



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 101969951 B

(45) 授权公告日 2012. 10. 31

(21) 申请号 200880124223. 1

(22) 申请日 2008. 11. 14

(30) 优先权数据

60/988, 479 2007. 11. 16 US

(85) PCT申请进入国家阶段日

2010. 07. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/US2008/083478 2008. 11. 14

(87) PCT申请的公布数据

W02009/064938 EN 2009. 05. 22

(73) 专利权人 雅培制药有限公司

地址 美国伊利诺伊州

(72) 发明人 P·巴德威尔 T·加于尔

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 权陆军 刘健

(51) Int. Cl.

A61K 31/496(2006. 01)

A61K 31/635(2006. 01)

A61P 19/02(2006. 01)

(56) 对比文件

CN 1867551 A, 2006. 11. 22, 权利要求书.

CN 1856490 A, 2006. 11. 01, 权利要求书.

WO 2006011005 A, 2006. 02. 02, 权利要求书.

WO 2005049594 A1, 2005. 06. 02, 权利要求书.

US 5965745 A, 1999. 10. 12, 权利要求书.

WO 2006124875 A, 2006. 11. 23, 权利要求书.

贾晓益等. 白芍总苷对胶原性关节炎滑膜组织中 Bcl22、Bax 表达的影响. 《安徽医科大学学报》. 2006, 第 41 卷(第 2 期), 143-146.

审查员 张婷

权利要求书 1 页 说明书 57 页 附图 2 页

(54) 发明名称

化合物在制备治疗关节炎的药物中的方法

(57) 摘要

本文公开了预防或治疗关节炎的方法。

1. N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺用于制备在哺乳动物中治疗关节炎的药物的用途。

2. N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺用于制备在哺乳动物中治疗关节炎的药物的用途。

化合物在制备治疗关节炎的药物中的方法

发明领域

[0001] 本发明涉及涉及治疗关节炎的方法。

[0002] 发明背景

[0003] 关节炎是年龄超过 55 岁的人残疾的主要原因。关节炎可以由关节创伤、自身免疫性疾病或者简单地作为年龄增加的结果引起。因此在治疗领域对治疗关节炎的方法具有现实需要。

[0004] 附图简述

[0005] 图 1 显示施用 N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺后小鼠爪肿胀的减轻(实施例 A)。

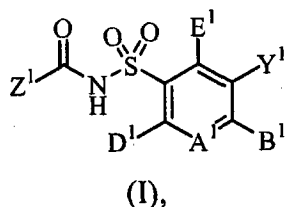
[0006] 图 2 显示施用 N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺后小鼠巨噬细胞激活综合征(MAS)的减轻(实施例 A)。

[0007] 图 3 显示施用 N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺后小鼠骨容量的增加(实施例 A)。

[0008] 发明概述

[0009] 本发明的一个实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用具有式(I)的化合物

[0010]



[0011] 或者其治疗上可接受的盐、前药或前药的盐,其中

[0012] A^1 是 N 或 C(A^2);

[0013] A^2 、 B^1 、 D^1 及 E^1 中的一个或两个或三个或每一个是独立地选择的 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NR^1C(O)NHR^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 或 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, 而其余是独立地选择的 H、F、Cl、Br、I、CN、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$; 并且

[0014] Y^1 是 H、CN、 NO_2 、 $C(O)OH$ 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 R^{17} 、 OR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 SR^{17} 、 NH_2 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $NHC(O)R^{17}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{17}$ 、 $C(O)N(R^{17})_2$ 、 $NHS(O)R^{17}$ 或 $NHSO_2R^{17}$;

[0015] 或者

[0016] B^1 及 Y^1 与其连接的原子共同是咪唑或三唑; 并且

[0017] A^2 、 D^1 及 E^1 中的一个或两个或每一个是独立地选择的 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NHC(O)NHR^1$ 、 $N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$ 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 或 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ ，而其余是独立地选择的 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $CF_2CF_2CF_3$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0018] R^1 是 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 ；

[0019] R^{1A} 是烷基、 C_3-C_6 -链烯基或 C_3-C_6 -炔基；

[0020] R^2 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{2A} 耦合的苯基； R^{2A} 是环烷烃或杂环烷烃；

[0021] R^3 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{3A} 耦合的杂芳基； R^{3A} 是环烷烃或杂环烷烃；

[0022] R^4 是环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{4A} 耦合； R^{4A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0023] R^5 是烷基、链烯基或炔基，其各自是未被取代的或者被 1 个或 2 个或 3 个独立地选择的下列基团取代： R^6 、 $NC(R^{6A})(R^{6B})$ 、 R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^7$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^7 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^7$ 、OH、(O)、 $C(O)OH$ 、 N_3 、CN、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br 或 I；

[0024] R^6 是未被取代的或者被以下基团取代的 C_2-C_5 -螺烷基：OH、(O)、 N_3 、CN、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br、I、 NH_2 、 $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ ；

[0025] R^{6A} 及 R^{6B} 是独立地选择的烷基或者与其连接的 N 共同是 R^{6C} ；

[0026] R^{6C} 是吡丙啶-1-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基，其各自具有一个 CH_2 部分，该 CH_2 部分是未被取代的或者被 O、 $C(O)$ 、 $CNOH$ 、 $CNOCH_3$ 、S、 $S(O)$ 、 SO_2 或 NH 取代；

[0027] R^7 是 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} ；

[0028] R^8 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{8A} 耦合的苯基； R^{8A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0029] R^9 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{9A} 耦合的杂芳基； R^{9A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0030] R^{10} 是 C_3-C_{10} -环烷基、 C_4-C_{10} -环烯基、 C_3-C_{10} -杂环烷基或 C_4-C_{10} -杂环烯基，其各自是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{10A} 耦合； R^{10A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0031] R^{11} 是烷基、链烯基或炔基，其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列基团取代： R^{12} 、 OR^{12} 、 NHR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{12}$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、OH、(O)、 $C(O)OH$ 、 N_3 、CN、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br 或 I；

[0032] R^{12} 是 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；

[0033] R^{13} 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{13A} 耦合的苯基； R^{13A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0034] R^{14} 是杂芳基，其各自是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{14A} 耦合； R^{14A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0035] R^{15} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基，其各自是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{15A} 耦合； R^{15A} 是环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基；

[0036] R^{16} 烷基、链烯基或炔基；

[0037] R^{17} 是 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 或 R^{21} ；

[0038] R^{18} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{18A} 稠合的苯基 ; R^{18A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0039] R^{19} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{19A} 稠合的杂芳基 ; R^{19A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0040] R^{20} 是 C_3-C_{10} - 环烷基、 C_4-C_{10} - 环烯基、 C_3-C_{10} - 杂环烷基或 C_4-C_{10} - 杂环烯基, 其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{20A} 稠合 ; R^{20A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0041] R^{21} 是烷基、链烯基或炔基, 其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列基团取代 : R^{22} 、 OR^{22} 、 NHR^{22} 、 $N(R^{22})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{22}$ 、 $C(O)N(R^{22})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ;

[0042] R^{22} 是 R^{23} 、 R^{24} 或 R^{25} ;

[0043] R^{23} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{23A} 稠合的苯基 ; R^{23A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0044] R^{24} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{24A} 稠合的杂芳基 ; R^{24A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0045] R^{25} 是 C_3-C_6 - 环烷基、 C_4-C_6 - 环烯基、 C_3-C_6 - 杂环烷基或 C_4-C_6 - 杂环烯基, 其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{25A} 稠合 ; R^{25A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0046] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} , 其各自被 R^{28} 、 R^{29} 或 R^{30} 取代, 其各自被以下基团取代 : F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CH_2R^{37} 、 $CH(R^{31})(R^{37})$ 、 $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ 、 $C(O)R^{37}$ 、 OR^{37} 、 SR^{37} 、 $S(O)R^{37}$ 、 SO_2R^{37} 、 NHR^{37} 或 $N(R^{32})R^{37}$;

[0047] R^{26} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的苯基 ;

[0048] R^{27} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的杂芳基 ;

[0049] R^{28} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{28A} 稠合的苯基 ; R^{28A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0050] R^{29} 是杂芳基或 R^{29A} ; R^{29A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0051] R^{30} 是环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基, 其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{30A} 稠合 ; R^{30A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0052] R^{31} 和 R^{31A} 是独立地选择的 F 、 Cl 、 Br , 或独立地选择的烷基, 或者结合在一起并且是 C_2-C_5 - 螺烷基 ;

[0053] R^{32} 是 R^{33} 、 $C(O)R^{33}$ 或 $C(O)OR^{33}$;

[0054] R^{33} 是 R^{34} 或 R^{35} ;

[0055] R^{34} 是未稠合的或者与芳基、杂芳基或 R^{34A} 稠合的苯基 ; R^{34A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0056] R^{35} 是未被取代的或者被 R^{36} 取代的烷基 ;

[0057] R^{36} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{36A} 稠合的苯基 ; R^{36A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0058] R^{37} 是 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} , 其各自被以下基团取代 : F 、 Cl 、 Br 、 I 、 R^{41} 、 OR^{41} 、 NHR^{41} 、 $N(R^{41})_2$ 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、 SR^{41} 、 $S(O)R^{41}$ 或 SO_2R^{41} ;

[0059] R^{38} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{38A} 稠合的苯基 ; R^{38A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃 ;

[0060] R^{39} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{39A} 稠合的杂芳基 ; R^{39A} 是环烷烃、环烯烃、杂环

烷烃或杂环烯烃；

[0061] R^{40} 是 C_3-C_8 -环烷基、 C_4-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -杂环烷基或 C_4-C_8 -杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{40A} 稠合； R^{40A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0062] R^{41} 是 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 或 R^{45} ；

[0063] R^{42} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{42A} 稠合的苯基； R^{42A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0064] R^{43} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{43A} 稠合的杂芳基； R^{43A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0065] R^{44} 是 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烯基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{44A} 稠合； R^{44A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0066] R^{45} 是烷基、链烯基或炔基，其各自是未被取代的或者被一个或两个独立地选择的下列取代基取代： R^{46} 、 OR^{46} 、 NHR^{46} 、 $N(R^{46})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{46}$ 、 $C(O)N(R^{46})_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

