9.6 Hz, 1H), 6.99 - 6.90 (m, 2H), 6.87 - 6.78 (m, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 4H), 6.45 (dd, J=2.0, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.08 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.49 (d,J=12.0 Hz, 1H), 3.19 (s, 11H), 3.00 - 2.81 (m, 4H), 2.61 - 2.53 (m, 2H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.17 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.23 - 1.05 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
480	3-[2-[3-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.38 - 8.08 (m, 1H), 7.72 (d, J=3.7 Hz, 1H), 7.27 - 7.03 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.63 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.59 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.55 - 6.43 (m, 4H), 6.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J=17.3 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.03 - 2.81 (m, 3H), 2.69 - 2.58 (m, 1H), 2.52 (d, J=1.9 Hz, 5H), 2.48 - 2.41 (m, 5H), 2.37 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.10 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 1.97 - 1.63 (m, 6H), 1.46 (br s, 1H), 1.20 - 1.05 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
481	3-[5-[4-[[1-[4-[(1S, 2R)-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	C	B	
482	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.76 - 6.70 (m, 4H), 6.64 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.60 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.56 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.48 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.05 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.09 (d, J=4.6 Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.38 - 3.17 (m, 13H), 3.03 - 2.82 (m, 3H), 2.60 (br d, J=2.6 Hz, 1H), 2.43 - 2.35 (m, 1H), 2.20 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 2.12 - 1.91 (m, 2H), 1.76 (br d, J=12.5 Hz, 2H), 1.66 (br d, J=10.9 Hz, 2H), 1.25 - 1.10 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

483	3-(4-氟-5-(4-((1-(4-((1S, 2R)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	C	A	δ 10.97 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.00 - 6.92 (m, 2H), 6.88 - 6.80 (m, 2H), 6.66 - 6.53 (m, 4H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.10 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.13 (br s, 3H), 3.04 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (br d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.52 (br d, J = 2.0 Hz, 6H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 2.20 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.13 - 1.92 (m, 2H), 1.79 - 1.56 (m, 4H), 1.21 - 1.09 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
484	3-(5-(4-((1-(4-((1R, 2S)-2-(4-氟苯基)-6-羟基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.97 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 - 6.91 (m, 2H), 6.87 - 6.80 (m, 2H), 6.65 - 6.54 (m, 4H), 6.48 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.07 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.10 (br d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.13 (br s, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.58 (br d, J = 17.2 Hz, 2H), 2.52 (br d, J= 1.6 Hz, 6H), 2.48 - 2.34 (m, 4H), 2.20 (br d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.10 - 1.93 (m, 2H), 1.78 - 1.60 (m, 4H), 1.20 - 1.10 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
485	3-[6-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 11.06 - 10.87 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 1H), 7.25 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.68 - 6.57 (m, 2H), 6.52 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.09 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.45 (m, 2H), 3.26 (d, J=4.4 Hz, 3H), 3.18 (s, 6H), 2.97 - 2.84 (m, 3H), 2.60 (d, J=2.4 Hz, 2H), 2.44 - 2.34 (m, 2H), 2.27 - 2.13 (m, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 2H), 1.80 - 1.61 (m, 4H), 1.20 - 1.05 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
486	3-[5-[(3S)-3-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 9.44 - 8.73 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.47 (d, J=3.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.57 (m, 4H), 6.55 - 6.44 (m, 3H), 6.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.2, 13.4 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.21 - 4.08 (m, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 4H), 3.10 (br s, 2H), 2.98 - 2.82 (m, 3H), 2.60 (br s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 3H), 2.41 - 2.34 (m, 1H), 2.11 (dt, J=5.3, 12.7 Hz, 2H), 1.98 - 1.65 (m, 6H), 1.46 (br s, 1H), 1.23 - 1.09 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

