I476195

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I476195 B**

(45)公告日： 中華民國 104 (2015) 年 03 月 11 日

(21)申請案號：099116922 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 05 月 26 日

(51)Int. Cl.： *C07D471/04 (2006.01)* *A61K31/437 (2006.01)*

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2009/05/26 美國 61/181,203

(71)申請人：艾伯維巴哈馬有限公司 (巴哈馬) ABBVIE BAHAMAS LTD. (BS)

巴哈馬

(72)發明人：布朗克 米蘭 BRUNCKO, MILAN (US)；丁宏 DING, HONG (CN)；朵和堤 喬治 DOHERTY, GEORGE (US)；艾摩兒 史堤芬 ELMORE, STEVEN (US)；哈斯瓦德 莉沙 HASVOLD, LISA (US)；海克斯麥 萊拉 HEXAMER, LAURA (US)；肯薩 艾倫 KUNZER, AARON (US)；宋劭宏 SONG, XIAOHONG (CN)；索爾斯 安佐 SOUERS, ANDREW (US)；蘇利文 傑洛德 SULLIVAN, GERARD (US)；陶志福 TAO, ZHI-FU (CN)；王蓋瑞 WANG, GARY (TW)；王蕾 WANG, LE (US)；王錫祿 WANG, XILU (US)；溫得特 麥可 WENDT, MICHAEL (US)；曼特 羅伯特 MANTEI, ROBERT (US)；漢森 陶德M HANSEN, TODD M. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

TW 200920401A US 2007/0015787A1

審查人員：楊婷雅

申請專利範圍項數：4 項 圖式數：0 共 1024 頁

(54)名稱

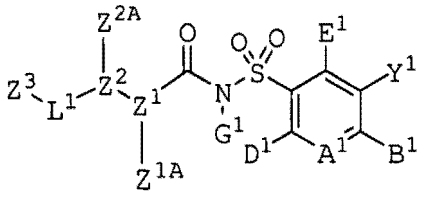
用於治療癌症及免疫及自體免疫疾病之細胞凋亡誘發劑

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

(57)摘要

本發明揭示一種抑制抗細胞凋亡 Bcl-2 蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡 Bcl-2 蛋白之疾病的方法。

Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-2 proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-2 protein.



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於抑制Bcl-2抗細胞凋亡蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物，及治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法。

本申請案主張2009年5月26日申請之美國臨時申請案第61/181,203號之優先權，該申請案係以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

抗細胞凋亡Bcl-2蛋白與許多疾病有關。因此，在治療技術中現需要抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之活性的化合物。

在各種癌症及免疫系統病症中，Bcl-2蛋白過度表現與對化學療法之抗性、臨床結果、疾病進程、總體預後或其組合有關。

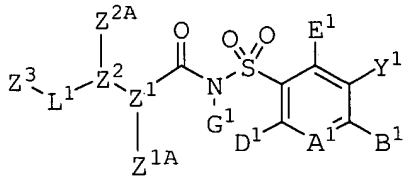
在膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌、脾癌及其類似疾病中涉及Bcl-2蛋白係描述於共同擁有之PCT US 2004/36770(以WO 2005/049593公開)及PCT US 2004/37911(以WO 2005/024636公開)中。

在免疫疾病及自體免疫疾病中涉及Bcl-2蛋白係描述於

Current Allergy and Asthma Reports **2003**, 3, 378-384；*British Journal of Haematology* **2000**, 110(3), 584-90；*Blood* **2000**, 95(4), 1283-92；及*New England Journal of Medicine* **2004**, 351(14), 1409-1418中。在關節炎中涉及Bcl-2蛋白係揭示於共同擁有之美國臨時專利申請案第60/988,479號中。在骨髓移植排斥中涉及Bcl-2蛋白係揭示於共同擁有之美國專利申請案第11/941,196號中。

【發明內容】

因此，本發明之一項實施例係關於化合物或治療上可接受之鹽，其適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之抑制劑，該等化合物具有式(I)：



(I)，

其中

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、

$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

B^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

D^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、

F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

E^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或$NHSO_2R^{17}$；或

E^1及Y^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、B^1及D^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、

$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

D^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、

SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、$C(O)H$、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、$C(O)OH$、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

B^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、$C(O)H$、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、$C(O)OH$、

$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其不與R^{2A}稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其不與R^{3A}稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{4A}稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、C(O)OH、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代；

R^6為C_2-C_5螺烷基，其中各者未經取代或經OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$取代；

R^{6A}及R^{6B}為獨立選擇之烷基，或與其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，各具有一個未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換之CH_2部分；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基，其不與R^{8A}稠合或與R^{8A}稠合；R^{8A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9為雜芳基，其不與R^{9A}稠合或與R^{9A}稠合；R^{9A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合；R^{10A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、

Br或I取代；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為苯基，其不與R^{13A}稠合或與R^{13A}稠合；R^{13A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14}為雜芳基，其不與R^{14A}稠合或與R^{14A}稠合；R^{14A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其中各者不與R^{15A}稠合或與R^{15A}稠合；R^{15A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為苯基，其不與R^{18A}稠合或與R^{18A}稠合；R^{18A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19}為雜芳基，其不與R^{19A}稠合或與R^{19A}稠合；R^{19A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{20A}稠合或與R^{20A}稠合；R^{20A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、

$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為苯基，其不與R^{23A}稠合或與R^{23A}稠合；R^{23A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24}為雜芳烴，其不與R^{24A}稠合或與R^{24A}稠合；R^{24A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{25A}稠合或與R^{25A}稠合；R^{25A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^1為R^{26}或R^{27}；

Z^2為R^{28}、R^{29}或R^{30}；

Z^{1A}及Z^{2A}均不存在，或一起形成CH_2、CH_2CH_2或Z^{12A}；

Z^{12A}為C_2-C_6伸烷基，其中一個或二個CH_2部分經NH、$N(CH_3)$、S、S(O)或SO_2置換；

L^1為R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、$C(O)NH$、$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、SO_2NHR^{37}、$C(N)NH$、$C(N)NHR^{37}$；

R^{26}為伸苯基，其不與R^{26A}稠合或與R^{26A}稠合；R^{26A}為

苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{27}為伸雜芳基，其不與R^{27A}稠合或與R^{27A}稠合；R^{27A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{28}為伸苯基，其不與R^{28A}稠合或與R^{28A}稠合；R^{28A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29}為伸雜芳基，其不與R^{29A}稠合或與R^{29A}稠合；R^{29A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30}為伸環烷基、伸環烯基、伸雜環烷基或伸雜環烯基，其中各者不與R^{30A}稠合或與R^{30A}稠合；R^{30A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37}為一個鍵或R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基、伸烯基或伸炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基取代；

R^{37B}為烷基、烯基、炔基或R^{37C}；

R^{37C}為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基，或雜環烯基；

Z^3為R^{38}、R^{39}或R^{40}；

R^{38}為苯基，其不與R^{38A}稠合或與R^{38A}稠合；R^{38A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39}為雜芳基，其不與R^{39A}稠合或與R^{39A}稠合；R^{39A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{40A}稠合或與R^{40A}稠合；R^{40A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中R^{26}及R^{27}所表示之部分經以下取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}不存在)或經以下進一步取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}存在)：R^{41}、OR^{41}、SR^{41}、$S(O)R^{41}$、SO_2R^{41}、$C(O)R^{41}$、$CO(O)R^{41}$、$OC(O)R^{41}$、$OC(O)OR^{41}$、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)R^{41}$、$NR^{41}C(O)R^{41}$、$NHS(O)_2R^{41}$、$NR^{41}S(O)_2R^{41}$、$NHC(O)OR^{41}$、$NR^{41}C(O)OR^{41}$、$NHC(O)NHR^{41}$、$NHC(O)N(R^{41})_2$、$NR^{41}C(O)NHR^{41}$、$NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHR^{41}$、$C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHOR^{41}$、$C(O)NHSO_2R^{41}$、$C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$、SO_2NHR^{41}、$SO_2N(R^{41})_2$、$C(N)NHR^{41}$，或$C(N)N(R^{41})_2$；

R^{41}為雜芳基，其與R^{43A}稠合；R^{43A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；其不與苯、雜芳烴或R^{43B}稠合，或與苯、雜芳烴或R^{43B}稠合；R^{43B}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中E^1與Y^1一起、Y^1與B^1一起、A^2與B^1一起、A^2與D^1一起、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}及R^{40A}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基，其不與R^{58A}稠合或與R^{58A}稠合；R^{58A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59}為雜芳基，其不與R^{59A}稠合或與R^{59A}稠合；R^{59A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{60A}稠合或與R^{60A}稠合；R^{60A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{63}、R^{64}、R^{65}或R^{66}；

R^{63}為苯基，其不與R^{63A}稠合或與R^{63A}稠合；R^{63A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64}為雜芳基，其不與R^{64A}稠合或與R^{64A}稠合；R^{64A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{65A}稠合或與R^{65A}稠合；R^{65A}為苯、雜芳烴、環烷

烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{67}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}及R^{67}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、

SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其不與R^{69A}稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其不與R^{70A}稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

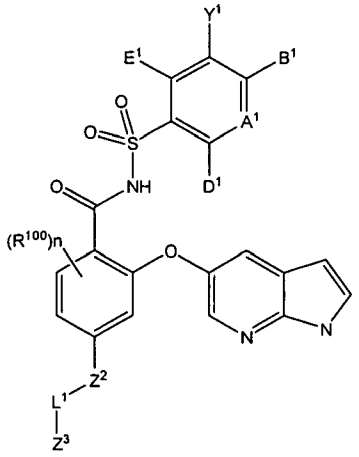
R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{71A}稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{73}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；且

其中R^{69}、R^{70}及R^{71}所表示之部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之NH_2、$C(O)NH_2$、$C(O)NHOH$、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代。

本發明之另一實施例係關於化合物或治療上可接受之鹽，其適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之抑制劑，該等化合物具有式(II)，



(II)，

或其治療上可接受之鹽，其中：

R^{100}如針對R^{26}上之取代基所述；

n為0、1、2或3；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、

$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

B^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

D^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、

$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

E^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、

$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或$NHSO_2R^{17}$；或

E^1及Y^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、B^1及D^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、

$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

D^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

B^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、

$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其不與R^{2A}稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其不與R^{3A}稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{4A}稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、

$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、C(O)OH、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代；

R^6為C_2-C_5螺烷基，其中各者未經取代或經OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$取代；

R^{6A}及R^{6B}為獨立選擇之烷基，或與其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，各具有一個未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換之CH_2部分；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基，其不與R^{8A}稠合或與R^{8A}稠合；R^{8A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9為雜芳基，其不與R^{9A}稠合或與R^{9A}稠合；R^{9A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合；R^{10A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、

$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為苯基，其不與R^{13A}稠合或與R^{13A}稠合；R^{13A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14}為雜芳基，其不與R^{14A}稠合或與R^{14A}稠合；R^{14A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其中各者不與R^{15A}稠合或與R^{15A}稠合；R^{15A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為苯基，其不與R^{18A}稠合或與R^{18A}稠合；R^{18A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19}為雜芳基，其不與R^{19A}稠合或與R^{19A}稠合；R^{19A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{20A}稠合或與R^{20A}稠合；R^{20A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為苯基，其不與R^{23A}稠合或與R^{23A}稠合；R^{23A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24}為雜芳烴，其不與R^{24A}稠合或與R^{24A}稠合；R^{24A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{25A}稠合或與R^{25A}稠合；R^{25A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^2為R^{28}、R^{29}或R^{30}；

L^1為R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、C(O)NH、$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、

SO_2NHR^{37}、C(N)NH、$C(N)NHR^{37}$；

R^{28}為伸苯基，其不與R^{28A}稠合或與R^{28A}稠合；R^{28A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29}為伸雜芳基，其不與R^{29A}稠合或與R^{29A}稠合；R^{29A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30}為伸環烷基、伸環烯基、伸雜環烷基或伸雜環烯基，其中各者不與R^{30A}稠合或與R^{30A}稠合；R^{30A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37}為一個鍵或R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基、伸烯基或伸炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基取代；

R^{37B}為烷基、烯基、炔基或R^{37C}；

R^{37C}為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜

環烯基；

Z^3為R^{38}、R^{39}或R^{40}；

R^{38}為苯基，其不與R^{38A}稠合或與R^{38A}稠合；R^{38A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39}為雜芳基，其不與R^{39A}稠合或與R^{39A}稠合；R^{39A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{40A}稠合或與R^{40A}稠合；R^{40A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中E^1與Y^1一起、Y^1與B^1一起、A^2與B^1一起、A^2與D^1一起、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}及R^{40A}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、

$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或雜螺烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基，其不與R^{58A}稠合或與R^{58A}稠合；R^{58A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59}為雜芳基，其不與R^{59A}稠合或與R^{59A}稠合；R^{59A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{60A}稠合或與R^{60A}稠合；R^{60A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、

OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{63}、R^{64}、R^{65}或R^{66}；

R^{63}為苯基，其不與R^{63A}稠合或與R^{63A}稠合；R^{63A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64}為雜芳基，其不與R^{64A}稠合或與R^{64A}稠合；R^{64A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{65A}稠合或與R^{65A}稠合；R^{65A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{67}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}及R^{67}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其不與R^{69A}稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其不與R^{70A}稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{71A}稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、

NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{73}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；且

其中R^{69}、R^{70}及R^{71}所表示之部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代。

另一實施例係關於式(I)化合物，其中A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H，且G^1為H。

另一實施例係關於式(I)化合物，其中A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；G^1為H，且B^1為NHR^1。

另一實施例係關於式(I)化合物，其中A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；G^1為H，B^1為NHR^1；且D^1為H。

另一實施例係關於式(I)化合物，其中A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；G^1為H，B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。

另一實施例係關於式(I)化合物，其中A^1為N或C(A^2)；A^2為H；G^1為H，B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，該等化合物為：

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)

胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}

哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氰四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-

基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-溴-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-

基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(嗎啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

及其治療上可接受之鹽及代謝物。

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基

苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基

苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]

甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-

3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-

硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-2-側氧基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-環丙基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丁基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫呋喃-3-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氰-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(Z)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氟基甲基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺

基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-({3-(五氟-λ^6-硫基)-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]

胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧

基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯

基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}

磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(反-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-

基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)

磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(3-氰-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氰-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氰-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-

基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2,2-二氟環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

特戊酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯；

丁酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)環己基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲

基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學

上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}

胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-

(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於一種組合物，其係用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、

結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)或式(II)化合物。

另一實施例係關於一種方法，其係用於治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)或式(II)化合物。

另一實施例係關於一種方法，其係用於治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)或式(II)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

【實施方式】

變數部分在本文中以識別符(具有數字及/或字母上標之大寫字母)表示，且可特別體現。

意欲理解所有部分及其組合維持適當價數，具有一個以上原子之單價部分自左向右繪示且經由其左端連接，且二價部分亦自左向右繪示。

亦意欲理解本文中變數部分之一個特定實施例可能與具有相同識別符之另一特定實施例相同或不同。

如本文中所使用之術語「烯基」意謂含有2至10個碳且含有至少一個碳-碳雙鍵的直鏈烴或分支鏈烴。術語「C_x-C_y烯基」意謂含有至少一個碳-碳雙鍵且含有x至y個碳原子之直鏈烴或分支鏈烴。術語「C_3-C_6烯基」意謂含有3至6個碳原子之烯基。烯基之代表性實例包括(但不限於)丁-2,3-二烯基、乙烯基、2-丙烯基、2-甲基-2-丙烯基、3-丁烯基、4-戊烯基、5-己烯基、2-庚烯基、2-甲基-1-庚烯基及3-癸烯基。

術語「伸烯基」意謂衍生自具有2至4個碳原子且含有至少一個碳-碳雙鍵之直鏈烴或分支鏈烴的二價基團。術語「C_x-C_y伸烯基」意謂衍生自含有至少一個碳-碳雙鍵且含有x至y個碳原子的直鏈烴或分支鏈烴的二價基團。伸烯基之代表性實例包括(但不限於)-CH=CH-及-CH_2CH=CH-。

如本文中所使用之術語「烷基」意謂含有1至10個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴鏈。術語「C_X-C_y烷基」意謂含有x至y個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴。舉例而言，「C_1-C_6烷基」意謂含有2至6個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴。

烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。

術語「伸烷基」意謂衍生自具有1至10個碳原子，例如1至4個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴鏈的二價基團。術語「C_X-C_y伸烷基」意謂衍生自含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴的二價基團。舉例而言，「C_2-C_6伸烷基」意謂含有2至6個碳原子的直鏈或分支鏈飽和烴。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。

如本文中所使用之術語「炔基」意謂含有2至10個碳原子且含有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或分支鏈烴基。術語「C_x-C_y炔基」意謂含有x至y個碳原子的直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，「C_3-C_6炔基」意謂含有3至6個碳原子且含有至少一個碳-碳三鍵的直鏈或分支鏈烴基。炔基之代表性實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

如本文中所使用之術語「伸炔基」意謂衍生自含有2至10個碳原子且含有至少一個碳-碳三鍵之直鏈或分支鏈烴基的二價基團。

如本文中所使用之術語「芳基」意謂苯基。

如本文中所使用之術語「環部分」意謂苯、苯基、伸苯

基、環烷烴、環烷基、伸環烷基、環烯烴、環烯基、伸環烯基、環炔烴、環炔基、伸環炔基、雜芳烴、雜芳基、雜環烷烴、雜環烷基、雜環烯烴、雜環烯基及螺烷基。

如本文中所使用之術語「伸環烷基」或「環烷基」或「環烷烴」意謂單環或橋接烴環系統。單環環烷基為含有3至10個碳原子、0個雜原子及0個雙鍵的碳環系統。單環系統之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。單環可含有1個或2個伸烷基橋，各橋由1個、2個或3個碳原子組成且各連接環系統之2個不相鄰碳原子。該等橋接環烷基環系統之代表性實例包括(但不限於)雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷、雙環[4.2.1]壬烷、三環[3.3.1.$0^{3,7}$]壬烷(八氫-2,5-甲橋并環戊二烯或降金剛烷)及三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷(金剛烷)。單環及橋接環烷基可經由環系統內所含有之任何可取代原子連接至母體分子部分。

如本文中所使用之術語「伸環烯基」或「環烯基」或「環烯烴」意謂單環或橋接烴環系統。單環環烯基具有4至10個碳原子及0個雜原子。四員環系統具有1個雙鍵，五或六員環系統具有1個或2個雙鍵，七或八員環系統具有1個、2個或3個雙鍵，而九或十員環具有1個、2個、3個或4個雙鍵。單環環烯基之代表性實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。單環環烯基環可含有1個或2個伸烷基橋，各橋由1個、2個或3個

碳原子組成且各連接環系統之2個不相鄰碳原子。橋接環烯基之代表性實例包括(但不限於)4,5,6,7-四氫-3aH-茚、八氫萘基及1,6-二氫-并環戊二烯。單環及橋接環烯基可經由環系統內所含有之任何可取代原子連接至母體分子部分。

如本文中所使用之術語「環炔烴」或「環炔基」或「伸環炔基」意謂單環或橋接烴環系統。單環環炔基具有8個或8個以上碳原子、0個雜原子，及一或多個三鍵。單環環炔基環可能含有1個或2個伸烷基橋，各橋由1個、2個或3個碳原子組成且各連接環系統之2個不相鄰碳原子。單環及橋接環炔基可經由環系統內所含有之任何可取代原子連接至母體分子部分。

如本文中所使用之術語「雜芳烴」或「雜芳基」或「伸雜芳基」意謂具有至少一個碳原子及一個或一個以上獨立選擇之氮、氧或硫原子的五員或六員芳環。本發明之雜芳烴係經由該環內之任何相鄰原子連接，其限制條件為維持適當價數。雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基(包括但不限於呋喃-2-基)、咪唑基(包括但不限於1H-咪唑-1-基)、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基(例如吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基)、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基(包括但不限於噻吩-2-基、噻吩-3-基)、三唑基及三嗪基。

如本文中所使用之術語「雜環烷烴」或「雜環烷基」或

「伸雜環烷基」意謂含有至少一個獨立選自由O、N及S組成之群之雜原子及0個雙鍵的單環或橋接三員、四員、五員、六員、七員或八員環。單環及橋接雜環烷烴係經由環內所含有之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接至母體分子部分。雜環中之氮雜原子及硫雜原子可視情況經氧化，且氮原子可視情況經四級化。雜環烷烴基之代表性實例包括(但不限於)嗎啉基、四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧戊環基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、1,4-二氧雜環己烷基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、氧雜環丁烷基、哌嗪基、咪唑啶基、氮雜環丁烷、氮雜環庚烷基、氮丙啶基、二氮雜環庚烷基、二硫喃基、二噻烷基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、噁二唑啶基、噁唑啶基、吡唑啶基、四氫噻吩基、噻二唑啶基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、三噻烷基及三噻烷基。

如本文中所使用之術語「雜環烯烴」或「雜環烯基」或「伸雜環烯基」意謂含有至少一個獨立選自由O、N及S組成之群之雜原子以及一或多個雙鍵的單環或橋接三員、四員、五員、六員、七員或八員環。單環及橋接雜環烯烴經由環內所含有之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接至母體分子部分。雜環中之氮雜原子及硫雜原子可視情況經氧化，且氮原子可視情況經四級化。雜環烯烴基之代表性實例包括(但不限於)1,4,5,6-四氫噠嗪基、1,2,3,6-四氫吡啶基、二氫哌喃基、咪唑啉基、異噻唑啉基、噁二唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、哌喃基、吡唑啉基、吡咯

啉基、噻二唑啉基、噻唑啉基及硫代哌喃基。

如本文中所使用之術語「苯基」意謂藉由自苯移除一個氫原子而形成之單價基團。

如本文中所使用之術語「伸苯基」意謂藉由自苯基移除一個氫原子而形成之二價基團。

如本文中所使用之術語「螺烷基」意謂兩端連接至相同碳原子之伸烷基，且例示為C_2螺烷基、C_3螺烷基、C_4螺烷基、C_5螺烷基、C_6螺烷基、C_7螺烷基、C_8螺烷基、C_9螺烷基及其類似基團。

如本文中所使用之術語「螺雜烷基」意謂1個或2個CH_2部分經獨立選擇之O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換且1個或2個CH部分未經置換或經N置換的螺烷基。

如本文中所使用之術語「螺雜烯基」意謂1個或2個CH_2部分經獨立選擇之O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換且1個或2個CH部分未經置換或經N置換的螺烯基，且亦意謂1個或2個CH_2部分未經置換或經獨立選擇之O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換且1個或2個CH部分經N置換的螺烯基。

如本文中所使用之術語「C_2-C_5螺烷基」意謂C_2螺烷基、C_3螺烷基、C_4螺烷基及C_5螺烷基。

如本文中所使用之術語「C_2螺烷基」意謂兩端置換同一CH_2部分之氫原子的1,2-伸乙基。

如本文中所使用之術語「C_3螺烷基」意謂兩端置換同一

CH_2部分之氫原子的1,3-伸丙基。

如本文中所使用之術語「C_4螺烷基」意謂兩端置換同一CH_2部分之氫原子的1,4-伸丁基。

如本文中所使用之術語「C_5螺烷基」意謂兩端置換同一CH_2部分之氫原子的1,5-伸戊基。

如本文中所使用之術語「C_6螺烷基」意謂兩端置換同一CH_2部分之氫原子的1,6-伸己基。

如本文中所使用之術語「NH保護基」意謂三氯乙氧基羰基、三溴乙氧基羰基、苯甲氧基羰基、對硝基苯甲基羰基、鄰溴苯甲氧基羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯基乙醯基、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、第三戊氧基羰基、第三丁氧基羰基、對甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲基-氧基羰基、4-(苯基偶氮基)苯甲氧基羰基、2-呋喃甲基-氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基-羰基、異丙氧基羰基、酞醯基、丁二醯基、丙胺醯基、白胺醯基、1-金剛烷基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、2-硝基苯基硫基、甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、N,N-二甲基胺基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基-亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞甲基、亞環己基、2-乙氧基羰基亞環己基、2-乙氧基羰基亞環戊基、2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧基亞環己基、二苯基磷醯基、二苯甲基磷醯基、5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基-甲基、三甲基矽烷基、三乙

基矽烷基及三苯基矽烷基。

如本文中所使用之術語「C(O)OH保護基」意謂甲基、乙基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、第三丁基、苯基、萘基、苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、對硝基苯甲基、對甲氧基苯甲基、雙(對甲氧基苯基)甲基、乙醯基甲基、苯甲醯基甲基、對硝基苯甲醯基甲基、對溴苯甲醯基甲基、對甲烷磺醯基苯甲醯基甲基、2-四氫哌喃基2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯-乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、特戊醯氧甲基、鄰苯二醯亞胺基甲基、丁二醯亞胺醯基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苯甲氧基甲基、甲基硫基甲基、2-甲基硫基乙基、苯基硫基甲基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基及第三丁基甲氧基苯基矽烷基。

如本文中所使用之術語「OH或SH保護基」意謂苯甲氧基羰基、4-硝基苯甲氧基羰基、4-溴苯甲氧基羰基、4-甲氧基苯甲氧基羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧基羰基、甲氧基羰基、乙氧基羰基、第三丁氧基羰基、1,1-二甲基丙氧基羰基、異丙氧基羰基、異丁氧基羰基、二苯基甲氧基羰基、2,2,2-三氯乙氧基羰基、2,2,2-三溴乙氧基羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯基磺醯基)乙氧基羰基、2-

(三苯基磷鎓基)乙氧基羰基、2-呋喃甲基氧基羰基、1-金剛烷基氧基羰基、乙烯基氧基羰基、烯丙基氧基羰基、S-苯甲基硫羰基、4-乙氧基-1-萘基氧基羰基、8-喹啉基氧基羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苯甲基(苯基甲基)、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、二苯基甲基、三苯基甲基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、甲氧基甲基、甲基硫甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯基甲基矽烷基及第三丁基甲氧基苯基矽烷基。

化合物

本發明化合物可能存在幾何異構體。本發明化合物可能在E或Z構型中含有碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中術語「E」表示碳-碳或碳-氮雙鍵之相對側上的高級取代基且術語「Z」表示碳-碳或碳-氮雙鍵之同一側上的高級取代基，如由Cahn-Ingold-Prelog優先規則所確定。本發明化合物亦可以「E」與「Z」異構體之混合物形式存在。環烷基或雜環烷基周圍之取代基指定為具有順式或反式構型。此

外，本發明涵蓋由佈置金剛烷環系統周圍之取代基而產生的各種異構體及其混合物。金剛烷環系統內之單一環周圍的兩個取代基指定為具有Z或E相對構型。舉例而言，參看C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758-2760。

本發明化合物可在R或S構型中含有經不對稱取代之碳原子，其中術語「R」及「S」如IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10所定義。具有經不對稱取代之碳原子與等量R及S構型的化合物在彼等碳原子處呈外消旋。一種構型超過另一種構型過量的原子指定以較高量存在之構型，較佳約85%至90%過量，更佳約95%至99%過量，且更佳大於約99%過量。因此，本發明包括外消旋混合物、相對立體異構體及絕對立體異構體，以及相對立體異構體與絕對立體異構體之混合物。

同位素增濃化合物或同位素標記化合物

本發明化合物可以含有原子質量或質量數與自然界中所發現最大豐度之原子質量或質量數不同之一或多個原子的同位素標記形式或同位素增濃形式存在。同位素可為放射性同位素或非放射性同位素。諸如氫、碳、磷、硫、氟、氯及碘之原子的同位素包括(但不限於)^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl及^{125}I。含有此等原子及/或其他原子之其他同位素的化合物在本發明範疇內。

在另一實施例中，同位素標記化合物含有氘(^{2}H)、氚

(^{3}H)或^{14}C同位素。本發明之同位素標記化合物可藉由一般熟習此項技術者所熟知的一般方法來製備。該等同位素標記化合物可藉由執行本文中所揭示之實例及流程中所揭示之程序，藉由以輕易獲得之同位素標記試劑替代未標記試劑而便利地製備。在一些情況下，化合物可用同位素標記試劑處理，以便將正常原子交換成其同位素，例如，可藉由諸如D_2SO_4/D_2O之含氘酸的作用將氫交換成氘。除上述以外，相關程序及中間物揭示於例如以下文獻中：Lizondo, J等人, *Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996)；Brickner, S J等人, *J Med Chem*, 39(3), 673 (1996)；Mallesham, B等人, *Org Lett*, 5(7), 963 (2003)；PCT公開案WO 1997010223、WO 2005099353、WO 1995007271、WO 2006008754；美國專利第7538189號、第7534814號、第7531685號、第7528131號、第7521421號、第7514068號、第7511013號；及美國專利申請公開案第20090137457號、第20090131485號、第20090131363號、第20090118238號、第20090111840號、第20090105338號、第20090105307號、第20090105147號、第20090093422號、第20090088416號及第20090082471號，該等方法以引用的方式併入本文中。

本發明之同位素標記化合物可在結合檢定中用作測定Bcl-2抑制劑之效用的標準物。含同位素之化合物已於醫藥研究中用以藉由評價非同位素標記母體化合物之作用機制及代謝途徑來研究化合物之活體內代謝轉歸(Blake等人

J. Pharm. Sci. 64, 3, 367-391 (1975))。該等代謝研究在設計安全有效之治療藥物中為重要的，因為向患者投與活體內活性化合物或因為由母體化合物所產生之代謝物經證明具有毒性或致癌性(Foster等人, Advances in Drug Research第14卷，第2-36頁, Academic press, London, 1985；Kato等人, J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995)；Kushner等人, *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999))。

此外，含有非放射性同位素之藥物，諸如稱為「重藥(heavy drug)」之氘化藥物，可用於治療與Bcl-2活性相關之疾病及病狀。使同位素在化合物中之存在量增加超過其天然豐度稱為增濃。增濃量之實例包括約0.5莫耳%、1莫耳%、2莫耳%、3莫耳%、4莫耳%、5莫耳%、6莫耳%、7莫耳%、8莫耳%、9莫耳%、10莫耳%、12莫耳%、16莫耳%、21莫耳%、25莫耳%、29莫耳%、33莫耳%、37莫耳%、42莫耳%、46莫耳%、50莫耳%、54莫耳%、58莫耳%、63莫耳%、67莫耳%、71莫耳%、75莫耳%、79莫耳%、84莫耳%、88莫耳%、92莫耳%、96莫耳%至約100莫耳%。已在哺乳動物(包括齧齒動物及狗)中實現用重同位素置換多達約15%正常原子，且維持數天至數週之時段，而所觀察到的不利作用最小(Czajka D M及Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770；Thomson J F, Ann. New York Acad. Sci 1960 84: 736；Czakja D M等人, Am. J. Physiol. 1961 201: 357)。發現在人類體液中以氘急性置換高達15%

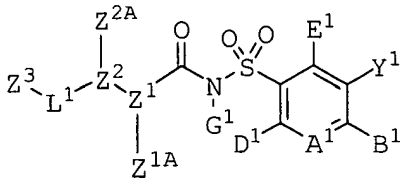
至23%時不產生毒性(Blagojevic N等人,「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」, Zamenhof R, Solares G及Harling O編 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. 第125-134頁; Diabetes Metab. 23: 251 (1997))。