[0067] R^{46} 是 R^{47} 、 R^{48} 或 R^{49} ；

[0068] R^{47} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{47A} 稠合的苯基； R^{47A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0069] R^{48} 是杂芳基或 R^{48A} ； R^{48A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0070] R^{49} 是 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烯基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{49A} 稠合； R^{49A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0071] 其中每一上述环部分独立地是未取代的，进一步未取代的，被一个或两个或三个或四个或五个独立地选择的下列取代基取代或进一步取代的： R^{50} 、 OR^{50} 、 SR^{50} 、 $S(O)R^{50}$ 、 SO_2R^{50} 、 $C(O)R^{50}$ 、 $CO(O)R^{50}$ 、 $OC(O)R^{50}$ 、 $OC(O)OR^{50}$ 、 NH_2 、 NHR^{50} 、 $N(R^{50})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{50}$ 、 $C(O)N(R^{50})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHOR^{50}$ 、 $C(O)NHSO_2R^{50}$ 、 $C(O)NR^{55}SO_2R^{50}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{50} 、 $SO_2N(R^{50})_2$ 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 $C(O)H$ 、 $C(O)OH$ 、 $C(N)NH_2$ 、 $C(N)NHR^{50}$ 、 $C(N)N(R^{50})_2$ 、 OH 、 (O) 、 N_3 、 NO_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或者 I ；

[0072] R^{50} 是 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 或 R^{54} ；

[0073] R^{51} 是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{51A} 稠合的苯基； R^{51A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0074] R^{52} 是杂芳基或 R^{52A} ； R^{52A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0075] R^{53} 是 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烯基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{53A} 稠合； R^{53A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

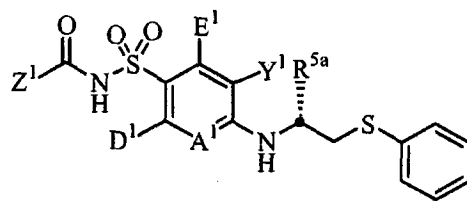
[0076] R^{54} 是烷基、链烯基或炔基，其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列基团取代： R^{55} 、 OR^{55} 、 SR^{55} 、 $S(O)R^{55}$ 、 SO_2R^{55} 、 NHR^{55} 、 $N(R^{55})_2$ 、 $C(O)R^{55}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{55}$ 、 $NHC(O)R^{55}$ 、 $NHSO_2R^{55}$ 、 $NHC(O)OR^{55}$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^{55} 、 $SO_2N(R^{55})_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^{55}$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；

[0077] 并且

[0078] R^{55} 是烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -杂环烷基或者 C_4-C_6 -杂环烷基，

[0079] 其优选的实施方案是具有式 (I)-a 的化合物

[0080]



(I)-a,

[0081] 及其治疗可接受的盐, 其中

[0082] R^{5a} 是氢、烷基、链烯基或炔基, 其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列取代基取代: R^6 、 $NC(R^{6A})(R^{6B})$ 、 R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^7$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^7 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^7$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 (O) 、 N_3 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I 。

[0083] 另一个实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法, 所述方法包括向哺乳动物施用具有式 (I) 的化合物或者其治疗可接受的盐, 其中

[0084] A^1 是 $C(A^2)$;

[0085] A^2 、 B^1 、 D^1 及 E^1 中的一个或两个或三个或每一个是独立地选择的 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NR^1C(O)NHR^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 或 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, 而其余是独立地选择的 H 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;

[0086] Y^1 是 H 、 CN 、 NO_2 、 $C(O)OH$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CF_3 、 OCF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_2CF_3 、 R^{17} 、 OR^{17} 、 $C(O)R^{17}$ 、 $C(O)OR^{17}$ 、 SR^{17} 、 NH_2 、 NHR^{17} 、 $N(R^{17})_2$ 、 $NHC(O)R^{17}$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{17}$ 、 $C(O)N(R^{17})_2$ 、 $NHS(O)R^{17}$ 或 $NHSO_2R^{17}$;

[0087] R^1 是 R^2 、 R^4 或 R^5 ;

[0088] R^{1A} 是烷基、 C_3-C_6 -链烯基或 C_3-C_6 -炔基;

[0089] R^2 是未耦合的或者与苯或杂芳烃耦合的苯基;

[0090] R^4 是环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基, 其各自是未耦合的或者与苯或杂芳烃耦合;

[0091] R^5 是烷基、链烯基或炔基, 其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列基团取代: $NC(R^{6A})(R^{6B})$ 、 R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^7$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 OH 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 CN 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ;

[0092] R^{6A} 及 R^{6B} 是独立地选择的烷基或者与其连接的 N 共同是 R^{6C} ;

[0093] R^{6C} 是吡丙啶-1-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基;

[0094] R^7 是 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} ;

[0095] R^8 是未耦合的或者与苯、杂芳烃或 R^{8A} 耦合的苯基; R^{8A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0096] R^9 是未耦合的或者与苯或杂芳烃耦合的杂芳基;

[0097] R^{10} 是 C_3-C_{10} -环烷基、 C_4-C_{10} -环烯基、 C_3-C_{10} -杂环烷基或 C_4-C_{10} -杂环烯基, 其各自是未耦合的或者与苯或杂芳烃耦合;

[0098] R^{11} 是烷基、链烯基或炔基, 其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地

选择的下列基团取代： R^{12} 、 OR^{12} 、 NHR^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{12}$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、OH、(O)、 $C(O)OH$ 、CN、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br 或 I；

[0099] R^{12} 是 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ；

[0100] R^{13} 是未稠合的或者与杂环烷烃稠合的苯基；

[0101] R^{14} 是杂芳基，其各自是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合；

[0102] R^{15} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0103] R^{16} 烷基、链烯基或炔基；

[0104] R^{17} 是烷基、链烯基或炔基，其各自是未被取代的或者被一个或两个或三个独立地选择的下列基团取代： R^{22} 、 OR^{22} 、 NHR^{22} 、 $N(R^{22})_2$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^{22}$ 、 $C(O)N(R^{22})_2$ 、OH、(O)、 $C(O)OH$ 、CN、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br 或 I；

[0105] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ，其各自被 R^{28} 、 R^{29} 或 R^{30} 取代，其各自被 F、Cl、Br、I、 CH_2R^{37} 、 $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ 、 $C(O)R^{37}$ 、 OR^{37} 、 SR^{37} 、 $S(O)R^{37}$ 、 SO_2R^{37} 、 NHR^{37} 或 $N(R^{32})R^{37}$ 取代；

[0106] R^{26} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的苯基；

[0107] R^{27} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的杂芳烃；

[0108] R^{28} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的苯基；

[0109] R^{29} 是杂芳基或 R^{29A} ； R^{29A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0110] R^{30} 是环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯、杂芳烃或 R^{30A} 稠合； R^{30A} 是环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0111] R^{31} 及 R^{31A} 结合在一起并且是 C_2-C_5 -螺烷基；

[0112] R^{37} 是 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} ，其各自被 F、Cl、Br、I、 R^{41} 、 OR^{41} 、 NHR^{41} 、 $N(R^{41})_2$ 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、 SR^{41} 、 $S(O)R^{41}$ 或 SO_2R^{41} 取代；

[0113] R^{38} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的苯基；

[0114] R^{39} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的杂芳基；

[0115] R^{40} 是 C_3-C_8 -环烷基、 C_4-C_8 -环烯基、 C_3-C_8 -杂环烷基或 C_4-C_8 -杂环烯基；

[0116] R^{41} 是 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 或 R^{45} ；

[0117] R^{42} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的苯基；

[0118] R^{43} 是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合的杂芳基；

[0119] R^{44} 是 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烯基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烯基；

[0120] R^{45} 是烷基；

[0121] 其中每一上述环部分独立地是未取代的，进一步未取代的，被一个或两个或三个或四个或五个独立地选择的下列取代基取代或进一步取代的： R^{50} 、 OR^{50} 、 SR^{50} 、 SO_2R^{50} 、 $C(O)R^{50}$ 、 $CO(O)R^{50}$ 、 NH_2 、 NHR^{50} 、 $N(R^{50})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHSO_2R^{50}$ 、 $C(O)OH$ 、OH、(O)、 CF_3 、 OCF_3 、F、Cl、Br 或 I；

[0122] R^{50} 是 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 或 R^{54} ；

[0123] R^{51} 是未稠合的或者与苯稠合的苯基；

[0124] R^{52} 是杂芳基；

[0125] R^{53} 是 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烯基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烯基，其各自是未稠合的或者与苯或杂芳烃稠合；

[0126] R^{54} 是烷基，其是未被取代的或者被 R^{55} 、 OR^{55} 、 SR^{55} 或 $N(R^{55})_2$ 取代；

[0127] 并且

[0128] R^{55} 是烷基、链烯基、炔基、苯基、杂芳基、 C_3-C_6 -环烷基、 C_4-C_6 -环烷基、 C_3-C_6 -杂环烷基或 C_4-C_6 -杂环烷基。

[0129] 还另一实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用具有式 (I) 的化合物或者其治疗可接受的盐,其中

[0130] A^1 是 $C(A^2)$;

[0131] A^2 、 B^1 、 D^1 及 E^1 中的一个或两个或三个或每一个是独立地选择的 R^1 、 OR^1 、 SO_2R^1 、 $C(O)OR^1$ 、 NHR^1 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$, 而其余是独立地选择的 H、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$; R^{1A} 是烷基;

[0132] Y^1 是 H、CN、 NO_2 、F、Cl、Br、I、 CF_3 、 R^{17} 、 NH_2 、 $C(O)NH_2$;

[0133] R^1 是苯基、 R^4 或 R^5 ;

[0134] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[0135] R^5 是烷基,其是未被取代的或者被一个或两个独立地选择的下列基团取代: R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 SO_2R^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^7$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 (O) 、 $C(O)OH$ 、 NH_2 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、F、Cl、Br 或 I;

[0136] R^7 是 R^8 、 R^9 、 R^{10} 或 R^{11} ;

[0137] R^8 是未稠合的或者与杂环烷烃稠合的苯基;

[0138] R^9 是未稠合的或者与苯稠合的杂芳基;

