



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I634118 B

(45)公告日：中華民國 107 (2018) 年 09 月 01 日

(21)申請案號：102129032

(22)申請日：中華民國 102 (2013) 年 08 月 13 日

(51)Int. Cl. : C07D417/14 (2006.01)

A61K31/4725 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2012/08/13 美國

61/682,370

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)

美國

(72)發明人：朱德 安卓 S JUDD, ANDREW S. (US)；蘇爾斯 安卓 J SOUERS, ANDREW J.

(US)；陶志福 TAO, ZHI-FU (CN)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

WO 2010/080503A1

審查人員：陳世芹

申請專利範圍項數：11 項 圖式數：0 共 219 頁

(54)名稱

用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘導劑

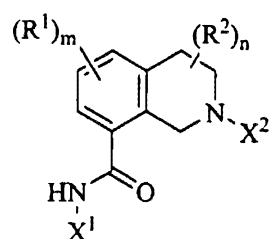
APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE AND AUTOIMMUNE DISEASES

(57)摘要

本發明揭示抑制抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白質之活性的化合物，包含該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白質之疾病的方法。

Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-xL proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-xL protein.

特徵化學式：



I634118

發明摘要

※ 申請案號：102129032

※ 申請日：102/08/13

※IPC 分類：**C07D 417/14** (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

【發明名稱】

用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘導劑

APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF
CANCER AND IMMUNE AND AUTOIMMUNE DISEASES

【中文】

本發明揭示抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之活性的化合物，包含該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的方法。

【英文】

Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-xL proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-xL protein.

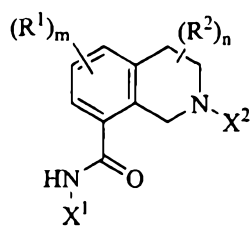
【代表圖】

【本案指定代表圖】：（無）

【本代表圖之符號簡單說明】：

無

【本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式】：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動)

【發明名稱】

用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘導劑

APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF
CANCER AND IMMUNE AND AUTOIMMUNE DISEASES

【技術領域】

本發明係關於抑制Bcl-xL抗細胞凋亡蛋白質之化合物，包含該等化合物之組合物，及治療表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的方法。

【先前技術】

細胞凋亡被認為係所有活物種之組織體內平衡的一種必要的生物過程。特定言之，在哺乳動物中，已經發現其調控早期胚胎形成。在生命後期，細胞死亡為一種除去潛在地危險細胞(例如攜帶致癌缺陷的細胞)的預設機制。已經發現若干細胞凋亡途徑，及最重要途徑中的一種涉及Bcl-2蛋白質家族，其為細胞凋亡之粒線體(亦稱為「內在的」)途徑的關鍵調控物。參見Danial, N.N.及Korsmeyer, S.J. Cell(2004)116, 205-219。結構同源結構域BH1、BH2、BH3及BH4為該蛋白質家族之特徵。取決於各蛋白質所包含的同源結構域數量及其生物活性(即，其是否具有促或抗細胞凋亡功能)，Bcl-2蛋白質家族可進一步分類成三個子家族。

第一個子組包含具有所有4個同源結構域，即BH1、BH2、BH3及BH4的蛋白質。其一般作用在於抗細胞凋亡，即阻止細胞開始細胞死亡過程。蛋白質諸如Bcl-2、Bcl-w、Bcl-xL、Mcl-1及Bfl-1/A1為該第一個子組的成員。屬於第二個子組之蛋白質包含三個同源結構域

BH1、BH2及BH3，及具有促細胞凋亡作用。該第二個子組之兩個主要代表性蛋白質為Bax及Bak。最後，第三個子組係由僅包含BH3結構域之蛋白質組成及該子組之成員通常稱為「僅含BH3之蛋白質」。其對細胞之生物作用為促細胞凋亡。Bim、Bid、Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及Puma為該第三個蛋白質子家族的實例。仍未完全知曉Bcl-2家族蛋白質調控細胞死亡的確切機制及理解該機制為科學界中一個活躍研究領域。在藉由Bcl-2家族蛋白質調控細胞死亡的一個假說中，僅含BH3之蛋白質依據其調節功能而進一步分類為「激活劑」(例如Bim及Bid)或「增感劑」(例如Bad、Bik、Noxa、Hrk、Bmf及Puma)蛋白質。

組織體內平衡之關鍵在於實現細胞中三個子組蛋白質之間的相互作用的微妙平衡。近期研究試圖說明Bcl-2家族蛋白質之促細胞凋亡及抗細胞凋亡的子組相互作用以使細胞經歷程控細胞死亡的機制。在接收到細胞中之細胞內或細胞外信號之後，發生僅含BH3之蛋白質的轉譯後或轉錄活化作用。僅含BH3之蛋白質為細胞凋亡級聯的主要誘導物，其包括以一步激活細胞中之粒腺體膜上之促細胞凋亡蛋白質Bax及Bak。一經激活已經固定在粒腺體膜或遷移至該膜之Bax及/或Bak，Bax及/或Bak寡聚化以產生粒腺體外膜通透作用(MOMP)、細胞色素C之釋放、效應物卡斯蛋白酶(caspases)之下游激活，最終導致細胞凋亡。一些研究者假設由於某些僅含BH3之蛋白質(例如，Puma、Bim、Bid)直接嚙合促細胞凋亡蛋白質Bax及Bak而引發MOMP，故該等蛋白質為「激活劑」，而其他僅含BH3之蛋白質(例如，Bad、Bik及Noxa)為「增感劑」及藉由結合抗細胞凋亡蛋白質(例如，Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1)及替代及「節省」「激活劑」僅含BH3之蛋白質而間接地誘導Bax及Bak寡聚化，其接著結合及激活促細胞凋亡蛋白質(例如，Bax、Bak)以誘導細胞死亡。其他研究人員提出抗細胞凋亡蛋

白質直接嚙合及分開Bax及Bak及所有僅含BH3之蛋白質藉由結合抗細胞凋亡蛋白質(例如Bcl-2、Bcl-xL、Bcl-w、Mcl-1)，其導致釋放Bax及Bak，來調控該相互作用。參見，Adams, J.M. 及 Cory S. *Oncogene*(2007)26, 1324-1337；Willis, S.N.等人，*Science*(2007)315, 856-859。儘管抗及促細胞凋亡Bcl-2家族蛋白質調控細胞凋亡之確切相互作用存有爭議，但是大量科學證據表明抑制僅含BH3之蛋白質結合抗細胞凋亡Bcl-2家族蛋白質的化合物可促進細胞之細胞凋亡。

調控失當之細胞凋亡途徑已經與許多重大疾病之病理密切相關，諸如神經退化性病變(上調之細胞凋亡)，諸如阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)；及增生性疾病(下調之細胞凋亡)，諸如癌症、自體免疫疾病及促血栓形成病變。

在一個態樣中，在癌性惡性腫瘤發作中涉及下調之細胞凋亡(及更特定言之Bcl-2家族蛋白質)的隱含義已經揭示一種靶向該仍舊疑難疾病的新方法。研究已經顯示，例如，抗細胞凋亡蛋白質(Bcl-2及Bcl-xL)在許多癌症細胞類型中過度表現。參見Zhang J.Y., *Nature Reviews/ Drug Discovery*,(2002)1, 101；Kirkin, V.等人，*Biochimica et Biophysica Acta*(2004)1644, 229-249；及Amundson, S.A.等人，*Cancer Research*(2000)60, 6101-6110。該違反規定之效果在於不然會在正常條件下經歷細胞凋亡的改變細胞存活下來。據信，與不受調控之增生有關的該等缺陷的重複為癌症進化的起始點。另外，研究已經顯示，當在患病動物中表現時，僅含BH3之蛋白質可充當腫瘤抑制劑。

該等發現以及大量其他發現使得可能在靶向癌症之藥物發現中出現新方法。若可模擬僅含BH3之蛋白質之效果的小分子能夠進入細胞及克服抗細胞凋亡蛋白質之過度表現，則其有可能重置細胞凋亡過程。該方法可具有之優勢在於其可緩解通常為細胞凋亡違反規定之結果(異常存活)的藥物抵抗性的問題。

研究人員亦已經證明血小板亦包含必要的細胞凋亡機構(例如，**Bax**、**Bak**、**Bcl-xL**、**Bcl-2**、細胞色素c、凋亡蛋白酶-9、凋亡蛋白酶-3及**APAF-1**)以經由內在的細胞凋亡途徑進行程控細胞死亡。儘管循環血小板產生為一正常生理過程，但是大量的疾病係由過量血小板或非所需的血小板激活所引起或惡化。以上表明能抑制哺乳動物之血小板中之抗細胞凋亡蛋白質及減少血小板數量之治療劑可用於治療特徵為過量血小板或非所需血小板激活之促血栓形成病症及疾病。

吾人已經開發一類小分子僅含**BH3**之蛋白質模擬物(即**ABT-737**及**ABT-263**)，其以強的方式結合包括**Bcl-2**、**Bcl-w**及**Bcl-xL**之抗細胞凋亡**Bcl-2**蛋白質之子集，而僅以弱的方式結合**Mcl-1**及**A1**，及展現基於機制之細胞毒性。該等化合物在動物研究中進行測試及證明作為單一藥物在某些異種移植模型中之細胞毒性活性，以及當呈組合使用時提高多種化療劑對其他異種移植模型之效果。參見Tse, C.等人，*Cancer Res*(2008)68, 3421-3428；及 van Delft, M.F. 等人，*Cancer Cell*(2006)10, 389-399。該等活體內研究表明抗細胞凋亡**Bcl-2**家族蛋白質之抑制劑於治療涉及調控失當之細胞凋亡途徑之疾病的潛在功用。

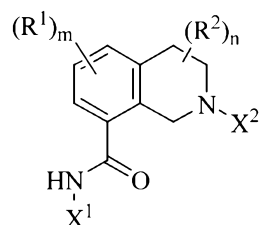
抗細胞凋亡**Bcl-2**家族蛋白質成員之天然表現水平在不同細胞類型中而異。例如，在年輕的血小板中，**Bcl-xL**蛋白質高度表現及在調控血小板之細胞死亡(生命跨度)中起著重要的作用。而且，在某些癌症細胞類型中，癌細胞之存活歸功於藉由一或多個抗細胞凋亡**Bcl-2**家族蛋白質成員之過度表現引起的細胞凋亡途徑之調控失當。鑑於**Bcl-2**家族蛋白質在調控癌性及正常(即非癌性)細胞之細胞凋亡中之重要作用，及確認之**Bcl-2**家族蛋白質表現之細胞間類型可變性，宜使用選擇性地靶向及較佳結合一種類型抗細胞凋亡**Bcl-2**蛋白質或其之子集(例如結合在某些癌症類型中過度表現之抗細胞凋亡**Bcl-2**家族成

員)的小分子抑制劑。該選擇性化合物亦可藉由提供例如尤其選擇給藥方案之靈活性、降低正常細胞中之中靶毒效(例如已經在Bcl-2缺陷小鼠中觀察到淋巴球減少症)而在臨床環境中賦予某些優勢。參見Nakayama, K.等人, PNAS(1994)91, 3700-3704。

鑑於上述，技術中需要可選擇性地抑制一種類型抗細胞凋亡Bcl-2蛋白質或其之子集(例如，Bcl-xL抗細胞凋亡蛋白質)之活性的小分子治療劑。本發明至少滿足該需要。

【發明內容】

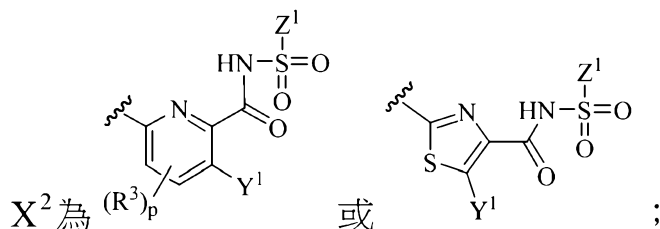
一個實施例係關於化合物及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其為抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之抑制劑，該等化合物具有式(I)，



式(I)

其中

X¹為雜芳基；其視需要由1、2、3或4個R⁴取代；



Y¹為氫、(CH₂)ₜR⁵、(CH₂)ₜOR⁵、(CH₂)ₜNHR⁵、(CH₂)ₜN(R⁵)₂或(CH₂)ₜSR⁵；

在每次出現之R¹係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、C₁-₆烷基、C₂-₆烯基、C₂-₆炔基及C₁-₆鹵代烷基；

在每次出現之R²係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、C₁-₆

烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^3 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ 、 $NR^6S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)R^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要由1、2、3或4個獨立地選自由如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 $C(O)R^9$ 、 $CO(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 NH_2 、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $NHC(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NHS(O)_2R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 $NHC(O)OR^9$ 、 $NR^9C(O)OR^9$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^9$ 、 $NHC(O)N(R^9)_2$ 、 $NR^9C(O)NHR^9$ 、 $NR^9C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^9$ 、 $C(O)NHSO_2R^9$ 、 $C(O)NR^9SO_2R^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $SO_2N(R^9)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

p為0、1或2；

Z¹為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中Z¹為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、S(O)R¹⁰、SO₂R¹⁰、C(O)R¹⁰、C(O)OR¹⁰、OC(O)R¹⁰、NHR¹⁰、N(R¹⁰)₂、C(N)C(O)R¹⁰、C(O)NHR¹⁰、C(O)N(R¹⁰)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR¹⁰、C(O)NHSO₂R¹⁰、NHC(O)R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NHC(O)OR¹⁰、NR¹⁰C(O)OR¹⁰、NR¹⁰C(O)NHR¹⁰、NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR¹⁰、NHC(O)N(R¹⁰)₂、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁰、SO₂N(R¹⁰)₂、NHS(O)R¹⁰、NHSO₂R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹⁰、NHSO₂NHR¹⁰、N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰、(O)、NH₂、NO₂、N₃、OH、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、OCF₃、CF₂CF₃、OCF₂CF₃、C(O)H、C(O)OH、C(N)NH₂、C(N)NHR¹⁰、C(N)N(R¹⁰)₂、CNOH、CNOCH₃或C(O)NH₂取代基取代；

R¹⁰為R¹¹、R¹²、R¹³或R¹⁴；

R¹¹為芳基；

R¹²為雜芳基；

R¹³為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R¹⁴為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之R^{15D}、NC(R^{15A})(R^{15B})、R¹⁵、OR¹⁵、SR¹⁵、S(O)R¹⁵、SO₂R¹⁵、NHR¹⁵、N(R¹⁵)₂、C(O)R¹⁵、C(O)NH₂、C(O)NHR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)₂、NHC(O)R¹⁵、NR¹⁵C(O)R¹⁵、NHSO₂R¹⁵、NHC(O)OR¹⁵、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁵、SO₂N(R¹⁵)₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR¹⁵、NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂、NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NHR¹⁵、OH、(O)、C(O)OH、N₃、

CN、NH₂、CF₃、CF₂CF₃、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{15A}及R^{15B}為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之N一起為R^{15C}；

R^{15C}為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個CH₂基團，其未經置換或經O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂或NH置換；

R^{15D}為C₂-C₅-螺烷基，每一者為未經取代或經OH、(O)、N₃、CN、CF₃、CF₂CF₃、F、Cl、Br、I、NH₂、NH(CH₃)或N(CH₃)₂取代；

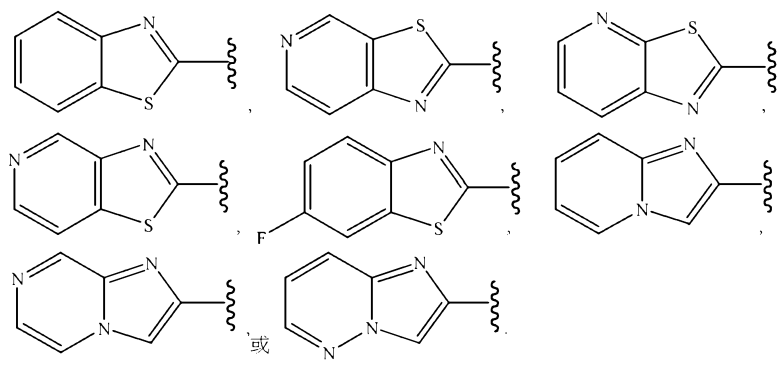
R¹⁵為R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸或R¹⁹；

R¹⁶為芳基；

R¹⁷為雜芳基；

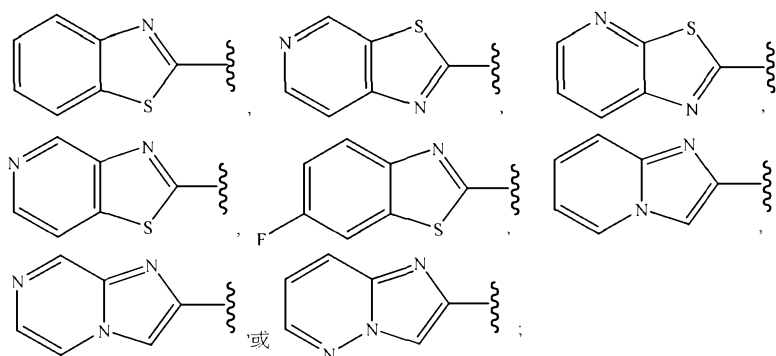
R¹⁸為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

R¹⁹為烷基。在式(I)之另一實施例中，X¹為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視需要經1、2、3或4個R⁴取代。在式(I)之另一實施例中，X¹為

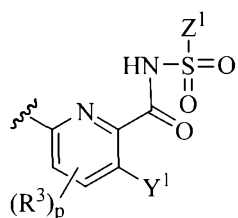


。在式(I)之另一實施

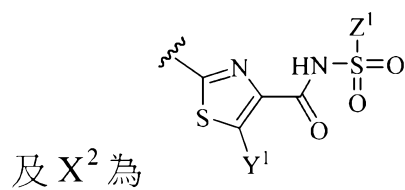
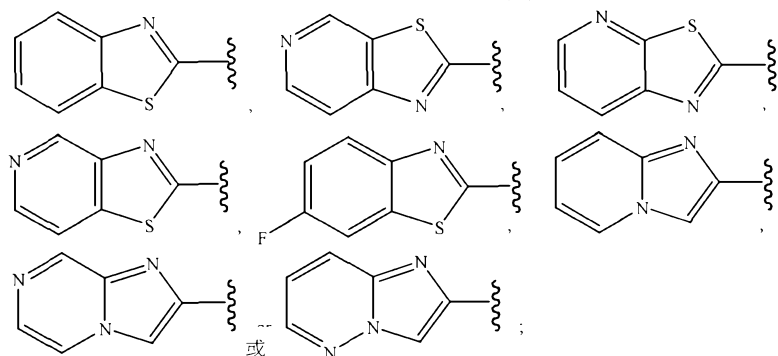
例中，X¹為



及 X^2 為

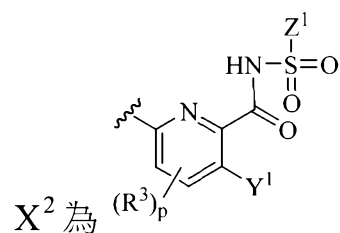
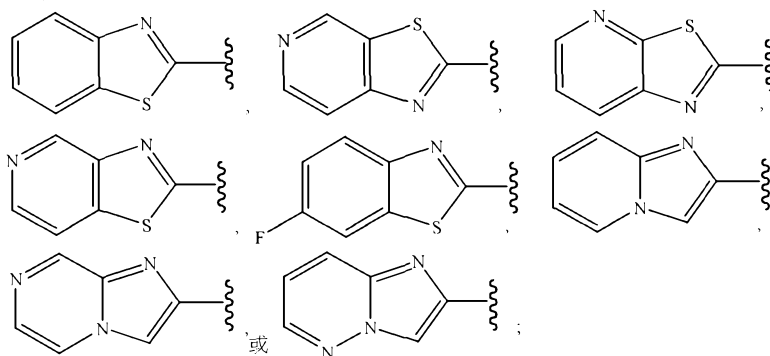


。在式 (I) 之另一實施例中， X^1 為



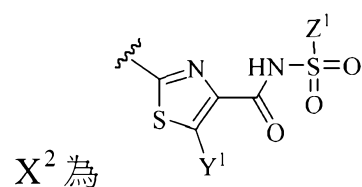
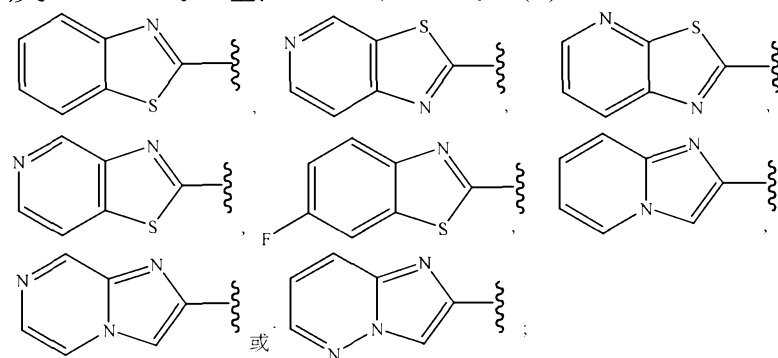
及 X^2 為

式(I)之另一實施例中， X^1 為



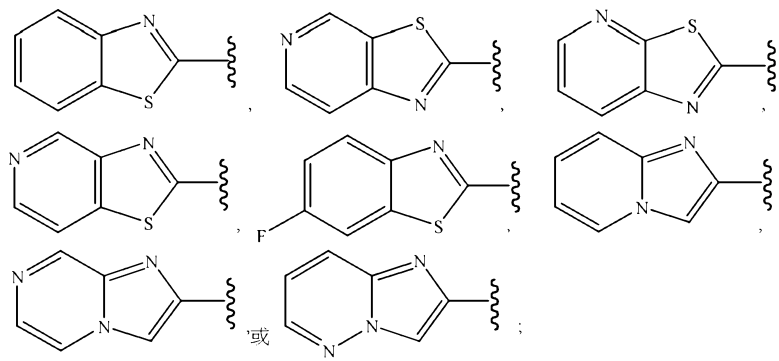
X^2 為

及 Y^1 為 氫。在式 (I) 之另一實施例中， X^1 為

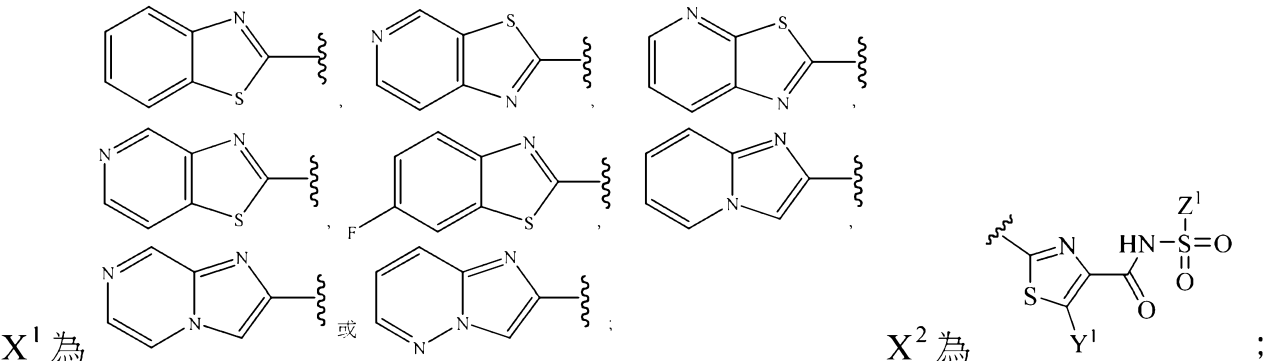


X^2 為

為 氫。在式(I)之另一實施例中， X^1 為



Y¹為(CH₂)_tR⁵；R⁵為芳基；及t為1、2或3。在式(I)之另一實施例中，



Y¹為(CH₂)_tR⁵；R⁵為芳基；及t為1、2或3。在式(I)之另一實施例中，
Z¹為未經取代或經取代之苯基。在式(I)之另一實施例中，Z¹為苯基；
及Z¹為經NHR¹⁰及SO₂CF₃、SO₂CF₂Cl、CF₃、NO₂或F取代。

另一實施例係關於一種具有式(I)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝

基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲氨基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲氨基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-

2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫

基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡
嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻
嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻
唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯
并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3- 苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-
{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯
基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3- 苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-
{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯

基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯

基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻

唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}

苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[4-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]

吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯

基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基

吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噁嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噁嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；及其治療上可接受的鹽。

另一實施例係關於一種具有式(I)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

及其治療上可接受的鹽。

另一實施例係關於一種治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子

宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、成淋巴細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌之組合物，該組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)之化合物。

另一實施例係關於一種治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌之方法，該方法包括投與該患者治療有效量之式(I)之化合物。

另一實施例係關於一種治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌之方法，該方法包括投與該患者治療有效量之式(I)之化合物及治療有效量之另一治療劑或一種以上的其他治療劑。

【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

縮寫及定義

除非文中另有定義，否則與本發明相關而使用之科學及技術術語應具有一般技術者通常理解的含義。含義及術語之範圍應清晰，然而，在任何潛在含糊不清的情形下，文中提供之定義優先於任何詞典或外部定義。在該申請案中，除非另有說明，否則使用之「或」意指

「及/或」。而且，使用之術語「包括」以及其他形式諸如「包含」為非限制性的。提及在本專利申請案(包括申請專利範圍)中使用詞語「包括」，申請者註明除非文中另有要求，否則彼等詞語係按照基礎及清晰的理解而使用，其應以併入地而非排他地理解，及在理解包括以下申請專利範圍之該專利申請案時，申請者希望如此理解每一個彼等詞語。對於在本發明之任何取代基或化合物或文中之任何其他化學式中出現一次以上的變量，每次出現之其定義獨立於每次其他出現之其定義。僅在該等組合產生穩定的化合物下，容許取代基之組合。穩定的化合物為可以有用的純度從反應混合物中單離的化合物。

應理解文中之所有組合維持合適的化合價，具有一個以上的原子的單價基團係通過其左端附接，及二價基團係從左至右繪出。

如在說明書及附加申請專利範圍中所用，除非明確表明與之相反，否則下列術語具有表明之含義：

術語「烷基」(單獨或與另一術語組合)意指直鏈或分支鏈飽和烴基取代基，其一般包含1至約10個碳原子；或在另一實施例中，1至約8個碳原子；在另一實施例中，1至約6個碳原子；及在另一實施例中，1至約4個碳原子。該等取代基之實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、戊基、異戊基及己基等。

術語「烯基」(單獨或與另一術語組合)意指直鏈或分支鏈烴基取代基，其包含一或多個雙鍵及一般包含2至約10個碳原子；或在另一實施例中，2至約8個碳原子；在另一實施例中，2至約6個碳原子；及在另一實施例中，2至約4個碳原子。該等取代基之實例包括乙烯基、2-丙烯基、3-丙烯基、1,4-戊二烯基、1,4-丁二烯基、1-丁烯基、2-丁烯基及3-丁烯基等。

術語「炔基」(單獨或與另一術語組合)意指直鏈或分支鏈烴基取

代基，其包含一或多個三鍵及一般包含2至約10個碳原子；或在另一實施例中，2至約8個碳原子；在另一實施例中，2至約6個碳原子；及在另一實施例中，2至約4個碳原子。該等取代基之實例包括乙炔基、2-丙炔基、3-丙炔基、2-丁炔基及3-丁炔基等。

