



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 118221656 A

(43) 申请公布日 2024. 06. 21

(21) 申请号	202410183141.5	C07D 241/04 (2006.01)
(22) 申请日	2018.01.09	C07D 401/14 (2006.01)
(30) 优先权数据		C07D 217/06 (2006.01)
	62/444,335 2017.01.09 US	C07D 295/096 (2006.01)
	62/541,097 2017.08.04 US	C07D 519/00 (2006.01)
(62) 分案原申请数据		A61K 31/551 (2006.01)
	201880009820.3 2018.01.09	C07D 211/56 (2006.01)
(71) 申请人	阿德利克斯股份有限公司	A61K 31/444 (2006.01)
地址	美国加利福尼亚州	C07D 207/14 (2006.01)
(72) 发明人	D·德拉戈里 I·多森科	A61K 31/4025 (2006.01)
	J·刘易斯	A61K 31/439 (2006.01)
(74) 专利代理机构	北京坤瑞律师事务所 11494	A61P 1/00 (2006.01)
专利代理师	封新琴	A61P 29/00 (2006.01)
(51) Int. Cl.		A61P 3/12 (2006.01)
	C07D 403/14 (2006.01)	A61P 1/10 (2006.01)
	A61K 31/496 (2006.01)	A61P 9/04 (2006.01)
		C07K 5/062 (2006.01)

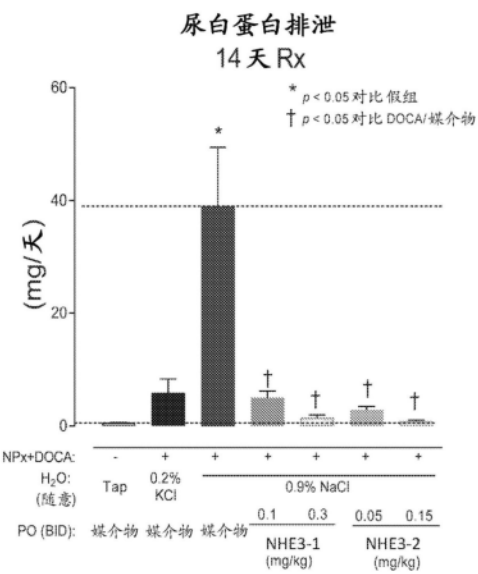
权利要求书21页 说明书288页 附图3页

(54) 发明名称

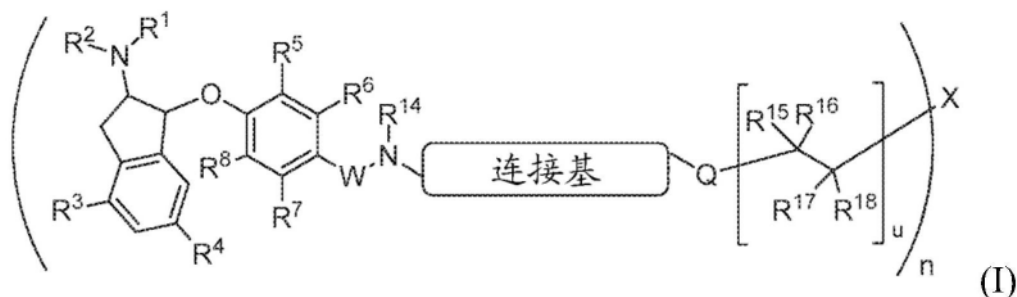
可用于治疗胃肠道病症的化合物

(57) 摘要

本公开涉及用于治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的化合物和方法,所述病症如心力衰竭(特别是充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留。本公开还涉及用于治疗高血压的化合物和方法。本公开还涉及用于治疗胃肠道病症、包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛的化合物和方法。



1. 一种式I的化合物:



或其药学上可接受的盐,

其中:

连接基是 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ 或 C_3-C_6 环烷基;

W在每次出现时独立地为S(O)₂、C(O)或 $-(CH_2)_m-$;

Z在每次出现时独立地为键、C(O)或 $-C(O)NH-$;

Y在每次出现时独立地为O、S、NH、N(C₁-C₃烷基)或 $-C(O)NH-$;

Q是键、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 或 $-NHC(O)NH-(CHR^{13})-$;

m是1至2的整数;

n是1至4的整数;

r和p在每次出现时独立地为0至8的整数;

s是0至4的整数;

t是0至4的整数;

u是0至2的整数;

R^1 和 R^2 独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;或者

R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;

R^3 和 R^4 独立地为卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$;

R^9 和 R^{10} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基

R^{11} 和 R^{12} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、OH、 NH_2 、CN或 NO_2 ;

R^{13} 在每次出现时独立地为键、H、 C_1-C_6 烷基、 C_4-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

R^{14} 在每次出现时独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基;或者

R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基,其中每个 C_3-C_8 环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代;或者

R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基,杂环基,芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 或 C_1-C_3 烷基,其中所述烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代;且

R^{19} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 、氧代基、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6H 卤代烷基、 C_1-C_6 烷氧基;条件是:

(1) 当X是H时,n是1;

(2) 当X是键、O或 $CR^{11}R^{12}$ 时,n是2;

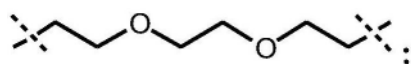
(3) 当n是3时,X是 CR^{11} 或N;

(4) 当n是4时,X是C;

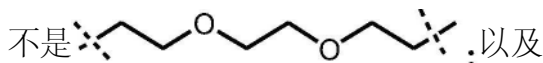
(5) 此时Q或X中只有一个是-NHC(O)NH-;

(6) R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起不能形成吡咯烷基;

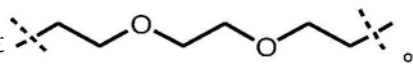
(7) 当 R^1 和 R^2 是甲基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 和 R^8 是H时,连接基不是



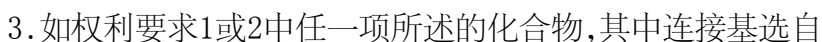
(8) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成哌啶基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 和 R^8 是H时,连接基不是



(9) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成3-氨基哌啶-1-基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是H时,连接基不是



2. 如权利要求1所述的化合物,其中连接基选自



6. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物,其中R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个H、卤素、-NR⁹R¹⁰或C₁-C₆烷基取代。

7. 如权利要求1至3中任一项所述的化合物, 其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成杂环基, 其中所述杂环基任选被一个或多个氧代基取代。

8. 如权利要求1、2、3、6或7中任一项所述的化合物,其中R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成哌啶基或哌嗪基,其中所述哌啶基或哌嗪基任选被一个或多个氧代基、卤素、-NR⁹R¹⁰或C₁-C₆烷基取代。

9. 如权利要求1至8中任一项所述的化合物, 其中 R^9 和 R^{10} 是 C_1 - C_6 烷基。

10. 如权利要求1所述的化合物,其选自:

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-

1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲二盐酸盐;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-

二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]

基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

1-([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-3-(4-[(1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

(2R,3S,4R,5S)-N¹,N⁶-双([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,3,4,5-四羟基己二酰胺;

3-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1-[4-([(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

3-[(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]-1-[4-([(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

(4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺;

(4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺]己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]

氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-([4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基)乙基]氨磺酰基]苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-([4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基)乙基]氨磺酰基]-2-甲基苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;盐酸盐;

1-[2-(2-[2-[(3-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,4-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-

4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;盐酸盐;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,5-二氟苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-3,5-二氟苯磺酰胺;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-([2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-

1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

3-[2-(2-[[3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[2-(2-[[3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

3-[2-(2-[[3S)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[2-(2-[[3S)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

3-[2-[2-[(1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[2-[2-[(1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐;

3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

3-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲二盐酸盐;

3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基)-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-2-氯苯基)磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-2-氯苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷

基)吡咯烷-3-基)-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2,13-二甲基-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

N^1, N^{14} -双(2-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

N^1, N^{18} -双(1-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-4-基)-6,13-二氧化-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-

基]氧基)-N-[26-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基)-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基]哌啶-4-基)苯磺酰胺;

N¹,N¹⁸-双([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-6,13-二氧化-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

N-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-1-[16-(4-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)氨基甲酰基]哌啶-1-基)-5,12-二氧化-4,6,11,13-四氮杂十六烷基]哌啶-4-羧酰胺;

4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-[(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(R) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(R) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(R) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(R) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(S) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(S) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(S) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(S) -3-甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- [(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基] -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) -2-氧代哌啶-1-基] -7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) -2-氧代哌啶-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [2- (2- [2- (3- [(1r,4r) -4- (3- [2- (2- [2- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 乙氧基]乙氧基) 乙基]脲基) 环己基]脲基) 乙氧基]乙氧基) 乙基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N- [(R) -1- (18- [(R) -3- ([4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基] -6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;
N- (2- [2- (2-氨基乙氧基) 乙氧基]乙基) -4- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;

N-[1-(4-氨基丁酰基)哌啶-4-基]-4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(3-氧代-7,10-二氧杂-2,4-二氮杂十二烷-12-基)苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(1-[4-(3-甲基脒基)丁酰基]哌啶-4-基)苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]苯磺酰胺;

4-[4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]哌啶-1-羧酰胺;

4-(3-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-4-氧代丁基]脒基)-N-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)丁酰基);

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基)脒基]丁酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

1,1'-(丁烷-1,4-二基)双[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基)脒];

1,1'-(丁烷-1,4-二基)双[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基)脒];

N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 哌啶-4-基] 苯磺酰胺;

N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 哌啶-4-基] 苯磺酰胺;

4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

1,1'-(丁烷-1,4-二基) 双(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基) 乙基] 脲); 和

1,1'-(丁烷-1,4-二基) 双(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基) 乙基] 脲);

(1S,2S)-1-(4-{[(3S)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4-羧基-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺基)-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-1-基]乙氧基) 乙基) 氨基甲酰基]氨基} 丁基) 氨基甲酰基]氨基} 乙氧基) 乙基]-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-3-基] 氨基甲酰基} 苯氧基)-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-4-羧酸;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基} (2,3,5,6- $^2H_4$) 苯磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]乙氧基) 乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基} (2,3,5,6- $^2H_4$) 苯磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]乙氧基) 乙基) 氨基甲酰基]氨基} (1,1,2,2,3,3,4,4- $^2H_8$) 丁基) 脲;

3-(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基} 苯磺酰胺基) 乙氧基]乙氧基) 乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基} 苯磺酰胺基) 乙

氧基}乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基)甲基]氨基甲酰基}氨基}丁基]氨基甲酰基}氨基)乙酰胺;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基}乙氧基}乙基)-1-[(1s,4s)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基}乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

1,3-双(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)脲;

4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基]苯磺酰胺;

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基}乙氧基}乙基)-1-[(1r,4r)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4-²H₈)丁基)脲;

3-{4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-[(4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

3-{4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-[(4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

N-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基)甲基]氨基甲酰基}氨基}丁基]氨基甲酰基}氨基)乙酰胺;

3-(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-1-{4-[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酰基)氨基}丁基)脲;和

(3S)-N-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)氨基甲酰基]氨基}乙氧基)乙基]吡咯烷-3-羧酰胺。

可用于治疗胃肠道病症的化合物

[0001] 本申请是申请号为201880009820.3的中国专利申请(申请日:2018/1/9,发明名称:可用于治疗胃肠道病症的化合物)的分案申请。

[0002] 本申请要求2017年1月9日提交的第62/444,335号美国临时专利申请和2017年8月4日提交的第62/541,097号美国临时专利申请的优先权,上述申请以全文引用的方式并入本文。

技术领域

[0003] 本公开涉及在胃肠道中具有抑制NHE介导的钠离子和氢离子反向转运的充分活性的茛菪满衍生物以及这类化合物在治疗与液体潴留或盐超负荷(overload)相关的病症和治疗胃肠道病症、包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛中的用途。

背景技术

[0004] 与液体潴留和盐超负荷相关的病症

[0005] 根据美国心脏协会统计,超过500万美国人患有心力衰竭,并且每年估计发生550,000例充血性心力衰竭(CHF) (Schocken,D.D.等人,Prevention of heart failure:a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention,Clinical Cardiology,Cardiovascular Nursing,and High Blood Pressure Research;Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group;和Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group:Circulation,第117卷,第19期,第2544-2565页(2008年))。当心功能障碍阻止外周组织的充足灌注时发生充血性心力衰竭的临床综合征。导致CHF的最常见的心力衰竭形式是由心肌的收缩性衰竭引起的收缩性心力衰竭。CHF的主要原因是由于伴随或不伴随梗塞的缺血性冠状动脉疾病所致。长期的高血压特别是在控制不良的情况下可能会导致CHF。

[0006] 在患有CHF的患者中,为了要维持正常循环,神经体液代偿机制(即,交感神经系统和肾素-血管紧张素系统)被激活。肾素-血管紧张素系统响应于心输出量减少而被激活,导致血浆肾素、血管紧张素II和醛固酮水平升高。随着心脏中的血量增加,心输出量成比例地增加,达到心脏无法进一步扩张的程度。在衰竭的心脏中,收缩力降低,因而心脏以更高的容量和更高的充盈压力工作以维持输出。充盈压力最终可增加到导致液体渗入肺部及充血症状(例如,水肿、呼吸短促)的水平。所有这些症状都与液体量和盐潴留有关,并且这种长期的液体和盐超负荷进一步促进了疾病进展。

[0007] 遵守药物治疗方案和饮食钠限制是心力衰竭患者自我管理的关键因素,并且可延长寿命、减少住院治疗并提高生活质量。医生经常建议患有心力衰竭的人要保持每天摄盐量低于2.3g且每天不超过2g。大多数人吃得比这多得多,因而患有充血性心力衰竭的人可能需要探求减少饮食盐的方式。

[0008] 目前有许多药物疗法用于罹患CHF的患者。例如,可使用或施用利尿剂以通过将容

量且因此将充盈压力降低到低于引起肺水肿的水平来缓解充血。利尿剂通过抵消容量增加而降低心输出量；然而，疲劳和眩晕可能会代替CHF症状。目前使用的利尿剂的种类或类型当中有噻嗪类药物(thiazide)。噻嗪类药物抑制NaCl在肾脏中转运，从而阻止在亨利氏袢(loop of Henle)的末梢部分和远曲小管的近端部分的皮质稀释段中的Na再吸收。然而，当肾小球滤过率(GFR)低于30ml/min时，这些药物没有效果。另外，噻嗪类药物以及其它利尿剂可能会引起低钾血症。目前正在使用的利尿剂的种类或类型当中还有袢利尿剂(例如，呋塞米)。这些是最有效力的利尿剂，并且对治疗肺水肿特别有效。袢利尿剂抑制NaKCl转运系统，从而阻止Na在亨利氏袢中的再吸收。

[0009] 尽管接受了高剂量利尿剂但仍有持久性水肿的患者可能对利尿剂有抗药性或者对利尿剂产生抗药性。利尿剂抗药性可能是由药物的利用率不良引起的。在高发于CHF人群的肾衰竭患者中，内源性酸与袢利尿剂如呋塞米竞争肾单位的肾小管内腔中的有机酸分泌途径。因此需要较高的剂量或连续输注以实现足够量的药物进入肾单位。然而，近期的元分析提请人们意识到长期使用利尿剂治疗CHF的长期风险性。例如，近期的研究(Ahmed等人，Int J Cardiol.2008年4月10日；125(2):246-253)表明，长期使用利尿剂与患有心力衰竭且接受血管紧张素转化酶抑制剂和利尿剂的非卧床老年人的死亡数和住院治疗的显著增加相关。

[0010] 血管紧张素转化酶(“ACE”)抑制剂是可用于治疗充血性心力衰竭的另一种药物疗法的实例。ACE抑制剂通过阻断肾素-血管紧张素-醛固酮系统引起血管舒张。异常低的心输出量可导致肾系统通过释放肾素而作出反应，然后肾素将血管紧张素原转化成血管紧张素I。ACE将血管紧张素I转化成血管紧张素II。血管紧张素II刺激下丘脑中的渴中枢并引起血管收缩，从而增加血压和静脉回流。血管紧张素II还导致醛固酮释放，引起Na的再吸收和伴随的液体被动再吸收，这继而导致血量增加。ACE抑制剂通过降低全身和肺血管阻力来阻断这一代偿系统并改善心功能。ACE抑制剂已显示出存活益处，并且常规上已成为CHF的治疗选择。然而，由于ACE抑制剂降低醛固酮，而醛固酮是一种K分泌激素，因此其使用的副作用之一是高钾血症。此外，已显示ACE抑制剂在某些类CHF患者中导致急性肾衰竭。(参见例如C.S.Cruz等人，“Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to the Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors, Nephron Clin.Pract.，第105卷，第2期，第c77-c83页(2007))。

[0011] 患有终末期肾病(“ESRD”)即5期慢性肾衰竭的患者必须每周经历三次血液透析。肾功能及消除盐和液体的能力的准缺失导致体重随着液体和盐在体内积累(钠/容量超负荷)而出现很大的波动。液体超负荷的特征为透析间期体重增加。心功能障碍(具体来说CHF)也使高液体超负荷情况恶化。透析用于清除尿毒症毒素，并且还调节盐和液体的体内平衡。然而，当患者透析过度时，可能会出现症状性透析中低血压(SIH)。在约15%至25%的ESRD人群中表现出SIH(Davenport,A.,C.Cox和R.Thuraisingham,Blood pressure control and symptomatic intradialytic hypotension in diabetic haemodialysis patients:a cross-sectional survey;Nephron Clin.Pract.，第109卷，第2期，第c65-c71页(2008))。与对高血压和CHF患者一样，非常建议对盐和液体的饮食限制，但由于低盐食物适口性差，这些建议的遵守情况也差。

[0012] 原发性或“本质性”高血压的原因不明。然而，若干观察指出肾是主要因素。过量摄

盐和血压升高的最有说服力的数据来自INTERSALT,这是一项有超过10,000人参与的横向研究。对于个体而言,发现在24小时钠排泄与收缩血压之间存在显著的正独立线性关系。发现较高的个体24小时尿液钠排泄量与较高的平均收缩/舒张血压(6-3/3-0mm Hg)相关。原发性高血压是复杂的多因素和多基因性状的典型实例。所有这些单基因高血压综合征实际上都局限于突变的基因,这些基因涉及肾素-血管紧张素-醛固酮系统的各种组分的功能增加,导致过多的肾钠潴留。从广义上讲,这些综合征的特征在于肾钠再吸收增加,这是通过钠转运系统中的原发性缺陷或盐皮质激素受体活性的刺激引起的(Altun,B.和M.Arici,2006,Salt and blood pressure:time to challenge;Cardiology,第105卷,第1期,第9-16页(2006))。在过去三十年中,已经对高血压受试者进行了大量的对照研究,以确定钠的减少是否会降低确立的高血压。这些研究的元分析已清楚地表明,高血压患者的血压大幅度降低。

[0013] 在终末期肝病(ESLD)中,由肝硬化引起的如腹水、水肿或胸腔积液的液体积聚是常见的,并且是由细胞外液体体积调控机制的紊乱造成的。液体潴留是ESLD最常见的并发症,并且约50%的患者在确诊肝硬化10年内会出现此并发症。此并发症严重损害肝硬化患者的生活质量,并且也与不良预后相关。一年和五年存活率分别为85%和56%(Kashani等人,Fluid retention in cirrhosis:pathophysiology and management;QJM,第101卷,第2期,第71-85页(2008))。最可接受的理论是假定在肝硬化患者的腹水形成中的最初事件是窦性高血压。由于窦性压力增加引起的门静脉高压激活血管舒张机制。在肝硬化晚期,小动脉血管舒张导致全身动脉血管空间充盈不足。这一事件通过有效血量减少而导致动脉压下降。因此,发生压力感受器介导的肾素-血管紧张素醛固酮系统、交感神经系统的激活以及抗利尿激素的非渗透性释放以恢复正常的血液体内平衡。这些事件导致肾钠和液体的进一步潴留。内脏血管舒张增加内脏淋巴液生成,超过淋巴液转运系统容量,并导致淋巴液渗漏进入腹膜腔。持久的肾钠和液体潴留加上内脏血管渗透性增加以及淋巴液渗漏进入腹膜腔在持续腹水形成中起主要作用。

[0014] 噻唑烷二酮类药物(TZD)如罗格列酮是用于治疗2型糖尿病的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂,并且广泛地用于开具处方。遗憾的是,液体潴留已成为TZD的最常见且最严重的副作用,并且已成为中断治疗的最常见原因。TZD诱发的液体潴留的发生率从单一疗法中的7%到与胰岛素组合使用时高达15%不等(Yan,T.,Soodvilai,S.,PPAR Research 2008卷,文章ID 943614)。这类副作用的机制尚不完全清楚,但可能与肾脏中的Na和液体再吸收有关。然而TZD诱发的液体潴留对袢利尿剂或噻嗪类利尿剂有抗药性,并且建议用来减少这种液体超负荷的过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) α 与PPAR γ 激动剂的组合与主要的不良心血管事件相关。

[0015] 鉴于上述情况,人们认识到盐和液体积聚促成了包括心力衰竭(特别是充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病等在内的许多疾病的发病率和死亡率。盐和液体积累是高血压的风险因素的观点也为人们所接受。因此,显然需要当对有需求的患者施用时将导致钠潴留、液体潴留或这两者都减少的药物。这种药物也不会涉及或以其它方式损害液体/Na体内平衡的肾机制。

[0016] 考虑用于治疗过度的液体超负荷的一种选择是诱发腹泻。可由若干种剂(包括例如轻泻剂,如山梨糖醇、聚乙二醇、比沙可啶和酚酞)引发腹泻。山梨糖醇和聚乙二醇引发伴

随低水平分泌电解质的渗透性腹泻;因此,它们在从GI道(胃肠道)中清除钠盐方面的效用是有限的。酚酞的作用机制尚未明确确定,但被认为是归因于Na/K ATP酶和Cl/HCO₃阴离子交换蛋白的抑制以及生电阴离子分泌的刺激(参见例如Eherer, A. J., C. A. Santa Ana, J. Porter和J. S. Fordtran, 1993, *Gastroenterology*, 第104卷, 第4期, 第1007-1012页)。然而,一些轻泻剂如酚酞并非长期治疗液体超负荷的可行性选择,这是由于对人有致癌性的潜在风险。此外,不能长期使用轻泻剂,因为已显示它们具有刺激性并引起粘膜损伤。因此,还应该认识到,作为控制盐和液体超负荷的努力的一部分而诱发慢性腹泻对于大多数患者来说是不可取的治疗模式。因此,为了具有实际益处,为此目的利用GI道进行的任何药物治疗都需要控制腹泻。

[0017] 治疗轻度腹泻的一种方法是施用液体吸收性聚合物,如天然植物纤维车前草。聚合物、更具体地说水凝胶聚合物也可用于从胃肠(GI)道中清除液体。在例如第4,470,975号和6,908,609号美国专利中描述了这类聚合物的用途,出于所有相关和一致的目的,上述专利的全部内容以引用的方式并入本文。然而,为了使这类聚合物有效清除大量的液体,它们必须理想地抵抗GI道中存在的静压和渗透压范围。包括人在内的许多哺乳动物产生水含量为约70%的软粪便,并且是通过克服粪块施加的高流体阻力来转运液体做到的。若干研究显示,使粪便从约80%水分脱水到约60%水分所需的压力介于约500kPa与约1000kPa之间(即,约5至约10atm)。(参见例如McKie, A. T., W. Powrie和R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, 第258卷, 第3期第1部分, 第G391-G394页;Bleakman, D.和R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, 第258卷, 第3期第1部分, 第G377-G390页;Zammit, P. S., M. Mendizabal和R. J. Naftalin, 1994, *J Physiol*, 第477卷(第3部分), 第539-548页)。然而,管腔内测量的静压通常介于约6kPa与约15kPa之间。使粪便脱水所需的压力相当高基本上是由于渗透过程而不是通过肌肉力量产生的力学过程。渗透压起因于盐跨越结肠粘膜的主动转运,其最终产生高渗液体吸收。产生的渗透梯度将液体从管腔驱动到粘膜的浆膜侧。液体吸收性聚合物如描述在例如第4,470,975和6,908,609号美国专利中的那些可能无法承受这种压力。这类聚合物在盐吸收过程完好的正常结肠中可能会瓦解,因此清除适量的液体,并从而清除盐。

[0018] 也已经描述过结合钠的合成聚合物。例如,离子交换聚合物树脂如Dowex型阳离子交换树脂自大约20世纪50年代以来就已为人所知。然而,除了Kayexalate™(或Kionex™是被批准用于治疗高钾血症的聚苯乙烯磺酸盐以外,阳离子交换树脂作为药物的用途非常有限,这至少部分地是由于它们的容量有限,并且阳离子结合选择性差。另外,在离子交换过程期间,树脂可能释放化学计量数量的外源阳离子(例如,H、K、Ca),这继而有可能导致酸中毒(H)、高钾血症(K)或促成血管钙化(Ca)。这类树脂也可能引起便秘。

[0019] 胃肠道病症

[0020] 便秘的特征在于通便次数少且困难,并且当患者在12个月期内超过12个不连续周出现指定症状时便成为慢性的。如果慢性便秘不是由其它疾病或由使用药物引起,则其就是特发性的。北美慢性便秘管理的循证方法(Brandt等人, 2005, *Am. J. Gastroenterol.* 100(增刊1):S5-S21)揭示其流行率占总人数的大约15%。据报道便秘更常见于妇女、老年人、非白种人和来自社会经济地位较低人群的个体。

[0021] 肠易激综合征(IBS)是与蠕动、分泌和内脏感觉的改变相关的常见GI病症。一系列

临床症状表征这种病症,包括排便次数和形式、腹痛和腹胀。对IBS的临床症状的识别还有待确定,但现在常见的是腹泻为主型IBS(D-IBS)和便秘为主型IBS(C-IBS),其中D-IBS被定义为连续排出松散或水样大便,而C-IBS被定义为一组功能性病症,其表现为排便困难、次数少或看似不完全。还不是完全了解IBS的病理生理学,并且已经提出了一些机制。内脏高敏感性往往被认为起主要的病因作用,并且已被提议为甚至可用于区分IBS与其它腹痛原因的生物学标志。在近期的临床研究(Posserud,I.等人,Gastroenterology,2007;133:1113-1123)中,IBS患者接受内脏敏感性测试(球囊扩张)并与健康受试者进行比较。通过疼痛和不适阈值测量揭示,61%的IBS患者内脏知觉改变。其它综述记录了内脏高敏感性在腹痛症状性的各种胃肠道病症中的作用(Akbar,A等人,Aliment.Pharmacol.Ther.,2009,30,423-435;Bueno等人,Neurogastroenterol Motility(2007)19(增刊1),89-119)。结肠和直肠扩张已在动物和人体研究中被广泛用作评估内脏敏感性的工具。用于诱发内脏敏感性的应激类型因模型而异(参见例如Eutamias,H Neurogastroenterol Motil.2009年8月25日。[印刷前的电子版]),然而,应激如局部约束应激(PRS)是相对温和不产生溃疡的模型,其被认为更能代表IBS背景。

[0022] 便秘常见于老年人群中,特别是必须补钙的骨质疏松症患者。已显示钙补充剂有益于骨质疏松症患者恢复骨密度,但依从性差,因为钙诱发便秘效果。

[0023] 阿片类药物诱发的便秘(OIC)(也称为阿片类药物诱发的肠功能障碍或阿片类药物肠功能障碍(OBD))是与阿片类药物疗法相关的常见副作用。OIC常被描述为便秘;然而,其是一系列胃肠(GI)副作用,其中也包括腹部绞痛、腹胀和胃食管反流。癌症患者可能会出现与疾病有关的便秘,这通常会因阿片类药物疗法而恶化。然而,OIC不限于癌症患者。近期对因非癌源性疼痛而采用阿片类药物疗法的患者进行调查发现,大约40%的患者经历与阿片类药物疗法有关的便秘(每周<3次完全的肠蠕动),相比之下对照组中是7.6%。在需要轻泻剂疗法的受试者中,仅46%的经阿片类药物治疗的患者(对照受试者,84%)报告在>50%的时间内达到了所需的治疗结果(Pappagallo,2001,Am.J.Surg.182(5A增刊):11S-18S)。

[0024] 罹患慢性特发性便秘的一些患者可通过改变生活方式、改变饮食以及增加液体和纤维摄取而得到成功的治疗,并且通常首先尝试这些治疗。关于对这些方法没有反应的患者,医生通常会推荐轻泻剂,大部分轻泻剂都是可用的非处方药。约有一半的患者认为使用非处方提供的轻泻剂无效(Johanson和Kralstein,2007,Aliment.Pharmacol.Ther.25(5):599-608)。对于IBS和慢性便秘(包括OIC)的治疗目前可开具处方或处于临床开发阶段的其它治疗选择描述于例如以下文献中:Chang等人,2006,Curr.Treat.Options Gastroenterol.9(4):314-323;Gershon和Tack,2007,Gastroenterology 132(1):397-414;以及Hammerle和Surawicz,2008,World J.Gastroenterol.14(17):2639-2649。这类治疗包括但不限于5-羟色胺受体配体、氯离子通道激活剂、阿片受体拮抗剂、鸟苷酸-环化酶受体激动剂和核苷酸P2Y(2)受体激动剂。这些治疗选择中的许多都是不适当的,因为它们可能会形成习惯,对一些患者无效,可能引起长期副作用,或者在其它方面欠佳。

[0025] Na⁺/H⁺交换蛋白(NHE)抑制剂

[0026] GI道的主要功能是通过吸收GI道所暴露的几乎所有的水和Na来维持水/Na体内平衡。覆盖哺乳动物结肠顶表面的上皮层是典型的电解质转运上皮,其能够在两个方向上移动大量的盐和水跨越粘膜。例如,每天GI道处理约9升液体和约800毫当量Na(参见例如

Zachos等人, *Molecular physiology of intestinal Na⁺/H⁺exchange*; *Annu.Rev.Physiol.*, 第67卷, 第411-443页 (2005))。仅这里的液体中的约1.5升以及这里的钠中的约150毫当量来源于摄取;而大部分的液体(例如,约7.5升)和钠(约650毫当量)都是作为消化的一部分经由GI器官分泌出来的。因此GI道代表了用于调节全身钠和液体水平的可行目标。

[0027] 关于GI道的生理学以及分泌和/或吸收机制已有许多综述发表(参见例如Kunzelmann等人, *Electrolyte transport in the mammalian colon:mechanisms and implications for disease*; *Physiol.Rev.*, 第82卷, 第1期, 第245-289页 (2002); Geibel, J.P.; *Secretion and absorption by colonic crypts*; *Annu.Rev.Physiol*, 第67卷, 第471-490页 (2005); Zachos等人, 同上; Kiela, P.R.等人, *Apical NA⁺/H⁺exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J.Physiol.Pharmacol.*, 第57卷增刊7, 第51-79页 (2006))。Na吸收的两种主要机制是电中性转运和生电转运。电中性转运基本上是由于Na⁺/H⁺反向转运NHE(例如, NHE-3), 并且负责大量的Na吸收。生电转运由上皮钠通道(“ENaC”)提供。电中性转运主要位于回肠段和近端结肠中, 且生电转运位于远端结肠中。

[0028] 质膜NHE有助于维持细胞内pH和容量、跨细胞吸收NaCl和NaHCO₃, 并由上皮细胞实现液体平衡(特别是在肾脏、肠、胆囊和唾液腺中)以及调节全身pH。有大量文献致力于研究全身NHE治疗与用于心脏保护或肾保护的局部缺血和再灌注有关的病症的作用和临床干预。已经确认了NHE的九种亚型(Kiela, P.R.等人; *Apical NA⁺/H⁺exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J.Physiol.Parmacol.*, 第57卷增刊7, 第51-79页 (2006)), 其中的NHE-2、NHE-3和NHE-8在GI道的顶侧上表达, 且NHE-3对转运提供较大的贡献。另一种尚待确认的Cl⁻依赖性NHE已经在小鼠细胞的隐窝中得到确认。此外, 有许多研究致力于确认NHE的抑制剂。这种研究的主要目标是NHE-1和NHE-3。小分子NHE抑制剂例如描述于以下专利文献中: 第5,866,610; 6,399,824; 6,911,453; 6,703,405; 6,005,010; 6,736,705; 6,887,870; 6,737,423; 7,326,705; 5,824,691 (WO 94/026709); 6,399,824 (WO 02/024637) 号美国专利; 第2004/0039001 (WO 02/020496); 2005/0020612 (WO 03/055490); 2004/0113396 (WO 03/051866); 2005/0020612; 2005/0054705; 2008/0194621; 2007/0225323; 2004/0039001; 2004/0224965; 2005/0113396; 2007/0135383; 2007/0135385; 2005/0244367; 2007/0270414号美国专利公布; 第W O 01/072742; WO 01/021582 (CA2387529); WO 97/024113 (CA02241531) 号国际公布和第EP0744397 (CA2177007) 号欧洲专利公布; 这些专利文献出于所有相关和一致的目的以全文引用的方式并入本文。

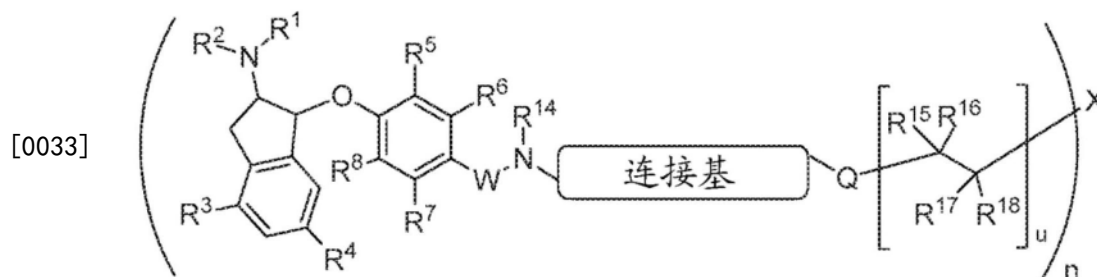
[0029] 然而, 这种研究未能开发或认识到如WO 2010/078449中近期公开的未被吸收(即, 非全身性的)并靶向胃肠道的NHE抑制剂的价值或重要性。可利用这类抑制剂来治疗与液体潴留和盐超负荷相关的病症以及治疗GI道病症, 包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛。这类抑制剂是特别有利的, 因为它们可以在减少对全身中靶或脱靶效应担忧的情况下进行递送(例如, 很少或没有肾受累或其它全身效应)。

[0030] 因此, 虽然在前述领域中已经取得了进展, 但本领域中仍然需要新型化合物, 用于与液体潴留和盐超负荷相关的病症以及治疗胃肠道病症, 包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛。本发明满足这一需求并提供进一步有关的优点。

发明内容

[0031] 简言之,本发明涉及在胃肠道中具有抑制NHE介导的钠离子和氢离子反向转运的充分活性的化合物,以及这类化合物在治疗与液体潴留和盐超负荷相关的病症及治疗胃肠道病症、包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛中的用途。

[0032] 一种式I的化合物:



[0034] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体或互变异构体,

[0035] 其中:

[0036] 连接基是 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

[0037] X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ 或 C_3-C_6 环烷基;

[0038] W在每次出现时独立地为 $S(O)_2$ 、C(O)或 $-(CH_2)_m-$;

[0039] Z在每次出现时独立地为键、C(O)或 $-C(O)NH-$;

[0040] Y在每次出现时独立地为O、S、NH、 $N(C_1-C_3\text{烷基})$ 或 $-C(O)NH-$;

[0041] Q是键、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 或 $-NHC(O)NH-(CHR^{13})-$;

[0042] m是1至2的整数;

[0043] n是1至4的整数;

[0044] r和p在每次出现时独立地为0至8的整数;

[0045] s是0至4的整数;

[0046] t是0至4的整数;

[0047] u是0至2的整数;

[0048] R^1 和 R^2 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基,杂环基,芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^9$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;或者

[0049] R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;

[0050] R^3 和 R^4 独立地为卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$;

[0051] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H,卤素,OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-

C₆炔基, C₃-C₈环烷基, 杂环基, 芳基, 含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, -SR⁹, -OR⁹, -NHR⁹, -NR⁹R¹⁰, -S(O)₂N(R⁹)₂, -S(O)₂R⁹, -C(O)R⁹, -C(O)OR⁹, -NR⁹S(O)₂R¹⁰, -S(O)R⁹, -S(O)NR⁹R¹⁰, -NR⁸S(O)R⁹;

[0052] R⁹和R¹⁰独立地为H, C₁-C₆烷基, C₂-C₆烯基, C₄-C₈环烯基, C₂-C₆炔基, C₃-C₈环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基

[0053] R¹¹和R¹²独立地为H, C₁-C₆烷基、OH、NH₂、CN或NO₂;

[0054] R¹³在每次出现时独立地为键、H、C₁-C₆烷基、C₄-C₈环烯基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代;

[0055] R¹⁴在每次出现时独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基; 或者

[0056] R⁶和R¹⁴与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基, 其中每个C₃-C₈环烷基或杂环基任选被一个或多个R¹⁹取代; 或者

[0057] R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成C₃-C₈环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, 其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代;

[0058] R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸在每次出现时独立地为H、OH、NH₂或C₁-C₃烷基, 其中所述烷基任选被一个或多个R¹⁹取代; 且

[0059] R¹⁹在每次出现时独立地为H、OH、NH₂、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆H卤代烷基、C₁-C₆烷氧基;

[0060] 条件是:

[0061] (1) 当X是H时, n是1;

[0062] (2) 当X是键、O或CR¹¹R¹²时, n是2;

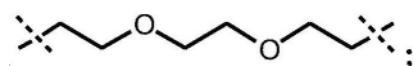
[0063] (3) 当n是3时, X是CR¹¹或N;

[0064] (4) 当n是4时, X是C;

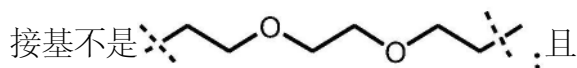
[0065] (5) 此时Q或X中只有一个是-NHC(O)NH-,

[0066] (6) R¹和R²与它们所连接的氮一起不能形成吡咯烷基;

[0067] (7) 当R¹和R²是甲基, R³和R⁴是卤素, 且R⁵和R⁸是H时, 连接基不是

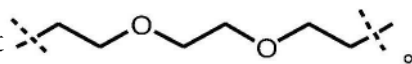


[0068] (8) 当R¹和R²与它们所连接的氮一起形成哌啶基, R³和R⁴是卤素, 且R⁵和R⁸是H时, 连接基不是



[0069] (9) 当R¹和R²与它们所连接的氮一起形成3-氨基哌啶-1-基, R³和R⁴是卤素, 且R⁵、

R⁶、R⁷和R⁸是H时, 连接基不是



[0070] 在另一方面提供了药物组合物, 其包含如上叙述的化合物或其立体异构体、药学上可接受的盐或前药和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。所述药物组合物可有效治疗与液体潴留或盐超负荷相关的疾病或病症。所述药物组合物可包含用于治疗本文所述疾病的本发明的化合物。所述组合物可含有至少一种本发明的化合物和药学上可接受的载体。

[0071] 本发明的另一方面涉及抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运的方法。所述方法包

括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的本文所述的化合物或药物组合物。

[0072] 在另一方面提供治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的方法。所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的如上叙述的化合物或药物组合物。

[0073] 本发明进一步提供可抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运的化合物。相对于其它已知的NHE-3抑制剂,本发明的化合物的功效-安全性特征可得到改善。另外,本技术还具有能够用于多种不同类型的疾病的优点,所述疾病包括但不限于心力衰竭(如充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、高血压、本质性高血压(essential hypertension)、原发性高血压、盐敏感性高血压、肝病和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留、胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、功能性胃肠道病症、帕金森氏病、多发性硬化、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎症肠综合征的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠癌)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、乳糜泻继发性PTH、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒、继发性甲状旁腺机能亢进(PTH)、乳糜泻、高磷血症等。通过阅读下面对本发明的详细描述,本领域技术人员将会显而易见本技术的附加特征及优点。

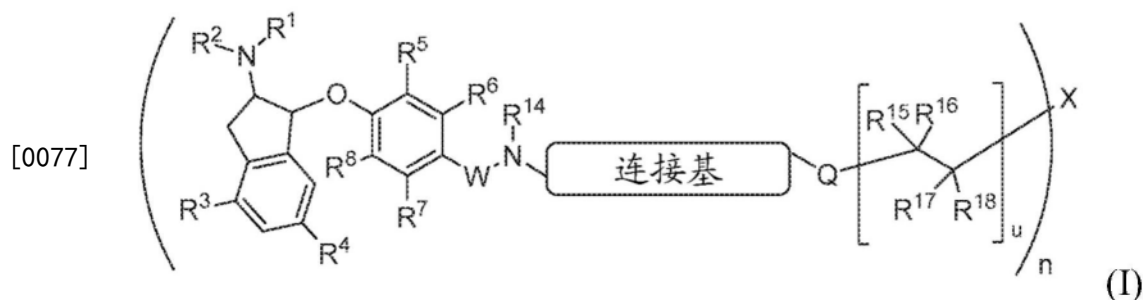
附图说明

[0074] 图1A-1D:描述细胞内pH(pHi)的NHE3非依赖性变化调节肠道回肠单层培养物中的跨上皮电阻。在单层培养物中与已知的NHE3抑制剂tenapanor和媒介物(DMSO)对照相比,pHi和跨上皮电阻(TEER)随(A,B)尼日利亚菌素(nigericin)以及(C,D) BAM15(3 μ M)和FCCP(3 μ M)变化。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 、**** $P < 0.0001$ 对比DMSO。

[0075] 图2:描述尿白蛋白排泄的剂量依赖性减少。

具体实施方式

[0076] 本发明的第一方面涉及下式的化合物:



[0078] 其药学上可接受盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体或互变异构体,其中: R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 n 、 u 、 X 和连接基如本文所述。

[0079] 伴随下面的描述叙述本发明的细节。虽然类似或等同于本文所述的方法和材料可用于实践或测试本发明,但现在要描述说明性的方法和材料。根据说明书和权利要求将会显而易见本发明的其它特征、目的和优点。在说明书和所附权利要求中,除上下文另有明确规定外,单数形式也包括复数。除另有定义外,本文使用的所有技术和科学术语具有与本发明所属领域的普通技术人员通常所理解的相同的含义。本说明书中引用的所有专利及出版物均以全文引用的方式并入本文。

[0080] 定义:

[0081] 除上下文另有要求外,贯穿本说明书和权利要求中的词语“包含”(comprise/comprises/comprising)应被解释为具有开放、包容的意义,即如“包括但不限于”。

[0082] 冠词“一个(种)”在本公开中用于指一个(种)或多于一个(种)(即,至少一个(种))所述冠词的语法对象。举例来说,“要素”意指一个要素或多于一个要素。

[0083] 除另指出外,术语“和/或”在本公开中用于意指“和”或者“或”。

[0084] 贯穿本说明书提到“一个实施方案”或“实施方案”意指结合所述实施方案描述的特定特征、结构或特性被包括在本发明的至少一个实施方案中。因此,贯穿本说明书各处出现的短语“在一个实施方案中”或“在实施方案中”不一定全指同一实施方案。此外,特定特征、结构或特性可在一个或多个实施方案中以任意合适的方式组合。

[0085] “氨基”是指 -NH_2 基团。

[0086] “氰基”是指 -CN 基团。

[0087] “羟基”(Hydroxy/hydroxyl)是指 -OH 基团。

[0088] “亚氨基”是指 =NH 取代基。

[0089] “硝基”是指 -NO_2 基团。

[0090] “氧代基”是指 =O 取代基。

[0091] “硫代基”是指 =S 取代基。

[0092] 本文使用的术语“取代的”意指任何上述基团(即,烷基、亚烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、 N -杂环基、杂环基烷基、杂芳基、 N -杂芳基和/或杂芳基烷基),其中至少一个氢原子被与非氢原子的键置换,所述非氢原子如但不限于:卤素原子,如 F 、 Cl 、 Br 和 I ;诸如羟基、烷氧基和酯基的基团中的氧原子;诸如硫醇基、硫代烷基、砜基、磺酰基和亚砜基的基团中的硫原子;诸如胺、酰胺、烷基胺、二烷基胺、芳基胺、烷基芳基胺、二芳基胺、 N -氧化物、酰亚胺和烯胺的基团中的氮原子;诸如三烷基甲硅烷基、二烷基芳基甲硅烷基、烷基二芳基甲硅烷基和三芳基甲硅烷基的基

团中的硅原子;及各种其它基团中的其它杂原子。“取代的”还意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被与杂原子的高阶键(例如,双键或三键)置换,所述杂原子如氧代基、羰基、羧基和酯基中的氧;和诸如亚胺、肟、腈和腈的基团中的氮。例如,“取代的”包括任何上述基团,其中一个或多个氢原子被 $-\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{C}(=\text{O})\text{OR}_h$ 、 $-\text{NR}_g\text{SO}_2\text{R}_h$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、 $-\text{SOR}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{OSO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{OR}_g$ 、 $=\text{NSO}_2\text{R}_g$ 和 $-\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 置换。“取代的”还意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NR}_g\text{R}_h$ 、 $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_{2-10}\text{R}_g$ 置换。在前文中, R_g 和 R_h 相同或不同,并且独立地为氢、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基。“取代的”进一步意指任何上述基团,其中一个或多个氢原子被与氨基、氰基、羟基、亚氨基、硝基、氧代基、硫代基、卤代基、烷基、烷氧基、烷基氨基、硫代烷基、芳基、芳烷基、环烷基、环烷基烷基、卤代烷基、杂环基、N-杂环基、杂环烷基、杂芳基、N-杂芳基和/或杂芳基烷基的键置换。此外,前述取代基中的每一者也可任选被上述取代基中的一个或多个取代。

[0093] 术语“任选取代的”被理解为意指给定的化学部分(例如烷基)可以(但不要求)键合其它取代基(例如杂原子)。例如,任选被取代的烷基可以是完全饱和的烷基链(即纯烃)。或者,相同任选取代的烷基可具有不同于氢的取代基。例如,其可以在沿着链的任何点与卤素原子、羟基或本文所述的任何其它取代基键合。因此,术语“任选取代的”意指给定的化学部分具有含其它官能团的可能性,但不一定具有任何进一步的官能团。

[0094] “烷基”是指仅由碳和氢原子组成的直链或支链烃链基团,其是饱和或不饱和的(即,含有一个或多个双键和/或三键),具有一至十二个碳原子(C_1 - C_{12} 烷基)、一至八个碳原子(C_1 - C_8 烷基)或一至六个碳原子(C_1 - C_6 烷基),并且通过单键与分子的其余部分连接,例如甲基、乙基、正丙基、1-甲基乙基(异丙基)、正丁基、正戊基、1,1-二甲基乙基(叔丁基)、3-甲基己基、2-甲基己基、乙烯基、丙-1-烯基、丁-1-烯基、戊-1-烯基、戊-1,4-二烯基、乙炔基、丙炔基、丁炔基、戊炔基、己炔基等。除说明书中另有具体说明外,烷基可任选被取代。

[0095] “烷氧基”是指 $-\text{OR}_a$ 的基团,其中 R_a 是含有一至十二个碳原子的如上所定义的烷基。除说明书中另有具体说明外,烷氧基可任选被取代。

[0096] “烯基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“烯基”基团在链中含有至少一个双键。烯基的双键可以是不共轭的或者是与另一不饱和基团共轭的。烯基的实例包括乙烯基、丙烯基、正丁烯基、异丁烯基、戊烯基或己烯基。烯基可以是未取代的或取代的。如本文所定义的烯基可以是直链或支链的。

[0097] “炔基”是指含有2-12个碳原子的直链或支链不饱和烃。“炔基”基团在链中含有至少一个三键。炔基的实例包括乙炔基、丙炔基、正丁炔基、异丁炔基、戊炔基或己炔基。炔基可以是未取代的或取代的。

[0098] 术语“环烷基”意指含有3-18个碳原子的单环或多环饱和碳环。环烷基的实例包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚烷基、环辛烷基、降冰片烷基、降冰片烯基、双环[2.2.2]辛烷基或双环[2.2.2]辛烯基。 C_3 - C_8 环烷基是含有3个与8个之间的碳原子的环烷基。环烷基可以是稠合的(例如,十氢化萘)或桥接的(例如,降冰片烷)。

[0099] 术语“环烯基”意指含有4-18个碳原子的单环非芳族不饱和碳环。环烯基的实例包括但不限于环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环辛烯基和降冰片烯基。 C_4 - C_8 环烯基是含有4个

与8个之间的碳原子的环烯基。

[0100] 术语“杂环基”或“杂环烷基”或“杂环”是指含有碳和取自氧、磷、氮或硫的杂原子的单环或多环3至24元环,且其中在环碳或杂原子之间没有共享的离域 π 电子(芳香性)。杂环基环包括但不限于氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基、四氢呋喃基、吡咯烷基、噁唑啉基、噁唑烷基、噻唑啉基、噻唑烷基、吡喃基、噻喃基、四氢吡喃基、二氧戊环基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、硫代吗啉基S-氧化物、硫代吗啉基S-二氧化物、哌嗪基、氮杂环庚三烯基、氧杂环庚三烯基、二氮杂环庚三烯基、托烷基和高托烷基。杂环基或杂环烷基环也可以是稠合的或桥接的,例如可以是双环。

[0101] 如本文所用,术语“卤代基”或“卤素”意指氟代基、氯代基、溴代基或碘代基。

[0102] 术语“羰基”是指由碳原子与氧原子双键键合组成的官能团。其在本文中可简写为“氧代基”、C(O)或C=O。

[0103] 术语“芳基”是指具有1至2个芳族环的环状芳族烃基团,包括单环或双环基团,如苯基、联苯基或萘基。在含有两个芳族环(双环等)的情况下,芳基的芳族环可以是在单个点连接的(例如,联苯基)或者是稠合的(例如,萘基)。芳基可任选在任何连接点被一个或多个取代基(例如,1至5个取代基)取代。示例性取代基包括但不限于-H、-卤素、-O-C₁-C₆烷基、-C₁-C₆烷基、-OC₂-C₆烯基、-OC₂-C₆炔基、-C₂-C₆烯基、-C₂-C₆炔基、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁-C₆烷基、-C(O)C₁-C₆烷基、-OC(O)OC₁-C₆烷基、-NH₂、-NH(C₁-C₆烷基)、-N(C₁-C₆烷基)₂、-S(O)₂-C₁-C₆烷基、-S(O)NHC₁-C₆烷基和-S(O)N(C₁-C₆烷基)₂。取代基本身可任选被取代。此外当含有两个稠环时,本文定义的芳基可具有与完全饱和的环稠合的不饱和或部分饱和的环。这些芳基的示例性环体系包括茚满基、茚基、四氢萘基和四氢苯并轮烯基。

[0104] 除另有具体定义外,“杂芳基”意指5至24个环原子的单价单环芳族基团或多环芳族基团,含有一个或多个选自N、S、P和O的环杂原子,剩余的环原子为C。如本文所定义的杂芳基还意指其中杂原子选自N、S、P和O的双环杂芳族基团。芳族基团任选独立地被一个或多个本文所述的取代基取代。实例包括但不限于呋喃基、噁吩基、吡咯基、吡啶基、吡唑基、嘧啶基、咪唑基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、吡嗪基、吡啶基、喹啉基、苯并吡喃基、异噻唑基、噻唑基、噻二唑、吡唑、苯并咪唑基、噻吩并[3,2-b]噻吩、三唑基、三嗪基、咪唑并[1,2-b]吡唑基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、吡咯并[2,3-c]吡啶基、吡咯并[3,2-c]吡啶基、吡唑并[3,4-c]吡啶基、噻吩并[3,2-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-b]吡啶基、苯并噻唑基、吡啶基、吡啶啉基、吡啶啉酮基(indolinonyl)、二氢苯并苯硫基、二氢苯并呋喃基、苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻吩、二氢苯并噻烷基、喹啉基、异喹啉基、1,6-萘啶基、苯并[de]异喹啉基、吡啶并[4,3-b][1,6]萘啶基、噻吩并[2,3-b]吡嗪基、喹唑啉基、四唑并[1,5-a]吡啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-a]吡啶基、异吡啶基、吡咯并[2,3-b]吡啶基、吡咯并[3,4-b]吡啶基、吡咯并[3,2-b]吡啶基、咪唑并[5,4-b]吡啶基、吡咯并[1,2-a]嘧啶基、四氢吡咯并[1,2-a]嘧啶基、3,4-二氢-2H-1 $\square$ ²-吡咯并[2,1-b]嘧啶、二苯并[b,d]噻吩、吡啶-2-酮、呋喃并[3,2-c]吡啶基、呋喃并[2,3-c]吡啶基、1H-吡啶并[3,4-b][1,4]噻吩基、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、呋喃并[2,3-b]吡啶基、苯并苯硫基、1,5-萘啶基、呋喃并[3,2-b]吡啶、[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡啶基、苯并[1,2,3]三唑基、咪唑并[1,2-a]嘧啶基、[1,2,4]三唑并[4,3-b]噻嗪基、苯并[c][1,2,5]噻二唑基、苯并[c][1,2,5]噻二唑、1,3-二氢-2H-苯并[d]咪唑-2-酮、

3,4-二氢-2H-吡唑并[1,5-b][1,2]噻嗪基、4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡啶基、噻唑并[5,4-d]噻唑基、咪唑并[2,1-b][1,3,4]噻二唑基、噻吩并[2,3-b]吡咯基、3H-吡啶基及其衍生物。此外当含有两个稠环时,本文定义的杂芳基可具有与完全饱和的环稠合的不饱和或部分饱和的环。这些杂芳基的示例性环体系包括吡啶基、吡啶酮基、二氢苯并苯硫基、二氢苯并呋喃、色满基、硫代色满基、四氢喹啉基、二氢苯并噻吩、3,4-二氢-1H-异喹啉基、2,3-二氢苯并呋喃、吡啶基、吡啶基和二氢苯并噻吩基。

[0105] “前药”意在表示在生理条件下或通过溶剂分解可以被转化为本发明的生物活性化合物的化合物。因此,术语“前药”是指药学上可接受的本发明的化合物的代谢前体。前药在对有需要的受试者施用时可以是无活性的,但在体内被转化为本发明的活性化合物。前药通常在体内快速转变以产生本发明的母体化合物,例如通过在血液中水解。前药化合物往往在哺乳动物生物体中提供溶解度、组织相容性或延迟释放方面的优点(参见Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), 第7-9、21-24页 (Elsevier, Amsterdam))。Higuchi, T. 等人, A.C.S. Symposium Series, 第14卷和Bioreversible Carriers in Drug Design, 编著 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987中提供了关于前药的讨论。

[0106] 术语“前药”还意在包括任何共价键合的载体,当对哺乳动物受试者施用这种前药时,所述载体在体内释放本发明的活性化合物。可以通过将本发明的化合物中存在的官能团改性来制备本发明的化合物的前药,改性的方式使得改性物在常规操作中或在体内被裂解成本发明的母体化合物。前药包括本发明这样的化合物,其中羟基、氨基或巯基与任何基团键合,其在对哺乳动物受试者施用本发明的化合物时分别裂解形成游离羟基、游离氨基或游离巯基。前药的实例包括但不限于本发明的化合物中醇的乙酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯衍生物或胺官能团的酰胺衍生物等。

[0107] 本文公开的发明还意在涵盖所公开的化合物的体内代谢产物。这类产物可由例如所施用的化合物的氧化、还原、水解、酰胺化、酯化等产生,主要归因于酶促过程。因此,本发明包括通过以下方法产生的化合物,所述方法包括对哺乳动物施用本发明的化合物,持续足以产生其代谢产物的一段时间。通常确认这类产物的方式是,对诸如大鼠、小鼠、豚鼠、猴子的动物或者对人施用可检测剂量的经放射性标记的本发明的化合物,留出足够的时间以发生代谢,并从尿液、血液或其它生物样本中分离其转化产物。

[0108] “稳定的化合物”和“稳定的结构”意在表示足够稳固的化合物,其能够从反应混合物中分离至有用程度的纯度,并配制成有效的治疗剂。

[0109] “药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂”包括但不限于已被美国食品和药物管理局批准可用于人或家畜的任何佐剂、载体、赋形剂、助流剂、甜味剂、稀释剂、防腐剂、染料/着色剂、增味剂、表面活性剂、润湿剂、分散剂、悬浮剂、稳定剂、等渗剂、溶剂或乳化剂。

[0110] “药学上可接受的盐”包括酸加成盐和碱加成盐两者。

[0111] “药学上可接受的酸加成盐”是指保持游离碱的生物学有效性和性质的那些盐,它们在生物学上或其它方面并非是不合需要的,并且由无机酸和有机酸形成,所述无机酸如但不限于盐酸、氢溴酸、硫酸、硝酸、磷酸等,所述有机酸如但不限于乙酸、2,2-二氯乙酸、己二酸、海藻酸、抗坏血酸、天冬氨酸、苯磺酸、苯甲酸、4-乙酰胺基苯甲酸、樟脑酸、樟脑-10-磺酸、癸酸、己酸、辛酸、碳酸、肉桂酸、柠檬酸、环拉酸、十二烷基硫酸、乙烷-1,2-二磺酸、乙

磺酸、2-羟基乙磺酸、甲酸、富马酸、半乳糖二酸、龙胆酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、葡萄糖醛酸、谷氨酸、戊二酸、2-氧代-戊二酸、甘油磷酸、乙醇酸、马尿酸、异丁酸、乳酸、乳糖酸、月桂酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、粘酸、萘-1,5-二磺酸、萘-2-磺酸、1-羟基-2-萘甲酸、烟酸、油酸、乳清酸、草酸、棕榈酸、双羟萘酸、丙酸、焦谷氨酸、丙酮酸、水杨酸、4-氨基水杨酸、癸二酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、硫氰酸、对甲苯磺酸、三氟乙酸、十一碳烯酸等。

[0112] “药学上可接受的碱加成盐”是指保持游离酸的生物学有效性和性质的那些盐，它们在生物学上或其它方面并非是不合需要的。由无机碱或有机碱对游离酸加成制备这些盐。衍生自无机碱的盐包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、铵盐、钙盐、镁盐、铁盐、锌盐、铜盐、锰盐、铝盐等。优选的无机盐是铵盐、钠盐、钾盐、钙盐和镁盐。衍生自有机碱的盐包括但不限于以下物质的盐：伯胺、仲胺和叔胺、取代的胺（包括天然存在的取代的胺）、环胺和碱性离子交换树脂，如氨、异丙胺、三甲胺、二乙胺、三乙胺、三丙胺、二乙醇胺、乙醇胺、丹醇、2,2-甲基氨基乙醇、2,2-二乙基氨基乙醇、二环己胺、赖氨酸、精氨酸、组氨酸、咖啡因、普鲁卡因、海巴明、胆碱、甜菜碱、苄乙苄胺、苜蓿青霉素、乙二胺、葡萄糖胺、甲基葡萄糖胺、可可碱、三乙醇胺、氨丁三醇、嘌呤、嘧啶、吡啶、N-乙基吡啶、多胺树脂等。特别优选的有机碱是异丙胺、二乙胺、乙醇胺、三甲胺、二环己胺、胆碱和咖啡因。

[0113] 往往结晶产生本发明的化合物的溶剂合物。如本文所用，术语“溶剂合物”是指包含一个或多个本发明的化合物的分子与一个或多个溶剂的分子的聚集体。溶剂可以是水，在这种情况下溶剂合物可以是水合物。或者，溶剂可以是有机溶剂。因此，本发明的化合物可作为水合物存在，所述水合物包括一水合物、二水合物、半水合物、倍半水合物、三水合物、四水合物等，以及相应的溶剂化形式。本发明的化合物可以是真溶剂合物，而在其它情况下，本发明的化合物可仅保留不定的水或者是水加上一些不定溶剂的混合物。

[0114] “药物组合物”是指本发明的化合物和本领域中普遍接受用于对哺乳动物（例如人）递送生物活性化合物的介质的制剂。这种介质包括用于其的所有药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0115] 本发明的化合物或其药学上可接受的盐可含有一个或多个不对称中心，并因此可产生对映体、非对映体及其它立体异构形式，这些可按照绝对立体化学定义为(R)或(S)或者对于氨基酸定义为(D)或(L)。本发明意在包括所有这类可能的异构体以及它们的外消旋和光学纯形式。可采用手性合成子或手性试剂制备或者采用例如色谱法和分级结晶的常规技术拆分光学活性的(+)和(-)、(R)和(S)或(D)和(L)异构体。制备/分离个别对映体的常规技术包括由合适的光学纯前体进行手性合成，或者采用例如手性高压液相色谱法(HPLC)拆分外消旋体(或盐或衍生物的外消旋体)。当本文所述的化合物含有烯属双键或其它几何不对称中心时，并且除另指明外，所述化合物旨在包括E和Z几何异构体两者。同样，也旨在包括所有互变异构形式。

[0116] “立体异构体”是指这样的化合物，其由相同的原子通过相同的键键合组成，但具有不可互换的不同三维结构。本发明涵盖各种立体异构体及其混合物，并且包括“对映体”，其是指两种立体异构体，它们的分子是彼此不可重叠的镜像。

[0117] “互变异构体”是指从分子的一个原子到同一分子的另一个原子的质子转移。本发明包括任何所述化合物的互变异构体。

[0118] 根据本公开，本文所述的化合物被设计成基本上是活性的或定位在人或动物受试

者的胃肠内腔中。术语“胃肠内腔”在本文中与术语“内腔”可互换使用,是指胃肠道(GI道,其也可被称为消化道)内的空间或腔,其由受试者的GI上皮细胞的顶膜界定。在一些实施方案中,所述化合物不会通过GI道的上皮细胞层(也称为GI上皮)被吸收。“胃肠粘膜”是指将胃肠内腔与身体的其余部分分开的细胞层,并且包括胃粘膜和肠粘膜,如小肠的粘膜。如本文所用的“胃肠上皮细胞”或“消化道上皮细胞”是指胃肠粘膜的面向胃肠道内腔的表面上上的任何上皮细胞,包括例如胃的上皮细胞、肠上皮细胞、结肠上皮细胞等。

[0119] “受试者”是需要用本公开的化合物治疗的人,但也可以是动物,例如伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,母牛、猪、马等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0120] 如本文所用的“基本上不能全身生物利用的”和/或“基本上不能渗透的”(以及其变化形式)通常是指这样的情况,其中统计学上显著量的且在一些实施方案中基本上所有的本公开的化合物(其包括NHE抑制剂小分子)保留在胃肠内腔中。例如,根据本公开的一个或多个实施方案,至少约70%、约80%、约90%、约95%、约98%、约99%或甚至约99.5%的化合物保留在胃肠内腔中。在这样的情况下,定位至胃肠内腔是指例如借助于跨细胞和细胞旁转运以及通过主动和/或被动转运减少跨越胃肠上皮细胞层的净移动。这类实施方案中的化合物在跨细胞转运中受阻于胃肠上皮细胞层的净渗透(例如穿过小肠的上皮细胞的顶膜)。这些实施方案中的化合物在衬内腔的胃肠上皮细胞之间的细胞旁转运中也受阻于穿过“紧密连接处”的净渗透。

[0121] 关于这一点要注意的是,在一个特定的实施方案中,所述化合物基本上根本不被GI道或胃肠内腔吸收。如本文所用,术语“基本上不能渗透的”或“基本上不能全身生物利用的”是指这样的实施方案,其中采用本领域中通常已知的方式检测不到可检测量的所述化合物的吸收或渗透或全身暴露。

[0122] 然而,关于这一点要进一步注意的是,在替代实施方案中,“基本上不能渗透的”或“基本上不能全身生物利用的”提供或允许在GI道且更具体地说消化道上皮中发生一些有限的吸收(例如,一些可检测量的吸收,比如至少约0.1%、0.5%、1%或更多,且不到约30%、20%、10%、5%等,吸收的范围例如在约1%与30%或者5%与20%之间等;换句话说,“基本上不能渗透的”或“基本上不能全身生物利用的”是指对GI道中的上皮细胞层表现出一些可检测的渗透率的化合物,所述渗透率不到所施用的化合物的约20%(例如,不到约15%、约10%或甚至约5%,并且例如大于约0.5%或1%),但然后被肝(即,肝引出)和/或肾脏(即,肾排泄)清除。

[0123] 根据本公开并且如下文进一步详述的那样,已发现抑制胃肠道且更具体地说胃肠上皮中的NHE介导的钠离子(Na^+)和氢离子(H^+)反向转运是治疗可能与液体潴留和/或盐超负荷相关或由液体潴留和/或盐超负荷引起的各种病症和/或诸如心力衰竭(特别是充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病和/或过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留的病症的有力方法。更具体地,已发现抑制GI道中的NHE介导的钠离子和氢离子反向转运增加钠的粪便排泄,有效地降低了钠和液体的全身水平。这继而改善了罹患例如CHF、ESRD/CKD和/或肝病的患者的临床状况。已进一步发现可任选通过共同施用其它有益的化合物或组合物(比如液体吸收性聚合物)来增强这种治疗。可最佳性地选择液体吸收性聚合物,使得其不会阻碍或以其它方式负面地干扰共同给药的NHE抑制化合物的作用机制。

[0124] 另外并且也如下文进一步详述的那样,已进一步发现抑制胃肠道且更具体地说胃肠上皮中的NHE介导的钠离子(Na^+)和氢离子(H^+)反向转运是治疗可能与液体潴留和/或盐超负荷相关或由液体潴留和/或盐超负荷引起的高血压的有力方法。更具体地,已发现抑制GI道中的NHE介导的钠离子和氢离子反向转运增加钠的粪便排泄,有效地降低了钠和液体的全身水平。这继而改善了罹患高血压的患者的临床状况。可任选通过共同施用其它有益的化合物或组合物(比如液体吸收性聚合物)来增强这种治疗。可最佳性地选择液体吸收性聚合物,使得其不会阻碍或以其它方式负面地干扰共同给药的NHE抑制化合物的作用机制。

[0125] 另外并且也如下文进一步详述的那样,已进一步发现抑制胃肠道且更具体地说胃肠上皮中的NHE介导的钠离子(Na^+)和氢离子(H^+)反向转运是治疗各种胃肠道病症的有力方法,所述各种胃肠道病症包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛,并且更具体地说恢复消化道中适当的液体分泌并改善便秘状态中遇到的病理状况。申请人已进一步认识到,通过阻断钠离子再吸收,本公开的化合物恢复GI道中的液体体内平衡,特别是在其中液体分泌/吸收被改变的情况下,所述改变的方式使得其导致粪便高度脱水、消化道蠕动低和/或运送时间慢,通常产生便秘状态和GI不适。已进一步发现可任选通过共同施用其它有益的化合物或组合物(比如液体吸收性聚合物)来增强这种治疗。可最佳性地选择液体吸收性聚合物,使得其不会阻碍或以其它方式负面地干扰共同给药的NHE抑制化合物的作用机制。

[0126] 由于身体的其它器官或组织中存在NHE,本公开的方法使用理想地具有高选择性或定位的化合物和组合物,因此基本上在胃肠道中起作用而不暴露于其它组织或器官。以这种方式,任何全身影响都可以被降至最低(无论它们是中靶的还是脱靶的)。因此,要注意的是,如本文所用且如本文别处进一步详述的那样,“基本上在胃肠道中有活性”通常是指基本上不能全身生物利用的和/或对上皮细胞层且更具体地说GI道的上皮基本上不能渗透的化合物。要进一步注意的是,如本文所用且如本文别处进一步详述的那样,“基本上不能渗透的”更具体地涵盖对上皮细胞层且更具体地说胃肠上皮(或上皮层)不能渗透的化合物。“胃肠上皮”是指覆盖胃肠道的内表面的膜状组织。因此,因为基本上不能渗透,化合物跨越胃肠上皮转移并因此接触其它内部器官(例如,脑、心脏、肝等)的能力非常有限。化合物能跨越胃肠上皮转移的典型机制是通过跨细胞运送(由穿越顶膜和基底外侧膜两者的被动或主动转运介导,物质穿过细胞)和/或通过细胞旁运送,其中物质在上皮的细胞之间移动,通常穿过被称为“紧密连接处”的高度限制性结构。

[0127] 不希望受任何特定理论的约束,据信本公开的NHE抑制化合物(例如,NHE-3、-2和/或-8抑制剂)被认为经由不同且独特的机制起作用,以降低肠的细胞旁渗透性。NHE3在胃肠道的顶表面上以高水平表达,并将内腔Na吸收与细胞内质子的分泌结合起来。通过本公开的NHE抑制化合物(例如,NHE-3、-2和/或-8抑制剂)抑制NHE3导致细胞内质子的积累。伴随NHE3抑制的细胞内质子滞留调节细胞之间的紧密连接以降低可通过跨上皮电阻的增加来测量的细胞旁渗透性。由于在许多疾病中观察到肠的细胞旁和/或跨细胞渗透性增加,因此预期NHE抑制可通过降低肠中的细胞旁和/或跨细胞渗透性而对这些疾病提供治疗益处,这些疾病包括但不限于胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、多发性硬化诱发的便秘、帕金森病诱发的便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻

瘫、慢性假性肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎性肠病的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒等

[0128] 因此在一些实施方案中,本公开提供降低肠的细胞旁渗透性的方法。在一些实施方案中,降低肠的细胞旁渗透性的方法包括施用NHE3抑制剂。在一些实施方案中,抑制NHE3导致细胞内质子的积累。在一些实施方案中,细胞旁渗透性的降低是由于细胞内质子不依赖于NHE3抑制和在没有NHE3抑制的情况下增加。换言之,细胞内质子在NHE3抑制的情况下增加导致细胞旁渗透性的降低。因此提供了降低细胞旁渗透性(包括增加细胞内质子)的方法。在一些实施方案中,提供了治疗与细胞旁渗透性相关的疾病的方法,包括施用在紧密连接处增加细胞内质子的剂,从而降低细胞旁渗透性并因此治疗所述疾病。这类疾病的非限制性实例包括克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎性肠综合征的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒等。

[0129] 在一些实施方案中,本公开提供调节肠的跨细胞渗透性的方法。在一些实施方案中,调节肠的跨细胞渗透性的方法包括施用NHE3抑制剂。在一些实施方案中,抑制NHE3导致物质由穿越顶膜和基底外侧膜两者的被动或主动转运介导穿过细胞。因此提供了调节跨细胞渗透性的方法,包括介导物质穿越顶膜和基底外侧膜两者的被动或主动转运。在一些实施方案中,提供了治疗与跨细胞渗透性相关的疾病的方法,包括施用介导物质穿越细胞的顶膜和基底外侧膜两者的被动或主动转运的剂,从而调节跨细胞渗透性并因此治疗所述疾病。这类疾病的非限制性实例包括胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、多发性硬化诱发的便秘、帕金森病诱发的便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻。

[0130] 因此本公开的化合物可能不会被吸收,并因此基本上根本不是全身可生物利用的

(例如,根本不能渗透胃肠上皮),或者它们在血清中未显示可检测的化合物浓度。或者,所述化合物可:(i)对上皮细胞层且更具体地说GI道的上皮表现出一些可检测的渗透率,所述渗透率不到所施用的化合物的约20%(例如,不到约15%、约10%或甚至约5%,并且例如大于约0.5%或1%),但然后经由首过代谢在肝中(即,肝引出)被快速清除;和/或(ii)对上皮细胞层且更具体地说GI道的上皮表现出一些可检测的渗透率,所述渗透率不到所施用的化合物的约20%(例如,不到约15%、约10%或甚至约5%,并且例如大于约0.5%或1%),但然后在肾脏中(即,肾排泄)被快速清除。

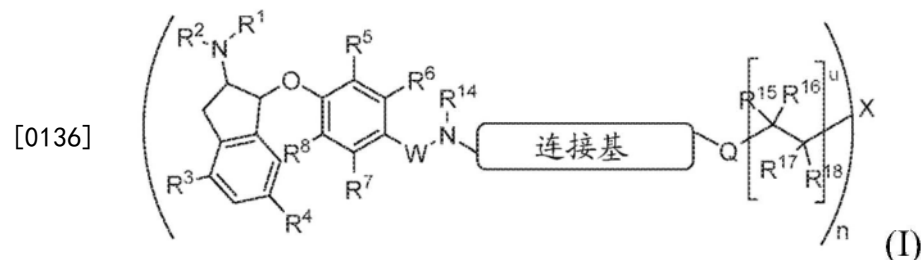
[0131] 化合物也可通过胆汁排泄从循环中被清除而不改变地进入胆汁。因此本公开的化合物在胆汁中可能不显示出可检测的浓度。或者,所述化合物在胆汁且更具体地说胆道和胆囊的上皮中可显示出一些可检测的浓度,所述浓度为10 μ M、不到1 μ M、不到0.1 μ M、不到0.01 μ M或不到约0.001 μ M。

[0132] 关于这一点还要进一步注意的是,如本文所用,“基本上不能全身生物利用的”通常是指在给予口服剂量的化合物之后在动物或人的全身循环中不能检测到所述化合物。为了使化合物是可生物利用的,必须将其跨越胃肠上皮转移(即,如上所定义的基本上可渗透),经由门静脉循环转运至肝脏,避免在肝脏中大量代谢,并然后转移进入全身循环。

[0133] 不囿于任何特定的理论,据信本公开的NHE抑制化合物(例如,NHE-3、-2和/或-8抑制剂)经由不同且独特的机制起作用,导致液体和离子在GI道中滞留(并刺激粪便排泄),而不是刺激所述液体和离子的分泌增加。例如,鲁比前列酮(Amitiza®Sucampo/Takeda)是双环脂肪酸前列腺素E1类似物,其激活2型氯离子通道(CIC-2)并增加从GI道的浆膜侧到粘膜侧的富氯离子液体分泌(参见例如,Pharmacological Reviews for Amitiza®,NDA程序包)。利那洛肽(MD-1100醋酸盐,Microbia/Forest Labs)是内源性激素鸟苷素的14个氨基酸类似物,并且间接激活囊性纤维化跨膜传导调节因子(CFTR),从而诱导液体和电解质分泌进入GI(参见例如Li等人,J.Exp.Med.,第202卷(2005),第975-986页)。本公开的基本上不能渗透的NHE抑制化合物作用是抑制盐和液体的再摄取而不是促进分泌。由于GI道每天处理约9升液体和约800毫当量Na,因此预期NHE抑制可允许清除大量的全身液体和钠以再吸收水肿并解决CHF症状。

[0134] I.基本上不能渗透的或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物

[0135] 一方面,本公开的化合物通常由式(I)表示:



[0137] 及其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体和互变异构体,

[0138] 其中:

[0139] 连接基是-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-Z-R¹³-(CH₂)_t-Z-;

[0140] W在每次出现时独立地为S(O)₂、C(O)或-(CH₂)_m-;

[0141] Z在每次出现时独立地为键、C(O)或-C(O)NH-;

- [0142] Y在每次出现时独立地为O、S、NH、N(C₁-C₃烷基)或-C(O)NH-;
- [0143] Q是键、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(CH₃)-或-NHC(O)NH-(CHR¹³);m是1至2的整数;n是1至4的整数;
- [0144] r和p在每次出现时独立地为0至8的整数;
- [0145] s是0至4的整数;
- [0146] t是0至4的整数;
- [0147] u是0至2的整数;
- [0148] R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;或者
- [0149] R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)R¹⁰、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;
- [0150] R³和R⁴独立地为卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基或-C(O)NR⁹R¹⁰;
- [0151] R⁵、R⁶、R⁷和R⁸独立地为H、卤素、OH、CN、-NO₂、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹;
- [0152] R⁹和R¹⁰独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基
- [0153] X是键、H、N、O、CR¹¹R¹²、CR¹¹、C、-NHC(O)NH-或C₃-C₆环烷基;
- [0154] R¹¹和R¹²独立地为H、C₁-C₆烷基、OH、NH₂、CN或NO₂;
- [0155] R¹³在每次出现时独立地为键、H、C₁-C₆烷基、C₄-C₈环烯基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代;
- [0156] R¹⁴在每次出现时独立地为H、C₁-C₆烷基或C₁-C₆卤代烷基;或者
- [0157] R⁶和R¹⁴与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基,其中每个C₃-C₈环烷基或杂环基任选被一个或多个R¹⁹取代;或者
- [0158] R¹³和R¹⁴与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成C₃-C₈环烷基,杂环基、芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代;
- [0159] R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸在每次出现时独立地为H、OH、NH₂或C₁-C₃烷基,其中所述烷基任选被一个或多个R¹⁹取代;且
- [0160] R¹⁹在每次出现时独立地为H、OH、NH₂、氧代基、C₁-C₆烷基、C₁-C₆H卤代烷基、C₁-C₆烷

氧基

[0161] 条件是:

[0162] (1) 当X是H时,n是1;

[0163] (2) 当X是键、O或 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ 时,n是2;

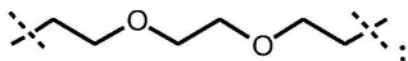
[0164] (3) 当n是3时,X是 CR^{11} 或N;

[0165] (4) 当n是4时,X是C;

[0166] (5) 此时Q或X中只有一个是 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$,

[0167] (6) R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起不能形成吡咯烷基;

[0168] (7) 当 R^1 和 R^2 是甲基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 和 R^8 是H时,连接基不是



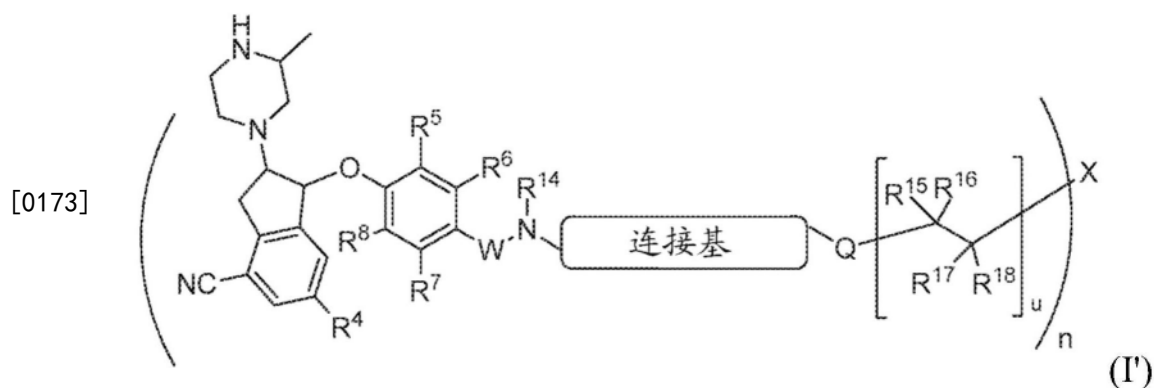
[0169] (8) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成哌啶基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 和 R^8 是H时,连

接基不是;或者

[0170] (9) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成3-氨基哌啶-1-基, R^3 和 R^4 是卤素,且 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是H时,连接基不是。

[0171] 在一实施方案中,式(I)的NHE抑制化合物具有使得它们基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的总体物理化学性质。

[0172] 在一实施方案中,本发明的化合物具有根据式I'的结构



[0174] 或其药学上可接受的盐,

[0175] 其中:

[0176] 连接基是 $-\text{R}^{13}-(\text{CHR}^{13})_p-[Y-(\text{CH}_2)_r]_s-\text{Z}-\text{R}^{13}-(\text{CH}_2)_t-\text{Z}-$;

[0177] X是键、H、N、O、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-(\text{CHR}^{13})_p-$ 或 C_3-C_6 环烷基;

[0178] W在每次出现时独立地为 $\text{S}(\text{O})_2$ 、C(O)或 $-(\text{CH}_2)_m-$;

[0179] Z在每次出现时独立地为键、C(O)或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

[0180] Y在每次出现时独立地为O、S、NH、 $\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

[0181] Q是键、NH、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^{13})-$;

[0182] m是1至2的整数;

[0183] n是1至4的整数;

[0184] r和p在每次出现时独立地为0至8的整数;

[0185] s是0至4的整数;

[0186] t是0至4的整数;

[0187] u是0至2的整数;

[0188] R^1 和 R^2 独立地为H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_4 - C_8 环烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, 其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;或者

[0189] R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;

[0190] R^3 和 R^4 独立地为卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$;

[0191] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_4 - C_8 环烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$;

[0192] R^9 和 R^{10} 独立地为H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_4 - C_8 环烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基

[0193] R^{11} 和 R^{12} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、OH、 NH_2 、CN或 NO_2 ;

[0194] R^{13} 在每次出现时独立地为键、H、 C_1 - C_6 烷基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

[0195] R^{14} 在每次出现时独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基;或者

[0196] R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基, 其中每个 C_3 - C_8 环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代;或者

[0197] R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, 其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

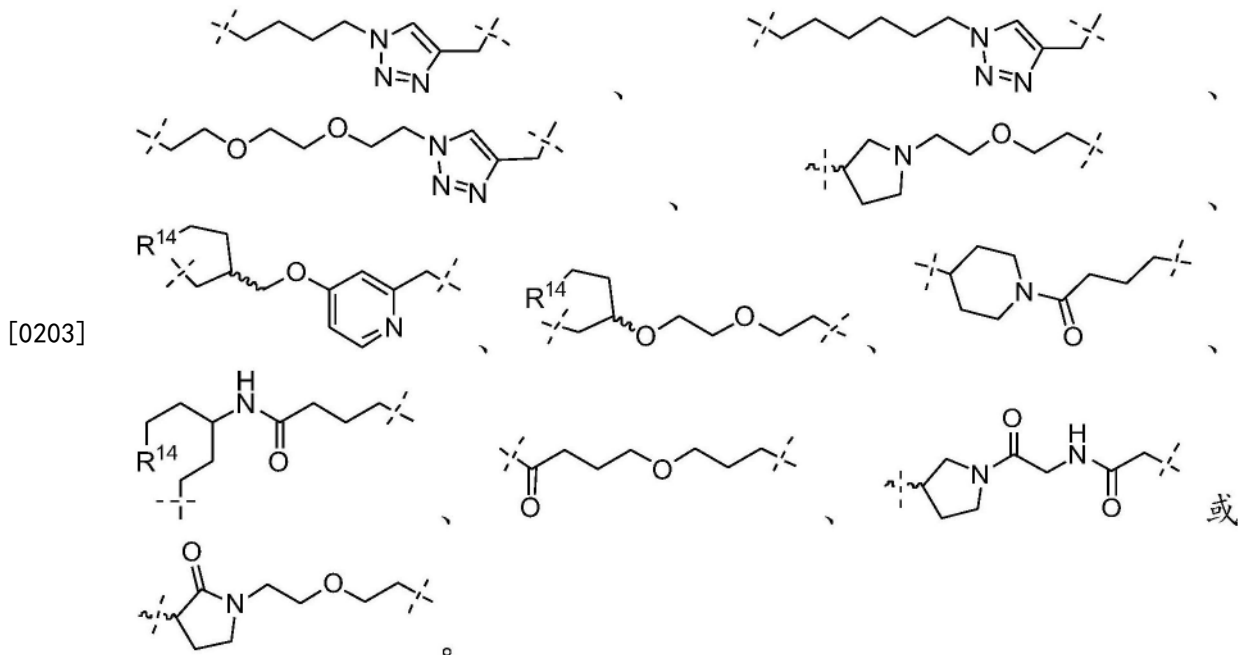
[0198] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 或 C_1 - C_3 烷基, 其中所述烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代;且

[0199] R^{19} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 H卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基。

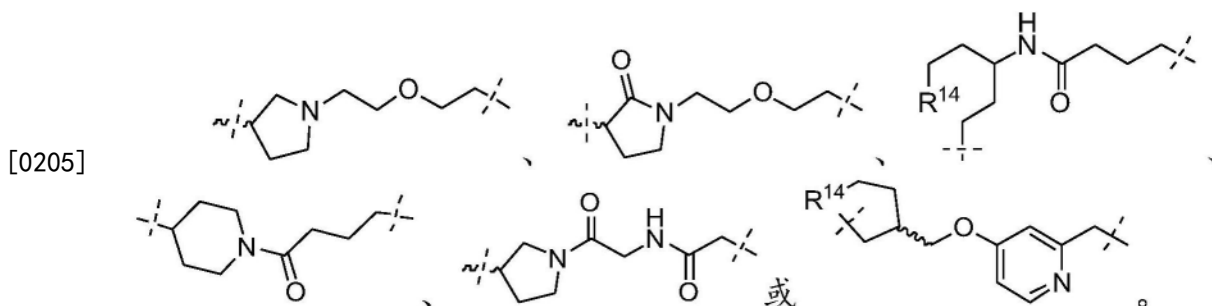
[0200] 要注意的是, 在本文所示的许多结构中, 并非在每种情况下都显示出所有的各种连接或键。然而, 这不应被视为具有限制意义。确切来说, 要理解的是, NHE抑制分子以某种方式(例如, 通过键或连接基)结合或互连, 使得所得的NHE抑制化合物适合使用(即, 在GI道中是基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的)。

[0201] 还在其它实施方案中,多价NHE抑制化合物可呈低聚物或聚合物形式。要注意的是,每个式(I)中的重复单元通常涵盖各种聚合物实施方案的重复单元,包括可任选通过本文提到的方法产生的直链、支链和树枝状结构。在每个聚合物实施方案或更一般地多价实施方案中要注意的是,每个重复单元可相同或不同,并且可以或可以不由连接基通过“X”部分连接,而连接基在存在时又可以是相同或不同的。关于这一点要注意的是,如本文所用,“多价”是指具有多个(例如,2个、4个、6个、8个、10个或更多个)NHE抑制分子的分子。

[0202] 在本发明的一个实施方案中,连接基是-杂环基-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-。在本发明的另一实施方案中,连接基可由下式表示但不限于这些,



[0204] 在另一实施方案中,连接基可由下式表示但不限于这些



[0206] 在本发明的一些实施方案中,R¹和R²是C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R¹和R²是甲基。

[0207] 还在式I的化合物的其它实施方案中,R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基。在式I的化合物的一些实施方案中,由R¹和R²与它们所连接的氮一起形成的杂环基或杂芳基任选被一个或多个H、卤素、-NR⁹R¹⁰或C₁-C₆烷基取代。

[0208] 在式I的化合物的其它实施方案中,R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成杂环。在式I的化合物的一些实施方案中,由R¹和R²与它们所连接的氮一起形成的杂环任选被一个或多个氧代基取代。在式I的化合物的其它实施方案中,R¹和R²与它们所连接的氮一起也可形

成哌啶或哌嗪。在式I的化合物的进一步实施方案中,哌啶或哌嗪任选被一个或多个氧代基、卤素、-NR⁹R¹⁰或C₁-C₆烷基取代。在特定的实施方案中,哌嗪被甲基取代。

[0209] 在式I的化合物的一些实施方案中,R⁹和R¹⁰是C₁-C₆烷基。在其它实施方案中,R⁹和R¹⁰是甲基。在式I的化合物的一些实施方案中,R³是卤素、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆卤代烷氧基。在式I的化合物的一些实施方案中,R³是卤素、CN或C₁-C₆烷基。在一实施方案中,R³是CN。在一些实施方案中,R³是F、Cl、CN或甲基。

[0210] 在式I的化合物的一些实施方案中,R⁴是卤素或C₁-C₆烷基。在式I的化合物的一些实施方案中,R⁴是F、Cl或甲基。在一实施方案中,R³是CN且R⁴是Cl。

[0211] 在式I的化合物的其它实施方案中,R⁵是H、卤素、C₁-C₆烷基或OR⁹。还在其它实施方案中,R⁵是H、F或甲基。

[0212] 在本发明的另一实施方案中,R⁶、R⁷和R⁸是H、卤素或C₁-C₆烷基。在另一实施方案中,R⁶、R⁷和R⁸都是H。已观察到在R⁶处引入卤素或烷基取代基而R⁵、R⁷和R⁸各自是H的本发明的化合物表现出与细胞色素酶较小的相互作用。因此,在一实施方案中,R⁵、R⁷和R⁸各自是H,且R⁶是卤素或C₁-C₆烷基。在一实施方案中,R⁵、R⁷和R⁸各自是H,且R⁶是F。在一实施方案中,R⁵、R⁷和R⁸各自是H,且R⁶是Me。

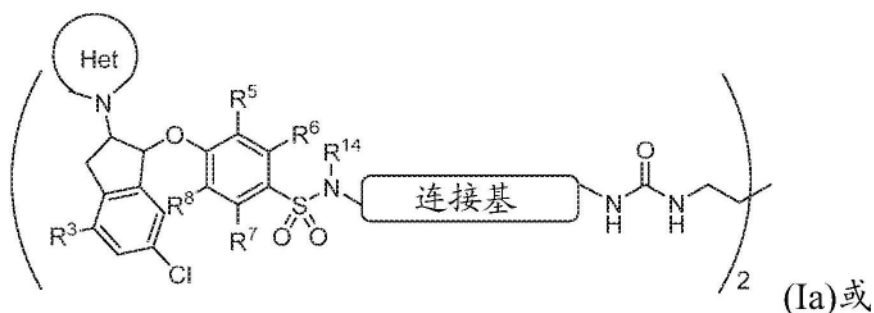
[0213] 在式I的化合物的另一实施方案中,Q是-NHC(O)NH-。在特定的实施方案中,Q是-NHC(O)NH-,且连接基是-杂环基-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-。在特定的实施方案中,Q是-NHC(O)NH-,连接基是-杂环基-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-,且u是0。在特定的实施方案中,Q是-NHC(O)NH-,连接基是-杂环基-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-,u是0,且n是2。在特定的实施方案中,Q是-NHC(O)NH-,连接基是-杂环基-(CHR¹³)_p-[Y-(CH₂)_r]_s-,u是0,n是2,且X是-(CHR¹³)_p-或C₃-C₆环烷基。在另一实施方案中,Q是键。

[0214] 在式I的化合物的一个实施方案中,R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷和R¹⁸都是H。在式I的化合物的一个实施方案中,R¹⁵和R¹⁷是H。在式I的化合物的一个实施方案中,R¹⁶和R¹⁸是OH。在式I的化合物的又一实施方案中,R¹⁵和R¹⁷是H,且R¹⁶和R¹⁸是OH。

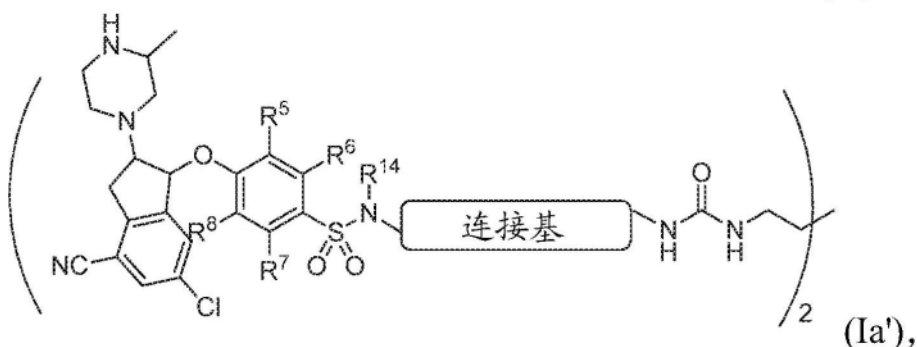
[0215] 在式I的化合物的一个实施方案中,Y是O,r是2,且s是1。在另一实施方案中,Y是O,r是2,且s是2。在一些实施方案中,s是0。在一些实施方案中,Z是C(O)。

[0216] 在式I的化合物的一些实施方案中,R¹³是H、C₁-C₆烷基、杂环基或杂芳基。在式I的化合物的一些实施方案中,R¹³的杂环基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。在一些实施方案中,R¹³是任选被一个或多个R¹⁹取代的杂环基。在一些实施方案中,R¹⁹是氧代基。在式I的化合物的一些实施方案中,n是2。在式I的化合物的其它实施方案中,n是3或4。

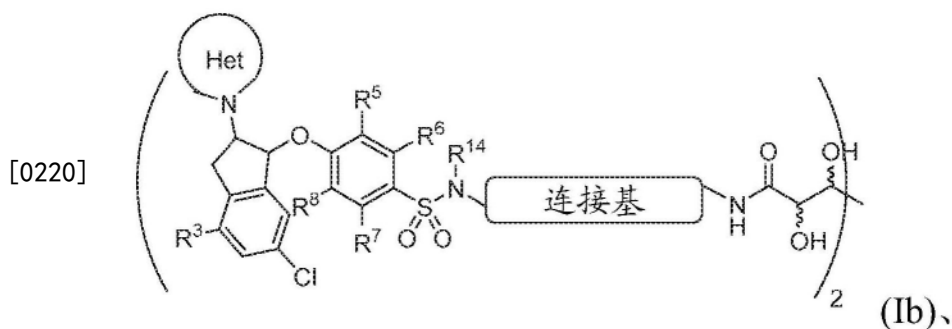
[0217] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ia或Ia':



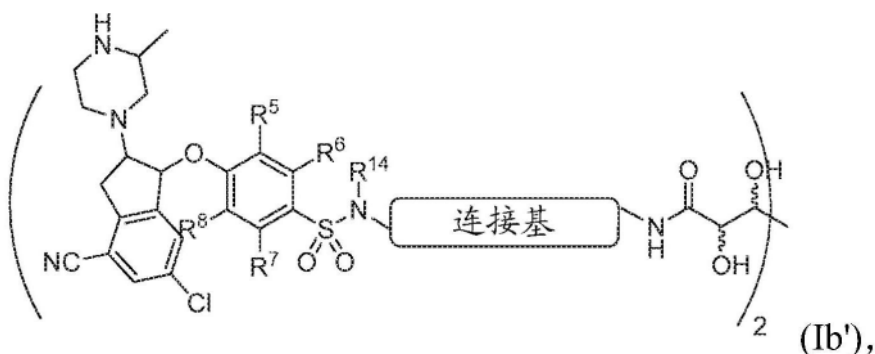
[0218]



[0219] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ib或Ib' :



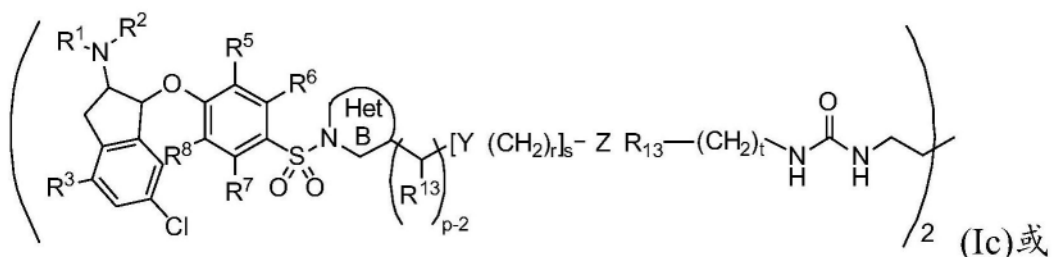
[0220]



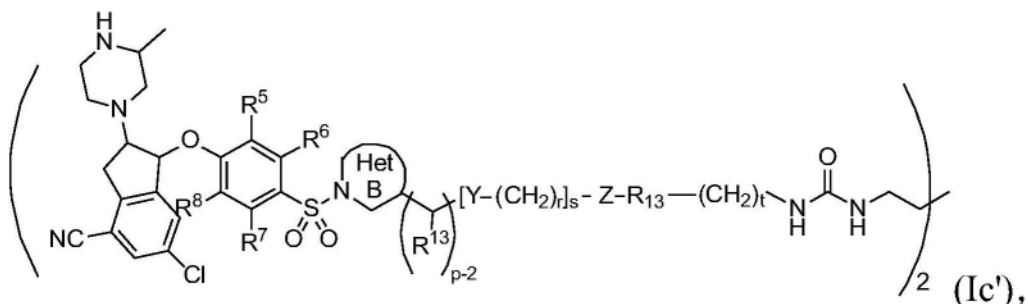
[0221]

[0222] 其中所述环Het表示 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代。

[0223] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ic或Ic' :

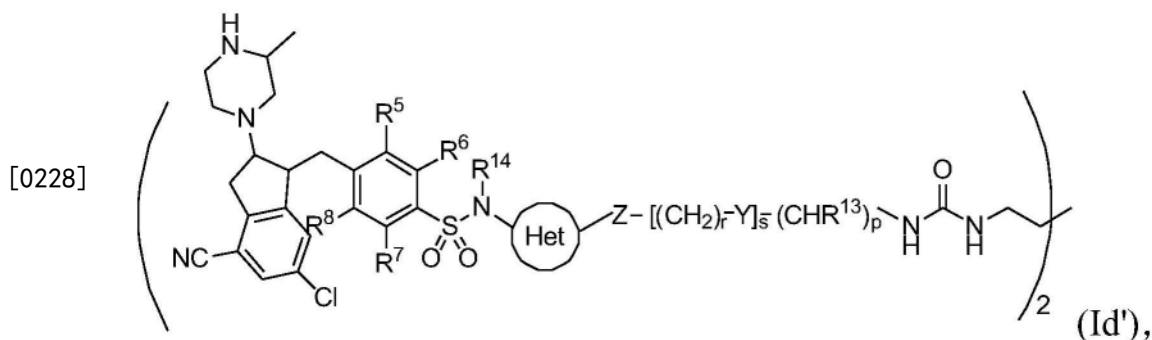
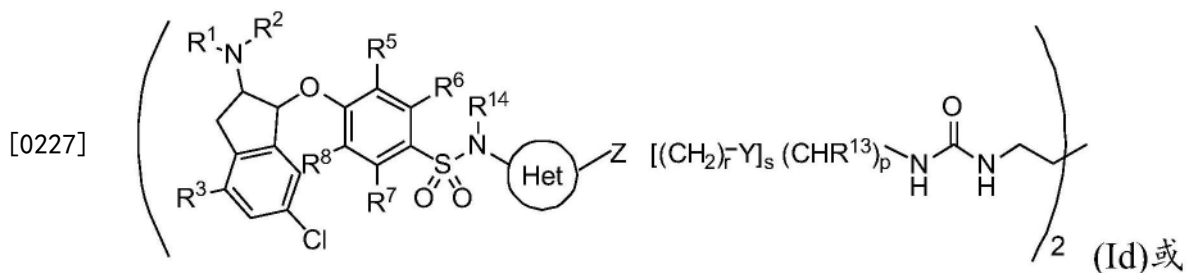


[0224]



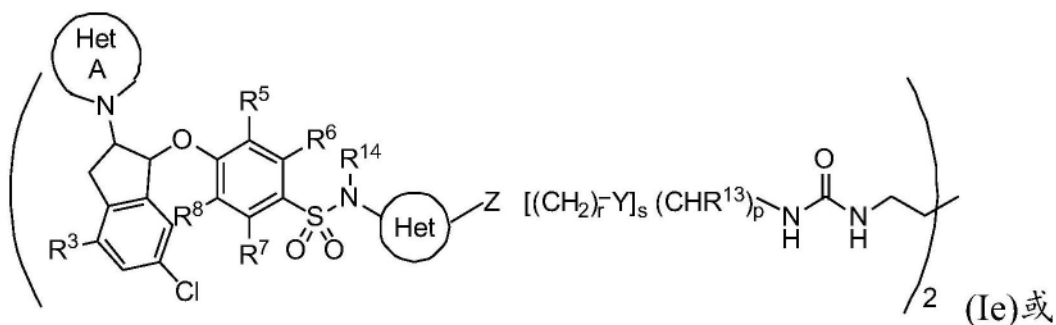
[0225] 其中Het B表示C₃-C₈环烷基,杂环基,芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。

[0226] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Id或Id':

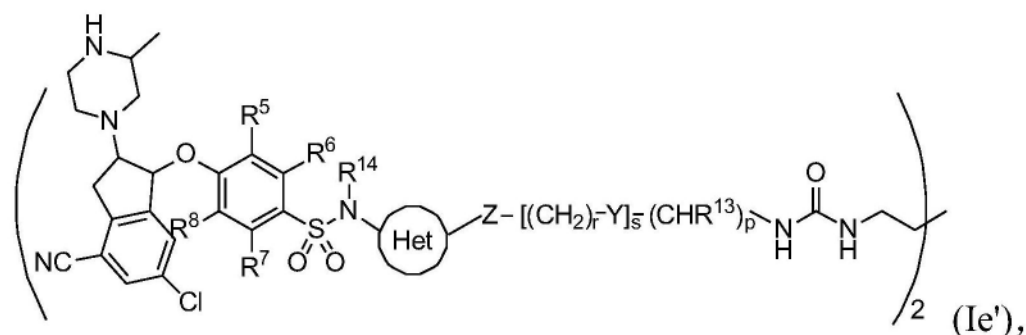


[0229] 其中Het是表示C₄-C₈环烯基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的R¹³,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。

[0230] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ie或Ie’:



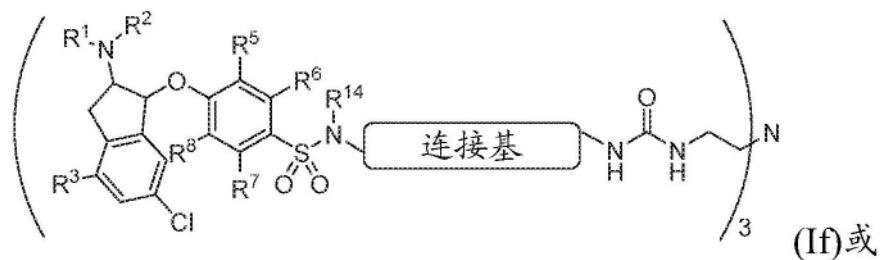
[0231]



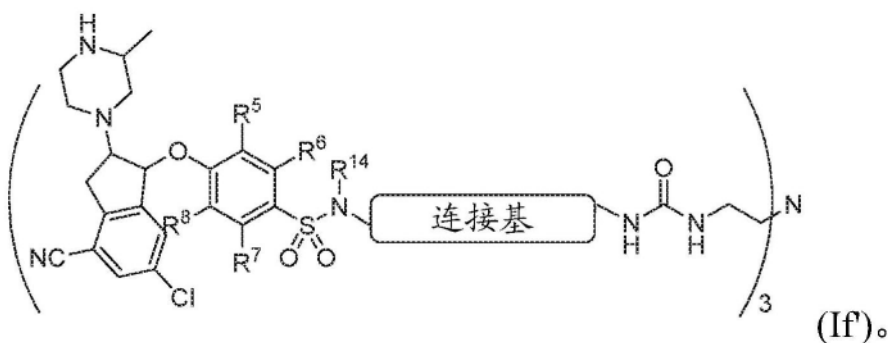
[0232] 其中所述环Het A表示 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;且

[0233] Het是表示 C_4-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的 R^{13} ,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代。

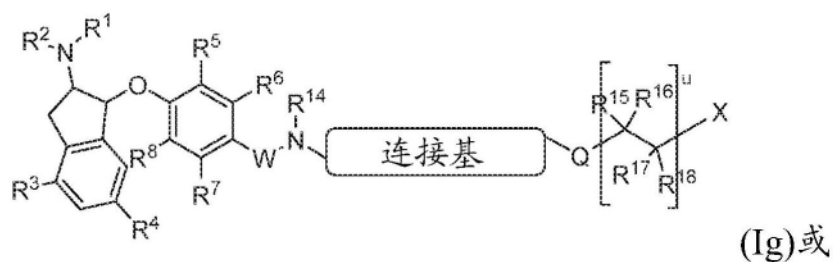
[0234] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式If或If':



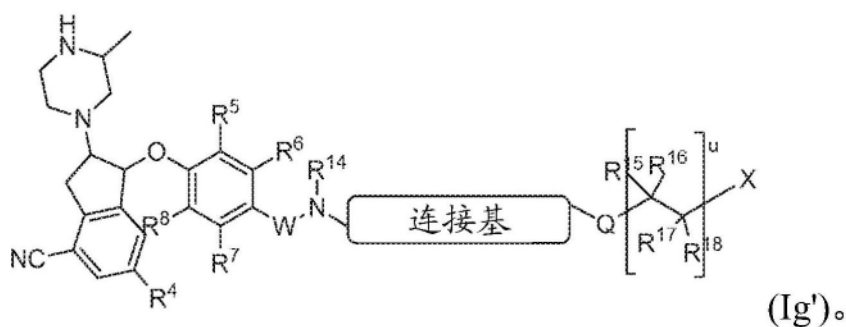
[0235]



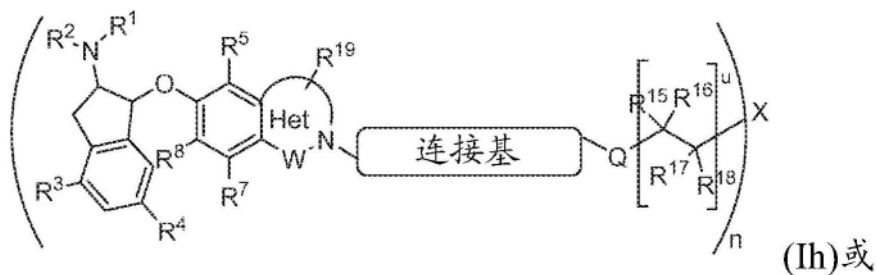
[0236] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ig或Ig':



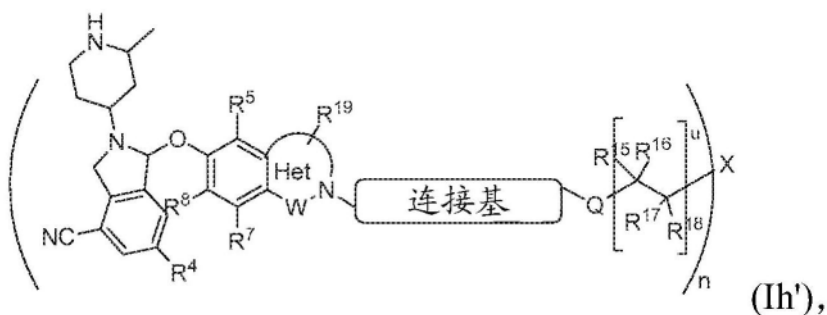
[0237]



[0238] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ih或Ih':



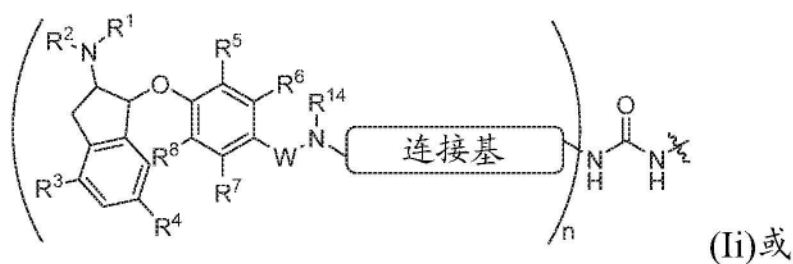
[0239]



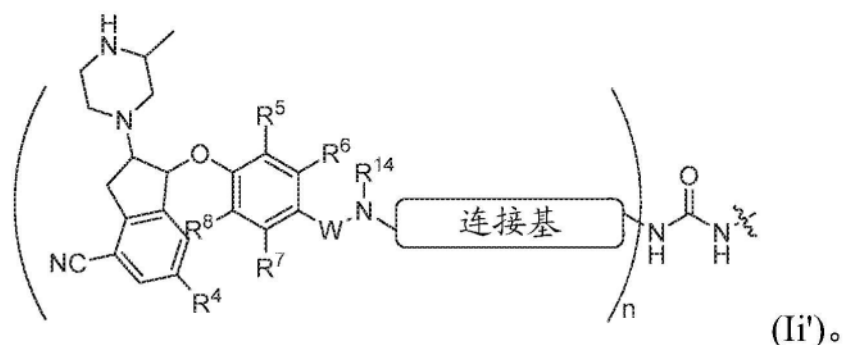
[0240] 其中:

[0241] Het表示R⁶和R¹⁴与它们所连接的原子一起在每次出现时独立地形成5至6元杂环基。

[0242] 在本发明的一个实施方案中,式I的化合物具有式Ii或Ii':



[0243]



[0244] 在其它实施方案中,式I的化合物包括但不限于,

[0245] 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0246] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0247] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0248] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0249] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0250] 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0251] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0252] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0253] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0254] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0255] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0256] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0257] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0258] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0259] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0260] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]

乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0261] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0262] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0263] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0264] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0265] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0266] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲二盐酸盐;

[0267] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0268] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0269] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0270] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-

[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0271] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0272] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0273] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0274] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0275] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0276] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0277] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0278] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0279] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0280] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-

基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0281] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0282] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0283] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0284] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0285] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0286] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0287] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0288] 3-[2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0289] 3-[2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲

基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0290] 3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0291] 3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0292] 3-[4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-[[4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0293] 3-[4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-[[4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0294] 3-[4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-[[4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0295] 3-[4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-[[4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0296] 3-(2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基)-1-(4-[[2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0297] 3-(2-[2-[(3R)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基)-1-(4-[[2-[2-[(3R)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0298] 3-(2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基)-1-(4-[[2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0299] 3-(2-[2-[(3R)-3-[4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基)-1-(4-[[2-[2-[(3R)-

3-[4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0300] 1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-3-(4-[[[(1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0301] (2R,3S,4R,5S)-N¹,N⁶-双([1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,3,4,5-四羟基己二酰胺;

[0302] 3-[(1-[4-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0303] 3-[(1-[6-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-[4-([[(1-[6-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0304] (4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺;

[0305] (4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺基]己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺;

[0306] 3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-([[(8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0307] 3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-([[(8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0308] 3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-([[(8-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0309] 3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-([[(8-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0310] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-

1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0311] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0312] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0313] 1-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0314] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0315] 1-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0316] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0317] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0318] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0319] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0320] 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-[[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基磺酰基]苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

[0321] 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-[[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基磺酰基]-2-甲基苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

[0322] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];

[0323] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];盐酸盐;

[0324] 1-[2-(2-[2-[(3-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,4-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];

[0325] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];

[0326] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];

[0327] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];盐酸盐;

[0328] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒];

[0329] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二

氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0330] 4-([[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,5-二氟苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-3,5-二氟苯磺酰胺];

[0331] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0332] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0333] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0334] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0335] 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0336] 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0337] 3-[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0338] 3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[0339] 3-[2-[2-([1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-[2-([1-[(4-

[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基)乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0340] 1-(2-[2-[(2S) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[(2-[2-[(2S) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐;

[0341] 3-(2-[2-[(2R) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[(2-[2-[(2R) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[0342] 3-(2-[2-[(2S) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[(2-[2-[(2S) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲二盐酸盐;

[0343] 3-(2-[2-[(2R) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[(2-[2-[(2R) -2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[0344] 1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基)乙基)-3-[4-[[(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;盐酸盐;

[0345] 1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)-3-[4-[[(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0346] 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)-1-[4-[[(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0347] 1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)-3-[4-[[(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -2-[(3R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;

[0348] 4-([(1S,2S) -2-[(R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([(1S,2S) -2-[(R) -3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-2-氯苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-2-氯苯磺酰胺;

[0349] 4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -

1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0350] 4-([1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0351] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0352] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0353] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0354] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0355] 4-([1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0356] 4-([1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0357] 4-([1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0358] 4-([1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,

14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[0359] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[0360] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0361] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2,13-二甲基-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基]吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0362] N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[0363] N^1, N^{14} -双(2-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[0364] N^1, N^{18} -双(1-[4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-4-基)-6,13-二氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

[0365] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[0366] -([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[0367] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基)-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基]哌啶-4-基)苯磺酰胺;

[0368] N^1, N^{18} -双([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-6,13-二氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

[0369] N-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-1-[16-(4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)氨基甲酰基)哌啶-1-基)-5,12-二氧代-4,6,11,13-四氮杂十六

烷基]哌啶-4-羧酰胺;

[0370] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0371] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0372] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0373] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0374] 4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0375] 4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0376] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0377] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0378] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0379] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0380] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0381] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0382] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基)-2-氧代哌啶-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)-2-氧代哌啶-3-基]苯磺酰胺;

[0383] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r,4r) -4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 乙氧基) 乙氧基) 乙基]脲基) 环己基]脲基) 乙氧基) 乙氧基) 乙基]苯磺酰胺;

[0384] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(18-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0385] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;

[0386] N-(2-[2-(2-氨基乙氧基) 乙氧基) 乙基)-4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;

[0387] N-[1-(4-氨基丁酰基) 哌啶-4-基]-4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;

[0388] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(3-氧代-7,10-二氧杂-2,4-二氮杂十二烷-12-基) 苯磺酰胺;

[0389] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(1-[4-(3-甲基脲基) 丁酰基] 哌啶-4-基) 苯磺酰胺;

[0390] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(2S,3R,4S,5R) -1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]苯磺酰胺;

[0391] 4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基)-N-[(2S,3R,4S,5R) -1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]哌啶-1-羧酰胺;

[0392] 4-(3-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]

氧基) 苯基] 磺酰胺基) -4-氧代丁基] 脲基) -N-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 丁酰胺;

[0393] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[1-(4-[3-(4-[4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 哌啶-1-基]-4-氧代丁基) 脲基] 丁酰基) 哌啶-4-基] 苯磺酰胺;

[0394] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[19-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) -10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基] 苯磺酰胺;

[0395] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[26-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) -10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基] 苯磺酰胺;

[0396] 4-([(1S,2S) -4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[26-([4-([(1S,2S) -4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) -10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基] 苯磺酰胺;

[0397] 1,1'-(丁烷-1,4-二基) 双[3-(4-[6-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基) 脲];

[0398] 1,1'-(丁烷-1,4-二基) 双[3-(4-[7-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基) 脲];

[0399] N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基) 双[6-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

[0400] N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基) 双[7-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

[0401] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

[0402] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基] 苯磺酰胺;

[0403] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 哌啶-4-基] 苯磺酰胺;

[0404] N¹,N¹⁴-双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[0405] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[0406] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[0407] N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[0408] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基)乙基]脲);和

[0409] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基)乙基]脲)。

[0410] (1S,2S)-1-(4-[(3S)-1-[2-(2-[(4-[(2-[2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-4-羧基-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)氨基甲酰基]氨基}乙氧基)乙基]-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-3-基]氨磺酰基}苯氧基)-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-4-羧酸;

[0411] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)(2,3,5,6- $^2H_4$)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)(2,3,5,6- $^2H_4$)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4- $^2H_8$)丁基)脲;

[0412] 3-(2-{2-[2-(4-[(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基]乙氧基}乙氧基)乙基)-1-(4-[(2-[2-[2-(4-[(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基]乙氧基}乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[0413] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[0414] N-{2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-([4-([(2-[(3S)-3-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基}乙酰胺;

[0415] 3-(2-{2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-

基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-[(1s,4s)-4-[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

[0416] 1,3-双(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)脲;

[0417] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基]苯磺酰胺;

[0418] 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-[(1r,4r)-4-[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

[0419] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4-²H₈)丁基)脲;

[0420] 3-{4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-[(4-{[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基}氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[0421] 3-{4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-[(4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基}氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[0422] N-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({4-[(2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酰基)甲基]氨基甲酰基}氨基)丁基]氨基甲酰基}氨基)乙酰胺;

[0423] 3-(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[0424] 3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-1-{4-[(2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;和

[0425] (3S)-N-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-

1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰基}氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基}氨基甲酰基}氨基}丁基}氨基甲酰基}氨基}乙氧基}乙基]吡咯烷-3-羧酰胺。

[0426] 在其它实施方案中,W是S(O)₂、C(O)或-(CH₂)_m。在其它实施方案中,W是S(O)₂。在其它实施方案中,W是C(O)。在其它实施方案中,W是-(CH₂)₂。在其它实施方案中,W是-(CH₂)。

[0427] 在一些实施方案中,Y是O、S、NH、N(C₁-C₃烷基)或-C(O)NH-。在一些实施方案中,Y是O。在一些实施方案中,Y是S。在一些实施方案中,Y是NH。在一些实施方案中,Y是N(C₁-C₃烷基)。在一些实施方案中,Y是-C(O)NH-。在一些实施方案中,Y是O、S、NH或N(C₁-C₃烷基)。在一些实施方案中,Y是O、S或NH。在一些实施方案中,Y是O或S。

[0428] 在一些实施方案中,Q是键、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(CH₃)-或-NHC(O)NH-(CHR¹³)。在一些实施方案中,Q是键、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-或-NHC(O)N(CH₃)-。在一些实施方案中,Q是键、NH、-C(O)NH-或-NHC(O)NH-。在一些实施方案中,Q是键、NH或-C(O)NH-。在一些实施方案中,Q是键或NH。在一些实施方案中,Q是键。在一些实施方案中,Q是-NHC(O)NH-。在一些实施方案中,Q是-C(O)NH-。在一些实施方案中,Q是-NHC(O)NH-。在一些实施方案中,Q是-NHC(O)N(CH₃)-。在一些实施方案中,Q是-NHC(O)NH-(CHR¹³)。

[0429] 在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基或芳基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基或杂环基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基或C₃-C₈环烷基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基或C₂-C₆炔基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基或C₂-C₆烯基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H或C₁-C₆烷基。在一些实施方案中,R¹和R²独立地为H、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代。

[0430] 在另一实施方案中,R³是卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-C₆卤代烷氧基或-C(O)NR⁹R¹⁰。在一个实施方案中,R³是卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基或C₁-C₆卤代烷氧基。在一个实施方案中,R³是卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基或C₁-C₆卤代烷基。在一个实施方案中,R³是卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基或C₁-C₆烷氧基。在一个实施方案中,R³是卤素、OH、CN或C₁-C₆烷基。R³是卤素、OH或CN。在一个实施方案中,R³是卤素或OH。在一个实施方案中,R³是卤素。R³是OH。在一个实施方案中,R³是CN。在一个实施方案中,R³是C₁-C₆烷基。在一个实施方案中,R³是C₁-C₆烷氧基。在一个实施方案中,R³是C₁-C₆卤代烷基,在一个实施方案中,R³是C₁-C₆卤代烷氧基。在一个实施方案中,R³是-C(O)NR⁹R¹⁰。