藥物之穩定同位素標記可改變其物理化學性質，諸如pKa及脂質溶解度。若同位素取代影響配位體-受體相互作用中所涉及之區域，則此等作用及改變可影響藥物分子之藥效學反應。雖然穩定同位素標記分子之一些物理性質與未標記分子之物理性質不同，但化學及生物學性質相同，一個重要的例外之處在於：由於重同位素質量較高，因此涉及重同位素與另一原子的任何鍵將比輕同位素與彼原子之間的相同鍵強。因此，在代謝或酶轉化位點併入同位素相對於非同位素化合物將延緩該等反應，潛在地改變藥物動力學概況或功效。

對於式(I)化合物中之A^1、B^1、D^1、E^1、G^1、Y^1、L^1、Z^{1A}、Z^{2A}、Z^1、Z^2及Z^3適合的基團係獨立選擇。可組合所述之本發明實施例。預期該組合且其在本發明範疇內。舉例而言，預期任何A^1、B^1、D^1、E^1、G^1、Y^1、L^1、Z^{1A}、Z^{2A}、Z^1、Z^2及Z^3之實施例均可與關於任何其他A^1、B^1、D^1、E^1、G^1、Y^1、L^1、Z^{1A}、Z^{2A}、Z^1、Z^2及Z^3所定義之實施例組合。

因此，本發明之一項實施例係關於化合物或治療上可接受之鹽，其適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之抑制劑，該等

化合物具有式(I)：



(I)，

其中

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

B^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、

$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

D^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

E^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、

$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或$NHSO_2R^{17}$；或

E^1及Y^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、B^1及D^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

D^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、

$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

B^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其不與R^{2A}稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其不與R^{3A}稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{4A}稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、$C(O)OH$、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代；

R^6為C_2-C_5螺烷基，其中各者未經取代或經OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$取代；

R^{6A}及R^{6B}為獨立選擇之烷基，或與其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，各具有一個未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換之CH_2部分；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基，其不與R^{8A}稠合或與R^{8A}稠合；R^{8A}為苯、雜

芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9為雜芳基，其不與R^{9A}稠合或與R^{9A}稠合；R^{9A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合；R^{10A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為苯基，其不與R^{13A}稠合或與R^{13A}稠合；R^{13A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14}為雜芳基，其不與R^{14A}稠合或與R^{14A}稠合；R^{14A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其中各

者不與R^{15A}稠合或與R^{15A}稠合；R^{15A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為苯基，其不與R^{18A}稠合或與R^{18A}稠合；R^{18A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19}為雜芳基，其不與R^{19A}稠合或與R^{19A}稠合；R^{19A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{20A}稠合或與R^{20A}稠合；R^{20A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為苯基，其不與R^{23A}稠合或與R^{23A}稠合；R^{23A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24}為雜芳烴，其不與R^{24A}稠合或與R^{24A}稠合；R^{24A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{25A}稠合或與R^{25A}稠合；R^{25A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^1為R^{26}或R^{27}；

Z^2為R^{28}、R^{29}或R^{30}；

Z^{1A}及Z^{2A}均不存在，或一起形成CH_2、CH_2CH_2或Z^{12A}；

Z^{12A}為C_2-C_6伸烷基，其中一個或二個CH_2部分經NH、$N(CH_3)$、S、S(O)或SO_2置換；

L^1為R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、C(O)NH、$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、SO_2NHR^{37}、C(N)NH、$C(N)NHR^{37}$；

R^{26}為伸苯基，其不與R^{26A}稠合或與R^{26A}稠合；R^{26A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{27}為伸雜芳基，其不與R^{27A}稠合或與R^{27A}稠合；R^{27A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{28}為伸苯基，其不與R^{28A}稠合或與R^{28A}稠合；R^{28A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29}為伸雜芳基，其不與R^{29A}稠合或與R^{29A}稠合；R^{29A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30}為伸環烷基、伸環烯基、伸雜環烷基或伸雜環烯基，其中各者不與R^{30A}稠合或與R^{30A}稠合；R^{30A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37}為一個鍵或R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基、伸烯基或伸炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基取代；

R^{37B}為烷基、烯基、炔基或R^{37C}；

R^{37C}為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基，或雜環烯基；

Z^3為R^{38}、R^{39}或R^{40}；

R^{38}為苯基，其不與R^{38A}稠合或與R^{38A}稠合；R^{38A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39}為雜芳基，其不與R^{39A}稠合或與R^{39A}稠合；R^{39A}為

苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{40A}稠合或與R^{40A}稠合；R^{40A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中R^{26}及R^{27}所表示之部分經以下取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}不存在)或經以下進一步取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}存在)：R^{41}、OR^{41}、SR^{41}、$S(O)R^{41}$、SO_2R^{41}、$C(O)R^{41}$、$CO(O)R^{41}$、$OC(O)R^{41}$、$OC(O)OR^{41}$、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)R^{41}$、$NR^{41}C(O)R^{41}$、$NHS(O)_2R^{41}$、$NR^{41}S(O)_2R^{41}$、$NHC(O)OR^{41}$、$NR^{41}C(O)OR^{41}$、$NHC(O)NHR^{41}$、$NHC(O)N(R^{41})_2$、$NR^{41}C(O)NHR^{41}$、$NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHR^{41}$、$C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHOR^{41}$、$C(O)NHSO_2R^{41}$、$C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$、SO_2NHR^{41}、$SO_2N(R^{41})_2$、$C(N)NHR^{41}$，或$C(N)N(R^{41})_2$；

R^{41}為雜芳基，其與R^{43A}稠合；R^{43A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；其不與苯、雜芳烴或R^{43B}稠合，或與苯、雜芳烴或R^{43B}稠合；R^{43B}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中E^1與Y^1一起、Y^1與B^1一起、A^2與B^1一起、A^2與D^1一起、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、

R^{39A}、R^{40}及R^{40A}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基，其不與R^{58A}稠合或與R^{58A}稠合；R^{58A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59}為雜芳基，其不與R^{59A}稠合或與R^{59A}稠合；R^{59A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{60A}稠合或與R^{60A}稠合；R^{60A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、

SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{63}、R^{64}、R^{65}或R^{66}；

R^{63}為苯基，其不與R^{63A}稠合或與R^{63A}稠合；R^{63A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64}為雜芳基，其不與R^{64A}稠合或與R^{64A}稠合；R^{64A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{65A}稠合或與R^{65A}稠合；R^{65A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、

$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{67}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}及R^{67}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其不與R^{69A}稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其不與R^{70A}稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{71A}稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{73}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；且

其中R^{69}、R^{70}及R^{71}所表示之部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代。

本發明之另一實施例係關於式(I)化合物，其中：

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$;

B^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、

OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

D^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

E^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或$NHSO_2R^{17}$；或

E^1及Y^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、B^1及D^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、

$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

D^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

B^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其不與R^{2A}稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其不與R^{3A}稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{4A}稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或

二個或三個獨立選擇之R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、$C(O)OH$、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代；

R^6為C_2-C_5螺烷基，其中各者未經取代或經OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$取代；

R^{6A}及R^{6B}為獨立選擇之烷基，或與其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，各具有一個未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換之CH_2部分；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基，其不與R^{8A}稠合或與R^{8A}稠合；R^{8A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9為雜芳基，其不與R^{9A}稠合或與R^{9A}稠合；R^{9A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合；R^{10A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為苯基，其不與R^{13A}稠合或與R^{13A}稠合；R^{13A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14}為雜芳基，其不與R^{14A}稠合或與R^{14A}稠合；R^{14A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其中各者不與R^{15A}稠合或與R^{15A}稠合；R^{15A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為苯基，其不與R^{18A}稠合或與R^{18A}稠合；R^{18A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19}為雜芳基，其不與R^{19A}稠合或與R^{19A}稠合；R^{19A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{20A}稠合或與R^{20A}稠合；R^{20A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為苯基，其不與R^{23A}稠合或與R^{23A}稠合；R^{23A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24}為雜芳烴，其不與R^{24A}稠合或與R^{24A}稠合；R^{24A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{25A}稠合或與R^{25A}稠合；R^{25A}為苯、雜芳烴、環烷

烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^1為R^{26}或R^{27}；

Z^2為R^{28}、R^{29}或R^{30}；

Z^{1A}與Z^{2A}均不存在或一起形成CH_2、CH_2CH_2或Z^{12A}；

Z^{12A}為1個或2個CH_2部分經NH、$N(CH_3)$、S、S(O)或SO_2置換之C_2-C_6伸烷基；

L^1為R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、C(O)NH、$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、SO_2NHR^{37}、C(N)NH、$C(N)NHR^{37}$；

R^{26}為伸苯基，其不與R^{26A}稠合或與R^{26A}稠合；R^{26A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{27}為伸雜芳基，其不與R^{27A}稠合或與R^{27A}稠合；R^{27A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{28}為伸苯基，其不與R^{28A}稠合或與R^{28A}稠合；R^{28A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29}為伸雜芳基，其不與R^{29A}稠合或與R^{29A}稠合；R^{29A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30}為伸環烷基、伸環烯基、伸雜環烷基或伸雜環烯基，其中各者不與R^{30A}稠合或與R^{30A}稠合；R^{30A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37}為一個鍵或R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基、伸烯基或伸炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、

$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基取代；

R^{37B}為烷基、烯基、炔基或R^{37C}；

R^{37C}為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

Z^3為R^{38}、R^{39}或R^{40}；

R^{38}為苯基，其不與R^{38A}稠合或與R^{38A}稠合；R^{38A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39}為雜芳基，其不與R^{39A}稠合或與R^{39A}稠合；R^{39A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{40A}稠合或與R^{40A}稠合；R^{40A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中R^{26}及R^{27}所表示之部分經以下基團取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}不存在)或經以下基團進一步取代(亦即，若Z^{1A}及

Z^{2A}存在）：R^{41}、OR^{41}、SR^{41}、$S(O)R^{41}$、SO_2R^{41}、$C(O)R^{41}$、$CO(O)R^{41}$、$OC(O)R^{41}$、$OC(O)OR^{41}$、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)R^{41}$、$NR^{41}C(O)R^{41}$、$NHS(O)_2R^{41}$、$NR^{41}S(O)_2R^{41}$、$NHC(O)OR^{41}$、$NR^{41}C(O)OR^{41}$、$NHC(O)NHR^{41}$、$NHC(O)N(R^{41})_2$、$NR^{41}C(O)NHR^{41}$、$NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHR^{41}$、$C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHOR^{41}$、$C(O)NHSO_2R^{41}$、$C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$、SO_2NHR^{41}、$SO_2N(R^{41})_2$、$C(N)NHR^{41}$，或$C(N)N(R^{41})_2$；

R^{41}為雜芳基，其與R^{43A}稠合；R^{43A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；其未經稠合；

其中E^1與Y^1一起、Y^1與B^1一起、A^2與B^1一起、A^2與D^1一起、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}及R^{40A}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、

$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基，其不與R^{58A}稠合或與R^{58A}稠合；R^{58A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59}為雜芳基，其不與R^{59A}稠合或與R^{59A}稠合；R^{59A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{60A}稠合或與R^{60A}稠合；R^{60A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、

OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{63}、R^{64}、R^{65}或R^{66}；

R^{63}為苯基，其不與R^{63A}稠合或與R^{63A}稠合；R^{63A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64}為雜芳基，其不與R^{64A}稠合或與R^{64A}稠合；R^{64A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{65A}稠合或與R^{65A}稠合；R^{65A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{67}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}及R^{67}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其不與R^{69A}稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其不與R^{70A}稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{71A}稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、

NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{73}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；且

其中R^{69}、R^{70}及R^{71}所表示之部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之NH_2、$C(O)NH_2$、$C(O)NHOH$、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代。

本發明之另一實施例係關於式(I)化合物，其中：

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、

$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

B^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

D^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、

$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

E^1為H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、SO_2R^{17}、NH_2、NHR^{17}、$N(R^{17})_2$、$NHC(O)R^{17}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{17}$、$C(O)N(R^{17})_2$、$NHS(O)R^{17}$或$NHSO_2R^{17}$；或

E^1及Y^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、B^1及D^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、$C(O)H$、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、$C(O)OH$、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、$C(O)NHNOH$、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、

OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及B^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

D^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；或

A^2及D^1與其所連接之原子一起為苯、萘、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；且

B^1、E^1及Y^1為獨立選擇之H、R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NR^1C(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)OR^1$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^1$、$NHC(O)N(R^1)_2$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NH_2、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NR^1SO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$、

$NHSO_2N(R^1)_2$、$NR^1SO_2NHR^1$、$NR^1SO_2N(R^1)_2$、C(O)NHNOH、$C(O)NHNOR^1$、$C(O)NHSO_2R^1$、$C(NH)NH_2$、$C(NH)NHR^1$、$C(NH)N(R^1)_2$、$NHSO_2NHR^1$、$NHSO_2N(CH_3)R^1$、$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$、F、Cl、Br、I、CN、NO_2、N_3、OH、C(O)H、CHNOH、$CH(NOCH_3)$、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為環烷基、環烯基或環炔基；

R^2為苯基，其不與R^{2A}稠合或與R^{2A}稠合；R^{2A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^3為雜芳基，其不與R^{3A}稠合或與R^{3A}稠合；R^{3A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{4A}稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^5為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$C(O)N(R^7)_2$、$NHC(O)R^7$、$NR^7C(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$、OH、(O)、C(O)OH、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代；

R^6為C_2-C_5螺烷基，其中各者未經取代或經OH、(O)、N_3、CN、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br、I、NH_2、$NH(CH_3)$或$N(CH_3)_2$取代；

R^{6A}及R^{6B}為獨立選擇之烷基，或與其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁烷-1-基、吡咯啶-1-基或哌啶-1-基，各具有一個未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換之CH_2部分；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基，其不與R^{8A}稠合或與R^{8A}稠合；R^{8A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^9為雜芳基，其不與R^{9A}稠合或與R^{9A}稠合；R^{9A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{10}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合；R^{10A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}、SR^{12}、$S(O)R^{12}$、SO_2R^{12}、$C(O)R^{12}$、$CO(O)R^{12}$、$OC(O)R^{12}$、$OC(O)OR^{12}$、NH_2、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$NHC(O)R^{12}$、$NR^{12}C(O)R^{12}$、$NHS(O)_2R^{12}$、$NR^{12}S(O)_2R^{12}$、$NHC(O)OR^{12}$、$NR^{12}C(O)OR^{12}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{12}$、$NHC(O)N(R^{12})_2$、$NR^{12}C(O)NHR^{12}$、$NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{12}$、$C(O)NHSO_2R^{12}$、$C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$、

SO_2NH_2、SO_2NHR^{12}、$SO_2N(R^{12})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{12}$、$C(N)N(R^{12})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為苯基，其不與R^{13A}稠合或與R^{13A}稠合；R^{13A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{14}為雜芳基，其不與R^{14A}稠合或與R^{14A}稠合；R^{14A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{15}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴，其中各者不與R^{15A}稠合或與R^{15A}稠合；R^{15A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為苯基，其不與R^{18A}稠合或與R^{18A}稠合；R^{18A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{19}為雜芳基，其不與R^{19A}稠合或與R^{19A}稠合；R^{19A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{20}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{20A}稠合或與R^{20A}稠合；R^{20A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、OR^{22}、SR^{22}、$S(O)R^{22}$、SO_2R^{22}、$C(O)R^{22}$、$CO(O)R^{22}$、$OC(O)R^{22}$、$OC(O)OR^{22}$、

NH_2、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$NHC(O)R^{22}$、$NR^{22}C(O)R^{22}$、$NHS(O)_2R^{22}$、$NR^{22}S(O)_2R^{22}$、$NHC(O)OR^{22}$、$NR^{22}C(O)OR^{22}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{22}$、$NHC(O)N(R^{22})_2$、$NR^{22}C(O)NHR^{22}$、$NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{22}$、$C(O)NHSO_2R^{22}$、$C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{22}、$SO_2N(R^{22})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{22}$、$C(N)N(R^{22})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為苯基，其不與R^{23A}稠合或與R^{23A}稠合；R^{23A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{24}為雜芳烴，其不與R^{24A}稠合或與R^{24A}稠合；R^{24A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{25}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{25A}稠合或與R^{25A}稠合；R^{25A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

Z^1為R^{26}或R^{27}；

Z^2為R^{28}、R^{29}或R^{30}；

Z^{1A}及Z^{2A}均不存在，或一起形成CH_2、CH_2CH_2或Z^{12A}；

Z^{12A}為C_2-C_6伸烷基，其中一個或二個CH_2部分經NH、$N(CH_3)$、S、S(O)或SO_2置換；

L^1為R^{37}、OR^{37}、SR^{37}、$S(O)R^{37}$、SO_2R^{37}、$C(O)R^{37}$、$CO(O)R^{37}$、$OC(O)R^{37}$、$OC(O)OR^{37}$、NHR^{37}、C(O)NH、

$C(O)NR^{37}$、$C(O)NHOR^{37}$、$C(O)NHSO_2R^{37}$、SO_2NH、SO_2NHR^{37}、C(N)NH、$C(N)NHR^{37}$；

R^{26}為伸苯基，其不與R^{26A}稠合或與R^{26A}稠合；R^{26A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{27}為伸雜芳基，其不與R^{27A}稠合或與R^{27A}稠合；R^{27A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{28}為伸苯基，其不與R^{28A}稠合或與R^{28A}稠合；R^{28A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{29}為伸雜芳基，其不與R^{29A}稠合或與R^{29A}稠合；R^{29A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{30}為伸環烷基、伸環烯基、伸雜環烷基或伸雜環烯基，其中各者不與R^{30A}稠合或與R^{30A}稠合；R^{30A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{37}為一個鍵或R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基、伸烯基或伸炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{37B}、OR^{37B}、SR^{37B}、$S(O)R^{37B}$、SO_2R^{37B}、$C(O)R^{37B}$、$CO(O)R^{37B}$、$OC(O)R^{37B}$、$OC(O)OR^{37B}$、NH_2、NHR^{37B}、$N(R^{37B})_2$、$NHC(O)R^{37B}$、$NR^{37B}C(O)R^{37B}$、$NHS(O)_2R^{37B}$、$NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$、$NHC(O)OR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)OR^{37B}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{37B}$、$NHC(O)N(R^{37B})_2$、$NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$、$NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{37B}$、$C(O)N(R^{37B})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{37B}$、$C(O)NHSO_2R^{37B}$、$C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{37B}、$SO_2N(R^{37B})_2$、C(O)H、C(O)OH、

$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{37B}$、$C(N)N(R^{37B})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br及I取代基取代；

R^{37B}為烷基、烯基、炔基或R^{37C}；

R^{37C}為苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基，或雜環烯基；

Z^3為R^{38}、R^{39}或R^{40}；

R^{38}為苯基，其不與R^{38A}稠合或與R^{38A}稠合；R^{38A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{39}為雜芳基，其不與R^{39A}稠合或與R^{39A}稠合；R^{39A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{40}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{40A}稠合或與R^{40A}稠合；R^{40A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中R^{26}及R^{27}所表示之部分經以下取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}不存在)或經以下進一步取代(亦即，若Z^{1A}及Z^{2A}存在)：R^{41}、OR^{41}、SR^{41}、$S(O)R^{41}$、SO_2R^{41}、$C(O)R^{41}$、$CO(O)R^{41}$、$OC(O)R^{41}$、$OC(O)OR^{41}$、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)R^{41}$、$NR^{41}C(O)R^{41}$、$NHS(O)_2R^{41}$、$NR^{41}S(O)_2R^{41}$、$NHC(O)OR^{41}$、$NR^{41}C(O)OR^{41}$、$NHC(O)NHR^{41}$、$NHC(O)N(R^{41})_2$、$NR^{41}C(O)NHR^{41}$、$NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHR^{41}$、$C(O)N(R^{41})_2$、$C(O)NHOR^{41}$、$C(O)NHSO_2R^{41}$、$C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$、SO_2NHR^{41}、$SO_2N(R^{41})_2$、$C(N)NHR^{41}$，或$C(N)N(R^{41})_2$；

R^{41}為雜芳基，其與R^{43A}稠合；R^{43A}為苯、雜芳烴、環烷

烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；其與苯、雜芳烴或R^{43B}稠合；R^{43B}為環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

其中E^1與Y^1一起、Y^1與B^1一起、A^2與B^1一起、A^2與D^1一起、R^{1A}、R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{9A}、R^{10}、R^{10A}、R^{13}、R^{13A}、R^{14}、R^{14A}、R^{15}、R^{15A}、R^{18}、R^{18A}、R^{19}、R^{19A}、R^{20}、R^{20A}、R^{23}、R^{23A}、R^{24}、R^{24A}、R^{25}、R^{25A}、R^{26}、R^{26A}、R^{27}、R^{27A}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{37B}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}及R^{40A}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SR^{57}、$S(O)R^{57}$、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$OC(O)R^{57}$、$OC(O)OR^{57}$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NR^{57}C(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、$NR^{57}S(O)_2R^{57}$、$NHC(O)OR^{57}$、$NR^{57}C(O)OR^{57}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{57}$、$NHC(O)N(R^{57})_2$、$NR^{57}C(O)NHR^{57}$、$NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{57}$、$C(O)NHSO_2R^{57}$、$C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{57}、$SO_2N(R^{57})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{57}$、$C(N)N(R^{57})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基，其不與R^{58A}稠合或與R^{58A}稠合；R^{58A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{59}為雜芳基，其不與R^{59A}稠合或與R^{59A}稠合；R^{59A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{60}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{60A}稠合或與R^{60A}稠合；R^{60A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{61}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、SR^{62}、$S(O)R^{62}$、SO_2R^{62}、$C(O)R^{62}$、$CO(O)R^{62}$、$OC(O)R^{62}$、$OC(O)OR^{62}$、NH_2、NHR^{62}、$N(R^{62})_2$、$NHC(O)R^{62}$、$NR^{62}C(O)R^{62}$、$NHS(O)_2R^{62}$、$NR^{62}S(O)_2R^{62}$、$NHC(O)OR^{62}$、$NR^{62}C(O)OR^{62}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{62}$、$NHC(O)N(R^{62})_2$、$NR^{62}C(O)NHR^{62}$、$NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{62}$、$C(O)N(R^{62})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{62}$、$C(O)NHSO_2R^{62}$、$C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{62}、$SO_2N(R^{62})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{62}$、$C(N)N(R^{62})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{63}、R^{64}、R^{65}或R^{66}；

R^{63}為苯基，其不與R^{63A}稠合或與R^{63A}稠合；R^{63A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{64}為雜芳基，其不與R^{64A}稠合或與R^{64A}稠合；R^{64A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{65}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{65A}稠合或與R^{65A}稠合；R^{65A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{66}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{67}、OR^{67}、SR^{67}、$S(O)R^{67}$、SO_2R^{67}、$C(O)R^{67}$、$CO(O)R^{67}$、$OC(O)R^{67}$、$OC(O)OR^{67}$、NH_2、NHR^{67}、$N(R^{67})_2$、$NHC(O)R^{67}$、$NR^{67}C(O)R^{67}$、$NHS(O)_2R^{67}$、$NR^{67}S(O)_2R^{67}$、$NHC(O)OR^{67}$、$NR^{67}C(O)OR^{67}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{67}$、$NHC(O)N(R^{67})_2$、$NR^{67}C(O)NHR^{67}$、$NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{67}$、$C(O)N(R^{67})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{67}$、$C(O)NHSO_2R^{67}$、$C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{67}、$SO_2N(R^{67})_2$、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{67}$、$C(N)N(R^{67})_2$、$CNOH$、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基取代；

R^{67}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；

其中R^{57A}、R^{58}、R^{59}、R^{60}、R^{63}、R^{64}、R^{65}及R^{67}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、OR^{68}、SR^{68}、$S(O)R^{68}$、SO_2R^{68}、$C(O)R^{68}$、$CO(O)R^{68}$、$OC(O)R^{68}$、$OC(O)OR^{68}$、NH_2、NHR^{68}、$N(R^{68})_2$、$NHC(O)R^{68}$、$NR^{68}C(O)R^{68}$、$NHS(O)_2R^{68}$、$NR^{68}S(O)_2R^{68}$、$NHC(O)OR^{68}$、$NR^{68}C(O)OR^{68}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{68}$、$NHC(O)N(R^{68})_2$、$NR^{68}C(O)NHR^{68}$、$NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$、

$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{68}$、$C(O)N(R^{68})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{68}$、$C(O)NHSO_2R^{68}$、$C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{68}、$SO_2N(R^{68})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{68}$、$C(N)N(R^{68})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{69}、R^{70}、R^{71}或R^{72}；

R^{69}為苯基，其不與R^{69A}稠合或與R^{69A}稠合；R^{69A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{70}為雜芳基，其不與R^{70A}稠合或與R^{70A}稠合；R^{70A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{71}為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其中各者不與R^{71A}稠合或與R^{71A}稠合；R^{71A}為苯、雜芳烴、環烷烴、環烯烴、雜環烷烴或雜環烯烴；

R^{72}為烷基、烯基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{73}、OR^{73}、SR^{73}、$S(O)R^{73}$、SO_2R^{73}、$C(O)R^{73}$、$CO(O)R^{73}$、$OC(O)R^{73}$、$OC(O)OR^{73}$、NH_2、NHR^{73}、$N(R^{73})_2$、$NHC(O)R^{73}$、$NR^{73}C(O)R^{73}$、$NHS(O)_2R^{73}$、$NR^{73}S(O)_2R^{73}$、$NHC(O)OR^{73}$、$NR^{73}C(O)OR^{73}$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{73}$、$NHC(O)N(R^{73})_2$、$NR^{73}C(O)NHR^{73}$、$NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{73}$、$C(O)N(R^{73})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{73}$、$C(O)NHSO_2R^{73}$、$C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{73}、$SO_2N(R^{73})_2$、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{73}$、$C(N)N(R^{73})_2$、CNOH、$CNOCH_3$、

OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代；

R^{73}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基、環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基；且

其中R^{69}、R^{70}及R^{71}所表示之部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之NH_2、$C(O)NH_2$、C(O)NHOH、SO_2NH_2、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代。

在式(I)之一項實施例中，A^1為N且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H、F、Cl、Br或I；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且G^1為H。

在式(I)之另一實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且G^1為H。

在式(I)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且G^1為H。

在式(I)之一項實施例中，E^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；E^1為H；D^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；

B^1為NHR^1；E^1為H；D^1為Cl；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；E^1為H；且G^1為H。

在式(I)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}，或$C(O)NH_2$。在式(I)之另一實施例中，Y^1為H。在式(I)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(I)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(I)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(I)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(I)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(I)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}如本文所定義。在式(I)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(I)之另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為

H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；G^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。

在式(I)之一項實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；且A^2為H。在式(I)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(I)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(I)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(I)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。

在式(I)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(I)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且

R^4為雜環烷基。

在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己

基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環丙基。

在式(I)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。

在式(I)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(I)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未

經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(I)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(I)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(I)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^9。在式(I)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(I)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(I)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(I)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(I)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(I)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(I)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(I)之另一實施例

中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。在式(I)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(I)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經OR^{12}取代；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經CF_3取代。在式(I)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經R^{12}取代；R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(I)之一項實施例中，A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

G^1為H或C(O)OR；

R為烷基；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個

或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

Z^1為R^{26}；

Z^2為R^{30}；

Z^{1A}與Z^{2A}均不存在；

L^1為R^{37}；

R^{26}為伸苯基；

R^{30}為伸雜環烷基；

R^{37}為R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基；

Z^3為R^{38}或R^{40}；

R^{38}為苯基；

R^{40}為環烷基、環烯基或雜環烯基；

其中R^{26}所表示之部分經OR^{41}取代；

R^{41}為雜芳基，其與R^{43A}稠合；R^{43A}為雜芳烴；其不與苯稠合或與苯稠合；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}、R^{25}、R^{30}、R^{38}及R^{40}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{59}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{59}為雜芳基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為烷基，其未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為烷基，其未經取代或經OR^{67}取代；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為烷基，其未經取代或經一個或二個F取代。

另一實施例係關於式(I)化合物，其為：

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯

基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧

基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-溴-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-

3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-側氧基(側氧基)-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(嗎啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)

胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

及其治療上可接受之鹽及代謝物。

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺

基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基

苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺

醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-2-側氧基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-環丙基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丁基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫呋喃-3-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺

基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*Z*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基

苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-

基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}

甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧

基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-({3-(五氟-λ^6-硫基)-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氘基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲

氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-

(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧

基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}

哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-

2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]

苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯

基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(反-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2,2-二氟環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡

啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

特戊酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]

甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯；

丁酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)環己基]甲基}胺基)-3-硝

基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)

胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

另一實施例係關於化合物N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}($^{2}H_{8}$)哌嗪-1-基]-*N*-({3-硝基-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學

上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺

基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為4-

(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氘基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

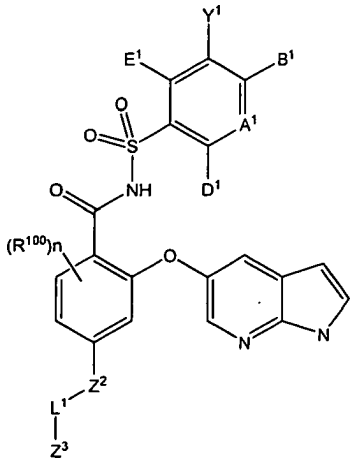
4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物N-[(5-氯-6-{[1-(氘基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於具有式(I)或式(II)之化合物，其為N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；或其醫藥學上可接受之鹽。

另一實施例係關於化合物4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其醫藥學上可接受之鹽。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物：



(II)

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、Z^2、L^1及Z^3係如本文關於式(II)所描述；n為0、1、2或3，用於描述Z^1上之取代基數目；且R^{100}係如關於R^{26}上之取代基所述。

在式(II)之一項實施例中，n為0或1。在式(II)之另一實施例中，n為0。

在式(II)之一項實施例中，A^1為N。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H、F、Cl、Br或I。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

在式(II)之一項實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為OR^1。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為R^1。在式(II)之另

一實施例中，A^1為N；且B^1為NHR^1。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為OR^1。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為R^1。

在式(II)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且D^1為H。

在式(II)之一項實施例中，E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1

為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。

在式(I)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}，或$C(O)NH_2$。在式(II)之另一實施例中，Y^1為H。在式(II)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(II)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(II)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(II)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(II)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(II)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}如本文所定義。在式(II)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(II)之另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(II)之另

一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。

在式(II)之一項實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；且A^2為H。在式(II)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(II)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(II)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(II)之另一實施例中，G^1為H；A^1為N或$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。

在式(II)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(II)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(II)之一項實施例

中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基。

在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環烷

基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環丙基。

在式(II)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷

基為甲基。

在式(II)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(II)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(II)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(II)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(II)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^9。在式(II)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(II)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(II)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(II)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(II)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(II)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(II)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌

喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。在式(II)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(II)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經OR^{12}取代；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經CF_3取代。在式(II)之另一實施例中，R^{11}為烷基；其經R^{12}取代；R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(II)之一項實施例中，

n為0；

A^1為N或C(A^2)；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

Z^2為R^{30}；

Z^{1A}及Z^{2A}均不存在；

L^1為R^{37}；

R^{30}為伸雜環烷基；

R^{37}為R^{37A}；

R^{37A}為伸烷基；

Z^3為R^{38}或R^{40}；

R^{38}為苯基；

R^{40}為環烷基、環烯基或雜環烯基；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}、R^{25}、R^{30}、R^{38}及R^{40}所表示之環部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代的烷基；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為未經取代或經OR^{67}取代之烷基；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為未經取代或經一個或二個F取代之烷基。

另一實施例係關於一種式(II)化合物，其為：

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-溴-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

反-N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-側氧基(側氧基)-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]

甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(嗎啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)

甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯

基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環

己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺

醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)

磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-2-側氧基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-環丙基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丁基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫呋喃-3-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

反-N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-

3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*Z*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-

2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基)苯甲醯胺；

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)吡啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氯-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-({3-(五氟-λ^6-硫基)-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氟基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氟基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-

3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環

己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-

(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯

基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-

基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}

磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(反-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}

哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2,2-二氟環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-

基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己

基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-

基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)環己基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

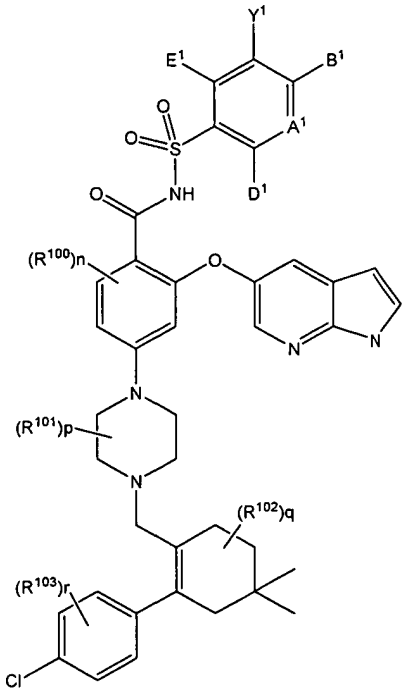
4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物



(III)；

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1及Y^1係如本文關於式(I)所述；R^{100}係如關於R^{26}上之取代基所述；n為0、1、2或3；R^{101}係如關於R^{30}上之取代基所述；p為0、1、2、3、4、5或6；R^{102}係如關於R^{40}上之取代基所描述；q為0、1、2、3、4、5或6；R^{103}係如關於R^{58}上之取代基所述；且r為0、1、2、3或4。

在式(III)之一項實施例中，n、p、r及q各為0。

在式(III)之一項實施例中，A^1為N。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H、F、Cl、Br或I。在式(III)之另一實施例

中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

在式(III)之一項實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為OR^1。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為R^1。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為NHR^1。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為OR^1。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為R^1。

在式(III)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且D^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且D^1為H。

在式(III)之一項實施例中，E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。

在式(III)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$。在式(III)之另一實施例中，Y^1為H。在式(III)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(III)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(III)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(III)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(III)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(III)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}係如本文所定義。在式(III)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(III)之另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在

式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。

在式(III)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(III)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(III)之一項

實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基。

在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環

烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環丙基。

在式(III)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷

基為甲基。

在式(III)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(III)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(III)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(III)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(III)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^9。在式(III)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(III)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(III)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(III)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(III)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(III)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(III)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌

喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。在式(III)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(III)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為經CF_3取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(III)之一項實施例中，

n、p、r及q各為0；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}及R^{25}所表示之環部分係獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代的烷基；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為未經取代或經OR^{67}取代之烷基；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個

或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為未經取代或經一個或二個F取代之烷基。

另一實施例係關於具有式(III)之化合物，其為：

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-溴-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-側氧基(側氧基)-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(嗎啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺

醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氧雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺；

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

反-N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺

醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基

苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基

苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-2-側氧基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-

基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-環丙基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧

基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丁基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫呋喃-3-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基

苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲

氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*Z*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-

3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-({3-(五氟-λ^6-硫基)-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}

哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2,2-二氟環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}

磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯

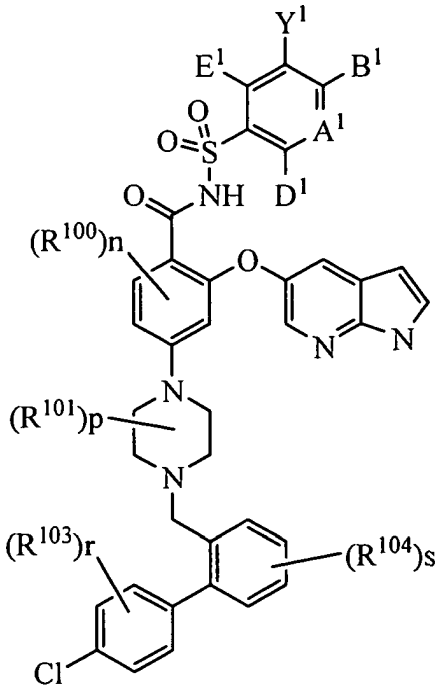
胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)環己基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物



(IV)；

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1及Y^1係如本文關於式(I)所述；R^{100}係如關於R^{26}上之取代基所述；n為0、1、2或3；R^{101}係如關於R^{30}上之取代基所述；p為0、1、2、3、4、5或6；R^{104}係如關於R^{38}上之取代基所述；s為0、1、2、3、4、5或6；R^{103}係如關於R^{58}上之取代基所述；且r為0、1、2、3或4。

在式(IV)之一項實施例中，n、p、r及s各為0。

在式(IV)之一項實施例中，A^1為N。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H、F、Cl、Br或I。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

在式(IV)之一項實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為OR^1。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為R^1。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為NHR^1。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為OR^1。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為R^1。

在式(IV)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在

式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且D^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且D^1為H。

在式(IV)之一項實施例中，E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式

(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。

在式(IV)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為H。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}係如本文所定義。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3

個F取代之烷基。

在式(IV)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(IV)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基。

在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該

環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環丙基。

在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其

中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。

在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(IV)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(IV)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(IV)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(IV)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之

R^9。在式(IV)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(IV)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(IV)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(IV)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(IV)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(IV)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(IV)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。

在式(IV)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(IV)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為經CF_3取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(IV)之一項實施例中，

n、p、r及s各為0；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}及R^{25}所表示之環部分係獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、

$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代的烷基；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為未經取代或經OR^{67}取代之烷基；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為未經取代或經一個或二個F取代之烷基。

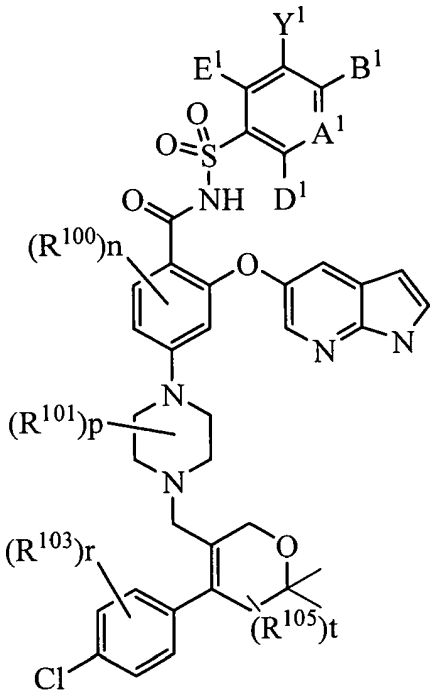
另一實施例係關於具有式(IV)之化合物，其為：

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物



(V)；

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1及Y^1係如本文關於式(I)所述；R^{100}係如關於R^{26}上之取代基所述；n為0、1、2或3；R^{101}係如關於R^{30}上之取代基所述；p為0、1、2、3、4、5或6；R^{105}係如關於R^{40}上之取代基所述；t為0、1、2、3或4；R^{103}係如關於R^{58}上之取代基所述；且r為0、1、2、3或4。

在式(V)之一項實施例中，n、p、r及t各為0。

在式(V)之一項實施例中，A^1為N。在式(V)之另一實施

例中，A^1為$C(A^2)$。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H、F、Cl、Br或I。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

在式(V)之一項實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為OR^1。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；且B^1為R^1。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為NHR^1。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為OR^1。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為R^1。

在式(V)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且D^1為H。在式(V)之

另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且D^1為H。

在式(V)之一項實施例中，E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。

在式(V)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$。在式(V)之另一實施例中，Y^1為H。在式(V)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(V)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(V)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(V)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(V)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(V)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}係如本文所定義。在式(V)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(V)之

另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。

在式(V)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(V)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(V)之一項實施例中，R^1

為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基。

在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環

己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環丙基。

在式(V)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(V)

之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。

在式(V)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(V)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(V)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(V)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(V)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^9。在式(V)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(V)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(V)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(V)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(V)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(V)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(V)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環

烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。在式(V)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(V)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為經CF_3取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}取代之烷基；

R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(V)之一項實施例中，

n、p、r及t各為0；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個

獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}及R^{25}所表示之環部分係獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代的烷基；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為未經取代或經OR^{67}取代之烷基；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為未經取代或經一個或二個F取代之烷基。

另一實施例係關於具有式(V)之化合物，其為：

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基)苯甲醯胺；

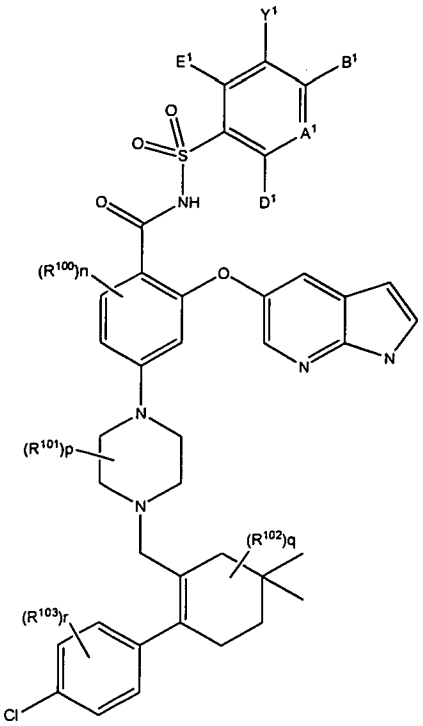
順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

及其治療上可接受之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物



(VI)；

及其治療上可接受之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1及Y^1係如本文關於式(I)所述；R^{100}係如關於R^{26}上之取代基所述；n為0、1、2或3；R^{101}係如關於R^{30}上之取代基所述；p為0、1、2、3、4、5或6；R^{102}係如關於R^{40}上之取代基所描述；q為0、1、2、3、4、5或6；R^{103}係如關於R^{58}上之取代基所述；且r為0、1、2、3或4。

在式(VI)之一項實施例中，n、p、r及q各為0。

在式(VI)之一項實施例中，A^1為N。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H、F、Cl、Br或I。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

在式(VI)之一項實施例中，B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Cl、Br或I。在式(VI)之另一實施例中，A^1

為C(A^2)；A^2為H；且B^1為NHR^1。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；且B^1為OR^1。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；且B^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；且B^1為R^1。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為NHR^1。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為OR^1。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；且B^1為R^1。

在式(VI)之一項實施例中，D^1為H或Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為Cl；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為R^1；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；且D^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；且D^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；且D^1為H。

在式(VI)之一項實施例中，E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為C(A^2)；A^2為H；B^1為

NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；E^1為H；且D^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為OR^1；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為Cl；D^1為H；且E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為R^1；D^1為H；且E^1為H。

在式(VI)之一項實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為H。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為CN。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為F、Cl、Br或I。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為CF_3。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為SR^{17}。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為OR^{17}。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}係如本文所定義。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為R^{17}；其中R^{17}為炔基。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為

H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2或SO_2R^{17}；其中R^{17}為烷基或炔基。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，A^1為N；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為SO_2R^{17}；其中R^{17}為經3個F取代之烷基。

在式(VI)之一項實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(VI)之另一實施例中，Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$；A^2、G^1、E^1及D^1為獨立選擇之H；且Y^1及B^1與其所連接之原子一起為雜芳烴。

在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4或R^5。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^5。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基或雜環烷基。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基。

在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其

中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中環烷基環係如本文所定義經取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經R^{57}或$N(R^{57})_2$取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；且R^{60}為雜環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基環為嗎啉基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經$N(R^{57})_2$取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為未經取代或經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且R^{65}為環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為環烷基；其中該環烷基環為環己基；且其中該環己基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；且R^{61}為經R^{62}取代之烷基；R^{62}為R^{65}；且

R^{65}為環丙基。

在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中R^4係如本文所定義未經取代或經取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環係如本文所定義經取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環經R^{57}取代。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；且R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該雜環烷基環經R^{57}取代；且R^{57}為R^{60}或R^{61}。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}或R^{61}；R^{60}為雜環烷基；且R^{61}為烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{60}；R^{60}為雜環烷基；其中該雜環烷基為四氫哌喃基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經R^{57}取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4；R^4為雜環烷基；其中該雜環烷基環為哌啶基或哌嗪基；且其中該哌啶基或哌嗪基環經$C(O)OR^{57}$取代；R^{57}為R^{61}；R^{61}為烷基；且該烷基為甲基。

在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5為未經取代或經取代之烷基。在式(VI)之一項實施例中，R^1為R^5；且R^5

為未經取代或經R^7、OR^7、OH、CN或F取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^5；且R^5為經R^7、OR^7、NHR^7或$N(R^7)_2$取代之烷基。

在式(VI)之一項實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(VI)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^8。在式(VI)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^9。在式(VI)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{10}。在式(VI)之另一實施例中，R^7為如本文所定義未經取代或經取代之R^{11}。

在式(VI)之一項實施例中，R^8為如本文所定義未經取代或經取代之苯基。

在式(VI)之一項實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之雜芳基。在式(VI)之另一實施例中，R^9為如本文所定義未經取代或經取代之呋喃基。在式(VI)之另一實施例中，R^9為未經取代之呋喃基。

在式(VI)之一項實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基、雜環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之雜環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫呋喃基、四氫哌喃基、嗎啉基、二氧雜環己烷基、氧雜環丁烷基、哌啶基或吡咯啶基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之四氫哌喃基。在式(VI)之另一實施

例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之嗎啉基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為如本文所定義未經取代或經取代之環己基、環丙基、環丁基或雙環[2.2.1]庚基。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為雜環烷基，其與R^{10A}稠合；且R^{10A}為雜芳烴。在式(VI)之另一實施例中，R^{10}為5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基。

在式(VI)之一項實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之烷基、烯基或炔基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義未經取代或經取代之甲基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為如本文所定義經取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}、OR^{12}或CF_3取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{16}；且R^{16}為烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為經CF_3取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^{11}為經R^{12}取代之烷基；R^{12}為R^{14}；且R^{14}為雜芳基。

在式(VI)之一項實施例中，

n、p、r及q各為0；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2為H、F、Br、I或Cl；

B^1為R^1、OR^1、NHR^1、$NHC(O)R^1$、F、Br、I或Cl；

D^1為H、F、Br、I或Cl；

E^1為H；且

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、OR^{17}、SR^{17}、SO_2R^{17}或$C(O)NH_2$；或

Y^1及B^1與其所連接之原子一起為苯、雜芳烴或雜環烯烴；且

A^2、D^1及E^1為獨立選擇之H；

R^1為R^4或R^5；

R^4為環烷基或雜環烷基；

R^5為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^7、OR^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、CN、OH、F、Cl、Br或I取代；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為苯基；

R^9為雜芳基；

R^{10}為環烷基、環烯基或雜環烷基；其中各者不與R^{10A}稠合或與R^{10A}稠合，R^{10A}為雜芳烴；

R^{11}為烷基，其中各者未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{12}、OR^{12}或CF_3取代；

R^{12}為R^{14}或R^{16}；

R^{14}為雜芳基；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{21}；

R^{21}為烷基或炔基，其中各者未經取代或經一個或二個

或三個獨立選擇之R^{22}、F、Cl、Br或I取代；

R^{22}為R^{25}；

R^{25}為雜環烷基；

其中Y^1與B^1一起、R^4、R^8、R^{10}及R^{25}所表示之環部分係獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或二個或三個或四個或五個獨立選擇之以下基團取代或進一步取代：R^{57A}、R^{57}、OR^{57}、SO_2R^{57}、$C(O)R^{57}$、$CO(O)R^{57}$、$C(O)N(R^{57})_2$、NH_2、NHR^{57}、$N(R^{57})_2$、$NHC(O)R^{57}$、$NHS(O)_2R^{57}$、OH、CN、(O)、F、Cl、Br或I；

R^{57A}為螺烷基或螺雜烷基；

R^{57}為R^{58}、R^{60}或R^{61}；

R^{58}為苯基；

R^{60}為環烷基或雜環烷基；

R^{61}為未經取代或經一個或二個或三個獨立選擇之R^{62}、OR^{62}、$N(R^{62})_2$、C(O)OH、CN、F、Cl、Br或I取代的烷基；

R^{62}為R^{65}或R^{66}；

R^{65}為環烷基或雜環烷基；

R^{66}為未經取代或經OR^{67}取代之烷基；

R^{67}為烷基；

其中R^{57A}、R^{58}及R^{60}所表示之環部分未經取代或經一個或二個或三個或四個獨立選擇之R^{68}、F、Cl、Br或I取代；

R^{68}為R^{71}或R^{72}；

R^{71}為雜環烷基；且

R^{72}為未經取代或經一個或二個F取代之烷基。

另一實施例係關於具有式(VI)之化合物，其為：

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺；

及其治療上可接受之鹽及代謝物。

醫藥組合物、組合療法、治療方法及投藥

另一實施例包含醫藥組合物，其包含式(I)化合物及賦形劑。

另一實施例包含治療哺乳動物之癌症的方法，其包含向該哺乳動物投與治療上可接受量之式(I)化合物。

另一實施例包含治療哺乳動物之自體免疫疾病的方法，其包含向該哺乳動物投與治療上可接受量之式(I)化合物。

另一實施例係關於用於治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之

式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量

之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

由活體外或活體內代謝過程所產生的式(I)化合物之代謝物亦可用於治療與抗細胞凋亡Bcl-2蛋白相關之疾病。

可在活體外或活體內代謝形成式(I)化合物的某些前驅化合物亦可用於治療與抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之表現相關的疾病。

式(I)化合物可呈酸加成鹽、鹼加成鹽或兩性離子形式存在。化合物之鹽係在分離化合物期間或在純化化合物之後製備。化合物之酸加成鹽為彼等衍生自該等化合物與酸之反應的鹽。舉例而言，預期本發明包含化合物之乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸鹽、甘油磷酸鹽、麩胺酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲烷磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過硫酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、對甲苯磺酸鹽及十一碳烷酸鹽。化合物之鹼加成鹽為衍生彼等自化合物與諸如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂之陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽之反應的鹽。

式(I)化合物可例如經頰、經眼、經口、經由滲透、非經腸(肌肉內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、經直腸、局部、經皮或經陰道投與。

式(I)化合物的治療有效量視治療接受者、所治療之病症及其嚴重程度、含該化合物之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、化合物效能、其清除速率及是否共投與另一種藥物而定。用於製造組合物從而以單次給藥或分次給藥方式每日投與患者的本發明式(I)化合物用量為每公

斤體重約0.03至約200毫克。單劑量組合物含有此等用量或其分數之組合。

式(I)化合物可與賦形劑一起投與或在無賦形劑的情況下投與。賦形劑包括例如囊封材料或添加劑，諸如吸收促進劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝液、包覆劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、補充劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、釋放劑、殺菌劑、甜味劑、增溶劑、濕潤劑及其混合物。

製備包含式(I)化合物之組合物以便呈固體劑型經口投與的賦形劑包括例如瓊脂、海藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆(carbomer)、蓖麻油、纖維素、乙酸纖維素、可可脂、玉米澱粉、玉米油、棉籽油、交聯聚維酮、雙酸甘油酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油、羥丙基甲基纖維素、異丙醇、等滲生理食鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽、甘露醇、單酸甘油酯、橄欖油、花生油、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚維酮、丙二醇、林格溶液(Ringer's solution)、紅花油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂基酯、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃著膠、四氫呋喃甲醇、三酸甘油酯、水及其混合物。製備包含本發明式(I)化合物之組合物以便呈液體劑型經眼或經口投與的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脫水山梨糖醇之

脂肪酸酯、胚芽油、落花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水及其混合物。製備包含本發明式(I)化合物之組合物以便經滲透投與的賦形劑包括例如氯氟烴、乙醇、水及其混合物。製備包含本發明式(I)化合物之組合物以便非經腸投與的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、落花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花生油、林格溶液、紅花油、芝麻油、大豆油、U.S.P.或等張氯化鈉溶液、水及其混合物。製備包含本發明式(I)化合物之組合物以便經直腸或經陰道投與的賦形劑包括例如可可脂、聚乙二醇、蠟及其混合物。

預期式(I)化合物在與以下藥劑一起使用及與一或多種此等藥劑組合時為適用的：烷化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝藥、抗有絲分裂劑、抗增生劑、抗病毒劑、極光激酶抑制劑(aurora kinase inhibitor)、其他細胞凋亡啟動子(例如Bcl-xL、Bcl-w及Bfl-1)抑制劑、死亡受體路徑之活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE(雙特異性T細胞保障劑(Bi-Specific T cell Engager))抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、細胞週期素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD、白血病病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、激素療法、免疫劑、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)之抑制劑、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑

制劑、靶向哺乳動物之雷帕黴素抑制劑(rapamycin inhibitor)、微小RNA、有絲分裂原活化細胞外信號調控激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化學治療劑、polo樣激酶(Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪胺酸激酶抑制劑、類視黃素/骨化醇(deltoids)、植物鹼、小抑制性核糖核酸(siRNA)、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑及其類似物。

BiTE抗體為引導T細胞攻擊癌細胞(藉由同時結合該兩種細胞)的雙特異性抗體。T細胞接著攻擊標靶癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿德木單抗(adecatumumab)(Micromet MT201)、布爾單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)及其類似物。不受理論限制，T細胞引出標靶癌細胞凋亡之一個機制為藉由溶細胞顆粒組分之胞泄作用，該等組分包括穿孔素及顆粒溶解酶B。就此而言，Bcl-2已顯示藉由穿孔素及顆粒溶解酶兩者衰減細胞凋亡之誘發。此等資料表明，抑制Bcl-2可增強T細胞在靶向癌細胞時所引起的細胞毒性效應(V.R. Sutton, D.L. Vaux及J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783)。

SiRNA為具有內源RNA鹼基或經化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不會消除細胞活性，而是使穩定性增加及/或使細胞效能增加。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基、2'-去氧核苷酸、含2'-OCH_3-之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷

酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合及其類似物。siRNA可具有不同長度(例如10至200 bp)及結構(例如髮夾、單/雙股、凸出、缺口/間隙、錯配)，且在細胞中經加工以提供活性基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)可在各股(鈍端)或不對稱端(突出物)上具有相同數目的核苷酸。具有1至2個核苷酸之突出物可存在於有義股及/或反義股上，以及存在於既定股之5'及/或3'端上。舉例而言，靶向Mcl-1之siRNA已顯示增強ABT-263(亦即，N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺)或ABT-737(亦即N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)在多個腫瘤細胞株中之活性(Tse等人，*Cancer Research* **2008**, 68(9), 3421及其中之參考文獻)。

多價結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點的結合蛋白。多價結合蛋白經工程改造以具有三個或三個以上抗原結合位點，且一般並非天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」意謂能夠結合兩個或兩個以上相關或無關標靶的結合蛋白。雙可變域(DVD)結合蛋白為結合包含兩個或兩個以上抗原結合位點之蛋白質的四價或多價結合蛋白。該等DVD可能具單特異性(亦即能夠結合一個抗原)或多特異性(亦即能夠結合兩個或兩個以上抗原)。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白稱為

DVD Ig。DVD Ig之各部分包含一個重鏈DVD多肽、一個輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。各結合位點包含一個重鏈可變域及一個輕鏈可變域，每個抗原結合位點總共6個CDR涉及抗原結合。

烷化劑包括六甲蜜胺(altretamine)、AMD-473、AP-5280、阿帕茲曲酮(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、布洛斯他星(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CLORETAZINE®(拉莫司汀(laromustine)，VNP 40101M)、環磷醯胺、氮烯咪胺(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、TREANDA®(苯達莫司汀)、曲奧舒凡(treosulfan)、洛磷胺(rofosfamide)及其類似物。

血管生成抑制劑包括內皮細胞特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、衍生自血小板之生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白

類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑及其類似物。

抗代謝藥包括ALIMTA®(培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)，LY231514，MTA)、5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、XELODA®(卡培他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT®(克拉屈濱(cladribine))、克羅拉濱(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鈉(cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵敏(deferoxamine)、脫氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺)、依諾他濱(enocitabine)、乙炔基胞嘧啶核苷(ethnylcytidine)、氟達拉賓(fludarabine)、單獨或與甲醯四氫葉酸組合之5-氟尿嘧啶、GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))、羥基尿素、ALKERAN®(美法侖)、巰基嘌呤、6-巰基嘌呤核糖核苷、甲胺喋呤(methotrexate)、黴酚酸(mycophenolic acid)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鈉、培利曲索(pelitrexol)、噴司他汀(pentostatin)、雷替曲塞(raltitrexed)、利巴韋林(Ribavirin)、曲安平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、S-1、噻唑呋林(tiazofurin)、喃氟啶(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT及其類似物。

抗病毒劑包括利托那韋(ritonavir)、羥氯奎(hydroxychloroquine)及其類似物。

極光激酶抑制劑包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、極光A特異性激酶抑制劑、極光B特異性激酶抑制劑及盤式極光激酶抑制劑(pan-Aurora kinase inhibitor)以及其類似物。

Bcl-2蛋白抑制劑包括AT-101((-)棉籽酚)、GENASENSE®(G3139或奧利默森(oblimersen)(靶向Bcl-2之反義寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲基胺基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(ABT-263)、GX-070(奧巴多克(obatoclax))及其類似物。

Bcr-Abl激酶抑制劑包括DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊馬替尼(imatinib))及其類似物。

CDK抑制劑包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、賽利西麗(seliciclib)(CYC-202，R-羅斯克維汀(R-roscovitine))、ZK-304709及其類似物。

COX-2抑制劑包括ABT-963、ARCOXIA®(依託考昔(etoricoxib))、BEXTRA®(伐地昔布(valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX®(塞來昔布(celecoxib))、COX-189(魯米昔布(lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX®(地拉考

昔(deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依託考昔)、NS-398、帕瑞考昔(parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX®(羅非昔布(rofecoxib))及其類似物。

EGFR抑制劑包括ABX-EGF、抗EGFR免疫脂質體、EGF疫苗、EMD-7200、ERBITUX®(西妥昔單抗(cetuximab))、HR3、IgA抗體、IRESSA®(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA®(埃羅替尼(erlotinib)或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib))及其類似物。

ErbB2受體抑制劑包括CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼(canertinib))、HERCEPTIN®(曲妥珠單抗(trastuzumab))、TYKERB®(拉帕替尼)、OMNITARG®(2C4，帕妥珠單抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(伊那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu雙特異性抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三官能雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白脫乙醯基酶抑制劑包括縮肽(depsipeptide)、LAQ-824、MS-275、特拉卜辛(trapoxin)、辛二醯基苯胺羥胺酸(SAHA)、TSA、丙戊酸及其類似物。

HSP-90抑制劑包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、

IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB®(針對HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24FCl、PU-3、根赤殼菌素(radicicol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

細胞凋亡蛋白抑制劑之抑制劑包括HGS1029、GDC-0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242及其類似物。

抗體藥物結合物包括抗CD22-MC-MMAF、抗CD22-MC-MMAE、抗CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am SGN-35、SGN-75及其類似物。

死亡受體路徑活化劑包括TRAIL、靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4及DR5)之抗體或其他藥劑，諸如阿波單抗(Apomab)、西他土珠(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145、來沙木單抗(lexatumumab)、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及曲妥珠單抗。

驅動蛋白抑制劑包括Eg5抑制劑，諸如AZD4877、ARRY-520；CENPE抑制劑，諸如GSK923295A及其類似物。

JAK-2抑制劑包括CEP-701(來他替尼(lesaurtinib))、XL019及INCB018424及其類似物。

MEK抑制劑包括ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059及其類似物。

mTOR抑制劑包括AP-23573、CCI-779、依維莫司(everolimus)、RAD-001、雷帕黴素、坦西莫司(temsirolimus)、

ATP競爭TORC1/TORC2抑制劑(包括PI-103、PP242、PP30、Torin 1)及其類似物。

非類固醇消炎藥包括AMIGESIC®(雙水楊酯)、DOLOBID®(二氟苯水楊酸)、MOTRIN®(布洛芬(ibuprofen))、ORUDIS®(酮基布洛芬(ketoprofen))、RELAFEN®(萘丁美酮(nabumetone))、FELDENE®(吡羅昔康(piroxicam))、布洛芬乳膏、ALEVE®(萘普生(naproxen))及NAPROSYN®(萘普生)、VOLTAREN®(雙氯芬酸)、INDOCIN®(吲哚美辛(indomethacin))、CLINORIL®(舒林酸(sulindac))、TOLECTIN®(甲苯醯吡啶乙酸(tolmetin))、LODINE®(依託度酸(etodolac))、TORADOL®(酮咯酸(ketorolac))、DAYPRO®(奧沙普嗪(oxaprozin))及其類似物。

PDGFR抑制劑包括C-451、CP-673、CP-868596及其類似物。

鉑化學治療劑包括順鉑(cisplatin)、ELOXATIN®(奧沙利鉑(oxaliplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、PARAPLATIN®(卡鉑(carboplatin))、塞特鉑(satraplatin)、皮卡鉑(picoplatin)及其類似物。

Polo樣激酶抑制劑包括BI-2536及其類似物。

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑包括渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765及其類似物。

凝血栓蛋白類似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、

TSP-1及其類似物。

VEGFR抑制劑包括AVASTIN®(貝伐單抗(bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME™(抑制血管生成之核糖核酸酶(Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.)及Chiron(Emeryville, CA))、阿西替尼(axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他咪(pegaptamib))、NEXAVAR®(索拉非尼(sorafenib)，BAY43-9006)、帕佐帕尼(pazopanib)(GW-786034)、凡塔藍尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT®(舒尼替尼(sunitinib)，SU-11248)、VEGF trap、ZACTIMA™(範得它尼(vandetanib)，ZD-6474)及其類似物。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、胺柔比星(amrubicin)、脂質體蒽環黴素(annamycin)、阿德力黴素(adriamycin)、BLENOXANE®(博萊黴素(bleomycin))、道諾黴素(daunorubicin)、CAELYX®或MYOCET®(脂質體小紅莓(liposomal doxorubicin))、依沙蘆星(elsamitrucin)、表阿黴素(epirbucin)、加柔比星(glarbuicin)、ZAVEDOS®(黃膽素(idarubicin))、絲裂黴素C(mitomycin C)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)、雷別卡黴素(rebeccamycin)、斯蒂馬拉莫(stimalamer)、鏈佐星(streptozocin)、VALSTAR®(戊柔比星(valrubicin))、淨司他丁(zinostatin)及其類似物。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星、9-胺基喜樹鹼、氨萘非特(amonafide)、安吖啶(amsacrine)、貝卡特新(becatecarin)、貝洛替康(belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR®(鹽酸伊立替康(irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼、CARDIOXANE®(右旋丙亞胺(dexrazoxine))、氟替康(diflomotecan)、艾特咔林(edotecarin)、ELLENCE®或PHARMORUBICIN®(表柔比星(epirubicin))、依託泊苷(etoposide)、依沙替康(exatecan)、10-羥基喜樹鹼、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、魯比特康(orathecin)、吡柔比星(pirarubicin)、匹杉瓊(pixantrone)、魯比特康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、他氟普塞(tafluposide)、拓朴替康(topotecan)及其類似物。