術語「碳環基」(單獨或與另一術語組合)意指包含3至14個碳環原子(「環原子」為結合在一起形成環狀取代基之環的原子)之飽和環狀(即「環烷基」)、部分飽和環狀(即「環烯基」)或完全不飽和(即「芳基」)的烴基取代基。碳環基可為單一環(單環狀)或多環狀環結構。

碳環基可為單一環環結構，其一般包含3至8個環原子，更一般言之3至6個環原子及甚至更一般言之5至6個環原子。該等單一環碳環基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環戊二烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環辛基及苯基。碳環基或者可為多環狀(即可包含一個以上的環)。多環狀碳環基之實例包括橋連、稠合及螺環狀碳環基。在螺環狀碳環基中，一個原子為兩個不同的環所共用。螺環狀碳環基之實例包括螺戊基、螺[3.5]壬基及螺[2.5]辛基。在橋連碳環基中，環共享至少兩個共用的不相鄰原子。橋連碳環基之實例包括雙環[2.2.1]庚基、雙環[2.2.1]庚-2-烯基及金剛烷基(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基)。在稠合環碳環基體系中，兩或多個環可稠合在一起，從而兩個環共享一個共用的鍵。兩或三個稠合環碳環基之實例包括萘基、四氫萘基(萘滿基)、茛基、氫茛基(二氫茛基)、蒽基、菲基及十氫萘基。

術語「環烷基」(單獨或與另一術語組合)意指包含3至14個碳環原子之飽和環狀烴基取代基。環烷基可為單一碳環，其一般包含3至8個碳環原子及更一般言之3至6個環原子。單一環環烷基之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。環烷基或者可為

多環狀或包含一個以上的環。多環狀環烷基之實例包括橋連、稠合及螺環狀碳環基。橋連環烷基之實例包括金剛烷基(三環[3.3.1.1^{3,7}]癸基)及雙環[3.1.1]庚基。

術語「C_x-C_y環烷基」意指包含x至y個碳原子之環烷基環體系。例如，「C₃-C₇環烷基」意指包含3至7個碳原子之環烷基環體系。

術語「環烯基」(單獨或與另一術語組合)意指包含3至14個碳環原子之部分飽和的環狀烴基取代基。環烯基可為單一碳環，其一般包含3至8個碳環原子及更一般言之4至6個環原子。單一環環烯基之實例包括環戊烯基及環己烯基。環烯基或者可為多環狀或包含一個以上的環。多環狀環烯基之實例包括橋連、稠合及螺環狀碳環基。橋連環烯基之實例包括雙環[2.2.1]庚-2-烯基。

術語「C_x-C_y環烯基」意指包含x至y個碳原子之環烯基環體系。例如，「C₄-C₇環烯基」意指包含4至7個碳原子之環烯基環體系。

術語「芳基」(單獨或與另一術語組合)意指包含6至14個碳環原子之芳族碳環基。芳基可為單環狀或多環狀(即可包含一個以上的環)。在多環狀芳族環的情形下，僅要求多環狀體系之一個環為不飽和的，而其餘環可為飽和的、部分飽和的或不飽和的。芳基之實例包括苯基、萘基、茛基、氫茛基及四氫萘基。

術語「伸雜芳基」意指二價雜芳烴。

術語「伸芳基」意指二價芳烴。

術語「伸苯基」意指二價苯。

在一些情形中，在取代基(例如，烷基、烯基、炔基、環烷基、雜環基、雜芳基及芳基)中之碳原子數係藉由前綴「C_x-C_y-」而表明，其中x為碳原子之最小數及y為最大數。因此，例如，「C₁-C₆-烷基」係指包含1至6個碳原子之烷基。進一步說明，「C₃-C₈-環烷基」意指包含3至8個碳原子之飽和烴基環。

術語「 C_{x-y} 分支鏈烷基」意指包含 x 至 y 個碳之飽和烴基取代基，其中附接經由二烷基三價或三烷基四價碳基團出現。該等取代基之實例包括異戊基(戊-3-基)、新戊基(2,2-二甲基丙-2-基)、庚-4-基，及2,6-二甲基庚-4-基。

術語「 C_{3-11} 分支鏈烷基」意指包含3至11個碳之飽和烴基取代基，其中附接經由二烷基三價或三烷基四價碳基團出現。

術語「氫」(單獨或與另一術語組合)意指氫基團，及可描述為-H。

術語「烴基」(單獨或與另一術語組合)意指-OH。

術語「羧基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-OH。

術語「胺基」(單獨或與另一術語組合)意指-NH₂。

術語「鹵素」或「鹵基」(單獨或與另一術語組合)意指氟基團(其可描述為-F)、氯基團(其可描述為-Cl)、溴基團(其可描述為-Br)或碘基團(其可描述為-I)。

若將取代基描述為「經取代」，則非氫基團替代該取代基之碳或氮上的氫基團。因此，例如，經取代之烷基取代基為其中至少一個非氫基團替代該烷基取代基中之氫基團的烷基取代基。為了說明，單氟烷基為經氟基團取代之烷基，及二氟烷基為經兩個氟基團取代之烷基。應認識到，若一個取代基上存在一個以上的取代，各非氫基團可相同或不同(除非另有說明)。

若將取代基描述為「視需要經取代」，則取代基可為(1)未經取代或(2)經取代。若將取代基描述為視需要經至多特定數目之非氫基團取代，則該取代基可為(1)未經取代或(2)經至多特定數目之非氫基團或經至多取代基中之可取代位置的最大數目取代，不論哪一種更少。因此，例如，若將取代基描述為視需要經至多3個非氫基團取代之雜芳基，則具有小於3個可取代位置之任何雜芳基可視需要經至多僅與

該雜芳基所具有之可取代位置一樣多的非氫基團取代。爲了說明，四唑基(其僅具有一個可取代位置)可視需要經至多一個非氫基團取代。爲了進一步說明，若將胺基氮描述為視需要經至多2個非氫基團取代，則一級胺基氮可視需要經至多2個非氫基團取代，而二級胺基氮可視需要經至多僅1個非氫基團取代。

該專利申請案互換地使用術語「取代基」及「基團」。

前綴「鹵基」表明前綴所附接之取代基係經一或多個獨立選擇的鹵素基團取代。例如，鹵代烷基意指其中至少一個氫基團經鹵素基團置換之烷基取代基。鹵代烷基之實例包括氯甲基、1-溴乙基、氟甲基、二氟甲基、三氟甲基及1,1,1-三氟乙基。應認識到，若取代基係經一個以上的鹵素基團取代，則彼等鹵素基團可相同或不同(除非另有說明)。

前綴「全鹵基」表明前綴所附接之取代基中的每一個氫基團係經獨立選擇的鹵素基團取代，即取代基中之各氫基團係經鹵素基團置換。若所有鹵素基團相同，前綴一般可識別該鹵素基團。因此，例如，術語「全氟基」意指前綴所附接之取代基中之每一個氫基團係經氟基團取代。爲了說明，術語「全氟烷基」意指其中氟基團替代各氫基團之烷基取代基。

術語「羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-。

術語「胺基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-NH₂。

術語「側氧基」(單獨或與另一術語組合)意指(=O)。

術語「氧基」(單獨或與另一術語組合)意指醚取代基，及可描述為-O-。

術語「羥基烷基」(單獨或與另一術語組合)意指-烷基-OH。

術語「烷基胺基」(單獨或與另一術語組合)意指-烷基-NH₂。

術語「烷氧基」(單獨或與另一術語組合)意指烷基醚取代基，即

-O-烷基。該取代基之實例包括甲氧基(-O-CH₃)、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第二丁氧基及第三丁氧基。

術語「烷基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-烷基。

術語「胺基烷基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-烷基-NH₂。

術語「烷氧基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-O-烷基。

術語「碳環基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-碳環基。

類似地，術語「雜環基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-雜環基。

術語「碳環基烷基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-烷基-碳環基。

類似地，術語「雜環基烷基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-烷基-雜環基。

術語「碳環氧基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-O-碳環基。

術語「碳環基烷氧基羰基」(單獨或與另一術語組合)意指-C(O)-O-烷基-碳環基。

術語「硫基」或「硫雜」(單獨或與另一術語組合)意指經硫基團之置換，即硫雜醚取代基意指其中二價硫原子替代醚氧原子之醚取代基。該取代基可描述為-S-。例如，「烷基-硫基-烷基」意指烷基-S-烷基(烷基-硫基(sulfanyl)-烷基)。

術語「硫醇」或「巯基」(單獨或與另一術語組合)意指巯基取代基，及可描述為-SH。

術語「(硫基羰基)」(單獨或與另一術語組合)意指其中氧原子經

硫取代之羰基。該取代基可描述為-C(S)-。

術語「磺醯基」(單獨或與另一術語組合)意指-S(O)₂-。

術語「胺基磺醯基」(單獨或與另一術語組合)意指-S(O)₂-NH₂。

術語「亞磺醯基」或「亞磺基」(單獨或與另一術語組合)意指-S(O)-。

術語「雜環基」(單獨或與另一術語組合)意指一共包含3至14個環原子之飽和(即「雜環烷基」)、部分飽和(即「雜環烯基」)或完全不飽和(即「雜芳基」)環結構。至少一個環原子為雜原子(即氧、氮或硫)，剩餘的環原子獨立地選自由碳、氧、氮及硫組成之群。雜環基可為單一環(單環)或多環狀環結構。

雜環基可為單一環，其一般包含3至7個環原子，更一般言之3至6個環原子及甚至更一般言之5至6個環原子。單一環雜環基之實例包括呋喃基、二氫呋喃基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、硫苯基(硫基呋喃基)、二氫硫苯基、四氫硫苯基、吡咯基、吡咯啉基、吡咯啉基、咪唑基、咪唑啉基、咪唑啉基、吡唑基、吡唑啉基、吡唑啉基、三唑基、四唑基、噁唑基、噁唑啉基、異噁唑啉基、異噁唑基、噻唑基、異噻唑基、噻唑啉基、異噻唑啉基、噻唑啉基、異噻唑啉基、硫基二唑基、噁二唑基(包括1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基(呋嗪基)或1,3,4-噁二唑基)、噁三唑基(包括1,2,3,4-噁三唑基或1,2,3,5-噁三唑基)、二噁唑基(包括1,2,3-二噁唑基、1,2,4-二噁唑基、1,3,2-二噁唑基或1,3,4-二噁唑基)、1,4-二噁烷基、二側氧基硫基嗎啉基、噁噻唑基、氧硫唑基(oxathioly)l、氧硫雜環戊基(oxathiolanyl)、吡喃基、二氫吡喃基、硫基吡喃基、四氫硫基吡喃基、吡啶基(吡嗪基)、哌啶基、二吡嗪基(包括噻嗪基(1,2-二吡嗪基)、噻啶基(1,3-二吡嗪基)或吡嗪基(1,4-二吡嗪基))、哌嗪基、三吡嗪基(包括1,3,5-三吡嗪基、1,2,4-三吡嗪基及1,2,3-三吡嗪基)、噁嗪基(包括1,2-噁嗪基、1,3-

噁嗪基或1,4-噁嗪基)、噁噻嗪基(包括1,2,3-噁噻嗪基、1,2,4-噁噻嗪基、1,2,5-噁噻嗪基或1,2,6-噁噻嗪基)、噁二吡嗪基(包括1,2,3-噁二吡嗪基、1,2,4-噁二吡嗪基、1,4,2-噁二吡嗪基或1,3,5-噁二吡嗪基))、嗎啉基、氮呋基、氧呋基、硫呋基、二氮呋基、吡啶酮基(包括吡啶-2(1H)-酮基及吡啶-4(1H)-酮基)、呋喃-2(5H)-酮基、嘧啶酮基(包括嘧啶-2(1H)-酮基及嘧啶-4(3H)-酮基)、噁唑-2(3H)-酮基、1H-咪唑并1-2(3H)-酮基、噻嗪-3(2H)-酮基及吡嗪-2(1H)-酮基。

雜環基或者可為多環狀(即可包含一個以上的環)。多環狀雜環基之實例包括橋連、稠合及螺環狀雜環基。在螺環狀雜環基中，一個原子為兩個不同的環所共用。在橋連雜環基中，環共享至少兩個共用的不相鄰原子。橋連雜環基之實例包括2-氧雜三環[3.3.1.1^{3,7}]癸烷。在稠合環雜環基中，兩或多個環可稠合在一起，從而兩個環共享一個共用鍵。包含兩或三個環之稠合環雜環基之實例包括咪唑并吡嗪基(包括咪唑并[1,2-a]吡嗪基)、咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并噻嗪基(包括咪唑并[1,2-b]噻嗪基)、噻唑并吡啶基(包括噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基，及噻唑并[4,5-c]吡啶基)、吡嗪基、吡喃并吡咯基、4H-噻嗪基、嘌呤基、萘啶基、吡啶并吡啶基(包括吡啶并[3,4-b]-吡啶基、吡啶并[3,2-b]-吡啶基或吡啶并[4,3-b]-吡啶基)及蝶啶基。稠合環雜環基之其他實例包括苯并-稠合雜環基，諸如二氫吡嗪基、四氫異喹啉基、吡啶基、異吡啶基(異氮茛基、偽異吡啶基)、假吡啶基(偽吡啶基)、異吡啶基(苯并吡啶基)、苯并吡嗪基(包括喹啉基(1-苯并吡嗪基)或異喹啉基(2-苯并吡嗪基))、吡嗪基、噻噁啉基、噻啉基、苯并二吡嗪基(包括噻啉基(1,2-苯并二吡嗪基)或噻啉基(1,3-苯并二吡嗪基))、苯并吡喃基(包括色滿基或異色滿基)、苯并噁嗪基(包括1,3,2-苯并噁嗪基、1,4,2-苯并噁嗪基、2,3,1-苯并噁嗪基或3,1,4-苯并噁嗪基)、苯并[d]噻唑基及

苯并異噁嗪基(包括1,2-苯并異噁嗪基或1,4-苯并異噁嗪基)。

術語「雜環烷基」(單獨或與另一術語組合)意指飽和雜環基。

術語「 C_x-C_y 雜環烷基」意指包含x至y個環原子之雜環基環體系。例如，「 C_3-C_7 雜環烷基」意指包含3至7個環原子之雜環基環體系。

術語「雜環烯基」(單獨或與另一術語組合)意指部分飽和之雜環基。

術語「 C_x-C_y 雜環烯基」意指包含x至y個環原子之雜環烯基環體系。例如，「 C_3-C_7 雜環烯基」意指包含3至7個環原子之雜環烯基環體系。

術語「雜芳基」(單獨或與另一術語組合)意指包含5至14個環原子之芳族雜芳基。雜芳基可為單一環或2或3個稠合環。雜芳基之實例包括6員環取代基諸如吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、噻嗪基及1,3,5-、1,2,4-或1,2,3-三嗪基；5員環取代基諸如三唑基、吡咯基、咪唑基、呋喃基、硫苯基、吡唑基、噁唑基、異噁唑基、噻唑基、1,2,3-、1,2,4-、1,2,5-或1,3,4-噁二唑基及異噻唑基；6/5員稠合環取代基諸如咪唑并吡嗪基(包括咪唑并[1,2-a]吡嗪基)咪唑并吡啶基(包括咪唑并[1,2-a]吡啶基)、咪唑并噻嗪基(包括咪唑并[1,2-b]噻嗪基)、噻唑并吡啶基(包括噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基及噻唑并[4,5-c]吡啶基)、苯并[d]噻唑基、苯并硫基呋喃基、苯并異噁唑基、苯并噁唑基、嘌呤基及鄰胺苯甲基及6/6員稠合環諸如苯并吡喃基、喹啉基、異喹啉基、噌啉基、喹啉基及苯并噁嗪基。

術語「 C_x-C_y 雜芳基」意指包含x至y個環原子之雜芳基環體系。例如，「 C_5-C_6 雜芳基」意指包含5至6個環原子之雜芳基環體系。

術語「伸雜芳基」意指二價雜芳基。

附接至多組分取代基之前綴僅應用至第一個組分。爲了說明，術語「烷基環烷基」包含兩個組分：烷基及環烷基。因此，C₁-C₆-烷基環烷基中之C₁-C₆-前綴意指烷基環烷基之烷基組分包含1至6個碳原子；該C₁-C₆-前綴不描述環烷基組分。爲了進一步說明，鹵基烷氧基烷基中之前綴「鹵基」表明僅烷氧基烷基取代基之烷氧基組分係經一或多個鹵素基團取代。若鹵素取代基可或者或另外出現在烷基組分中，則該取代基可代之以描述為「經鹵素取代之烷氧基烷基」而非「鹵代烷氧基烷基」。及最後，若鹵素取代基僅可出現在烷基組分中，該取代基可代之以描述為「烷氧基鹵代烷基」。

術語「治療」係指一種緩解或消除疾病及/或其伴隨症狀的方法。

術語「預防」係指一種預防疾病及/或其伴隨症狀的發作或阻礙個體患病的方法。如文中所用，「預防」亦包括延遲疾病及/或其伴隨症狀的發作及降低個體患病的風險。

術語「治療有效量」係指足以預防待治療之病症或異常的一或多種症狀的發展或緩解至一定程度所投與的化合物量。

術語「調節」係指化合物增加或降低激酶之功能或活性的能力。在文中以其不同形式使用之「調節」欲涵蓋與激酶有關的活性的拮抗作用、激動作用、部分拮抗作用及/或部分激動作用。激酶抑制劑為例如結合、部分或完全阻斷刺激、降低、預防、延遲激活、失活、脫敏或下調信號轉導的化合物。激酶激活劑為結合、刺激、增加、開啟、激活、促進、提高激活、增敏或上調信號轉導的化合物。

文中所用之術語「組合物」欲涵蓋包括指定含量之指定組分的產品，以及直接或間接地來自指定含量之指定組分的組合的任何產品。「醫藥上可接受的」意指必須與調配物之其他成分相容的載劑、稀釋劑或賦形劑及對其接受者無害。

「個體」在文中定義為包括動物，諸如哺乳動物，包括但不限於靈長類(例如人類)、奶牛、綿羊、山羊、馬、狗、貓、兔、大鼠、小鼠等。在較佳的實施例中，個體為人類。

文中所用之術語「NH保護基團」意指三氯乙氧基羰基、三溴乙氧基羰基、苯甲氧基羰基、對-硝基苯甲基羰基、鄰-溴苯甲氧基羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯基乙醯基、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、第三戊氧基羰基、第三丁氧基羰基、對-甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲基-氧基羰基、4-(苯基偶氮)苯甲氧基羰基、2-糠基-氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基-羰基、異丙氧基羰基、鄰苯二甲醯基、琥珀醯基、丙胺醯基、亮胺醯基、1-金剛烷氧基羰基、8-喹啉氧基羰基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、2-硝基苯硫基、甲磺醯基、對-甲苯磺醯基、N,N-二甲胺基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基-亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞甲基、環亞己基、2-乙氧基羰基環亞己基、2-乙氧基羰基環亞戊基、2-乙醯基環亞己基、3,3-二甲基-5-氧基環-亞己基、二苯基磷氧基、二苯甲基磷氧基、5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-二側氧基1-4-基-甲基、三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基及三苯基甲矽烷基。

文中所用之術語「C(O)OH保護基團」意指甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、第三丁基、苯基、萘基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、對-硝基苯甲基、對-甲氧基苯甲基、雙(對-甲氧基苯基)甲基、乙醯基甲基、苯甲醯基甲基、對-硝基苯甲醯基甲基、對-溴苯甲醯基甲基、對-甲磺醯基苯甲醯基甲基、2-四氫吡喃基2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯-乙基、2-(三甲基甲矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、三甲基乙醯氧基甲基、苯二醯亞胺基甲基、琥珀醯亞胺基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、

甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基、
 苯甲氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、
 1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基甲矽烷基、
 三乙基甲矽烷基、三異丙基甲矽烷基、二乙基異丙基甲矽烷基、第三
 丁基二甲基甲矽烷基、第三丁基二苯基甲矽烷基、二苯基甲基甲矽烷
 基及第三丁基甲氧基苯基甲矽烷基。

文中所用之術語「OH或SH保護基團」意指苯甲氧基羰基、4-硝
 基苯甲氧基羰基、4-溴苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-
 二甲氧基苯甲氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰
 基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、二苯基
 甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲
 基甲矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯基磺醯基)乙氧基羰基、2-(三苯基磷
 鎢基)乙氧基羰基、2-糠氧基羰基、1-金剛烷氧基羰基、乙烯氧基羰
 基、烯丙基氧基羰基、S-苯甲基硫基羰基、4-乙氧基-1-萘氧基羰基、
 8-喹啉氧基羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙
 醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、新戊醯基、苯甲
 醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基甲矽烷基乙基、
 1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苯甲基(苯基甲
 基)、對-甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、二苯基甲基、三苯基
 甲基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫硫基吡喃基、甲氧基甲基、甲
 基硫基甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧
 基甲基、2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲磺醯
 基、對-甲苯磺醯基、三甲基甲矽烷基、三乙基甲矽烷基、三異丙基
 甲矽烷基、二乙基異丙基甲矽烷基、第三丁基二甲基甲矽烷基、第三
 丁基二苯基甲矽烷基、二苯基甲基甲矽烷基及第三丁基甲氧基苯基甲
 矽烷基。

化合物

幾何異構體可存在於本發明化合物中。本發明之化合物可包含呈E或Z組態之碳碳雙鍵或碳氮雙鍵，其中如藉由Cahn-Ingold-Prelog優先規則所確定，術語「E」表示在碳碳或碳氮雙鍵之相對側上的更高級取代基及術語「Z」表示在碳碳或碳氮雙鍵之相同側上的更高級取代基。本發明之化合物亦可呈「E」及「Z」異構體之混合物存在。環烷基或雜環烷基周圍的取代基有時命名為順式或反式組態。

本發明之化合物可包含呈R或S組態之不對稱的經取代的碳原子，其中術語「R」及「S」係如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem.(1976)45, 13-10所定義。具有相同量之R及S組態之經不對稱取代的碳原子的化合物在彼等碳原子處為外消旋的。具有一種組態多於另一種的原子指定為以較高含量存在的組態，較佳而言約85%至90%之過量，更佳而言約95%至99%之過量，及更佳而言大於約99%之過量。因此，本發明包括外消旋混合物、相對及絕對立體異構體及相對及絕對立體異構體之混合物。

富含同位素或由其標記的化合物

本發明之化合物可以包含一或多種具有不同於在自然中最大量發現之原子量或質量數之原子量或質量數的原子的由同位素標記或富含其的形式存在。同位素可為放射性或非放射性同位素。諸如氫、碳、磷、硫、氟、氯及碘之原子之同位素包括但不限於 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 及 ^{125}I 。包含該等及/或其他原子之其他同位素的化合物位於本發明之範圍內。

在另一實施例中，由同位素標記之化合物包含氘(^2H)、氚(^3H)或 ^{14}C 同位素。本發明之由同位素標記之化合物可藉由一般技術者知曉的一般方法製備。該等由同位素標記的化合物可便利地藉由進行文中

揭示之實例及反應圖中所揭示之程序，由容易獲得之經同位素標記之試劑取代非標記的試劑而製備。在一些情形下，化合物可利用由同位素標記的試劑處理以利用其同位素交換正常原子，例如，藉由氘化酸諸如D₂SO₄/D₂O之作用，氫可由氘交換。除上述之外，相關的程序及中間產物揭示於例如Lizondo, J等人，*Drugs Fut*, 21(11), 1116(1996)；Brickner, S J等人，*J Med Chem*, 39(3), 673(1996)；Malleshham, B等人，*Org Lett*, 5(7), 963(2003)；PCT 公開案 WO1997010223, WO2005099353, WO1995007271, WO2006008754；US 專利號 7538189；7534814；7531685；7528131；7521421；7514068；7511013；及US 專利申請公開案號 20090137457；20090131485；20090131363；20090118238；20090111840；20090105338；20090105307；20090105147；20090093422；20090088416；及20090082471中，該等方法以引用之方式併入本文中。

本發明之由同位素標記的化合物可用作測定Bcl-xL抑制劑在結合檢定中之有效性的標準。含同位素之化合物已經用於醫藥研究中以藉由評估未由同位素標記的母化合物之作用機制及代謝途徑而研究該等化合物之活體內代謝歸宿(Blake等人，*J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975))。因為投與至患者之活體內活性化合物或因為由母化合物產生之代謝物證明有毒或致癌的，該等代謝性研究在設計安全、有效的治療藥物中為重要的(Foster等人，*Advances in Drug Research* 第14卷，第2至36頁，Academic press, London, 1985；Kato等人，*J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932(1995)；Kushner等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88(1999)。

此外，含非放射活性同位素之藥物(諸如稱為「重藥」之氘化藥物)可用於治療與Bcl-xL活性有關的疾病及病症。以高於其天然豐度增加存在於化合物中之同位素的量稱為富含。富含之量的實例包括約

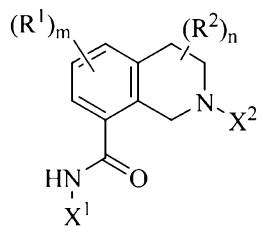
0.5、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、16、21、25、29、33、37、42、46、50、54、58、63、67、71、75、79、84、88、92、96、至約100莫耳%。已在包括齧齒動物及狗之哺乳動物中實現利用重同位素替代至多約15%之正常原子及維持達數天至數週的時期，其中觀察到最小的副作用(Czajka D M及Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770；Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736；Czajka D M等人，Am. J. Physiol. 1961 201: 357)。發現在人體液中利用氙以高達15%至23%之急劇替代未引起毒性(Blagojevic N等人於「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」, Zamenhof R, Solares G及Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. 第125至134頁；Diabetes Metab. 23: 251(1997))。

藥物之穩定的由同位素標記可改變其生理-化學性質諸如pKa及脂質溶解度。若同位素取代影響涉及配體-受體相互作用的區域，則該等影響及改變可影響藥物分子之藥效動力學反應。儘管穩定的由同位素標記之分子的一些物理性質不同於未標記者之彼等，但是化學及生物性質卻相同，其中有一個重要的例外：因為增加的重同位素質量，涉及重同位素與另一原子之任何鍵強於介於輕同位素與該原子之間之相同鍵。因此，在代謝或酶轉換位點併入同位素將減慢該等反應，潛在地改變相對於非同位素化合物之藥物動力學特徵或效能。

獨立地選擇式(I)之化合物中之 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、m及n的適宜基團。本發明之所述實施例可加以組合。可考慮該組合及其位於本發明之範圍內。例如，可考慮針對任何 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、m及n之實施例與針對任何其他 X^1 、 X^2 、 R^1 、 R^2 、m及n所定義之實施例之組合。

一個實施例係關於化合物及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其為抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之抑制

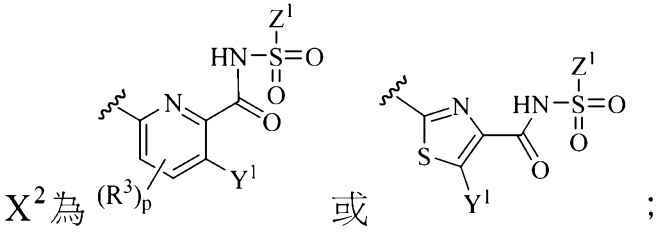
劑，該等化合物具有式(I)，



式(I)