[0431] 在另一实施方案中,R⁴是卤素、OH、CN、C₁-C₆烷基、C₁-C₆烷氧基、C₁-C₆卤代烷基、C₁-

C_6 卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$ 。在一个实施方案中, R^4 是卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基或 C_1-C_6 卤代烷氧基。在一个实施方案中, R^4 是卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基或 C_1-C_6 卤代烷基。在一个实施方案中, R^4 是卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 烷氧基。在一个实施方案中, R^4 是卤素、OH、CN 或 C_1-C_6 烷基。 R^3 是卤素、OH 或 CN。在一个实施方案中, R^4 是卤素或 OH。在一个实施方案中, R^4 是卤素。 R^3 是 OH。在一个实施方案中, R^4 是 CN。在一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 烷氧基。在一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 卤代烷基, 在一个实施方案中, R^4 是 C_1-C_6 卤代烷氧基。在一个实施方案中, R^4 是 $-C(O)NR^9R^{10}$ 。

[0432] 在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^9S(O)R^9$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2$ 。在一个实施方案中, R^{10} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基, $-SR^9$ 。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1-C_6 烷基, C_2-C_6 烯基, C_4-C_8 环烯基, C_2-C_6 炔基, C_3-C_8 环烷基, 杂环基, 芳基或含有 1-5 个选自 N、S、P 和 O 的杂原子的杂芳基。在一个实施方案中, R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为 H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8

环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基或芳基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基或杂环基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基或 C_3-C_8 环烷基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基或 C_2-C_6 炔基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基或 C_4-C_8 环烯基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基或 C_2-C_6 烯基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 或 C_1-C_6 烷基。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN或 $-NO_2$ 。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、或CN。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素或OH。在一个实施方案中， R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H或卤素。

[0433] 在一个实施方案中， R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 或 C_1-C_3 烷基。在进一步的实施方案中， R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH或 NH_2 。在进一步的实施方案中， R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H或OH。在进一步的实施方案中， R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 或 C_1-C_3 烷基，其中所述烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代。

[0434] 在一个实施方案中，X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 或 C_3-C_6 环烷基。在一个实施方案中，X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C或 $-NHC(O)NH-$ 。在一个实施方案中，X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 或C。在一个实施方案中，X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 或 CR^{11} 。在一个实施方案中，X是键、H、N、O或 $CR^{11}R^{12}$ 。在一个实施方案中，X是键、H、N或O。X是键、H或N。在一个实施方案中，X是键或H。在一个实施方案中，X是键。在另一实施方案中，X是H且n是1。在另一实施方案中，当n是3时X是N。在另一实施方案中，X是O且n是2。在另一实施方案中，X是 $CR^{11}R^{12}$ 且n是2。在另一实施方案中，X是 CR^{11} 且n是3。在另一实施方案中，X是C且n是4。在另一实施方案中，X是 $-NHC(O)NH-$ 。在另一实施方案中，X是 C_3-C_6 环烷基。

[0435] 在一些实施方案中， R^{14} 是H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基。在一些实施方案中， R^{14} 是H或 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， R^{14} 是H。在一些实施方案中， R^{14} 是 C_1-C_6 烷基。在一些实施方案中， R^{14} 是 C_1-C_6 卤代烷基。

[0436] 还在其它实施方案中， R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可结合形成5至6元杂环基。在其它实施方案中， R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基，其中所述杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代。

[0437] 在其它实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基。在其它实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基、杂环基或芳基。在一些实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基或杂环基。在一些实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基。在一些实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成杂环基。在一些实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成芳基。在一些实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成杂芳基。

[0438] 在其它实施方案中， R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结

合形成 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基,其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代。在其它实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3 - C_8 环烷基、杂环基或芳基,其中每个杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代。在一些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3 - C_8 环烷基或杂环基,其中每个杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代。在一些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3 - C_8 环烷基。在一些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成杂环基,其中每个杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代。在一些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成芳基。在一些实施方案中, R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成杂芳基,其中每个杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代。

[0439] 在一些实施方案中,u是0、1或2。在一些实施方案中,u是0或1。在一些实施方案中,u是0。在一些实施方案中,u是1。在一些实施方案中,u是2。

[0440] 在一些实施方案中,n是1、2、3或4。在一些实施方案中,n是1、2或3。在一些实施方案中,n是1或2。在一些实施方案中,n是1。在一些实施方案中,n是2。在一些实施方案中,n是3。在一些实施方案中,n是4。

[0441] 在一些实施方案中,s是0、1、2、3或4。在一些实施方案中,s是0、1、2或3。在一些实施方案中,s是0、1或2。在一些实施方案中,s是0或1。在一些实施方案中,s是0。在一些实施方案中,s是1。在一些实施方案中,s是2。在一些实施方案中,s是3。在一些实施方案中,s是4。

[0442] 在一些实施方案中,r是0、1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,r是0、1、2、3、4、5、6或7。在一些实施方案中,r是0、1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中,r是0、1、2、3、4或5。在一些实施方案中,r是0、1、2、3或4。在一些实施方案中,r是0、1、2或3。在一些实施方案中,r是0、1或2。在一些实施方案中,r是0或1。在一些实施方案中,r是0。在一些实施方案中,r是1。在一些实施方案中,r是2。在一些实施方案中,r是3。在一些实施方案中,r是4。在一些实施方案中,r是5。在一些实施方案中,r是6。在一些实施方案中,r是7。在一些实施方案中,r是8。

[0443] 在一些实施方案中,p是0、1、2、3、4、5、6、7或8。在一些实施方案中,p是0、1、2、3、4、5、6或7。在一些实施方案中,p是0、1、2、3、4、5或6。在一些实施方案中,p是0、1、2、3、4或5。在一些实施方案中,p是0、1、2、3或4。在一些实施方案中,p是0、1、2或3。在一些实施方案中,p是0、1或2。在一些实施方案中,p是0或1。在一些实施方案中,p是0。在一些实施方案中,p是1。在一些实施方案中,p是2。在一些实施方案中,p是3。在一些实施方案中,p是4。在一些实施方案中,p是5。在一些实施方案中,p是6。在一些实施方案中,p是7。在一些实施方案中,p是8。

[0444] 在可用于本公开中详述的治疗的本发明的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物的设计和制备中。

[0445] 另一方面,本发明具有扩展烃官能度的化合物可能以分子内的方式自行瓦解,导致与所需生物靶标相互作用的焓屏障增加。因此,当设计“X”和连接基部分时,将这些设计成抗疏水瓦解。例如,在“X”和连接基部分中可以安置构象约束,如刚性单环、双环或多环,以增加结构的刚性。也可以或者替代性地安置不饱和键,如烯烃和炔烃。这类改性可确保

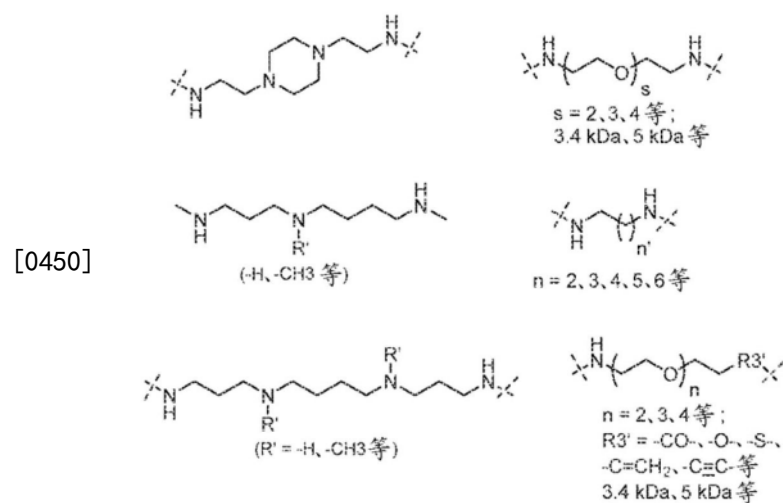
NHE抑制化合物可用于与其靶标有成效地结合。此外,可通过添加氢键供体或受体基序或离子基序(如在GI中质子化的胺或去质子化的酸)来改善连接基的亲水性。这类改性将增加“X”和连接基部分的亲水性,并有助于阻止疏水瓦解。此外,这类改性还将通过增加tPSA来促成所得化合物的不渗透性。

[0446] 本领域技术人员还可以考虑多种官能团,这些官能团将允许式I的化合物的分子的其余部分与“X”部分和/或连接基容易且特异性地连接。这些官能团可包括能与亲核基团反应的亲电体和/或能与亲电“X”和连接基部分反应的亲核体。也可以用例如硼酸基团类似地将式I的NHE抑制化合物衍生化。式I的NHE抑制化合物也可经由烯烃复分解化学过程含有烯烃,或者含有炔烃或叠氮化物,它们然后可经由[2+3]环加成与适当的其它“X”和连接基反应。

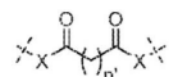
[0447] 要注意的是,本领域技术人员可设想可以用适当的亲电体或亲核体官能化的许多“X”和连接基部分。下面显示了基于若干设计考虑因素选择的一系列这类化合物,所述因素包括溶解度、空间效应以及它们赋予或符合有利的结构-活性关系的能力。然而关于这一点要进一步注意的是,下文和上文提供的结构仅用于说明的目的,因此不应被视为具有限制意义。

[0448] 示例性亲电及亲核连接基部分包括但不限于实施例和以下内容中所示的连接基部分:

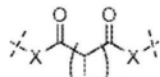
[0449] 亲核连接基



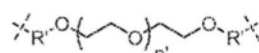
[0451] 亲电连接基



$n' = 0, 1, 2, 3, 4$ 等
X = -O-, -NH-等

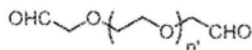


$n' = 1, 2, 3, 4$ 等
X = -O-, -NH-, -S-等

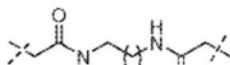


$n' = 2, 3, 4$ 等;
3.4 kDa, 5 kDa等
R' = 苯磺酰基、甲磺酰基等

[0452]



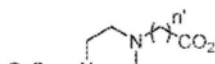
$n' = 2, 3, 4$ 等;
3.4 kDa, 5 kDa等



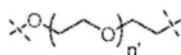
$n' = 2, 3, 4, 5, 6$ 等



$n' = 1, 2, 3$ 等



$n' = 1, 2, 3$ 等

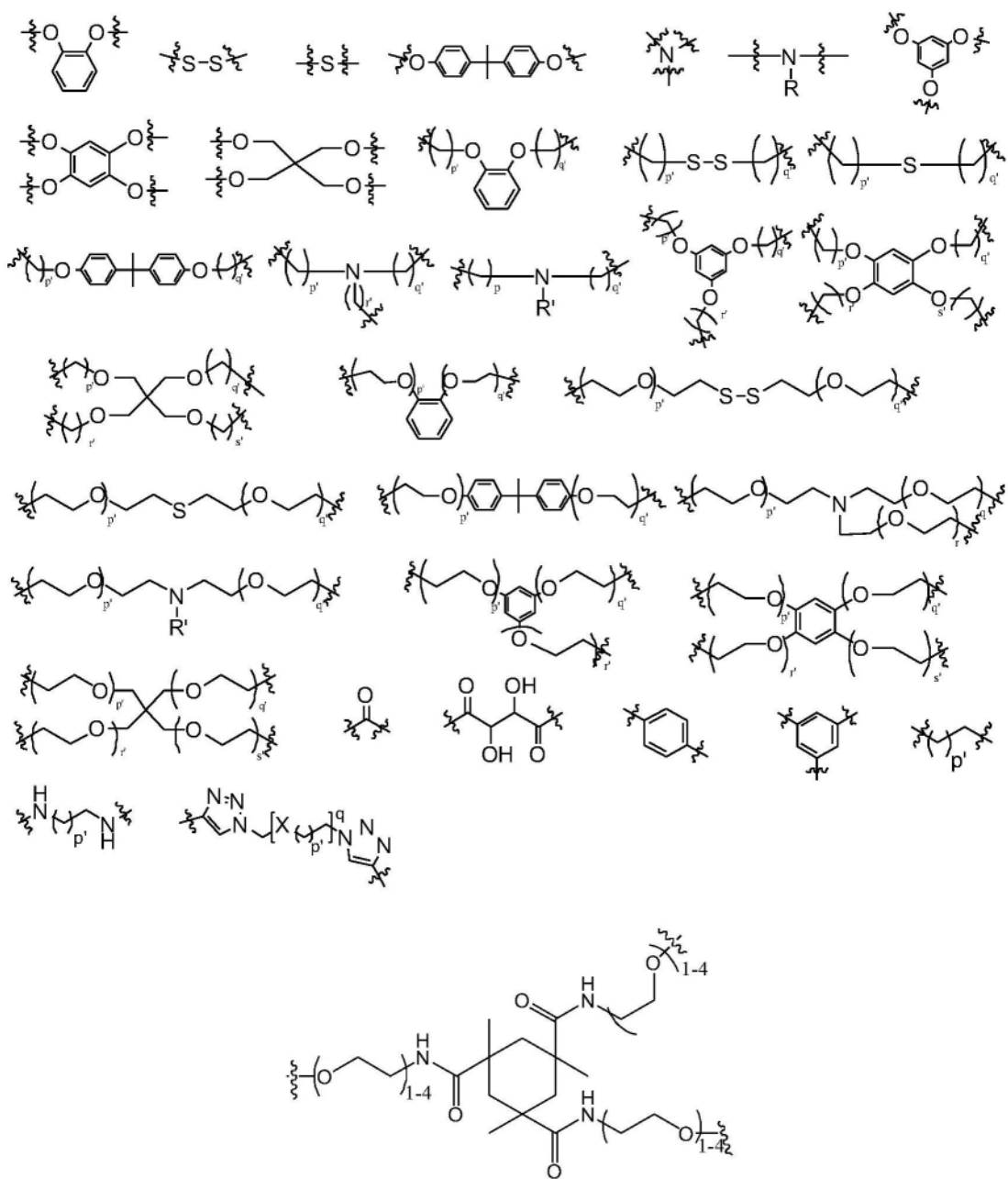


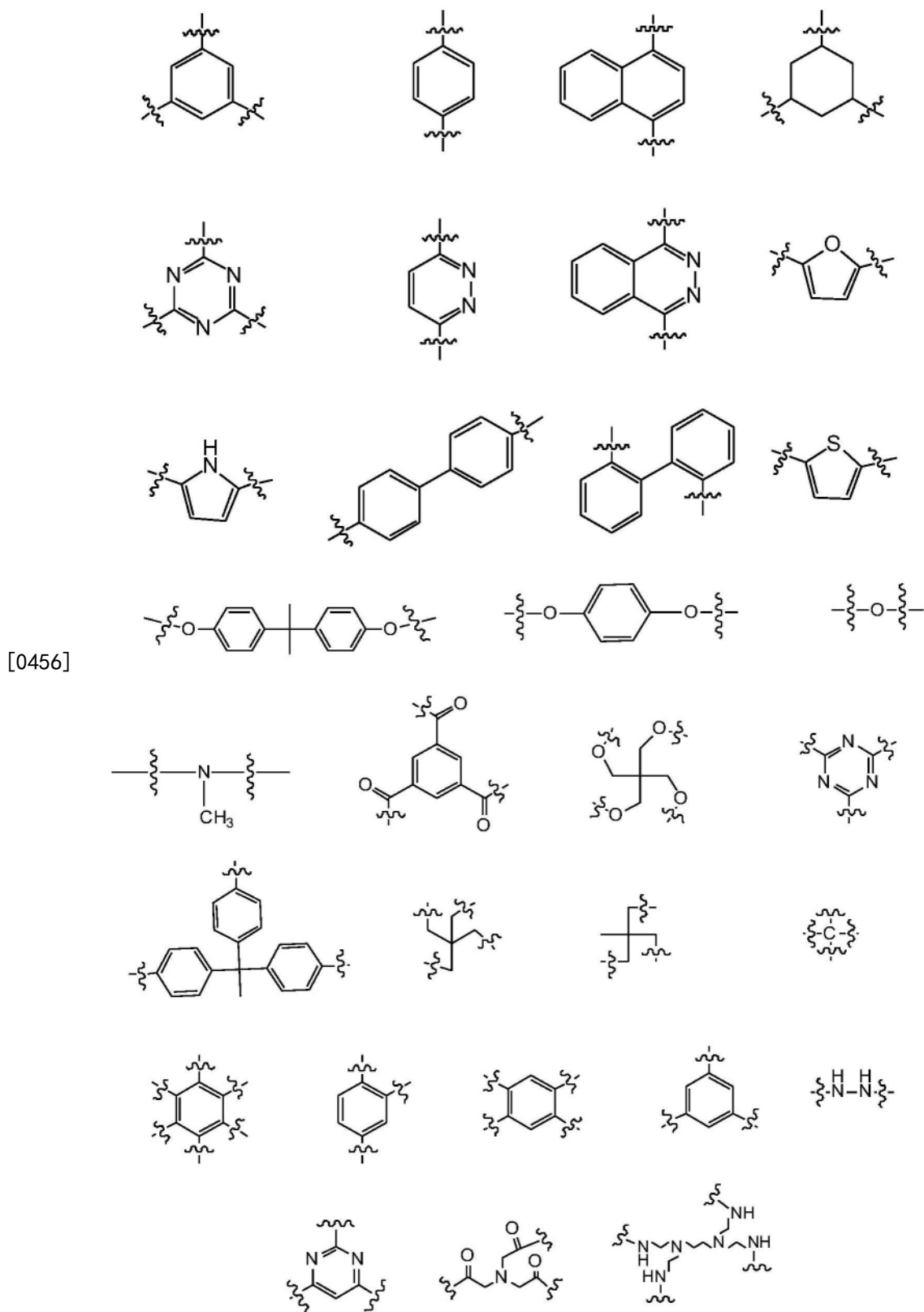
$n' = 2, 3, 4$ 等;
3.4 kDa, 5 kDa等

[0453] 每个所述实施方案中的连接部分、连接基也可以是化学键或其它部分,例如可以是亲水的和/或疏水的部分。在一个实施方案中,连接部分可以是例如采用本领域中已知的活性自由基聚合方法接枝到聚合物主链上面的聚合物部分。

[0454] 在另一实施方案中,式I的化合物中所示的“X”部分也可以包括但不限于醚部分、酯部分、硫化物部分、二硫化物部分、胺部分、芳基部分、烷氧基部分等,比如以下部分:

[0455]

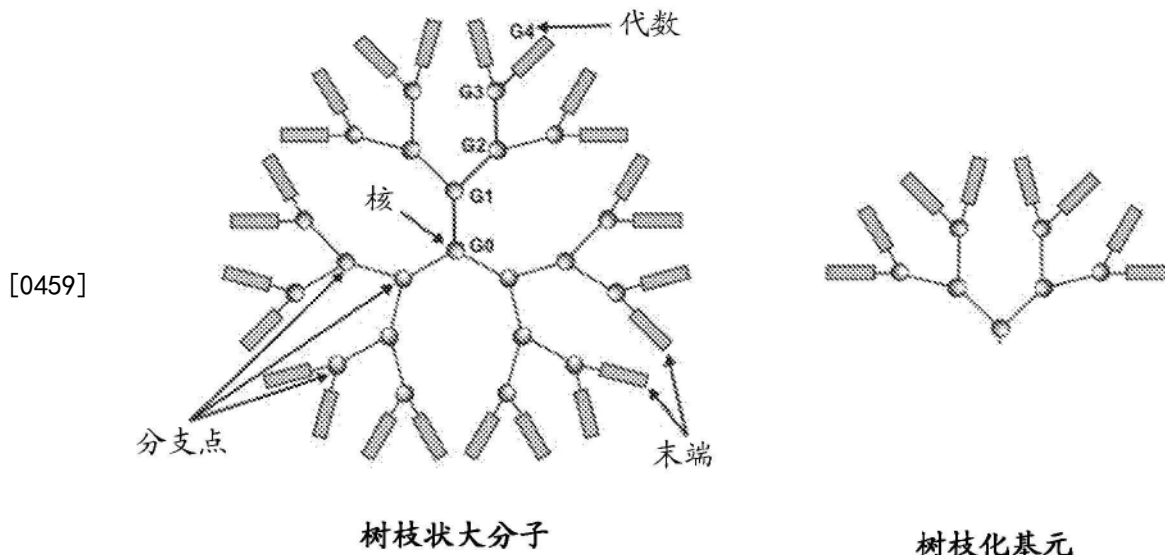




[0457] 其中断键(即,具有穿过它们的波浪键的那些)是与n>1时式I的分子的其余部分的连接点,其中可使用药物化学领域已知的化学物质和官能团来形成所述连接点;并且进一步地,其中每个p'、q'、r'和s'是约0至约48、约0至约36或约0至约24或约0至约16范围内独立选择的整数。在一些情况下,每个p、q、r和s可以是约0至12范围内独立选择的整数。另

外,R'可以是通常选自卤族、羟基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、酰胺、碳环、杂环和包含其组合的部分的取代基部分。

[0458] 在另一种方法中,式I的“X”部分可以是树枝状大分子,其定义为重复支化型分子(参见例如J.M.J.Fréchet,D.A.Tomalia,Dendrimers and Other Dendritic Polymers, John Wiley&Sons,Ltd.NY,NY,2001)并且示意性地表示如下:



[0460] 在这种方法中,NHE抑制分子的其余部分通过连接基与位于树枝状大分子外围的一个、若干或任选所有末端连接。在另一种方法中,树枝状大分子构建单元(名为树枝化基元且如上所示)用作“X”部分,其中NHE抑制分子的其余部分与位于树枝化基元外围的一个、若干或任选所有末端连接。本文的代数典型地在约0与约6之间以及约0与约3之间(在例如J.M.J.Fréchet,D.A.Tomalia,Dendrimers and Other Dendritic Polymers,John Wiley&Sons,Ltd.NY,NY.中定义了代)。树枝状大分子和/或树枝化基元结构是本领域中熟知的,并且包括例如以下文献中所示或说明的那些:(i)J.M.J.Fréchet,D.A.Tomalia,Dendrimers and Other Dendritic Polymers,John Wiley&Sons,Ltd.NY,NY;(ii)George R Newkome, Charles N.Moorefield和Fritz Vogtle,Dendrimers and Dendrons:Concepts, Syntheses,Applications,VCH Verlagsgesellschaft MbH;和(iii)Boas,U., Christensen,J.B.,Heegaard,P.M.H.,Dendrimers in Medicine and Biotechnology:New Molecular Tools,Springer,2006。

[0461] 在又一种方法中,“X”部分可以是聚合物部分或低聚物部分。在每种情况下可独立地考虑聚合物或低聚物,并且包括由选自以下的重复部分组成的重复单元:烷基(例如,-CH₂-)、取代的烷基(例如-CHR-,其中例如R是羟基)、烯基、取代的烯基、炔基、取代的炔基、苯基、芳基、杂环、胺、醚、硫化物、二硫化物、肼,及被氧、硫、磺酰基、磷酰基、羟基、烷氧基、胺、硫醇、醚、羰基、羧基、酯、酰胺、烷基、烯基、炔基、芳基、杂环取代的任何前述部分,以及包含其组合的部分。在再一种方法中,“X”部分包括由烯属单体(例如,如下文别处列出的那些烯属单体)聚合产生的重复单元。

[0462] 可通过任意合适的技术制备可用于构建基本上不能渗透的或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物的聚合物部分的优选聚合物,所述NHE抑制化合物是多价的,用于本文公开的各种治疗方法,所述合适的技术如是通过自由基聚合、缩聚反应、加成聚合、开

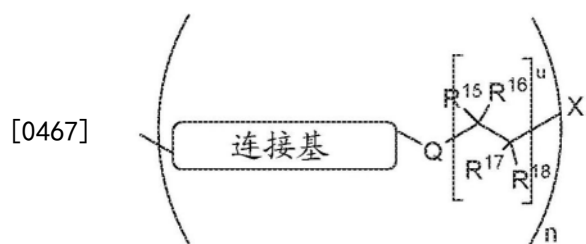
环聚合,和/或所述优选的聚合物可来源于天然存在的聚合物,如糖类聚合物。进一步地,在一些实施方案中,任何这些聚合物部分都可以被官能化。

[0463] 可用于制备这类化合物的多糖的实例包括但不限于植物或动物来源的物质,包括纤维素物质、半纤维素、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧甲基纤维素、磺乙基纤维素、淀粉、木聚糖、支链淀粉、软骨素、透明质酸盐、肝素、瓜尔胶、黄原胶、甘露聚糖、半乳甘露聚糖、甲壳质和/或壳聚糖。在至少一些情况下,更优选的是在GI道的生理条件下不降解或不显著降解的聚合物部分(比如,羧甲基纤维素、壳聚糖和磺乙基纤维素)。

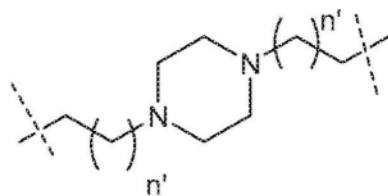
[0464] 当采用自由基聚合时,可由各种类型的单体制备聚合物部分,所述单体包括例如丙烯酸类、甲基丙烯酸类、苯乙烯类、乙烯基类和二烯类,它们的典型实例给出如下:苯乙烯、取代的苯乙烯、丙烯酸烷基酯、取代的丙烯酸烷基酯、甲基丙烯酸烷基酯、取代的甲基丙烯酸烷基酯、丙烯腈、甲基丙烯腈、丙烯酰胺、甲基丙烯酰胺、N-烷基丙烯酰胺、N-烷基甲基丙烯酰胺、N,N-二烷基丙烯酰胺、N,N-二烷基甲基丙烯酰胺、异戊二烯、丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯及其组合。也可以使用这些单体的官能化形式,并且任何这些单体可作为共聚单体与其它单体一起使用。例如,可用于本公开的具体单体或共聚单体包括甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸丙酯(所有异构体)、甲基丙烯酸丁酯(所有异构体)、甲基丙烯酸2-乙基己酯、甲基丙烯酸异冰片酯(isobomyl methacrylate)、甲基丙烯酸、甲基丙烯酸苄酯、甲基丙烯酸苯酯、甲基丙烯腈、 α -甲基苯乙烯、丙烯酸甲酯、丙烯酸乙酯、丙烯酸丙酯(所有异构体)、丙烯酸丁酯(所有异构体)、丙烯酸2-乙基己酯、丙烯酸异冰片酯(isobomyl acrylate)、丙烯酸、丙烯酸苄酯、丙烯酸苯酯、丙烯腈、苯乙烯、甲基丙烯酸缩水甘油酯、甲基丙烯酸2-羟乙酯、甲基丙烯酸羟丙酯(所有异构体)、甲基丙烯酸羟丁酯(所有异构体)、甲基丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯、甲基丙烯酸N,N-二乙基氨基乙酯、甲基丙烯酸三乙二醇酯、衣康酸酐、衣康酸、丙烯酸缩水甘油酯、丙烯酸2-羟乙酯、丙烯酸羟丙酯(所有异构体)、丙烯酸羟丁酯(所有异构体)、丙烯酸N,N-二甲基氨基乙酯、丙烯酸N,N-二乙基氨基乙酯、丙烯酸三乙二醇酯、甲基丙烯酰胺、N-甲基丙烯酰胺、N,N-二甲基丙烯酰胺、N-叔丁基甲基丙烯酰胺、N,N-丁基甲基丙烯酰胺、N-羟甲基甲基丙烯酰胺、N-羟乙基甲基丙烯酰胺、N-叔丁基丙烯酰胺、N,N-丁基丙烯酰胺、N-羟甲基丙烯酰胺、N-羟乙基丙烯酰胺、4-丙烯酰基吗啉、乙烯基苯甲酸(所有异构体)、二乙基氨基苯乙烯(所有异构体)、 α -甲基乙烯基苯甲酸(所有异构体)、二乙基氨基 α -甲基苯乙烯(所有异构体)、对乙烯基苯磺酸、对乙烯基苯磺酸钠盐、烷氧基和烷基硅烷官能单体、马来酸酐、N-苯基马来酰亚胺、N-丁基马来酰亚胺、丁二烯、异戊二烯、氯丁二烯、乙烯、乙酸乙烯酯、乙烯基甲酰胺、烯丙胺、乙烯基吡啶(所有异构体)、氟化丙烯酸酯、甲基丙烯酸酯及其组合。也可使用主链杂原子聚合物部分,包括聚乙烯亚胺和聚醚,如聚环氧乙烷和聚环氧丙烷以及它们的共聚物。

[0465] 在一个特定的实施方案中,NHE抑制分子所连接的聚合物或不然其一部分是多元醇(例如,具有例如羟基取代的烷基如-CH(OH)-的重复单元的聚合物)。多元醇如其上具有或不具有还原或可还原端基的单糖和二糖可能是例如用于安置可使化合物基本上不能渗透的另外的官能团的良好候选物。

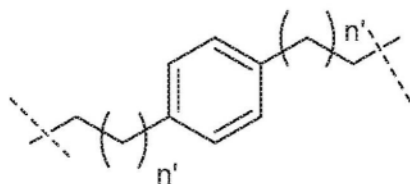
[0466] 在一个特定的实施方案中,NHE抑制分子在聚合物链的一端或两端连接。更具体地,在本公开的多价实施方案的又一替代方法中,具有以下一般示例性结构的大分子(例如,聚合物或低聚物)



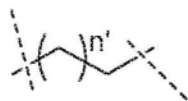
[0468] 可如针对以下部分的描述进行例示、设计和/或构建：



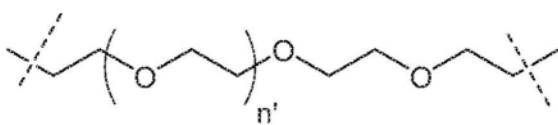
$n' = 1, 2, 3-10$ 或更多



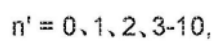
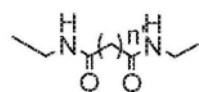
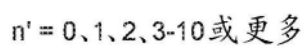
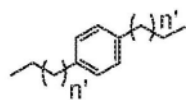
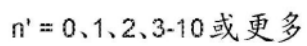
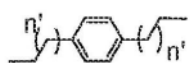
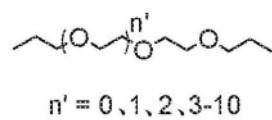
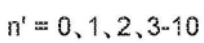
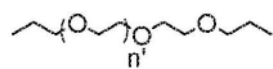
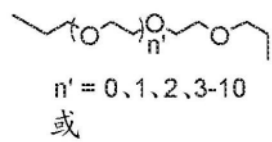
[0469] $n' = 0, 1, 2, 3-10$ 或更多

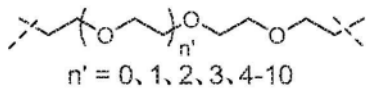
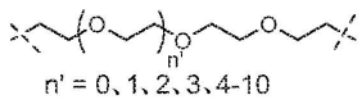


$n' = 1, 2, 3-10$ 或更多

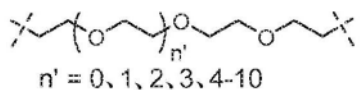
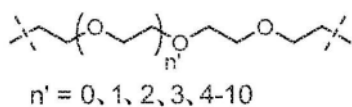
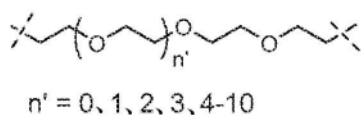
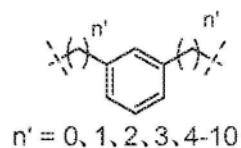
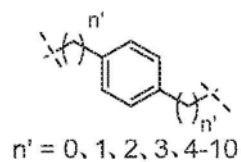


$n' = 0, 1, 2, 3-10$ 或更多

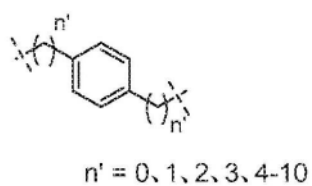
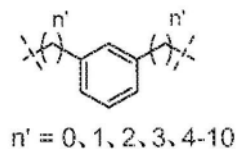




[0471]



[0472]



[0473] 要理解的是,如上叙述的本发明的化合物的任何实施方案以及如上叙述的这类化

合物中在本文中叙述的任何具体的取代基可独立地与这类化合物的其它实施方案和/或取代基相结合以形成本发明在上文未具体叙述的实施方案。此外,在针对特定实施方案和/或权利要求中的任何特定取代基列出取代基列表的情况下,要理解的是,可以将每一个别取代基从特定实施方案和/或权利要求中删除,并且剩下的取代基列表将被认为在本发明的范围内。此外,要理解的是,在本说明书中,所描述的化学式的取代基和/或变量的组合只有在这类贡献产生稳定的化合物的情况下才是允许的。

[0474] B. 渗透性

[0475] 关于这一点要注意的是,在各种实施方案中,化合物基本上不能全身生物利用的能力是基于化合物电荷、大小和/或其它物理化学参数(例如,极性表面积、其中的氢键供体和/或受体数、可自由旋转的键数等)。更具体地,要注意的是,可通过应用药效动力学原理来选择化合物的吸收特性,例如通过应用里宾斯基规则,也称为“五规则”。虽然算不上规则,而是一套准则,但里宾斯基表明,(i)分子量、(ii)氢键供体数、(iii)氢键受体数和/或(iv)水/辛醇分配系数(Moriguchi Log P)大于某一阈值的小分子药物通常不显示显著的全身浓度(即,通常不以任何显著的程度被吸收)(参见例如Lipinski等人,Advanced Drug Delivery Reviews,46,2001 3-26,以引用的方式并入本文)。因此,基本上不能全身生物利用的化合物(例如,基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物)可以被设计成具有超过里宾斯基阈值中的一个或多个的分子结构。(另参见Lipinski等人,Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings,Adv Drug Delivery Reviews,46:3-26(2001);和Lipinski,Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability,J.Pharm.&Toxicol.Methods,44:235-249(2000),以引用的方式并入本文)。在一些实施方案中,例如本公开的基本上不能渗透的或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物可以被构建成为一个或多个以下特性为特征:(i)MW大于约500Da、约1000Da、约2500Da、约5000Da、约10,000Da或更高(以化合物的非盐形式计);(ii)NH和/或OH和/或其它潜在氢键供体的总数大于约5、约10、约15或更多;(iii)O原子和/或N原子和/或其它潜在氢键受体的总数大于约5、约10、约15或更多;和/或(iv)Moriguchi分配系数大于约 10^5 (即,Log P大于约5、约6、约7等)或者是小于约10(即,Log P小于1或甚至0)。

[0476] 除了上面指出的参数之外,可以被表征为属于极性原子的表面的分子极性表面积(即,“PSA”)是一个描述词,也已显示其与穿过膜的被动转运良好地相关,并且因此允许预测药物的转运性质。其已被成功应用于预测肠吸收和Caco2细胞单层穿透。(关于Caco2细胞单层穿透测试细节,参见例如第6,737,423号美国专利的实施例31中提供的Caco2模型的描述,该专利的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文,特别是实施例31的文字描述,其可应用于例如评估或测试本公开的化合物)。PSA以 $\text{\AA}^2$ (平方埃)为单位表示,并且由三维分子表示法计算。使用台式计算机和市售的化学图形工具包如ChemDraw,现在可以获得快速计算方法(参见例如Ertl等人,Journal of Medicinal Chemistry,2000,43,3714-3717,其全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)。已为这种快速计算方法创造了术语“拓扑PSA”(tPSA)。tPSA与常用药物的人体吸收数据良好地相关(参见例如下表1):

[0477] 表1

名称	% FA ^a	TPSA ^b
美托洛尔	102	50.7
去甲地西洋	99	41.5
地西洋	97	32.7
氧烯洛尔	97	50.7
非那宗	97	26.9
奥沙西洋	97	61.7
阿普洛尔	96	41.9
普拉洛尔	95	70.6
吲哚洛尔	92	57.3
[0478] 环丙沙星	69	74.6
美托拉宗	64	92.5
氨甲环酸	55	63.3
阿替洛尔	54	84.6
舒必利	36	101.7
甘露糖醇	26	121.4
膦甲酸	17	94.8
柳氮磺吡啶	12	141.3
奥沙拉秦	2.3	139.8
乳果糖	0.6	197.4
棉子糖	0.3	268.7

[0479] (摘自Ertl等人, J. Med. Chem., 2000, 43:3714-3717)。因此, 在一些优选的实施方案中, 本公开的化合物可以被构建成显示出大于约100 Å²、约120 Å²、约130 Å²或约140 Å²以及在一些情况下约150 Å²、约200 Å²、约250 Å²、约270 Å²、约300 Å²、约400 Å²或甚至约500 Å²的tPSA值, 使得所述化合物基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用((如本文别处所定义))。

[0480] 因为里宾斯基“规则”或tPSA模型有例外, 所以可实验筛选本公开的化合物的渗透性质。可通过本领域技术人员已知的方法确定渗透系数, 包括例如通过Caco-2细胞渗透性测定和/或使用人工膜作为胃肠上皮细胞的模型。(如先前在上文中指出的那样, 参见例如第6,737,423号美国专利实施例31关于Caco-2模型的描述, 该专利以引用的方式并入本文)。浸渍有例如卵磷脂和/或十二烷以模拟胃肠粘膜的净渗透特性的合成膜可用作胃肠粘膜的模型。所述膜可用于将含有本公开的化合物的隔室与将要监测渗透速率的隔室分开。另外, 可以进行平行人工膜渗透性测定(PAMPA)。这类体外测量可以合理地指示体内实际渗透性。(参见例如Wohnsland等人, J. Med. Chem., 2001, 44:923-930; Schmidt等人, Millipore Corp. Application Note, 2002, n°AN1725EN00和n°AN1728EN00, 以引用的方式并入本文)。

[0481] 因此, 在一些实施方案中, 当采用本领域中已知的方法(比如Wohnsland等人, J. Med. Chem., 2001, 44.923-930中所述的渗透性实验, 其内容以引用的方式并入本文)进行测量时, 本公开的方法中使用的化合物可具有小于约100x10⁻⁶ cm/s或小于约10x10⁻⁶ cm/s或小于约1x10⁻⁶ cm/s或小于约0.1x10⁻⁶ cm/s的渗透系数P_{app}。

[0482] 如先前所指出的那样, 根据本公开, 如上所述对NHE抑制化合物进行改性以阻碍通过消化道上皮细胞层的净吸收, 使得所得化合物基本上不能全身生物利用。在各种实施方案中, 本公开的化合物是基本上不能渗透的或基本上不能全身生物利用的。更具体地, NHE抑制可以是二聚体、多聚体或聚合物部分, 使得所得化合物基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用。二聚体、多聚体或聚合物的分子量可大于约500道尔顿(Da)、约1000Da、约

2500Da、约5000Da、约10,000Da或更高,且特别是分子量可以在约1000道尔顿(Da)至约500,000Da的范围内或者在约5000至约200,000Da的范围内,并且分子量可以高到足以基本上排除所述化合物通过消化道上皮细胞层的任何净吸收。

[0483] C.持久的抑制效应

[0484] 在其它实施方案中,本公开的治疗方法中使用的基本上不能渗透的或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物可另外表现出持久的抑制效应。当化合物在与上皮细胞平衡的一定浓度(例如,等于或高于其抑制浓度IC)下的抑制作用在通过简单洗涤内腔内容物而排除掉所述化合物后不恢复到基线(即,没有抑制剂情况下的钠转运)时,这种效应就表现出来。

[0485] 这种效应可以被解释为是NHE抑制化合物与在消化道上皮细胞的肠顶侧的NHE蛋白紧密结合的结果。所述结合可以被认为是达到准不可逆的程度,即在已使所述化合物与消化道上皮细胞接触并随后洗掉所述消化道上皮细胞之后,钠转运通量仍然显著低于没有所述化合物的对照情况。这种持久的抑制效应的明显优点是,即使活性物质在上GI道中的停留时间很短,并且当没有肠胆汁再循环过程有效地补充其作用部位附近的化合物浓度时,也能保持GI道内的药物活性。

[0486] 这种持久的抑制效应在患者依从性方面具有明显的优点,但也限制GI道内的药物暴露。

[0487] 可采用体外方法确定持久效应;在一种情况下,将表达NHE转运蛋白的细胞系分到不同的小瓶中,并用NHE抑制化合物和钠溶液处理以测量钠摄取速率。将一组小瓶中的细胞洗涤不同的时间段以清除抑制剂,并在洗涤后重复钠摄取测量。在多次/长时间洗涤步骤后保持其抑制效应(与在不进行洗涤的小瓶中测量的抑制效应相比)的化合物是持久性抑制剂。也可通过采用外翻囊技术离体表征持久效应,由此使用以含有抑制剂的溶液灌注GI的切除段并在用不含抑制剂的缓冲溶液冲洗洗浴溶液后不久即监测Na的转运。也可以通过观察当中断抑制剂治疗时钠平衡恢复正常所需的时间在体内表征持久效应。该方法的局限在于,在3至4天的时间(消化道上皮细胞的典型更新时间)后,顶细胞(且因此顶端NHE转运蛋白)脱落。可通过延长活性化合物在消化道上皮细胞的顶表面的停留时间来实现持久效应;这可以通过设计具有若干NHE抑制分子或低聚物的NHE反向转运抑制剂来获得(其中如本文所用的“若干”通常意指至少约2个、约4个、约6个或更多)。Griffin等人,J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6517-6531中给出了在抗生素万古霉素的类似物情况下的这类结构的实例。或者,所述化合物包含有助于增加对消化道上皮细胞亲和力的基团,以便延长与消化道上皮细胞表面接触的时间。这类基团被称为是“粘膜粘着的”。更具体地,“X”和连接基部分可以被这类粘膜粘着基团如聚丙烯酸酯、部分脱乙酰化壳聚糖或聚亚烷基二醇取代(另参见Patil, S.B. 等人, Curr. Drug. Deliv., 2008年10月5(4), 第312-8页)。

[0488] 在式I的茛满环体系的4位结合氰基的本发明的化合物与在所述位置4和6结合其它基团的化合物相比,在本文实施例181中描述的基于细胞的测定中意外地表现出对NHE3优异的持久抑制。例如,结合4-氰基和6-氯代基团的化合物与具有4,6-二氯取代的茛满环体系的类似化合物相比展示出优异的持久抑制。参见下表。以下成对化合物仅在4位取代基上有所不同(氯代(X-Cl)或氰基(X-CN)):

[0489] (A-C1) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-

2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;和

[0490] (A-CN)3-(2-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲。

[0491] (B-Cl)N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基]甲基]氨基甲酰基]氨基}丁基)氨基甲酰基]氨基)乙酰胺;和

[0492] (B-CN)N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基]甲基]氨基甲酰基]氨基}丁基)氨基甲酰基]氨基)乙酰胺。

[0493] (C-Cl)3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;和

[0494] (C-CN)3-(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲。

[0495] (C-Cl)3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;和

[0496] (C-CN)3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲。

[0497] (D-Cl)3-(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;和

[0498] (D-CN)3-(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,

2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-氟苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲。

[0499] (E-C1)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;和

[0500] (E-CN)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲。

[0501] (F-C1)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-甲基苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-甲基苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;和

[0502] (F-CN)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-甲基苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}-3-甲基苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲。

[0503] (G-C1)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;和

[0504] (G-CN)3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲。

[0505]

化合物	pIC ₅₀ (持久)	标准偏差	n	抑制百分比
A-C1	8.6	0.2	3	101
A-CN	9.2	0.1	2	101
B-C1	9.2	0	2	102
B-CN	9.9	0.1	6	110
C-C1	8.4	0.1	2	90
C-CN	9.3	0.3	3	106
D-C1	8.4	0.1	2	-
D-CN	9.3	0.1	2	74
E-C1	8.3	0.3	5	99
E-CN	8.9	0.8	4	36
F-C1	7.7	0.2	5	104
F-CN	8.6	0.1	2	88

G-C1	8.2	0.1	2	82
G-CN	9.0	0.2	2	-

[0506] 因此,在本发明的实施方案中提供了具有根据式(I')和(Ia')至(Ii')中的任一者的结构的化合物。

[0507] D.GI酶抗性

[0508] 因为本公开的治疗方法中使用的化合物是基本上不能全身生物利用的,和/或表现出持久的抑制效应,所以还希望它们在消化道中长时间停留期间,这些化合物经受住上GI道中普遍的水解条件。在这类实施方案中,本公开的化合物对酶促代谢具有抗性。例如,施用的化合物对本领域中通常已知的肠粘膜中的P450酶、葡萄糖醛基转移酶、磺基转移酶、谷胱甘肽S-转移酶等以及胃酶(例如,胃脂肪酶和胃蛋白酶)、胰酶(例如,胰蛋白酶、甘油三酯胰脂肪酶、磷脂酶A2、核酸内切酶、核苷酸酶和 α -淀粉酶)和刷状缘酶(例如,碱性磷酸酶、糖苷酶和蛋白酶)的活性具有抗性。

[0509] 本公开的方法中使用的化合物也对消化道菌群的代谢具有抗性;也就是说,所述化合物不是由菌群产生的酶的底物。此外,根据本公开的方法施用的化合物可对胃肠菌群基本上无活性,并且不破坏细菌生长或存活。作为结果,在本文的各种实施方案中,针对GI菌群的最小抑制浓度(或“MIC”)理想地大于约15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约60 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 、约120 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 或甚至约240 $\mu\text{g}/\text{ml}$,各种实施方案中的MIC例如在约16与约32 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间或约64与约128 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 之间或大于约256 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 。

[0510] 对药物化学领域的技术人员来说,可通过许多方式实现代谢稳定性。可通过例如用卤素或其它官能团阻断代谢点来保护易受P450介导的氧化影响的官能团。或者,可向共轭体系中添加吸电子基团,以一般性地通过降低化合物的亲电性来提供对氧化的保护。可通过避免仲酰胺键或者通过引入立体化学的变化或其它改性来实现蛋白水解稳定性,所述变化或改性阻止药物以其它方式被代谢酶识别为底物。

[0511] E.钠和/或液体排出量

[0512] 还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当对有需要的患者单独或与一种或多种另外的药学活性化合物或剂(包括例如液体吸收性聚合物)组合施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,它们可起作用将患者的每日钠粪便排出量增加至少约20、约30mmol、约40mmol、约50mmol、约60mmol、约70mmol、约80mmol、约90mmol、约100mmol、约125mmol、约150mmol或更多,增加例如在约20至约150mmol/天或约25至约100mmol/天或约30至约60mmol/天的范围内。

[0513] 另外或者替代地,还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当对有需要的患者单独或与一种或多种另外的药学活性化合物或剂(包括例如液体吸收性聚合物)组合施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,它们可起作用将患者的每日液体排出量增加至少约100ml、约200ml、约300ml、约400ml、约500ml、约600ml、约700ml、约800ml、约900ml、约1000ml或更多,增加例如在约100至约1000ml/天或约150至约750ml/天或约200至约500ml/天的范围内(假定是等渗液体)。

[0514] F_{max} 和 IC_{50}

[0515] 还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当以导致粪便水含量增加至少10%的剂量对有需要的患者单独或与一种或多种另外的药学活性化合物或剂(包括例如液体吸

收性聚合物)组合施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,其 $C_{\max}$ 小于NHE-3的 IC_{50} ,更具体地为所述 IC_{50} 的约1/10X(1/10倍),并且还更具体地为所述 IC_{50} 的约1/100X(1/100倍)。

[0516] 另外或者替代地,还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当对有需要的患者单独或与一种或多种另外的药学活性化合物或剂(包括例如液体吸收性聚合物)组合施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,其 $C_{\max}$ 可小于约10ng/ml、约7.5ng/ml、约5ng/ml、约2.5ng/ml、约1ng/ml或约0.5ng/ml, $C_{\max}$ 例如在约1ng/ml至约10ng/ml或约2.5ng/ml至约7.5ng/ml的范围内。

[0517] 另外或者替代地,还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当对有需要的患者单独或与一种或多种另外的药学活性化合物或剂(包括例如液体吸收性聚合物)组合施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,其 IC_{50} 可小于约10 μ M、约7.5 μ M、约5 μ M、约2.5 μ M、约1 μ M或约0.5 μ M, IC_{50} 例如在约1 μ M至约10 μ M或约2.5 μ M至约7.5 μ M的范围内。

[0518] 另外或者替代地,还要注意的,在本公开的各种实施方案中,当对有需要的患者施用本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种时,其 $IC_{50}:C_{\max}$ 的比率可以为至少约10、约50、约100、约250、约500、约750或约1000,其中 IC_{50} 和 $C_{\max}$ 以相同的单位表示。

[0519] 另外或者替代地,还要注意的,在其中对有需要的患者口服施用治疗范围或浓度内的本文详述的NHE抑制化合物中的一种或多种的本公开的各种实施方案中,在血清中检测到的最大化合物浓度(定义为 $C_{\max}$)低于所述化合物的NHE抑制浓度 IC_{50} 。如先前所指出的那样,如本文所用, IC_{50} 被定义为在基于细胞的测定中指示抑制NHE介导的Na/H反向转运活性的50%所需的化合物浓度的定量测量值。

[0520] III. 药物组合物和治疗方法

[0521] A. 组合物和方法

[0522] 1. 液体潴留和/或盐超负荷病症

[0523] 本发明的另一方面涉及抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运的方法。所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的式I的化合物或药物组合物。在一个实施方案中,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii或其组合。

[0524] 本发明的另一方面涉及治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的方法。所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的式I的化合物或药物组合物。在一个实施方案中,治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii或其组合。

[0525] 在一个实施方案中,提供了治疗选自心力衰竭(如充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留的病症的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的如上叙述的化合物或药物组合物。在另一实施方案中,所述病症是但不限于胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎性肠综合征的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹

泻、癌症(结肠直肠)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、慢性酒精中毒等。

[0526] 在另一实施方案中,提供了治疗高血压的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的如上叙述的化合物或药物组合物。

[0527] 在进一步的实施方案中,所述方法包括对哺乳动物施用药学有效量的所述化合物以便增加哺乳动物的每日钠和/或液体粪便排出量。在进一步的实施方案中,所述方法包括对哺乳动物施用药学有效量的所述化合物以便将哺乳动物的每日钠粪便排出量增加至少约30mmol和/或将每日液体粪便排出量增加至少约200ml。在进一步的实施方案中,增加哺乳动物的钠和/或液体粪便排出量而不用经由离子交换过程以化学计量或接近化学计量方式引入另一种类型的阳离子。在进一步的实施方案中,所述方法进一步包括对哺乳动物施用液体吸收性聚合物以吸收粪便液体,所述粪便液体是由于使用基本上在胃肠道中有活性以抑制其中NHE介导的钠离子和氢离子反向转运的化合物产生的。

[0528] 在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗高血压。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗与饮食盐摄入相关的高血压。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物允许哺乳动物摄入更可口的饮食。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗液体超负荷。在进一步的实施方案中,液体超负荷与充血性心力衰竭相关。在进一步的实施方案中,液体超负荷与终末期肾病相关。在进一步的实施方案中,液体超负荷与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂疗法相关。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗钠超负荷。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以减少ESRD患者的透析间期体重增加。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗水肿。在进一步的实施方案中,水肿是由化疗、月经前液体超负荷或先兆子痫引起的。

[0529] 在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗胃溃疡。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗感染性腹泻。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗癌症(结肠直肠)。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗“肠漏综合征”。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗囊性纤维化胃肠病。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗多器官衰竭。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗显微镜下结肠炎。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗坏死性小肠结肠炎。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗特应症。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗食物过敏。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗呼吸道感染。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗慢性炎症(例如,关节炎)。

在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗肾病。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗糖尿病肾病。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗肝硬化。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗脂肪性肝炎。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗非酒精性脂肪酸性肝病。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗脂肪变性。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗原发性硬化性胆管炎。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗原发性胆汁性胆管炎。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗门静脉高压症。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)或雷诺综合征)。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗精神分裂症。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗自闭症谱系病症。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗肝性脑病变。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗慢性酒精中毒。

[0530] 在进一步的实施方案中,口服、通过直肠栓剂或灌肠剂施用所述化合物或组合物。

[0531] 在进一步的实施方案中,所述方法包括与一种或多种另外的药学活性化合物或剂组合施用药学有效量的所述化合物或组合物。在进一步的实施方案中,所述一种或多种另外的药学活性化合物或剂选自利尿剂、强心苷、ACE抑制剂、血管紧张素-2受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂、肾素抑制剂、钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂、中枢 α 激动剂、血管扩张剂、血液稀释剂、抗血小板剂、降脂剂和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂。在进一步的实施方案中,利尿剂选自高效能袢利尿剂(high ceiling loop diuretic)、苯并噻二嗪利尿剂、保钾利尿剂和渗透性利尿剂。在进一步的实施方案中,作为单一药物制剂的一部分施用药学有效量的所述化合物或组合物和所述一种或多种另外的药学活性化合物或剂。在进一步的实施方案中,作为单独的药物制剂施用药学有效量的所述化合物或组合物和所述一种或多种另外的药学活性化合物或剂。在进一步的实施方案中,顺序地施用单独的药物制剂。在进一步的实施方案中,同时施用单独的药物制剂。

[0532] 在另一实施方案中,提供了治疗胃肠道病症的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的如上叙述的化合物或药物组合物。

[0533] 在进一步的实施方案中,胃肠道病症是胃肠蠕动病症。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是肠易激综合征。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是慢性便秘。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是慢性特发性便秘。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是囊性纤维化患者中出现的慢性便秘。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是阿片类药物诱发的便秘。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是功能性胃肠道病症。在进一步的实施方案中,胃肠道病症选自慢性假性肠梗阻和结肠假性梗阻。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是克罗恩病。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是溃疡性结肠炎。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是被称为炎性肠病的疾病。在进一步的实施方案中,胃肠道病症与慢性肾病(4或5期)相关。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是补钙诱发的便秘。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是便秘,且要治疗的便秘与治疗剂的使用相关。在进一步的实施方案中,胃肠道病

症是便秘,且要治疗的便秘与神经性病症相关。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是便秘,且要治疗的便秘是手术后便秘(术后肠梗阻)。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是便秘,且要治疗的便秘是特发性的(功能性便秘或慢运送便秘)。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是便秘,且要治疗的便秘与神经病、代谢或内分泌病症(例如,糖尿病、肾衰竭、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、低钙血症、多发性硬化、帕金森氏病、脊髓损伤、神经纤维瘤病、自主神经病变、查加斯病、希什斯普隆氏病或囊性纤维化等)相关。在进一步的实施方案中,胃肠道病症是便秘,且要治疗的便秘是由于使用了选自镇痛药(例如,阿片类药物)、抗高血压药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗痉挛药和抗精神病药的药物。

[0534] 在其它实施方案中,胃肠道病症与胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(例如,关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)或雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长或慢性酒精中毒相关。

[0535] 在另一实施方案中,提供了治疗肠易激综合征的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的如上叙述的化合物或药物组合物。

[0536] 在上述实施方案的进一步实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗或降低与胃肠道病症相关的内脏高敏感性。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以治疗或减轻胃肠道的炎症。在进一步的实施方案中,施用所述化合物或组合物以减少胃肠运送时间。

[0537] 本发明的化合物抑制瞬时受体电位阳离子通道亚家族C成员6(TRPC6)。因此,本发明的化合物可用于治疗以异常TRPC6活性介导的疾病、病症和病状,例如心脏肥大肾病,特别是肾小球疾病。

[0538] 在进一步的实施方案中,口服或通过直肠栓剂施用所述化合物或组合物。

[0539] 在进一步的实施方案中,所述方法包括与一种或多种另外的药学活性化合物或剂组合施用药学有效量的所述化合物或组合物。在进一步的实施方案中,一种或多种另外的药学活性剂或化合物是镇痛肽或镇痛剂。在进一步的实施方案中,所述一种或多种另外的药学活性剂或化合物选自:轻泻剂,所述轻泻剂选自批量生产剂(例如车前子壳(Metamucil))、甲基纤维素(Citrucel)、聚卡波非、膳食纤维、苹果;软便剂/表面活性剂(例如,多库酯、Colace、Diocto);保湿剂或渗透剂(例如,磷酸氢二钠、柠檬酸镁、氢氧化镁(氧化镁乳液)、硫酸镁(其为泻盐)、磷酸二氢钠、酸性磷酸钠);和高渗剂(例如,甘油栓剂、山梨糖醇、乳果糖和聚乙二醇(PEG))。在进一步的实施方案中,作为单一药物制剂的一部分施用药学有效量的所述化合物或组合物和所述一种或多种另外的药学活性化合物或剂。在进一步的实施方案中,作为单独的药物制剂施用药学有效量的所述化合物或组合物和所述一种或多种另外的药学活性化合物或剂。在进一步的实施方案中,顺序地施用单独的药物制剂。

在进一步的实施方案中,同时施用单独的药物制剂。

[0540] 本发明的另一方面涉及包含式I的化合物和药学上可接受的载体的药物组合物。在一个实施方案中,药物组合物包含式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii的化合物和药学上可接受的载体。在另一实施方案中,本文所述的药物组合物可用于抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运。在另一实施方案中,本文所述的药物组合物可用于治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症

[0541] 可根据本公开用于治疗与胃肠道中液体潴留和/或盐超负荷相关的各种病症(例如,高血压、心力衰竭(特别是充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病和/或过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留)的药物组合物或制剂一般来说包含本公开的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物以及如下文进一步详述的各种其它任选组分(例如,药学上可接受的赋形剂等)。因此可单独或作为包括施用或使用其它有益化合物(如本文别处进一步详述)的治疗方案或方式的一部分施用本公开的治疗方法中使用的化合物以及包含它们的药物组合物。在一些特定实施方案中,与液体吸收性聚合物(如下文更全面地描述)一起施用NHE抑制化合物,包括包含所述化合物的任何药物组合物。

[0542] “需要”用本公开的化合物“治疗”的受试者或“需要NHE抑制”的受试者包括患有可有或没有液体吸收性聚合物的情况下用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物治疗以获得有益治疗和/或预防结果的疾病和/或病状的受试者。有益结果包括症状的严重程度降低或症状的发作延迟、寿命延长和/或更快速或更完全地解决疾病或病状。例如,需要治疗的受试者可能正罹患高血压;正罹患可能由饮食盐摄入引起的盐敏感性高血压;正处于由高血压引起的心血管病症(例如,心肌梗塞、充血性心力衰竭等)的风险;正罹患导致液体或盐超负荷的心力衰竭(例如,充血性心力衰竭);正罹患导致液体或盐超负荷的慢性肾病、正罹患导致液体或盐超负荷的终末期肾病;正罹患导致液体或盐超负荷的肝病;正罹患过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留;或者正罹患由充血性心力衰竭或终末期肾病引起的水肿。在各种实施方案中,需要治疗的受试者通常显示出由盐和液体潴留引起的高血容量的迹象,其是充血性心力衰竭、肾衰竭或肝脱发(liver alopecia)的常见特征。液体潴留和盐潴留本身表现为出现呼吸短促、水肿、腹水或透析间期体重增加。将会受益于所述治疗的受试者的其它实例有罹患充血性心力衰竭的那些和高血压患者,特别是对利尿剂治疗有抗药性的那些,即没有多少治疗选择可用的患者。“需要治疗”的受试者还包括患有高血压、盐敏感性血压的受试者和收缩/舒张血压大于约130-139/85-89mm Hg的受试者。

[0543] 在施用或不施用液体吸收性聚合物的情况下施用NHE抑制化合物可有益于患者采用“非加盐”饮食方案(即,每天60-100mmol的Na),以放宽他们的饮食限制,同时保持中性或略负的钠平衡(即,盐的总摄取量将等于小于分泌的盐)。在该种情况下,“放宽他们的饮食限制”意指接受治疗的患者可以向他们的膳食中添加盐以使膳食更可口或/和用含盐食物使他们的饮食多样化,从而保持良好的营养状况,同时提高他们的生活质量。

[0544] 本文所述的治疗方法也可帮助患有与化疗、月经前液体超负荷和先兆子痫(妊娠诱发的高血压)相关的水肿的患者。

[0545] 因此,要注意的是,本公开进一步涉及这样的治疗方法,所述治疗方法涉及施用本

公开的化合物或包含这种化合物的药物组合物。这类方法可包括例如治疗高血压的方法,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。所述方法可用于减少与心力衰竭(特别是充血性心力衰竭)相关的液体超负荷,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。所述方法可用于减少与终末期肾病相关的液体超负荷,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物或包含其的组合物。所述方法可用于减少与过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂疗法相关的液体超负荷,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物或包含其的组合物。另外或者替代地,所述方法可用于降低患者的肠NHE转运蛋白的活性,所述方法包括:对患者施用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物或包含其的组合物。在另一实施方案中,要治疗的疾病包括但不限于心力衰竭(如充血性心力衰竭)、慢性肾病、终末期肾病、肝病和过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂诱发的液体潴留、胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎症肠综合征的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、过敏-特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒等。

[0546] 2. 胃肠道病症

[0547] 本发明的另一方面涉及治疗与胃肠道相关的病症的方法。所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的式I的化合物或药物组合物。在一个实施方案中,治疗与胃肠道相关的病症的方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii或其组合。

[0548] 可根据本公开用于治疗各种胃肠道病症(包括治疗或减轻与胃肠道病症相关的疼痛)的药物组合物或制剂包含本公开的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物以及如下文进一步详述的各种其它任选组分(例如,药学上可接受的赋形剂等)。因此可单独或作为包括施用或使用其它有益化合物(如本文别处进一步详述)的治疗方案或方式的一部分施用本公开的治疗方法中使用的化合物以及包含它们的药物组合物。在一些特定实施方案中,与液体吸收性聚合物(如下文更全面地描述)一起施用NHE抑制化合物,包括包含所述化合物的任何药物组合物。

[0549] “需要”用本公开的化合物“治疗”的受试者或“需要NHE抑制”的受试者包括患有可在有或没有液体吸收性聚合物的情况下用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的

NHE抑制化合物治疗以获得有益治疗和/或预防结果的疾病和/或病状的受试者。有益结果包括症状的严重程度降低或症状的发作延迟、寿命延长和/或更快速或更完全地解决疾病或病状。例如,需要治疗的受试者正罹患胃肠道病症;患者正罹患选自以下的病症:胃肠蠕动病症、肠易激综合征、慢性便秘、慢性特发性便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、骨质疏松症患者中钙诱发的便秘、阿片类药物诱发的便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎和被称为炎症性肠综合征的相关疾病、结肠假性梗阻、胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠癌)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(例如,关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒等。

[0550] 在各种优选的实施方案中,要治疗的便秘是:与使用治疗剂相关的;与神经性病症相关的;手术后便秘(术后肠梗阻);与胃肠道病症相关的;特发性的(功能性便秘或慢运送便秘);与神经病、代谢或内分泌病症(例如,糖尿病、肾衰竭、甲状腺机能减退、甲状腺机能亢进、低钙血症、多发性硬化、帕金森氏病、脊髓损伤、神经纤维瘤病、自主神经病变、查加斯病、希什斯普隆氏病或囊性纤维化等)相关的。便秘也可能是外科手术的结果(术后肠梗阻),或者是由于使用了诸如镇痛药(例如,阿片类药物)、抗高血压药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗痉挛药和抗精神病药的药物。

[0551] 还在其它实施方案中,便秘与胃溃疡、感染性腹泻、癌症(结肠直肠癌)、“肠漏综合征”、囊性纤维化胃肠病、多器官衰竭、显微镜下结肠炎、坏死性小肠结肠炎、特应症、食物过敏、感染(呼吸道)、急性炎症(例如,脓毒症、全身炎症反应综合征)、慢性炎症(例如,关节炎)、肥胖诱发的代谢疾病(例如,非酒精性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心血管疾病)、肾病、糖尿病肾病、肝硬化、非酒精性脂肪性肝炎、非酒精性脂肪酸性肝病、脂肪变性、原发性硬化性胆管炎、原发性胆汁性胆管炎、门静脉高压症、自身免疫病(例如,1型糖尿病、强直性脊柱炎、狼疮、斑秃、类风湿性关节炎、风湿性多肌痛、纤维肌痛、慢性疲劳综合征、舍格伦综合征、白癜风、甲状腺炎、血管炎、荨麻疹(麻疹)、雷诺综合征)、精神分裂症、自闭症谱系病症、肝性脑病变、小肠细菌过度生长和慢性酒精中毒等相关。

[0552] 因此,要注意的是,本公开进一步涉及这样的治疗方法,所述治疗方法涉及施用本公开的化合物或包含这种化合物的药物组合物。这类方法可包括例如增加患者的胃肠蠕动的方法,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。另外或者替代地,所述方法可用于降低患者的肠NHE转运蛋白的活性,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。另外或者替代地,所述方法可用于治疗胃肠道病症、胃肠蠕动病症、肠易激综合征、骨质疏松症患者中慢性的钙诱发的便秘、囊性纤维化患者中出现的慢性

便秘、慢性肾病患者中出现的慢性便秘、功能性胃肠道病症、胃食管反流病、功能性烧心、消化不良、功能性消化不良、非溃疡性消化不良、胃轻瘫、慢性假性肠梗阻、结肠假性梗阻、克罗恩病、溃疡性结肠炎、炎性肠病,所述方法包括口服或通过直肠栓剂施用肠NHE的拮抗剂,更具体地说基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。另外或者替代地,所述方法可用于治疗或减轻疼痛,包括内脏疼痛、与胃肠道病症相关的疼痛或与一些其它病症相关的疼痛,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。另外或者替代地,所述方法可用于治疗炎症,包括胃肠道的炎症,例如与胃肠道病症或感染或一些其它病症相关的炎症,所述方法包括对患者施用基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物或包含其的药物组合物。

[0553] 3. 代谢病症

[0554] 可根据本公开用于治疗各种代谢病症(包括治疗或减轻II型糖尿病(T2DM)、代谢综合征和/或与这类病症相关的症状)的药物组合物或制剂一般来说包含本公开的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物以及如下文进一步详述的各种其它任选组分(例如,药学上可接受的赋形剂等)。因此可单独或作为包括施用或使用其它有益化合物(如本文别处进一步详述)的治疗方案或方式的一部分施用本公开的治疗方法中使用的化合物以及包含它们的药物组合物。在另一实施方案中,所述药物组合物可用于治疗其它代谢疾病,如非酒精性脂肪性肝炎、I和II型糖尿病以及心血管疾病。

[0555] 肥胖症正在成为世界范围的流行病。在美国,大约2/3的人群要么超重(体质指数[BMI]为25至29.9)要么肥胖($BMI \geq 30$) (Ogden, CL等人, "Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999-2004" JAMA 2006, 295, 1549-1555)。肥胖症是发生糖尿病及相关并发症、包括心血管疾病和慢性肾病(CKD)的主要风险因素。在美国T2DM的患病率的增加已到了惊人的程度。美国糖尿病协会(ADA)估计,超过2300万20岁以上的美国成年人患有糖尿病,其中T2DM占这些病例的大约95%。世界卫生组织(WHO)估计全世界患糖尿病的人数有大约1.7亿 (Campbell, R.K. "Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies" Journal of the American Pharmacists Association 2009, 49(5), S3-S9)。

[0556] 肥胖症也是发生代谢综合征并继发CKD的主要风险因素。代谢综合征以前被称为X综合征、多代谢综合征、代谢异常综合征及其它名称,其由一系列代谢异常情况组成,包括腹部肥胖症、高甘油三酯血症、高密度脂蛋白(HDL)胆固醇水平低、血压(BP)升高和空腹血糖升高或糖尿病 (Townsend, R.R.等人, "Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study" American Journal of Nephrology 2011, 33, 477-484)。代谢综合征在CKD患者中很常见,并且是CKD发生和进展的重要风险因素。

[0557] 血流动力学因素似乎在肥胖诱发的肾功能障碍中起着重要作用。与肥胖症密切相关的高血压似乎是肥胖症患者肾功能障碍的主要原因 (Wahba, I.M.等人, "Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease" Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007, 2, 550-

562)。对动物和人的研究已表明,肥胖症与肾小球滤过率(GFR)升高和肾血流量增加相关。这有可能是因近端盐再吸收所致的传入小动脉扩张加上血管紧张素II水平升高所致的传出肾小动脉血管收缩而发生。这些效应可促成超过滤、肾小球肥大以及后来的局灶性肾小球硬化。尽管肥胖症中GFR增加,但响应于盐负荷的尿钠排泄往往延迟,并且个体表现出异常的压力尿钠排泄,表明近端肾小管钠再吸收旺盛。此外,脂肪分布增加可引起腹内压力增加,导致肾静脉压迫,因此升高肾静脉压力并减少肾灌注。增加的脂肪通过多种机制可引起肾间质液静液升高,并可能刺激肾钠潴留,从而促成高血压(Wahba_2007)。

[0558] 鉴于以上所述,本领域中需要能经由避开肾脏或者不依赖于正常肾功能的机制从受试者体内转移钠和液体的剂。患有代谢疾病(包括T2DM、代谢综合征等)的受试者是需要用本公开的化合物治疗的人,但也可以是动物,例如伴侣动物(例如,狗、猫等)、农场动物(例如,母牛、猪、马等)和实验动物(例如,大鼠、小鼠、豚鼠等)。

[0559] 因此可单独或作为组合疗法或方案的一部分施用本公开的治疗方法中使用的化合物以及包含它们的药物组合物,所述组合疗法或方案包括施用或使用与治疗代谢病症如T2DM和代谢综合征有关的其它治疗化合物。在一些特定实施方案中,与液体吸收性聚合物一起施用NHE抑制化合物,包括包含所述化合物的任何药物组合物。

[0560] 3.尿蛋白排泄

[0561] 已显示本文所述的化合物以剂量依赖性方式减少尿蛋白(例如白蛋白)排泄。图2说明两种NHE3抑制剂NHE3-1和NHE3-2(本公开的化合物)对大鼠的尿白蛋白排泄的影响。因此,本发明的另一方面涉及降低哺乳动物的尿蛋白排泄和与尿蛋白排泄升高相关的病症的方法。所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的式I的化合物或药物组合物。在一个实施方案中,治疗与尿蛋白排泄升高相关的病症的方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih或Ii或其组合。在一个实施方案中,所述蛋白是白蛋白。

[0562] B.组合疗法

[0563] 1.液体潴留和/或盐超负荷病症

[0564] 如先前所指出的那样,可单独或其它剂组合使用本文所述的化合物。例如,可将所述化合物与利尿剂(即,高效能袢利尿剂、苯并噻二嗪利尿剂、保钾利尿剂、渗透性利尿剂)、强心苷、ACE抑制剂、血管紧张素-2受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂、肾素抑制剂、钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂、中枢 α 激动剂、血管扩张剂、血液稀释剂、抗血小板剂、降脂剂、过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR) γ 激动剂或化合物或者与如下文更全面地描述的液体吸收性聚合物一起施用。所述剂可以与本文所述的化合物共价连接,或者其可以是在组合疗法中与本文所述的化合物一起或按顺序地施用的单独的剂。

[0565] 可通过施用两种或更多种剂来实现组合疗法,例如施用本文所述的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物和利尿剂、强心苷、ACE抑制剂、血管紧张素-2受体拮抗剂、醛固酮拮抗剂、醛固酮合成酶抑制剂、肾素抑制剂、钙通道阻滞剂、 β 阻滞剂、 α 阻滞剂、中枢 α 激动剂、血管扩张剂、血液稀释剂抗血小板剂或化合物,其中的每一者是单独配制和施用的,或者通过在单一制剂中施用两种或更多种剂。组合疗法也涵盖其它组合。例如,可将两种剂一起配制,并与含有第三种剂的单独制剂结合施用。虽然可以同时施用组合疗法中的两种或更多种剂,但它们不是必须同时施用的。例如,施用第一剂(或剂的

组合)可先于施用第二剂(或剂的组合)数分钟、数小时、数天或数周。因此,可以在彼此相隔数分钟内或彼此相隔1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内或彼此相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内或彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9或数周内施用两种或更多种剂。在一些情况下,甚至可能间隔更长。虽然在许多情况下期望在组合疗法中使用的两种或更多种剂同时存在于患者体内,但这不是必须的。

[0566] 组合疗法也可包括两次或更多次施用组合中使用的一种或多种剂。例如,如果在组合中使用剂X和剂Y,则可以将它们以任意组合顺序地施用一次或多次,例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y顺序等。

[0567] 可在组合疗法中与利尿剂一起使用本文所述的化合物。有用的利尿剂当中有例如:高效能袢利尿剂[呋塞米(Lasix)、依他尼酸(Edecrin)、布美他尼(Bumex)]、苯并噻二嗪利尿剂[氢氯噻嗪(Hydrodiuril)、氯噻嗪(Diuril)、氯噻酮(Hygroton)、苄噻嗪(Aguapres)、苄氟噻嗪(Naturetin)、甲氯噻嗪(Aguatensen)、多噻嗪(Renese)、吲达帕胺(Lozol)、环噻嗪(Anhydron)、氢氟噻嗪(Diucardin)、美托拉宗(Diulo)、喹乙宗(Hydromox)、三氯甲噻嗪(Naqua)]、保钾利尿剂[螺内酯(Aldactone)、三氨蝶呤(Dyrenium)、阿米洛利(Midamor)]和渗透性利尿剂[甘露糖醇(Osmitol)]。文献中已知并描述了各种类别的利尿剂。

[0568] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用强心苷(卡烯内酯)或其它洋地黄制剂。有用的强心苷当中有例如:洋地黄毒苷(Crystodigin)、地高辛(Lanoxin)或去乙酰毛花苷(Cedilanid-D)。文献中描述了各种类别的强心苷。

[0569] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用血管紧张素转化酶抑制剂(ACE抑制剂)。有用的ACE抑制剂当中有例如:卡托普利(Capoten)、依那普利(Vasotec)、赖诺普利(Prinivil)。文献中描述了各种类别的ACE抑制剂。

[0570] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用血管紧张素-2受体拮抗剂(也称为AT₁-拮抗剂或血管紧张素受体阻滞剂或ARB)。有用的血管紧张素-2受体拮抗剂当中有例如:坎地沙坦(Atacand)、依普罗沙坦(Teveten)、厄贝沙坦(Avapro)、洛沙坦(Cozaar)、替米沙坦(Micardis)、缬沙坦(Diovan)。文献中描述了各种类别的血管紧张素-2受体拮抗剂。

[0571] 可以与本公开的化合物一起使用例如EP 625162B1、第5,364,842号美国专利、第5,587,454号美国专利、第5,824,645号美国专利、第5,859,186号美国专利、第5,994,305号美国专利、第6,087,091号美国专利、第6,136,786号美国专利、WO 93/13128A1、EP 1336409 A1、EP 835126A1、EP 835126B1、第5,795,864号美国专利、第5,891,849号美国专利、第6,054,429号美国专利、WO 97/01351A1中描述的钙通道阻滞剂,如氨氯地平(Norvasc、Lotrel)、苄普地尔(Vascor)、地尔硫卓(Cardizem、Tiazac)、非洛地平(Plendil)、硝苯地平(Adalat、Procardia)、尼莫地平(Nimotop)、尼索地平(Sular)、维拉帕米(Calan、Isoptin、Verelan)及相关化合物,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0572] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用 β 阻滞剂。有用的 β 阻滞剂当中有例如:醋丁洛尔(Sectral)、阿替洛尔(Tenormin)、倍他洛尔(Kerlone)、比索洛尔/氢氯噻嗪(Ziac)、比索洛尔(Zebeta)、卡替洛尔(Cartrol)、美托洛尔(Lopressor、Toprol XL)、纳多洛尔(Corgard)、普萘洛尔(Inderal)、索他洛尔(Betapace)、噻吗洛尔(Blocadren)。文献中

描述了各种类别的 β 阻滞剂。

[0573] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用PPAR γ 激动剂,如噻唑烷二酮类(也称为格列酮类)。有用的PPAR激动剂当中有例如:罗格列酮(Avandia)、吡格列酮(Actos)和来格列酮。

[0574] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用醛固酮拮抗剂。有用的醛固酮拮抗剂当中有例如:依普利酮、螺内酯和坎利酮。

[0575] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用肾素抑制剂。有用的肾素抑制剂当中有例如:阿利吉仑。

[0576] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用 α 阻滞剂。有用的 α 阻滞剂当中有例如:甲磺酸多沙唑嗪(Cardura)、盐酸哌唑嗪(Minipress)。哌唑嗪和多噻嗪(Minizide)、盐酸特拉唑嗪(Hytrin)。文献中描述了各种类别的 α 阻滞剂。

[0577] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用中枢 α 激动剂。有用的 α 当中有例如:盐酸可乐定(Catapres)、盐酸可乐定和氯噻酮(Clorpres、Combipres)、醋酸胍那苄(Wytensin)、盐酸胍法辛(Tenex)、甲基多巴(Aldomet)、甲基多巴和氯噻嗪(Aldochlor)、甲基多巴和氢氯噻嗪(Aldoril)。文献中描述了各种类别的中枢 α 激动剂。

[0578] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用血管扩张剂。有用的血管扩张剂当中有例如:硝酸异山梨酯(Isordil)、奈西立肽(Natreacor)、胍屈嗪(Apresoline)、硝酸盐/硝酸甘油、米诺地尔(Loniten)。文献中描述了各种类别的血管扩张剂。

[0579] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用血液稀释剂。有用的血液稀释剂当中有例如:华法林(香豆素)和肝素。文献中描述了各种类别的血液稀释剂。

[0580] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用抗血小板剂。有用的抗血小板剂当中有例如:环氧合酶抑制剂(阿司匹林)、二磷酸腺苷(ADP)受体抑制剂[氯吡格雷(Plavix)、噻氯匹定(Ticlid)]、磷酸二酯酶抑制剂[西洛他唑(Pletal)]、糖蛋白IIB/IIIA抑制剂[阿昔单抗(ReoPro)、依替非巴肽(Integrilin)、替罗非班(Aggrastat)、去纤苷酸]、腺苷再摄取抑制剂[双嘧达莫(潘生丁)]。文献中描述了各种类别的抗血小板剂。

[0581] 可以在协同疗法中与本公开的化合物一起施用降脂剂。有用的降脂剂当中有例如:他汀类药物(HMG CoA还原酶抑制剂)、[阿托伐他汀(立普妥)、氟伐他汀(Lescol)、洛伐他汀(Mevacor、Altoprev)、普伐他汀(Pravachol)、瑞舒伐他汀钙(Crestor)、辛伐他汀(Zocor)]、选择性胆固醇吸收抑制剂[依泽替米贝(Zetia)]、树脂(胆汁酸螯合剂或胆汁酸结合药物)[消胆胺(Questuran、Questuran Light、Prevalite、Locholest、Locholest Light)、考来替泊(Colestid)、考来维纶Hcl(WelChol)]、贝特类(纤维酸衍生物)[吉非罗齐(Lopid)、非诺贝特(Antara、Lofibra、Tricor和Triglide)、氯贝丁酯(Atromid-S)]、尼克酸(烟酸)。文献中描述了各种类别的降脂剂。

[0582] 本公开的化合物可与激活肠中的鸟苷酸环化酶受体并导致细胞内第二信使或环单磷酸鸟苷(cGMP)升高且同时增加进入肠内腔的氯离子和碳酸氢根分泌并伴随液体分泌的肽或肽类似物组合使用。这类肽的实例有利那洛肽(MD-1100醋酸盐)、内源性激素鸟苷素和尿鸟苷素及热稳定肠毒素家族的肠菌肽(ST肽)以及US 5140102、US 5489670、US 5969097、WO 2006/001931A2、WO 2008/002971A2、WO 2008/106429A2、US2008/0227685A1和US 7041786中描述的那些,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的

方式并入本文。

[0583] 本公开的化合物可与2型氯离子通道激动剂组合使用,如Amitiza(鲁比前列酮)及US 6414016中描述的其它相关化合物,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0584] 本文所述的化合物可在组合疗法中与用于治疗肥胖症、T2DM、代谢综合征等的剂一起使用。有用的剂当中包括:胰岛素;胰岛素促分泌素,如磺脲类;降糖效应物,如二甲双胍;过氧化物酶体增殖物激活受体 γ (PPAR γ) 的激活剂,如噻唑烷二酮类;基于肠促胰岛素的剂,包括二肽基肽酶-4抑制剂,如西他列汀,及合成肠促胰岛素模拟物,如利拉鲁肽和艾塞那肽; α -葡萄糖苷酶抑制剂,如阿卡波糖;格列奈类,如瑞格列奈和那格列奈等。

[0585] 本公开的化合物可与P2Y₂受体激动剂组合使用,如EP 1196396B1和US 6624150中描述的那些,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0586] 其它剂包括利尿钠肽,如奈西立肽,即脑-利尿钠肽(BNP)和心房-利尿钠肽(ANP)的重组形式。可以共同施用血管加压素受体拮抗剂如托伐普坦和考尼伐坦,以及磷酸盐结合剂,如磷能解(renagel)、司维拉姆(renleva)、乙酸钙(phoslo)和福斯利诺。其它剂包括磷酸盐转运抑制剂(如第4,806,532;6,355,823;6,787,528;7,119,120;7,109,184号美国专利;第2007/021509;2006/0280719;2006/0217426号美国专利公布;国际专利公布WO 2001/005398、WO 2001/087294、WO 2001/082924、WO 2002/028353、WO 2003/048134、WO 2003/057225、WO2003/080630、WO 2004/085448、WO 2004/085382;第1465638和1485391号欧洲专利;和第2007131532号日本专利中所述,或磷酸盐转运拮抗剂,如烟酰胺。

[0587] 2. 胃肠道病症

[0588] 如先前所指出的那样,可单独或其它剂组合使用本文所述的化合物。例如,所述化合物可与镇痛肽或化合物一起施用。镇痛肽或化合物可与本文所述的化合物共价连接,或者其可以是在组合疗法中与本文所述的化合物一起或顺序地施用的单独的剂。

[0589] 可通过施用两种或更多种剂来实现组合疗法,例如施用本文所述的基本上不能渗透或基本上不能生物利用的NHE抑制化合物和镇痛肽或化合物,其中的每一者是单独配制和施用的,或者通过在单一制剂中施用两种或更多种剂。组合疗法也涵盖其它组合。例如,可将两种剂一起配制,并与含有第三种剂的单独制剂结合施用。虽然可以同时施用组合疗法中的两种或更多种剂,但它们不是必须同时施用的。例如,施用第一剂(或剂的组合)可先于施用第二剂(或剂的组合)数分钟、数小时、数天或数周。因此,可以在彼此相隔数分钟内或彼此相隔1、2、3、6、9、12、15、18或24小时内或彼此相隔1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14天内或彼此相隔2、3、4、5、6、7、8、9或数周内施用两种或更多种剂。在一些情况下,甚至可能间隔更长。虽然在许多情况下期望在组合疗法中使用的两种或更多种剂同时存在于患者体内,但这不是必须的。

[0590] 组合疗法也可包括两次或更多次施用组合中使用的一种或多种剂。例如,如果在组合中使用剂X和剂Y,则可以将它们以任意组合顺序地施用一次或多次,例如按X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y顺序等。

[0591] 可在组合疗法中与镇痛剂一起使用本文所述的化合物,所述镇痛剂例如是镇痛化合物或镇痛肽。镇痛剂可任选与本文所述的化合物共价连接。有用的镇痛剂当中有例如:Ca

通道阻滞剂、5HT₃激动剂(例如,MCK-733)、5HT₄激动剂(例如,替加色罗、普卢卡必利)和5HT₁受体拮抗剂、阿片受体激动剂(洛哌丁胺、非多托嗪和芬太尼)、NK₁受体拮抗剂、CCK受体激动剂(例如,氯谷胺)、NK₁受体拮抗剂、NK₃受体拮抗剂、去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂(NSR1)、辣椒素和大麻素受体激动剂以及唾液素(sialorphin)。文献中描述了各种类别的镇痛剂。

[0592] 阿片受体拮抗剂和激动剂可在协同疗法中与本公开的化合物一起施用或者例如通过共价键与本公开的化合物连接。例如,阿片受体拮抗剂如纳洛酮、纳曲酮、甲基纳洛酮、纳美芬、cypridime、 β funaltrexamine、纳洛胍(naloxonazine)、纳曲吡啶和nor-binaltorphimine被认为可用于治疗阿片类药物诱发的便秘(OIC)。将这种类型的阿片拮抗剂配制成延迟或持续释放制剂可能是有用的,这样使得拮抗剂初始释放在中至远端小肠和/或升结肠中。US 6,734,188(WO 01/32180A2)中描述了这类拮抗剂,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。脑啡肽五肽(HOE825;Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-高丝氨酸)是 μ -和 γ -阿片受体的激动剂,并且被认为可用于增加肠蠕动(Eur.J.Pharm.,219:445,1992),且这种肽可与本公开的化合物结合使用。曲美布汀也是有用的,其被认为与 $\mu/\delta/\kappa$ 阿片受体结合,激活胃动素的释放并调节胃泌素、血管活性肠肽、胃泌素和胰高血糖素的释放。 κ -阿片受体激动剂如非多托秦(fedotozine)、酮基环 γ 辛因(ketocyclazocine)和US2005/0176746(WO 03/097051A2)中描述的化合物可与本公开的化合物一起使用或者与本公开的化合物连接,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。此外,可以使用 μ -阿片受体激动剂,如WO 01/019849A1中公开的吗啡、二苯氧基化物、氟雷法胺(H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文);以及洛哌丁胺。

[0593] Tyr-Arg(京都啡肽)是通过刺激met-脑啡肽的释放以引发镇痛效应而起作用的二肽(J.Biol.Chem.262:8165,1987)。京都啡肽可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。CCK受体激动剂如来自两栖动物及其它物种的蛙皮素是可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接的有用的镇痛剂。

[0594] 芋螺毒素肽代表作用于电压门控Ca通道、NMDA受体或烟碱受体的一大类镇痛肽。这些肽可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。

[0595] 胸腺刺激素的肽类似物(US 7,309,690或FR 2830451,其全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)可具有镇痛活性,并且可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。

[0596] CCK(CCKa或CCKb)受体拮抗剂,包括氯谷胺和右氯谷胺(氯谷胺的R-异构体)(US 5,130,474或WO 88/05774,其全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)可具有镇痛活性,并且可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。

[0597] 其它有用的镇痛剂包括5-HT₄激动剂,如替加色罗/泽马可和利沙必利。这类激动剂描述在出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文的以下专利文献中:EP1321142 A1、WO 03/053432A1、EP 505322 A1、EP 505322B1、EP 507672 A1、EP 507672 B1、第5,510,353号美国专利和第5,273,983号美国专利。

[0598] 钙通道阻滞剂,如齐考诺肽及例如EP 625162B1、第5,364,842号美国专利、第5,587,454号美国专利、第5,824,645号美国专利、第5,859,186号美国专利、第5,994,305号美

国专利、第6,087,091号美国专利、第6,136,786号美国专利、WO 93/13128A1、EP 1336409 A1、EP 835126A1、EP 835126B1、第5,795,864号美国专利、第5,891,849号美国专利、第6,054,429号美国专利、WO 97/01351A1中描述的相关化合物,可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0599] NK-1、NK-2和NK-3受体的各种拮抗剂(关于综述参见Giardina等人,2003Drugs 6:758)可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。

[0600] NK1受体拮抗剂,如:阿瑞匹坦(Merck&Co Inc)、沃氟匹坦(vofopitant)、依洛匹坦(ezlopitant)(Pfizer,Inc.)、R-673(Hoffmann-La Roche Ltd)、SR-14033及例如EP 873753A1、U.S.20010006972A1、U.S.20030109417A1、WO 01/52844A1中描述的相关化合物,可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0601] NK-2受体拮抗剂如奈帕坦特(Menarini Ricerche SpA)、沙瑞度坦(Sanofi-Synthelabo)、SR-144190(Sanofi-Synthelabo)和UK-290795(Pfizer Inc)可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接。

[0602] NK3受体拮抗剂如奥沙奈坦(Sanofi-Synthelabo)、他尔奈坦及例如WO 02/094187A2、EP 876347A1、WO 97/21680A1、第6,277,862号美国专利、WO 98/11090、WO 95/28418、WO 97/19927和Boden等人(J Med.Chem.39:1664-75,1996)中描述的相关化合物可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接,上述文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0603] 去甲肾上腺素-5-羟色胺再摄取抑制剂如米那普仑及WO 03/077897A1中描述的相关化合物可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0604] 辣椒素受体拮抗剂如arvanil及WO 01/64212A1中描述的相关化合物可与本公开的化合物一起使用或与本公开的化合物连接,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0605] 所述化合物可在组合疗法中与磷酸二酯酶抑制剂一起使用(这类抑制剂的实例可见于第6,333,354号美国专利,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)。

[0606] 可单独或在组合疗法中使用所述化合物来治疗可能导致便秘的与氯离子或碳酸氢根分泌相关的病症,例如囊性纤维化。

[0607] 也可单独或者替代地在组合疗法中使用所述化合物来治疗钙诱发的便秘效应。便秘常见于老年人群,特别是必须服用钙补充剂的骨质疏松症患者。已显示钙补充剂有益于骨质疏松症患者恢复骨密度,但由于与其相关的便秘效应原因而依从性差。

[0608] 本公开的化合物可与阿片类药物组合使用。使用阿片类药物主要是针对缓解疼痛,其显著的副作用是GI病症,例如便秘。这些剂通过与主要存在于中枢神经系统和胃肠道中的阿片受体结合而发挥作用。这两个器官系统中的受体介导有益效果和不良副作用(例如消化道蠕动减少和随之而来的便秘)。适合使用的阿片类药物通常属于以下示例性类别之一:罂粟树脂中所含的天然阿片、生物碱,包括吗啡、可待因和蒂巴因;由天然阿片类药物

制成的半合成阿片,如氢吗啡酮、氢可酮、羟考酮、羟吗啡酮、地索吗啡、二乙酰吗啡(海洛因)、尼可吗啡、二丙酰吗啡、苄基吗啡和乙基吗啡;全合成阿片类药物,如芬太尼、哌替啶、美沙酮、曲马多和丙氧芬;体内自然产生的内源性阿片肽,如内啡肽、脑啡肽、强啡肽和内吗啡肽。

[0609] 可单独或在组合疗法中使用本公开的化合物来缓和肾衰竭患者(3-5期)遇到的GI病症。便秘是该类患者中报告次最多的症状(Murtagh等人,2006;Murtagh等人,2007a;Murtagh等人,2007b)。不受理论束缚,据信肾衰竭伴随肠Na再吸收的刺激(Hatch和Freel,2008)。通过施用本公开的化合物完全或部分抑制这种转运可具有改善GI运送和缓解腹痛的治疗益处。在该种情况下,本公开的化合物可与以下剂组合使用,血管紧张素调节剂:血管紧张素转化酶(ACE)抑制剂(例如卡托普利、依那普利、赖诺普利、雷米普利)和血管紧张素II受体拮抗剂疗法(也称为AT₁-拮抗剂或血管紧张素受体阻滞剂或ARB);利尿剂,如袢利尿剂(例如呋塞米、布美他尼)、噻嗪类利尿剂(例如氢氯噻嗪、氯噻酮、氯噻嗪)和保钾利尿剂:阿米洛利; β 阻滞剂:比索洛尔、卡维地洛、奈比洛尔和缓释美托洛尔;正性肌力药:地高辛、多巴酚丁胺;磷酸二酯酶抑制剂,如米力农;替代性血管扩张剂:硝酸异山梨酯/肼屈嗪的组合;醛固酮受体拮抗剂:螺内酯、依普利酮;利尿钠肽:奈西立肽,即脑-利尿钠肽(BNP)、心房-利尿钠肽(ANP)的重组形式;血管加压素受体拮抗剂:托伐普坦和考尼伐坦;磷酸盐结合剂(磷能解、司维拉姆、乙酸钙、福斯利诺);磷酸盐转运抑制剂,如US 4806532、US 6355823、US 6787528、WO 2001/005398、WO 2001/087294、WO 2001/082924、WO 2002/028353、WO 2003/048134、WO 2003/057225、US 7119120、EP 1465638、美国申请2007/021509、WO 2003/080630、US 7109184、美国申请2006/0280719、EP 1485391、WO 2004/085448、WO 2004/085382、美国申请2006/0217426、JP 2007/131532中描述的那些,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文,或磷酸盐转运拮抗剂(烟酰胺)。

[0610] 本公开的化合物可与激活肠中的鸟苷酸环化酶受体并导致细胞内第二信使或环单磷酸鸟苷(cGMP)升高且同时增加进入肠内腔的氯离子和碳酸氢根分泌并伴随液体分泌的肽或肽类似物组合使用。这类肽的实例有利那洛肽(MD-1100醋酸盐)、内源性激素鸟苷素和尿鸟苷素及热稳定肠毒素家族的肠菌肽(ST肽)以及US 5140102、US 5489670、US 5969097、WO 2006/001931A2、WO 2008/002971A2、WO 2008/106429A2、US2008/0227685A1和US 7041786中描述的那些,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0611] 本公开的化合物可与2型氯离子通道激动剂组合使用,如Amitiza(鲁比前列酮)及US 6414016中描述的其它相关化合物,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0612] 本公开的化合物可与P2Y₂受体激动剂组合使用,如EP 1196396B1和US 6624150中描述的那些,上述专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文。

[0613] 本公开的化合物可与轻泻剂组合使用,如批量生产剂,例如车前子壳(Metamucil)、甲基纤维素(Citrucel)、聚卡波非、膳食纤维、苹果、软便剂/表面活性剂,如多库酯(Colace、Diocto);保湿剂(渗透剂),如磷酸氢二钠、柠檬酸镁、氢氧化镁(氧化镁乳

液)、硫酸镁(其为泻盐)、磷酸二氢钠、酸性磷酸钠;高渗剂:甘油栓剂、山梨糖醇、乳果糖和聚乙二醇(PEG)。本公开的化合物也可与刺激消化道蠕动的剂组合使用,如比沙可啶片剂(双醋苯啶)、鼠李蒽酚、番泻叶和来自芦荟的芦荟苷。

[0614] 在一个实施方案中,本公开的化合物加快胃肠运送,更具体地说加快结肠中的运送,而基本上不影响在胃中的停留时间,即对胃排空时间没有显著影响。甚至更具体地,本发明的化合物恢复结肠运送而不产生诸如恶心的与胃排空时间延迟相关的副作用。采用例如以下文献中报道的方法测量患者的GI和结肠运送:Burton DD,Camilleri M,Mullan BP等人,J.Nucl.Med.,1997;38:1807-1810;Cremonini F,Mullan BP,Camilleri M等人,Aliment.Pharmacol.Ther.,2002;16:1781-1790;Camilleri M,Zinsmeister AR,Gastroenterology,1992;103:36-42;Bouras EP,Camilleri M,Burton DD等人,Gastroenterology,2001;120:354-360;Coulie B,Szarka LA,Camilleri M等人,Gastroenterology,2000;119:41-50;Prather CM,Camilleri M,Zinsmeister AR等人,Gastroenterology,2000;118:463-468;和Camilleri M,McKinzie S,Fox J等人,Clin.Gastroenterol.Hepatol.,2004;2:895-904。

[0615] C. 聚合物组合疗法

[0616] 可与液体吸收性聚合物(“FAP”)组合对有需要的患者施用其中描述的NHE抑制化合物。可以与不能吸收的NHE抑制化合物(例如,NHE-3抑制剂)组合来口服施用可用于根据本公开的实施方案施用的肠液体吸收性聚合物,以吸收由钠转运抑制剂的作用产生的肠液体。这类聚合物在结肠中溶胀并结合流体以赋予患者可接受的粪便稠度。本文所述的液体吸收性聚合物可选自具有轻泻性质的聚合物,也称为疏松剂(即,将一些肠液体保留在粪便中且在粪便中赋予较高水合程度并促进运送的聚合物)。任选液体吸收性聚合物也可选自具有抗腹泻功能的药物聚合物,即保持粪便有一定稠度以避免水样粪便和可能失禁的剂。

[0617] 聚合物在高液体含量粪便中保持一定稠度的能力可由其“保水力”来表征。Wenzl等人(Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea; Gastroenterology,第108卷,第6期,第1729-1738页(1995))研究了控制腹泻患者的粪便稠度的决定因素,并且发现它们与粪便的保水力密切相关。保水力被确定为在重构粪便物质已经以一定的g数离心后,给定的粪便达到一定稠度水平(对应于“成形粪便”稠度)的水含量。不囿于任何特定的理论,已发现通过摄取某些具有给定液体吸收特征的聚合物,粪便的保水力增加。更具体地,已发现所述聚合物的保水力与其液体的负荷下吸收度(AUL)相关;甚至更具体地,在5kPa的静压下或在10kPa的静压下,所述聚合物的AUL大于15g等渗液体/g聚合物。

[0618] 如采用本领域中通常已知的方法确定,本公开的治疗方法中使用的FAP也具有约5kPa或约10kPa的静压力下至少约10g,约15g,约20g,约25g或更多等渗液体/g聚合物的AUL,并且可具有约20g、约25g或更多的液体吸收度。另外或替代地,当粪便非水溶性固体分数为粪便重量的10%至20%,且聚合物浓度为粪便重量的1%至5%时,FAP可对粪便物质赋予最小的稠度,并且在一些实施方案中赋予按下面的测试方法中描述等级为“软”的稠度。Wenz等人描述了粪便的粪便非水溶性固体分数的确定。聚合物可以是不带电荷的,或者可具有低电荷密度(例如,1-2毫当量/克)。替代地或此外,可采用已知的递送方法将聚合物直接递送至结肠以避免在食管中过早溶胀。

[0619] 在本公开的一个实施方案中,FAP是“超吸收性”聚合物(即,类似于婴儿尿布、女性卫生用品、农业添加剂等中使用的轻度交联、部分中和的聚电解质水凝胶)。超吸收性聚合物可由轻度交联的聚丙烯酸酯水凝胶制成。聚合物的溶胀基本上由两种效应驱动:(i) 聚合物主链的水合及混合的熵,和(ii) 由凝胶内的反离子(例如,Na离子)产生的渗透压。平衡下的凝胶溶胀比由聚合物网络固有的弹性阻力以及溶液的化学势控制,即凝胶在较高盐浓度下将去溶胀,因为背景电解质将降低聚合物上的表观电荷密度,并且将减小驱动渗透压的凝胶的内部和外部的自由离子浓度差异。溶胀比SR(g液体/g干聚合物,同义词“液体吸收度”)可从纯水中的1000下至代表生理盐水(即,等渗)的0.9%NaCl溶液中的30不等。SR可随中和度增加,并且可随交联密度减小。SR通常随施加的负荷而减小,其降低程度取决于凝胶的强度,即交联密度。作为由于内部电势所致的唐南效应的结果,与外部溶液相比,凝胶内的盐浓度可能较低。

[0620] 液体吸收性聚合物可包括作为液体吸收剂的交联聚丙烯酸酯,如由诸如一元羧酸、多元羧酸、丙烯酰胺及其衍生物的 α,β -烯属不饱和单体制备的那些。这些聚合物可具有丙烯酸、甲基丙烯酸、丙烯酸的金属盐、丙烯酰胺和丙烯酰胺衍生物(如2-丙烯酰胺基-2-甲基丙磺酸)的重复单元,以及这类重复单元的各种组合,如共聚物。这类衍生物包括丙烯酸聚合物,其包括诸如聚乙烯醇的聚合物的亲水接枝物。第3,997,484;3,926,891;3,935,099;4,090,013;4,093,776;4,340,706;4,446,261;4,683,274;4,459,396;4,708,997;4,076,663;4,190,562;4,286,082;4,857,610;4,985,518;5,145,906;5,629,377和6,908,609号美国专利中公开了用于制备这类聚合物的合适聚合物和方法的实例,包括凝胶聚合方法,上述专利文献出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文(此外,参见Buchholz,F.L.和Graham,A.T.,“Modern Superabsorbent Polymer Technology,”John Wiley&Sons(1998),该文献也出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)。用于与NHE抑制剂组合治疗的一类优选聚合物是聚电解质。

[0621] 取决于具体的聚合物材料,交联的程度可以有很大不同;然而,在大多数应用中,本发明的超吸收性聚合物仅轻度交联,也就是说,交联的程度使得聚合物在生理盐水(即,0.9%盐水)中仍能吸收超过10倍其重量。例如,这类聚合物通常包括不到约0.2摩尔%的交联剂。

[0622] 在一些实施方案中,用于治疗的FAP是卡波非钙(登记号:9003-97-8,也称为卡波普EX-83)和Carpopol 934P。

[0623] 在一些实施方案中,通过高内相乳液(“HIPE”)方法制备液体吸收性聚合物。HIPE方法产生具有互连大空隙(约100微米)的非常大的多孔部分(即,开孔结构)的聚合物泡沫板。这种技术产生具有异常抽吸压力和液体吸收度的柔性且可折叠的泡沫材料(参见第5,650,222;5,763,499和6,107,356号美国专利,上述专利文献出于所有相关和一致的目的并入本文)。所述聚合物是疏水的,因此应将表面改性,以便被水性液体润湿。这是通过用表面活性剂对泡沫材料进行后处理以便降低界面张力实现的。据称这些材料不大顺应负荷,即在静压力下不大容易消除溶胀。

[0624] 在一些实施方案中,通过丙烯酰胺或其衍生物、交联剂(例如,亚甲基-双-丙烯酰胺)和自由基引发剂氧化还原体系在水中的水性自由基聚合来制备液体吸收性凝胶。以板的形式获得材料。典型地,交联聚丙烯酰胺在低交联密度(例如,以亚甲基-双-丙烯酰胺的

重量%表示为2%-4%)下的溶胀比在25与40之间(F.Horkay, *Macromolecules*, 22, 第2007-09页(1989))。这些聚合物的溶胀性质已经被广泛研究,并且与高盐浓度下的交联聚丙烯酸的溶胀性质基本相同。在这些条件下,由于反离子的存在,渗透压为零,并且溶胀由混合的自由能和网络弹性能控制。换句话说,与中和的聚丙烯酸交联密度相同的交联聚丙烯酰胺凝胶将表现出与高盐含量(例如,1M)下的交联聚电解质相同的溶胀比(即,液体吸收性质),并且据信在压力下消除溶胀的程度相同。只要聚合物保持在良好的溶剂条件下,中性水凝胶的性质(例如,溶胀)将对盐环境不敏感。不囿于任何特定的理论,据信凝胶内所含的液体具有与周围液体相同的盐组成(即,不存在由于唐南效应所致的盐分配)。

[0625] 可以使用的另一亚类液体吸收性聚合物是包括N-烷基丙烯酰胺聚合物(例如,N-异丙基丙烯酰胺(NIPAM))的水凝胶材料。相应的水性聚NIPAM水凝胶显示出在约35℃下的温度转变。在此温度以上,水凝胶可能瓦解。该机制通常是可逆的,并且当温度恢复到室温时,凝胶再溶胀到其初始溶胀比。这允许通过乳液聚合产生纳米颗粒(R.Pelton, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85, 第1-33页, (2000))。已报道了聚-NIPAM纳米颗粒在转变温度以下的溶胀特性,并且其与对于聚NIPAM的整体凝胶(bulk gel)报道的溶胀特性类似,且与聚丙烯酰胺的溶胀特性相当(即30-50g/g)(W.McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, 第24-30页(1993);和K.Oh, *Journal of Applied Polymer Science*, 69, 第109-114页(1997))。

[0626] 在一些实施方案中,用于与NHE抑制剂组合治疗的FAP是超多孔凝胶,其可延迟胃排空以治疗肥胖症(J.Chen, *Journal of Controlled Release*, 65, 第73-82页(2000)或递送蛋白质。也可以使用具有大孔结构的基于聚丙烯酸酯的SAP。大孔SAP和超多孔凝胶的不同之处在于,对于超多孔凝胶,多孔结构在干燥状态下几乎保持完整,但对于大孔SAP来说则在干燥后消失。制备方法是不同的,尽管两种方法都使用发泡剂(例如,在聚合期间产生CO₂气泡的碳酸盐)。超多孔材料的典型溶胀比SR为大约10。超多孔凝胶在干燥状态下保持大的内部孔体积。

[0627] 采用由非溶剂诱导聚合物相分离的方法也可形成大孔水凝胶。所述聚合物可以是聚-NIPAM,且所用的非溶剂可以是葡萄糖(参见例如Z.Zhang, *J.Org.Chem.*, 69, 23(2004))或NaCl(参见例如Cheng等人, *Journal of Biomedical Materials Research-A*部分, 第67卷, 第1期, 2003年10月1日, 第96-103页)。由NaCl的存在诱导的相分离导致溶胀比增加。如果材料的溶胀比SR在盐等渗溶液中得以保持,并且如果凝胶在负荷下不瓦解,则这些材料是优选的。应例如通过用没有转变温度现象的单体稀释聚合物中的NIPAM来将“工作”温度转换到体温以外。

[0628] 在一些实施方案中,液体吸收性聚合物可选自某些天然存在的聚合物,如含有碳水化合物部分的那些。在优选的实施方案中,这类含有碳水化合物的水凝胶是不可消化的,具有低分数的可溶性物质和高分数的凝胶形成物质。在一些实施方案中,液体吸收性聚合物选自黄原胶、瓜尔胶、文莱胶(wellan)、半纤维素、烷基纤维素、羟烷基纤维素、羧基烷基纤维素、角叉菜胶、葡聚糖、透明质酸和琼脂糖。在优选的实施方案中,凝胶形成聚合物是车前子。车前子(或“卵叶车前子”)是车前属(*Plantago*)植物的若干成员的通用名,车前属植物的种子在商业上用于生产胶浆。液体吸收性聚合物也在车前子的凝胶形成部分中,即阿拉伯糖(25%)和木糖(75%)的中性糖共聚物,如在(J.Marlett, *Proceedings of the*

Nutrition Society, 62, 第2-7-209页 (2003); 和M. Fischer, Carbohydrate Research, 339, 2009-2012 (2004)) 中表征, 并在第6, 287, 609; 7, 026, 303; 5, 126, 150; 5, 445, 831; 7, 014, 862; 4, 766, 004; 4, 999, 200号美国专利中进一步描述, 上述文献中的每一者出于所有相关和一致的目的并入本文, 以及含有车前子的非处方剂, 如以名称Metamucil (宝洁公司) 销售的那些。含有车前子的剂型也适合咀嚼, 其中在吞咽之前咀嚼动作将片剂崩解成较小的分立颗粒, 但其在口腔中经历最低程度的凝胶化, 并且具有患者可接受的口感和良好的感知美观。

[0629] 含有车前子的剂型包括适合作为用于人受试者及其它哺乳动物的单次剂量的物理上分立的单位, 每个单位含有经计算产生所需治疗效果的预定量活性物质 (例如凝胶形成多糖)。适合本发明组合物的固体口服剂型包括片剂、丸剂、胶囊、锭剂、可咀嚼片剂、糖锭剂、扁囊剂、丸粒、薄饼等。

[0630] 在一些实施方案中, FAP是多糖颗粒, 其中多糖组分包括木糖和阿拉伯糖。木糖与阿拉伯糖的比例按重量计可以为至少约3:1, 如第6, 287, 609; 7, 026, 303和7, 014, 862号美国专利中所述, 上述专利文献中的每一者出于所有相关和一致的目的并入本文。

[0631] 本文所述的液体吸收性聚合物可与NHE抑制化合物或含有其的药物组合物组合使用。在不偏离本公开的范围的情况下, NHE抑制化合物和FAP也可与其它剂一起施用, 包括在“组合疗法”标题下描述的那些剂。如上所述, 可单独施用NHE抑制化合物而不使用液体吸收性聚合物, 以解决症状而不引起显著的腹泻或粪便液体分泌, 而那将需要共同施用液体吸收性聚合物。

[0632] 可选择本文所述的液体吸收性聚合物, 以便不引起与NHE抑制化合物或含有其的药物组合物的任何实质性相互作用。如本文所用, “无实质性相互作用”通常意指共同施用FAP聚合物不会实质上改变 (即, 既不实质上降低也不实质上提高) 单独施用的NHE抑制化合物的药理学性质。例如, 含有带负电荷的官能团如羧酸酯、磺酸酯等的FAP可能潜在地与带正电荷的NHE抑制化合物发生离子相互作用, 阻止抑制剂到达其药理学靶点。此外, FAP中的官能团的形状和排布有可能充当分子识别元件, 并通过识别给定抑制剂的特异性氢键和/或疏水区经由“主体-客体”相互作用隔离NHE抑制化合物。因此, 在本公开的各种实施方案中, 可以选择用于与本公开的化合物共同施用或使用的FAP聚合物, 以确保 (i) 其不与本公开的化合物发生离子相互作用或结合 (例如借助于其中存在的与化合物本身中的部分具有相反电荷的部分), 和/或 (ii) 其不具有使其能与本公开的化合物建立“主体-客体”相互作用 (例如借助于其中存在的可充当分子识别元件并隔离NHE抑制剂或化合物的抑制部分的部分) 的电荷和/或结构构象 (或形状或排布)。

[0633] D. 剂量

[0634] 要注意的是, 如本文所用, 本文公开的化合物的“有效量” (或“药学有效量”) 是这样的量, 其与没有治疗相比, 对用所述化合物治疗的病状产生有益的临床结果。所施用的一种化合物或多种化合物的量将取决于疾病或病状的程度、严重性和类型; 所需的治疗量; 以及药物制剂的释放特性。其还将取决于受试者的健康状况、体型、体重、年龄、性别和对药物的耐受性。典型地, 施用化合物持续足以达到所需治疗效果的时间段。

[0635] 在其中NHE抑制剂化合物和液体吸收性聚合物两者都用于治疗方案的实施方案中, 可将NHE抑制化合物和FAP一起施用, 或者以“双方案”方式施用, 其中两种治疗剂是分开

给药和施用的。当NHE抑制化合物和液体吸收性聚合物分开给药时,对需要NHE抑制化合物的受试者施用的典型剂量通常是约5mg/天和约5000mg/天,并且在其它实施方案中是约50mg/天和约1000mg/天。这样的剂量可引起每天约10mmol直至约250mmol、每天约20mmol至约70mmol或甚至每天约30mmol至约60mmol的钠(及其伴随阴离子)的粪便排泄。

[0636] 液体吸收性聚合物的典型剂量随由不能吸收的NHE抑制化合物引起的粪便分泌程度而变化。典型地,根据肠蠕动的频率和粪便的稠度调整剂量。更具体地说,调整剂量以避免液状粪便,并保持粪便稠度为“软”或半成形或成形的。为达到所需的粪便稠度并为患者提供腹部缓解,要与NHE抑制化合物组合施用的液体吸收性聚合物的典型剂量范围是每天约2g至约50g、每天约5g至约25g或甚至每天约10g至约20g。当以单一剂量方案施用NHE抑制化合物和FAP时,每日摄取量可以为每天约2g至约50g、每天约5g至约25g或每天约10g至约20g,NHE抑制化合物与液体吸收性聚合物的重量比为约1:1000至1:10或甚至约1:500至1:5或约1:100至1:5。

[0637] 当在没有FAP的情况下单独使用基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物时,对需要治疗的受试者施用的典型剂量可以在每天约0.2mg与每天约2g之间或每天约1mg与约1g之间或约5mg与约500mg之间或每天约10mg与约250mg之间。

[0638] 本文所述的治疗剂的施用频率可从一天一次(QD)到一天两次(BID)或一天三次(TID)等变化,精确的施用频率随例如患者的病状、剂量等情况而有所不同。例如,在双方案的情况下,NHE抑制化合物可一天一次服用,而液体吸收性聚合物可每餐服用(TID)。此外,如2012年1月9日提交的第61/584,753号美国申请中所公开的那样,一天两次(BID)或一天三次(TID)施用NHE抑制化合物,并且在更具体的实施方案中,以2-200mg/剂BID或2-100mg/剂TID范围内的量施用NHE抑制化合物。在更具体的实施方案中,以约15mg/剂、约30mg/剂或约45mg/剂的量施用NHE抑制化合物,并且在更具体的实施方案中,以15mg/剂、30mg/剂或45mg/剂施用。

[0639] E. 施用模式

[0640] 可通过任意合适的途径在有或没有本文所述的液体吸收性聚合物的情况下施用本公开的基本上不能渗透或基本上不能全身生物利用的NHE抑制化合物。以胶囊、混悬液、片剂、丸剂、糖衣丸、液体、凝胶、糖浆、浆液等形式口服(例如,饮食)施用所述化合物。囊封组合物(如在硬明胶或环糊精的包衣中)的方法是本领域中已知的(Baker等人,“Controlled Release of Biological Active Agents”,John Wiley and Sons,1986)。可与可接受的药物载体结合或作为药物组合物的一部分施用所述化合物。药物组合物的配方将根据所选的施用途径而有所不同。合适的药物载体可含有不与所述化合物相互作用的惰性成分。载体是生物相容性的,即无毒、非炎性、无免疫原性,并且在施用部位没有其它不利反应。药学上可接受的载体的实例包括例如盐水、市售的惰性凝胶或补充有白蛋白、甲基纤维素或胶原基质的液体。可采用标准的药物配制技术,如Remington's Pharmaceutical Sciences,Mack Publishing Company,Easton,Pa中描述的技术。

[0641] 在其它实施方案中,可全身施用NHE-3抑制化合物。在一个实施方案中,全身施用本发明的化合物以抑制肾脏中的NHE-3。不囿于任何特定的理论,也可通过静脉内、皮下或肌肉注射或输注方式肠胃外施用本公开的不能渗透的NHE抑制化合物(例如,NHE-3、-2和/或-8抑制剂),以抑制肾脏中的NHE3。NHE3在肾近端小管的顶表面上以高水平表达,并且将

内腔Na再吸收与细胞内质子的分泌结合起来。由于NHE3导致肾脏中大约60-80%的钠再吸收,因此预期NHE抑制可允许清除大量的全身性液体和钠,以防止水肿并解决充血性心力衰竭症状。可通过NHE抑制与其它利尿剂(特别是袢利尿剂,如呋塞米)组合来实现这种效应,以抑制管球反馈。此外,由于近端小管中经由NHE3的钠再吸收是造成近端小管细胞的很大部分能量需求的原因,因此预期在近端小管的能量可用性降低的情况下,如由于肾缺氧而发生的情况,如在导致急性肾损伤的肾缺血再灌注损伤中,通过降低能量需求并保护近端小管细胞,肾脏中的NHE抑制可能是有益的。

[0642] 可通过如下方式获得口服使用的药物制剂,即将本公开的化合物与固体赋形剂合并,任选研磨所得混合物,并且在添加合适的助剂(如果需要的话)后加工颗粒的混合物,以获得片剂或糖衣丸芯。合适的赋形剂特别有填充剂,如糖,包括乳糖、蔗糖、甘露糖醇或山梨糖醇;纤维素制剂,比如玉米淀粉、小麦淀粉、大米淀粉、马铃薯淀粉、明胶、黄蓍胶、甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素钠和/或聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。如果需要的话,可以添加崩解剂,如交联聚乙烯吡咯烷酮、琼脂或海藻酸或其盐,如海藻酸钠。

[0643] 糖衣丸芯配有合适的包衣。为此目的,可以使用浓缩糖溶液,其可任选含有阿拉伯树胶、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、卡波姆凝胶、聚乙二醇和/或二氧化钛、漆溶液及合适的有机溶剂或溶剂混合物。可将染料或颜料添加到片剂或糖衣丸包衣中,用于识别或表征活性化合物剂量的不同组合。

[0644] 可口服使用的药物制剂包括由合适的材料如明胶制成的推入配合型胶囊,以及由合适的材料例如明胶和增塑剂如甘油或山梨糖醇制成的软密封胶囊。推入配合型胶囊可含有活性成分与以下物质掺合:填充剂如乳糖、粘结剂如淀粉和/或润滑剂如滑石或硬脂酸镁以及任选的稳定剂。在软胶囊中,活性化合物可溶解或悬浮在合适的液体中,如脂肪油、液体石蜡或液体聚乙二醇。此外,可以添加稳定剂。用于口服施用的所有制剂的剂量应适合这种施用。

[0645] 将要理解的是,本公开的某些化合物可作为不同的立体异构体(例如,非对映体和对照映体)或作为同位素获得,并且本公开包括所公开的化合物的所有异构体形式、外消旋混合物和同位素,以及用纯异构体及其混合物(包括外消旋混合物)以及同位素治疗受试者的方法。可采用任意合适的方法如色谱法分开和隔离立体异构体。

[0646] F. 延迟释放

[0647] NHE蛋白在其组织表达模式、膜定位和功能作用方面显示出相当大的差异(参见例如The sodium-hydrogen exchanger-From molecule To Its Role In Disease, Karmazyn, M., Avkiran, M. 和 Fliegel, L. 编辑, Kluwer Academics (2003))。

[0648] 在哺乳动物中,已经描述了九种不同的NHE基因(NHE-1至-9)。在这九种中,五种(NHE-1至-5)主要在质膜上有活性,而NHE-6、-7和-9主要地存在于细胞内隔室以内。

[0649] NHE-1是普遍表达的,并且主要负责细胞溶质酸化后稳态细胞内pH的恢复并且负责维持细胞体积。近期的研究表明,NHE-1对于器官功能和存活至关重要(例如,NHE-1缺失小鼠表现出运动异常、癫痫样发作和断奶前相当高的死亡率)。

[0650] 与在肾单位和消化道上皮细胞的基底外侧表达的NHE-1相比,NHE-2至-4主要地在肾和胃肠道上皮的顶侧表达。若干条证据表明,NHE-3是由近端小管进行的肾大量Na⁺和液体再吸收的主要贡献者。通过NHE-3进行的向肾小管内腔里的相关H⁺分泌对于约2/3的肾