[0139] R^{10} 是 C_3-C_{10} -环烷基、 C_3-C_{10} -杂环烷基或 C_4-C_{10} -杂环烯基;

[0140] R^{11} 是烷基,其是未被取代的或者被以下基团取代: R^{12} 、 $N(R^{12})_2$ 、 $C(O)N(R^{12})_2$ 、OH、 $C(O)OH$ 、 CF_3 、F、Cl、Br 或 I;

[0141] R^{12} 是 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 或 R^{16} ;

[0142] R^{13} 是未稠合的或者与杂环烷烃稠合的苯基;

[0143] R^{14} 是杂芳基;

[0144] R^{15} 是杂环烷烃;

[0145] R^{16} 是烷基;

[0146] R^{17} 是烷基;

[0147] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ,其各自被 R^{30} 取代,其各自被 CH_2R^{37} 或 $C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$ 取代;

[0148] R^{26} 是苯基;

[0149] R^{27} 是杂芳基;

[0150] R^{30} 是环烯基、杂环烷基或杂环烯基,其各自是未稠合的或者与杂环烷烃稠合;

[0151] R^{31} 及 R^{31A} 结合在一起并且是 C_2-C_5 -螺烷基;

[0152] R^{37} 是 R^{38} 、 R^{39} 或 R^{40} ,其各自被以下基团取代:F、Cl、Br、I、 R^{41} 、 $NHC(O)OR^{41}$ 、 SR^{41} 或 SO_2R^{41} ;

[0153] R^{38} 是未稠合的或者与苯稠合的苯基;

[0154] R^{39} 是杂芳基;

[0155] R^{40} 是 C_4-C_8 -环烯基或 C_4-C_8 -杂环烯基;

[0156] R^{41} 是 R^{42} 、 R^{43} 、 R^{44} 或 R^{45} ;

[0157] R^{42} 是未稠合的或者与苯或杂芳基稠合的苯基;

- [0158] R^{43} 是未稠合的或者与苯稠合的杂芳基；
- [0159] R^{44} 是 C_3-C_6 -杂环烷基；
- [0160] R^{45} 是烷基；
- [0161] 其中每一上述环部分独立地是未取代的，进一步未取代的，被一个或两个独立地选择的下列取代基取代或进一步取代的： R^{50} 、 OR^{50} 、 SR^{50} 、 SO_2R^{50} 、 $C(O)R^{50}$ 、 $CO(O)R^{50}$ 、 NH_2 、 NHR^{50} 、 $N(R^{50})_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 $C(O)NHSO_2R^{50}$ 、 $C(O)OH$ 、 OH 、 (O) 、 CF_3 、 OCF_3 、 F 、 Cl 、 Br 或 I ；
- [0162] R^{50} 是 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 或 R^{54} ；
- [0163] R^{51} 是与苯稠合的苯基；
- [0164] R^{52} 是杂芳基；
- [0165] R^{53} 是 C_3-C_6 -环烷基或 C_3-C_6 -杂环烷基，其各自是未稠合的或者与苯稠合；
- [0166] R^{54} 是烷基，其是未被取代的或者被以下基团取代： R^{55} 、 SR^{55} 或 $N(R^{55})_2$ ；
- [0167] 并且
- [0168] R^{55} 是烷基、苯基或 C_3-C_6 -杂环烷基。
- [0169] 还另一实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法，所述方法包括向哺乳动物施用具有式 (I) 或式 (I)-a 的代表性化合物，所述代表性化合物是
- [0170] $N-(4-(4-((1,1'-\text{联苯})-2\text{-基甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0171] $N-(4-(4-((4'-\text{氯}(1,1'-\text{联苯})-2\text{-基})\text{甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0172] $4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-N-(4-(4-((4'-\text{甲氧基}(1,1'-\text{联苯})-2\text{-基})\text{甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0173] $4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-N-(4-(4-((4'-\text{氟}(1,1'-\text{联苯})-2\text{-基})\text{甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0174] $4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-N-(4-(4-((4'-\text{甲基硫基}(1,1'-\text{联苯})-2\text{-基})\text{甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0175] $N-((4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-3\text{-硝基苯基})\text{磺酰基})-4-(4-(4'-\text{苯基}-1,1'-\text{联苯}-2\text{-基甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰胺})$ ，
- [0176] $4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-3\text{-硝基}-N-(4-(4-((4'-\text{苯氧基}(1,1'-\text{联苯})-2\text{-基})\text{甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})\text{苯磺酰胺})$ ，
- [0177] $N-(4-(4-((1,1'-\text{联苯})-2\text{-基甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-4-((1,1\text{-二甲基}-2-(\text{苯基硫基})\text{乙基})\text{氨基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0178] $N-(4-(4-((1,1'-\text{联苯})-2\text{-基甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((\text{苯基硫基})\text{甲基})\text{丙基})\text{氨基})-3\text{-硝基苯磺酰胺})$ ，
- [0179] $N-(4-(4-((1,1'-\text{联苯})-2\text{-基甲基})\text{哌嗪}-1\text{-基})\text{苯甲酰基})-3\text{-硝基}-4-((2-(\text{苯基硫基})\text{乙基})\text{氨基})\text{苯磺酰胺})$ ，

[0180] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0181] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0182] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0183] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0184] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-5-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0185] N-(4-(4-((4'-氟(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0186] N-(4-(4-((4'-氯-4-氟(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0187] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0188] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0189] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0190] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(1,3-噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0191] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((1,3-噻唑-2-基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0192] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((噻吩-2-基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0193] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(2-(二甲氨基)乙氧基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0194] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(二甲氨基)-1-甲基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0195] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(甲基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0196] (3R)-3-(4-((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲

酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁酸,

[0197] (3R)-3-(4-(((4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-异丙基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0198] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0199] 4-(((1R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0200] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((4-(苯基硫基)四氢-3-呋喃基)氨基)苯磺酰胺,

[0201] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0202] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0203] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-羟基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0204] N-(4-(4-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0205] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(2-萘基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0206] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(1-萘基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0207] N-(4-(4-(3'-氰基(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0208] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(3'-甲氧基(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0209] N-(4-(4-(3'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0210] N-(4-(4-(2'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0211] N-(4-(4-(2-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0212] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-(2-(3-噻吩基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0213] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-(2-(吡啶-3-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0214] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝

基-N-(4-(4-(2-(喹啉-8-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0215] N-(4-(4-(2-(1-苯并呋喃-2-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0216] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2'-甲基(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0217] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-(2-(喹啉-3-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0218] N-(4-(4-((1-(4-氯苯基)-2-萘基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0219] N-(4-(4-((1-(4-氯苯基)-2-萘基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0220] N-(4-(4-((1-(4-氯苯基)-2-萘基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0221] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)环戊基)氨基)苯磺酰胺,

[0222] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)环戊基)氨基)苯磺酰胺,

[0223] N-(4-(4-((4'-氟(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0224] N-(4-(4-((3',4'-二氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0225] N-(4-(4-((3',4'-二氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0226] N-(4-(4-((3',4'-二氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0227] 3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(三氟甲基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0228] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((4'-(三氟甲基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0229] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((4'-(三氟甲基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0230] 3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(三氟甲氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0231] 3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(三氟甲氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0232] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝

基-N-(4-(4-((4'-三氟甲氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0233] 3-硝基-N-(4-(4-((4'-苯氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-(苯基磺基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0234] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((4'-苯氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0235] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0236] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基磺基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0237] N-(4-(4-((2',4'-二氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0238] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-(2-(2-噻吩基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0239] N-(4-(4-((4'-氯-2'-甲基(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0240] N-(4-(4-((2',4'-二氟(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0241] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基磺基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0242] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基磺基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0243] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((4-(苯基磺基)四氢-3-呋喃基)氨基)苯磺酰胺,

[0244] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(5-甲基-2-噻吩基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0245] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((4-(苯基磺基)四氢-3-呋喃基)氨基)苯磺酰胺,

[0246] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((4-(苯基磺基)四氢-3-呋喃基)氨基)苯磺酰胺,

[0247] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1-甲基-4-(苯基磺基)吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0248] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0249] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0250] N-(4-(4-((4'-溴(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

- 基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0251] N-(4-(4-(1-(4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)环丙基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0252] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0253] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0254] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0255] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0256] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0257] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0258] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0259] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0260] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-甲氧基-4-(2-(吡啶-3-基)苄基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0261] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-甲氧基-4-(2-(吡啶-4-基)苄基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0262] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-甲氧基-4-(2-(2-噻吩基)苄基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0263] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-甲氧基-4-(2-(3-噻吩基)苄基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0264] 4-(((1R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0265] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-((2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,
- [0266] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(甲基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,
- [0267] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

胺,

[0268] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0269] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(乙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0270] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2-氟乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0271] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2,2-二氟乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0272] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-1-((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,

[0273] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-1-((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)-1H-1,2,3-苯并三唑-5-磺酰胺,

[0274] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯甲酰胺,

[0275] N-(4-(4-((4'-(二甲氨基)(1,1'-联苯)-2-基)羰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0276] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(甲基硫基)(1,1'-联苯)-2-基)羰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0277] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(甲基硫基)(1,1'-联苯)-2-基)羰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0278] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-氰基-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0279] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氧基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0280] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0281] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(5,6-二氢-1(4H)-嘧啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0282] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)

氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0283] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(5,6-二氢-1(4H)-嘧啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0284] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,4-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0285] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0286] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0287] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氧基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0288] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0289] 4-(((1R)-3-(二(2-甲氧基乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0290] 4-(((1R)-3-(二(2-甲氧基乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0291] 4-(((1R)-5-氨基-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-4-基)甲基)-1-哌嗪基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0292] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-甲基-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0293] (5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-6-(苯基硫基)己基氨基甲酸叔丁酯,

[0294] 4-(((1R)-5-氨基-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0295] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-5-((甲磺酰基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0296] 4-(((1R)-5-((氨基羰基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0297] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(甲基硫基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0298] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(甲磺酰基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0299] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(5,5-二甲基-2-氧代-1,3-噁唑烷-3-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0300] N-(4-(4-(2-环己基苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0301] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(吗啉-4-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0302] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(异丙基硫基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0303] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0304] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0305] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0306] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0307] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0308] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0309] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0310] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-3-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0311] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0312] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0313] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0314] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0315] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)-3-硝