其中

X^1 為雜芳基；其視需要由1、2、3或4個 R^4 取代；



Y^1 為 氫、 $(\text{CH}_2)_t\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NHR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{R}^5)_2$ 或 $(\text{CH}_2)_t\text{SR}^5$ ；

在每次出現之 R^1 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^2 係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^3 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$ 、 $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{NR}^6\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^8$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要經1、2、3或4個獨立地選自如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 SO_2R^9 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、

CO(O)R^9 、 OC(O)R^9 、 OC(O)OR^9 、 NH_2 、 NHR^9 、 $\text{N(R}^9)_2$ 、
 NHC(O)R^9 、 $\text{NR}^9\text{C(O)R}^9$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{R}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{S(O)}_2\text{R}^9$ 、 NHC(O)OR^9 、
 $\text{NR}^9\text{C(O)OR}^9$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^9 、 $\text{NHC(O)N(R}^9)_2$ 、
 $\text{NR}^9\text{C(O)NHR}^9$ 、 $\text{NR}^9\text{C(O)N(R}^9)_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^9 、
 $\text{C(O)N(R}^9)_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^9 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^9$ 、
 $\text{C(O)NR}^9\text{SO}_2\text{R}^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^9)_2$ 、 CO(O)H 、 C(O)H 、
 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(\text{CH}_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m 為0、1、2或3；

n 為0、1、2、3、4、5或6；

p 為0、1或2；

Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中 Z^1 為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、
 OR^{10} 、 SR^{10} 、 S(O)R^{10} 、 SO_2R^{10} 、 C(O)R^{10} 、 C(O)OR^{10} 、 OC(O)R^{10} 、
 NHR^{10} 、 $\text{N(R}^{10})_2$ 、 C(N)C(O)R^{10} 、 C(O)NHR^{10} 、 $\text{C(O)N(R}^{10})_2$ 、
 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^{10} 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 NHC(O)R^{10} 、
 $\text{NR}^{10}\text{C(O)R}^{10}$ 、 NHC(O)OR^{10} 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)OR}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{C(O)NHR}^{10}$ 、
 $\text{NR}^{10}\text{C(O)N(R}^{10})_2$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^{10} 、 $\text{NHC(O)N(R}^{10})_2$ 、

SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{10}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{10})_2$ 、 NHS(O)R^{10} 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NR}^{10}\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{NHR}^{10}$ 、 $\text{N(CH}_3\text{)SO}_2\text{N(CH}_3\text{)R}^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 C(O)H 、 C(O)OH 、 C(N)NH_2 、 C(N)NHR^{10} 、 $\text{C(N)N(R}^{10})_2$ 、 CNOH 、 CNOCH_3 或 C(O)NH_2 取代基取代；

R^{10} 為 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} ；

R^{11} 為芳基；

R^{12} 為雜芳基；

R^{13} 為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{14} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 $\text{R}^{15\text{D}}$ 、 $\text{NC(R}^{15\text{A}})(\text{R}^{15\text{B}})$ 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 S(O)R^{15} 、 SO_2R^{15} 、 NHR^{15} 、 $\text{N(R}^{15})_2$ 、 C(O)R^{15} 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^{15} 、 $\text{C(O)N(R}^{15})_2$ 、 NHC(O)R^{15} 、 $\text{NR}^{15}\text{C(O)R}^{15}$ 、 $\text{NHSO}_2\text{R}^{15}$ 、 NHC(O)OR^{15} 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{15})_2$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^{15} 、 $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$ 、 $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHR}^{15}$ 、 OH 、 (O) 、 C(O)OH 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

$\text{R}^{15\text{A}}$ 及 $\text{R}^{15\text{B}}$ 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之 N 一起為 $\text{R}^{15\text{C}}$ ；

$\text{R}^{15\text{C}}$ 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經 O 、 C(O) 、 CNOH 、 CNOCH_3 、 S 、 S(O) 、 SO_2 或 NH 置換；

$\text{R}^{15\text{D}}$ 為 C_2 - C_5 -螺烷基，每一者為未經取代或經 OH 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $\text{NH(CH}_3\text{)}$ 或 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{19} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{20} 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 $S(O)R^{20}$ 、 SO_2R^{20} 、 $C(O)R^{20}$ 、 $CO(O)R^{20}$ 、 $OC(O)R^{20}$ 、 $OC(O)OR^{20}$ 、 NH_2 、 NHR^{20} 、 $N(R^{20})_2$ 、 $NHC(O)R^{20}$ 、 $NR^{20}C(O)R^{20}$ 、 $NHS(O)_2R^{20}$ 、 $NR^{20}S(O)_2R^{20}$ 、 $NHC(O)OR^{20}$ 、 $NR^{20}C(O)OR^{20}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{20}$ 、 $NHC(O)N(R^{20})_2$ 、 $NR^{20}C(O)NHR^{20}$ 、 $NR^{20}C(O)N(R^{20})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{20}$ 、 $C(O)N(R^{20})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{20}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{20}$ 、 $C(O)NR^{20}SO_2R^{20}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{20} 、 $SO_2N(R^{20})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{20}$ 、 $C(N)N(R^{20})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{20} 為 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 或 R^{24} ；

R^{21} 為芳基；

R^{22} 為雜芳基；

R^{23} 為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24} 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15C} 、 R^{15D} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 所表示之環狀基團獨立地未經取代、進一步未經取代、經一或多個獨立地選擇之如下基團取代或經其進一步取代： R^{25} 、 OR^{25} 、 SR^{25} 、 $S(O)R^{25}$ 、 SO_2R^{25} 、 $C(O)R^{25}$ 、 $CO(O)R^{25}$ 、 $OC(O)R^{25}$ 、 $OC(O)OR^{25}$ 、 NH_2 、 NHR^{25} 、 $N(R^{25})_2$ 、 $NHC(O)R^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)R^{25}$ 、 $NHS(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{25}S(O)_2R^{25}$ 、 $NHC(O)OR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)OR^{25}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{25}$ 、 $NHC(O)N(R^{25})_2$ 、 $NR^{25}C(O)NHR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)N(R^{25})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{25}$ 、 $C(O)N(R^{25})_2$ 、

$C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHR^{25}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{25}SO_2R^{25}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{25} 、 $SO_2N(R^{25})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{25}$ 、 $C(N)N(R^{25})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基；

R^{25} 為 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 或 R^{29} ；

R^{26} 為芳基；

R^{27} 為雜芳基；

R^{28} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{29} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{30} 、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $S(O)R^{30}$ 、 SO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $CO(O)R^{30}$ 、 $OC(O)R^{30}$ 、 $OC(O)OR^{30}$ 、 NH_2 、 NHR^{30} 、 $N(R^{30})_2$ 、 $NHC(O)R^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{30}$ 、 $NHS(O)_2R^{30}$ 、 $NR^{30}S(O)_2R^{30}$ 、 $NHC(O)OR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)OR^{30}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{30}$ 、 $NHC(O)N(R^{30})_2$ 、 $NR^{30}C(O)NHR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{30}$ 、 $C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{30}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{30}$ 、 $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{30} 、 $SO_2N(R^{30})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{30}$ 、 $C(N)N(R^{30})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{30} 為 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 或 R^{34} ；

R^{31} 為芳基；

R^{32} 為雜芳基；

R^{33} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{34} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{35} 、 OR^{35} 、 SR^{35} 、 $S(O)R^{35}$ 、 SO_2R^{35} 、 $C(O)R^{35}$ 、 $CO(O)R^{35}$ 、 $OC(O)R^{35}$ 、 $OC(O)OR^{35}$ 、 NH_2 、 NHR^{35} 、 $N(R^{35})_2$ 、 $NHC(O)R^{35}$ 、

$\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{R}^{35}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{35}$ 、 $\text{NR}^{35}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{35}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{35}$ 、
 $\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{35}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{35}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{35})_2$ 、
 $\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{35}$ 、 $\text{NR}^{35}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{35})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{35}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{35})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{35}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{35}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{35}\text{SO}_2\text{R}^{35}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{35}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{35})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{NHR}^{35}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{35})_2$ 、 CNOH 、 CNOCH_3 、
 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、
 Br 或 I 取代基取代；

R^{35} 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中由 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 及 R^{35} 所表示之環狀基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之 R^{36} 、 OR^{36} 、 SR^{36} 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、
 SO_2R^{36} 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、 $\text{CO}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{OR}^{36}$ 、 NH_2 、
 NHR^{36} 、 $\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、 $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{R}^{36}$ 、 $\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{36}$ 、 $\text{NR}^{36}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{36}$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{36}$ 、 $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{36}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{36}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、 $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{36}$ 、
 $\text{NR}^{36}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{36}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{NHOH}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{36}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{36}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{36}\text{SO}_2\text{R}^{36}$ 、
 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{36}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{H}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{NH}_2$ 、
 $\text{C}(\text{N})\text{NHR}^{36}$ 、 $\text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{36})_2$ 、 CNOH 、 CNOCH_3 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、
 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{36} 為 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} ；

R^{37} 為芳基；

R^{38} 為雜芳基；

R^{39} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

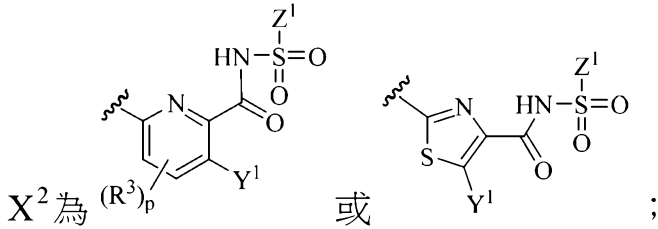
R^{40} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立

地選擇之 R^{41} 、 OR^{41} 、 SR^{41} 、 $S(O)R^{41}$ 、 SO_2R^{41} 、 $C(O)R^{41}$ 、 $CO(O)R^{41}$ 、 $OC(O)R^{41}$ 、 $OC(O)OR^{41}$ 、 NH_2 、 NHR^{41} 、 $N(R^{41})_2$ 、 $NHC(O)R^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)R^{41}$ 、 $NHS(O)_2R^{41}$ 、 $NR^{41}S(O)_2R^{41}$ 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)OR^{41}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{41}$ 、 $NHC(O)N(R^{41})_2$ 、 $NR^{41}C(O)NHR^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{41}$ 、 $C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{41}$ 、 $C(O)NHOSO_2R^{41}$ 、 $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{41} 、 $SO_2N(R^{41})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{41}$ 、 $C(N)N(R^{41})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{41} 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

由 R^{37} 、 R^{38} 及 R^{39} 所表示之基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代。

在式(I)之一個實施例中， X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代；



Y^1 為氫、 $(CH_2)_tR^5$ 、 $(CH_2)_tOR^5$ 、 $(CH_2)_tNHR^5$ 、 $(CH_2)_tN(R^5)_2$ 或 $(CH_2)_tSR^5$ ；

在每次出現之 R^1 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^2 係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^3 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ 、 $NR^6S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)R^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要經1、2、3或4個獨立地選自如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 $C(O)R^9$ 、 $CO(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 NH_2 、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $NHC(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NHS(O)_2R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 $NHC(O)OR^9$ 、 $NR^9C(O)OR^9$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^9$ 、 $NHC(O)N(R^9)_2$ 、 $NR^9C(O)NHR^9$ 、 $NR^9C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^9$ 、 $C(O)NHSO_2R^9$ 、 $C(O)NR^9SO_2R^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $SO_2N(R^9)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t為1、2或3；

m為0、1、2或3；

n為0、1、2、3、4、5或6；

p為0、1或2；

Z¹為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中Z¹為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、S(O)R¹⁰、SO₂R¹⁰、C(O)R¹⁰、C(O)OR¹⁰、OC(O)R¹⁰、NHR¹⁰、N(R¹⁰)₂、C(N)C(O)R¹⁰、C(O)NHR¹⁰、C(O)N(R¹⁰)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR¹⁰、C(O)NHSO₂R¹⁰、NHC(O)R¹⁰、NR¹⁰C(O)R¹⁰、NHC(O)OR¹⁰、NR¹⁰C(O)OR¹⁰、NR¹⁰C(O)NHR¹⁰、NR¹⁰C(O)N(R¹⁰)₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR¹⁰、NHC(O)N(R¹⁰)₂、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁰、SO₂N(R¹⁰)₂、NHS(O)R¹⁰、NHSO₂R¹⁰、NR¹⁰SO₂R¹⁰、NHSO₂NHR¹⁰、N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹⁰、(O)、NH₂、NO₂、N₃、OH、F、Cl、Br、I、CN、CF₃、OCF₃、CF₂CF₃、OCF₂CF₃、C(O)H、C(O)OH、C(N)NH₂、C(N)NHR¹⁰、C(N)N(R¹⁰)₂、CNOH、CNOCH₃或C(O)NH₂取代基取代；

R¹⁰為R¹¹、R¹²、R¹³或R¹⁴；

R¹¹為芳基；

R¹²為雜芳基；

R¹³為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R¹⁴為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之R^{15D}、NC(R^{15A})(R^{15B})、R¹⁵、OR¹⁵、SR¹⁵、S(O)R¹⁵、SO₂R¹⁵、NHR¹⁵、N(R¹⁵)₂、C(O)R¹⁵、C(O)NH₂、C(O)NHR¹⁵、C(O)N(R¹⁵)₂、NHC(O)R¹⁵、NR¹⁵C(O)R¹⁵、NHSO₂R¹⁵、NHC(O)OR¹⁵、SO₂NH₂、SO₂NHR¹⁵、SO₂N(R¹⁵)₂、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR¹⁵、NHC(O)CH(CH₃)NHC(O)CH(CH₃)NH₂、

$\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHR}^{15}$ 、OH、(O)、C(O)OH、 N_3 、CN、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br或I取代基取代；

$\text{R}^{15\text{A}}$ 及 $\text{R}^{15\text{B}}$ 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之N一起為 $\text{R}^{15\text{C}}$ ；

$\text{R}^{15\text{C}}$ 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂或NH置換；

$\text{R}^{15\text{D}}$ 為C₂-C₅-螺烷基，每一者為未經取代或經OH、(O)、 N_3 、CN、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 $\text{NH(CH}_3\text{)}$ 或 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

R^{19} 為烷基。

在式(I)之一個實施例中，m為0、1、2或3；n為0、1、2、3、4、5或6；及p為0、1或2。在式(I)之另一實施例中，n為0或1。在式(I)之另一實施例中，n為0或1；及各 R^2 獨立地為氘或C₁₋₆烷基。在式(I)之另一實施例中，m、n，及p為0。

在式(I)之一個實施例中， X^1 為雜芳基，其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為未經取代之雜芳基。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為OR⁶或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為OR⁶或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個

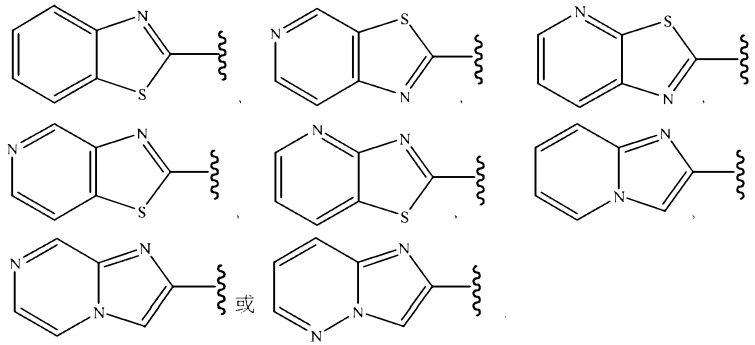
R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(I)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為F。

在式(I)之一個實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係未經取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4

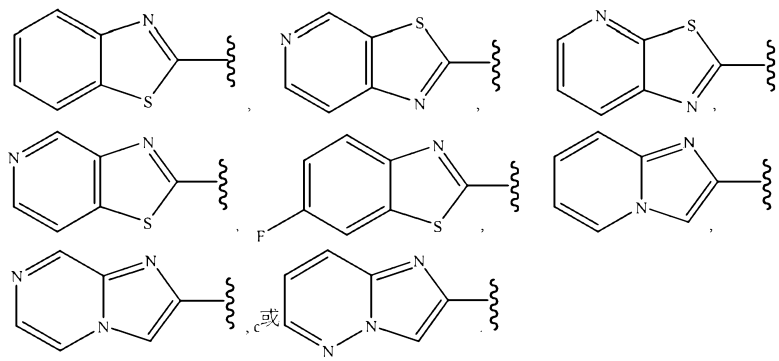
取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

在式(I)之一個實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為未經取代之苯并[d]噻唑基。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(I)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

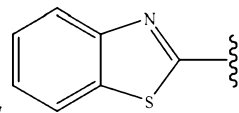
在式(I)之一個實施例中， X^1 為

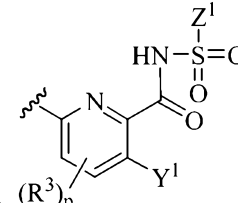
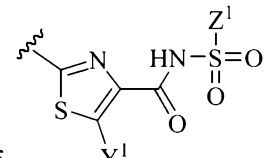


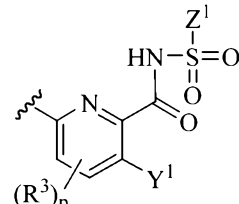
在式(I)之另一實施例中， X^1 為

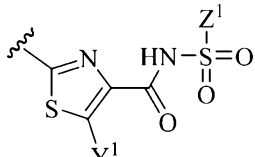


。在式(I)之另一實施

例中， X^1 為 。

在式(I)之一個實施例中， X^2 為  或 。在

式(I)之另一實施例中， X^2 為 。在式(I)之另一實施例中，

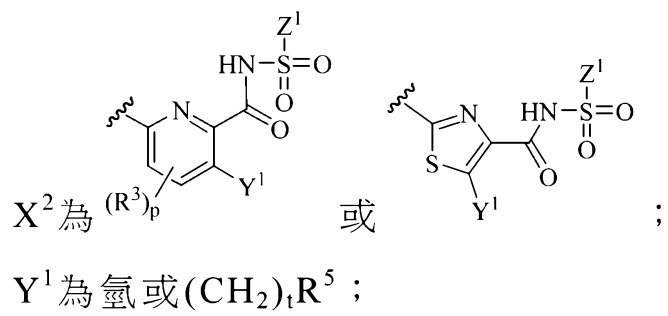
X^2 為 。

在式(I)之一個實施例中， Y^1 為氫、 $(CH_2)_tR^5$ 、 $(CH_2)_tOR^5$ 、 $(CH_2)_tNHR^5$ 、 $(CH_2)_tN(R^5)_2$ 或 $(CH_2)_tSR^5$ 。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為氫或 $(CH_2)_tR^5$ 。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為氫。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為 $(CH_2)_tR^5$ ； R^5 為視需要經取代之苯基或雜芳基；及t為1、2或3。在式(I)之另一實施例中， Y^1 為 $(CH_2)_tR^5$ ； R^5 為苯基；及t為1、2或3。

在式(I)之一個實施例中， Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(I)之另一實施例中， Z^1 為未經取代或經取代之苯基或吡啶基。在式(I)之另一實施例中， Z^1 為未經取代或經取代之苯基。

在式(I)之一個實施例中， Z^1 為經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{10}$ 、 $C(O)NH SO_2R^{10}$ 、 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代。在式(I)之另一實施例中， Z^1 為經2個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、 CF_3 、 NO_2 或 F 取代。在式(I)之另一實施例中， Z^1 經 NHR^{10} 及 SO_2R^{10} 、 NO_2 、 CF_3 或 F 取代。在式(I)之另一實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、 SO_2CF_2Cl 、 CF_3 、 NO_2 或 F 取代。在式(I)之一個實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、 SO_2CF_2Cl 、 CF_3 、 NO_2 或 F 取代；其中 R^{10} 為 R^{14} ； R^{14} 為烷基，其為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 OH 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 取代基取代； R^{15} 為 R^{16} 、 R^{18} 或 R^{19} ； R^{16} 為芳基； R^{18} 為雜環烷基；及 R^{19} 為烷基。

在式(I)之一個實施例中， X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代；



在每次出現之 R^4 為鹵素；

R^5 為芳基；

t為1、2或3；

m為0；

n為0；

p為0；

Z^1 為芳基；

其中 Z^1 係經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、 NO_2 、F或 CF_3 取代基取代；

R^{10} 為 R^{14} ；

R^{14} 為烷基，其為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、OH、 CF_3 、F或Cl取代基取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{18} 為雜環烷基；及

R^{19} 為烷基。

又一實施例係關於一種具有式(I)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1、3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-

2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-[[三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-[[三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-[[三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-[[三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫

基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三

氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻吩-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻吩-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3- 苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-
 {[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基
 基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑
 并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
 噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑
 并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
 噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑
 并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
 噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并
 [1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺酰基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
 基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺酰基]胺甲酰基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑

并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-

基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}

苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三
氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]
吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三
氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-
2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三
氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]
吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-
基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-
2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-
基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-
2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-
基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-

2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯

基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡

啖-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啖-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啖-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啖-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啖-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啖-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啖-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啖-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫

基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

又一實施例係關於一種具有式(I)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

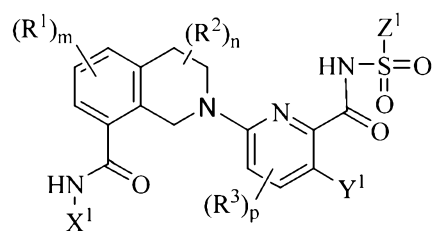
N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫

異噻啉-8-甲醯胺；及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

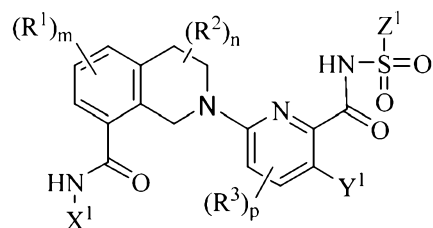
在另一態樣中，本發明提供式(II)之化合物，



(II)

及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中 X^1 、 Y^1 、 Z^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及 p 係如文中針對式(I)所定義。

一個實施例係關於化合物及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其為抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之抑制劑，該等化合物具有式(II)，



式(II)

其中

X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代；

Y^1 為氫、 $(\text{CH}_2)_t\text{R}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{OR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{NHR}^5$ 、 $(\text{CH}_2)_t\text{N}(\text{R}^5)_2$ 或 $(\text{CH}_2)_t\text{SR}^5$ ；

在每次出現之 R^1 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^2 係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^3 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ 、 $NR^6S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)R^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要經1、2、3或4個獨立地選自如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 $C(O)R^9$ 、 $CO(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 NH_2 、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $NHC(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NHS(O)_2R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 $NHC(O)OR^9$ 、 $NR^9C(O)OR^9$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^9$ 、 $NHC(O)N(R^9)_2$ 、 $NR^9C(O)NHR^9$ 、 $NR^9C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^9$ 、 $C(O)NHSO_2R^9$ 、 $C(O)NR^9SO_2R^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $SO_2N(R^9)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m 為0、1、2或3；

n 為 0、1、2、3、4、5 或 6；

p 為 0、1 或 2；

Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中 Z^1 為未經取代或經 1 或 2 或 3 或 4 或 5 個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代；

R^{10} 為 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} ；

R^{11} 為芳基；

R^{12} 為雜芳基；

R^{13} 為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{14} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經 1 或 2 或 3 個獨立地選擇之 R^{15D} 、 $NC(R^{15A})(R^{15B})$ 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^{15}$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{15A} 及 R^{15B} 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之 N 一起為 R^{15C} ；

R^{15C} 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經 O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂ 或 NH 置換；

R^{15D} 為 C₂-C₅-螺烷基，每一者為未經取代或經 OH、(O)、N₃、CN、CF₃、CF₂CF₃、F、Cl、Br、I、NH₂、NH(CH₃) 或 N(CH₃)₂ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{19} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經 1 或 2 或 3 個獨立地選擇之 R^{20} 、OR²⁰、SR²⁰、S(O)R²⁰、SO₂R²⁰、C(O)R²⁰、CO(O)R²⁰、OC(O)R²⁰、OC(O)OR²⁰、NH₂、NHR²⁰、N(R²⁰)₂、NHC(O)R²⁰、NR²⁰C(O)R²⁰、NHS(O)₂R²⁰、NR²⁰S(O)₂R²⁰、NHC(O)OR²⁰、NR²⁰C(O)OR²⁰、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR²⁰、NHC(O)N(R²⁰)₂、NR²⁰C(O)NHR²⁰、NR²⁰C(O)N(R²⁰)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR²⁰、C(O)N(R²⁰)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR²⁰、C(O)NHOSO₂R²⁰、C(O)NR²⁰SO₂R²⁰、SO₂NH₂、SO₂NHR²⁰、SO₂N(R²⁰)₂、C(O)H、C(O)OH、C(N)NH₂、C(N)NHR²⁰、C(N)N(R²⁰)₂、CNOH、CNOCH₃、OH、(O)、CN、N₃、NO₂、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br 或 I 取代基取代；

R^{20} 為 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 或 R^{24} ；

R^{21} 為芳基；

R^{22} 為雜芳基；

R^{23} 為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24} 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15C} 、 R^{15D} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 所表示之環狀基團獨立地未經取代、進一步未經取代、經一或多個獨立地選擇之如下基團取代或經其進一步取代： R^{25} 、 OR^{25} 、 SR^{25} 、 $S(O)R^{25}$ 、 SO_2R^{25} 、 $C(O)R^{25}$ 、 $CO(O)R^{25}$ 、 $OC(O)R^{25}$ 、 $OC(O)OR^{25}$ 、 NH_2 、 NHR^{25} 、 $N(R^{25})_2$ 、 $NHC(O)R^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)R^{25}$ 、 $NHS(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{25}S(O)_2R^{25}$ 、 $NHC(O)OR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)OR^{25}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{25}$ 、 $NHC(O)N(R^{25})_2$ 、 $NR^{25}C(O)NHR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)N(R^{25})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{25}$ 、 $C(O)N(R^{25})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{25}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{25}SO_2R^{25}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{25} 、 $SO_2N(R^{25})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{25}$ 、 $C(N)N(R^{25})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基；

R^{25} 為 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 或 R^{29} ；

R^{26} 為芳基；

R^{27} 為雜芳基；

R^{28} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{29} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{30} 、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $S(O)R^{30}$ 、 SO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $CO(O)R^{30}$ 、 $OC(O)R^{30}$ 、 $OC(O)OR^{30}$ 、 NH_2 、 NHR^{30} 、 $N(R^{30})_2$ 、 $NHC(O)R^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{30}$ 、 $NHS(O)_2R^{30}$ 、 $NR^{30}S(O)_2R^{30}$ 、 $NHC(O)OR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)OR^{30}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{30}$ 、 $NHC(O)N(R^{30})_2$ 、 $NR^{30}C(O)NHR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{30}$ 、 $C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{30}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{30}$ 、 $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{30} 、 $SO_2N(R^{30})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{30}$ 、 $C(N)N(R^{30})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、