抗體包括AVASTIN®(貝伐單抗)、CD40特異性抗體、chTNT-1/B、地諾舒單抗(denosumab)、ERBITUX®(西妥昔單抗)、HUMAX-CD4®(紮木單抗(zanolimumab))、IGF1R特異性抗體、林妥珠單抗(lintuzumab)、PANOREX®(依決洛單抗(edrecolomab))、RENCAREX®(WX G250)、RITUXAN®(利妥昔單抗(rituximab))、替西單抗(ticilimumab)、曲妥珠單抗、I型及II型CD20抗體以及其類似物。

激素治療劑包括ARIMIDEX®(安美達錠(anastrozole))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane))、阿佐昔芬(arzoxifene)、CASODEX®(比卡魯胺(bicalutamide))、CETROTIDE®(西曲瑞克(cetrorelix))、地加瑞克(degarelix)、德舍瑞林

(deslorelin)、DESOPAN®(曲洛司坦(trilostane))、地塞米松(dexamethasone)、DROGENIL®(氟他胺(flutamide))、EVISTA®(雷洛昔芬(raloxifene))、AFEMA™(法屈唑(fadrozole))、FARESTON®(托瑞米芬(toremifene))、FASLODEX®(氟維司群(fulvestrant))、FEMARA®(來曲唑(letrozole))、福美司坦(formestane)、糖皮質激素、HECTOROL®(度骨化醇(doxercalciferol))、RENAGEL®(碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate))、拉索昔芬(lasofoxifene)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、MEGACE®(甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX®(米非司酮(mifepristone))、NILANDRON™(尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX®(檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS™(阿巴瑞克(abarelix))、潑尼松(prednisone)、PROPECIA®(非那雄安(finasteride))、利洛斯坦(rilostane)、SUPREFACT®(布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR®(黃體促素釋放激素(LHRH))、VANTAS®(組胺瑞林植入劑(Histrelin implant))、VETORYL®(曲洛斯坦(trilostane或modrastane)、ZOLADEX®(氟舍瑞林(fosrelin)、戈舍瑞林(goserelin))及其類似物。

維生素D類似物(deltoids)及類視黃素包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、來沙骨化醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬維A胺(fenretinide)、PANRETIN®(維甲酸(aliretinoin))、ATRAGEN®(維甲酸脂質體(liposomal tretinoin))、TARGRETIN®(貝沙羅汀(bexarotene))、LGD-1550及其類似物。

PARP抑制劑包括ABT-888(韋利帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231及其類似物。

植物鹼包括(但不限於)長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞賓(vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑包括VELCADE®(硼替佐米(bortezomib))、MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫劑之實例包括干擾素及其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素α、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素β、干擾素γ-1a、ACTIMMUNE®(干擾素γ-1b)或干擾素γ-n1、其組合及其類似物。其他藥劑包括ALFAFERONE®、(IFN-α)、BAM-002(氧化型麩胱甘肽(oxidized glutathione))、BEROMUN®(他索納明(tasonermin))、BEXXAR®(托西莫單抗(tositumomab))、CAMPATH®(阿侖單抗(alemtuzumab)、CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)、氮烯咪胺、地尼白介素(denileukin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE®(來格司亭(lenograstim))、香菇多糖(lentinan)、白血球α干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米妥昔單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG™(吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))、NEUPOGEN®(非格司亭(filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX®(奧利戈單抗(oregovomab))、噴坦莫單抗(pemtumomab)(Y-muHMFG1)、

PROVENGE®(sipuleucel-T)、沙格司亭(sargaramostim)、西索菲蘭(sizofilan)、替西白介素(teceleukin)、THERACYS®(卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN®(免疫治療劑，Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山疫苗(Specific Substance of Maruyama)(SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN®(阿地白介素(aldesleukin))、ZADAXIN®(胸腺素(thymalfasin))、ZENAPAX®(達利珠單抗(daclizumab))、ZEVALIN®(90Y-替伊莫單抗(90Y-Ibritumomab tiuxetan))及其類似物。

生物反應調節劑為改變活生物體之防禦機制或生物反應(諸如組織細胞之存活、生長或分化)以引導其具有抗腫瘤活性的藥劑，且包括雲芝多糖(krestin)、香菇多糖、西佐喃(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司及其類似物。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖、脫氧氟尿苷、FLUDARA(氟達拉賓(fludarabine))、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氟尿苷、GEMZAR®(吉西他濱)、TOMUDEX®(雷替曲塞(ratitrexed))、TROXATYL™(三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))及其類似物。

嘌呤類似物包括LANVIS®(硫鳥嘌呤)及PURI-NETHOL®(巯基嘌呤)。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素D(epothilone D)(KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-

3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE®(多西他賽(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕土匹龍(patupilone)、XRP-9881(拉洛他賽(larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素)及其類似物。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑，諸如努特靈(nutlins)；NEDD8抑制劑，諸如MLN4924；及其類似物。

本發明化合物亦可用作增強放射療法之功效的放射增敏藥。放射療法之實例包括體外放射療法、遠隔療法、近接療法及密封源/非密封源放射療法及其類似療法。

此外，式(I)化合物可與其他化學治療劑組合，該等化學治療劑諸如ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法尼基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor))、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR®或MEVACOR®(洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U，一種合成RNA)、APTOSYN®(依昔舒林(exisulind))、AREDIA®(帕米膦酸(pamidronic acid))、阿加來必(arglabin)、L-天冬醯胺酶、阿他美坦(atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄固-1,4-二烯)、AVAGE®(他紮羅汀(tazarotene))、AVE-8062(考布他汀(combreastatin)衍生物)、BEC2(米妥昔單抗)、惡病質素(Cachectin)或腫瘤惡病質(cachexin)(腫瘤壞死因子)、康維辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫白介素(celmoleukin))、CEPLENE®(二鹽酸組織胺)、CERVARIX®(人類乳頭狀瘤病毒疫苗)、CHOP®(C：CYTOXAN®

(環磷醯胺)；H：ADRIAMYCIN®(羥基小紅莓)；O：長春新鹼(ONCOVIN®)；P：潑尼松)、CYPAT™ (醋酸環妊酮)、康布他汀A4P(combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(白喉毒素(diphtheria toxin)之催化及轉運域，其經由His-Ala連接子融合至人類表皮生長因子)或TransMID-107R™(白喉毒素)、氮烯咪胺、放線菌素D、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、5-乙炔尿嘧啶(eniluracil)、EVIZON™(乳酸角鯊胺(squalamine lactate))、DIMERICINE®(T4N5脂質體洗劑)、海綿內酯(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依沙替康)、恩紮他林(enzastaurin)、EPO906(埃博黴素B)、GARDASIL®(四價人類乳頭狀瘤病毒(6、11、16、18型)重組疫苗)、GASTRIMMUNE®、GENASENSE®、GMK(神經節苷脂結合疫苗)、GVAX®(前列腺癌疫苗)、鹵夫酮(halofuginone)、組胺瑞林、羥基碳醯胺(hydroxycarbamide)、伊班膦酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(新曲貝斯白介素(cintredekin besudotox))、綠膿桿菌外毒素IL-13(IL-13-pseudomonas exotoxin)、干擾素α、干擾素γ、JUNOVAN™或MEPACT™(米伐木肽(mifamurtide))、洛納法尼(lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新(miltefosine)(十六烷基磷酸膽鹼)、NEOVASTAT®(AE-941)、NEUTREXIN®(葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate))、NIPENT®(噴司他汀)、ONCONASE®(一種核糖核酸酶)、ONCOPHAGE®(黑素瘤疫苗治療劑)、ONCOVAX®(IL-2疫

苗)、ORATHECIN™(魯比特康)、OSIDEM®(基於抗體之細胞藥物)、OVAREX® MAb(鼠類單株抗體)、太平洋紫杉醇、PANDIMEX™(來自人參之配糖基皂苷，包含20(S)原人參二醇(aPPD)及20(S)原人參三醇(aPPT))、帕尼單抗(panitumumab)、PANVAC®-VF(研究性癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A、脫氫雌馬酚(phenoxodiol)、丙卡巴肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、REMOVAB®(卡特瑪沙單抗(catumaxomab))、REVLIMID®(來那多邁(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅(efaproxiral))、SOMATULINE® LA(蘭瑞肽(lanreotide))、SORIATANE®(阿曲汀(acitretin))、星形孢菌素(staurosporine)(鏈黴菌星形孢菌素(Streptomyces staurospores))、泰來斯他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN®(貝沙羅汀)、TAXOPREXIN®(DHA-太平洋紫杉醇)、TELCYTA®(坎佛醯胺(canfosfamide)、TLK286)、特米利芬(temilifene)、TEMODAR®(替莫唑胺)、替米利芬(tesmilifene)、沙力度胺(thalidomide)、THERATOPE®(STn-KLH)、諾拉曲特(thymitaq)(二鹽酸2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉)、TNFERADE™(腺病毒載體：含有針對腫瘤壞死因子α之基因的DNA載體)、TRACLEER® 或 ZAVESCA®(波生坦(bosentan))、維甲酸(tretinoin)(Retin-A)、漢防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX®(三氧化二砷(arsenic trioxide))、VIRULIZIN®、烏克拉素(ukrain)(來自白屈菜(greater celandine)植株之生

物鹼的衍生物)、維他新(vitaxin)(抗αvβ3抗體)、XCYTRIN®(莫特沙芬釓(motexafin gadolinium))、XINLAY™(阿曲生坦(atrasentan))、XYOTAX™(聚麩胺酸太平洋紫杉醇)、YONDELIS®(曲貝替定(trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD®(右雷佐生(dexrazoxane))、ZOMETA®(唑來膦酸(zolendronic acid))、佐柔比星(zorubicin)及其類似物。

資料

使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定來測定式(I)化合物作為抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之黏合劑及抑制劑的效用。Tb-抗GST抗體係購自Invitrogen(目錄號PV4216)。

探針合成

除非另外說明，否則所有試劑均以獲自供應商之原樣使用。肽合成試劑，包括二異丙基乙胺(DIEA)、二氯甲烷(DCM)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基鎓(HBTU)、N-羥基苯并三唑(HOBt)及哌啶係獲自Applied Biosystems, Inc.(ABI)(Foster City，CA)或American Bioanalytical(Natick，MA)。預裝載9-芴基甲氧基羰基(Fmoc)胺基酸之藥筒(Fmoc-Ala-OH、Fmoc-Cys(Trt)-OH、Fmoc-Asp(tBu)-OH、Fmoc-Glu(tBu)-OH、Fmoc-Phe-OH、Fmoc-Gly-OH、Fmoc-His(Trt)-OH、Fmoc-Ile-OH、Fmoc-Leu-OH、Fmoc-Lys(Boc)-OH、Fmoc-Met-OH、Fmoc-Asn(Trt)-OH、Fmoc-Pro-OH、Fmor-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、

Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH)係獲自ABI或Anaspec, San Jose, CA。肽合成樹脂(Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂)及Fmoc-Lys(Mtt)-OH係獲自Novabiochem, San Diego, CA。單一異構體6-羧基螢光素丁二醯亞胺酯(6-FAM-NHS)係獲自Anaspec。三氟乙酸(TFA)係獲自Oakwood Products, West Columbia, SC。硫代苯甲醚、苯酚、三異丙基矽烷(TIS)、3,6-二氧雜-1,8-辛烷二硫醇(DODT)及異丙醇係獲自Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI。基質輔助雷射脫附離子化質譜(MALDI-MS)記錄在Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS上。電噴霧質譜(ESI-MS)以陽離子及陰離子模式記錄在Finnigan SSQ7000(Finnigan Corp., San Jose, CA)上。

固相肽合成(SPPS)之一般程序

用至多250 μmol預裝載Wang樹脂/容器在ABI 433A肽合成器上使用250 μmol規模之Fastmoc™偶合循環來合成肽。在監控傳導率反饋同時，使用含有1 mmol標準Fmoc-胺基酸(連接螢光體之位置除外)之預裝載藥筒，其中1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH置於藥筒中。N末端乙醯化係在藥筒中藉由在標準偶合條件下使用1 mmol乙酸實現。

自離胺酸移除4-甲基三苯甲基(Mtt)

來自合成器之樹脂用DCM洗滌三次且保持濕潤。使150 mL 95:4:1二氯甲烷:三異丙基矽烷:三氟乙酸經30分鐘流過樹脂床。混合物變為深黃色，接著褪色為淺黃色。使100

mL DMF經15分鐘流過該床。接著用DMF洗滌樹脂三次並過濾。水合二氫茚三酮測試顯示一級胺之強信號。

以6-羧基螢光素-NHS(6-FAM-NHS)標記樹脂

用2當量含6-FAM-NHS之1% DIEA/DMF處理樹脂且在環境溫度下攪拌或振盪隔夜。完成時，排出樹脂，用DMF洗滌3次，用(1× DCM及1×甲醇)洗滌3次並乾燥，獲得橘黃色樹脂，其經水合二氫茚三酮測試為陰性。

樹脂結合肽裂解及脫除保護基的一般程序

藉由在環境溫度下在由80% TFA、5%水、5%硫代苯甲醚、5%苯酚、2.5% TIS及2.5% EDT(1 mL/0.1 g樹脂)組成之裂解混合液中振盪3小時使肽自樹脂裂解。藉由過濾移除樹脂，且用TFA沖洗2次。自濾液蒸發TFA，且用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)使產物沈澱，藉由離心回收，用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)洗滌2次並乾燥，獲得粗產物肽。

肽純化之一般程序

粗產物肽在運作Unipoint® 分析軟體(Gilson, Inc., Middleton, WI)之Gilson製備型HPLC系統上在含有兩個填充有Delta-Pak™ C18 15 μm粒子且孔徑為100 Å之25×100 mm區段的徑向壓縮柱上，且用下列梯度法之一溶離而純化。每次注入純化1至2毫升粗產物肽溶液(10 mg/mL，於90% DMSO/水中)。彙集各次運作中含有產物之峰且凍乾。所有製備型運作均以每分鐘20 mL跑膠，且溶離劑為緩衝液A：0.1% TFA-水及緩衝液B：乙腈。

分析型HPLC之一般程序

分析型HPLC係在具有二極體陣列偵測器及Hewlett-Packard 1046A螢光偵測器且運作HPLC 3D ChemStation軟體A.03.04版的Hewlett-Packard 1200系列系統(Hewlett-Packard. Palo Alto, CA)上，在填充有ODS-AQ 5 μm粒子且孔徑為120 Å之4.6×250 mm YMC管柱上，且在起始條件下預平衡7分鐘後用下列梯度法之一溶離來進行。溶離劑為緩衝液A：0.1% TFA-水及緩衝液B：乙腈。所有梯度之流動速率均為每分鐘1 mL。

F-Bak: 肽探針乙醯基-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK (6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH_2

使用一般肽合成程序來擴增Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂，獲得經保護之樹脂結合肽(1.020 g)。移除Mtt基團，用6-FAM-NHS標記，並如上文所述裂解及脫除保護基，獲得呈橘黃色固體狀之粗產物(0.37 g)。藉由RP-HPLC純化此產物。藉由分析型RP-HPLC測試橫跨主峰之溶離份，且分離純溶離份並凍乾，主峰提供呈黃色固體狀之標題化合物(0.0802 g)；MALDI-MS m/z=2137.1 [$(M+H)^+$]。

肽探針F-Bak：乙醯基-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK (6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH_2*之替代合成方法*

在運作Fastmoc™偶合循環之Applied Biosystems 433A自動化肽合成器上，使用預裝載1 mmol胺基酸藥筒(但在經螢光素(6-FAM)標記之離胺酸處稱取1 mmol Fmoc-Lys(4-甲基三苯甲基)置於藥筒中)將經保護之肽組裝在0.25 mmol Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂(Novabiochem)上。藉由將1

mmol乙酸置於藥筒中且如上文所述偶合併入N末端乙醯基。藉由使95:4:1 DCM:TIS:TFA(v/v/v)溶液經15分鐘流過樹脂，隨後用二甲基甲醯胺流淬滅來實現4-甲基三苯甲基之選擇性移除。使單一異構體6-羧基螢光素-NHS在含1% DIEA之DMF中與離胺酸側鏈反應，且藉由水合二氫茚三酮測試證明反應完全。藉由用80:5:5:5:2.5:2.5 TFA/水/苯酚/硫代苯甲醚/三異丙基矽烷:3,6-二氧雜-1,8-辛烷二硫醇(v/v/v/v/v/v)處理使肽自樹脂裂解，且脫除側鏈之保護基，且藉由用乙醚沈澱回收粗產物肽。藉由逆相高效液相層析純化粗產物肽，且藉由分析型逆相高效液相層析及基質輔助雷射脫附質譜證明其純度及身分(m/z=2137.1 $((M+H)^+)$)。

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)檢定

在二甲亞碸(DMSO)中以50 μM(2×起始濃度；10% DMSO)起始，連續稀釋代表性化合物；且將10 μL轉移至384孔盤中。接著，以表1中所列出之最終濃度向各孔中添加10 μL蛋白質/探針/抗體混合物。接著，在振盪器上混合樣本1分鐘，且再在室溫下培育3小時。對於各檢定，探針/抗體及蛋白質/探針/抗體分別作為陰性對照及陽性對照包括在各檢定盤上。在Envision(Perkin Elmer)上，使用340/35 nm激發濾光器以及520/525(F-Bak肽)及495/510 nm(經Tb標記之抗組胺酸抗體)發射濾光器量測螢光。解離常數(K_i)示於下表2中，且使用Wang氏方程式測定(Wang Z.-X., An Exact Mathematical Expression For Describing

Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* **1995**, 360:111-4)。

表1.用於TR-FRET檢定之蛋白質、探針及抗體

蛋白質	探針	蛋白質(nM)	探針(nM)	抗體	抗體(nM)
GST-Bcl-2	F-Bak肽探針 乙醯基-(SEQ ID NO: 1 GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) SEQ ID NO: 2 INR-醯胺)	1	100	Tb-抗GST	1

6-FAM=6-羧基螢光素；Tb=鋱；GST=麩胱甘肽S-轉移酶

接著，在振盪器上混合樣本1分鐘，且再在室溫下培育3小時。對於各檢定，探針/抗體及蛋白質/探針/抗體分別作為陰性對照及陽性對照包括在各檢定盤上。在Envision (Perkin Elmer)上，使用340/35 nm激發濾光器以及520/525 (F-Bak肽)及495/510 nm(經Tb標記之抗組胺酸抗體)發射濾光器量測螢光。

本發明化合物之抑制常數(K_i)示於下表2中。若化合物之K_i表示為「<」(小於)某一數值，則意欲意謂結合親和力值(例如，針對Bcl-2)低於所使用檢定之偵測極限。抑制常數係使用Wang氏方程式測定(Wang Zx,. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. *FEBS Lett.* **1995**, 360:111-4)。

表 2. TR-FRET Bcl-2結合 K_i(μM)

實例編號	Ki	實例編號	Ki
1	0.000225	190	0.000026
2	<0.000010	191	<0.000010
3	0.000013	192	<0.000010
4	<0.000010	193	<0.000010
5	<0.000010	194	<0.000010
6	0.000018	195	<0.000010
7	0.00492	196	<0.000010
8	0.000153	197	<0.000010
9	<0.000010	198	<0.000010
10	<0.000010	199	<0.000010
11	0.000016	200	<0.000010
12	<0.000010	201	0.000014
13	<0.000010	202	<0.000010
14	0.002798	203	<0.000010
15	<0.000010	204	<0.000010
16	0.000219	205	<0.000010
17	0.00009	206	0.000036
18	0.000017	207	0.00003
19	0.000226	208	0.000104
20	0.000181	209	<0.000010
21	0.000912	210	0.000011
22	0.000291	211	0.000058
23	0.000083	212	0.0001330
24	<0.000010	213	<0.000010
25	<0.000010	214	<0.000010
26	0.000011	215	<0.000010
27	0.000134	216	<0.000010
28	<0.000010	217	<0.000010
29	<0.000010	218	0.000013
30	<0.000010	219	0.001192
31	<0.000010	220	0.000988
32	<0.000010	221	0.000049
33	<0.000010	222	0.000938
34	0.00001	223	0.000053
35	<0.000010	224	<0.000010
36	0.000017	225	0.000196
37	<0.000010	226	0.000139
38	0.0003	227	<0.000010
39	0.000012	228	0.026761
40	<0.000010	229	0.002109
41	<0.000010	230	0.000031
42	0.000439	231	0.000770
43	0.000012	232	0.001631
44	<0.000010	233	0.001654
45	<0.000010	234	0.000115

46	0.000935	235	0.000023
47	<0.000010	236	0.000033
48	<0.000010	237	0.000024
49	0.000074	238	<0.000010
50	0.000021	239	0.000026
51	<0.000010	240	<0.000010
52	0.000114	241	<0.000010
53	<0.000010	242	0.000057
54	0.002071	243	0.000546
55	<0.000010	244	0.000281
56	0.000037	245	0.000015
57	0.000063	246	0.000144
58	<0.000010	247	0.000019
59	0.000203	248	0.000029
60	<0.000010	250	0.000412
61	0.000091	251	0.000571
62	<0.000010	252	<0.000010
63	<0.000010	253	0.000052
64	<0.000010	254	<0.000010
65	<0.000010	255	<0.000010
66	<0.000010	256	<0.000010
67	<0.000010	257	0.000052
68	0.000012	258	<0.000010
69	0.001157	259	<0.000010
70	0.003964	260	0.000016
71	0.00001	261	0.000134
72	<0.000010	262	<0.000010
73	<0.000010	263	0.000156
74	0.000029	264	0.000036
75	<0.000010	265	<0.000010
76	0.000196	266	<0.000010
77	0.000213	267	0.000035
78	<0.000010	268	<0.000010
79	<0.000010	269	0.000016
80	<0.000010	270	<0.000010
81	<0.000010	271	0.000039
82	0.000328	272	0.000031
83	0.000071	273	0.000035
84	0.000123	274	0.000040
85	0.000391	275	<0.000010
86	0.000498	276	<0.000010
87	0.000618	277	<0.000010
88	0.000672	278	0.000252
89	0.000073	279	0.000035
90	0.000013	280	0.000071
91	0.000487	281	0.000145
92	0.000128	282	<0.000010
93	0.003461	283	<0.000010
94	0.000678	284	0.000024

95	0.000014	285	<0.000010
96	0.000014	286	<0.000010
97	0.000017	287	0.000081
98	<0.000010	288	0.000251
99	0.000233	289	0.000090
100	<0.000010	290	<0.000010
101	0.000021	291	<0.000010
102	0.000094	292	0.000190
103	<0.000010	293	0.000093
104	0.000016	294	0.000046
105	<0.000010	295	<0.000010
106	0.000895	296	0.000512
107	0.000035	297	0.000174
108	<0.000010	298	<0.000010
109	0.000127	299	0.000039
110	0.000557	300	0.001627
111	<0.000010	301	0.002065
112	<0.000010	302	0.000332
113	<0.000010	303	0.000044
114	<0.000010	304	nd
115	<0.000010	305	0.000033
116	<0.000010	306	0.002067
117	<0.000010	307	0.000130
118	<0.000010	308	0.000141
119	<0.000010	309	0.000023
120	<0.000010	310	0.000165
121	<0.000010	311	<0.000010
122	<0.000010	312	<0.000010
123	<0.000010	313	0.001102
124	<0.000010	314	0.000042
125	<0.000010	315	0.000052
126	<0.000010	316	0.000601
127	<0.000010	317	<0.000010
128	<0.000010	318	<0.000010
129	0.000002	319	<0.000010
130	<0.000010	320	<0.000010
131	<0.000010	321	<0.000010
132	<0.000010	322	<0.000010
133	<0.000010	323	0.000104
134	<0.000010	324	<0.000010
135	<0.000010	325	<0.000010
136	<0.000010	326	<0.000010
137	<0.000010	327	<0.000010
138	<0.000010	328	<0.000010
139	<0.000010	329	0.000030
140	<0.000010	330	<0.000010

141	<0.000010	331	0.001086
142	0.00013	332	0.000621
143	<0.000010	333	0.000511
144	<0.000010	334	0.000572
145	<0.000010	335	0.000150
146	<0.000010	336	0.000198
147	<0.000010	337	<0.000010
148	<0.000010	338	0.000013
149	<0.000010	339	0.000036
150	<0.000010	340	<0.000010
151	0.000017	341	<0.000010
152	<0.000010	342	<0.000010
153	<0.000010	343	<0.000010
154	<0.000010	344	<0.000010
155	0.000059	345	<0.000010
156	<0.000010	346	0.000042
157	<0.000010	347	0.000013
158	<0.000010	348	0.000034
159	<0.000010	349	0.000023
160	<0.000010	350	<0.000010
161	<0.000010	351	<0.000010
162	<0.000010	352	0.000014
163	<0.000010	353	<0.000010
164	<0.000010	354	0.000010
165	<0.000010	355	0.000014
166	<0.000010	356	0.000039
167	<0.000010	357	<0.000010
168	<0.000010	358	<0.000010
169	0.000021	359	<0.000010
170	0.000022	360	<0.000010
171	<0.000010	361	<0.000010
172	<0.000010	362	0.000016
173	<0.000010	363	0.000017
174	<0.000010	364	<0.000010
175	0.000119	365	<0.000010
176	0.000023	366	0.000024
177	0.000111	367	nd
178	0.000076	368	nd
179	<0.000010	369	<0.000010
180	<0.000010	370	0.000285
181	0.000017	371	<0.0000010
182	0.000068	372	nd
183	<0.000010	373	<0.0000010
184	<0.000010	374	<0.0000010
185	0.000022	375	0.00010999
186	0.000047	376	<0.0000010

187	0.00008	377	<0.0000010
188	<0.000010	378	<0.0000010
189	0.000018		

nd=未測定

抑制常數(K_i)為酶-抑制劑複合物或蛋白質/小分子複合物之解離常數，其中該小分子抑制一種蛋白質與另一種蛋白質或肽結合。因此，大K_i值表明結合親和力低，且小K_i值表明結合親和力高。

表2展示Bak BH3肽探針對Bcl-2蛋白之抑制的抑制常數，且表明本發明化合物對抗細胞凋亡Bcl-2蛋白具有高結合親和力。因此，預期該等化合物在治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病中具有效用。

RS4;11細胞生存力檢定

將急性淋巴母細胞性白血病(ALL)細胞株RS4;11用作評估Bcl-2選擇性藥劑之活體外細胞活性及其活體內功效的原始人類細胞株。先前研究已藉由BH3分析，即對固有細胞凋亡路徑中之阻斷進行分類的粒線體檢定顯示RS4;11細胞之存活高度依賴於BCL-2且對Bcl-2家族成員抑制劑ABT-737敏感(Blood, 2008, 第111卷, 2300-2309)。在RS4;11中Bcl-2普遍與促細胞凋亡BH3蛋白Bim複合表明此等細胞經「預致敏」或易因其存活所依賴之抗細胞凋亡蛋白Bcl-2之拮抗作用而細胞死亡。

在補充有2 mM L-麩醯胺酸、10% FBS、1 mM丙酮酸鈉、2 mM HEPES、1%青黴素(penicillin)/鏈黴素(streptomycin)(Invitrogen)、4.5 g/L葡萄糖之RPMI-1640中培養RS4;11細

胞，且維持在含5% CO_2，37℃下。為了測試化合物在活體外之細胞活性，在具有5% CO_2之含濕氣腔室中，在10%人類血清存在下在96孔微量滴定盤中以50,000細胞/孔處理細胞48小時。根據製造商建議使用CellTiter Glo(Promega)評估細胞毒性EC_{50}值。以相較於未經處理之對照細胞，處理後之活細胞的百分比測定EC_{50}值。

表3. RS4;11 EC_{50}值(μM)

實例編號	EC50	實例編號	EC50
1	0.712	190	0.55068
2	0.783	191	0.00691
3	0.0142	192	0.00241
4	0.01854	193	0.00076
5	0.01241	194	0.00819
6	0.03487	195	0.00207
7	0.192	196	0.00172
8	0.158	197	0.0125
9	0.01476	198	0.03619
10	0.05202	199	0.00506
11	0.01393	200	0.01099
12	0.03471	201	0.59132
13	0.0232	202	0.0438
14	3.8947	203	0.02208
15	0.01276	204	0.16475
16	1.2098	205	0.01059
17	0.475	206	0.05291
18	0.086	207	0.00376
19	0.465	208	0.12121
20	0.191	209	0.0045
21	0.062	210	0.06022
22	0.085	211	0.3073
23	0.045	212	0.01283
24	0.00983	213	0.0060976
25	0.007	214	0.0043751
26	0.05888	215	0.00056038
27	0.33237	216	0.68263
28	0.0419	217	0.0015528
29	0.02047	218	0.0072907
30	0.01529	219	>1

31	0.01565	220	>1
32	0.08147	221	0.094771
33	0.00711	222	>1
34	0.00748	223	0.18208
35	0.29147	224	0.013887
36	0.18137	225	0.56001
37	0.00118	226	0.1178
38	3.5092	227	0.0073566
39	0.01974	228	>1
40	0.09974	229	>1
41	0.05801	230	0.052821
42	0.53412	231	0.52301
43	0.27208	232	>1
44	0.05309	233	>1
45	0.00992	234	0.13532
46	>5	235	0.03232
47	0.03265	236	0.04292
48	0.00333	237	0.05316
49	0.35161	238	0.10303
50	0.31264	239	0.023699
51	0.02308	240	0.017266
52	0.19964	241	0.11377
53	0.06674	242	0.22275
54	1.9158	243	0.80718
55	0.0132	244	0.79378
56	0.08654	245	0.083614
57	0.42611	246	0.40218
58	>5	247	0.092976
59	0.7215	248	0.099588
60	0.05948	250	>1
61	0.18337	251	0.91782
62	0.02506	252	0.003475
63	0.00751	253	0.049586
64	0.00025	254	0.019908
65	0.00025	255	0.009004
66	0.01893	256	0.017997
67	0.04954	257	0.026002
68	0.10846	258	0.00055345
69	1.7243	259	0.00038795
70	>5	260	0.0054323
71	0.09165	261	0.18366
72	0.00751	262	0.016346
73	0.02369	263	>1
74	0.057	264	0.68866
75	0.01509	265	0.0071718
76	0.51131	266	0.0072924