基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0316] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)-3,5-二氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0317] 3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0318] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-咪唑-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0319] 3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0320] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0321] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺

[0322] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-咪唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0323] 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-3-氮杂环丁烷羧酸,

[0324] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2-羟基-2-甲基丙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0325] (((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)(甲基)氨基)乙酸,

[0326] (2R)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-2-吡咯烷羧酸

[0327] 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-4-哌啶羧酸

[0328] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2-羟乙基)(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0329] (2S)-1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)-2-吡咯烷羧酸,

[0330] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(3-(2H-四唑-5-基)氮杂环丁烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0331] (2S)-2-氨基-N-((1S)-2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)氨基)-1-甲基-2-氧代乙基)丙酰胺,

[0332] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基) 甲基)-3-(2-(2H-四唑-5-基) 吡咯烷-1-基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0333] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4-(((甲磺酰基) 氨基) 羰基) 哌啶-1-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0334] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0335] 1-((3R)-3-(4-(((4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基) 氨基) 磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基) 丁基)-N-羟基-4-哌啶羧酰胺,

[0336] 2-氯-N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0337] 2,6-二氯-N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0338] 4-(((1R)-3-((1R,5S)-8-氮杂双环 [3.2.1] 辛-8-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基)-N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0339] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环 [2.2.1] 庚-7-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基)-N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0340] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(2-(苯基硫基) 乙氧基) 苯磺酰胺,

[0341] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-4-(2-(苯基硫基) 乙氧基)-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺,

[0342] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0343] N-(4-(4-((4' - 氯 (1,1' - 联苯)-2-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0344] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0345] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环 [2.2.1] 庚-5-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基) 苯磺酰胺,

[0346] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环 [2.2.1] 庚-7-基)-1-((苯基硫基) 甲基) 丙基) 氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰基)-3-硝

基苯磺酰胺，

[0347] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0348] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-((1R,4R)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基磺基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺，

[0349] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(环己氧基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0350] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(环己基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0351] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(2-环己基乙氧基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0352] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)苯磺酰胺，

[0353] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-环己基乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0354] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(环己基(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0355] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0356] 4-(4-(((4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯氧基)-1-哌啶羧酸叔丁酯，

[0357] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(哌啶-4-基氧基)苯磺酰胺，

[0358] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)氧基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0359] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((环己基甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0360] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((环己基甲基)(丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0361] 4-(((1-苄基哌啶-4-基)甲基)氨基)-N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0362] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((环己基甲基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0363] 4-((1-苄基哌啶-4-基)氨基)-N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0364] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(四氢-2H-噻基吡喃-4-基氨基)苯磺酰胺，

[0365] 4-(4-(((4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-1-哌啶羧酸乙酯,

[0366] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1-丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)苯磺酰胺,

[0367] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(异丙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0368] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(1,3-噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0369] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-((4-苯基-1,3-噻唑-2-基)硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0370] 4-((2-(1,3-苯并噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0371] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(1,3-噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0372] 4-((2-(1,3-苯并噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0373] 4-((2-(1,3-苯并噻唑-2-基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0374] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(嘧啶-2-基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0375] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((1-苯基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0376] 4-(((1-苄基哌啶-4-基)甲基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0377] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-溴乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0378] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-((4-甲基-1,3-噻唑-2-基)硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0379] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((4-甲氧基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0380] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(2-噻吩基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0381] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(2-噻吩基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0382] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((1,3-噻唑-2-基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0383] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二甲基-4-(嘧啶-2-基硫基)丁酰胺,

[0384] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-3-氧代-1-((2-噻吩基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0385] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(嘧啶-2-基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0386] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二甲基-4-(1,3-噻唑-2-基硫基)丁酰胺,

[0387] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((2-噻吩基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0388] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(((4-(三氟甲氧基)苯基)硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0389] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-苯氧基乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0390] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-(((4-(三氟甲氧基)苯基)硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0391] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-(((4-甲氧基苯基)硫基)甲基)-3-(吗啉-4-基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0392] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-(((4-甲基苯基)硫基)甲基)-3-(吗啉-4-基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0393] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((2-噻吩基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0394] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-(((4-氯苯基)硫基)甲基)-3-(吗啉-4-基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0395] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(((4-氟苯基)硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0396] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-(((4-氟苯基)硫基)甲基)-3-(吗啉-4-基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0397] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0398] N-(4-(1-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)

苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0399] N-(4-(1-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0400] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0401] N-((6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)羰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0402] N-(4-(1-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0403] N-(4-(1-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0404] N-(4-(1-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0405] N-((6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)羰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0406] N-((6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-3-基)羰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0407] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0408] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0409] N-((5-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)羰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0410] N-((5-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)吡啶-2-基)羰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0411] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0412] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0413] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)

苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0414] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0415] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1-环己烯-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0416] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1-环己烯-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0417] N-(4-((3aR,6aS)-5-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0418] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(甲基((甲基-4-(三氟甲氧基)苯胺基)羰基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0419] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((2-二甲苯胺基)羰基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0420] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((4-甲氧基(甲基)苯胺基)羰基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0421] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((4-二甲苯胺基)羰基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0422] 4-(((二苯甲基(甲基)氨基)羰基)(甲基)氨基)-N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0423] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(甲基((甲基((1S)-1-苯基乙基)氨基)羰基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0424] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(甲基((甲基(2-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-苯基乙基)氨基)羰基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0425] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(甲基((甲基(2-(吗啉-4-基)-1-苯基乙基)氨基)羰基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0426] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1,2-二苯基乙基)(甲基)氨基)羰基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0427] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((2-(二甲氨基)-1-苯基乙基)(甲基)氨基)羰基)(甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0428] 3-氨基-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0429] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-1-(2-(苯基硫基)乙基)-1H-1,2,3-苯并三唑-5-磺酰胺,

[0430] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-1-(2-(苯基硫基)乙基)-1H-苯并咪唑-5-磺酰胺,

[0431] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(环

己基甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0432] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(环己基氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0433] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0434] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯-磺酰胺,

[0435] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯-磺酰胺,

[0436] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯-磺酰胺,

[0437] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1S)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0438] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1S)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0439] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0440] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-甲基-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0441] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-甲基-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0442] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环丙基)氨基)苯-磺酰胺,

[0443] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环己基)氨基)苯-磺酰胺,

[0444] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0445] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-1-甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0446] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R,2S)-2-(苯基硫基)环己基)氨基)苯磺酰胺,

[0447] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0448] 4-(((1R)-5-氨基-1-((苯基硫基)甲基)戊基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0449] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1S)-2-(苯基硫基)-1-(吡啶-3-基甲基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0450] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝

基-4-(((1S)-2-(苯基硫基)-1-(吡啶-3-基甲基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0451] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1S,2R)-2-(苯基硫基)环己基)氨基)苯磺酰胺,

[0452] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1-((2-甲基-3-呋喃基)硫基)甲基)环戊基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0453] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1-((2-甲基-3-呋喃基)硫基)甲基)环戊基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0454] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1S)-2-(苯基硫基)-1-(吡啶-3-基甲基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0455] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-3-吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-(-甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0456] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0457] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0458] 3-硝基-N-(4-(4-((2-苯基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0459] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((2-苯基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0460] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((2-苯基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0461] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-(甲基硫基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0462] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-甲氧基苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0463] N-(4-(4-((2-(4-(二甲氨基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0464] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氟苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0465] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-(甲磺酰基)苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0466] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(吡啶-4-基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0467] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-(苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-(甲磺酰基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0468] N-(4-(4-((4'-(甲磺酰基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0469] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基磺酰基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0470] N-(4-(4-((4'-(二甲氨基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0471] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二甲基-4-(苯基磺酰基)丁酰胺,

[0472] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((3S,4R)-(苯基硫基)吡咯烷-4-基)氨基)苯磺酰胺,

[0473] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡啶-4-基硫基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0474] N-(4-(4-((3-(4-氯苯基)吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0475] N-(4-(4-((3-(4-氯苯基)吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0476] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环戊烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0477] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0478] N-(4-(4-((2-溴-1-环戊烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0479] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0480] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0481] N-(4-(4-((2-溴-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0482] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0483] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-甲氧基苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0484] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氟苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝

基苯磺酰胺，

[0485] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-((2-苯基-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺，

[0486] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环辛烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0487] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-(甲基硫基)苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0488] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环庚烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0489] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环庚烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0490] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0491] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0492] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(吗啉-4-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0493] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(吗啉-4-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺，

[0494] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0495] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺，

[0496] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(吡咯烷-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯磺酰胺，

[0497] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(二甲氨基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0498] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(二甲氨基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺，

[0499] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(二甲氨基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯磺酰胺，

[0500] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺，

[0501] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺，

[0502] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)哌啶-1-基)

苯甲酰基)-3-硝基-4-((1-((苯基硫基)甲基)环戊基)氨基)苯-磺酰胺,

[0503] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0504] N-(4-(4-((4'-2-(二甲氨基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0505] N-(4-(4-((4'-2-(二甲氨基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0506] N-(4-(4-((4'-2-(二甲氨基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0507] N-(4-(4-((4'-2-(二甲氨基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0508] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-2-(吗啉-4-基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0509] N-(4-(4-((4'-2-(吗啉-4-基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0510] 4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-2-(吗啉-4-基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0511] N-(4-(4-((4'-2-(吗啉-4-基)乙氧基)(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0512] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0513] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0514] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基-哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0515] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0516] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-((2-(二甲氨基)乙基)(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0517] (4R)-4-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲

酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二甲基-5-(苯基硫基)戊酰胺,

[0518] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二甲氨基)-1-((苯基磺酰基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0519] 2-(((3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)(甲基)氨基)-N,N-二甲基乙酰胺,

[0520] (3R)-N-(叔丁基)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0521] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二异丙基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0522] (3R)-N-(叔丁基)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-甲基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0523] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-异丙基-N-甲基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0524] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)-3-(哌啶-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0525] N-((5R)-5-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-6-(苯基硫基)己基)-2-(二甲氨基)乙酰胺,