HC03⁻再吸收也是必要的。完全破坏小鼠的NHE-3功能导致肾脏中HC03⁻、Na⁺和液体再吸收急剧减少,这始终与低血容量和酸中毒相关。

[0651] 在一个实施方案中,本公开的化合物旨在靶向顶端NHE反向转运蛋白(例如NHE-3、NHE-2和NHE-8),而基本上没有穿过消化道上皮细胞层的渗透,和/或对不主要存在于GI道中的NHE基本上没有活性。本发明提供选择性抑制GI顶端NHE反向转运蛋白的方法,并提供盐和液体吸收抑制的所需效应以纠正导致便秘状态的异常液体体内平衡。由于所述化合物不存在全身暴露,因此其不干扰上文强调的NHE的其它关键生理作用。例如,预期本公开的化合物可治疗有需要的患者的便秘,而不会引起不利的全身效应,比如导致低钠血症和酸中毒等病症的盐消耗或碳酸氢盐损失。

[0652] 在另一实施方案中,本公开的化合物被递送至小肠,而与上部GI如胃隔室和十二指肠很少或没有相互作用。申请人发现,所述化合物在胃或十二指肠中早期释放可对胃分泌或碳酸氢盐分泌具有不利影响(也称为“碳酸氢盐堆积”)。在此实施方案中,设计所述化合物以便经过十二指肠以活性形式释放。这可通过前药方式或通过特异性药物递送系统来实现。

[0653] 如本文所用,“前药”被理解为是指本文详述的化合物的改性形式,其在上部GI中无活性(或活性显著较低),但一经施用便在经过例如十二指肠后在体内代谢成活性代谢物。因此,在前药方式中,可用在化合物通过所需胃隔室后释放的瞬时保护基团来掩盖NHE抑制化合物的活性。例如,NHE抑制化合物的必要胍基(guanidiny1)官能团的酰化或烷基化会使其无生物化学活性;然而,肠酰胺酶、酯酶、磷酸酶等以及结肠菌群中存在的酶对这些官能团的裂解会释放活性母体化合物。通过仔细优化前药的结构以被特异性酶识别,可以设计前药来利用这种I期代谢酶的相对表达和定位。作为实例,抗炎剂柳氮磺胺吡啶在结肠中通过重氮键被肠道细菌还原而被转化为5-氨基水杨酸盐。

[0654] 在药物递送方式中,将本公开的NHE抑制化合物配制在用于口服施用的某些药物组合物中,所述药物组合物在GI的目标区域即空肠、回肠或结肠、远端回肠和结肠或结肠中释放活性物质。

[0655] 本领域技术人员已知的方法是适用的。(参见例如Kumar,P.和Mishra,B.,Colon Targeted Drug Delivery Systems-An Overview,Curr.Drug Deliv.,2008,5(3),186-198;Jain,S.K.和Jain,A.,Target-specific Drug Release to the Colon.,Expert Opin.Drug Deliv.,2008,5(5),483-498;Yang,L.,Biorelevant Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora,J.Control Release,2008,125(2),77-86;Siepmann,F.;Siepmann,J.;Walther,M.;MacRae,R.J.;和Bodmeier,R.,Polymer Blends for Controlled Release Coatings,J.Control Release 2008,125(1),1-15;Patel,M.;Shah,T.;和Amin,A.,Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems,Crit.Rev.Ther.Drug Carrier Syst.,2007,24(2),147-202;Jain,A.;Gupta,Y.;Jain,S.K.,Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon.,J.Pharm.Sci.,2007,10(1),86-128;Van den,M.G.,Colon Drug Delivery,Expert Opin.Drug Deliv.,2006,3(1),111-125;Basit,A.W.,Advances in Colonic Drug Delivery,Drugs 2005,65(14),1991-2007;Chourasia,M.K.;Jain,S.K.,Polysaccharides for Colon-Targeted

Drug Delivery, Drug Deliv. 2004, 11 (2), 129-148; Shareef, M.A.; Khar, R.K.; Ahuja, A.; Ahmad, F.J.; 和 Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, AAPS Pharm. Sci. 2003, 5 (2), E17; Chourasia, M.K.; Jain, S.K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems, J. Pharm. Sci. 2003, 6 (1), 33-66; 和 Sinha, V.R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, Pharm. Res. 2001, 18 (5), 557-564。典型地, 活性药物成分 (API) 含在被设计成根据环境 (例如, pH、酶活性、温度等) 或根据时间释放所述 API 的片剂/胶囊中。此方式的一个实例是 Eudracol™ (Pharma Polymers Business Line of Degussa's Specialty Acrylics Business Unit), 其中含有 API 的芯片剂分层有具有特定溶出曲线的各种聚合物包衣。第一层确保片剂完整地通过胃, 从而其可继续穿过小肠。从胃中的酸性环境变化到小肠中的碱性环境启动了保护性外层的释放。在其经过结肠时, 使下一层可被碱性和肠液体渗透。这允许液体穿透到内层并释放活性成分, 活性成分从芯扩散到外部, 在那里其可以被肠壁吸收。在不偏离本公开的范围的情况下可设想出其它方法。

[0656] 在另一实施例中, 本发明的药物组合物可与包括果胶和半乳甘露聚糖在内的药物载体一起使用, 这两种多糖都可被结肠细菌酶降解 (参见例如第 6,413,494 号美国专利, 该专利文献的全部内容出于所有相关和一致的目的以引用的方式并入本文)。虽然果胶或半乳甘露聚糖如果单独用作药物载体时易溶于模拟胃液体和模拟肠液体, 但在约 7 或以上的 pH 下制备的这两种多糖的混合物产生强的弹性且不溶的凝胶, 其在模拟胃和肠液体中不溶解或崩解, 从而保护以所述混合物包衣的药物不在上 GI 道中释放。当果胶和半乳甘露聚糖的混合物到达结肠时, 其被结肠细菌酶的协同作用快速降解。在又一方面, 本发明的组合物可与明胶和阴离子多糖 (例如, 果冻酸盐、果胶酸盐、海藻酸盐、硫酸软骨素、多聚半乳糖醛酸、黄蓍胶、阿拉伯树胶及其混合物) 的复合物的药物基质一起使用, 该复合物可被结肠酶降解 (第 6,319,518 号美国专利)。

[0657] 还在其它实施方案中, 根据本公开的治疗方法施用的液体吸收性聚合物被配制提供可接受的/愉悦的感官特性如口感、味道和/或避免在口中及在食管中过早溶胀/凝胶化并引起窒息或阻塞。制剂的设计方式可确保 FAP 在 GI 道中充分水合及溶胀, 并避免形成结块。FAP 的口服剂量可采取各种形式, 包括例如粉末、颗粒、片剂、薄饼、饼干等, 或者被递送到小肠, 而与上部 GI 如胃隔室和十二指肠很少或没有相互作用。

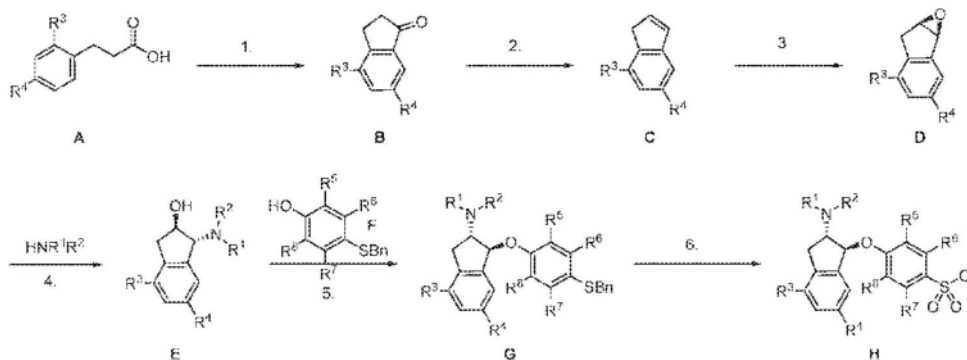
[0658] 上述方式或方法仅是报道在肠的下部选择性递送活性物质的许多方法中的一些, 因此不应被视为约束或限制本公开的范围。

[0659] IV. 化合物的制备

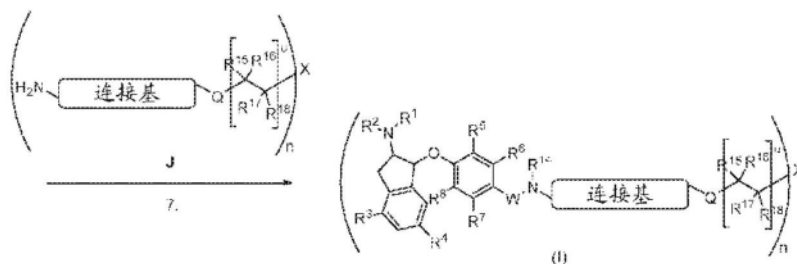
[0660] 以下反应方案 I-IV 说明制备本发明的化合物 (即, 式 (I) 的化合物) 的方法。要理解的是, 本领域技术人员能够通过类似的方法或者通过结合本领域技术人员已知的其它方法来制备这些化合物。还要理解的是, 本领域技术人员能够按如下所述类似的方式, 通过使用适当的起始组分并根据需要修改合成的参数来制备下面未具体说明的其它式 (I) 的化合物。可由市售的起始物制备或者采用已知的有机、无机和/或酶促方法合成本文所述的化合物。一般来说, 起始组分可得自诸如 Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge、Matrix Scientific、TCI 和 Fluorochem USA 等的来源, 或者根据本领域技术人员已知的来源合成 (参见例如, Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and

Structure,第5版(Wiley,2000年12月))或如本发明中所述制备。下文所示的前体、中间体和最终产物的一般合成方案仅仅是制备方法的说明。在下面的方案中附接在每个通式或子通式上的各种基团(例如, R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 等…)将被理解为代表上述通式I和I'的化合物中相应的位置基团。换言之,在下面的方案中,仅基团在结构中的位置而不是其标记才是解释合成方案的重要所在。例如,基团 R^1 、 R^2 和 R^3 在各方案中可互换使用,而不必具有相同的含义。仅其在通式结构I和I'中的位置才决定其用于合成的实际取代基。

[0661] 一般反应方案I

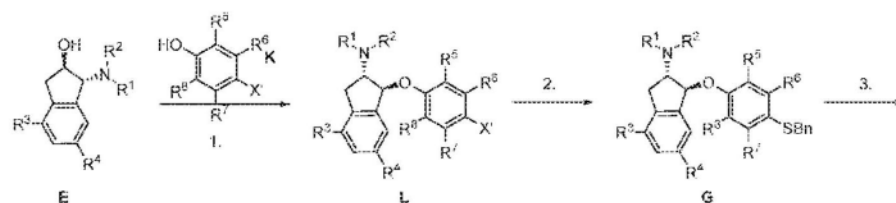


[0662]

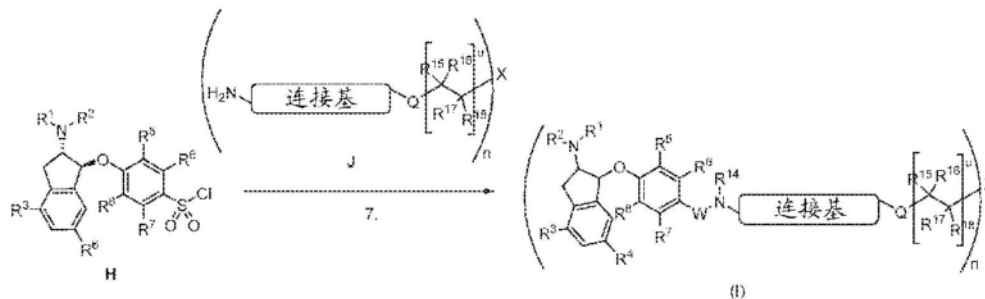


[0663] 参考一般反应方案I,适当的氢化肉桂酸A、茛满酮B或茛C可通过商业途径获得或根据本领域中已知的方法合成,并经由雅各布森(Jacobsen)环氧化条件转化为对映体纯的环氧化物D。然后使得到的手性化合物(可使用任一种对映体)与胺 HNR^2R^3 (其中 R^2 和 R^3 如先前所定义)反应,得到氨基茛醇E。通过形成甲磺酸酯或E的其它活化中间体或者通过使用三苯基磷和偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二异丙酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二叔丁酯等活化促进与酚F的进一步反应,得到重排的氨基茛醇G。通过使用氯化试剂如N-氯代琥珀酰亚胺实现氧化和氯化,得到磺酰氯H。产生同二聚物化合物(I)有多种方法,包括H与胺二聚物J反应。

[0664] 一般反应方案II

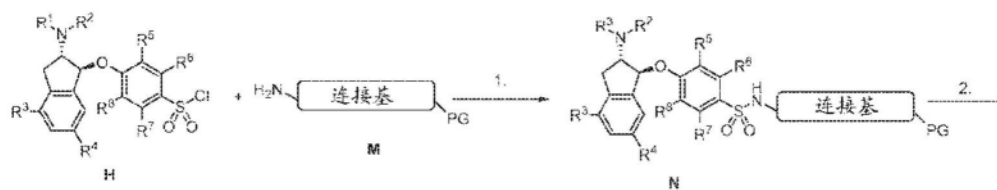


[0665]

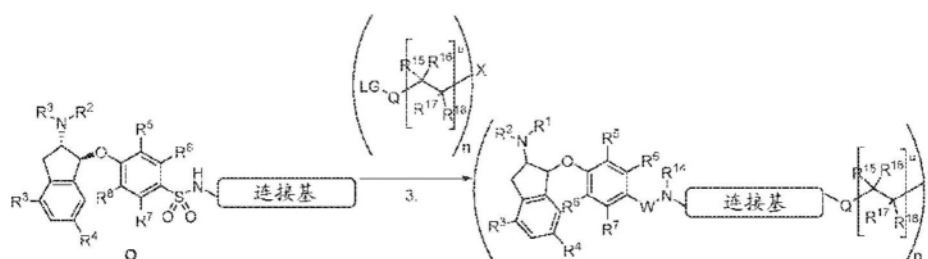


[0666] 也可根据一般反应方案II制备式(I)的化合物。采用一般反应方案I中所述的条件,使如先前得到的氨基茛醇E与酚K(可通过商业途径获得或经由标准程序合成获得,其中X'=溴代或碘代)进行反应,得到醚产物L。通过钯介导的与苄硫醇的偶联完成卤化物向硫醚G的转化。对结构(I)的化合物的进一步阐述如一般反应方案I中所述。

[0667] 一般反应方案III

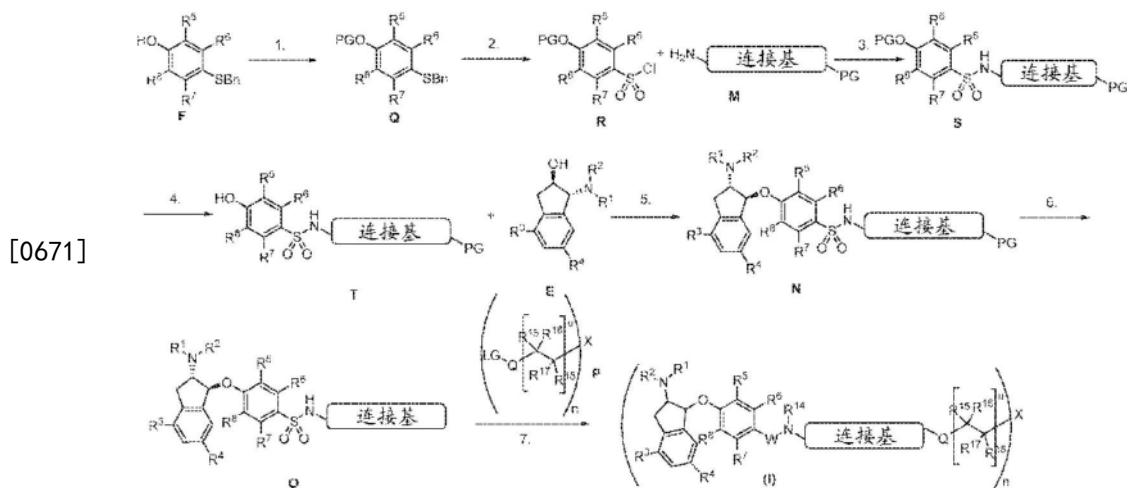


[0668]



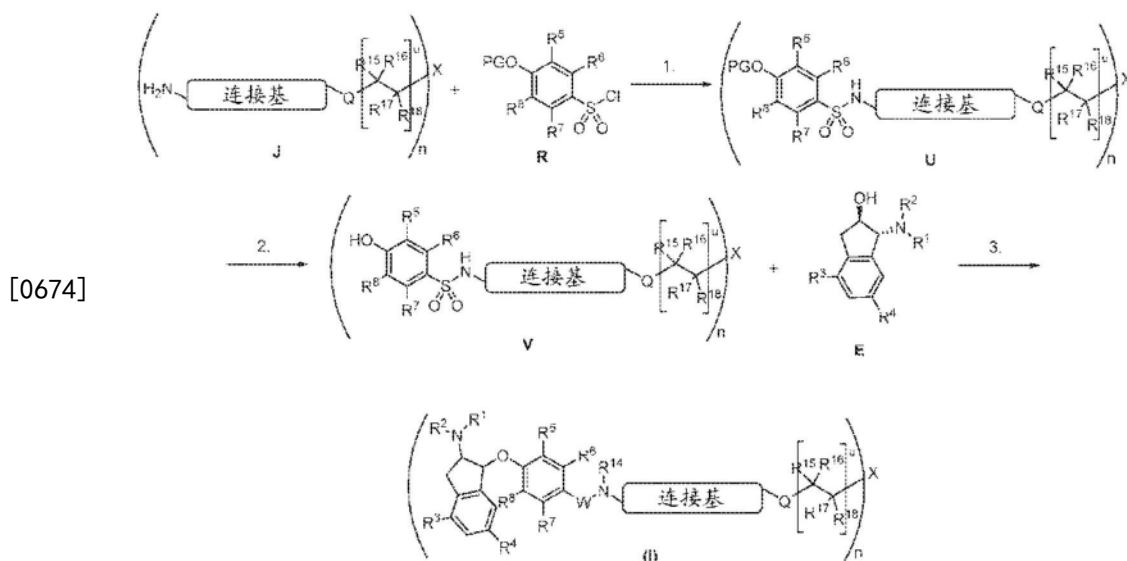
[0669] 还根据一般反应方案III制备式(I)的化合物。以磺酰氯H开始,由与胺M反应形成产物磺酰胺N,其中Y(在其中Y是伯胺或仲胺的情况下具有保护基团“PG”)是受保护的或被掩蔽的胺官能团或其它官能柄(functional handle)。随后移除保护基团,得到磺酰胺单体O,接着用双官能“X”部分P二聚,产生结构(I)的化合物。

[0670] 一般反应方案IV



[0672] 也可根据一般反应方案IV制备式(I)的化合物。对酚F进行保护,产生硫醚Q,然后使用诸如乙酸中的N-氯代琥珀酰亚胺的试剂将其氧化为磺酰氯R。随后可将这些磺酰氯R与胺M偶联,得到受差异保护的衍生物S。脱保护得到酚T,其然后与E反应,E通过形成甲磺酸酯或E的其它活化中间体或者通过使用三苯基膦和偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二异丙酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二叔丁酯等被活化,得到重排的氨基茛菪醇N。将中间体脱保护,产生单体O,接着形成具有带离去基团的核P的二聚物,得到结构(I)的化合物。

[0673] 一般反应方案V



[0675] 类似于一般反应方案IV,可通过与完全二聚的酚偶联伴侣反应来制备式(I)的化合物。在采用温和碱如吡啶或三甲胺的标准条件下,二聚胺J与磺酰氯R反应可得到二聚物U。移除保护基团得到酚V。E的中间体通过形成甲磺酸酯或使用三苯基膦和偶氮二羧酸酯如偶氮二羧酸二异丙酯、偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二叔丁酯等被活化,然后与酚V反应,得到重排的结构(I)的最终化合物。

[0676] 关于一般反应方案I-IV,典型的羧酸酯活化试剂包括DCC、EDCI、HATU、草酰氯、亚硫酰氯等。典型的碱包括TEA、DIEA、吡啶、 K_2CO_3 、NaH等。典型的酰化催化剂包括HOBt、HOAt、4-二甲基氨基吡啶等。用于氢化的典型催化剂包括碳载钨、碳载铈、碳载铂、雷尼镍等。

[0677] 本领域技术人员将会认识到,关于反应方案所讨论的步骤和试剂的顺序有可能变

化。在以下非限制性示例方案中更详细地描述了制备式(I)的化合物的方法。

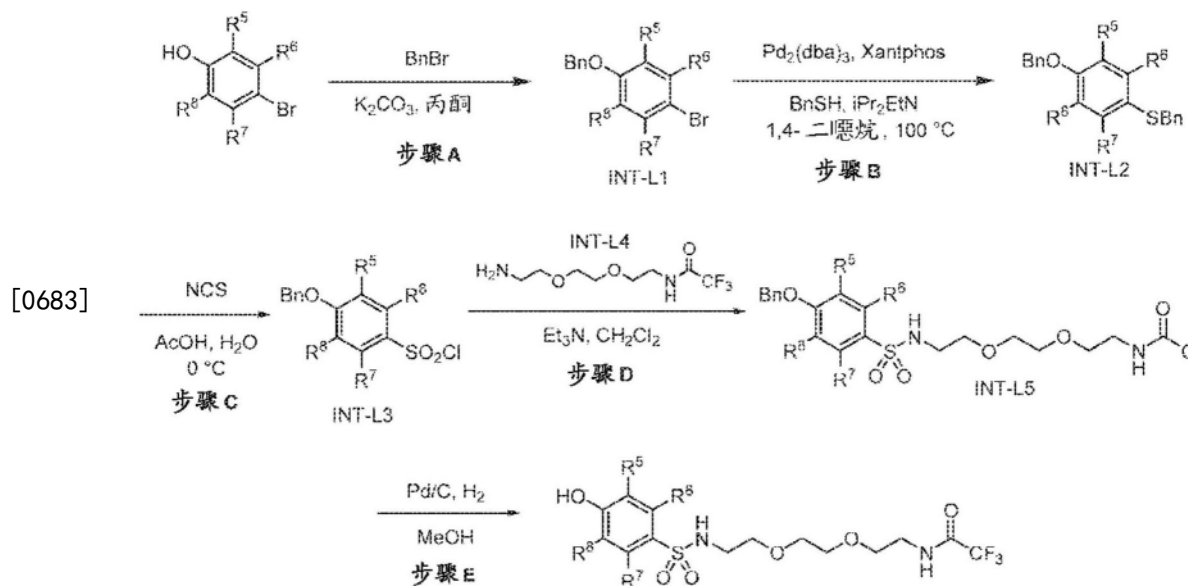
[0678] 本领域技术人员还将理解的是,在本文所述的方法中,可能需要通过合适的保护基团来保护中间体化合物的官能团。这类官能团包括羟基、氨基、巯基和羧酸。羟基的合适保护基团包括三烷基甲硅烷基或二芳基烷基甲硅烷基(例如,叔丁基二甲基甲硅烷基、叔丁基二苯基甲硅烷基或三甲基甲硅烷基)、四氢吡喃基、苄基等。氨基、脒基和胍基的合适保护基团包括叔丁氧羰基、苄氧羰基、三氟乙酰基等。羧酸的合适保护基团包括烷基、芳基或芳基烷基酯。可根据本领域技术人员已知并且如本文所述的标准技术添加或移除保护基团。Green, T.W. 和 P.G.M. Wutz, *Protective Groups in Organic Synthesis* (1999), 第3版, Wiley 中详细描述了保护基团的使用。如本领域技术人员将理解的那样,保护基团也可以是聚合物树脂,如王氏树脂、Rink树脂或2-氯三苯甲基氯树脂。

[0679] 本领域技术人员还将理解的是,虽然本发明的化合物的这类被保护的衍生物本身可能不具备药理学活性,但可以将它们施用给哺乳动物,且它们此后在体内代谢形成具有药理学活性的本发明的化合物。这类衍生物因此可以被描述为“前药”。本发明的化合物的所有前药都包括在本发明的范围内。

[0680] 提供以下非限制性实施例对本公开进行进一步说明。

[0681] 实施例

[0682] I连接基合成的一般方案



[0684] 步骤A: 向250-mL圆底烧瓶中添加所需的取代溴苯酚(1当量)、丙酮(0.45M)、碳酸钾(5当量)和苄基溴(2.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将所得溶液用30mL的H₂O稀释。将所得混合物在真空下浓缩,并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到所需的苄基醚INT-L1。

[0685] 步骤B: 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加苄基醚INT-L1(1当量)、1,4-二噁烷(0.16M)、N,N-二异丙基乙胺(2当量)、苄硫醇(2当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(0.05当量)和Xantphos(0.10当量)。将所得溶液在100 °C下搅拌过夜。将所得浆料在真空下浓缩并用H₂O稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物

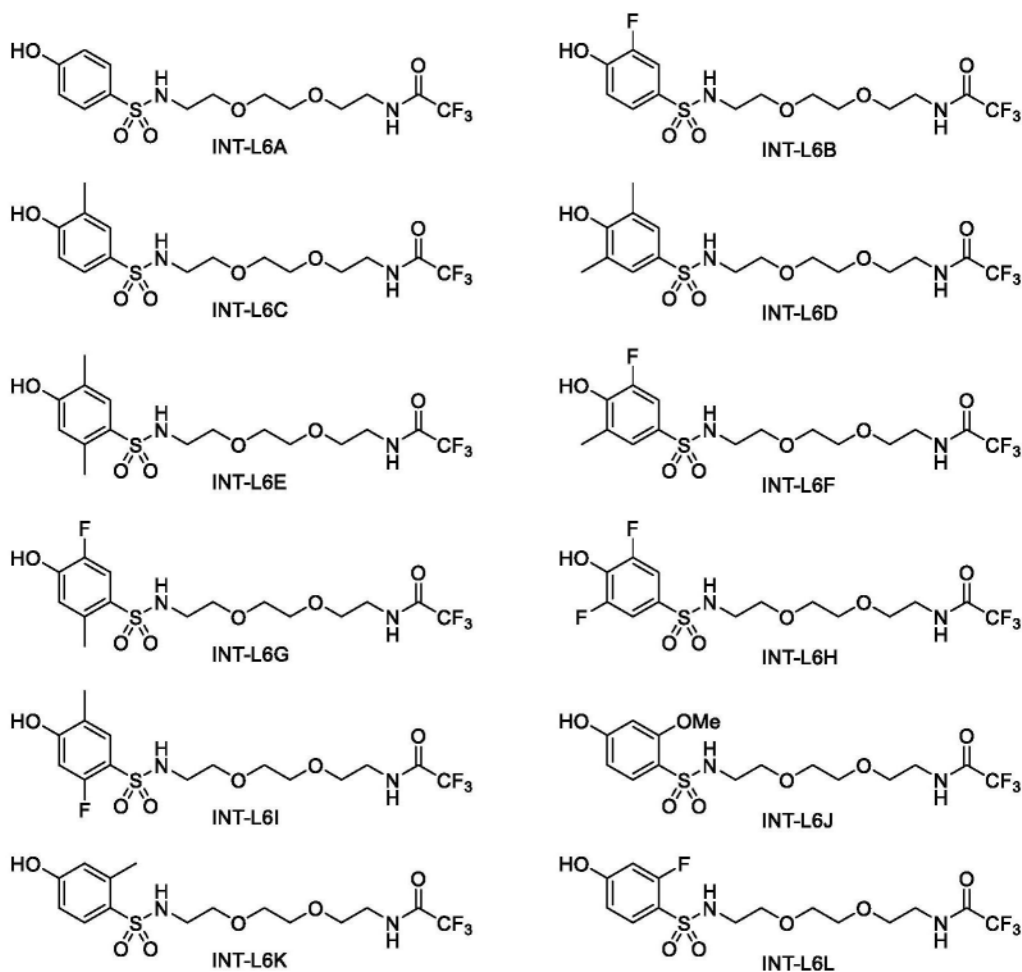
经无水硫酸钠干燥,过滤并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到所需的磺醚INT-L2。

[0686] 步骤C:向圆底烧瓶中添加磺醚INT-L2(1当量)、乙酸(0.25M)和水(3当量)。接着这在0℃下分若干批添加N-氯代琥珀酰亚胺(NCS,5当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得浆料在真空下浓缩并用H₂O稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到磺酰氯INT-L3。

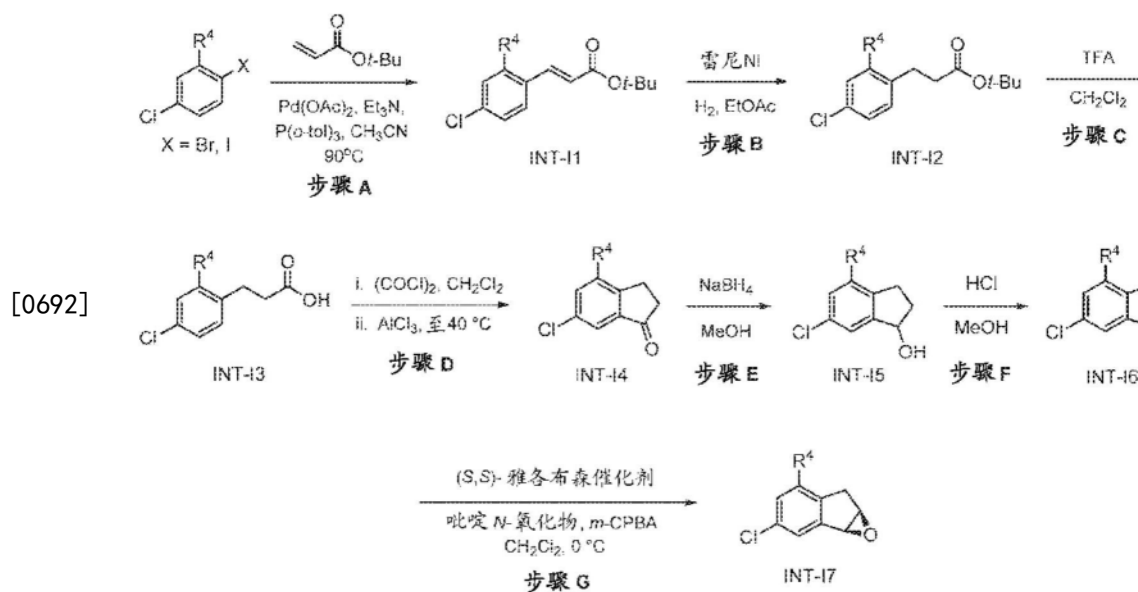
[0687] 步骤D:向圆底烧瓶中添加磺酰氯INT-L3(1当量)、CH₂Cl₂(0.2M)、三乙胺(5当量)和N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-L4,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩,并用H₂O稀释。将所得浆料用CH₂Cl₂萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(30:1)的硅胶柱上面,得到磺酰胺INT-L5。

[0688] 步骤E:向用惰性H₂气氛吹扫并保持的圆底烧瓶中添加磺酰胺INT-L5(1当量)、甲醇(0.1M)和碳载钯(~10-20%)。将所得浆料在室温下搅拌1h。将固体滤出,并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到所需的苯酚INT-L6。

[0689] 通过将上述程序应用于适当的苯酚制成以下中间体:



[0691] 茚满环氧化物合成的一般方案



[0693] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加所需的 R^4 -取代溴化物/碘化物(1当量)、 CH_3CN (0.25M)、丙-2-烯酸叔丁酯(当量)、二异丙基乙胺(3当量)、 $P(o-tol)_3$ (0.20当量)和 $Pd(OAc)_2$ (0.10当量)。将所得溶液在95℃下搅拌过夜。通过过滤移除固体,并将滤液在真空下浓缩。将所得浆料用水稀释,并用3 x CH_2Cl_2 萃取。合并有机层,并经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:500)的硅胶柱上面,得到肉桂酸酯INT-I1。

[0694] 步骤B:向圆底烧瓶中添加肉桂酸酯INT-I1(1当量)、乙酸乙酯(0.1M)和雷尼Ni。吹扫烧瓶并用 $H_{2(g)}$ 填充,循环三次,留下一个正 H_2 气氛。将所得溶液在室温下搅拌2h。将固体滤出,并将所得混合物在真空下浓缩,得到氢化肉桂酸酯INT-I2。

[0695] 步骤C:向圆底烧瓶中添加氢化肉桂酸酯INT-I2(1当量)和2:1 CH_2Cl_2 :TFA(0.4M)。将所得浆料在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩,并将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(0-10%)的硅胶柱上面。合并收集的级分并在真空下浓缩,得到氢化肉桂酸INT-I3。

[0696] 步骤D:向3-颈圆底烧瓶中添加氢化肉桂酸INT-I3(1当量)和 CH_2Cl_2 (0.4M)。将反应浆料冷却到0℃,并用 $(COCl)_2$ (2当量)逐滴处理。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得溶液在真空下浓缩。向3-颈圆底烧瓶中添加 $AlCl_3$ (2当量)和 CH_2Cl_2 (0.4M)。将第一步的产物溶解在 CH_2Cl_2 中,并向此 $AlCl_3$ 浆料中滴加。将所得溶液在40℃油浴中搅拌2h。然后通过添加2N HCl (水溶液)淬灭反应。将所得溶液用3 x CH_2Cl_2 萃取,合并有机层,并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(0-1:10)的硅胶柱上面。合并收集的级分,并在真空下浓缩,得到茛满酮INT-I4。

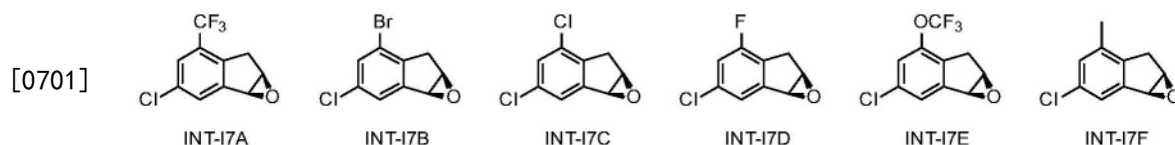
[0697] 步骤E:向圆底烧瓶中添加茛满酮INT-I4(1当量)、甲醇(0.7M)和 $NaBH_4$ (2当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。然后通过添加20mL水淬灭反应,并用3 x CH_2Cl_2 萃取。合并有机层,并用3x盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到茛醇INT-I5。

[0698] 步骤F:向圆底烧瓶中添加茛醇INT-I5(1当量)、甲醇(0.5M)和 HCl (甲醇的一半体积)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物用甲醇淬灭并在真空下浓缩。将所得浆料用3x正己烷萃取,并将有机层合并。将残留物施加到具有正己烷的硅胶柱上面,得到茛INT-

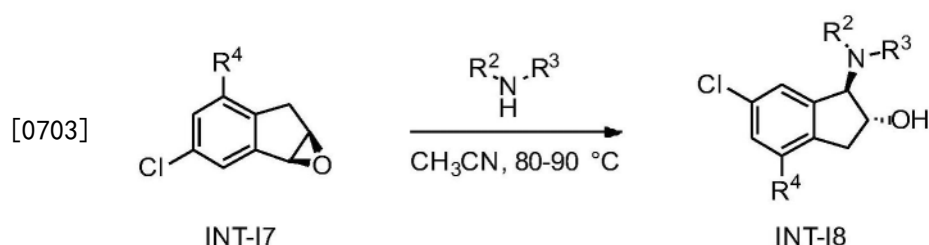
I6。

[0699] 步骤G:向3-颈圆底烧瓶中添加茚INT-I6(1当量)、 CH_2Cl_2 (0.08M,经硫酸镁干燥)、吡啶N-氧化物(在经硫酸镁干燥的 CH_2Cl_2 溶液中5当量)和(S,S)-雅各布森催化剂(0.05当量)。将所得溶液在0℃下搅拌10分钟,接着在0℃下分次添加m-CPBA(2当量)。将所得浆料在0℃下再搅拌1h。然后通过添加氢氧化钠(3M_(水溶液),大约13当量)淬灭反应。将所得浆料用1 x H_2O 和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:30-1:15)的硅胶柱上面,得到环氧化物INT-I7。

[0700] 通过将上述程序应用于适当的起始芳基化合物(可在此顺序的不同阶段通过商业途径获得起始物)制成以下中间体:

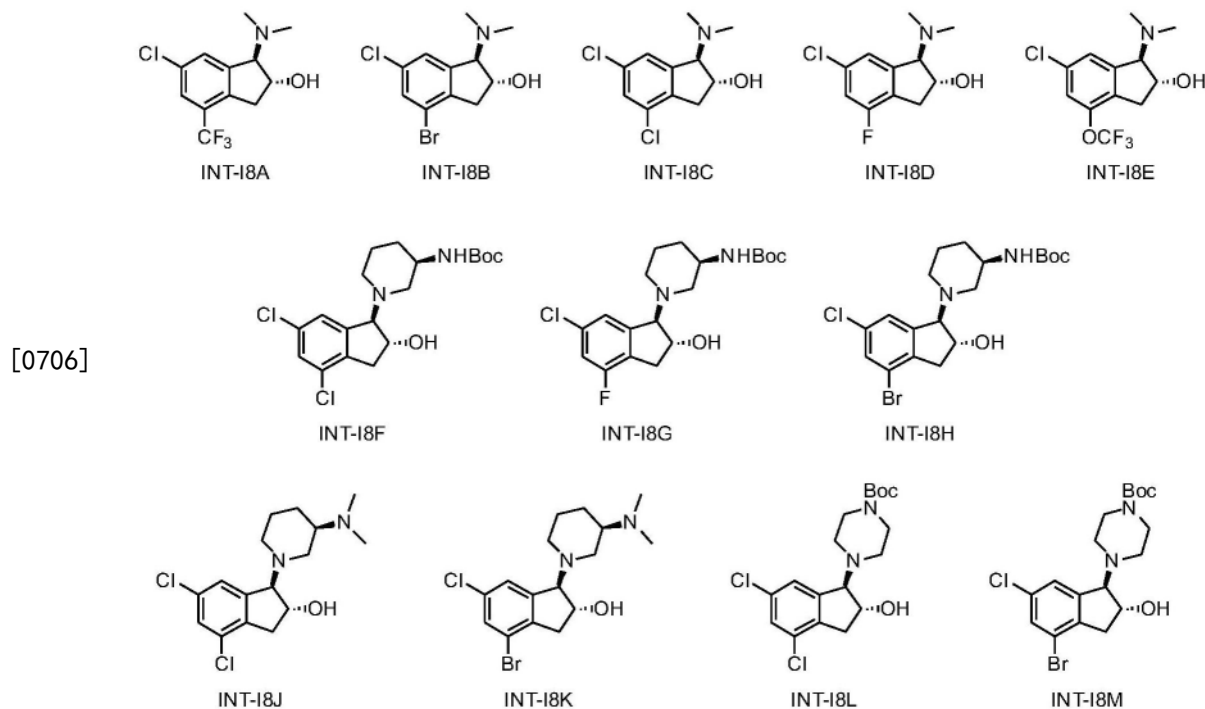


[0702] 氨基茚醇合成的一般方案



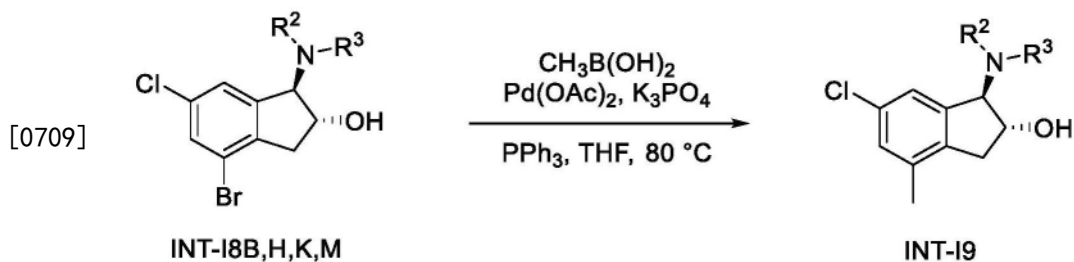
[0704] 向圆底烧瓶中添加环氧化物INT-I7(1当量)、所需的胺 $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ (2当量)和 CH_3CN (0.16M)。将所得溶液加热回流16h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:3-1:2)的硅胶柱上面,得到氨基茚醇INT-I8。

[0705] 通过将上述程序应用于适当的起始环氧化物和胺制成以下中间体:



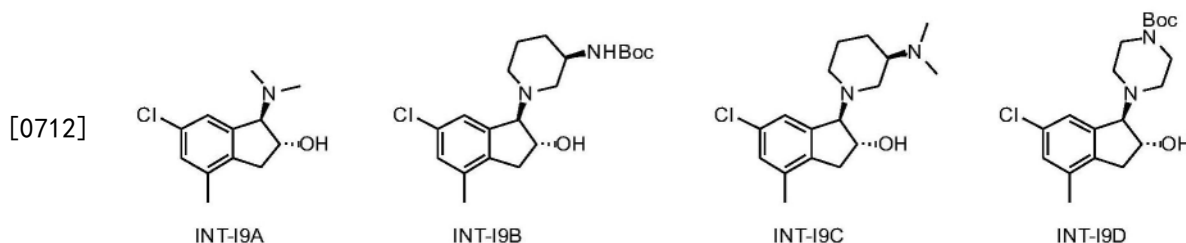
[0707] 氨基茚醇的后续取代

[0708] 方案1:

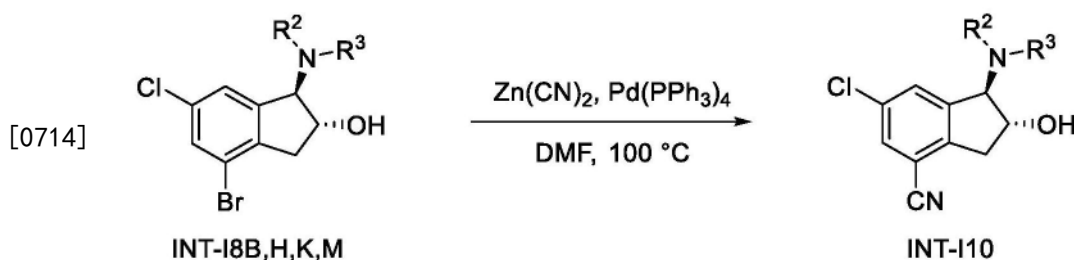


[0710] 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加INT-I8溴化物(1当量)、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ (1.5当量)、 PPh_3 (0.10当量)、 K_3PO_4 (4当量)、四氢呋喃 (0.3M) 和 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.05当量)。将所得溶液在80℃下搅拌2h。然后通过添加 H_2O 淬灭反应,并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇(10:1)的硅胶柱上面。合并收集的级分,并在真空下浓缩,得到4-甲基取代的氨基茛醇INT-I9。

[0711] 通过将上述程序应用于适当的起始4-溴氨基茛醇制成以下中间体:

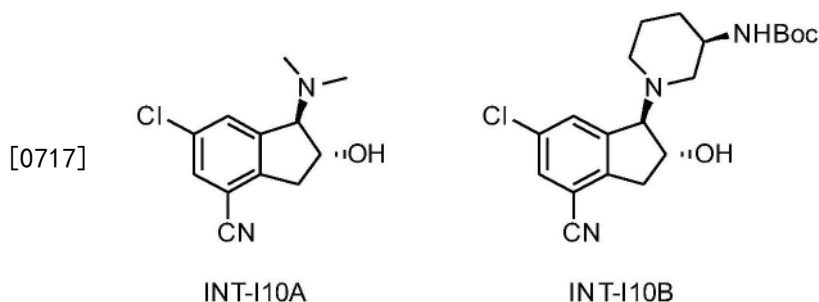


[0713] 方案2:

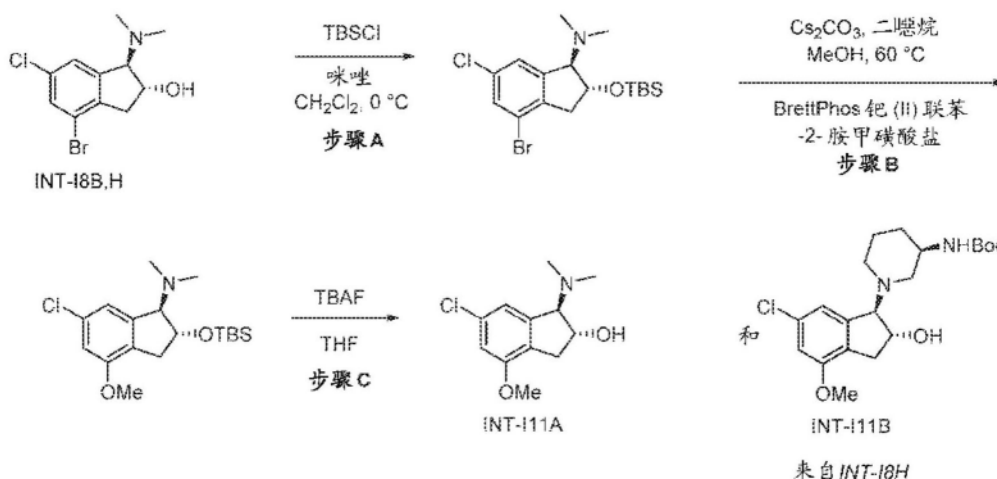


[0715] 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-溴氨基茛醇INT-I8(1当量)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0.60当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.10当量) 和NMP(对该方案DMF) (0.4M)。将所得浆料在95℃下搅拌过夜。将反应浆料冷却,并用3x乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用3x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到4-氰基取代的氨基茛醇INT-I10。

[0716] 通过将上述程序应用于适当的起始4-溴氨基茛醇制成以下中间体:



[0718] 方案3:

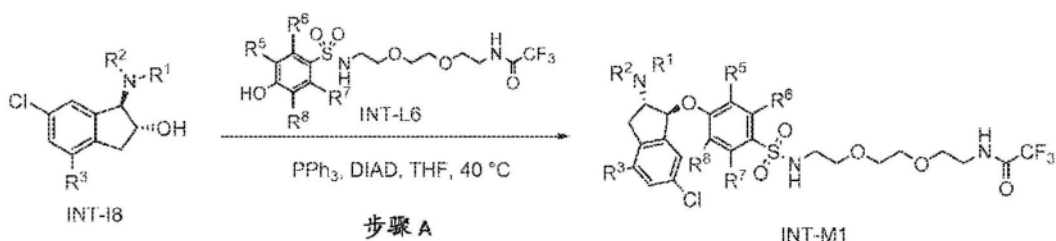


[0720] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-溴氨基茛醇INT-I8B(或INT-I8H)(1当量)、 CH_2Cl_2 (0.25M)和咪唑(3当量)。接着这在 0°C 下分若干批添加TBSCl(1.5当量)。将所得浆料在室温下搅拌过夜。通过添加 H_2O 淬灭反应,并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶柱上面,得到TBS保护的中间体。

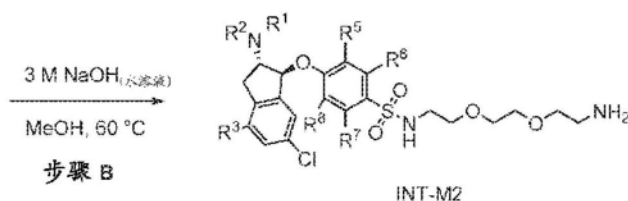
[0721] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加TBS保护的氨基茛醇(1当量)、 Cs_2CO_3 (3当量)和甲醇(8当量)。添加第3代BrettPhos预催化剂(0.05当量)在二噁烷(0.5M)中的溶液。将所得浆料在 60°C 油浴中搅拌2h。通过添加 H_2O 淬灭反应,并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/5)的硅胶柱上面,得到4-甲氧基取代的氨基茛醇TBS-醚。

[0722] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-甲氧基取代的氨基茛醇TBS-醚(1当量)和四氢呋喃(0.5M)。添加TBAF(1.5当量,1M THF溶液),并将所得溶液在室温下搅拌1h。将反应浆料用1:1 EtOAc:Et₂O稀释,并用3 x H_2O 洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/1)的硅胶柱上面,得到4-甲氧基取代的氨基茛醇INT-I11A和B。

[0723] 单体合成的一般方案:



[0724]

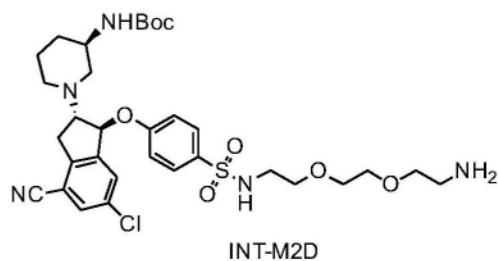
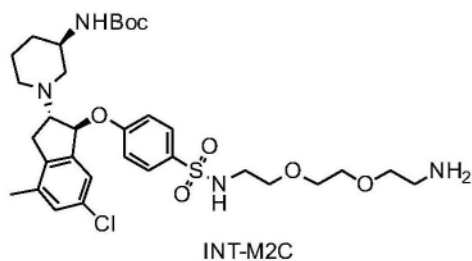
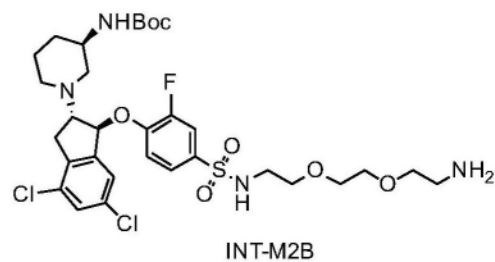
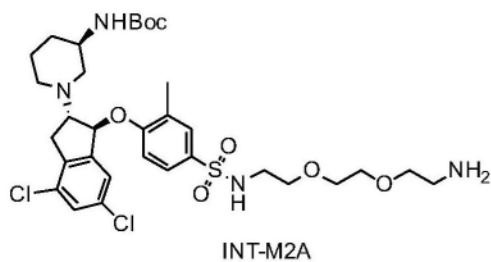


[0725] 步骤A:向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8(1当量)和四氢呋喃(0.2M),接着添加苯酚连接基INT-L6(1.1当量)并加热到 40°C 。向此浆料中添加 PPh_3 (2当量)和DIAD(1.5当

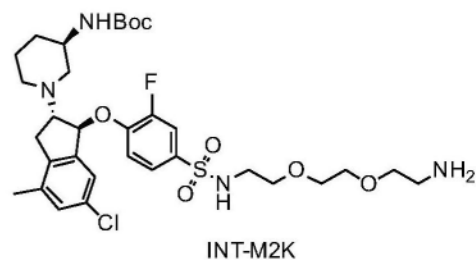
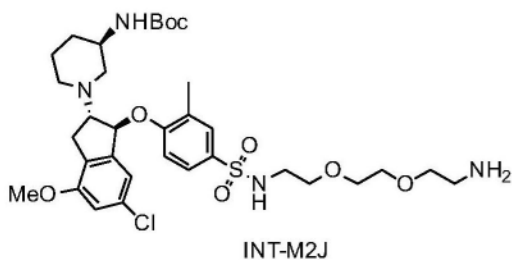
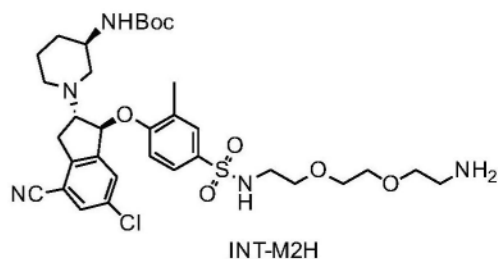
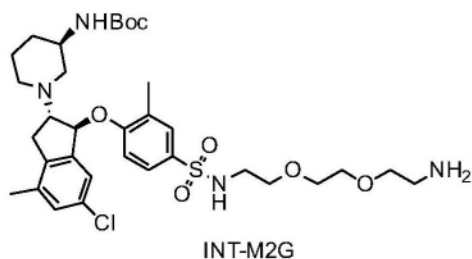
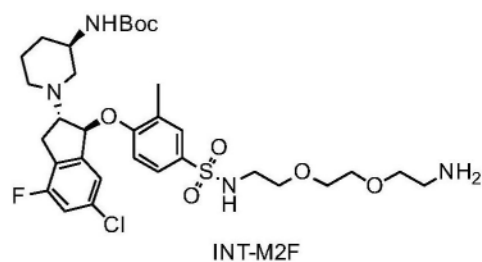
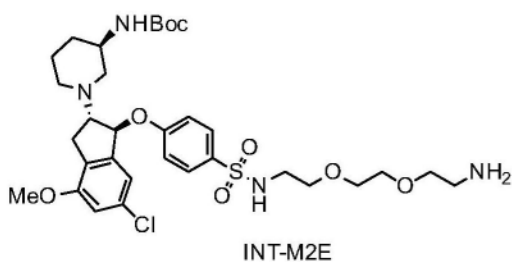
量)。将所得溶液在40℃下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到茚满单体INT-M1。

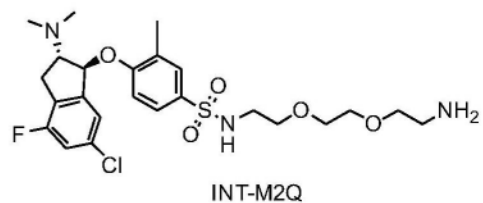
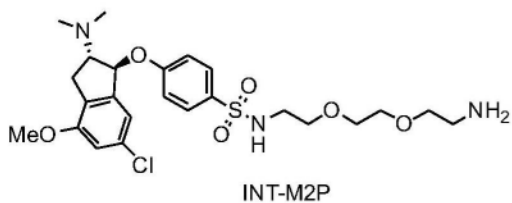
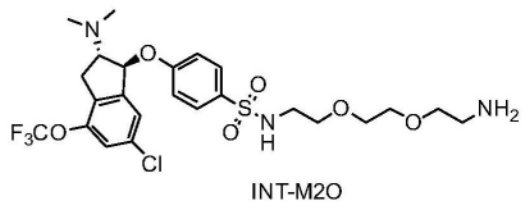
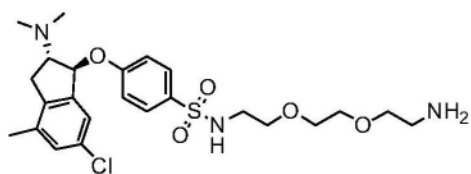
[0726] 步骤B: 向圆底烧瓶中添加茚满单体INT-M1 (1当量)、甲醇(0.1M)和氢氧化钠(3M_(水溶液), 3当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到茚满胺单体INT-M2。

[0727] 通过将上述程序应用于适当的起始氨基茚醇INT-I8和连接基INT-L6制成以下中间体:

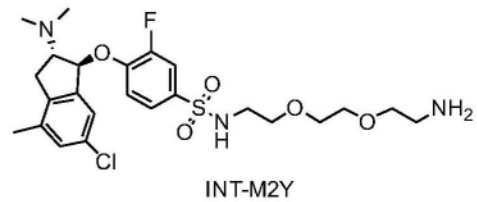
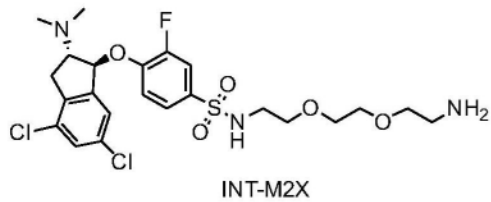
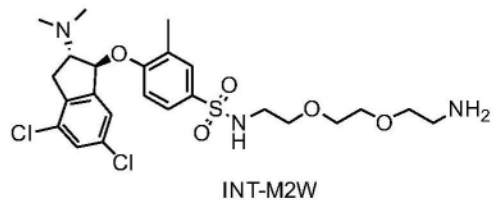
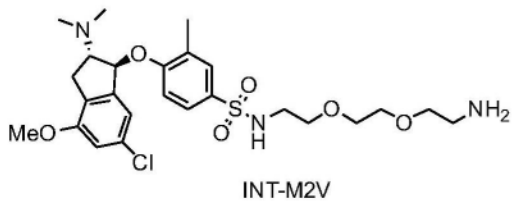
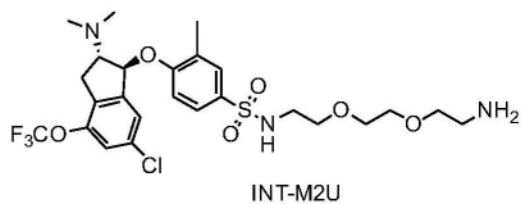
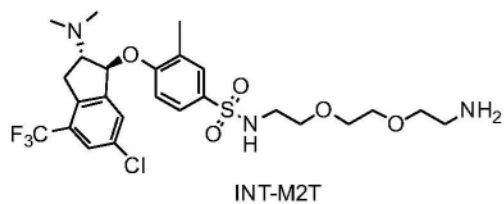
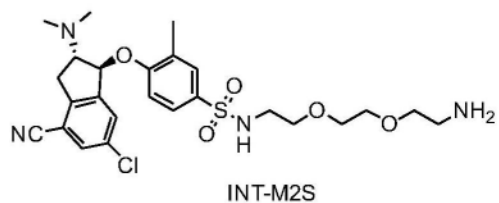
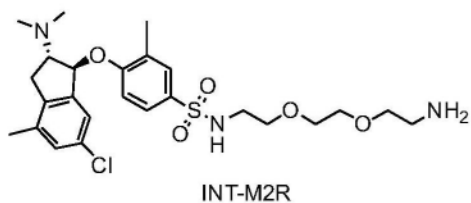


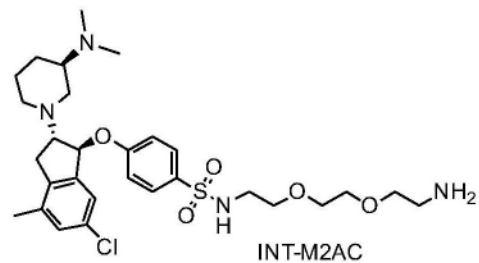
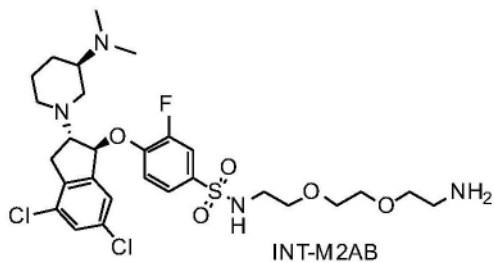
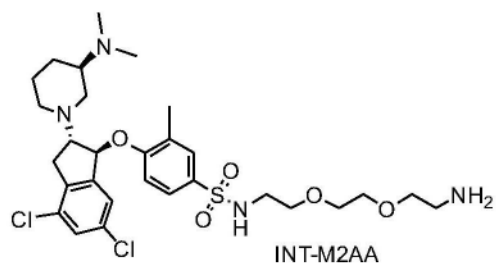
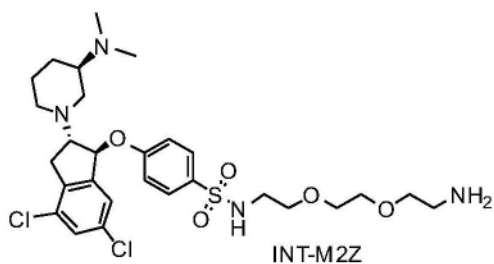
[0728]



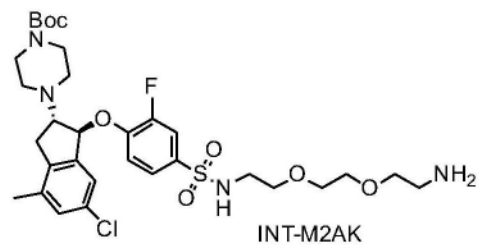
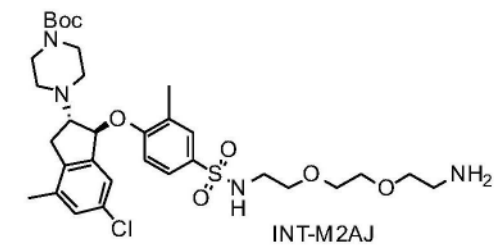
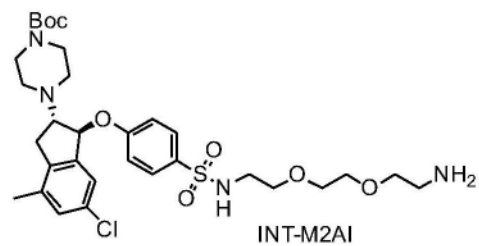
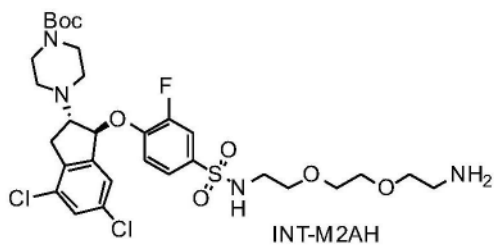
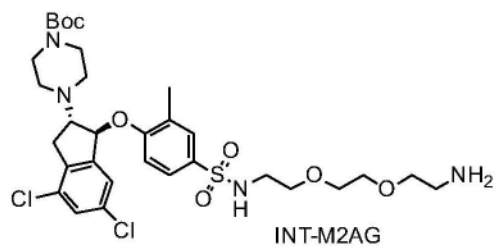
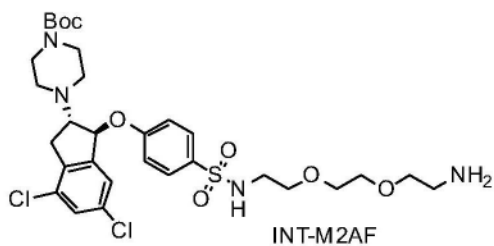
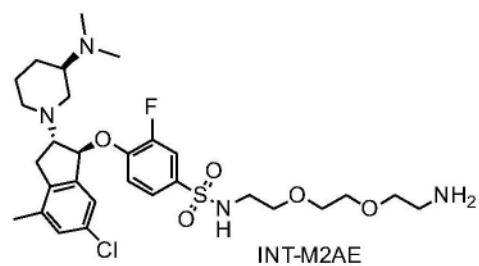
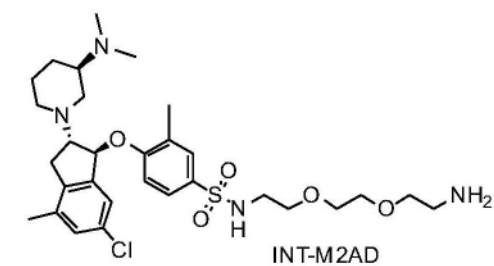


[0729]

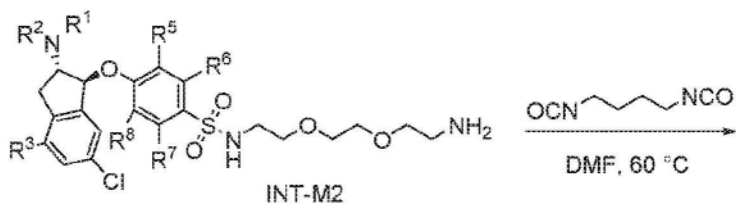




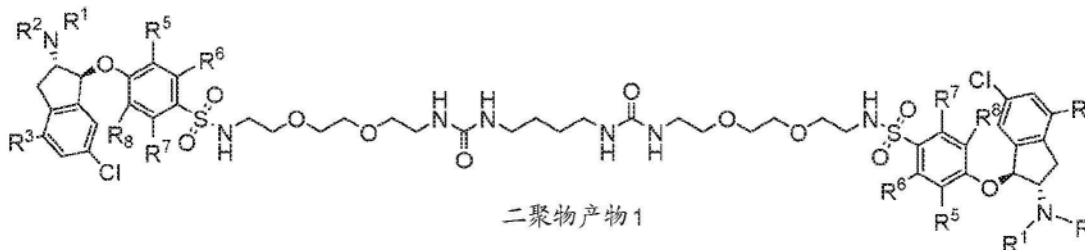
[0730]



[0731] 二聚物形成(非保护类似物)的一般方案:

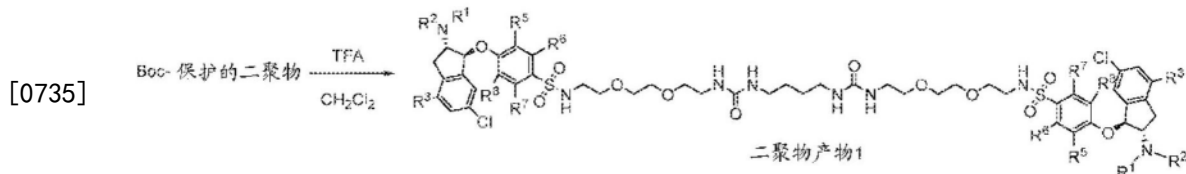


[0732]



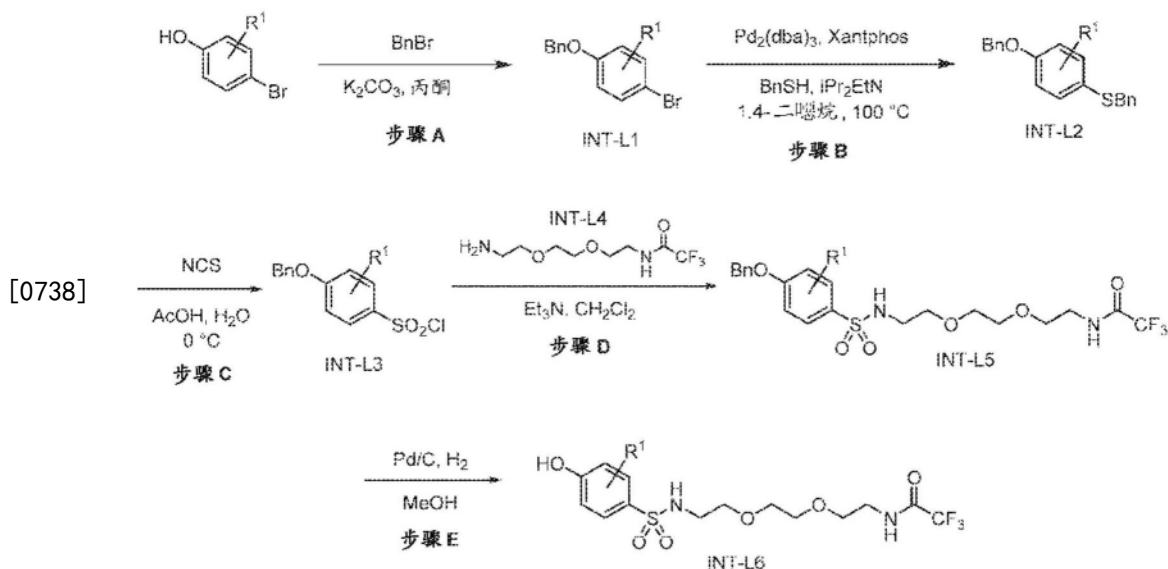
[0733] 向圆底烧瓶中添加INT-M2 (1当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 0.12M) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (0.40当量)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有氯仿/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到所需的二聚物产物1。采用以下条件通过制备型HPLC纯化最终产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN, 8分钟内达到70.0%);检测器,UV 254nm。最终产物通常被分离为TFA盐或交换成盐酸盐。

[0734] 二聚物脱保护的一般方案:



[0736] 向圆底烧瓶中添加Boc-保护的二聚物 (1当量) 和3:1CH₂Cl₂:TFA (~0.05M)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN, 8分钟内达到70.0%);检测器,UV 254nm。最终二聚物产物1通常被分离为TFA盐或交换成盐酸盐。

[0737] 连接基合成的一般方案



[0739] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加所需的取代溴苯酚(1当量)、丙酮(0.45M)、碳酸钾(5当量)和苄基溴(2.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将所得溶液用30mL的H₂O稀释。将所得混合物在真空下浓缩,并用乙酸乙酯萃取。合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到所需的苄基醚INT-L1。

[0740] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加苄基醚INT-L1(1当量)、1,4-二噁烷(0.16M)、N,N-二异丙基乙胺(2当量)、苄硫醇(2当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(0.05当量)和Xantphos(0.10当量)。将所得溶液在100℃下搅拌过夜。将所得浆料在真空下浓缩,并用H₂O稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤,并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到所需的硫醚INT-L2。

[0741] 步骤C:向圆底烧瓶中添加硫醚INT-L2(1当量)、乙酸(0.25M)和水(3当量)。接着这在0℃下分若干批添加N-氯代琥珀酰亚胺(NCS,5当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得浆料在真空下浓缩,并用H₂O稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚的硅胶柱上面,得到磺酰氯INT-L3。

[0742] 步骤D:向圆底烧瓶中添加磺酰氯INT-L3(1当量)、CH₂Cl₂(0.2M)、三乙胺(5当量)和N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-L4,2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩,并用H₂O稀释。将所得浆料用CH₂Cl₂萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(30:1)的硅胶柱上面,得到磺酰胺INT-L5。

[0743] 步骤E:向用惰性H₂气氛吹扫并保持的圆底烧瓶中添加磺酰胺INT-L5(1当量)、甲醇(0.1M)和碳载钯(~10-20%)。将所得浆料在室温下搅拌1h。将固体滤出,并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到所需的苯酚INT-L6。

[0744] 通过将上述程序应用于适当的苯酚制成以下中间体:

CC(=O)NCCOCCOS(=O)(=O)c1ccc(O)cc1CC(F)(F)C(=O)NCCOCCOCCNS(=O)(=O)c1ccc(O)c(F)c1

INT-L6B

CC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F)O

INT-L6C

CC1=C(C)C(=C(C=C1)O)S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F

INT-L6D

CC1=C(C)C(=C(C=C1)S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F)O

INT-L6E

CC1=C(C=C(C=C1C(F)=C(O)C=C1)S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F)C

INT-16F

CC1=CC(=C(C=C1)S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F)C(F)=C(O)C(F)=C1

INT-L6G

CC(=O)NCCOCCOCCNS(=O)(=O)c1cc(F)c(O)c(F)c1

INT-16H

CC(F)(O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F

[INT-L6]

COc1cc(O)ccc1S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F

INT-161

CC1=CC=C(C=C1S(=O)(=O)NCCOCCOCCNC(=O)C(F)(F)F)O

INT-L6K

FC(F)(F)C(=O)NCCOCCOCCNS(=O)(=O)c1ccc(F)c(O)c1

[0745]

[0746] 茛满环氧化物合成的一般方案

(S,S)-雅各布森催化剂
吡啶-N-氧化物, *m*-CPBA
CH₂Cl₂, 0 °C
步骤 G


INT-17

[0748] 步骤A:向用惰性氮气氛吹扫并保持的圆底烧瓶中添加所需的R⁴取代溴化物/碘化物(1当量)、CH₃CN(0.25M)、丙-2-烯酸叔丁酯(当量)、二异丙基乙胺(3当量)、P(o-tol)₃

(0.20当量)和Pd(OAc)₂(0.10当量)。将所得溶液在95℃下搅拌过夜。通过过滤移除固体,并将滤液在真空下浓缩。将所得浆料用水稀释,并用3 x CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:500)的硅胶柱上面,得到肉桂酸酯INT-I1。

[0749] 步骤B:向圆底烧瓶中添加肉桂酸酯INT-I1(1当量)、乙酸乙酯(0.1M)和雷尼Ni。吹扫烧瓶并用H_{2(g)}填充,循环三次,留下一个正H₂气氛。将所得溶液在室温下搅拌2h。将固体滤出,并将所得混合物在真空下浓缩,得到氢化肉桂酸酯INT-I2。

[0750] 步骤C:向圆底烧瓶中添加氢化肉桂酸酯INT-I2(1当量)和2:1CH₂Cl₂:TFA(0.4M)。将所得浆料在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩,并将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(0-10%)的硅胶柱上面。合并收集的级分,并在真空下浓缩,得到氢化肉桂酸INT-I3。

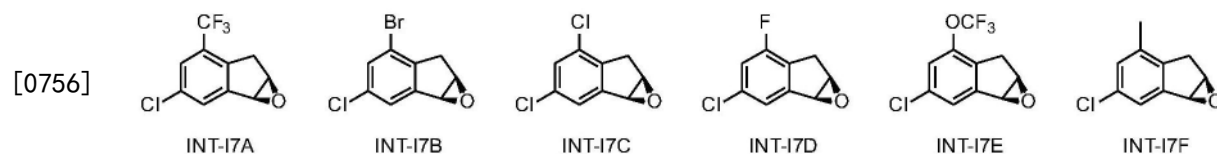
[0751] 步骤D:向3-颈圆底烧瓶中添加氢化肉桂酸INT-I3(1当量)和CH₂Cl₂(0.4M)。将反应浆料冷却到0℃,并用(COCl)₂(2当量)逐滴处理。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得溶液在真空下浓缩。向3-颈圆底烧瓶中添加AlCl₃(2当量)和CH₂Cl₂(0.4M)。将第一步的产物溶解在CH₂Cl₂中,并向此AlCl₃浆料中滴加。将所得溶液在40℃油浴中搅拌2h。然后通过添加2N HCl(水溶液)淬灭反应。将所得溶液用3x CH₂Cl₂萃取,合并有机层,并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(0-1:10)的硅胶柱上面。合并收集的级分,并在真空下浓缩,得到茛满酮INT-I4。

[0752] 步骤E:向圆底烧瓶中添加茛满酮INT-I4(1当量)、甲醇(0.7M)和NaBH₄(2当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。然后通过添加20mL水淬灭反应,并用3 x CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用3x盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到茛醇INT-I5。

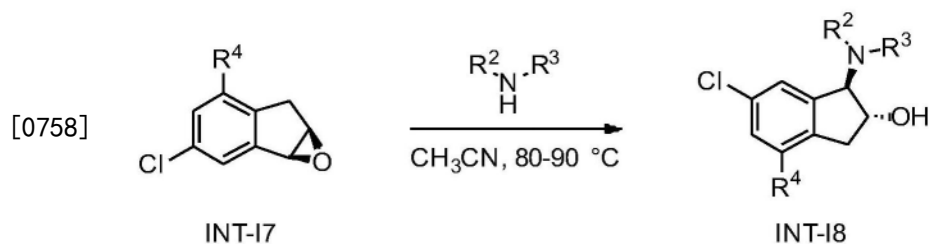
[0753] 步骤F:向圆底烧瓶中添加茛醇INT-I5(1当量)、甲醇(0.5M)和HCl(甲醇的一半体积)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物用甲醇淬灭并在真空下浓缩。将所得浆料用3x正己烷萃取,并将有机层合并。将残留物施加到具有正己烷的硅胶柱上面,得到茛INT-I6。

[0754] 步骤G:向3-颈圆底烧瓶中添加茛INT-I6(1当量)、CH₂Cl₂(0.08M,经硫酸镁干燥)、吡啶N-氧化物(在经硫酸镁干燥的CH₂Cl₂溶液中5当量)和(S,S)-雅各布森催化剂(0.05当量)。将所得溶液在0℃下搅拌10分钟,接着在0℃下分次添加m-CPBA(2当量)。将所得浆料在0℃下再搅拌1h。然后通过添加氢氧化钠(3M(水溶液),大约13当量)淬灭反应。将所得浆料用1 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:30-1:15)的硅胶柱上面,得到环氧化物INT-I7。

[0755] 通过将上述程序应用于适当的起始芳基化合物(可在此顺序的不同阶段通过商业途径获得起始物)制成以下中间体:

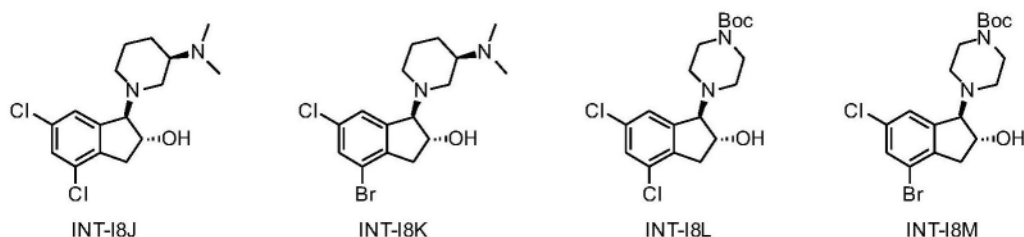
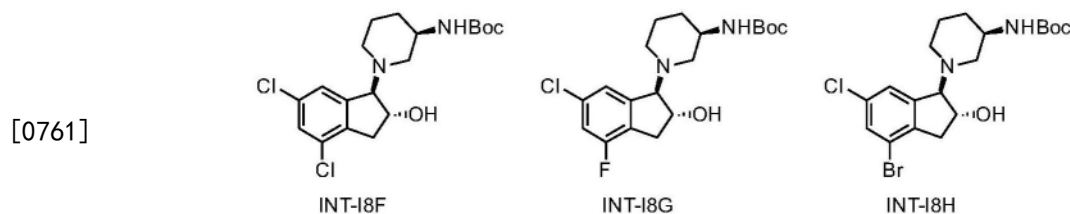
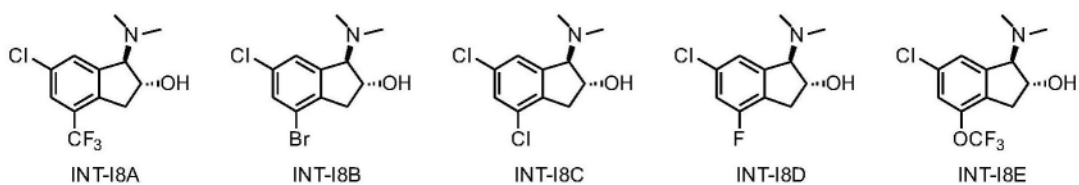


[0757] 氨基茛醇合成的一般方案



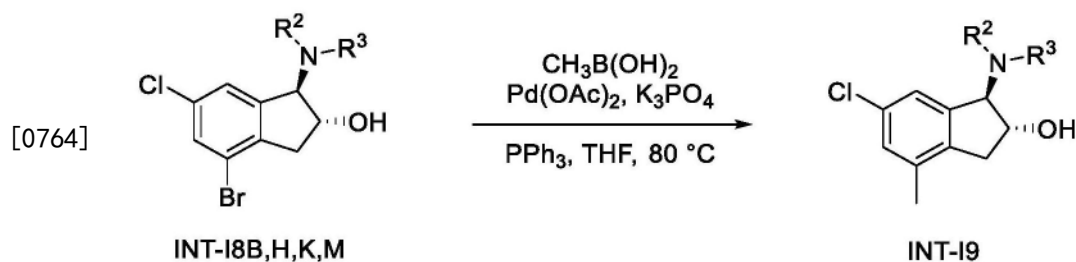
[0759] 向圆底烧瓶中添加环氧化物INT-I7 (1当量)、所需的胺 R^2R^3NH (2当量) 和 CH_3CN (0.16M)。将所得溶液加热回流16h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (1:3-1:2) 的硅胶柱上面, 得到氨基茛醇INT-I8。

[0760] 通过将上述程序应用于适当的起始环氧化物和胺制成以下中间体:



[0762] 氨基茛醇的后续取代

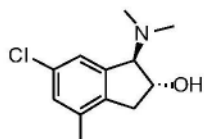
[0763] 方案1:



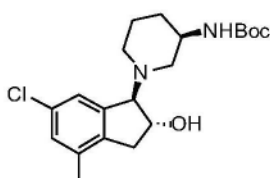
[0765] 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加INT-I8溴化物 (1当量)、 $CH_3B(OH)_2$ (1.5当量)、 PPh_3 (0.10当量)、 K_3PO_4 (4当量)、四氢呋喃 (0.3M) 和 $Pd(OAc)_2$ (0.05当量)。将所得溶液在80 °C下搅拌2h。然后通过添加 H_2O 淬灭反应, 并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面。合并收集的级分, 并在真空下浓缩, 得到4-甲基取代的氨基茛醇INT-I9。

[0766] 通过将上述程序应用于适当的起始4-溴氨基茛醇制成以下中间体:

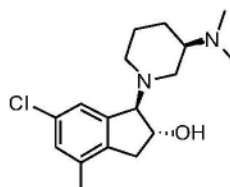
[0767]



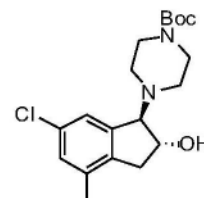
INT-I9A



INT-I9B



INT-I9C



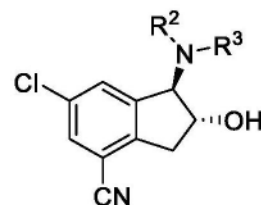
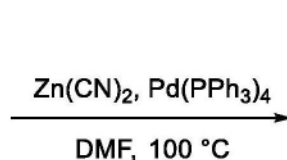
INT-I9D

[0768] 方案2:

[0769]



INT-I8B,H,K,M

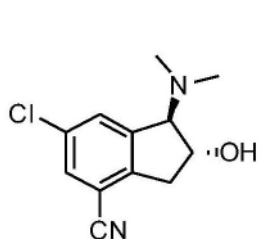


INT-I10

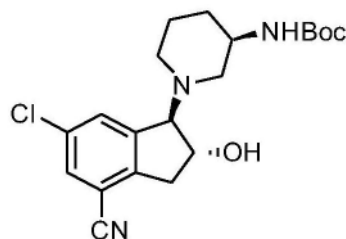
[0770] 向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-溴氨基茛醇INT-I8 (1当量)、Zn(CN)₂ (0.60当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.10当量) 和NMP (对该方案DMF) (0.4M)。将所得浆料在95℃下搅拌过夜。将反应浆料冷却,并用3x乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用3x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到4-氰基取代的氨基茛醇INT-I10。

[0771] 通过将上述程序应用于适当的起始4-溴氨基茛醇制成以下中间体:

[0772]

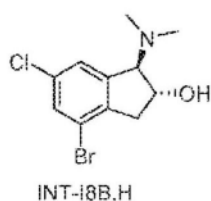


INT-I10A

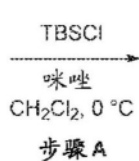


INT-I10B

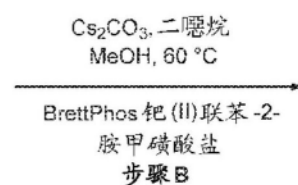
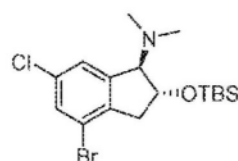
[0773] 方案3:



INT-I8B,H

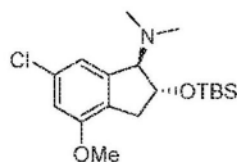


步骤A

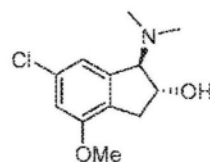


步骤B

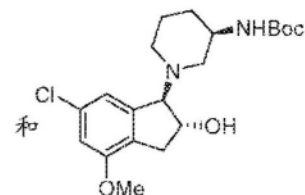
[0774]



步骤C



INT-I11A



INT-I11B

来自INT-I8H

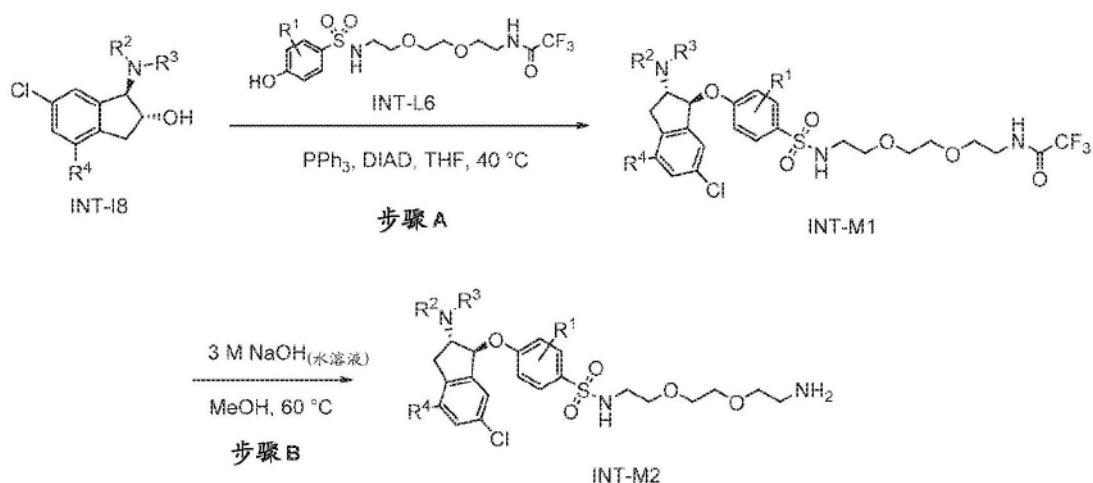
[0775] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-溴氨基茛醇INT-I8B (或INT-I8H) (1当量)、CH₂Cl₂ (0.25M) 和咪唑 (3当量)。接着这在0℃下分若干批添加TBSCl (1.5

当量)。将所得浆料在室温下搅拌过夜。通过添加 H_2O 淬灭反应,并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶柱上面,得到TBS保护的中间体。

[0776] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加TBS保护的氨基茛醇(1当量)、 Cs_2CO_3 (3当量)和甲醇(8当量)。添加第3代BrettPhos预催化剂(0.05当量)在二噁烷(0.5M)中的溶液。将所得浆料在60℃油浴中搅拌2h。通过添加 H_2O 淬灭反应,并用3x乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/5)的硅胶柱上面,得到4-甲氧基取代的氨基茛醇TBS-醚。

[0777] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加4-甲氧基取代的氨基茛醇TBS-醚(1当量)和四氢呋喃(0.5M)。添加TBAF(1.5当量,1M THF溶液),并将所得溶液在室温下搅拌1h。将反应浆料用1:1 EtOAc:Et₂O稀释,并用3 x H_2O 洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/1)的硅胶柱上面,得到4-甲氧基取代的氨基茛醇INT-I11A和B。

[0778] 单体合成的一般方案:

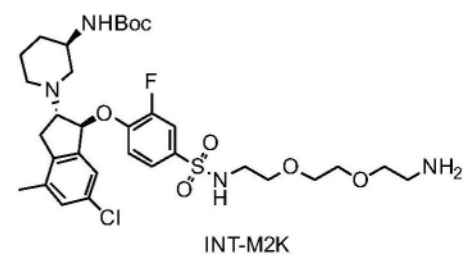
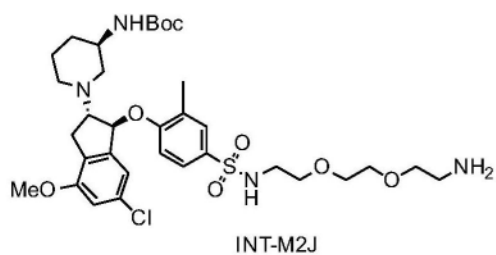
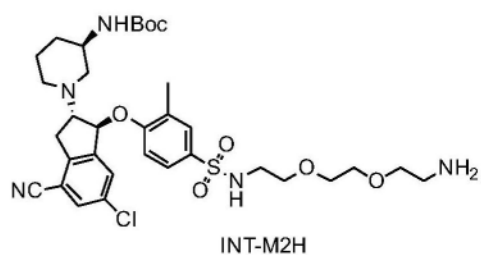
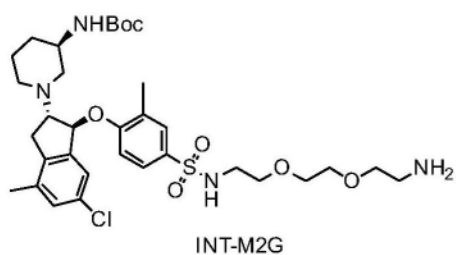
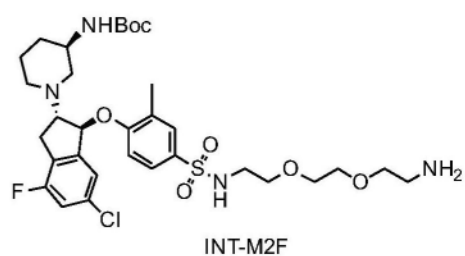
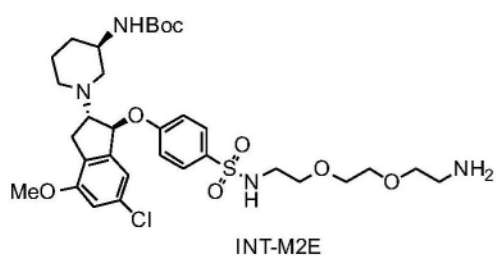
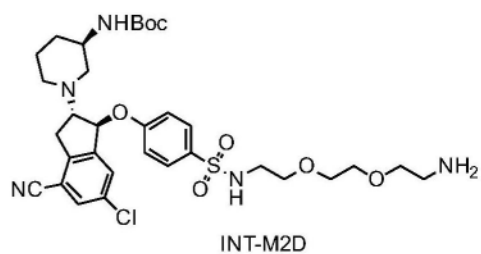
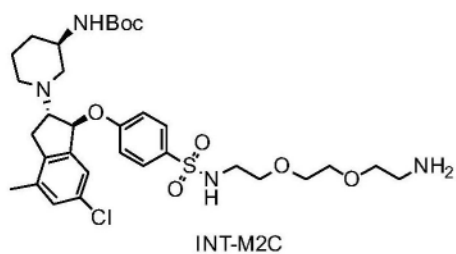
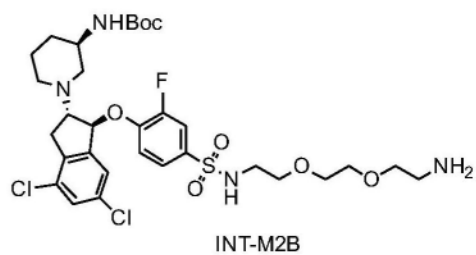
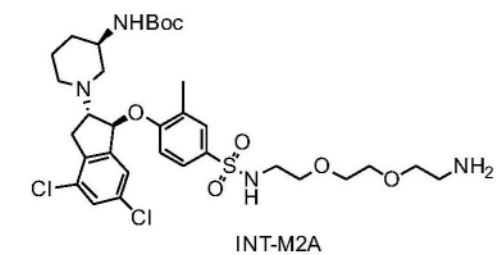


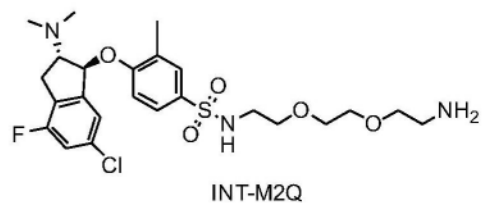
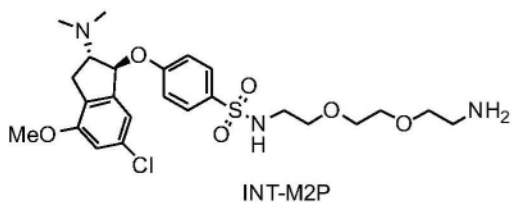
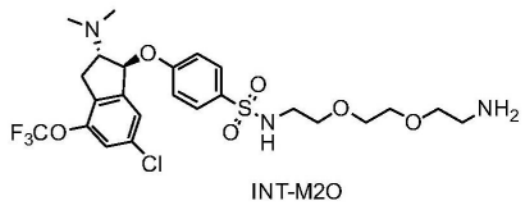
[0780] 步骤A:向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8(1当量)和四氢呋喃(0.2M),接着添加苯酚连接基INT-L6(1.1当量)并加热到40℃。向此浆料中添加 PPh_3 (2当量)和DIAD(1.5当量)。将所得溶液在40℃下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩,并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到茛满单体INT-M1。

[0781] 步骤B:向圆底烧瓶中添加茛满单体INT-M1(1当量)、甲醇(0.1M)和氢氧化钠(3M_(水溶液),3当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩,并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到茛满胺单体INT-M2。

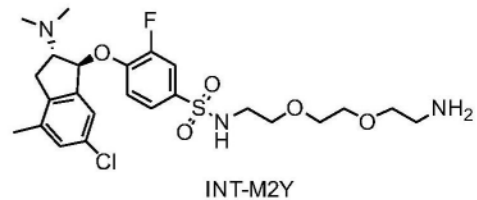
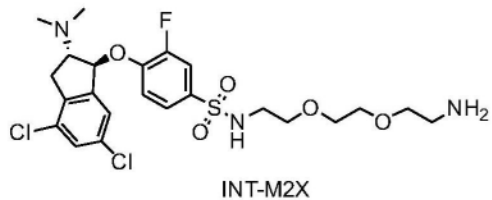
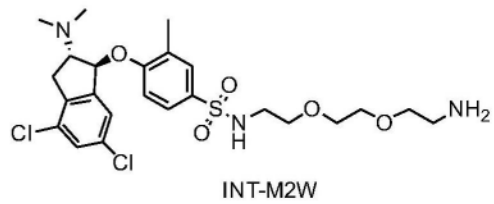
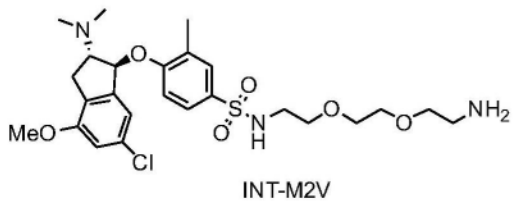
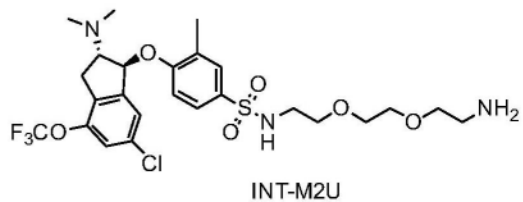
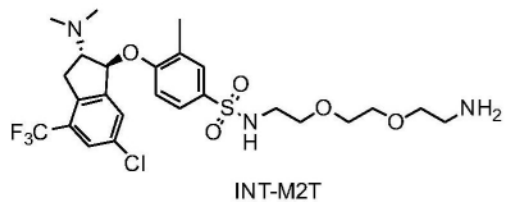
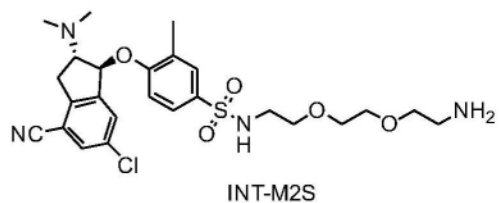
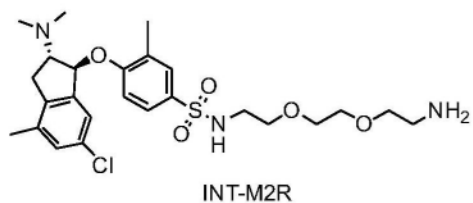
[0782] 通过将上述程序应用于适当的起始氨基茛醇INT-I8和连接基INT-L6制成以下中间体:

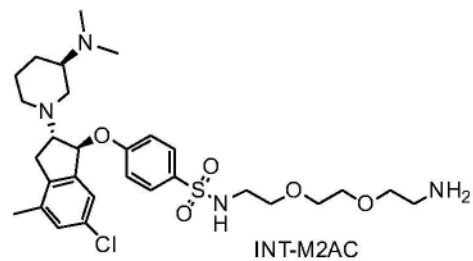
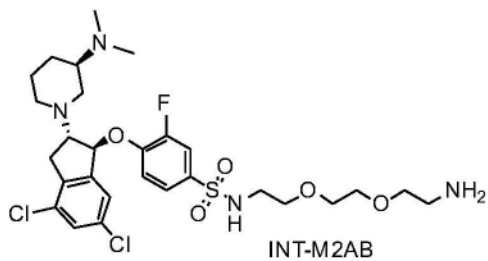
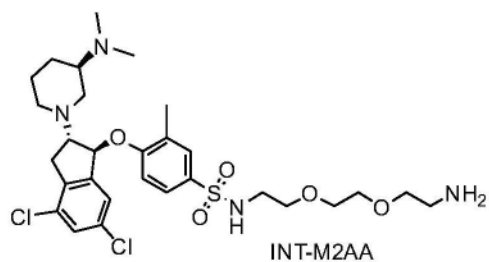
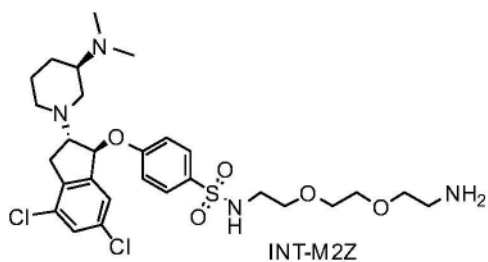
[0783]



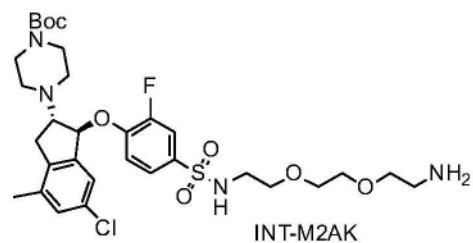
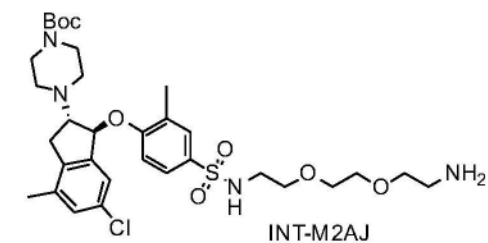
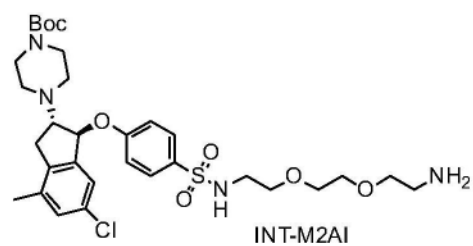
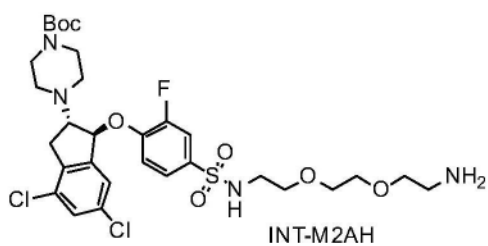
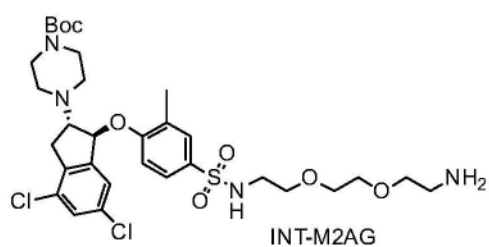
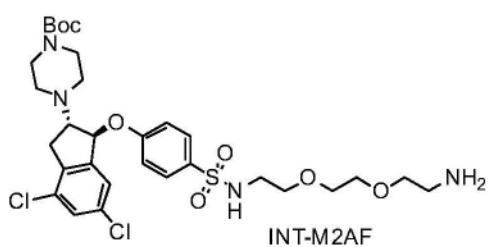
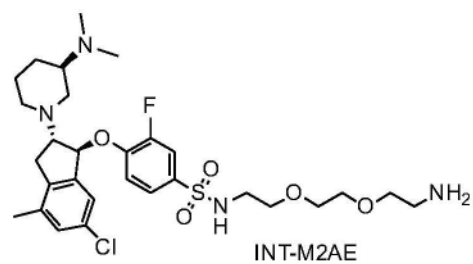
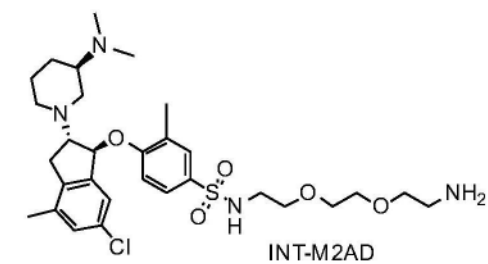


[0784]

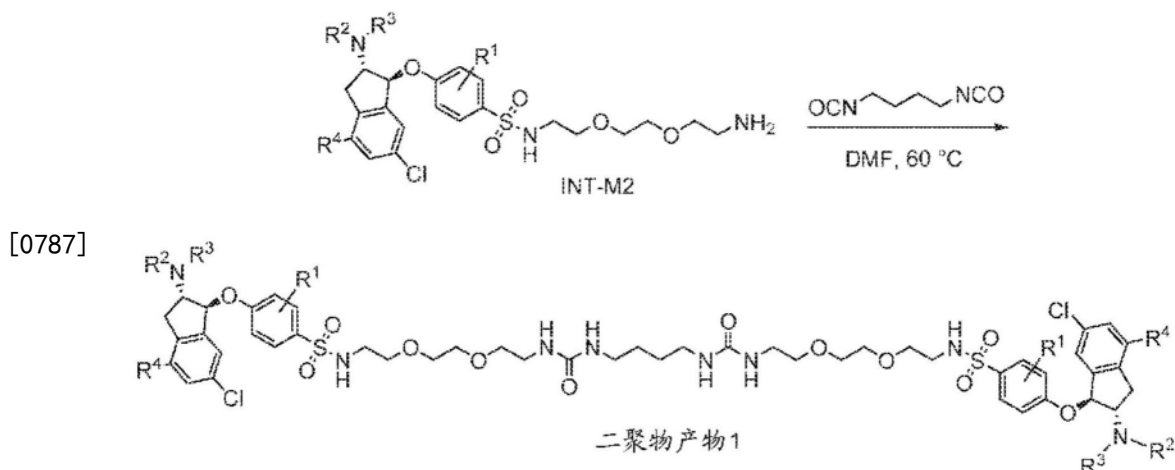




[0785]

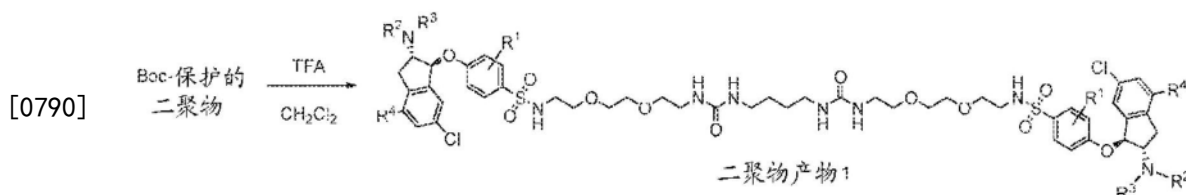


[0786] 二聚物形成(非保护类似物)的一般方案:



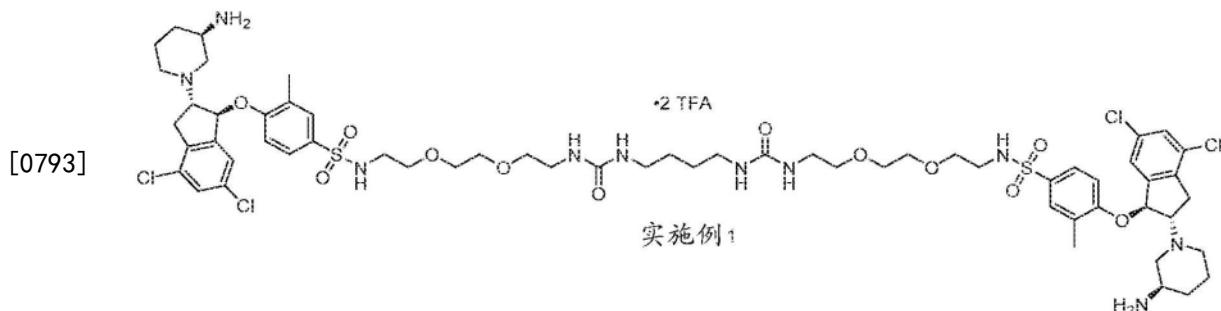
[0788] 向圆底烧瓶中添加INT-M2 (1当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 0.12M) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (0.40当量)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有氯仿/甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面,得到所需的二聚物产物1。采用以下条件通过制备型HPLC纯化最终产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm;流动相,水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (10.0% CH₃CN, 8分钟内达到70.0%);检测器,UV 254nm。最终产物通常被分离为TFA盐或交换成盐酸盐。

[0789] 二聚物脱保护的一般方案:



[0791] 向圆底烧瓶中添加Boc-保护的二聚物 (1当量) 和3:1CH₂Cl₂:TFA (~0.05M)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm;流动相,水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (10.0% CH₃CN, 8分钟内达到70.0%);检测器,UV 254nm。最终二聚物产物1通常被分离为TFA盐或交换成盐酸盐。

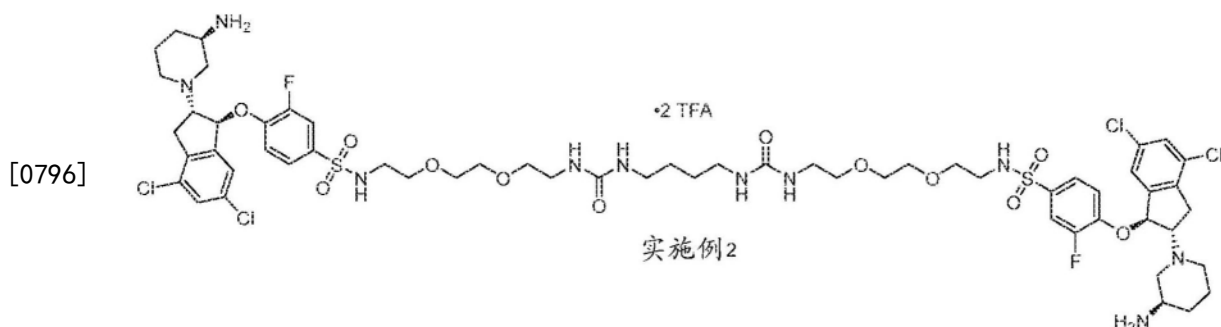
[0792] 实施例1:1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0794] 根据上述一般方案由INT-M2A制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,

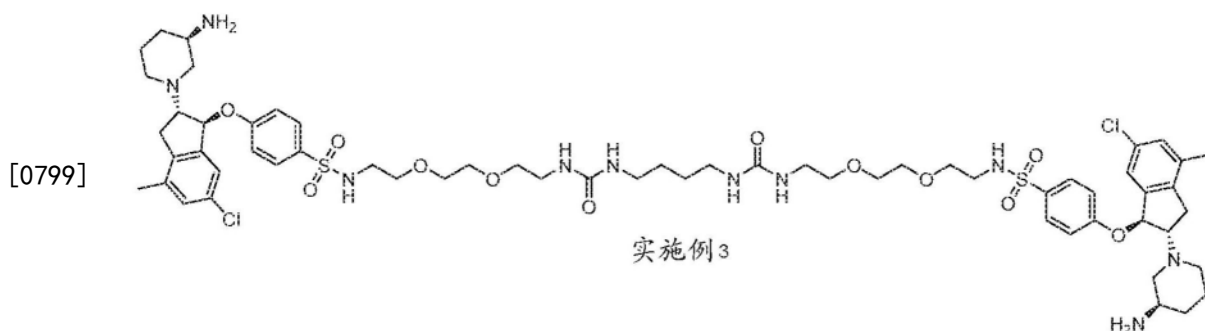
XBridge Shield RP18 OBD柱, 19*250mm, 10 μ m; 流动相, 水 (0.05% HCl) 和CH₃CN (26.0% CH₃CN, 8分钟内达到47.0%); 检测器, UV 254nm. 这样得到695.3mg (38%) 标题化合物, 为浅黄色固体。MS (m/z): 1343.4 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.74 (s, 2H), 7.82 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.49 (t, J=8.4Hz, 4H), 7.12 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.68-3.42 (m, 20H), 3.33-3.29 (m, 6H), 3.28-3.00 (m, 12H), 2.85 (s, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.01 (s, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.67 (d, J=9.6Hz, 2H), 1.50 (s, 2H)。

[0795] 实施例2: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲, 双(三氟乙酸)



[0797] 根据上述一般方案由INT-M2B通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XSelect CSH制备型C18 OBD柱, 19*150mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (15% CH₃CN, 8分钟内达到45%); 检测器, UV 254nm. 这样得到192.6mg (56%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1351 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 8.50 (s, 2H), 7.76-7.56 (m, 6H), 7.45 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.20 (d, J=1.7Hz, 2H), 6.01 (d, J=5.2Hz, 2H), 3.71 (td, J=7.1, 5.1Hz, 2H), 3.62-3.46 (m, 16H), 3.31-3.17 (m, 6H), 3.09 (dd, J=6.2, 4.3Hz, 8H), 2.99 (dd, J=16.8, 6.8Hz, 2H), 2.88 (d, J=11.4Hz, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.60-2.48 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.68-1.42 (m, 8H)。

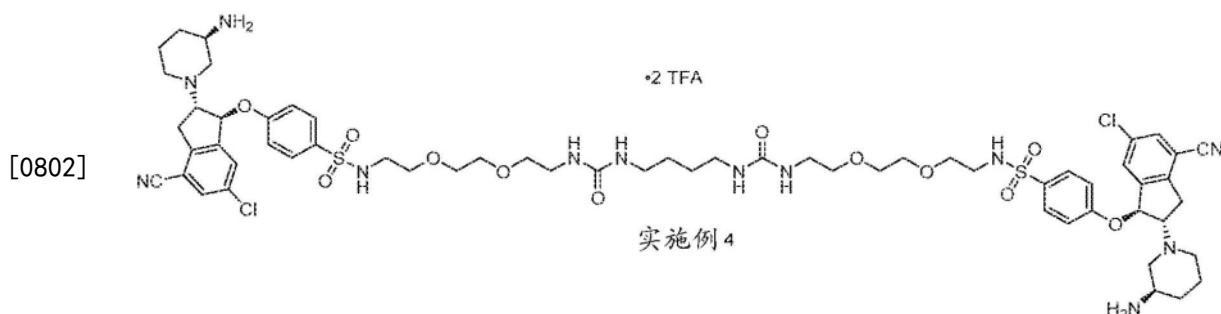
[0798] 实施例3: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0800] 根据上述一般方案由INT-M2C通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05%

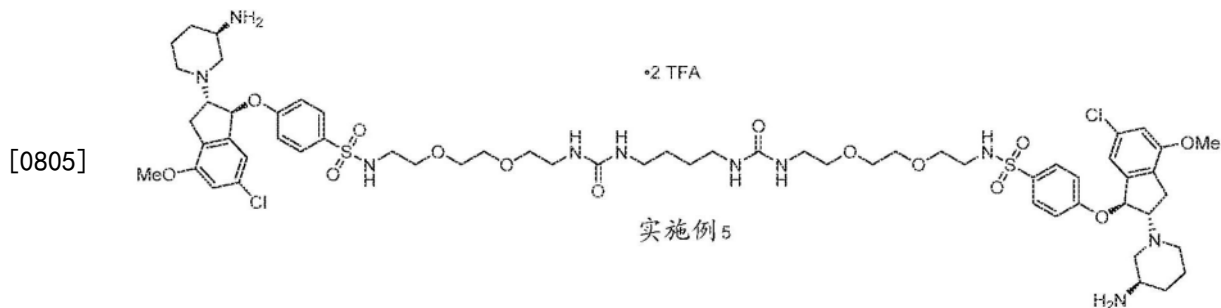
TFA) 和 CH_3CN (10.0% CH_3CN , 8分钟内达到70.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到42.3mg (26%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.91-7.83 (m, 4H), 7.32-7.25 (m, 4H), 7.18 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=1.7\text{Hz}$, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.61-3.46 (m, 16H), 3.38 (s, 1H), 3.27 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 3.19 (d, $J=17.9\text{Hz}$, 4H), 3.09 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 8H), 2.93 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.63 (s, 4H), 2.30 (s, 6H), 1.92 (s, 3H), 1.86 (s, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.59 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

[0801] 实施例4: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0803] 根据上述一般方案由INT-M2D通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和 CH_3CN (25.0% CH_3CN , 8分钟内达到45.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到143.9mg (71%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1296 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.85 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 4H), 7.75 (d, $J=1.9\text{Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 4H), 6.02 (d, $J=5.5\text{Hz}$, 2H), 3.72 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 2H), 3.59-3.42 (m, 16H), 3.41-3.29 (m, 1H), 3.24 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 3H), 3.20-2.99 (m, 11H), 2.89 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 2.66-2.52 (m, 7H), 1.87 (s, 4H), 1.44 (s, 4H)。

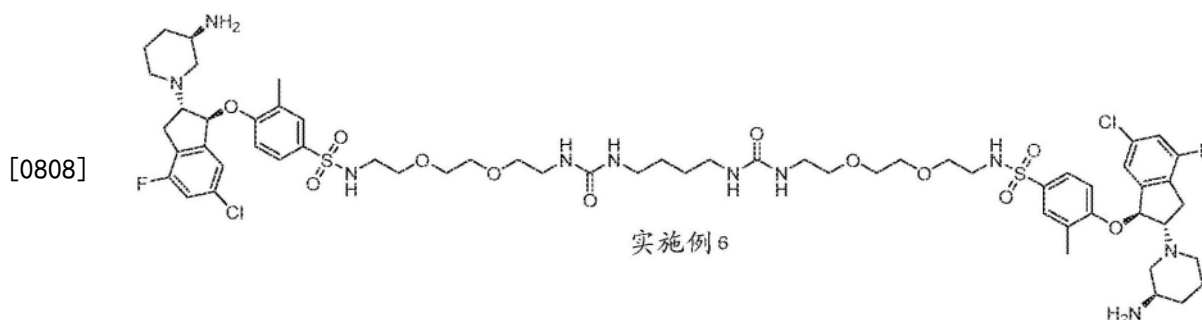
[0804] 实施例5: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0806] 根据上述一般方案由INT-M2E通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和 CH_3CN (18.0% CH_3CN , 8分钟内达到32.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到227.2mg

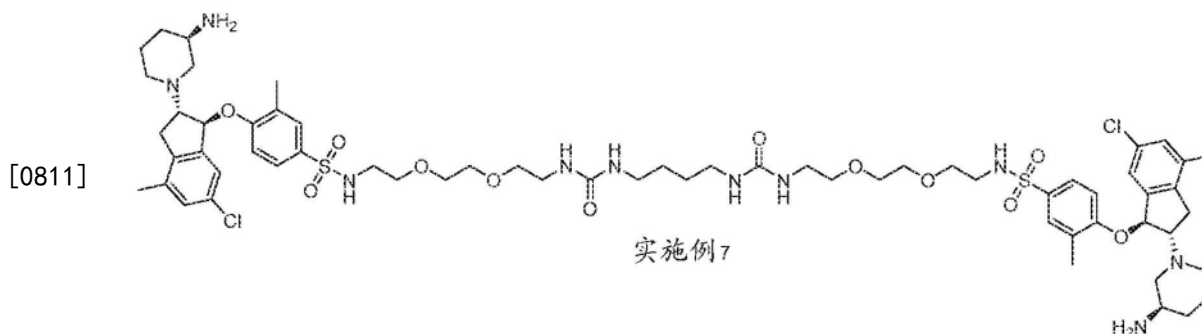
(74%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 135 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.88 (d, J=8.3Hz, 4H), 7.34-7.26 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.09 (d, J=19.2Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.61-3.46 (m, 17H), 3.42 (s, 2H), 3.28 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.13-3.04 (m, 8H), 2.72 (s, 6H), 1.96 (s, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

[0807] 实施例6: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0809] 根据上述一般方案由INT-M2F通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm; 流动相, 水 (0.05% HCl) 和CH₃CN (34% CH₃CN, 8分钟内达到54%); 检测器, UV 254nm。这样得到168.1mg (51%) 标题化合物, 为浅黄色固体。MS (m/z): 1311.45 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.85 (d, J=2.4Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.77 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.54 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.89-3.70 (m, 8H), 3.57-3.49 (m, 17H), 3.31-3.23 (m, 10H), 3.18-3.08 (m, 9H), 2.30 (s, 6H), 2.19-2.07 (m, 6H), 1.75 (s, 2H), 1.48 (s, 4H)。

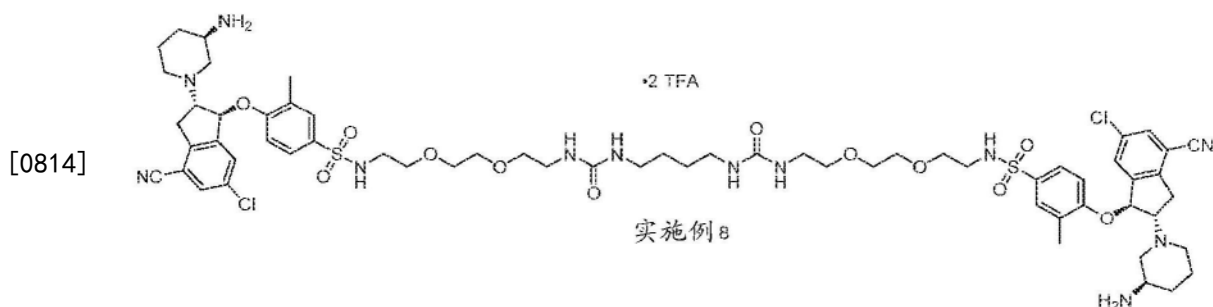
[0810] 实施例7: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0812] 根据上述一般方案由INT-M2G通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XSelect CSH制备型C18 OBD柱, 19*150mm, 5um; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (16.0% CH₃CN, 8分钟内达到40.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到157mg (52%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1301 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.77 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.70 (s, 2H), 7.44 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.97 (d, J=

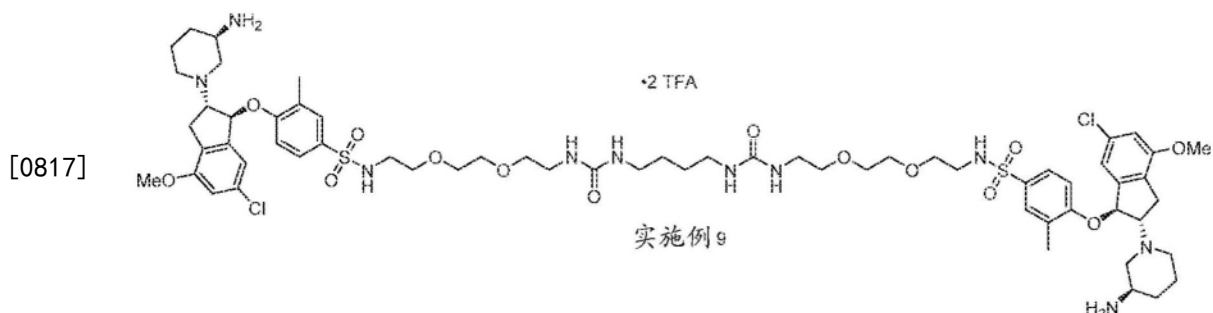
6.5Hz, 2H), 3.28 (t, J=5.4Hz, 6H), 3.08 (dt, J=10.9, 5.5Hz, 10H), 2.94 (s, 4H), 2.73 (s, 5H), 3.61-3.46 (m, 16H), 2.27 (d, J=22.7Hz, 13H), 1.95 (s, 5H), 1.67 (d, J=49.5Hz, 5H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