77	0.76196	267	0.06944
78	0.01252	268	0.048792
79	0.0649	269	0.0072346
80	0.06863	270	0.0025216
81	0.04814	271	0.43657
82	0.68383	272	0.84006
83	0.197	273	0.20925
84	0.158	274	0.21418
85	1.95	275	0.14303
86	1.02	276	0.0035006
87	1.18	277	0.0081845
88	0.447	278	0.79393
89	0.06446	279	0.22492
90	0.06299	280	0.45923
91	0.18296	281	0.65371
92	0.08089	282	0.032187
93	>5	283	0.013096
94	1.6946	284	0.16213
95	0.02954	285	0.057413
96	0.04356	286	0.034464
97	0.05557	287	0.59312
98	0.0229	288	0.39042
99	1.3923	289	0.6687
100	0.13666	290	0.10663
101	0.2991	291	0.016079
102	0.62178	292	0.88938
103	0.03917	293	0.28715
104	0.07125	294	0.12525
105	0.05357	295	0.014803
106	0.82639	296	0.76869
107	0.06117	297	0.59157
108	0.02407	298	0.070305
109	0.18339	299	0.067981
110	0.53638	300	0.76334
111	0.01451	301	>1
112	0.02063	302	0.38106
113	0.00136	303	0.04776
114	0.01078	304	0.29755
115	0.01184	305	0.032539
116	0.02853	306	0.55348
117	0.0182	307	0.12767
118	0.01294	308	0.257
119	0.01138	309	0.052421
120	0.00147	310	>1
121	0.05972	311	0.035835
122	0.00185	312	0.016178

123	0.00333	313	>1
124	0.21224	314	0.66006
125	0.00838	315	0.21027
126	0.05359	316	>1
127	0.00975	317	0.013313
128	0.00589	318	0.011566
129	0.01484	319	0.0044972
130	0.01059	320	0.050974
131	0.01266	321	0.0188
132	0.02209	322	0.012367
133	0.03186	323	0.71689
134	0.00251	324	0.0045254
135	0.00237	325	0.012319
136	0.00296	326	0.023133
137	0.01272	327	0.0027224
138	0.00152	328	0.0098808
139	0.01681	329	0.42369
140	0.01275	330	0.0097843
141	0.02044	331	0.92638
142	0.34531	332	0.45738
143	0.01914	333	0.46292
144	0.0212	334	>1
145	0.004	335	0.26951
146	0.01916	336	0.35134
147	0.02618	337	0.001759
148	0.00938	338	0.003399
149	0.01347	339	0.45016
150	0.05103	340	0.05646
151	0.03372	341	0.031652
152	0.02037	342	0.050891
153	0.01723	343	0.12664
154	0.02647	344	0.0066616
155	0.59421	345	0.0092536
156	0.00805	346	0.19003
157	0.01086	347	0.018849
158	0.01793	348	0.050263
159	0.01179	349	0.023086
160	0.08363	350	0.0058378
161	0.03465	351	0.0020618
162	0.01297	352	0.0011961
163	0.00432	353	0.0050512
164	0.01476	354	0.053231
165	0.0051	355	0.018771
166	0.01185	356	0.026623
167	0.00093	357	0.013235
168	0.08867	358	0.0038131

169	0.07626	359	0.0059243
170	0.12515	360	0.0098968
171	0.05272	361	0.00053755
172	0.02053	362	0.031726
173	0.00516	363	0.02643
174	0.12621	364	0.011244
175	>1	365	0.0030168
176	0.13353	366	0.016548
177	0.15936	367	nd
178	0.20234	368	nd
179	0.04273	369	0.0079974
180	0.0118	370	nd
181	0.10612	371	0.007165
182	0.1234	372	nd
183	0.01753	373	nd
184	0.02323	374	0.015475
185	0.02747	375	0.56013
186	0.06443	376	0.008765
187	0.21494	377	0.002377
188	0.01638	378	0.006764
189	0.14397		

nd=未測定

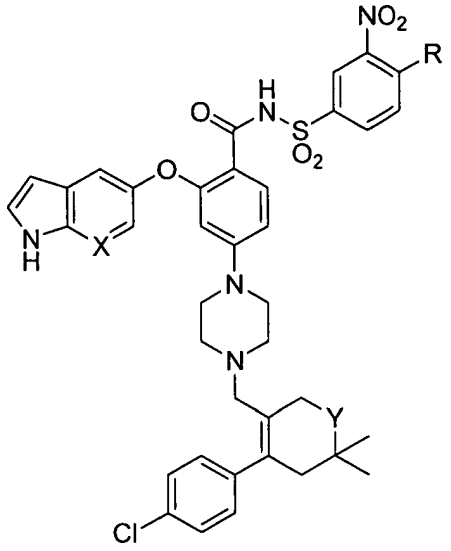
表3展示具有式I之化合物在細胞環境中功能性抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白的效用。已藉由BH3分析，即對固有細胞凋亡路徑之阻斷進行分類的粒線體檢定顯示急性淋巴母細胞性白血病(ALL)細胞株RS4;11之存活高度依賴於BCl-2且對Bcl-2家族成員抑制劑ABT-737敏感(*Blood*, **2008**, 第111卷, 2300-2309)。化合物殺死RS4;11細胞之能力為化合物抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白功能之能力的直接量度。式I化合物極有效地殺死RS4;11細胞，如低EC_{50}值所證明。

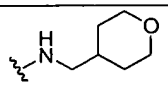
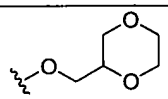
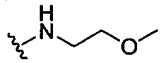
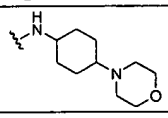
2009年12月4日申請之名為「BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE DISEASES」的美國專利申請案第

12/631404號中所教示之化合物由於其對抗Bcl-2家族蛋白質且更特定言之Bcl-2之活性而在治療各種癌症及自體免疫疾病中具有效用。此等化合物在12/631404中所述之基於FRET之檢定中以高親和性結合於Bcl-2。向依賴Bcl-2或Bcl-2家族蛋白質而存活之細胞，諸如RS4:11 B細胞白血病人類腫瘤細胞株投與一或多種此等化合物導致細胞凋亡，亦稱作漸進式細胞死亡。在細胞生存力檢定中，投與該化合物所導致之細胞凋亡之量係以EC50表示，EC50為投與化合物後活細胞數目的量度。

表4識別具有如所述之R、X及Y所定義之各種取代基的某些化合物(描述於下文實例19、20、23及92中，且更詳細描述於12/631404中，其揭示內容係以引用的方式併入本文中)。由表4可見，此等化合物在Bcl-2依賴性腫瘤細胞株RS4;11中展現Bcl-2結合親和力(K_i)隨細胞凋亡或細胞死亡量增加而升高之趨勢。基於此，發明者預期相較於表4中所示之彼等化合物，對Bcl-2具有更大親和力之化合物在投與依賴於Bcl-2而存活之細胞時將展現類似趨勢，可能引出更大細胞凋亡量。

表4.美國專利申請案第12/631404號中所選擇之化合物



實例	R	X	Y	Bcl-2 FRET K_i(μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(23)		C	O	0.000083	0.045
(92)		C	C	0.000128	0.081
(20)		C	C	0.000181	0.191
(19)		C	C	0.000226	0.465

為此，將本發明化合物之結合親和力及細胞活性與結構上類似之吲哚化合物相比較。詳言之，將在與雜芳環稠合之雜芳烴內之特定位置含有氮的本發明化合物與相應吲哚化合物相比較，該等吲哚化合物僅缺乏本發明化合物中所包括之特定氮取代。

如表5中可見，所示具有特定氮取代的本發明化合物(亦即，實例1、2、3、4、5、6、9、10、11、12、13、15、16及17之化合物，其中Z=N)相對於缺乏特定氮取代之相應結構類似物(亦即，分別為實例87、88、89、90、91、19、20、21、92、22、23、93及94之化合物，其中Z=C，教示於9696USL2中，其揭示內容係以引用的方式併入本

文中)在投與依賴Bcl-2而存活之細胞時實際上達成相對更大的細胞凋亡量，且對Bcl-2之親和力增加。

特定言之，表5之第7行比較本發明化合物(該化合物係由空白列所隔出之各對列中上一列中之指定取代基識別)與缺乏所述氮取代之相應化合物的結合親和力。在各比較中，本申請案之化合物(由空白列分開之各對列中上一列)相較於相應類似物(由空白列分開之各對列中下一列)以更大Bcl-2親和力結合Bcl-2。

此外，表5之第8行比較使用本發明化合物(又，該化合物係由空白列所隔出之各對列中上一列中之指定取代基識別)與使用實例87、88、89、90、91、19、20、21、92、22、23、93及94之化合物(其中Z=C)在Bcl-2依賴性RS4;11細胞株中所達成之細胞凋亡量。在各比較中，本發明化合物(由空白列分開之各對列中上一列)相較於相應類似物(由空白列分開之各對列中下一列)，在Bcl-2依賴性RS4;11細胞中達成更高程度之細胞凋亡。

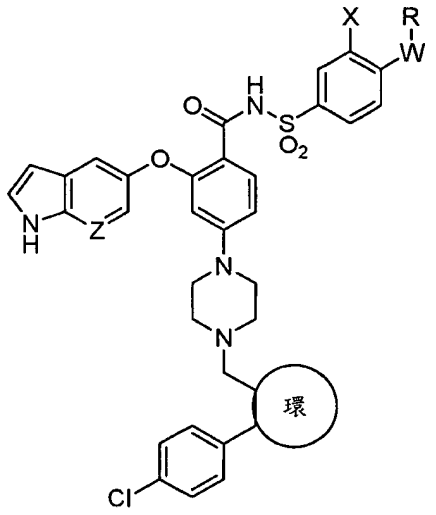
本發明化合物與相應類似物之間的結合親和力增加在2.7倍至大於100倍範圍內，且在RS4;11細胞中效能增加在1.65倍增加至大於10倍增加範圍內。

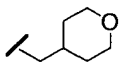
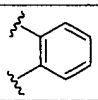
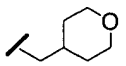
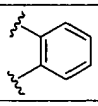
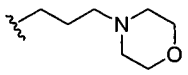
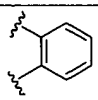
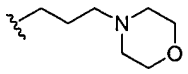
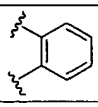
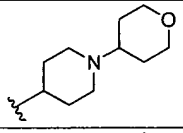
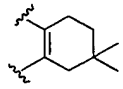
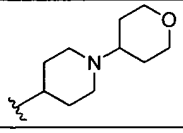
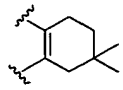
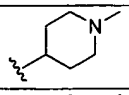
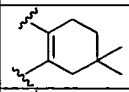
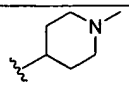
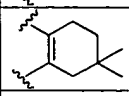
如下文詳述，氮原子特定取代碳原子在評估Bcl-2依賴性細胞株中之細胞凋亡的細胞生存力檢定中引起出乎意料的對抗細胞凋亡Bcl-2之結合親和力增加及效能增加。

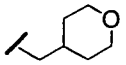
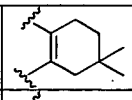
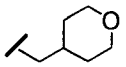
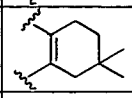
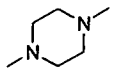
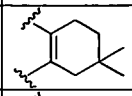
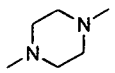
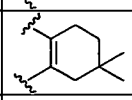
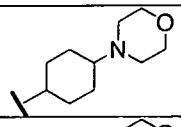
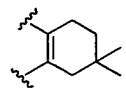
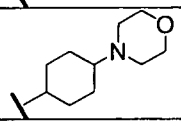
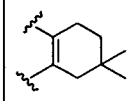
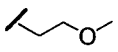
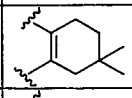
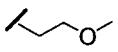
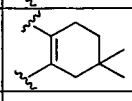
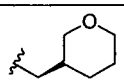
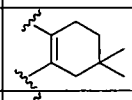
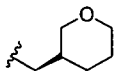
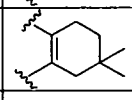
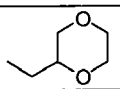
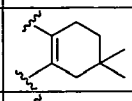
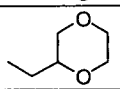
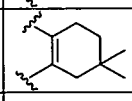
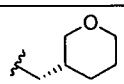
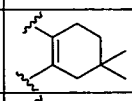
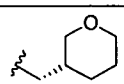
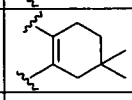
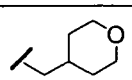
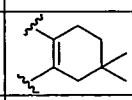
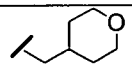
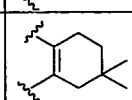
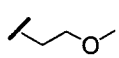
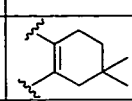
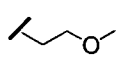
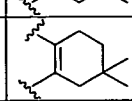
因此，本發明包含一系列化合物，該等化合物在其以相較於相應類似化合物顯著更大之程度結合於抗細胞凋亡

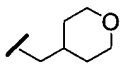
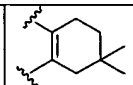
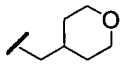
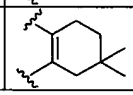
Bcl-2蛋白及抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白活性方面展現出乎意料的性質。

表5.直接比較本發明化合物與相應類似物

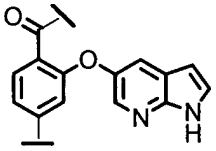


實例	R	W	X	環	Z	Bcl-2 FRET ki(μM)	RS4;11 EC50(μM)
(1)		NH	NO_2		N	0.000225	0.712
(87)		NH	NO_2		C	0.000618	1.180
(2)		NH	NO_2		N	<0.000010	0.783
(88)		NH	NO_2		C	0.672	0.447
(3)		NH	NO_2		N	0.000013	0.0142
(89)		NH	NO_2		C	0.000074	0.064
(4)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.019
(90)		NH	NO_2		C	0.000013	0.063

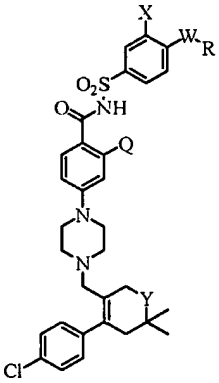
(5)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.012
(18)		NH	NO_2		C	0.000017	0.086
(6)		NH	NO_2		N	0.000018	0.035
(91)		NH	NO_2		C	0.000487	0.183
(9)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.015
(19)		NH	NO_2		C	0.000226	0.465
(10)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.052
(20)		NH	NO_2		C	0.000181	0.191
(11)		NH	NO_2		N	0.000016	0.014
(21)		NH	NO_2		C	0.000912	0.062
(12)		O	NO_2		N	<0.00001	0.035
(92)		O	NO_2		C	0.000128	0.081
(13)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.023
(22)		NH	NO_2		C	0.000291	0.085
(15)		NH	NO_2		N	<0.00001	0.013
(23)		NH	NO_2		C	0.000083	0.045
(16)		NH	SO_2CF_3		N	0.000219	1.210
(93)		NH	SO_2CF_3		C	0.035	>5.000

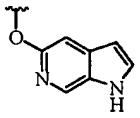
(17)		NH	SO_2CF_3		N	0.000090	0.475
(94)		NH	SO_2CF_3		C	0.000678	1.690

更特定言之，本發明化合物含有下圖中所示之取代模式。

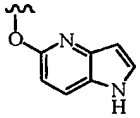


含有上文所示環系統之異構環系統(諸如在該環內與含氧之碳相鄰處含有氮的彼等環系統)的其他化合物，如下文所示受不穩定性影響。



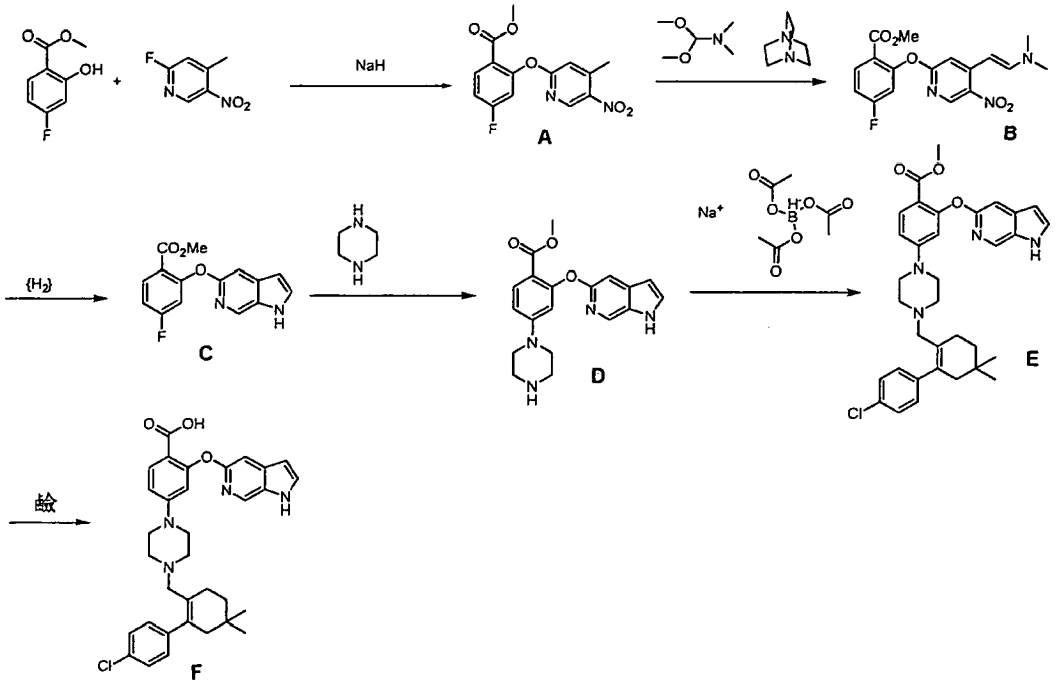
Q = 

5-經取代之-1H-吡咯幷[2,3-c]吡啶

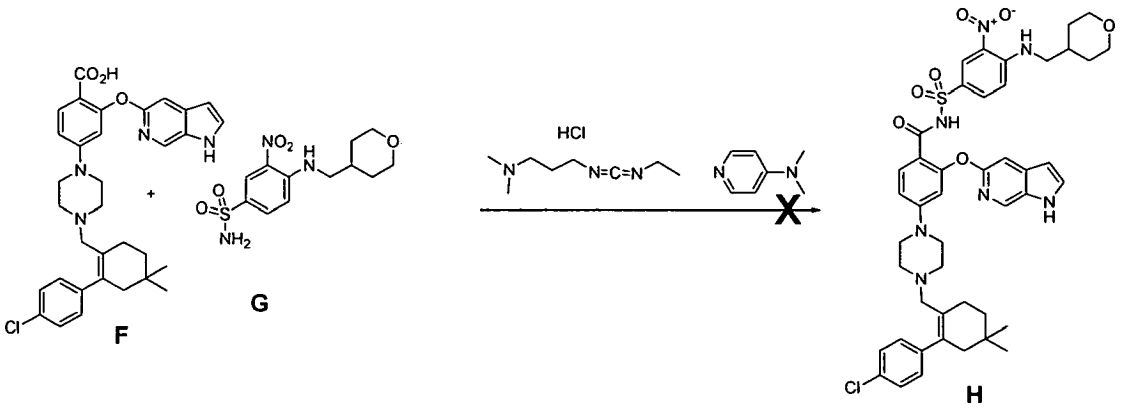
或 

5-經取代之-1H-吡咯幷[3,2-b]吡啶

特定言之，此現象係由發明者在以下化合物製備中發現。根據以下途徑製備中間結構F，其直接產生最終產物不穩定化合物。所有中間物A至F均穩定且可使用熟習此項技術者已知的技術分離。

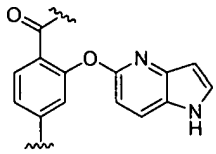


使用熟習此項技術者已知的標準偶合條件，使以上流程中所示之中間物**F**與中間物**G**反應。經由HPLC/MS分析反應混合物，以監測對應於化合物**H**之峰的形成。雖然此峰在以下反應起始數小時內形成，但該峰在處理及層析期間逐漸消失，直至不復存在。推定化合物缺乏穩定性係源於上述稠合環系統內之氮的位置。此位置與下文所示及上文所述之5-經取代-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶環系統中之攜有氧之碳相鄰，使化合物**H**不穩定。



預期含有下文之稠合5-經取代-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶環系統的化合物將類似地不穩定，因為氮之位置與該環內之

攜有氧之碳相鄰。



因此，具有5-經取代-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶之化合物優於異構化合物。

預期由於式(I)化合物結合於Bcl-2，故其亦將具有作為與Bcl-2具有緊密結構同源性之抗細胞凋亡蛋白(諸如抗細胞凋亡蛋白$Bcl\text{-}X_L$、Bcl-w、Mcl-1及Bfl-1/A1)之黏合劑的效用。

在膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌、慢性淋巴球性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、脾癌及其類似疾病中涉及Bcl-2蛋白已描述於共同擁有之PCT US 2004/36770(以WO 2005/049593公開)及PCT US 2004/37911(以WO 2005/024636公開)中。

在免疫及自體免疫疾病中涉及Bcl-2蛋白係描述於下列文獻中：*Current Allergy and Asthma Reports* **2003**, 3, 378-384；*British Journal of Haematology* **2000**, 110(3), 584-90；*Blood* **2000**, 95(4), 1283-92；及*New England Journal of Medicine* **2004**, 351(14), 1409-1418。

在關節炎中涉及Bcl-2蛋白係揭示於共同擁有之美國臨時專利申請案第60/988,479號中。

在骨髓移植排斥中涉及Bcl-2蛋白係揭示於共同擁有之美國專利申請案第11/941,196號中。

在各種癌症及免疫系統病症中，Bcl-2蛋白過度表現與對化學療法之抗性、臨床結果、疾病進程、總體預後或其組合有關。癌症包括(但不限於)血液腫瘤及實體腫瘤類型，諸如聽神經瘤、急性白血病、急性淋巴母細胞性白血病、急性骨髓性白血病(單核細胞性白血病、骨髓母細胞性白血病、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性白血病及前髓細胞性白血病)、急性T細胞白血病、基底細胞癌、膽管癌、膀胱癌、腦癌、乳癌(包括雌激素受體陽性乳癌)、支氣管癌、伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)、子宮頸癌、軟骨肉瘤、脊索瘤、絨膜癌、慢性白血病、慢性淋巴球性白血病、慢性髓細胞性(顆粒球性)白血病、慢性骨髓性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、顱咽管瘤、囊腺癌、異常增生性變化(發育不良及組織變形)、胚胎癌、子宮內膜癌、內皮肉瘤、室管膜瘤、上皮癌、紅白血病、食道癌、雌激素受體陽性乳癌、原發性血小板增多、尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)、纖維肉瘤、胃癌、生殖細胞睪丸癌、妊娠期滋養細胞疾病、膠質母細胞瘤、頭頸部癌、重鏈病、血管母細胞瘤、肝癌、肝細胞癌、激素不敏感性前列腺癌、平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤、肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)、淋巴管內皮肉瘤、

淋巴管肉瘤、淋巴母細胞性白血病、淋巴瘤(淋巴瘤，包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤)、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰臟、前列腺、皮膚及子宮之惡性病及過度增生病症、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、白血病、髓性癌、髓母細胞瘤、黑素瘤、腦膜瘤、間皮瘤、多發性骨髓瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、黏液肉瘤、神經母細胞瘤、寡樹突神經膠細胞瘤、口腔癌、骨原肉瘤、卵巢癌、胰臟癌、乳頭狀腺癌、乳頭狀癌、周邊T細胞淋巴瘤、松果腺瘤、真性紅血球增多症、前列腺癌(包括激素不敏感(難治性)前列腺癌)、直腸癌、腎細胞癌、視網膜母細胞瘤、橫紋肌肉瘤、肉瘤、皮脂腺癌、精原細胞瘤、皮膚癌、小細胞肺癌瘤、實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)、胃癌、鱗狀細胞癌、滑膜瘤、汗腺癌、睪丸癌(包括生殖細胞睪丸癌)、甲狀腺癌、瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)、睪丸腫瘤、子宮癌、威耳姆士腫瘤(Wilms' tumor)及其類似疾病。

亦預期式(I)化合物將抑制來源於兒科癌症或贅瘤之表現Bcl-2蛋白之細胞生長，該等兒科癌症或贅瘤包括胚胎橫紋肌肉瘤、兒科急性淋巴母細胞性白血病、兒科急性骨髓性白血病、兒科腺泡狀橫紋肌肉瘤、兒科多形性室管膜瘤、兒科多形性大細胞淋巴瘤、兒科多形性髓母細胞瘤、兒科非典型中樞神經系統畸胎樣/橫紋肌樣瘤、兒科雙表型急性白血病、兒科伯基特氏淋巴瘤、兒科尤文氏家族腫

瘤癌症(諸如原始神經外胚層腫瘤)、兒科彌漫性多形性威耳姆士腫瘤、兒科良好組織學威耳姆士腫瘤、兒科膠質母細胞瘤、兒科髓母細胞瘤、兒科神經母細胞瘤、衍生自兒科神經母細胞瘤之髓細胞組織增生、兒科前B細胞癌(諸如白血病)、兒科骨肉瘤、兒科橫紋肌樣腎腫瘤、兒科橫紋肌肉瘤，及兒科T細胞癌(諸如淋巴瘤及皮膚癌)及其類似疾病。

自體免疫病症包括後天免疫缺乏病症候群(AIDS)、自體免疫性淋巴組織增生症候群、溶血性貧血、炎性疾病及血小板減少症、與器官移植相關之急性或慢性免疫病、阿狄森氏病(Addison's disease)、過敏性疾病、脫髮、斑形脫髮、動脈粥樣化疾病/動脈硬化、動脈粥樣硬化、關節炎(包括骨關節炎、青少年慢性關節炎、膿毒性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎及反應性關節炎)、自體免疫性水皰性疾病、無β脂蛋白血症(abetalipoprotemia)、與後天免疫缺乏相關之疾病、與器官移植相關之急性免疫病、後天手足發紺、急性及慢性寄生性或傳染過程、急性胰臟炎、急性腎功能衰竭、急性風濕熱、急性橫貫性脊髓炎、腺癌、心房異位搏動、成人(急性)呼吸窘迫症候群、AIDS癡呆複合症、酒精性肝硬化症、酒精所致之肝損傷、酒精所致之肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮炎、過敏性鼻炎、過敏症及哮喘、同種異體移植排斥反應、α-1-抗胰蛋白酶缺乏、阿茲海默氏病(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化、貧血、心絞

痛、與僵直性脊椎炎相關之肺病、前角細胞退化、抗體介導之細胞毒性、抗磷脂症候群、抗受體過敏性反應、主動脈及周邊動脈動脈瘤、主動脈剝離、動脈高壓、動脈硬化、動靜脈瘺、關節病、衰弱、哮喘、共濟失調、異位性過敏、心房纖維顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、萎縮性自體免疫性甲狀腺功能低下、自體免疫性溶血性貧血症、自體免疫性肝炎、1型自體免疫性肝炎(經典自體免疫或類狼瘡肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、自體免疫性嗜中性球減少症、自體免疫性血小板減少症、自體免疫性甲狀腺病、B細胞淋巴瘤、骨移植排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、阻塞性細支氣管炎、束支傳導阻滯、灼傷、惡病質、心律不齊、心臟頓抑症候群、心臟腫瘤、心肌症、心肺繞通手術炎症反應、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂或多灶性心房跳動過速、與化學療法相關之病症、披衣菌、膽汁淤積、慢性酒精中毒、慢性活動型肝炎、慢性疲勞症候群、與器官移植相關之慢性免疫病、慢性嗜伊紅血球性肺炎、慢性炎性病變、慢性皮膚黏膜念珠菌病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸鹽中毒、結腸直腸一般變異型免疫缺乏(一般變異性低丙種球蛋白血症)、結膜炎、與結締組織疾病相關之間質性肺病、接觸性皮炎、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、肺原性心臟病、庫賈氏病(Creutzfeldt-Jakob disease)、原因不明性自體免疫肝炎、原因不明性纖維性肺泡炎、培養物陰性敗血

症、囊性纖維化、與細胞激素療法相關之病症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、拳擊員癡呆、脫髓鞘疾病、登革出血熱、皮炎、皮炎硬皮病、皮膚病狀、與皮肌炎/多肌炎相關之肺病、糖尿病、糖尿病性動脈硬化病、糖尿病、彌漫性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型心肌症、擴張型充血型心肌症、盤狀紅斑狼瘡、基底神經節病症、散播性血管內凝血、中年唐氏症候群(Down's Syndrome)、藥物誘發之間質性肺病、藥物誘發之肝炎、阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發的藥物誘發之運動障礙、藥物敏感、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、腸病性滑膜炎、會厭炎、埃-巴二氏病毒感染(Epstein-Barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病、胎兒胸腺移植排斥反應、弗里德賴希氏共濟失調(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、雌性不孕症、纖維化、纖維化肺病、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、巨細胞性動脈炎、腎小球性腎炎、腎絲球性腎炎、古巴士德氏症候群(Goodpasture's syndrome)、甲狀腺腫性自體免疫性甲狀腺低能症(橋本氏病(Hashimoto's disease))、痛風性關節炎、任何器官或組織之移植排斥反應、移植物對抗宿主疾病、革蘭氏陰性敗血症、革蘭氏陽性敗血症、由細胞內生物體所致之肉芽瘤、B群鏈球菌(GBS)感染、葛瑞夫茲氏病(Grave's disease)、與含鐵血黃素沈積病相關之肺病、毛細胞白血病、毛細胞白血病、哈洛弗登-史巴茲氏蒼白球色素退化

症(Hallerrorden-Spatz disease)、橋本氏甲狀腺炎、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色素沈積、造血惡性病(白血病及淋巴瘤)、溶血性貧血、溶血性尿毒癥候群/溶血栓性血小板減少性紫癜、出血、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV感染/HIV神經病變、霍奇金氏病、副甲狀腺低能症、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、過能型運動障礙、過敏性反應、過敏性肺炎、甲狀腺機能亢進、運動功能減退型運動障礙、下丘腦-垂體-腎上腺軸評估、特發性阿狄森氏病、特發性白血球減少症、特發性肺纖維化、特發性血小板減少症、異質性肝病、嬰兒脊髓性肌萎縮、傳染性疾病、主動脈炎症、發炎性腸病、胰島素依賴型糖尿病、間質性肺炎、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、局部缺血性再灌注損傷、缺血性中風、青少年惡性貧血、青少年類風濕性關節炎、青少年脊髓性肌萎縮、卡波氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、川崎氏病(Kawasaki's disease)、腎移植排斥反應、退伍軍人桿菌(legionella)、利什曼體病(leishmaniasis)、麻風病、皮質脊髓系統之病變、直鏈IgA疾病、脂肪水腫、肝移植排斥反應、萊姆病、淋巴水腫、淋巴球浸潤性肺病、瘧疾、特發性或NOS男性不育症、惡性組織細胞增多病、惡性黑素瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、腎顯微性血管炎、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合結締組織病、混合結締組織病相關肺病、單株丙種球蛋白症、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、