487	3-[5-[(3R)-3-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基氨基]吡咯烷-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.93 (br s, 1H), 9.60 - 8.62 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 3H), 6.82 (d, J=6.5 Hz, 2H), 6.67 - 6.57 (m, 4H), 6.56 - 6.43 (m, 3H), 6.19 (d, J=3.7 Hz, 2H), 5.02 (dd, J=5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.36 - 4.24 (m, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 2H), 3.48 (br s, 1H), 3.36 - 3.33 (m, 4H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 3.04 - 2.81 (m, 4H), 2.59 (br d, J=3.1 Hz, 1H), 2.52 (br s, 3H), 2.47 - 2.41 (m, 2H), 2.41 - 2.33 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.96 - 1.63 (m, 5H), 1.47 (br s, 1H), 1.25 - 1.08 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
488	3-(5-(4-((1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)-1-甲基哌啶-2, 6-二酮		C	δ 7.74 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.12 (m, 3H), 6.99 (br d, J=3.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 4H), 6.71 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.63 - 6.55 (m, 3H), 6.29 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.17 (dd, J=5.0, 13.4 Hz, 1H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.29 - 4.22 (m, 1H), 4.21 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.42 - 3.25 (m, 5H), 3.19 (s, 3H), 3.12 - 2.93 (m, 3H), 2.90 - 2.76 (m, 1H), 2.71 - 2.48 (m, 6H), 2.34 - 2.12 (m, 5H), 1.90 - 1.76 (m, 3H), 1.40 - 1.15 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
490	3-[5-[4-[[4-羟基-1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 7.52 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 5H), 6.84 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 6.68 - 6.56 (m, 2H), 6.46 (br d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.35 - 6.05 (m, 4H), 5.75 (s, 1H), 5.04 (br d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.27 (br s, 8H), 3.23 - 2.74 (m, 8H), 2.63 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 1.38 (m, 8H). (DMSO-d6, 400 MHz)
491	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-甲基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.52 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.03 (m, 5H), 6.86 (d, J=7.5 Hz, 2H), 6.65 - 6.58 (m, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.3 Hz, 1H), 6.20 - 6.08 (m, 4H), 5.04 (dd, J=5.1, 13.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.21 (d, J=16.9 Hz, 1H), 4.10 (br d, J=4.5 Hz, 1H), 3.29 - 3.24 (m, 8H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 3.02 - 2.84 (m, 5H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.46 - 2.31 (m, 4H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.82 - 1.55 (m, 5H), 1.02 (s, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

592	3-(5-(4-((6-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 9.08 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.51 (d, J=3.9 Hz, 1H), 7.20 - 7.09 (m, 3H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 6.85 (br d, J=6.9 Hz, 2H), 6.64 - 6.58 (m, 2H), 6.46 (br d, J=3.3 Hz, 1H), 6.18 - 6.06 (m, 4H), 5.04 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.10 (br s, 1H), 3.25 (br s, 8H), 3.17 - 2.99 (m, 5H), 2.98 - 2.84 (m, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 3H), 2.21 - 1.91 (m, 6H), 1.84 (br t, J=6.8 Hz, 1H), 1.74 - 1.63 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
493	3-(2-(4-((6-(4-((1R,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基)苯基)-6-氮杂螺[3.4]辛烷-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-5-氧代-5H-吡咯并[3,4-b]吡啶-6(7H)-基)哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.75 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 1H), 7.21 - 7.07 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 3H), 6.64 - 6.57 (m, 2H), 6.46 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 6.21 - 6.04 (m, 4H), 5.07 (dd, J=5.1, 13.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 2H), 3.61 (br s, 4H), 3.26 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.15 (br d, J=3.8 Hz, 1H), 3.11 - 3.03 (m, 2H), 3.00 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 3H), 2.60 (br s, 1H), 2.42 - 2.36 (m, 6H), 2.16 - 1.91 (m, 6H), 1.83 (br t, J=6.7 Hz, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
494	1,2-顺式-3-[5-[4-[[1-[4-[2-(4-氟苯基)-6-羟基-四氢萘-1-基]苯基]-4-羟基-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.90 - 6.83 (m, 2H), 6.65 - 6.55 (m, 2H), 6.46 (m, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 3H), 6.24 - 6.04 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 2H), 4.07 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.29 - 2.89 (m, 12H), 2.63 - 2.54 (m, 7H), 2.10 - 1.63 (m, 8H). (DMSO-d6, 400 MHz)
496	3-[5-[4-[[1-[3-氟-4-[(1S,2S)-6-羟基-2-苯基-1,2,3,4-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2,6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H, 酰亚胺), 9.14 (br s, 1H, 苯酚), 8.20 (s, 0.45H, 甲酸盐), 7.52 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.03 (m, 5H), 6.83 (m, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.58 - 6.42 (m, 3H), 6.26 (br d, J=13.68 Hz, 1 H), 5.04 (dd, J=13.36, 5.08 Hz, 1H), 4.45 (br d, J=5.02 Hz, 1H), 4.33 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.20 (d, J=16.8 Hz, 1H), 3.63 - 3.50 (m, 2H), 3.29 - 3.21 (m, 9H), 3.03 – 2.84 (m, 3H), 2.60 (br, 3H), 2.40 - 2.35 (m, 1H), 2.19 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 2.01 – 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.64 (m, 4H), 1.20 - 1.07 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