OH、(O)、CN、N₃、NO₂、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br或I取代基取代；

R³⁰為R³¹、R³²、R³³或R³⁴；

R³¹為芳基；

R³²為雜芳基；

R³³為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R³⁴為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之R³⁵、OR³⁵、SR³⁵、S(O)R³⁵、SO₂R³⁵、C(O)R³⁵、CO(O)R³⁵、OC(O)R³⁵、OC(O)OR³⁵、NH₂、NHR³⁵、N(R³⁵)₂、NHC(O)R³⁵、NR³⁵C(O)R³⁵、NHS(O)₂R³⁵、NR³⁵S(O)₂R³⁵、NHC(O)OR³⁵、NR³⁵C(O)OR³⁵、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR³⁵、NHC(O)N(R³⁵)₂、NR³⁵C(O)NHR³⁵、NR³⁵C(O)N(R³⁵)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR³⁵、C(O)N(R³⁵)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR³⁵、C(O)NHSO₂R³⁵、C(O)NR³⁵SO₂R³⁵、SO₂NH₂、SO₂NHR³⁵、SO₂N(R³⁵)₂、C(O)H、C(O)OH、C(N)NH₂、C(N)NHR³⁵、C(N)N(R³⁵)₂、CNOH、CNOCH₃、OH、(O)、CN、N₃、NO₂、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br或I取代基取代；

R³⁵為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中由R²⁶、R²⁷、R²⁸、R³¹、R³²、R³³及R³⁵所表示之環狀基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之R³⁶、OR³⁶、SR³⁶、S(O)R³⁶、SO₂R³⁶、C(O)R³⁶、CO(O)R³⁶、OC(O)R³⁶、OC(O)OR³⁶、NH₂、NHR³⁶、N(R³⁶)₂、NHC(O)R³⁶、NR³⁶C(O)R³⁶、NHS(O)₂R³⁶、NR³⁶S(O)₂R³⁶、NHC(O)OR³⁶、NR³⁶C(O)OR³⁶、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR³⁶、NHC(O)N(R³⁶)₂、NR³⁶C(O)NHR³⁶、NR³⁶C(O)N(R³⁶)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR³⁶、C(O)N(R³⁶)₂、

$C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHR^{36}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{36}$ 、 $C(O)NR^{36}SO_2R^{36}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{36} 、 $SO_2N(R^{36})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{36}$ 、 $C(N)N(R^{36})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{36} 為 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} ；

R^{37} 為芳基；

R^{38} 為雜芳基；

R^{39} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{40} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{41} 、 OR^{41} 、 SR^{41} 、 $S(O)R^{41}$ 、 SO_2R^{41} 、 $C(O)R^{41}$ 、 $CO(O)R^{41}$ 、 $OC(O)R^{41}$ 、 $OC(O)OR^{41}$ 、 NH_2 、 NHR^{41} 、 $N(R^{41})_2$ 、 $NHC(O)R^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)R^{41}$ 、 $NHS(O)_2R^{41}$ 、 $NR^{41}S(O)_2R^{41}$ 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)OR^{41}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{41}$ 、 $NHC(O)N(R^{41})_2$ 、 $NR^{41}C(O)NHR^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{41}$ 、 $C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{41}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{41}$ 、 $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{41} 、 $SO_2N(R^{41})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{41}$ 、 $C(N)N(R^{41})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{41} 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

由 R^{37} 、 R^{38} 及 R^{39} 所表示之基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代。

在式(II)之一個實施例中、 X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4

個 R^4 取代；

Y^1 為 氫、 $(CH_2)_tR^5$ 、 $(CH_2)_tOR^5$ 、 $(CH_2)_tNHR^5$ 、 $(CH_2)_tN(R^5)_2$ 或 $(CH_2)_tSR^5$ ；

在每次出現之 R^1 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^2 係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^3 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ 、 $NR^6S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)R^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要經1、2、3或4個獨立地選自如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 $C(O)R^9$ 、 $CO(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 NH_2 、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $NHC(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NHS(O)_2R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 $NHC(O)OR^9$ 、 $NR^9C(O)OR^9$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^9$ 、 $NHC(O)N(R^9)_2$ 、 $NR^9C(O)NHR^9$ 、 $NR^9C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^9$ 、 $C(O)NHSO_2R^9$ 、 $C(O)NR^9SO_2R^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $SO_2N(R^9)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4}

烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m 為0、1、2或3；

n 為0、1、2、3、4、5或6；

p 為0、1或2；

Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中 Z^1 為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代；

R^{10} 為 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} ；

R^{11} 為芳基；

R^{12} 為雜芳基；

R^{13} 為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{14} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立

地選擇之 R^{15D} 、 $NC(R^{15A})(R^{15B})$ 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^{15}$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{15A} 及 R^{15B} 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之 N 一起為 R^{15C} ；

R^{15C} 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經 O 、 $C(O)$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 S 、 $S(O)$ 、 SO_2 或 NH 置換；

R^{15D} 為 C_2 - C_5 -螺烷基，每一者為未經取代或經 OH 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

R^{19} 為烷基。

在式(II)之一個實施例中， m 為0、1、2或3； n 為0、1、2、3、4、5或6；及 p 為0、1或2。在式(II)之另一實施例中， n 為0或1。在式(II)之另一實施例中， n 為0或1；及各 R^2 獨立地為氘或 C_{1-6} 烷基。在式(II)之另一實施例中， m 、 n 及 p 為0。

在式(II)之一個實施例中， X^1 為雜芳基，其為視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為未經取代之雜芳基。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代。在式(II)之另

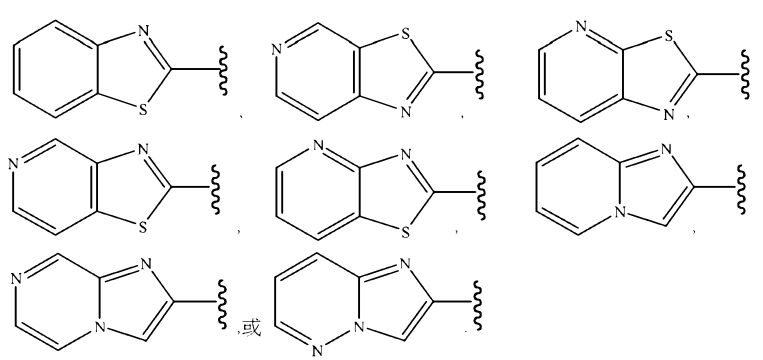
一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(II)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為F。

在式(II)之一個實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係未經取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。

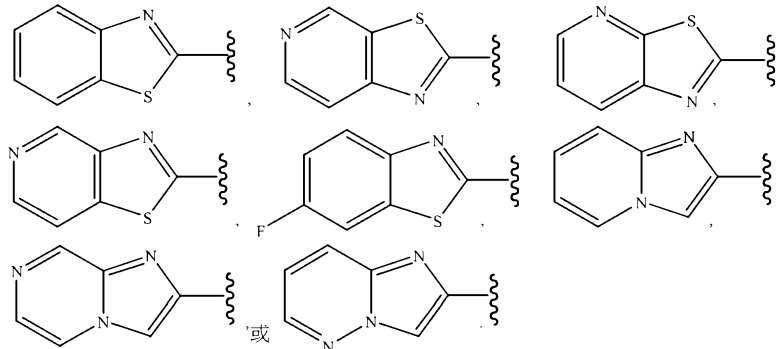
c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

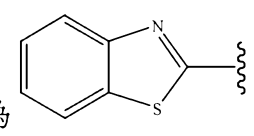
在式(II)之一個實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其為視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為未經取代之苯并[d]噻唑基。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(II)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

在式(II)之一個實施例中， X^1 為



在式(II)之另一實施例中，X¹為



例中，X¹為 。

。在式(II)之另一實施

在式(II)之一個實施例中，Y¹為氫、(CH₂)_tR⁵、(CH₂)_tOR⁵、(CH₂)_tNHR⁵、(CH₂)_tN(R⁵)₂或(CH₂)_tSR⁵。在式(II)之另一實施例中，Y¹為氫或(CH₂)_tR⁵。在式(II)之另一實施例中，Y¹為氫。在式(II)之另一實施例中，Y¹為(CH₂)_tR⁵；R⁵為視需要經取代之苯基或雜芳基；及t為1、2或3。在式(II)之另一實施例中，Y¹為(CH₂)_tR⁵；R⁵為苯基；及t為1、2或3。

在式(II)之一個實施例中，Z¹為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(II)之另一實施例中，Z¹為未經取代或經取代之苯基或吡啶基。在式(II)之另一實施例中，Z¹為未經取代或經取代之苯基。

在式(II)之一個實施例中，Z¹為經1或2或3或4或5個獨立地選擇之R¹⁰、OR¹⁰、SR¹⁰、S(O)R¹⁰、SO₂R¹⁰、C(O)R¹⁰、C(O)OR¹⁰、OC(O)R¹⁰、NHR¹⁰、N(R¹⁰)₂、C(N)C(O)R¹⁰、C(O)NHR¹⁰、

$C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、
 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、
 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、
 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、
 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、
 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、
 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、
 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代。在式(II)之另一
 實施例中， Z^1 為經2個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、 CF_3 、 NO_2 或 F
 取代。在式(II)之另一實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2R^{10} 、 NO_2 、 CF_3
 或 F 取代。在式(II)之另一實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、
 SO_2CF_2Cl 、 CF_3 、 NO_2 或 F 取代。

在式(II)之一個實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、 SO_2CF_2Cl 、
 CF_3 、 NO_2 或 F 取代；其中 R^{10} 為 R^{14} ； R^{14} 為烷基，其為未經取代或經1
 或2或3個獨立地選擇之 OH 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 取代基取代；
 R^{15} 為 R^{16} 、 R^{18} 或 R^{19} ； R^{16} 為芳基； R^{18} 為雜環烷基；及 R^{19} 為烷基。

在式(II)之一個實施例中， X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4
 個 R^4 取代；

Y^1 為氫或 $(CH_2)_tR^5$ ；

在每次出現之 R^4 為鹵素；

R^5 為芳基；

t 為1、2或3；

m 為0；

n 為0；

p 為0；

Z^1 為芳基；

其中 Z^1 為經 1 或 2 或 3 或 4 或 5 個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、 NO_2 、F 或 CF_3 取代基取代；

R^{10} 為 R^{14} ；

R^{14} 為烷基，其為未經取代或經 1 或 2 或 3 個獨立地選擇之 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、OH、 CF_3 、F 或 Cl 取代基取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{18} 為雜環烷基；及

R^{19} 為烷基。

又一實施例係關於一種具有式(II)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并

[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯

基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺酰基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺酰基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺酰基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺酰基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲酰胺；

2-(6-{{[3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基}磺酰基}胺甲酰基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯

基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-([4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-([4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-

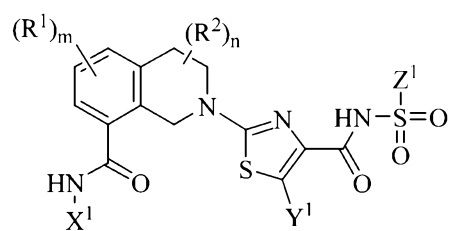
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

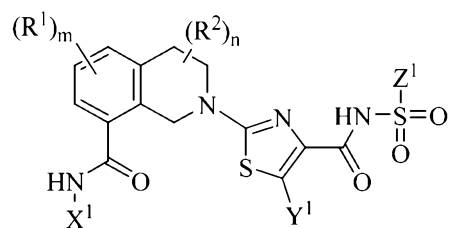
在另一態樣中，本發明提供式(III)之化合物，



(III)

及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其中X¹、Y¹、Z¹、R¹、R²、m及n係如文中針對式(I)所定義。

一個實施例係關於化合物及其治療上可接受的鹽、代謝物、前藥、代謝物之鹽及前藥之鹽，其為抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之抑制劑，該等化合物具有式(III)，



式(III)，

其中

X¹為雜芳基；其視需要由1、2、3或4個R⁴取代；

Y^1 為 氫、 $(CH_2)_tR^5$ 、 $(CH_2)_tOR^5$ 、 $(CH_2)_tNHR^5$ 、 $(CH_2)_tN(R^5)_2$ 或 $(CH_2)_tSR^5$ ；

在每次出現之 R^1 係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^2 係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、 C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個 R^2 與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之 R^4 係獨立地選自由如下組成之群： NR^6R^7 、 OR^6 、 CN 、 NO_2 、鹵素、 $C(O)OR^6$ 、 $C(O)NR^6R^7$ 、 $NR^6C(O)R^7$ 、 $NR^6S(O)_2R^8$ 、 $NR^6S(O)R^8$ 、 $S(O)_2R^8$ 、 $S(O)R^8$ 及 R^8 ；

R^5 為芳基或雜環基；其視需要經 1、2、3 或 4 個獨立地選自如下組成之群之取代基取代： R^9 、 OR^9 、 SR^9 、 $S(O)R^9$ 、 SO_2R^9 、 $C(O)R^9$ 、 $CO(O)R^9$ 、 $OC(O)R^9$ 、 $OC(O)OR^9$ 、 NH_2 、 NHR^9 、 $N(R^9)_2$ 、 $NHC(O)R^9$ 、 $NR^9C(O)R^9$ 、 $NHS(O)_2R^9$ 、 $NR^9S(O)_2R^9$ 、 $NHC(O)OR^9$ 、 $NR^9C(O)OR^9$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^9$ 、 $NHC(O)N(R^9)_2$ 、 $NR^9C(O)NHR^9$ 、 $NR^9C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^9$ 、 $C(O)N(R^9)_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^9$ 、 $C(O)NHSO_2R^9$ 、 $C(O)NR^9SO_2R^9$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^9 、 $SO_2N(R^9)_2$ 、 $CO(O)H$ 、 $C(O)H$ 、 OH 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 F 、 Cl 、 Br 及 I ；

在每次出現之 R^6 及 R^7 分別獨立地選自由如下組成之群：氫、 C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基、 C_{1-4} 鹵代烷基及 $(CH_2)_{1-4}$ 苯基；

在每次出現之 R^8 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-4} 烷基、 C_{2-4} 烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m 為0、1、2或3；

n 為0、1、2、3、4、5或6；

Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中 Z^1 為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代；

R^{10} 為 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} ；

R^{11} 為芳基；

R^{12} 為雜芳基；

R^{13} 為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{14} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{15D} 、 $NC(R^{15A})(R^{15B})$ 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、 SO_2R^{15} 、 NHR^{15} 、 $N(R^{15})_2$ 、 $C(O)R^{15}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{15}$ 、 $C(O)N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)R^{15}$ 、 $NR^{15}C(O)R^{15}$ 、 $NHSO_2R^{15}$ 、 $NHC(O)OR^{15}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{15} 、 $SO_2N(R^{15})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{15}$ 、

$\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NH}_2$ 、
 $\text{NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHC(O)CH(CH}_3\text{)NHR}^{15}$ 、 OH 、 (O) 、 C(O)OH 、 N_3 、
 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

$\text{R}^{15\text{A}}$ 及 $\text{R}^{15\text{B}}$ 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之 N 一起為 $\text{R}^{15\text{C}}$ ；

$\text{R}^{15\text{C}}$ 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啶-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經 O 、 C(O) 、 CNOH 、 CNOCH_3 、 S 、 S(O) 、 SO_2 或 NH 置換；

$\text{R}^{15\text{D}}$ 為 C_2 - C_5 -螺烷基，每一者為未經取代或經 OH 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $\text{NH(CH}_3\text{)}$ 或 $\text{N(CH}_3\text{)}_2$ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{19} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{20} 、 OR^{20} 、 SR^{20} 、 S(O)R^{20} 、 SO_2R^{20} 、 C(O)R^{20} 、 CO(O)R^{20} 、 OC(O)R^{20} 、 OC(O)OR^{20} 、 NH_2 、 NHR^{20} 、 $\text{N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 NHC(O)R^{20} 、 $\text{NR}^{20}\text{C(O)R}^{20}$ 、 $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{S(O)}_2\text{R}^{20}$ 、 NHC(O)OR^{20} 、 $\text{NR}^{20}\text{C(O)OR}^{20}$ 、 NHC(O)NH_2 、 NHC(O)NHR^{20} 、 $\text{NHC(O)N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C(O)OR}^{20}$ 、 $\text{NR}^{20}\text{C(O)N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 C(O)NH_2 、 C(O)NHR^{20} 、 $\text{C(O)N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 C(O)NHOH 、 C(O)NHOR^{20} 、 $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{20}$ 、 $\text{C(O)NR}^{20}\text{SO}_2\text{R}^{20}$ 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{20}$ 、 $\text{SO}_2\text{N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 C(O)H 、 C(O)OH 、 C(N)NH_2 、 C(N)NHR^{20} 、 $\text{C(N)N(R}^{20}\text{)}_2$ 、 CNOH 、 CNOCH_3 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{20} 為 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 或 R^{24} ；

R^{21} 為芳基；

R^{22} 為雜芳基；

R^{23} 為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24} 為烷基、烯基或炔基；

其中由 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{15C} 、 R^{15D} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{21} 、 R^{22} 及 R^{23} 所表示之環狀基團獨立地未經取代、進一步未經取代、經一或多個獨立地選擇之如下基團取代或經其進一步取代： R^{25} 、 OR^{25} 、 SR^{25} 、 $S(O)R^{25}$ 、 SO_2R^{25} 、 $C(O)R^{25}$ 、 $CO(O)R^{25}$ 、 $OC(O)R^{25}$ 、 $OC(O)OR^{25}$ 、 NH_2 、 NHR^{25} 、 $N(R^{25})_2$ 、 $NHC(O)R^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)R^{25}$ 、 $NHS(O)_2R^{25}$ 、 $NR^{25}S(O)_2R^{25}$ 、 $NHC(O)OR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)OR^{25}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{25}$ 、 $NHC(O)N(R^{25})_2$ 、 $NR^{25}C(O)NHR^{25}$ 、 $NR^{25}C(O)N(R^{25})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{25}$ 、 $C(O)N(R^{25})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{25}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{25}$ 、 $C(O)NR^{25}SO_2R^{25}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{25} 、 $SO_2N(R^{25})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{25}$ 、 $C(N)N(R^{25})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基；

R^{25} 為 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 或 R^{29} ；

R^{26} 為芳基；

R^{27} 為雜芳基；

R^{28} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{29} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{30} 、 OR^{30} 、 SR^{30} 、 $S(O)R^{30}$ 、 SO_2R^{30} 、 $C(O)R^{30}$ 、 $CO(O)R^{30}$ 、 $OC(O)R^{30}$ 、 $OC(O)OR^{30}$ 、 NH_2 、 NHR^{30} 、 $N(R^{30})_2$ 、 $NHC(O)R^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)R^{30}$ 、 $NHS(O)_2R^{30}$ 、 $NR^{30}S(O)_2R^{30}$ 、 $NHC(O)OR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)OR^{30}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{30}$ 、 $NHC(O)N(R^{30})_2$ 、 $NR^{30}C(O)NHR^{30}$ 、 $NR^{30}C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{30}$ 、

$C(O)N(R^{30})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{30}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{30}$ 、 $C(O)NR^{30}SO_2R^{30}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{30} 、 $SO_2N(R^{30})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{30}$ 、 $C(N)N(R^{30})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{30} 為 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 或 R^{34} ；

R^{31} 為芳基；

R^{32} 為雜芳基；

R^{33} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{34} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{35} 、 OR^{35} 、 SR^{35} 、 $S(O)R^{35}$ 、 SO_2R^{35} 、 $C(O)R^{35}$ 、 $CO(O)R^{35}$ 、 $OC(O)R^{35}$ 、 $OC(O)OR^{35}$ 、 NH_2 、 NHR^{35} 、 $N(R^{35})_2$ 、 $NHC(O)R^{35}$ 、 $NR^{35}C(O)R^{35}$ 、 $NHS(O)_2R^{35}$ 、 $NR^{35}S(O)_2R^{35}$ 、 $NHC(O)OR^{35}$ 、 $NR^{35}C(O)OR^{35}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{35}$ 、 $NHC(O)N(R^{35})_2$ 、 $NR^{35}C(O)NHR^{35}$ 、 $NR^{35}C(O)N(R^{35})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{35}$ 、 $C(O)N(R^{35})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{35}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{35}$ 、 $C(O)NR^{35}SO_2R^{35}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{35} 、 $SO_2N(R^{35})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{35}$ 、 $C(N)N(R^{35})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{35} 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中由 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 及 R^{35} 所表示之環狀基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之 R^{36} 、 OR^{36} 、 SR^{36} 、 $S(O)R^{36}$ 、 SO_2R^{36} 、 $C(O)R^{36}$ 、 $CO(O)R^{36}$ 、 $OC(O)R^{36}$ 、 $OC(O)OR^{36}$ 、 NH_2 、 NHR^{36} 、 $N(R^{36})_2$ 、 $NHC(O)R^{36}$ 、 $NR^{36}C(O)R^{36}$ 、 $NHS(O)_2R^{36}$ 、 N

$R^{36}S(O)_2R^{36}$ 、 $NHC(O)OR^{36}$ 、 $NR^{36}C(O)OR^{36}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、
 $NHC(O)NHR^{36}$ 、 $NHC(O)N(R^{36})_2$ 、 $NR^{36}C(O)NHR^{36}$ 、
 $NR^{36}C(O)N(R^{36})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{36}$ 、 $C(O)N(R^{36})_2$ 、
 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{36}$ 、 $C(O)NHOSO_2R^{36}$ 、 $C(O)NR^{36}SO_2R^{36}$ 、
 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{36} 、 $SO_2N(R^{36})_2$ 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、
 $C(N)NHR^{36}$ 、 $C(N)N(R^{36})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、
 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

R^{36} 為 R^{37} 、 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} ；

R^{37} 為芳基；

R^{38} 為雜芳基；

R^{39} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{40} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{41} 、 OR^{41} 、 SR^{41} 、 $S(O)R^{41}$ 、 SO_2R^{41} 、 $C(O)R^{41}$ 、 $CO(O)R^{41}$ 、
 $OC(O)R^{41}$ 、 $OC(O)OR^{41}$ 、 NH_2 、 NHR^{41} 、 $N(R^{41})_2$ 、 $NHC(O)R^{41}$ 、
 $NR^{41}C(O)R^{41}$ 、 $NHS(O)_2R^{41}$ 、 N $R^{41}S(O)_2R^{41}$ 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、
 $NR^{41}C(O)OR^{41}$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{41}$ 、 $NHC(O)N(R^{41})_2$ 、
 $NR^{41}C(O)NHR^{41}$ 、 $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{41}$ 、
 $C(O)N(R^{41})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{41}$ 、 $C(O)NHOSO_2R^{41}$ 、
 $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{41} 、 $SO_2N(R^{41})_2$ 、 $C(O)H$ 、
 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{41}$ 、 $C(N)N(R^{41})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、
 OH 、 (O) 、 CN 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、
 Br 或 I 取代基取代；

R^{41} 為烷基、烯基、炔基、芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

由 R^{37} 、 R^{38} 及 R^{39} 所表示之基團未經取代或經一或多個獨立地選擇之 NH_2 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 SO_2NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、

C(O)OH、C(N)NH₂、OH、(O)、CN、N₃、NO₂、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、F、Cl、Br或I取代基取代。

在式(III)之一個實施例中，X¹為雜芳基；其視需要經1、2、3或4個R⁴取代；

Y¹為氫、(CH₂)_tR⁵、(CH₂)_tOR⁵、(CH₂)_tNHR⁵、(CH₂)_tN(R⁵)₂或(CH₂)_tSR⁵；

在每次出現之R¹係獨立地選自由如下組成之群：鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵代烷基；

在每次出現之R²係獨立地選自由如下組成之群：氬、鹵基、C₁₋₆烷基、C₂₋₆烯基、C₂₋₆炔基及C₁₋₆鹵代烷基；

附接至相同碳原子之兩個R²與該碳原子一起，視需要形成選自由如下組成之群的環：雜環烷基、雜環烯基、環烷基及環烯基；

在每次出現之R⁴係獨立地選自由如下組成之群：NR⁶R⁷、OR⁶、CN、NO₂、鹵素、C(O)OR⁶、C(O)NR⁶R⁷、NR⁶C(O)R⁷、NR⁶S(O)₂R⁸、NR⁶S(O)R⁸、S(O)₂R⁸、S(O)R⁸及R⁸；

R⁵為芳基或雜環基；其視需要經1、2、3或4個獨立地選自如下之取代基取代：R⁹、OR⁹、SR⁹、S(O)R⁹、SO₂R⁹、C(O)R⁹、CO(O)R⁹、OC(O)R⁹、OC(O)OR⁹、NH₂、NHR⁹、N(R⁹)₂、NHC(O)R⁹、NR⁹C(O)R⁹、NHS(O)₂R⁹、NR⁹S(O)₂R⁹、NHC(O)OR⁹、NR⁹C(O)OR⁹、NHC(O)NH₂、NHC(O)NHR⁹、NHC(O)N(R⁹)₂、NR⁹C(O)NHR⁹、NR⁹C(O)N(R⁹)₂、C(O)NH₂、C(O)NHR⁹、C(O)N(R⁹)₂、C(O)NHOH、C(O)NHOR⁹、C(O)NHSO₂R⁹、C(O)NR⁹SO₂R⁹、SO₂NH₂、SO₂NHR⁹、SO₂N(R⁹)₂、CO(O)H、C(O)H、OH、CN、N₃、NO₂、F、Cl、Br及I；

在每次出現之R⁶及R⁷分別獨立地選自由如下組成之群：氫、C₁₋₄烷基、C₂₋₄烯基、C₂₋₄炔基、C₁₋₄鹵代烷基及(CH₂)₁₋₄苯基；

在每次出現之R⁸係獨立地選自由如下組成之群：C₁₋₄烷基、C₂₋₄

烯基、 C_{2-4} 炔基及 C_{1-4} 鹵代烷基；

在每次出現之 R^6 及 R^7 或 R^6 及 R^8 與每一者所附接之原子一起，視需要組合形成雜環基；

在每次出現之 R^9 係獨立地選自由如下組成之群： C_{1-6} 烷基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基及 C_{1-6} 鹵代烷基；

t 為1、2或3；

m 為0、1、2或3；

n 為0、1、2、3、4、5或6；

Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中 Z^1 為未經取代或經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代；

R^{10} 為 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} ；

R^{11} 為芳基；

R^{12} 為雜芳基；

R^{13} 為環烷基、環烯基、環炔基、雜環烷基或雜環烯基；

R^{14} 為烷基、烯基或炔基，每一者為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之 R^{15D} 、 $NC(R^{15A})(R^{15B})$ 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 、 $S(O)R^{15}$ 、

SO_2R^{15} 、 NHR^{15} 、 $\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、
 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NR}^{15}\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{15}$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、
 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHR}^{15}$ 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{15})_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{15}$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$ 、
 $\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^{15}$ 、 OH 、 (O) 、 $\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 N_3 、
 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 取代基取代；

$\text{R}^{15\text{A}}$ 及 $\text{R}^{15\text{B}}$ 為獨立地選擇之烷基，或與其所附接之 N 一起為 $\text{R}^{15\text{C}}$ ；

$\text{R}^{15\text{C}}$ 為氮雜環丙-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啉-1-基或哌啉-1-基，每一者具有一個 CH_2 基團，其未經置換或經 O 、 $\text{C}(\text{O})$ 、 CNOH 、 CNOCH_3 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 或 NH 置換；