史德爾格及馬查多-約瑟夫(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager and Machado-Joseph))、肌痛性腦炎/慢性疲勞症候群(Royal Free disease)、重症肌無力、腎顯微性血管炎、胞內鳥分枝桿菌病、結核分枝桿菌病、骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌缺血性病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、腎病症候群、神經退化性疾病、神經原性I肌肉萎縮、嗜中性白血球減少性發熱、非酒精性脂肪變性肝炎、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動脈病症、器官移植排斥反應、睪丸炎/附睪炎、睪丸炎/輸精管重新接合術、器官腫大、骨關節病、骨質疏鬆症、卵巢衰竭、胰臟移植排斥反應、寄生性疾病、副甲狀腺移植排斥反應、帕金森氏病、盆腔炎、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類天疱瘡、常年性鼻炎、心包疾病、周邊動脈粥樣硬化病、周邊血管病症、腹膜炎、惡性貧血、晶狀體源性葡萄膜炎、肺炎肺囊蟲肺炎、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、器官腫大、內分泌病、單株丙種球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群、MI心切開術後症候群、感染後間質性肺病、卵巢早衰、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性肝炎、原發性黏液性水腫、原發性肺動脈高壓、原發性硬化性膽管炎、原發性血管炎、進行性核上性麻痺、牛皮癬、1型牛皮癬、2型牛皮癬、牛皮癬性關節病、繼發於結締組織疾病之肺高壓、多發性結節性動脈炎之肺部表現、發炎後間質性肺病、放射性纖維化、放射療法、雷諾氏現象(Raynaud's phenomenon)及疾病、雷諾

氏病、雷夫蘇姆氏病症(Refsum's disease)、規則性窄波QRS心動過速、萊特爾氏病(Reiter's disease)、腎病NOS、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制性心肌病、類風濕性關節炎相關之間質性肺病、類風濕性脊椎炎、類肉瘤病、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年性癡呆、敗血症症候群、敗血性休克、血清陰性關節病、休克、鐮狀細胞性貧血、與休格連氏病(Sjörgren's disease)相關之肺病、休格連氏症候群、皮膚同種異體移植排斥反應、皮膚變化症候群、小腸移植排斥反應、精子自體免疫、多發性硬化(所有亞型)、脊髓性共濟失調、脊髓小腦退化、脊柱關節病(spondyloarthropathy)、脊柱關節病(spondyloarthopathy)、偶發性I型多腺體分泌不足症、II型多腺體分泌不足症、史笛兒氏病(Still's disease)、鏈球菌性肌炎、中風、小腦結構性病變、亞急性硬化性全腦炎、交感神經性眼炎、暈厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎反應症候群、全身發作性青少年類風濕性關節炎、全身性紅斑性狼瘡、全身性紅斑性狼瘡相關之肺病、全身性硬化症、全身性硬化症相關之間質性肺病、T細胞或FAB ALL、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、毛細血管擴張、Th2型及Th1型介導之疾病、閉塞性血栓血管炎、血小板減少症、甲狀腺炎、中毒、中毒性休克症候群、移植、外傷/出血、2型自體免疫性肝炎(抗LKM抗體肝炎)、B型胰島素抗性伴黑棘皮病、III型過敏性反應、IV型過敏性反應、潰瘍性結腸炎關節

病、潰瘍性結腸炎、不穩定性心絞痛、尿毒癥、尿膿毒病、蕁麻疹、葡萄膜炎、心臟瓣膜病、靜脈曲張、血管炎、血管炎彌漫性肺病、靜脈病、靜脈血栓形成、心室纖維性顫動、白斑病急性肝病、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關之噬血細胞性症候群、韋格納氏肉芽腫(Wegener's granulomatosis)、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植排斥反應、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關之關節病，及其類似疾病。

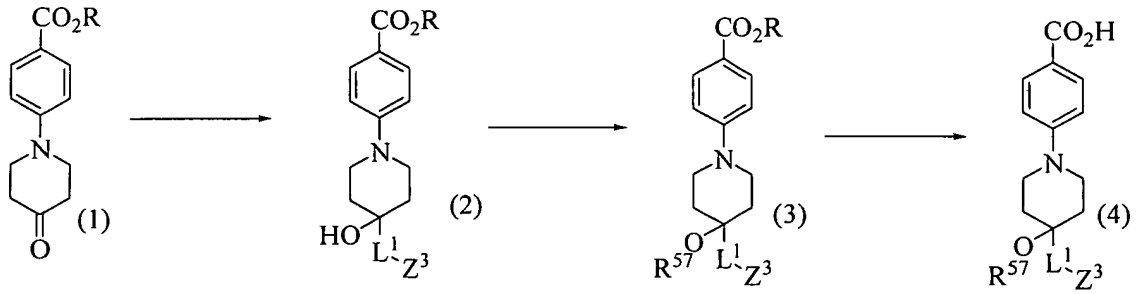
流程及實驗

以下縮寫具有所指示之含義。ADDP意謂1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；AD-mix-β意謂$(DHQD)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3及K_2SO_4之混合物；9-BBN意謂9-硼雙環(3.3.1)壬烷；Boc意謂第三丁氧基羰基；$(DHQD)_2PHAL$意謂氫化奎尼丁1,4-酞嗪二基二乙基醚；DBU意謂1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一碳-7-烯；DIBAL意謂氫化二異丁基鋁；DIEA意謂二異丙基乙胺；DMAP意謂N,N-二甲基胺基吡啶；DMF意謂N,N-二甲基甲醯胺；dmpe意謂1,2-雙(二甲基膦基)乙烷；DMSO意謂二甲亞碸；dppb意謂1,4-雙(二苯基膦基)-丁烷；dppe意謂1,2-雙(二苯基膦基)乙烷；dppf意謂1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵；dppm意謂1,1-雙(二苯基膦基)甲烷；EDAC·HCl意謂鹽酸1-(3-二甲基胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺；Fmoc意謂芴基甲氧基羰基；HATU意謂六

氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N'N'N'-四甲基鋁；HMPA意謂六甲基磷醯胺；IPA意謂異丙醇；MP-BH_3意謂巨孔甲基聚苯乙烯氰基硼氫化三乙基銨；TEA意謂三乙胺；TFA意謂三氟乙酸；THF意謂四氫呋喃；NCS意謂N-氯代丁二醯亞胺；NMM意謂N-甲基嗎啉；NMP意謂N-甲基吡咯啶；PPh_3意謂三苯膦。

呈現以下流程以提供咸信為最適用且易於理解的本發明程序及概念態樣之描述。本發明化合物可藉由合成化學製程而製成，該等合成化學製程之實例於本文中顯示。意欲理解該等製程中之步驟順序可變化，彼等特別提及之試劑、溶劑及反應條件可經替換，且易受影響之部分可視需要經保護及脫除保護基。

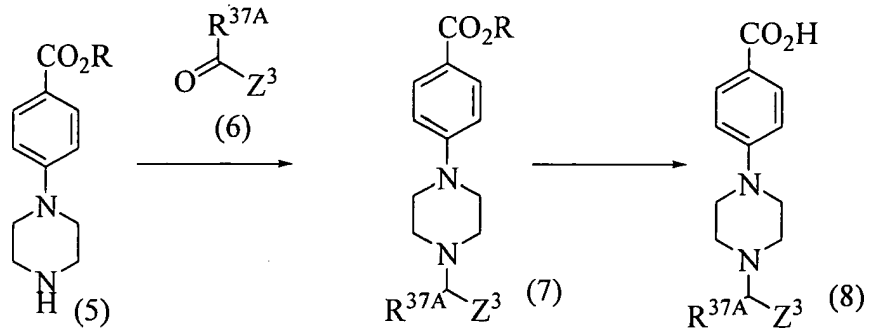
流程1



式(4)之化合物可如流程1中所示製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物，式(I)化合物代表本發明化合物。式(1)化合物(其中R為烷基)可在諸如(但不限於)乙醚或四氫呋喃之溶劑中使用$Z^3L^1MgX^1$(其中X^1為鹵素)轉化成式(2)化合物。式(3)化合物可使用諸如NaH及$R^{57}X^2$(其中X^2為鹵素且R^{57}係如本文所述)之強鹼由式(2)化合物製備。當

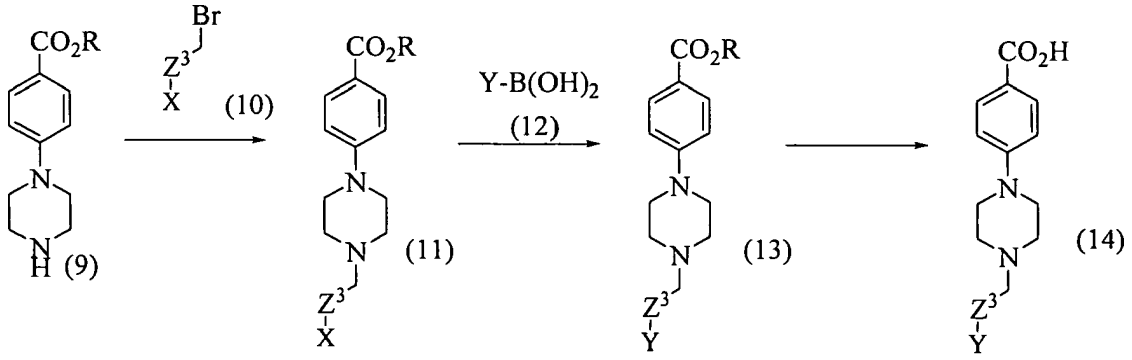
用NaOH或LiOH水溶液處理式(3)化合物時將獲得式(4)化合物。

流程2



如流程2中所示，式(5)化合物可與式(6)化合物及還原劑反應獲得式(7)化合物。還原劑之實例包括硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、聚合物載體氰基硼氫化物及其類似物。反應通常在諸如(但不限於)甲醇、四氫呋喃及二氯甲烷或其混合物之溶劑中進行。式(8)化合物可如流程1中所述由式(7)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

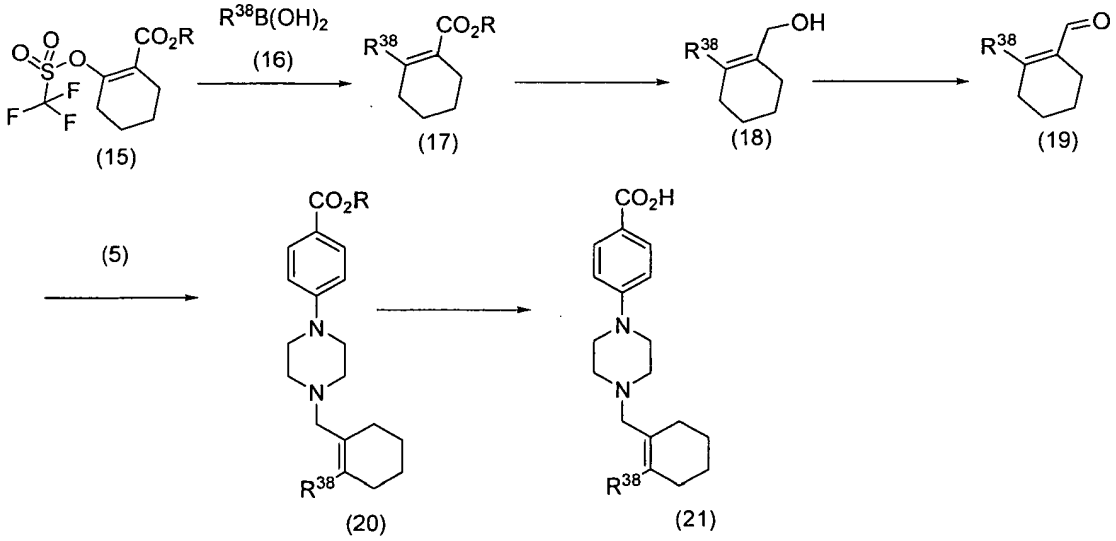
流程3



當式(9)化合物與式(10)化合物(其中X為鹵素或三氟甲磺酸根)及鹼反應時將獲得式(11)化合物。適用於該反應中之鹼包括三乙胺、二異丙基乙胺及其類似物。式(13)化合物

(其中Y如本文關於Z^3上之取代基所述)可使用熟習此項技術者已知且可輕易地在文獻中獲得的鈴木偶合條件(Suzuki coupling condition)而由式(11)化合物及式(12)化合物製備。式(14)化合物可如流程1中所述由式(13)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

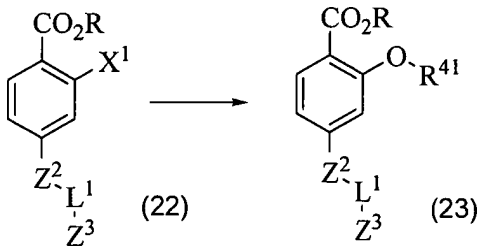
流程4



如流程4中所示，式(17)化合物可使用熟習此項技術者已知且可輕易地在文獻中獲得之鈴木偶合條件由式(15)化合物及式(16)化合物(其中R為烷基且R^{38}係如本文所述)製備。式(17)化合物可使用諸如$LiAlH_4$之還原劑在諸如(但不限於)乙醚或THF之溶劑中還原成式(18)化合物。式(19)化合物可使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或熟習此項技術者已知且可輕易地在文獻中獲得之斯文氧化條件(Swern oxidation condition)由式(18)化合物製備。式(19)化合物可與式(5)化合物及還原劑反應獲得式(20)化合物。還原劑之實例包括硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯

氧基硼氫化鈉、聚合物載體氰基硼氫化物及其類似物。反應通常在諸如(但不限於)甲醇、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷及二氯甲烷或其混合物之溶劑中進行。式(21)化合物可如流程1中所述由式(20)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

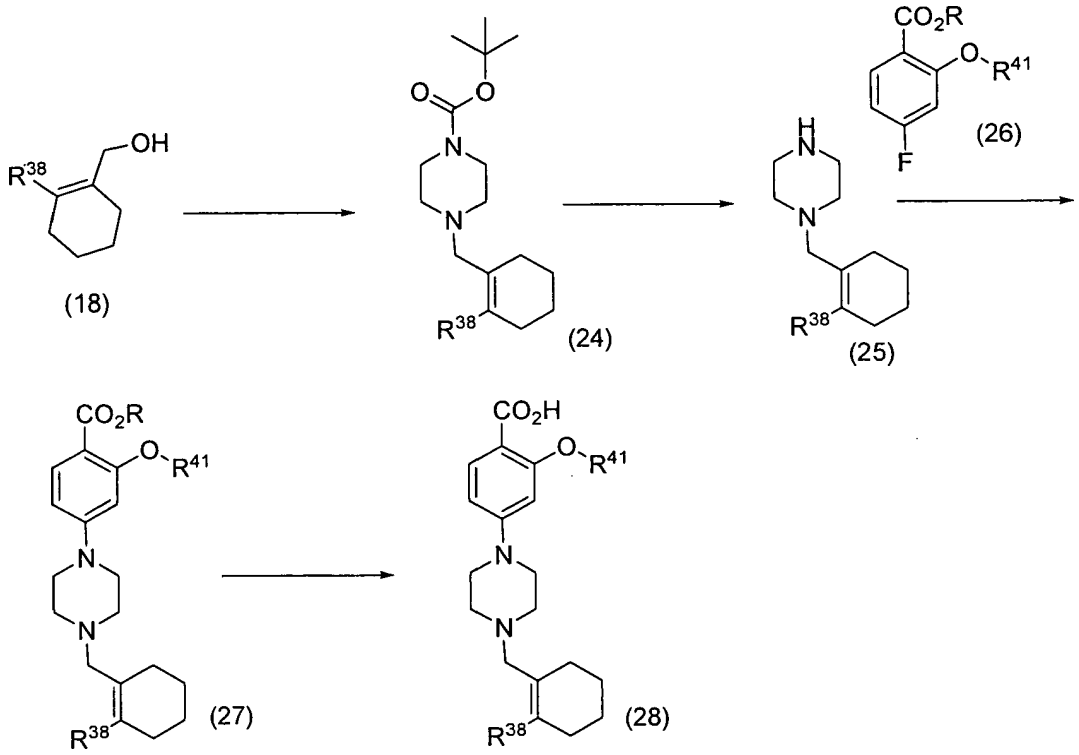
流程5



如流程5中所示，式(22)化合物(其中R為烷基)可藉由使式(22)化合物(其中X^1為Cl、Br、I或CF_3SO_3-)與式R^{41}-OH之化合物及催化劑在有或無第一鹼的情況下反應而轉化成式(23)化合物。催化劑之實例包括三氟甲烷磺酸銅(I)甲苯複合物、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$及$Pd_2(dba)_3$。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、Cs_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4及其混合物。

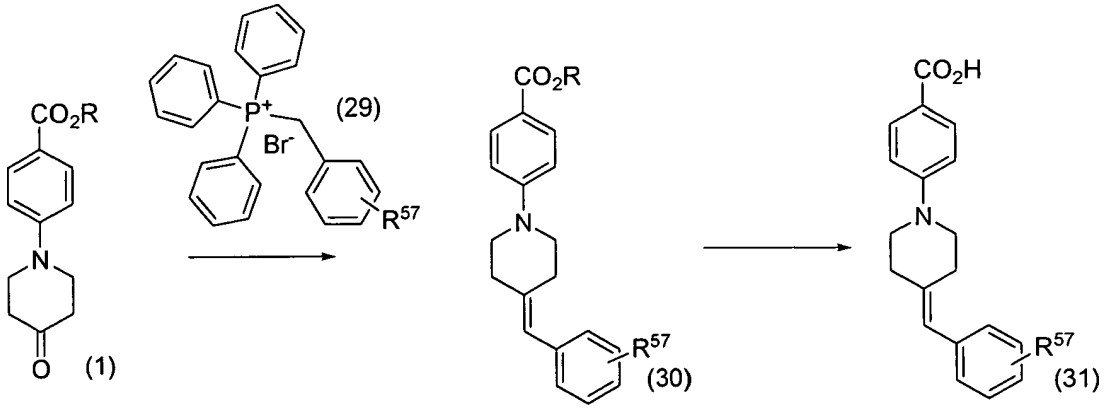
式(22)化合物亦可藉由使式(22)化合物(X^1為Cl、F或NO_2時)與式R^{41}-OH之化合物在有第一鹼的情況下反應而轉化成式(23)化合物。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、Cs_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4及其混合物。

流程6



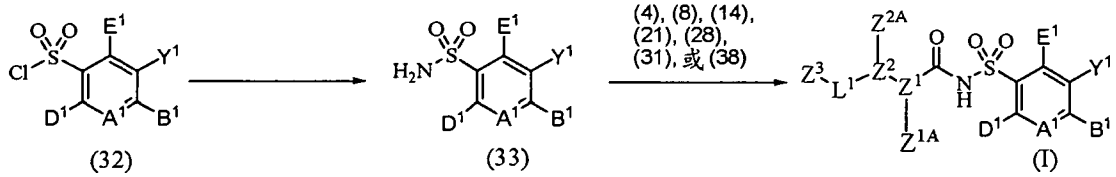
式(18)化合物可與甲磺醯氯及諸如(但不限於)三乙胺之鹼反應，隨後與N-第三丁氧基羰基哌嗪反應獲得式(24)化合物。式(25)化合物可藉由使式(24)化合物與三乙基矽烷及三氟乙酸反應而製備。式(25)化合物可與式(26)化合物及HK_2PO_4在諸如(但不限於)二甲亞碸之溶劑中反應獲得式(27)化合物。式(28)化合物可如流程1中所述由式(27)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

流程7



如流程7中所示，式(1)化合物可與式(29)之適當三苯基鏻溴化物及諸如(但不限於)氫化鈉或正丁基鋰之鹼反應獲得式(30)化合物。反應通常在諸如THF或DMSO之溶劑中進行。式(31)化合物可如流程1中所述由式(30)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

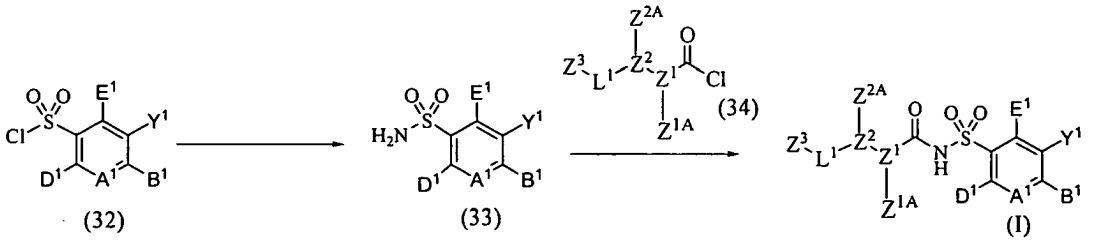
流程8



(32) (33) (I)

如流程8中所示，可如本文所述製備之式(32)化合物可藉由使式(32)化合物與氨反應而轉化成式(33)化合物。式(33)化合物可藉由在有或無第一鹼的情況下使式(33)化合物與式(4)、(8)、(14)、(21)、(28)、(31)或(38)之化合物及偶合劑反應而轉化成式(I)化合物。偶合劑之實例包括鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺、1,1'-羰基二咪唑及六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、4-(二甲基胺基)吡啶及其混合物。

流程9

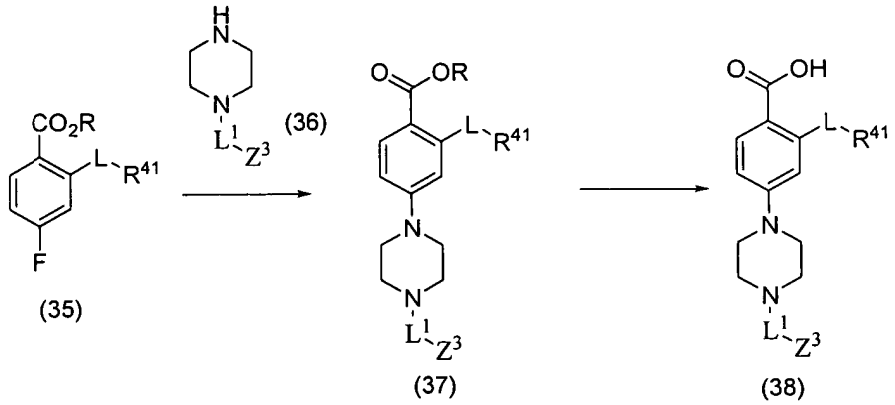


(32) (33) (I)

如流程8中所述製備之式(33)化合物亦可藉由使式(33)化

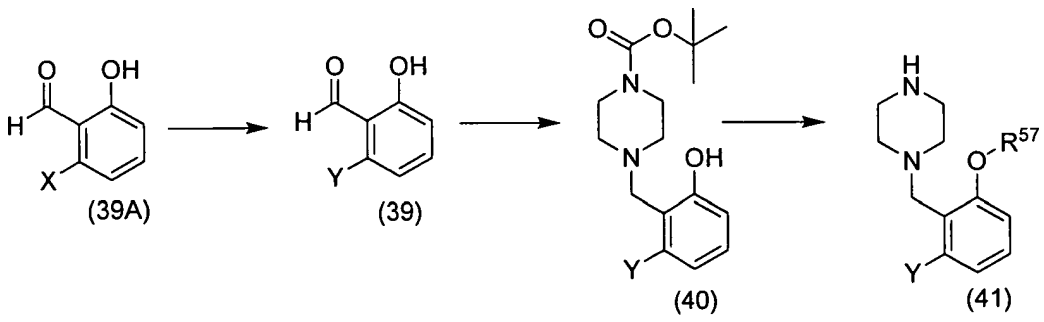
合物與式(34)化合物及第一鹼反應而轉化成式(I)化合物。第一鹼之實例包括(但不限於)氫化鈉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、4-(二甲基胺基)吡啶及其混合物。

流程10



如流程10中所示，式(35)化合物(其中L為一個鍵、烷基、O、S、S(O)、$S(O)_2$、NH等)可與式(36)化合物反應獲得式(37)化合物。該反應通常在高溫下在諸如(但不限於)二甲亞碸之溶劑中進行，且可能需要使用諸如(但不限於)磷酸鉀、碳酸鉀及其類似物之鹼。式(38)化合物可如流程1中所述由式(37)化合物製備，且可如流程8中所述用於製備式(I)化合物。

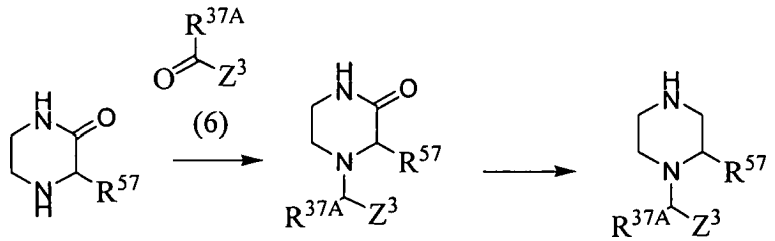
流程11



式(39)化合物(其中Y如本文關於Z^3上之取代基所述)可使

用熟習此項技術者已知且可輕易地在文獻中獲得的鈴木偶合條件由式(39A)化合物(其中X為鹵素或三氟甲磺酸根)及$Y\text{-}B(OH)_2$製備。式(39)化合物可與哌嗪-1-甲酸第三丁酯及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑反應獲得式(40)化合物。反應通常在諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。式(41)化合物可藉由使式(40)化合物與$R^{57}X$(其中X為鹵素)及NaH在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中反應，接著可在二氯甲烷中用三乙基矽烷及三氟乙酸處理所得物質而由式(40)化合物製備。式(41)化合物可如流程10中所述使用，其中$L^1\text{-}Z^3$係如式(41)中所示。

流程12



(42) (43)

如流程12中所示，經取代之哌嗪-2-酮(其中R^{57}為烷基)可在二氯甲烷中與式(6)化合物及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑反應獲得式(42)化合物。式(42)化合物可在諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中使用諸如(但不限於)氫化鋰鋁之還原劑還原成式(43)化合物。式(43)化合物可如流程10中所述使用，其中$L^1\text{-}Z^3$係如式(43)中所示。

呈現以下實例以提供咸信為最適用且易於理解的本發明程序及概念態樣之描述。所例示之化合物係使用下列命

名：ACD/ChemSketch 5.06版(2001年6月5日，Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ACD/ChemSketch 12.01版(2009年5月13日，Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)或ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)。中間物係使用ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)命名。

實例1

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例1A

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

於CH_2Cl_2(60 mL)中攪拌4'-氯聯苯-2-甲醛(4.1 g)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.23 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(5.61 g)24小時。用甲醇淬滅反應物且傾入乙醚中。用水及鹽水洗滌溶液，濃縮，且用2-25%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析。

實例1B

1-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪

在CH_2Cl_2(30 mL)及三氟乙酸(30 mL)中攪拌實例1A(3.0 g)及三乙基矽烷(1 mL)2小時，且濃縮反應物，並且接著溶解於乙醚中且再次濃縮。將該物質溶解於二氯甲烷(200 mL)及$NaHCO_3$溶液(100 mL)中，且加以分配。有機層經Na_2SO_4乾燥且濃縮獲得標題化合物。

實例1C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸第三丁酯

在80℃下於1,2-二甲氧基乙烷(300 mL)中攪拌4-溴-2-氟苯甲酸第三丁酯(14.0 g)、實例1B(16.05 g)、$Pd_2(dba)_3$(參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0))(1.40 g)、2-(二-第三丁基膦基)聯苯(1.82 g)及K_3PO_4(16.2 g)24小時。冷卻反應物並濃縮。用10-20%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例1D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸第三丁酯

在130℃下於二甲亞碸(5 mL)中攪拌1H-吡咯并[2,3-B]吡啶-5-醇(167 mg)、實例1C(500 mg)及Cs_2CO_3(508 mg)24小時。冷卻混合物，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌3次，且乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。用25%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例1E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在二氯甲烷(15 mL)及三氟乙酸(15 mL)中攪拌實例1D(200 mg)及三乙基矽烷(1 mL)1小時。濃縮混合物，溶解於乙酸乙酯中，用NaH_2PO_4及鹽水洗滌2次，且乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。

實例1F

3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

在四氫呋喃(30 mL)中攪拌4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.18 g)、1-(四氫哌喃-4-基)甲胺(1.14 g)及三乙胺(1 g)24小時。用乙酸乙酯稀釋該溶液，用NaH_2PO_4溶液及鹽水洗滌，且乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。由乙酸乙酯濕磨產物。

實例1G

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

在CH_2Cl_2(3 mL)中攪拌實例1E(115 mg)、實例1F(67 mg)、鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(82 mg)及4-二甲胺基吡啶(26 mg)24小時。冷卻反應物且用0-5%甲醇/乙酸乙酯在矽膠上層析。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.48 (brs, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.76 (m, 4H), 6.28 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.87 (m, 2H)。

實例2

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例2A

4-(3-嗎啉基丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

此實例係藉由用3-(N-嗎啉基)-丙胺替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例2B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例2A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (brs, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

實例3

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例3A

4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下，向經己烷洗滌之NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘後，混合物冷卻至-78℃且添加三氟乙酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌24

小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮獲得產物。

實例3B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

在70℃下加熱含實例3A(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(2 g)之2:1二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)24小時。濃縮該混合物。添加乙醚(4×200 mL)且過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液獲得產物。

實例3C

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例3B(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下用1 N HCl淬滅反應物。用水稀釋混合物，且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。用0-30%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例3D

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，經由注射器向含實例3C(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中添加甲磺醯氯(7.5 mL)，且攪拌混合物1分鐘。添加N-第三丁氧基羰基哌嗪(25 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。用鹽水洗滌該懸浮液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。用10-20%乙酸乙酯/己烷在矽膠

上層析粗產物。

實例3E

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

在二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(10 mL)及三乙基矽烷(1 mL)中攪拌實例3D(1 g)1小時。濃縮混合物，溶解於二氯甲烷(100 mL)與飽和Na_2CO_3水溶液(20 mL)之混合物中，且攪拌10分鐘。分離各層，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮獲得產物。

實例3F

5-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4 g)於四氫呋喃(250 mL)中之混合物中添加1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃溶液(86 mL)，且在10分鐘後添加TIPS-Cl(三異丙基氯矽烷)(18.2 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。用乙醚稀釋反應物，且用水洗滌所得溶液2次。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。用10%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例3G

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

在-78℃下，向實例3F(24.3 g)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加2.5 M BuLi(30.3 mL)。2分鐘後，添加硼酸三甲酯(11.5 mL)，且使混合物經1小時升溫至室溫。將反應物傾入水中，用乙酸乙酯萃取3次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮。在0℃下，將粗產物溶解於四氫呋喃

(200 mL)中，且依序添加1 M NaOH(69 mL)及30% H_2O_2(8.43 mL)，並且攪拌該溶液1小時。添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，且用濃HCl及固態NaH_2PO_4將pH值調節至4-5。用乙酸乙酯萃取溶液2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。用5-25%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例3H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌實例3G(8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次並濃縮。用2-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例3I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例3H(1.55 g)、實例3E(2.42 g)及HK_2PO_4(1.42 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用3×1 M NaOH及鹽水洗滌並濃縮。用10-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例3J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例3I(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮獲得純產物。

實例3K

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

將哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(45.00 g，225 mmol)及二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(24.74 g，247 mmol)添加至二氯甲烷(1000 mL)中。添加乙醯氧基硼氫化鈉(61.90 g，292 mmol)，且在室溫下攪拌溶液16小時。用1 M氫氧化鈉萃取溶液，且經無水硫酸鈉乾燥。過濾溶液並濃縮，且用10%甲醇(於二氯甲烷中)增加至20%甲醇(於二氯甲烷中)在矽膠上藉由急驟管柱層析純化。