497	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基氨基]-1-哌啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.50 (br d, J=8.3 Hz, 1H), 7.19 - 7.01 (m, 5H), 6.82 (br d, J=6.7 Hz, 2H), 6.69 - 6.57 (m, 2H), 6.56 - 6.40 (m, 3H), 6.19 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.03 (br dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (br d, J=11.8 Hz, 2H), 3.28 (br d, J=12.7 Hz, 2H), 3.04 - 2.77 (m, 7H), 2.69 - 2.54 (m, 5H), 2.40 - 2.28 (m, 2H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.94 (br d, J=9.5 Hz, 3H), 1.75 (br d, J=11.9 Hz, 3H), 1.59 - 1.33 (m, 3H), 1.26 - 1.10 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
499	3-[2-[4-[[1-[3-氟-4-[(1S, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.95 (s, 1 H), 8.98 - 9.30 (m, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.77 (d, J=8.91 Hz, 1 H), 7.03 - 7.19 (m, 3 H), 6.90 (d, J=9.03 Hz, 1 H), 6.76 - 6.86 (m, 2 H), 6.58 - 6.65 (m, 2 H), 6.43 - 6.56 (m, 3 H), 6.26 (br d, J=15.56 Hz, 1 H), 5.07 (dd, J=13.11, 5.08 Hz, 1 H), 4.45 (d, J=5.40 Hz, 1 H), 4.27 (d, J=17.44 Hz, 1 H), 4.10 (d, J=17.32 Hz, 1 H), 3.62 - 3.67 (m, 4 H), 3.57 - 3.61 (m, 2 H), 2.84 - 3.04 (m, 5 H), 2.57 - 2.64 (m, 2 H), 2.35 - 2.47 (m, 5 H), 2.12 - 2.23 (m, 3 H), 1.92 - 2.01 (m, 1 H), 1.65 - 1.82 (m, 4 H), 1.06 - 1.21 (m, 2 H). (DMSO-d6, 400 MHz)
500	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]氨基]-1-哌啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.93 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.83 (br d, J=7.2 Hz, 2H), 6.67 - 6.58 (m, 2H), 6.57 - 6.45 (m, 3H), 6.20 (br d, J=8.2 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.23 - 4.12 (m, 2H), 3.85 (br d, J=12.2 Hz, 2H), 3.40 - 3.38 (m, 2H), 3.04 - 2.80 (m, 8H), 2.69 - 2.53 (m, 4H), 2.40 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.01 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 5H), 1.71 (br s, 1H), 1.36 (br t, J=10.8 Hz, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
501	3-[5-[4-[[4-氟-1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 7.92 (br s, 1H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 - 7.03 (m, 3H), 6.93 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.78 - 6.71 (m, 3H), 6.63 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.50 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 6.23 - 6.17 (m, 2H), 6.14 - 6.08 (m, 2H), 5.13 (dd, J=5.2, 13.1 Hz, 1H), 5.17 - 5.07 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.23 - 4.09 (m, 2H), 3.45 - 3.20 (m, 10H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 2H), 2.64 - 2.49 (m, 6H), 2.33 - 1.83 (m, 8H), 1.72 (br d, J=11.6 Hz, 1H). (CDCl3, 400 MHz)
502	3-[2-[4-[[4-氟-1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 7.93 (br s, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.15 - 7.01 (m, 3H), 6.81 - 6.71 (m, 3H), 6.65 - 6.55 (m, 2H), 6.50 (br d, J=3.4 Hz, 1H), 6.25 - 6.16 (m, 2H), 6.15 - 6.06 (m, 2H), 5.13 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 1H), 4.16 - 4.07 (m, 2H), 3.64 (br s, 4H), 3.39 - 3.18 (m, 4H), 3.02 - 2.67 (m, 4H), 2.61 - 2.44 (m, 6H), 2.31 - 1.84 (m, 7H), 1.72 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 2H). (CDCl3, 400 MHz)