[0813] 实施例8: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0815] 根据上述一般方案由INT-M2H通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (24.0% CH₃CN, 7分钟内达到41.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到30.1mg (25%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 661.7 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.81-7.68 (m, 6H), 7.50-7.42 (m, 4H), 6.08 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.78 (d, J=8.2Hz, 2H), 3.53 (dtd, J=22.6, 5.4, 2.5Hz, 16H), 3.45-3.33 (m, 6H), 3.27 (d, J=5.5Hz, 3H), 3.18 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.13-3.02 (m, 8H), 2.92 (s, 2H), 2.66 (d, J=27.7Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.69-1.55 (m, 4H), 1.46 (p, J=3.2Hz, 4H)。

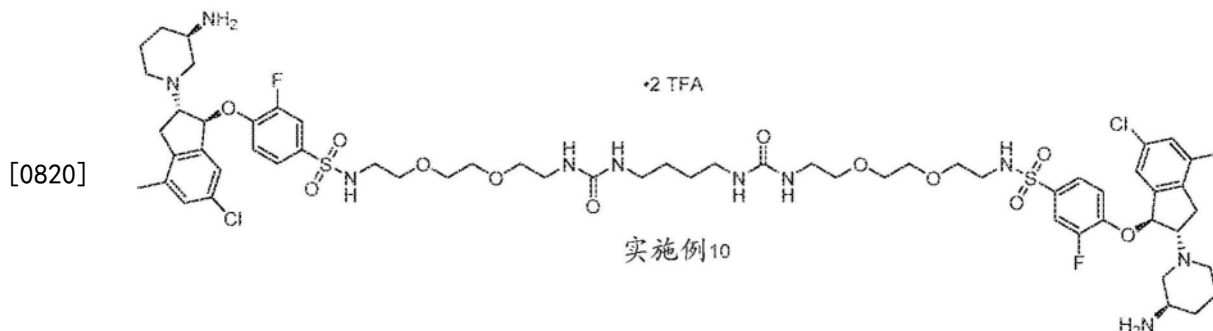
[0816] 实施例9: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0818] 根据上述一般方案由INT-M2J通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (30.0% CH₃CN, 12分钟内达到38.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到19.5mg (13%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1334 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.81-

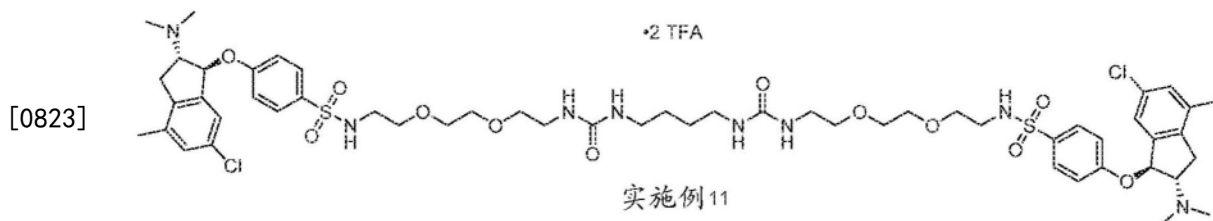
7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, $J=2.4, 1.0\text{Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.94 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 2H), 6.75 (d, $J=1.5\text{Hz}$, 2H), 6.03 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.61-3.46 (m, 15H), 3.38 (dd, $J=7.9, 4.4\text{Hz}$, 2H), 3.32-3.16 (m, 5H), 3.08 (dt, $J=11.0, 5.7\text{Hz}$, 8H), 2.98 (d, $J=11.5\text{Hz}$, 2H), 2.92-2.78 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.93 (s, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

[0819] 实施例10: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0821] 根据上述一般方案由INT-M2K通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (29.0% CH_3CN ,10分钟内达到33.0%);检测器,UV 254nm。这样得到302.6mg (59%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1309 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.77-7.55 (m, 6H), 7.21 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.00 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 6.15 (s, 2H), 4.89 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.62-3.46 (m, 15H), 3.41 (s, 3H), 3.28 (t, $J=5.4\text{Hz}$, 4H), 3.10 (q, $J=5.4\text{Hz}$, 8H), 3.03-2.94 (m, 3H), 2.73 (s, 4H), 2.31 (s, 5H), 1.98 (s, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.60 (d, $J=10.8\text{Hz}$, 2H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

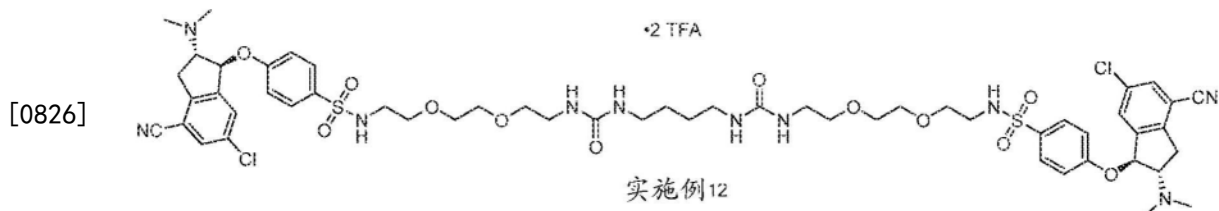
[0822] 实施例11: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0824] 根据上述一般方案由INT-M2L通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (25.0% CH_3CN ,12分钟内达到32.0%);检测器,UV 254nm。这样得到278.8mg (21%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1163.45 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.96-7.88 (m, 4H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.39 (d, $J=6.7\text{Hz}$, 2H), 4.35 (q, $J=$

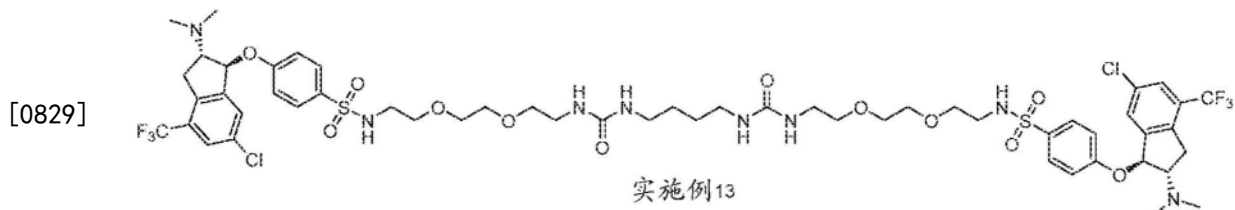
8.1Hz, 2H), 3.62-3.45 (m, 18H), 3.27 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.18-3.01 (m, 22H), 2.33 (s, 6H), 1.45 (p, J=3.4Hz, 4H)。

[0825] 实施例12: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0827] 根据上述一般方案由INT-M2M通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5um; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (25% CH₃CN, 9分钟内达到45%); 检测器, UV 254nm。这样得到165.8mg (41%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1185 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.98-7.86 (m, 6H), 7.45 (s, 2H), 7.43-7.34 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.50 (q, J=8.0Hz, 2H), 3.79 (dd, J=16.6, 8.4Hz, 2H), 3.61-3.37 (m, 18H), 3.27 (t, J=5.4Hz, 3H), 3.07 (d, J=12.7Hz, 20H), 1.50-1.42 (m, 4H)。

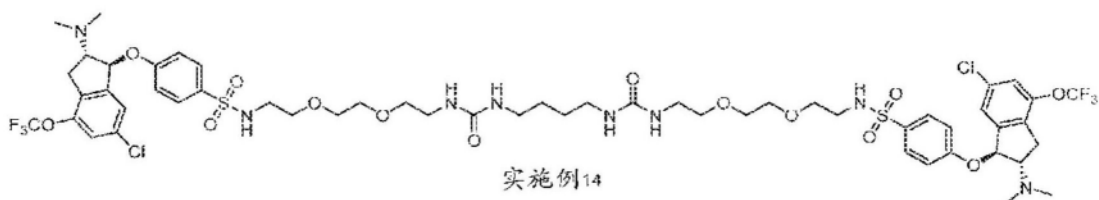
[0828] 实施例13: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0830] 根据上述一般方案由INT-M2N通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm; 流动相, 水 (10mmol/L NH₄HCO₃) 和CH₃CN (80.0% CH₃CN, 10分钟内达到90.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到41.6mg (7%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1371.2 [M+100]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 8.01 (s, 2H), 7.91-7.88 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 6H), 5.97 (d, J=5.6Hz, 2H), 3.71 (q, J=8.0Hz, 2H), 3.60-3.50 (m, 19H), 3.33-3.26 (m, 5H), 3.12-3.08 (m, 8H), 2.37 (s, 12H), 1.50-1.31 (m, 5H)。

[0831] 实施例14: 1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲

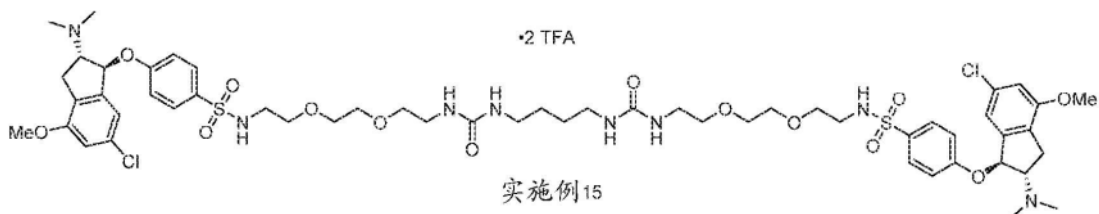
[0832]



[0833] 根据上述一般方案由INT-M20通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和 CH_3CN (80.0% CH_3CN ,10分钟内达到90.0%);检测器,UV 254nm。这样得到26.5mg(13%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1403.15 $[\text{M}+100]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ :7.87(d,J=8.8Hz,4H),7.61(s,2H),7.32(d,J=8.8Hz,4H),7.19(s,2H),5.97(d,J=6.0Hz,2H),3.93(q,J=8.1Hz,2H),3.57-3.47(m,19H),3.30(s,6H),3.15-3.05(m,9H),2.34(s,12H),1.47(s,4H)。 ^{19}F NMR(甲醇- d_4 ,376MHz) δ :76.92(s,6F)。

[0834] 实施例15:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)

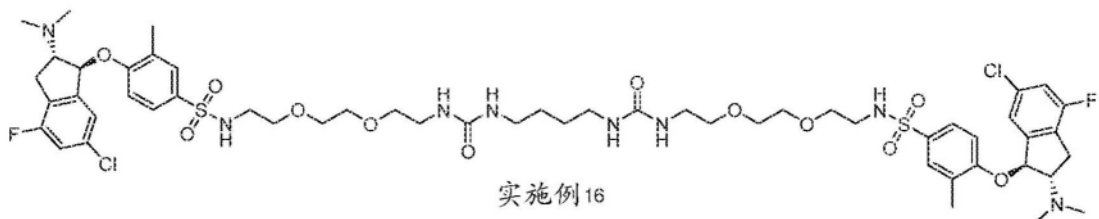
[0835]



[0836] 根据上述一般方案由INT-M2P通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (24.0% CH_3CN ,10分钟内达到33.0%);检测器,UV 254nm。这样得到159.1mg(34%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1195 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ :7.96-7.88(m,4H),7.38-7.31(m,4H),7.04(d,J=1.5Hz,2H),6.76(s,2H),6.36(d,J=6.6Hz,2H),4.91(d,J=10.0Hz,4H),4.42-4.31(m,2H),3.89(s,6H),3.61-3.46(m,17H),3.28(t,J=5.4Hz,4H),3.13-3.00(m,21H),1.45(s,5H)。

[0837] 实施例16:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲

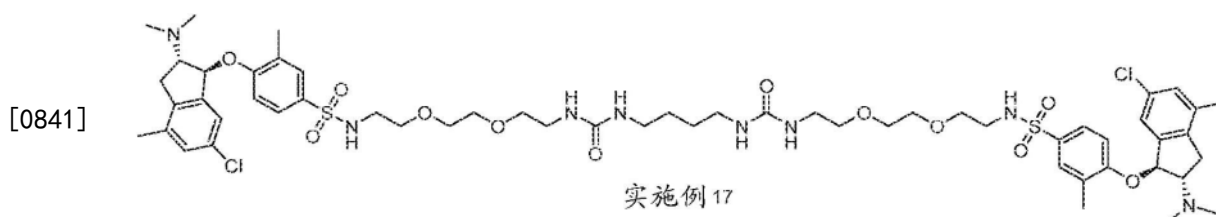
[0838]



[0839] 根据上述一般方案由INT-M2Q通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge制备型OBD C18柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% HCl)和 CH_3CN

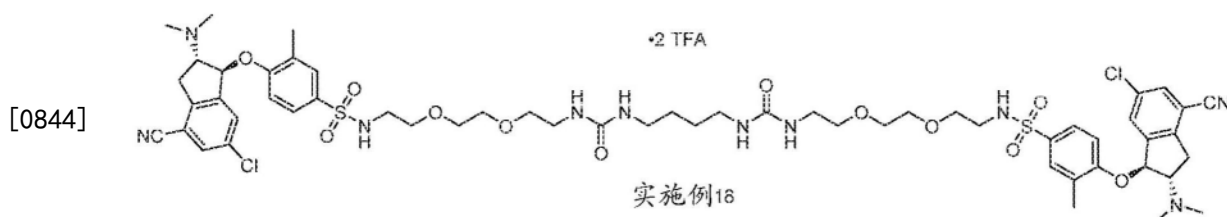
(20.0% CH₃CN, 8分钟内达到50.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到255mg (29%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1201.35 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.84 (q, J=3.6Hz, 2H), 7.77 (d, J=1.6Hz, 2H), 7.52 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.30 (q, J=3.2Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.59 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.54-4.48 (m, 2H), 3.73 (q, J=8.4Hz, 2H), 3.62-3.51 (m, 16H), 3.51-3.35 (m, 4H), 3.34-3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.17-2.92 (m, 16H), 2.36-2.33 (m, 6H), 1.53 (s, 1H)。

[0840] 实施例17: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基(氨基)丁基]脲



[0842] 根据上述一般方案由INT-M2R通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge制备型C18 OBD柱, 19*150mm, 5μm; 流动相, 水 (0.05% NH₄OH) 和CH₃CN (5.0% CH₃CN, 1分钟内达到70.0%、6分钟内达到77.0%); 检测器, UV 254/220nm。这样得到109.9mg (12%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1191 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.80-7.67 (m, 4H), 7.40 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J=1.8Hz, 2H), 5.91 (d, J=6.1Hz, 2H), 3.61-3.37 (m, 19H), 3.32-3.15 (m, 6H), 3.08 (dt, J=14.5, 5.7Hz, 8H), 2.79 (dd, J=15.9, 7.9Hz, 2H), 2.45-2.13 (m, 25H), 1.47 (p, J=3.3Hz, 4H)。

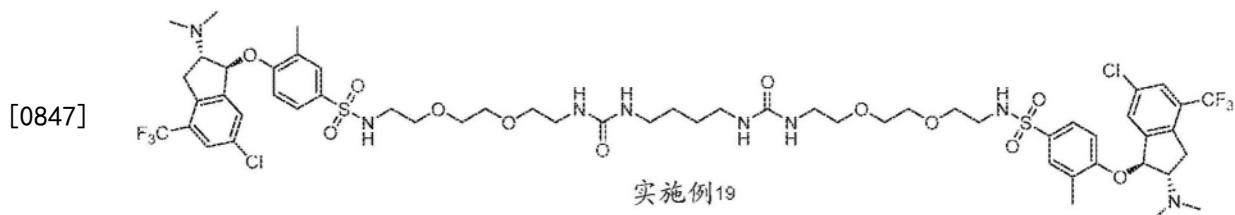
[0843] 实施例18: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基(氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0845] 根据上述一般方案由INT-M2S通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XSelect CSH制备型C18 OBD柱, 19*150mm, 5μm; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (22.0% CH₃CN, 8分钟内达到38.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到75.8mg (24%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1213 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.94-7.75 (m, 6H), 7.56-7.39 (m, 4H), 6.54 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.64-4.49 (m, 2H), 3.84 (dd, J=16.7, 8.5Hz, 2H), 3.65-3.39 (m, 18H), 3.29 (d, J=5.4Hz, 3H), 3.16-3.05 (m, 21H), 2.34 (s, 6H), 1.54-1.43 (m, 4H)。

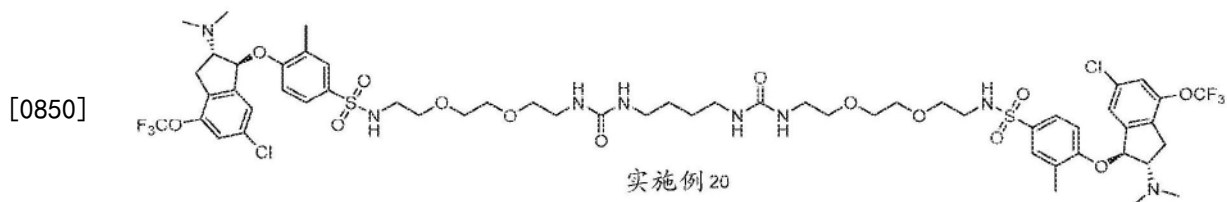
[0846] 实施例19: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,

3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[4-([[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0848] 根据上述一般方案由INT-M2T通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3)和 CH_3CN (75% CH_3CN ,8分钟内达到80%);检测器,UV 220nm。这样得到42.5mg(16%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1399.36[M+100]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 8.00(d,J=1.6Hz,2H),7.80(d,J=2.0Hz,2H),7.78(d,J=2.0Hz,2H),7.49(d,J=8.8Hz,2H),7.34(s,2H),5.98(d,J=5.6Hz,2H),3.75(q,J=8.0Hz,2H),3.59-3.50(m,18H),3.33-3.26(m,8H),3.12-3.07(m,8H),2.38(s,12H),1.49(s,4H),1.31(s,1H)。¹⁹F NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ :-76.94(s,6F)。

[0849] 实施例20:1-[2-(2-[2-[4-([[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[4-([[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲

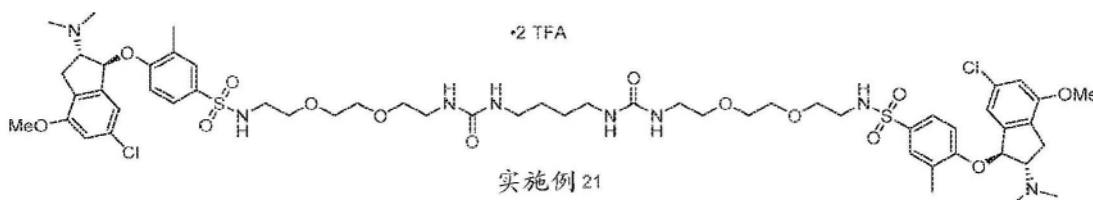


[0851] 根据上述一般方案由INT-M2U通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(10mmol/L, NH_4HCO_3)和 CH_3CN (10分钟内保持90.0% CH_3CN);检测器,UV 254nm。这样得到64.5mg(39%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1431.30[M+100]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.80(d,J=2.4Hz,2H),7.78(s,2H),7.63(s,2H),7.48(d,J=8.8Hz,2H),7.19(s,2H),6.01(d,J=6.0Hz,2H),3.63-3.60(m,4H),3.59-3.50(m,14H),3.38-3.33(m,4H),3.32-3.30(m,4H),3.19-3.12(m,4H),3.10-3.07(m,4H),2.97(q,J=7.8Hz,2H),2.37(s,12H),2.28(s,6H),1.49(s,4H)。

[0852] ¹⁹F NMR(甲醇-d₄,376MHz) δ :-75.47(s,6F)。

[0853] 实施例21:3-[2-(2-[2-[4-([[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[4-([[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)

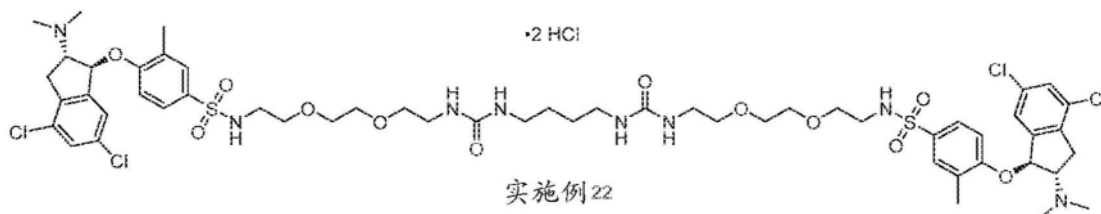
[0854]



[0855] 根据上述一般方案由INT-M2V通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(15% CH₃CN,8分钟内达到33%);检测器,UV 254nm。这样得到69.6mg(16%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1225[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.81-7.68(m,4H),7.41(d,J=8.7Hz,2H),6.94(d,J=1.6Hz,2H),6.70(d,J=1.3Hz,2H),6.01(d,J=6.2Hz,2H),4.61(s,7H),3.86(s,6H),3.66-3.45(m,18H),3.27(d,J=5.7Hz,3H),3.08(dt,J=10.8,5.0Hz,9H),2.80(dd,J=16.2,8.0Hz,2H),2.49(s,12H),2.26(s,6H),1.51-1.43(m,4H)。

[0856] 实施例22:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲二盐酸盐

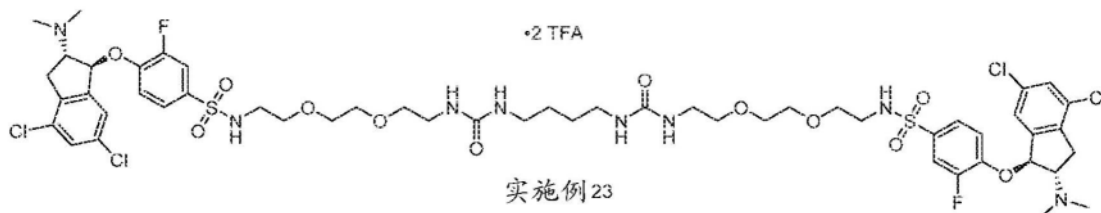
[0857]



[0858] 根据上述一般方案由INT-M2W通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C₁₈ OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% NH₄OH)和CH₃CN(80.0% CH₃CN,8分钟内达到90.0%);检测器,UV 220nm。将产物用氯化氢处理并冻干。这样得到566mg(62%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1233.53[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.87-7.75(m,4H),7.53(t,J=3.6Hz,4H),7.11(s,2H),6.64(d,J=6.8Hz,2H),4.51(td,J=8.4,6.7Hz,2H),3.72(dd,J=16.4,8.4Hz,2H),3.65-3.48(m,16H),3.41-3.31(m,6H),3.16(s,4H),3.10(t,J=12.4Hz,10H),3.01(s,6H),2.33(s,6H),1.53(dt,J=6.4,3.6Hz,4H)。

[0859] 实施例23:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)

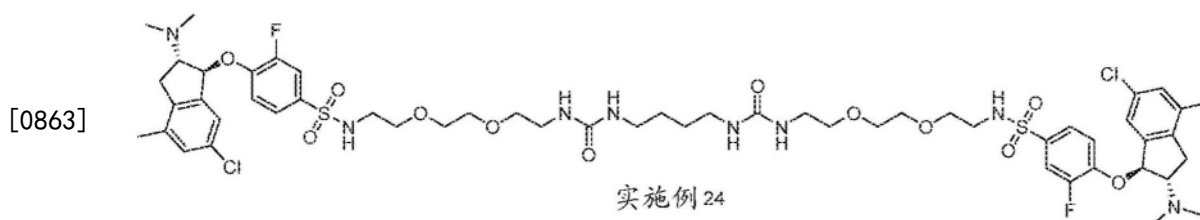
[0860]



[0861] 根据上述一般方案由INT-M2X通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型

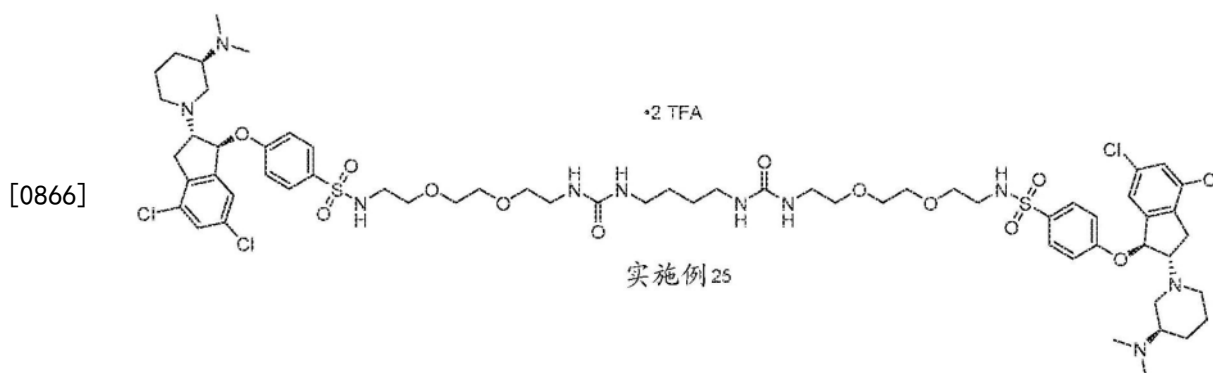
HPLC纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5 μ m;流动相,水(0.05% NH_4OH)和 CH_3CN (73% CH_3CN ,8分钟内达到87%);检测器,UV 254nm。这样得到122.2mg (23%) 标题化合物,为白色固体。 $\text{MS}(\text{m/z})$:1241.5 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.75-7.58(m,6H), 7.43(d, $J=1.7\text{Hz}$,2H), 7.18-7.12(m,2H), 5.97(d, $J=5.8\text{Hz}$,2H), 3.61-3.46(m,17H), 3.35-3.20(m,7H), 3.13-3.05(m,7H), 2.91(dd, $J=16.7, 7.4\text{Hz}$,2H), 2.33(s,12H), 1.51-1.43(m,4H)。

[0862] 实施例24:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0864] 根据上述一般方案由INT-M2Y通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% NH_4OH)和 CH_3CN (50.0% CH_3CN ,8分钟内达到67.0%);检测器,UV 254nm。这样得到132.5mg (12%) 白色固体。 $\text{MS}(\text{m/z})$:1200 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.75-7.55(m,6H), 7.19-7.14(m,2H), 7.01-6.95(m,2H), 5.95-5.89(d, $J=5.7\text{Hz}$,2H), 3.61-3.43(m,19H), 3.31-3.24(d, $J=5.4\text{Hz}$,3H), 3.24-3.05(m,11H), 2.86-2.75(dd, $J=16.2, 7.4\text{Hz}$,2H), 2.36-2.27(d, $J=18.7\text{Hz}$,18H), 1.51-1.43(m,4H),。

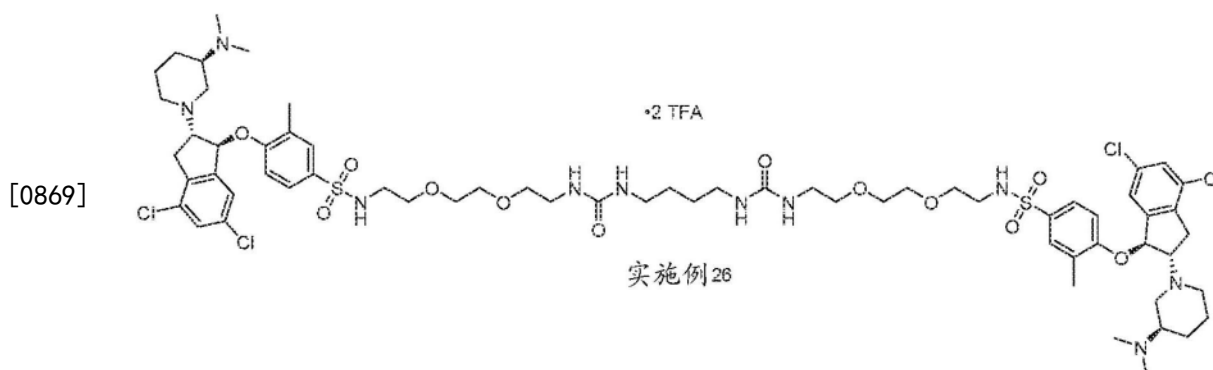
[0865] 实施例25:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0867] 根据上述一般方案由INT-M2Z通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (30.0% CH_3CN ,8分钟内达到62.0%);检测器,UV 254nm。这样得到203.4mg (58%) 标题化合物,为黄色油状物。 $\text{MS}(\text{m/z})$:1371 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.93-7.85(m,4H), 7.46(t, $J=2.1\text{Hz}$,2H), 7.34(d, $J=8.6\text{Hz}$,4H), 7.16-7.10(m,2H), 6.29(dd, $J=15.1$,

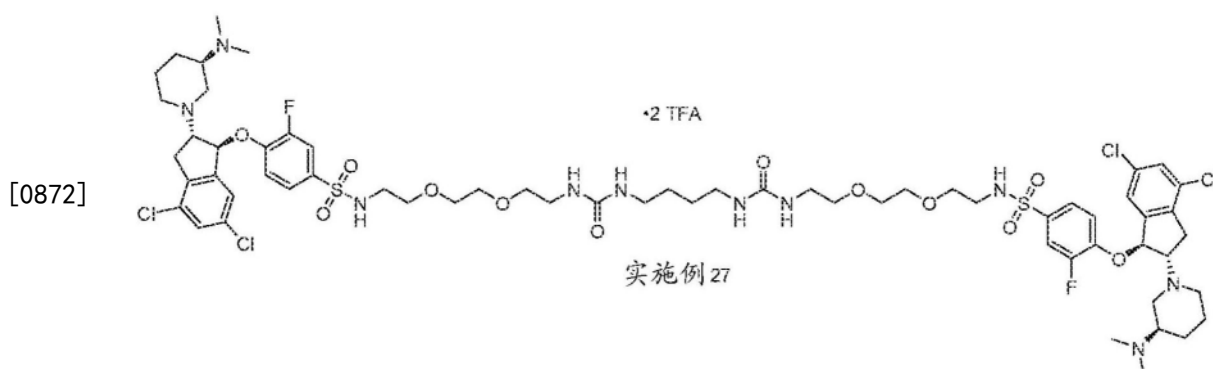
6.7Hz, 2H), 4.00 (q, J=7.6Hz, 2H), 3.62-3.24 (m, 23H), 3.20-2.99 (m, 14), 2.92 (s, 5), 2.83 (s, 8), 2.73 (s, 1H), 2.11 (s, 2H), 1.96 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.79 (dd, J=10.9, 9.1Hz, 4H), 1.41-1.51 (m, 4H)。

[0868] 实施例26: 3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0870] 根据上述一般方案由INT-M2AA通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化(柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 19*150mm, 5um; 流动相, 水(0.05% NH_4OH) 和 CH_3CN (10分钟内等度61.0% CH_3CN); 检测器, UV 254/220nm。这样得到90.6mg (13%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1398.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.80-7.67 (m, 4H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.16-7.10 (m, 2H), 5.99 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.62-3.46 (m, 18H), 3.32-3.23 (m, 6H), 3.07 (dt, J=29.7, 5.8Hz, 10H), 2.91 (dd, J=16.4, 8.0Hz, 4H), 2.27 (s, 8H), 2.14 (s, 16H), 1.95 (d, J=12.6Hz, 2H), 1.84-1.75 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 4H), 1.28-1.15 (m, 2H)。

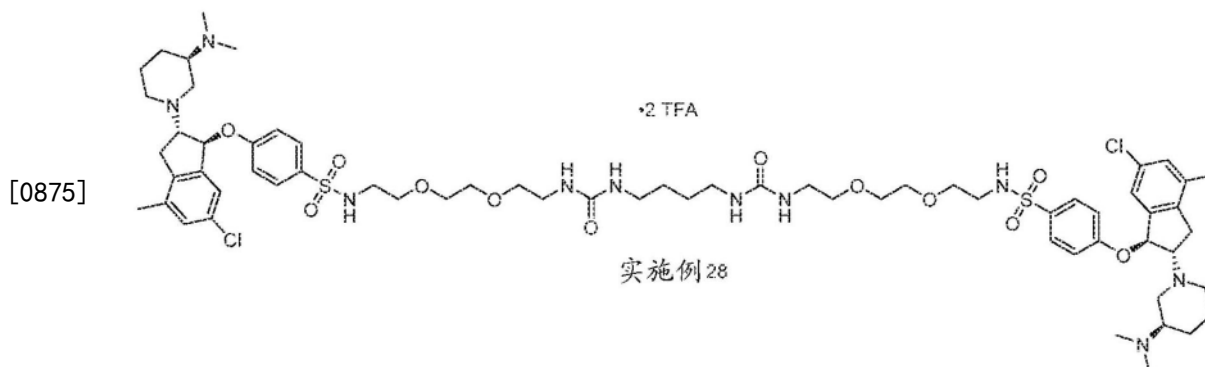
[0871] 实施例27: 3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0873] 根据上述一般方案由INT-M2AB通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5um; 流动相, 水(0.05% TFA) 和 CH_3CN

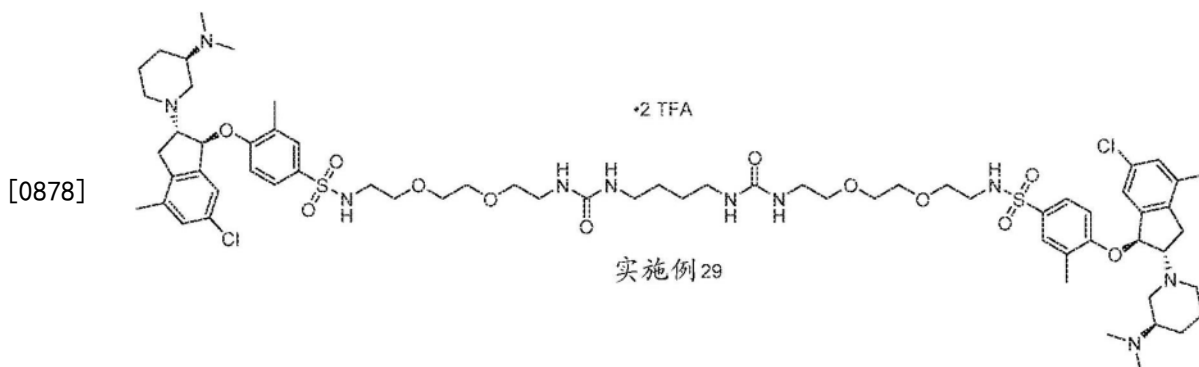
(29.0% CH_3CN , 10分钟内达到33.0%);检测器,UV 254nm。这样得到267mg (65%) 标题化合物,为无色油状物。MS (m/z): 1407 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.76-7.57 (m, 6H), 7.45 (d, $J=1.8\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.17 (m, 2H), 6.11 (d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H), 3.86 (td, $J=7.7, 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.54 (dtd, $J=21.8, 5.5, 2.6\text{Hz}$, 17H), 3.31-3.21 (m, 5H), 3.17-2.99 (m, 13H), 2.87 (s, 16H), 2.52 (t, $J=9.8\text{Hz}$, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.88 (dd, $J=11.2, 6.6\text{Hz}$, 2H), 1.78-1.61 (m, 4H), 1.51-1.41 (m, 4H)。

[0874] 实施例28: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S) -6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



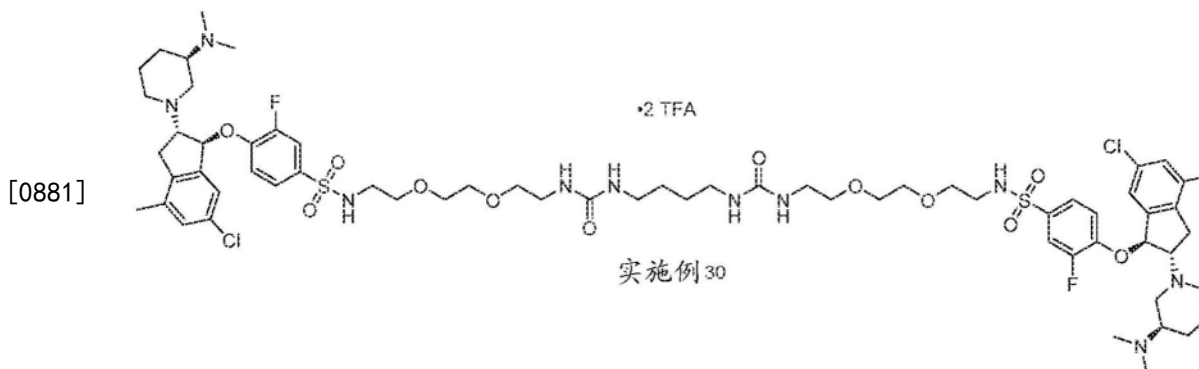
[0876] 根据上述一般方案由INT-M2AC通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN,9分钟内达到34.0%);检测器,UV 254nm。这样得到210.2mg(18%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1331.7[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.94-7.85(m,4H),7.38-7.30(m,4H),7.24-7.19(m,2H),6.97(d,J=1.8Hz,2H),6.36(d,J=6.1Hz,2H),4.15(q,J=7.6Hz,2H),3.66-3.33(m,24H),3.32-3.20(m,6H),3.16-3.04(m,10H),2.82(s,14H),2.31(s,6H),2.18(d,J=11.9Hz,2H),2.13-2.03(m,2H),1.94-1.73(m,4H),1.47(h,J=3.0Hz,4H)。

[0877] 实施例29: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0879] 根据上述一般方案由INT-M2AD通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(31.0% CH₃CN,10分钟内达到36.0%);检测器,UV 254nm。这样得到163.7mg(52%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1359.75[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ7.80-7.65(m,4H), 7.43(d,J=8.6Hz,2H), 7.21-7.14(m,2H), 6.92(d,J=1.3Hz,2H), 6.23(d,J=5.7Hz,2H), 4.00(q,J=7.2Hz,2H), 3.50(dt,J=16.7,4.6Hz,19H), 3.41-3.29(m,4H), 3.24(d,J=5.4Hz,3H), 3.16(s,2H), 3.03(tt,J=12.2,6.5Hz,15H), 2.80(s,14H), 2.26(d,J=14.0Hz,12H), 2.10(s,2H), 1.96(s,2H), 1.77(s,4H), 1.49-1.38(m,4H)。

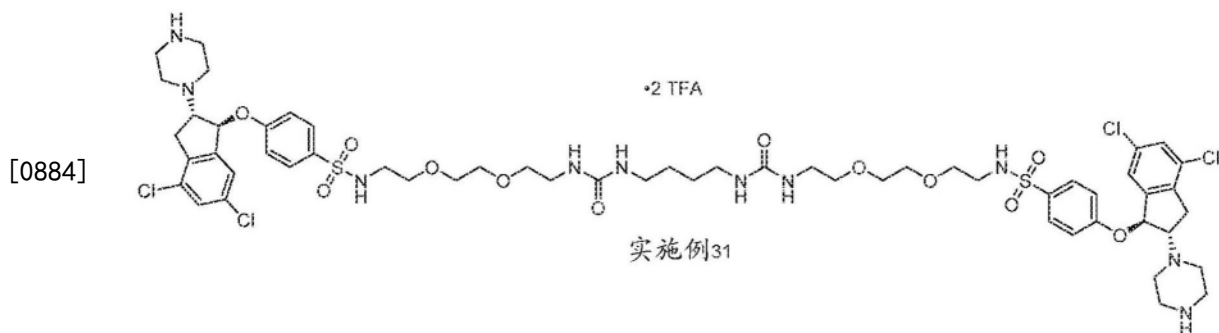
[0880] 实施例30:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0882] 根据上述一般方案由INT-M2AE通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(31.0% CH₃CN,10分钟内达到36.0%);检测器,UV 254nm。这样得到161.2mg(61%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1368[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ7.65(dt,J=19.4, 8.6Hz,6H), 7.23-7.16(m,2H), 6.98(d,J=1.9Hz,2H), 6.22(s,2H), 4.02(s,2H), 3.60-3.20(m,23H), 3.07(t,J=5.5Hz,12H), 2.84(s,12H), 2.71(s,2H), 2.29(s,6H), 2.09(s,2H), 1.95(s,2H), 1.75(s,5H), 1.44(dd,J=4.1,2.7Hz,4H)。

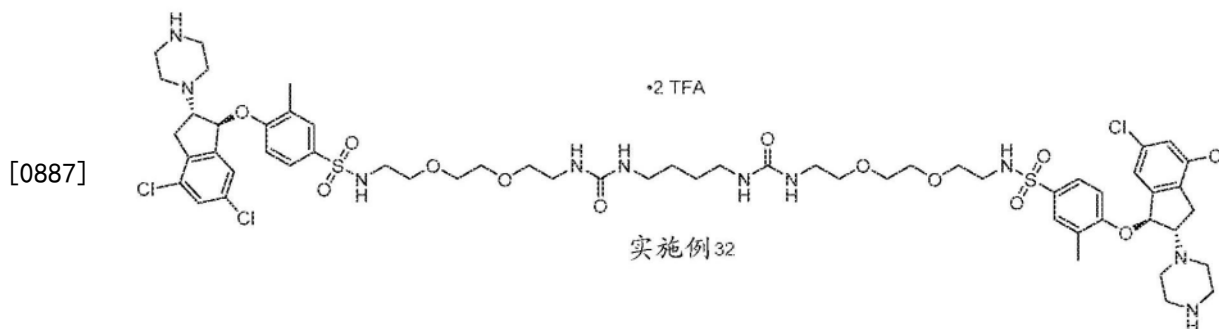
[0883] 实施例31:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]

氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;双(三氟乙酸)



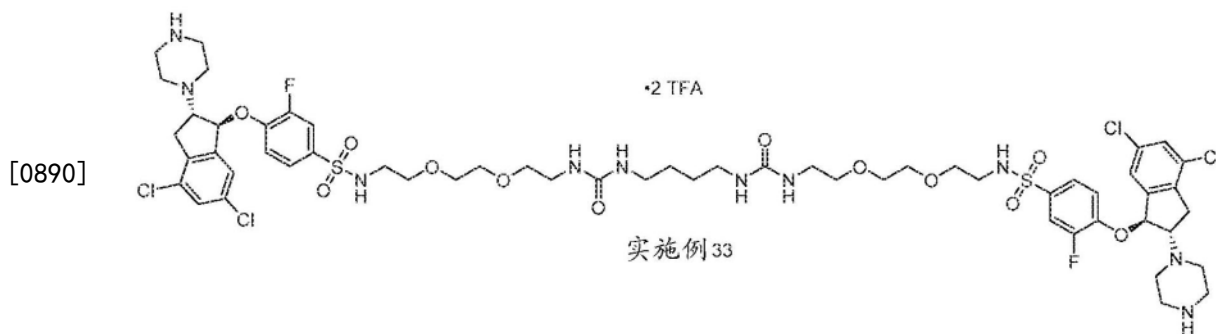
[0885] 根据上述一般方案由INT-M2AF通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0%CH₃CN,8分钟内达到52.0%);检测器,UV 254nm。这样得到122.7mg(40%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1287[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ 7.95-7.84(m,4H),7.46(d,J=1.8Hz,2H),7.39-7.29(m,4H),7.21-7.13(m,2H),6.09(d,J=6.0Hz,2H),3.77-3.48(m,19H),3.28(dd,J=11.7,6.7Hz,6H),3.14-2.86(m,10H),1.55-1.44(m,4H)。

[0886] 实施例32:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;双(三氟乙酸)



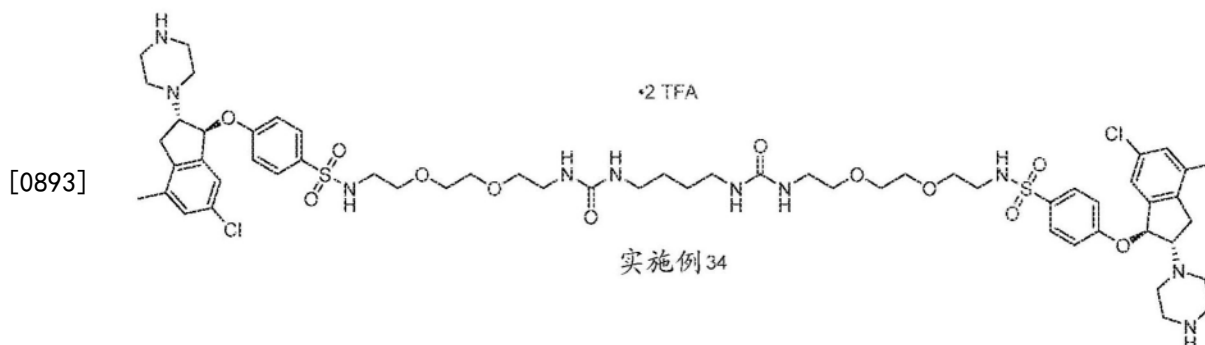
[0888] 根据上述一般方案由INT-M2AG通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(35.0%CH₃CN,8分钟内达到55.0%);检测器,UV 254nm。这样得到183.2mg(60%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1316.2[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.82-7.70(m,4H),7.54-7.43(m,5H),7.17-7.12(m,2H),6.09(d,J=6.1Hz,2H),3.72(td,J=7.9,6.0Hz,2H),3.64-3.49(m,16H),3.28(dt,J=17.6,5.2Hz,13H),3.16-2.79(m,19H),2.29(s,6H),1.49(p,J=3.4Hz,4H)。

[0889] 实施例33:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脲;双(三氟乙酸)



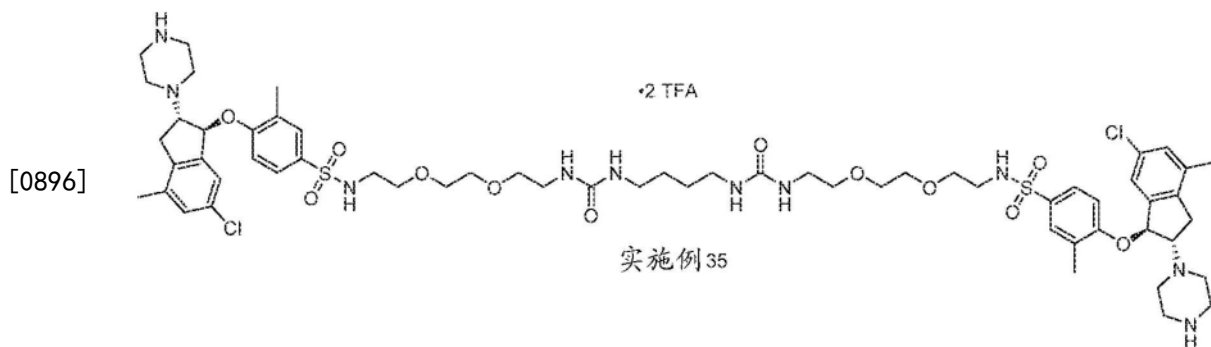
[0891] 根据上述一般方案由INT-M2AH通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(22.0%CH₃CN,11分钟内达到42.0%);检测器,UV 254nm。这样得到419.2mg(69%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1323[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz)δ7.75-7.52(m,6H),7.42(d,J=1.7Hz,2H),7.20-7.12(m,2H),6.04(d,J=5.9Hz,2H),3.72(td,J=7.7,5.8Hz,2H),3.60-3.43(m,16H),3.29-3.12(m,13H),3.13-2.72(m,19H),1.44(p,J=3.3Hz,4H)。

[0892] 实施例34:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



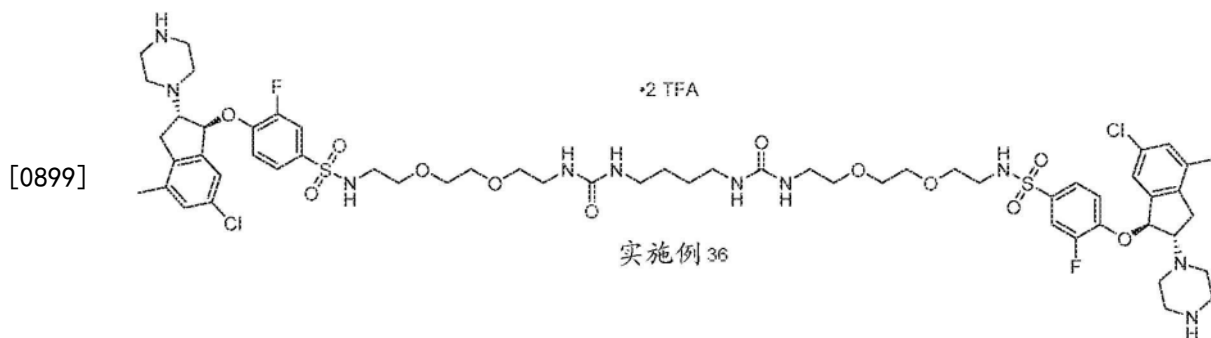
[0894] 根据上述一般方案由INT-M2AI通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(20%CH₃CN,8分钟内达到38%);检测器,UV 254nm。这样得到288.6mg(64%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1245[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.91-7.82(m,4H),7.34-7.25(m,4H),7.20-7.14(m,2H),6.98(d,J=1.9Hz,2H),6.00(d,J=5.8Hz,2H),3.69-3.46(m,18H),3.32-3.03(m,22H),2.97-2.79(m,10H),2.29(s,6H),1.47(p,J=3.3Hz,4H)。

[0895] 实施例35:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



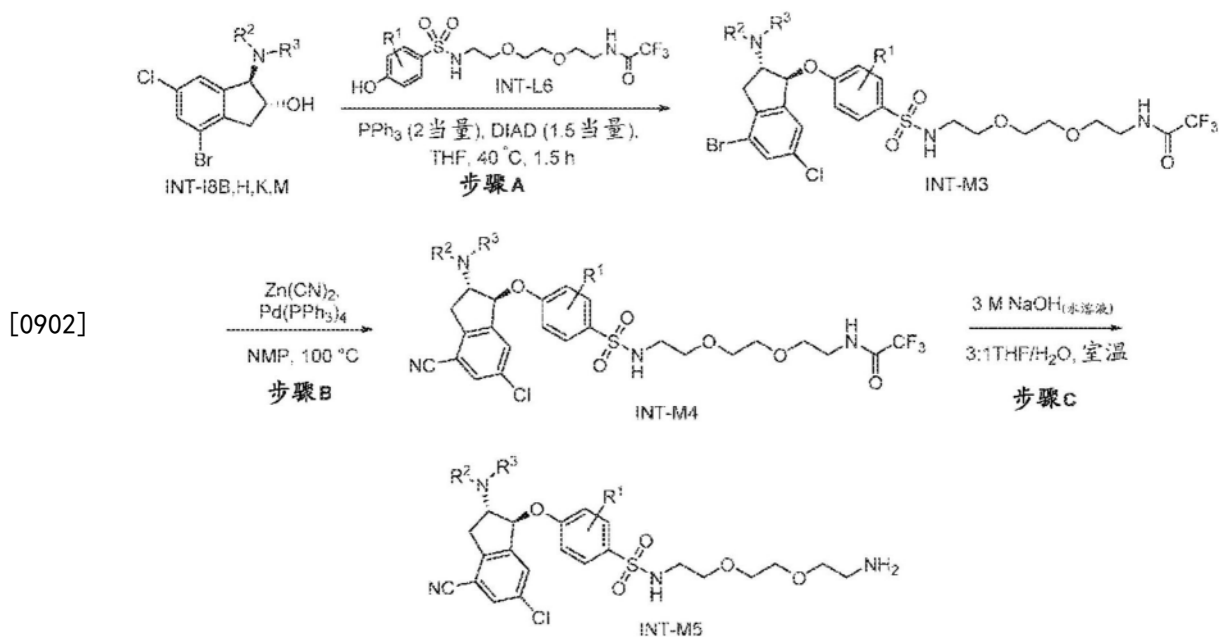
[0897] 根据上述一般方案由INT-M2AJ通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(22%CH₃CN,10分钟内达到38%);检测器,UV 254nm。这样得到303.9mg(66%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):638.15[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.80-7.67(m,4H),7.43(d,J=8.7Hz,2H),7.20-7.14(m,2H),6.96(d,J=1.8Hz,2H),6.02(d,J=5.9Hz,2H),3.71-3.61(m,2H),3.61-3.46(m,16H),3.32-3.15(m,14H),3.08(dt,J=15.4,5.7Hz,8H),2.89(ddt,J=22.8,13.6,6.0Hz,10H),2.28(d,J=16.7Hz,12H),1.47(p,J=3.2Hz,4H)。

[0898] 实施例36: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0900] 根据上述一般方案由INT-M2AK通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0%CH₃CN,11分钟内达到38.0%);检测器,UV 254nm。这样得到358.1mg (59%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1281 [M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ7.74-7.51 (m,6H),7.20-7.13 (m,2H),6.99 (d,J=1.8Hz,2H),6.01 (d,J=5.6Hz,2H),3.69 (td,J=7.6,5.6Hz,2H),3.60-3.42 (m,16H),3.29-3.01 (m,22H),2.88 (tq,J=11.5,6.9,5.7Hz,10H),2.27 (s,6H),1.50-1.39 (m,4H)。

[0901] 单体合成的替代路线

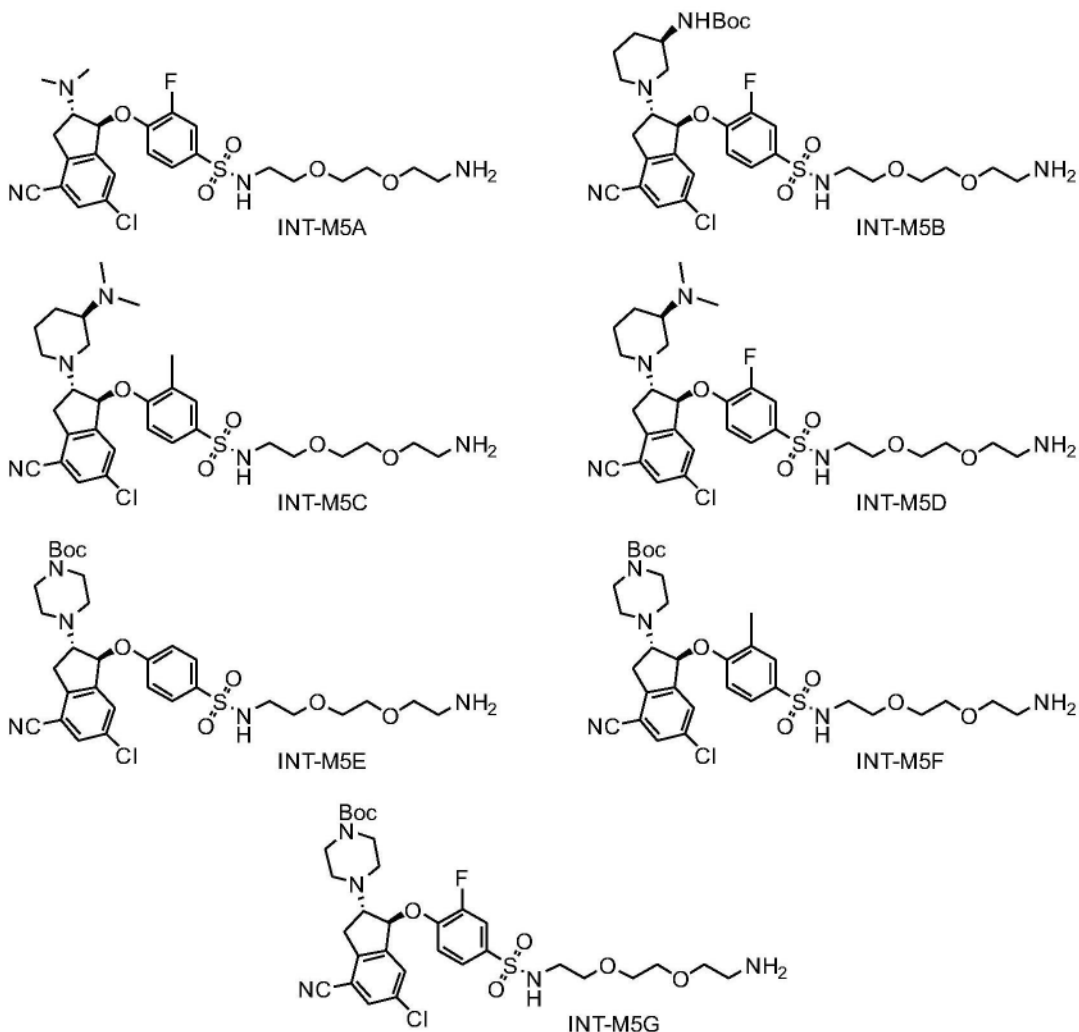


[0903] 步骤A: 向圆底烧瓶中添加溴氨基茛醇INT-I8 (1当量)、苯酚INT-L6 (1.2当量)、四氢呋喃 (0.43M) 和PPh₃ (1.5当量)。将烧瓶加热到40-45 °C, 接着经15-20分钟滴加DIAD (1.5当量)。将所得浆料在40 °C油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩, 并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (0-80%) 的硅胶柱上面, 得到磺酰胺INT-M3。

[0904] 步骤B: 向圆底烧瓶中添加INT-M3 (1当量)、NMP (0.1M)、Pd (PPh₃)₄ (0.1当量) 和Zn (CN)₂ (0.6当量)。将所得溶液在100 °C油浴中搅拌过夜。将所得溶液用乙酸乙酯萃取3x。将有机层合并, 用3x盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (0-80%) 的硅胶柱上面, 得到4-氰基氨基茛醇INT-M4。

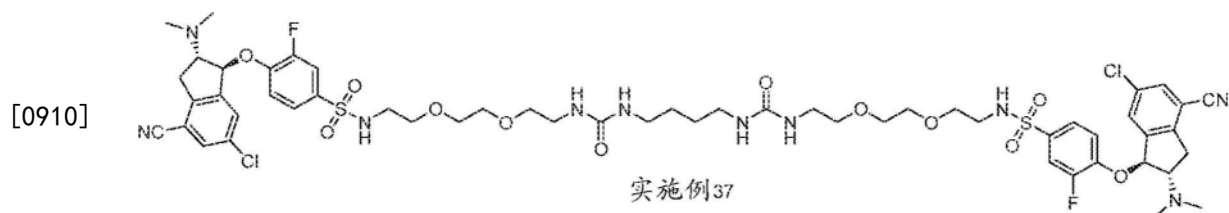
[0905] 步骤C: 向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-M4 (1当量)、四氢呋喃 (0.066M) 和氢氧化钠 (3M, 7.5当量)。将所得浆料在室温下搅拌1h。将所得溶液用乙酸乙酯萃取4x。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面, 得到胺单体INT-M5。

[0906] 通过将上述程序应用于适当的起始氨基茛醇INT-I8和连接基INT-L6制成以下中间体:



[0908] 二聚物产物合成的一般程序:经由与INT-M2转化为所需二聚物产物1相同的顺序进行单体INT-M5的转化(根据需要要有或没有后续的Boc-脱保护)。

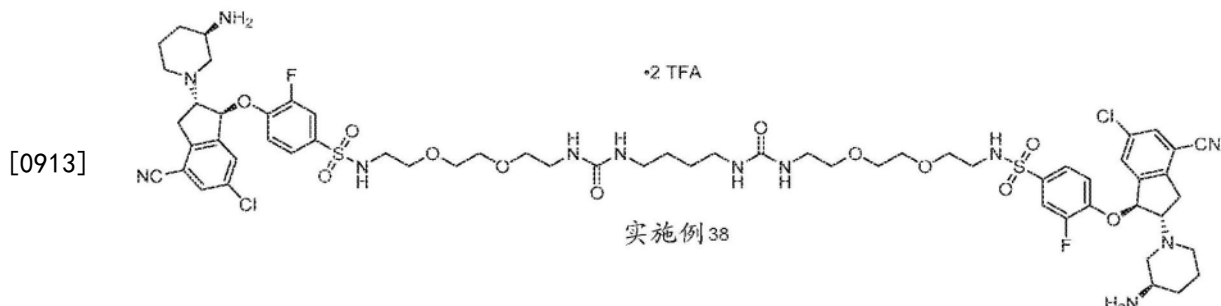
[0909] 实施例37:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒



[0911] 根据上述一般方案由INT-M5A通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm 5 μ m;流动相,水(0.05% NH_4OH)和 CH_3CN (55.0% CH_3CN ,7分钟内达到59.0%);检测器,UV 254/220nm。这样得到64.8mg(6%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1223.6 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.77(d, J =1.8Hz,2H),7.75-7.62(m,6H),7.53-7.47(m,2H),6.00(d, J =5.8Hz,2H),3.65(q, J =7.3Hz,2H),3.60-3.52(m,8H),3.50(td, J =5.5,2.1Hz,8H),3.31(m,4H),3.28(d, J =5.4Hz,3H),3.15-

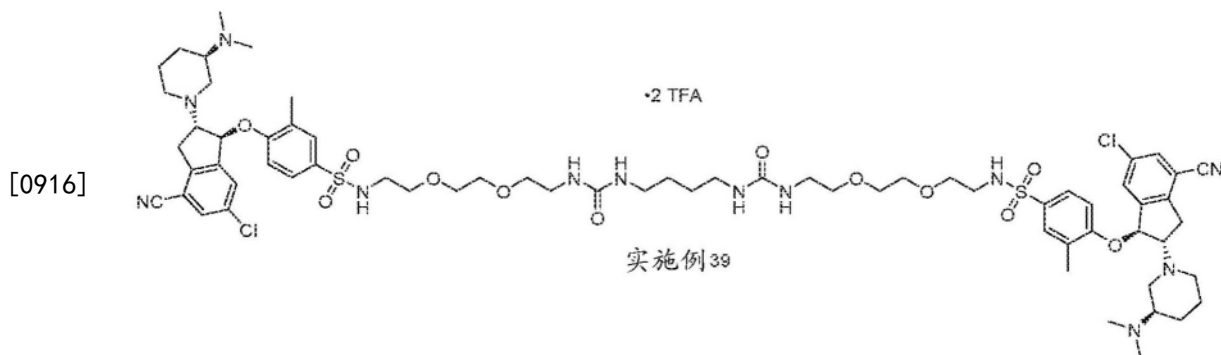
3.04(m, 10H), 2.36(s, 12H), 1.47(p, J=3.2Hz, 4H)。

[0912] 实施例38: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0914] 根据上述一般方案由INT-M5B通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (29.0% CH₃CN, 10分钟内达到33.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到302.6mg (59%) 标题化合物, 为白色固体。MS(m/z): 1331[M+H]⁺。 ¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.80(d, J=1.9Hz, 2H), 7.77-7.58(m, 7H), 7.54(d, J=2.3Hz, 2H), 6.14-6.04(m, 2H), 3.84(d, J=16.5Hz, 2H), 3.54(dtd, J=23.1, 5.3, 3.1Hz, 17H), 3.38(dd, J=18.7, 7.4Hz, 5H), 3.19(dt, J=75.2, 5.4Hz, 15H), 2.98(s, 3H), 2.76(s, 2H), 2.61(s, 5H), 1.93(s, 3H), 1.85(s, 2H), 1.65(s, 2H), 1.56(s, 3H), 1.47(p, J=3.3Hz, 4H)。

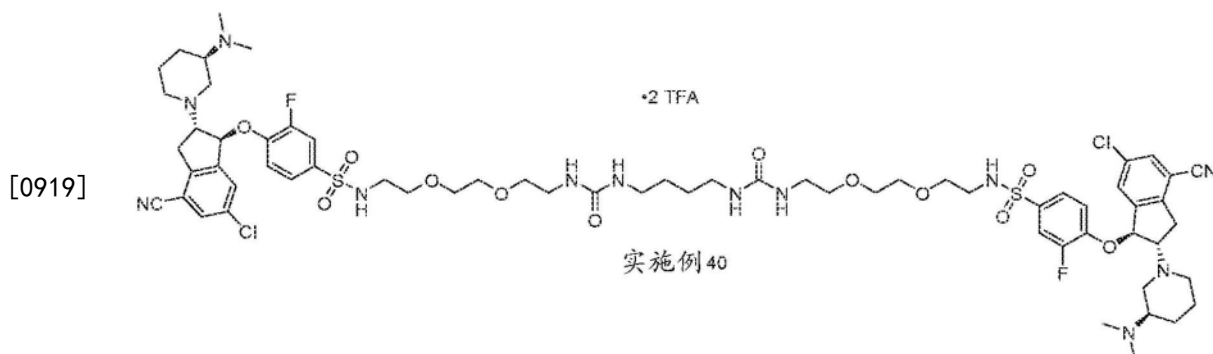
[0915] 实施例39: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[0917] 根据上述一般方案由INT-M5C通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化(柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 19*150mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% NH₄OH) 和CH₃CN (47.0% CH₃CN, 15分钟内达到48.0%); 检测器, UV 254/220nm。这样得到52.9mg (10%) 标题化合物, 为白色固体。MS(m/z): 1381.85[M+H]⁺。 ¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.80-7.67(m, 6H), 7.53-7.44(m, 4H), 6.02(d, J=6.0Hz, 2H), 3.69-3.46(m, 20H), 3.39(dd, J=16.7, 8.0Hz, 2H), 3.28(d, J=5.4Hz, 2H), 3.15-2.99(m, 12H), 2.92(d, J=11.1Hz, 2H), 2.28

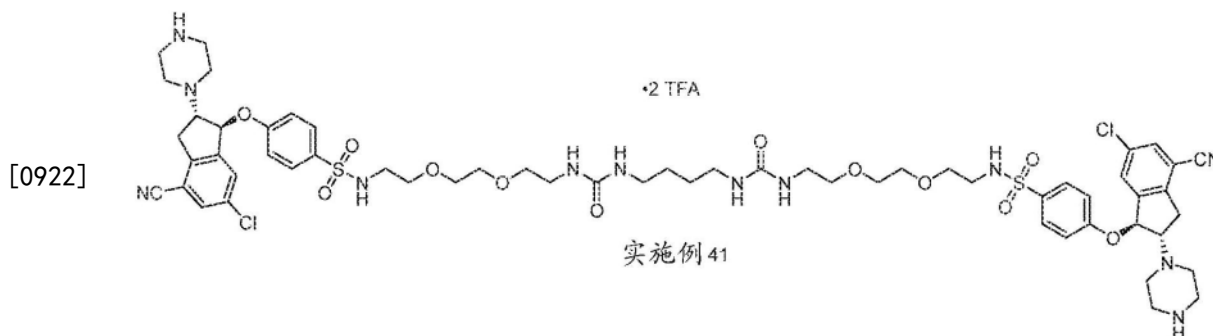
(s, 8H), 2.15 (s, 16H), 1.95 (d, J=12.9Hz, 2H), 1.80 (dt, J=13.8, 3.4Hz, 2H), 1.65-1.43 (m, 6H), 1.23 (ddt, J=20.4, 12.3, 6.6Hz, 2H)。

[0918] 实施例40: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0920] 根据上述一般方案由INT-M5D通过二聚物形成制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN,8分钟内达到40.0%);检测器,UV 254nm。这样得到334mg(73%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1387[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.80(d,J=1.9Hz,2H), 7.77-7.59(m,6H), 7.54(dd,J=1.8,0.8Hz,2H), 6.16(d,J=6.0Hz,2H), 3.97(q,J=7.6Hz,2H), 3.54(dtd,J=22.5,5.4,2.9Hz,17H), 3.46-3.17(m,13H), 3.14-3.05(m,8H), 2.87(s,16H), 2.55(t,J=9.8Hz,2H), 2.06(t,J=11.1Hz,2H), 1.90(dd,J=10.2,5.1Hz,2H), 1.69(q,J=10.9,10.0Hz,4H), 1.53-1.41(m,4H)。

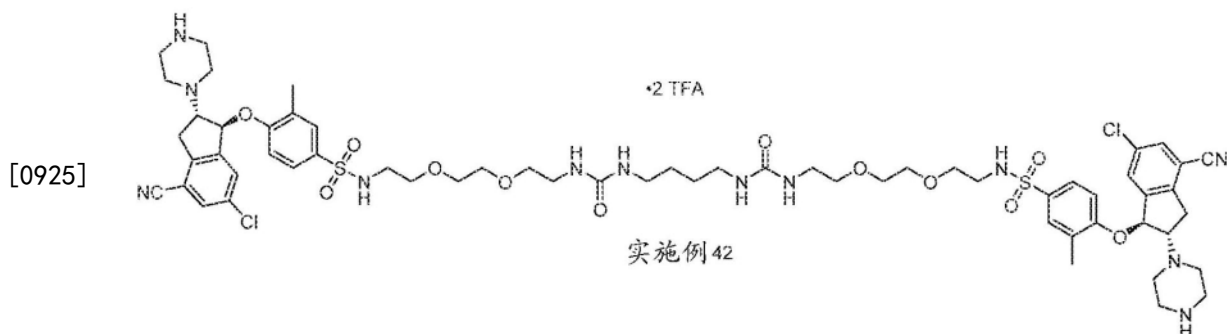
[0921] 实施例41: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0923] 根据上述一般方案由INT-M5E通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(28.0%CH₃CN,7分钟内达到29.0%);检测器,UV 254/220nm。这样得到326.1mg(53%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1267[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.92-7.89(m,4H), 7.77(d,J=1.9Hz,2H), 7.47(dd,J=1.8,0.9Hz,2H), 7.37-7.28(m,4H), 6.09

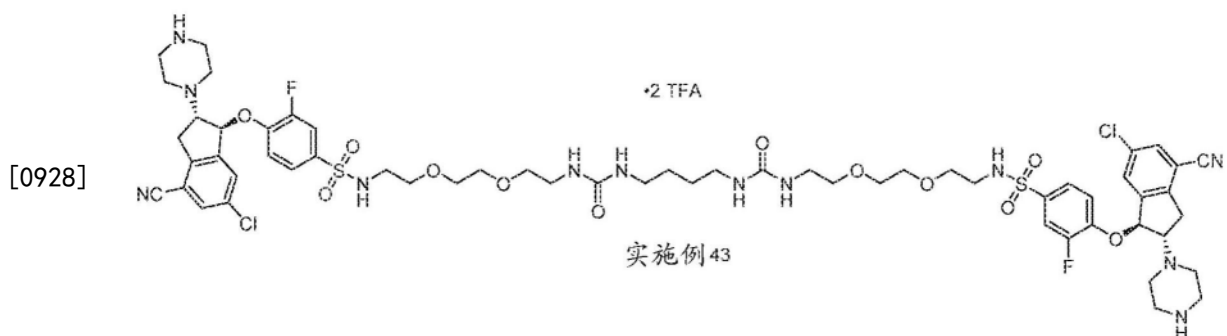
(d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.76 (td, $J=7.9, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.62-3.46 (m, 16H), 3.38 (dd, $J=16.8, 8.0\text{Hz}$, 2H), 3.26 (dt, $J=14.7, 5.2\text{Hz}$, 11H), 3.20-3.03 (m, 10H), 2.88 (qt, $J=12.8, 4.5\text{Hz}$, 8H), 1.51-1.43 (m, 4H)。

[0924] 实施例42: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



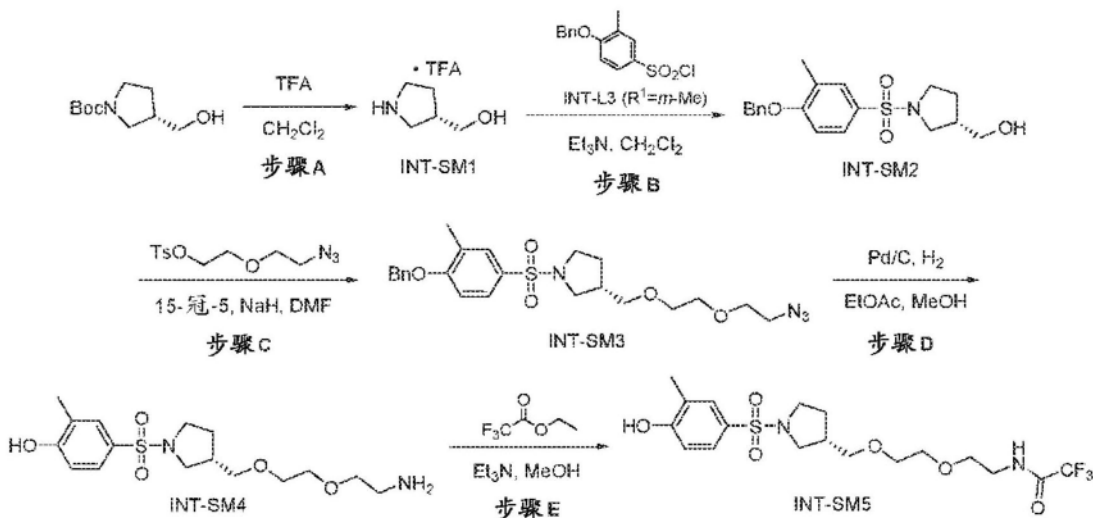
[0926] 根据上述一般方案由INT-M5F通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (20.0% CH_3CN ,10分钟内达到40.0%);检测器,UV 254nm。这样得到361.4mg (59%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1297.70 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ 7.79-7.64 (m, 6H), 7.48-7.39 (m, 4H), 6.08 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.76 (td, $J=7.9, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.60-3.30 (m, 19H), 3.29-2.75 (m, 29H), 2.24 (s, 6H), 1.50-1.39 (m, 4H)。

[0927] 实施例43: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0929] 根据上述一般方案由INT-M5G通过二聚物形成和Boc-脱保护制备。采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (20.0% CH_3CN ,8分钟内达到42.0%);检测器,UV 254nm。这样得到355.1mg (81%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1303 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 300MHz) δ 7.80-7.47 (m, 10H), 6.06 (d, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 3.80 (td, $J=7.9, 6.0\text{Hz}$, 2H), 3.51 (dtd, $J=17.3, 5.2, 2.4\text{Hz}$, 16H), 3.42-3.01 (m, 24H), 2.86 (tq, $J=13.2, 7.8, 6.3\text{Hz}$, 8H), 1.50-1.39 (m, 4H)。

[0930] 羟甲基吡咯烷连接基合成的方案:



[0932] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加(3S)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(500mg, 2.48mmol, 1当量)、 CH_2Cl_2 (5mL)和三氟乙酸(1mL)。将所得溶液在室温下的在油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。这样得到250mg (99%)的(3S)-吡咯烷-3-基甲醇三氟乙酸盐,为棕色油状物,其直接用于步骤B。

[0933] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加(3S)-吡咯烷-3-基甲醇(125mg, 1.24mmol, 1当量)、 CH_2Cl_2 (5mL)和三甲胺(0.5mL, 3当量)。接着这滴加4-(苄氧基)-3-甲基苯-1-磺酰氯(INT-L3, 其中 R^1 =间甲基, 360mg, 1.21mmol, 0.98当量)在 CH_2Cl_2 (5mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得浆料用3x20mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x20mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/10)的硅胶柱上面,得到400mg (90%)的[(3S)-1-[[4-(苄氧基)-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲醇,为黄色油状物。

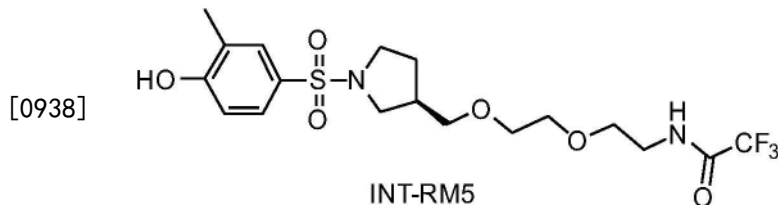
[0934] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加氢化钠(763mg, 31.79mmol, 3当量)、N,N-二甲基甲酰胺(60mL)、INT-SM2 (2.3g, 6.36mmol, 1当量)、15-冠-5 (3.8mL, 3当量)和1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]磺酰基-4-甲基苯(2.7g, 9.46mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加水淬灭反应,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用4x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/3)的硅胶柱上面,得到1.2g (40%)的(3S)-3-[[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]甲基]-1-[[4-(苄氧基)-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷(INT-SM3),为黄色油状物。

[0935] 步骤D:向用惰性氢气吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-SM3 (1.2g, 2.53mmol, 1当量)、乙酸乙酯(6mL)、甲醇(6mL)和碳载钯(500mg)。将所得浆料在室温下搅拌2h。将所得混合物过滤以移除钯,并将滤液在真空下浓缩。这样得到740mg (82%)的4-[(3S)-3-[[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]甲基]吡咯烷-1-磺酰基]-2-甲基苯酚(INT-SM4),为黄色油状物。

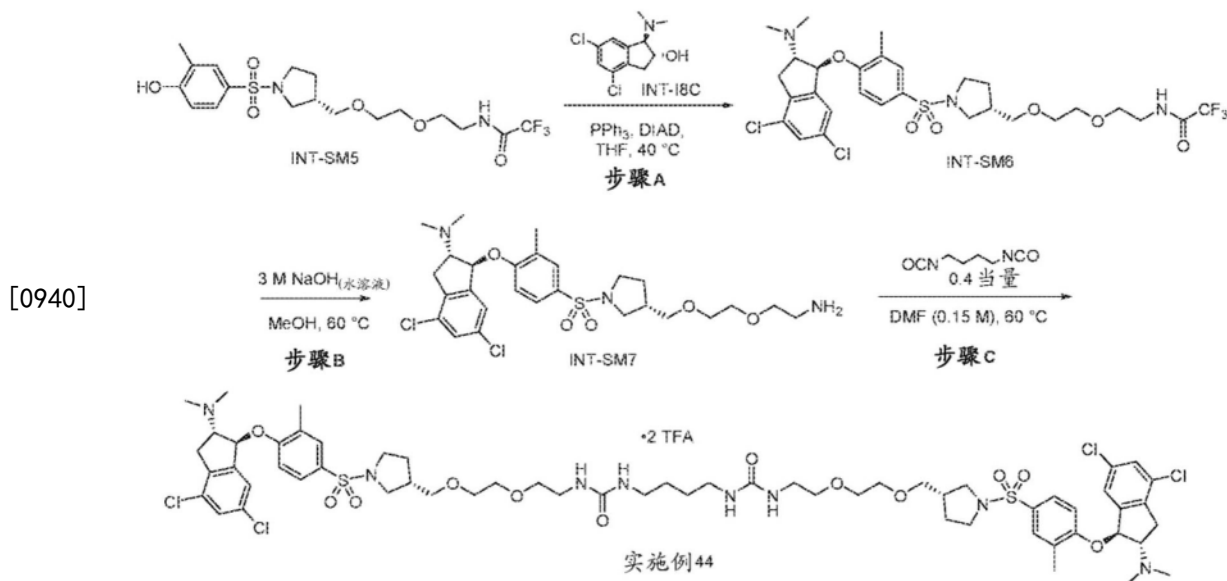
[0936] 步骤E:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SM4 (740mg, 2.06mmol, 1当量)、甲醇(8mL)、三乙胺(41.7mg, 0.41mmol, 0.20当量)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(0.75mL, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得浆料在真空下浓缩。将残留物施加

到具有乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 的硅胶柱上面, 得到 800mg (85%) 的 2,2,2-三氟-N-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-羟基-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]乙酰胺 (INT-SM5), 为黄色油状物。

[0937] 以 (3R)-3-(羟甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯开始,由类似的程序产生INT-SM5的R-对映体。这样得到INT-RM5:



[0939] 羟甲基吡咯烷二聚物产物合成的方案:



[0941] 步骤A:向用惰性氮气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-SM5(300mg, 0.66mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8C(162.47mg, 0.66mmol, 1当量)和四氢呋喃(1.5mL)。接着这在40℃下添加PPh₃(260mg, 0.99mmol, 1.5当量),接着伴随在40℃下搅拌滴加DIAD(0.195mL, 1.5当量)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将所得浆料在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(2/1)的硅胶柱上面,得到400mg(89%)的N-[2-(2-[[3S)-1-[(4-[[1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-SM6),为黄色油状物。

[0942] 步骤B: 向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加INT-SM6 (400mg, 0.59mmol, 1当量) 和甲醇(4mL), 接着添加氢氧化钠(3M, 1mL)。将所得浆料在60℃油浴中搅拌1h。将所得溶液用3x20mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用1x20mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(5/1)的硅胶柱上面, 得到300mg (87%) 的(1S, 2S)-1-[4-[(3S)-3-[[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]甲基]吡咯烷-1-磺酰基]-2-甲基苯氧基]-4,6-二氯-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(INT-SM7), 为黄色油状物。

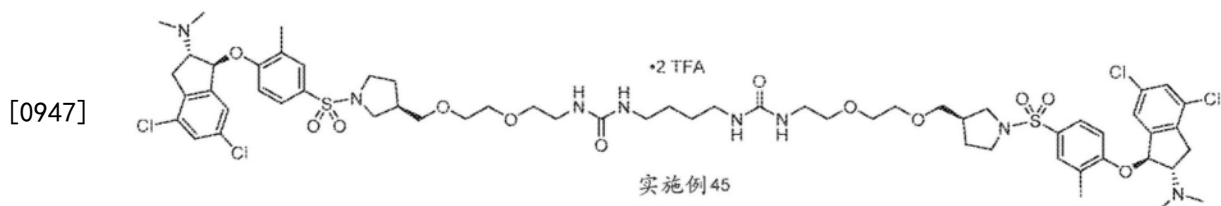
[0943] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SM7 (300mg, 0.51mmol, 1当量)、N,N-二甲甲酰胺 (3.4mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (0.029mL, 0.45当

量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(35.0% CH₃CN,8分钟内达到48.0%);检测器,UV 254nm。

[0944] 实施例44:3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)。

[0945] 步骤A-C得到221.4mg (28%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1313[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.82-7.70(m,4H),7.57-7.47(m,4H),7.10-7.04(m,2H),6.49(d,J=6.7Hz,2H),4.50(td,J=8.4,6.6Hz,2H),3.70(dd,J=16.5,8.6Hz,2H),3.57-3.53(m,4H),3.53-3.44(m,8H),3.40-3.31(m,6H),3.29-3.16(m,10H),3.12-3.07(m,6H),3.05(s,12H),2.38(p,J=6.7Hz,2H),2.32(s,6H),1.92(td,J=12.8,7.4Hz,2H),1.65-1.51(m,2H),1.50-1.42(m,4H)。

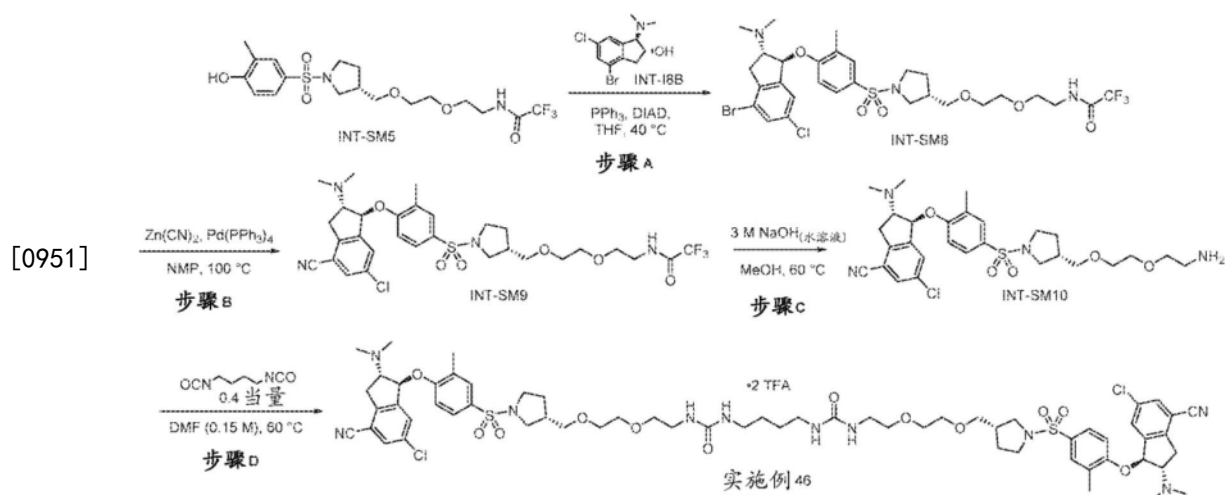
[0946] 实施例45:3-[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[0948] 以R-对映体INT-RM5和INT-ISC开始,步骤A-C得到306mg (67%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1314[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.82-7.70(m,4H),7.56-7.48(m,4H),7.10-7.04(m,2H),6.51(d,J=6.7Hz,2H),4.49(td,J=8.5,6.6Hz,2H),3.70(dd,J=16.5,8.6Hz,2H),3.59-3.44(m,12H),3.41-3.03(m,33H),2.32(s,8H),1.99-1.86(m,2H),1.58(dq,J=14.5,7.4Hz,2H),1.49-1.41(m,4H)。

[0949] 含有氰基的羟甲基吡咯烷二聚物产物合成的方案:

[0950] 实施例46:3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)。



[0952] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-SM5 (500mg, 1.1mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8B (320mg, 1.1mmol, 1当量)、四氢呋喃 (2.5mL) 和 PPh_3 (433mg, 1.65mmol, 1.5当量)。在40℃油浴中加热, 伴随搅拌滴加DIAD (0.33mL, 1.5当量)。将所得溶液搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (2/1) 的硅胶柱上面, 得到700mg (88%) 的N-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4-溴-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-SM8), 为黄色油状物。

[0953] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加溴氨基茛醇INT-SM8 (640mg, 0.88mmol, 1.00当量)、NMP (7mL)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (62mg, 0.60当量) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (102mg, 0.09mmol, 0.10当量)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌过夜。将所得浆料用水稀释, 并用3x20mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用3x20mL盐水洗涤, 并在烘箱中在减压下干燥。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (1/5) 的硅胶柱上面, 得到550mg (93%) 的N-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-SM9), 为黄色油状物。

[0954] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加INT-SM9 (550mg, 0.82mmol, 1当量) 和甲醇7mL, 接着添加氢氧化钠 (3M_(水溶液), 1mL)。将所得溶液在室温下搅拌5h。然后通过添加水淬灭反应, 并用3x20mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用1x20mL盐水洗涤, 过滤, 并在真空下浓缩成固体。将固体在烘箱中在减压下干燥。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (5/1) 的硅胶柱上面, 得到460mg (98%) 的(1S,2S)-1-[4-[(3S)-3-[[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]甲基]吡咯烷-1-磺酰基]-2-甲基苯氧基]-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲腈 (INT-SM10), 为黄色油状物。

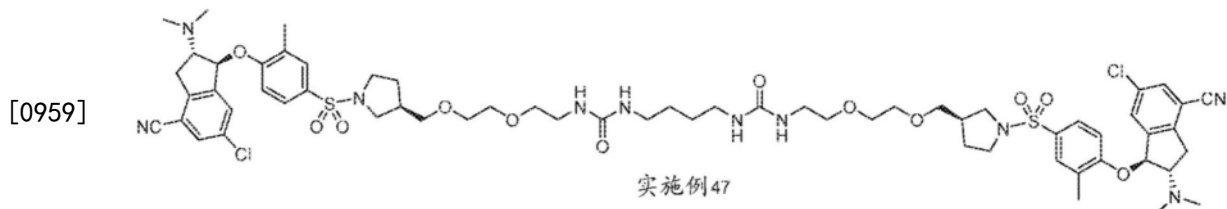
[0955] 步骤D:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SM10 (460mg, 0.80mmol, 1当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (5.5mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (52.4mg, 0.37mmol, 0.47当量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水 (0.05% TFA) 和 CH_3CN (32.0% CH_3CN , 8分钟内达到54.0%);检测器,UV 254nm。

[0956] 实施例46:3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,

3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-
 ([[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-
 基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]
 脲;双(三氟乙酸)。

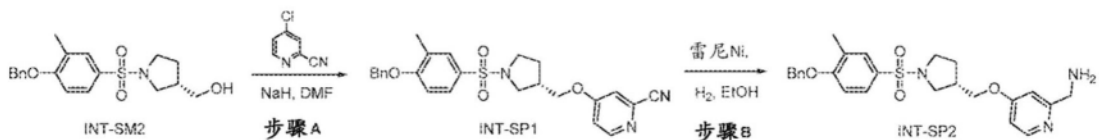
[0957] 步骤A-D得到130.6mg (11%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1295 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.89 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.85-7.70 (m, 4H), 7.54 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.44-7.37 (m, 2H), 6.56 (d, J=6.6Hz, 2H), 4.63-4.49 (m, 2H), 3.83 (dd, J=16.7, 8.5Hz, 2H), 3.61-3.04 (m, 46H), 2.33 (s, 8H), 1.94 (dt, J=13.5, 6.8Hz, 2H), 1.59 (dd, J=13.1, 7.2Hz, 2H), 1.47 (dd, J=3.7, 3.0Hz, 4H)。

[0958] 实施例47: 3-[2-(2-[[(3R) -1-[(4-[[(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[[(3R) -1-[(4-[[(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲。

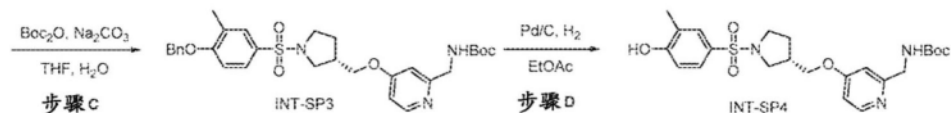


[0960] 以R-对映体INT-RM5和INT-I8B开始,步骤A-D得到248mg (27%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z) : 1293 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.78-7.65 (m, 6H) , 7.51 (d, J=8.7Hz, 2H) , 7.45-7.40 (m, 2H) , 6.00 (d, J=6.1Hz, 2H) , 3.64-3.45 (m, 14H) , 3.44-3.14 (m, 14H) , 3.14-3.02 (m, 8H) , 2.35 (s, 12H) , 2.27 (s, 6H) , 1.91 (dtd, J=12.8, 7.5, 5.4Hz, 2H) , 1.57 (dq, J=14.3, 7.3Hz, 2H) , 1.47 (p, J=3.3Hz, 4H) 。

[0961] 吡啶基连接基合成的方案:



[0962]



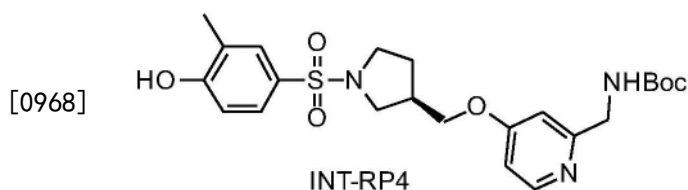
[0963] 步骤A: 向50-mL圆底烧瓶中添加N,N-二甲基甲酰胺(12mL)、氢化钠(331.2mg, 13.8mmol, 5当量)、4-氯吡啶-2-甲腈(574.1mg, 4.14mmol, 1.5当量)、磺酰胺INT-SM2(1.0g, 2.77mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌1.5h。然后通过添加20mL的NH₄Cl淬灭反应,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到570mg (44%)的4-[[(3S)-1-[[4-(苄氧基)-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-甲腈(INT-SP1),为白色固体。

[0964] 步骤B:向用惰性H₂气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加INT-SP1 (660mg, 1.42mmol, 1当量)、乙醇 (20mL) 和雷尼Ni (660mg)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物过滤并在真空下浓缩,得到520mg (78%) 的(4-[[(3S) -1-[[4- (苄氧基) -3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基) 甲胺 (INT-SP2), 为棕色固体。

[0965] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SP2 (520mg, 1.11mmol, 1当量)、1:1四氢呋喃:H₂O (20mL) 和碳酸钠 (588.3mg, 5.55mmol, 5当量)。接着这在5分钟内伴随5-10℃下搅拌滴加Boc₂O (485mg, 2.22mmol, 2当量) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得浆料用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面,得到520mg (82%) 的N-[(4-[[(3S) -1-[[4- (苄氧基) -3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-SP3), 为白色固体。

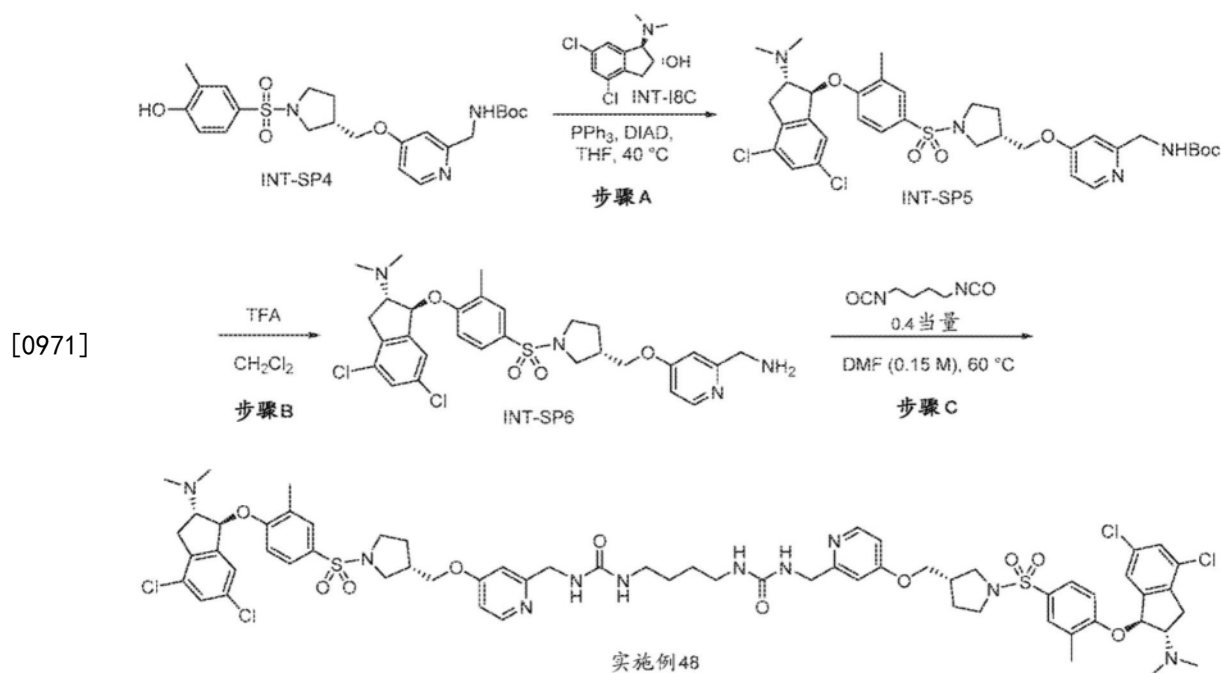
[0966] 步骤D:向用惰性氢气气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加INT-SP3 (520mg, 0.92mmol, 1当量)、乙酸乙酯 (10mL) 和10% Pd/C (520mg) 的溶液。将所得浆料在室温下搅拌1h。将固体滤出,并将滤液在真空下浓缩,得到420mg (96%) 的N-[(4-[[(3S) -1-[[4- (羟基-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-SP4), 为白色固体。

[0967] 以 (3R) -3- (羟甲基) 吡咯烷-1-羧酸叔丁酯开始,由类似的程序产生INT-SP4的R-对映体。这提供INT-SP4:



[0969] 吡啶基二聚物产物合成的方案:

[0970] 实施例48:3-[(4-[[(3S) -1-[(4-[[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基) 甲基]-1-[4-[[(4-[[(3S) -1-[(4-[[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基) 甲基]氨基甲酰基]氨基) 丁基]脲



[0972] 步骤A:向7-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-SP4 (170mg, 0.36mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8C (96.4mg, 0.39mmol, 1.1当量)、四氢呋喃 (0.83mL) 和PPh₃ (140.1mg, 0.53mmol, 1.50当量)。在40℃油浴中加热, 伴随搅拌经15分钟滴加DIAD (0.11mL)。将所得溶液在40-45℃油浴中搅拌1h。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (100%) 的硅胶柱上面, 得到200mg (80%) 的N-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-SP 5), 为黄色油状物。

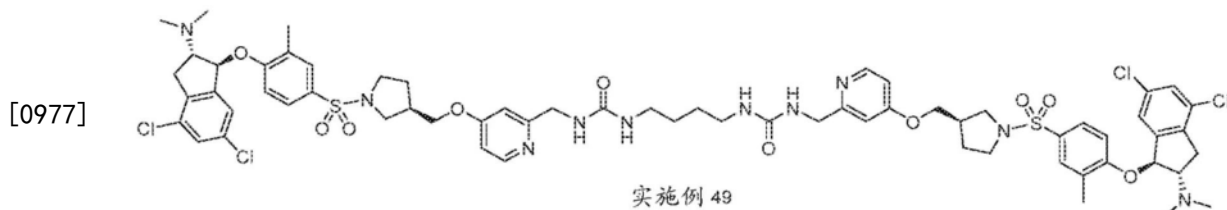
[0973] 步骤B:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-SP5 (200mg, 0.28mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (15mL) 和三氟乙酸 (5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用碳酸氢钠 (100%) 将溶液的pH值调节到9.0-10.0, 并用3x100mL乙酸乙酯萃取浆料。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面, 得到153mg (89%) 的(1S, 2S)-1-[4-[(3S)-3-[[2-(氨基甲基)吡啶-4-基]氧基]甲基]吡咯烷-1-磺酰基]-2-甲基苯氧基]-4,6-二氯-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺 (INT-SP6), 为白色固体。

[0974] 步骤C:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SP6 (153mg, 0.25mmol, 2.08当量)、1,4-二异氰酸根合丁烷 (17mg, 0.12mmol, 1当量) 和N,N-二甲基甲酰胺 (1.7mL)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌1h。将固体滤出。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5μm; 流动相, 水 (0.05% NH₄OH) 和CH₃CN (85% CH₃CN, 8分钟内达到90%); 检测器, UV 254nm。

[0975] 实施例48: 3-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基]甲基]-1-[4-[[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酰基]氨基) 丁基]脲。

[0976] 步骤A-C得到62.3mg (38%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1351 [M+H]⁺。¹H NMR

(甲醇-d₄, 300MHz) δ 8.15 (d, J=5.9Hz, 2H), 7.77-7.60 (m, 4H), 7.49-7.34 (m, 4H), 7.06 (d, J=1.1Hz, 2H), 6.82 (d, J=2.5Hz, 2H), 6.67 (dd, J=5.9, 2.5Hz, 2H), 5.93 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.88 (dd, J=9.4, 6.0Hz, 2H), 3.73 (t, J=8.7Hz, 2H), 3.50-3.29 (m, 10H), 3.28-3.10 (m, 6H), 2.87 (dd, J=16.4, 7.7Hz, 1H), 2.58 (s, 4H), 2.29 (s, 11H), 2.16 (s, 6H), 1.49 (s, 4H)。

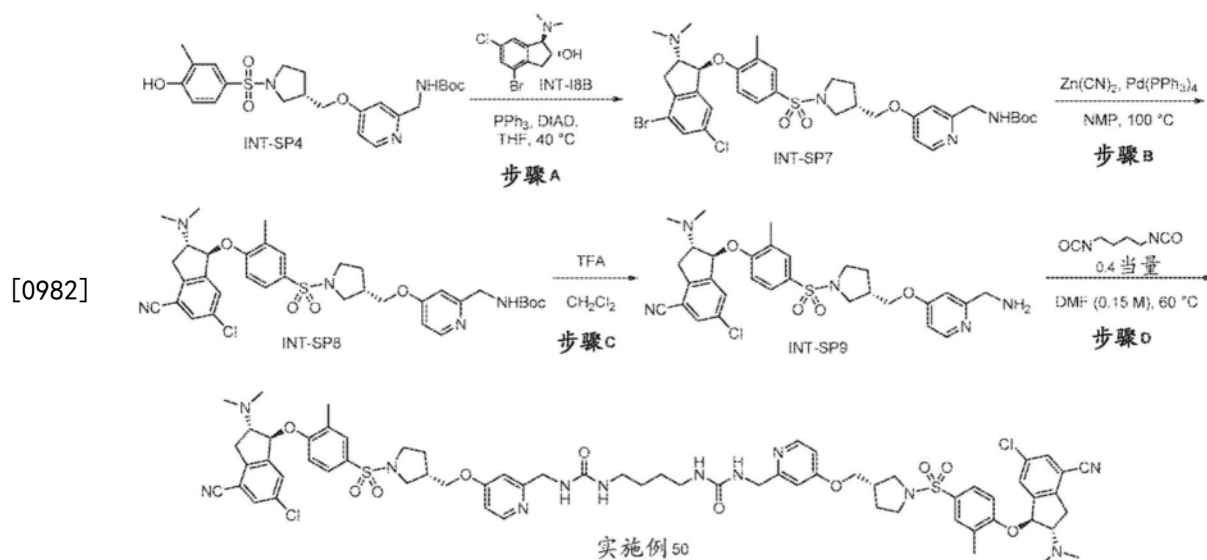


[0978] 实施例49: 3-[(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([(4-[[(3R)-1-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲。以R-对映体INT-RP4和INT-I8B开始,

[0979] 步骤A-C得到54.3mg (31%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1351 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 8.18 (d, J=5.9Hz, 1H), 7.77-7.61 (m, 2H), 7.49-7.33 (m, 2H), 7.04 (d, J=1.1Hz, 1H), 6.83 (d, J=2.4Hz, 1H), 6.71 (dd, J=5.9, 2.5Hz, 1H), 5.92 (d, J=5.8Hz, 1H), 4.56 (s, 5H), 4.30 (s, 2H), 3.96-3.73 (m, 2H), 3.51-3.32 (m, 3H), 3.27-3.08 (m, 5H), 2.87 (dd, J=16.6, 7.7Hz, 1H), 2.30 (s, 7H), 2.63-2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 4H), 2.00 (d, J=7.9Hz, 2H), 1.67 (dd, J=13.2, 7.1Hz, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.30 (d, J=25.9Hz, 6H), 0.86 (d, J=6.2Hz, 2H)。

[0980] 含有氰基的吡啶基二聚物产物合成的方案:

[0981] 实施例50: 3-[(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([(4-[[(3S)-1-[(4-[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[0983] 步骤A:向7-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-SP4 (250mg, 0.52mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8B (167.36mg, 0.58mmol, 1.1当量)、四氢呋喃 (1.22mL) 和 PPh_3 (206.2mg, 0.79mmol, 1.50当量)。在40℃油浴中加热, 伴随搅拌滴加DIAD (0.16mL)。将所得溶液在40-45℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有二氯甲烷/甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面, 得到300mg (76%) 的N-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4-溴-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-SP7), 为白色固体。

[0984] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持在50-mL圆底烧瓶中添加溴氨基茛醇INT-SP7 (300mg, 0.40mmol, 1当量)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (28.16mg, 0.24mmol, 0.60当量)、NMP (5mL) 和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46.22mg, 0.04mmol, 0.10当量)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌过夜。将所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 用3x100mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有二氯甲烷/甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面, 得到300mg (粗) N-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基]甲基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-SP8), 为白色固体, 其不经进一步纯化用于步骤C。

[0985] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-SP8 (220mg, 0.32mmol, 1当量) 和3:1 CH_2Cl_2 :TFA (20mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用碳酸氢钠将溶液的pH值调节到9.0-10.0, 并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面, 得到187mg (粗) (1S,2S)-1-[4-[(3S)-3-[[2-(氨基甲基)吡啶-4-基]氧基]甲基]吡咯烷-1-磺酰基]-2-甲基苯氧基]-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲腈 (INT-SP9), 为白色固体。

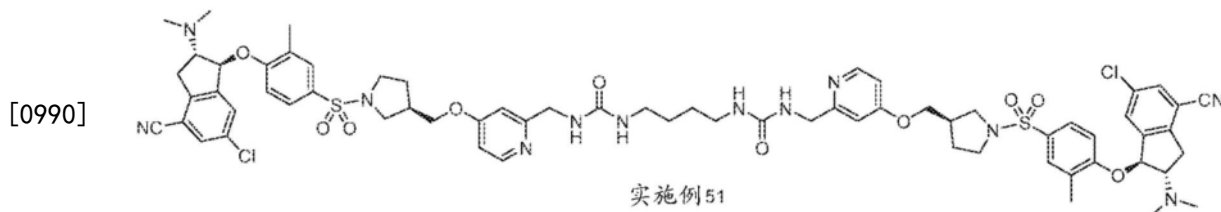
[0986] 步骤D:向7-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SP9 (187mg, 0.31mmol, 2.22当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (2.1mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (19.8mg, 0.14mmol, 1当量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌1h。将固体滤出。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相, 水 (0.05% NH_4OH) 和 CH_3CN (55% CH_3CN , 8分钟内达到57%); 检测器, UV 254nm。

[0987] 实施例50: 3-[(4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-

二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒。

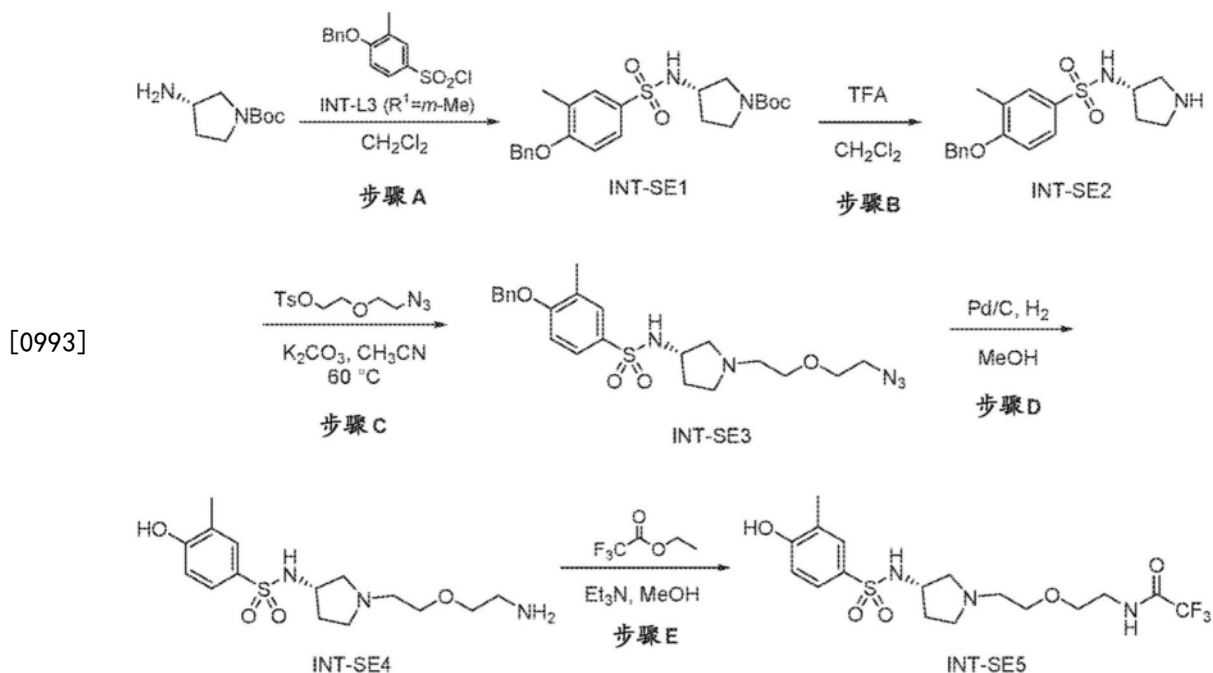
[0988] 步骤A-D得到64.5mg (34%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1333 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 8.16 (d, J=5.7Hz, 2H), 7.77-7.61 (m, 6H), 7.52-7.36 (m, 4H), 6.82 (d, J=2.3Hz, 2H), 6.73-6.64 (m, 2H), 5.95 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.88 (dd, J=9.5, 6.0Hz, 2H), 3.74 (dd, J=9.5, 7.7Hz, 2H), 3.61-3.28 (m, 7H), 3.28-2.97 (m, 11H), 2.57 (dt, J=14.1, 7.0Hz, 2H), 2.30 (s, 12H), 2.18 (s, 6H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.68 (dq, J=14.0, 7.2Hz, 2H), 1.55-1.44 (m, 4H)。

[0989] 实施例51: 3-[(4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([[(4-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒



[0991] 以R-对映体INT-RP4和INT-I8B开始,步骤A-D得到39.6mg (37%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1333 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.23 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.99 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.70-7.60 (m, 4H), 7.58-7.49 (m, 4H), 6.76-6.66 (m, 4H), 6.32 (t, J=5.8Hz, 2H), 6.09 (t, J=5.6Hz, 2H), 5.93 (d, J=5.4Hz, 2H), 4.18 (d, J=5.7Hz, 4H), 3.80 (ddd, J=32.6, 9.6, 6.8Hz, 4H), 3.52 (dd, J=7.7, 5.8Hz, 2H), 3.36-2.93 (m, 16H), 2.49 (s, 2H), 2.16 (d, J=11.9Hz, 18H), 1.91 (dt, J=13.1, 6.6Hz, 2H), 1.58 (dq, J=14.2, 7.4Hz, 2H), 1.38-1.29 (m, 4H)。

[0992] 羟乙基吡咯烷连接基合成的方案:



[0994] 步骤A: 向100-mL圆底烧瓶中添加(3S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(2.5g, 13.42mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(20mL)和磺酰氯INT-L3(其中R¹=间甲基, 4.72g, 15.90mmol, 1.2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1/100-100/1)的硅胶柱上面, 得到3.0g(50%)的(3S)-3-[[4-(苄氧基)-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(INT-SE1), 为黄色油状物。

[0995] 步骤B: 向100-mL圆底烧瓶中添加磺酰胺INT-SE1(3.0g, 6.72mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(15mL)和三氟乙酸(5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1.5h。用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节到9-10, 并用3x100mL乙酸乙酯萃取。合并有机层并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面, 得到2.1g(90%)的4-(苄氧基)-3-甲基-N-[(3S)-吡咯烷-3-基]苯-1-磺酰胺(INT-SE2), 为灰白色固体。

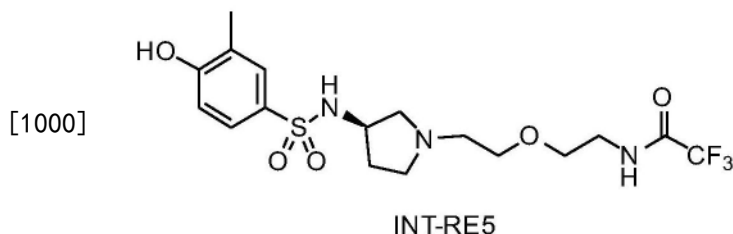
[0996] 步骤C: 向100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SE2(2.41g, 6.96mmol, 1当量)、CH₃CN(20mL)、碳酸钾(2.5g, 18.09mmol, 2.6当量)和1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]磺酰基-4-甲基苯(1.9g, 6.66mmol, 1.1当量)。将所得浆料在60℃下搅拌过夜。将所得溶液用水稀释, 并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:100-100:1)的硅胶柱上面, 得到2.4g(75%)的N-[(3S)-1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]-4-(苄氧基)-3-甲基苯-1-磺酰胺(INT-SE3), 为黄色油状物。

[0997] 步骤D: 向用惰性氢气氛吹扫并保持在100-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-SE3(1.0g, 2.18mmol, 1当量)、乙酸乙酯(5mL)、甲醇(5mL)和10%碳载钯(500mg)。将所得浆料在室温下搅拌2h。将固体滤出。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(8:1)的硅胶柱上面, 得到420mg(56%)的N-[(3S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]-4-羟基-3-甲基苯-1-磺酰胺(INT-SE4), 为灰白色固体。

[0998] 步骤E: 向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SE4(400mg, 1.16mmol, 1当量)、甲醇(5mL)、三乙胺(24mg, 0.24mmol, 0.20当量)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(653mg, 4.60mmol, 4当量)。将所得溶液在室温下搅拌1.5h。将所得浆料用水稀释, 并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合

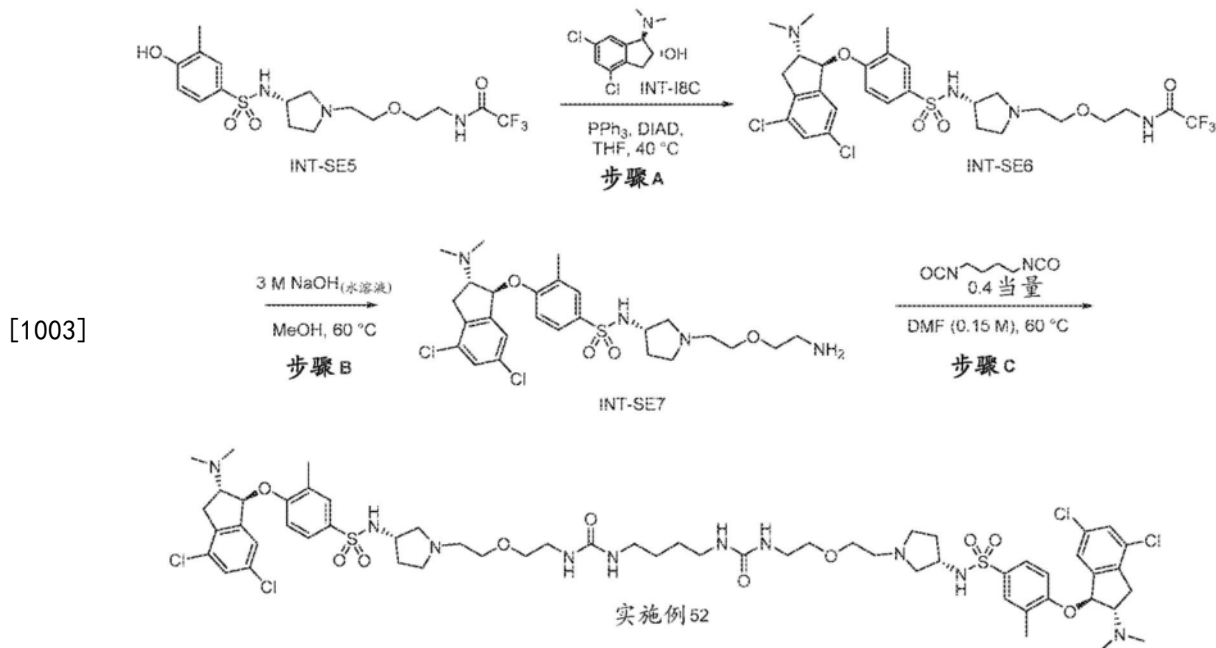
并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到400mg(78%)的2,2,2-三氟-N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-羟基-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)乙酰胺(INT-SE5),为黄色油状物。

[0999] 以(3R)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯开始,由类似的程序产生INT-SE5的R-对映体。这样得到INT-RE5:



[1001] 羟乙基吡咯烷二聚物产物合成的方案:

[1002] 实施例52:3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲



[1004] 步骤A:向7-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8C(92.4mg,0.38mmol,1.1当量)、四氢呋喃(1mL)、苯酚INT-SE5(150mg,0.34mmol,1当量)和 PPh_3 (178.9mg,0.68mmol,2当量)。在40℃油浴中加热,伴随搅拌经15分钟滴加DIAD(103.4mg,0.51mmol,1.5当量)。将所得浆料在40-45℃油浴中搅拌1h。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到200mg(88%)的N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-SE6),为黄色油状物。

[1005] 步骤B:向25-mL圆底烧瓶中添加INT-SE6(200mg,0.30mmol,1当量)、甲醇(5mL)和氢氧化钠(3M_(水溶液),1mL)。将所得溶液在60℃下搅拌1.5h。将所得溶液冷却到室温,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物

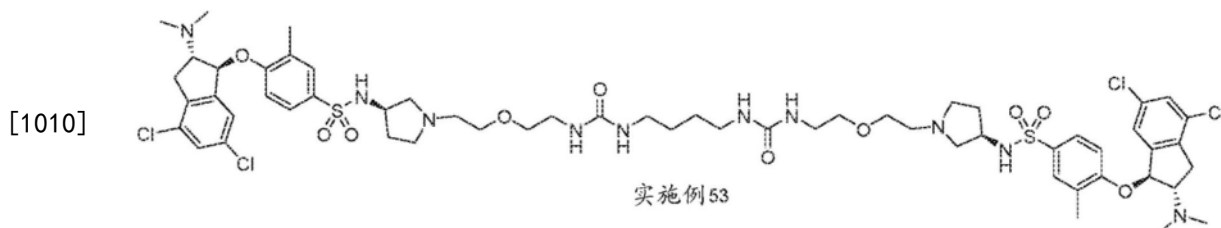
施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(8:1)的硅胶柱上面,得到100mg(58%)的N-[(3S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]-4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯-1-磺酰胺(INT-SE7)],为黄色油状物。

[1006] 步骤C:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SE7(100mg,0.17mmol,1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷(0.0945mL,0.45当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1.5h。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(24.0% CH₃CN,8分钟内达到40.0%);检测器,UV 220nm。

[1007] 实施例52:3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲。

[1008] 步骤A-C得到42.1mg(19%)标题化合物,为无色粘性油状物。MS(m/z):1283.7[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.88-7.82(m,2H),7.79(s,2H),7.56-7.48(m,4H),7.06(d,J=1.3Hz,2H),6.55(d,J=6.7Hz,2H),4.48(q,J=8.2Hz,2H),4.09-3.59(m,13H),3.54(t,J=5.3Hz,4H),3.50-3.35(m,8H),3.33(s,3H),3.13(m,6H),3.04(s,12H),2.32(m,8H),2.09-1.88(m,2H),1.50(s,4H)。