$\text{R}^{15\text{D}}$ 為 C_2 - C_5 -螺烷基，每一者為未經取代或經 OH 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 NH_2 、 $\text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代；

R^{15} 為 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 或 R^{19} ；

R^{16} 為芳基；

R^{17} 為雜芳基；

R^{18} 為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；及

R^{19} 為烷基。

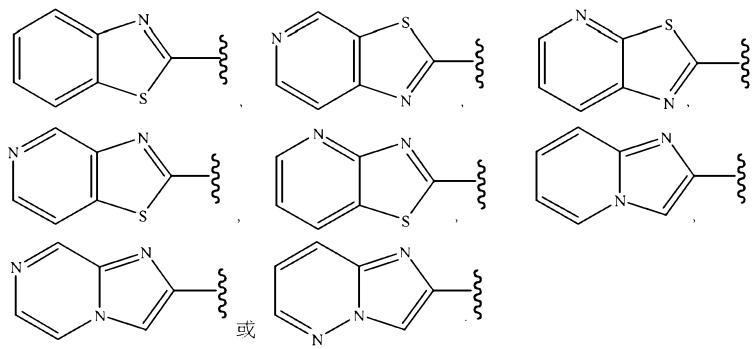
在式(III)之一個實施例中， m 為0、1、2或3；及 n 為0、1、2、3、4、5或6。在式(III)之另一實施例中， n 為0或1。在式(III)之另一實施例中， n 為0或1；及各 R^2 獨立地為氘或 C_{1-6} 烷基。

在式(III)之一個實施例中， X^1 為雜芳基，其為視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中， X^1 為未經取代之雜芳基。在式(III)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經取代1個 R^4 。在式(III)之另一實施例中， X^1 為雜芳基，其係經2個 R^4 取代。在式(III)之另一

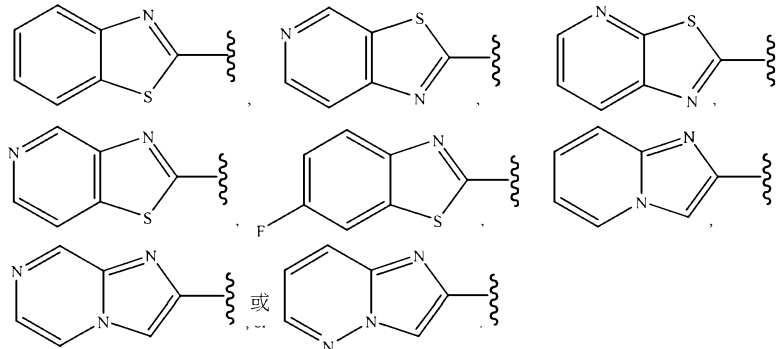
b)噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基、噻唑并[5,4-b]吡啶基、噻唑并[4,5-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、噻唑并[5,4-c]吡啶基、噻唑并[4,5-b]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡嗪基或咪唑并[1,2-b]噻嗪基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

在式(III)之一個實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其為視需要經1、2、3或4個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中， X^1 為未經取代之苯并[d]噻唑基。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為 OR^6 或鹵素。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為 OR^6 或鹵素。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 為Cl、F或甲氧基。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經2個 R^4 取代，及各 R^4 獨立地為F。在式(III)之另一實施例中， X^1 為苯并[d]噻唑基，其係經1個 R^4 取代，及 R^4 獨立地為F。

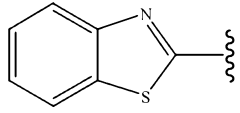
在式(III)之一個實施例中， X^1 為



在式(III)之另一實施例中， X^1 為



。在式(III)之另一實

施例中， X^1 為 。

在式(III)之一個實施例中， Y^1 為氫、 $(CH_2)_tR^5$ 、 $(CH_2)_tOR^5$ 、 $(CH_2)_tNHR^5$ 、 $(CH_2)_tN(R^5)_2$ 或 $(CH_2)_tSR^5$ 。在式(III)之另一實施例中， Y^1 為氫或 $(CH_2)_tR^5$ 。在式(III)之另一實施例中， Y^1 為氫。在式(III)之另一實施例中， Y^1 為 $(CH_2)_tR^5$ ； R^5 為視需要經取代之苯基或雜芳基；及 t 為1、2或3。在式(III)之另一實施例中， Y^1 為 $(CH_2)_tR^5$ ； R^5 為苯基；及 t 為1、2或3。

在式(III)之一個實施例中， Z^1 為芳基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(III)之另一實施例中， Z^1 為未經取代或經取代之苯基或吡啶基。在式(III)之另一實施例中， Z^1 為未經取代或經取代之苯基。

在式(III)之一個實施例中， Z^1 為經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 R^{10} 、 OR^{10} 、 SR^{10} 、 $S(O)R^{10}$ 、 SO_2R^{10} 、 $C(O)R^{10}$ 、 $C(O)OR^{10}$ 、 $OC(O)R^{10}$ 、 NHR^{10} 、 $N(R^{10})_2$ 、 $C(N)C(O)R^{10}$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、

$C(O)N(R^{10})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHR^{10}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{10}$ 、
 $NHC(O)R^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{10}$ 、 $NHC(O)OR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)OR^{10}$ 、
 $NR^{10}C(O)NHR^{10}$ 、 $NR^{10}C(O)N(R^{10})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{10}$ 、
 $NHC(O)N(R^{10})_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{10} 、 $SO_2N(R^{10})_2$ 、 $NHS(O)R^{10}$ 、
 $NHSO_2R^{10}$ 、 $NR^{10}SO_2R^{10}$ 、 $NHSO_2NHR^{10}$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^{10}$ 、
 (O) 、 NH_2 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 OCF_3 、
 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{10}$ 、
 $C(N)N(R^{10})_2$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 或 $C(O)NH_2$ 取代基取代。在式(III)之
 另一實施例中， Z^1 為經2個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、 CF_3 、 NO_2
 或 F 取代。在式(III)之另一實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2R^{10} 、 NO_2 、
 CF_3 或 F 取代。在式(III)之另一實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、
 SO_2CF_2Cl 、 CF_3 、 NO_2 或 F 取代。

在式(III)之一個實施例中， Z^1 為經 NHR^{10} 及 SO_2CF_3 、 SO_2CF_2Cl 、
 CF_3 、 NO_2 或 F 取代；其中 R^{10} 為 R^{14} ； R^{14} 為烷基，其為未經取代或經1
 或2或3個獨立地選擇之 OH 、 R^{15} 、 OR^{15} 、 SR^{15} 或 $N(R^{15})_2$ 取代基取代；
 R^{15} 為 R^{16} 、 R^{18} 或 R^{19} ； R^{16} 為芳基； R^{18} 為雜環烷基；及 R^{19} 為烷基。

在式(III)之一個實施例中， X^1 為雜芳基；其視需要經1、2、3或4
 個 R^4 取代；

Y^1 為氫或 $(CH_2)_tR^5$ ；

在每次出現之 R^4 為鹵素；

R^5 為芳基；

t 為1、2或3；

m 為0；

n 為0；

Z^1 為芳基；

其中 Z^1 為經1或2或3或4或5個獨立地選擇之 SO_2R^{10} 、 NHR^{10} 、

NO₂、F或CF₃取代基取代；

R¹⁰為R¹⁴；

R¹⁴為烷基，其為未經取代或經1或2或3個獨立地選擇之R¹⁵、OR¹⁵、SR¹⁵、N(R¹⁵)₂、OH、CF₃、F或Cl取代基取代；

R¹⁵為R¹⁶、R¹⁸或R¹⁹；

R¹⁶為芳基；

R¹⁸為雜環烷基；及

R¹⁹為烷基。

又一實施例係關於一種具有式(III)之化合物，其係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羟基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯

基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-[(三
氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯
并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-
{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯
基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]
噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑
并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯
基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑

并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-

(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[(3-氟-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-

2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫

基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；及其治療上可接受的鹽、代謝物、前

藥、代謝物之鹽及前藥之鹽。

醫藥組合物、組合療法、治療方法及投與

另一實施例包括醫藥組合物，其包含具有式(I)之化合物及賦形劑。

又一實施例包括治療哺乳動物之癌症之方法，其包括向該哺乳動物投與治療上可接受量的具有式(I)之化合物。

又一實施例包括治療哺乳動物之自體免疫疾病之方法，其包括向該哺乳動物投與治療上可接受量的具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的方法，該等方法包括投與該患者治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的方法，該等方法包括投與該患者治療有效量之具有式(I)之化合物。

又一實施例係關於用於治療表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之另一治療劑或一種以上的另一治療劑。

又一實施例係關於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之疾病的方法，該等方法包括投與該患者治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之另一治療劑或一種以上的另一治療劑。

又一實施例係關於用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之另一治療劑或一種以上的另一治療劑。

又一實施例係關於治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的方法，該等方法包括投與該患者治療有效量之具有式(I)之化合物及治療有效量之另一治療劑或一種以上的另一治療劑。

由活體外或活體內代謝過程所產生之具有式(I)之化合物的代謝物亦具有用於治療與抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質有關之疾病的功用。

可在活體外或活體內代謝以形成具有式(I)之化合物的某些前驅體化合物亦具有用於治療與抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質之表現有關之疾病的功用。

具有式(I)之化合物可呈酸加成鹽、鹼加成鹽或兩性離子存在。

在單離或化合物後續純化期間可製備該等化合物之鹽。該等化合物之酸加成鹽為衍生自化合物與酸之反應的彼等。例如，該等化合物之乙酸鹽、己二酸鹽、藻酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、安息香酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、雙葡萄糖酸鹽、甲酸鹽、富馬酸鹽、甘油磷酸鹽、麩胺酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴化物、氫碘化物、乳糖酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、三甲基苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、琥珀酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、三氯乙酸、三氟乙酸、對-甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽被視為涵蓋在本發明中。該等化合物之鹼加成鹽為衍生自化合物與陽離子諸如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂之氫氧化物、碳酸鹽、碳酸氫鹽之反應的彼等。

可例如經鼻、經眼、經口、經滲透、非經腸道(經肌內、經腹膜內、經胸骨內、經靜脈內、經皮下)、經直腸、經局部、經穿皮或經陰道投與具有式(I)之化合物。

具有式(I)之化合物之治療有效量取決於治療之接受者、待治療之異常及其嚴重性、包含該化合物之組合物、投與時間、投與途徑、治療持續期、化合物效力、其清除率及是否與另一藥物共同投與。用於製備以單一劑量或分次劑量每日投與至患者之組合物的具有式(I)之本發明化合物的含量為約0.03至約200 mg/kg體重。單一劑量組合物包含該等含量或其約量之組合。

可與或不與賦形劑一起投與具有式(I)之化合物。賦形劑包括例如封裝材料或添加劑諸如吸收加速劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、塗佈劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、擴充劑、填料、調味劑、濕潤劑、潤滑劑、香水、防腐劑、推進劑、釋放劑、滅菌劑、增甜劑、增溶劑、濕潤劑及其混合物。

用於製備呈固體劑型經口投與之包含具有式(I)之化合物的組合物的賦形劑包括例如瓊脂、藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆、蓖麻油、纖維素、乙酸纖維素酯、可可脂、玉米澱粉、玉米油、棉籽油、交聯聚維酮、甘油二酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油、羥丙基甲基纖維素、異丙醇、等滲鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽、甘露醇、甘油一酯、橄欖油、花生油、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚維酮、丙二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)、紅花油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂酸、硬脂富馬酸鹽、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃耆膠、四氫糠基醇、甘油三酯、水及其混合物。用於製備呈液體劑型經眼或經口投與之包含具有式(I)之本發明化合物的組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、山梨糖醇酐之脂肪酸酯、胚芽油、落花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水及其混合物。用於製備經滲透投與之包含具有式(I)之本發明化合物的組合物的賦形劑包括例如氯氟烴、乙醇、水及其混合物。用於製備非經腸投與之包含具有式(I)之本發明化合物的組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、落花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花生油、林格氏溶液、紅花油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等滲氯化鈉溶液、水及其混合物。用於製備經直腸或經陰道投與之包含具有式(I)之本發明化合物的組合物的賦形劑包括例如可可脂、聚乙二醇、蠟及其混合物。

預期式(I)之化合物應適用於與烷基化試劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝劑、抗有絲分裂劑、抗增生劑、抗病毒劑、奧洛拉(aurora)激酶抑制劑、其他細胞凋亡促進劑(例如，Bcl-xL、Bcl-w及

Bfl-1抑制劑)、死亡受體途徑活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE(雙特異性T細胞嚙合)抗體、抗體藥物共軛物、生物反應調節劑、胞環素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環氧合酶-2抑制劑、DVD、白血病毒癌基因同系物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱激蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白去乙酰酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫試劑、細胞凋亡蛋白質之抑制劑的抑制劑(IAP)、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑制劑、靶向哺乳動物之雷帕黴素(rapamycin)抑制劑、小RNA、有絲分裂劑活化細胞外信號調節激酶抑制劑、多價結合蛋白質、非類固醇抗炎藥物(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化療劑、polo樣激酶(Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪氨酸激酶抑制劑、類視黃醇/維生素D類似物植物生物鹼、小抑制性核糖核苷酸(siRNA)、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑，等等及其中一或多種藥劑之組合一起使用。

BiTE抗體為藉由同時結合兩種細胞而引導T細胞攻擊癌細胞的雙特異性抗體抗體。接著T細胞攻擊目標癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿德木單抗(adecatumumab)(Micromet MT201)、不來木單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)等。在未受限於理論下，T細胞誘發目標癌細胞之細胞凋亡的機制之一為藉由包括穿孔蛋白及顆粒酶B之溶細胞顆粒組分的胞釋作用。

siRNA為具有內源性RNA基礎或化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不會消除細胞活性，反而賦予增加的穩定性及/或增加的細胞效力。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基團、2'-脫氧核苷酸、含2'-OCH₃-之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合等。siRNA可具有不同的長度(例如10至200 bps)及結構(例如髮夾型、單股/雙股、凸起型、凹隙/缺口、錯配型)及在細胞中處理以提

供活化基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)在每一股(鈍端)或不對稱端(外緣凸出端)中可具有相同數量的核苷酸。1-2核苷酸之外緣凸出端可存在於意義及/或反義股，以及存在於指定股之5'-及/或3'-端。例如，靶向Mcl-1之siRNA已顯示在複數個癌細胞系中之提高ABT-263，(即，N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)吡嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺)或ABT-737(即，N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯基)-2-基)甲基)吡嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)之活性(Tse等人，Cancer Research 2008, 68(9), 3421及其中之參考文獻)。

多價結合蛋白質為包括兩或更多個抗原結合位點的結合蛋白質。多價結合蛋白質經設計而具有三或更多個抗原結合位點及一般為非天然抗體。術語「多特異性結合蛋白質」意指能夠結合兩或更多個相關或不相關目標的結合蛋白質。雙可變域(DVD)結合蛋白質為包括兩或更多個抗原結合位點之四價或多價結合蛋白質。該等DVD可為單特異性(即能結合一個抗原)或多特異性(即能結合兩或更多個抗原)。包括兩條重鏈DVD多肽及兩條輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白質稱為DVD Ig's。DVD Ig之每一半包括一條重鏈DVD多肽、一條輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。各結合位點包括一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域，其中在每一抗原結合位點，抗原結合一共涉及6個CDR。

烷基化試劑包括六甲噻胺(altretamine)、AMD-473、AP-5280、阿普淨醌(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、伯斯他素(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡巴醌(carboquone)、亞硝脲氮芥(carmustine)(BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CLORETAZINE[®](拉洛司汀(laromustine)，VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(decarbazine)、雌氮芥(estramustine)、

福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(Ifosfamide)、KW-2170、環己亞硝脲(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、苯丙氨酸氮芥(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、嘧啶亞硝脲(nimustine)、氮芥氮氧化物(nitrogen mustard N-oxide)、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、硫替派(thiotepa)、TREANDA[®](苯達莫司汀(bendamustine))、曲奧舒凡(treosulfan)、羅福斯胺(rofosfamide)等。

血管生成抑制劑包括內皮特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑等。

抗代謝劑包括ALIMTA[®](培美曲唑二鈉(pemetrexed disodium)，LY231514，MTA)、5-阿扎胞苷(5-azacitidine)、XELODA[®](卡培他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT[®](克拉屈濱(cladribine))、氯苯吩嗪(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)、阿拉伯糖胞苷(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵敏(deferoxamine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺))、依諾他濱(enocitabine)、艾斯賽定(ethnycytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、單獨或與爾可福鈣(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶、GEMZAR[®](吉西他濱(gemcitabine))、羥基脲(hydroxyurea)、ALKERAN[®](美法侖(melphalan))、6-巯基嘌呤(mercaptopurine)、6-巯基嘌呤核糖核苷(6-mercaptopurine riboside)、胺甲蝶呤(methotrexate)、黴酚酸(mycophenolic acid)、耐拉濱(nelarabine)、諾拉曲塞(nolatrexed)、十八烷基磷酸鈉(ocfosfate)、培

裏克松(pelitrexol)、噴托他丁(pentostatin)、雷替曲塞(raltitrexed)、病毒唑(Ribavirin)、非洛地平(triapine)、曲美沙特(trimetrexate)、S-1、噻唑羧胺核苷(tiazofurin)、替加氟(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT等。

抗病毒劑包括利托那韋(ritonavir)、羥氯喹(hydroxychloroquine)等。

奧洛拉激酶抑制劑包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、奧洛拉A-特異性激酶抑制劑、奧洛拉B-特異性激酶抑制劑及泛-奧洛拉激酶抑制劑等。

Bcl-2 蛋白質抑制劑包括 AT-101((-) 棉子酚 (gossypol))、GENASENSE®(G3139或奧莫森(oblimersen)(靶向Bcl-2之反義寡聚核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯基)-2-基)甲基)吡嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)吡嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(ABT-263)、GX-070(奧巴托克(obatoclax))等。

Bcr-Abl 激酶抑制劑包括 DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊馬替尼(imatinib))等。

CDK抑制劑包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、福拉多(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、塞利西裏(seliciclib)(CYC-202，R-羅斯廷(R-roscovitine))、ZK-304709等。

COX-2 抑制劑包括 ABT-963、ARCOXIA®(依託西葡(etoricoxib))、BEXTRA®(伐地考昔(valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX®(塞利西葡(celecoxib))、COX-189(魯米西葡

(lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX[®](德拉西葡 deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依託西葡(etoricoxib))、NS-398、帕瑞考昔(parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX[®](羅非考昔(rofecoxib))等。

EGFR抑制劑包括ABX-EGF、抗-EGFR免疫脂質體、EGF-疫苗、EMD-7200、ERBITUX[®](西妥昔單抗(cetuximab))、HR3、IgA抗體、IRESSA[®](吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA[®](伊洛替尼(erlotinib)或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB[®](拉帕替尼(lapatinib))等。

ErbB2 受體抑制劑包括 CP-724-714、CI-1033(卡納替尼(canertinib))、HERCEPTIN[®](曲妥珠單抗(trastuzumab))、TYKERB[®](拉帕替尼(lapatinib))、OMNITARG[®](2C4，匹妥珠單抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(伊拉法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗-HER/2neu雙特異性抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三功能性雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1等。

組蛋白脫乙酰醯酶抑制劑包括縮酚肽、LAQ-824、MS-275、曲普辛(trapoxin)、辛二醯基苯胺異羧肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸等。

HSP-90 抑制劑包括 17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB[®](與HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24FCI、PU-3、根赤殼菌素(radicicol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009等。

細胞凋亡蛋白質之抑制劑的抑制劑包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242等。

抗體藥物共軛物包括抗-CD22-MC-MMAF、抗-CD22-MC-MMAE、抗-CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am SGN-35、SGN-75等

死亡受體途徑活化劑包括TRAIL、靶向TRAIL或死亡受體(例如, DR4及DR5)之抗體或其他試劑, 諸如阿普單抗(Apomab)、考那木單抗(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145(來沙木單抗(lexatumumab))、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及曲妥珠單抗(trastuzumab)。

驅動蛋白抑制劑包括Eg5抑制劑諸如AZD4877、ARRY-520; CENPE抑制劑諸如GSK923295A等。

JAK-2抑制劑包括CEP-701(樂沙替尼(lesaurtinib))、XL019及INCB018424等。

MEK抑制劑包括ARRY-142886、ARRY-438162 PD-325901、PD-98059等。

mTOR抑制劑包括AP-23573、CCI-779、依維莫司(everolimus)、RAD-001、雷帕黴素(rapamycin)、坦羅莫司(temsirolimus)、ATP-競爭性TORC1/TORC2抑制劑, 包括PI-103、PP242、PP30、Torin 1等。

非甾族抗炎藥物包括AMIGESIC[®](雙水楊酯(salsalate))、DOLOBID[®](二氟尼柳(diflunisal))、MOTRIN[®](布洛芬(ibuprofen))、ORUDIS[®]酮洛芬(Ketoprofen)、RELAFEN[®](萘布救痛(nabumetone))、FELDENE[®](匹若卡(piroxicam))、布洛芬膏、ALEVE[®](那普洛辛(naproxen)及NAPROSYN[®](那普洛辛))、VOLTAREN[®](雙氯氛酸(diclofenac))、INDOCIN[®](引朵美辛(indomethacin))、CLINORIL[®](舒林達酸(sulindac))、TOLECTIN[®](妥美丁(tolmetin))、LODINE[®](艾特多雷克(etodolac))、TORADOL[®](克妥洛(ketorolac))、DAYPRO[®](奧沙普秦(oxaprozin))等。

PDGFR抑制劑包括C-451、CP-673、CP-868596等。

鉑化療劑包括順鉑(cisplatin)、ELOXATIN[®](益樂鉑(oxaliplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、PARAPLATIN[®](卡鉑(carboplatin))、沙曲鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)等。

Polo樣激酶抑制劑包括BI-2536等。

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑包括渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765等。

凝血栓蛋白類似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1等。

VEGFR抑制劑包括AVASTIN[®](貝伐單抗(bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME[™](抑制血管生成之核酶(Ribozyme Pharmaceuticals(Boulder, CO.)及Chiron(Emeryville, CA))、阿西替尼(axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547、632、IM-862、MACUGEN(派格米(pegaptamib))、NEXAVAR[®](索拉非尼(sorafenib)、BAY43-9006)、帕唑帕尼(pazopanib)(GW-786034)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT[®](舒尼替尼(sunitinib)、SU-11248)、VEGF收集物、ZACTIMA[™](凡德他尼(vandetanib)、ZD-6474)等。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、胺柔比星(amrubicin)、胺那星(annamycin)、阿黴素(adriamycin)、BLENOXANE[®](博來黴素(bleomycin))、道諾黴素(daunorubicin)、CAELYX[®]或MYOCET[®](微脂體阿黴素(liposomal doxorubicin))、依沙蘆星(elsamitrucin)、依皮布星(epirbucin)、格拉布星(glarbuicin)、ZAVEDOS[®](伊達比星(idarubicin))、絲裂黴素C

(mitomycin C)、莫柔比星(nemorubicin)、新抑癌菌素(Neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、比柔吡星(pirarubicin)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、斯丁拉(stimalamer)、斯普左星(streptozocin)、VALSTAR[®](戊柔吡星(valrubicin))、淨司他丁(zinostatin)等。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星(aclarubicin)、9-胺基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、胺蔡非特(amonafide)、安吡啶(amsacrine)、北卡卡星(becatecarin)、貝洛替康(belotecan)、BN-80915)、CAMPTOSAR[®](伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼(camptothecin)、CARDIOXANE[®](右旋丙亞胺(dexrazoxine))、二氟替康(diflomotecan)、伊多卡星(edotecarin)、ELLENC[®]或PHARMORUBICIN[®](泛艾黴素(epirubicin))、依妥普賽(etoposide)、依沙替康(exatecan)、10-羥基喜樹鹼、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、魯比替康(orathecin)、匹拉比星(pirarbucin)、匹杉瓊(pixantrone)、魯比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、他富賽(tafluposide)、拓撲替康(topotecan)等。

抗體包括AVASTIN[®](貝伐單抗(bevacizumab))、CD40-特異性抗體、chTNT-1/B、德諾單抗(denosumab)、ERBITUX[®](塞曲單抗(cetuximab))、HUMAX-CD4[®](紮諾裡單抗(zanolimumab))、IGF1R-特異性抗體、林妥珠單抗(lintuzumab)、PANOREX[®](依決洛單抗(edrecolomab))、RENCAREX[®](WX G250)、RITUXAN[®](利妥昔單抗(rituximab))、替西單抗(ticilimumab)、曲妥珠單抗(trastuzumab)、CD20抗體類型I及II等。

激素療法包括ARIMIDEX[®](阿那曲唑(anastrozole)、AROMASIN[®](依西美坦(exemestane)、阿佐昔芬(arzoxifene)、CASODEX[®](比卡魯胺(bicalutamide)、CETROTIDE[®](西曲瑞克

(cetrorelix))、地加瑞克 (degarelix)、地洛瑞林 (deslorelin)、DESOPAN[®](臍環氧雄烷(trilostane))、地塞米松(dexamethasone)、DROGENIL[®](氟他胺(flutamide))、EVISTA[®](雷洛昔芬(raloxifene))、AFEMA[™](法偈唑(fadrozole))、FARESTON[®](法樂通(toremifene))、FASLODEX[®](氟維司群(fulvestrant))、FEMARA[®](米曲唑(letrozole))、福美坦(formestane)、糖皮質激素(glucocorticoids)、HECTOROL[®](度骨化醇(doxercalciferol))、RENAGEL[®](碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate))、拉索昔芬(lasofloxifene)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、MEGACE[®](甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX[®](米非司酮(mifepristone))、NILANDRON[™](尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX[®](檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS[™](阿巴瑞克(abarelix))、強的松(prednisone)、PROPECIA[®](非那甯胺(finasteride))、日羅斯坦(rilostane)、SUPREFACT[®](布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR[®](促黃體激素釋放激素(LHRH))、VANTAS[®](組胺瑞林(Histrelin)植入物)、VETORYL[®](曲洛斯坦(trilostane)或莫拉斯坦(modrastane))、ZOLADEx[®](福舍林(fosrelin)、戈舍瑞林(goserelin))等。

三角肌及類視黃醇藥包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、拉卡喜多(lexacalcitrol)(KH1060)、芬妮替尼(fenretinide)、PANRETIN[®](阿力替羅(aliretinoin))、ATRAGEN[®](微脂體維甲酸)、TARGRETIN[®](蓓薩羅丁(bexarotene))、LGD-1550等。