[0526] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N,N-二甲基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0527] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,1-二氧硫代吗啉-4-基)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0528] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0529] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-环丙基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0530] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-环丁基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0531] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0532] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0533] 4-(((1R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0534] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-(2-(吗啉-4-基)乙基)-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0535] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-硝基苯胺基)-N-甲基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0536] 4-(((1R)-3-氨基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0537] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-氰基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0538] 4-(((1R)-3-(叔丁基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0539] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0540] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丁基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0541] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0542] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0543] 4-(((1R)-3-(叔丁基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0544] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(哌啶-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0545] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4-羟基哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0546] 4-(((1R)-3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0547] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(硫代吗啉-4-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0548] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2-(吗啉-4-基)乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0549] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(哌嗪-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0550] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((3R)-3-羟基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0551] 4-(((1R)-3-((3R)-3-氨基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0552] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(3-羟基氮杂环丁烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0553] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4-甲基哌嗪-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0554] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,1-二氧硫代吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0555] 4-(((1R)-3-(1,3-苯并间二氧杂环戊烯-5-基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0556] 4-(((1R)-3-((1,3-苯并间二氧杂环戊烯-4-基甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0557] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-((吡啶-2-基甲基)氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0558] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-((2-(吡啶-2-基)乙基)氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0559] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-((吡啶-4-基甲基)氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0560] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0561] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(甲基(吡啶-4-基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0562] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡啶-3-基氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0563] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

基)-4-(((1R)-3-(2,6-二甲基哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0564] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-二甲基哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0565] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基氨基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0566] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4-(甲氧基亚氨基)哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0567] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(2H-四唑-5-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0568] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0569] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0570] 4-(((1R)-3-(二(2-羟乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0571] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-4-(三氟甲氧基)苯磺酰胺,

[0572] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0573] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0574] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0575] 4-(((1R)-3-氨基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0576] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-2-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0577] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-氟苯磺酰胺,

[0578] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-2-(三氟甲氧基)苯磺酰胺,

[0579] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-2,5-二氟苯磺酰胺,

[0580] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-甲基苯磺酰胺,

[0581] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0582] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,5R)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0583] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2S,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0584] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0585] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0586] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0587] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环庚烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-5-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0588] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-4-硝基苯磺酰胺,

[0589] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3,5-二氟苯磺酰胺,

[0590] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酸甲酯,

[0591] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酸,

[0592] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酸,

[0593] 5-(((4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酸,

[0594] 5-(((4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺,

[0595] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯甲酰胺,

[0596] 5-(((4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,

[0597] 5-(((4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,

[0598] 5-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯甲酸甲酯,

[0599] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0600] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0601] 3-((4-(4-(((4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)氨基)羰基)苯基)哌嗪-1-基)羰基)苯基氨基甲酸叔丁酯,

[0602] N-(4-(4-(3-(二甲氨基)苯甲酰基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0603] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-甲基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0604] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(二甲氨基)-1-甲基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0605] N-(4-(4-(2-(1,3-二氢-2H-异氮茚-2-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0606] N-(4-(4-(2-(环己基氨基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲

氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0607] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-(2-(异丙基氨基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0608] N-(4-(4-(2-(苄基氨基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0609] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基-N-(4-(4-(2-(哌啶-1-基)苄基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0610] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0611] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((环己基甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0612] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0613] N-(4-(4-((1,1'-联苯)-2-基甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酰基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0614] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0615] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0616] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0617] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0618] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-2-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰胺,

[0619] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0620] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0621] N-(6-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0622] N-(6-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0623] N-(6-(4-(3,3-二苯基丙烯-2-基)哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0624] N-(6-(4-(3,3-二苯基丙烯-2-基)哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0625] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0626] 4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(6-(4,4-二甲基哌啶-1-基)-1,2-苯并异噁唑-3-基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0627] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0628] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0629] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0630] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1-甲基-1H-吡啶-3-基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0631] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡啶-3-基)-3-硝基-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0632] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡啶-3-基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,及

[0633] N-(6-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-1H-吡啶-3-基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺,

[0634] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-4-((2-(苯基硫基)乙基)氨基)苯磺酰胺,

[0635] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-((1,1-二甲基-2-(苯基硫基)乙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0636] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0637] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(乙磺酰基)苯磺酰胺,

[0638] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0639] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0640] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0641] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0642] 4-(((1R)-4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0643] 4-(((1R)-4-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0644] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0645] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0646] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0647] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0648] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0649] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-((2R,5S)-2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0650] 4-(((1R)-3-(1-氮杂环丁烷基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0651] 4-(((1R)-3-(1-氮杂环丁烷基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0652] 4-(((1R)-3-((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0653] 4-(((1R)-3-((3aR,6aS)-四氢-1H-呋喃并[3,4-c]吡咯-5(3H)-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0654] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0655] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(8-氧杂-3-氮杂双环[3.2.1]辛-3-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0656] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0657] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-4-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丁基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0658] N-(4-((3R,5S)-4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0659] N-(4-((3R,5S)-4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-3,5-二甲基哌嗪基)苯甲酰基)-3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0660] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环庚烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0661] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0662] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0663] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0664] 4-(((1R)-3-((1S,4R)-2-氮杂双环[2.2.1]庚-2-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0665] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-羟基-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0666] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0667] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0668] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(甲磺酰基)苯胺基)-N,N-二异丙基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0669] (3R)-3-(4-(((4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-(甲磺酰基)苯胺基)-N-异丙基-N-甲基-4-(苯基硫基)丁酰胺,

[0670] 4-(((1R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0671] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0672] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0673] 4-(((1R)-3-(氮杂环丁烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0674] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-(甲磺酰基)-4-(((1R)-3-氧代-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0675] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((1,1,2,2,2-五氟乙基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0676] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((1,1,2,2,3,3,3-七氟丙基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0677] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((1,2,2,2-四氟-1-(三氟甲基)乙基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0678] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4,4-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0679] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(5,6-二氢-1(4H)-嘧啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0680] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,4-二甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0681] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-甲基-4,5-二氢-1H-咪唑-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0682] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,5-二甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0683] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0684] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0685] 4-(((1R)-3-(二(2-甲氧基乙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0686] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4,7-二氧氮杂环壬烷-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0687] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-甲基吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0688] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(4,4-二氟哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0689] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((3R,5S)-3,5-二甲氧基哌啶-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0690] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2S)-2-(甲氧基甲基)吡咯烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0691] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(1,3-噻唑烷-3-基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0692] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((3S)-3-甲基吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0693] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1-羟基-3,7-二氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0694] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1S)-3-(3,7-二氧杂-9-氮杂双环[3.3.1]壬-9-基)-1-(2-苯基乙基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0695] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0696] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0697] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氧基)-3-(乙磺酰基)苯磺酰胺,

[0698] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0699] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0700] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0701] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氧基)-3-(乙磺酰基)苯磺酰胺,

[0702] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((二氟甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0703] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0704] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0705] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0706] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0707] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0708] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0709] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0710] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0711] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0712] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0713] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0714] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0715] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0716] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0717] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0718] 4-(4-氯苯基)-5-((4-(4-(((4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)氨基)羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸叔丁酯,

[0719] 4-(4-氯苯基)-5-((4-(4-(((4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)氨基)羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-3,6-二氢-1(2H)-吡啶羧酸叔丁酯,

[0720] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0721] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0722] N-(4-(4-((1-乙酰基-4-(4-氯苯基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0723] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0724] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-(环己基甲基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0725] N-(4-(4-((1-乙酰基-4-(4-氯苯基)-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0726] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-甲基-1,2,5,6-四氢-3-吡啶基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0727] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0728] N-(4-(4-(((1R,2R)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0729] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)苯磺酰胺,

[0730] 4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((4-(4-(三氟甲基)苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0731] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二乙基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0732] N-(4-(1-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0733] N-(4-(1-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0734] N-(4-(1-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0735] N-(4-(1-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0736] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0737] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0738] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二异丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0739] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0740] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环庚-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0741] N-(4-(1-((2-(4-氯苯基)-1-环庚-1-烯-1-基)甲基)-1,2,3,6-四氢吡啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0742] N-(4-(1-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌啶-4-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0743] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0744] N-(4-(4-((4' - 氯(1,1' - 联苯)-2-基)甲基)-1-环己-1-烯-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0745] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0746] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0747] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0748] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0749] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0750] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0751] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-2-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)乙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0752] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0753] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0754] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((2R,6S)-2,6-二甲基吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0755] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2,6-二甲基吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0756] N-(4-(4-((1-(4-氯苯基)哌啶-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0757] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0758] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(环丙基甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0759] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0760] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((环戊基甲基)(环丙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0761] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((环己基甲基)(环丙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0762] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(四氢呋喃-3-基甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0763] 4-(((1R)-3-(苄基(环丙基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0764] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(异丁基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0765] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(环丙基(四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0766] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二乙基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0767] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二乙基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0768] (4-(环己基甲氧基)-N-((4'-氟(1,1'-联苯)-4-基)羰基)-3-(甲磺酰基)苯磺酰胺,

[0769] N-(4-(4-(((1R,2R)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0770] N-(4-(4-(((1S,2S)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0771] N-(4-(4-(((1R,2S)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)

基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0772] N-(4-(4-(((1S,2S)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0773] N-(4-(4-(((1R,2S)-2-(4-氯苯基)环己基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0774] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0775] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二丙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0776] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0777] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0778] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0779] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0780] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0781] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0782] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二乙基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0783] 新戊酸((((4-氯丁基)((3R)-3-(4-(((4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)-1-哌嗪基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-((三氟甲基)磺酰基)苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)氨基)羰基)氧基)甲酯,

[0784] 4-氯丁基((3R)-3-(4-(((4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己烯-1-基)甲基)-1-哌

嗪基)苯甲酰基)氨基)磺酰基)-2-((三氟甲基)磺酰基)苯胺基)-4-(苯基硫基)丁基)氨基甲酸(膦酰氧基)甲酯,

[0785] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0786] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0787] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0788] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0789] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环庚烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0790] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0791] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0792] 4-(((1R)-3-(7-氮杂双环[2.2.1]庚-7-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0793] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0794] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0795] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0796] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0797] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)

甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0798] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0799] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(1,4-氧氮杂环庚烷-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0800] 4-(((1R)-3-(氮杂环庚烷-1-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0801] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0802] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0803] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0804] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0805] N-(4-(4-((4-(4-氯苯基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0806] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0807] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0808] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0809] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0810] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0811] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0812] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0813] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0814] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0815] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0816] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0817] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(异丙基(甲基)氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0818] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0819] 3-((氯(二氟)甲基)磺酰基)-N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-1-((苯基硫基)甲基)-3-(吡咯烷-1-基)丙基)氨基)苯磺酰胺,

[0820] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0821] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-((1S,4S)-2-氧杂-5-氮杂双环[2.2.1]庚-5-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0822] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1-哌嗪基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺或

[0823] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)-1-哌嗪基)苯甲酰

基)-4-(((1R)-3-(4-吗啉基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺,

[0824] 及其治疗可接受的盐、前药、前药的盐、酯、酯的盐、酰胺或酰胺的盐,

[0825] 其中优选的实施方案是

[0826] N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺(实施例 A) 及

[0827] N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(实施例 B),

[0828] 或者其治疗可接受的盐、前药、前药的盐、酯、酯的盐、酰胺或酰胺的盐。

[0829] 还另外的实施方案涉及在器官、造血干细胞或骨髓移植接受者中预防或治疗器官、造血干细胞或骨髓排斥的方法,所述方法包括向器官、造血干细胞或骨髓移植接受者施用具有式(I)或式(I)-a的化合物。

[0830] 还另外的实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺。

[0831] 还另外的实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺。

[0832] 还另外的实施方案涉及在哺乳动物中治疗关节炎的方法,所述方法包括向哺乳动物施用N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺。

[0833] 还另外的实施方案涉及在器官、造血干细胞或骨髓移植接受者中预防或治疗器官、造血干细胞或骨髓排斥的方法,所述方法包括向器官、造血干细胞或骨髓移植接受者施用N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺。

[0834] 具有式(I)及(I)-a的代表性化合物及其类似物的制备公布在共同拥有的美国专利申请系列号11/491,851及11/432,937中。

[0835] 发明详述

[0836] 本发明涉及在哺乳动物中治疗关节炎,其包括向哺乳动物施用具有式(I)的化合物,其中可变部分由标识符代表(具有数字和/或字母上标的大写字母),并且所述化合物可以是具体表现的(embodied)。

[0837] 应当理解,对于本文中的所有组合,都维持正确的价,具有一个以上原子的单价部分是经由其左端附着的。

[0838] 还应当理解,可变部分的具体实施方案与具有相同标识符的另一具体实施方案可以是相同或不同的。

[0839] 本文所用术语“链烯基”是指具有一个或一个以上碳-碳双键的单价、直链或支链烃部分,例如 C₂-链烯基、C₃-链烯基、C₄-链烯基、C₅-链烯基、C₆-链烯基等。

[0840] 本文所用术语“烷基”是指单价、饱和、直链或支链烃部分,例如 C₁-烷基、C₂-烷基、C₃-烷基、C₄-烷基、C₅-烷基、C₆-烷基等。

[0841] 本文所用术语“炔基”是指具有一个或一个以上碳-碳三键的单价、直链或支链烃部分,例如 C₂-炔基、C₃-炔基、C₄-炔基、C₅-炔基、C₆-炔基等。

[0842] 本文所用术语“环烷烃”是指饱和环或二环烃部分,例如 C₄-环烷烃、C₅-环烷烃、C₆-环烷烃、C₇-环烷烃、C₈-环烷烃、C₉-环烷烃、C₁₀-环烷烃、C₁₁-环烷烃、C₁₂-环烷烃等。

[0843] 本文所用术语“环烷基”是指单价、饱和环或二环烃部分,例如 C₃-环烷基、C₄-环烷基、C₅-环烷基、C₆-环烷基、C₇-环烷基、C₈-环烷基、C₉-环烷基、C₁₀-环烷基、C₁₁-环烷基、C₁₂-环烷基、C₁₃-环烷基、C₁₄-环烷基等。

[0844] 本文所用术语“环烯烃”是指具有一个或一个以上碳-碳双键的环或二环烃部分,例如 C₅-环烯烃、C₆-环烯烃、C₇-环烯烃、C₈-环烯烃、C₉-环烯烃、C₁₀-环烯烃、C₁₁-环烯烃、C₁₂-环烯烃、C₁₃-环烷基、C₁₄-环烯烃等。

[0845] 本文所用术语“环烯基”是指具有一个或一个以上碳-碳双键的单价、环烃部分,例如 C₄-环烯基、C₅-环烯基、C₆-环烯基、C₇-环烯基、C₈-环烯基、C₉-环烯基、C₁₀-环烯基、C₁₁-环烯基、C₁₂-环烯基、C₁₃-环烯基、C₁₄-环烯基等。

[0846] 本文所用术语“杂芳烃”是指呋喃、咪唑、异噻唑、异噁唑、1,2,3-噁二唑、1,2,5-噁二唑、1,3,4-噁二唑、噁唑、吡嗪、吡唑、哒嗪、吡啶、嘧啶、吡咯、噻唑、1,3,4-噻二唑、噻吩、三嗪及 1,2,3-三唑。

[0847] 本文所用术语“杂芳基”是指呋喃基、咪唑基、异噻唑基、异噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、哒嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、1,2,3-噻二唑基、1,2,5-噻二唑基、1,3,4-噻二唑基、噻吩基、三嗪基及 1,2,3-三唑基。

[0848] 本文所用术语“杂环烷烃”是指这样的环烷烃,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分是未被取代的或者被 N 取代,并且还是指这样的环烷烃,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分是未被取代的或者被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分被 N 取代。

[0849] 本文所用术语“杂环烯烃”是指这样的杂环烯烃,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分是未被取代的或者被 N 取代,并且还是指这样的环烯烃,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分是未被取代的或者被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分被 N 取代。

[0850] 本文所用术语“杂环烷基”是指这样的杂环烷基,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分是未被取代的或者被 N 取代,并且还是指这样的环烷基,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分是未被取代的或者被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分被 N 取代。

[0851] 本文所用术语“杂环烯基”是指这样的杂环烯基,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分是未被取代的

或者被 N 取代,并且还是指这样的杂环烯基,其中的一个或两个或三个 CH₂ 部分是未被取代的或者被独立地选择的 O、S、S(O)、SO₂ 或 NH 取代,并且其中的一个或两个 CH 部分被 N 取代。

[0852] 本文所用术语“螺烯基”是指两端与相同碳原子附着并且具有一个或一个以上碳-碳双键的二价烃部分,例如 C₃-螺烯基、C₄-螺烯基、C₅-螺烯基等。

[0853] 本文所用术语“螺烷基”是指两端与相同碳原子附着的饱和、二价烃部分,例如 C₂-螺烷基、C₃-螺烷基、C₄-螺烷基、C₅-螺烷基等。

[0854] 本文所用术语“环部分”是指苯、环烷烃、环烷基、环烯烃、环烯基、杂芳烃、杂芳基、杂环烷烃、杂环烷基、杂环烯烃、杂环烯基及苯基、螺烷基、螺烯基、螺杂烷基及螺杂烯基。

[0855] 本发明化合物可以含有呈 R 或 S 构型的不对称取代的碳原子,其中术语“R”和“S”如 Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10 中所定义。具有等量 R 和 S 构型的不对称取代的碳原子的化合物在这些原子上是外消旋的。其中一种构型相对于另一种构型是过量的原子指定为过量构型,优选约 85% -90% 的过量,更优选约 95% -99% 的过量,且还更优选大于约 99% 的过量。因此,本发明意欲包括外消旋混合物,相对和绝对非对映体及其化合物。

[0856] 本发明化合物还可以含有呈 Z 或 E 构型的碳-碳双键或碳-氮双键,其中术语“Z”代表较大的两个取代基在碳-碳或碳-氮双键的同一侧,而术语“E”代表较大的两个取代基在碳-碳或碳-氮双键的相对侧。本发明化合物还可以作为“Z”和“E”异构体的混合物存在。

[0857] 含有 NH、C(O)H、C(O)OH、C(O)NH₂、OH 或 SH 部分的本发明化合物可以具有附着在其上的前药形成部分。前药形成部分可以在体内通过代谢过程除去并且释放出具有游离 NH、C(O)H、C(O)OH、C(O)NH₂、OH 或 SH 的化合物。前药可以用来调节化合物的药物代谢动力学特性例如溶解度及 / 或疏水性、肠胃道中的吸收、生物利用率、组织穿透及清除率。

[0858] 通过体外或体内代谢过程产生的式 (I) 化合物的代谢物也可以具有治疗关节炎的效用。

[0859] 式 (I) 化合物的某些前体化合物可以在体外或体内代谢以形成式 (I) 化合物,且因此也具有治疗关节炎的效用。

[0860] 式 (I) 化合物可以作为酸加成盐、碱加成盐或兼性离子存在。式 (I) 化合物的盐是在其分离过程中或者在其纯化之后制备的。酸加成盐是式 (I) 化合物与酸反应而得到的那些盐。因此,包括式 (I) 化合物的乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、碳酸氢盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐 (苯磺酸盐)、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甲酸盐、富马酸盐、甘油磷酸盐、谷氨酸盐、半硫酸盐 (hemisulfate)、庚酸盐、己酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、乳糖酸盐、乳酸盐、马来酸盐、均三甲基苯磺酸盐、甲磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶酯酸盐、过硫酸盐、磷酸盐、苦味酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、对甲苯磺酸盐及十一酸盐在内的盐意欲包括在本发明之内。化合物的碱加成盐是式 (I) 化合物与阳离子例如锂、钠、钾、钙及镁的碳酸氢盐、碳酸盐、氢氧化物或磷酸盐反应而得到的那些盐。

[0861] 式 (I) 化合物可以例如口腔、眼、经口、渗透 (osmotically)、肠胃外 (肌内、肠胃外间 (interparenterally)、胸骨内、静脉内、皮下)、直肠、局部、经皮及阴道施用。

[0862] 式 (I) 化合物的治疗有效量取决于治疗的接受者、被治疗的疾病及其严重程度、

包含式 (I) 化合物的组合物、施用时间、施用途径、治疗的持续时间、潜能、清除率以及是否共同施用另外的药物。用来制备每日以单剂或分开的剂次施用于患者的组合物的式 (I) 化合物的量为约 0.001- 约 200mg/kg 体重。单剂组合物含有这些量或其亚倍量的组合。