图7续

503	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 1.12 - 1.27 (m, 2H), 1.33 - 1.48 (m, 3H), 1.56 - 1.84 (m, 4H), 1.89 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.24 (m, 2H), 2.52 - 2.64 (m, 8H), 2.73 - 3.04 (m, 3H), 3.22- 3.31 (m, 5H), 3.45 - 3.56 (m, 2H), 4.13 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.49 - 4.71 (m, 2H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.45 - 6.58 (m, 3H), 6.58 - 6.69 (m, 2H), 6.81-6.86 (m, 2H), 6.99 - 7.04 (m, 1H), 7.07 - 7.20 (m, 4H), 7.42 - 7.49 (m, 1H), 9.14 (br s, 1H), 10.76 - 10.98 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)
505	3-(6-(4-(2-(1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)哌嗪-1-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.97 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=8 Hz, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.8 (d, J=8 Hz, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.53 (m, 3H), 6.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.08 (d, J=8.8 Hz, 1H) 4.30 (d, J=3.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J=3.2 Hz, 1H) 4.11 (d, J=2.4 Hz, 1H),3.53 – 3.47 (m, 5H), 3.47 (m, 3H), 3.17 (m, 5H), 2.88 (m, 2H), 2.51 (s, 1H), 2.35 – 2.33 (m, 5H), 1.68 (d, J=8.8 Hz, 3H), 1.38 (d, J=8.8 Hz, 3H), 1.17 (d, J=8.8 Hz, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
507	3-[5-[4-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-(4-羟苯基)四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	A	δ 10.95 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.51 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.02 (m, 2H), 6.65 - 6.51 (m, 8H), 6.49 - 6.44 (m, 1H), 6.21 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.23 - 4.16 (m, 1H), 4.05 (d, J=4.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 7H), 2.91 (d, J=13.2 Hz, 4H), 2.60 (s, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.19 (d, J=6.4 Hz, 2H), 1.96 (d, J=5.6 Hz, 3H), 1.83 - 1.56 (m, 5H), 1.26 - 1.05 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
510	3-[2-[4-[2-[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-5-氧代-7H-吡咯并[3, 4-b]吡啶-6-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.94 (s, 1H), 9.17 - 8.97 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.76 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.19 - 7.09 (m, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 3H), 6.65 - 6.57 (m, 2H), 6.47 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.20 - 6.10 (m, 4H), 5.07 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.23 (m, 1H), 4.14 - 4.06 (m, 2H), 3.71 - 3.58 (m, 4H), 3.19 - 3.04 (m, 5H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 5H), 2.27 - 2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.92 (m, 4H), 1.75 - 1.50 (m, 5H). (DMSO-d6, 400 MHz)
511	3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-3-甲基-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	B	B	δ 1.29 - 1.47 (m, 6H), 1.66 - 1.79 (m, 2H), 1.83 - 2.11 (m, 6H), 2.55 - 2.63 (m, 1H), 3.05 - 3.39 (m, 11H), 3.59 - 3.65 (m, 3H), 3.92 - 4.04 (m, 2H), 4.18 - 4.22 (m, 1H), 4.49 - 4.74 (m, 2H), 5.96 - 6.02 (m, 1H), 6.10 - 6.14 (m, 1H), 6.51 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.62 (d, J=2.0 Hz, 1H), 6.64 - 6.72 (m, 2H), 6.85 - 6.89 (m, 2H), 7.10 - 7.21 (m, 5H), 7.49 - 7.56 (m, 1H), 9.99 (s, 1H), 10.86 - 10.95 (m, 1H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