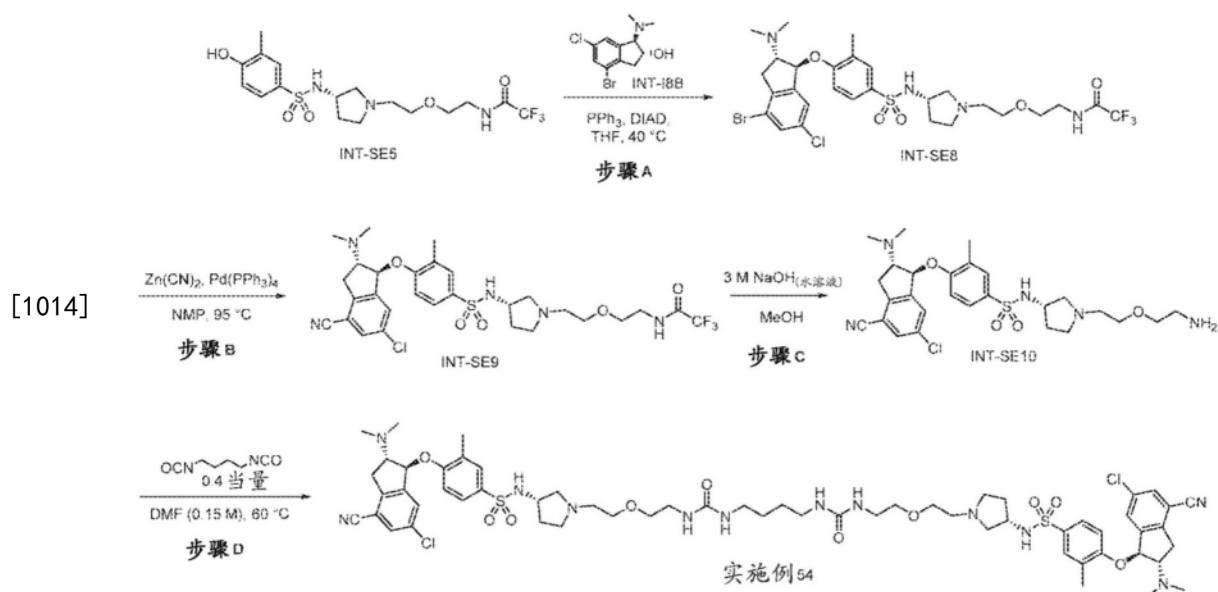
[1009] 实施例53:3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲



[1011] 以R-对映体INT-RE5和INT-I8C开始,步骤A-C得到19.4mg(21%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1283.6[M+H]⁺。¹H NMR(DMSO-d₆,300MHz)δ7.68-7.45(m,10H),7.12(d,J=1.8Hz,2H),5.98-5.81(m,4H),5.73(t,J=5.6Hz,2H),3.54(s,2H),3.48-3.21(m,10H),3.16-2.99(m,6H),2.94-2.74(m,6H),2.56(s,2H),2.39(s,5H),2.16(d,J=6.0Hz,19H),1.80(s,2H),1.40(d,J=7.8Hz,2H),1.29-1.15(m,8H)。

[1012] 含有氰基的羟乙基吡咯烷二聚物产物合成的方案:

[1013] 实施例54:3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲



[1015] 步骤A:向8-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8B(181.84mg,0.63mmol,1.1当量)、四氢呋喃(1mL)、苯酚INT-SE5(250mg,0.57mmol,1当量)和 PPh_3 (298.1mg,1.14mmol,2当量)。在40℃油浴中加热,伴随搅拌经15分钟滴加DIAD(172.4mg,0.85mmol,1.5当量)。将所得溶液在40-45℃油浴中搅拌1h。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到200mg(49%)的N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4-溴-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-SE8),为灰白色固体。

[1016] 步骤B:向用惰性氮气氛吹扫并保持的25-mL圆底烧瓶中添加溴氨基茛醇INT-SE8(200mg,0.28mmol,1当量)、NMP(2mL)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (19.72mg,0.60当量)和 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (32.5mg,0.03mmol,0.10当量)。将所得溶液在95℃下搅拌过夜。将所得浆料冷却到室温,用水稀释,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇(25:1)的硅胶柱上面,得到150mg(81%)的N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺(INT-SE9),为黄色油状物。

[1017] 步骤C:向50-mL圆底烧瓶中添加INT-SE9(150mg,0.23mmol,1当量)、甲醇(5mL)和氢氧化钠(3M水溶液,1mL)。将所得溶液在室温下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到60mg(47%)的N-[(3S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]-4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯-1-磺酰胺(INT-SE10),为黄色油状物。

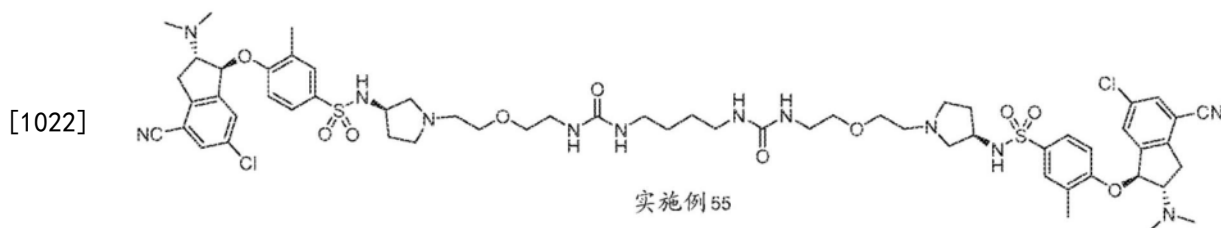
[1018] 步骤D:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-SE10(60mg,0.11mmol,1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(1mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷(0.00672mL)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相,水(0.05% NH_4OH)和 CH_3CN (40.0% CH_3CN ,7分钟内达到77.0%);检测器,UV 254/220nm。

[1019] 实施例54:3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]

基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲。

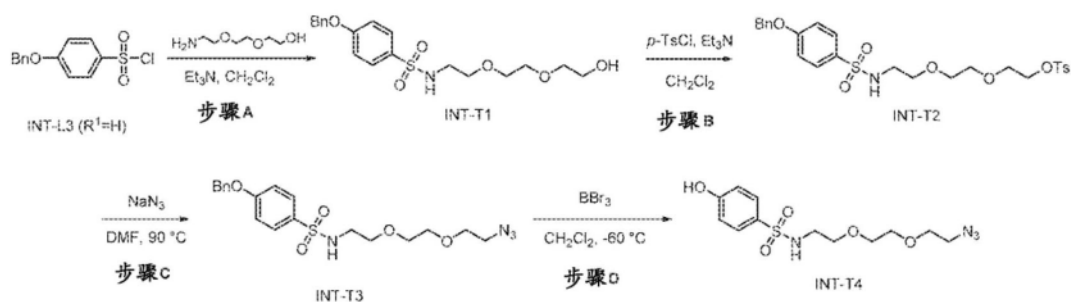
[1020] 步骤A-D得到9.8mg (7%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1265.4 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.79-7.74 (m, 4H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.41 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.00 (d, J=6.1Hz, 2H), 4.60 (s, 5H), 3.76 (s, 2H), 3.66-3.49 (m, 6H), 3.49-3.39 (m, 5H), 3.37 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.32-3.21 (m, 4H), 3.15-3.03 (m, 6H), 2.83-2.74 (m, 2H), 2.63 (t, J=16.1Hz, 8H), 2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 2.11-1.96 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.52-1.44 (m, 4H)。

[1021] 实施例55: 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲

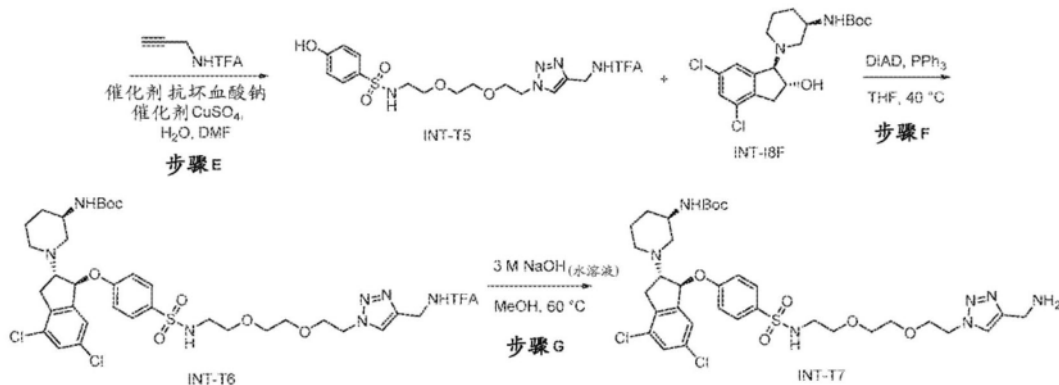


[1023] 以R-对映体INT-RE5和INT-I8B开始,步骤A-D得到30.3mg (27%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1263 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 8.00 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.69-7.58 (m, 6H), 7.57-7.47 (m, 4H), 5.92 (dd, J=29.5, 5.7Hz, 4H), 5.76 (t, J=5.6Hz, 2H), 3.58-3.45 (m, 5H), 3.38 (t, J=6.2Hz, 4H), 3.31-3.18 (m, 8H), 3.12-2.87 (m, 13H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (s, 5H), 2.18 (d, J=10.9Hz, 18H), 1.83 (t, J=10.5Hz, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.32-1.19 (m, 5H)。

[1024] 合成三唑型连接基化合物的方案



[1025]



[1026] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙-1-醇(5.3g, 35.53mmol, 2当量)、CH₂Cl₂(50mL)、三乙胺(5.37g, 53.07mmol, 3当量)和INT-L3(R¹=H, 5g, 17.7mmol, 1当量)。将所得溶液搅拌过夜。然后通过添加50mL水淬灭反应,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(0-55%)的硅胶柱上面,得到6.4g(92%)的2-[2-(2-[4-(苄氧基)苯]磺酰胺基)乙氧基]乙-1-醇(INT-T1),为白色固体。

[1027] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中添加INT-T1(6.4g, 16.2mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(50mL)、三乙胺(3.3g, 32.6mmol, 2当量)和p-TsCl(4.6g, 24.13mmol, 1.5当量)。将所得溶液搅拌过夜。通过添加50mL水淬灭反应,并用3x50mL的CH₂Cl₂萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(0-50%)的硅胶柱上面,得到8.3g(93%)的4-甲基苯-1-磺酸2-[2-(2-[4-(苄氧基)苯]磺酰胺基)乙氧基]乙酯(INT-T2),为白色固体。

[1028] 步骤C:向250-mL圆底烧瓶中添加INT-T2(8.3g, 15.1mmol, 1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(20mL)和NaN₃(1.47g, 22.6mmol, 1.5当量)。将所得浆料在90℃下搅拌5h。然后通过添加50mL水淬灭反应,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(0-50%)的硅胶柱上面,得到6g(94%)的2-[2-(2-叠氨基乙氧基)乙氧基]-S-[4-(苄氧基)苯基]乙烷-1-磺酰胺基(INT-T3),为白色固体。

[1029] 步骤D:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-T3(6.6g, 15.70mmol, 1当量)和CH₂Cl₂(20mL),接着在-60℃下伴随搅拌滴加BBr₃(11.8g, 47.1mmol, 3当量)。将所得溶液在-60℃下搅拌30分钟。然后通过添加50mL水/冰小心地淬灭反应。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(0-50%)的硅胶柱上面,得到5g(粗)2-[2-(2-叠氨基乙氧基)乙氧基]-S-(4-羟苯基)乙烷-1-磺酰胺基(INT-T4),为黄色油状物。

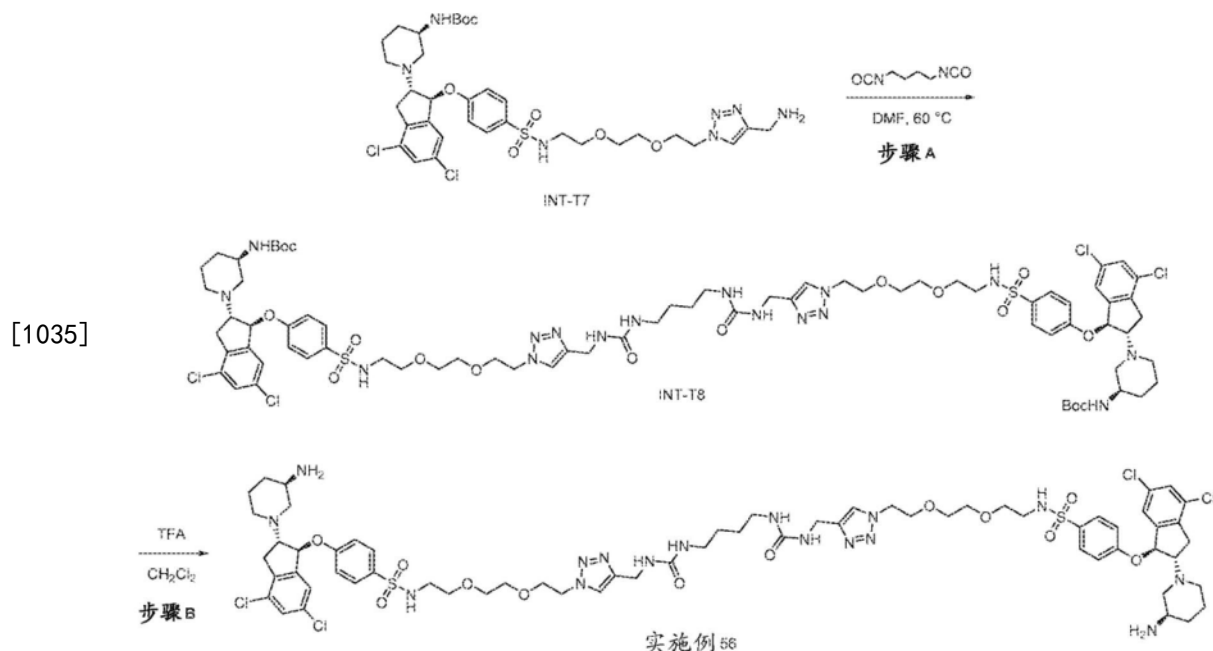
[1030] 步骤E:向7-mL圆底烧瓶中添加INT-T4(100mg, 0.30mmol, 1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(2mL)、2,2,2-三氟-N-(丙-2-炔-1-基)乙酰胺(55mg, 0.36mmol, 1.2当量)、抗坏血酸钠(11.97mg)和CuSO₄·5H₂O(7.54mg)。将所得浆料在室温下搅拌3h。将所得溶液用20mL乙酸乙酯稀释,并通过添加20mL水淬灭。将所得溶液用3x20mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用3x50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到80mg(55%)的2,2,2-三氟-N-([1-[2-(2-[2-[4-(羟基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)乙酰胺(INT-T5),为无色油状物。

[1031] 步骤F:向25-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8F(693mg, 1.73mmol, 1当量)、苯酚INT-T5(1.0g, 2.08mmol, 1.2当量)、PPh₃(682mg, 2.60mmol, 1.51当量)和THF(4mL)。在40℃油浴中加热,经20分钟分次添加DIAD(526mg, 2.60mmol, 1.51当量)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将所得浆料在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到2.0g(粗)N-[(3R)-1-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-([2-[2-(2-[4-[(三氟乙酰胺基)甲基]-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙氧基)乙氧基]乙基]氨基磺酰基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-T6),为黄色油状物。

[1032] 步骤G:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-T6(2.0g,2.31mmo l,1当量)、甲醇(25mL)和氢氧化钠(3M(水溶液),3mL)。将所得浆料在60℃油浴中搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到1.06g(60%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[[2-(2-[2-[4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基磺酰基]苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为灰白色固体。

[1033] 合成三唑型二聚物产物的方案:

[1034] 实施例56:1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-3-(4-[[[(1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]氨基甲酰基]氨基]丁基)脒



[1036] 步骤A:向7-mL圆底烧瓶中添加胺INT-T7(400mg,0.52mmol,1当量)、DMF(3mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷(29mg,0.21mmol,0.4当量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌2h。将所得溶液用50mL水稀释。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用3x50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到320mg(37%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[[2-(2-[2-[4-[[[(4-[[[(1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[[[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基]氨基甲酰基]氨基]丁基)氨基甲酰基]氨基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基磺酰基]苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-T8),为棕色固体。

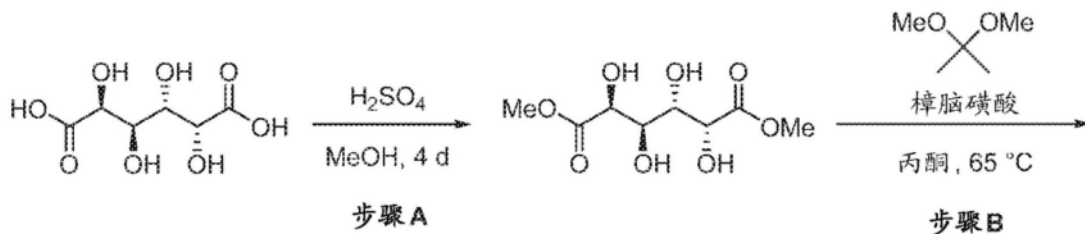
[1037] 步骤B:向25-mL圆底烧瓶中添加INT-T8(320mg,0.19mmol,1当量)和CH₂Cl₂(10mL)中的20% TFA。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得溶液用20mL的CH₂Cl₂稀释。用饱和碳酸

氢钠将溶液的pH值调节到9-10,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(28.0%CH₃CN,8分钟内达到52.0%);检测器,UV 254nm。

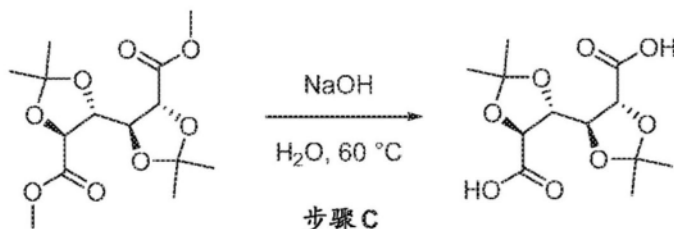
[1038] 实施例56:1-([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-3-(4-[(1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲。

[1039] 步骤A和B得到137.6mg (49%) 标题化合物,为灰白色固体。MS (m/z): 1477 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.90-7.79 (m, 6H), 7.44 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.31-7.21 (m, 4H), 7.11-7.04 (m, 2H), 6.31 (d, J=6.0Hz, 2H), 4.51 (t, J=4.9Hz, 4H), 4.31 (s, 4H), 4.03 (d, J=6.8Hz, 2H), 3.83 (t, J=5.0Hz, 4H), 3.59-3.36 (m, 18H), 3.22-2.98 (m, 12H), 2.87 (dt, J=20.0, 10.8Hz, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.63 (d, J=10.2Hz, 2H), 1.43 (s, 4H)。

[1040] 合成受保护的半乳糖二酸的方案



[1041]



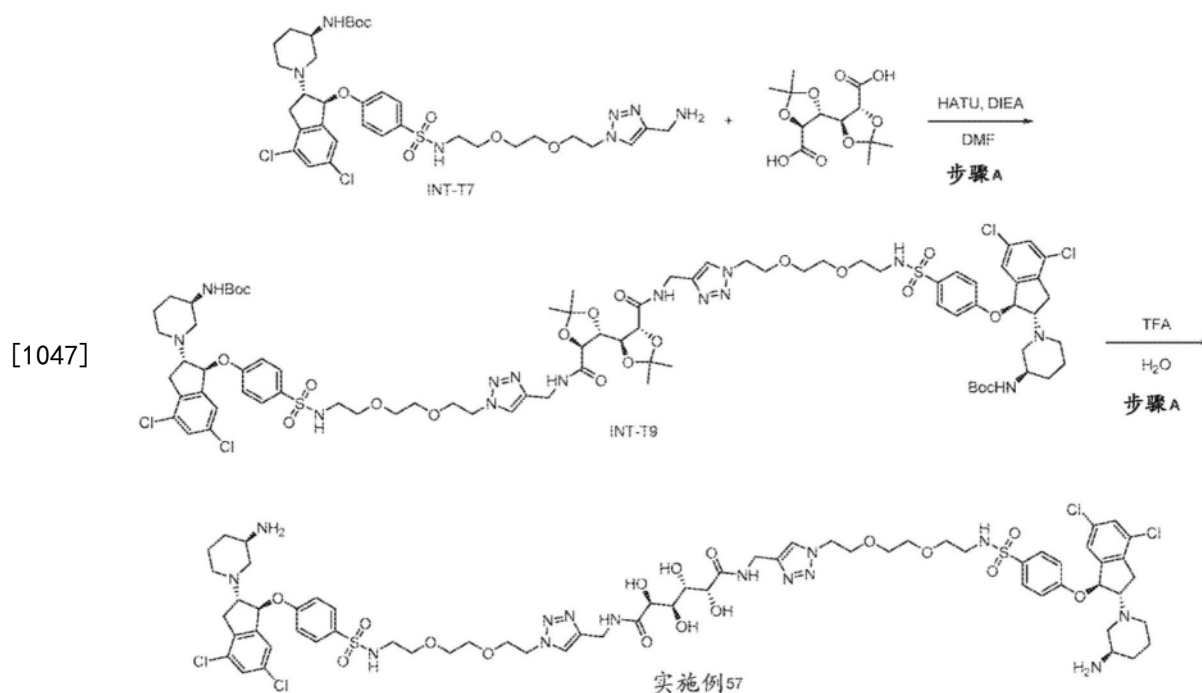
[1042] 步骤A:向1-L圆底烧瓶中添加(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羟基己二酸(半乳糖二酸,20g,95.2mmol,1当量)、甲醇(386mL)和硫酸(5.08mL,1当量)。将所得溶液在70℃下搅拌96h。伴随搅拌使所得溶液在室温下再反应36h。通过过滤收集固体。将所得混合物在真空下浓缩。这样得到20.3g (90%)的(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羟基己二酸1,6-二甲酯,为白色固体。

[1043] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中添加(2R,3S,4R,5S)-2,3,4,5-四羟基己二酸1,6-二甲酯(5.0g,21mmol,1当量)、2,2-二甲氧基丙烷(26mL,0.01当量)、丙酮(50mL)和[(1R,4S)-7,7-二甲基-2-氧代双环[2.2.1]庚烷-1-基]甲磺酸(樟脑磺酸,1.105g,4.76mmol,0.2当量)。将混合物在65℃下搅拌1h。然后通过添加K₂CO₃ (3M_(水溶液))淬灭反应并在真空下浓缩。将所得浆料用3x100mL的CH₂Cl₂萃取。将有机层合并,用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过从甲醇中重结晶纯化粗产物。通过过滤收集固体,得到2.9g (43%)的(4R,5S)-5-[(4R,5S)-5-(甲氧羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸甲酯,为白色固体。

[1044] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加(4R,5S)-5-[(4R,5S)-5-(甲氧羰基)-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸甲酯(2.5g,7.85mmol,1当量)、水(30mg)和氢氧化钠(785mg,19.63mmol,5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌过夜。然后通过添加在冰中的50mL氯化氢(1M_(水溶液))淬灭反应。将所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到2.0g(80%)的(4R,4'S,5S,5'R)-2,2,2',2'-四甲基-[4,4'-双(1,3-二氧戊环)]-5,5'-二羧酸,为白色固体。

[1045] 合成含半乳糖二酸核的三唑型二聚物产物的方案:

[1046] 实施例57: (2R,3S,4R,5S)-N¹,N⁶-双([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,3,4,5-四羟基己二酰胺



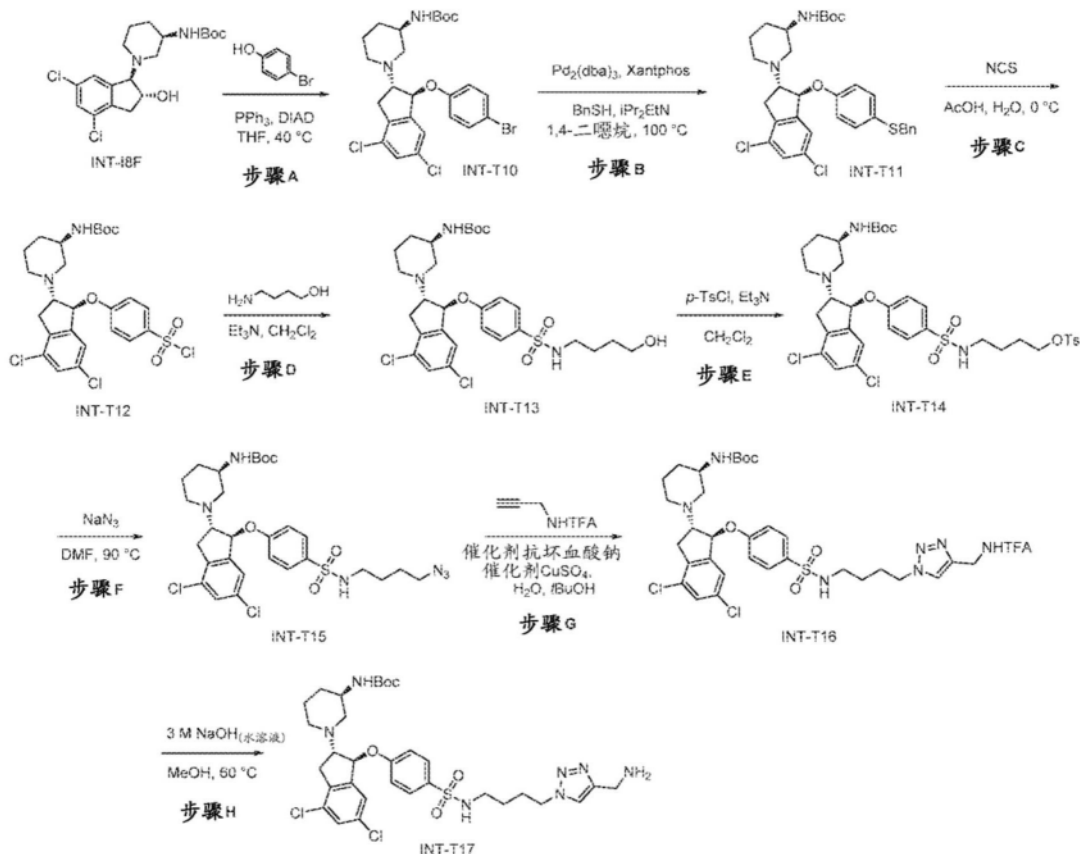
[1048] 步骤A:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-T7(300mg,0.39mmol,2.2当量)、(4R,5S)-5-[(4R,5S)-5-羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸(51.54mg,0.18mmol,1当量)、DMF(8mL)、二异丙基乙胺(115mg,0.89mmol,5当量)和HATU(202.92mg,0.53mmol,3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过添加20mL水淬灭反应,并将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用3x100mL盐水洗涤。经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到340mg(粗)INT-T9,为白色固体。

[1049] 步骤B:向25-mL圆底烧瓶中添加INT-T9(450mg,0.25mmol,1当量)和TFA/H₂O(7/0.35mL)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(28.0% CH₃CN,12分钟内达到45.0%);检测器,UV 254nm。

[1050] 实施例57: (2R,3S,4R,5S)-N¹,N⁶-双([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,3,4,5-四羟基己二酰胺。

[1051] 步骤A和B得到72.3mg (19%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1511 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.94-7.79 (m, 6H), 7.42 (s, 2H), 7.26 (d, J=8.6Hz, 4H), 7.08 (s, 2H), 6.21 (t, J=6.3Hz, 2H), 4.56-4.44 (m, 8H), 4.39 (d, J=1.1Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93-3.78 (m, 6H), 3.59-3.27 (m, 17H), 3.03 (t, J=5.4Hz, 10H), 2.85-2.71 (m, 4H), 1.92 (d, J=18.5Hz, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.59 (d, J=9.8Hz, 2H)。

[1052] 合成脂肪族三唑型中间体的方案:



[1054] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8F (2.0g, 5mmol, 1当量)、4-溴苯酚 (1.3g, 7.5mmol, 1.5当量)、PPh₃ (2.62g, 10mmol, 2当量)和四氢呋喃 (100mL)。在40℃油浴中加热,伴随搅拌经20分钟滴加DIAD (2.02g, 10mmol, 1.5当量)。将所得溶液在40℃下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (10:1-8:1)的硅胶柱上面,得到2.5g (90%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-溴苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T10),为浅黄色固体。

[1055] 步骤B:向用惰性氮气氛吹扫并保持在250-mL圆底烧瓶中添加溴化物INT-T10 (2.5g, 4.14mmol, 1当量)、1,4-二噁烷 (100mL)、苄硫醇 (1.12g, 9mmol, 2当量)、Xantphos (260mg, 0.45mmol, 0.10当量)和二异丙基乙胺 (1.46g, 11.3mmol, 2.73当量)。接着这在室温下分次添加Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (240mg, 0.23mmol, 0.05当量)。将所得溶液在100℃下搅拌14h。将所得混合物在真空下浓缩,并将残留物溶解在150mL乙酸乙酯中。将所得混合物用3x80mL水和1x80mL饱和氯化钠水溶液洗涤。将有机层合并,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (10:1-3:1)的硅胶柱上面,得到2.5g (93%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T11),为棕色固体。

[1056] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加硫醚INT-T11 (2.5g, 4.17mmol, 1当量)、乙酸 (24mL) 和水 (8mL)。接着这在0℃下分次添加NCS (1.93g, 14.45mmol, 3.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌4h。将所得浆料用30mL水稀释。用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节到8,并用3x80mL乙酸乙酯萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到2.0g (83%) 粗N-[(3R) -1-[(1S,2S) -4,6-二氯-1-[4-(氯磺酰基) 苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯,为棕色固体。

[1057] 步骤D:向250-mL圆底烧瓶中添加磺酰氯INT-T12 (2.0g, 3.47mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (50mL)、三乙胺 (1.4mL, 3当量) 和4-氨基丁-1-醇 (0.64mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得浆料用水稀释,并用3x150mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:2) 的硅胶柱上面,得到1.47g (67%) 的N-[(3R) -1-[(1S,2S) -4,6-二氯-1-[4-[(4-羟丁基) 氨磺酰基] 苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T13),为黄色油状物。

[1058] 步骤E:向250-mL圆底烧瓶中添加醇INT-T13 (1.47g, 2.34mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (30mL)、三乙胺 (1.3mL, 4当量) 和对甲苯磺酰氯 (1.34g, 7.03mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得浆料用水稀释,并用3x150mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 的硅胶柱上面,得到1.46g (80%) 的N-[(3R) -1-[(1S,2S) -4,6-二氯-1-[4-[(4-[(4-甲基苯) 磺酰基] 氧基] 丁基) 氨磺酰基] 苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T14),为黄色固体。

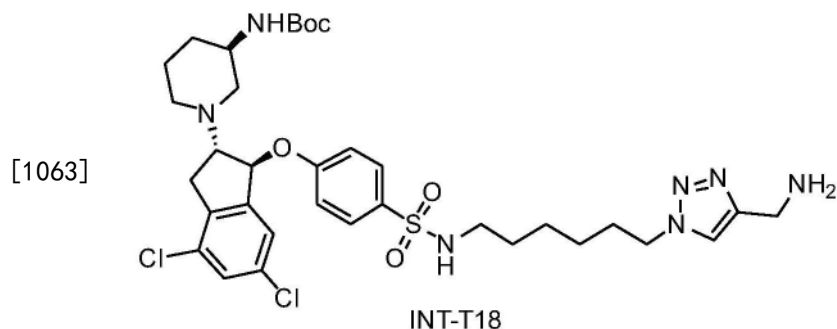
[1059] 步骤F:向100-mL圆底烧瓶中添加甲苯磺酸酯INT-T14 (1.46g, 1.87mmol, 1当量)、DMF (10mL) 和叠氮化钠 (182mg, 2.80mmol, 1.5当量)。将所得溶液在90℃下搅拌过夜。将所得浆料用水稀释,并用3x150mL乙酸乙酯萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 的硅胶柱上面,得到1.06g (87%) 的N-[(3R) -1-[(1S,2S) -1-[4-[(4-叠氮基丁基) 氨磺酰基] 苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T15),为黄色油状物。

[1060] 步骤G:向50-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-T15 (500mg, 0.76mmol, 1当量)、2,2,2-三氟-N-(丙-2-炔-1-基) 乙酰胺 (280mg, 1.85mmol, 2.4当量)、2-甲基丙-2-醇 (12mL)、水 (5mL)、抗坏血酸钠 (30mg, 0.15mmol, 0.2当量) 和CuSO₄ · 5H₂O (20mg, 0.08mmol, 0.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用水稀释,并用3x100mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 的硅胶柱上面,得到480mg (78%) 的N-[(3R) -1-[(1S,2S) -4,6-二氯-1-[4-[(4-[(三氟乙酰胺基) 甲基]-1H-1,2,3-三唑-1-基] 丁基) 氨磺酰基] 苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-T16),为白色固体。

[1061] 步骤H:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-T16 (432mg, 0.54mmol, 1当量)、甲醇 (20mL) 和氢氧化钠 (3M _(水溶液), 0.4mL)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得溶液用3x100mL的CH₂Cl₂

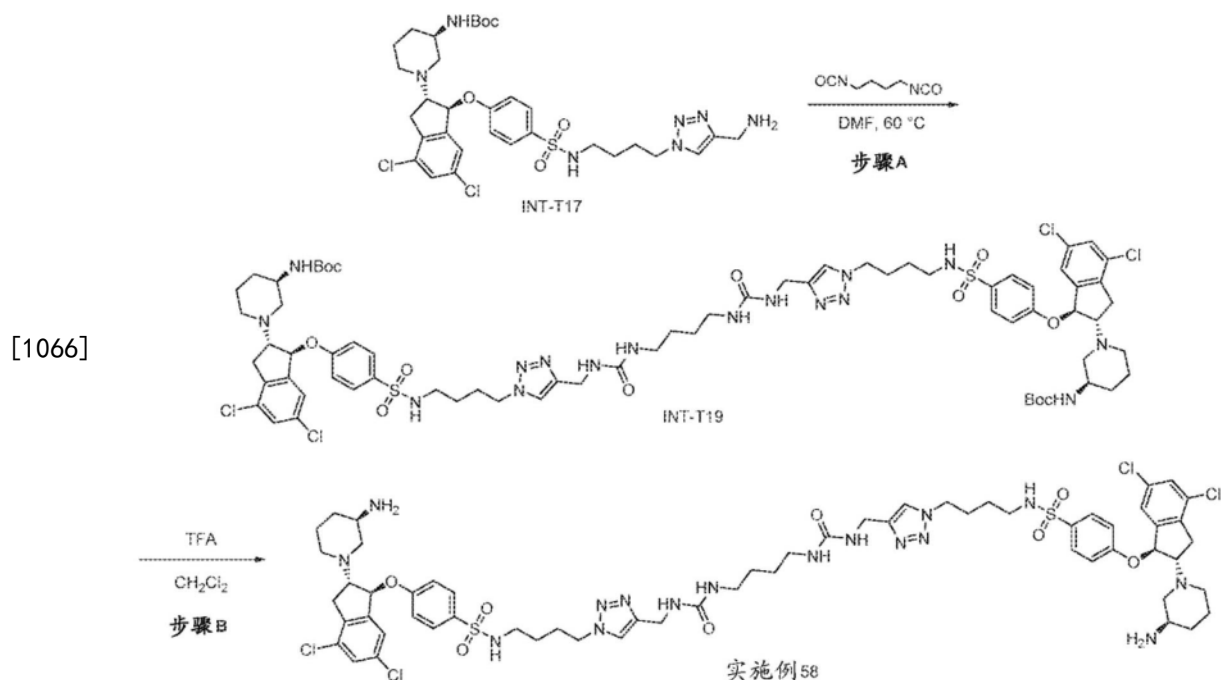
萃取。合并有机层,并用1x50mL水和1x50mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到356mg(94%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(4-[4-(氨基甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丁基]氨基磺酰基)苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-T17),为白色固体。

[1062] 以6-氨基己-1-醇开始,由类似的程序产生6-碳中间体。这样得到INT-T18:



[1064] 脂肪族三唑型二聚物产物的一般方案:

[1065] 实施例58:3-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-[4-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]氨基甲酰基(氨基)丁基]脒



[1067] 步骤A:向50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-T17(394mg,0.56mmol,1当量)、DMF(4.7mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷(39mg,0.28mmol,0.5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到455mg(粗)N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(4-[4-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]氨基甲酰基(氨基)丁基]氨基甲酰基(氨基)甲基]-

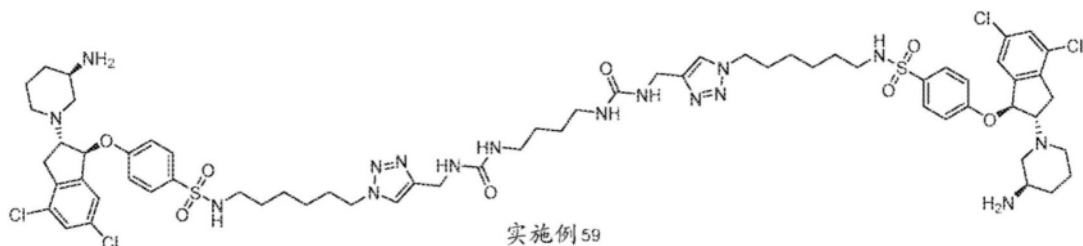
1H-1,2,3-三唑-1-基]丁基)氨基磺酰基]苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-T19),为黄色油状物。

[1068] 步骤B:向50-mL圆底烧瓶中添加二聚物INT-T19(455mg,0.29mmol,1当量)、CH₂Cl₂(10mL)和三氟乙酸(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用饱和碳酸钾水溶液将溶液的pH值调节到8,并用3x150mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型-HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(10mmol/L NH₄HCO₃)和CH₃CN(50.0% CH₃CN,8分钟内达到65.0%);检测器,UV 254nm。

[1069] 实施例58:3-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-[4-([(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脒。

[1070] 步骤A和B得到94mg(24%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1357.05[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.80(t,J=3.6Hz,6H),7.40-7.15(m,8H),5.95(d,J=5.2Hz,2H),4.35(t,J=7.0Hz,8H),3.59(q,J=6.6Hz,2H),3.22-3.10(m,6H),3.04-2.92(m,2H),2.85(q,J=6.6Hz,8H),2.72(d,J=11.2Hz,2H),2.25(t,J=8.0Hz,2H),2.15(t,J=8.4Hz,2H),1.95-1.79(m,6H),1.79-1.70(m,2H),1.60-1.50(m,2H),1.49-1.40(m,8H),1.29(d,J=18.4Hz,3H),1.18(q,J=5.4Hz,2H)。

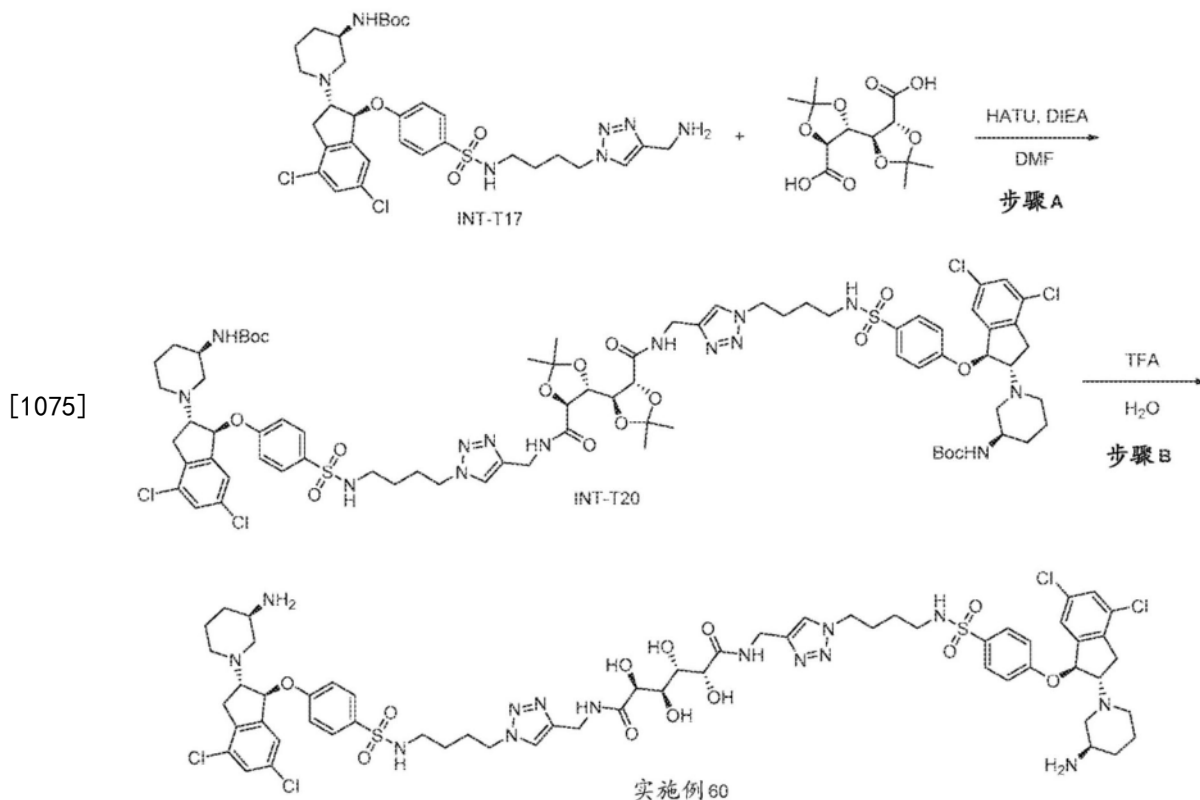
[1071]



[1072] 实施例59:3-[(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]-1-[4-([(1-[6-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脒。以INT-T18开始,

[1073] 步骤A和B得到221mg(55%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1413[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.96-7.87(m,6H),7.54(d,J=1.7Hz,2H),7.45-7.37(m,4H),7.08-7.02(m,2H),6.74(d,J=6.5Hz,2H),4.52-4.36(m,10H),3.79(s,2H),3.70(q,J=7.8Hz,6H),3.42(dd,J=16.3,8.4Hz,2H),3.30-3.09(m,8H),2.89(t,J=6.8Hz,4H),2.18(d,J=15.1Hz,4H),2.08(d,J=14.3Hz,2H),1.88(p,J=7.2Hz,4H),1.81-1.68(m,2H),1.57-1.42(m,8H),1.39-1.19(m,10H)。

[1074] 合成脂肪族含半乳糖二酸核的三唑型二聚物产物的一般方案:



[1076] 步骤A:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-T17(300mg,0.42mmol,2.2当量)、(4R,5S)-5-[(4R,5S)-5-羧基-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-基]-2,2-二甲基-1,3-二氧戊环-4-羧酸(55.9mg,0.19mmol,1当量)、DMF(8mL)、二异丙基乙胺(124.5mg,0.96mmol,5当量)和HATU(220.02mg,0.58mmol,3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过添加20mL水淬灭反应,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并,用3x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到350mg(粗)N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(4-[(4S,4aR,8R,8aS)-8-[(1-[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基]氨基甲酰基]-2,2,6,6-四甲基-六氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4-基]甲酰胺基]甲基)-1H-1,2,3-三唑-1-基]丁基]氨基磺酰基)苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-T20),为白色固体。

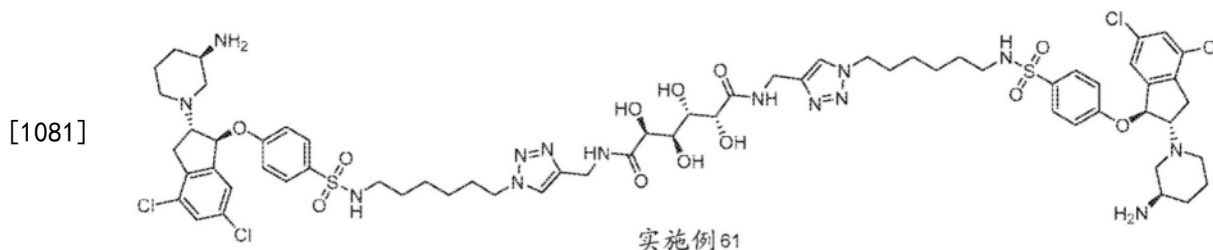
[1077] 步骤B:向25-mL圆底烧瓶中添加二聚物INT-T20(480mg,0.29mmol,1当量)和TFA/H₂O(7/0.35mL)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(28.0% CH₃CN,8分钟内达到43.0%);检测器,UV 254nm。

[1078] 实施例60:(4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基氧基)苯基磺酰胺]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺。

[1079] 步骤A和B得到190.0mg(48%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1389[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz)δ7.85-7.76(m,6H),7.45-7.38(m,2H),7.27(d,J=8.7Hz,4H),7.13-

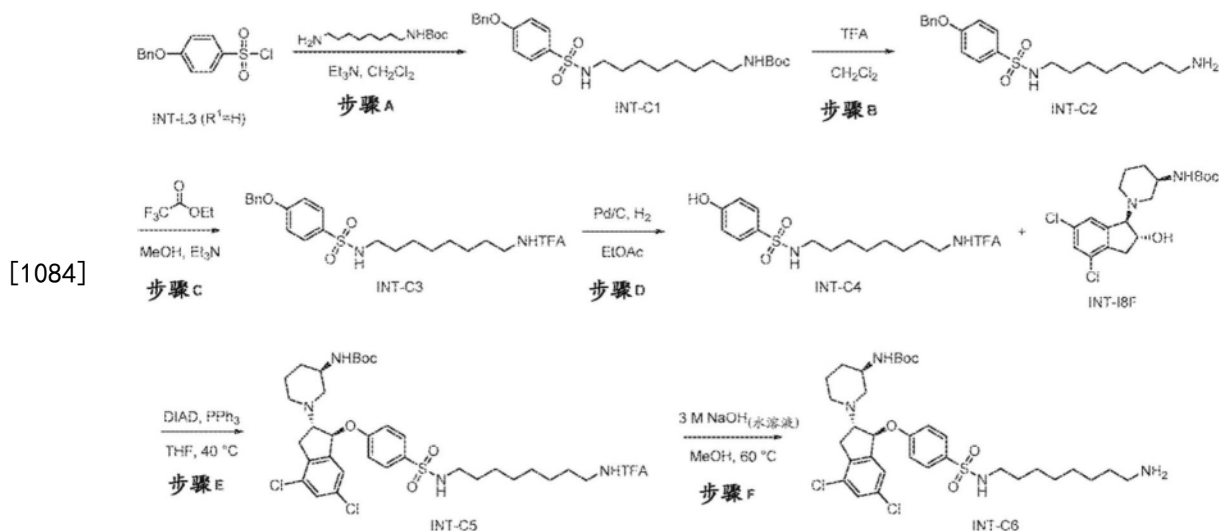
7.06(m, 2H), 6.13(d, J=5.7Hz, 2H), 4.61-4.26(m, 10H), 4.00(s, 2H), 3.82(s, 2H), 3.37(d, J=18.5Hz, 4H), 3.03(dd, J=16.6, 7.7Hz, 4H), 2.86(dt, J=7.2, 3.6Hz, 6H), 2.68(s, 4H), 1.88(dd, J=14.5, 7.1Hz, 8H), 1.72(s, 2H), 1.57(d, J=10.9Hz, 2H), 1.40(t, J=7.5Hz, 4H)。

[1080] 实施例61: (4R, 4aS, 8S, 8aR) -N⁴, N⁸-双([1-(6-[4-((1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基氧基)苯基磺酰胺基]己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺



[1082] 以INT-T18开始,步骤A和B得到130.8mg (52%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z): 1445[M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ7.84 (dd, J=6.9, 1.9Hz, 6H), 7.44 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.15-7.09 (m, 2H), 6.08 (d, J=5.5Hz, 2H), 4.61-4.39 (m, 5H), 4.34 (t, J=7.0Hz, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.74 (q, J=7.1Hz, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 2H), 3.08-2.93 (m, 4H), 2.85 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 4H), 1.87 (tt, J=14.4, 8.2Hz, 8H), 1.69 (s, 2H), 1.58 (s, 2H), 1.48-1.20 (m, 13H)。

[1083] 合成烷基连接基单体的一般方案:



[1085] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加N-(8-氨基辛基)氨基甲酸叔丁酯(2g, 8.18mmol, 1.1当量)、CH₂Cl₂(30mL)和三乙胺(3mL, 3当量)。接着这分若干次添加4-(苄氧基)苯-1-磺酰氯(INT-L3, 其中R¹=H, 2.1g, 7.43mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用水稀释,并用3x100mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用2x150mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(2:1)的硅胶柱上面,得到3.3g (91%)的N-(8-[[4-(苄氧基)苯]磺酰胺基]辛基)氨基甲酸叔丁酯(INT-C1),为白色固体。

[1086] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中添加磺酰胺INT-C1 (2.7g, 5.50mmol, 1当量)、 CH_2Cl_2 (30mL) 和三氟乙酸 (4mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用饱和 NaHCO_3 水溶液将溶液的pH值调节到9。通过过滤收集固体。这样得到1.8g (84%) 的N-(8-氨基辛基)-4-(苄氧基)苯-1-磺酰胺 (INT-C2), 为白色固体。

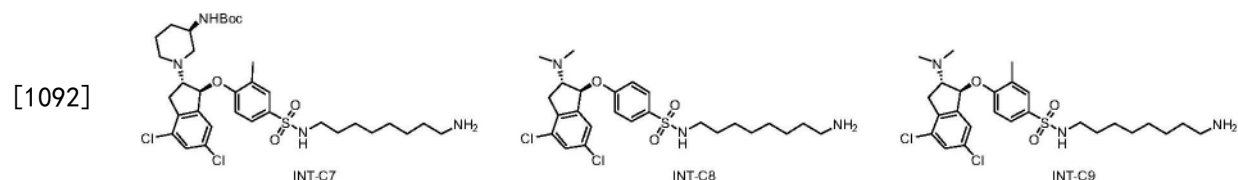
[1087] 步骤C:向250-mL圆底烧瓶中添加胺INT-C2 (1.68g, 4.30mmol, 1当量)、甲醇 (20mL) 和三乙胺 (2.3mL, 4当量)。接着这伴随搅拌在室温下滴加三氟乙酸乙酯 (1.2mL, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得溶液用水稀释, 并用100mL乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用2x150mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 的硅胶柱上面, 得到2g (96%) 的N-(8-[[4-(苄氧基)苯]磺酰胺基]辛基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-C3), 为白色固体。

[1088] 步骤D:向250-mL圆底烧瓶中添加苄醚INT-C3 (2g, 4.11mmol, 1当量)、甲醇 (20mL) 和10%碳载钯 (1g)。向上述物质中引入 $\text{H}_2(\text{g})$, 并将所得浆料在室温下搅拌1h。将固体滤出, 并将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:1) 的硅胶柱上面, 得到1.6g (98%) 的2,2,2-三氟-N-[8-[(4-羟基苯)磺酰胺基]辛基]乙酰胺 (INT-C4), 为白色固体。

[1089] 步骤E:向50-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-C4 (1.6g, 4.04mmol, 1当量)、THF (18mL) 和氨基茛苳醇INT-I8F (1.78g, 4.44mmol, 1.1当量)。接着这伴随在40℃下加热分若干批添加 PPh_3 (1.79g, 6.82mmol, 1.7当量)。伴随搅拌在40℃下经30分钟向此中滴加DIAD (1.27mL, 1.6当量)。将所得溶液在40℃下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (2:1) 的硅胶柱上面, 得到2.8g (89%) 的(3R)-1-((1S,2S)-4,6-二氯-1-(4-(N-(8-(2,2,2-三氟乙酰胺基)辛基)氨磺酰基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-茛苳-2-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯 (INT-C5), 为黄色固体。

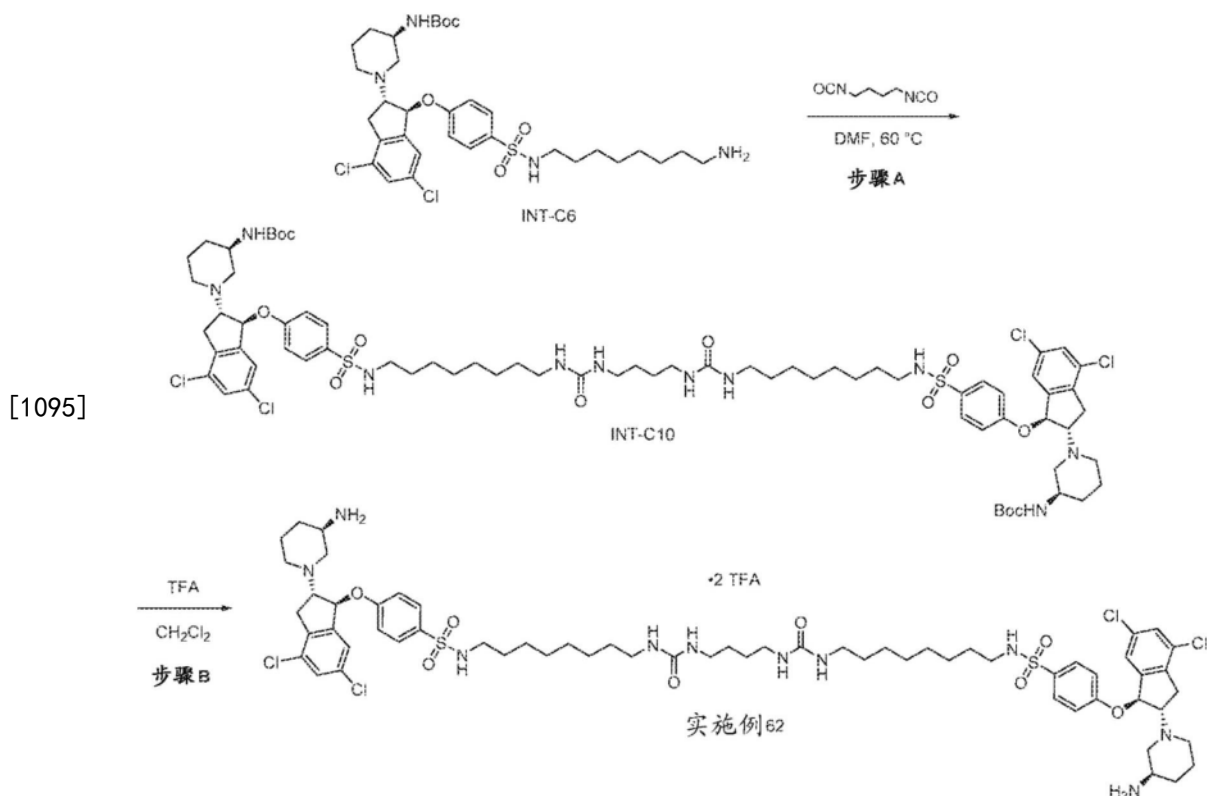
[1090] 步骤F:向250-mL圆底烧瓶中添加INT-C5 (2.8g, 3.59mmol, 1当量)、甲醇 (30mL) 和氢氧化钠 (3M_(水溶液), 4mL)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得溶液用3x100mL乙酸乙酯萃取。合并有机层并用2x150mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (5:1) 的硅胶柱上面, 得到2.2g (90%) 的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(8-氨基辛基)氨磺酰基]苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛苳-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-C6), 为黄色固体。

[1091] 通过将上述程序应用于适当的起始氨基茛苳醇INT-I8和磺酰氯INT-L3制成以下中间体:



[1093] 合成烷基连接基二聚物产物的一般方案:

[1094] 实施例62:3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛苳-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛苳-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;双(三氟乙酸)



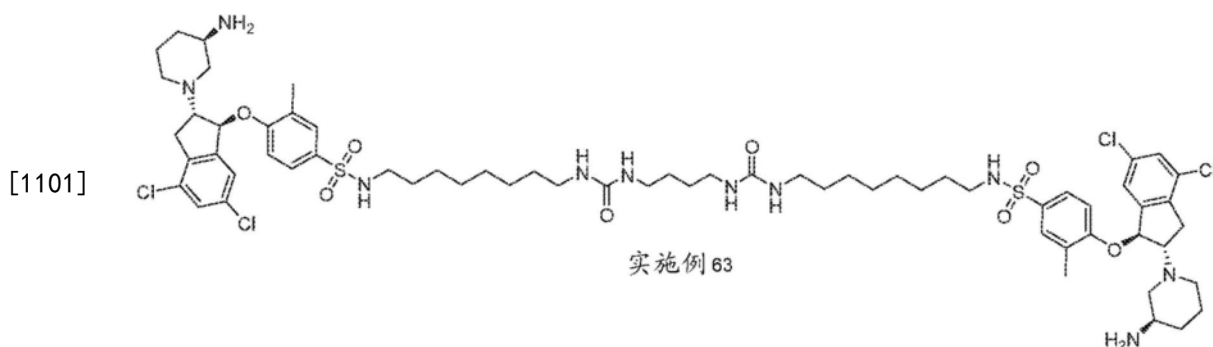
[1096] 步骤A:向50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-C6(300mg,0.44mmol,1当量)、DMF(3mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷(25mL,0.45当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用2mL的CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(8:1)的硅胶柱上面,得到260mg(39%)的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]氨基甲酰基)氨基]辛基]氨磺酰基)苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯(INT-C10),为黄色固体。

[1097] 步骤B:向25-mL圆底烧瓶中添加二聚物INT-C10(260mg,0.17mmol,1当量)、CH₂Cl₂(8mL)和三氟乙酸(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩,并用4mL甲醇稀释。将固体滤出。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(18.0% CH₃CN,8分钟内达到32.0%);检测器,UV 254nm。

[1098] 实施例62:3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;双(三氟乙酸)。

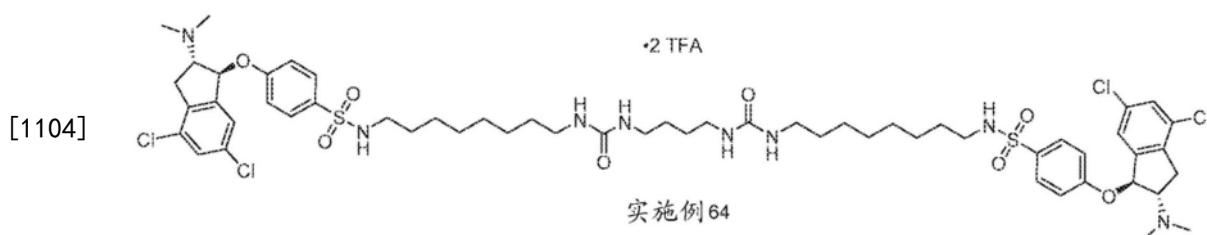
[1099] 步骤A和B得到136.5mg(52%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1307[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.92-7.83(m,4H),7.46(d,J=1.8Hz,2H),7.37-7.28(m,4H),7.17(dd,J=1.9,0.8Hz,2H),6.08(d,J=5.5Hz,2H),3.75(dt,J=13.6,7.4Hz,2H),3.39(dt,J=9.8,5.0Hz,4H),3.33-3.24(m,2H),3.16-2.93(m,13H),2.88(t,J=7.0Hz,4H),2.77(s,2H),2.71-2.61(m,5H),1.92(s,4H),1.71(s,2H),1.61(d,J=8.8Hz,3H),1.48(dp,J=11.6,4.4,3.8Hz,12H),1.33-1.27(m,16H)。

[1100] 实施例63: 3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲



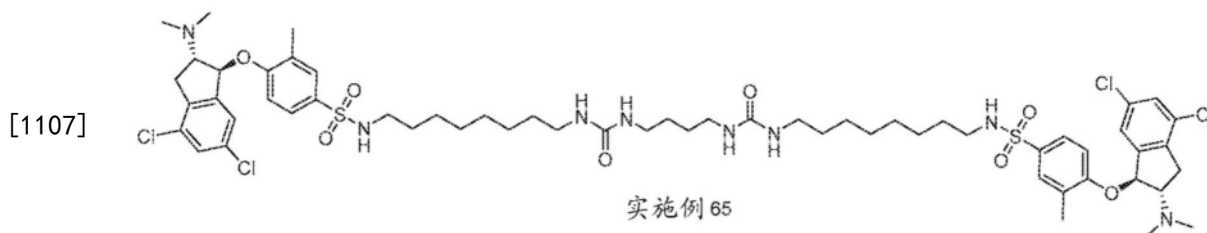
[1102] 以INT-C7和INT-I8F开始,步骤A和B得到73.6mg (24%) 标题化合物,为粉红色固体。MS(m/z): 1335.95[M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.87-7.74 (m, 4H), 7.63-7.52 (m, 4H), 7.02 (s, 2H), 6.87 (d, J=6.2Hz, 2H), 4.61 (d, J=7.6Hz, 2H), 3.92-3.70 (m, 7H), 3.49 (dd, J=24.0, 11.8Hz, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.19-3.06 (m, 8H), 2.90 (t, J=6.8Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.30-2.05 (m, 6H), 1.79 (d, J=12.8Hz, 2H), 1.55-1.44 (m, 12H), 1.30 (s, 16H)。

[1103] 实施例64: 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[1105] 以INT-C8和INT-I8C开始,步骤A得到185mg (48%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z): 1197[M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.95-7.87 (m, 4H), 7.57-7.51 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 4H), 7.11 (d, J=1.3Hz, 2H), 6.44 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.44 (td, J=8.6, 6.9Hz, 2H), 3.67 (dd, J=16.5, 8.5Hz, 2H), 3.23 (dd, J=16.4, 8.5Hz, 2H), 3.14-3.02 (m, 21H), 2.88 (t, J=6.9Hz, 4H), 1.45 (dt, J=14.2, 5.0Hz, 13H), 1.27 (s, 15H)。

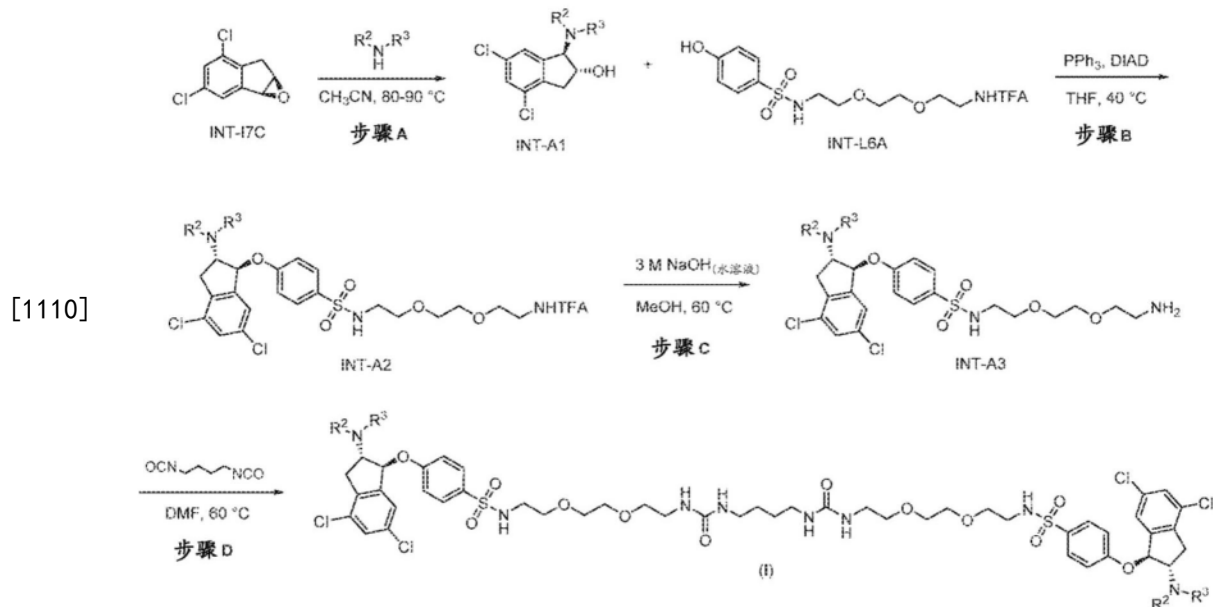
[1106] 实施例65: 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲



[1108] 以INT-C9和INT-I8C开始,步骤A得到100.3mg (14%) 标题化合物,为白色固体。MS

(m/z): 1227.65 [M+H]⁺. ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.82 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.35-3.20 (m, 2H), 3.17-2.96 (m, 20H), 2.92-2.83 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.53-1.40 (m, 12H), 1.28 (s, 18H)。

[1109] 合成不同胺二聚物产物的一般方案:



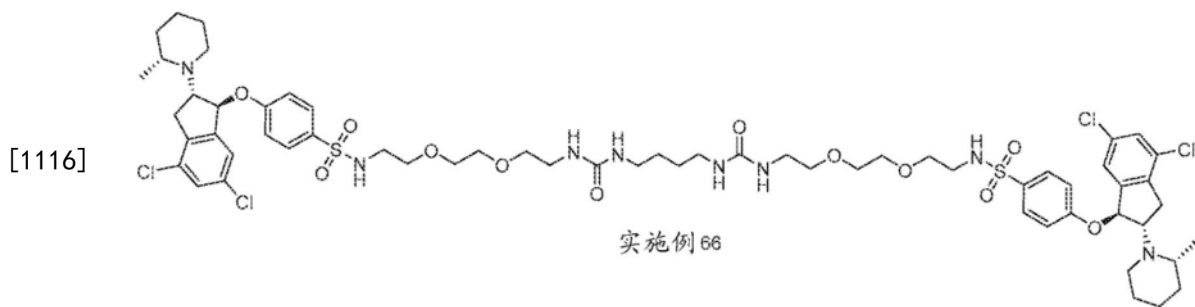
[1111] 步骤A: 向圆底烧瓶中添加环氧化物INT-I7C (1当量)、所需的胺 R^2R^3NH (2当量) 和 CH_3CN (0.16M)。将所得溶液加热回流16h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (1:3-1:2) 的硅胶柱上面, 得到氨基茛醇INT-A1。

[1112] 步骤B: 向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-A1 (1当量) 和四氢呋喃 (0.2M), 接着添加苯酚连接基INT-L6A (1.1当量) 并加热到40 °C。向此浆料中添加 PPh_3 (2当量) 和DIAD (1.5当量)。将所得溶液在40 °C下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩, 并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (1:1) 的硅胶柱上面, 得到茛满单体INT-A2。

[1113] 步骤C: 向圆底烧瓶中添加茛满单体INT-A2 (1当量)、甲醇 (0.1M) 和氢氧化钠 (3M_(水溶液), 3当量)。将所得溶液在60 °C下搅拌1.5h。将所得混合物在真空下浓缩, 并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有乙酸乙酯 (100%) 的硅胶柱上面, 得到茛满胺单体INT-A3。

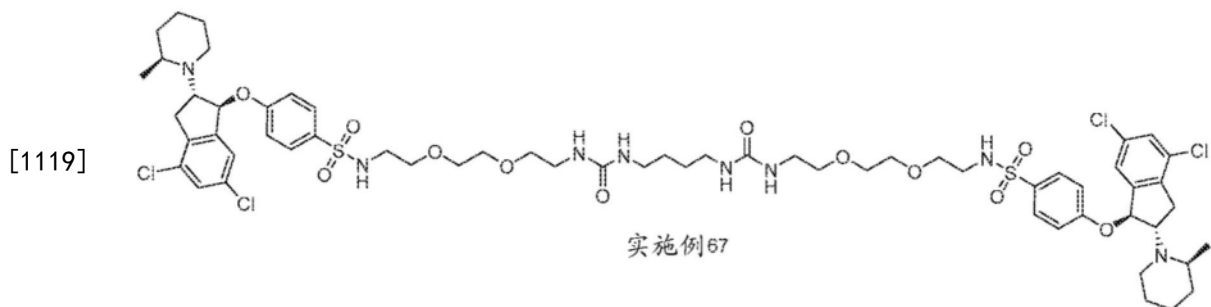
[1114] 步骤D: 向圆底烧瓶中添加INT-A3 (1当量)、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF, 0.12M) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (0.40当量)。将所得溶液在60 °C下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩, 并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有氯仿/甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面, 得到结构(I)的化合物。采用以下条件通过制备型HPL纯化最终产物: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和 CH_3CN (10.0% CH_3CN , 8分钟内达到70.0%); 检测器, UV 254nm。最终产物通常被分离为游离碱、TFA盐或盐酸盐。

[1115] 实施例66: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1117] 按照对于(2R)-2-甲基哌啶的一般方案,步骤A-D得到112.8mg (15%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1313.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ 7.86 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.35 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.13 (s, 2H), 6.12 (d, J=5.6Hz, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 16H), 3.40-3.20 (m, 8H), 3.16-3.04 (m, 8H), 2.98-2.90 (m, 2H), 2.87-2.78 (m, 2H), 2.76-2.65 (m, 2H), 2.32 (t, J=8.8Hz, 2H), 1.40-1.26 (m, 12H), 1.16 (d, J=6.0Hz, 6H)。

[1118] 实施例67: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基(氨基)丁基]脲



[1120] 按照对于(2S)-2-甲基哌啶的一般方案,步骤A-D得到46.8mg (26%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1313.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.73 (d, J=6.8Hz, 4H), 7.34 (q, J=4.8Hz, 6H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 2H), 5.80 (d, J=4.0Hz, 2H), 3.95 (q, J=4.8Hz, 2H), 3.50-3.36 (m, 16H), 3.20-3.15 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 10H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.52 (d, J=7.4Hz, 4H), 2.10 (t, J=3.8Hz, 2H), 1.62 (d, J=9.6Hz, 4H), 1.54-1.43 (m, 4H), 1.39-1.32 (m, 4H), 1.31-1.20 (m, 4H), 1.18 (s, 2H), 1.00 (q, J=6.4Hz, 6H)。

[1121] 实施例68: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基(氨基)丁基]脲

[1122]

实施例 68

[1123] 按照对于2-氮杂双环[2.2.1]庚烷的一般方案,步骤A-D得到76.6mg (14%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1309.5[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.90(d,J=8.0Hz,2H),7.42(s,2H),7.35-7.26(m,4H),7.09(s,2H),6.00(s,2H),3.93-3.20(m,28H),3.18-3.04(m,8H),3.00-2.83(m,3H),2.70-2.60(m,1H),2.47(s,3H),2.13-1.80(m,2H),1.80-1.35(m,15H)。

[1124] 实施例69:1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基)乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲

[1125]

实施例 69

[1126] 按照对于2-氮杂双环[2.2.2]辛烷的一般方案,步骤A-D得到46.7mg (18%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1337.5[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.86(d,J=9.2Hz,4H),7.38(s,2H),7.27(d,J=8.8Hz,4H),7.04(s,2H),5.91(d,J=6.8Hz,2H),3.76(q,J=7.7Hz,2H),3.57-3.46(m,18H),3.30-3.27(m,4H),3.13-3.06(m,8H),3.01(d,J=9.6Hz,2H),2.86-2.72(m,6H),2.05-1.93(m,4H),1.65-1.46(m,18H)。

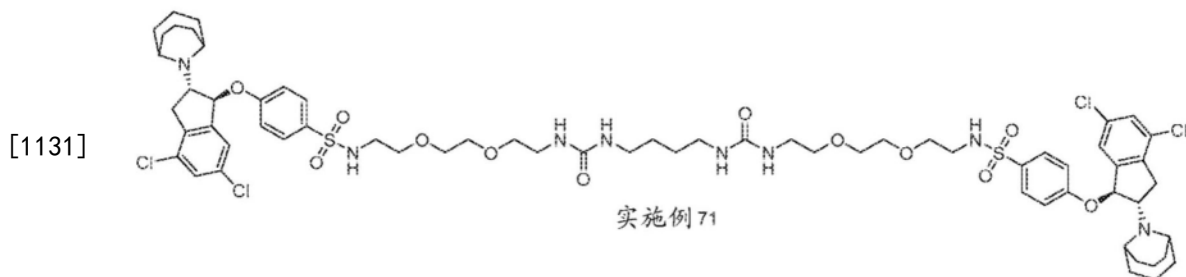
[1127] 实施例70:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲。

[illegible]

[1129] 按照对于8-氮杂双环[3.2.1]辛烷的一般方案,步骤A-D得到59.1mg (30%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1337.0[M+H]⁺. ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz): δ7.78(d, J=8.8Hz,

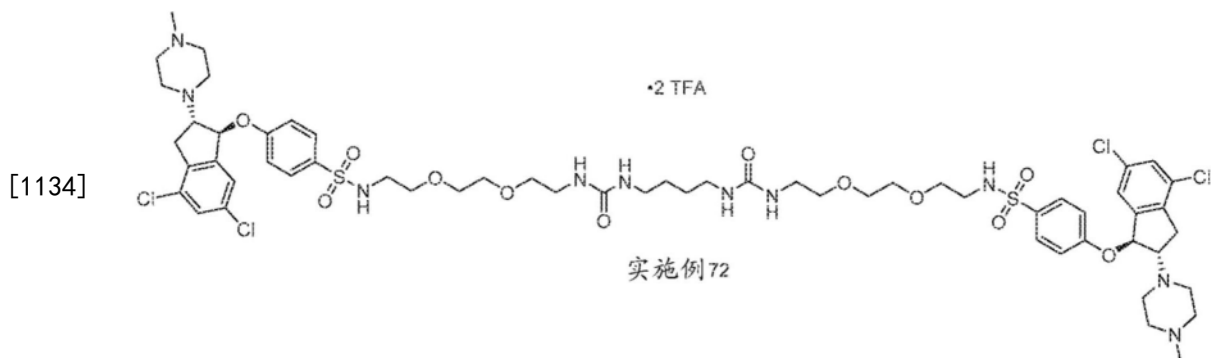
4H), 7.29 (s, 2H), 7.17 (d, J=9.2Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 5.85 (d, J=6.4Hz, 2H), 3.75 (q, J=7.2Hz, 2H), 3.50-3.47 (m, 3H), 3.47-3.35 (m, 11H), 3.29-3.22 (m, 6H), 3.21-3.18 (m, 3H), 2.98 (t, J=5.6Hz, 7H), 2.69 (q, J=8.2Hz, 2H), 2.00-1.83 (m, 8H), 1.72 (d, J=2.8Hz, 2H), 1.65-1.55 (m, 6H), 1.43-1.31 (m, 6H), 1.29-1.15 (m, 6H)。

[1130] 实施例71: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1132] 按照对于9-氮杂双环[3.3.1]壬烷盐酸盐(和添加的氢氧化钠)的一般方案,步骤A-D得到59.8mg (16%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1365.5 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.77 (d, J=8.8Hz, 4H), 7.29 (s, 2H), 7.16 (d, J=8.8Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 5.81 (d, J=6.8Hz, 2H), 4.34 (q, J=8.0Hz, 2H), 3.48-3.37 (m, 16H), 3.27-3.17 (m, 6H), 3.03-2.96 (m, 8H), 2.86 (s, 4H), 2.62 (q, J=8.2Hz, 2H), 2.13-1.96 (m, 12H), 1.65-1.52 (m, 4H), 1.45-1.37 (m, 12H)。

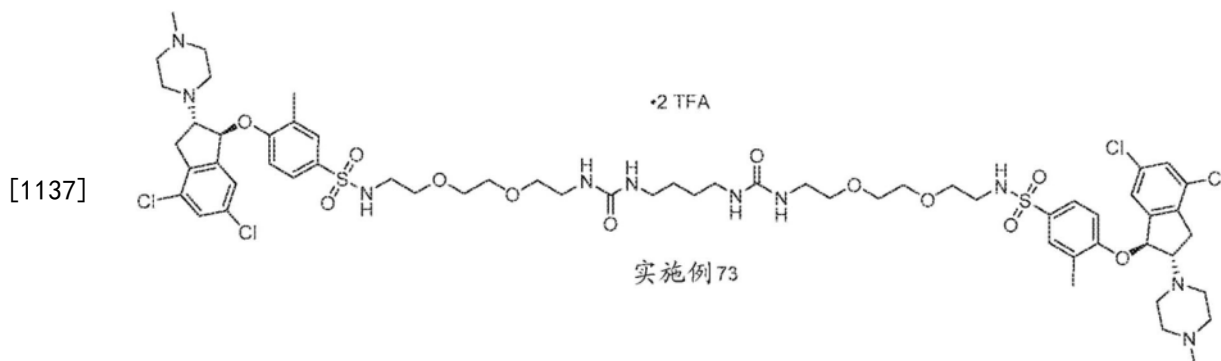
[1133] 实施例72: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲a; 双(三氟乙酸)



[1135] 按照对于1-甲基哌嗪的一般方案,步骤A-D得到72.8mg (56%) 标题化合物,为浅黄色固体。MS (m/z): 1315 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.94-7.82 (m, 4H), 7.43 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.06 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.70 (td, J=7.8, 5.9Hz, 2H), 3.64-3.46 (m, 17H), 3.37 (s, 4H), 3.32-3.20 (m, 6H), 3.16-2.83 (m, 20H), 2.80 (s, 6H), 1.53-1.42 (m, 4H)。

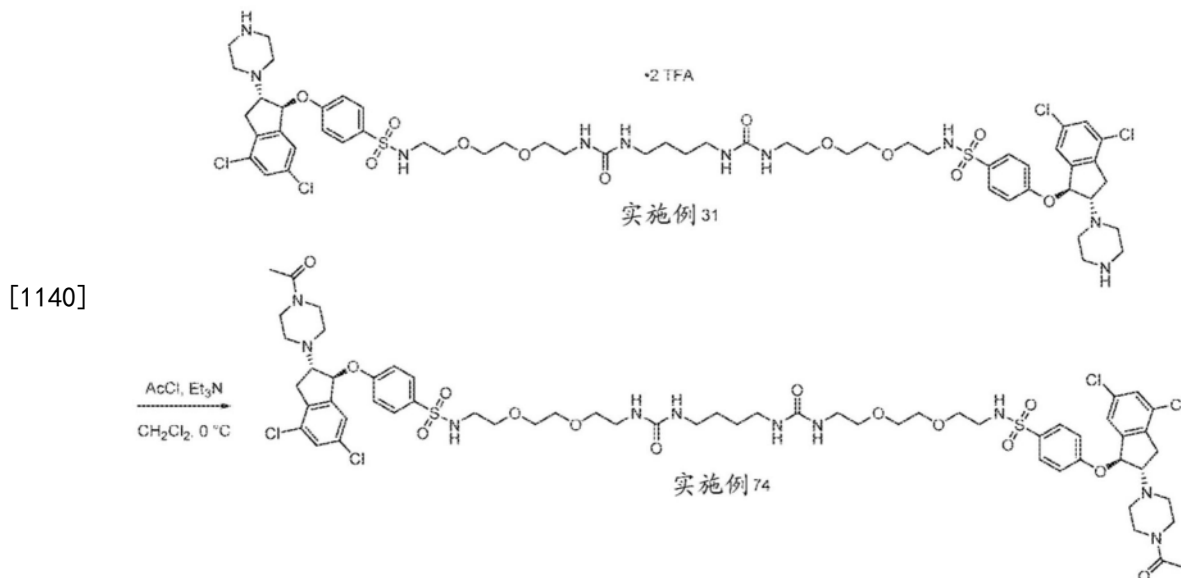
[1136] 实施例73: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-

[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[1138] 按照对于1-甲基哌嗪和INT-L6C的一般方案,步骤A-D得到50.4mg (39%) 标题化合物,为浅黄色固体。MS (m/z): 672.5 [M/2+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.82-7.67 (m, 4H), 7.43 (dd, J=5.4, 3.5Hz, 4H), 7.12 (s, 2H), 6.07 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.72 (q, J=7.3Hz, 3H), 3.53 (dt, J=15.9, 4.7Hz, 17H), 3.38 (s, 3H), 3.33-2.79 (m, 27H), 2.70 (s, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.46 (d, J=5.5Hz, 4H)。

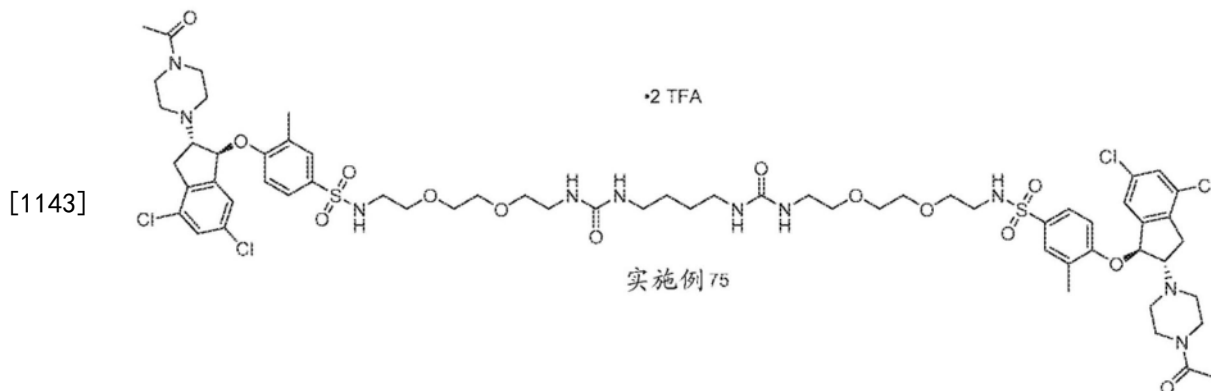
[1139] 实施例74: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1141] 向50-mL圆底烧瓶中添加来自实施例31的化合物 (300mg, 0.23mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (12mL)、三乙胺 (0.163mL) 和乙酰氯 (0.050mL)。将所得溶液在0-5℃水/冰浴中搅拌0.5h。将所得浆料在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物: 柱, XBridge C18 OBD 制备型柱, 19*250mm, 5μm; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (30.0% CH₃CN, 8分钟内达到52.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到200.5mg (63%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1371 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.99-7.89 (m, 4H), 7.54 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.44-7.34 (m, 4H), 7.15 (d, J=1.0Hz, 2H), 6.48 (d, J=6.5Hz, 2H), 4.32 (q, J=7.9Hz, 2H), 3.84

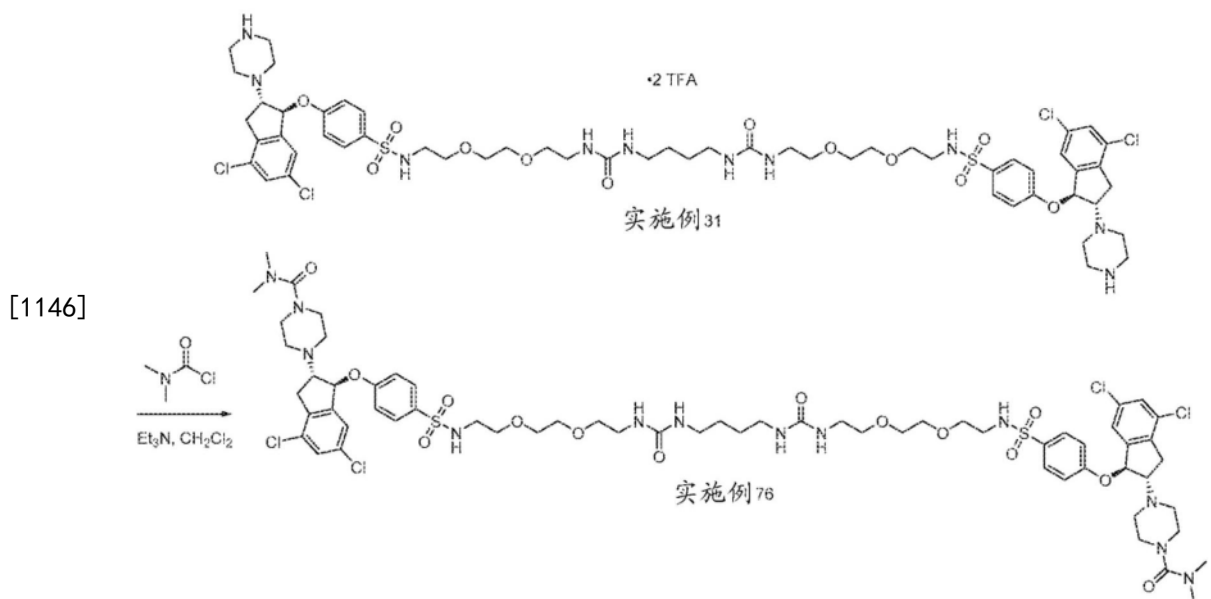
(s, 8H), 3.72-3.47 (m, 19H), 3.40 (s, 5H), 3.34-3.18 (m, 8H), 3.11 (t, J=5.4Hz, 8H), 2.16 (s, 6H), 1.48 (d, J=6.2Hz, 4H)。

[1142] 实施例75: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



[1144] 以实施例32中的化合物开始,采用实施例74的合成程序,得到150.9mg (41%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1399 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.82-7.67 (m, 4H), 7.51-7.40 (m, 4H), 7.09-7.01 (m, 2H), 6.43 (d, J=6.4Hz, 2H), 4.26 (q, J=8.0Hz, 2H), 3.77 (s, 9H), 3.66-3.42 (m, 18H), 3.28-3.12 (m, 6H), 3.05 (q, J=5.8Hz, 8H), 2.26 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.49-1.38 (m, 4H)。

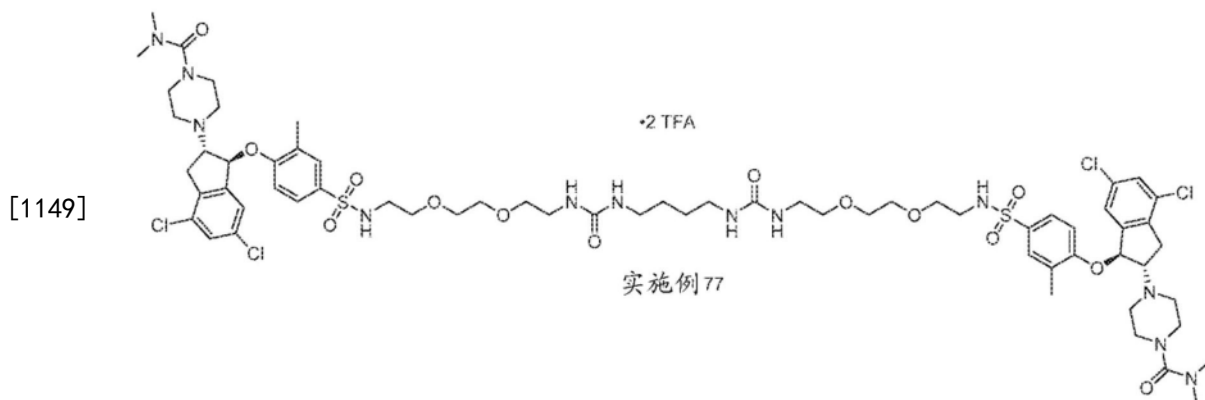
[1145] 实施例76: 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-([4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙基]氨磺酰基]苯氧基]-2,3-二氢-1H-茚-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺



[1147] 向50-mL圆底烧瓶中添加来自实施例31的化合物(300mg, 0.23mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (8mL)、N,N-二甲基氨基甲酰氯(75.2mg, 0.70mmol, 3当量)和三乙胺(0.162mL)。将所得溶液

在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物：柱，XBridge C18 OBD制备型柱，19*250mm，5 μ m；流动相，水（0.05% TFA）和CH₃CN（30% CH₃CN，8分钟内达到52%）；检测器，UV 254nm。这样得到236.9mg（71%）标题化合物，为白色固体。MS（m/z）：1429[M+H]⁺。¹H NMR（甲醇-d₄，300MHz） δ 8.01-7.89（m，4H），7.56（d，J=1.7Hz，2H），7.45-7.34（m，4H），7.17-7.10（m，2H），6.58（d，J=6.9Hz，2H），4.48（q，J=8.2Hz，2H），3.80-3.23（m，39H），3.12（t，J=5.5Hz，9H），2.91（s，12H），1.54-1.43（m，4H）。

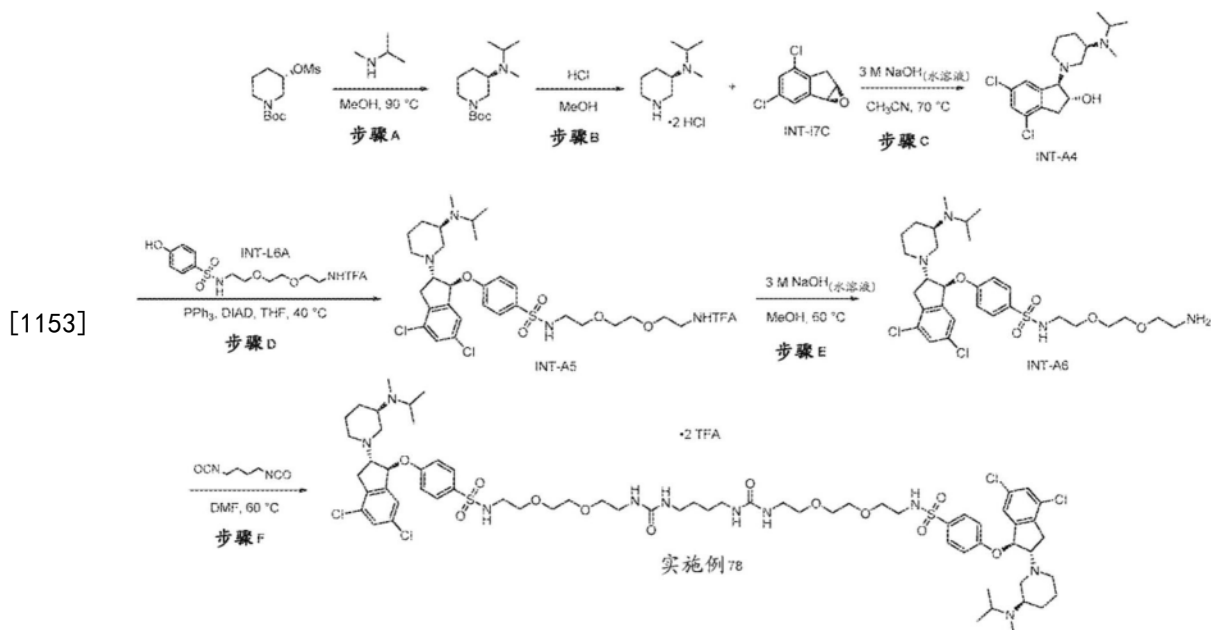
[1148] 实施例77：4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-[2-[[4-[[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]氨基甲酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]乙基)氨磺酰基]-2-甲基苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌啶-1-羧酰胺；双(三氟乙酸)



[1150] 以实施例32中的化合物开始，采用实施例76的合成程序，得到198mg（52%）标题化合物，为白色固体。MS（m/z）：1455[M+H]⁺。¹H NMR（甲醇-d₄，300MHz） δ 7.83-7.68（m，4H），7.53-7.40（m，4H），7.03（d，J=1.7Hz，2H），6.54（d，J=6.6Hz，2H），4.45（q，J=8.1Hz，2H），3.68（dd，J=16.4，8.6Hz，3H），3.60-3.42（m，28H），3.36（d，J=9.1Hz，5H），3.24（d，J=5.4Hz，4H），3.05（q，J=5.6Hz，8H），2.86（s，12H），2.27（s，6H），1.48-1.38（m，4H）。

[1151] 实施例78的合成方案：

[1152] 实施例78：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]-1-[4-[[[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基]脒；双(三氟乙酸)



[1154] 步骤A:向50-mL密封管中添加(3S)-3-(甲磺酰氧基)吡啶-1-羧酸叔丁酯(5g, 17.9mmol, 1当量)、甲醇(15mL)和甲基(丙烷-2-基)胺(3.9g, 53.3mmol, 3当量)。将所得溶液在90℃下搅拌72小时。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(0-5%)的硅胶柱上面,得到2g(44%)的(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]吡啶-1-羧酸叔丁酯,为黄色油状物。

[1155] 步骤B:向100-mL圆底烧瓶中添加(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]吡啶-1-羧酸叔丁酯(1.7g, 6.63mmol, 1当量)和含氯化氢的甲醇(40mL)。将最终反应混合物在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩,得到1.52g(100%)的(3R)-N-异丙基-N-甲基吡啶-3-胺二盐酸盐,为白色固体。

[1156] 步骤C:向50-mL圆底烧瓶中添加环氧化物INT-I7C(300mg, 1.49mmol, 1当量)、(3R)-N-异丙基-N-甲基吡啶-3-胺二盐酸盐(684mg, 2.98mmol, 2当量)、MeCN(10mL)和氢氧化钠(3M_(水溶液), 3mL)。将所得溶液在70℃油浴中搅拌1h。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取,将有机层合并,并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(8:1)的硅胶柱上面,得到530mg(99%)的(1R,2R)-4,6-二氯-1-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]吡啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-2-醇(INT-A4),为红色油状物。

[1157] 步骤D:向50-mL圆底烧瓶中添加氨基茚醇INT-A4(570mg, 1.60mmol, 1当量)、苯酚INT-L6A(716mg, 1.77mmol, 1.1当量)、THF(3.7mL)和PPh₃(627mg, 2.39mmol, 1.5当量)。在40℃油浴中加热,伴随搅拌经30分钟滴加DIAD(0.47mL, 1.5当量)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到600mg(51%)的N-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]吡啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酸叔丁酯(INT-A5),为黄色油状物。

[1158] 步骤E:向100-mL圆底烧瓶中添加INT-A5(600mg, 0.81mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(10mL)和TFA(2mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节到8,并用3x50mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇

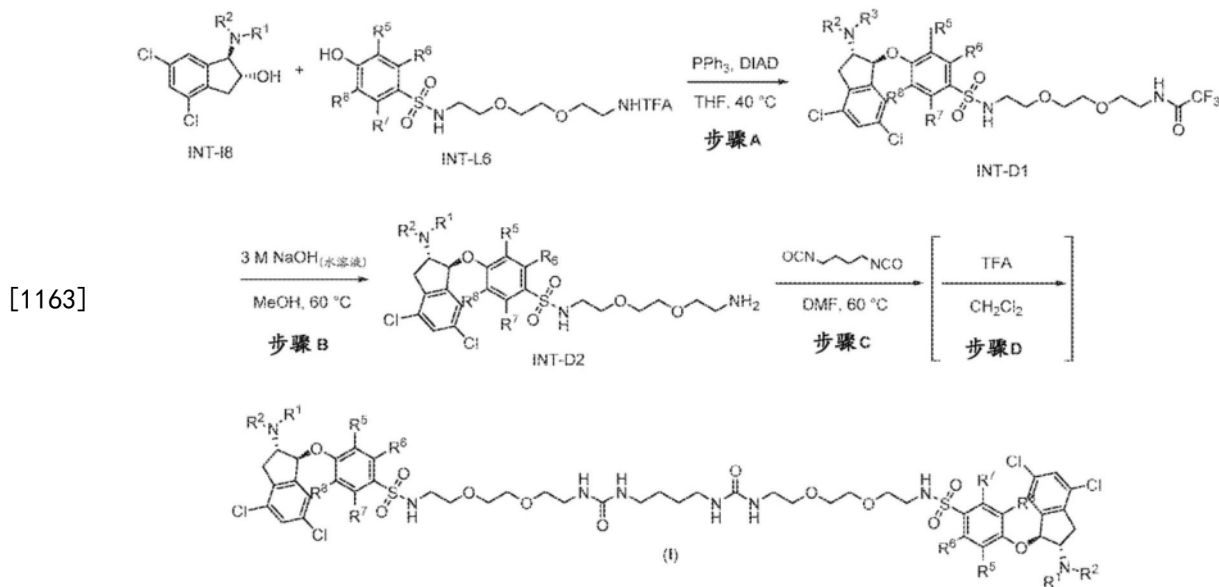
(8:1)的硅胶柱上面,得到420mg (81%)的N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]-4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯-1-磺酰胺(INT-A6),为黄色油状物。

[1159] 步骤F:向50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-A6 (400mg, 0.62mmol, 1当量)、DMF (5mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (68mg, 0.25mmol, 0.40当量)。将所得溶液在60℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN,8分钟内达到45.0%);检测器,UV 254nm。

[1160] 实施例78:3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)。

[1161] 步骤A-F得到203.1mg (20%)标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 714.5 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.91-7.81 (m, 4H), 7.42 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.30 (d, J=8.5Hz, 4H), 7.11 (d, J=2.4Hz, 2H), 6.18 (m, 2H), 3.98-3.66 (m, 4H), 3.54 (dq, J=5.6, 2.0Hz, 8H), 3.47 (t, J=5.5Hz, 10H), 3.29 (m, 3H), 3.27-3.23 (m, 4H), 3.12-2.99 (m, 10H), 2.94 (m, 4H), 2.77-2.62 (m, 6H), 2.58 (m, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.70 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 4H), 1.31 (m, 10H), 1.20 (d, J=6.5Hz, 2H)。

[1162] 合成二取代磺酰胺二聚物产物的一般方案:



[1164] 步骤A:向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8 (1当量)和四氢呋喃(0.2M),接着添加苯酚连接基INT-L6 (1.1当量)并加热到40℃。向此浆料中添加PPh₃ (2当量)和DIAD (1.5当量)。将所得溶液在40℃下搅拌1-3h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(1:1)的硅胶柱上面,得到茛满单体INT-D1。

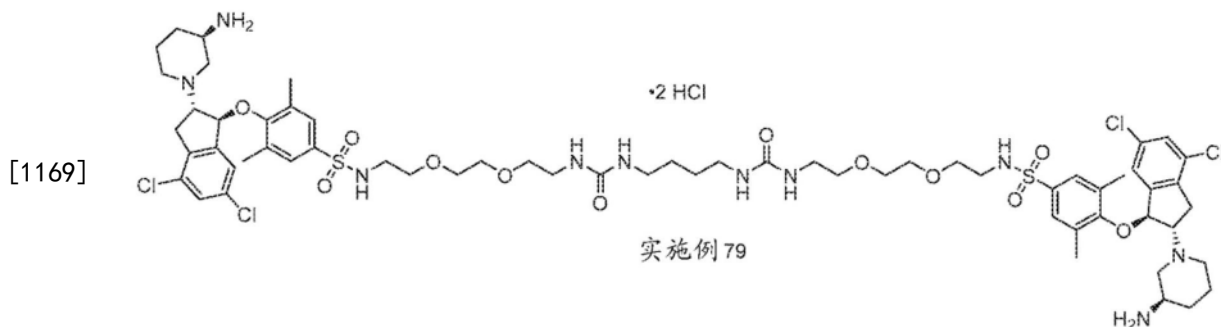
[1165] 步骤B:向圆底烧瓶中添加茛满单体INT-D1 (1当量)、甲醇(0.1M)和氢氧化钠(3M_(水溶液), 3-5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1-2h。将所得混合物在真空下浓缩,并用

CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到茚满胺单体INT-D2。

[1166] 步骤C:向圆底烧瓶中添加INT-D2(1当量)、N,N-二甲基甲酰胺(DMF,0.1M)和1,4-二异氰酸根合丁烷(0.4-0.5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩,并用CH₂Cl₂稀释。将残留物施加到具有氯仿/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到所需的结构(I)的二聚物。通过制备型HPLC纯化最终产物。最终产物通常被分离为游离碱型(free based)胺、TFA盐或盐酸盐。

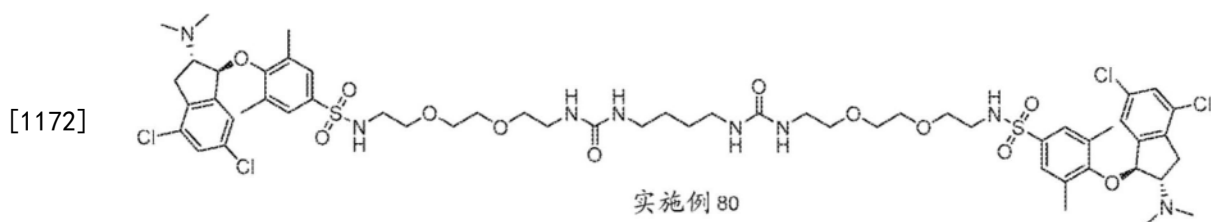
[1167] 步骤D(对于Boc-保护的中间体):向圆底烧瓶中添加Boc-保护的二聚物(I)(1当量)和5:1CH₂Cl₂:TFA(~0.05M)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物。最终产物通常被分离为游离碱型胺、TFA盐或盐酸盐。

[1168] 实施例79:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;盐酸盐



[1170] 以INT-L6D和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例79,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge制备型OBD C18柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% HCl)和CH₃CN(40.0% CH₃CN,8分钟内达到70.0%);检测器,UV 254nm。这样得到129.2mg(48%)标题化合物,为黄色固体。MS(m/z):1370.85[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.60(d,J=15.2Hz,6H),6.45(s,2H),6.30(s,2H),4.70(d,J=3.2Hz,2H),3.95-3.80(m,6H),3.70-3.50(m,20H),3.40-3.35(m,8H),3.17(s,4H),3.05(t,J=5.4Hz,4H),2.30-2.10(m,18H),1.88(s,2H),1.54(s,4H)。

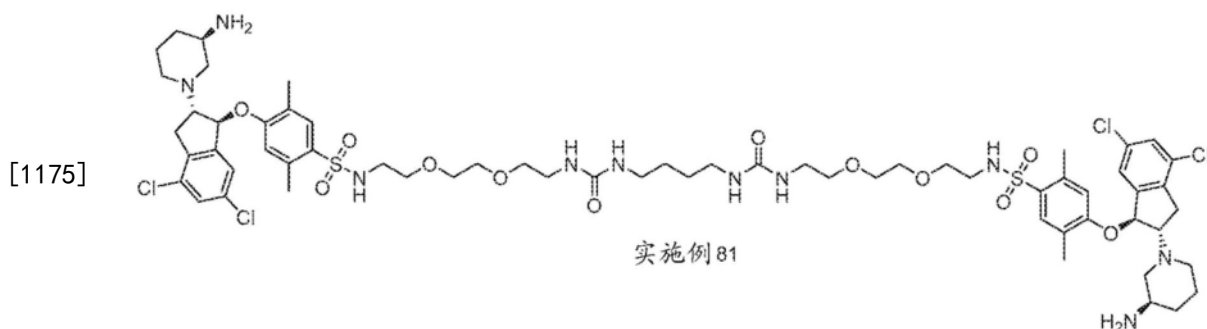
[1171] 实施例80:1-[2-(2-[2-[(3-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2,4-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1173] 以INT-L6D和INT-I8C开始,步骤A-C得到实施例80,采用以下条件通过制备型HPLC

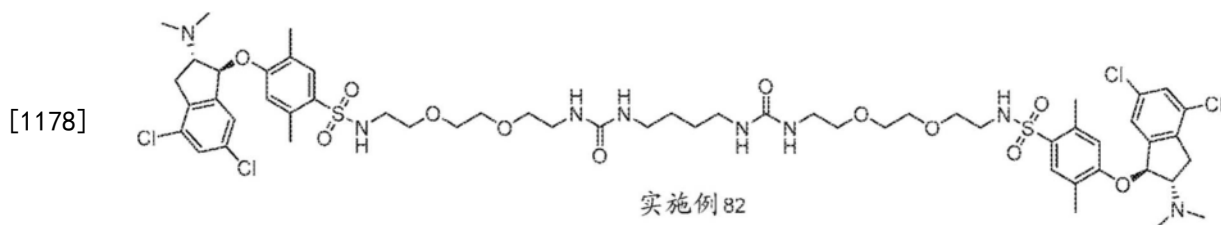
将其纯化:柱,XBridge BEH130 Preparative C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% NH_4OH) 和 CH_3CN (75.0% CH_3CN ,9分钟内达到84.0%);检测器,UV 254nm。这样得到91.5mg (28%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1261.20 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.56(s,4H),7.43(d,J=1.6Hz,2H),6.50(d,J=1.2Hz,2H),5.68(d,J=2.4Hz,2H),4.82-4.78(m,2H),3.58(q,J=5.0Hz,8H),3.55-3.50(m,8H),3.42-3.37(m,2H),3.35-3.30(m,4H),3.13(s,4H),3.08-2.96(m,6H),2.30(s,12H),2.15(d,J=9.6Hz,12H),1.50(s,4H)。

[1174] 实施例81:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1176] 以INT-L6E和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例81,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge制备型OBD C_{18} 柱,19*250mm,5um;流动相,水(10mmol/L NH_4HCO_3 +0.1% NH_4OH) 和 CH_3CN (50.0% CH_3CN ,13分钟内达到60.0%);检测器,UV 254nm。这样得到113.6mg (30%) 标题化合物,为浅黄色固体。MS (m/z):1371.75 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.83(s,2H),7.54(s,2H),7.48(s,2H),7.01(d,J=1.8Hz,2H),6.88(d,J=6.0Hz,2H),4.61(d,J=8.0Hz,2H),3.87-3.71(m,8H),3.70-3.51(m,20H),3.50-3.33(m,8H),3.21(d,J=6.0Hz,4H),3.11(t,J=5.6Hz,4H),2.71(s,6H),2.30-2.11(m,10H),1.83(s,2H),1.56(s,5H)。

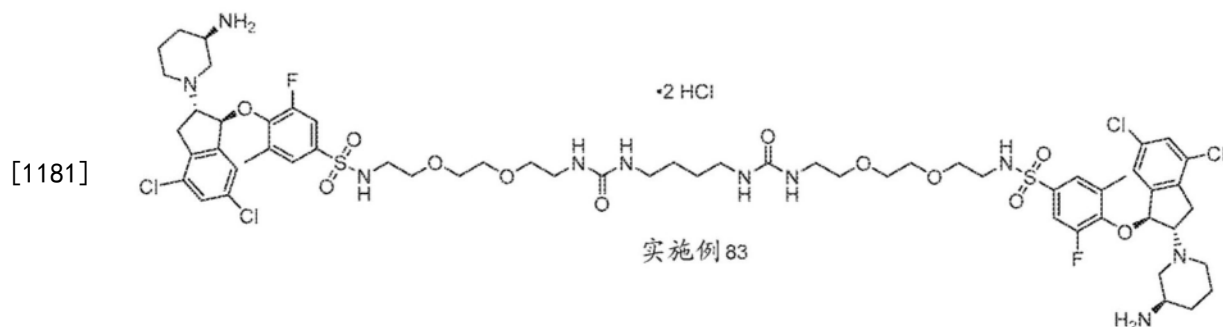
[1177] 实施例82:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1179] 以INT-L6E和INT-I8C开始,步骤A-C得到实施例82,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HP LC-10)):柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% NH_4OH) 和 CH_3CN (85.0% CH_3CN ,11分钟内达到89.0%);检测器,UV 254nm。这样得到74.8mg (14%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1261.55 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz) δ 7.77(s,2H),7.42(s,2H),7.30(s,2H),7.09(s,2H),5.99(d,J=

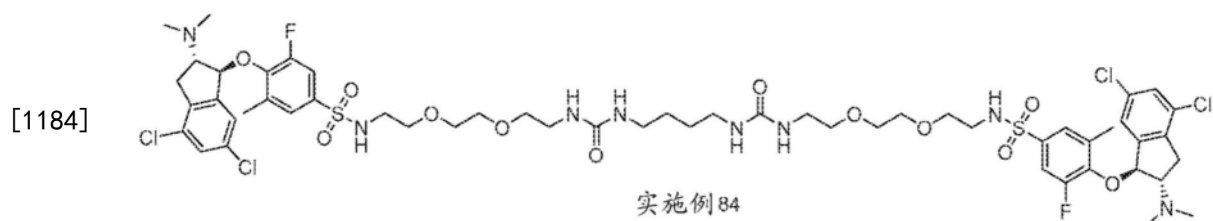
6.2Hz, 2H), 3.63-3.42 (m, 18H), 3.30 (q, $J=5.6\text{Hz}$, 6H), 3.20-3.04 (m, 8H), 2.91 (dd, $J=16.4, 8.0\text{Hz}$, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.37 (s, 12H), 2.22 (s, 6H), 1.53 (s, 4H)。

[1180] 实施例83: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 盐酸盐

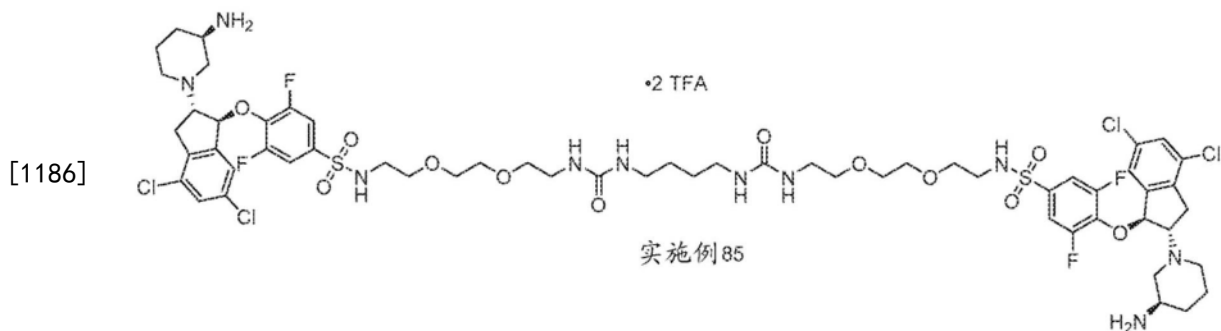


[1182] 以INT-L6F和INT-I8F开始, 步骤A-D得到实施例83, 采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化: 柱, XBridge制备型OBD C18柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相, 水 (0.05% HCl) 和CH₃CN (20.0% CH₃CN, 8分钟内达到70.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到317.6mg (64%) 标题化合物, 为浅黄色固体。MS (m/z): 1380.80 [$M+H$]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.66 (d, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.62 (s, 2H), 6.70 (s, 4H), 4.67 (s, 2H), 3.99-3.80 (m, 8H), 3.68-3.48 (m, 19H), 3.46-3.28 (m, 7H), 3.21 (s, 4H), 3.11 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.14 (s, 6H), 2.30-2.10 (m, 6H), 1.93-1.78 (m, 2H), 1.57 (s, 4H)。

[1183] 实施例84: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



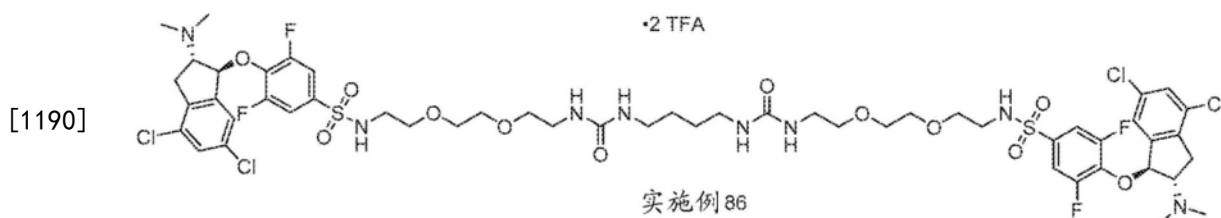
[1185] 以INT-L6F和INT-I8C开始, 步骤A-C得到实施例84, 采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化: 柱, XBridge C18 OBD制备型柱, 19*250mm, 5 μm ; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (45.0% CH₃CN, 8分钟内达到65.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到109.6mg (30%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1269.45 [$M+H$]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.59 (t, $J=13.4\text{Hz}$, 4H), 7.44 (s, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.92 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 2H), 3.72-3.65 (m, 3H), 3.60-3.50 (m, 16H), 3.38-3.29 (m, 5H), 3.13-3.08 (m, 8H), 2.93 (dd, $J=16.8, 5.6\text{Hz}$, 2H), 2.32 (s, 12H), 2.15 (s, 6H), 1.49 (s, 4H)。



[1187] 实施例85: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)。

[1188] 以INT-L6H和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例85,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19mm*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(25%CH₃CN,8分钟内达到65%);检测器,UV 254nm。这样得到192.3mg(57%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1387[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.59(d,J=7.2Hz,4H),7.46(d,J=1.8Hz,2H),7.22-7.16(m,2H),5.89(d,J=4.9Hz,2H),3.89(q,J=6.4Hz,2H),3.62-3.47(m,17H),3.31-3.22(m,5H),3.20-3.06(m,10H),3.04-2.93(m,4H),2.69(s,2H),2.56-2.40(m,4H),1.97-1.88(m,2H),1.78(d,J=12.4Hz,2H),1.54-1.36(m,8H)。

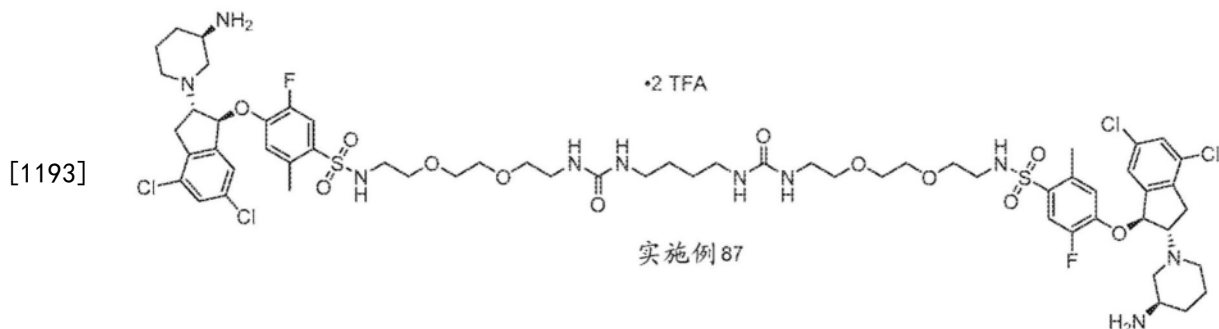
[1189] 实施例86: 4-([1(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([1(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,5-二氟苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-3,5-二氟苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



[1191] 以INT-L6H和INT-I8C开始,步骤A-C得到实施例86,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN,9分钟内达到38.0%);检测器,UV 254nm。这样得到225.1mg(52%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1277[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.70-7.59(m,4H),7.57(d,J=1.8Hz,2H),7.07-7.01(m,2H),6.31(d,J=4.1Hz,2H),4.54(ddd,J=8.4,5.7,4.1Hz,2H),3.72(dd,J=17.5,8.5Hz,2H),3.61-3.46(m,17H),3.27(t,J=5.4Hz,5H),3.16-3.05(m,8H),3.02(s,12H),1.47(p,J=3.3Hz,4H)。

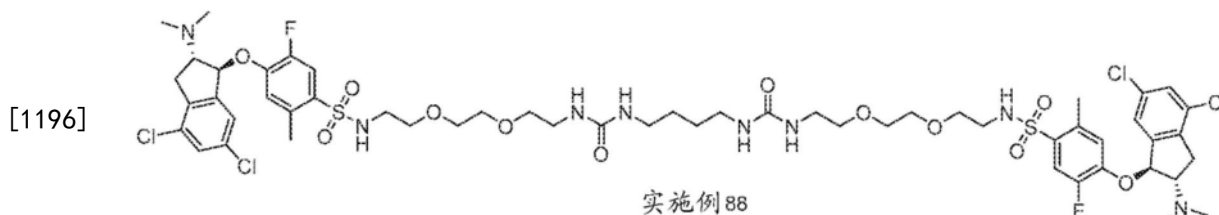
[1192] 实施例87: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双

(三氟乙酸)



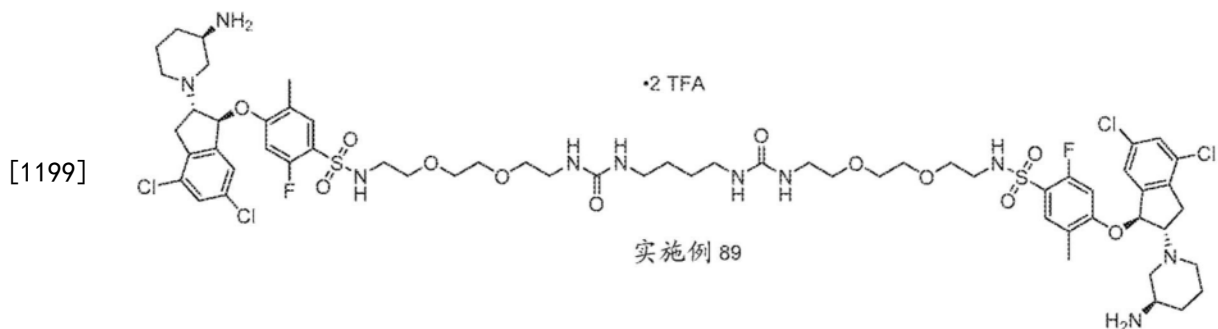
[1194] 以INT-L6G和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例87,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19mm*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(15.0%CH₃CN,8分钟内达到65.0%);检测器,UV 254nm。这样得到254mg(50%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1379[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.74(d,J=11.1Hz,2H),7.49-7.42(m,4H),7.17-7.12(m,2H),6.17(d,J=5.8Hz,2H),3.86(q,J=7.4Hz,2H),3.62-3.42(m,16H),3.41-3.24(m,8H),3.15-2.98(m,13H),2.88(s,2H),2.64(s,8H),1.97(s,3H),1.88(s,1H),1.58(dd,J=12.8,8.9Hz,2H),1.51-1.42(m,4H)。