[0863] 式 (I) 化合物可以在有或没有赋形剂的情况下施用。赋形剂包括例如胶囊化剂 (encapsulator) 及添加剂例如吸收加速剂、抗氧化剂、粘合剂、缓冲剂、包被剂、着色剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、膨胀剂、填料、调味剂、湿润剂、润滑剂、香料、防腐剂、推进剂、释放剂、灭菌剂、增甜剂、加溶剂、润湿剂及其混合物。

[0864] 可以将式 (I) 化合物用放射性同位素例如碳 (即 ^{13}C)、氢 (即 ^3H)、氮 (即 ^{15}N)、磷 (即 ^{32}P)、硫 (即 ^{35}S)、碘 (即 ^{125}I) 等进行放射性标记。通过将式 (I) 化合物与放射性衍生试剂反应或者通过将放射标记的中间体掺入到其合成内, 可以将放射性同位素掺入到式 (I) 化合物内。放射性标记的式 (I) 化合物可以用于预后及诊断应用, 并且用于体内及体外成像。

[0865] 可以把式 (I) 化合物掺入到设备中, 所述设备例如但不限于动静脉移植物、胆管支架、旁道移植物、导管、中枢神经系统分流器、冠状动脉支架、药物递送气囊、外周支架及输尿管支架, 其各自可以用于区域例如但不限于脉管系统, 用于将式 (I) 化合物引入到体内选择的组织或器官中。式 (I) 化合物的有效性的一个标准是与设备有关的血栓及其相关并发症的减少或消除。

[0866] 用于制备经口施用的包含式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括例如琼脂、藻酸、氢氧化铝、苄醇、苯甲酸苄酯、1,3- 丁二醇、卡波姆、蓖麻油、纤维素、乙纤维素、可可油、玉米淀粉、玉米油、棉籽油、交联聚乙烯吡咯烷酮、甘油二酯、乙醇、乙基纤维素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明胶、胚芽油 (germ oil)、葡萄糖、甘油、花生油、羟丙基甲基纤维素、异丙醇、等渗盐水、乳糖、氢氧化镁、硬脂酸镁、麦芽、甘露糖醇、单酸甘油酯、橄榄油、花生油、磷酸钾盐、土豆淀粉、聚乙烯吡咯烷酮、丙二醇、林格液、红花油、芝麻油、羧甲基纤维素钠、磷酸钠盐、十二烷基硫酸钠、山梨醇钠、豆油、硬脂酸、富马酸十八酯、蔗糖、表面活性剂、滑石、西黄蓍胶、四氢糠醇、甘油三酯、水及其混合物。用于制备眼或经口施用的包含式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括例如 1,3- 丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脱水山梨糖醇的脂肪酸酯、胚芽油、花生油、甘油、异丙醇、橄榄油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油水及其混合物。用于制备渗透施用的包含式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括例如含氯氟烃、乙醇、水及其混合物。用于制备肠胃外施用的包含式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括例如 1,3- 丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、葡萄糖、胚芽油、花生油、脂质体、油酸、橄榄油、花生油、林格液、红花油、芝麻油、豆油、U. S. P. 或等渗氯化钠溶液、水及其混合物。用于制备直肠或阴道施用的包含式 (I) 化合物的组合物的赋形剂包括例如可可油、聚乙二醇、蜡及其混合物。

[0867] 使用小鼠淋巴细胞体外激活的标准测定, 数据已经证明了在混合淋巴细胞反应 (MLR) 中激活的 T 淋巴细胞的增殖以及在脂多糖刺激后激活的 B 淋巴细胞的增殖可以以浓度依赖的方式被实施例 A 抑制。在体内中也显示了类似的效果。将小鼠用钉形贝血蓝蛋白 (KLH) 免疫, 并用实施例 A 或载体对照处理。先体外后体内 KLH 抗原特异性 T 细胞的再刺激显示增殖的显著抑制。在用 Bcl-2 抑制剂实施例 A 处理后免遭破坏的 T 细胞被发现对 concavalin A 有反应, 不受理论局限, 这提示某些正常免疫功能可能保持了。

[0868] 同样,使用关节炎的标准小鼠模型来诱发疾病,所述标准小鼠模型使用 DBA/1J(H-2q) 小鼠,该小鼠用胶原蛋白免疫且在 21 天后用酵母聚糖加强。然后在出现疾病的首次临床征时将小鼠用实施例 A(每日 50 mg/kg)、载体(没有药物)及地塞米松(每日 1mg/kg)治疗。在开始治疗之后对小鼠进行平均关节炎分数(MAS)以及爪肿胀的三周评价。如图 1 及 2 中所示,如通过 MAS($p < 0.5$)及爪肿胀($p < 0.5$)所评估的,当与载体对照相比时,地塞米松及实施例 A 治疗都显示关节炎的抑制。

[0869] 还同样,通过微型计算机断层摄影术(μ CT),以 18 μ m 的分辨率,对从胫骨底到跗骨/跖骨关节的小鼠踝关节的 1.8-mm 长切片进行总骨容量的测量。

[0870] 这些数据证明,实施例 A,作为式(I)化合物的代表性实例,导致特异性淋巴细胞免疫抑制并且在治疗关节炎中有效。

[0871] 式(I)化合物可以单独使用或者与另外的治疗剂联合使用。例如,另外的试剂可以是认可的用于治疗本发明化合物所治疗的疾病或状况的治疗剂,或者是赋予试剂有益特性的治疗剂。本文给出的试剂是说明性的而非意图限制。所述联合,其为本发明的部分,可以是式(I)化合物以及至少一种选自本文所列的另外的试剂。该联合也可以包括一种以上另外的试剂。所述联合包括非类固醇抗炎药,也称作 NSAIDS,其包括药物(例如布洛芬)。其它联合包括皮质类固醇(例如泼尼松龙)。当与本发明化合物联合治疗患者时,通过逐渐减少所需的类固醇剂量,可以减小或消除类固醇使用的众所周知的副作用。可以与本发明化合物共同使用治疗类风湿性关节炎的试剂的实例包括细胞因子抑制抗炎药(CSAIDs),其它人细胞因子或生长因子(例如 EMAP-II、GM-CSF、FGF、IL-1、IL-2、IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-12、IL-15、IL-16、IL-21 及 IL-23)的抗体或拮抗剂、干扰素、LT、PDGF、TNF α 等。

[0872] 式(I)化合物也可以与细胞表面分子(例如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80(B7.1)、CD86(B7.2)、CD90CTLA)或其配体(例如 CD154(gp39 或 CD40L)的抗体等联合。

[0873] 试剂的联合可以在自身免疫以及随后的炎症级联中的不同点进行干扰。这样的试剂的实例包括 CA2(REMICADE™)、CDP 571、嵌合的(chimeric)、D2E7(HUMIRA™)、人源化或人 TNF 抗体、IL-1 抑制剂(IL-1 转换酶抑制剂(例如 IL-1RA)、IL-11、p55TNFR1gG(Lenercept)、p75TNFR1gG(ENBRELE™)、可溶性或 p55 或 p75TNF 受体、TNF α 转换酶(TACE)抑制剂等。

[0874] 还有其他联合在自身免疫反应中起关键作用,所述联合与 IL-18 功能并行起作用、依赖于 IL-18 功能起作用或者与 IL-18 功能一致起作用(例如 IL-12 拮抗剂,包括 IL-12 抗体或者可溶性 IL-12 受体或 IL-12 结合蛋白)。已经表明 IL-12 及 IL-18 具有重叠但不同的功能,并且拮抗剂与两者的联合可以是最有效的。其他优选的联合是非耗尽抗-CD4 抑制剂。另外其他优选的联合包括共刺激路径 CD80(B7.1)或 CD86(B7.2)的拮抗剂(例如拮抗性配体、抗体、可溶性受体等)。

[0875] 式(I)化合物可以与以下治疗剂联合,所述治疗剂例如 5-氨基水杨酸、 α -免疫调节蛋白(α -immunokine)NNS03、ABR-215062、对乙酰氨基酚、腺苷激动剂、肾上腺素能试剂、使 B 细胞耗尽或灭活的试剂、通过促炎细胞因子干扰发信号的试剂(例如 TNF α)或者通过促炎细胞因子干扰发信号的试剂(例如 TNF α)阿伦单抗(alemtuzumab)、阿仑膦酸钠、