實例3L

二鹽酸1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-胺

用4 M HCl水溶液(462 mL)處理實例3K(52.57 g，185 mmol)於二氯甲烷(900 mL)中之溶液，且在室溫下用力混合溶液16小時。在真空下移除溶劑，獲得呈二鹽酸鹽形式的粗產物，其不經進一步純化即使用。

實例3M

3-硝基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

將實例3L(22.12 g，86 mmol)添加至1,4-二噁烷(300 mL)及水(43 mL)中。添加三乙胺(43.6 mL，31.6 g，313 mmol)，且在室溫下攪拌混合物直至實例3L已完全溶解。

添加4-氯-3-硝基苯磺醯胺且在90℃下加熱混合物16小時。冷卻混合物，且在真空下移除溶劑。添加10%甲醇(於二氯甲烷中)且在室溫下用力攪拌該溶液，直至獲得精細懸浮液。藉由真空過濾分離固體且用二氯甲烷洗滌獲得純產物。

實例3N

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例3M替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.05 (m, 10H), 2.73 (m, 4H), 2.17 (m, 10H), 1.95 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例4

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例4A

4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

此實例係藉由用4-胺基-N-甲基哌啶替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例4B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例4A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.09 (m, 8H), 2.77 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 10H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例5

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例5A

3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

將4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.18 g)、1-(四氫哌喃-4-基)甲胺(1.14 g)及三乙胺(1 g)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物攪拌隔夜，用濃HCl中和並濃縮。殘餘物懸浮於乙酸乙酯中且收集沈澱物，用水洗滌並乾燥，獲得標題化合物。

實例5B

4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向經己烷洗滌之NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘後，將混合物冷卻至-78℃且添加三氟乙酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫，且攪拌24小時。有機層用鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮獲得產物。

實例5C

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

將含實例5B(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(2 g)之2:1二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)加熱至70℃持續24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)且過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液獲得產物。

實例5D

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例5C(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下用1 N HCl淬滅反應物。用水稀釋混合物，且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。用0-30%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5E

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下，經由注射器向含實例5D(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中添加甲磺醯氯(7.5 mL)，且攪拌混合物1分鐘。添加N-第三丁氧基羰基哌嗪(25 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。用鹽水洗滌懸浮液，乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。用10-20%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5F

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

在二氯甲烷(15 mL)及三氟乙酸(15 mL)中攪拌實例5E(200 mg)及三乙基矽烷(1 mL)1小時。濃縮混合物，溶解於乙酸乙酯中，用NaH_2PO_4及鹽水洗滌2次，且乾燥(Na_2SO_4)、過濾並濃縮。

實例5G

5-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4 g)於四氫呋喃(250 mL)中之混合物中添加1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃(86 mL)溶液，且在10分鐘後添加TIPS-Cl(三異丙基氯矽烷)(18.2 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。用乙醚稀釋反應物，且用水洗滌所得溶液2次。乾燥(Na_2SO_4)萃取物、過濾並濃縮。用含10%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5H

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

在-78℃下向實例5G(24.3 g)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加2.5 M BuLi(30.3 mL)。2分鐘後，添加硼酸三甲酯(11.5 mL)，且使混合物經1小時升溫至室溫。將反應物傾入水中，用乙酸乙酯萃取3次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮。在0℃下將粗產物溶解於四氫呋喃(200 mL)中，且依序添加1 M NaOH(69 mL)及30% H_2O_2(8.43 mL)，並且攪拌溶液1小時。添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，並用濃HCl及固體NaH_2PO_4將pH值調節至4-5。用乙酸乙酯萃取溶液2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。用5-25%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌實例5H(8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次且濃縮。用2-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例5I(1.55 g)、實例5F(2.42 g)及HK_2PO_4(1.42 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷

卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用3×1 M NaOH及鹽水洗滌並濃縮。用10-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例5K

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例5J(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物且濃縮獲得純產物。

實例5L

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

在CH_2Cl_2(40 mL)中攪拌實例5K(3.39 g)、實例5A(1.87 g)、鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(2.39 g)及4-二甲基胺基吡啶(1.09 g)24小時。冷卻反應物，且依序用25-100%乙酸乙酯/己烷及10%甲醇/乙酸乙酯及1%乙酸在矽膠上層析，獲得呈白色固體狀之產物(1.62 g，32%)。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) 11.65 (brs, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.08 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.73(m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.61 (dd,

2H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例6

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例6A

4-(4-甲基哌嗪-1-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向50 mL圓底燒瓶中裝入含4-氯-3-硝基苯磺醯胺(1 g，4.23 mmol)、二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺(1 g，5.32 mmol)及N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺(3 mL，20.01 mmol)之二噁烷(10 mL)。使反應混合物回流12小時。此時間後，將反應混合物冷卻至室溫，經由布赫納漏斗(Buchner funnel)濾出鹽，且在真空中移除溶劑。將粗產物添加至矽膠管柱(Analogix，SF65-200g)中，且藉由用二氯甲烷中0-5%甲醇溶離純化。

實例6B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例6A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.24 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.04

(m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.05 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例7

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例7A

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯

此實例係藉由用2,4-二氟苯甲酸乙酯替代實例3H中之2,4-二氟苯甲酸甲酯且用4-羥基咔唑替代實例3H中之實例3G而製備。

實例7B

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

此實例係藉由用實例7A替代實例3I中之實例3H而製備。

實例7C

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

此實例係藉由用實例7B替代實例3J中之實例3I而製備，例外之處為在此處反應完成後即添加水及2 N HCl將pH值調節至2，且使用$CHCl_3/CH_3OH$萃取產物之HCl鹽。

實例7D

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例7C替代實例1G中之實例1E且用實例4A替代實例1G中之實例1F而製備，例外之處為在此處藉由製備型HPLC，使用C18管柱(250×50 mm，10 μ)且用水中20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸之梯度溶離來進行純化，獲得呈雙三氟乙酸鹽形式之產物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.82 (br s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.70, 9.40 (二者均為v br s, 總共2H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (br d, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60, 3.30, 3.10, 2.80 (均為br m, 總共11H), 2.20, 2.10, 2.00 (均為br m, 總共8H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例8

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例8A

3-硝基-4-(3-(吡咯啶-1-基)丙基胺基)苯磺醯胺

此實例係藉由用3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例8B

2-(9H-咔唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例7C替代實例1G中之實例1E且用實例8A替代實例1G中之實例1F而製備，例外之處為在此處藉由製備型HPLC，使用C18管柱(250×50 mm，10 μ)且用水中20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸之梯度溶離來進行純化，獲得呈雙三氟乙酸鹽形式之產物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.50, 9.25 (二者均為v br s, 總共2H), 8.58 (br t, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.70, 3.60, 3.20. 3.00 (均為br m, 總共18H), 2.18 (br m, 2H), 2.00-180 (包絡線, 8H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例9

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例9A

反-4-N-嗎啉基環己基胺基甲酸第三丁酯

在70℃下攪拌4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(20.32 g，95 mmol)、雙(2-溴乙基)醚(14.30 ml，114 mmol)及三

乙胺(33.0 ml，237 mmol)於N,N-二甲基甲醯胺(200 ml)中之溶液16小時。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮，且用乙酸乙酯萃取產物。用碳酸鈉溶液(15%水溶液)洗滌有機層，乾燥並濃縮。產物不經純化即用於下一步驟中。

實例9B

反-4-N-嗎啉基環己胺二鹽酸鹽

向反-4-N-嗎啉基環己基胺基甲酸第三丁酯(19.2 g，67.5 mmol)於二氯甲烷(100 ml)中之溶液中添加HCl(100 ml，400 mmol)(4 M，於二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。用乙醚稀釋反應混合物且濾出固體鹽，並且在烘箱中乾燥。

實例9C

反-4-(4-N-嗎啉基環己基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在室溫下攪拌反-4-N-嗎啉基環己胺二鹽酸鹽(5 g，19.44 mmol)、4-氟-3-硝基苯磺醯胺(4.32 g，19.63 mmol)及三乙胺(20 ml，143 mmol)於四氫呋喃(60 ml)中之溶液16小時。濾出固體產物，用四氫呋喃、醚、二氯甲烷洗滌(3次)，且在真空下乾燥。

實例9D

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例9C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二

甲亞碸-d_6) δ 11.61 (brs, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例10

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例10A

4-(2-甲氧基乙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

此實例係藉由用2-甲氧基乙胺替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例10B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例10A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.58-8.49 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m,

1H), 6.20 (d, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例11

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例11A

(S)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺及(R)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺

此實例係藉由用(四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例11B

(S)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺

實例11A之外消旋混合物藉由對掌性SFC，在AD管柱(21 mm內徑×250 mm長度)上使用CO_2中10-30% 0.1%二乙胺甲醇之梯度解析經15分鐘(爐溫：40℃；流動速率：每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例11C

(R)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺

實例11A之外消旋混合物係藉由對掌性SFC，在AD管柱(21 mm內徑×250 mm長度)上使用CO_2中10-30% 0.1%二乙胺甲醇之梯度解析經15分鐘(爐溫：40℃；流動速率：每

分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例11D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例3J(59.8 mg，0.105 mmol)、實例11B(33 mg，0.105 mmol)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(38.4 mg，0.314 mmol)於二氯甲烷(5 ml)中之混合物中添加鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(24.07 mg，0.13 mmol)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜並濃縮。殘餘物藉由逆相HPLC在C18管柱上使用水中40-60%乙腈/0.1%三氟乙酸梯度純化，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 ml)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.40 (s, br, 1 H), 8.53-8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.47-7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.22-3.37 (m, 3 H), 3.16-3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.09-2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 1.79-1.85 (m, 1 H), 1.58-1.64 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.25-1.34 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例12

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例12A

4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(60%)(245 mg，6.13 mmol)處理含(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇(380 mg，3.22 mmol)之四氫呋喃(30 ml)30分鐘。在冰浴中冷卻反應混合物且添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(675 mg，3.06 mmol)。在室溫下攪拌所得混合物2小時且再添加一份氫化鈉(60%)(245 mg，6.13 mmol)。攪拌反應混合物隔夜，且用冰水(3 ml)淬滅。過濾混濁混合物且濃縮濾液。用甲醇濕磨殘餘物獲得標題化合物。

實例12B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例12A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.42 (s, br, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 8.03 (d, 2 H), 7.48-7.55 (m, 3 H), 7.41 (d, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.20-4.28 (m, 2 H), 3.85-3.91 (m, 1 H), 3.82 (dd, 1 H), 3.74-3.78 (m, 1

H), 3.59-3.69 (m, 2 H), 3.41-3.51 (m, 2 H), 3.05-3.17 (m, 4 H), 2.83 (s, br, 2 H), 2.27 (s, br, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例13

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例11C替代實例11B而製備。實例13與實例11D之質子NMR譜相同。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.40 (s, br, 1 H), 8.53-8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.47-7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.79 (dd, 1 H), 3.69-3.73 (m, 1 H), 3.22-3.37 (m, 3 H), 3.16-3.21 (m, 1 H), 3.07 (s, 4 H), 2.74 (s, 2 H), 2.09-2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.86-1.93 (m, 1 H), 1.79-1.85 (m, 1 H), 1.58-1.64 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.25-1.34 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例14

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用萘-2-磺醯胺(47

mg，0.227 mmol)替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.82 (s, 1 H), 11.69 (s, 1 H), 8.51 (s, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.97 (dd, 2 H), 7.82 (dd, 1 H), 7.66-7.71 (m, 1 H), 7.63 (t, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.18 (s, 1 H), 3.04 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.10-2.20 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.38 (t, 2 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例15

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例15A

6,6-二甲基-4-側氧基四氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

向經己烷洗滌之NaH(0.72 g，60%於礦物油中)於四氫呋喃(30 mL)中之懸浮液中添加2,2-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(2.0 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。該懸浮液在室溫下攪拌30分鐘。藉由注射器逐滴添加二甲基碳酸酯(6.31 mL)。加熱混合物至回流持續4小時。LC/MS顯示預期產物為主要產物。用5% HCl酸化混合物且用二氯甲烷(100 mL×3)萃取，並用水、鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。蒸發後，將粗產物裝載於管柱上且用己烷中10%乙酸乙酯溶離，獲得產物。

實例15B

6,6-二甲基-4-(三氟甲基磺醯基氧基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

向NaH(0.983 g，60%於礦物油中)於乙醚(50 mL)中之冷卻(0℃)攪拌懸浮液中添加實例15A(3.2 g)。在0℃下攪拌混合物30分鐘，隨後添加Tf_2O(4.2 mL)。接著在室溫下攪拌混合物隔夜。用乙醚(200 mL)稀釋混合物，且用5% HCl、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，蒸發溶劑獲得粗產物，該粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例15C

4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

向實例15B(2.88 g)、4-氯苯基硼酸(1.88 g)及$Pd(Ph_3P)_4$(0.578 g)於甲苯(40 mL)及乙醇(10 mL)中之溶液中添加2 N Na_2CO_3(10 mL)。在回流下攪拌混合物隔夜。用乙醚(300 mL)稀釋混合物且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於管柱上且用己烷中3%乙酸乙酯溶離，獲得產物。

實例15D

(4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲醇

向實例15C(1.6 g)於乙醚(20 mL)中之溶液中添加$LiAlH_4$(1.2 g)。攪拌混合物4小時。用5% HCl小心酸化混合物，且用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，並且用水、鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。濃縮後，將粗產物裝載於管柱上且用己烷中10%乙酸乙酯溶離獲得產物。

實例15E

4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲醛

在-78℃下向乙二醯氯(1.1 g)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加二甲亞碸(6.12 mL)。在該溫度下攪拌混合物30分鐘，且接著添加實例15D(1.2 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物2小時，接著添加三乙胺(10 mL)。攪拌混合物隔夜，且使溫度上升至室溫。用乙醚(300 mL)稀釋混合物，且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。濃縮溶劑且進行管柱層析(己烷中5%乙酸乙酯)，獲得產物。

實例15F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

將實例3H(20.5 g)及哌嗪(37.0 g)於二甲亞碸(200 mL)中之混合物加熱至110℃持續24小時，且使混合物冷卻至室溫。將混合物傾入水(1 L)中，用二氯甲烷萃取3次，且用水(2次)及鹽水洗滌經合併之萃取物，且過濾並濃縮，獲得純產物。

實例15G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例15E(100 mg)及實例15F(177 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(154 mg)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，且用2%

NaOH、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物且在真空下蒸發溶劑。將殘餘物裝載於管柱上，且用己烷中30%乙酸乙酯溶離，獲得純產物。

實例15H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

向實例15G(254 mg)於四氫呋喃(4 mL)、甲醇(2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(126 mg)。攪拌混合物隔夜。接著用5% HCl中和混合物，且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。用鹽水洗滌後，經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得產物。

實例15I

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述用實例15H替代實例1E而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05(d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.11(s, 2H), 3.85(m, 2H), 3.27(m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.14 (m, 5H), 1.92(m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24(m, 2H), 1.10 (s, 6H)。

實例16

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例16A

4-(2-甲氧基乙基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(1.536 g，5 mmol)、2-甲氧基乙胺(0.376 g，5 mmol)及三乙胺(1.939 g，15 mmol)於無水四氫呋喃(30 mL)中之溶液在55℃下加熱3小時。用乙酸乙酯稀釋溶液，用水及鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮濾液。粗物質不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例16B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例16A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (brs, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 6H),

1.95 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例17

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例17A

4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

此實例係藉由用1-(四氫哌喃-4-基)甲胺替代實例16A中之2-甲氧基乙胺而製備。

實例17B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

此實例係藉由用實例3J替代實例1G中之實例1E且用實例17A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (brs, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3,25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m,1 H), 1.54 (m, 2H), 1.39(t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例18

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例18A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌5-羥基吲哚(8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次，並且濃縮。用2-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例18B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例18A(1.7 g)、實例3E(1.8 g)及HK_2PO_4(1.21 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用3×1 M NaOH及鹽水洗滌，並且濃縮。用10-50%乙酸乙酯/己烷在矽膠上層析粗產物。

實例18C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例18B(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液

中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物，並且濃縮，獲得純產物。

實例18D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述藉由以實例18C替換實例3J且用實例1F替換實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 8.59-8.64 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d,1H), 7.03 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 5H), 1.68-1.94 (m, 3H), 1.61 (d, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例19

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述藉由以實例9B替換實例11B且以實例18C替換實例3J而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.29 (s, 1H), 9.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.10 (dd,

J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, *J*=9.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J*=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.55 (d, *J*=2.4 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 4H), 2.05 (d, *J*=11.9 Hz, 2H), 1.97 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 1.87 (d, *J*=11.6 Hz, 2H), 1.19-1.42 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例20

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述藉由以實例10A替換實例11B且以實例18C替換實例3J而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (br. s, 1H) 11.15 (s, 1H) 8.59 (m, 2H) 7.81 (dd, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.36 (m, 4H) 7.08 (m, 4H) 6.85 (dd, 1H) 6.65 (dd, 1H) 6.38 (m, 1H) 6.14 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.03 (m, 4H) 2.73 (s, 2H) 2.15 (m, 6H) 1.96 (s, 2H) 1.38 (t, 2H) 0.92 (s, 6H)。

實例21

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述藉由以實例18C替換實例3J而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s,

2 H), 8.53-8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68-3.82 (m, 2 H), 3.22-3.32 (m, 2 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09-2.23 (m, 6 H), 1.78-1.98 (m, 4 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22-1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例22

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例11C替代實例11B且以實例18C替代實例3J而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2 H), 8.53-8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68-3.82 (m, 2 H), 3.22-3.32 (m, 2 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09-2.23 (m, 6 H), 1.78-1.98 (m, 4 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22-1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例23

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四

氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例23A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係如實例15F中所述藉由以實例18A替換實例3H而製備。

實例23B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係如實例15G中所述藉由以實例23A替換實例15F而製備。

實例23C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係如實例15H中所述藉由以實例23B替換實例15G而製備。

實例23D

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述藉由以實例1F替代實例11B且以實例23C替代實例3J而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 11.17(s, 1H), 8.63 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.13 (m, 2 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 6.39 (s, 1 H),

6.15 (d, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.85 (m, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.24 (m, 4 H), 3.02 (m, 4 H), 2.82 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.61 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.17 (s, 6 H)。

實例24

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例24A

3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

將含(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(2.0 g)之四氫呋喃(20 mL)用60% NaH(1.377 g)處理。在室溫下攪拌溶液20分鐘。向此溶液中逐份添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.84 g)。再攪拌反應物2小時。將混合物傾入水中，用10% HCl中和，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥、過濾並濃縮。用己烷中20-60%乙酸乙酯溶離在矽膠上用急驟管柱層析純化殘餘物。

實例24B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例24A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H),

6.21 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 1 H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例25

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例25A

4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係如實例1F中所述使用(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例25B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例25A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例26

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例26A

3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2,2,2-三氟乙胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例26B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例26A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.61 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例27

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例27A

3-硝基-4-(3,3,3-三氟丙基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以3,3,3-三氟丙-1-胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例27B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例27A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (m, 6H)。

實例28

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例28A

(S)-4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

實例12A之外消旋混合物在SFC對掌性AD管柱上解析，獲得標題化合物。

實例28B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例28A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18-2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例29

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例29A

順-4-((4-甲氧基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.098 g)及實例34A(1 g)之四氫呋喃(20 mL)用N,N-二異丙基乙胺(0.871 mL)處理隔夜。濃縮反應混合物，且用0.1%三氟乙酸水溶液中40-55%乙腈溶離，藉由逆相層析純化殘餘物經25分鐘，獲得實例29A之順式異構體及實例34B之反式異構體。

實例29B

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例29A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.53-8.63 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23-1.42 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例30

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例30A

(R)-4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

實例12A之外消旋混合物在SFC對掌性AD管柱上解析，獲得標題化合物。

實例30B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例30A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18-2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例31

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述，藉由分別以實例15H及實例25A替代實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (m, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.05 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 1.17 (s, 6H)。

實例32

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係如實例1G中所述，藉由分別以實例15H及實例12A替代實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.20 (m, 6H)。

實例33

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述，藉由分別以實例15H及實例9C替代實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.63 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.17 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.17 (m, 6H)。

實例34

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯

基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例34A

(4-甲氧基環己基)甲胺

在50℃下於H_2氛圍(500 psi)下用5% Rh-Al_2O_3(99.8 mg，0.048 mmol)處理含(4-甲氧基苯基)甲胺(1 g，1.29 mmol)之乙醇(10 ml)16小時。再添加5% Rh-Al_2O_3(0.4 g)。在60℃下於H_2氛圍(500 psi)下攪拌所得混合物2小時。濾出不溶物質，且濃縮濾液，獲得呈油狀物形式之順式產物與反式產物之混合物，該混合物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例34B

反-4-((4-甲氧基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用N,N-二異丙基乙胺(0.871 mL)處理含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.098 g)及實例34A(1 g)之四氫呋喃(20 mL)隔夜。濃縮反應混合物且藉由逆相層析純化殘餘物，且用0.1%三氟乙酸水溶液中40-55%乙腈溶離25分鐘。

實例34C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例34B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H), 8.52-8.62 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.47-7.55 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.02-7.09 (m, 3

H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.21-3.27 (m, 5 H), 3.02-3.12 (m, 5 H), 2.75 (s, 2 H), 2.20 (s, 4 H), 2.14 (s, 2 H), 1.93-2.04 (m, 4 H), 1.79 (d, 2 H), 1.55-1.65 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 0.97-1.12 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例35

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述，藉由分別以實例15H及實例36C替代實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.11 (m, 5H), 2.16 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 6H)。

實例36

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例36A

使含5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(8.2 g)之甲醇(20 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加7 N NH_3之甲醇溶液(80 mL)。攪拌反應混合物隔夜。在低溫下移除溶劑，且使殘餘物分配於

乙酸乙酯與水之間。水層用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮。藉由急驟管柱層析在矽膠上使用己烷中20-100%乙酸乙酯純化固體，獲得標題化合物。

實例36B

標題化合物係藉由以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例36C

實例36B(0.702 g)、二氰化鋅(0.129 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(0.231 g)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物經由真空/氮氣循環脫氣3次。在120℃下加熱反應混合物3小時。冷卻後，傾入水中且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。殘餘物在矽膠上以急驟管柱層析純化，用己烷中20%-60%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例36D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由用實例36C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.10 (s,

4H), 2.75 (s, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例37

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例37A

1,6-二氧雜螺[2.5]辛烷-2-甲腈

將四氫哌喃-4-酮(10 mL)及氯乙腈(6.4 mL)於第三丁醇(10 mL)中之混合物攪拌10分鐘。在室溫下，經40分鐘向此溶液中添加第三丁醇鉀(12.11 g)於200 mL第三丁醇中之溶液。攪拌反應混合物16小時，用水稀釋且用1 N HCl緩慢淬滅。藉由旋轉蒸發移除部分溶劑。接著用乙醚(5×200 mL)萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮濾液，並且用3:7至1:1乙酸乙酯:己烷在矽膠上藉由急驟層析純化，獲得標題化合物。

實例37B

2-(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)-2-羥基乙腈

在0℃下在聚丙烯瓶中，用70%氟化氫-吡啶(10.4 mL)逐滴處理含實例37A(11.5 g)之二氯甲烷(40 mL)。使溶液經3小時升溫至室溫，且再攪拌1.5小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，且傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中。小心使用額外固體$NaHCO_3$直至停止起泡。分離有機層，且再用

乙酸乙酯萃取水層3次(各150 mL)。用5% HCl(2次，各50 mL)、鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得所要產物，該產物直接用於下一步驟中。

實例37C

(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

將含實例37B(11.7 g，74 mmol)之2-丙醇(150 mL)及水(37.5 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加$NaBH_4$(4.20 g，111 mmol)。攪拌溶液且使其升溫至室溫持續3小時。用丙酮淬滅，且再攪拌1小時。藉由傾析分離清液與固體。再使用乙酸乙酯(2×100 mL)洗滌固體，且傾析混合物。濃縮經合併之有機溶液。藉由急驟層析純化殘餘物，用1:1乙酸乙酯:己烷溶離，獲得標題化合物。

實例37D

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例37C替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例37E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例37D替代實例11B而製備。^{1}H NMR (二甲亞碸-d_6). 11.64 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.01 (m, 2H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.33 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.03 (d, J=8.54 Hz, 2H), 6.65 (dd, J=9, 1.98 Hz,

1H), 6.37-6.38 (m, 1H), 6.19 (d, J=1.53 Hz, 1H), 4.35 (d, J=20.75 Hz, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.07 (br, 4H), 2.80 (br, 2H), 2.25 (br, 4H), 2.13 (br, 2H), 1.81-1.94 (m, 6H), 1.38 (t, J=6.26 Hz, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例38

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例38A

3-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以3-氰基-4-氟苯磺醯胺替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例38B

5-胺磺醯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯甲醯胺

向實例38A(0.455 g)於乙醇(3 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之溶液中依序添加過氧化氫(30%於水中，2 mL)及1 N NaOH水溶液(1.024 ml)，且加熱至35℃持續3小時。將反應物傾入二氯甲烷(50 mL)及1 N HCl水溶液(25 mL)中。用二氯甲烷(3×50 mL)萃取水層。藉由過濾收集經合併之有機層中所含有之沈澱物，獲得標題化合物。

實例38C

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例38B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.79-11.70 (m, 1H), 11.66-11.54 (m, 1H), 9.29-9.08 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.03 (d, 6H), 3.74-3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 5H), 0.94 (s, 6H)。

實例39

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例39A

順-4-嗎啉基環己基胺基甲酸第三丁酯

向在室溫下攪拌24小時之嗎啉(4.08 g)及4-側氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(10 g)於異丙醇鈦(IV)(27.5 mL)中之溶液中添加甲醇(10 mL)，隨後小心添加硼氫化鈉(3.55 g)。反應混合物用水/NaOH溶液淬滅，用乙醚萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。分離產物與反式異構體，且藉由急驟層析(矽膠，己烷中50%-100%丙酮)純化，獲得標題化合物。

實例39B

順-4-嗎啉基環己胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

向實例39A(2.43 g)於二氯甲烷(15 ml)中之溶液中添加三氟乙酸(5 ml)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。濃縮反應混合物且粗產物不經純化即使用。

實例39C

4-(順-4-嗎啉基環己基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

實例39B(0.40 g)、4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.478 g)及三乙胺(2 mL)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液在室溫下攪拌3天。濃縮反應混合物，且藉由急驟層析(矽膠，0-30%甲醇/二氯甲烷)純化，獲得產物。

實例39D

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由用實例39C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.48-6.55 (m, 2H), 3.65-3.73 (m, 5H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.41-2.48 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.09-2.16 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例40

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺

醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例40A

5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由用5,6-二氯吡啶-3-磺醯氯替代實例36A中之5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯而製備。

實例40B

5-氯-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由用實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例40C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由用實例40B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.35 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例41

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡

啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由用實例15H替代實例11D中之實例3J且用實例40B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.27 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.97 (s, 6H)。

實例42

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例42A

4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

在90℃下加熱4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯胺(1.056 g)、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(0.5 g)及N,N-二異丙基乙胺(1.68 g)之混合物於無水二甲亞碸(15 mL)中之溶液隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例42B

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例15H及實例42A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.19 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.20 (m, 7H), 1.85 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

實例43

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例15H及實例17A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.48 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07

(m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.23 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.18 (s, 6H)。

實例44

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例44A

反-4-(4-嗎啉基環己基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

標題化合物係如實例16A中所述藉由以實例9B替換2-甲氧基乙胺而製備。

實例44B

反-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例15H及實例44A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.54 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.24 (m, 6H), 1.91 (m, 5H), 1.34 (m, 4H),

1.20 (s, 6H)。

實例45

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例45A

4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

標題化合物係如實例16A中所述藉由以1-甲基-4-胺基哌啶替換2-甲氧基乙胺而製備。

實例45B

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例15H及實例45A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.98 (m, 5H), 2.88 (m, 5H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H)。

實例46

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺

實例46A

5-胺磺醯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)菸鹼醯胺

向含乙醇(1 mL)及四氫呋喃(1 mL)之實例36C(0.025 g)中依序添加過氧化氫(30%於水中，0.5 mL)及1 M氫氧化鈉水溶液(0.056 ml)，接著再添加1 mL四氫呋喃。將反應物加熱至45℃持續2小時，冷卻，用1 N HCl水溶液(5 mL)淬滅，且萃取產物至二氯甲烷(10 mL)中。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例46B

5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)菸鹼醯胺

標題化合物係藉由以實例46A替換實例1G中之實例1F且以實例3J替換實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.31-10.09 (m, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.93-8.81 (m, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.59-6.48 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 4H), 1.86 (s, 5H), 1.61-1.35 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例47

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例47A

5-溴-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向含(1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.109 g)之四氫呋喃(2 mL)中添加氫化鈉(0.136 g)。30分鐘後，添加於四氫呋喃(1 mL)中之溶液形式的實例36A(0.230 g)且將反應物加熱至50℃。4小時後，冷卻反應物，傾入水(10 mL)及二氯甲烷(50 mL)中，且調節pH值至pH~8。水層用二氯甲烷(3×50 mL)萃取，且合併有機層，用鹽水(30 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例47B

N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例47A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.73 (d, *J*=8.2, 5H), 2.20 (s, 6H), 1.93 (d, 4H), 1.54 (s, 1H), 1.39 (s, 2H),

1.24 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例48

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例48A

4-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(1-甲基哌啶-4-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例48B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例48A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 7H), 6.70-6.56 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.72 (d, 5H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (s, 5H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例49

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-

3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例49A

6-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-5-溴吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例49B

6-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-5-氰基吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例49A替代實例36C中之實例36B而製備。

實例49C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例49B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例50

N-{[5-溴-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例49A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例51

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例51A

標題化合物係如實例12A中所述藉由以(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例51B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例51A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.03 (d, 4H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.04 (d, 4H), 6.68 (dd, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.20 (d, 2H), 3.96-4.09 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.09-2.37 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19 (m, 8H), 0.92 (s, 6H)。

實例52

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例52A

3-氰基-4-氟苯磺醯胺

在0℃下用7 M氨之甲醇溶液(3.57 mL)逐滴處理含3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯(1.1 g)之1,4-二噁烷(10 mL)且攪拌30分鐘。藉由過濾移除少量固體並丟棄。濃縮濾液，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並用乙醚濕磨，獲得產物。

實例52B

3-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例52A替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代實例6A中之

二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例52C

3-氯-5-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

用N-氯丁二醯亞胺(0.080 g)處理含實例52B(0.148 g)之乙腈(5 mL)，在60℃下加熱3小時，且過濾以移除少量固體。濃縮濾液，且用二氯甲烷中3-15%乙酸乙酯作為溶離劑於矽膠上層析。所獲得之固體在水中形成漿液，過濾，再用水沖洗，且在真空下乾燥，獲得產物。

實例52D

N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例52C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.41 (br s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (s, 2H), 7.61 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (dd, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.23 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.15 (m, 4H), 1.92 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.19 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例53