[1195] 实施例88:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



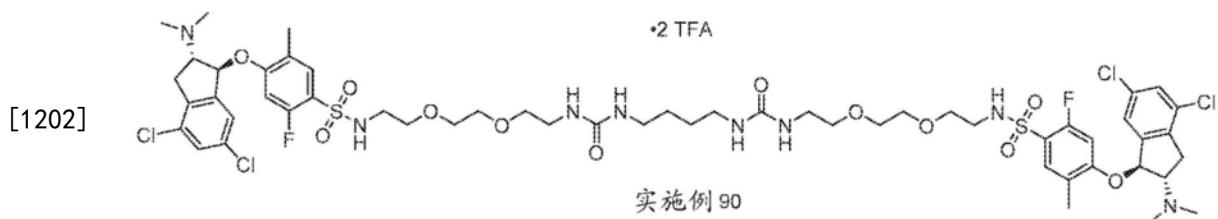
[1197] 以INT-L6G和INT-I8C开始,步骤A-C得到实施例88,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% NH₄OH)和CH₃CN(5.0%CH₃CN,1分钟内达到75.0%,6分钟内达到86.0%);检测器,UV 254/220nm。这样得到80.2mg(18%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1269[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.72(d,J=11.2Hz,2H),7.50-7.39(m,4H),7.16-7.10(m,2H),5.97(d,J=5.8Hz,2H),3.61-3.41(m,19H),3.37-3.20(m,6H),3.10(t,J=5.4Hz,9H),2.90(dd,J=16.6,7.4Hz,2H),2.63(s,6H),2.34(s,12H),1.51-1.43(m,4H)。

[1198] 实施例89:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;双(三氟乙酸)



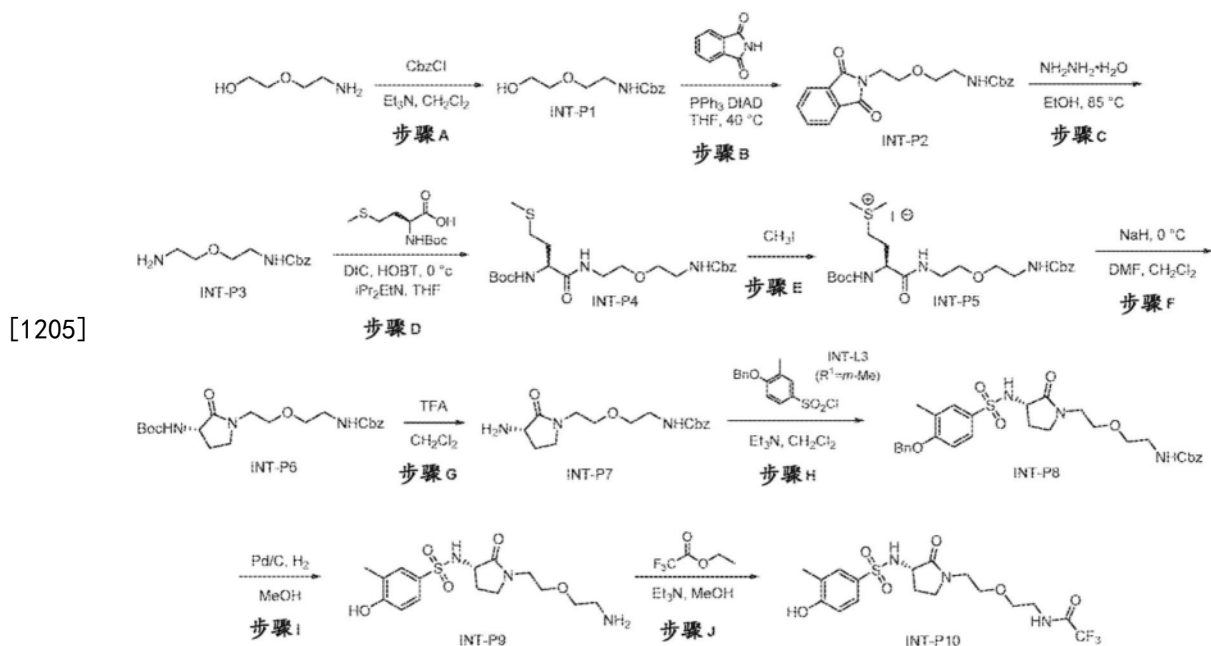
[1200] 以INT-L6I和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例89,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge制备型OBD C18柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(55.0% CH₃CN,8分钟内达到80.0%);检测器,UV 254nm。这样得到234.1mg(74%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):690.5[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.66(d,J=8.1Hz,2H),7.45(d,J=1.7Hz,2H),7.38(d,J=12.2Hz,2H),7.19-7.14(m,2H),6.04(d,J=5.5Hz,2H),3.74(s,2H),3.63-3.46(m,15H),3.31-3.22(m,4H),3.19-2.92(m,13H),2.75(s,2H),2.63(d,J=9.6Hz,2H),2.54(s,3H),2.19(s,5H),1.95(s,3H),1.85(s,2H),1.68(s,2H),1.55(d,J=10.6Hz,2H),1.47(d,J=3.7Hz,3H)。

[1201] 实施例90: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基]脲; 双(三氟乙酸)



[1203] 以INT-L6I和INT-I8C开始,步骤A-C得到实施例90,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN,10分钟内达到40.0%);检测器,UV 254nm。这样得到216.8mg (58%)标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1291 [M+Na]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.75-7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.41 (d, J=11.6Hz, 2H), 7.17-7.07 (m, 2H), 6.46 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.50 (td, J=8.5, 6.6Hz, 2H), 3.74-3.63 (m, 3H), 3.61-3.46 (m, 18H), 3.31-3.20 (m, 6H), 3.20-3.01 (m, 25H), 2.26 (d, J=7.6Hz, 7H), 1.46 (td, J=6.4, 3.2Hz, 4H)。

[1204] 合成吡咯烷酮连接基的方案:



[1206] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中添加2-(2-氨基乙氧基)乙-1-醇(16.1g,153mmol,1当量)、CH₂Cl₂(160mL)和三乙胺(22.4mL,1.05当量)。接着这伴随在5-10℃下搅拌滴加CbzCl(28.7g,168.24mmol,1.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。然后通过添加100mL水淬灭反应,并用3x100mL的CH₂Cl₂萃取。合并有机层,并用1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将固体在烘箱中在减压下干燥。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(1:1)的硅胶柱上面,得到32g(87%)的N-[2-(2-羟乙氧基)乙基]氨基甲酸苄酯(INT-P1),为黄色油状物。

[1207] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加醇INT-P1(5g,20.90mmol,1当量)、邻苯二甲酰亚胺(3.07g,20.9mmol,1当量)和四氢呋喃(49mL)。接着这在40℃下分若干次添加PPh₃(8.22g,31.34mmol,1.5当量)。伴随在40℃下搅拌经30分钟向此中滴加DIAD(6.17mL,1.5当量)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将所得浆料用水稀释,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。合并有机层,并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(1:1)的硅胶柱上面,得到6.5g(84%)的N-[2-[2-(1,3-二氧代-2,3-二氢-1H-异吲哚-2-基)乙氧基]乙基]氨基甲酸苄酯(INT-P2),为黄色油状物。

[1208] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的1-L圆底烧瓶中添加邻苯二甲酰亚胺INT-P2(6.5g,17.6mmol,1当量)、乙醇(500mL)和NH₂NH₂·H₂O(8.8g,10当量)。将所得溶液在85℃油浴中搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(5:1)的硅胶柱上面,得到4g(95%)的N-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]氨基甲酸苄酯(INT-P3),为黄色油状物。

[1209] 步骤D:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加Boc-Met-OH(3.77g,15.1mmol,1当量)、胺INT-P3(3.6g,15.1mmol,1当量)、THF(54mL)、HOBT(2.04g,15.1mmol,1当量)和二异丙基乙胺(5mL,2当量)。接着这伴随在0℃下搅拌滴加DIC(2.5mL,1.05当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有H₂O/CH₃CN(3:2)的硅胶柱上面,得到5.2g(73%)的N-[(1S)-1-[[2-(2-[(苄氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙基]氨基甲酰基]-3-(甲基硫烷基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(INT-P4),为黄色油状物。

[1210] 步骤E:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加INT-P4(5.2g,

11.07mmol, 1当量)和碘甲烷(50mL)。将所得溶液在室温下搅拌3天。将所得混合物在真空下浓缩。这样得到5.3g (99%)的N-[(1S) -1-[[2-(2-[(苄氧基)羰基]氨基)乙氧基]乙基]氨基甲酰基]-3-(二甲基巯基)丙基]氨基甲酸叔丁酯(INT-P5), 为浅黄色油状物。

[1211] 步骤F: 向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中分次添加INT-P5 (5.3g, 11.8mmol, 1当量)、DMF (60mL)、CH₂Cl₂ (60mL), 最后添加氢化钠(900mg, 37.5mmol, 3.2当量)。将所得浆料在0℃冰/盐浴中搅拌2.5h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物用CH₂Cl₂稀释, 并用3x100mL盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到4.6g (93%)的N-(2-[2-[(3S)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酸苄酯(INT-P6), 为黄色油状物。

[1212] 步骤G: 向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加吡咯烷酮INT-P6 (4.5g, 10.68mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (50mL) 和三氟乙酸(8mL)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。通过添加100mL水淬灭反应。用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节到8, 并用5x100mL乙酸乙酯萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。这样得到3.4g (100%)的N-(2-[2-[(3S)-3-氨基-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酸苄酯(INT-P7), 为黄色油状物。

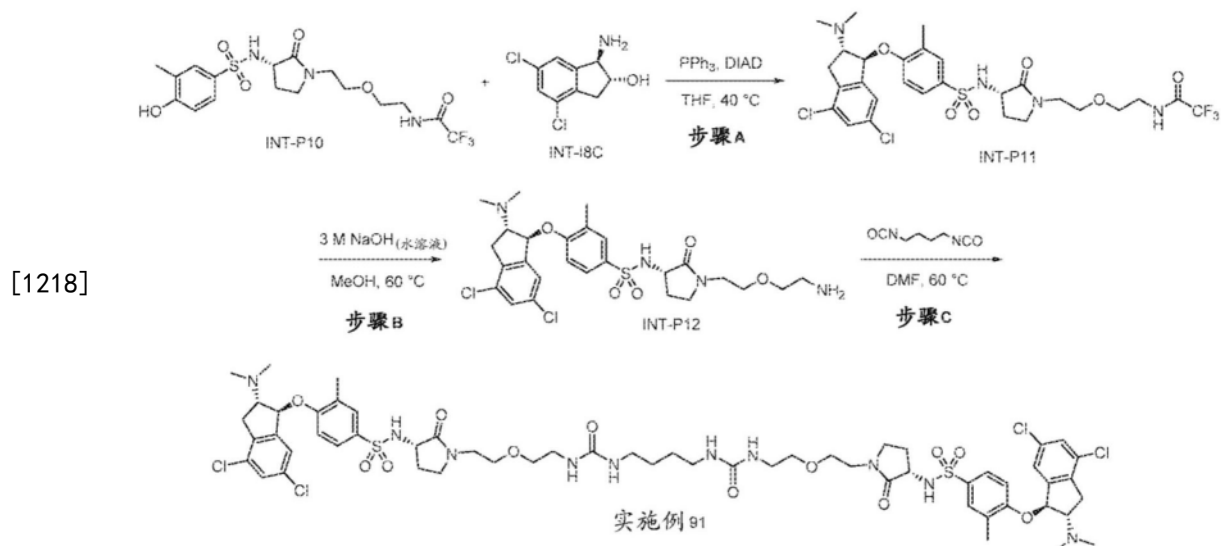
[1213] 步骤H: 向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加CH₂Cl₂ (20mL)、三乙胺(4.6mL, 2.9当量)和胺INT-P7 (3.3g, 10.3mmol, 0.9当量)。伴随搅拌经20分钟向此混合物中滴加4-(苄氧基)-3-甲基苯-1-磺酰氯(INT-L3, R¹=m-Me, 3.4g, 11.5mmol, 1当量)在CH₂Cl₂ (30mL) 中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌2h。通过添加100mL水淬灭反应, 并用3x200mL乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用1x100mL盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(3:7)的硅胶柱上面, 得到4.2g (63%)的N-(2-[2-[(3S)-3-[[4-(苄氧基)-3-甲基苯]磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酸苄酯(INT-P8), 为黄色油状物。

[1214] 步骤I: 向用惰性氢气吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中添加苄醚INT-P8 (4.2g, 7.22mmol, 1当量)和甲醇(50mL)。接着这添加碳载钯(2.1g, 60%水)。将所得浆料在室温下搅拌2天。将固体滤出。将混合物经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。这样得到2.3g (88%)的N-[(3S) -1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-4-羟基-3-甲基苯-1-磺酰胺(INT-P9), 为白色固体。

[1215] 步骤J: 向用惰性氮气吹扫并保持的500-mL圆底烧瓶中添加胺INT-P9 (2.3g, 6.43mmol, 1当量)、甲醇(30mL)、三乙胺(0.2mL, 0.20当量)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(2.35mL, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(3:7)的硅胶柱上面, 得到2g (69%)的2,2,2-三氟-N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-羟基-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)乙酰胺(INT-P10), 为白色固体。

[1216] 合成吡咯烷酮二聚物产物的方案:

[1217] 实施例91: 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S) -4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲



[1219] 步骤A:向用惰性氮气氛围吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-P10 (300mg, 0.66mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8C (163mg, 0.66mmol, 1当量)和THF (1.5mL)。接着这在40 °C下添加PPh₃ (260mg, 0.99mmol, 1.5当量)。伴随在40 °C下搅拌经30分钟向此中滴加DIAD (0.2mL, 1.5当量)。将所得溶液在40 °C油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯 (1:2)的硅胶柱上面,得到400mg (89%)的N- (2- [2- [(3S) -3- [(4- [[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基] -3-甲基苯)磺酰胺基] -2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基) -2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-P11),为黄色油状物。

[1220] 步骤B:向用惰性氮气氛围吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加单体中间体INT-P11 (400mg, 0.59mmol, 1当量)和甲醇 (10mL)。接着这添加氢氧化钠 (3M_(水溶液), 1.5mL)。将所得溶液在60 °C油浴中搅拌1h。将所得溶液用水稀释,并用3x100mL乙酸乙酯萃取。合并有机层,并用1x100mL盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (5:1)的硅胶柱上面,得到320mg (93%)的N- [(3S) -1- [2- (2-氨基乙氧基)乙基] -2-氧代吡咯烷-3-基] -4- [[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基] -3-甲基苯-1-磺酰胺 (INT-P12),为黄色油状物。

[1221] 步骤C:向用惰性氮气氛围吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-P12 (320mg, 0.55mmol, 1当量)、DMF (3.6mL)和1,4-二异氰酸根合丁烷 (34.5mg, 0.25mmol, 0.45当量)。将所得溶液在60 °C油浴中搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩,并如下通过制备型HPLC纯化。

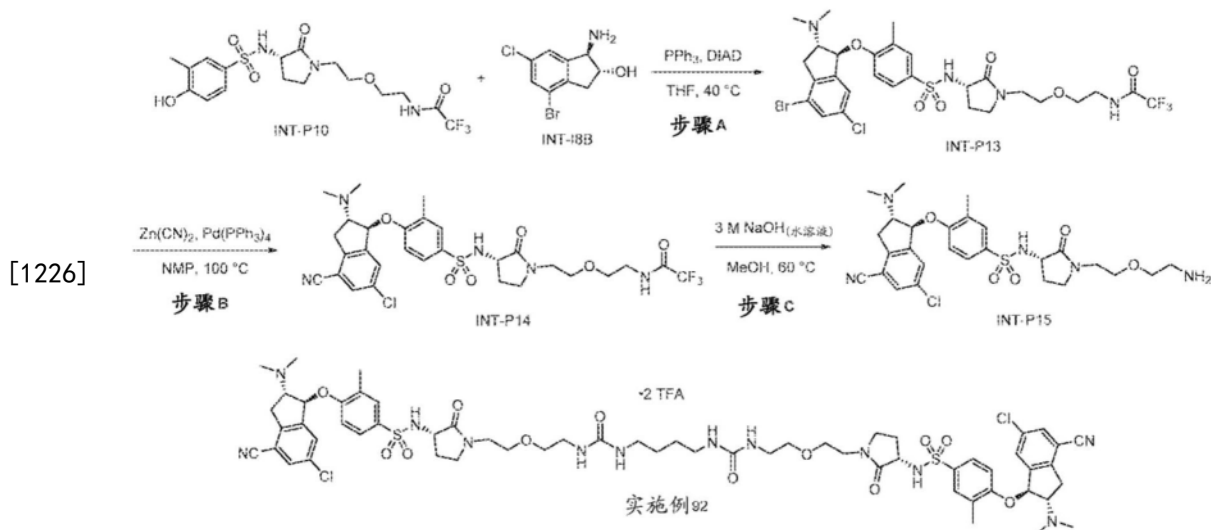
[1222] 实施例91:1- (2- [2- [(3S) -3- [(4- [[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基] -3-甲基苯)磺酰胺基] -2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基) -3- (4- [[(2- [2- [(3S) -3- [(4- [[(1S,2S) -4,6-二氯-2- (二甲基氨基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基] -3-甲基苯)磺酰胺基] -2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲。

[1223] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-C的粗化合物:柱,XBridge制备型OBD C18柱,19*250mm,5μm;流动相,水 (0.05% NH₄OH)和CH₃CN (73.0% CH₃CN,8分钟内到达86.0%);检测器,UV 220nm。这样得到139mg (19%)标题化合物,为白色固体。MS (m/z):1311 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄,400MHz) δ7.85-7.74 (m,4H),7.46-7.37 (m,4H),7.11-7.06 (m,2H),5.96 (d,J=6.1Hz,2H),4.05 (dd,J=9.8,8.5Hz,2H),3.60-3.31 (m,18H),3.31-3.20 (m,6H),3.12 (t,J=5.3Hz,4H),2.89 (dd,J=16.5,7.8Hz,2H),2.34 (s,12H),2.25 (s,8H),1.78

(dq, J=12.4, 9.3Hz, 2H), 1.49 (p, J=3.2Hz, 4H)。

[1224] 合成含有氰基的吡咯烷酮二聚物产物的方案:

[1225] 实施例92: 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲; 双(三氟乙酸)



[1227] 步骤A: 向用惰性氮气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-P10 (500mg, 1.1mmol, 1当量)、氨基茛醇INT-I8B (320mg, 1.1mmol, 1当量) 和THF (2.6mL)。接着这在40℃下添加PPh₃ (434mg, 1.65mmol, 1.5当量)。伴随在40℃下搅拌经30分钟向此浆料中滴加DIAD (0.33mL)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (2/1) 的硅胶柱上面, 得到570mg (71%) 的N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4-溴-6-氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-P13), 为黄色油状物。

[1228] 步骤B: 向用惰性氮气氛吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加INT-P13 (570mg, 0.79mmol, 1.00当量)、NMP (6mL)、Zn(CN)₂ (55.4mg, 0.6当量) 和Pd(PPh₃)₄ (91mg, 0.08mmol, 0.1当量)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌过夜。然后通过添加10mL水淬灭反应, 并用3x20mL乙酸乙酯萃取。合并有机层, 并用3x50mL盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (1/1) 的硅胶柱上面, 得到400mg (76%) 的N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-2,2,2-三氟乙酰胺 (INT-P14), 为黄色油状物。

[1229] 步骤C: 向用惰性氮气氛吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加INT-P14 (400mg, 0.60mmol, 1当量)、甲醇 (7mL) 和氢氧化钠 (3M_(水溶液), 1mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得溶液用3x50mL乙酸乙酯萃取, 并将有机层合并。将所得混合物用1x50mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (5/1) 的硅胶柱上面, 得到300mg (87%) 的N-[(3S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]-2-氧代吡咯烷-3-基]-4-[(1S,

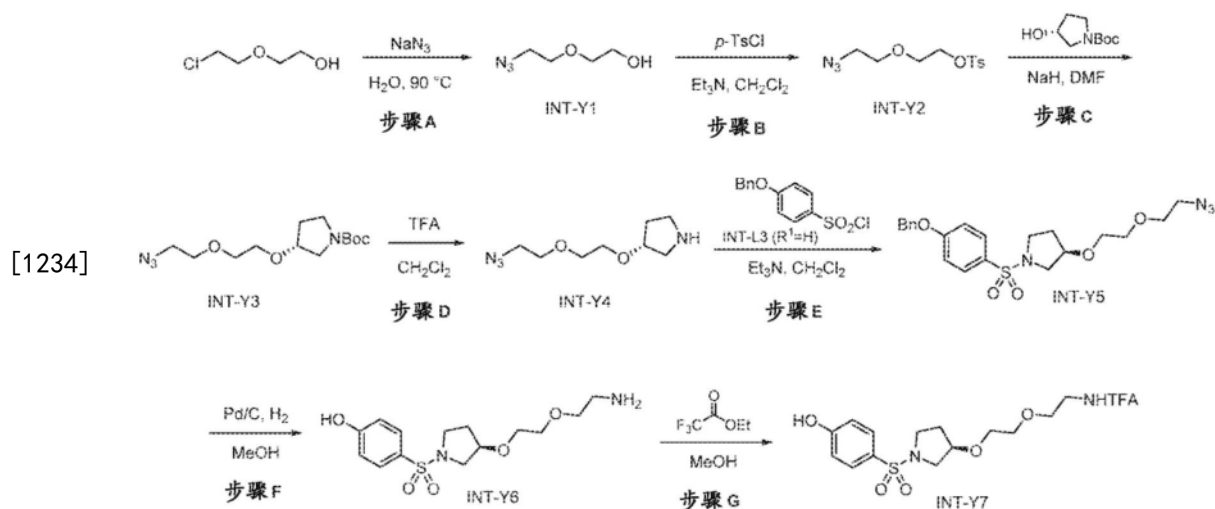
2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯-1-磺酰胺 (INT-P15), 为黄色油状物。

[1230] 步骤D: 向用惰性氮气吹扫并保持在50-mL圆底烧瓶中添加胺INT-P15 (144mg, 0.25mmol, 1当量)、DMF (2mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (0.012mL, 0.4当量)。将所得溶液在60°C油浴中搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩, 并如下通过制备型HPLC纯化。

[1231] 实施例92: 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲; 双(三氟乙酸)。

[1232] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗化合物: 柱, XBridge Shield RP18 OBD柱, 19*150mm, 5 μ m; 流动相, 水 (0.05% TFA) 和CH₃CN (15.0% CH₃CN, 10分钟内达到40.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到51.5mg (14%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1293 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.91-7.79 (m, 6H), 7.49 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.45-7.39 (m, 2H), 6.52 (d, J=6.7Hz, 2H), 4.54 (td, J=8.5, 6.6Hz, 2H), 4.07 (dd, J=9.9, 8.5Hz, 2H), 3.81 (dd, J=16.7, 8.5Hz, 2H), 3.59-3.32 (m, 19H), 3.22 (t, J=5.4Hz, 4H), 3.07 (s, 17H), 2.31 (s, 8H), 1.80 (dq, J=12.6, 9.3Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 4H)。

[1233] 合成环取代磺酰胺连接基的代表性方案:



[1235] 步骤A: 向250-mL圆底烧瓶中添加2-(2-氯乙氧基)乙-1-醇 (7.8g, 62.62mmol, 1当量) 和水 (300mL)。接着这伴随搅拌滴加叠氮化钠 (7.7g, 118.4mmol, 2当量) 在水 (40mL) 中的溶液。将所得溶液在80°C下搅拌过夜。将反应混合物用水/冰浴冷却到0°C, 并用3x500mL的CH₂Cl₂萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到10g (粗) 2-(2-叠氮基乙氧基)乙-1-醇 (INT-Y1), 为无色油状物。

[1236] 步骤B: 向500-mL圆底烧瓶中添加叠氮醇INT-Y1 (来自步骤A的10g粗品, 理论上62.6mmol, 1当量)、二氯甲烷 (300mL)、4-甲基苯-1-磺酰氯 (18g, 94.42mmol, 1.3当量) 和三乙胺 (10mL, 1.15当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。然后通过添加50mL水淬灭反应, 并用3x300mL二氯甲烷萃取。将有机层合并, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (1:3) 的硅胶柱上面, 得到15g (69%) 的1-[[2-(2-叠氮基乙氧基

基)乙氧基]磺酰基]-4-甲基苯(INT-Y2),为无色油状物。

[1237] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加(3R)-3-羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(700mg, 3.74mmol, 1当量)、DMF(30mL)和甲苯磺酸酯INT-Y2(900mg, 3.15mmol, 0.84当量)。接着这在0℃下分若干次添加氢化钠(300mg, 12.50mmol, 3.34当量)。将所得浆料在40℃下搅拌过夜。将所得混合物用50mL乙酸乙酯稀释,并通过添加50mL水淬灭。将所得溶液用2x150mL乙酸乙酯萃取,并将有机层合并。将所得混合物用2x150mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到940mg(84%)的(3R)-3-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(INT-Y3),为浅棕色固体。

[1238] 步骤D:向100-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-Y3(940mg, 3.13mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(50mL)和三氟乙酸(12mL)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。用饱和碳酸钾水溶液将溶液的pH值调节到12,并用2x150mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用2x150mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到630mg(粗)(3R)-3-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]吡咯烷(INT-Y4),为浅棕色油状物。

[1239] 步骤E:向250-mL圆底烧瓶中添加胺INT-Y4(702mg, 3.5mmol, 1当量)、CH₂Cl₂(50mL)、4-(苄氧基)苯-1-磺酰氯(INT-L3, R¹=H, 1g, 3.5mmol, 1当量)和三乙胺(2.8mL)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。将所得溶液用水稀释,并用3x200mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用2x200mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(3:1)的硅胶柱上面,得到380mg(24%)的(3R)-3-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]-1-[[4-(苄氧基)苯]磺酰基]吡咯烷(INT-Y5),为浅黄色油状物。

[1240] 步骤F:向用惰性H₂气氛吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-Y5(700mg, 1.57mmol, 1当量)、甲醇(40mL)和碳载钯(200mg)。将所得浆料在室温下搅拌过夜。将所得溶液用200mL甲醇稀释,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂:甲醇:三乙胺(100:10:1)的硅胶柱上面,得到380mg(73%)的4-[(3R)-3-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]吡咯烷-1-磺酰基]苯酚(INT-Y6),为浅棕色油状物。

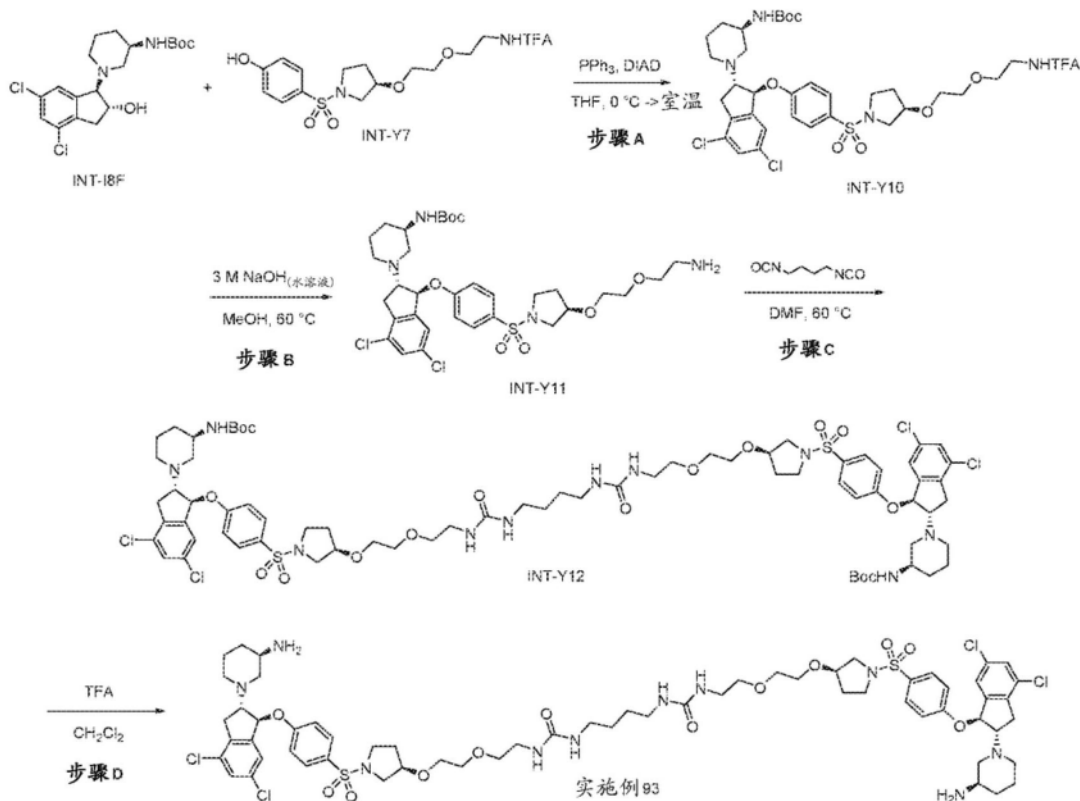
[1241] 步骤G:向250-mL圆底烧瓶中添加胺INT-Y6(380mg, 1.15mmol, 1当量)、甲醇(30mL)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(817.6mg, 6.48mmol, 5.6当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(1:2)的硅胶柱上面。这样得到390mg(80%)的2,2,2-三氟-N-[2-(2-[(3R)-1-[(4-羟基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基)乙氧基)乙基]乙酰胺(INT-Y7),为浅棕色油状物。

[1242] 以适当的Boc-氨基醇起始物开始,由类似的程序产生其它环胺中间体。



[1244] 合成环取代二聚物产物的代表性方案:

[1245] 实施例93:3-[2-(2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1246]

[1247] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-Y7 (390mg, 0.91mmol, 1当量)、四氢呋喃 (20mL) 和氨基茛醇INT-I8F (369mg, 0.92mmol, 1当量)。接着这在0℃下分若干次添加PPh₃ (480mg, 1.83mmol, 2当量), 并随后在0℃下滴加DIAD (370mg, 1.83mmol, 2当量)。将所得溶液在室温下搅拌40分钟。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂:甲醇:三乙胺 (100:10:1) 的硅胶柱上面, 得到2g的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(3R)-3-[2-[2-(三氟乙酰胺基)乙氧基]乙氧基]吡咯烷-1-磺酰基]苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-Y10), 为深色油状物。

[1248] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中添加INT-Y10 (2g, 2.47mmol, 1当量) 和甲醇 (60mL)。接着这添加氢氧化钠 (3M_(水溶液), 10mL)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得溶液用2x200mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用1x150mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚 (150:120) 的硅胶柱上面, 得到370mg (21%) 的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(3R)-3-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]吡咯烷-1-磺酰基]苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-Y11), 为浅棕色油状物。

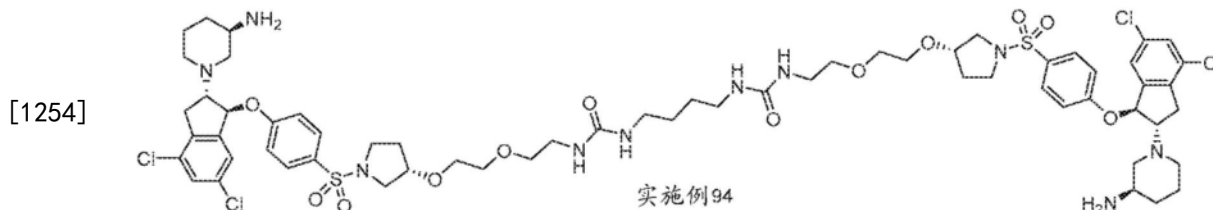
[1249] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-Y11 (370mg, 0.52mmol, 1当量)、DMF (15mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (36.3mg, 0.26mmol, 0.5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂:甲醇:三乙胺 (100:10:1) 的硅胶柱上面。这样得到210mg (26%) 的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-[(3R)-3-[2-[2-[[4-[[2-(2-[(3R)-1-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基]吡咯烷-1-磺酰基]苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-Y12), 为灰白色固体。

[1250] 步骤D:向100-mL圆底烧瓶中添加二聚物INT-Y12(210mg,0.13mmol,1当量)、CH₂Cl₂(10mL)和三氟乙酸(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用饱和碳酸钾水溶液将溶液的pH值调节到12,并用2x200mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用1x200mL盐水洗涤,并在真空下浓缩,得到粗化合物实施例93。

[1251] 实施例93:3-[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲。

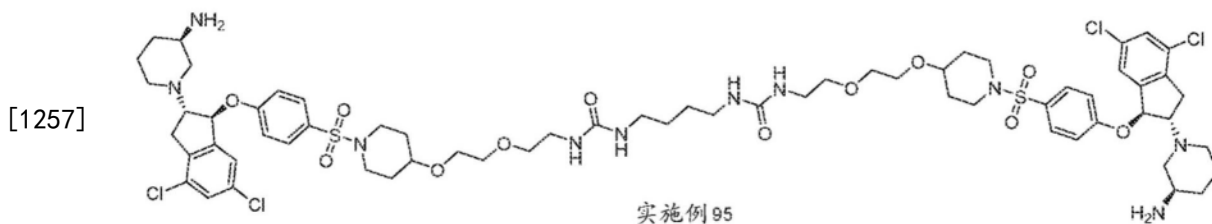
[1252] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(28.0% CH₃CN,10分钟内达到39.0%);检测器,UV 254nm。这样得到81.4g(38%)标题化合物,为灰白色固体。MS(m/z):1367.33[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.86(d,J=8.8Hz,4H),7.45(s,2H),7.34(d,J=8.8Hz,4H),7.15(s,2H),6.14(d,J=5.6Hz,2H),4.06(s,2H),3.88-3.84(m,2H),3.50-3.40(m,16H),3.40-3.37(m,6H),3.29-3.22(m,7H),3.09-3.03(m,8H),2.86(s,2H),2.75-2.67(m,4H),1.99-1.87(m,8H),1.79-1.68(m,2H),1.64-1.62(m,2H),1.60(s,4H),1.29(s,1H)。

[1253] 实施例94:3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



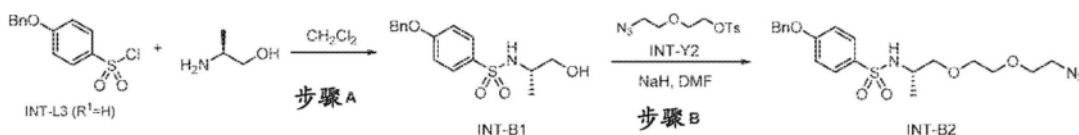
[1255] 以INT-I8F和INT-Y8开始,采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN,9分钟内直到36.0%检测器,UV 220nm。这样得到22mg(13%)标题化合物,为棕色固体。MS(m/z):1368[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz):δ7.87(d,J=8.8Hz,5H),7.46(s,2H),7.35(d,J=8.8Hz,5H),7.20(s,2H),6.03(d,J=7.8Hz,2H),4.08(s,2H),3.70(s,2H),3.55(s,3H),3.51-3.49(m,11H),3.49-3.35(m,8H),3.19-2.91(m,10H),2.90-2.80(m,2H),2.70-2.61(m,7H),1.95-1.80(m,8H),1.70-1.48(m,5H)1.40(s,4H),1.32(s,2H)。

[1256] 实施例95:3-[2-[2-([1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[[[2-[2-([1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲。

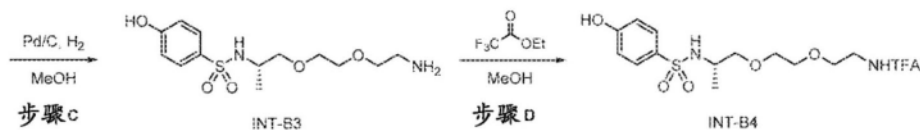


[1258] 以INT-I8F和INT-Y9开始,采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(29.0% CH₃CN,13分钟内达到36.0%);检测器,UV 254nm。这样得到112.8mg(28%)标题化合物,为灰白色固体。MS(m/z):1395.4[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.80(d,J=6.8Hz,4H),7.44(s,2H),7.34(d,J=8.8Hz,4H),7.17(s,2H),6.04(d,J=5.2Hz,2H),3.75-3.72(m,2H),3.69(s,8H),3.55-3.35(m,6H),3.31-3.21(m,11H),3.13-3.01(m,6H),2.99-2.72(m,7H),2.71(s,2H),2.65-2.60(m,6H),1.93-1.84(m,8H),1.70-1.46(m,8H),1.29(s,4H)。

[1259] 合成 α -烷基取代磺酰胺连接基的代表性方案:



[1260]



[1261] 步骤A:向250-mL圆底烧瓶中添加(2S)-2-氨基丙-1-醇(2.1g,28mmol,4当量)和CH₂Cl₂(50mL)。接着这滴加4-(苄氧基)苯-1-磺酰氯(INT-L3,R¹=H,2g,7.07mmol,1当量)在CH₂Cl₂(50mL)中的溶液。将所得溶液在室温下搅拌40分钟。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到2.33g的(S)-4-(苄氧基)-N-(1-羟基丙烷-2-基)苯磺酰胺(INT-B1),为白色固体。

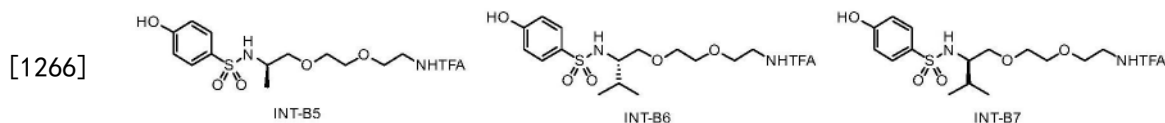
[1262] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中分次添加醇INT-B1(960mg,3mmol,1当量)、叠氮基甲苯磺酸酯INT-Y2(870mg,3mmol,1当量)、DMF(40mL),最后添加氢化钠(360mg,15.00mmol,5当量)。将所得浆料在室温下搅拌过夜。通过添加100mL水淬灭反应,并用3x150mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:1)的硅胶柱上面,得到300mg(23%)的N-[(2S)-1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]丙烷-2-基]-4-(苄氧基)苯-1-磺酰胺(INT-B2),为黄色油状物。

[1263] 步骤C:向250-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-B2(200mg,0.46mmol,1当量)、甲醇(20mL)和碳载钯(100mg)。将氢气引入烧瓶里。将所得浆料在室温下搅拌3h。通过过滤移除固体,并将滤液在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯(100%)的硅胶柱上面,得到100mg(68%)的N-[(2S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]丙烷-2-基]-4-羟基苯-1-磺酰胺(INT-B3),为无色油状物。

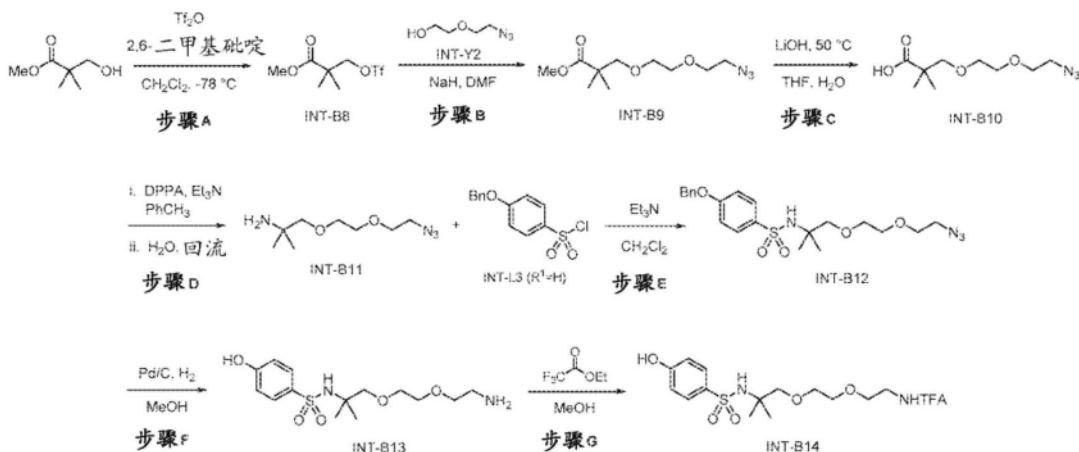
[1264] 步骤D:向250-mL圆底烧瓶中添加胺INT-B3(400mg,1.26mmol,1当量)、甲醇(35mL)和2,2,2-三氟乙酸乙酯(892mg)。将所得溶液在室温下搅拌30分钟。将所得混合物在真空下

浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:2)的硅胶柱上面,得到430mg(83%)的(S)-2,2,2-三氟-N-(2-[2-(2-[(4-羟苯基)磺酰胺]丙氧基)乙氧基]乙基)乙酰胺(INT-B4),为浅黄色油状物。

[1265] 以适当的氨基醇起始物开始,由类似的程序产生其它 α -烷基取代磺酰胺中间体。



[1267] 通过以下程序制备这些 α -烷基取代磺酰胺连接基的偕二甲基形式。



[1269] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持在100-mL 3-颈圆底烧瓶中添加3-羟基-2,2-二甲基丙酸甲酯(1.32g,10mmol,1当量)、CH₂Cl₂(40mL)和2,6-二甲基吡啶(1.6g,15mmol,1.5当量)。接着这在-78°C下滴加三氟甲磺酸酐(Tf₂O,3.39g,12mmol,1.2当量)。将所得溶液在-78°C下搅拌15分钟,然后经3h逐渐升温至室温。将所得溶液用100mL乙酸乙酯稀释,并顺序地用1x50mL水、2x40mL的2M氯化氢和2x40mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到2.64g(100%粗)2,2-二甲基-3-[(三氟甲烷)磺酰氧基]丙酸甲酯INT-B8,为棕色油状物。

[1270] 步骤B:向100-mL圆底烧瓶中添加三氟甲磺酸酯INT-B8(2.64g,10mmol,2当量)、2-(2-叠氮基乙氧基)乙-1-醇(INT-Y2,650mg,5mmol,1当量)和DMF(40mL)。接着这在0°C下分次添加氢化钠(在油中60%,400mg,10mmol,2当量)。将所得浆料在室温下搅拌14h。通过缓慢添加100mL水淬灭反应,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用1x100mL水和1x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到1.23g(100%粗)3-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]-2,2-二甲基丙酸甲酯(INT-B9),为棕色油状物。

[1271] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加酯INT-B9(3.68g,15mmol,1当量)、四氢呋喃(30mL)和水(20mL)。接着这在室温下分次添加LiOH·H₂O(1.26g,30mmol,2当量)。将所得溶液在50°C下搅拌4h。将反应混合物冷却到室温并用水稀释。在真空下移除挥发物,并将所得混合物用2x30mL石油醚洗涤。用3M氯化氢水溶液将水层的pH调节到1-2,并用3x40mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用1x50mL水和1x50mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。这样得到2.4g(69%粗)3-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]-2,2-二甲基丙酸(INT-B10),为浅黄色油状物。

[1272] 步骤D:向100-mL圆底烧瓶中添加羧酸INT-B10(2.4g,10.4mmol,1当量)、甲苯

(30mL) 和三乙胺 (2.1g, 20.8mmol, 2当量)。接着这伴随搅拌在室温下滴加DPPA (4.1g, 14.9mmol, 1.5当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。添加水 (10mL), 并使所得浆料在搅拌下再回流反应14h。将所得溶液用40mL水和氯化氢 (3M_(水溶液), 20mL) 稀释。将所得混合物用1x50mL石油醚洗涤。用氢氧化钠将水层的pH值调节到13-14, 并用3x50mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层用1x50mL水和1x50mL盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。这样得到1.5g (71%粗) 1-(2-氨基-2-甲基丙氧基)-2-(2-叠氮基乙氧基)乙烷 (INT-B11), 为浅黄色油状物。

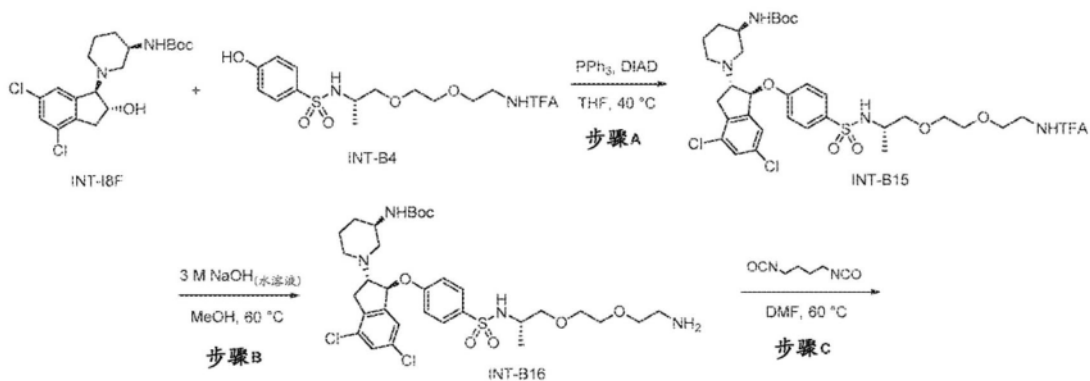
[1273] 步骤E: 向100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-B11 (1.5g, 7.42mmol, 1.5当量)、CH₂Cl₂ (40mL) 和三乙胺 (1.5g, 14.8mmol, 2当量)。接着这在室温下分次添加4-(苄氧基)苯-1-磺酰氯 (INT-L3, R¹=H, 1.41g, 5mmol, 1当量)。将所得溶液在室温下搅拌过夜。将所得溶液用200mL乙酸乙酯稀释, 并用2x100mL水和1x100mL盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (8:1-2:1) 的硅胶柱上面, 得到1.8g (80%) 的N-[1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]-2-甲基丙烷-2-基]-4-(苄氧基)苯-1-磺酰胺 (INT-B12), 为浅黄色油状物。

[1274] 步骤F: 向100-mL圆底烧瓶中添加叠氮化物INT-B12 (1.8g, 4.0mmol, 1当量)、甲醇 (40mL) 和碳载钯 (180mg, 0.10当量)。向上述物质中引入氢气 (1atm), 并将所得浆料在室温下搅拌过夜。将固体滤出。将所得混合物在真空下浓缩, 得到1.33g (100%) 的N-[1-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]-2-甲基丙烷-2-基]-4-羟基苯-1-磺酰胺 (INT-B13), 为无色油状物。

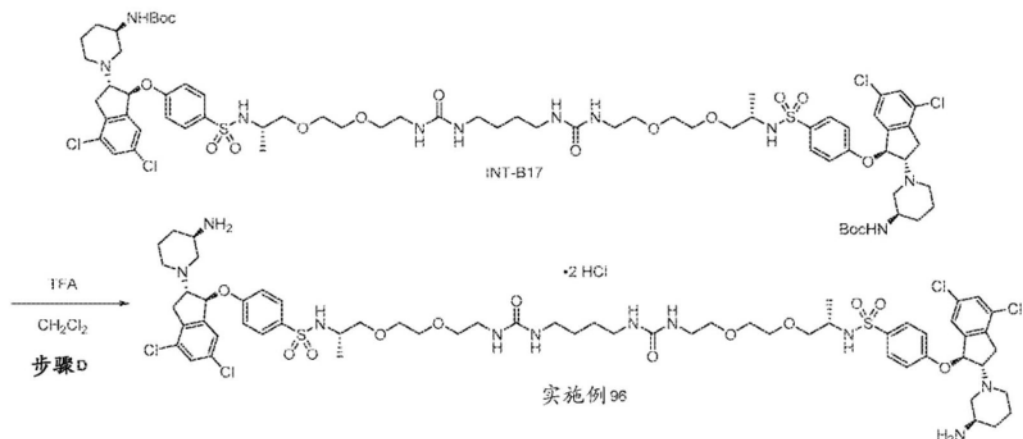
[1275] 步骤G: 向100-mL圆底烧瓶中添加胺INT-B13 (1.33g, 4.0mmol, 1当量) 和CH₂Cl₂ (40mL), 接着在室温下滴加2,2,2-三氟乙酸乙酯 (2.84g, 20mmol, 5当量)。向此中添加三乙胺 (40mg, 0.40mmol, 0.1当量)。将所得溶液在室温下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯 (4:1-2:1) 的硅胶柱上面, 得到1.57g (92%) 的2,2,2-三氟-N-[2-(2-[2-[(4-羟基苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基)乙基]乙酰胺 (INT-B14), 为浅黄色油状物。

[1276] 合成 α -烷基取代二聚物产物的代表性方案:

[1277] 实施例96: 1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-3-(4-[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲; 盐酸盐



[1278]



[1279] 步骤A:向100-mL圆底烧瓶中添加苯酚INT-B4 (430mg, 1.04mmol, 1当量)、四氢呋喃 (25mL)、氨基茛醇INT-I8F (416mg, 1.04mmol, 1当量) 和 PPh_3 (408mg, 1.56mmol, 1.5当量)。接着这经20分钟滴加DIAD (314mg, 1.55mmol, 1.5当量) 在四氢呋喃 (2mL) 中的溶液。将所得溶液在40℃下搅拌40分钟。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯 (100%) 的硅胶柱上面, 得到1g的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-(4-[(2S)-1-[2-[2-(三氟乙酰胺基)乙氧基]乙氧基]丙烷-2-基]氨基磺酰基]苯氧基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-B15), 为棕色油状物。

[1280] 步骤B:向250-mL圆底烧瓶中添加INT-B15 (1g, 1.25mmol, 1当量) 和甲醇 (50mL), 接着添加氢氧化钠 (3M_(水溶液), 8mL)。将所得溶液在60℃下搅拌45分钟。将所得浆料用3x150mL的 CH_2Cl_2 萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。这样得到230mg (26%) 的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[(2S)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]丙烷-2-基]氨基磺酰基]苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-B16), 为浅黄色固体。

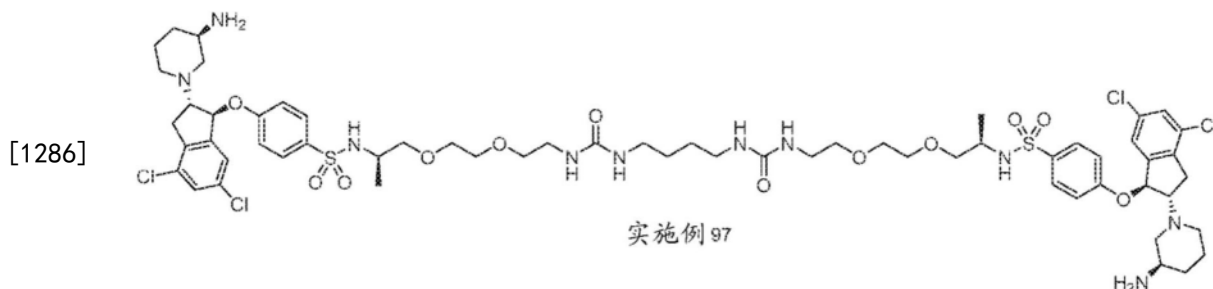
[1281] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加胺单体INT-B16 (230mg, 0.33mmol, 1当量)、DMF (20mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (23mg, 0.16mmol, 0.5当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面, 得到150mg (30%) 的N-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[(2S)-1-[2-(2-[(4-[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(叔丁氧基)羰基]氨基]哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)氨基甲酰基]氨基]乙氧基]乙氧基]丙烷-2-基]氨基磺酰基]苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-B17), 为浅棕色固体。

[1282] 步骤D:向100-mL圆底烧瓶中添加Boc-二聚物B17(150mg,0.10mmol,1当量)、CH₂Cl₂(10mL)和三氟乙酸(1.5mL)。将所得溶液在室温下搅拌1h。用饱和碳酸钾水溶液将溶液的pH值调节到12,并用100mL的CH₂Cl₂萃取。将有机层用2x100mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到粗化合物实施例96。

[1283] 实施例96:1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐。

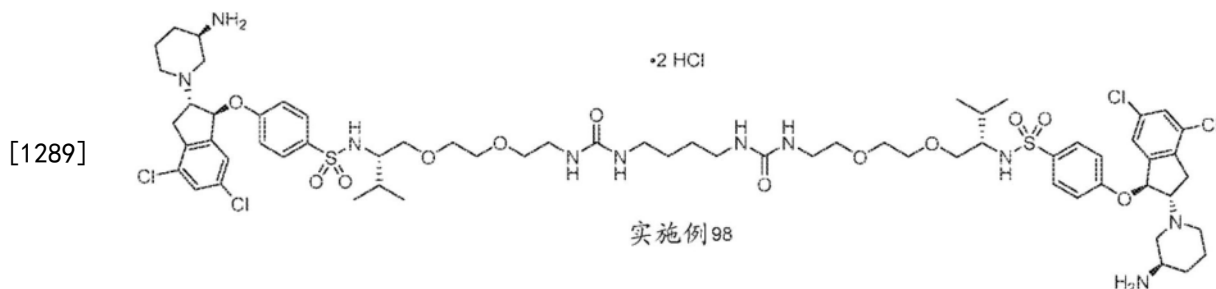
[1284] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% HCl)和CH₃CN(25.0% CH₃CN,10分钟内达到55.0%);检测器,UV 254nm。这样得到20.8mg(16%)标题化合物,为浅黄色固体。MS(m/z):1343.7[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.96(d,J=8.8Hz,4H),7.52(s,2H),7.40(d,J=8.8Hz,4H),7.04(s,2H),6.78(d,J=4.0Hz,2H),4.60-4.42(m,2H),3.90-3.66(m,8H),3.55-3.49(m,18H),3.32-3.10(m,10H),3.09(s,4H),2.28-2.00(m,6H),1.78-1.66(m,2H),1.46(s,4H),1.30-1.28(m,1H),1.07(d,J=6.4Hz,6H)。

[1285] 实施例97:3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲



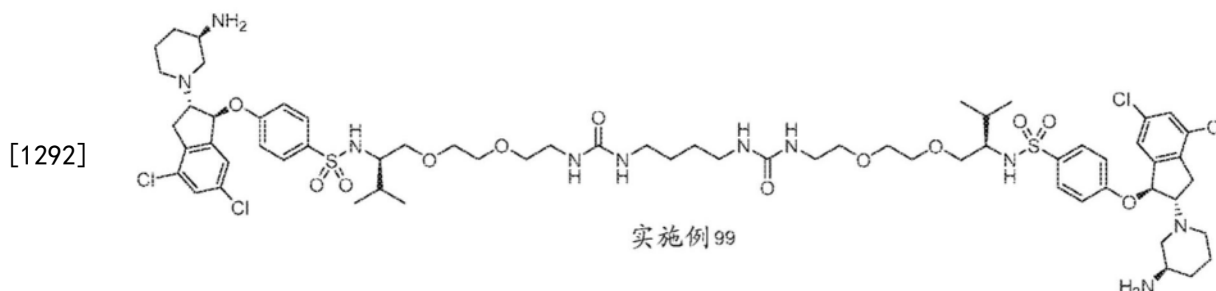
[1287] 以INT-I8F和INT-B5开始,采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(17.0% CH₃CN,8分钟内达到60.0%);检测器,UV 254nm。这样得到150.7mg(43%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1343.25[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.96-7.86(m,4H),7.45(d,J=1.6Hz,2H),7.30(d,J=8.8Hz,4H),7.12(s,2H),6.20(d,J=5.6Hz,2H),3.92-3.78(m,2H),3.56-3.50(m,12H),3.50-3.30(m,8H),3.29-3.26(m,6H),3.13-3.04(m,8H),3.04-2.82(m,2H),2.78-2.73(m,4H),1.96-1.88(m,4H),1.63-1.61(m,2H),1.61-1.55(m,2H),1.44(s,4H),1.06(d,J=6.4Hz,6H)。

[1288] 实施例98:3-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲二盐酸盐



[1290] 以INT-I8F和INT-B6开始,采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% HCl)和CH₃CN(40.0% CH₃CN,10分钟内达到60.0%);检测器,UV 254nm。这样得到82.8mg(18%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1400[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.98(d,J=8.4Hz,4H),7.55(s,2H),7.42(d,J=8.4Hz,4H),7.05(s,2H),6.86(d,J=6.4Hz,2H),4.57(q,J=8.0Hz,2H),3.84-3.71(m,8H),3.59-3.27(m,24H),3.22(q,J=5.4Hz,2H),3.12(s,4H),2.33-2.19(m,6H),1.97-1.69(m,4H),1.50(s,4H),0.90(t,J=6.4Hz,12H)。

[1291] 实施例99:3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[2-[2-[(2R)-2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲。



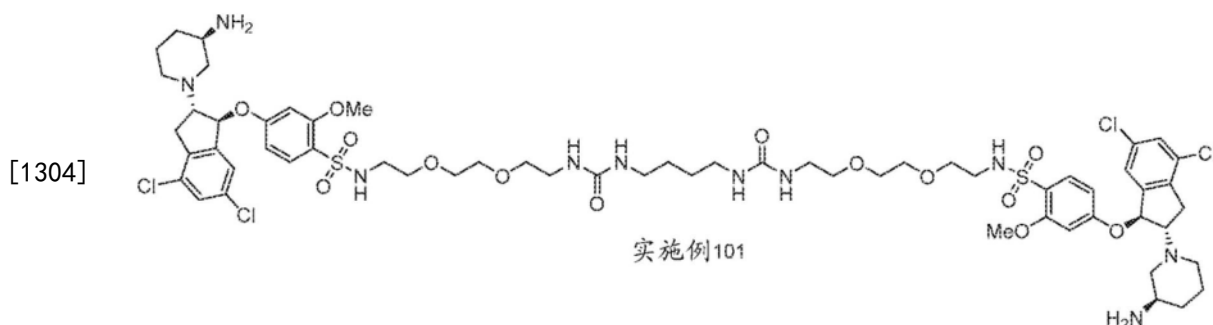
[1293] 以INT-I8F和INT-B7开始,采用以下条件通过制备型HPLC纯化步骤A-D的粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5um;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN,8分钟内达到47.0%);检测器,UV 254nm。这样得到48.6mg(56%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1400[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz):δ7.95-7.87(d,J=9.2Hz,4H),7.46(d,J=1.6Hz,2H),7.30(d,J=6.4Hz,4H),7.14(s,2H),6.15(d,J=8.8Hz,2H),3.80(q,J=5.6Hz,2H),3.56-3.34(m,18H),3.34-3.26(m,4H),3.22-3.18(m,2H),3.13-2.99(m,8H),2.83(s,2H),2.78-2.66(m,4H),2.03-1.82(m,6H),1.79-1.57(m,4H),1.46(s,4H),0.89(t,J=6.4Hz,12H)。

[1294] 实施例100:1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)-3-[4-[[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;盐酸盐

缩,并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有氯仿/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到所需的结构(I)的二聚物。通过制备型HPLC纯化最终产物。最终产物通常被分离为游离碱型胺、TFA盐或盐酸盐。

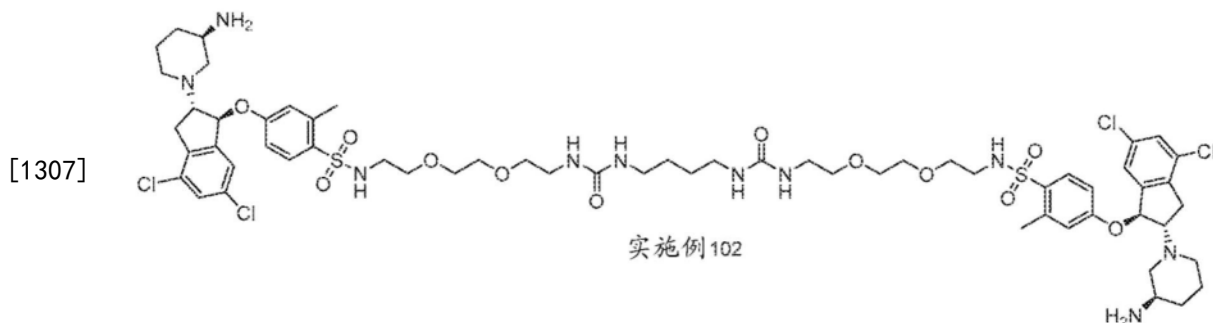
[1302] 步骤D:向圆底烧瓶中添加Boc-保护的二聚物(I)(1当量)和5:1 CH_2Cl_2 :TFA($\sim 0.05\text{M}$)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物。最终产物通常被分离为游离碱型胺、TFA盐或盐酸盐。

[1303] 实施例101:1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-[2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1305] 以INT-L6J和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例101,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,19*150mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (15.0% CH_3CN ,8分钟内达到50.0%);检测器,UV 254nm。这样得到0.146g(100%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1375.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 ,400MHz): δ 7.83(d, $J=8.8\text{Hz}$,2H),7.44(s,2H),7.18(s,2H),6.93-6.86(m,4H),6.05(s,2H),3.96(s,6H),3.70(s,2H),3.60-3.53(m,9H),3.51-3.48(m,9H),3.40-3.31(m,8H),3.12-3.09(m,6H),3.03(t, $J=5.4\text{Hz}$,6H),2.71(d, $J=8.0\text{Hz}$,2H),2.62-2.58(m,4H),1.96-1.91(m,2H),1.84(s,2H),1.80-1.68(m,2H),1.65-1.50(m,2H),1.46(s,4H)。

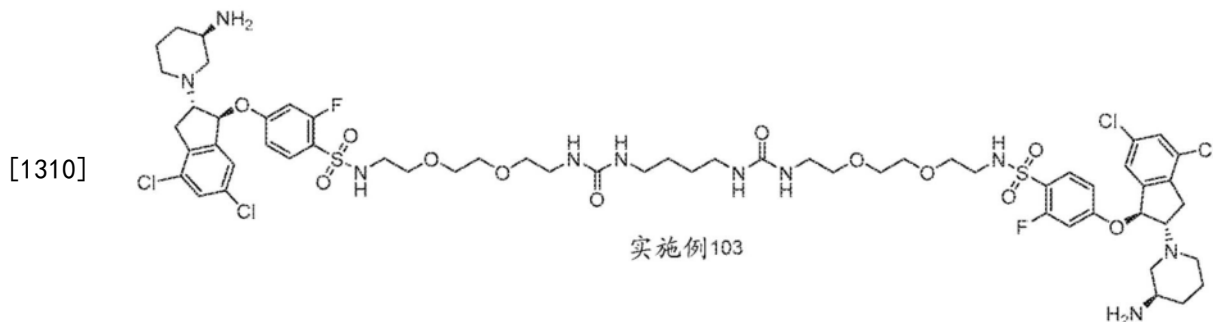
[1306] 实施例102:3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-[2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1308] 以INT-L6K和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例102,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5 μm ;流动相,水(0.05% TFA)和 CH_3CN (25.0% CH_3CN ,10分钟内达到37.0%);检测器,UV 254nm。这样得到30.4mg(20%)标

题化合物,为固体。MS (m/z): 1343.4 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.19-7.11 (m, 6H), 6.12 (d, J=5.8Hz, 2H), 3.78 (q, J=7.4Hz, 2H), 3.63-3.45 (m, 17H), 3.41-3.35 (m, 2H), 3.35-3.25 (m, 8H), 3.13-3.05 (m, 8H), 3.05-2.98 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.70-2.60 (m, 9H), 2.00-1.85 (m, 4H), 1.73 (d, J=9.0Hz, 2H), 1.59 (d, J=8.8Hz, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.33 (t, J=8.8Hz, 2H)。

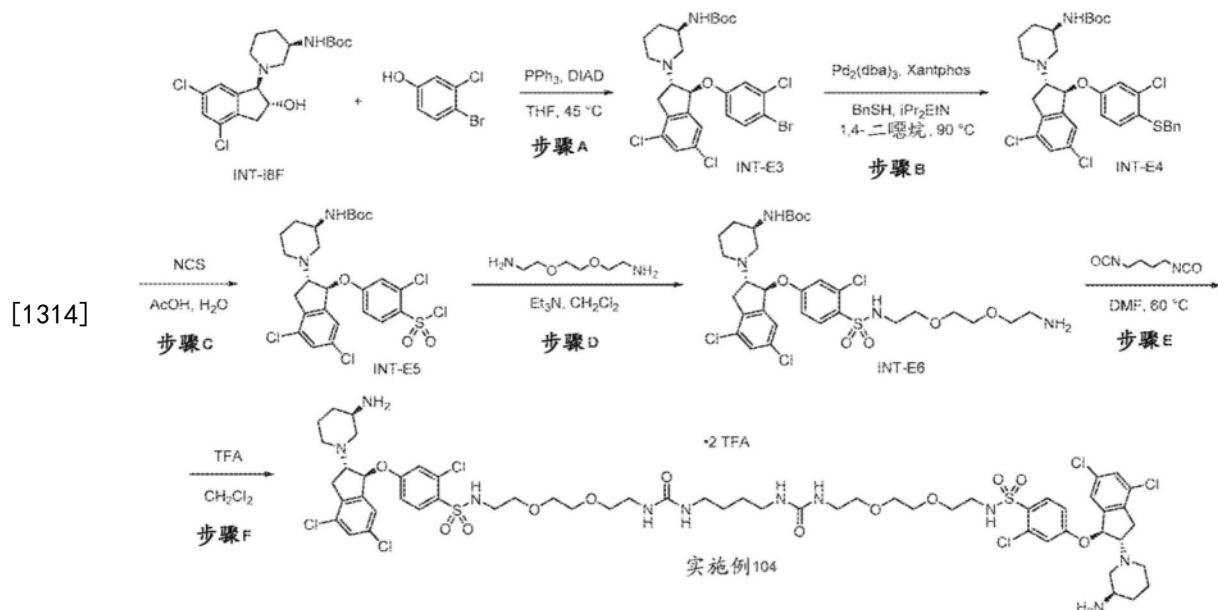
[1309] 实施例103: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲



[1311] 以INT-L6L和INT-I8F开始,步骤A-D得到实施例103,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,XSelect CSH制备型C18 OBD柱,19*150mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和CH₃CN(23.0% CH₃CN,8分钟内达到41.0%);检测器,UV 254nm。这样得到53.2mg (69%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1351.75 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.88 (t, J=8.6Hz, 2H), 7.47 (d, J=1.8Hz, 2H), 7.23-7.10 (m, 6H), 6.11 (d, J=16.4Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.63-3.49 (m, 16H), 3.42-3.36 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 6H), 3.29-3.20 (m, 4H), 3.20-3.10 (m, 4H), 3.10-2.96 (m, 4H), 2.96-2.56 (m, 6H), 1.94 (d, J=32.2Hz, 4H), 1.66 (d, J=46.6Hz, 4H), 1.49 (s, 4H)。

[1312] 实施例104的合成方案:

[1313] 实施例104: 4-[(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-[(4-[(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-2-氯苯基]磺酰胺基]-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-2-氯苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



[1315] 步骤A:向圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8F (0.602g, 1.5mmol, 1当量) 和四氢呋喃 (3.5mL), 接着添加4-溴-3-氯苯酚 (0.374g, 1.8mmol, 1.2当量) 并加热到45℃。向此浆料中添加 PPh_3 (0.590g, 2.25mmol, 1.5当量), 接着滴加DIAD (0.443mL, 2.25mmol, 1.5当量)。将所得溶液在40℃下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩, 并用 CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯 (0-50%) 的硅胶柱上面, 得到0.886g (99%) 的[(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-溴-3-氯苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-E3), 为淡粉红色泡沫状物。

[1316] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的圆底烧瓶中添加芳基溴INT-E3 (0.870g, 1.47mmol, 1当量)、1,4-二噁烷 (7.4mL)、N,N-二异丙基乙胺 (0.381g, 2.95mmol, 2当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (33.7mg, 0.037mmol, 0.025当量) 和Xantphos (38.9mg, 0.067mmol, 0.05当量)。将溶液用氮气鼓泡脱气5分钟, 之后一次性添加苄硫醇 (0.219g, 1.76mmol, 1.2当量)。将所得溶液在90℃下搅拌过夜。将所得浆料在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/丙酮 (0-20%) 的硅胶柱上面, 得到0.607g (65%) 的[(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-(苄硫基)-3-氯苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-E4), 为浅橙色固体。

[1317] 步骤C:向圆底烧瓶中添加硫醚INT-E4 (0.607g, 0.95mmol, 1当量)、乙酸 (3mL) 和水 (1mL)。接着这在室温下分若干批添加N-氯代琥珀酰亚胺 (0.384, 2.87mmol, 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得浆料用50mL乙酸乙酯稀释, 并用4.6g碳酸氢钠处理。添加水 (50mL) 并分离各层。将有机层用1x50mL饱和碳酸氢钠水溶液和1x50mL盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥, 过滤并在真空下浓缩。这样得到740mg粗[(R)-1-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[3-氯-4-(氯磺酰基)苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-E5), 为糊状固体, 其不经进一步纯化即使用。

[1318] 步骤D:向圆底烧瓶中添加来自步骤C的粗磺酰氯INT-E5 (理论上0.95mmol) 和 CH_2Cl_2 (1mL)。经2分钟向此混合物中滴加2,2'-(乙烷-1,2-二基双(氧基))双(乙-1-胺) (1.04g, 7mmol, 7当量)。将反应溶液在室温下搅拌过夜。将反应浆料用15mL的 CH_2Cl_2 和10mL乙酸乙酯稀释。将有机层用3x30mL水和2x30mL盐水洗涤。将所得混合物在真空下浓缩, 并用

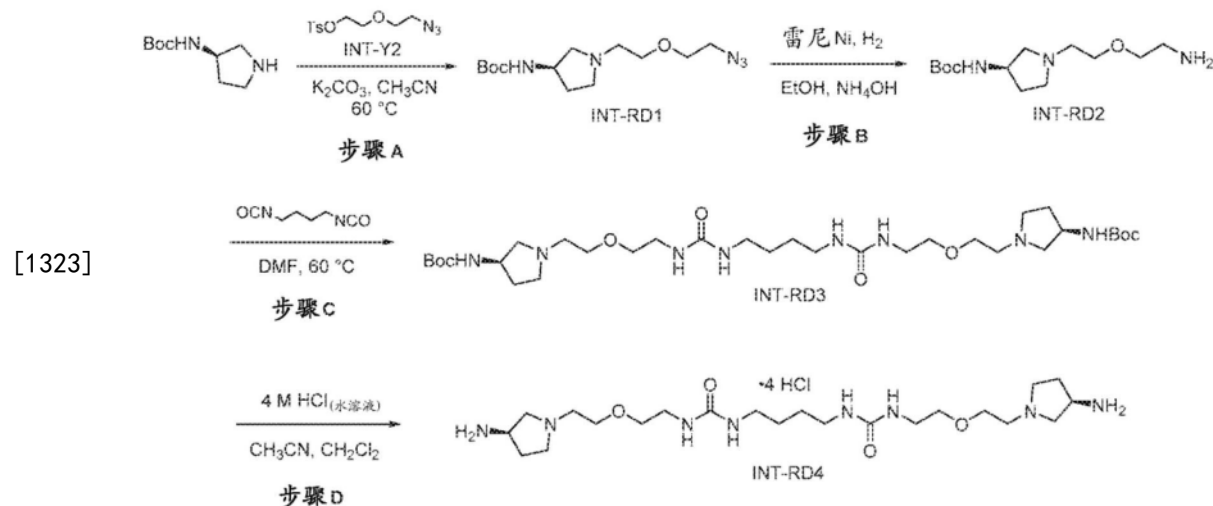
CH_2Cl_2 稀释。将残留物施加到具有 CH_2Cl_2 /甲醇 (0-15%) 的硅胶柱上面, 得到 0.335g (49%, 分两步) [(R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[N-(2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基)氨基磺酰基]-3-氯苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌啶-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-E6), 为白色泡沫状物。

[1319] 步骤E: 向圆底烧瓶中添加 INT-E6 (0.181g, 0.25mmol, 1当量)、DMF (5mL) 和 1,4-二异氰酸根合丁烷 (15.8mg, 0.113mmol, 0.45当量)。将所得溶液在室温下搅拌 4h。将所得混合物在真空下浓缩, 并直接用于步骤F。

[1320] 步骤F: 将来自步骤E的粗物质 (理论上 0.113mmol) 稀释在 3:1 CH_2Cl_2 :TFA (4mL) 中。将所得溶液在室温下搅拌 1h。将所得混合物在真空下浓缩。通过制备型 HPLC 纯化粗产物。

[1321] 步骤A-F 得到实施例 104, 采用以下条件通过制备型 HPLC 将其纯化: 柱, Atlantis T3 OBD 柱, 19*150mm, 10 μm ; 流动相, 水 (0.1% TFA) 和 CH_3CN (0.1% TFA, 20% CH_3CN , 40分钟内达到 70.0%); 检测器, UV 254nm。这样得到 0.174g (100%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 1383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz): δ 8.06 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.40 (m, 4H), 7.27 (dd, $J=8.9, 1.8\text{Hz}$, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.20 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 2H), 3.89 (dd, $J=13.4, 7.3\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.43 (m, 19H), 3.43-3.28 (m, 15H), 3.20-3.10 (m, 16H), 2.95 (s, 2H), 2.84-2.58 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.77 (d, $J=9.6\text{Hz}$, 1H), 1.74-1.30 (m, 7H)。

[1322] 合成连接基胺二聚物的代表性方案:



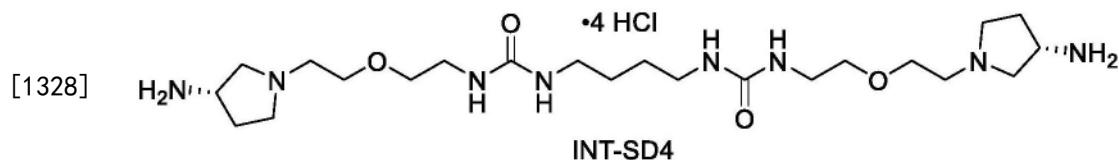
[1324] 步骤A: 向 500-mL 圆底烧瓶中添加 N-[(3R)-吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (10g, 53.7mmol, 1当量)、1-[[2-(2-叠氮基乙氧基)乙氧基]磺酰基]-4-甲基苯 (INT-Y2, 16.85g, 59.1mmol, 1.1当量)、 CH_3CN (100mL) 和碳酸钾 (22.26g, 161mmol, 3当量)。将所得溶液在 60 $^{\circ}\text{C}$ 下搅拌过夜。将固体滤出, 并将所得混合物在真空下浓缩, 得到 13g (81%) 的 N-[(3R)-1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-RD1), 为黄色油状物。

[1325] 步骤B: 向用 N_2 冲洗的 250-mL 圆底烧瓶中添加乙醇 (100mL)、雷尼 Ni (10g)、叠氮化物 INT-RD1 (6g, 20mmol, 1当量) 和 NH_4OH (28%, 10mL)。向上述物质中引入 $\text{H}_{2(\text{g})}$, 接着进行吹扫/填充循环, 使浆料留在 $\text{H}_{2(\text{g})}$ 气氛下。将所得浆料在室温下搅拌 2h。将固体滤出, 并将所得混合物在真空下浓缩, 得到 4.8g (88%) 的 N-[(3R)-1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基]氨基甲酸叔丁酯 (INT-RD2), 为黄色油状物。

[1326] 步骤C: 向用惰性氮气吹扫并保持在 500-mL 圆底烧瓶中添加胺 INT-RD2 (10g,

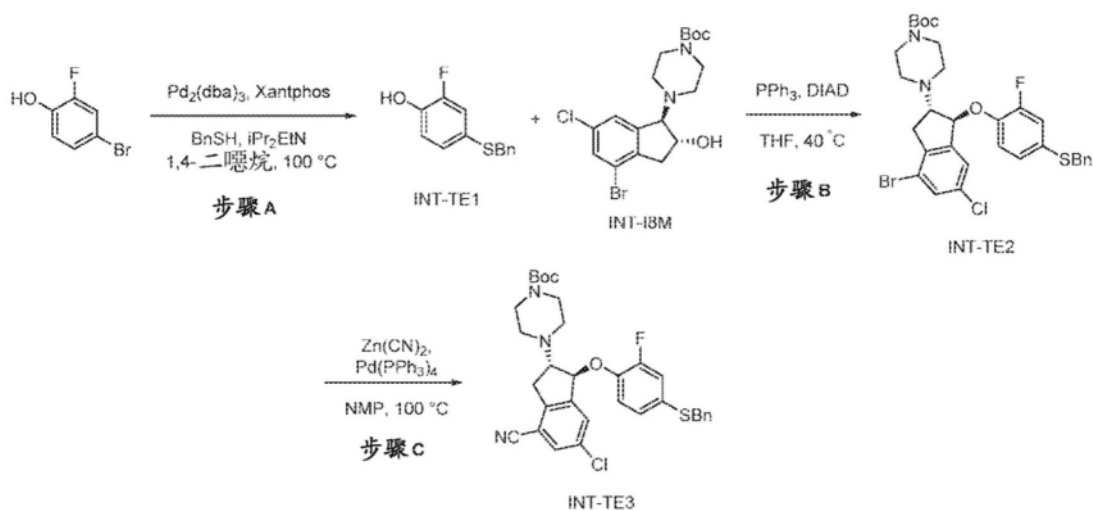
36.6mmol, 1当量)、DMF (250mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (2.6mL, 0.45当量)。将所得溶液在60℃下搅拌2h。将所得浆料在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₃CN:H₂O (35:65) 的硅胶柱上面, 得到9.0g的N-[(3R) -1-[2-(2-[[(4-[[(2-[2-[(3R) -3-[[(叔丁氧基) 羰基] 氨基] 吡咯烷-1-基] 乙氧基] 乙基) 氨基甲酰基] 氨基] 丁基) 氨基甲酰基] 氨基] 乙氧基] 乙基] 吡咯烷-3-基] 氨基甲酸叔丁酯 (INT-RD3), 为白色固体。

[1327] 步骤D: 3-(2-[2-[(3R) -3-氨基吡咯烷-1-基] 乙氧基] 乙基)-1-(4-[[(2-[2-[(3R) -3-氨基吡咯烷-1-基] 乙氧基] 乙基) 氨基甲酰基] 氨基] 丁基) 脲盐酸盐。向250-mL圆底烧瓶中添加Boc-二胺INT-RD3 (3.0g, 4.37mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (15mL)、CH₃CN (15mL) 和氯化氢 (4M_(水溶液), 15mL)。将所得溶液在室温下搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。这样得到2.2099g (91%) 标题化合物, 为棕色油状物。MS (m/z): 487 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 4.29-4.12 (m, 3H), 4.01-3.73 (m, 7H), 3.75-3.48 (m, 10H), 3.40 (t, J=4.9Hz, 6H), 3.19 (d, J=5.8Hz, 4H), 2.70 (tt, J=24.7, 11.1Hz, 2H), 2.30 (qd, J=8.0, 3.7Hz, 2H), 1.60-1.49 (m, 4H)。



[1329] 通过步骤A-D, 制备2.2449g (92%) 的3-(2-[2-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-基] 乙氧基] 乙基)-1-(4-[[(2-[2-[(3S) -3-氨基吡咯烷-1-基] 乙氧基] 乙基) 氨基甲酰基] 氨基] 丁基) 脲盐酸盐 (INT-SD4), 为棕色固体。MS (m/z): 487 [M+1]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (d, J=12.5Hz, 2H), 3.83 (t, J=4.5Hz, 5H), 3.77-3.50 (m, 10H), 3.41 (t, J=5.2Hz, 5H), 3.26-3.16 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.31 (ddd, J=13.8, 8.4, 5.0Hz, 2H), 1.62-1.51 (m, 4H)。

[1330] 合成硫醚茚满支架的代表性方案:

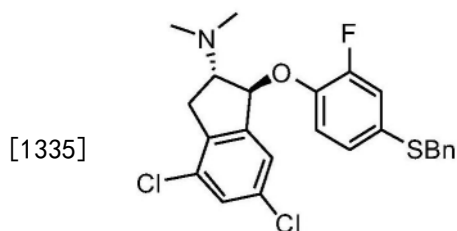


[1332] 步骤A: 向用惰性氮气吹扫并保持的1000-mL圆底烧瓶中添加4-溴-2-氟苯酚 (20g, 104.7mmol, 1当量)、二噁烷 (240mL)、Xantphos (7.28g, 12.6mmol, 0.12当量)、二异丙基乙胺 (34.6mL)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (6.52g) 和苄硫醇 (24.6mL)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将所得残留物在水中浆化, 并用3x500mL乙酸乙酯

萃取。将合并的有机层用3x500mL盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(0-10%)的硅胶柱上面,得到14g(57%)的4-(苄基硫烷基)-2-氟苯酚(INT-TE1),为黄色固体。

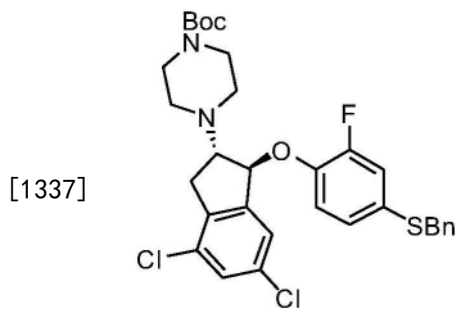
[1333] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8M(3g,6.95mmol,1当量)、四氢呋喃(16.2mL)、苯酚INT-TE1(1.71g,7.30mmol,1.05当量)和PPh₃(2.92g,11.1mmol,1.6当量)。接着这在40℃下经45分钟滴加DIAD(2.12g,10.5mmol,1.55当量)。将所得溶液在40℃油浴中搅拌1h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:40)的硅胶柱上面,得到3.3g(73%)的4-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)-2-氟苯氧基]-4-溴-6-氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE2),为紫色固体。

[1334] 步骤C:向用惰性氮气吹扫并保持的100-mL圆底烧瓶中添加芳基溴INT-TE2(3.3g,5.09mmol,1当量)、NMP(33mL)、Zn(CN)₂(312mg,0.52当量)和Pd(PPh₃)₄(589mg,0.10当量)。将所得溶液在100℃油浴中搅拌过夜。将所得溶液用水稀释,并用3x30mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用3x30mL盐水洗涤,并在真空下浓缩。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(7:1)的硅胶柱上面,得到2.05g(68%)的4-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)-2-氟苯氧基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE3),为灰色固体。MS(m/z):594[M+1]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ7.71(d,J=2.0Hz,1H),7.49-7.41(m,1H),7.33-7.02(m,8H),5.80(d,J=6.1Hz,1H),4.07(s,2H),3.70-3.56(m,1H),3.34(t,J=4.8Hz,4H),3.02(dd,J=16.7,7.8Hz,1H),2.51(qd,J=11.6,5.3Hz,4H),1.42(s,9H)。



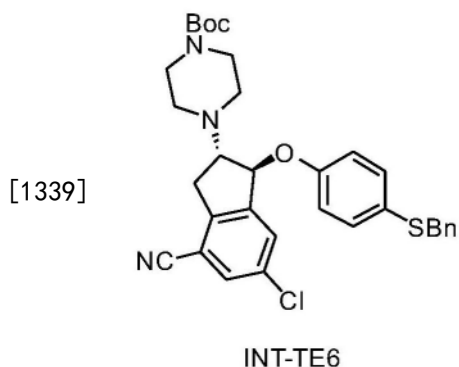
INT-TE4

[1336] 使用INT-I8C,步骤A和B得到粗INT-TE4。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶柱上面,得到3.2g(62%)的(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)-2-氟苯氧基]-4,6-二氯-N,N-二甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-胺(INT-TE4),为白色固体。MS(m/z):462[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.40(d,J=1.7Hz,1H),7.30-7.15(m,6H),7.17-7.04(m,3H),5.78(d,J=5.7Hz,1H),4.09(s,2H),3.46(td,J=7.7,5.8Hz,1H),3.26(dd,J=16.6,8.1Hz,1H),2.85(dd,J=16.6,7.4Hz,1H),2.31(s,6H)。



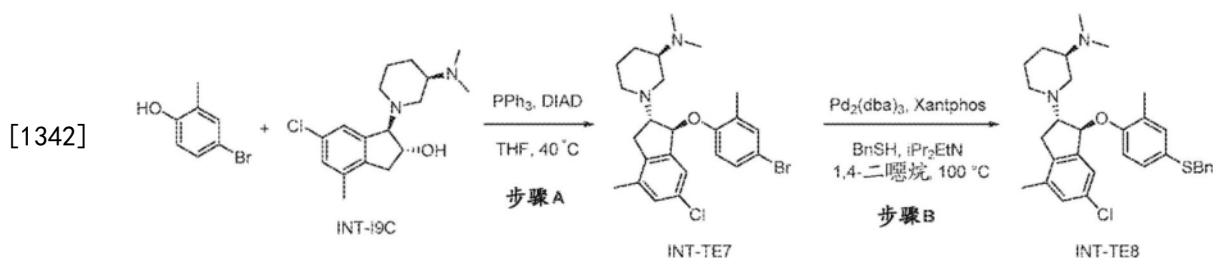
INT-TE5

[1338] 使用INT-I8L,步骤A-C得到粗INT-TE5。将残留物施加到具有乙酸乙酯/石油醚(1:10)的硅胶柱上面,得到2.31g (59%)的4-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)-2-氟苯氧基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE5),为浅紫色固体。MS (m/z): 603 [M+H]⁺。 ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ 7.57 (d, J=1.8Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.8Hz, 1H), 7.33-7.09 (m, 8H), 5.89 (d, J=5.6Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.61-3.51 (m, 1H), 3.30 (s, 4H), 3.08 (dd, J=16.7, 8.0Hz, 1H), 2.83 (dd, J=16.7, 7.1Hz, 1H), 2.40 (dp, J=21.7, 5.6, 4.9Hz, 4H), 1.36 (s, 9H)。



[1340] 使用INT-I8M和4-溴苯酚,步骤A-C得到粗INT-TE6。将残留物施加到具有石油醚/乙酸乙酯(10%)的硅胶柱上面,得到2.05g (79%)的4-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)苯氧基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE6),为灰色固体。MS (m/z): 576 [M+H]⁺。 ¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 8.10-8.01 (m, 1H), 7.46 (d, J=8.5Hz, 1H), 3.94 (t, J=6.2Hz, 1H), 3.05 (t, J=6.9Hz, 1H), 2.64 (d, J=13.8Hz, 1H), 2.22 (d, J=11.8Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.73 (q, J=13.3, 9.8Hz, 3H), 1.43 (d, J=13.6Hz, 3H), 1.33-1.11 (m, 2H), 0.86 (s, 1H)。

[1341] 合成硫醚INT-TE8的方案



[1343] 通过颠倒如上述方案中所示的先前方法中的步骤来合成硫醚INT-TE8。

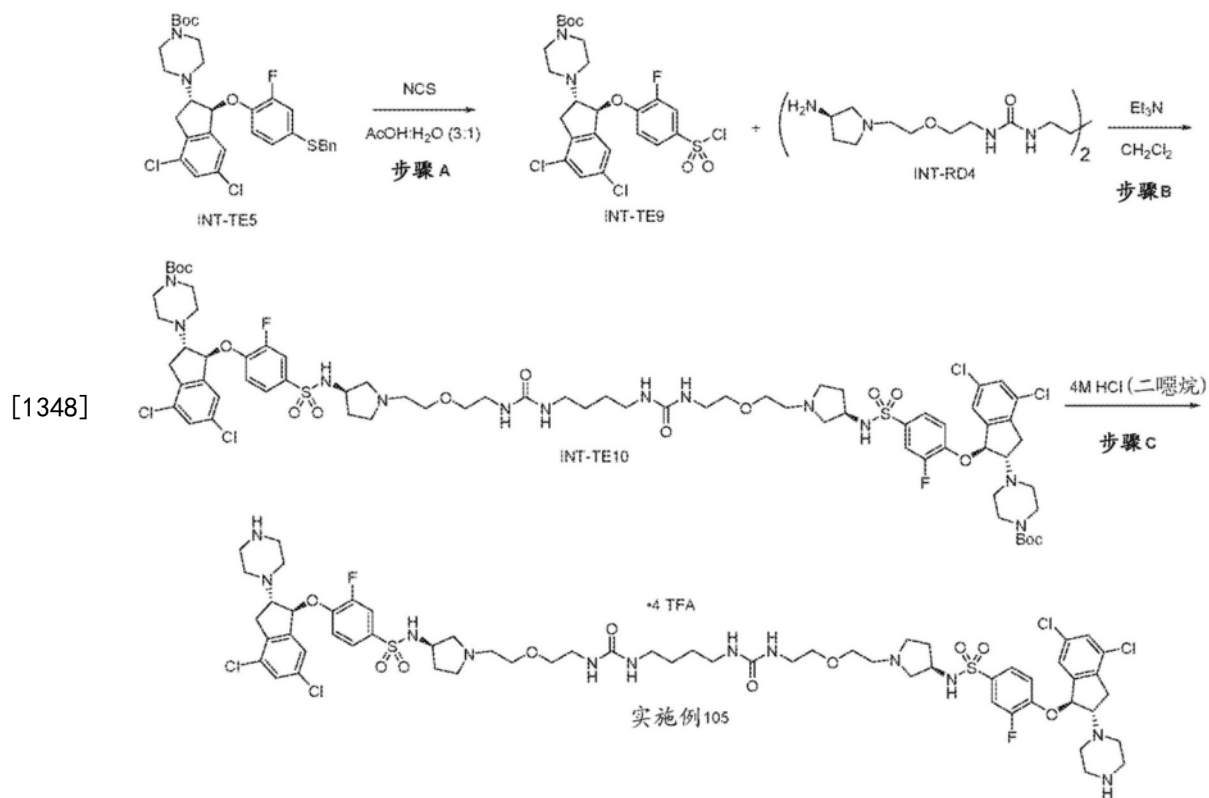
[1344] 步骤A:向用惰性氮气吹扫并保持的100-mL 3-颈圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I9C (2.5g, 8mmol, 1当量)、4-溴-2-甲基苯酚 (1.82g, 9.73mmol, 1.2当量)、四氢呋喃 (19mL) 和PPh₃ (3.2g, 12.2mmol, 1.5当量)。接着这在40-45℃下经15分钟滴加DIAD (2.4mL)。将所得溶液在40-45℃油浴中搅拌2h。将所得混合物在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(5:1)的硅胶柱上面,得到3.25g (84%)的(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-溴-2-甲基苯氧基)-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌啶-3-胺(INT-TE7),为红色油状物。

[1345] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的250-mL圆底烧瓶中添加芳基溴INT-TE7 (4.58g, 9.58mmol, 1当量)、二噁烷 (66mL)、苄硫醇 (2.38g, 19.2mmol, 2当量)、Xantphos (665mg, 1.15mmol, 0.12当量) 和 二异丙基乙胺 (2.48g, 19.2mmol, 2当量) 及 Pd₂(dba)₃ •

CHCl_3 (595mg)。将所得溶液在 100°C 油浴中搅拌过夜。将所得混合物在真空下浓缩。将所得溶液用水稀释,并用 $3 \times 100\text{mL}$ 乙酸乙酯萃取。将合并的有机层用 $2 \times 200\text{mL}$ 盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(10%)的硅胶柱上面,得到 2.07g (42%)的(3R)-1-[(1S,2S)-1-[4-(苄基硫烷基)-2-甲基苯氧基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-2-基]-N,N-二甲基哌啶-3-胺(INT-TE8),为浅红色油状物。MS(m/z): $521[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(甲醇- d_4 , 300MHz) δ 7.33-7.08(m, 9H), 6.95(d, $J=1.1\text{Hz}$, 1H), 5.79(d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.04(s, 2H), 3.43(td, $J=8.1, 6.2\text{Hz}$, 1H), 3.24(dd, $J=15.8, 8.1\text{Hz}$, 1H), 3.06(dd, $J=30.1, 11.1\text{Hz}$, 2H), 2.77(dd, $J=15.9, 8.1\text{Hz}$, 1H), 2.30(s, 5H), 2.20-1.88(m, 12H), 1.88-1.77(m, 1H), 1.62(t, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 1.28(ddd, $J=14.5, 6.8, 4.2\text{Hz}$, 2H)。

[1346] 由二胺连接基合成二聚物产物的代表性方案:

[1347] 实施例105: 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



[1349] 步骤A: 向 20mL 玻璃小瓶中添加硫醚INT-TE5 (0.530g , 0.88mmol , 1当量)、乙酸(6.75mL)和水(2.25mL)。然后在室温下添加N-氯代琥珀酰亚胺(0.350 , 2.62mmol , 3当量)。将所得溶液在室温下搅拌2h。用 50mL 乙酸乙酯稀释浆料,并将有机溶液用 $2 \times 15\text{mL}$ 饱和碳酸氢钠水溶液和 $1 \times 15\text{mL}$ 盐水洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(0-30%)的硅胶柱上面,得到 0.429g (84%)的4-[(1S,2S)-1-(4-(苄基硫烷基)-2-氟苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE9),为白色固体。

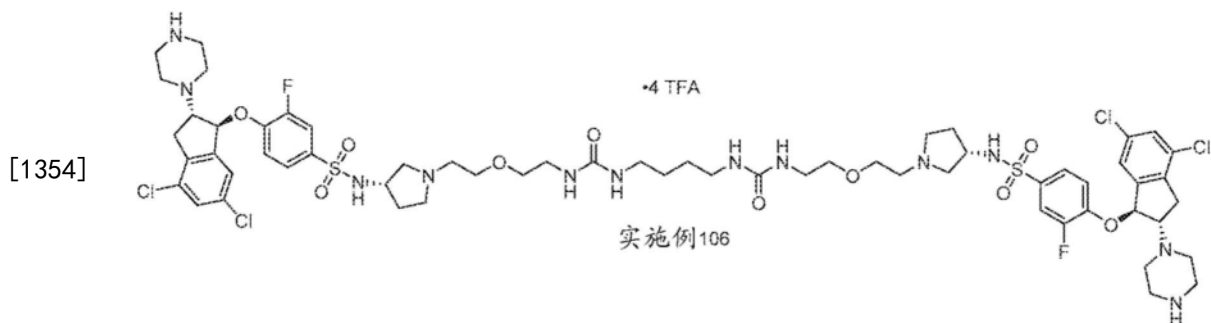
[1350] 步骤B: 向 5mL 玻璃小瓶中添加3-(2-[2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]乙氧基]乙

基)-1-(4-[[2-[2-[(3R)-3-氨基吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基]丁基)脲盐酸盐(INT-RD4, 96mg, 0.15mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (0.5mL) 和三乙胺 (0.15mL, 1.10mmol, 8当量)。将混合物在室温下搅拌15分钟, 然后滴加磺酰氯INT-TE9 (0.198g, 0.34mmol, 2.3当量) 在CH₂Cl₂ (1.0mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌3h。将所得混合物在真空下浓缩, 得到0.270g粗4-((1S, 2S)-1-(4-(N-((R)-1-(20-((R)-3-((4-(((1S, 2S)-2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基)氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基)-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基)氨基磺酰基)-2-氟苯氧基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(INT-TE10), 为棕褐色泡沫状物, 其不经纯化用于下一步。

[1351] 步骤C: 向来自步骤B的粗物质(理论上0.15mmol)中添加在二噁烷(1mL)中的4M盐酸, 并将混合物在室温下搅拌2h。将所得浆料在真空下浓缩。通过制备型HPLC纯化粗产物, 得到所需产物。

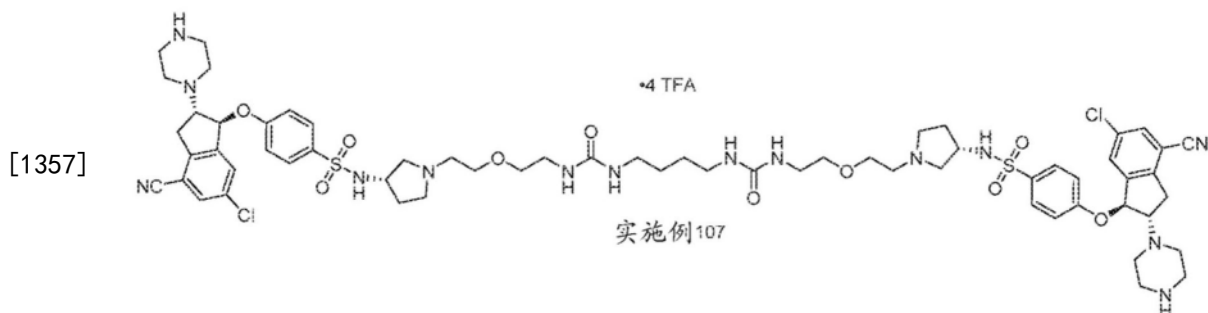
[1352] 步骤A-C得到粗产物, 采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化: 柱, Atlantis制备型T3 OBD柱, 19*150mm, 10 μ m; 流动相, 水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN, 40分钟内达到70.0%); 检测器, UV 214nm。这样得到0.061g (22%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 686.2 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.81-7.61 (m, 6H), 7.46 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.08 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.79-3.68 (m, 10H), 3.54 (t, J=5.4Hz, 5H), 3.40 (m, 6H), 3.28-3.18 (m, 16H), 3.13 (s, 6H), 2.99 (dd, J=16.6, 7.5Hz, 2H), 2.90-2.75 (m, 10H), 1.50 (s, 4H)。

[1353] 实施例106: 4-([(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺; 四(三氟乙酸盐)



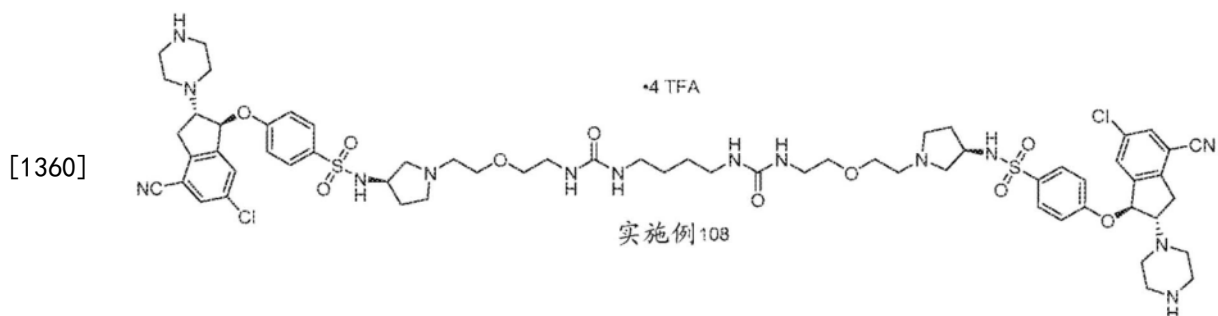
[1355] 以INT-TE5和INT-SD4开始, 步骤A-C得到121.8mg (48%) 标题化合物, 为白色固体。MS (m/z): 686.2 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.77-7.65 (m, 6H), 7.44 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.16 (d, J=1.2Hz, 2H), 6.06 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.81-3.61 (m, 10H), 3.52 (t, J=5.3Hz, 5H), 3.43 (m, 6H), 3.25-3.18 (m, 16H), 3.11 (s, 6H), 2.98 (dd, J=16.6, 7.2Hz, 2H), 2.91-2.76 (m, 10H), 1.48 (s, 4H)。

[1356] 实施例107: 4-([(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺; 四(三氟乙酸盐)



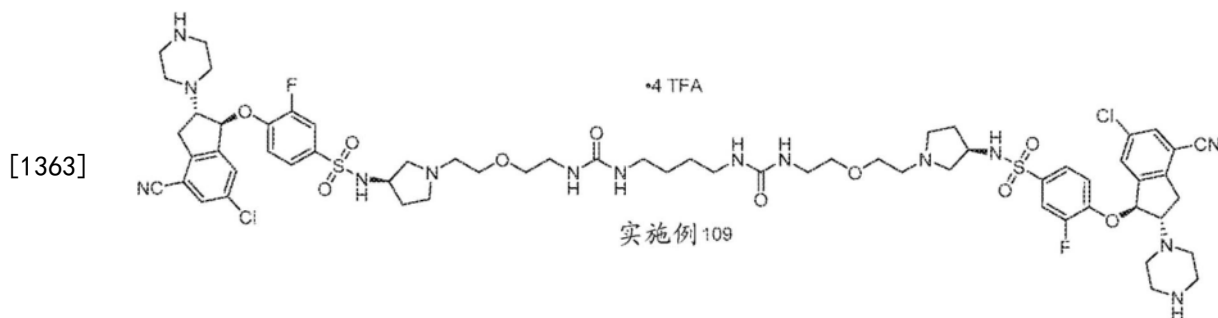
[1358] 以INT-TE6和INT-SD4开始,步骤A-C得到84.9mg (34%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z) : 659.4 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.91 (d, J=8.9Hz, 4H), 7.79 (d, J=1.7Hz, 2H), 7.46 (d, J=1.3Hz, 2H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 4H), 6.09 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.80-3.70 (m, 10H), 3.54 (t, J=5.4Hz, 5H), 3.48-3.33 (m, 11H), 3.24 (t, J=5.1Hz, 10H), 3.19-3.08 (m, 8H), 2.94-2.79 (m, 10H), 1.50 (s, 4H)。

[1359] 实施例108: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



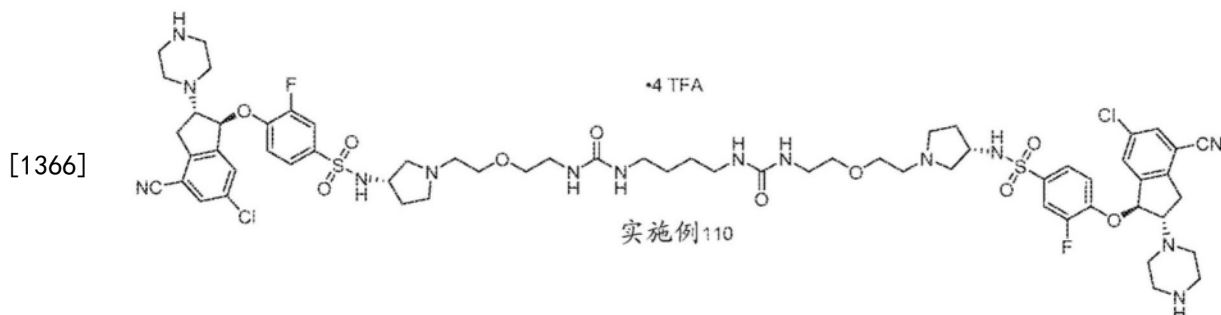
[1361] 以INT-TE6和INT-RD4开始,步骤A-C得到71.0mg (26%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z) : 659.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.91 (d, J=8.9Hz, 4H), 7.79 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.36 (d, J=8.9Hz, 4H), 6.09 (d, J=6.0Hz, 2H), 3.78-3.71 (m, 10H), 3.54 (t, J=5.3Hz, 5H), 3.49-3.34 (m, 11H), 3.24 (t, J=5.2Hz, 10H), 3.19-3.08 (m, 8H), 2.94-2.78 (m, 10H), 1.50 (s, 4H)。

[1362] 实施例109: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



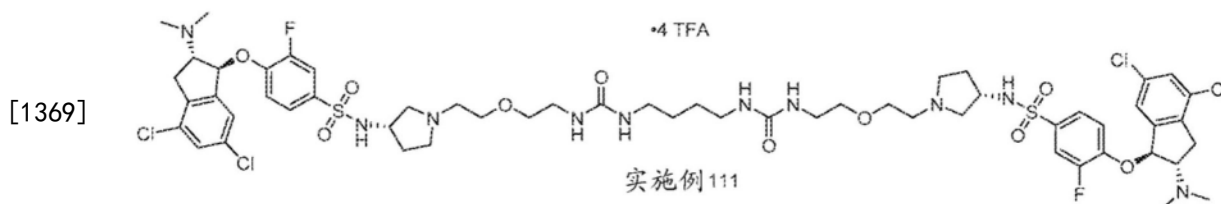
[1364] 以INT-TE3和INT-RD4开始,步骤A-C得到74.0mg (36%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):677.3[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.78(d,J=1.8Hz,2H),7.77-7.62(m,6H),7.50(d,J=1.7Hz,2H),6.08(d,J=5.8Hz,2H),3.81(dd,J=13.8,7.8Hz,2H),3.74(t,J=5.0Hz,6H),3.53(t,J=5.3Hz,5H),3.46-3.31(m,11H),3.21(m,13H),3.14(dd,J=16.6,7.4Hz,9H),2.93-2.77(m,10H),1.46(s,4H)。

[1365] 实施例110:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-[(4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



[1367] 以INT-TE3和INT-SD4开始,步骤A-C得到44.9mg (17%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):677.3[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ7.78(d,J=1.8Hz,2H),7.77-7.62(m,6H),7.49(d,J=1.7Hz,2H),6.07(d,J=5.8Hz,2H),3.81(dd,J=13.8,7.8Hz,2H),3.74(t,J=5.0Hz,6H),3.53(t,J=5.4Hz,5H),3.47-3.31(m,11H),3.22(dd,J=11.9,7.3Hz,13H),3.14(dd,J=16.6,7.4Hz,9H),2.94-2.77(m,10H),1.45(s,4H)。

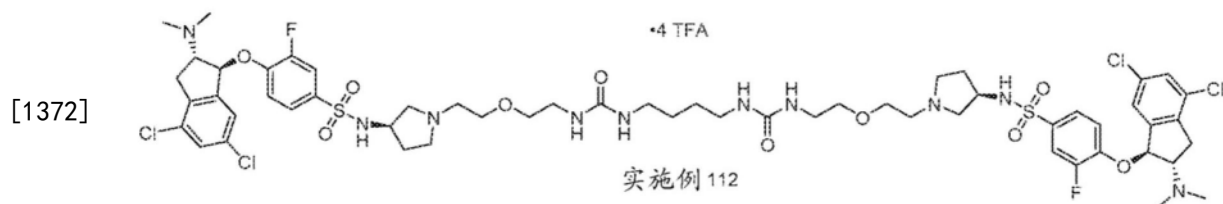
[1368] 实施例111:4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-氟苯基)磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



[1370] 以INT-TE4和INT-SD4开始,步骤A-B得到实施例111,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,Atlantis制备型T3 OBD柱,19*150mm,10um;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。这样得到15.9mg (5.4%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):645.3[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz):δ7.83-7.74(m,4H),7.67(t,J=8.5Hz,2H),7.56(d,J=1.7Hz,2H),7.13(s,2H),6.53(d,J=6.3Hz,2H),3.76(t,J=5.0Hz,7H),3.68(dd,J=16.8,8.6Hz,2H),3.55(t,J=5.3Hz,7H),3.45(m,6H),3.29-3.22(m,2H),3.13(s,4H),3.03(s,23H),1.50(s,4H)。

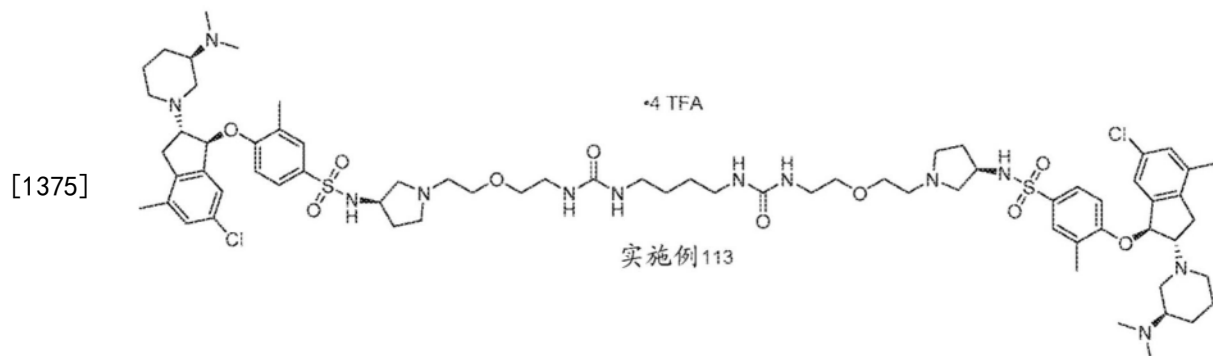
[1371] 实施例112:4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茚-

1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



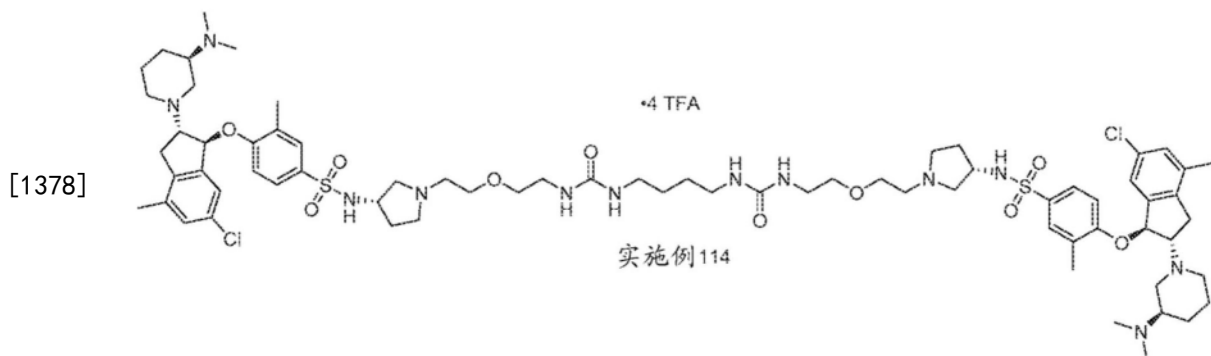
[1373] 以INT-TE4和INT-RD4开始,步骤A-B得到实施例112,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,Atlantis制备型T3 OBD柱,19*150mm,10um;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。这样得到10.9mg(3.1%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):645.3[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.83-7.75(m, 4H), 7.67(t, J=8.2Hz, 2H), 7.56(d, J=1.6Hz, 2H), 7.13(s, 2H), 6.52(d, J=6.1Hz, 2H), 3.76(t, J=5.0Hz, 7H), 3.68(dd, J=16.8, 8.7Hz, 2H), 3.55(t, J=5.4Hz, 7H), 3.46(m, 6H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.14(s, 4H), 3.03(s, 23H), 1.48(s, 4H)。

[1374] 实施例113:4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



[1376] 以INT-TE8和INT-RD4开始,步骤A-B得到实施例113,采用以下条件通过制备型HPLC将其纯化:柱,Atlantis制备型T3 OBD柱,19*150mm,10um;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。这样得到16.9mg(4.8%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):704.4[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.80(d, J=8.8Hz, 2H), 7.73(s, 2H), 7.47(t, J=8.8Hz, 2H), 7.18(s, 2H), 6.96(s, 2H), 6.05(s, 2H), 3.82-3.69(m, 13H), 3.54(m, 6H), 3.48-3.34(m, 6H), 3.21(dd, J=16.2, 8.0Hz, 2H), 3.13(s, 4H), 2.92(m, 2H), 2.87(m, 23H), 2.28(m, 25H), 1.50(s, 4H)。

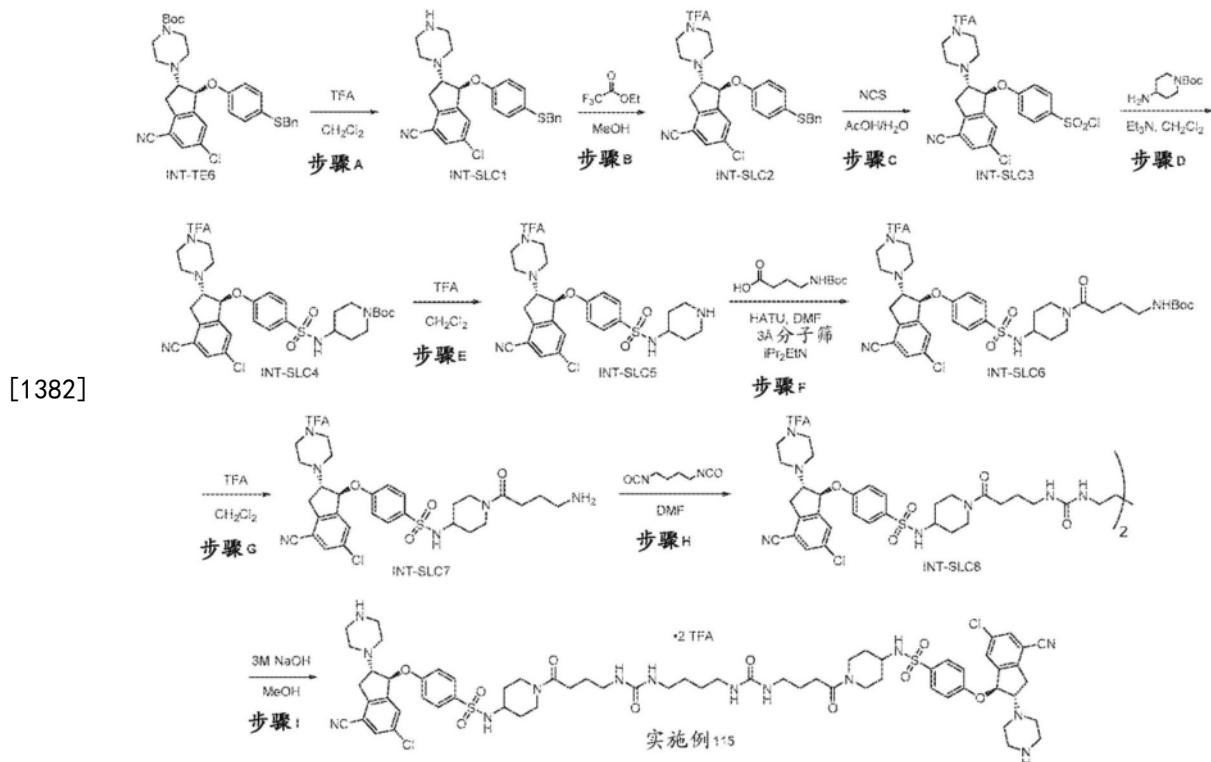
[1377] 实施例114:4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐)



[1379] 按照步骤A-C制备实施例114,在步骤B中添加磺酰氯之前,增加用碱性树脂(Dowex Monosphere 550A氢氧化物形式)将初始胺INT-SD4游离碱化(free-basing)。采用以下条件通过制备型HPLC纯化得到的粗产物:柱,Atlantis制备型T3 OBD柱,19*150mm,10um;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。这样得到68.0mg(16%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):704.4[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz): δ 7.84-7.67(m,4H),7.48(t,J=8.8Hz,2H),7.18(s,2H),6.95(s,2H),6.07(d,J=5.8Hz,2H),3.82-3.69(m,13H),3.54(t,J=5.3Hz,6H),3.48-3.34(m,6H),3.22(dd,J=16.2,8.0Hz,2H),3.19(s,4H),2.90(m,2H),2.83(m,23H),2.29(m,25H),1.47(s,4H)。

[1380] 经由逐步连接基构建的二聚物产物合成的方案:

[1381] 实施例115: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) -N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茛-1-基] 氧基) 苯基] 磺酰胺基) 哌啶-1-基] -6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 哌啶-4-基] 苯磺酰胺; 双(三氟乙酸盐)



[1383] 步骤A: 将4-((1S,2S)-1-(4-(苄硫基)苯氧基)-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(580mg, 1.00mmol)溶解在CH₂Cl₂ (3mL)中,并在0℃下添加三氟乙酸

(0.5mL, 6.52mmol, 6.5当量)。使反应混合物升温至室温并搅拌18h。将反应混合物用乙酸乙酯(50mL)稀释,并用1M氢氧化钠水溶液(2x10mL)、水(10mL)和盐水(10mL)洗涤。将水层用乙酸乙酯(20mL)反萃取。将合并的有机层经硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到500mg粗(1S,2S)-1-[4-(苄硫基)苯氧基]-6-氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-4-甲腈(INT-SLC1),为带棕色的树脂。MS(m/z):476.2[M+H]⁺。

[1384] 步骤B:在室温下向来自步骤A的粗物质INT-SLC1(理论上1mmol)在甲醇(3mL)中的溶液中添加三氟乙酸乙酯(0.5mL,4.2mmol)。在室温下搅拌1.5h后,添加另一部分三氟乙酸乙酯(0.3mL,2.5mmol),接着添加三乙胺(50μL,0.36mmol)。将反应混合物搅拌1h,然后在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(0-35%)的硅胶柱上面,得到556mg(97%)的(1S,2S)-1-[4-(苄硫基)苯氧基]-6-氯-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-4-甲腈(INT-SLC2),为透明带棕色的油状物。MS(m/z):572.1[M+H]⁺。

[1385] 步骤C:在室温下向硫醚INT-SLC2(556mg,0.97mmol)在乙酸(6.75mL)和水(2.25mL)的混合物中的溶液中添加N-氯代琥珀酰亚胺(388mg,2.91mmol,3当量)。将反应混合物在室温下搅拌2h,并用乙酸乙酯(50mL)稀释。将所得溶液用饱和碳酸氢钠水溶液(2x15mL)和盐水(15mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到760mg粗4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯-1-磺酰氯(INT-SLC3),为带黄色的油状物。MS(m/z):548.0[M+H]⁺。

[1386] 步骤D:向来自步骤C的粗物质INT-SLC3(理论上0.48mmol)在CH₂Cl₂(2mL)中的溶液中添加4-氨基哌啶-1-羧酸叔丁酯(147mg,0.74mmol),接着添加三乙胺(95μL,0.67mmol)。将反应混合物在室温下搅拌20h并在真空下浓缩。将残留物施加到具有己烷/乙酸乙酯(0-50%)的硅胶柱上面,得到221mg(65%)的4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(INT-SLC4),为白色固体。MS(m/z):734.2[M+Na]⁺。

[1387] 步骤E:向磺酰胺INT-SLC4(50mg,0.07mmol)在CH₂Cl₂(0.7mL)中的溶液中添加三氟乙酸(0.05mL,0.87mmol,12.3当量),并将混合物在室温下搅拌20h。将反应混合物用CH₂Cl₂(5mL)稀释,并用1M氢氧化钠水溶液(2x2mL)和盐水(3mL)洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并浓缩,得到50mg粗4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(哌啶-4-基)苯磺酰胺(INT-SLC5),为白色固体。MS(m/z):612.2[M+H]⁺。