AMG-548、盐酸阿米替林、阿那白滞素 (anakinra)、AnergiX. MS、血管紧张肽转变酶抑制剂、antegran、抗 -B7 家族抗体、抗 -IL-6 受体抗体、抗 -IL-12、抗 -IL15、抗 -PD-1 家族抗体、抗 -TNF 抗体、B 细胞表面分子抗体、细胞表面分子 (例如 CD2、CD3、CD4、CD8、CD19、CD20 的抗体、CD40 配体及 CD80 的抗体、抗炎细胞因子 (例如 IL-4)、抗凝血剂、阿司匹林、金硫丁二酸盐 (aurothiomalate) (肌内及经口)、硫唑嘌呤、硫唑嘌呤柳氮磺胺吡啶、CD25、CD28、CD30、CD40、CD45、CD69、CD80、CD86、CD90 (及其配体)、IL-1 (例如 IRAK)、巴柳氮二钠、BBR-2778、 β -2 肾上腺素受体激动剂 (例如沙丁胺醇)、BIRB-796、布地奈德 (budenoside)、CA2 (REMICADE™)、calagualine、胱天蛋白酶抑制剂 (例如胱天蛋白酶-1 抑制剂)、CDC-801、CDP 571、塞来昔布、趋化因子受体拮抗剂、消胆胺 / 蔗糖、环丙沙星 / 葡萄糖 - 水、盐酸环丙沙星、秋水仙碱、磷酸可待因 / apap、盐酸考来维仑 (colesevelam hydrochloride)、补体抑制剂、考帕松 (copaxone)、皮质类固醇 (例如泼尼松龙) (经口、吸入及局部注射)、CPI-1189、色甘酸盐、CTLA4-IG、CTLA-4-IgG、氰钴胺、氰钴胺 / fa/ 吡哆醇、环磷酰胺、环孢菌素、环孢菌素、D2E7、达克珠单抗 (daclizumab)、地塞米松、双氯芬酸 (diclofenac)、双氯芬酸钠、双氯芬酸钠 / 米索前列醇、苯乙哌啶 (diphenoxylate) / 硫酸阿托品、屈大麻酚、依那西普 (etanercept)、依托度酸、4- 氨基吡定 (fampridine)、芬太尼、FK506、氟轻松、叶酸盐、叶酸、fonotolizumab (抗 -IFN γ 抗体)、乙酸格拉太咪尔 (glatiramer acetate)、葡萄糖胺 sulf / 软骨素、硫代苹果酸金钠、二氢可待因酮酒石酸氢盐 / apap、氢化可的松、硫酸羟氯喹、硫酸茛菪碱、布洛芬、IC-485、IFN α 1a、IFN α 1b、IKK、IL-1 (例如 IRAK 及 TRAP)、IL-1 α 转变酶抑制剂、IL-1ra、IL-2、IL-4 激动剂、IL-6、IL-7、IL-8、IL-10、IL-12、IL-18BP、IL-11、IL-13、IL-15、IL-16、IL-23、Imuran ®、消炎痛、干扰素 γ 拮抗剂、英夫单抗、异丙托品、干扰素 - α 1a (AVONEX ®); 干扰素 - α 1b (BETASERON ®)、干扰素 α -n3)、干扰素 - α 、干扰素 α 1A-IF、酮替芬、来氟洛米、左氟沙星、LEM (脂质体被囊化的米托蒽醌)、盐酸利多卡因、LJP 394 (阿贝莫司 (abetimus))、盐酸洛哌丁胺、lymphostat-B (抗 -BlyS 抗体)、6-MP、6- 巯基嘌呤、MAP 激酶抑制剂、MBP-8298、美洛昔康、盐酸哌替啶、硫嘌呤、5- 氨基水杨酸、美沙拉秦、mesopram、mesopram (PDE4 抑制剂)、金属蛋白酶抑制剂、甲氨蝶呤、甲泼尼龙、乙酸甲泼尼龙、琥珀酸钠甲泼尼龙、甲硝唑、盐酸咪达唑仑、米托蒽醌、MNA-715、硫酸吗啡、MRA、多种维生素剂、麦考酚酸吗啉乙酯、萘丁美酮、甲氧萘丙酸钠、那他珠单抗 (natalizumab)、奈多罗米、neurovax、NIK、NSAIDs、盐酸奥洛他定米索前列醇、奥沙拉秦、奥沙拉秦氯喹 / 羟氯喹、奥美拉唑、奥沙普嗪、氧托品 (oxitropium)、盐酸羟可待酮、盐酸羟可待酮 / 对乙酰氨基酚、p38、p55TNFRIgG (LENERCEPT™)、p75TNFRIgG (ENBREL™) 青霉胺、磷酸二酯酶抑制剂、哌非尼酮 allotrap1258 (RDP-1258)、吡罗昔康、聚丙烯酸树脂、泼尼松、泼尼松龙、盐酸异丙嗪、萘磺酸丙氧酚、萘磺酸丙氧酚 / apap、瑞帕霉素、利妥希玛 (抗 -CD20 抗体)、罗非克西、罗氟司特 (roflumilast)、沙美特罗 (salmeteral)、双水杨酯、SCI0-469、sIL-1RI、sIL-1RII、sIL-6R、sIL-6R) 及抗炎细胞因子 (例如 IL-4 及 TGF β)、sinnabidol、磷酸钠、可溶性细胞因子受体及其衍生物 (例如可溶性 p55 或 p75 TNF)、可溶性细胞因子受体及其衍生物 (例如可溶性 p55 或 p75TNF 受体)、sTNF-R1、磺胺嘧啶、新诺明 / 甲氧苄氨嘧啶、柳氮磺吡啶、舒林酸、T- 细胞信号传导抑制剂 (例如激酶抑制剂)、TACE 抑制剂、他仑帕奈 (talampanel)、特布他林、特立氟胺 (teriflunomide)、盐酸四环素、TGF β 、TGF- β 2、THC、CBD (大麻素激动剂)、替利莫肽 (tiplimotide)、硫柳汞 / 硼酸、TNFR-Ig 构建体、TR-14035、

盐酸曲马多、曲安奈德、酪氨酸激酶抑制剂、伐地昔布 (valdecoxib)、VLA-4 拮抗剂、VLA4 Ultrahaler、VX-702、VX-740、盐酸扎利罗登 (xaliproden)、黄嘌呤 (例如茶碱及氨茶碱) 等。

[0876] 上面所述意图例证说明本发明而不是限制。对于本领域技术人员显而易见的变动和改变意图包括在所附权利要求中定义的本发明的范围之内。

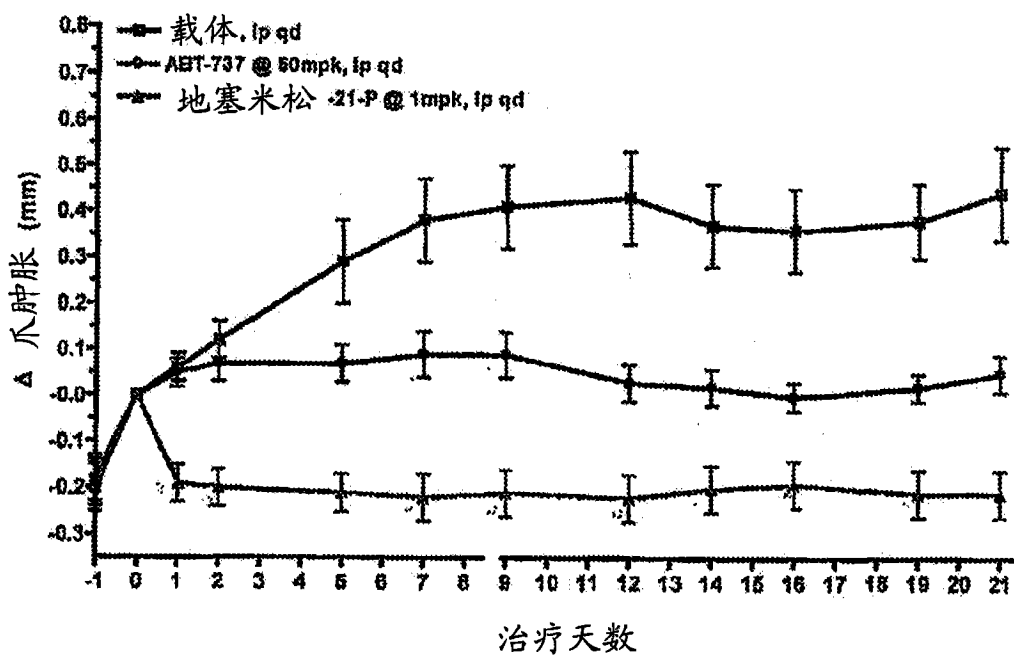


图 1

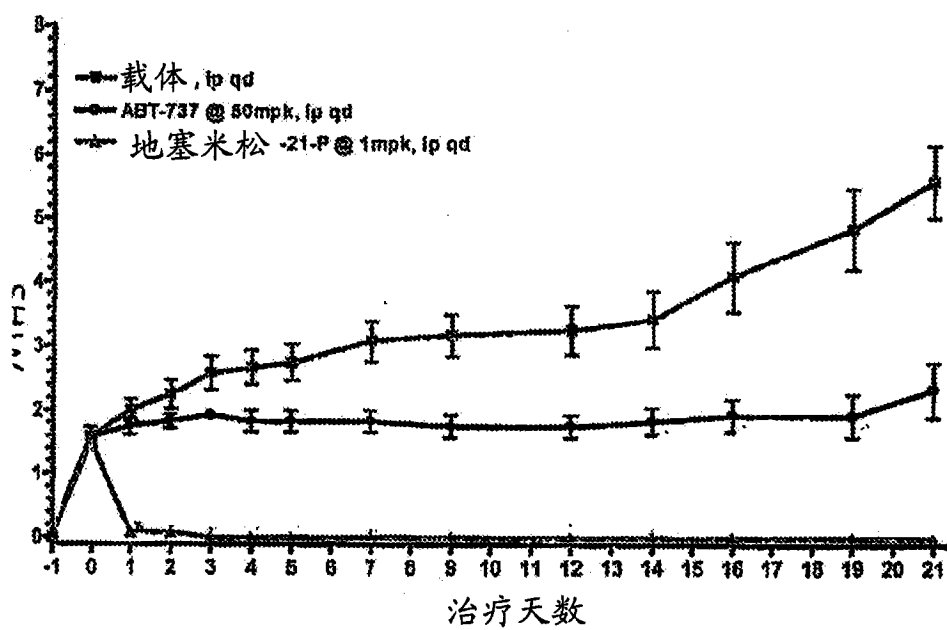


图 2

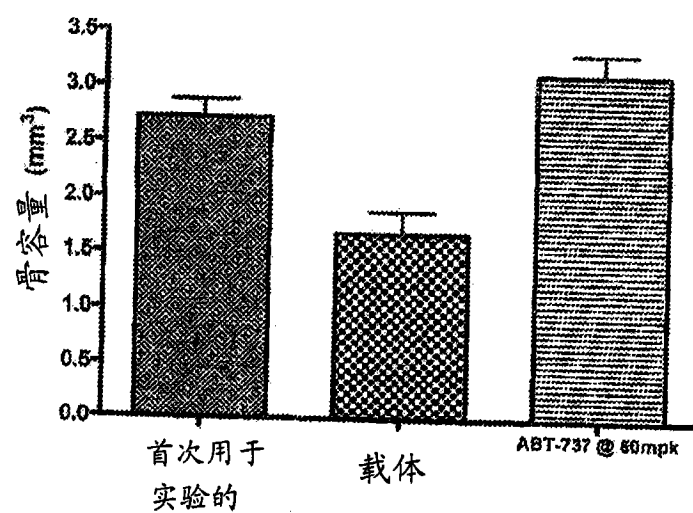


图 3