PARP 抑制劑包括 ABT-888(維裏帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231等。

植物生物鹼包括但不限於長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)等。

蛋白酶體抑制劑包括 VELCADE[®](硼替佐米 (bortezomib))、MG132、NPI-0052、PR-171等。

免疫劑之實例包括干擾素(interferon)及其他提高免疫劑。干擾素包括干擾素 α 、干擾素 α -2a、干擾素 α -2b、干擾素 β 、干擾素 γ -1a、ACTIMMUNE[®](干擾 γ -1b素)或干擾素 γ -n1、其組合等。其他藥劑包括 ALFAFERONE[®](IFN- α)、BAM-002(氧化谷胱甘肽)、BEROMUN[®](他索納明 (tasonermin))、BEXXAR[®](托西莫單抗 (tositumomab))、CAMPATH[®](阿侖單抗 (alemtuzumab))、CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)、胺烯咪胺(decarbazine)、地尼白介素(denileukin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE[®](來格司亭 (lenograstim))、香菇多糖(lentinan)、白細胞 α 干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗-CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米妥莫單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG[™](麥羅塔 (gemtuzumab ozogamicin))、NEUPOGEN[®](非格司亭 (filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX[®](奧羅單抗 (oregovomab))、匹妥莫單抗 (pemtumomab)(Y-muHMFG1)、PROVENGE[®](斯普利賽 -T(sipuleucel-T))、薩格拉莫替(sargaramostim)、西索非蘭(sizofilan)、替西白介素(teceleukin)、THERACYS[®](卡介菌 (Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN[®](免疫治療劑, Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(特異性馬陸物質(Specific Substance of Maruyama)(SSM))、WF-10(十氧化四氯(Tetrachlorodecaoxide)(TCDO))、PROLEUKIN[®](阿地白介素 (aldesleukin))、ZADAXIN[®](胸腺法新 (thymalfasin))、ZENAPAX[®](達克利珠單抗(daclizumab))、ZEVALIN[®](90Y-替伊莫單抗 (90Y-Ibritumomab tiuxetan))等。

生物反應調節劑為調節活有機體之防禦機制或生物反應，諸如組織細胞之存活、生長或分化以引導其具有抗癌活性的藥劑及包括雲

芝孢內多糖(krestin)、香菇多糖(lentinan)、西索非蘭(sizofiran)、溶鏈菌素(picibanil)PF-3512676 (CpG-8954)、烏苯美司(ubenimex)等。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(cytarabine)(ara C或Arabinoside C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷(cytosine arabinoside)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、FLUDARA[®](氟 達 拉 濱 (fludarabine))、5-FU(5- 氟 尿 嘧 啶 (5-fluorouracil))、氟尿苷(floxuridine)、GEMZAR[®](吉 西 他 濱 (gemcitabine))、TOMUDEX[®](雷替他西(ratitrexed))、TROXATYL[™](三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))等。

嘌呤類似物包括 LANVIS[®](硫 鳥 嘌呤 (thioguanine)) 及 PURINETHOL[®](巯基嘌呤(mercaptopurine))。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素D(epothilone D(KOS-862))、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE[®](多烯紫杉醇(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕土匹龍(patupilone)、XRP-9881(拉 羅 塔 西 (larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素(synthetic epothilone))等。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑，諸如魯特靈(nutlins)、NEDD8抑制劑諸如MLN4924等。

本發明之化合物亦可用作提高放射療法之效能的放射增感劑。放射療法之實例包括外粒子束放射療法、遠距放射療法、短程療法及密封、非密封源放射療法等。

另外，具有式(I)之化合物可與其他化療劑組合，諸如 ABRAXANE[™](ABI-007)、ABT-100(法呢基轉移酶抑制劑)、ADVEXIN[®](Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR[®]或MEVACOR[®](洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN[®](聚I：聚C12U，一種合成的RNA)、APTOSYN[®](伊克蘇林(exisulind))、AREDIA[®](帕米膦酸(pamidronic

acid))、阿吉拉賓 (arglabin)、左旋天冬醯胺酶、阿他美坦 (atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄-1,4-二烯)、AVAGE[®](他紮羅汀 (tazarotene))、AVE-8062(康布來司他汀 (combrestatin) 衍生物)BEC2(米妥莫單抗 (mitumomab))、惡液質素 (cachectin) 或卡賽新 (cachexin)(腫瘤壞疽因子)、坎瓦新 (canvaxin)(疫苗)、CEAVAC[®](癌症疫苗)、CELEUK[®](西莫白介素 (celmoleukin))、CEPLENE[®](組胺二鹽酸鹽)、CERVARIX[®](人類乳頭瘤病毒疫苗)、CHOP[®](C: CYTOXAN[®](環磷醯胺；H: ADRIAMYCIN[®](羥基阿黴素 (hydroxydoxorubicin)；O: 長春新鹼 (ONCOVIN[®])；P: 強的松 (prednisone))、CYPAT[™](醋酸環丙氯地孕酮 (cyproterone acetate))、康司他汀 A4P (combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(經由 His-Ala 連接子與人類表皮生長因子融合之白喉毒素的催化及易位結構域)或 TransMID-107R[™](白喉毒素)、氮烯咪胺 (dacarbazine)、放線菌素 (dactinomycin)、5,6-咕吨酮 (xanthenone)-4-乙酸 (DMXAA)、恩尿嘧啶 (eniluracil)、EVIZON[™](乳酸角鯊胺 (squalamine lactate))、DIMERICINE[®](T4N5 微脂體洗劑 (liposome lotion))、圓皮海綿內酯 (discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康 (exatecan mesylate))、恩紮靈 (enzastaurin)、EPO906(愛皮斯隆 B (epithilone B))、GARDASIL[®](四價體人類乳頭瘤病毒(類型 6、11、16、18)重組疫苗)、GASTRIMMUNE[®]、GENASENSE[®]、GMK(神經節苷脂共軛物疫苗)、GVAX[®](前列腺癌疫苗)、常山酮 (halofuginone)、組胺瑞林 (histerelin)、羥基脲 (hydroxycarbamide)、伊班膦酸 (ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(貝辛白介素 (cintredekin besudotox))、IL-13-假單胞菌外毒素、干擾素 α 、干擾素 γ 、JUNOVAN[™] 或 MEPACT[™](米伐木肽 (mifamurtide))、龍發尼 (lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新 (miltefosine)(十六烷基

磷酸膽鹼)、NEOVASTAT[®](AE-941)、NEUTREXIN[®](三甲曲沙葡萄糖醛酯(trimetrexate glucuronate))、NIPENT[®](噴司他丁(pentostatin))、ONCONASE[®](一種核糖核酸酶)、ONCOPHAGE[®](黑色素瘤疫苗治療))、ONCOVAX[®](IL-2疫苗)、ORATHECIN[™](魯比替康(rubitecan))、OSIDEM[®](基於抗體之細胞藥物)、OVAREX[®] MAb(鼠單株抗體)、紫杉醇(paclitaxel)、PANDIMEX[™](來自人參之包括20(S)原人參二醇(protopanaxadiol)(aPPD)及20(S)原人參三醇(protopanaxatriol)(aPPT)的糖苷配基皂苷)、帕尼單抗(panitumumab)、PANVAC[®]-VF(研究的癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A(PEG Interferon A)、苯妥帝爾(phenoxodiol)、甲基苄肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、REMOVAB[®](卡妥索單抗(catumaxomab))、REVLIMID[®](來那度胺(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅(efaproxiral))、SOMATULINE[®] LA(蘭樂肽(lanreotide))、SORIATANE[®](阿維A酸(acitretin))、星孢菌素(staurosporine)(星狀孢子鏈黴菌(*Streptomyces staurospores*))、他拉泊他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN[®](蓓薩羅丁(bexarotene))、TAXOPREXIN[®](DHA-紫杉醇)、TELCYTA[®](坎磷醯胺(canfosfamide)、TLK286)、替米芬(temilifene)、TEMODAR[®](替莫唑胺(temozolomide))、泰斯米芬(tesmilifene)、沙利度胺(thalidomide))、THERATOPE[®](STn-KLH)、諾拉曲特(thymitaq)(2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉二鹽酸鹽)、TNFERADE[™](腺病毒載體：包含腫瘤壞死因子 α 之基因的DNA載劑)、TRACLEER[®]或ZAVESCA[®](波生坦(bosentan))、維甲酸(tretinoin(維他命A酸))、粉防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX[®](三氧化二砷)、VIRULIZIN[®]、烏克蘭(ukrain)(來自大白屈菜植物的生物鹼的衍生物)、維塔新(vitaxin)(抗- α v β 3抗體)、XCYTRIN[®](莫特沙芬釷(motexafin gadolinium))、XINLAY[™](阿曲生

坦 (atrasentan))、XYOTAX™(聚麩胺酸紫杉醇 (paclitaxel poliglumex))、YONDELIS®(曲貝替定 (trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD®(右雷佐生 (dexrazoxane))、ZOMETA®(唑來膦酸 (zolendronic acid))、佐柔比星 (Zorubicin)等。

資料

利用時差式螢光共振能量轉移 (TR-FRET) 檢定，測定具有式(I)之化合物作為抗細胞凋亡 Bcl-xL 蛋白質之結合劑及抑制劑之功用。Tb-抗-GST 抗體係從 Invitrogen (目錄號 PV4216) 購買。

探針合成

除非另有規定，否則使用由供應商獲得之所有試劑。包括二異丙基乙胺 (DIEA)、二氯甲烷 (DCM)、N-甲基吡咯啉酮 (NMP)、六氟磷酸 2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲鎢 (HBTU)、N-羥基苯并三唑 (HOBt) 及哌啶之肽合成試劑係自 Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA 或 American Bioanalytical, Natick, MA 獲得。預裝載之 9-芡基甲氧基羰基 (Fmoc) 胺基酸濾筒 (Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmoc-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH) 係自 ABI 或 Anaspec, San Jose, CA 獲得。肽合成樹脂 (Fmoc-Rink 醯胺 MBHA 樹脂) 及 Fmoc-Lys(Mtt)-OH 係自 Novabiochem, San Diego, CA 獲得。單一異構體 6-羧基螢光素琥珀醯亞胺酯 (6-FAM-NHS) 係自 Anaspec 獲得。三氟乙酸 (TFA) 係自 Oakwood Products, West Columbia, SC 獲得。苯甲基硫醚、苯酚、三異丙基矽烷 (TIS)、3,6-二氧雜-1,8-辛烷二硫醇 (DODT) 及異丙醇係自 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI

獲得。基質輔助雷射脫附離子化質譜(MALDI-MS)記錄在 Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS中。電噴射質譜(ESI-MS)呈陽離子及陰離子模式記錄在Finnigan SSQ7000(Finnigan Corp., San Jose, CA)中。

用於固相肽合成(SPPS)之一般程序

使用250 μmol 規模之Fastmoc™偶聯循環，在ABI 433A肽合成儀上，採用預裝載至多250 μmol 之Wang樹脂/容器合成肽。依傳導性反饋監測法使用包含1 mmol標準Fmoc-胺基酸之預裝載濾筒，但螢光團之附接位置除外，其中將1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH置於濾筒中。在標準偶聯條件下，在濾筒中利用1 mmol乙酸完成N-端乙醯化作用。

脫除離胺酸之4-甲基三苯甲基(Mtt)

利用DCM洗滌來自合成器之樹脂三次，並保持濕潤。將150 mL 95:4:1之二氯甲烷:三異丙基矽烷:三氟乙酸歷時30分鐘流過樹脂床。混合物變成深黃色，接著退至淡黃色。將100 mL DMF歷時15分鐘流過樹脂床。接著利用DMF洗滌樹脂三次及過濾。茚三酮(ninhydrin)測試顯示一級胺的強信號。

利用6-羧基螢光素-NHS(6-FAM-NHS)標記之樹脂

利用含於1% DIEA/DMF中之2當量6-FAM-NHS處理樹脂及在環境溫度下攪拌或振盪整夜。當完成時，汲乾樹脂，利用DMF洗滌三次，利用(1× DCM及1× 甲醇)洗滌三次及乾燥，提供藉由茚三酮測試為陰性之橙色樹脂。

裂解樹脂結合肽及脫除保護基之一般程序

在由80% TFA、5%水、5%苯甲基硫醚、5%苯酚、2.5% TIS及2.5% EDT(1 mL/0.1 g樹脂)組成之裂解混合物中，在環境溫度下振盪3小時，自樹脂裂解肽。過濾排出樹脂，利用TFA沖洗兩次。從濾液蒸發TFA，及利用醚(10 mL/0.1 g樹脂)沉澱產物，藉由離心回收，利用

醚(10 mL/0.1 g樹脂)洗滌兩次及乾燥，產生肽粗產物。

純化肽之一般程序

肽粗產物係在Gilson製備型HPLC體系(Gilson, Inc., Middleton, WI)中，採用Unipoint®分析軟體，於包含兩個填裝有100 Å孔徑之Delta-Pak™ C18 15 µm顆粒的25 × 100 mm區段及利用下列一種梯度方法溶離的徑向壓縮管柱中，純化肽粗產物。每次純化時注射1至2 ml 肽粗產物溶液(10 mg/mL，含於90% DMSO/水中)。收集每次操作中包含產物的峰，及凍乾。利用作為緩衝劑A：0.1% TFA-水及緩衝劑B：乙腈之溶離劑以20 mL/min運行所有製備型操作。

用於分析型HPLC之一般程序

在運行HPLC 3D ChemStation軟體版本A.03.04(Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)，配有二極體陣列偵測器及Hewlett-Packard 1046A螢光偵測器之Hewlett-Packard 1200系列系統中，於填裝具有120 Å孔徑之ODS-AQ 5 µm顆粒及在起始條件預先平衡達7分鐘之後利用以下所列之一種梯度方法溶離的4.6 × 250 mm YMC柱中，進行分析型HPLC。溶離劑為緩衝劑A：0.1% TFA-水及緩衝劑B：乙腈。所有梯度之流率為1 mL/min。

F-Bak：肽探針乙醯基-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH₂(SEQ ID NO: 1)

利用一般肽合成程序使Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂延長以提供經保護之樹脂結合肽(1.020 g)。Mtt基團經除去，按照如上所述之方式利用6-FAM-NHS標記及裂解及脫除保護基以提供呈橙色固體之粗產物(0.37 g)。藉由RP-HPLC純化該產物。藉由分析型RP-HPLC測試跨過主峰之溶離份，及分離及凍乾純溶離份，其中主峰提供呈黃色固體之標題化合物(0.0802 g)；MALDI-MS $m/z = 2137.1 [(M+H)^+]$ 。

肽探針 F-Bak：乙醯基 -GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) INR-NH₂

(SEQ ID NO: 1)之替代性合成法

利用預先裝載1 mmol胺基酸濾筒(螢光素(6-FAM)-標記之離胺酸除外，其中已經稱量1 mmol Fmoc-Lys(4-甲基三苯甲基)加入濾筒中)，在運行Fastmoc™偶聯循環之Applied Biosystems 433A自動化肽合成器中，將經保護之肽組裝在0.25 mmol Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂(Novabiochem)中。藉由將1 mmol乙酸放入濾筒中及按照上述之方式偶聯而併入N-端乙醯基。4-甲基三苯甲基之選擇性除去係利用歷時15分鐘流過樹脂之DCM:TIS:TFA之95:4:1溶液(v/v/v)完成，接著利用二甲基甲醯胺流中止。單一異構體6-羧基螢光素-NHS係與含於1% DIEA(含於DMF中)中之離胺酸側鏈反應及藉由茚三酮測試證實完成。藉由利用80:5:5:5:2.5:2.5 TFA/水/苯酚/苯基甲基硫醚/三異丙基矽烷:3,6-二氧雜-1,8-辛烷二硫醇(v/v/v/v/v/v)處理，自樹脂裂解肽及脫除側鏈之保護基，及藉由乙醚沉澱回收粗肽。藉由反相高效液體層析法純化粗肽，及藉由分析型反相高效液體層析法及基質輔助雷射脫附離子化質譜($m/z = 2137.1(M+H)^+$)證明其純度及同一性。

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定

利用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)結合檢定，測量式(I)之化合物與F-Bak對Bcl-2家族蛋白質(Bcl-xL)結合位點的競爭性：

在DMSO中連續稀釋測試化合物，起始於50 μM(2x起始濃度；10% DMSO)及將10 μL轉移至384孔板。接著以表1所列之最終濃度將10 μL蛋白質/探針/抗體混合物添加至每一孔中。

表1

蛋白質	探針	蛋白質 (nM)	探針 (nM)	抗體	抗 體 (nM)

GST-Bcl-xL	F-Bak 乙 醯 基 - (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH ₂ (SEQ ID NO: 1))	1	100	Tb-抗-GST	1
------------	--	---	-----	----------	---

然後將樣本在振盪器中混合1分鐘，接著在室溫下另外培養2小時。對於每一檢定板，分別併入作為陰性及陽性對照之蛋白質/抗體/探針混合物。在利用 340/35 nm 激發濾波器及 520/525(F-Bak) 及 495/510 nm(Tb-標記之抗-his 抗體)發射濾波器的 Envision(Perkin Elmer)中測量螢光。利用 Wang 氏等式確定離解常數(K_i)(Wang, Z.X. *An exact mathematical expression for describing competitive binding of two different ligands to a protein molecule*. FEBS Lett. 1995 360:111-114)。可在不同濃度之人類血清(HS)或胎牛血清(FBS)之存在下進行 TR-FRET 檢定。下表 2 提供代表性式(I)之化合物的 TR-FRET 檢定結果(以奈莫耳表示之 K_i)。

為了比較，利用 TR-FRET 結合檢定測量式(I)之化合物對其他 Bcl-2 家族蛋白質結合位點(例如，Bcl-2)的競爭性係藉由利用室內製備之其他由 GST 標記的蛋白質(例如，GST-Bcl-2)替代 TR-FRET 檢定中之 GST-Bcl-xL 而完成。

在一個實施例中，式(I)之化合物相比其他 Bcl-2 家族蛋白質(諸如 Bcl-2)選擇性地抑制 Bcl-2 家族蛋白質 Bcl-x_L。為了比較，來自利用 TR-FRET 結合檢定測量某些式(I)之化合物(即實例 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、13、14 及 15)與 F-Bak 對 Bcl-2 結合位點的競爭性的數據(以微莫耳濃度表示之 K_i)分別為 0.031、0.19、>1.2、0.395、>1.2、0.724、0.230、>1.2、0.106、>1.2、0.034、0.322、0.092、0.120 及 >0.120。

FL5.12細胞檢定

亦可在基於細胞之殺滅檢定中，利用多種細胞系及小鼠腫瘤模型測定式(I)之化合物的效能。例如，可在一板經培養之致瘤及非致瘤細胞系，以及原發小鼠或人類細胞群中評估關於細胞存活率之其活性。在一組示例性條件下，在標準條件下，在含2 mM 麩胺酸之RPMI、1% 100 mM丙酮酸鈉、2% 1 M HEPES、4 μL/L β-巰基乙醇、1%青黴素-鏈黴素、10% FBS及10% WEHI-3B調節之培養基(針對IL-3)中培養利用Bcl-XL轉染之小鼠FL5.12細胞。爲了試驗化合物活性，將細胞交換至IL-3-耗盡之匱乏培養基(除了缺少FBS及WEHI-3B調節之培養基外，其他係與生長培養基相同)達2天。然後將細胞交換至3% FBS檢定培養基(含2 mM 麩胺酸之RPMI、1% 100 mM 丙酮酸鈉、2% 1 M HEPES、4 μL/L巰基乙醇、1%青黴素-鏈黴素、3% FBS)。添加經過連續稀釋的化合物，及培養細胞24小時。根據製造商說明書，利用CellTiter-Glo檢定(Promega Corp., Madison, WI)分析細胞存活率。單個測定值為雙重複值的結果。下表2提供代表性化合物之細胞存活率檢定結果(以奈莫耳表示之EC₅₀)。

表2：活體外數據

實例	TR-FRET結 合Bcl-xL Ki(nM)	FL5.12 Bcl- xL、-IL3， EC 50(nM)
1	0.1	56
2	0.1	12
3	12	>1,000
4	9	>1,000
5	48	>1,000

6	17	>1,000
7	1.7	>1,000
8	11	>1,000
9	41	>1,000
10	0.14	n.d.
11	0.06	22
12	0.04	3
13	0.8	94
14	0.2	n.d
15	5	n.d.

EX = 實例，n.d. = 未獲得數據

Molt-4細胞檢定

將Molt-4(ATCC, Manassas, VA)人類急性淋巴性白血病細胞以每孔50,000個細胞置於96孔組織培養板中，每孔總體積為經10%人類血清(Invitrogen, Carlsbad, CA)補充之100 μL組織培養基及利用從5 μM至0.020 μL之3倍連續稀釋之有關化合物處理。以雙份重複至少3次分開測試各濃度。根據製造商建議(Promega Corp., Madison, WI)，利用CellTiter 96®水性非放射性細胞增生MTS檢定測定化合物處理48小時之後的存活細胞的數目。某些式(I)之化合物(即實例1、2、3、4、5、6、7、8、9、11、12、13及14)之Molt-4細胞存活率結果(即，以微莫耳表示之EC₅₀)分別為>5、0.082、>5、>5、>5、>5、>5、>5、>5、>5、>5、0.18、>5及>5。

表2中之數據及援引之Molt-4數據顯示本發明之化合物功能性地抑制細胞環境中之抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質的功用。化合物殺滅過度

表現Bcl-xL之FL5.12細胞或依賴於Bcl-xL之人類腫瘤細胞系諸如Molt-4細胞的能力為化合物抑制抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白質功能的能力的直接量值。如由低EC₅₀值所證明，本發明之化合物在殺滅過度表現Bcl-xL之FL5.12細胞或依賴Bcl-xL之人類腫瘤細胞系諸如Molt-4細胞中極有效。

Bcl-xL蛋白質之過度表現係與各種癌症及免疫系統之異常中之化療的抵抗性、臨床結果、疾病進展、總體診斷或其組合相關。癌症包括但不限於血液及實體腫瘤類型諸如聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性髓性白血病(單核細胞、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、髓性單球性及前骨髓細胞)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌(包括雌激素受體陽性乳癌)、支氣管癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、惡性合胞體瘤、慢性白血病、慢性淋巴細胞性白血病、慢性髓細胞(顆粒性)白血病、慢性粒性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、增生性障礙變化(發育異常及組織變形)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多、尤因氏瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、胃癌、生殖細胞睪丸癌、妊娠滋養細胞病、惡性膠質瘤、頭及頸癌、重鏈病、成血管細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、淋巴管內皮-肉瘤、淋巴管肉瘤、淋巴母細胞白血病、淋巴瘤(淋巴瘤，其包括擴散大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤)、惡性腫瘤及膀胱、胸部、結腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之過度增生性疾病、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、白血病、髓樣癌、成神經管細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性

骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、成神經細胞瘤、寡枝神經膠質細胞瘤、口腔癌、骨肉瘤、卵巢癌、胰腺癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、周圍T細胞淋巴瘤、松果體瘤、脾大性紅細胞增多、前列腺癌(包括激素不敏感(難治)前列腺癌)、直腸癌、腎細胞癌、成視網膜細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌、實體腫瘤(癌及肉瘤)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睪丸癌(包括生殖細胞睪丸癌)、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌、韋爾姆斯氏瘤(Wilms' tumor)等。

亦預期具有式(I)之化合物可抑制衍自小兒癌或贅生物之表現Bcl-xL蛋白質之細胞的生長，小兒癌或贅生物包括胚胎性橫紋肌肉瘤、小兒急性淋巴母細胞性白血病、小兒急性髓性白血病、小兒腺泡狀橫紋肌肉瘤、小兒末分化室管膜瘤、小兒末分化大細胞淋巴瘤、小兒末分化成神經管細胞瘤、小兒非典型類畸胎瘤/樞神經系統桿狀腫瘤、小兒雙表型急性白血病、小兒伯基特氏淋巴瘤(pediatric Burkitts lymphoma)、尤因氏肉瘤族之小兒癌諸如原發性神經外胚層腫瘤、小兒擴散末分化韋爾姆斯氏瘤、小兒良性組織韋爾姆斯氏瘤、小兒惡性膠質瘤、小兒成神經管細胞瘤、小兒成神經細胞瘤、小兒成神經細胞衍生之髓細胞組織增生、小兒B細胞癌前期(諸如白血病)、小兒骨肉瘤、小兒杆狀腎腫瘤、小兒橫紋肌肉瘤，及小兒T細胞癌諸如淋巴瘤及皮膚癌等。

自體免疫異常包括獲得性免疫缺乏症侯群(AIDS)、自體免疫淋巴組織增生症侯群、溶血性貧血、炎性疾病及血小板減少、與器官移植有關之急性或慢性免疫病、阿狄森氏病(Addison's disease)、過敏性疾病、脫髮、斑形脫髮、動脈粥樣化疾病/動脈硬化、動脈粥樣硬化、關節炎(包括骨關節炎、青少年慢性關節炎、膿毒性關節炎、萊

姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬關節炎及反應性關節炎)、自體免疫大疱病、無 β 脂蛋白血症、與獲得性免疫缺乏關聯之疾病、與器官移植關聯之急性免疫病、獲得性手足發紺、急性及慢性寄生或傳染性過程、急性胰炎、急性腎功能衰竭、急性風濕熱、急性橫貫性脊髓炎、腺癌、動脈異位搏動、成人(急性)呼吸窘迫症候群、AIDS癡呆症候群、酒精性肝硬變、酒精誘發之肝損傷、酒精誘發之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮炎、過敏性鼻炎、過敏性及哮喘、同種異體移植排斥、 α -1-抗胰蛋白酶缺乏、阿爾茨海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化、貧血、心絞痛、與關節強硬性脊椎炎關聯之肺病、前角細胞退化、抗體介導之細胞毒性、抗磷脂症候群、磷脂受體過敏性反應、主動脈及周圍動脈動脈瘤、主動脈剝離症、高動脈壓、動脈硬化、動靜脈痛、關節病、乏力、哮喘、運動失調、特異反應性過敏、心房顫動(持續的或突發性的)、心房撲動、房室傳導阻滯、萎縮性自體免疫甲狀腺機能減退、自體免疫溶血性貧血症、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型的自體免疫或狼瘡樣肝炎)、自體免疫介導之低血糖、自體免疫嗜中性球減少症、自體免疫血小板減少症、自體免疫甲狀腺病、B細胞淋巴瘤、骨移植排斥、骨髓移植(BMT)排斥、閉塞性細支氣管炎、房室束支傳導阻滯、灼燒、惡病質、心律不齊、暈眩症候群、心臟腫瘤、心肌病、凡肺分流術發炎反應、軟骨移植排斥、小腦皮質退化、小腦異常、混亂或多灶房性心動過速、與化學療法關聯之異常、衣原體、膽汁停滯、慢性酒精中毒、慢性活動型肝炎、慢性疲勞症候群、與器官移植關聯之慢性免疫病、慢性嗜酸細胞性肺炎、慢性炎性病、慢性皮膚粘膜念珠菌病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸鹽中毒、常見的可變免疫缺陷(常見的可變低丙球蛋白血症)、結膜炎、與間質性肺疾病關聯之結締組織疾病、接觸性皮炎、庫姆陽性溶血的貧血症(Coombs positive haemolytic

anaemia)、肺心病、克雅二氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、隱發性自體免疫肝炎、隱發性彌漫性纖維化性肺泡炎、培養陰性膿毒病、囊性纖維化、與細胞活素療法關聯之異常、克羅恩氏病(Crohn's disease)、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、登革熱出血熱、皮炎、硬皮病、皮膚病、皮膚肌炎/與多肌炎關聯肺之疾病、糖尿病、糖尿病性動脈硬化疾病、糖尿病、擴散路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、膨脹心肌病、膨脹充血型心肌病、盤狀紅斑狼瘡、基底神經節異常、彌漫性血管內凝血、中年唐氏症候群(Down's Syndrome)、藥誘發間質性肺疾病、藥誘發肝炎、由阻斷CNS多巴胺、受體之藥物引發之藥誘發的運動異常、藥物過敏、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、腸病性滑膜炎、會厭炎、埃-巴二氏病毒傳染(Epstein-Barr virus infection)、紅斑性肢痛病、錐體束外及小腦異常、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺植入管排斥、弗裏德棘希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周圍動脈異常、雌性不育纖維化、纖維化的肺疾病、真菌膿毒病、氣性壞疽、胃潰瘍、巨細胞性動脈炎、腎小球性腎炎、絲球體腎炎、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、甲狀腺腫自體免疫甲狀腺機能減退(橋本氏病(Hashimoto's disease))、痛風性關節炎、任何器官或組織之移植排斥、移植物抗宿主疾病、革蘭氏陰性膿毒病、革蘭氏陽性膿毒病、由於細胞內有機體引起之肉芽瘤、B群鏈球菌(GBS)傳染、格雷武司氏疾病(Grave's disease)、與血鐵質沈著症關聯之肺疾病、毛細胞白血病、髓素異常(Hallerorden-Spatz disease)、淋巴瘤性甲狀腺腫、枯草熱、心臟移植排斥、血色素沉著、生血惡性腫瘤(白血病及淋巴瘤)、溶血性貧血、溶血尿毒症症候群/溶解血栓的血小板減少性紫癜、出血、類過敏性紫斑症(Henoch-Schoenlein purpura)、甲型肝炎、乙型肝炎、丙型肝炎、HIV傳染/HIV神經病、何傑金病(Hodgkin's disease)、甲狀旁腺機能減退、亨

廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、高動力性運動障礙、過敏性反應、過敏性肺炎、甲狀腺機能亢進、運動功能減退性運動障礙、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、自發性阿狄森氏病(idiopathic Addison's disease)、自發性白血球減少症、特發性肺纖維化、自發性血小板減少症、特質性肝疾病、嬰兒脊髓性肌萎縮、傳染性疾病、主動脈炎症、炎性腸病、胰島素依賴型糖尿病、間質性肺炎、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、局部缺血-再灌流損傷、缺血性中風、青少年惡性貧血、青少年類風濕性關節炎、青少年杜-阿二氏肌萎縮、皮膚多發性出血性肉瘤(Kaposi's sarcoma)、川崎病(Kawasaki's disease)、腎移植排斥、退伍軍人病、利什曼病(leishmaniasis)、痲瘋病、脊髓皮質體系病變、線性IgA疾病、脂類異常(lipidema)、肝移植排斥、萊姆疾病、淋巴真皮病(lymphoderma)、淋巴細胞滲透性肺疾病、瘧疾、自發性或NOS男性不育症、惡性組織細胞病、惡性黑色素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、腎之微觀性血管炎、偏頭痛、線粒體多系統異常、混合結締組織病、與混合結締組織病關聯之肺疾病、單株丙種球蛋白病、多發性骨髓瘤、多系統退化(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager及Machado-Joseph)、肌痛性腦炎/皇家自由病、重症肌無力、腎之微觀性血管炎、禽細胞內分枝桿菌病、結核分枝桿菌病、骨髓增生異常症候群、心肌梗死、心肌缺血性異常、鼻咽癌、新生慢性肺疾病、腎炎、腎變病、腎病症候群、神經變性病、神經原I肌肉的萎縮、中性白血球減少性發燒、非酒精脂肪肝、腹主動脈及其支流閉塞、閉塞性動脈異常、器官移植排斥、睪丸炎/附睪炎、睪丸炎/輸精管切除術反向手術、器官腫大、退化性關節炎、骨質疏鬆症、卵巢衰竭、胰腺移植排斥、寄生疾病、甲狀旁腺移植排斥、震顫性麻痺、骨盆炎症性疾患、尋常天皰瘡、落葉狀天皰瘡、類天皰瘡、常年性鼻炎、心包疾病、周圍硬化性疾病、周圍血管的異常、腹膜炎、惡性貧

血、晶狀體性葡萄膜炎、卡氏肺囊蟲病、肺炎、POEMS症侯群(多神經病、器官腫大、內分泌病、單株丙種球蛋白病，及皮膚變化症侯群)、灌注後症侯群、泵入後症侯群、MI切開術後症侯群、感染後間質性肺疾病、卵巢功能早期衰退、夏科氏肝硬變、原發性硬化性肝炎、原發性黏液腺瘤病、原發性肺動脈高壓、原發性硬化性膽管炎、原發性血管炎、進展性多核麻痺(Progressive supranucleo Palsy)、牛皮癬、牛皮癬1型、牛皮癬2型、牛皮癬關節病、因結締組織疾病繼發之肺動脈高血壓、多發性結節性動脈炎之肺表現、炎性後間質性肺疾病、放射纖維化、放射療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)及疾病、雷諾疾病(Raynaud's disease)、雷富孫氏病(Refsum's disease)、有規律的狹窄QRS心動過速、萊特爾氏病(Reiter's disease)、腎病NOS、腎性侏儒症高血壓、再灌注損傷、限制性心肌病、與變形性關節炎關聯之間質性肺疾病、類風濕性脊椎炎、結節病、施密特症侯群(Schmidt's syndrome)、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年性癡呆、膿毒症症侯群、膿毒性休克、血清反應陰性關節病、休克、鐮刀形紅細胞貧血病、與舍葛蘭疾病關聯肺疾病、舍葛蘭症侯群、同種移植皮排異反應、皮膚變化症侯群、小腸移植排斥、精液自體免疫、多發性硬化(全部亞類)、脊骨運動失調、脊髓小腦退化、脊柱關節病(spondyloarthopathy)、偶發多腺缺乏症I型、偶發多腺缺乏症II型、斯蒂爾病(Still's disease)、鏈球菌性肌炎、中風、小腦結構損害、亞急性硬化性全腦炎、交感性眼炎、暈厥、心血管系統梅毒、全身過敏、全身炎性反應症侯群、青少年類風濕性關節炎之全身發作、全身性紅斑狼瘡、與全身性紅斑狼瘡關聯之肺疾病、系統性硬化、與系統性硬化關聯之間質性肺疾病、T細胞或FAB ALL、高安病(Takayasu's disease)/動脈炎、毛細血管擴張、Th2類型及Th1類型介導之疾病、伯格氏病(thromboangitis obliterans)、血小板減少、甲狀腺炎、中毒、

中毒性休克症候群、移植、外傷/出血、2型自體免疫肝炎(抗-LKM抗體肝炎)、包括黑棘皮病之B型胰島素抵抗力、III型過敏性反應、IV型超敏症、潰瘍大腸炎關節病、潰瘍性結腸炎、不穩定絞痛、尿毒症、尿膿毒病、蕁麻疹、葡萄膜炎、瓣膜心臟病、靜脈曲張、血管炎、血管炎性擴散肺疾病、靜脈疾病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、白斑病、急性肝疾病、病毒及真菌傳染、致命腦炎/無菌性腦膜炎、致命關聯性兩性症候群、眶壞死性肉芽腫病、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜病(Wilson ' s disease)、任何器官或組織之異種移植排斥、與耶爾森氏菌屬(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)關聯之關節病等。

方案及實驗

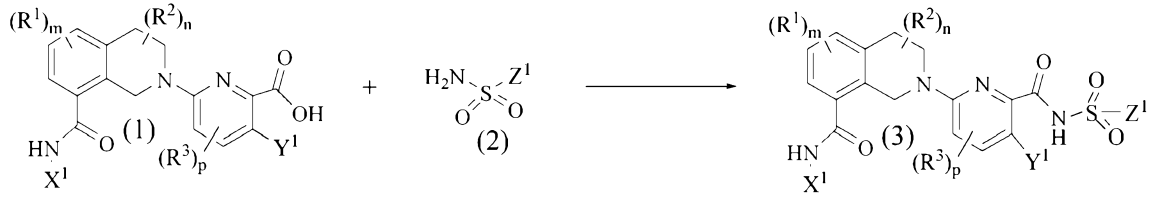
下列縮寫具有表明之含義。ADDP意指1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；AD-混合-β意指(DHQD)₂PHAL、K₃Fe(CN)₆、K₂CO₃及K₂SO₄之混合物；9-BBN意指9-硼雙環(3.3.1)壬烷；Boc意指第三丁氧基羰基；(DHQD)₂PHAL意指氫奎尼定1,4-二氮雜萘二基二乙醚；DBU意指1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯；DIBAL意指二異丁基氫化鋁；DIEA意指二異丙基乙胺；DMAP意指N,N-二甲胺基吡啶；DMF意指N,N-二甲基甲醯胺；dmpe意指1,2-雙(二甲基膦基)乙烷；DMSO意指二甲基亞風；dppb意指1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷；dppe意指1,2-雙(二苯基膦基)乙烷；dppf意指1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；dppm意指1,1-雙(二苯基膦基)甲烷；EDAC·HCl意指1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；Fmoc意指芴基甲氧基羰基；HATU意指六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N',N',N'-四甲基脲鎘；HMPA意指六甲基磷醯胺；IPA意指異丙基醇；MP-BH₃意指大孔甲基聚苯乙烯氰基硼氫化三乙基鋁；TEA意指三乙胺；TFA意指三氟乙酸；THF意指四氫呋喃；NCS意指N-氯琥珀醯亞胺；NMM意指N-甲基嗎啉；NMP意指N-甲基吡咯啶；

PPh_3 意指三苯基膦。

呈現下列反應圖以提供據信為本發明之程序及概念態樣之最有用且容易理解的敘述。本發明之化合物可藉由合成化學法製備，文中顯示其實例。應理解，可改變方法中之步驟的順序，可利用未明確提及之彼等替代試劑、溶劑及反應條件，及易損性基團可視需要經保護及脫除保護基。

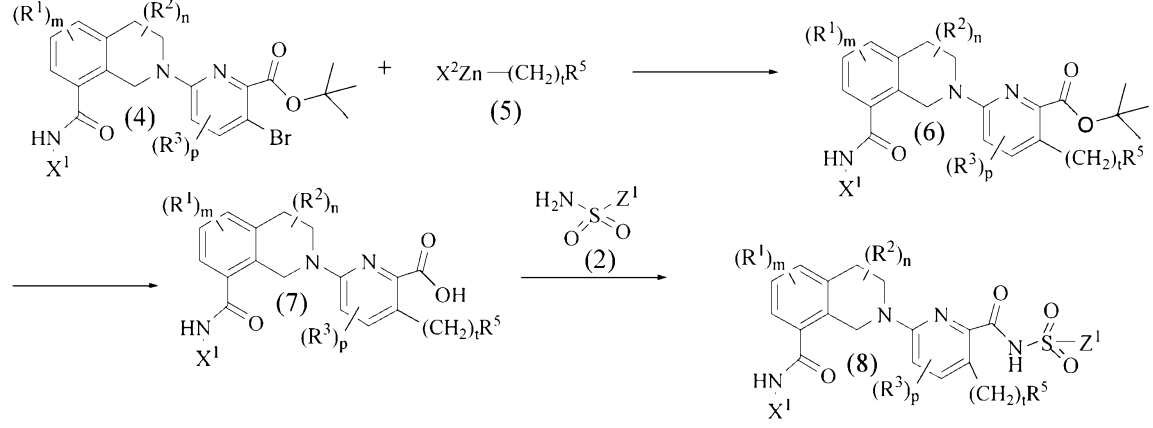
反應圖

反應圖 1



如反應圖1所示，式(1)之化合物(其中 X^1 、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及 p 係如文中所定義)可在4-(二甲胺基)吡啶及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽之存在下與式(2)之化合物(其中 Z^1 係如文中所定義)偶聯以提供式(3)之化合物(其為代表性式(I)之化合物)。一般在環境溫度下，在諸如但不限於二氯甲烷之溶劑中進行該反應。

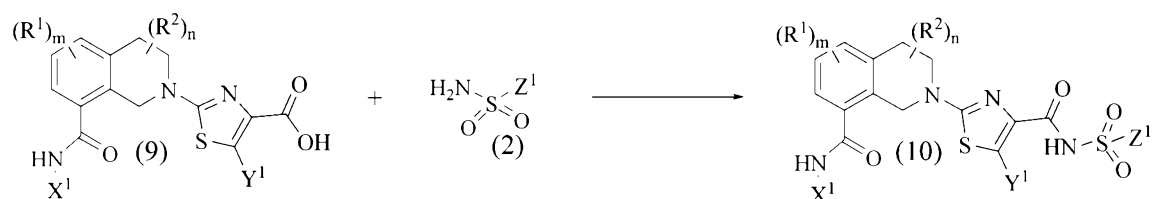
反應圖 2



式(4)之化合物(其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 m 、 n 及 p 係如文中所定義)可在諸如但不限於雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈮(II)二氯甲烷之觸

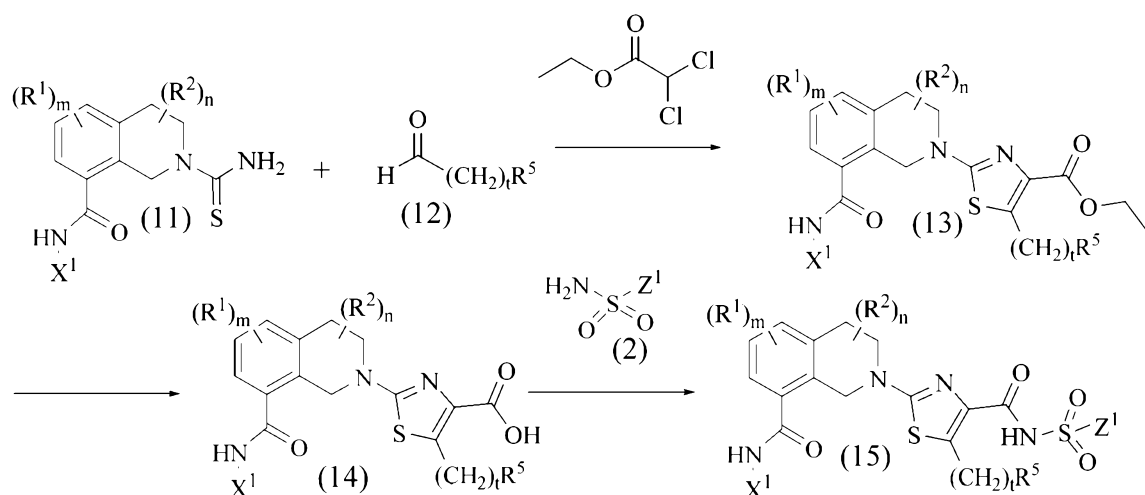
媒、諸如但不限於2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基之配體存在下與式(5)之化合物(其中 R^5 及 t 係如文中所定義，及 X^2 為氯、溴、碘或三氟甲磺酸酯)反應以提供式(6)之化合物。該反應一般在諸如但不限於四氫呋喃之溶劑下進行，及一般包括使用熱。式(6)之化合物可利用LiOH水溶液處理以提供式(7)之化合物。一般在環境溫度下，在諸如但不限於四氫呋喃之溶劑中進行該反應。式(7)之化合物可與反應圖1中所述之式(2)之化合物反應以提供式(8)之化合物(其為代表性式(I)之化合物)。

反應圖3



式(9)之化合物(其中 X^1 、 Y^1 、 R^1 、 R^2 、 m 及 n 係如文中所定義)可在4-(二甲胺基)吡啶及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽之存在下與式(2)之化合物(其中 Z^1 係如文中所定義)偶聯以提供式(10)之化合物(其為代表性式(I)之化合物)。一般在環境溫度下，在諸如但不限於二氯甲烷之溶劑中進行該反應。

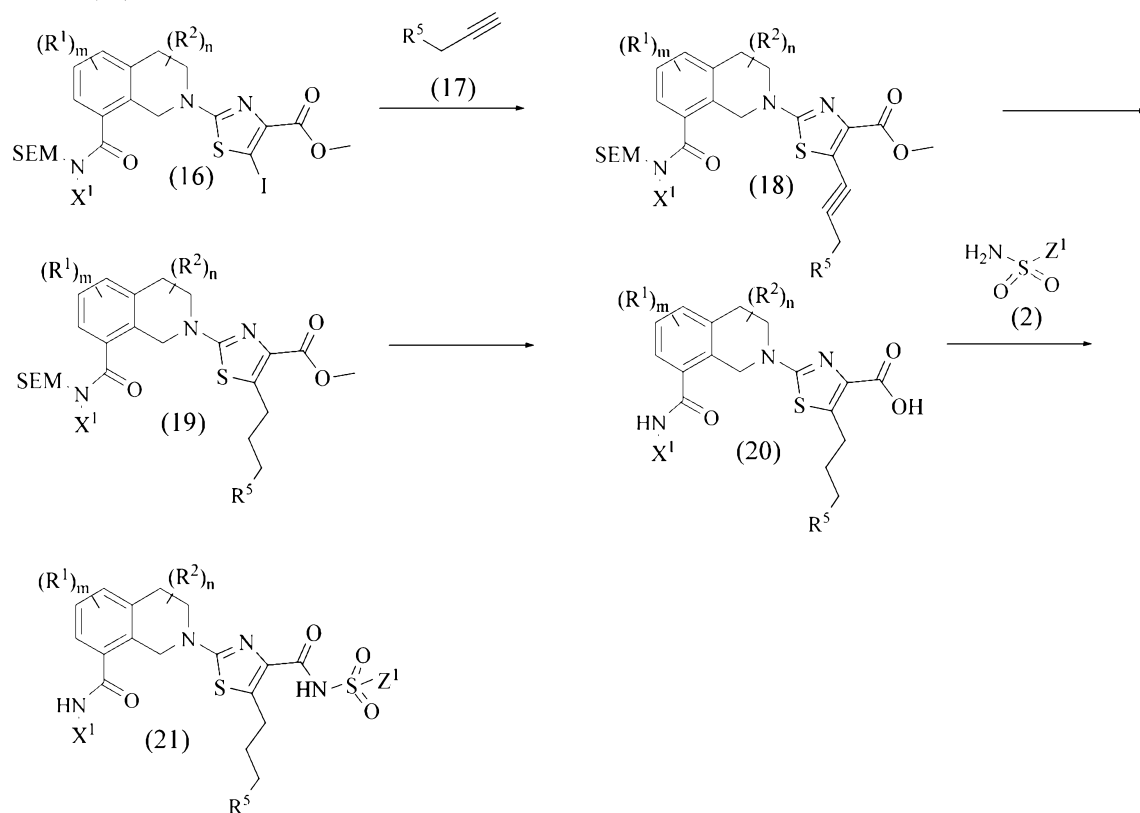
反應圖4



如反應圖4所示，利用諸如但不限於氫化鈉之鹼處理之2,2-

二氯乙酸乙酯與式(12)之化合物(其中 R^5 及 t 係如文中所定義)的乙醇性混合物可與式(11)之化合物(其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 m 及 n 係如文中所定義)反應，以提供式(13)之化合物。一般在降溫下，在諸如但不限於 N,N -二甲基甲醯胺之溶劑中進行該反應。式(13)之化合物可利用 $LiOH$ 水溶液處理以提供式(14)之化合物。一般在環境溫度下，在諸如但不限於四氫呋喃的溶劑中進行該反應。式(15)之化合物(其為代表性式(I)之化合物)可藉由在4-(二甲胺基)吡啶及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽之存在下，與式(2)之化合物(其中 Z^1 係如文中所定義)偶聯而製備。一般在環境溫度下，在諸如但不限於二氯甲烷的溶劑中進行該反應。

反應圖5



在諸如但不限於雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)之鈀觸媒、諸如但不限於 CuI 之銅鹽觸媒及諸如但不限於三乙胺之鹼之存在下，式(16)之化合物(其中 X^1 、 R^1 、 R^2 、 m 及 n 係如文中所定義及其中SEM為甲矽烷基醚保護基)可與式(17)之化合物(其中 R^5 係如文中所定義)反應，以提

供式(18)之化合物。一般在環境溫度下及在諸如但不限於四氫呋喃的溶劑中進行該反應。可藉由式(18)之化合物與氫在Pd/C之存在下反應製備式(19)之化合物。一般在環境溫度下，在諸如但不限於乙酸乙酯之溶劑中進行該反應。式(19)之化合物可利用LiOH水溶液處理以提供式(20)之化合物。一般在環境溫度下，在四氫呋喃中進行該反應。式(21)之化合物(其為代表性本發明之化合物)可藉由在4-(二甲胺基)吡啶及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽之存在下，與式(2)之化合物(其中Z¹係如文中所定義)偶聯而製備。一般在環境溫度下，在諸如但不限於二氯甲烷的溶劑中進行該反應。

呈現下列實例以提供據信為本發明之程序及概念態樣之最有用且容易理解的敘述。利用ACD/ChemSketch 5.06版(2001年6月5日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ACD/ChemSketch 12.01版(2009年5月13日, Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)或ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)命名示例性化合物。利用ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)命名中間產物。

實例

實例1

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例1A

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)噻唑-4-羧酸

向含2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸(6.8 g)及苯并[d]噻唑-2-胺(5.52 g)之二氯甲烷(80 mL)之溶液中添加1-乙基-3-[3-

(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(9.4 g)及4-(二甲胺基)吡啶(6 g)。
攪拌該混合物過夜，利用二氯甲烷(400 mL)稀釋及利用5% HCl水溶液
及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層及濃縮以產生標題產物。

實例1B

(R)-4-(4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向含實例1A(8.5 g)之二氯甲烷(80 mL)之溶液中添加2N HCl之醚
溶液(80 mL)。攪拌反應混合物過夜及濃縮以產生標題產物。

實例1C

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)噻唑-
4-羧酸甲酯

向含實例1B(5.3 g)及2-氯噻唑-4-羧酸甲酯(2.5 g)之N,N-二甲基乙
醯胺(60 mL)之溶液中添加Cs₂CO₃(25 g)。在50°C攪拌該混合物過夜，
冷卻至室溫及利用5% HCl水溶液酸化。利用二氯甲烷萃取所得混合
物及利用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層及濃縮。藉由利用含於
二氯甲烷中之5%甲醇溶離之快速層析法純化殘質，以產生標題化合
物。

實例1D

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)噻唑-
4-羧酸

向含實例1C(180 mg)之四氫呋喃(4 mL)及甲醇(2 mL)之溶液中添
加2N NaOH(2 mL)。在50°C攪拌該混合物4小時，冷卻及藉由緩慢添
加5% HCl水溶液中和。藉由過濾收集沉澱物及乾燥以提供標題化合
物。

實例1E

(R)-N,N-二甲基-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)-4-
(苯基硫基)丁醯胺

按照實例10E中之方式，利用二甲胺替代嗎啉製備標題化合物。

實例1F

(R)-4-(4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

按照實例10F中之方式，利用實例1E替代實例10E製備標題化合物。

實例1G

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

利用1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(52.7 mg)處理含於二氯甲烷中之實例1D(100 mg)、實例1F(117 mg)及4-(二甲胺基)吡啶(84 mg)過夜。濃縮該反應混合物，及藉由利用包含01% v/v 三氟乙酸之40%至70%乙腈水溶液溶離之反相層析法純化殘質，以提供標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 12.93(s, 1H), 9.42(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.32(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.87(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.68-7.73(m, 2H), 7.45-7.51(m, 2H), 7.34-7.43(m, 2H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.10-7.19(m, 4H), 4.86(s, 2H), 4.10-4.23(m, 1H), 3.83-3.92(m, 2H), 3.32-3.42(m, 2H), 3.00-3.19(m, 4H), 2.67-2.80(m, 6H), 2.14(q, 2H)。

實例2

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例2A

(R)-4-(苯基硫基)-3-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)丁酸第三丁酯

藉由遵循實例10C中所述之程序，利用4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺製備標題化合物。

實例2B

(R)-4-(苯基硫基)-3-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)丁酸

按照實例10D中之方式，利用實例2A替代實例10C製備標題化合物。

實例2C

(R)-4-(4-嗎啉并-4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

按照實例10E中之方式，利用實例2B替代實例10D製備標題化合物。

實例2D

(R)-4-(4-嗎啉并-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

按照實例10F中之方式，利用實例2C替代實例10E製備標題化合物。

實例2E

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

按照實例1G中之方式，利用實例2D替代實例1F製備標題化合物。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 12.91(s, 1H), 8.13(d, 1H), 8.02(d, 1H), 7.96(dd, 1H), 7.79(d, 1H), 7.68(d, 1H), 7.44-7.54(m, 3H), 7.31-7.42(m, 4H), 7.27(t, 2H), 7.18(t, 1H), 7.00(d, 1H), 6.90(d, 1H), 4.84(s, 2H), 4.06(d, 1H), 3.82(t, 2H), 3.57(s, 4H), 3.24-3.39(m, 6H),

3.04(t, 2H), 2.53-2.71(m, 2H), 1.92-2.05(m, 1H), 1.79-1.90(m, 1H)。

實例3

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例3A

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸第三丁酯

利用氫氣淨化含實例5D(0.9 g)及10% Pd-C(0.169 g)之甲醇(50 mL)之混合物及在氫氣氛圍中在環境溫度下攪拌24小時。過濾出不溶物質及濃縮濾液。藉由HPLC純化殘質以提供標題化合物。

實例3B

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)吡啶甲酸

將實例3A(110 mg)溶於二氯甲烷(3 mL)及利用三氟乙酸(3 mL)處理12小時。濃縮該反應混合物以提供標題化合物。

實例3C

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

按照實例1G中之方式，分別利用實例3B及實例2D替代實例1D及實例1F製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 12.87(s, 1H), 11.18(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.97-8.04(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.69(dd, 1H), 7.63(d, 1H), 7.42-7.50(m, 2H), 7.30-7.39(m, 4H), 7.20-7.28(m, 3H), 7.13-7.18(m, 1H), 6.96-7.07(m, 3H), 4.94(s, 2H), 3.97-4.15(m, 3H), 3.23-3.42(m, 8H), 3.01(t, 2H), 2.26-2.48(m, 4H), 1.89-2.04(m, 1H),

1.72-1.87(m, 1H)。

實例4

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲氨基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例4A

4-(3-(二甲氨基)丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由遵循實例10C中所述之程序，利用N',N'-二甲基丙-1,3-二胺替代實例10B製備標題化合物。

實例4B

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲氨基)丙基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，分別利用實例5F及實例4A替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 9.07(s, 1H), 8.86(d, 1H), 8.07(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.52-7.57(m, 2H), 7.23-7.34(m, 5H), 7.14-7.18(m, 2H), 7.06-7.09(m, 3H), 6.89(d, 1H), 6.78(d, 1H), 4.99(s, 2H), 3.82(t, 2H), 3.31(q, 2H), 2.96(t, 2H), 2.89(t, 2H), 2.54(t, 2H), 2.39(t, 2H), 2.20(s, 6H), 1.73-1.80(m, 4H)。

實例5

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{3-(二甲氨基)丙基}胺基}-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例5A

8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-羧酸第三丁酯

在室溫下利用1-乙基-3-[3-(二甲氨基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(9.3 g)處理含於二氯甲烷(78 mL)中之2-(第三丁氧基羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-羧酸(6.7 g)、苯并[d]噻唑-2-胺(5.5 g)及4-二甲氨基吡啶(6.6 g)過夜。該反應混合物係利用二氯甲烷(450 mL)稀釋及利用3% HCl水溶液、水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾及濃縮以提供標題化合物。