[1388] 步骤F:将来自步骤E的粗物质INT-SLC5(理论上0.07mmol)、4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁酸(24.7mg,0.122mmol,1.7当量)、HATU(61.9mg,0.163mmol,2.3当量)和粉碎的3Å分子筛悬浮在DMF(0.8mL)中。向此浆料中添加二异丙基乙胺(56.7μL,0.326mmol,4.6当量),并将反应混合物搅拌2h。在真空下移除挥发物,并将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(0-10%)的硅胶柱上面,得到50mg(77%)的[4-(4-[4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基]氨基甲酸叔丁酯(INT-SLC6),为带棕色的固体。MS(m/z):797.3[M+H]⁺。

[1389] 步骤G:将三氟乙酸(50μL,0.65mmol,10当量)添加到Boc-胺INT-SLC6(50mg,0.063mmol)在CH₂Cl₂(0.7mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌5h。完成(TLC和LCMS)后,将反应混合物在CH₂Cl₂(4mL)中稀释,并用1M氢氧化钠水溶液(2x1.5mL)和盐水(1.5mL)

洗涤。将有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩,得到45mg粗N-[1-(4-氨基丁酰基)哌啶-4-基]-4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺(INT-SLC7),为棕褐色固体。MS(m/z):697.2[M+H]⁺。

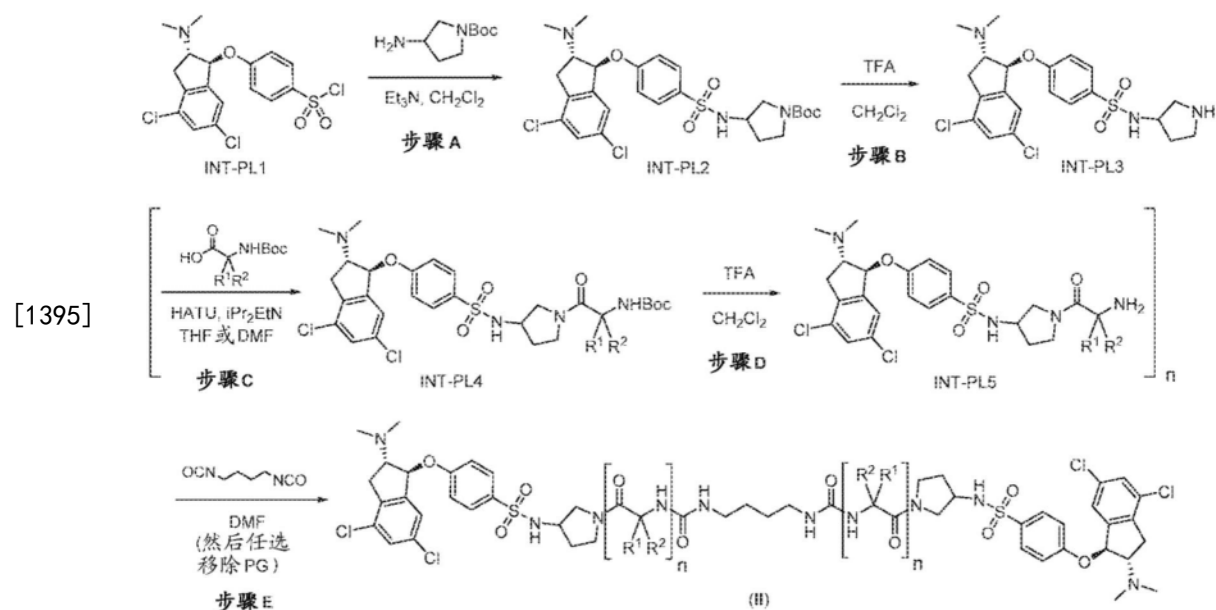
[1390] 步骤H:向来自步骤G的粗物质INT-SLC7(理论上0.063mmol)在DMF(0.6mL)中的溶液中添加1,4-二异氰酸根合丁烷(3.5mg,0.025mmol,0.4当量)。将反应混合物在室温下搅拌15h。将反应混合物在真空下浓缩,并将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(0-12%)的硅胶柱上面,得到7mg(18%)的4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺(INT-SLC8),为白色固体。MS(m/z):767.3[M/2+H]⁺。

[1391] 步骤I:在室温下向来自步骤H的二聚物INT-SLC8(7mg,0.0046mmol)在甲醇(0.3mL)中的溶液中添加氢氧化钠水溶液(3M,10μL,0.03mmol,6.5当量)。将反应混合物在室温下搅拌16h,在真空下浓缩,并通过反相色谱法纯化残留物。

[1392] 化合物115:4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸盐)。

[1393] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化通过步骤A-I得到的粗产物:柱,Atlantis制备型T3 OBD,19*150mm,10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到70.0%);检测器,UV 214nm。此程序得到2.9mg(40%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):671.3[M/2+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.88(d,J=8.8Hz,4H),7.76(m,2H),7.45(m,2H),7.31(d,J=8.9Hz,4H),6.05(d,J=5.8Hz,2H),3.48-3.44(m,2H),3.40-3.33(m,8H),3.25-3.20(m,8H),3.15-3.08(m,14H),2.92-2.76(m,16H),2.39-2.32(m,4H),1.74-1.66(m,4H),1.47(s,4H)。

[1394] 用肽类连接基合成二聚物的一般方案:



[1396] 采用以下方法用氨基酸/肽类连接基合成诸如(II)的茚满二聚物产物。

[1397] 步骤A:将如本工作中概述合成的磺酰氯INT-PL1与3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯在 CH_2Cl_2 与三甲胺中合并,得到所需的磺酰胺加合物INT-PR2。将粗物质用水和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相色谱法纯化产物,得到清洁的INT-PL2。

[1398] 步骤B:将Boc-保护的胺INT-PL2在 CH_2Cl_2 中浆化,并用三氟乙酸处理。一旦根据TLC和/或LCMS确定保护基团完全移除,则在真空下移除挥发物,并将残留物溶解在乙酸乙酯中。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相色谱法纯化产物,得到清洁的INT-PL3。

[1399] 步骤C:将胺产物INT-PL3在合适的溶剂如四氢呋喃或DMF中稀释,并用Boc-保护的氨基酸、二异丙基乙胺和偶联剂如HATU处理。一旦根据TLC和/或LCMS确定反应完成,则在真空下移除挥发物,并将残留物溶解在 CH_2Cl_2 或其它合适的溶剂中。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相色谱法纯化产物,得到清洁的INT-PL4。

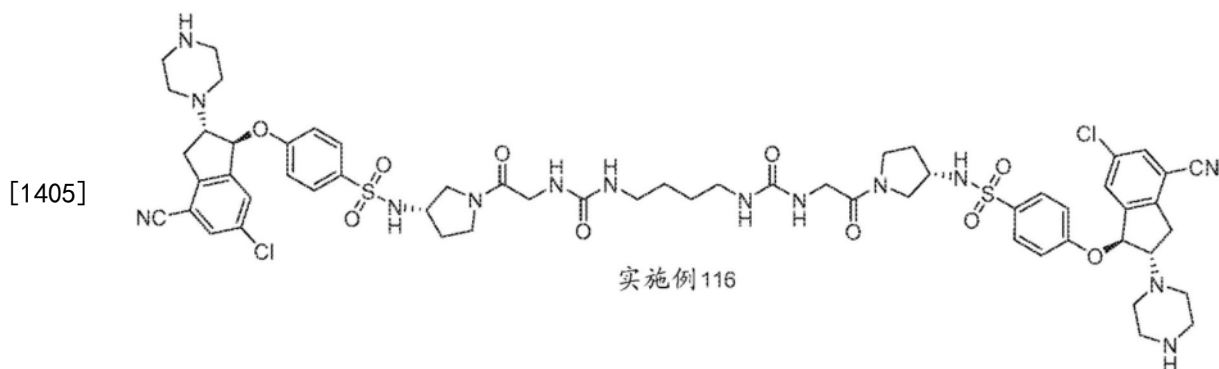
[1400] 步骤D:将Boc-保护的胺INT-PL4在 CH_2Cl_2 中浆化,并用三氟乙酸处理。一旦根据TLC和/或LCMS确定保护基团完全移除,则在真空下移除挥发物,并将残留物溶解在乙酸乙酯中。将有机层用饱和碳酸氢钠和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。通过正相色谱法纯化产物,得到清洁的INT-PL5。

[1401] 根据需要可重复步骤C和D以用更多的氨基酸延伸连接基肽。

[1402] 步骤E:将胺INT-PL5在DMF中稀释,并用限制量的1,4-二异氰酸根合丁烷处理。将所得溶液在室温下搅拌(或根据需要加热以驱动完成)。将所得混合物在真空下浓缩,得到粗INT-PR6。如果产物含有保护基团如氨基甲酸叔丁酯或三氟乙酰胺,则在此阶段采用适当的条件将它们脱保护。将结构(II)的最终产物通过水/ CH_3CN 中的制备型HPLC纯化并冻干,得到作为盐的纯产物。

[1403] 通过合成结构(II)的化合物的步骤A-E进行以下实施例的制备。

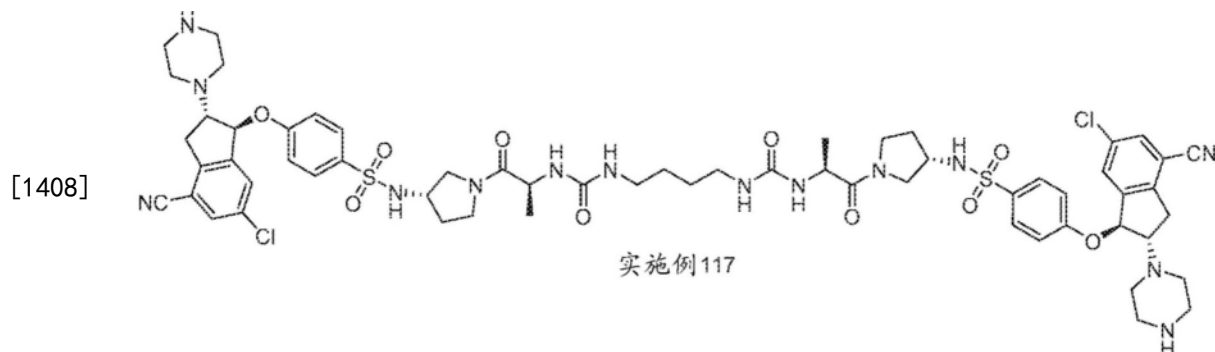
[1404] 实施例116:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺



[1406] 由INT-TE6和Boc-Gly-OH制备标题化合物。MS (m/z): 629.3 [M/2+H]⁺. ¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.80 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 4H), 7.68 (t, J=2.0Hz, 2H), 7.40 (d, J=6.4Hz, 2H), 7.25 (dd, J=9.0, 7.0Hz, 5H), 5.99 (d, J=6.7Hz, 2H), 3.85-3.60 (m, 9H), 3.27 (d, J=

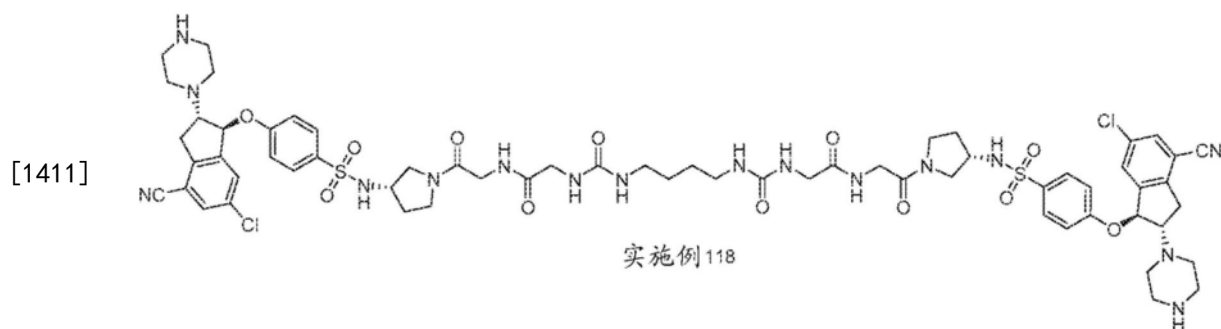
16.6Hz, 8H), 3.18-2.94(m, 21H), 2.86-2.68(m, 10H), 1.96-1.81(m, 1H), 1.40(s, 4H)。

[1407] 实施例117: 4-([(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-[(2S, 13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2,13-二甲基-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基]吡咯烷-3-基]苯磺酰胺



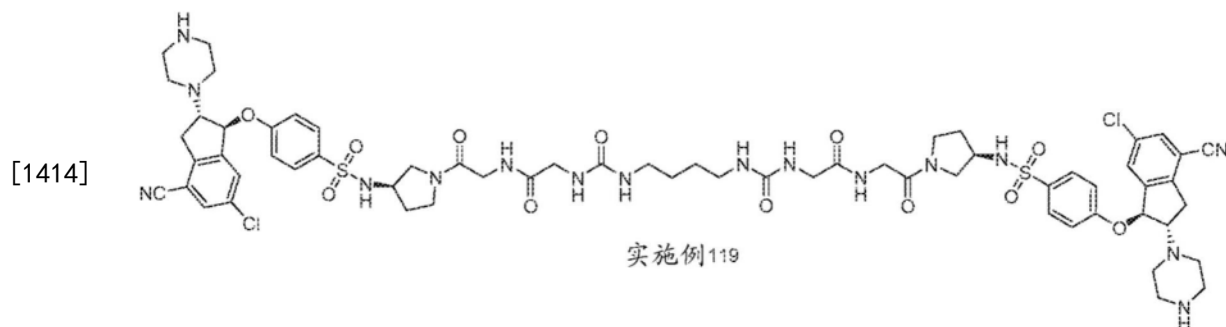
[1409] 由INT-TE6和Boc-Ala-OH制备标题化合物。

[1410] 实施例118: N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺



[1412] 由INT-TE6和Boc-Gly-Gly-OH制备标题化合物。MS (m/z): 686.3 $[M/2+H]^+$. ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.88 (t, $J=8.5$ Hz, 4H), 7.75 (s, 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.32 (t, $J=8.4$ Hz, 4H), 6.07 (s, 2H), 3.96-3.81 (m, 5H), 3.78 (d, $J=4.1$ Hz, 7H), 3.59-3.41 (m, 3H), 3.18 (dt, $J=32.4, 6.6$ Hz, 20H), 2.87 (s, 9H), 1.50 (s, 4H)。

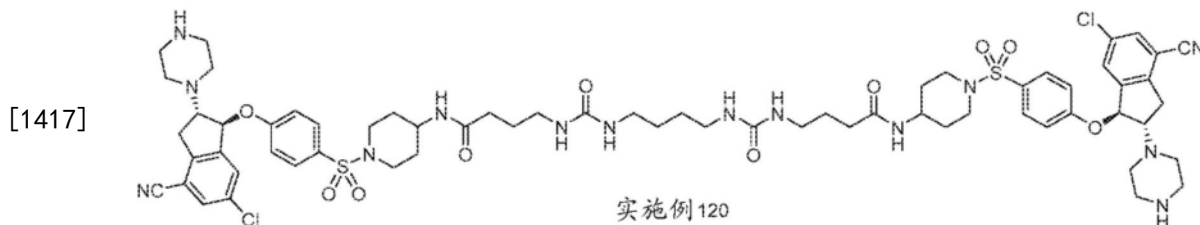
[1413] 实施例119: N^1, N^{14} -双(2-[(R)-3-([4-([(1S, 2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺



[1415] 由INT-TE6和Boc-Gly-Gly-OH制备标题化合物。MS (m/z): 686.3 $[M/2+H]^+$. ^1H NMR

(甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.87 (d, J=8.9Hz, 4H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J=8.9Hz, 4H), 6.09-6.03 (m, 2H), 3.78 (d, J=4.3Hz, 11H), 3.58-3.32 (m, 2H), 3.26-3.04 (m, 21H), 2.87 (s, 10H), 1.51 (s, 4H)。

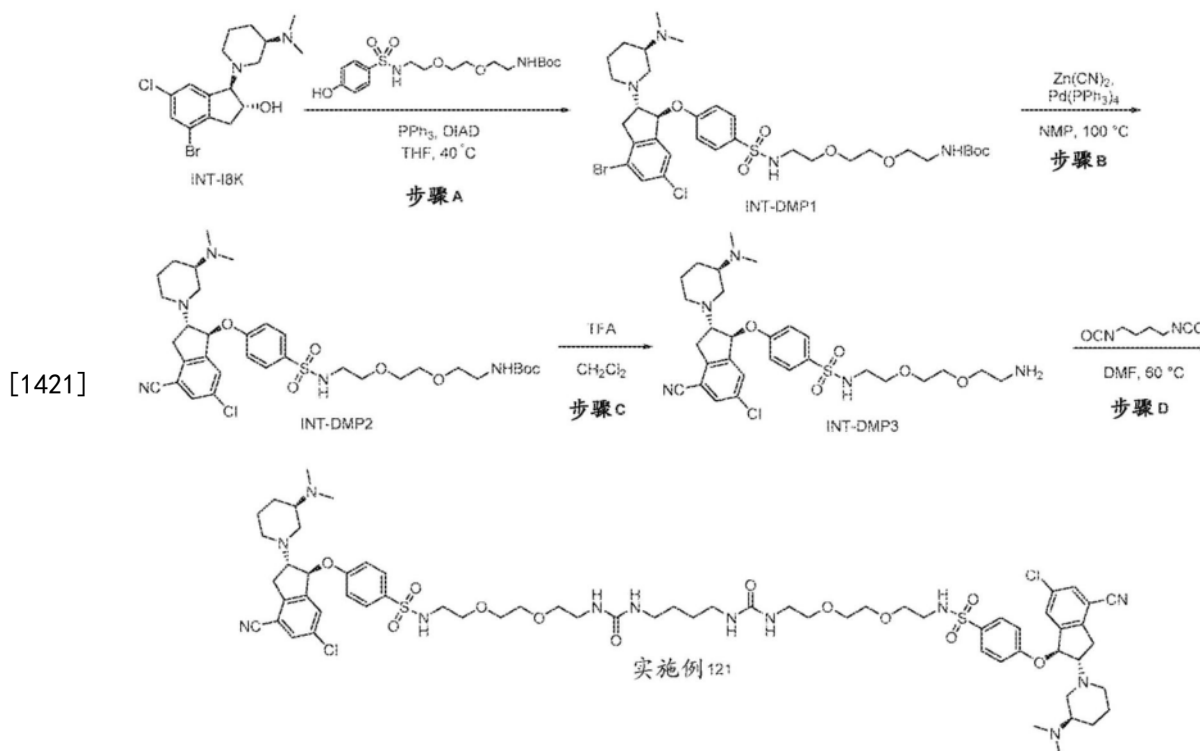
[1416] 实施例120: N¹, N¹⁸-双(1-([4-([(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰基)哌啶-4-基)-6,13-二氧化代-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺



[1418] 由4-[(叔丁氧羰基)氨基]丁酸、哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯和INT-TE6制备标题化合物。

[1419] 合成非对映体二甲基氨基哌啶类似物的方案:

[1420] 实施例121: 4-([(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S, 2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺



[1422] 步骤A: 向25-mL圆底烧瓶中添加氨基茛醇INT-I8K (600mg, 1.61mmol, 1当量)、N-[2-(2-[2-[(4-羟基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯 (736mg, 1.82mmol, 1.1当量)、PPh₃ (629mg, 2.40mmol, 1.5当量) 和THF (3.7mL)。在45℃下经25分钟向上述物质中缓慢添加DIAD (485mg, 2.40mmol, 1.50当量)。将所得溶液在45℃下搅拌3h, 然后在用CH₂Cl₂稀释后在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇 (10:1) 的硅胶柱上面,

得到920mg (75%)的N-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4-溴-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(INT-DMP1),为黄色油状物。

[1423] 步骤B:向用惰性氮气吹扫并保持的50-mL圆底烧瓶中添加芳基溴INT-DMP1 (960mg, 1.26mmol, 1当量)、Zn(CN)₂ (82mg, 0.55当量)、NMP (10mL) 和Pd(PPh₃)₄ (147mg, 0.13mmol, 0.1当量)。将所得溶液在100℃下搅拌过夜。将所得溶液用水稀释,并用3x50mL乙酸乙酯萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到600mg (67%)的N-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酸叔丁酯(INT-DMP2),为黄色油状物。

[1424] 步骤C:向100-mL圆底烧瓶中添加Boc-胺INT-DMP2 (600mg, 0.85mmol, 1当量)、CH₂Cl₂ (5mL) 和三氟乙酸 (1mL)。将所得浆料在室温下搅拌30分钟。用饱和碳酸氢钠水溶液将溶液的pH值调节到9,并用5x20mL的CH₂Cl₂萃取。将合并的有机层经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物施加到具有CH₂Cl₂/甲醇(10:1)的硅胶柱上面,得到470mg (91%)的N-[2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基]-4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯-1-磺酰胺(INT-DMP3),为黄色油状物。

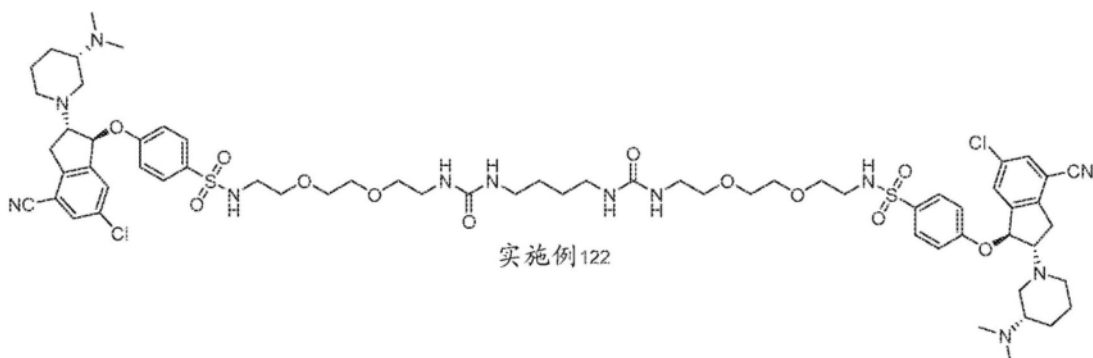
[1425] 步骤D:向25-mL圆底烧瓶中添加胺INT-DMP3 (470mg, 0.78mmol, 1当量)、DMF (2mL) 和1,4-二异氰酸根合丁烷 (48mg, 0.34mmol, 0.45当量)。将所得溶液在60℃下搅拌1h。通过制备型HPLC纯化粗产物。

[1426] 实施例121:4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基]-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺。

[1427] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge制备型C18 OBD柱,19*150mm 5um;流动相,水(0.05% NH₄OH)和ACN(10分钟内保持47.0% ACN);检测器,UV 254/220nm。这样得到275.9mg (26%)的3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脒,为白色固体。MS (m/z): 1353.7[M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 300MHz) δ 7.89-7.78 (m, 4H), 7.72 (d, J=2.0Hz, 2H), 7.50-7.42 (m, 2H), 7.37-7.26 (m, 4H), 5.99 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.67-3.42 (m, 18H), 3.40-3.21 (m, 5H), 3.14-2.97 (m, 12H), 2.86 (d, J=11.1Hz, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.15 (s, 16H), 1.93 (d, J=11.8Hz, 2H), 1.77 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.60-1.39 (m, 6H), 1.29-1.13 (m, 3H)。

[1428] 实施例122:4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基]-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺

[1429]

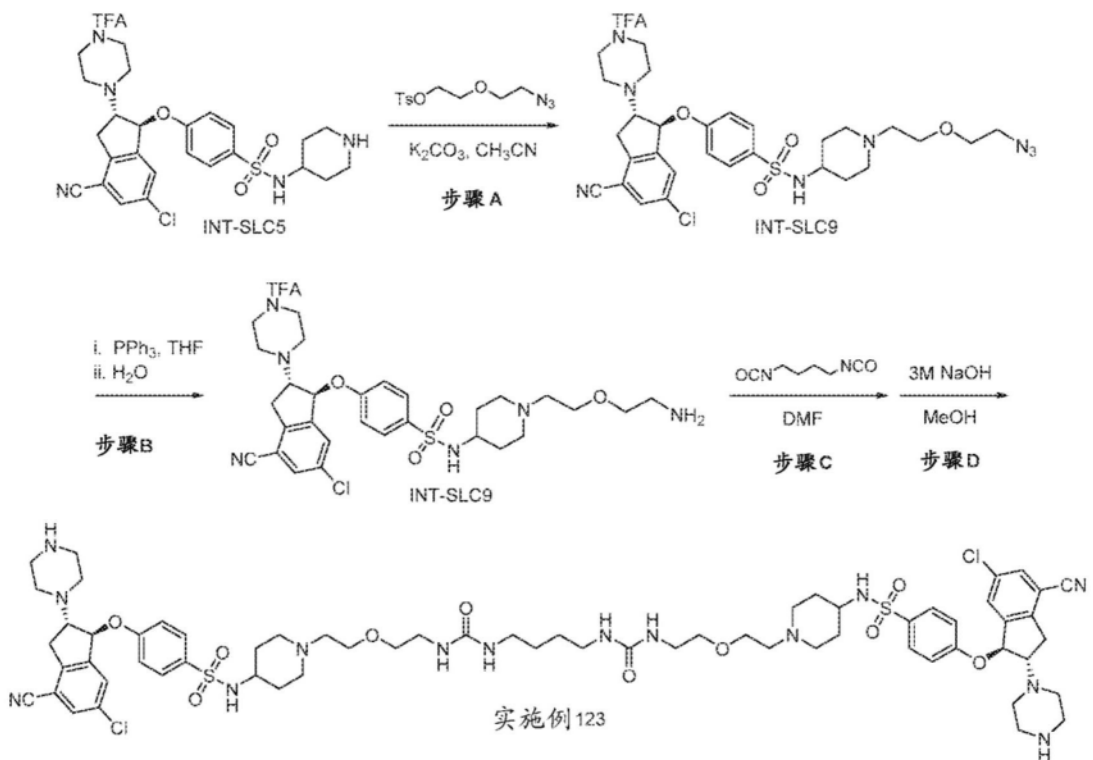


[1430] 以对映体(S)-N,N-二甲基哌啶-3-胺开始,按与实施例121相同的方式制备标题化合物。采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m, 19*150mm;流动相,水(0.05% NH₄OH)和ACN(42.0% ACN,10分钟内达到56.0%);检测器,UV254nm。这样得到93.7mg(56%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1353[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.91-7.83(m,4H),7.76(d,J=1.9Hz,2H),7.52-7.47(m,2H),7.38-7.29(m,4H),6.05(d,J=5.9Hz,2H),3.75(td,J=7.9,5.9Hz,2H),3.61-3.46(m,18H),3.28(d,J=5.4Hz,3H),3.20-3.01(m,13H),2.91(s,2H),2.76(d,J=11.3Hz,2H),2.62(s,12H),2.50(d,J=11.0Hz,2H),2.42(d,J=10.8Hz,2H),1.94(s,2H),1.79(d,J=12.8Hz,2H),1.56(s,4H),1.51-1.43(m,4H)。

[1431] 实施例123的合成方案:

[1432] 实施例123:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺)哌啶-1-基)-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基]哌啶-4-基)苯磺酰胺

[1433]



[1434] 步骤A:将4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基]-2,

3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(哌啶-4-基)苯磺酰胺(INT-SLC5, 164mg, 0.27mmol)、4-甲基苯磺酸2-(2-叠氮基乙氧基)乙酯(91.3mg, 0.32mmol, 1.2当量)和碳酸钾(110mg, 0.80mmol, 3当量)悬浮在乙腈(2.5mL)中,并将混合物在50℃下搅拌46h。将反应混合物在真空下浓缩,并将残留物施加到具有二氯甲烷/甲醇(0-10%)的硅胶柱上面,收集得到112mg(58%)的N-(1-[2-(2-叠氮基乙氧基)乙基]哌啶-4-基)-4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺,为白色固体。MS(m/z): 725.2[M+H]⁺。

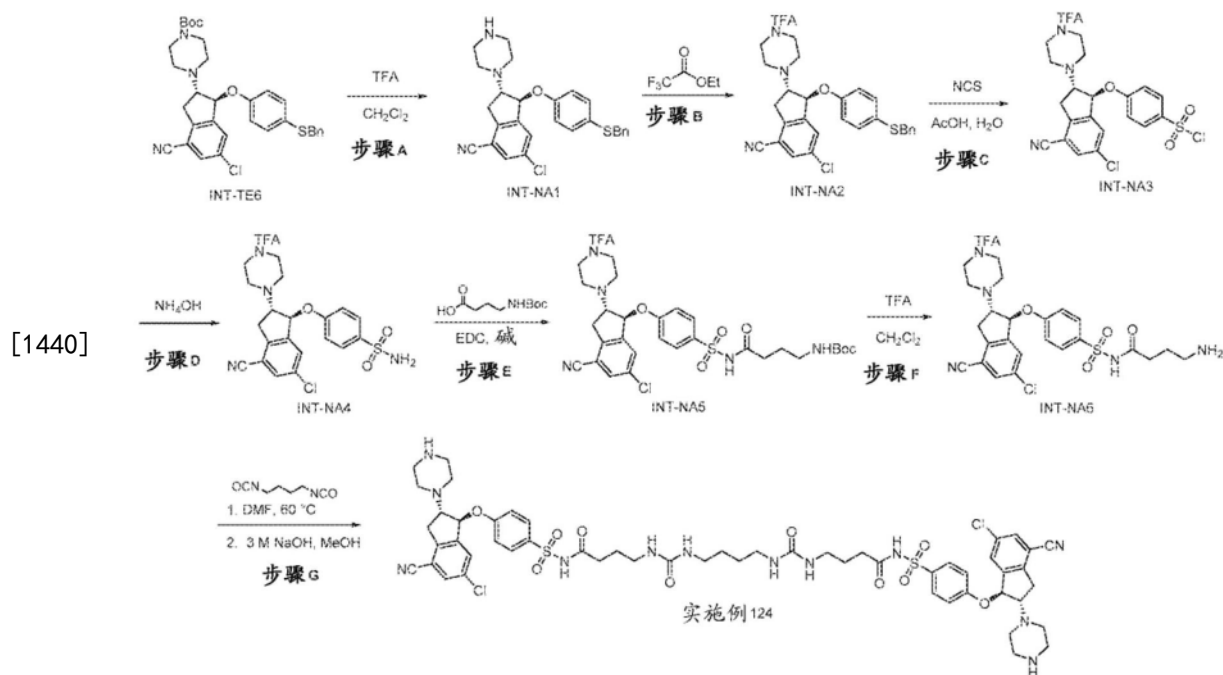
[1435] 步骤B:将碳载铂5重量%(25mg)添加到INT-SLC9(63mg, 0.087mmol)在乙酸乙酯(2mL)中的溶液中。进行三次真空/氢气循环,并在室温下将反应混合物在氢气(1atm)下搅拌2h。将反应混合物用乙酸乙酯稀释,并通过0.2μm Acrodisc®过滤器进行过滤。将滤液在真空下浓缩,得到55mg粗N-(1-[2-(2-氨基乙氧基)乙基]哌啶-4-基)-4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺产物(INT-SLC10),为白色固体。MS(m/z): 699.3[M+H]⁺。

[1436] 步骤C:将1,4-二异氰酸根合丁烷(4.3mg, 0.031mmol, 0.39当量)在二氯甲烷(0.1mL)中的溶液添加到胺INT-SLC10(55mg, 0.079mmol)在二氯甲烷(1.2mL)中的溶液中,接着添加三乙胺(10μL, 0.078mmol)。将反应混合物在室温下搅拌3h并在真空下浓缩。将残留物施加到硅胶柱上面,用二氯甲烷/甲醇(0-20%)、接着用二氯甲烷/甲醇/三乙胺(80:20:2.5)进行梯度洗涤,得到38mg(80%)的4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)哌啶-4-基]苯磺酰胺,为白色固体。MS(m/z): 770.0[M/2+H]⁺。

[1437] 步骤D:将氢氧化钠水溶液(3M, 24μL, 0.07mmol, 3当量)添加到来自步骤C的二聚物(37mg, 0.024mmol)在四氢呋喃/甲醇(0.5:0.05mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1.5h,然后在0℃下用三氟乙酸(50μL)淬灭。将混合物在真空下浓缩,并通过反相色谱法纯化残留物,得到4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)哌啶-4-基]苯磺酰胺(实施例123)。

[1438] 合成N-酰基磺酰胺二聚物产物的代表性方案:

[1439] 实施例124: N¹, N¹⁸-双([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌啶-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰基)-6,13-二氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺



[1441] 步骤A:通过用质子酸如三氟乙酸或HCl处理将硫醚中间体INT-TE6脱保护。

[1442] 步骤B:通过在碱如三乙胺或吡啶存在下用三氟乙酸乙酯处理将INT-NA1的仲胺以三氟乙酰胺的形式保护。

[1443] 步骤C:通过用NCS或氯气进行氧化氯化得到磺酰氯INT-NA3。

[1444] 步骤D:通过添加在甲醇或氢氧化铵中的氨,用氨等价物处理磺酰氯,得到磺酰胺INT-NA4。

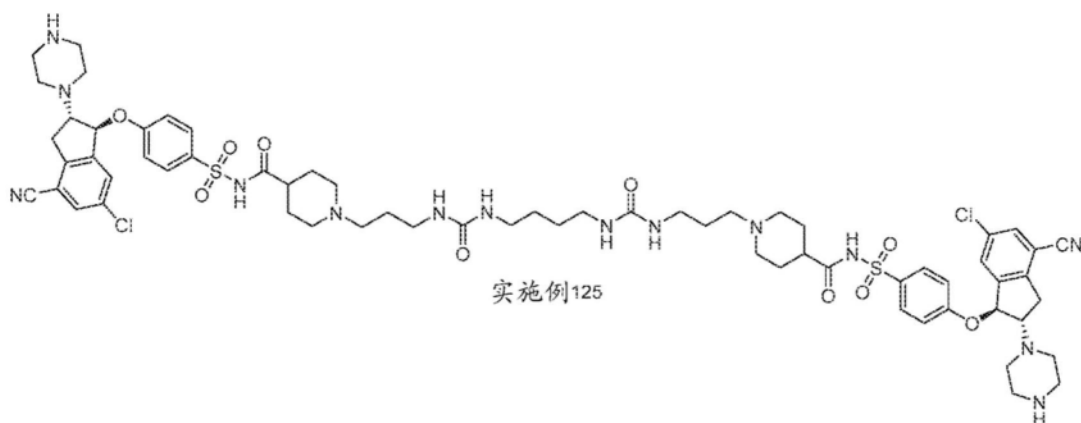
[1445] 步骤E:通过采用羧酸的标准偶联条件,使用包括EDC、DCC、CDI、HATU等在内的试剂,或者替代地,通过与酰氯反应,均在合适的碱如三乙胺或吡啶存在下进行,由此得到N-酰基磺酰胺。

[1446] 步骤F:通过用质子酸如三氟乙酸或HCl处理将Boc-中间体INT-NA5脱保护。

[1447] 步骤G:胺INT-NA5与双官能试剂如1,4-二异氰酸根合丁烷反应产生二聚物产物,通过用合适的试剂(如甲醇中的3M氢氧化钠)处理从其上移除保护基团,得到最终的二聚物产物。

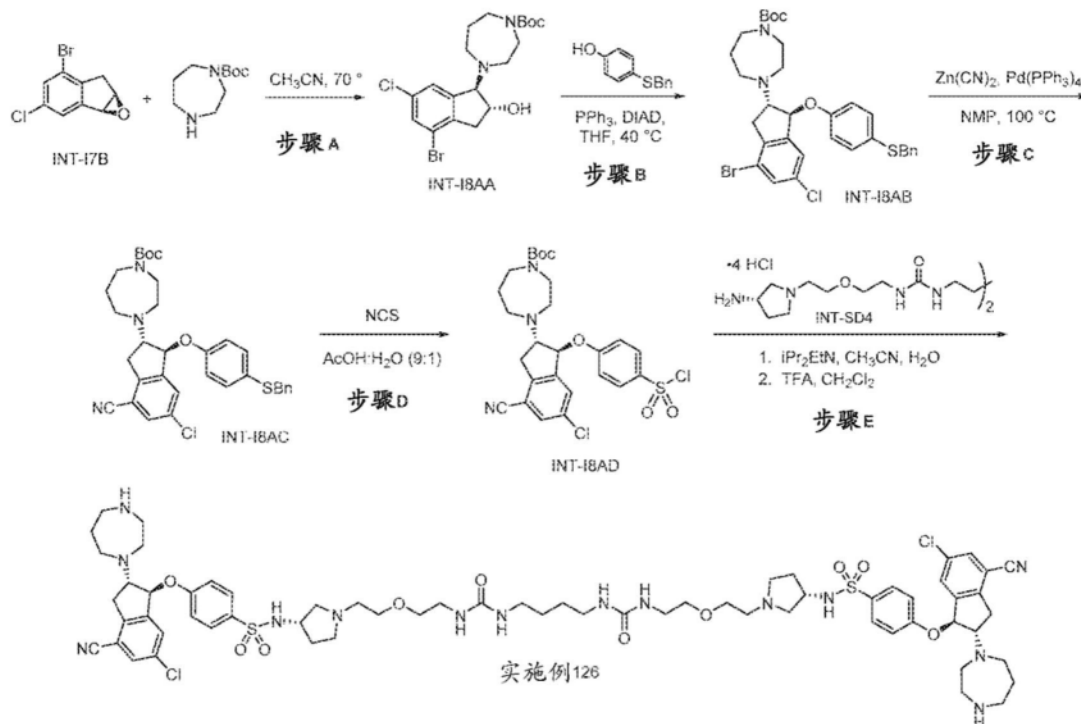
[1448] 实施例125:N-([4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰基)-1-[16-(4-([[(4-([[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰基)氨基甲酰基]哌啶-1-基)-5,12-二氧化-4,6,11,13-四氮杂十六烷基]哌啶-4-羧酰胺

[1449]



[1450] 合成哌嗪二聚物产物的代表性方案：

[1451] 实施例126: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺



[1453] 步骤A: 如本工作中先前所述, 在升高的温度下使环氧化物INT-I7B与Boc-高哌嗪在CH₃CN中反应。将所得混合物在真空下浓缩, 并在硅胶柱上纯化, 得到氨基茚醇INT-I8AA。

[1454] 步骤B: 将氨基茚醇INT-I8AA (1当量) 和苯硫酚在四氢呋喃 (0.2M) 中混合, 加热到40℃。向此浆料中添加PPh₃ (2当量) 和DIAD (1.5当量)。反应完成 (LCMS或TLC) 后, 将所得混合物在真空下浓缩, 并在硅胶柱上纯化, 得到醚INT-I8AB。

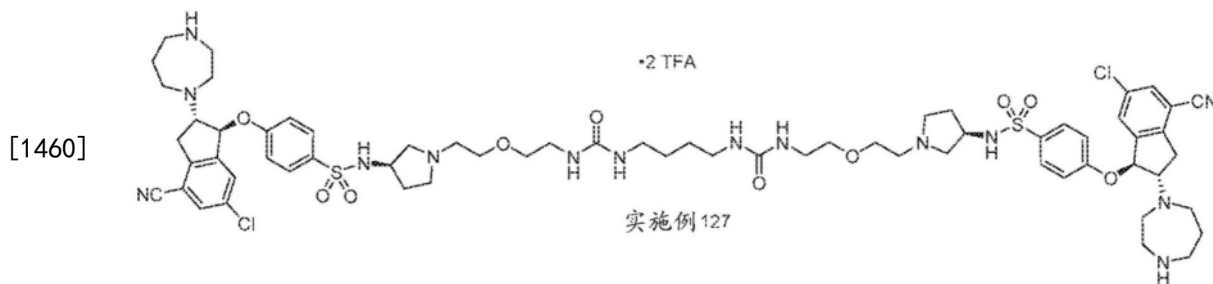
[1455] 步骤C: 在95℃下合并氨基茚醇INT-I8AB (1当量)、Zn(CN)₂ (0.60当量)、Pd(PPh₃)₄ (0.10当量) 和NMP (0.4M)。完成后, 将反应浆料冷却, 并用乙酸乙酯萃取3x。将合并的有机层用3x盐水洗涤, 经无水硫酸钠干燥, 过滤并浓缩。将残留物在硅胶柱上纯化, 得到4-氰基取代的氨基茚醇INT-I8AC。

[1456] 步骤D:将硫醚INT-I8AC(1当量)及乙酸和水(9:1)在烧瓶中合并,接着分若干批添加N-氯代琥珀酰亚胺(NCS,5当量)。完成后,将所得浆料在真空下浓缩并用H₂O稀释。将所得溶液用乙酸乙酯萃取,合并有机层,并用3 x H₂O和1x盐水洗涤。将混合物经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物在硅胶柱上纯化,得到磺酰氯INT-I8AD。

[1457] 步骤E:将胺二聚物INT-SD4在CH₃CN和水(根据溶解度需要添加)中浆化,接着添加磺酰氯INT-I8AD和二异丙基乙胺。搅动反应混合物直到反应完成(如通过TLC或LCMS确定)并在真空下浓缩。将残留物在CH₂Cl₂中稀释,并用2 x 1M NaHSO₄和盐水洗涤,经无水硫酸钠干燥,过滤并在真空下浓缩。将残留物在硅胶柱上纯化,得到Boc-保护的二聚物产物。随后,用CH₂Cl₂中的三氟乙酸处理所述物质以移除保护基团,并通过反相制备型HPLC纯化所得混合物。

[1458] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5μm,19*150mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(13.0%ACN,8分钟内达到36.0%);检测器,UV 254nm。这样得到188mg(69%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1345.65[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz)δ7.94(d,J=8.6Hz,2H),7.80(d,J=1.9Hz,1H),7.51(d,J=1.7Hz,1H),7.39(d,J=8.8Hz,2H),6.09(d,J=5.9Hz,1H),4.00(q,J=7.4Hz,2H),3.78(t,J=4.9Hz,2H),3.56(t,J=5.3Hz,2H),3.50-3.36(m,2H),3.33-3.23(m,2H),3.20-3.05(m,5H),2.95(t,J=6.0Hz,2H),2.37(s,1H),2.04(dd,J=10.1,4.0Hz,3H),1.52(s,2H)。

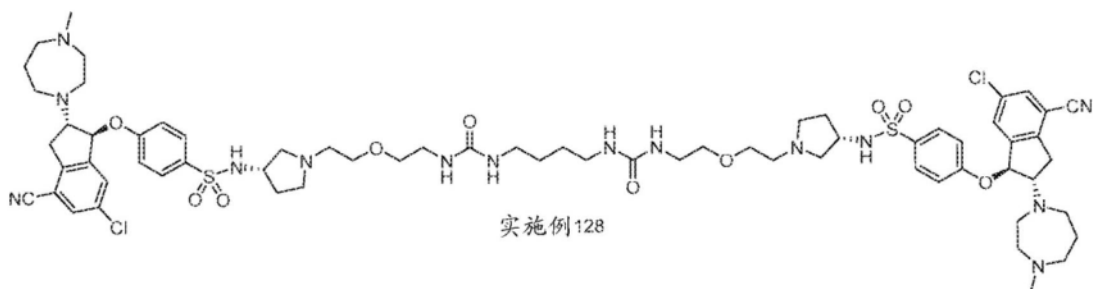
[1459] 实施例127:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



[1461] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19mm*250mm,5μm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(24.0% ACN,9分钟内达到42.0%);检测器,UV 254nm。这样得到128.3mg(70%)标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1348[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz)δ7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.75(d,J=1.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.34(d,J=8.8Hz,2H),6.03(d,J=5.8Hz,1H),4.87-4.77(m,1H),4.00-3.89(m,2H),3.73(t,J=4.9Hz,2H),3.52(t,J=5.2Hz,2H),3.43-3.31(m,3H),3.28-3.01(m,6H),2.89(t,J=6.0Hz,2H),2.04-1.94(m,3H),1.47(s,2H)。

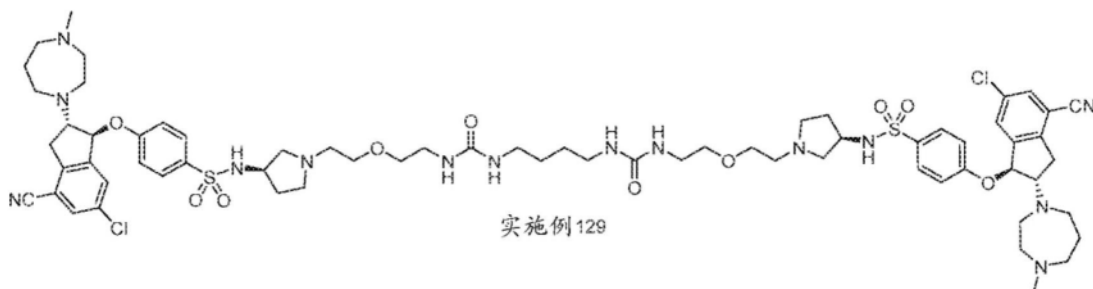
[1462] 实施例128:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺

[1463]



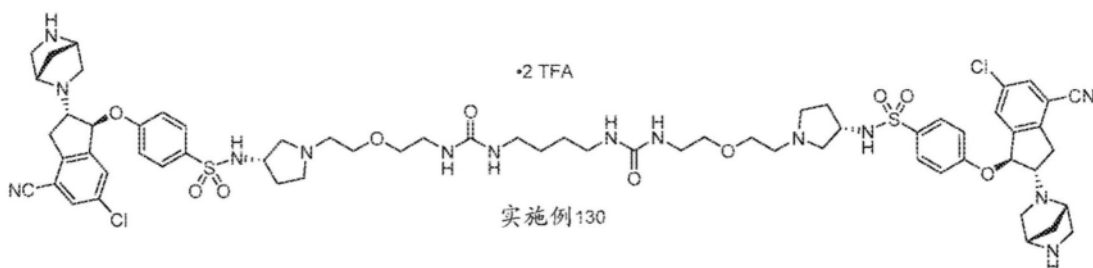
[1464] 实施例129: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺。

[1465]



[1466] 实施例130: 4-([(1S,2S) -2-[(1S,4S) -2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -2-[(1S,4S) -2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)

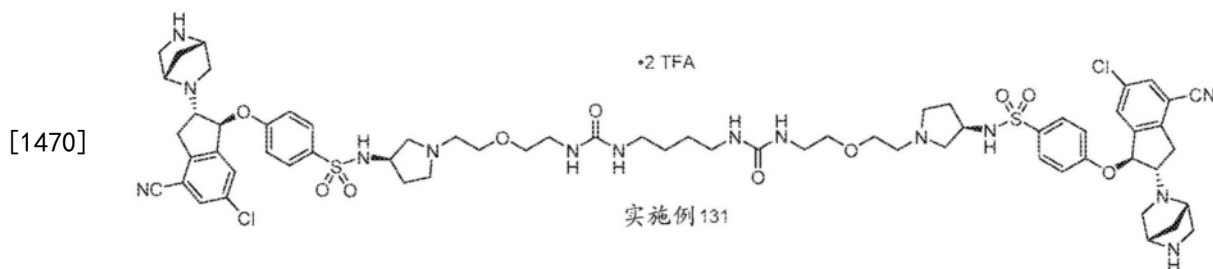
[1467]



[1468] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,10 μ m, 19*250mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(23.0% ACN,8分钟内达到41.0%);检测器,UV 254nm。这样得到209mg (51%) 标题化合物,为白色固体。MS (m/z): 1343 [M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.96-7.88 (m, 4H), 7.76 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.40-7.32 (m, 6H), 6.05 (d, J=6.9Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.91-3.80 (m, 4H), 3.75 (t, J=5.0Hz, 6H), 3.64-3.40 (m, 14H), 3.21 (dd, J=11.5, 2.4Hz, 6H), 3.15-3.01 (m, 10H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.47-2.07 (m, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.85 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.49 (s, 4H)。

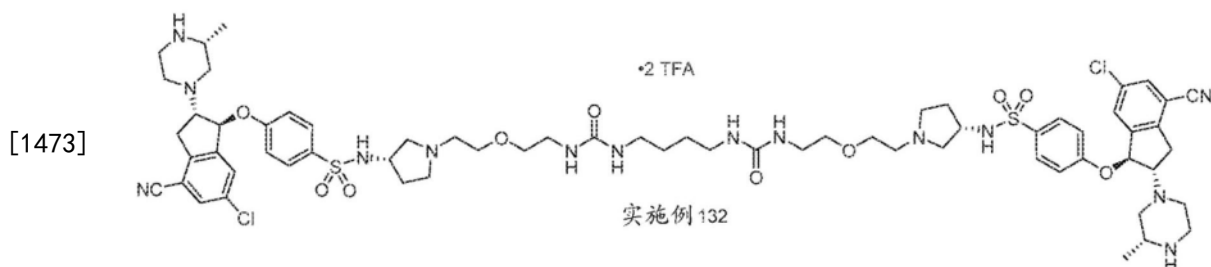
[1469] 实施例131: 4-([(1S,2S) -2-[(1S,4S) -2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -2-[(1S,4S) -2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡

咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



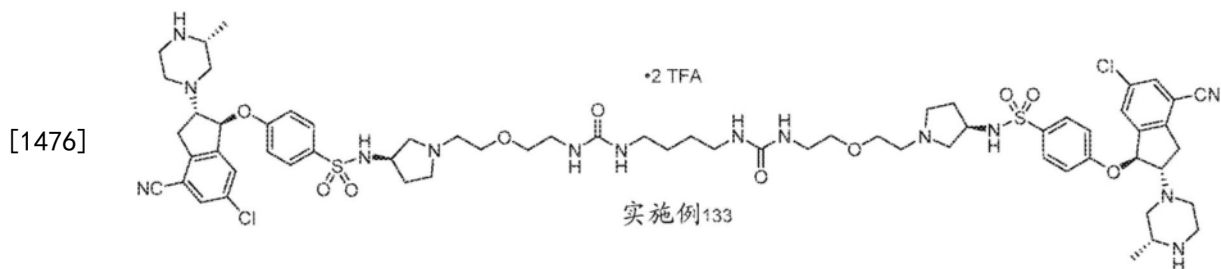
[1471] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,10 μ m, 19mm X 250mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(23.0% ACN,8分钟内达到41.0%);检测器,UV 254nm。这样得到288.8mg (63%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1343[M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄,400MHz,) δ 7.96-7.88(m,4H), 7.77(d,J=1.8Hz,2H), 7.40-7.32(m,6H), 6.06(d,J=6.9Hz,2H), 4.30-4.25(m,2H), 3.99(s,2H), 3.93-3.81(m,5H), 3.75(t,J=5.0Hz,7H), 3.65-3.36(m,16H), 3.21(dd,J=11.6,2.4Hz,4H), 3.15-3.01(m,10H), 2.97-2.89(m,2H), 2.49-2.06(m,4H), 2.00(s,2H), 1.86(d,J=11.3Hz,2H), 1.49(s,4H)。

[1472] 实施例132:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



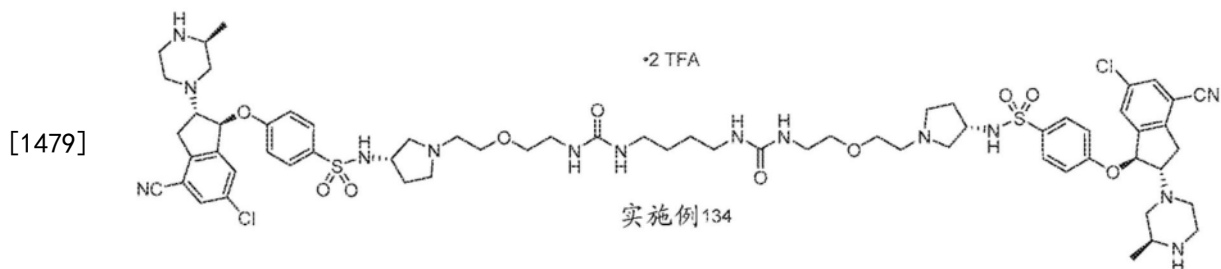
[1474] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱, 5 μ m,19*150mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(12%ACN,8分钟内达到38%);检测器,UV 220nm。这样得到180.1mg (59%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1347.7[M+H]⁺。¹H NMR (甲醇-d₄,300MHz) δ 7.93-7.83(m,4H), 7.75(d,J=1.9Hz,2H), 7.43(d,J=1.8Hz,2H), 7.38-7.29(m,4H), 6.12-6.03(m,2H), 3.96(s,2H), 3.74(q,J=6.6,5.1Hz,10H), 3.51(t,J=5.2Hz,4H), 3.43-3.27(m,16H), 3.19-2.97(m,15H), 2.63(t,J=10.8Hz,2H), 2.41-2.27(m,3H), 2.00(s,1H), 1.47(s,4H), 1.27(d,J=6.6Hz,6H)。

[1475] 实施例133:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



[1477] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge制备型OBD C18柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(25% ACN,9分钟内达到40%);检测器,UV 220nm。这样得到218.9mg (54%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1348[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ 7.88(d,J=8.8Hz,4H),7.75(d,J=1.9Hz,2H),7.47-7.40(m,2H),7.38-7.29(m,4H),6.08(d,J=6.0Hz,2H),3.74(q,J=6.8,5.2Hz,8H),3.51(t,J=5.2Hz,7H),3.43-3.27(m,10H),3.19-2.97(m,21H),2.63(t,J=11.2Hz,2H),2.34(dd,J=12.6,10.2Hz,2H),2.00(s,0H),1.47(s,4H),1.27(d,J=6.6Hz,6H)。

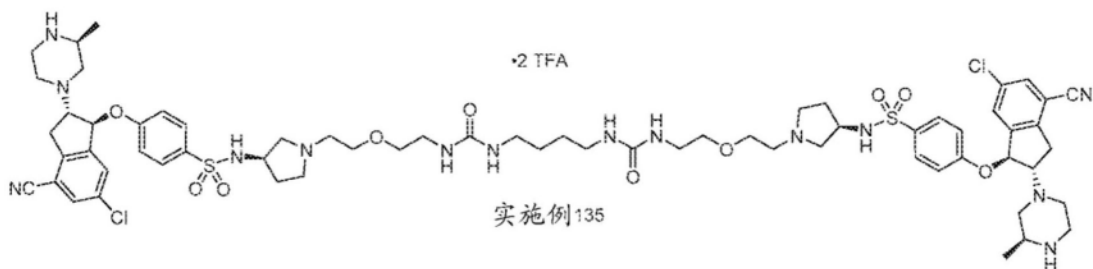
[1478] 实施例134:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)



[1480] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge Shield RP18 OBD柱,5 μ m,19*150mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(12.0% ACN,8分钟内达到38.0%);检测器,UV 220nm。这样得到257.5mg (51%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1346[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.97-7.89(m,4H),7.80(d,J=1.8Hz,2H),7.53-7.48(m,2H),7.42-7.34(m,4H),6.10(d,J=5.9Hz,2H),4.01(s,2H),3.86-3.71(m,10H),3.56(t,J=5.3Hz,5H),3.50-3.40(m,15H),3.24-3.05(m,14H),2.67-2.56(m,2H),2.49(dd,J=12.8,10.2Hz,2H),2.36(s,2H),2.02(s,2H),1.52(s,4H),1.29(d,J=6.6Hz,6H)。

[1481] 实施例135:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸)

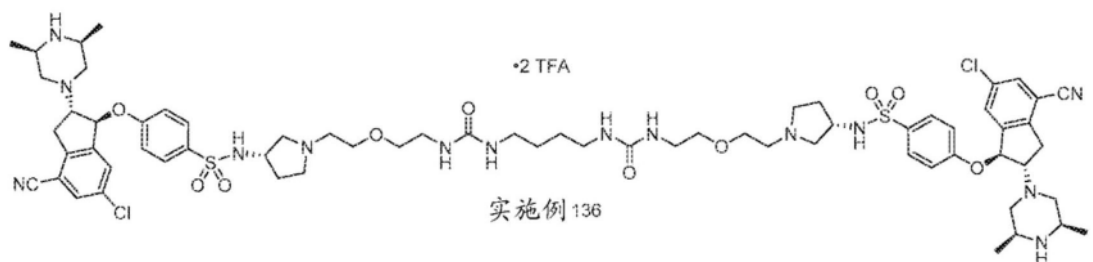
[1482]



[1483] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C18 OBD制备型柱,19*250mm,5 μ m;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(25.0% ACN,9分钟内达到43.0%);检测器,UV 254nm。这样得到226.5mg (44%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1346[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.97-7.89(m,4H),7.80(d,J=1.9Hz,2H),7.53-7.48(m,2H),7.42-7.34(m,4H),6.10(d,J=5.9Hz,2H),4.01(s,2H),3.86-3.74(m,10H),3.56(t,J=5.3Hz,4H),3.44-3.34(m,16H),3.24-3.06(m,14H),2.68-2.56(m,2H),2.54-2.43(m,2H),2.36(s,2H),2.01(s,2H),1.51(d,J=5.9Hz,4H),1.29(d,J=6.6Hz,6H)。

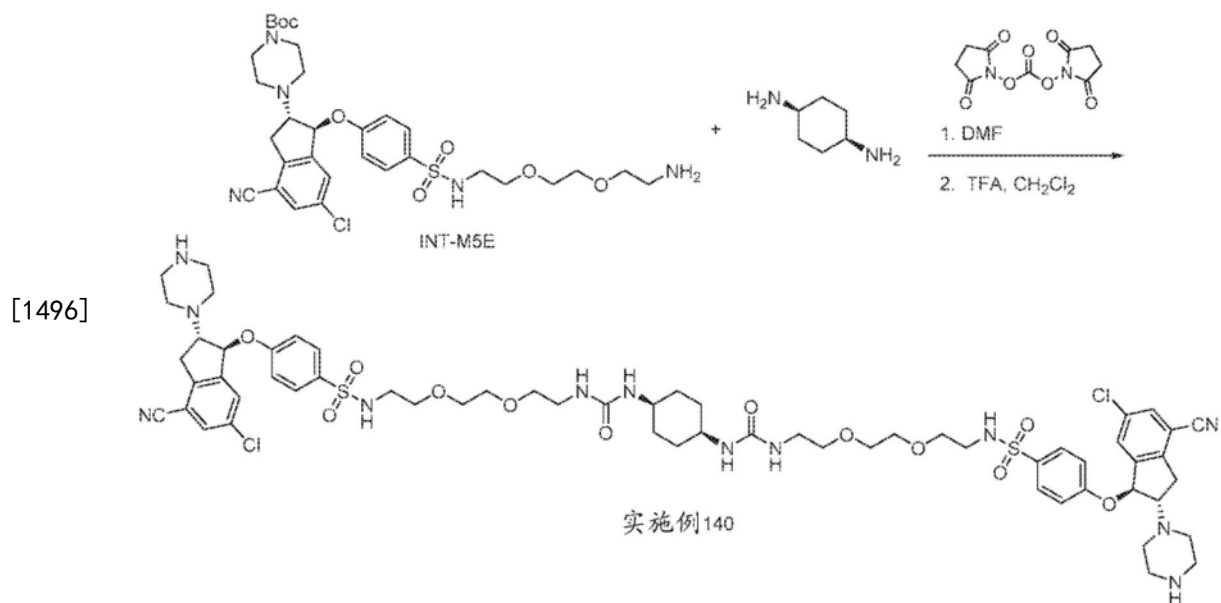
[1484] 实施例136:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸

[1485]



[1486] 采用以下条件通过制备型HPLC纯化粗产物:柱,XBridge C180BD制备型柱,10 μ m,19*250mm;流动相,水(0.05% TFA)和ACN(25% ACN,8分钟内达到43%);检测器,UV 254nm。这样得到254mg (84%) 标题化合物,为白色固体。MS(m/z):1376[M+H]⁺。¹H NMR(甲醇-d₄,300MHz) δ 7.88(d,J=8.7Hz,4H),7.76(d,J=1.9Hz,2H),7.45(s,2H),7.33(d,J=8.9Hz,4H),6.07(d,J=6.0Hz,2H),3.96(s,3H),3.74(dt,J=9.6,5.6Hz,10H),3.51(t,J=5.2Hz,4H),3.41-3.28(m,14H),3.20-3.07(m,12H),2.30(dt,J=28.3,11.9Hz,5H),1.99(s,3H),1.47(s,4H),1.25(dd,J=9.3,6.6Hz,13H)。

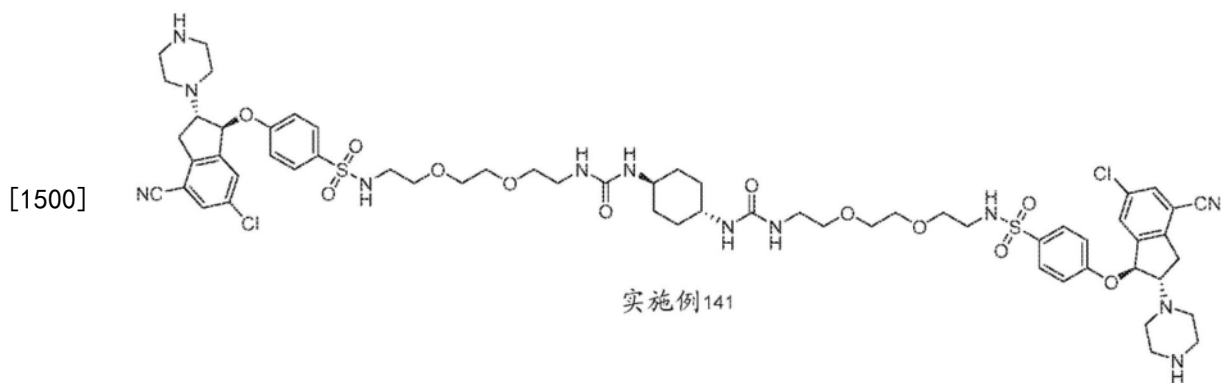
[1487] 实施例137:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R)-3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;双(三氟乙酸



[1497] 步骤1:用DMF中的二琥珀酰亚胺基碳酸酯(DSC)或类似的活化剂(其它包括1,1'-羰基二咪唑、氯甲酸对硝基苯酯等)处理胺INT-M5E,接着添加所需的二胺,所示的是(1s, 4s)-环己烷-1,4-二胺。将碳酸双(2,5-二氧代吡咯烷-1-基)酯(85mg,0.33mmol,1.1当量)和4-((1S,2S)-2-(4-(N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨磺酰基)苯氧基)-4-氯-6-氰基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(200mg,0.3mmol)在DMF(1mL)中搅拌1.5小时,之后添加(1s,4s)-环己烷-1,4-二胺(15.5mg,0.135mmol,0.45当量)在DMF(0.2mL)中的溶液。将混合物在60℃下搅拌2h。LCMS显示有显著量的单脲副产物,实施例155。在真空下移除DMF,将残留物溶解在4:1MeCN:H₂O中,过滤并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,50*250mm,10um;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN,60分钟内达到80.0%);检测器,UV 214nm。以~62% MeCN洗脱产物。Boc-保护的环己基二胺产物:143mg(61%);LCMS:保留时间3.3分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 747.4。在下一步将产物脱保护。

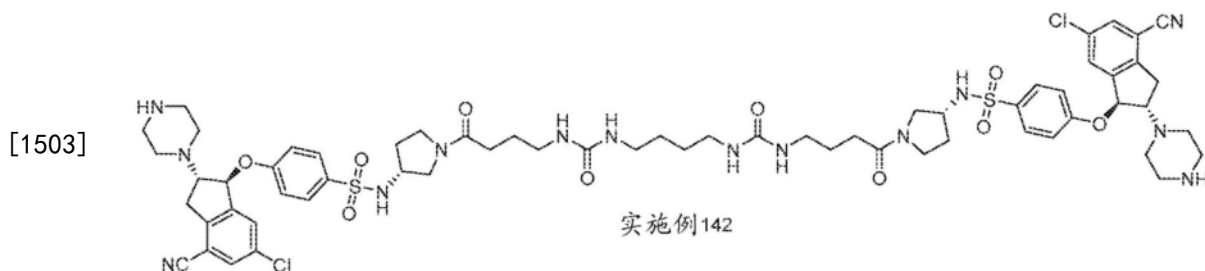
[1498] 步骤2:在酸性条件下将产物脱保护,得到实施例140。LCMS:保留时间2.40分钟,[M/2+H]⁺ 647.3。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.86(d,J=9.0Hz,4H),7.76(d,J=1.9Hz,2H),7.45(d,J=1.2Hz,2H),7.31(d,J=9.0Hz,4H),6.06(d,J=6.2Hz,2H),3.79-3.67(m,1H),3.62-3.44(m,22H),3.33(s,3H),3.22(t,J=5.1Hz,8H),3.05(t,J=5.5Hz,4H),2.85(d,J=14.3Hz,5H),1.70-1.46(m,4H)

[1499] 实施例141:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r,4r)-4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)乙氧基]乙氧基)乙基]脲基)环己基]脲基)乙氧基]乙氧基)乙基]苯磺酰胺。



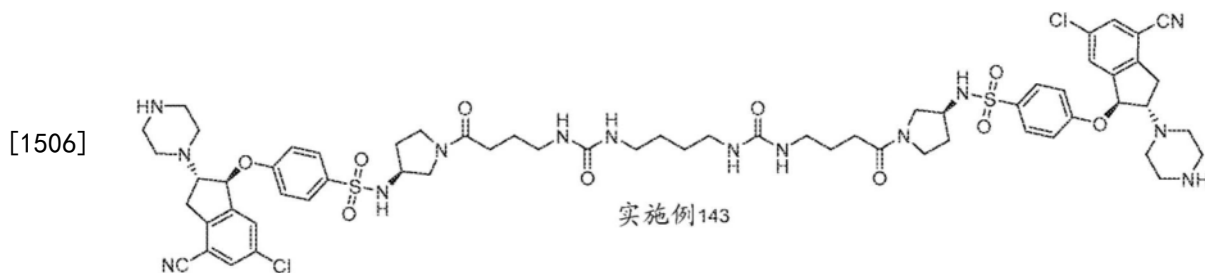
[1501] 由(1r,4r)-环己烷-1,4-二胺和INT-M5E通过制备实施例140的路线制备标题化合物。LCMS:保留时间2.37分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 647.3。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.91-7.82 (m, 4H), 7.76 (d, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.46 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.38-7.23 (m, 4H), 6.07 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.80-3.66 (m, 2H), 3.61-3.44 (m, 18H), 3.36 (dd, $J=16.7, 8.0$ Hz, 4H), 3.24 (dt, $J=15.3, 5.4$ Hz, 13H), 3.12 (dd, $J=16.6, 8.1$ Hz, 2H), 3.05 (t, $J=5.5$ Hz, 4H), 2.86 (qd, $J=13.0, 7.9$ Hz, 8H), 1.88 (d, $J=6.3$ Hz, 4H), 1.21 (dd, $J=10.9, 9.2$ Hz, 4H)。

[1502] 实施例142: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺



[1504] 通过实施例116的制备中采用的顺序制备标题化合物,但以Boc-4-氨基丁酸和1-Boc-(R)-3-氨基吡咯烷开始。

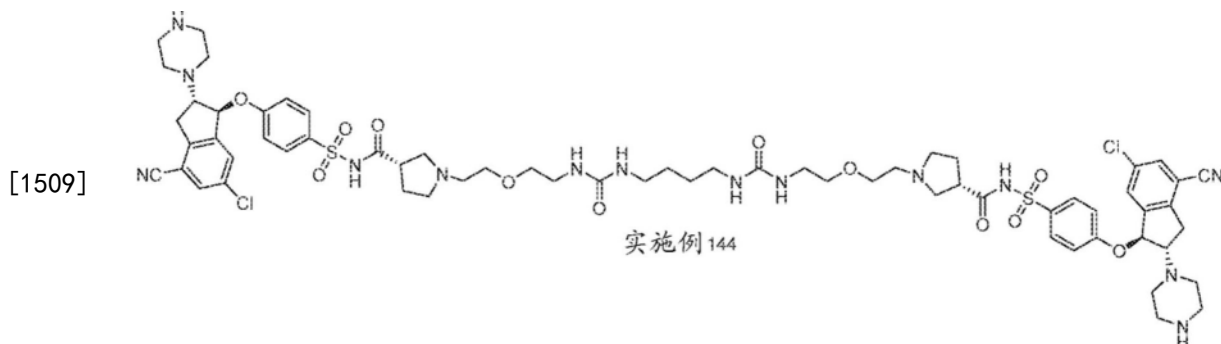
[1505] 实施例143: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺



[1507] 通过实施例116的制备中采用的顺序制备标题化合物,但以Boc-4-氨基丁酸和1-Boc-(S)-3-氨基吡咯烷开始。

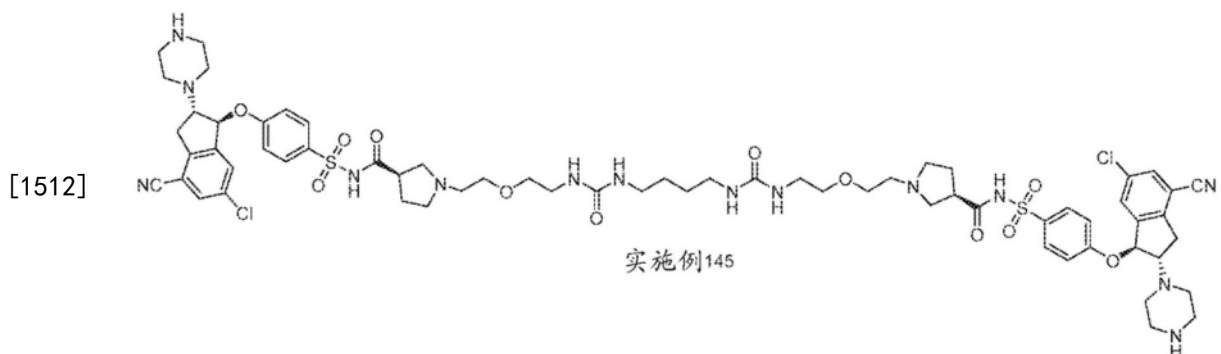
[1508] 实施例144: (S)-N-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-

茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰基) -1-(20-[(S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰基) 氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-羧酰胺



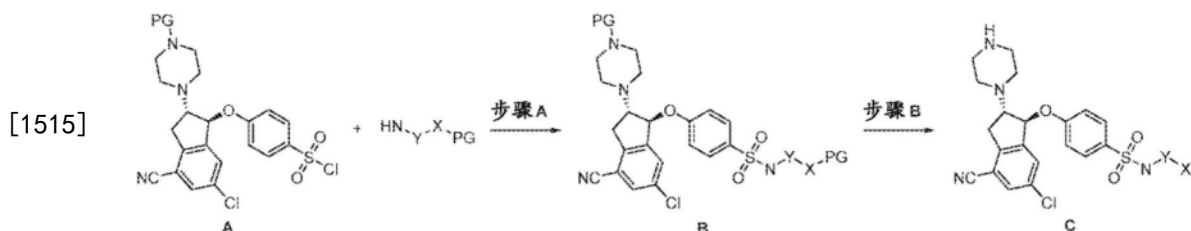
[1510] 通过实施例124提供的程序以N-Boc-L-β-脯氨酸开始制备标题化合物。MS(m/z): 687.3[M/2+H]⁺. ¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ8.12-7.98(m, 4H), 7.81-7.77(m, 2H), 7.48-7.44(m, 2H), 7.41-7.28(m, 4H), 6.12-6.06(m, 2H), 3.76(s, 9H), 3.59-3.50(m, 6H), 3.25(s, 14H), 3.19-3.07(m, 9H), 2.96-2.74(m, 9H), 1.57-1.43(m, 4H)。

[1511] 实施例145: (R)-N-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰基)-1-(20-[(R)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰基) 氨基甲酰基]吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-羧酰胺



[1513] 通过实施例124提供的程序以N-Boc-D-β-脯氨酸开始制备标题化合物。

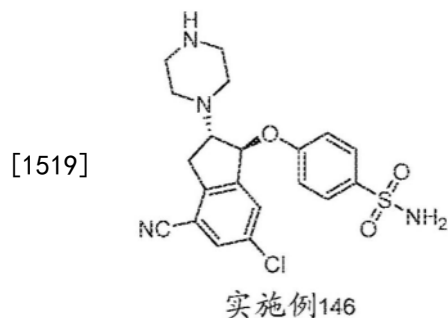
[1514] 合成单体产物的方案:



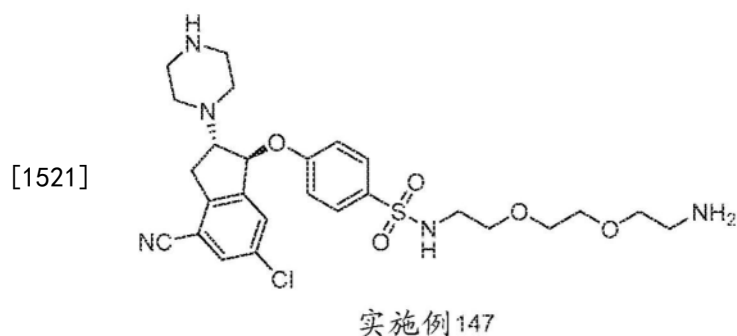
[1516] “单体”最终产物先前描述在本工作中,或者通过类似物如INT-M2系列的化合物的脱保护(根据需要)获得。另外,如本工作中先前所述,以通过氯化氧化制备的磺酰氯A开始,通过上述方案中列出的步骤获得“单体”。在碱如三乙胺、吡啶或金属碳酸盐的存在下,使这些物质A与包括具有保护基团PG的那些在内的任何商业或合成的胺(伯或仲)化合物反应。根据需要将产物磺酰胺B脱保护以得到结构C的“单体”产物。

[1517] 也可采用本文所述的合成路线进行以下产物实施例的制备:

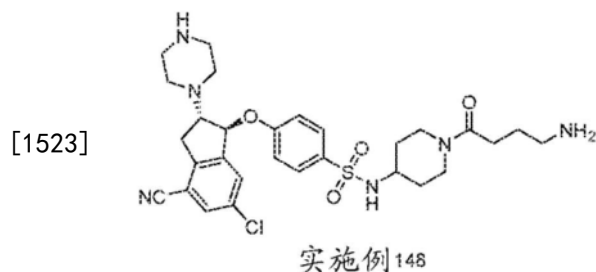
[1518] 实施例146: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺



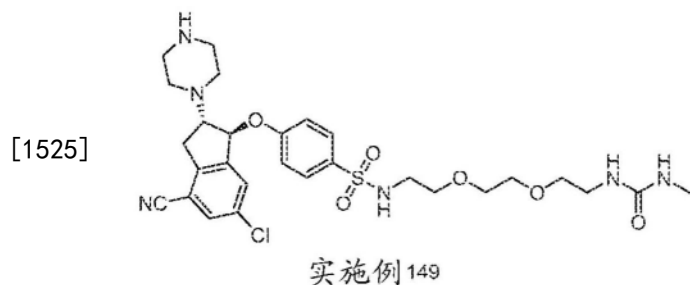
[1520] 实施例147: N-(2-[2-(2-氨基乙氧基)乙氧基]乙基)-4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺。



[1522] 实施例148: N-[1-(4-氨基丁酰基)哌啶-4-基]-4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺。

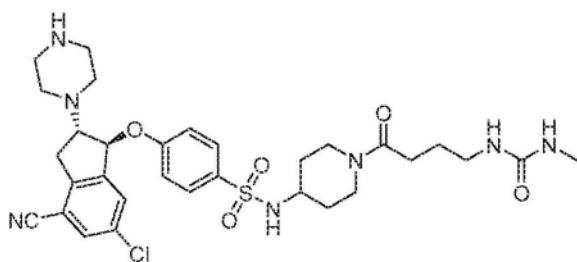


[1524] 实施例149: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N-(3-氧代-7,10-二氧杂-2,4-二氮杂十二烷-12-基) 苯磺酰胺



[1526] 实施例150: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) -N-(1-[4-(3-甲基氨基)丁酰基]哌啶-4-基) 苯磺酰胺

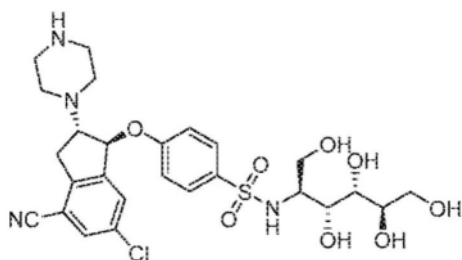
[1527]



实施例 150

[1528] 实施例151: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]苯磺酰胺

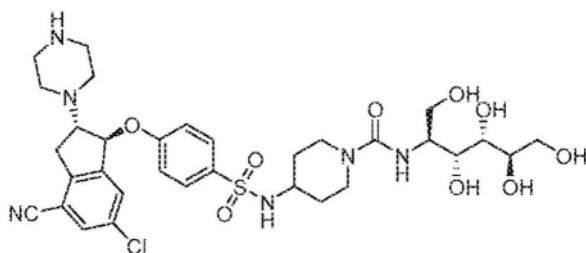
[1529]



实施例 151

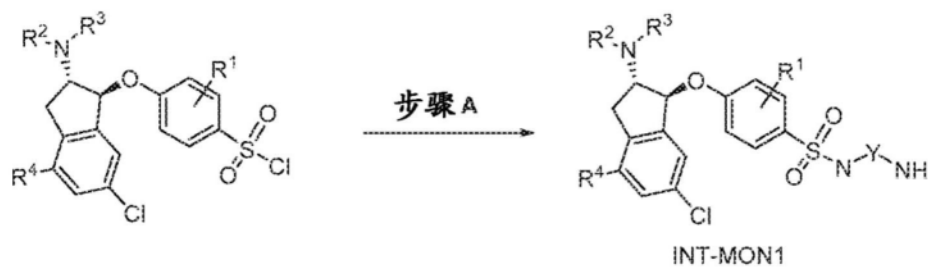
[1530] 实施例152: 4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]哌啶-1-羧酰胺

[1531]

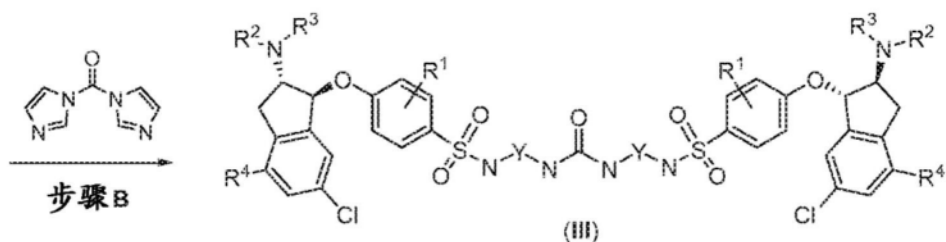


实施例 152

[1532] 其它合成方案



[1533]

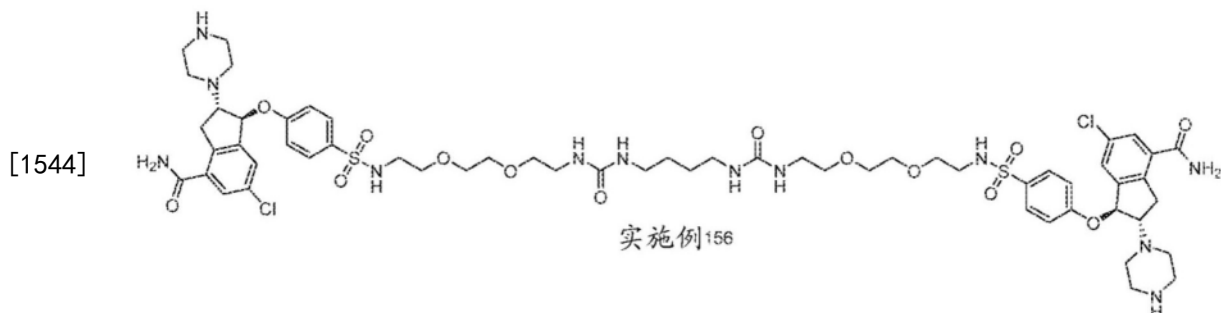


[1534] 根据合成结构(III)的化合物的一般方案,通过与1,1'-羰基二咪唑或氯甲酸对硝

60分钟内达到80.0%);检测器,UV 214nm。以~62%MeCN洗脱产物。环己基二胺产物:143mg (61%);LCMS:保留时间3.3分钟。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 747.4。对称脲产物:47mg (22%); LCMS:保留时间3.4分钟MS (m/z): [M/2+H]⁺ 677.3。在下一步中将产物各自脱保护。

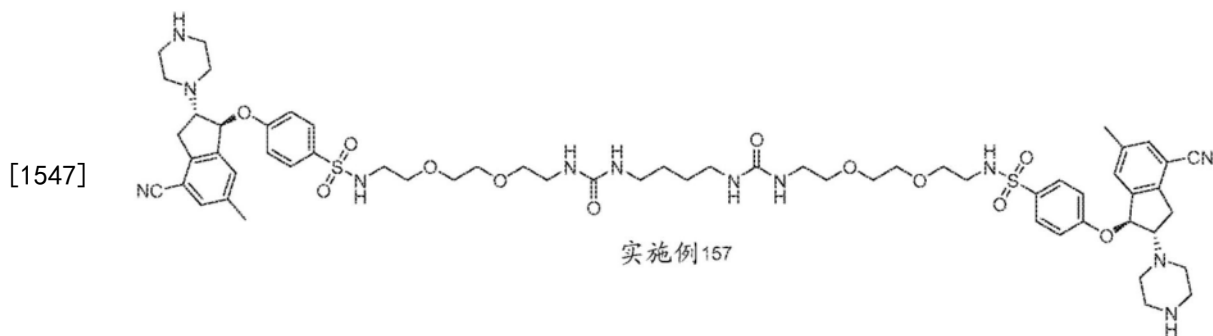
[1542] 步骤B:代表性程序(实施例155):将TFA(150μL,1.95mmol,69当量)添加到4-((1S,2S)-1-(4-(N-(19-((4-(((1S,2S)-2-(4-(叔丁氧羰基)哌嗪-1-基)-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯基)磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基)氨磺酰基)苯氧基)-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-2-基)哌嗪-1-羧酸叔丁酯(45mg, 0.028mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。将混合物搅拌4小时(通过LCMS确定完成)。在真空下移除挥发物,将残留物溶解在4:1MeCN:H₂O中,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,50*250mm,10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN, 50分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。实施例155收集以50%MeCN洗脱的产物25mg (55%),为白色固体。LCMS:保留时间2.40分钟。MS: [M/2+H]⁺ 577.3。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ 7.86(d, J=9.0Hz, 4H), 7.76(d, J=1.9Hz, 2H), 7.47-7.44(m, 2H), 7.31(d, J=9.0Hz, 4H), 6.08-6.04(m, 2H), 3.78-3.67(m, 1H), 3.61-3.43(m, 21H), 3.40-3.32(m, 2H), 3.27(s, 4H), 3.22(t, J=5.2Hz, 10H), 3.16-3.08(m, 1H), 3.05(s, 5H), 2.93-2.77(m, 8H)。

[1543] 实施例156:4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺



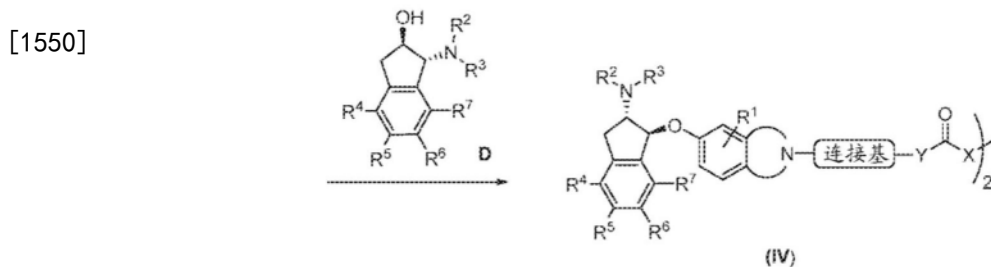
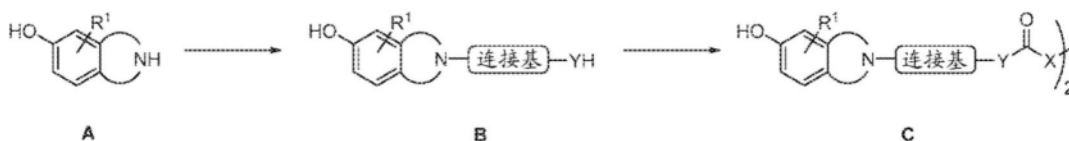
[1545] 经由使用包括硫酸或氯化氢在内的质子酸或含水碱如氢氧化钠,通过实施例41的受控水解制备标题化合物。

[1546] 实施例157:4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺



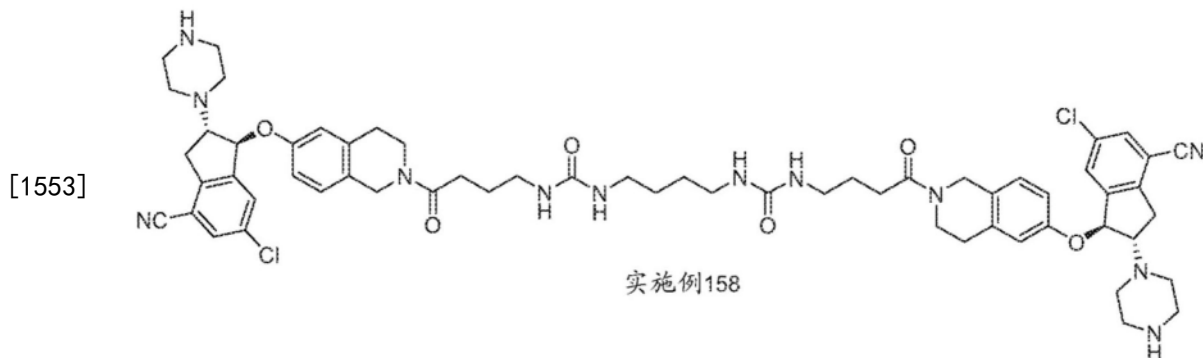
[1548] 以4-甲基-2-溴苯甲醛或类似的适当起始物开始,通过与产生实施例41相同的程序制备标题化合物。

[1549] 合成双环类似物的方案:



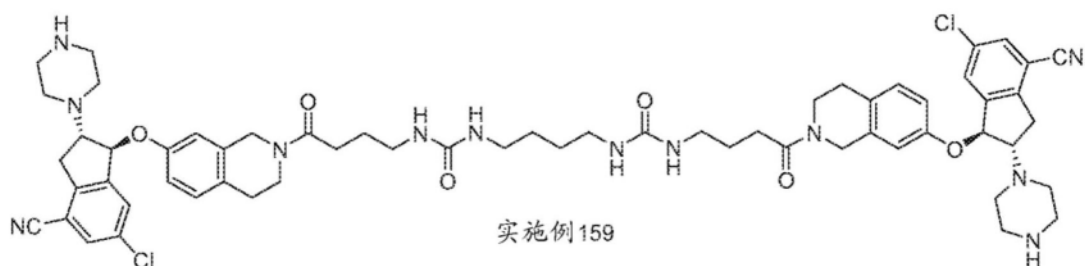
[1551] 根据合成双环类似物的一般方案,由起始物如苯酚A制备结构(IV)的化合物。在有或没有酚氧保护的情况下,使用本领域技术人员已知的碱或偶联剂,经由用合适的试剂如烷基卤化物、羧酸、异氰酸酯等进行烷基化或酰化制备化合物B。随后,使含有反应性或掩蔽取代基Y的化合物B的连接基与双官能试剂如1,4-二异氰酸根合丁烷等反应以产生二聚物C。通过在Mitsunobu条件下用重氮羧酸盐试剂(DEAD、DIAD等)和三苯基膦将C与D偶联或在碱存在下通过甲磺酰化/置换产生结构(IV)的化合物。

[1552] 实施例158: 1,1'- (丁烷-1,4-二基) 双[3- (4- [6- ([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2- (哌嗪-1-基) -2,3-二氢-1H-茚-1-基] 氧基) -3,4-二氢异喹啉-2 (1H) -基] -4-氧代丁基) 脲]



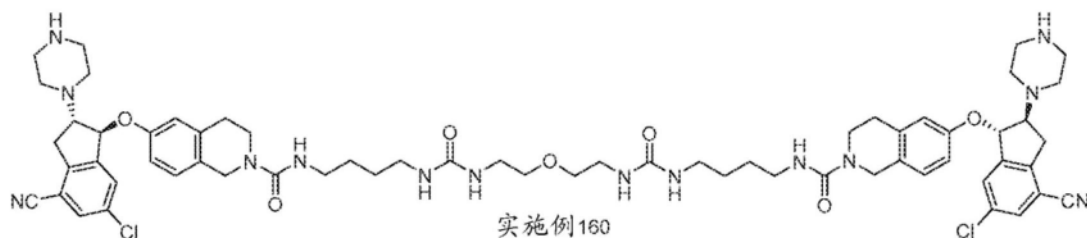
[1554] 实施例159: 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基)脲]

[1555]



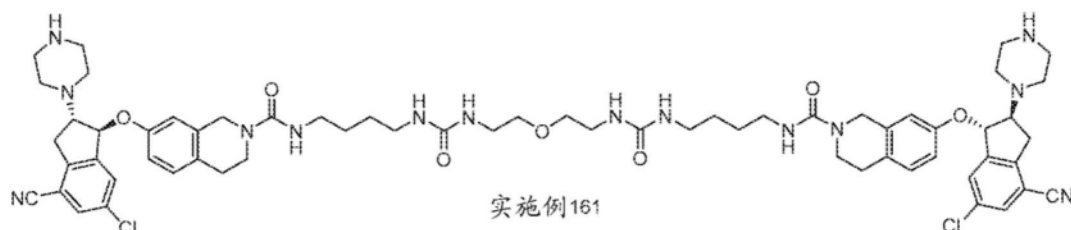
[1556] 实施例160:N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(吡嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺]

[1557]



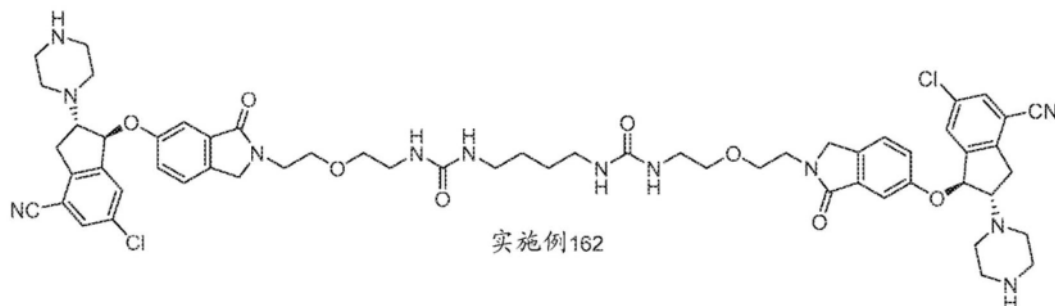
[1558] 实施例161:N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(吡嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺]

[1559]



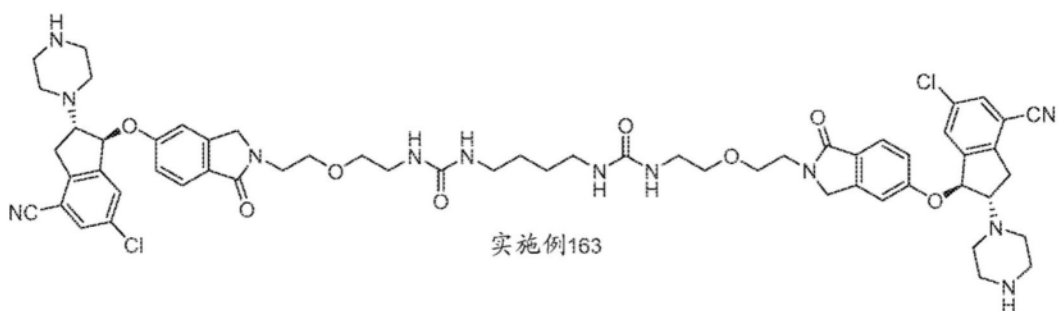
[1560] 实施例162:1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(吡嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基]乙氧基)乙基]脲)

[1561]



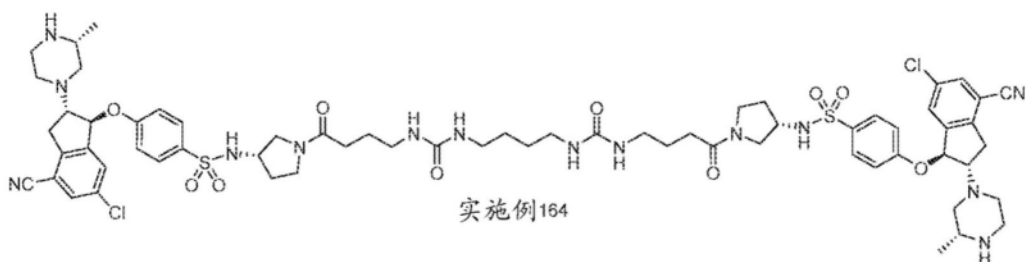
[1562] 实施例163:1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(吡嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吲哚啉-2-基]乙氧基)乙基]脲)

[1563]



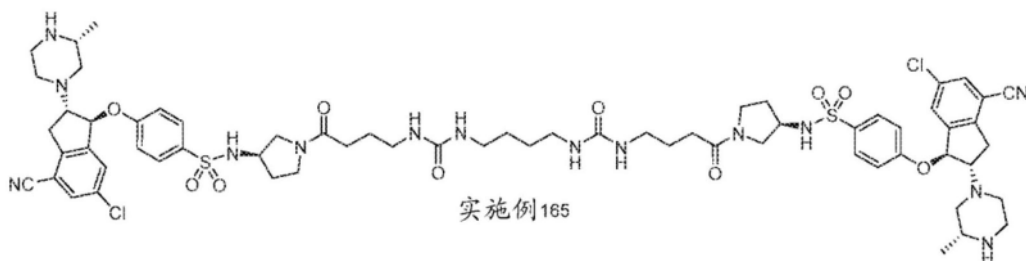
[1564] 实施例164: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(18-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺

[1565]



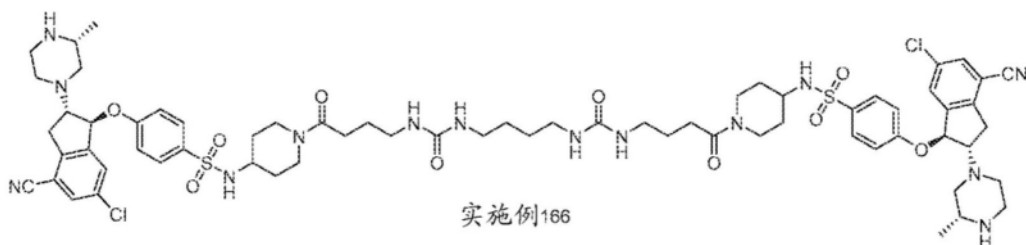
[1566] 实施例165: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(18-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺

[1567]



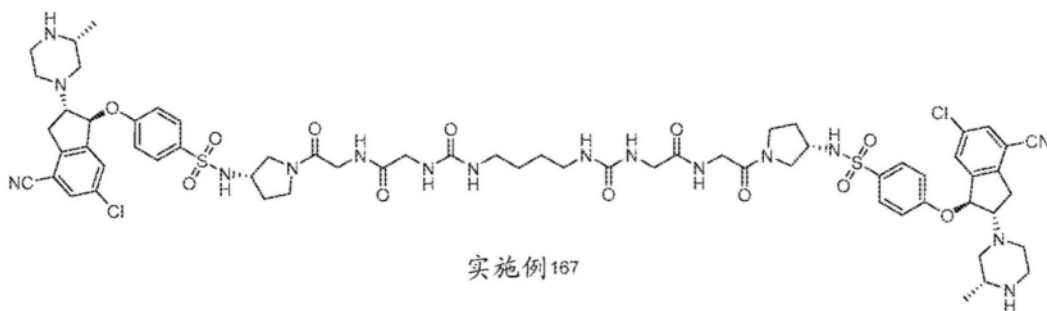
[1568] 实施例166: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 哌啶-4-基]苯磺酰胺

[1569]



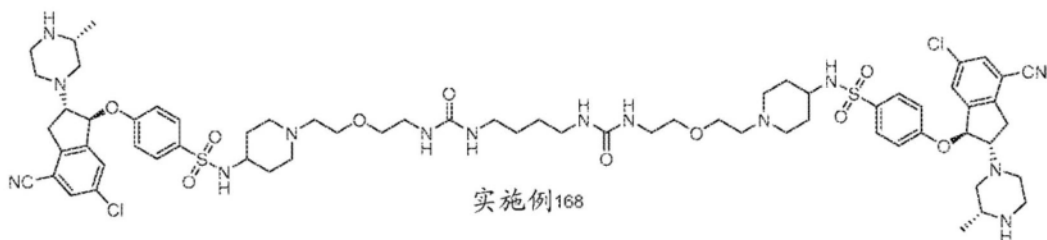
[1570] 实施例167: N^1, N^{14} -双(2-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺

[1571]



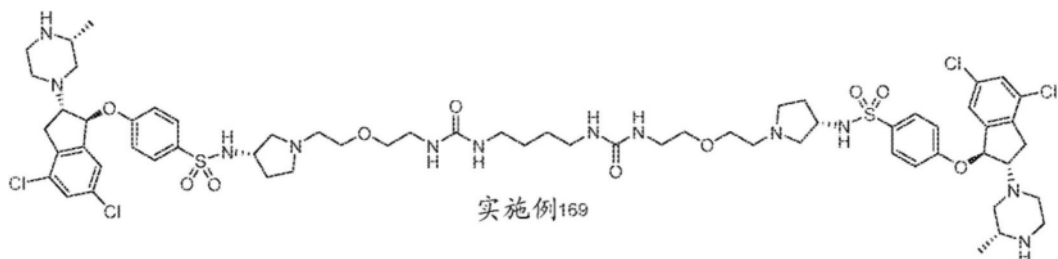
[1572] 实施例168: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 哌啶-4-基]苯磺酰胺

[1573]



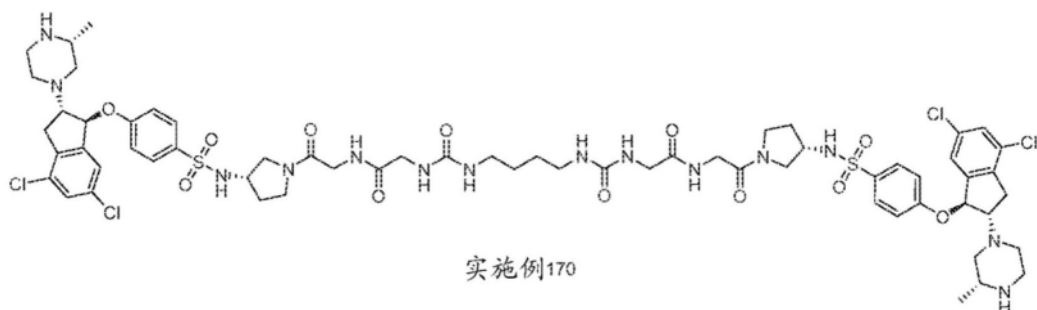
[1574] 实施例169: 4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺

[1575]



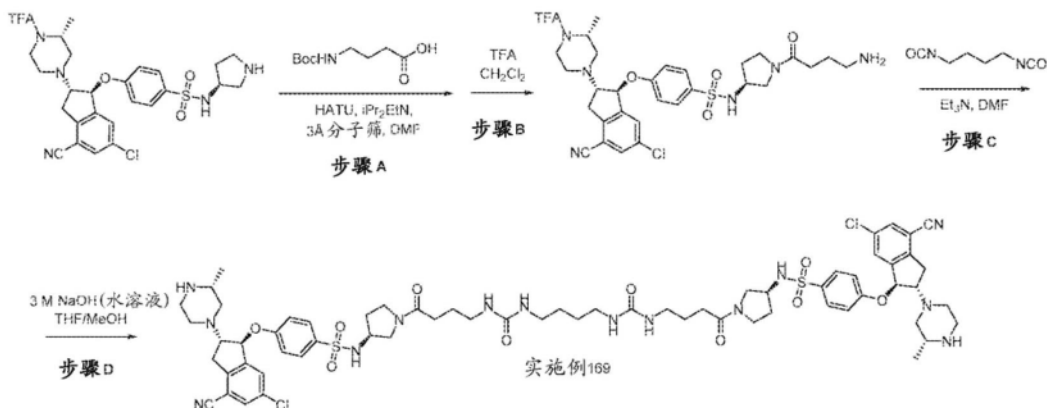
[1576] 实施例170: N¹,N¹⁴-双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺

[1577]



[1578] 实施例171: 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧

代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺。



[1579]

[1580] 步骤A:将4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)苯磺酰胺(通过类似于INT-SLC5的程序制备,200mg,0.33mmol)、4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(100mg,0.49mmol,1.5当量)、HATU(247mg,0.65mmol,2当量)和粉碎的分子筛(3Å)悬浮在二甲基甲酰胺(1.0mL)中,然后在室温下添加二异丙基乙胺(226μL,1.3mmol,4当量)。将混合物在室温下搅拌30分钟,此时通过LC/MS确定反应完成。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用DCM:MeOH 0至8%纯化残留物。以~6% MeOH洗脱产物;收集到250mg(97%)棕褐色固体。LC/MS:保留时间4.06分钟。MS(m/z):[M+H]⁺ 797.2。

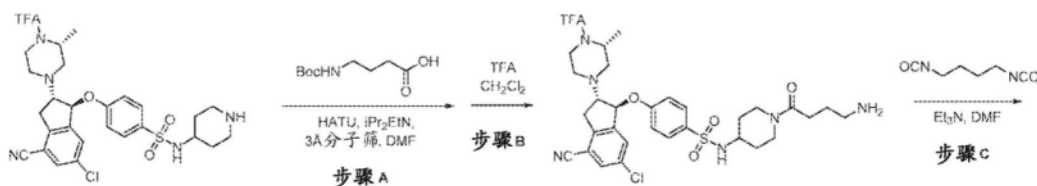
[1581] 步骤B:将TFA(190μL,2.5mmol,8.0当量)添加到4-((S)-3-(4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(250mg,0.31mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌16h,然后在真空下浓缩(TFA与DCE共沸),得到粗产物(理论上0.31mmol),为白色泡沫状物,其不经纯化用于下一步。LCMS:保留时间3.22分钟。MS(m/z):[M+H]⁺ 697.2。

[1582] 步骤C:将1,4-二异氰酸根合丁烷(18.6mg,0.13mmol,0.43当量)添加到2N-((S)-1-(4-氨基丁酰基)吡咯烷-3-基)-4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯磺酰胺(216mg,0.31mmol)在DMF(1.0mL)和Et₃N(213μL,1.54mmol,5当量)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4h,用H₂O/MeCN稀释,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,19*150mm,10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(20.0% CH₃CN,40分钟内达到80.0%);检测器,UV 214nm。以~77% MeCN洗脱产物。此程序得到170.1mg(83%)标题化合物,为白色固体。LC/MS:保留时间4.31分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 767.3。

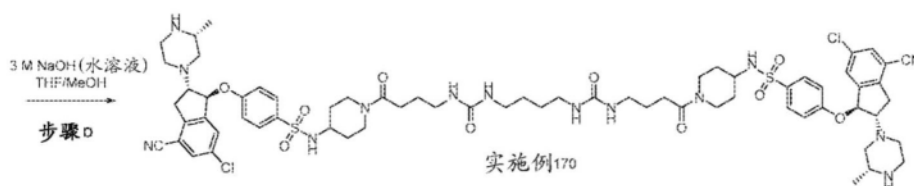
[1583] 步骤D:将3M NaOH水溶液(185μL,0.55mmol,5.0当量)添加到(S,S,R)-N,N'-((3S,3'S)-1,1'-(6,13-二氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷-1,18-二酰基)双(吡咯烷-3,1-二基))双(4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯磺酰胺)(170mg,0.11mmol)在THF/甲醇(0.9:0.1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4h-通过LC/MS确定完成。将反应混合物在H₂O/MeCN中稀释,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,19*150mm,10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。以

~48% MeCN洗脱产物。此程序得到124mg (72%) 标题化合物,为白色固体。LC/MS:保留时间2.9分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 671.3。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.92-7.83 (m, 4H), 7.76 (s, 2H), 7.49-7.45 (m, 2H), 7.37-7.25 (m, 4H), 6.09-6.05 (m, 2H), 3.86-3.69 (m, 2H), 3.34 (dd, $J=14.5, 6.4$ Hz, 19H), 3.11 (t, $J=8.6$ Hz, 22H), 2.69-2.55 (m, 1H), 2.41-2.04 (m, 1H), 1.98-1.62 (m, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.28 (dd, $J=6.5, 3.7$ Hz, 7H)。

[1584] 实施例172: 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 哌啶-4-基]苯磺酰胺。



[1585]



[1586] 步骤A: 将4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)-N-(哌啶-4-基)苯磺酰胺(通过类似于INT-SLC5的程序制备,170mg,0.27mmol)、4-((叔丁氧羰基)氨基)丁酸(83mg,0.40mmol,1.5当量)、HATU(206mg,0.54mmol,2当量)和粉碎的分子筛(3Å)悬浮在二甲基甲酰胺(1.0mL)中,然后在室温下添加二异丙基乙胺(190μL,1.1mmol,4当量)。将反应混合物在室温下搅拌1h-通过LC/MS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用DCM:MeOH 0至8%纯化残留物。以~6% MeOH洗脱产物;收集到210mg (96%) 棕褐色固体。LC/MS:保留时间4.11分钟。MS (m/z): $[M+H]^+$ 811.2。

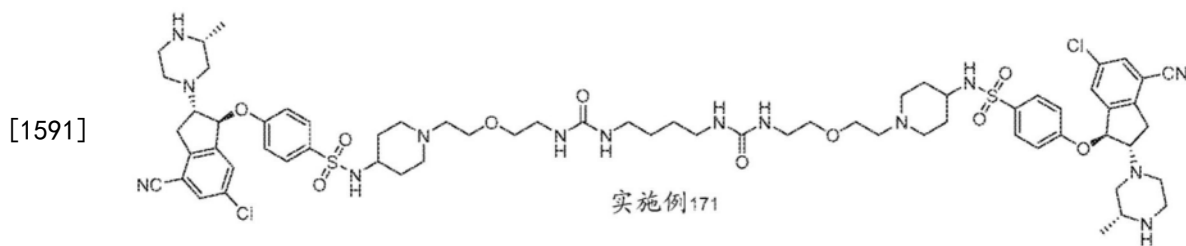
[1587] 步骤B: 将TFA(160μL,2.06mmol,8.0当量)添加到4-4-4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯基磺酰胺基)哌啶-1-基)-4-氧代丁基)氨基甲酸叔丁酯(210mg,0.26mmol)在DCM(1.0mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌18h,然后在真空下浓缩(TFA与DCE共沸),得到粗产物(理论上0.26mmol),为白色泡沫状物,其不经纯化用于下一步。LCMS:保留时间3.24分钟。MS (m/z): $[M+H]^+$ 711.2。

[1588] 步骤C: 将1,4-二异氰酸根合丁烷(15.1mg,0.11mmol,0.43当量)添加到N-(1-(4-氨基丁酰基)哌啶-4-基)-4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯磺酰胺(180mg,0.25mmol)在DMF(0.8mL)和Et₃N(175μL,1.26mmol,5当量)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌4h,用H₂O/MeCN稀释,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,19*150mm,10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(20.0% CH₃CN,40分钟内达到80.0%);检测器,UV 214nm。以

~77% MeCN洗脱产物。此程序得到145mg (86%) 标题化合物,为白色固体。LC/MS:保留时间4.37分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 781.3。

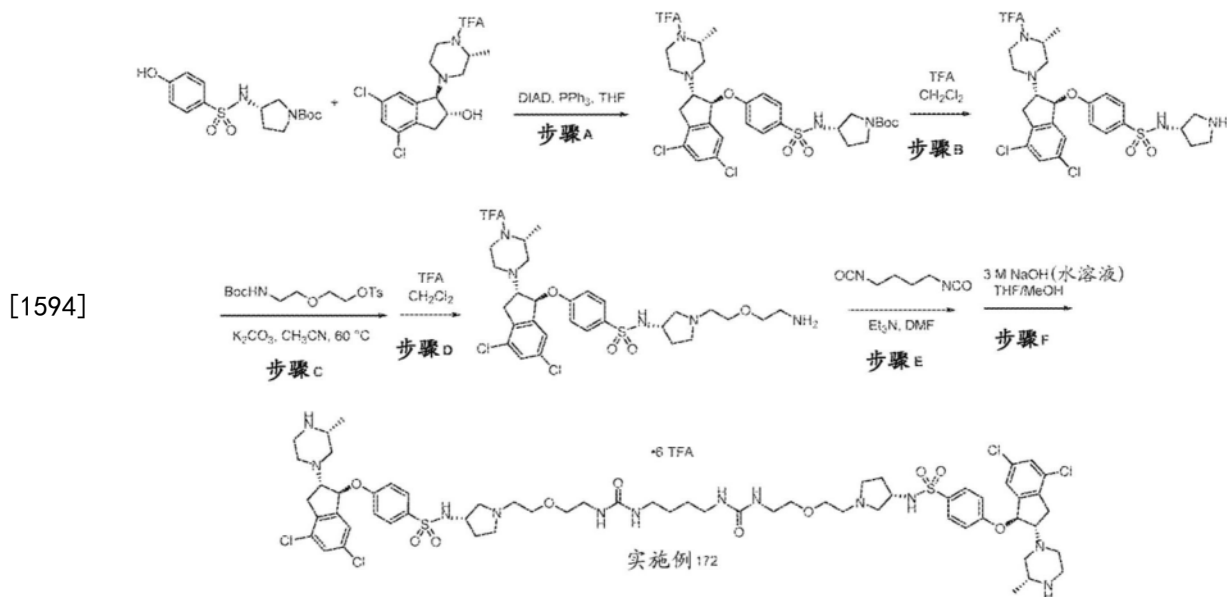
[1589] 步骤D:将3M NaOH水溶液(185 μ L,0.55mmol,6.0当量)添加到(S,S,R)-N,N'-(1,1'-(6,13-二氧化-5,7,12,14-四氮杂十八烷-1,18-二酰基)双(哌啶-4,1-二基))双(4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯磺酰胺)(145mg,0.9mmol)在THF/甲醇(0.9:0.1mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h-通过LC/MS确定完成。将反应混合物在H₂O/MeCN中稀释,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD,19*150mm,10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。以~48% MeCN洗脱产物。此程序得到108.8mg (73%) 标题化合物,为白色固体。LC/MS:保留时间2.93分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 685.3。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.88(d,J=8.9Hz,4H),7.76(d,J=1.9Hz,2H),7.44(s,2H),7.31(d,J=8.9Hz,4H),6.06(s,2H),4.24-4.16(m,1H),3.84-3.70(m,3H),3.41-3.30(m,17H),3.24-3.01(m,15H),2.40-2.30(m,5H),1.85-1.76(m,1H),1.71(d,J=7.2Hz,4H),1.46(s,5H),1.28(d,J=6.6Hz,7H)。

[1590] 实施例173:4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)哌啶-4-基]苯磺酰胺。



[1592] 按照实施例123的程序制备标题化合物。如下纯化残留物:柱,Atlantis Prep T3 OBD,19*150mm,10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(10.0% CH₃CN,40分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。以~43% MeCN洗脱产物。此程序得到28mg (41%) 标题化合物,为白色固体。LCMS:保留时间1.89分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 687.3。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.89(d,J=9.0Hz,4H),7.78-7.75(m,2H),7.45-7.42(m,2H),7.37-7.23(m,4H),6.11-6.02(m,2H),3.80-3.67(m,8H),3.61-3.47(m,10H),3.32(dd,J=10.3,7.5Hz,18H),3.12(d,J=8.8Hz,18H),2.69-2.57(m,1H),2.37-2.28(m,1H),2.08-1.94(m,6H),1.88-1.74(m,2H),1.53-1.39(m,4H),1.28(d,J=6.6Hz,6H)。

[1593] 实施例174:4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺。



[1595] 步骤A: 将(S)-3-(4-羟苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(0.47g, 1.37mmol, 1.1当量)、1-((R)-4-((1R,2R)-4,6-二氯-2-羟基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(800mg, 1.1mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌16h,通过蒸发移除DCM,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物:柱,Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN, 50分钟内达到70.0%);检测器,UV 214nm。以~65% MeCN洗脱产物。将收集的级分在真空下浓缩,用固体NaHCO₃(pH 9)中和,并用9:1CHCl₃:IPA(3x40mL)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到500mg(73%)产物,为白色固体。LCMS:保留时间2.95分钟。MS(m/z): [M+H]⁺ 621.2。

[1596] 步骤B: 将TFA(1.0mL, 12.9mmol, 11.7当量)添加到(S)-3-(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯(800mg, 1.1mmol)在DCM(5.0mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌16h,通过蒸发移除DCM,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物:柱,Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(30.0% CH₃CN, 50分钟内达到70.0%);检测器,UV 214nm。以~65% MeCN洗脱产物。将收集的级分在真空下浓缩,用固体NaHCO₃(pH 9)中和,并用9:1CHCl₃:IPA(3x40mL)萃取。将合并的有机物用盐水(40mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到500mg(73%)产物,为白色固体。LCMS:保留时间2.95分钟。MS(m/z): [M+H]⁺ 621.2。

[1597] 步骤C: 将4-甲基苯磺酸2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)乙酯(126mg, 0.35mmol, 1.1当量)、4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)苯磺酰胺(200mg, 0.32mmol)和K₂CO₃(89mg, 0.64mmol, 2当量)在MeCN(2.0mL)中混合,并将混合物在55°C下搅拌16h,实现大约50%转化率(LCMS)。添加DMF(0.5mL),并在60°C下再搅拌浆料24h,实现完全转化。将反应混合物过滤,并通过硅胶柱用DCM:MeOH(0至10%)纯化残留物。收集到产物144mg(56%),为白色泡沫状物。LCMS:保留时间3.3分钟。MS(m/z): [M+H]⁺ 808.25。

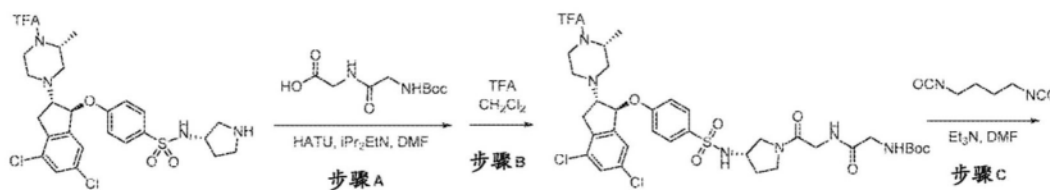
[1598] 步骤D: 将TFA(150 μ L, 1.95mmol, 11当量)添加到(2-(2-((S)-3-(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氧基)

苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯(145mg, 0.18mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌15h,然后在真空下浓缩。将残留物溶解在水(5mL)中,并用固体NaHCO₃(pH~8)中和。将水层用EtOAc(3x10 mL)萃取。将有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到120mg(95%)所需产物。LCMS:保留时间2.43分钟。MS(m/z):[M+H]⁺ 708.2。

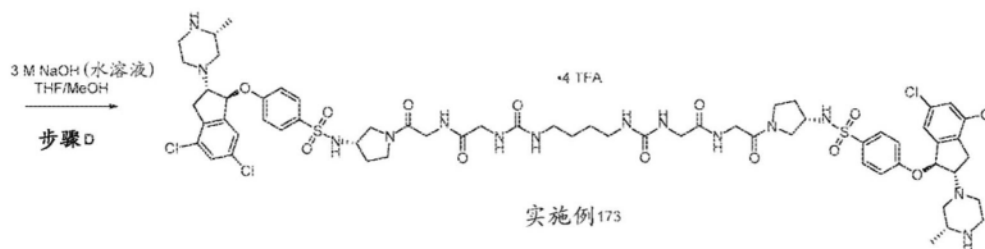
[1599] 步骤E:将1,4-二异氰酸根合丁烷(10mg, 0.071mmol, 0.42当量)在DMF(0.1mL)中的溶液添加到N-((S)-1-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)吡咯烷-3-基)-4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯磺酰胺(120mg, 0.17mmol)在DMF(0.4mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌2h,在真空下浓缩,并通过硅胶柱DCM:85DCM/15MeOH/5Et₃N(0至10%)纯化残留物。以~85%的极性溶剂洗脱产物。收集到150mg(理论上110mg,未完全干燥)产物,为白色泡沫状物。LCMS:保留时间3.56分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 778.3。

[1600] 步骤F:将3M NaOH水溶液(400μL, 1.2mmol, 17当量)添加到(S,S,R)-N,N'-((3S,3'S)-1,1'-(7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十碳烷-1,20-二基)双(吡咯烷-3,1-二基))双(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯磺酰胺)(110mg, 0.071mmol)在MeOH(1mL):THF(0.5mL)中的溶液中。添加是在2h内分次进行的(130+130+240μL),以LCMS监测反应进程。2.5h后,通过LCMS确定反应完成。用4N HCl(pH~2)淬灭反应,在真空下移除挥发物,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物:柱,Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(20.0% CH₃CN, 50分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。收集到127.7mg(88%)白色固体。124.7mg记录为NTX-0010630皮重:4.9286。LCMS:保留时间1.89分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 682.3。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ7.87(s, 4H), 7.43-7.41(m, 2H), 7.33(d, J=9.0Hz, 5H), 7.11-7.09(m, 2H), 6.07-6.04(m, 2H), 3.77-3.70(m, 8H), 3.70-3.62(m, 3H), 3.55-3.49(m, 6H), 3.26-3.06(m, 7H), 2.64(s, 1H), 2.37-2.28(m, 1H), 1.50-1.44(m, 3H), 1.28(d, J=6.6Hz, 6H)。