515	3-[5-[4-[2-[1-[5-[(1S, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]嘧啶-2-基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 5H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.95 (d, J=7.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.15 (m, 1H), 4.11 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.36 - 3.23 (m, 4H), 3.04 - 2.83 (m, 4H), 2.77 - 2.65 (m, 3H), 2.63 - 2.52 (m, 2H), 2.40 - 2.29 (m, 4H), 2.06 - 1.90 (m, 3H), 1.86 - 1.74 (m, 1H), 1.66 (d, J=12.0 Hz, 2H), 1.58 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.34 (m, 2H), 1.05 - 0.90 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
516	3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]吡咯烷-3-基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.18 - 7.02 (m, 5H), 6.84 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 6.46 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.23 - 6.04 (m, 4H), 5.03 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.29 (m, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.28 (br d, J=2.8 Hz, 2H), 3.18 - 3.05 (m, 4H), 2.99 - 2.85 (m, 3H), 2.60 - 2.51(m, 7H), 2.46 - 2.34 (m, 4H), 2.26 - 2.17 (m, 1H), 2.14 - 1.90 (m, 3H), 1.78 - 1.43 (m, 4H). (DMSO-d6, 400 MHz)
518	3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-(4-甲氧基苯基)四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.50 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.75 - 6.67 (m, 4H), 6.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.58 (d, J=2.1 Hz, 1H), 6.53 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.46 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.20 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 4.07 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.63 (m, 3H), 3.34 - 3.18 (m, 3H), 2.99 - 2.80 (m, 4H), 2.62 - 2.51 (m, 5H), 2.48 - 2.41 (m, 5H), 2.39 - 2.30 (m, 2H), 2.06 - 1.90 (m, 2H), 1.74 - 1.60 (m, 3H), 1.46 - 1.31 (m, 3H), 1.25 - 1.11 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
519	3-[5-[4-[2-[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-(4-羟苯基)四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.65 - 6.57 (m, 4H), 6.56 - 6.51 (m, 4H), 6.46 (dd, J=2.4, 8.0 Hz, 1H), 6.21 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.36 - 4.28 (m, 1H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 4.05 (d, J=4.8 Hz, 1H), 3.50 (d, J=9.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 4H), 3.15 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.01 - 2.81 (m, 3H), 2.52 (d, J=2.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.44 (m, 4H), 2.39 - 2.33 (m, 3H), 2.10 - 1.84 (m, 3H), 1.79 - 1.55 (m, 4H), 1.40 (d, J=5.0 Hz, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
520	3-(5-(((1R, 3r)-3-(((1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)甲基)(异丙基)氨基)环丁氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	C	B	