實例5B

N-(苯并[d]噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺二鹽酸鹽

在室溫下利用2N HCl(含於醚中，80 mL)處理含於二氯甲烷(70 mL)中之實例5A(6.7 g)過夜。濃縮該反應混合物以提供標題化合物。

實例5C

3-溴-6-氯吡啶甲酸第三丁酯

在0°C向含2-氯-5-溴吡啶甲酸(4 g)及吡啶(9.2 mL)之第三丁醇(33 mL)之溶液中添加對甲苯磺醯氯(7.7 g)。在室溫下攪拌所得混合物12小時。添加飽和NaHCO₃水溶液，及利用乙酸乙酯萃取所得混合物。利用鹽水洗滌合併之有機相，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

實例5D

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-溴吡啶甲酸第三丁酯

在120°C加熱含實例5C(0.736 g)、實例5B(1.62 g)及Cs₂CO₃(4.1 g)之N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)之混合物12小時，冷卻，利用乙酸乙酯稀釋，及利用10%檸檬酸酸化。利用水及鹽水洗滌有機層，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於己烷之0至40%乙酸乙酯溶離之矽膠層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例5E

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-苯基丙基)吡啶甲酸第三丁酯

向含實例5D(200 mg)、[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鉀(II)二氯甲烷(28.9 mg)及2,2'-雙(二苯基膦基)-1,1'-聯萘基(22 mg)之四氫呋喃(3 mL)之混合物添加(3-苯基丙基)溴化鋅(II)(1.42 mL)。在100°C之Biotage微波合成器中加熱所得懸浮液30分鐘。通過燒結玻璃漏斗過濾該反應混合物。濃縮濾液，及藉由利用含於石油醚之40%丙酮溶離之製備型TLC純化殘質，以提供標題化合物。

實例5F

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-(3-苯基丙基)吡啶甲酸

利用三氟乙酸(5 mL)處理含於二氯甲烷(5 mL)中之實例5E(200 mg)係過夜。濃縮溶液以提供標題化合物。

實例5G

4-(3-(二甲胺基)丙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

藉由遵循實例10C中所述之程序，分別利用N',N'-二甲基丙-1,3-二胺及4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺替代實例10B及4-氟-3-硝基苯磺醯胺製備標題化合物。

實例5H

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基}胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，分別利用實例5F及實例5G替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 8.44(d, 1H), 8.16(dd, 1H), 7.76-7.78(m, 2H), 7.49(d, 1H), 7.21-7.30(m, 5H), 7.14-7.19(m, 3H), 7.05-7.08(m, 3H), 6.87(d, 1H), 6.67(d, 1H),

4.96(s, 2H), 3.77(t, 2H), 3.21-3.25(m, 2H), 2.93(t, 2H), 2.84-2.88(m, 2H), 2.54(t, 2H), 2.41(t, 2H), 2.21(s, 6H), 1.70-1.77(m, 4H)。

實例6

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例6A

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-苯乙基吡啶甲酸第三丁酯

藉由遵循實例5E中所述之程序，利用苯乙基溴化鋅(II)替代(3-苯基丙基)溴化鋅(II)製備標題化合物。

實例6B

6-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-3-苯乙基吡啶甲酸

藉由遵循實例5F中所述之程序，利用實例6A替代實例5E製備標題化合物。

實例6C

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲氨基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例6B及實例4A替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 8.98(s, 1H), 8.90(d, 1H), 8.09(dd, 1H), 7.78-7.80(m, 1H), 7.52(d, 1H), 7.38-7.40(m, 1H), 7.23-7.28(m, 4H), 7.14-7.18(m, 3H), 7.07-7.08(m, 3H), 6.77-6.84(m, 2H), 4.79(t, 2H), 3.79(t, 2H), 3.70(t, 1H), 3.57(t, 1H), 3.33(q, 2H), 3.09(t, 2H), 2.95(t, 2H), 2.68(t, 2H), 2.46(t, 2H), 2.26(s,

6H), 1.80-1.84(m, 2H)。

實例 7

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例5G替代實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 8.37(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.81(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.56(d, 1H), 7.26-7.39(m, 7H), 6.75(dd, 1H), 4.91(s, 2H), 3.81(t, 2H), 3.30(s, 2H), 3.04(t, 2H), 2.47(s, 2H), 2.26(s, 6H), 1.84-1.79(m, 2H)。

實例 8

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例 8A

向含實例1B(1.1 g)及三乙胺(1.439 g)之DMF(18 mL)之混合物添加二-1H-咪唑-1-基)甲硫酮(0.76 g)。在室溫下攪拌所得溶液30分鐘，及緩慢添加7 N氨之甲醇溶液(40當量)。攪拌該反應混合物12小時及濃縮以產生標題產物，其用於下一步而無需進一步純化。

實例 8B

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-苯甲基噻唑-4-羧酸乙酯

將NaH(74.9 mg)按份數添加至乙醇(0.109 mL)。在冰浴中冷卻該混合物及在0°C緩慢添加至含2,2-二氯乙酸乙酯(294 mg, 1.87)及2-苯基乙醛(225 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之混合物。在0°C攪拌所得溶液1.5小時及利用醚稀釋。分離層，及利用鹽水洗滌有機層，經

Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮。將殘質添加至含實例8A(690 mg)之N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)之溶液中。在50℃攪拌所得混合物及利用乙酸乙酯稀釋及利用鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾，及濃縮。藉由利用含於庚烷之30%乙酸乙酯溶離之製備型TLC純化殘質，以產生標題產物。

實例8C

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-苯甲基噻唑-4-羧酸

利用含於水(1 mL)之LiOH(289 mg)處理含於四氫呋喃(3 mL)中之實例8B(669 mg)12小時。利用濃HCl酸化該溶液及濃縮。將殘質溶於二氯甲烷及利用鹽水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於庚烷之60% 乙酸乙酯溶離之製備型TLC純化殘質，以提供標題化合物。

實例8D

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例8C及實例5G替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.15(d, 1H), 8.05(dd, 1H), 8.02(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.48(t, 1H), 7.41(d, 1H), 7.36(t, 2H), 7.19-7.21(m, 5H), 7.13-7.15(m, 1H), 7.05(d, 1H), 4.73(s, 2H), 4.40(s, 2H), 3.68(t, 2H), 3.37-3.42(m, 2H), 2.97(t, 2H), 2.92(t, 2H), 2.64(s, 6H), 1.81-1.88(m, 2H)。

實例9

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹

啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例8C及實例4A替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.52(d, 1H), 8.03(d, 1H), 7.91(dd, 1H), 7.79(d, 1H), 7.64(d, 1H), 7.47(t, 1H), 7.34-7.43(m, 4H), 7.17-7.22(m, 4H), 7.11-7.14(m, 1H), 7.07(d, 1H), 4.72(s, 2H), 4.43(s, 2H), 3.67(t, 2H), 3.45(q, 2H), 2.96(t, 2H), 2.87 – 2.90(m, 2H), 2.58(s, 6H), 1.85-1.92(m, 2H)。

實例10

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例10A

(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰氧基)羰基胺基)-4-(苯基硫基)丁酸第三丁酯

向含(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-4-羥基丁酸第三丁酯(2.6 g)之甲苯(15 mL)之溶液中添加1,2-二苯基二硫烷(2.86 g)及三丁基膦(1.588 g)。在Biotage微波合成器加熱所得溶液至110°C持續30分鐘及濃縮。藉由製備型HPLC純化殘質以提供標題化合物。

實例10B

(R)-3-胺基-4-(苯基硫基)丁酸第三丁酯

在25°C利用吡啶(4 mL)處理含於二氯甲烷(16 mL)中之實例10A(3.6 g)6小時。除去溶劑以提供標題化合物。

實例10C

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)-4-(苯基硫基)丁酸第三丁酯

在25°C，利用N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.88 g)處理含於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.23 g)及實例10B(1.49 g)

過夜。利用水洗滌該混合物。經 Na_2SO_4 乾燥有機層，過濾，及濃縮。藉由利用含於己烷之10%乙酸乙酯溶離之快速層析法純化殘質，以產生標題產物。

實例10D

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)-4-(苯基硫基)丁酸

利用2,2,2-三氟乙酸(4 mL)處理含於二氯甲烷(20 mL)中之實例10C(2.3 g)6小時。除去溶劑以提供標題化合物。

實例10E

(R)-4-(4-嗎啉并-4-側氧基-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向含實例10D(0.75 g)及嗎啉(0.318 g)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)之混合物添加N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.445 g)及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(0.699 g)。攪拌該混合物過夜，利用乙酸乙酯稀釋及利用5% HCl水溶液及水洗滌。經 Na_2SO_4 乾燥有機層及濃縮以產生標題化合物。

實例10F

(R)-4-(4-嗎啉并-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在25°C利用1M BH_3 -THF溶液(5 mL)處理含於四氫呋喃(5 mL)中之實例10E(0.68 g)過夜。濃縮溶液，及藉由利用含於二氯甲烷之10%甲醇溶離之快速層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例10G

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1G中所述之程序，分別利用實例10F替代實例1F製備標題化合物。 ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8.77(d, 1H), 8.55(d,

1H), 7.90(dd, 1H), 7.46-7.76(m, 1H), 7.55(d, 1H), 7.39(s, 1H), 7.22-7.29(m, 7H), 7.14-7.18(m, 3H), 6.64(d, 1H), 4.88(s, 2H), 3.93-3.94(m, 1H), 3.74(t, 2H), 3.56-3.62(m, 4H), 3.04-3.07(m, 2H), 2.98(t, 2H), 2.29-2.37(m, 4H), 2.03-2.06(m, 2H), 1.70-1.76(m, 2H)。

實例11

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例11A

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-苯乙基噻唑-4-羧酸乙酯

在0°C向含3-苯基丙醛(2 g)及2,2-二氯乙酸乙酯(2.34 g)之乙醚(11 mL)之溶液中滴加含NaH(0.656 g)之乙醇(0.8 mL)之溶液。在0°C攪拌該反應混合物1.5小時及利用乙醚稀釋。利用鹽水洗滌所得混合物，及經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾及濃縮。真空乾燥殘質及溶於乙醇(1.6 mL)。接著利用含於N,N-二甲基甲醯胺之實例8A(0.5 g)處理所得溶液。在50°C加熱該反應混合物12小時及濃縮。將殘質溶於二氯甲烷及藉由利用含於石油醚之33%乙酸乙酯溶離之製備型TLC純化，以提供標題化合物。

實例11B

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-苯乙基噻唑-4-羧酸

藉由遵循實例8C中所述之程序，利用實例11A替代實例8B製備標題化合物。

實例11C

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-

[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例11B及實例5G替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.15(d, 1H), 8.03-8.06(m, 2H), 7.80(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.48(t, 1H), 7.43(d, 1H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.19-7.24(m, 5H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.04(d, 1H), 4.74(s, 2H), 3.72(t, 2H), 3.21-3.26(m, 4H), 3.00(t, 2H), 2.85-2.89(m, 2H), 2.77(t, 2H), 2.60(s, 6H), 1.71-1.86(m, 2H)。

實例12

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例12A

(R)-N,N-二甲基-4-(苯基硫基)-3-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)丁醯胺

藉由遵循實例10E中所述之程序，利用實例2B及二甲胺替代實例10D及嗎啉製備標題化合物。

實例12B

(R)-4-(4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

藉由遵循實例10F中所述之程序，利用實例12A替代實例10E製備標題化合物。

實例12C

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1G中所述之程序，利用實例12B替代實例1F製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)δ ppm 8.36(s, 1H), 8.04(d, 1H), 7.85(d, 1H), 7.78(d, 2H), 7.51(t, 1H), 7.40-7.43(m, 4H), 7.31(d, 2H), 7.22(t, 2H), 6.88(d, 1H), 6.54(d, 1H), 4.96(s, 2H), 3.77(t, 2H), 2.97-3.06(m, 5H), 2.84-2.96(m, 2H), 2.70(s, 6H), 1.88-2.03(m, 2H)。

實例13

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1C中所述之程序，利用實例11B及實例4A替代實例1A及實例1B製備標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 8.55(d, 2H), 8.04(d, 1H), 7.92(dd, 1H), 7.80(d, 1H), 7.65(d, 1H), 7.48(t, 1H), 7.34-7.44(m, 3H), 7.19-7.24(m, 4H), 7.11-7.15(m, 1H), 7.08(d, 1H), 4.74(s, 2H), 3.72(t, 2H), 3.45(q, 2H), 3.23-3.27(m, 2H), 3.00(t, 2H), 2.90-2.94(m, 2H), 2.75 – 2.79(m, 2H), 2.61(s, 6H), 1.85-1.92(m, 2H)。

實例14

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例14A

(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-4-羥基丁酸第三丁酯

利用BH₃-THF(39.9 mL)處理含於四氫呋喃(2 mL)之(R)-2-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-4-第三丁氧基-4-側氧基丁酸(8.2 g)過夜。該反應混合物係利用水中止及利用二氯甲烷萃取。利用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於石油醚之30%

乙酸乙酯溶離之快速層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例14B

(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰基胺基)-4-(苯基硫基)丁酸第三丁酯

在CME微波合成器中將含實例14A(2.2 g)、三丁基膦(1.23 g)及1,2-二苯基二硫烷(1.81 g)之甲苯(12 mL)之混合物加熱至110°C持續2小時，冷卻及利用乙酸乙酯稀釋。利用鹽水洗滌所得溶液，及有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於石油醚之20%乙酸乙酯溶離之快速層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例14C

(R)-3-胺基-4-(苯基硫基)丁酸第三丁酯

利用哌啶(4.45 mL)處理含於二氯甲烷(50 mL)之實例14B(2.2 g)過夜。利用二氯甲烷稀釋該反應混合物及利用水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於石油醚之30%乙酸乙酯溶離之矽膠層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例14D

(R)-4-(苯基硫基)-3-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)丁酸第三丁酯

將含實例14C(330 mg)、4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(455 mg)及三乙胺(1 mL)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)之混合物加熱至65°C過夜及濃縮。將殘質溶於二氯甲烷及利用水洗滌。有機層經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於石油醚之50%乙酸乙酯溶離之矽膠層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例14E

(R)-4-(苯基硫基)-3-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)丁酸

利用三氟乙酸(0.347 mL)處理含於二氯甲烷(2 mL)之實例14D(250 mg)2小時。濃縮該反應混合物以提供標題化合物。

實例14F

(R)-4-(4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

利用1M BH₃-THF(1.204 mL)處理含於四氫呋喃(1 mL)之實例14E(60 mg)過夜。利用水中止該反應混合物，及利用二氯甲烷萃取所得含水混合物。利用鹽水洗滌合併之有機層，經MgSO₄乾燥，過濾及濃縮。藉由利用含於二氯甲烷之14%甲醇溶離之快速層析法純化殘質，以提供標題化合物。

實例14G

(R)-2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-N-(4-(4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯基磺醯基)噻唑-4-甲醯胺

在50°C攪拌含實例1A(20 mg)、實例14F(22.2 mg)、HATU(六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎗，17.4 mg)、三乙胺(0.007 mL)及4-(二甲胺基)吡啶(5.6 mg)之二氯甲烷之混合物過夜。將該反應混合物冷卻至室溫及濃縮。藉由利用包含0.1 % v/v三氟乙酸之40至80%乙腈水溶液之梯度溶離之HPLC純化殘質，以提供標題化合物。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆): 12.90(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.91(d, 1H), 7.79(d, 1H), 7.66(d, 1H), 7.47(dd, 3H), 7.38(t, 2H), 7.34(d, 3H), 7.27(t, 2H), 7.17(t, 1H), 6.95-7.07(m, 2H), 4.83(s, 2H), 4.70(t, 1H), 4.07(s, 1H), 3.79(s, 2H), 3.40-3.50(m, 2H), 3.04(t, 2H), 1.91-1.83(m, 1H), 1.80-1.71(m, 1H), 1.24(s, 1H)。

實例15

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{3-(二甲胺基)丙基}胺基}-3-硝

基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例15A

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-碘噻唑-4-羧酸甲酯

向含實例1B(2 g)及2-氯-5-碘噻唑-4-羧酸甲酯(1.66 g)之N,N-二甲基乙醯胺(10 mL)之溶液中添加Cs₂CO₃(8.5 g)。在60℃攪拌該混合物過夜，接著冷卻至室溫及利用5% HCl水溶液酸化。利用二氯甲烷萃取所得混合物及利用水、鹽水洗滌及經Na₂SO₄乾燥，及濃縮。藉由利用含於二氯甲烷之5%甲醇溶離之快速層析法純化殘質，以產生標題化合物。

實例15B

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-碘噻唑-4-羧酸甲酯

向含實例15A(2.0g)及(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.2 g)之二氯甲烷(20 mL)之溶液中添加三乙胺(1.55 g)。在室溫下攪拌該混合物過夜及濃縮。藉由利用含於己烷20% 乙酸乙酯之溶離之快速層析法純化殘質，以產生標題化合物。

實例15C

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-(3-苯基丙-1-炔基)噻唑-4-羧酸甲酯

向含實例15B(1.69 g)之四氫呋喃(30 mL)之溶液中添加雙(三苯基膦)二氯化鈣(II)(88mg)、CuI(4.8 mg)、丙-2-炔基苯(584 mg)及三乙胺(1.5 mL)。在室溫下攪拌該混合物3小時，利用乙醚稀釋及利用水及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾，及濃縮。藉由利用含於己烷之10%乙酸乙酯溶離之快速層析法純化殘質，以產生標題化合物。

實例15D

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基((2-(三甲基甲矽烷基)乙氧基)甲基)胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-(3-苯基丙基)噻唑-4-羧酸甲酯

向含實例15C(1.2 g)之乙酸乙酯(120 mL)之溶液中添加Pd/C(500 mg, 5%)。在氫氣氛圍中(氣泡)攪拌該混合物過夜。過濾掉不溶物質及利用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液以提供標題化合物。

實例15E

2-(8-(苯并[d]噻唑-2-基胺甲醯基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-基)-5-(3-苯基丙基)噻唑-4-羧酸

利用三氟乙酸(30 mL)處理含於二氯甲烷(30 mL)中之實例15D(1.2 g)過夜。濃縮該混合物，及將殘質溶於乙酸乙酯(400 mL)及利用NaHCO₃水溶液、水，及鹽水洗滌。經Na₂SO₄乾燥有機層，過濾及濃縮。將殘質溶於四氫呋喃(20 mL)及甲醇(10 mL)之溶劑混合物及利用含氫氧化鋰一水合物(1.2 g)之水(10 mL)之溶液處理過夜。濃縮該混合物。將殘質懸浮於乙酸乙酯(400 mL)，利用2N HCl水溶液(60 mL)及鹽水洗滌，經Na₂SO₄乾燥，過濾及濃縮以提供標題化合物。

實例15F

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

藉由遵循實例1G中所述之程序，分別利用實例15E及實例4A替代實例1D及實例1F製備標題化合物。¹H NMR(300 MHz, DMSO-d₆)δ ppm 12.88(s, 1H), 9.23(s, 1H), 8.69(m, 2H), 8.00(m, 2H), 7.74(m, 2H), 7.43(m, 5H), 7.16(m, 7H), 4.80(s, 2H), 3.91(t, 2H), 3.05(m, 8H), 2.75(m, 6H), 1.85(m, 4H)。

已考慮可利用與在文中之反應圖及實驗章節中所述之彼等類似

的方法製備下列式(I)之化合物。

實例16

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例17

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例18

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例19

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例20

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例21

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例22

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例23

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例24

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例25

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例26

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例27

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例28

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例29

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例30

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例31

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例32

2-(6-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例33

2-(4-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例34

2-(6-{[(4-{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例35

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑
 并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例36

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并
 [4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例37

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑
 并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例38

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡
 啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例39

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并
 [1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例40

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡
 嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例41

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三
 氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并

[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例42

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例43

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例44

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例45

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例46

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例47

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例48

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例49

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例50

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例51

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例52

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例53

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例54

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并

[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例55

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例56

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例57

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例58

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例59

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例60

2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例61

2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例62

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例63

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例64

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例65

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例66

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例67

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]

吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例68

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例69

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例70

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例71

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例72

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例73

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例74

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例75

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例76

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例77

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例78

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例79

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例80

2-(6-{{[(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例81

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例82

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例83

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例84

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例85

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例86

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例87

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例88

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例89

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例90

2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噁嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例91

2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噁嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例92

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例93

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{[(3-氟-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例94

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例95

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例96

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例97

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例98

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例99

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例100

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例101

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例102

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例103

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例104

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例105

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例106

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-

基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例107

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例108

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例109

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例110

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例111

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例112

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例113

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例114

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例115

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例116

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例117

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例118

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例119

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-

1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例120

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例121

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例122

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例123

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例124

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例125

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例126

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例127

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例128

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例129

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例130

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例131

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例132

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例133

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例134

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例135

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例136

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例137

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例138

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例139

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例140

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例141

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例142

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

實例143

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺

【符號說明】

無

【補充序列表】

<110> 朱德, 安卓 S
蘇爾斯, 安卓 J
陶, 志福

<120> 用於治療癌症及免疫與自體免疫疾病之細胞凋亡誘導劑

<130> A71464/173973

<140> 102129032
<141> 2013-08-13

<150> 61/682,370 US
<151> 2012-08-13

<160> 1

<170> FASTSEQ FOR WINDOWS VERSION 4.0

<210> 1
<211> 16
<212> PRT
<213> 人工序列

<220>
<223> F-BAK 肽探針

<220>
<221> MOD_RES
<222> 1
<223> GLY 係經乙醯基修飾

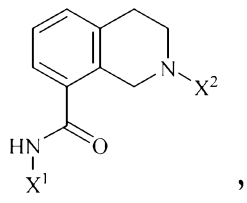
<220>
<221> MOD_RES
<222> 13
<223> LYS 係經 6-FAM 修飾

<220>
<221> MOD_RES
<222> 16
<223> ARG 係經 NH₂ 修飾

<400> 1
GLY GLN VAL GLY ARG GLN LEU ALA ILE ILE GLY ASP LYS ILE ASN ARG
1 5 10 15

申請專利範圍

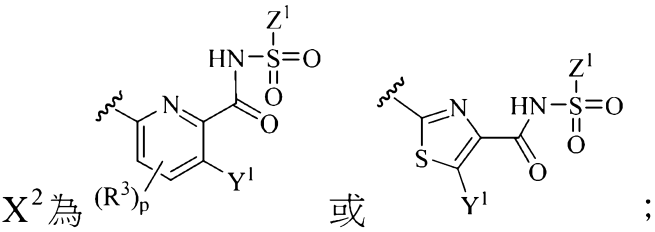
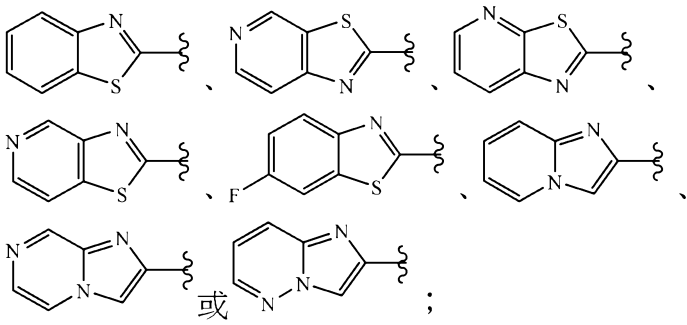
1. 一種具有式(I')之化合物或其醫藥上可接受的鹽，



式(I')

其中

X¹為



Y¹為氫或(CH₂)_tR⁵；

R³係不存在；

R⁵為苯基；

t為1、2或3；

p為0；

Z¹為苯基或吡啶基；

其中Z¹經2個獨立地選自SO₂R¹⁰、NHR¹⁰、NO₂、F、或CF₃之取代基取代；

R¹⁰為R¹⁴；

R¹⁴為烷基，其為未經取代或經1或2或3個獨立地選自R¹⁵、

OR¹⁵、SR¹⁵、N(R¹⁵)₂、OH、CF₃、F及Cl之取代基取代；

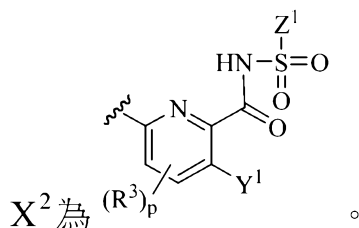
R¹⁵為R¹⁶、R¹⁸或R¹⁹；

R¹⁶為苯基；

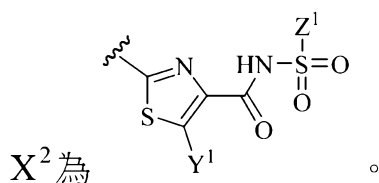
R¹⁸為嗎啉基；及

R¹⁹為烷基。

2. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中



3. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中



4. 如請求項2或3之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

Y¹為氫。

5. 如請求項2或3之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

Y¹為(CH₂)_tR⁵；R⁵為芳基；及t為1、2或3。

6. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

Z¹為苯基。

7. 如請求項6之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中

Z¹係經NHR¹⁰及SO₂CF₃、SO₂CF₂Cl、CF₃、NO₂或F取代。

8. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基
硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯
基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基
硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯
基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-
硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-
四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-
[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-
2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-
硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-
四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-
[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙
基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-
2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙
基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-
四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基
硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基)胺基}-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基)胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(4-{{(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{{(4-{{(3-(二甲胺基)丙基)胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-硝基苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-3-

硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻

唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-

[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-
氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-
{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺
甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-
{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺
甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-
([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-
N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-
([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-
N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-
([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-{{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-
(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-
N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

- 2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(6-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- 2-(4-{[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；
- N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶

-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[3-(甲基磺醯基)-4-{[(2R)-

4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[4-([3-(甲基磺醯基)-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-[(3-氟-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-[(3-氟-4-[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基]胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{{(3-氟-4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}苯基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-

(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-N-([1,3]噻唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[4-({[4-{{(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}胺甲醯基)-1,3-噁唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{[4-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基]磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡啶-2-

基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[5,4-c]吡
啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-
基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡
啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-
基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-
基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基
苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-
1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基

苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-苯氧基丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-b]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-N-([1,3]噻唑并[5,4-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-([1,3]噁唑并[4,5-c]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-a]吡嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(咪唑并[1,2-b]噻嗪-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(6-{{(6-{{(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基}胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基}胺甲醯基}吡啶-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-

2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

2-(4-{[(6-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-N-(6-氟-1,3-苯并噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；及

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺。

9. 如請求項1之化合物或其醫藥上可接受的鹽，其中該化合物係選自由如下組成之群：

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噁唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-(6-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}吡啶-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噁唑-2-基)-2-[6-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)吡啶-2-基]-1,2,3,4-

四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(5-苯甲基-4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(嗎啉-4-基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-(二甲胺基)-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(2-苯基乙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-(4-{[(4-{[(2R)-4-羥基-1-(苯基硫基)丁-2-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]胺甲醯基}-1,3-噻唑-2-基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺；及

N-(1,3-苯并噻唑-2-基)-2-[4-{[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-

硝基苯基)磺醯基]胺甲醯基}-5-(3-苯基丙基)-1,3-噻唑-2-基]-1,2,3,4-四氫異喹啉-8-甲醯胺。

10. 一種用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的組合物，該組合物包含賦形劑及治療有效量之如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽。
11. 一種如請求項1至9中任一項之化合物或其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞源淋巴性惡性腫瘤、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌的藥劑。