[1601] 实施例175: N¹, N¹⁴-双(2-[(S)-3-([4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺。



[1602]



[1603] 步骤A:将2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙酰胺基)乙酸(84mg, 0.36mmol, 1.5当量)、4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-

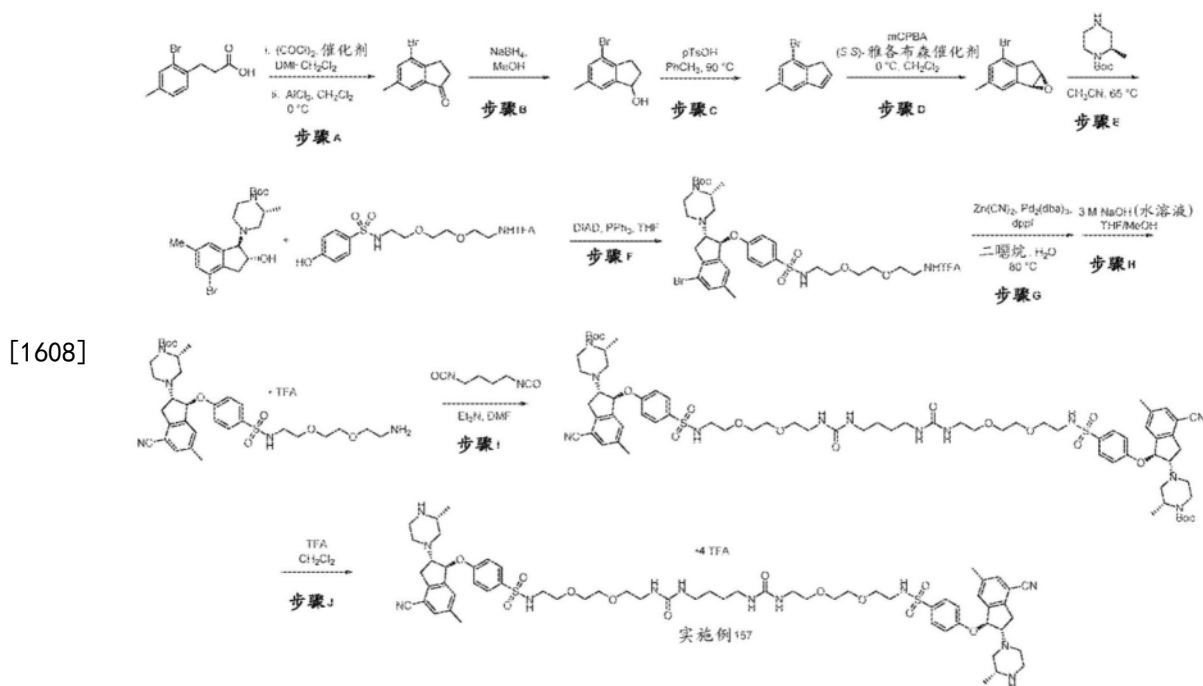
1H-茛-2-基)氧基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)苯磺酰胺(150mg,0.24mmol)和HATU(183mg,0.48mmol,2当量)在DMF(1mL)中混合。添加二异丙基乙胺(170 μ L,0.96mmol,4当量),并将混合物搅拌15分钟-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶柱用DCM:MeOH(0至10%)纯化残留物;收集到220mg(>100%,未干燥)产物,为略带黄色的固体。LCMS:保留时间3.50分钟。MS(m/z):[M+H]⁺ 835.2。

[1604] 步骤B:将TFA(300 μ L,3.9mmol,16当量)添加到(2-((2-((S)-3-(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)氨基)-2-氧代乙基)氨基甲酸叔丁酯(理论上200mg,0.24mmol)在DCM(2mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1h-通过LCMS确定完成。通过蒸发移除挥发物,将残留物溶解在水(20mL)中,并用固体NaHCO₃(pH 9)中和。将溶液用EtOAc(2x20mL)、然后用9:1CHCl₃:IPA(2x20mL)萃取[化合物大部分进入EtOAc]。将合并的有机层经Na₂SO₄干燥,过滤并浓缩,得到173mg(98%)产物,为棕褐色泡沫状物。LCMS:保留时间2.89。MS(m/z):[M+H]⁺735.2。

[1605] 步骤C:将1,4-二异氰酸根合丁烷(14.5mg,0.10mmol,0.45当量)在DMF(0.14mL)中的溶液添加到2-氨基-N-(2-((S)-3-(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)乙酰胺(170mg,0.23mmol)在DMF(0.5mL)中的溶液中。将反应混合物搅拌0.5h-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用DCM:8.5DCM/1.5MeOH/0.5Et₃N(0至65%)纯化残留物。以60%的极性溶剂洗脱产物,收集到200mg(理论上165mg)白色泡沫状物。LC/MS:保留时间3.28分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 782.3。

[1606] 步骤D:将3M NaOH水溶液(100 μ L,0.3mmol,3当量)添加到N¹,N¹⁴-双(2-((S)-3-(4-(((1S,2S)-4,6-二氯-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯基磺酰胺基)吡咯烷-1-基)-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四碳烷-1,14-二酰胺(165mg,0.1mmol)在THF:MeOH 0.6:0.07mL中的溶液中。1h后,经接下来的2小时分两次添加另外的NaOH(300 μ L)和MeOH(200 μ L)。1h后反应完成。用4N HCl(pH~2)淬灭反应,在真空下移除挥发物,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物:柱,Atlantis Prep T3 OBD,50*250mm,10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(20.0% CH₃CN,50分钟内达到60.0%);检测器,UV 214nm。收集到92mg(48%)白色固体。90.6mg记录为NTX-0010628皮重:4.9269。LCMS:保留时间2.5分钟。MS(m/z):[M/2+H]⁺ 709.3。¹H NMR(甲醇-d₄,400MHz) δ 7.91-7.80(m,4H),7.43-7.37(m,2H),7.30(s,4H),7.16-7.10(m,2H),6.07-6.00(m,2H),3.94-3.89(m,3H),3.79(d,J=4.9Hz,5H),3.59-3.50(m,4H),3.13(s,14H),1.53-1.45(m,4H),1.25(d,J=6.6Hz,6H)。

[1607] 实施例176:4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺。



[1609] 步骤A: 将3-(2-溴-4-甲基苯基)丙酸 (2.4g, 9.9mmol) 溶解在DCM (12mL) 和DMF (0.1mL, 1.3mmol, 0.13当量) 中。经7分钟滴加草酰氯 (1.7mL, 19.7mmol, 2当量)。将反应混合物在室温下在N₂下搅拌1.5h (LCMS显示没有起始物)。将反应混合物在真空下浓缩至原始体积的1/3, 并经5分钟添加到预冷却的AlCl₃ (1.7g, 12.8mmol, 1.3当量) 在DCM (10mL) 中的悬浮液中, 保持内部温度<5°C。将反应混合物在3-5°C下搅拌20分钟, 之后移除冰浴, 并将混合物再搅拌20分钟-通过LCMS确定完成。通过在冷却下缓慢添加冷的3M HCl水溶液 (20mL) 将反应混合物淬灭。将溶液用DCM (3x25mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x25mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩。将残留的固体悬浮在己烷中并通过过滤收集-产物2.0g (90%), 白色固体; LCMS、NMR良好。通过硅胶色谱法己烷:EtOAc (0至15%) 纯化滤液, 得到0.1g产物。LCMS: 保留时间2.75分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 225.0。

[1610] 步骤B: 向含4-溴-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-酮 (2.1g, 9.3mmol) 的甲醇 (23mL) 中添加NaBH₄ (320mg, 8.45mmol, 0.9当量), 随着添加变得均匀。10分钟后, 反应完成 (LCMS) 并将溶剂蒸发。将残留物在40mL水中浆化, 并用EtOAc (3x35mL) 萃取。将合并的有机层用盐水 (2x30mL) 洗涤, 经Na₂SO₄干燥, 过滤并浓缩为2.1g (99%) 白色固体。LCMS和NMR良好。将粗品直接用于下一步。LCMS: 保留时间2.49分钟。MS (m/z): [M-H₂O+H]⁺ 209.0。

[1611] 步骤C: 将4-溴-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-醇 (2.1g, 9.2mmol) 悬浮在甲苯 (10mL) 中, 在室温下添加pTsOH·H₂O (175mg, 0.92mmol, 0.1当量), 并将混合物加热到90°C (内部)。将反应混合物在90°C下搅拌20分钟-通过LCMS确定完成。冷却后添加EtOAc (30mL), 并将所得溶液用盐水 (2x 15mL) 洗涤。将有机相经Na₂SO₄干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到1.8g粗产物, 为带黄色的油状物。NMR和LCMS显示为2种化合物的混合物, 它们通过硅胶色谱法用己烷 (2根长柱) 进行分离。所需产物-茚首先洗脱, 得到600mg (31%) 无色液体。保留时间3.6分钟, 无离子化, NMR确认了结构。

[1612] 步骤D: 将7-溴-5-甲基-1H-茚 (0.6g, 2.86mmol) 溶解在DCM (18mL) 中, 并用吡啶1-氧化物 (1.35g, 14.3mmol, 5当量) 在DCM (10mL) 中的溶液、接着用(S,S)-雅各布森催化剂

(Sigma-Aldrich 404454, CAS 135620-04-1) 处理。将混合物冷却到0℃并搅拌15分钟。经10分钟分3次添加mCPBA (0.98g, 5.72mmol, 2当量)。将反应混合物在0℃下再搅拌一小时(通过TLC确定完成)。用3M NaOH水溶液(8mL)将反应混合物淬灭,分离有机层,并将水层用己烷(2x 20mL)萃取。将合并的有机层用水(20mL)和盐水(20mL)洗涤,经Na₂SO₄干燥,过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法用己烷:DCM(0至40%)纯化残留物,得到320mg (50%) 成比例消旋的(scalemic)环氧化物,其不经拆分用于下一步。

[1613] 步骤E:将5-溴-3-甲基-6,6a-二氢-1aH-茚并[1,2-b]环氧乙烯(300mg, 1.33mmol) [来自环氧化步骤的成比例消旋物质]和(R)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(318mg, 1.59mmol, 1.2当量)在MeCN(4mL)中混合,并在65℃下加热16h。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc(0至40%)纯化残留物:收集到260mg (46%) 产物,为棕褐色泡沫状物。NMR显示存在其它非对映体(~10%)。LCMS:保留时间2.36分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 425.1。

[1614] 步骤F:将(R)-4-((1R,2R)-4-溴-2-羟基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.2g, 0.47mmol)、2,2,2-三氟-N-(2-(2-(2-(4-羟苯基磺酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)乙酰胺(0.2g, 0.51mmol, 1.1当量)和Ph₃P(0.18g, 0.7mmol, 1.5当量)溶解在THF(1.2mL)中,并在N₂下将混合物在40℃下加热15分钟。在5分钟内滴加偶氮二羧酸二异丙酯(0.15mL, 0.75mmol, 1.6当量)在THF(0.4mL)中的溶液。将反应混合物再搅拌20分钟-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc(0至70%)纯化残留物,得到0.35g (92%) 产物,为白色泡沫状物。NMR和LCMS显示有来自先前步骤的其它非对映体杂质。LCMS主要非对映体:保留时间3.44分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 807.2。

[1615] 步骤G:将(R)-4-((1S,2S)-4-溴-6-甲基-1-(4-(N-(2-(2-(2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨磺酰基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(0.35g, 0.43mmol)和Zn(CN)₂(30.4mg, 0.26mmol, 0.6当量)溶解在NMP(1.5mL)中,鼓N₂泡通过溶液,然后添加(Ph₃P)₄Pd(50mg, 0.04mmol, 0.1当量)。将反应混合物在N₂和100℃下搅拌3h。将反应混合物在水(10mL)中稀释,并将悬浮液用EtOAc(3x15mL)萃取。将合并的有机物用盐水(3x7mL)洗涤,用Na₂SO₄干燥,在真空下浓缩,并通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc(0至100%)纯化残留物,收集到0.25g (77%) 产物,为白色泡沫状物。LCMS:主要非对映体3.13分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 754.3。

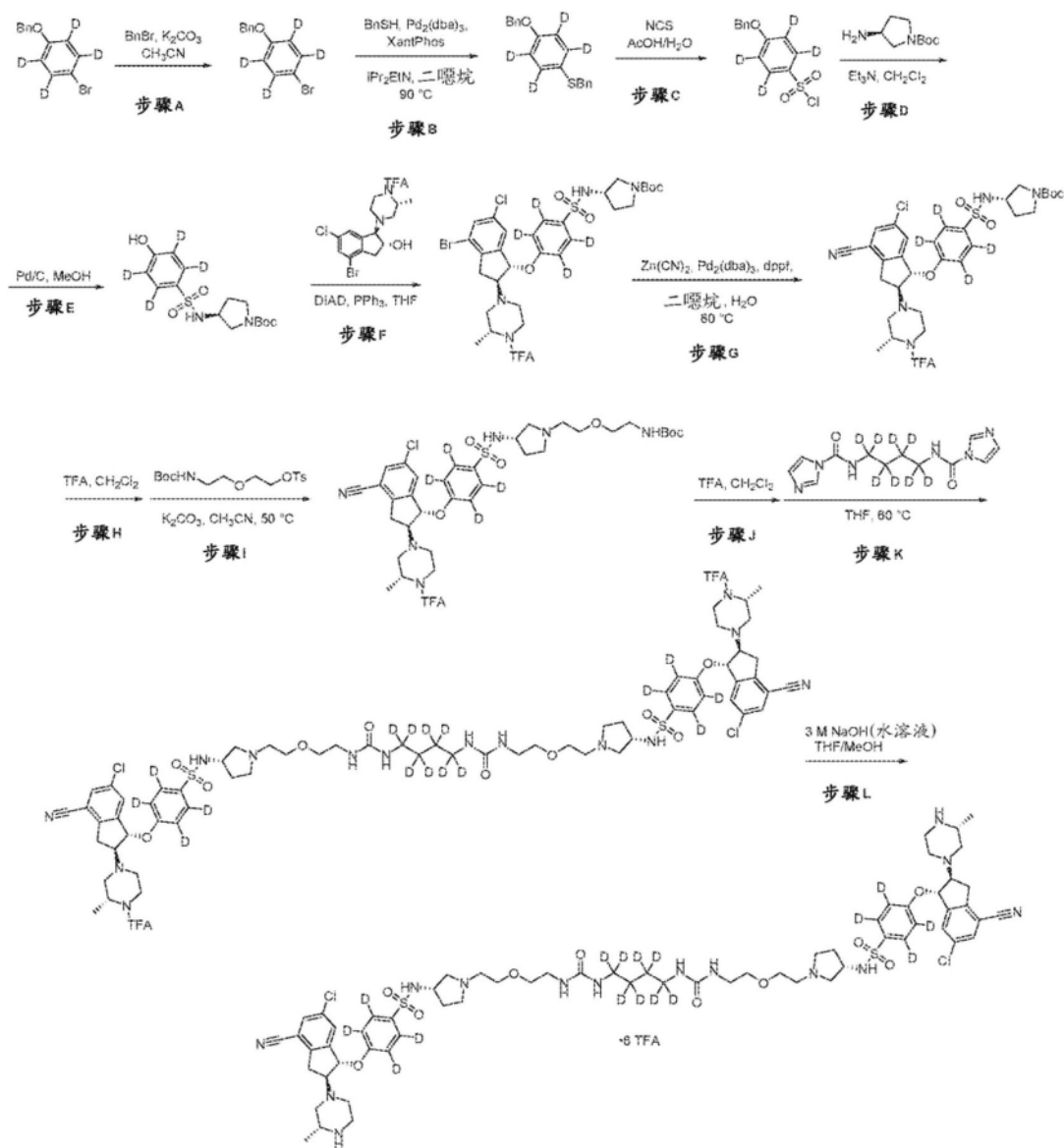
[1616] 步骤H:将3M NaOH水溶液(300μL, 0.9mmol, 2.7当量)添加到(R)-4-((1S,2S)-4-氰基-6-甲基-1-(4-(N-(2-(2-(2-(2,2,2-三氟乙酰胺基)乙氧基)乙氧基)乙基)氨磺酰基)苯氧基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸叔丁酯(250mg, 0.33mmol)在MeOH(1.2mL):THF(0.3mL)中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌1.5h-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩,将残留物溶解在MeCN/H₂O中,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10μm;流动相,水(0.1% TFA)和CH₃CN(25.0% CH₃CN)等度10分钟,然后20分钟内达到60.0%;检测器,UV 214nm。收集到245mg (96%) 白色固体。LCMS:保留时间2.43分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 658.3。

[1617] 步骤I:将三乙胺(100μL, 0.72mmol, 4.3当量)添加到(R)-4-((1S,2S)-1-(4-(N-(2-(2-(2-氨基乙氧基)乙氧基)乙基)氨磺酰基)苯氧基)-4-氰基-6-甲基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-2-甲基哌嗪-1-羧酸2,2,2-三氟乙酸叔丁酯(130mg, 0.17mmol, 1当量)在DMF

(0.5mL) 中的溶液中。添加1,4-二异氰酸根合丁烷(9.5mg, 0.067mmol, 0.4当量) 在DMF (0.1mL) 中的溶液。将反应混合物在室温下搅拌20分钟-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法DCM:85DCM/15MeOH/5Et₃N(0至90%) 纯化残留物。收集到150mg产物(未完全干燥), 为白色固体。LCMS: 保留时间3.64分钟。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 728.4。

[1618] 步骤J: 将(2R,2'R)-4,4'-((1S,1'S,2S,2'S)-((((26-(氢磺酰基氨基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基)氨基)磺酰基)双(4,1-亚苯基))双(氧基))双(6-氰基-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-2,1-二基))双(2-甲基哌嗪-1-羧酸)二叔丁酯(100mg, 0.68mmol) 溶解在DCM(0.5mL) 中, 然后添加TFA(200μ, 2.61mmol, 38当量)。将反应混合物搅拌2h-通过LCMS确定完成。将反应混合物浓缩, 并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物: 柱, Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10um; 流动相, 水(0.1% TFA) 和CH₃CN(20.0-60.0%CH₃CN); 检测器, UV 214nm。收集到84mg (72%) 白色固体。LCMS: 保留时间2.36分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 628.3。¹H NMR(甲醇-d₄, 400MHz) δ7.85(d, J=9.0Hz, 4H), 7.51(s, 2H), 7.30(t, J=5.9Hz, 7H), 6.05-6.00(m, 2H), 3.72-3.64(m, 1H), 3.55(dd, J=6.2, 1.6Hz, 9H), 3.49(td, J=5.5, 2.8Hz, 9H), 3.39-3.30(m, 5H), 3.20-3.00(m, 19H), 2.68-2.58(m, 1H), 2.31(s, 9H), 1.45(s, 4H), 1.28(d, J=6.6Hz, 6H)。

[1619] 实施例177: 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}(2,3,5,6-²H₄) 苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}(2,3,5,6-²H₄) 苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4-²H₈) 丁基)脲



[1620]

[1621] 步骤A:将4-溴苯酚-2,3,5,6-d₄ (300mg, 1.69mmol, 1当量) 溶解在乙腈 (5mL) 中。在搅拌的同时添加粉状碳酸钾 (0.39g, 2.8mmol, 1.6当量), 接着滴加苄基溴 (0.24mL, 2.0mmol, 1.2当量)。在氮气下将混合物剧烈搅拌过夜 (6h后 ~90%转化率)。将反应混合物过滤, 并将滤液在真空下浓缩, 得到粗产物, 为白色固体, 其不经纯化用于下一步。LCMS: 保留时间3.52分钟, 没有离子化。

[1622] 步骤B:将粗1-(苄氧基)-4-溴苯-2,3,5,6-d₄ (450mg, 1.69mmol, 1当量)、Pd₂(dba)₃ (38.4mg, 0.042mmol, 0.025当量) 和xantphos (48.6mg, 0.084mmol, 0.05当量) 溶解在二噁烷 (6.7mL) 和iPr₂EtN (0.58mL, 3.38mmol, 2当量) 中。将溶液用N₂脱气, 将小瓶密封, 并添加BnSH (0.2mL, 1.69mmol, 1当量)。将反应混合物在90℃下搅拌5h, 在真空下浓缩, 并通过硅胶柱用己烷:EtOAc (0至10%) 纯化残留物, 得到310mg (60%) 产物, 为白色固体。LCMS: 保留时间3.84分钟。MS (m/z): [M+H]⁺ 311.5。

[1623] 步骤C:将苄基(4-(苄氧基)苯基-2,3,5,6-d₄) 硫烷 (310mg, 1mmol, 1当量) 悬浮在AcOH/H₂O (7.5:2.5mL) 中。添加NCS (399mg, 3mmol, 3当量), 并将反应混合物在室温下搅拌2h-通过LCMS确定完成。将反应混合物在EtOAc (50mL) 中稀释, 并用饱和NaHCO₃ (2x15 mL)、

盐水 (20mL) 洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到粗产物 (286mg, 理论值), 为白色固体。将该物质不经纯化用于下一步。LCMS: 保留时间3.34分钟, 没有离子化。

[1624] 步骤D: 向粗4-(苄氧基)苯磺酰氯-2,3,5,6- d_4 (理论上0.29g, 1.0mmol) 在DCM (2mL) 中的溶液中添加(S)-3-氨基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.23g, 1.2mmol, 1.2当量) 在DCM (1mL) 中的溶液, 然后添加 Et_3N (0.17mL, 1.2mmol, 1.2当量)。将反应混合物在室温下搅拌20分钟-通过LC/MS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc (0至50%) 纯化残留物, 得到320mg (73%) 产物, 为白色固体。LCMS: 保留时间3.14分钟。MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 459.1。

[1625] 步骤E: 将(S)-3-((4-(苄氧基)苯基)磺酰胺基-2,3,5,6- d_4)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (320mg, 0.73mmol) 和Pd (在碳上10%, 50%湿, 100mg, 0.05mmol) 在MeOH (3.7mL) 中混合。进行真空/ H_2 循环, 并将反应浆料在 H_2 和室温下搅拌2.5h-通过LCMS确定完成。将反应混合物通过硅藻土545垫过滤, 并用EtOAc洗脱。将滤液浓缩, 得到250mg (99%) 产物, 为白色泡沫状物。LCMS: 保留时间2.09分钟。MS (m/z): $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 369.1。

[1626] 步骤F: 在 N_2 下将1-((R)-4-((1R,2R)-4-溴-6-氯-2-羟基-2,3-二氢-1H-茛-1-基)-2-甲基哌嗪-1-基)-2,2,2-三氟乙酮 (289mg, 0.66mmol, 1当量)、*boc*-(S)-3-((4-羟苯基)磺酰胺基-2,3,5,6- d_4)吡咯烷 (250mg, 0.72mmol, 1.1当量) 和三苯基膦 (257mg, 0.98mmol, 1.5当量) 在THF (2.0mL) 中混合, 并在40℃下搅拌15分钟。在5分钟内滴加DIAD (0.2mL, 1.07mmol, 1.6当量) 在THF (0.7mL) 中的溶液。将反应混合物搅拌10分钟-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc (0至50%) 纯化残留物, 得到290mg (58%) 产物, 为白色泡沫状物。LCMS: 保留时间4.05分钟。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 769.15。

[1627] 步骤G: 将溴化物 (270mg, 0.35mmol, 1当量)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (23mg, 0.19mmol, 0.55当量)、 Zn (~4mg)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (96mg, 0.1mmol, 0.3当量) 和dppf (116mg, 0.21mmol, 0.6当量) 溶解在3:1二噁烷: H_2O (3.5mL) 中, 并将反应混合物在80℃和 N_2 下搅拌2.5h-通过LCMS确定完成。将反应混合物在EtOAc (40mL) 中稀释, 并用盐水 (15mL) 洗涤。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 浓缩, 并通过硅胶柱用己烷:EtOAc (0至60%) 纯化残留物, 得到205mg (82%) 产物, 为橙色泡沫状物。

[1628] 步骤H: 将TFA (0.2mL, 2.61mmol, 9.3当量) 添加到(S)-3-(4-(((1S,2S)-4-氯-6-氰基-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)苯基- d_4 -磺酰胺基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (0.2g, 0.28mmol) 在DCM (1.4mL) 中的溶液中, 将反应混合物在室温下搅拌16h-通过LCMS确定完成。将反应混合物在真空下浓缩, 并采用以下条件通过制备型HPLC纯化残留物: 柱, Atlantis Prep T30BD, 50*250mm, 10um; 流动相, 水 (0.1% TFA) 和 CH_3CN (30.0% CH_3CN , 50分钟内达到70.0%); 检测器, UV 214nm。以~58% MeCN洗脱产物。在真空下移除MeCN, 将水相用固体 NaHCO_3 中和, 并用EtOAc (3x25mL) 萃取。将有机相经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并浓缩, 得到136mg (80%) 产物。LCMS: 保留时间2.61分钟。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 616.2。

[1629] 步骤I: 将4-甲基苯磺酸2-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙氧基)乙酯 (102mg, 0.29mmol, 1.3当量)、4-(((1S,2S)-4-氯-6-氰基-1-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氧基)-N-((S)-吡咯烷-3-基)苯- d_4 -磺酰胺 (136mg,

0.22mmol) 和 K_2CO_3 (61mg, 0.44mmol, 2当量) 在 MeCN (1.7mL) 中混合, 并在 50℃ 下搅拌 20h-通过 LCMS 确定完全消耗胺。将反应混合物用 EtOAc 稀释, 过滤并在真空下浓缩。通过硅胶色谱法用己烷:EtOAc (50至80%)、然后用 DCM:MeOH (0至6%) 纯化残留物, 得到 128mg (73%) 产物, 为白色固体。LCMS: 保留时间 3.0 分钟。MS (m/z): $[M+H]^+$ 803.3。

[1630] 步骤J: 将 TFA (100 μ L, 1.27mmol, 8当量) 添加到 (2-(2-((S)-3-((4-((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯基)磺酰胺基-2,3,5,6- d_4)吡咯烷-1-基)乙氧基)乙基)氨基甲酸叔丁酯 (128mg, 0.16mmol) 在 DCM (1mL) 中的溶液中。将反应混合物在室温下搅拌 5h-通过 LCMS 确定完成。将反应混合物浓缩。将残留物溶解在水 (3mL) 中, 用固体 $NaHCO_3$ 中和, 并用 9:1 $CHCl_3$:IPA (3x5mL) 萃取。将合并的有机物用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 过滤并在真空下浓缩, 得到 108mg (97%) 产物, 为白色泡沫状物。LCMS: 保留时间 2.27 分钟。MS (m/z): $[M+H]^+$ 703.3。

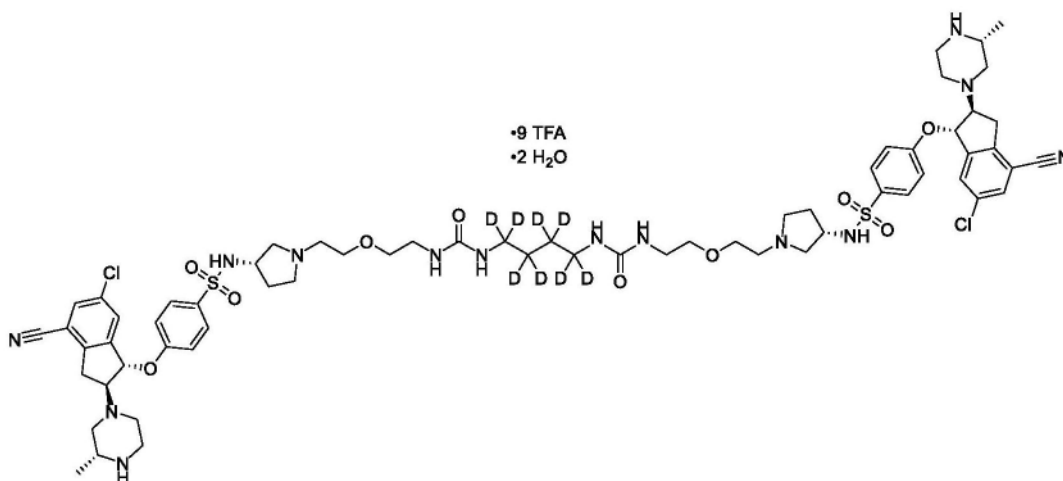
[1631] 步骤K: 将丁烷-1,4-二胺二盐酸盐 (300mg, 1.86mmol) 和 CDI (930mg, 5.7mmol, 3当量) 溶解在 MeCN (3.5mL, 0.5M) 中, 并将悬浮液冷却到 0℃, 然后添加二异丙基乙胺 (0.97mL, 5.6mmol, 3当量)。使反应混合物升温至室温并搅拌 1.5h。将反应混合物用 H_2O (2mL) 淬灭并过滤, 将固体用 4:1 MeCN: H_2O (3mL)、然后用 MeCN (4x 2mL) 洗涤, 在真空下干燥, 得到 400mg (78%) 产物。为白色固体。

[1632] 将 N-((S)-1-(2-(2-氨基乙氧基)乙基)吡咯烷-3-基)-4-(((1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-((R)-3-甲基-4-(2,2,2-三氟乙酰基)哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基)氧基)苯- d_4 -磺酰胺 (100mg, 0.14mmol, 2.2当量) 和 N,N'-(丁烷- d_8 -1,4-二基)双(1H-咪唑-1-羧酰胺) (18.3mg, 0.065mmol) 在 THF (0.6mL) 中混合, 并在 60℃ 下搅拌 1.5h-通过 LCMS 确定完成。将反应混合物在真空下浓缩, 并通过硅胶柱 DCM:85/15/5DCM/MeOH/ Et_3N (0至70%) 纯化残留物, 得到产物, 为棕褐色泡沫状物。LCMS: 保留时间 3.13 分钟。MS (m/z): $[M/2+H]^+$ 777.3。

[1633] 步骤L: 将氢氧化钠 (3M NaOH (水溶液), 100 μ L, 0.3mmol, 4.7当量) 添加到受保护的二聚物 (100mg, 0.065mmol) 在 THF:MeOH (0.38:0.26mL) 中的溶液中。将反应混合物搅拌 1h (LCMS 显示仅为 sm)。在 1 小时内分 2 次将另外的 3M NaOH 水溶液 (200 μ L, 0.6mmol, 9.4当量) 添加到反应混合物中, 此时通过 LCMS 确定完成反应。将反应混合物用 4N HCl (0.3mL, 1.2mmol, 相对于 NaOH 为 1.3当量) 中和, 在真空下移除挥发物, 并采用以下条件通过制备型 HPLC 纯化残留物: 柱, Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10 μ m; 流动相, 水 (0.1% TFA) 和 CH_3CN (25.0% CH_3CN , 50 分钟内达到 60.0%); 检测器, UV 214nm。冻干得到 64mg (73%) 标题化合物, 为白色固体。LCMS: 保留时间 1.95 分钟。MS (m/z): 681.3 $[M/2+H]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.77 (d, J=1.9Hz, 2H), 7.44 (d, J=0.9Hz, 2H), 6.08 (d, J=5.9Hz, 2H), 3.74 (t, J=4.9Hz, 13H), 3.52 (t, J=5.4Hz, 6H), 3.23-2.97 (m, 9H), 2.63 (t, J=12.0Hz, 1H), 2.34 (t, J=9.8Hz, 2H), 1.28 (d, J=6.6Hz, 6H)。

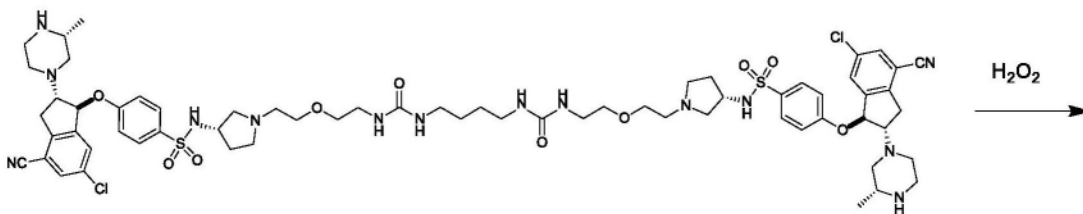
[1634] 实施例 178: 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基} (1,1,2,2,3,3,4,4- H_8) 丁基)脲

[1635]

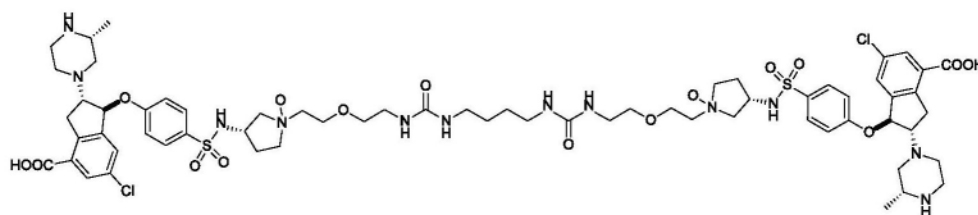


[1636] 采用与实施例177中相同的程序由INT-M5E制备标题化合物。LCMS:保留时间1.9分钟。MS(m/z) $[M/3+H]^+$ 452.1。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.89(d, $J=8.9$ Hz, 4H), 7.79-7.76(m, 2H), 7.47-7.41(m, 2H), 7.35(d, $J=9.0$ Hz, 5H), 6.11-6.04(m, 2H), 4.04-3.87(m, 1H), 3.74(d, $J=4.9$ Hz, 9H), 3.52(s, 4H), 3.14(s, 15H), 2.68-2.58(m, 2H), 2.39-2.27(m, 3H), 2.06-1.88(m, 2H), 1.28(d, $J=6.6$ Hz, 7H)。

[1637] 实施例179: (1S, 2S)-1-(4-{[(3S)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-4-羧基-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)氨基甲酰基]氨基}乙氧基)乙基]-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-3-基]氨磺酰基}苯氧基)-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-4-羧酸



[1638]



[1639] 将过氧化氢(3%, 0.1mL, 87.9mmol, 2.4当量)添加到实施例132(50mg, 37.1mmol)中,接着添加水(0.2mL)。将悬浮液声处理1小时。将反应混合物用1M HCl稀释,过滤,并采用以下条件通过制备型HPLC纯化:柱,Atlantis Prep T3 OBD, 50*250mm, 10 μ m;流动相,水(0.1% TFA)和 CH_3CN (25.0% CH_3CN , 50分钟内达到50.0%);检测器,UV 214nm。冻干得到标题二酸二-N-氧化物(NMR、HPLC)。MS(m/z): 708.2 $[M/2+H]^+$, 472.5 $[M/3+H]^+$ 。 ^1H NMR (甲醇- d_4 , 400MHz) δ 7.87-7.72(m, 3H), 7.59(s, 2H), 7.25(dd, $J=14.4, 5.5$ Hz, 6H), 5.93(d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.16(s, 1H), 4.00-3.75(m, 14H), 3.02(s, 12H), 2.54(s, 1H), 2.40(s, 1H), 2.23(s, 1H), 1.39(s, 3H), 1.25-1.13(m, 6H)。

[1640] 实施例180:基于细胞的NHE-3活性测定(预温育抑制)

[1641] 采用最初由Paradiso报道(Proc.Natl.Acad.Sci.U S A. (1984) 81 (23) :7436-7440)的pH敏感染料法的变型来测量大鼠和人NHE-3介导的 Na^+ 依赖性 H^+ 反向转运。稳定表达人NHE3和NHERF2的PS120成纤维细胞得自Mark Donowitz (Baltimore,MD)。负鼠肾(OK)细胞得自ATCC并按其指示进行繁殖。经由电穿孔将大鼠NHE-3基因(GenBank M85300)引入OK细胞,并将细胞接种到96孔板当中且生长过夜。从孔中吸出培养基,然后与含有 $5\mu\text{M}$ BCECF-AM的 NH_4Cl -HEPES缓冲液(20mM NH_4Cl 、 80mM NaCl 、 50mM HEPES、 5mM KCl 、 2mM CaCl_2 、 1mM MgCl_2 、 pH 7.4)一起在 37°C 下温育30分钟。将细胞用无铵、无 Na^+ 的HEPES(100mM 胆碱、 50mM HEPES、 10mM 葡萄糖、 5mM KCl 、 2mM CaCl_2 、 1mM MgCl_2 、 pH 7.4)洗涤一次,并在室温下在相同缓冲液中温育10分钟,以用 $0-30\mu\text{M}$ 测试化合物降低细胞内 pH 。温育后,通过添加含有 $0.4\mu\text{M}$ 乙基异丙基阿米洛利(EIPA,不抑制NHE-3的NHE-1活性的选择性拮抗剂)的 Na -HEPES缓冲液启动NHE-3介导的中性细胞内 pH 的恢复。使用FLIPRTetra® (Molecular Devices, Sunnyvale,CA)通过在 λ_{ex} 439至505nm下激发并在 λ_{em} 538nm下测量BCECF荧光来监测细胞内 pH 的变化。将荧光比率变化的初始速率用作NHE介导的 Na^+/H^+ 活性的量度,并报告为每分钟荧光比率的变化。将初始速率绘制为2次或更多次重复的平均值,并使用GraphPad Prism估计 pIC_{50} 值。

[1642] 表2:人预温育测定中的实例数据:

[1643]

结果	pIC_{50} 范围	%抑制范围
A	NHE3 $\text{pIC}_{50} < 6$	NHE3 < 40 %
B	NHE3 pIC_{50} 6-7	40-70 %
C	NHE3 $\text{pIC}_{50} > 7$	>70 %

[1644]

人预温育		
实例	pIC_{50}	%抑制
1	C	C
2	C	C
3	C	C
4	C	B
5	C	B
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	C	A
10	C	B
11	C	C
12	C	A
13	A	A
14	A	B
15	B	C

[1645]

16	C	B
17	C	C
18	C	B
19	A	A
20	A	A
21	C	A
22	C	C
23	C	C
24	C	C
25	C	C
26	C	C
27	C	C
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	C	B
38	A	A
39	C	A
40	A	A
41	C	C
42	C	C
43	C	C
44	C	C
45	C	C
46	C	C
47	C	C
48	B	B
49	B	C
50	C	B
51	C	B
52	C	C
53	C	C
54	C	C
55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C
59	C	C

[1646]

60	C	C
61	C	C
62	C	C
63	C	B
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	B	C
68	C	C
69	C	C
70	C	C
71	A	B
72	C	C
73	B	C
74	A	C
75	B	B
76	C	C
77	A	C
78	C	C
79	C	C
80	B	B
81	C	C
82	C	B
83	C	C
84	C	C
85	C	C
86	C	C
87	C	C
88	C	C
89	C	C
90	C	C
91	C	C
92	C	C
93	C	C
94	C	C
95	C	C
96	C	C
97	C	C
98	C	C
99	C	C
100	C	C
101	C	C
102	C	C
103	C	C

[1647]

104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C
113	C	C
114	C	C
115	C	C
120	C	C
121	C	B
122	C	C
123	C	C
124	C	C
126	C	C
127	C	C
128	A	A
129	A	A
130	C	B
131	C	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	C	C
142	C	C
143	C	C
146	C	C
154	C	C

[1648] 实施例181:基于细胞的NHE-3活性测定(持久抑制)

[1649] 采用上述pH敏感染料法的变型来测量化合物在施加和洗出后抑制人和大鼠NHE-3介导的 Na^+ 依赖性 H^+ 反向转运的能力。稳定表达人NHE3和NHERF2的PS120成纤维细胞得自Mark Donowitz(Baltimore,MD)。负鼠肾(OK)细胞得自ATCC并按其指示进行繁殖。经由电穿孔将大鼠NHE-3基因引入OK细胞,并将细胞接种到96孔板当中且生长过夜。从孔中吸出培养基,将细胞用NaCl-HEPES缓冲液(100mM NaCl、50mM HEPES、10mM葡萄糖、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、pH 7.4)洗涤一次,然后用含有0-30 μM 测试化合物的NaCl-HEPES缓冲液覆盖。在室温下温育60分钟后,从细胞中吸出含有缓冲液的测试药物。吸出后,将细胞用没有药物的NaCl-HEPES缓冲液洗涤一次,然后在37℃下与含有5 μM BCECF-AM的 NH_4Cl -HEPES缓冲液(20mM NH_4Cl 、80mM NaCl、50mM HEPES、5mM KCl、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、pH 7.4)一起温育30分钟。将细胞用无铵、无 Na^+ 的HEPES(100mM胆碱、50mM HEPES、10mM葡萄糖、5mM KCl、

2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、pH 7.4) 洗涤一次,并在室温下在相同缓冲液中温育10分钟以降低细胞内pH。通过添加Na-HEPES缓冲液启动NHE-3介导的中性细胞内pH的恢复(化合物洗出后10分钟)。对于大鼠NHE3测定,Na-HEPES缓冲液含有0.4 μM 乙基异丙基阿米洛利(EIPA,不抑制NHE-3的NHE-1活性的选择性拮抗剂)。使用FLIPR Tetra® (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) 通过在 λ_{ex} 439至505nm下激发并在 λ_{em} 538nm下测量BCECF荧光来监测细胞内pH的变化。将荧光比率变化的初始速率用作NHE介导的 Na^+/H^+ 活性的量度,并报告为每分钟荧光比率的变化。将初始速率绘制为2次或更多次重复的平均值,并使用GraphPad Prism估计 pIC_{50} 值。

[1650] 表3:人持久性测定中的实例数据:

[1651]	结果	pIC_{50} 范围	%抑制范围
	A	NHE3 $\text{pIC}_{50} < 6$	NHE3 < 40 %
	B	NHE3 pIC_{50} 6-7	40-70 %
	C	NHE3 $\text{pIC}_{50} > 7$	> 70 %
[1652]	人持久性		
	实例	pIC_{50}	%抑制
	1	C	B
	2	C	C

[1653]

3	C	C
4	C	B
5	C	C
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	B	B
10	C	C
11	C	C
12	B	B
13	A	A
14	A	A
15	A	A
16	C	B
17	C	C
18	C	B
19	A	A
20	A	A
21	A	C
22	C	C
23	C	C
24	C	C
25	C	C
26	C	C
27	C	C
28	C	C
29	C	C
30	C	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	C	C
35	C	C
36	C	C
37	C	B
38	A	A
39	C	A
40	A	A
41	C	C
42	C	C
43	C	C
44	B	C
45	C	C
46	C	C

[1654]

47	C	C
48	B	C
49	C	C
50	C	B
51	C	B
52	C	C
53	C	C
54	C	B
55	C	C
56	C	C
57	C	C
58	C	C
59	C	C
60	C	C
61	C	C
62	A	A
63	B	B
64	A	A
65	A	A
66	A	A
67	B	B
68	C	C
69	B	C
70	C	C
71	A	B
72	B	C
73	A	B
74	A	A
75	A	A
76	A	A
77	A	A
78	C	C
79	B	C
80	B	B
81	B	C
82	B	C
83	B	C
84	C	C
85	C	C
86	C	C
87	C	C
88	C	C
89	C	C
90	B	C

[1655]

91	C	C
92	C	C
93	C	C
94	C	C
95	C	C
96	C	C
97	C	C
98	C	C
99	B	C
100	C	C
101	C	B
102	C	C
103	C	C
104	C	C
105	C	C
106	C	C
107	C	C
108	C	C
109	C	C
110	C	C
111	C	C
112	C	C
113	C	C
114	C	C
115	C	C
120	C	C
121	C	A
122	C	C
123	C	C
124	B	C
126	C	B
127	C	A
128	C	A
129	C	A
130	B	C
131	B	C
132	C	C
133	C	C
134	C	C
135	C	C
136	C	C
137	C	C
142	C	C
143	C	C

[1656]

146	C	A
154	C	C

[1657] 实施例182:人的类器官单层细胞培养物中顶端酸分泌的持续抑制

[1658] 基础培养基(BM)由含有10mM HEPES (Invitrogen,15630-080)、1:100Glutamax (Invitrogen,35050-061)和1:100青霉素/链霉素 (Invitrogen,15140-122)的高级DMEM/F12组成。补充基础培养基(SBM)含有1:100 N2 (Invitrogen,17502-048)、1:50 B27 (Invitrogen,12587-010)、1mM N-乙酰半胱氨酸 (Sigma,A9165)和10nM[Leu15]-胃泌素I (Sigma,G9145)。使用的生长因子包括50ng/mL小鼠EGF (Peprotech,315-09)、100ng/mL小鼠头蛋白 (Peprotech,250-38)、500ng/mL人R-脊椎蛋白1 (R&D,4645-RS)、100ng/mL小鼠Wnt-3a (R&D,1324-WN)、20 μ M Y-27632 (Tocris,1254)、10mM烟酰胺 (Sigma,N0636)、500nM A83-01 (Tocris,2939)、10 μ M SB202190 (Tocris,1264)。Transwell是0.4 μ m孔聚酯膜24孔Transwell插件(Corning)。在37℃下于5% CO₂中温育培养物。

[1659] 将人回肠类器官在WENRNAS (Wnt、EGF、头蛋白、R-脊椎蛋白1、烟酰胺、A83-01、SB202190)中培养,并且通常在被用于铺设单层培养物之前生长7-12天。在第0天,用TrypLE Express处理包埋在基质胶(Matrigel)中的类器官培养物,以将类器官破碎成小块和/或单个细胞。将细胞重悬在含有WENRAY (Wnt、EGF、头蛋白、R-脊椎蛋白1、A83-01、Y-27632)的SBM中至 0.5×10^6 个细胞/mL。在此步骤之后,将200 μ L细胞悬液铺设到24孔Transwell (100,000个细胞/孔)的顶侧,并将600 μ L含WENRAY的SBM添加至基底外侧。在第3天用ENRA (EGF、头蛋白、R-脊椎蛋白1、A83-01)分化回肠细胞。由于分化后NHE3表达增加,顶端隔室的颜色从粉红或橙色变为黄色。

[1660] 在化合物给药前第6天在顶侧用新鲜的SBM洗涤每个人回肠单层培养物孔两次。将所有化合物原液10mM溶解在DMSO中。将每种化合物原液单独与新鲜的SBM混合以达到最终化合物浓度1 μ M,并仅在单层的顶侧给药(总体积200 μ L)。使用当量浓度的DMSO作为媒介物对照。重复的孔以每种化合物给药。在第8天,通过pH电极测量顶端培养基pH,以确定实施例化合物通过防止质子分泌进入顶端隔室而在人单层培养物系统中产生持续抑制NHE3活性的能力。将每种实施例化合物的每个重复顶端pH值与DMSO孔的平均值进行比较,并表示为顶端酸分泌的抑制百分比。

[1661] 表4:

[1662]	结果	%抑制 (GI段)
	A	<50%
	B	50-70%
	C	>70%

[1663]

实例	%抑制(回肠)	%抑制(十二指肠)
17	B	B
23	B	B
24	A	B
26	B	B
28	B	B
29	C	C
31	C	C
32	C	C
33	C	C
34	B	B
35	C	C
36	C	C
41	B	C
42	C	C
43	B	C
45	B	C
49	C	C
52	C	C
55	A	B
78	C	C
91	B	C
105	C	C
106	C	C

[1664]

107	C	C
109	C	C
110	C	C
115	C	C
122	C	C
123	C	C
126	A	A

[1665] 实施例183:人的类器官单层细胞培养物中跨上皮电阻增加

[1666] 基础培养基(BM)由含有10mM HEPES(Invitrogen,15630-080)、1:100Glutamax(Invitrogen,35050-061)和1:100青霉素/链霉素(Invitrogen,15140-122)的高级DMEM/F12组成。补充基础培养基(SBM)含有1:100N2(Invitrogen,17502-048)、1:50B27(Invitrogen,12587-010)、1mM N-乙酰半胱氨酸(Sigma,A9165)和10nM[Leu15]-胃泌素I(Sigma,G9145)。使用的生长因子包括50ng/mL小鼠EGF(Peprotech,315-09)、100ng/mL小鼠头蛋白(Peprotech,250-38)、500ng/mL人R-脊椎蛋白1(R&D,4645-RS)、100ng/mL小鼠Wnt-3a(R&D,1324-WN)、20 μ M Y-27632(Tocris,1254)、10mM烟酰胺(Sigma,N0636)、500nM A83-01(Tocris,2939)、10 μ M SB202190(Tocris,1264)。Transwell是0.4 μ m孔聚酯膜24孔Transwell插件(Corning)。在37℃下于5% CO₂中温育培养物。

[1667] 将人十二指肠类器官在WENRAS(Wnt、EGF、头蛋白、R-脊椎蛋白1、烟酰胺、A83-01、SB202190)中培养,并且通常在被用于铺设单层培养物之前生长7-12天。在第0天,用TrypLE Express处理包埋在基质胶中的类器官培养物,以将类器官破碎成小块和/或单个细胞。将

细胞重悬在含有WENRAY (Wnt、EGF、头蛋白、R-脊椎蛋白1、A83-01、Y-27632) 的SBM中至 0.5×10^6 个细胞/mL。在此步骤之后,将200 μ L细胞悬液铺设到24孔Transwell (100,000个细胞/孔) 的顶侧,并将600 μ L含WENRAY的SBM添加至基底外侧。在第3天用ENA (EGF、头蛋白、A83-01) 分化十二指肠细胞。由于分化后NHE3表达增加,顶端隔室的颜色从粉红或橙色变为黄色。

[1668] 在给药前第6天或第7天在顶侧用新鲜的SBM洗涤每个人十二指肠单层培养物孔两次。将所有化合物原液10mM溶解在DMSO中。将每种化合物原液单独与新鲜的SBM混合以达到最终化合物浓度1 μ M,并仅在单层的顶侧给药(总体积200 μ L)。使用当量浓度的DMSO作为媒介物对照。重复的孔以每种化合物给药。跨上皮电阻 (TEER) 用作测量紧密连接渗透性的定量技术。对于所有的孔在给药前以及给药后30分钟和1小时记录TEER值 (MERS00002, Millipore)。将处理后的每个重复TEER值针对个别孔基线TEER进行校正。将每种实施例化合物的基线校正TEER与DMSO孔的平均值进行比较,并表示为媒介物对照的TEER百分比。

[1669] 表5:

[1670]

结果	TEER (媒介物的%)
A	<100 %
B	100-130 %
C	>130 %

[1671]

实例	在 30 分钟时的 TEER (媒介物的%)	在 60 分钟时的 TEER (媒介物的%)
17	B	B
24	B	B
30	B	B
31	B	C
32	B	C
33	B	C
41	B	B
42	B	C
43	B	B
91	B	B
105	C	C
106	C	C
107	C	B
110	C	B
115	B	B
126	B	B

[1672] 实施例184:小鼠的肠钠吸收的抑制

[1673] 测量尿和粪便钠排泄量以评估选定实施例化合物抑制从肠内腔吸收钠的能力。此外,对响应于化合物处理是否存在腹泻进行了评估。大约八周龄的雄性CD-1小鼠购自Envigo (Livermore, CA),每笼6只圈养,并在研究开始前适应至少48小时。给动物喂食Harlan Teklad Global TD.160470啮齿动物食物 (Maddison, WI),这是添加有0.4%无机磷

的标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018。动物在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以6AM至6PM的标准光照/黑暗循环进行饲养。为了启动研究,将小鼠称重,然后单独放入代谢笼中。对代谢笼的3天适应期过后,进行尿和粪便的24小时基线收集。然后连续3天在6AM和3PM每天两次以5mL/kg的体积剂量用测试化合物(15mg/kg)或媒介物(3mM HCl,0.01% Tween80)通过口喂对小鼠(n=8只/组)给药。每天记录体重、24小时食物摄入量、水摄入量、尿量和湿粪便重量的测量结果,以及腹泻的任何观察结果。使用冻干机将粪便样品干燥至少3天,接下来记录干重,并基于湿粪便重量与干粪便重量之差计算粪便液体含量。将化合物处理的第3天的粪便液体含量计算为根据媒介物组平均值的变化。对于尿样品,通过重量分析方式确定量。分别通过微波等离子体-原子发射光谱法或离子色谱法对粪便和尿进行钠含量分析。在结合有电导检测器的离子色谱系统(Thermo Fisher ICS-3000或ICS-5000+)上分析尿样品。用25mM甲磺酸进行等度洗脱,使用IonPac CS12A(Thermo Fisher)2×250mm分析柱进行阳离子的色谱分离。基于保留时间和峰面积,由钠离子的标准曲线(按10mM HCl制成)内插浓度。通过微波等离子体原子发射光谱法(MP-AES)分析粪便样品。将干粪便样品在均化器上研磨成细粉,并通过微波法(Mars 6)用硝酸消解研磨样品(称重的400-600mg等分试样)。将这些消解样品用1%硝酸稀释,并在Agilent 4100MP-AES上进行分析。基于信号强度相对于钠的标准曲线(按1%硝酸制成)计算浓度。钠的检测波长为588.995nm。通过将尿钠浓度乘以24小时尿量来计算二十四小时尿钠排泄量(mg/24小时)。通过将粪便钠浓度乘以24小时干粪便重量来计算二十四小时粪便钠排泄量(mg/24小时)。将化合物处理的第3天的尿和粪便钠排泄量标准化为饮食钠摄入量,并表示为媒介物平均值的百分比。

[1674] 表6:

[1675]	结果	尿 Na 排泄量 (媒介物的%)	粪便 Na 排泄量 (媒介物的%)	粪便液体含量 (□来自媒介物)
	A	> 70%	< 150%	< 5
	B	50-70%	150-200%	5-10
	C	< 50%	> 200%	>10

[1676]

实例	尿 Na 排泄量 (媒介物的%)	粪便 Na 排泄量 (媒介物的%)	粪便液体含量 (Δ 来自媒介物)	腹泻 (±)
17	B	B	B	-
23	B	B	B	-
24	B	C	A	-
26	B	B	B	-
27	B	C	C	-
28	A	B	B	-
29	B	B	A	-
30	B	C	C	-
31	B	C	B	-
32	B	B	A	-
33	C	C	C	-
34	B	B	B	-
35	A	B	A	-
36	B	B	B	-
41	C	C	B	-
42	C	B	B	-
43	C	C	C	-
45	A	A	A	-
49	A	A	A	-
52	B	C	B	-
53	A	A	B	-
55	A	B	B	-
78	A	A	A	-
88	B	B	B	-

[1677] 实施例185:大鼠的肠钠吸收的抑制

[1678] 测量尿钠排泄量和粪便形式以评估选定实施例化合物抑制从肠内腔吸收钠的能力。八周龄的雄性Sprague Dawley大鼠购自Envigo (Livermore, CA), 每笼2只圈养, 并在研究开始前适应至少48小时。给动物喂食Harlan Teklad Global TD.160470啮齿动物食物 (Maddison, WI), 这是添加有0.4%无机磷的标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018。动物在研究期间可随意获取食物和水, 并且在温度和湿度受控的房间中以6AM至6PM的标准光照/黑暗循环进行饲养。在研究开始的当天, 以5mL/kg的体积剂量用测试化合物或媒介物 (3mM HCl, 0.01% Tween80) 通过口喂对大鼠 (n=5只/组) 给药。剂量施用后立即将动物放入单独的代谢笼中。在给药后13小时, 收集尿样品并评估粪便形式。此外, 测量并记录经13小时的时间消耗的食物重量。根据与笼的收集漏斗中粪便水增加至最湿的观察结果相关的常见量表对粪便形式进行评分 (1, 正常团粒; 2, 由于水分粘附于收集漏斗侧面的团粒; 3, 失去正常团粒形状; 4, 完全失去形状, 带有印迹图案; 5, 液体粪便流明显)。将每组的粪便形式评分 (FFS) 计算为该组内每只单独大鼠的FFS的中值并在表7中报告。使用冻干机将粪便样品干燥至少3天, 接下来记录干重, 并基于湿粪便重量与干粪便重量之差计算粪便液体含量。将粪便液体含量计算为根据媒介物组平均值的变化。对于尿样品, 通过重量分析方式确定量。在结合有电导检测器的离子色谱系统 (Thermo Fisher ICS-3000或ICS-5000+) 上分析尿样品。用25mM甲磺酸进行等度洗脱, 使用IonPac CS12A (Thermo

Fisher) 2×250mm分析柱进行阳离子的色谱分离。基于保留时间和峰面积,由钠的标准曲线(按10mM HCl制成)内插浓度。通过将尿钠浓度乘以13小时尿量来计算十三小时尿钠排泄量(mg/13小时)。将化合物处理的尿钠排泄量标准化为饮食钠摄入量,并表示为媒介物平均值的百分比。

[1679] 表7:

结果	尿 Na (媒介物的%, 出/进)
A	> 70%
B	40-70%

C	< 40%

实例	剂量 (mg/kg)	尿Na (媒介物的%, 出/进)	FFS (1-5)
41	0.003	A	2
41	0.01	A	2
41	0.03	B	2
41	0.1	C	5
115	0.003	A	1
115	0.01	A	2
115	0.03	A	2
115	0.1	C	2
107	0.03	B	3
107	0.1	B	3
107	0.3	C	3
120	0.03	A	2
120	0.1	B	3
120	0.3	C	4
132	0.03	A	3
132	0.1	B	3
132	0.3	C	5
123	0.03	A	3
123	0.1	B	3
123	0.3	C	3
122	0.03	A	2
122	0.1	A	2
122	0.3	B	3
133	0.03	A	3
133	0.1	C	3
133	0.3	C	3
143	0.03	B	3
143	0.1	C	3

143	0.3	C	4

[1683] 实施例186:大鼠平衡模型中肠钠和磷吸收的抑制

[1684] 测量尿和粪便钠排泄量以及尿磷排泄量以评估选定实施例化合物抑制从肠内腔吸收钠和磷的能力。此外,对响应于化合物处理的粪便形式进行评估。大约八周龄的雄性 Sprague Dawley大鼠购自Envigo (Livermore, CA),每笼2只圈养,并在研究开始前适应至少48小时。给动物喂食Harlan Teklad Global TD.160470啮齿动物食物 (Maddison, WI),这是添加有0.4%无机磷的标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018。动物在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以6PM至6AM的颠倒光照/黑暗循环进行饲养。为了启动研究,将大鼠称重并单独放入代谢笼中。对代谢笼的2天适应期过后,进行尿和粪便的24小时基线收集。然后连续3天在6AM和3PM每天两次以5mL/kg的体积剂量用测试化合物或媒介物(3mM HCl, 0.01% Tween80)通过口喂对大鼠(n=6只/组)给药。每天记录体重、24小时食物摄入量、水摄入量、尿量和湿粪便重量的测量结果,以及腹泻的任何观察结果。使用冻干机将粪便样品干燥至少3天,接下来记录干重,并基于湿粪便重量与干粪便重量之差计算粪便液体含量。将化合物处理的第3天的粪便液体含量计算为根据媒介物组平均值的变化。对于尿样品,通过重量分析方式确定量。分别通过微波等离子体-原子发射光谱法或离子色谱法对粪便和尿进行钠和磷含量分析。在结合有电导检测器的离子色谱系统(Thermo Fisher ICS-3000或ICS-5000+)上分析尿样品。用25mM甲磺酸进行等度洗脱,使用IonPac CS12A(Thermo Fisher) 2×250mm分析柱进行阳离子的色谱分离。用35mM氢氧化钾进行等度洗脱,使用IonPac AS18(Thermo Fisher) 2×250mm分析柱进行阴离子的色谱分离。基于保留时间和峰面积,由每种离子的标准曲线(按10mM HCl制成)内插浓度。通过微波等离子体原子发射光谱法(MP-AES)分析粪便样品。将干粪便样品在均化器上研磨成细粉,并通过微波法(Mars 6)用硝酸消解研磨样品(称重的400-600mg等分试样)。将这些消解样品用1%硝酸稀释,并在Agilent 4100MP-AES上进行分析。基于信号强度由钠的标准曲线(按1%硝酸制成)内插浓度。钠的检测波长为588.995nm。通过分别将尿钠或磷浓度乘以24小时尿量来计算二十四小时尿钠和磷排泄量(mg/24小时)。通过将粪便钠浓度乘以24小时干粪便重量来计算二十四小时粪便钠排泄量(mg/24小时)。分别将化合物处理的第3天的尿和粪便钠排泄量以及尿磷排泄量标准化为饮食钠或磷摄入量,并表示为媒介物平均值的百分比。

[1685] 实施例187:阿片类药物诱发的便秘中胃肠蠕动的恢复

[1686] 在用外周作用的 μ -阿片类激动剂洛哌丁胺处理的小鼠中测量胃肠运送以评估选定实施例化合物在阿片类药物诱发的便秘模型中恢复胃肠蠕动的能力。大约八周龄的雌性 CD1大鼠购自Envigo (Livermore, CA),每笼4只圈养,并在研究开始前适应至少48小时。给动物喂食标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018(Maddison, WI)。动物在适应期的期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以6AM至6PM的标准光照/黑暗循环进行饲养。在过夜禁食后,在可自由获取水的情况下,以5mL/kg的体积剂量用不同剂量的测试化合物或媒介物(3mM HCl, 0.01% Tween80)通过口喂对动物给药。在测试化合物或媒介物的口服给药之后大约十五分钟,通过以5mL/kg的体积剂量皮下注射洛哌丁胺(0.3至6mg/kg)或媒介物(30:70PG:0.9% NaCl)对动物给药。十五分钟后,以100 μ L的体积剂量用伊文思蓝染料(6%)对动物口服给药。30分钟后,通过吸入二氧化碳将动物无痛致

死,测量并记录从幽门到盲肠的长度(小肠的整个长度)和从幽门到伊文思蓝染料前沿的长度。对于个别动物,将伊文思蓝染料前沿行进的长度除以从幽门到盲肠测量的整个小肠的长度再乘以100,得到染料在小肠中行进的距离百分比。在用媒介物口服给药并皮下注射媒介物(媒介物/媒介物)的动物中,伊文思蓝染料前沿在30分钟期间内行进了小肠长度的大约70%。在用媒介物口服给药并皮下注射洛哌丁胺(媒介物/洛哌丁胺)的动物中,伊文思蓝染料前沿在30分钟期间内仅行进了小肠长度的大约25%,表明胃肠蠕动响应于洛哌丁胺减少。将在洛哌丁胺存在下实施例化合物对GIT蠕动的的影响计算为从媒介物/洛哌丁胺运送恢复媒介物/媒介物运送距离的能力,以百分比表示。

[1687] 表8:

[1688]

结果	%运送的恢复
A	<20%
B	20-40%
C	>40%

[1689]

实例	剂量 (mg/kg)	%运送的恢复
标准	15	C
41	15	A
115	15	B
132	15	C
123	15	A

[1690]

标准	15	C
43	15	A
43	1.5	B
43	5	A

[1691] 实施例188:多发性硬化中胃肠蠕动的恢复

[1692] 测量胃肠运送时间以评估选定实施例化合物在多发性硬化模型中恢复胃肠蠕动的能力。多发性硬化 (MS) 患者往往经历便秘及与胃肠蠕动紊乱有关的其它胃肠临床表现。实验性自身免疫性脑脊髓炎 (EAE) 小鼠模型是研究多发性硬化 (MS) 的最常用的动物模型之一,在多发性硬化中针对CNS特异性抗原的免疫导致中枢神经系统炎症。此模型导致一系列急性、慢性和复发性疾病,这些疾病导致不同程度的进行性麻痹和胃肠蠕动障碍。

[1693] 动物在研究开始时为8-16周龄,并且被喂食标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018(Maddison,WI)。动物在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以6AM至6PM的标准光照/黑暗循环进行饲养。通过注射完全弗氏佐剂 (CFA) 中的抗原 (MOG35-55,S.C.) 和百日咳毒素 (PTX, IP) 的组合在雌性小鼠中诱发EAE。在出现躯体运动症状后,通常是在免疫后10天或更长时间,以5mL/kg的体积剂量用不同剂量 (0.01至30mg/kg) 的测试化合物或媒介物 (3mM HCl,0.01% Tween80) 通过口喂对EAE小鼠给药。单剂量施用或每天两次多剂量施用测试化合物。持续标准化时间段 (1-24小时) 监测粪便排出量并记录为粪便团粒数、粪便质量和粪便干重。通过口喂胭脂红或伊文思蓝并计算染料在粪便中出现的潜伏期来确定整个胃肠运送时间。通过如下方式测量小肠运送,即

通过口喂胭脂红或伊文思蓝给药,并在染料的口服给药后15分钟至两小时测量染料的前缘相比于小肠的整个长度的距离。通过测量插入远端结肠达标准化距离的单个玻璃珠的挤出时间来评估结肠蠕动。将在EAE小鼠中实施例化合物对GIT蠕动的的影响计算为将在在用媒介物处理的EAE小鼠中观察到的运送距离恢复到在对照小鼠中观察到的运送距离的能力,以百分比表示。

[1694] 实施例189:帕金森病中胃肠蠕动的恢复

[1695] 测量胃肠运送时间以评估选定实施例化合物在帕金森病模型中恢复胃肠蠕动的能力。帕金森病(PD)是以慢性和进行性运动障碍为特征的神经退行性疾病。PD患者也经历显著的非运动症状,包括便秘及与胃肠蠕动紊乱有关的其它胃肠临床表现。毒素1-甲基-4-苯基-1,2,3,6-四氢吡啶(MPTP)已被广泛用于开发测试PD新疗法的动物模型。这种模型导致类似PD的运动变化和病理,并且也据报道表现出胃肠蠕动障碍(Scientific Reports, 2016 6:30269)

[1696] 动物在研究开始时为8-16周龄,并且被喂食标准实验室啮齿动物食物Harlan Teklad Global 2018(Maddison,WI)。动物在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以6AM至6PM的标准光照/黑暗循环进行饲养。通过多次(通常四次)腹膜内注射MPTP在小鼠中诱发PD。在注射MPTP后,通常是在注射后4至20天,以5mL/kg的体积剂量用不同剂量(0.01至30mg/kg)的测试化合物或媒介物(3mM HCl,0.01% Tween80)通过口喂对PD小鼠给药。一次施用或每天两次多剂量施用测试化合物。持续标准化时间段(1-24小时)监测粪便排出量并记录为粪便团粒数、粪便质量和粪便干重。通过口喂胭脂红或伊文思蓝并计算染料在粪便中出现的潜伏期来确定整个胃肠运送时间。通过如下方式测量小肠运送,即通过口喂胭脂红或伊文思蓝给药,并在染料的口服给药后15分钟至两小时测量染料的前缘相比于小肠的整个长度的距离。通过测量插入远端结肠达标准化距离的单个玻璃珠的挤出时间来评估结肠蠕动。将在PD小鼠中实施例化合物对GIT蠕动的的影响计算为将在在用媒介物处理的PD小鼠中观察到的运送距离恢复到在对照小鼠中观察到的运送距离的能力,以百分比表示。

[1697] 实施例190:在盐敏感性高血压中对血压的影响

[1698] 测量动脉血压以评估选定实施例化合物在盐敏感性高血压模型中减轻高血压的能力。Dahl盐敏感性(DSS)大鼠是盐敏感性高血压和终末器官损伤的良好表征的模型。通过持续1至4周的时间将饮食的NaCl含量从0.49%增加至高达4% NaCl来在DSS大鼠中建立盐敏感性高血压。将以0.49% NaCl进行饲养的DSS大鼠用作对照组。动物在研究开始时为6-10周龄,在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以12小时光照/黑暗循环进行饲养。在以4%NaCl饮食进行饲养的同时,每天两次持续1至3周以5mL/kg的体积剂量用测试化合物(0.01-30mg/kg)或媒介物(3mM HCl,0.01% Tween80)通过口喂对大鼠(n=6-8只/组)给药。每周通过尾袖体积描记法测量动脉血压。每周还通过将动物单独放入代谢笼中收集24小时尿液。

[1699] 实施例191:在心力衰竭模型中对心脏功能的影响

[1700] 连续超声心动图描记法用于测量心脏功能和形态,以评估选定实施例化合物在心力衰竭大鼠模型中改善心脏功能、结构和神经体液活化的能力。使用雄性Dahl盐敏感性(DSS)大鼠或雄性Lewis大鼠通过永久性左主干冠状动脉结扎诱发心力衰竭。动物在研究开

始时为6-10周龄,在研究期间可随意获取食物和水,并且在温度和湿度受控的房间中以12小时光照/黑暗循环进行饲养。每天两次持续1至8周以5mL/kg的体积剂量用测试化合物(0.01至30mg/kg)或媒介物(3mM HCl, 0.01% Tween80)通过口喂对大鼠(n=6-10只/组)给药。每周进行连续超声心动图描记法以评估时间依赖性心脏重塑(HWI、LVI、心室大小)、时间依赖性心脏机能(EF、dP/dt、LVEDP)变化和时间依赖性心脏形态测量(HWI、LVI、LVEDV、LVESV)指数。采用压力-容量环分析进行负荷依赖性及负荷非依赖性左心室功能的终端评估。通过测量容量敏感性激素ANP和BNP来评估细胞外容量扩张。

[1701] 实施例192: IBS-C的疼痛缓解-大鼠的内脏高敏感性降低

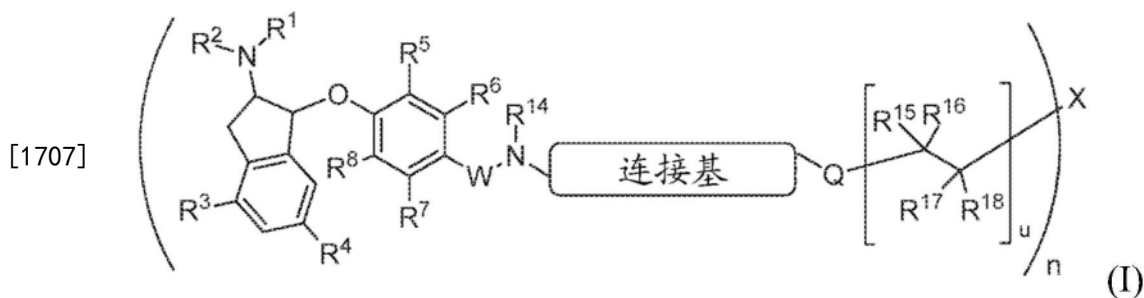
[1702] 通过对大鼠的腹部退缩反射(AWR)进行分级并通过测量肌电图(EMG)响应来测量选定实施例化合物在内脏高敏感性大鼠模型中降低结肠对球囊扩张(CRD)的高敏感性的能力。通过将0.5%乙酸溶液在盐水中的0.2mL输注液注入10日龄雄性Sprague Dawley大鼠幼崽的距离肛门2cm的结肠中来诱发内脏高敏感性。对照大鼠接受等体积的盐水。然后在作为成年的8周龄与12周龄之间的这些大鼠中评估内脏高敏感性。在评估内脏高敏感性之前,每天两次持续长达2周以5mL/kg的体积剂量用测试化合物(0.01至30mg/kg)或媒介物(3mM HCl, 0.01% Tween80)通过口喂对大鼠(n=4-10只/组)给药。通过将对CRD的反应进行分级来测量内脏高敏感性。在采用1%美索比妥钠的轻度镇静作用下,将附接于Tygon管的柔性球囊经由肛门插入降结肠和直肠8cm,并通过将管绑到尾巴上而固定在适当的位置。大约30分钟后,通过如下方式进行CRD,即将球囊快速充气到不同的压力(10至80mmHg),所述压力由与压力传感器连接的血压计测量,持续20秒时间,接着有2分钟休止期。通过如下方式测量对CRD的行为反应,即由设盲的观察者对AWR进行分级,并且如下指定AWR评分:1,没有反应的正常行为;2,腹肌收缩;3,腹壁提升;4,身体拱起且骨盆结构提升。经由至少前一周在外斜肌中植入的两个电极,响应于CRD连续地测量EMG响应,并计算为响应于CRD的EMG曲线下面积。

[1703] 等效方案

[1704] 本领域技术人员仅需采用常规实验就会认识到或者能够确定出本公开中具体描述的特定实施方案的许多等效方案。以下权利要求的范围旨在涵盖这类等效方案。

[1705] 综上所述,本发明包括但不限于以下项:

[1706] 1.一种式I的化合物:



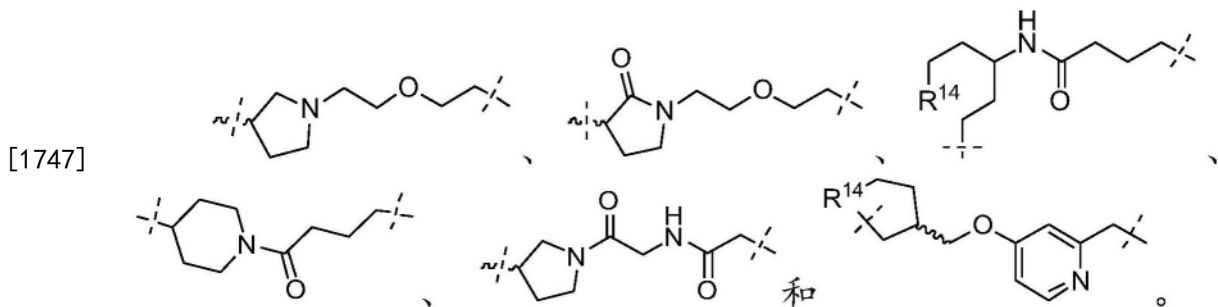
[1708] 或其药学上可接受的盐,

[1709] 其中:

[1710] 连接基是 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$;

[1711] X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ 或 C_3-C_6 环烷基;

- [1712] W在每次出现时独立地为 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 或 $-(CH_2)_m-$ ；
- [1713] Z在每次出现时独立地为键、 $C(O)$ 或 $-C(O)NH-$ ；
- [1714] Y在每次出现时独立地为O、S、NH、 $N(C_1-C_3\text{烷基})$ 或 $-C(O)NH-$ ；
- [1715] Q是键、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 或 $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$ ；
- [1716] m是1至2的整数；
- [1717] n是1至4的整数；
- [1718] r和p在每次出现时独立地为0至8的整数；
- [1719] s是0至4的整数；
- [1720] t是0至4的整数；
- [1721] u是0至2的整数；
- [1722] R^1 和 R^2 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基，含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基，其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代；或者
- [1723] R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基，其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代；
- [1724] R^3 和 R^4 独立地为卤素、OH、CN、 C_1-C_6 烷基、 C_1-C_6 烷氧基、 C_1-C_6 卤代烷基、 C_1-C_6 卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$ ；
- [1725] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H、卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基，含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基， $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ ；
- [1726] R^9 和 R^{10} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、 C_2-C_6 烯基、 C_4-C_8 环烯基、 C_2-C_6 炔基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基
- [1727] R^{11} 和 R^{12} 独立地为H、 C_1-C_6 烷基、OH、NH₂、CN或 NO_2 ；
- [1728] R^{13} 在每次出现时独立地为键、H、 C_1-C_6 烷基、 C_4-C_8 环烯基、 C_3-C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代；
- [1729] R^{14} 在每次出现时独立地为H、 C_1-C_6 烷基或 C_1-C_6 卤代烷基；或者
- [1730] R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基，其中每个 C_3-C_8 环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代；或者
- [1731] R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3-C_8 环烷基，杂环基、芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基，其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代；
- [1732] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、NH₂或 C_1-C_3 烷基，其中所述烷基任选



- [1748] 4. 如项1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是 C_1 - C_6 烷基。
- [1749] 5. 如项1至4中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 是甲基。
- [1750] 6. 如项1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个H、卤素、 $-NR^9R^{10}$ 或 C_1 - C_6 烷基取代。
- [1751] 7. 如项1至3中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成杂环基,其中所述杂环基任选被一个或多个氧代基取代。
- [1752] 8. 如项1、2、3、6或7中任一项所述的化合物,其中 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成哌啶基或哌嗪基,其中所述哌啶基或哌嗪基任选被一个或多个氧代基、卤素、 $-NR^9R^{10}$ 或 C_1 - C_6 烷基取代。
- [1753] 9. 如项1至8中任一项所述的化合物,其中 R^9 和 R^{10} 是 C_1 - C_6 烷基。
- [1754] 10. 如项1、6、8或9中任一项所述的化合物,其中 R^9 和 R^{10} 是甲基。
- [1755] 11. 如项1至10中任一项所述的化合物,其中 R^3 选自卤素、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基和 C_1 - C_6 卤代烷氧基。
- [1756] 12. 如项1至11中任一项所述的化合物,其中 R^3 是卤素、CN或 C_1 - C_6 烷基。
- [1757] 13. 如项1至12中任一项所述的化合物,其中 R^3 是F、Cl、CN或甲基。
- [1758] 14. 如项1至13中任一项所述的化合物,其中 R^4 是卤素或 C_1 - C_6 烷基。
- [1759] 15. 如项1至13中任一项所述的化合物,其中 R^4 是F、Cl或甲基。
- [1760] 16. 如项1至15中任一项所述的化合物,其中 R^5 是H、卤素、 C_1 - C_6 烷基或 OR^9 。
- [1761] 17. 如项1至16中任一项所述的化合物,其中 R^5 是H、F或甲基。
- [1762] 18. 如项1至17中任一项所述的化合物,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 是H、卤素或 C_1 - C_6 烷基。
- [1763] 19. 如项1至17中任一项所述的化合物,其中 R^6 、 R^7 和 R^8 是H。
- [1764] 20. 如项1至19中任一项所述的化合物,其中Q是 $-NHC(O)NH-$ 。
- [1765] 21. 如项1至19中任一项所述的化合物,其中Q是键。
- [1766] 22. 如项1至21中任一项所述的化合物,其中 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 是H。
- [1767] 23. 如项1至22中任一项所述的化合物,其中 R^{15} 和 R^{17} 是H,且 R^{16} 和 R^{18} 是OH。
- [1768] 24. 如项1至23中任一项所述的化合物,其中Y是O, r是2, 且s是1。
- [1769] 25. 如项1至23中任一项所述的化合物,其中Y是O, r是2, 且s是2。
- [1770] 26. 如项1至23中任一项所述的化合物,其中s是0。
- [1771] 27. 如项1至26中任一项所述的化合物,其中Z是C(O)。
- [1772] 28. 如项1至27中任一项所述的化合物,其中 R^{13} 是H、 C_1 - C_6 烷基、杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代。

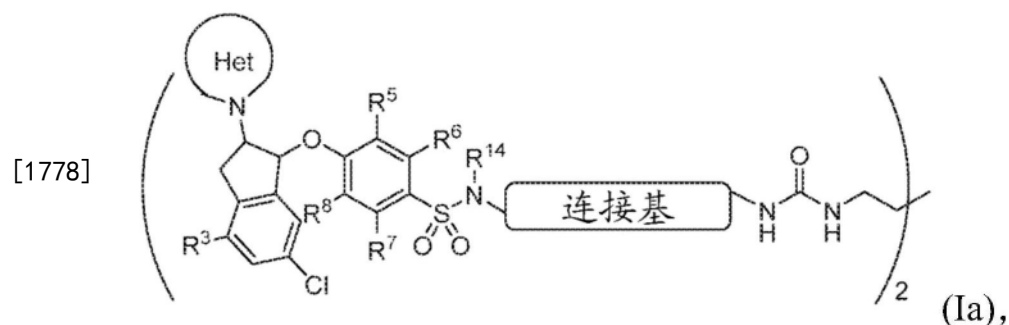
[1773] 29. 如项1至28中任一项所述的化合物, 其中 R^{13} 是任选被一个或多个 R^{19} 取代的杂环基。

[1774] 30. 如项1至29中任一项所述的化合物, 其中 R^{19} 是氧代基。

[1775] 31. 如项1至30中任一项所述的化合物, 其中 n 是2。

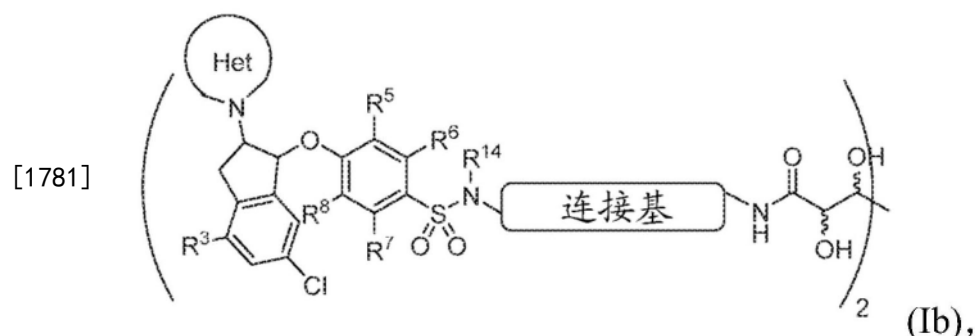
[1776] 32. 如项1至30中任一项所述的化合物, 其中 n 是3或4。

[1777] 33. 如项1所述的化合物, 其具有式Ia:



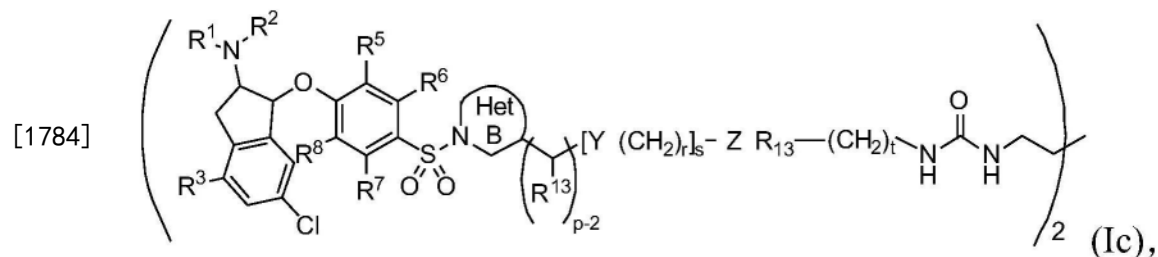
[1779] 其中所述环Het代表 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代。

[1780] 34. 如项1所述的化合物, 其具有式Ib:



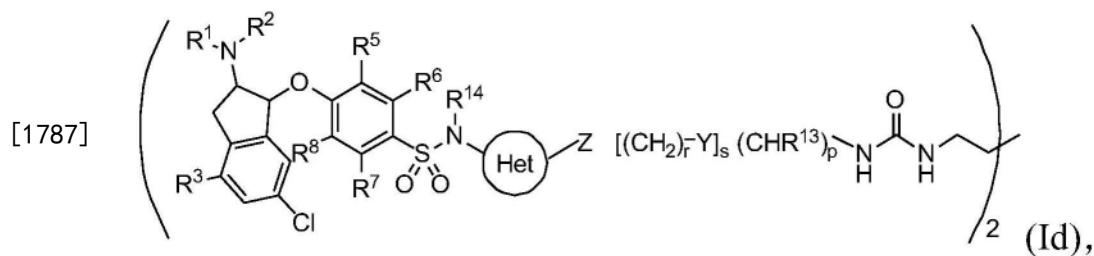
[1782] 其中所述环Het代表 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基, 其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-NO_2$ 、氧代基、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 C_1 - C_6 烷基、 C_2 - C_6 烯基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_2 - C_6 炔基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代。

[1783] 35. 如项1所述的化合物, 其具有式Ic:



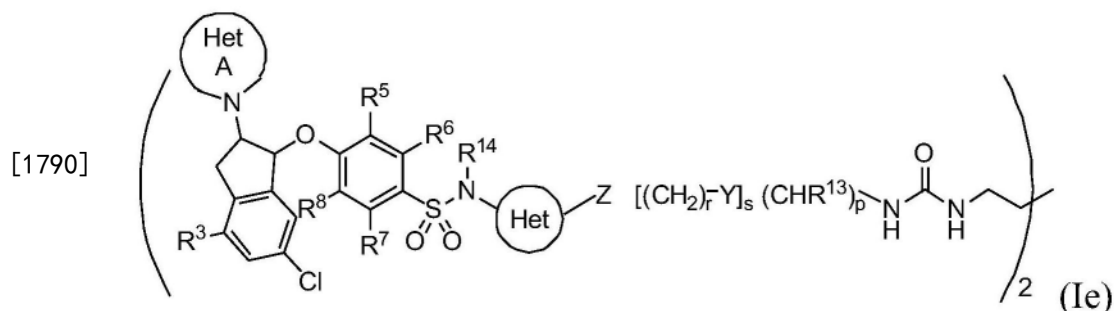
[1785] 其中Het B代表C₃-C₈环烷基,杂环基,芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。

[1786] 36.如项1所述的化合物,其具有式Id:



[1788] 其中Het是代表C₄-C₈环烯基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的R¹³,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。

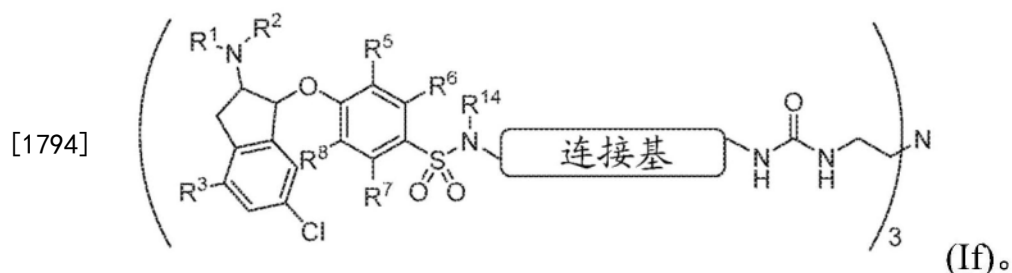
[1789] 37.如项1所述的化合物,其具有式Ie:



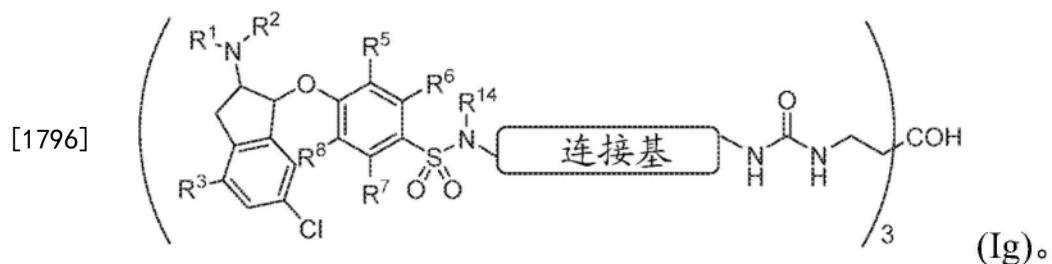
[1791] 其中所述环Het A代表R¹和R²与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、-NO₂、氧代基、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)R¹⁰、C₁-C₆烷基、C₂-C₆烯基、C₄-C₈环烯基、C₂-C₆炔基、C₃-C₈环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;且

[1792] Het是代表C₄-C₈环烯基、C₃-C₈环烷基、杂环基、芳基或杂芳基的R¹³,其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个R¹⁹取代。

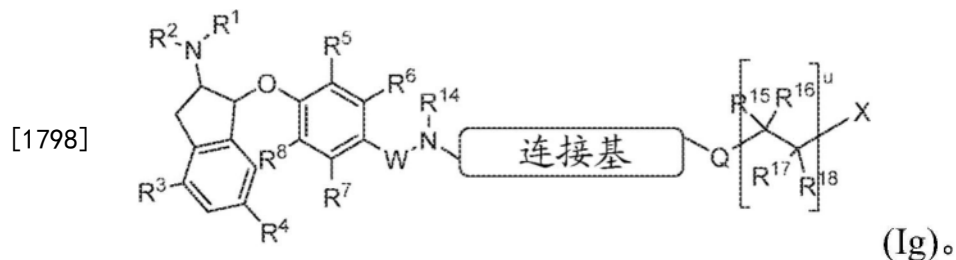
[1793] 38.如项1所述的化合物,其具有式If:



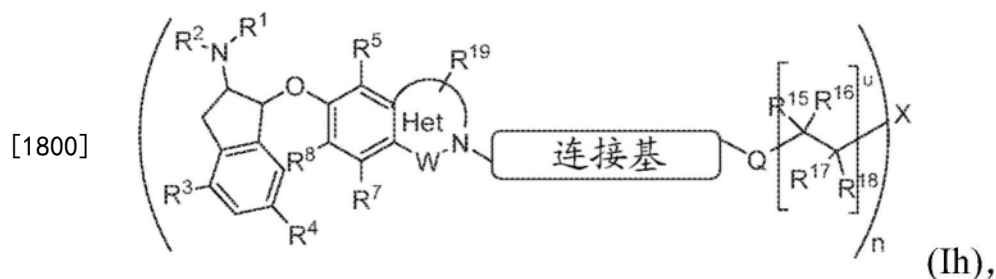
[1795] 39.如项1所述的化合物,其具有式If:



[1797] 40. 如项1所述的化合物,其具有式Ig:



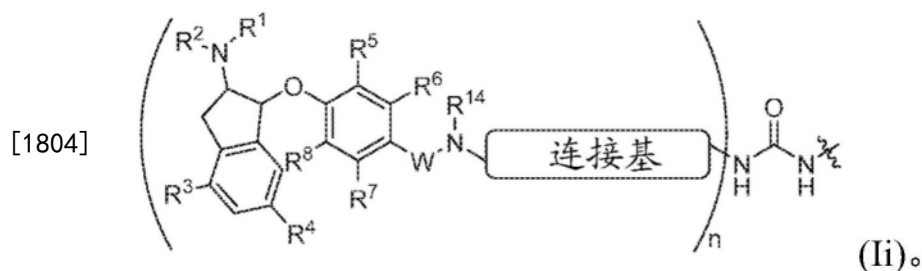
[1799] 41. 如项1所述的化合物,其具有式Ih:



[1801] 其中:

[1802] Het代表R⁶和R¹⁴与它们所连接的原子一起在每次出现时独立地形成5至6元杂环基。

[1803] 42. 一种式I的化合物,其具有式Ii:



[1805] 43. 如项1所述的化合物,其选自:

[1806] 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1807] 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茚-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1808] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1809] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1810] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1811] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1812] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1813] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1814] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1815] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1816] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1817] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙

氧基)乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1818] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1819] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1820] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-氟-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1821] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1822] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1823] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1824] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-(三氟甲氧基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1825] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲氧基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1826] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲二盐酸盐;

[1827] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-

二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1828] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-(二甲基氨基)-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1829] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1830] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1831] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1832] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1833] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1834] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1835] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1836] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1837] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]

氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1838] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1839] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1840] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-甲基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1841] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1842] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-6-氯-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1843] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1844] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1845] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1846] 3-[2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(咪唑-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]

乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1847] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1848] 3-[2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1849] 3-[2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1850] 3-[2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1851] 3-[2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1852] 3-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1853] 3-[4-[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1854] 3-[4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3S)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1855] 3-[4-[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]-1-[4-([4-[(3R)-1-[4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]甲氧基]吡啶-2-基)甲基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1856] 3-(2-[2-[(3S)-3-[4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基)乙基)-1-(4-([2-[2-[(3S)-3-

[4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1857] 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1858] 3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1859] 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯]磺酰胺基]吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1860] 1-([1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-3-(4-[[[(1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1861] (2R,3S,4R,5S)-N¹,N⁶-双([1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,3,4,5-四羟基己二酰胺];

[1862] 3-[(1-[4-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-[4-([[(1-[4-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]丁基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1863] 3-[(1-[6-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)-1-[4-([[(1-[6-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]己基]-1H-1,2,3-三唑-4-基)甲基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲];

[1864] (4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(4-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺]丁基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺];

[1865] (4R,4aS,8S,8aR)-N⁴,N⁸-双([1-(6-[4-((1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基氧基)苯基磺酰胺基]己基)-1H-1,2,3-三唑-4-基]甲基)-2,2,6,6-四甲基-四氢-[1,3]二氧杂环己二烯并[5,4-d][1,3]二氧杂环己二烯-4,8-二羧酰胺];

[1866] 3-[8-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯]磺酰胺基]辛基)-1-[4-([[(8-[4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-

4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1867] 3-[8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1868] 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1869] 3-[8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]-1-[4-[(8-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]辛基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1870] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2R)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1871] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(2S)-2-甲基哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1872] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1873] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[2-氮杂双环[2.2.2]辛烷-2-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1874] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[8-氮杂双环[3.2.1]辛烷-8-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1875] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[9-氮杂双环[3.3.1]壬烷-9-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1876] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-[(2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基)氨基]丁基]脲;

[1877] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(4-甲基哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1878] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1879] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1880] 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-2-([4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基)乙基]氨磺酰基]苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

[1881] 4-[(1S,2S)-4,6-二氯-1-[4-[(2-[2-2-([4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[4-(二甲基氨基甲酰基)哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]氨基甲酰基]氨基)乙氧基]乙氧基]乙基]氨磺酰基]-2-甲基苯氧基]-2,3-二氢-1H-茛-2-基]-N,N-二甲基哌嗪-1-羧酰胺;

[1882] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-[甲基(丙烷-2-基)氨基]哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1883] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;盐酸盐;

[1884] 1-[2-(2-[2-[(3-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,4-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1885] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1886] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2,5-二甲基苯)磺酰胺基]

乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1887] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;盐酸盐;

[1888] 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1889] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3,5-二氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1890] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,5-二氟苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]-3,5-二氟苯磺酰胺;

[1891] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1892] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-5-氟-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1893] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1894] 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟-5-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1895] 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基)脲;

[1896] 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)-3-(4-[(2-[2-

[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-3-甲基苯)磺酰胺基]-2-氧代吡咯烷-1-基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1897] 3-[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[[2-(2-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1898] 3-[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[[2-(2-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]吡咯烷-3-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1899] 3-[2-[2-[(1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基]乙基)-1-[4-[[[2-[2-[(1-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰基]哌啶-4-基]氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1900] 1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-3-(4-[[[2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐;

[1901] 3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1902] 3-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲二盐酸盐;

[1903] 3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)-1-(4-[[[2-[2-[(2R)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-3-甲基丁氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1904] 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)-3-[4-[[[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]苯)磺酰胺基]-2-甲基丙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;盐酸盐;

[1905] 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基)-3-[4-[[[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲氧基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基]丁基)脲;

[1906] 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-

1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-1-[4-([2-(2-[2-(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-甲基苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1907] 1-[2-(2-[2-(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]-3-[4-([2-(2-[2-(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基]-2-氟苯)磺酰胺基]乙氧基]乙氧基)乙基]氨基甲酰基]氨基)丁基]脲;

[1908] 4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S)-2-[(R)-3-氨基哌啶-1-基]-4,6-二氯-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-2-氯苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十烷基]-2-氯苯磺酰胺;

[1909] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1910] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1911] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1912] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1913] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1914] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1915] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1916] 4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -4,6-二氯-2-(二甲基氨基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-氟苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-氟苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1917] 4-([(1S,2S) -6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1918] 4-([(1S,2S) -6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-4-甲基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3-甲基苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]-3-甲基苯磺酰胺;四(三氟乙酸盐);

[1919] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[1920] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1921] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2,13-二甲基-4,11,14-三氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷酰基]吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1922] N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[1923] N^1, N^{14} -双(2-[(R)-3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧化-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[1924] N^1, N^{18} -双(1-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-4-基)-6,13-二氧化-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

[1925] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[1926] -([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-

茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(S)-3-(二甲基氨基)哌啶-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧化-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[1927] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺]哌啶-1-基)-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基]哌啶-4-基)苯磺酰胺;

[1928] N^1, N^{18} -双([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-6,13-二氧化-5,7,12,14-四氮杂十八烷二酰胺;

[1929] N-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-1-[16-(4-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)氨基甲酰基]哌啶-1-基)-5,12-二氧化-4,6,11,13-四氮杂十六烷基]哌啶-4-羧酰胺;

[1930] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1931] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1932] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1933] 4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(4-甲基-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1934] 4-([1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1935] 4-([1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-二氮杂双环[2.2.1]庚烷-2-基]-6-氯-4-氰基-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧化-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1936] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1937] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(R) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1938] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1939] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(S) -3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1940] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1941] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-[(3S,5R) -3,5-二甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1942] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基)-2-氧代哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)-2-氧代哌啶-3-基]苯磺酰胺;

[1943] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[2-(2-[2-(3-[(1r,4r) -4-(3-[2-(2-[2-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 乙氧基]乙氧基) 乙基]脲基) 环己基]脲基) 乙氧基]乙氧基) 乙基]苯磺酰胺;

[1944] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R) -1-(18-[(R) -3-([4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯基]磺酰胺基) 吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基) 吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1945] 4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基) 苯磺酰胺;

[1946] N-(2-[2-(2-氨基乙氧基) 乙氧基]乙基)-4-([(1S,2S) -6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-

基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺;

[1947] N-[1-(4-氨基丁酰基)哌啶-4-基]-4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺;

[1948] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(3-氧代-7,10-二氧杂-2,4-二氮杂十二烷-12-基)苯磺酰胺;

[1949] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-(1-[4-(3-甲基脲基)丁酰基]哌啶-4-基)苯磺酰胺;

[1950] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]苯磺酰胺;

[1951] 4-([4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-N-[(2S,3R,4S,5R)-1,3,4,5,6-五羟基己烷-2-基]哌啶-1-羧酰胺;

[1952] 4-(3-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-4-氧代丁基]脲基)-N-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)丁酰胺;

[1953] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(4-[3-(4-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基)脲基]丁酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[1954] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[19-([4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基]苯磺酰胺;

[1955] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-酰胺基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[1956] 4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[26-([4-([4-([(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10,17-二氧代-3,6,21,24-四氧杂-9,11,16,18-四氮杂二十六烷基]苯磺酰胺;

[1957] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双[3-(4-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基)脲];

[1958] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双[3-(4-[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-基]-4-氧代丁基)脲];

[1959] N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

[1960] N,N'-(6,14-二氧代-10-氧杂-5,7,13,15-四氮杂十九烷-1,19-二基)双[7-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-3,4-二氢异喹啉-2(1H)-羧酰胺];

[1961] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-

四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1962] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1963] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-6,13,18-三氧代-5,7,12,14-四氮杂十八烷酰基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[1964] N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[1965] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)哌啶-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)哌啶-4-基]苯磺酰胺;

[1966] 4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-7,14-二氧代-3,18-二氧杂-6,8,13,15-四氮杂二十烷基)吡咯烷-3-基]苯磺酰胺;

[1967] N^1, N^{14} -双(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-4,11-二氧代-3,5,10,12-四氮杂十四烷二酰胺;

[1968] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[6-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基)乙基]脲);和

[1969] 1,1'-(丁烷-1,4-二基)双(3-[2-(2-[5-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-1-氧代异吡啶啉-2-基]乙氧基)乙基]脲);

[1970] (1S,2S)-1-(4-{[(3S)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4-羧基-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)氨基甲酰基]氨基}乙氧基)乙基]-1-羟基-1 λ^4 -吡咯烷-3-基]氨磺酰基)苯氧基)-6-氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-4-羧酸;

[1971] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}(2,3,5,6- $^2H_4$)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}(2,3,5,6- $^2H_4$)苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4- $^2H_8$)丁基)脲;

[1972] 3-(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基)乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(2-[(4-{[(1S,

2S)-4-氰基-6-甲基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基]乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[1973] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[1974] N-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-4,6-二氯-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)氨基甲酰基]甲基}氨基甲酰基]氨基}丁基]氨基甲酰基]氨基)乙酰胺;

[1975] 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-[(1s,4s)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

[1976] 1,3-双(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)脲;

[1977] 4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)-N-[19-([4-([(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基)苯基]磺酰胺基)-10-氧代-3,6,14,17-四氧杂-9,11-二氮杂十九烷基]苯磺酰胺;

[1978] 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)-1-[(1r,4r)-4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)乙氧基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}环己基]脲;

[1979] 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基]氨基}(1,1,2,2,3,3,4,4-²H₈)丁基)脲;

[1980] 3-{4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-([4-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-4-氧代丁基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[1981] 3-{4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基}-1-{4-([4-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]-4-氧代丁基)氨基甲酰基]氨基}丁基)脲;

[1982] N-{2-[(3R)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}-2-({[4-({[(2-[(3R)-3-(4-{[(1S,

2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酰基)甲基}氨基甲酰基)氨基}丁基]氨基甲酰基)氨基)乙酰胺;

[1983] 3-(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-[(3R)-3-甲基哌嗪-1-基]-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)哌啶-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基)氨基}丁基)脲;

[1984] 3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基)-1-{4-[(2-{2-[4-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)吡咯烷-1-基]-2-氧代乙基}氨基甲酰基)氨基}丁基)脲;和

[1985] (3S)-N-(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-[(4-{[(1S,2S)-6-氯-4-氰基-2-(哌嗪-1-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-基]氧基}苯磺酰胺基)氨基甲酰基)吡咯烷-1-基]乙氧基}乙基)氨基甲酰基)氨基}丁基)氨基甲酰基)氨基)乙氧基)乙基]吡咯烷-3-羧酰胺。

[1986] 44.一种药物组合物,其包含项1至43中任一项所述的化合物和药学上可接受的载体。

[1987] 45.一种抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的项1-44中任一项所述的化合物或药物组合物。

[1988] 46.一种治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的方法,所述方法包括对有需要的哺乳动物施用药学有效量的项1-44中任一项所述的化合物或药物组合物。

[1989] 47.如项46所述的方法,其中所述病症选自胃肠蠕动病症,肠易激综合征,慢性便秘,慢性特发性便秘,囊性纤维化中出现的慢性便秘,阿片类药物诱发的便秘,慢性假性肠梗阻,结肠假性梗阻,溃疡性结肠炎,炎性肠病,与慢性肾病(4或5期)相关的胃肠道病症,补钙诱发的便秘,与使用治疗剂相关的便秘,与神经性病症(帕金森氏病、多发性硬化)相关的便秘,手术后便秘(术后肠梗阻),特发性便秘(功能性便秘或慢传输性便秘),与神经性、代谢性或内分泌病症相关的便秘,由于使用选自镇痛药(例如,阿片类药物)、抗高血压药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗痉挛药和抗精神病药的药物引起的便秘,胃溃疡,感染性腹泻,肠漏综合征,囊性纤维化胃肠病,显微镜下结肠炎,坏死性小肠结肠炎,特应症,食物过敏,急性炎症,慢性炎症,肥胖诱发的代谢疾病,肾病,慢性肾病,糖尿病肾病,心脏病,心力衰竭,充血性心力衰竭,高血压,本质性高血压,原发性高血压,盐敏感性高血压,肝病,肝硬化,非酒精性脂肪性肝炎,非酒精性脂肪肝病,脂肪变性,原发性硬化性胆管炎,原发性胆汁性胆管炎,门静脉高压症,1型糖尿病,乳糜泻,多发性硬化,强直性脊柱炎,类风湿性关节炎,狼疮,斑秃,风湿性多肌痛,多发性硬化,纤维肌痛,慢性疲劳综合征,舍格伦综合征,白癫风,甲状腺炎,血管炎,克罗恩病,溃疡性结肠炎,荨麻疹(麻疹),雷诺综合征,精神分裂症,自闭症谱系病症,多发性硬化,肝性脑病变,小肠细菌过度生长,继发性甲状旁腺机能亢进(PTH),乳糜泻,高磷血症和慢性酒精中毒。

[1990] 48.如项47所述的方法,其中所述急性炎症选自全身炎症反应综合征、脓毒症或多器官衰竭。

[1991] 49.如项47所述的方法,其中所述慢性炎症是关节炎。

[1992] 50.如项47所述的方法,其中所述肥胖诱发的代谢疾病选自非酒精性脂肪性肝炎、心血管疾病、I型糖尿病或II型糖尿病。

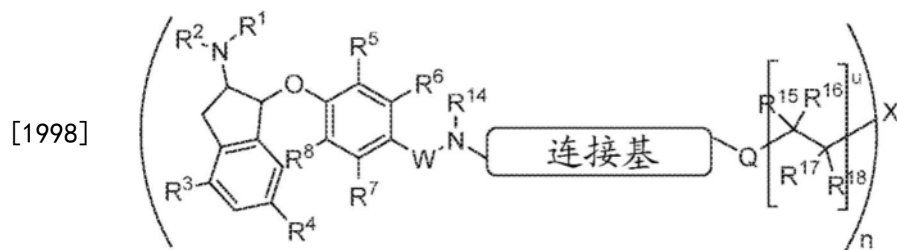
[1993] 51.项1-44中任一项所述的化合物或药物组合物用于抑制NHE介导的钠和氢离子反向转运的用途。

[1994] 52.项1-44中任一项所述的化合物或药物组合物用于治疗与液体潴留或盐超负荷相关的病症的用途。

[1995] 53.一种治疗与细胞旁渗透性相关的疾病的方法,包括施用引起细胞内质子在紧密连接处积聚的剂。

[1996] 54.如项53所述的方法,其中所述剂是NHE-3抑制剂。

[1997] 55.如项54所述的方法,其中所述NHE-3抑制剂是式I的化合物,



[1999] 或其药学上可接受的盐、前药、溶剂合物、水合物、异构体或互变异构体,

[2000] 其中:

[2001] 连接基是 $-(\text{CHR}^{13})_p - [\text{Y} - (\text{CH}_2)_r]_s - \text{Z} - \text{R}^{13} - (\text{CH}_2)_t - \text{Z} -$;

[2002] W在每次出现时独立地为 $\text{S}(\text{O})_2$ 、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $-(\text{CH}_2)_m -$;

[2003] Z在每次出现时独立地为键、 $\text{C}(\text{O})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

[2004] Y在每次出现时独立地为 O 、 S 、 NH 、 $\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_3\text{烷基})$ 或 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

[2005] Q是键、 NH 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$ 或 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-(\text{CHR}^{13})$; m是1至2的整数; n是1至4的整数;

[2006] r和p在每次出现时独立地为0至8的整数;

[2007] s是0至4的整数;

[2008] t是0至4的整数;

[2009] u是0至2的整数;

[2010] R^1 和 R^2 独立地为H、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、杂环基、芳基,含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基,其中每个烷基、烯基、环烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;或者

[2011] R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起可形成含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选被一个或多个卤素、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、氧代基、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1\text{-C}_6$ 烷基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 烯基、 $\text{C}_4\text{-C}_8$ 环烯基、 $\text{C}_2\text{-C}_6$ 炔基、 $\text{C}_3\text{-C}_8$ 环烷基、杂环基、杂环、芳基或杂芳基取代;

[2012] R^3 和 R^4 独立地为卤素、OH、CN、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 烷氧基、 C_1 - C_6 卤代烷基、 C_1 - C_6 卤代烷氧基或 $-C(O)NR^9R^{10}$;

[2013] R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 独立地为H, 卤素, OH, CN, $-NO_2$, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_4 - C_8 环烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基, 含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, $-SR^9$, $-OR^9$, $-NHR^9$, $-NR^9R^{10}$, $-S(O)_2N(R^9)_2$, $-S(O)_2R^9$, $-C(O)R^9$, $-C(O)OR^9$, $-NR^9S(O)_2R^{10}$, $-S(O)R^9$, $-S(O)NR^9R^{10}$, $-NR^8S(O)R^9$;

[2014] R^9 和 R^{10} 独立地为H, C_1 - C_6 烷基, C_2 - C_6 烯基, C_4 - C_8 环烯基, C_2 - C_6 炔基, C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基

[2015] X是键、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 或 C_3 - C_6 环烷基;

[2016] R^{11} 和 R^{12} 独立地为H、 C_1 - C_6 烷基、OH、 NH_2 、CN或 NO_2 ;

[2017] R^{13} 在每次出现时独立地为键、H、 C_1 - C_6 烷基、 C_4 - C_8 环烯基、 C_3 - C_8 环烷基、杂环基、芳基或杂芳基, 其中每个环烯基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

[2018] R^{14} 在每次出现时独立地为H、 C_1 - C_6 烷基或 C_1 - C_6 卤代烷基; 或者

[2019] R^6 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成5至6元杂环基, 其中每个 C_3 - C_8 环烷基或杂环基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 或者

[2020] R^{13} 和 R^{14} 与它们所连接的原子一起可在每次出现时独立地结合形成 C_3 - C_8 环烷基, 杂环基, 芳基或含有1-5个选自N、S、P和O的杂原子的杂芳基, 其中每个杂环基或杂芳基任选被一个或多个 R^{19} 取代;

[2021] R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 和 R^{18} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 或 C_1 - C_3 烷基, 其中所述烷基任选被一个或多个 R^{19} 取代; 且

[2022] R^{19} 在每次出现时独立地为H、OH、 NH_2 、氧代基、 C_1 - C_6 烷基、 C_1 - C_6 H卤代烷基、 C_1 - C_6 烷氧基

[2023] 条件是:

[2024] (1) 当X是H时, n是1;

[2025] (2) 当X是键、O或 $CR^{11}R^{12}$ 时, n是2;

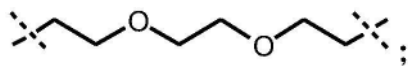
[2026] (3) 当n是3时, X是 CR^{11} 或N;

[2027] (4) 当n是4时, X是C;

[2028] (5) 此时Q或X中只有一个是 $-NHC(O)NH-$,

[2029] (6) R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起不能形成吡咯烷基;

[2030] (7) 当 R^1 和 R^2 是甲基, R^3 和 R^4 是卤素, 且 R^5 和 R^8 是H时, 连接基不是



[2031] (8) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成哌啶基, R^3 和 R^4 是卤素, 且 R^5 和 R^8 是H时, 连接基不是 , 或者

[2032] (9) 当 R^1 和 R^2 与它们所连接的氮一起形成3-氨基哌啶-1-基, R^3 和 R^4 是卤素, 且 R^5 、 R^6 、 R^7 和 R^8 是H时, 连接基不是 .

[2033] 56. 如项53所述的方法, 其中所述剂不是NHE-3抑制剂。

[2034] 57. 如项53-56中任一项所述的方法, 其中所述疾病选自胃肠蠕动病症, 肠易激综

合征,慢性便秘,慢性特发性便秘,囊性纤维化中出现的慢性便秘,阿片类药物诱发的便秘,慢性假性肠梗阻,结肠假性梗阻,溃疡性结肠炎,炎性肠病,与慢性肾病(4或5期)相关的胃肠道病症,补钙诱发的便秘,与使用治疗剂相关的便秘,与神经性病症(帕金森氏病、多发性硬化)相关的便秘,手术后便秘(术后肠梗阻),特发性便秘(功能性便秘或慢传输性便秘),与神经性、代谢性或内分泌病症相关的便秘,由于使用选自镇痛药(例如,阿片类药物)、抗高血压药、抗惊厥药、抗抑郁药、抗痉挛药和抗精神病药的药物引起的便秘,胃溃疡,感染性腹泻,肠漏综合征,囊性纤维化胃肠病,显微镜下结肠炎,坏死性小肠结肠炎,特应症,食物过敏,急性炎症,慢性炎症,肥胖诱发的代谢疾病,肾病,慢性肾病,糖尿病肾病,心脏病,心力衰竭,充血性心力衰竭,高血压,本质性高血压,原发性高血压,盐敏感性高血压,肝病,肝硬化,非酒精性脂肪性肝炎,非酒精性脂肪肝病,脂肪变性,原发性硬化性胆管炎,原发性胆汁性胆管炎,门静脉高压症,1型糖尿病,乳糜泻,多发性硬化,强直性脊柱炎,类风湿性关节炎,狼疮,斑秃,风湿性多肌痛,多发性硬化,纤维肌痛,慢性疲劳综合征,舍格伦综合征,白癜风,甲状腺炎,血管炎,克罗恩病,溃疡性结肠炎,荨麻疹(麻疹),雷诺综合征,精神分裂症,自闭症谱系病症,多发性硬化,肝性脑病变,小肠细菌过度生长,继发性甲状旁腺机能亢进(PTH),乳糜泻,高磷血症或慢性酒精中毒。

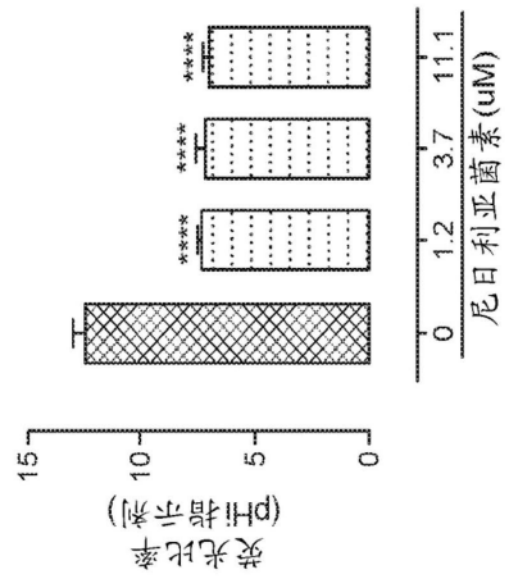


图1A

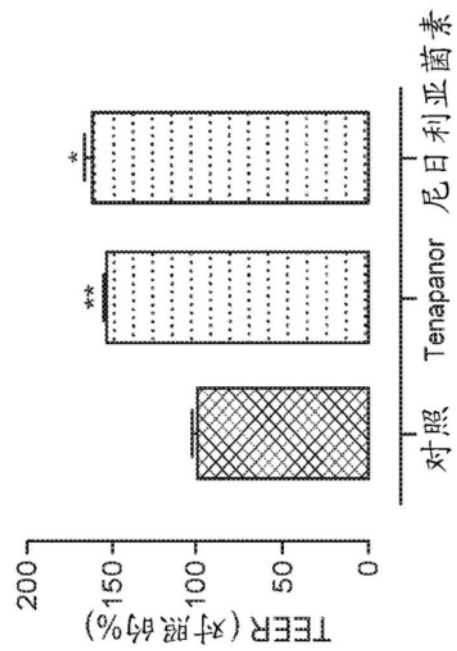


图1B

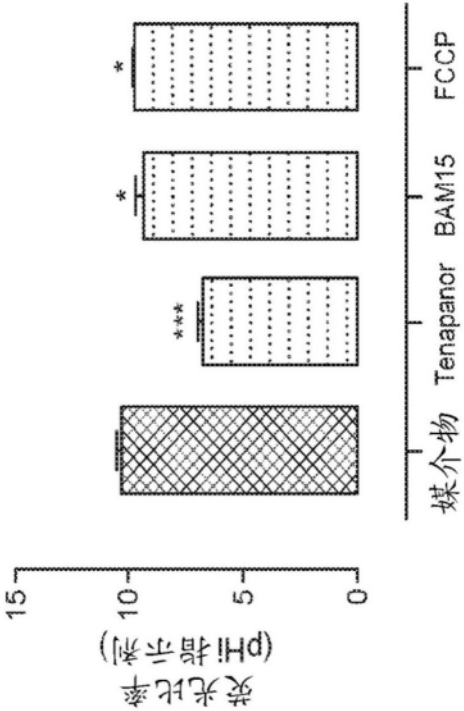


图1C

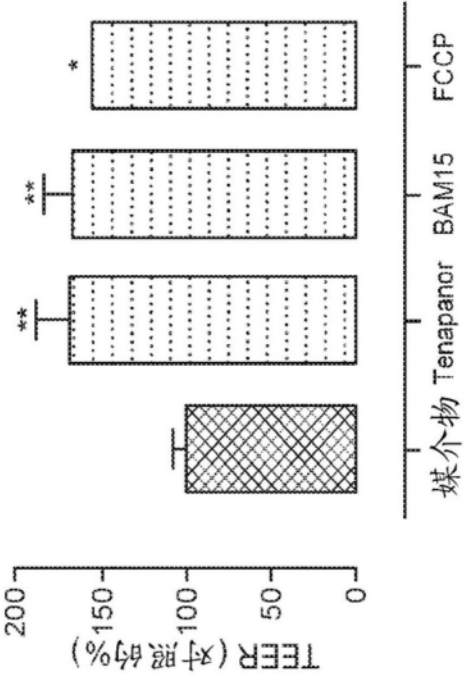


图1D

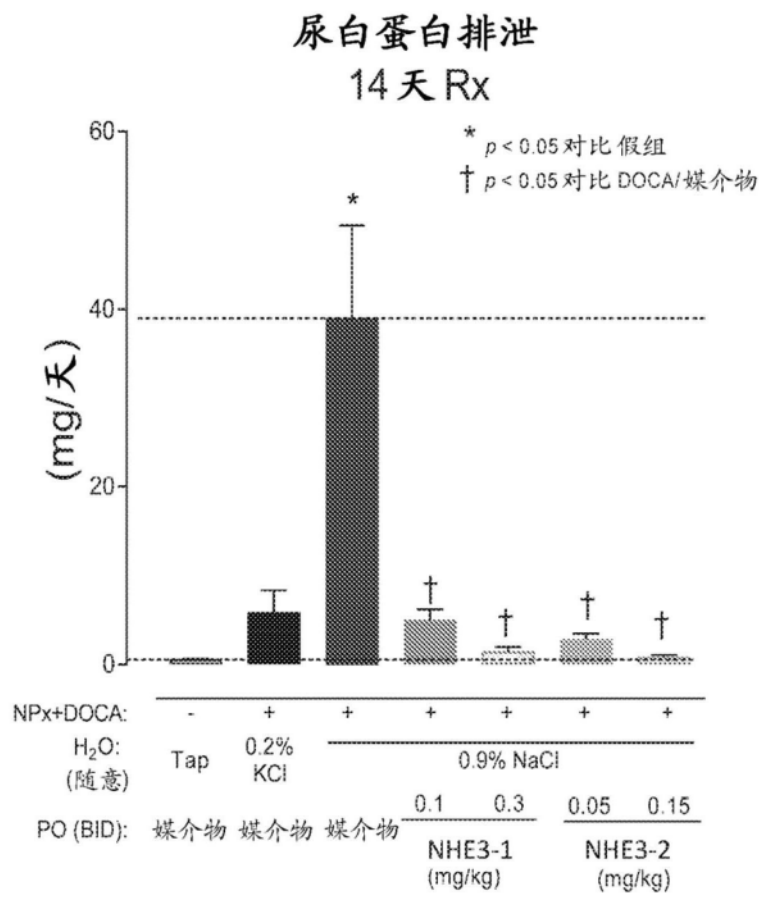


图2