图7续

523	3-[5-[4-[3-[2-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯氧基]乙基]氮杂环丁烷-1-基]-1-哌啶基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.93 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.48 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 3H), 7.06-6.99 (m, 2H), 6.82 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.66-6.58 (m, 2H), 6.54-6.45 (m, 3H), 6.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.03 (dd, J=5.2, 13.6 Hz, 1H), 4.37-4.27 (m, 1H), 4.23-4.15 (m, 2H), 3.78 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.73-3.62(m, 3H), 3.03-2.82 (m, 6H), 2.75 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.41-2.38 (m, 1H), 2.24-1.91 (m, 5H), 1.88-1.80 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 3H), 1.28-1.12 (m, 3H). (DMSO-d6, 400 MHz)
524	(3S)-3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.94 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (d, J=6.8 Hz, 2H), 6.72 - 6.56 (m, 3H), 6.50 (d, J=7.6 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=4.8, 13.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 5H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.52 - 2.51 (m, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
525	(3R)-3-[5-[4-[[1-[2-氟-4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.93 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.51 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.86 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.69 - 6.63 (m, 2H), 6.63 - 6.60 (m, 1H), 6.50 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 6.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.97 (d, J=14.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.24 - 4.19 (m, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.30 - 3.23 (m, 5H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 3.06 - 2.81 (m, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 4H), 2.52 - 2.51 (m, 3H), 2.42 - 2.34 (m, 1H), 2.20 (d, J=7.2 Hz, 2H), 2.13 - 2.01 (m, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.70 (m, 3H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.24 - 1.11 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
528	3-[5-[4-[2-[(3R)-1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]吡咯烷-3-基]氧乙基]哌嗪-1-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	B	δ 10.95 (s, 1H), 9.31 - 8.95 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.21 - 7.00 (m, 5H), 6.84 (s, 2H), 6.59 (s, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.15 (s, 4H), 5.02 (s, 1H), 4.36 - 3.98 (m, 8H), 3.16 (s, 14H), 2.93 (d, J=16.4 Hz, 2H), 2.34 (s, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.69 (s, 1H), 1.29 - 1.09 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)

图7续

539	3-[5-[1-[[1-[4-[(1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-四氢萘-1-基]苯基]-4-哌啶基]甲基]氮杂环丁烷-3-基]吡唑-4-基]-1-氧代-异吲哚啉-2-基]哌啶-2, 6-二酮	A	A	δ 10.98 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.67 (m, 1H), 7.13 (d, J=7.6 Hz, 3H), 6.82 (d, J=6.4 Hz, 2H), 6.66 - 6.56 (m, 2H), 6.54 - 6.41 (m, 3H), 6.19 (d, J=8.9 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=5.2, 13.2 Hz, 1H), 5.02 - 4.93 (m, 1H), 4.50 - 4.43 (m, 1H), 4.33 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.12 (d, J=5.2 Hz, 1H), 2.93 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.52 (m, 7H), 2.41 (d, J=6.4 Hz, 6H), 2.15 - 1.95 (m, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.39 (s, 1H), 1.23 - 1.11 (m, 2H). (DMSO-d6, 400 MHz)
540	(S)-3-(5-((R)-1-((1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)哌啶-4-基)甲基)吡咯烷-3-基)氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	B	
541	3-(5-(1-(2-(1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)哌啶-4-基)乙基)-1H-吡唑-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	B	B	
542	3-(5-(1-(1-(((S)-1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	
544	3-(5-(1-(1-(((R)-1-(4-((1R, 2S)-6-羟基-2-苯基-1, 2, 3, 4-四氢萘-1-基)苯基)吡咯烷-3-基)甲基)氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡唑-4-基)-1-氧代异吲哚啉-2-基)哌啶-2, 6-二酮	A	A	

*降解 DC50 范围 A: DC50 < 5 nM; B: 5 nM < DC50 < 50 nM; C: DC50 > 50 nM

**降解 Dmax 范围 A: Dmax > 75%; B: 50% < Dmax < 75; C: Dmax < 50%

图7续