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例53A

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以4-氯-3-硝基苯磺醯胺替代實例1G中之實例1F而製備。

實例53B

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向5 mL圓底燒瓶中裝入含實例53A(120 mg)、1-乙醯基哌啶-4-胺(28 mg)及三乙胺(0.064 mL)之二噁烷(2 ml)。將反應混合物加熱至90℃持續24小時。將反應混合物冷卻至室溫，且添加至矽膠管柱中並且藉由以二氯甲烷中0-5%甲醇溶離加以純化。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.97-3.75 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.87-2.70 (m, 4H), 2.29-2.10 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 2.00-1.89 (m, 4H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例54

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺

醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例54A

2-氯-5-氟-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-氯-4,5-二氟苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例54B

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例54A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例55

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例2A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.61 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.47 (br s, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例56

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例56A

5-溴-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例37C替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例56B

標題化合物係藉由以實例56A替代實例36C中之實例36B而製備。

實例56C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例56B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.76-3.80 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例57

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例57A

5-溴-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以2-N-嗎啉基乙醇替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例57B

5-氰基-6-(2-嗎啉基乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例57A替代實例36B中之實例36A而製備。

實例57C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例57B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例58

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例58A

3-氯-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基硫基)苯磺醯胺

在25 mL微波管中添加含氫化鈉(0.6 g)之四氫呋喃(10 mL)，獲得懸浮液。緩慢添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷硫醇(1 g)。攪拌30分鐘後，緩慢添加溶解於10 mL四氫呋喃中之3-氯-4-氟苯磺醯胺(1.54 g)。在110℃下於Biotage Initiator微波反應器中加熱混合物30分鐘。添加水，用乙醚(20 mL×3)萃取產物，經Na_2SO_4乾燥，過濾且在減壓下移除溶劑。在二氧化矽上藉由急驟層析，以己烷中0-25%

乙酸乙酯溶離來純化粗產物。

實例58B

3-氯-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基磺醯基)苯磺醯胺

將實例58A(0.15 g)懸浮於乙酸(3 mL)中。緩慢添加過氧乙酸(0.4 mL)。在室溫下攪拌混合物隔夜，接著傾入$Na_2S_2O_3$溶液中且使產物沈澱。過濾且用水洗滌後，在真空下乾燥產物。

實例58C

N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例58B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.52 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.32 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.74 (t, 2H), 3.68 (t, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.06 (m, 5H), 3.01 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例59

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例59A

4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基硫基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代實例58A中之3-氯-4-氟苯磺醯胺而製備。

實例59B

4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基磺醯基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例59A替代實例58B中之實例58A而製備。

實例59C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺醯基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例59B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 3H), 7.64 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.62 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例60

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例60A

反-4-(4-胺基環己基氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-羥基環己基胺基甲酸第三丁酯(0.250 g)於四氫呋喃

(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.186 g)。攪拌15分鐘後，添加呈於四氫呋喃(1 mL)中之溶液形式的4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.256 g)。將反應物加熱至60℃持續1.5小時，冷卻，且傾入二氯甲烷(100 mL)與水(25 ml)之混合物中。水層用1 N HCl水溶液調節至pH~4且分離有機層，用鹽水(50 ml)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物裝載於矽膠(GraceResolv 40 g)上且使用0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘。此固體在室溫下用HCl(4.0 M，於二噁烷中，5 ml)處理1小時且濃縮，獲得標題化合物。

實例60B

4-(反-4-嗎啉基環己基氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向含實例60A(0.220 g)及1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.177 g)之N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中添加三乙胺(0.338 ml)且將反應物加熱至70℃持續5小時。冷卻反應物，且藉由過濾移除所得沈澱物。濃縮反應物且裝載於矽膠上，並且使用0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，獲得標題化合物。

實例60C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例60B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.99 (s,

1H), 7.96-7.88 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.72-6.58 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.69-4.47 (m, 1H), 3.66 (s, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.76 (s, 6H), 2.22 (s, 9H), 1.96 (s, 4H), 1.39 (s, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例61

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例61A

5-溴-6-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基)吡啶-3-磺醯胺

在110℃下加熱實例36A(1.0 g)、實例3L(0.95 g)及三乙胺(3.08 mL)於無水二噁烷(20 mL)中之混合物隔夜。在真空下移除有機溶劑。在矽膠上藉由急驟管柱層析，以2%-8%甲醇/二氯甲烷溶離純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例61B

N-({5-溴-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例61A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34

(d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.01 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (t, 2H), 0.90 (s, 6H)。

實例62

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例62A

4-(2-氰基乙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以3-胺基丙腈替代實例39C中之實例39B而製備。

實例62B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例62A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (501 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.04 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (ddd, 2H), 7.07 (ddd, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.83 (q, 2H), 3.07 (d, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.11-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93

(s, 6H)。

實例63

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例15H替代實例11D中之實例3J且以實例39C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (501 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.09 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (dt, 2H), 7.46 (ddd, 2H), 7.12 (ddd, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.69-3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 2.95-3.02 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.08-2.15 (m, 5H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 6H), 1.29 (s, 6H)。

實例64

反N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例64A

(反)-4-(雙(環丙基甲基)胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以環丙甲醛替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以(反)-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯替代實

例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例64B

(反)-N^1,N^1-雙(環丙基甲基)環己烷-1,4-二胺二鹽酸鹽

向實例64A(1.4 g)於二氯甲烷(10 ml)中之溶液中添加氯化氫(10 ml，4 M，於二噁烷中)，且在室溫下攪拌反應物16小時。用乙醚稀釋反應混合物且濾出純產物。

實例64C

反-4-(4-(雙(環丙基甲基)胺基)環己基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例64B替代實例39C中之實例39B而製備。

實例64D

反N-{[4-({4-[雙(環丙基甲基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例64C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.47 (d, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.11-2.16 (m, 4H), 2.08 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.26-1.35 (m,

4H), 0.90-0.98 (m, 8H), 0.50-0.56 (m, 4H), 0.18-0.23 (m, 4H)。

實例65

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基吡啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例65A

4-((1-甲基吡啶-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-胺基甲基-1-甲基吡啶替代實例1F中之(四氫吡喃-4-基)甲胺而製備。

實例65B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基吡啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例65A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二氯甲烷-d_2) δ 9.57 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 6H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.97 (br.s, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例66

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例66A

3-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以3-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例66B

3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例66A替代實例1F中之實例1F且以實例3J替代實例1F中之實例1E而製備，例外之處在於在矽膠管柱上，以二氯甲烷中4%甲醇溶離來純化產物。

實例66C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-3-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例66B於50%三氟乙酸及二氯甲烷混合物中之溶液在環境溫度下攪拌2小時。蒸發溶劑，且在逆相HPLC上使用於含10 mM乙酸銨之水中20-80%乙腈之梯度純化殘餘物。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.65

(dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.04 (m, 4H),2.91 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例67

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例15H及實例6A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.85 (m, 5H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.20 (s, 6H)。

實例68

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例68A

4-嗎啉基丁-2-炔-1-醇

向嗎啉(4.36 g)於甲苯(15 mL)中之溶液中添加含4-氯丁-2-炔-1-醇(2.09 g)之甲苯(5 mL)。在85℃下攪拌溶液3小時。冷卻後，濾出固體。對濾液進行真空蒸餾，獲得純標

題化合物。

實例68B

4-(4-嗎啉基丁-2-炔基氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例68A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例68C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例68B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.52-3.55 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.23-2.40 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例69

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例69A

6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔基)吡啶-3-磺醯胺

組合實例36B(0.176 g)、氯化雙(三苯基膦)鈀(II)(0.176

g)、碘化銅(I)(0.010 g)、N,N-二甲基乙醯胺(2.5 mL)及三乙胺(0.105 mL)，用氮氣沖洗且攪拌2分鐘。添加(三異丙基矽烷基)乙炔(0.135 mL)且再次用氮氣沖洗反應混合物，在60℃下加熱隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且在矽膠上以己烷中10-30%乙酸乙酯作為溶離劑層析，獲得產物。

實例69B

5-乙炔基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在環境溫度下用氟化四丁基銨(1 M，於四氫呋喃中，0.906 mL)處理含實例69A(0.205 g)之四氫呋喃(3 mL)且在環境溫度下攪拌4小時。再添加氟化四丁基銨(1 M，於四氫呋喃中，1.8 mL)且在40℃下加熱混合物45分鐘。添加固體氟化四丁基銨(0.253 g)且繼續加熱30分鐘。濃縮反應混合物，且接著在矽膠上使用二氯甲烷中0-2%甲醇作為溶離劑層析，獲得產物。

實例69

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例69B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H),

3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.29 (m, 5H), 2.04 (m, 3H), 1.64 (dd, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例70

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例70A

4-胺基-3-氰基苯磺醯胺

將3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯(1.1 g)溶解於二噁烷(4 mL)中。將溶液冷卻至0℃且添加7 mL氨(7 N，於甲醇中)溶液。添加完成後，移除冰浴，且在室溫下攪拌反應物24小時。濃縮反應混合物後，藉由急驟層析，以30-100%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化粗物質。

實例70B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-胺基-3-氰基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例70A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。

實例70C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-胺基-3-胺甲醯基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

向實例70B(90 mg)於乙醇(2 mL)中之溶液中添加四氫呋

喃(2 mL)、過氧化氫(30%，1 mL)及1 M氫氧化鈉溶液(0.48 mL)，隨後再添加2 mL四氫呋喃。加熱反應物至45℃持續30分鐘，冷卻，且接著用5% HCl溶液淬滅，且用二氯甲烷萃取2次。合併萃取物且濃縮，獲得產物。

實例70D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-側氧基-3,4-二氫喹唑啉-6-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例70C(80 mg)與原甲酸三甲酯(2.3 mL)及三氟乙酸(0.03 mL)組合，且在室溫下攪拌所得溶液4小時。藉由急驟層析，用3-10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化混合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (br s, 1H), 3.61 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例71

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例71A

8-氯螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

在0℃下向N,N-二甲基甲醯胺(2.81 mL)於二氯甲烷(40

mL)中之溶液中逐滴添加$POCl_3$(2.78 mL)。使反應混合物升溫至室溫且逐滴添加含螺[4.5]癸-8-酮之二氯甲烷(5 mL)。攪拌混合物隔夜。用冷乙酸鈉水溶液淬滅反應物且用乙醚萃取所得混合物，並且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例71B

8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

向實例71A(3 g)於水(50 mL)中之懸浮液中添加4-氯苯基硼酸(2.83 g)、四丁基銨(4.87 g)、碳酸鉀(6.26 g)及乙酸鈀(II)(0.169 g)。在45℃下攪拌反應混合物5小時且用二氯甲烷萃取。濃縮有機層且將殘餘物裝載於矽膠管柱上，並且用己烷中5-20%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例71C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例71B(274 mg)於二氯乙烷(3.5 mL)中之溶液中添加實例15F(387 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(317 mg)。攪拌反應混合物隔夜。添加氰基硼氫化鈉(37.6 mg)且攪拌所得混合物隔夜。用水淬滅反應物且用二氯甲烷稀釋。用水充分洗滌混合物，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例71D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係如實例3J中所述使用實例71C替代實例3I而製備。

實例71E

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例71D及實例9C替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.50-3.70 (m, 5H), 3.04 (s, 4H), 2.55-2.76 (m, 5H), 2.34-2.39 (m, 1H), 2.20 (d, 6H), 2.03 (s, 4H), 1.91 (s, 2H), 1.61 (q, 4H), 1.51 (t, 2H), 1.36-1.46 (m, 8H)。

實例72

順-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例15H及29A替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (dd,

1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.81 (dd, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.18 (s, 6H)。

實例73

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例71D及實例37D替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.58-2.89 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.57-1.65 (m, 4H), 1.52 (t, 2H), 1.36-1.47 (m, 4H)。

實例74

反-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例71D及實例34B替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd,

1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (s, 5H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.94-2.06 (m, 4H), 1.79 (d, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.51 (t, 2H), 1.39 (t, 4H), 0.95-1.11 (m, 4H)。

實例75

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例75A

5,5-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

標題化合物係藉由用4,4-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮替代實例3A中之5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮而製備。

實例75B

2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

標題化合物係藉由用實例75A替代實例3B中之實例3A而製備。

實例75C

(2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲醇

標題化合物係藉由用實例75B替代實例3C中之實例3B而製備。

實例75D

2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯甲醛

向實例75C(2.8 g)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(5.68 g)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，

且用乙醚稀釋並且用5% NaOH及鹽水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物藉由急驟層析使用己烷中20%乙酸乙酯純化，獲得標題化合物。

實例75E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例75D替換實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例15F替換實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例75F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係如實例15H中所述藉由用實例75E替換實例15G而製備。

實例75G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例75F及實例1F替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H),

3.07 (s, 4H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.98 (m, 3H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17-1.33 (m, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例76

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例75F及實例36C替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.12 (d, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (dd, 2H), 1.27-1.46 (m, 4H), 0.95 (s, 6 H)。

實例77

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯

實例77A

3-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例12A中所述藉由以3-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製

備。

實例77B

3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例11D中所述使用實例77A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 2H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41-4.52 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.59-3.95 (m, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.10 (s, 5H), 2.84 (s, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.20-1.45 (m, 12H), 0.92 (s, 6H)。

實例78

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(嗎啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

在0℃下用三氟乙酸(5 mL)處理含實例77B(100 mg)之二氯甲烷(10 mL)20分鐘。濃縮反應混合物。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用0.1%三氟乙酸水中35-60%乙腈梯度純化殘餘物，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(10 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，並濃縮，獲得標題化合

物。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29-6.37 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 4H), 2.94-3.13 (m, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例79

4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例71D及實例1F替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04-7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 6H), 1.51 (t, 2H), 1.34-1.45 (m, 4H), 1.20-1.33 (m, 2H)。

實例80

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以1-(甲基磺醯基)哌啶-4-胺替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.95 (td, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例81

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例81A

1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-胺

在壓力瓶中，向乙醇(40 mL)中添加N-苯甲基-1,1-二側氧基四氫-2H-硫代哌喃-4-胺(2.00 g)。添加氫氧化鈀/碳(0.587 g)且在室溫下於30 psi氫氣下攪拌溶液2小時。使混合物通過耐綸膜過濾且在真空下移除溶劑。

實例81B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例81A替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 8H), 2.79 (br s, 2H), 2.31-2.11 (m, 10H), 1.96 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例82

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以4-氯-3-硝基苯磺醯胺替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.31 (br s, 2H), 3.17 (br s, 8H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (br s, 2H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例83

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

實例83A

3-硝基-4-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基胺基]-苯磺醯胺

標題化合物係藉由以鹽酸1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺替代實例6A中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例83B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例82A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.29-2.12 (m, 8H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例84

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例84A

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-醇

將哌啶-4-醇(7.8 g)及二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(5.0 g)溶解於異丙醇鈦(IV)(30 mL)中，且在室溫下攪拌反應物隔夜。添加甲醇(40 mL)且將反應物冷卻至0℃。接著經1小時逐份添加$NaBH_4$(3.8 g)。2小時後添加1 *N* NaOH水溶液，隨後添加乙酸乙酯。通過矽藻土過濾後，分離各層，水層用乙酸乙酯萃取，且經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。藉由管柱層析使用於甲醇中含5-10% 7 *N* NH_3之二氯甲烷純化粗產物。

實例84B

5-溴-6-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例84A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例84C

5-氰基-6-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例84B替代實例36C中之實例36B而製備。

實例84D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧

基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例84C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.30 (m, 5H), 3.02 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.24 (br s, 4H), 2.17 (br m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.90 (br m, 4H), 1.60 (br m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例85

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例85A

5-異丙基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在10 mL經烘乾之燒瓶中組合實例36B(0.176 g)、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.041 g)及乙酸鈀(II)(0.011 g)。添加四氫呋喃(1 mL)且用氮氣沖洗混合物並在環境溫度下攪拌5分鐘。添加2-丙基溴化鋅溶液(0.5 M，於四氫呋喃中)(1.5 mL)且繼續在氮氣下攪拌隔夜。再添加2-2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯(0.041 g)及乙酸鈀(II)(0.011 g)。用氮氣沖洗混合物並在環境溫度下攪拌5分鐘。添加2-丙基溴化鋅溶液(0.5 M，於四氫呋喃中)(1.5 mL)且在氮氣

下繼續攪拌2.5天。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮，且在矽膠上以CH_2Cl_2中0-3%甲醇作為溶離劑層析。所獲得之物質在矽膠上以CH_2Cl_2中10-40%乙酸乙酯作為溶離劑進行第二次層析，用乙醚濕磨，且在真空下於45℃下乾燥，獲得產物。

實例85B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-異丙基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例85A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.12 (d, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例86

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例86A

3-氟-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以3,4-二氟苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例86B

3-氯-5-氟-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例86A替代實例52C中之實例52B而製備。

實例86C

N-({3-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例86B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.72 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例87

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例87A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以5-羥基吲哚替代實例3H中之實例3G而製備。

實例87B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例87A替代實例3I中之實例3H而製備。

實例87C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例87B替代實例3J中之實例3I而製備。

實例87D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例87C替代實例1G中之實例1E而製備，例外之處在於此處粗產物係藉由製備型HPLC，使用250×50 mm C18管柱且以水中20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸溶離來純化，獲得呈三氟乙酸鹽形式之產物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd,

1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20, 2.95, 2.80 (均為br s, 總共6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例88

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例87C替代實例1G中之實例1E且以實例2A替代實例1G中之實例1F而製備，例外之處在於此處粗產物係藉由製備型HPLC，使用250×50 mm C18管柱且以水中20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸溶離來純化，獲得呈三氟乙酸鹽形式之產物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (包絡線, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.96 (m, 2H)。

實例89

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

此實例係藉由以實例87C替代實例1G中之實例1E且以實例3M替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.02 (m, 8H), 2.79 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.20-2.02 (m, 8H), 1.85 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例90

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例87C替代實例1G中之實例1E且以實例4A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例91

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例6A替代實例11D中之實例11B且以實例87C替代實例11D中之實例3J而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例92

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例87C及實例12A替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例93

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-

3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例87C替代實例11D中之實例3J且以實例16A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例94

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例87C替代實例11D中之實例3J且以實例17A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例95

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例95A

1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-胺

將哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(0.212 g)、1,3-二氟丙-2-酮(0.149 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.337 g)在室溫下於二氯乙烷中攪拌在一起。攪拌隔夜之後，用水(10 mL)淬滅反應物且萃取至二氯甲烷(2×20 mL)中。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。殘餘物用氯化氫(4.0 M，於二噁烷中，1.323 ml)處理1小時，濃縮後獲得呈HCl鹽形式的標題化合物。

實例95B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例95A(0.057 g)及實例53A(0.162 g)懸浮於二噁烷(3 mL)中且加熱至105℃隔夜。濃縮反應物，裝載於矽膠(GraceResolv 12 g)上，且以0.5%-4%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離。濃縮含產物之溶離份且裝載於C18(SF25-75g analogix管柱)上，且使用30%-60%乙腈/水之梯度溶離。產物分配於二氯甲烷(20 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合

物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.91 (d, 3H), 6.53 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.64 (dd, 4H), 3.68-3.50 (m, 1H), 3.01 (d, 6H), 2.72 (d, 4H), 2.19 (s, 11H), 1.69 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例96

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例96A

5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例37C替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例96B

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例96A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50

(m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.12 (v br s, 4H), 2.93 (v br s, 2H), 2.38 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例97

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例97A

4-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以4-胺基哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例97B

3-硝基-4-(哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

將4-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯溶解於二氯甲烷(3 mL)中且用1 N HCl之乙醚溶液(4 mL)處理。攪拌反應物隔夜，接著濃縮，獲得標題化合物。

實例97C

4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

鹽酸3-硝基-4-(哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺(0.100 g)、1,1-二氟-2-碘乙烷(0.063 mL)及二異丙胺(0.156 mL)在N,N-二甲基甲醯胺(3 ml)中攪拌在一起，且加熱至85℃。用二氯甲烷(50 mL)稀釋反應物，且用水(50 mL)、鹽水(50 mL)洗

滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物裝載於矽膠(GraceResolve 12g)上且使用0.5%甲醇/二氯甲烷至3%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘，獲得標題化合物。

實例97D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)吡啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例97B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.54-11.27 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.15 (dt, 2H), 3.64 (s, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.79 (ddd, 6H), 2.41 (t, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.92 (d, 4H), 1.61 (d, 2H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例98

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例53B中所述藉由以4-胺基-1-環丙基哌啶替代1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H),

6.19 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.23 (m, 7H), 1.93 (m, 5H), 1.77 (m, 1H), 1.55 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.43 (m, 4H)。

實例99

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例53B中所述藉由以1-(4-嗎啉基)環己烷甲胺替代1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.56 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.57 (m, 5H), 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (m, 6H), 1.23 (m, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例100

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例100A

反-4-(二環丙基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯

將反-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(1 g)、分子篩3A(1 g)、乙酸(2.67 ml)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(3.74 ml)及氰基硼氫化鈉(0.880 g)於無水甲醇(10 ml)中之

懸浮液在回流下加熱3小時。濾出不溶物，所得溶液用NaOH(6 M)水溶液鹼化至pH 14，且用乙醚萃取。用鹽水洗滌經合併之萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析(矽膠80 g, 30-100%丙酮/己烷)純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例100B

(反)-N^1,N^1-二環丙基環己烷-1,4-二胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

標題化合物係藉由以實例100A替代實例39B中之實例39A而製備。

實例100C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

在100℃下攪拌實例53A(0.14 g)、實例100B(0.112 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.310 mL)於二噁烷(10 mL)中之懸浮液3天。濃縮產物且藉由RP HPLC(C8，30%-100% CH_3CN/水/0.1%三氟乙酸)純化。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 3.43 (ddd, 1H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19-1.29 (m, 2H), 0.93 (s, 6H),

0.48 (d, 8H)。

實例101

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例101A

2-羥基-6,6-二甲基環己-1-烯甲酸乙酯

向經火焰乾燥之500 mL圓底燒瓶中添加含碘化銅(I)(18 g)之醚(200 mL)，獲得懸浮液。冷卻至-5℃後，逐滴添加甲基鋰(120 mL，1.6 M，於乙醚中)。在-5℃下攪拌1小時後，逐滴添加含3-甲基環己-2-烯酮(5.15 mL)之15 ml乙醚，且在-5℃下攪拌混合物1小時。冷卻至-78℃後，逐滴添加六甲基磷醯胺(60 mL)。添加碳氰酸乙酯(Ethyl carbonocyanidate)(23.74 mL)。在-78℃下攪拌20分鐘後，使混合物升溫至室溫，且攪拌1小時。將混合物傾入冷水中，且分離各層。水層用乙醚(3×20 mL)萃取。經合併之有機層用飽和NH_4Cl水溶液(3×20 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下乾燥。將粗產物添加至矽膠管柱中且藉由以己烷中0-10%乙酸乙酯溶離而純化。

實例101B

6,6-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸乙酯

向500 mL圓底燒瓶中添加含經己烷洗滌之氫化鈉(0.5 g)之二氯甲烷(100 mL)，獲得懸浮液。冷卻至-5℃後，添加實例101A(2.0 g)。在-5℃下攪拌30分鐘後，將混合物冷卻

至-78℃。添加三氟甲烷磺酸酐(2.2 mL)。使混合物升溫至室溫並攪拌隔夜。向混合物中緩慢添加水，接著用二氯甲烷(2×20 mL)萃取水層。用飽和NH_4Cl及鹽水洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。

實例101C

2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯甲酸乙酯

向25 mL微波管中添加含實例101B(2.9 g)、4-氯苯基硼酸(2.2 g)及肆(三苯基膦)鈀(0.05 g)之1,2-二甲氧基乙烷/甲醇(2:1，10 mL)，獲得溶液。接著添加氟化銫(4 g)。在150℃下於Biotage Initiator微波反應器中在100W下攪拌反應混合物30分鐘。移除溶劑後，添加水，且用乙酸乙酯萃取混合物(2×)。藉由$MgSO_4$乾燥經合併之有機層。過濾後，藉由逆相層析，用50-100%乙腈/水與0.1%三氟乙酸溶離來純化粗產物。

實例101D

(2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯基)甲醇

在100 mL圓底燒瓶中放置含氫化鋰鋁(1 g)之乙醚(20 mL)，產生懸浮液。藉由注射器緩慢添加溶解於乙醚(5 mL)中之實例101C(1 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。冷卻至0℃後，用水淬滅反應物。使用乙醚(2×10 mL)萃取產物。在二氧化矽上藉由急驟層析以己烷中0-15%乙酸乙酯溶離來純化粗產物。

實例101E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-

6,6-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例101D(0.43 g)於二氯甲烷(5 mL)中之0℃溶液中添加三乙胺(1 mL)。接著緩慢添加甲烷磺醯氯(0.134 mL)。5分鐘後，添加實例15F(0.61 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。在二氧化矽上藉由急驟層析以己烷中0-25%乙酸乙酯純化粗產物，獲得標題化合物。

實例101F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在5 mL微波管中添加含水合氫氧化鋰(15 mg)及實例101E(45 mg)之二噁烷/水(2:1)(2 mL)，獲得懸浮液。在Biotage Initiator微波反應器中將混合物加熱至130℃持續20分鐘。冷卻且以HCl中和後，將粗產物添加至製備型HPLC管柱中且用20-80%乙腈/水與0.1%三氟乙酸溶離。

實例101G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例101F替代實例11D中之實例3J且以實例1F替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.97 (m,

4H), 2.76 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (m, 6H)。

實例102

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例102A

(4-乙基嗎啉-3-基)甲醇

用K_2CO_3(1.1 g)處理含嗎啉-3-基甲醇(500 mg)及碘乙烷(666 mg)之N,N-二甲基甲醯胺隔夜。用水稀釋反應混合物，且用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例102B

5-溴-6-((4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係如實例12A中所述藉由分別以5-溴-6-氟吡啶-3-磺醯胺及實例102A替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺及(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例102C

N-({5-溴-6-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例102B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H),

7.45-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.59-3.00 (m, 4H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.99-1.11 (m, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例103

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例103A

4-((4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係如實例12A中所述藉由以實例102A替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例103B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基嗎啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例103A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.49-3.63 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.92

(s, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例104

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

用$NaCNBH_3$(9.74 mg)處理含實例78(20 mg)及二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(10 mg)之二氯乙烷(2 mL)隔夜。再添加二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(20 mg)及異丙醇鈦(IV)(0.05 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜並濃縮。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用0.1%三氟乙酸水中35-60%乙腈之梯度純化殘餘物，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得標題化合物。^1H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.44-7.58 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.71 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 5H), 2.54-2.96 (m, 5H), 2.06-2.42 (m, 5H), 1.96 (s, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.29-1.51 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例105

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例105A

(S)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(S)-哌啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例105B

(S)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例105A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例105C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例105B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.50 (m,

3H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例106

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例106A

5-溴-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代實例61A中之實例3L而製備。

實例106B

5-氰基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例106A替代實例36C中之實例36B而製備。

實例106C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例106B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m,

4H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例107

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例107A

3-硝基-4-(4-胺基硫代嗎啉-1,1-二氧化物)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-胺基硫代嗎啉-1,1-二氧化物替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例107B

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例107A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例108

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例108A

4-((4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-(胺基甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺替代實例1F中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例108B

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例108A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.59-3.71 (m, 6H), 3.01 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.15-2.19 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例109

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌

嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例109A

反5-溴-6-(4-嗎啉基環己基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例9B替代實例61A中之實例3L而製備。

實例109B

反5-氰基-6-(4-嗎啉基環己基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例109A替代實例36C中之實例36B而製備。

實例109C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例109B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.16 (m, 6H), 1.90 (m, 6H), 1.40 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例110

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}

磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例52B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例111

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例111A

(1S,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊基胺基甲酸苯甲酯

在甲苯(10 mL)中組合(1S,3R)-3-(第三丁氧基羰基胺基)環戊烷甲酸(1.03 g)、二苯基磷醯基疊氮化物(DPPA，1.00 mL)、三乙胺(0.929 mL)及苯甲醇(0.931 mL)且在100℃下攪拌24小時。冷卻溶液且在矽膠上使用10%乙酸乙酯/己烷層析，獲得純產物。

實例111B

(1S,3R)-3-胺基環戊基胺基甲酸苯甲酯

標題化合物係藉由以實例111A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例111C

(1S,3R)-3-N-嗎啉基環戊基胺基甲酸苯甲酯

在70℃下攪拌實例111B(400 mg)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.246 mL)及三乙胺(0.595 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液24小時。冷卻溶液且傾入乙酸乙酯(200 mL)中。用3×水萃取溶液、用鹽水洗滌，濃縮且在矽膠上使用10%甲醇/乙酸乙酯層析，獲得純產物。

實例111D

(1S,3R)-3-嗎啉基環戊胺

將實例111C(300 mg)及乙醇(20 ml)添加至50 mL壓力瓶中之濕潤20% $Pd(OH)_2$-C(60.0 mg)中且在30 psi下攪拌8小時。使混合物通過耐綸膜過濾並濃縮，獲得產物。

實例111E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例111D替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H),

1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例112

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例112A

(1R,3S)-3-胺基環戊基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例111A替代實例111D中之實例111C而製備。

實例112B

(1R,3S)-3-嗎啉基環戊基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例112A替代實例111C中之實例111B而製備。

實例112C

(1R,3S)-3-嗎啉基環戊胺

標題化合物係藉由以實例112B替代實例1B中之實例1A而製備。

實例112D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-嗎啉-4-基環戊基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例112C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (二甲亞碸-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.00

(d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.61 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例113

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例113A

2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例113B

2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例113A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備，例外之處在於產物在矽膠管柱上，以二氯甲烷中4%甲醇溶離而純化。

實例113C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({4-[(嗎啉-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例113B替代實例66C中之實例66B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.55 (br, s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04(d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.98 (td, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例114

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例114A

3-硝基-4-((四氫呋喃-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以3-胺基甲基-四氫呋喃替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例114B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例114A替代實例130D中之實例

130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (bs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H),3.71 (t, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例115

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例115A

順-1-(3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯替代實例84A中之哌啶-4-醇且以3-氟二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(藉由US 2005/0101628A1中所述之方法製備)替代實例84A中之二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮而製備成順式非對映異構體之外消旋體。

實例115B

順-1-(3-氟四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-胺

將實例115A(0.29 g)溶解於CH_2Cl_2(9 mL)中，接著添加4 *N* HCl之二噁烷溶液(4 mL)，且在室溫下攪拌反應物16小

時。用CH_2Cl_2(30 mL)稀釋反應物，接著添加4 *N* NaOH水溶液(5 mL)。振盪並分離各層後，用固體NaCl使水層飽和且再用CH_2Cl_2(10 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。過濾及濃縮後，胺不經進一步純化即使用。

實例115C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[順-3-氟四氫-2H-哌喃-4-基]哌啶-4-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例115B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (br d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.92 (d, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.70 (v br m, 1H), 3.50, 3.40, 3.30 (均為m, 總共5H), 3.05, 3.00 (二者均為v br m, 總共5H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (v br m, 1H), 2.18 (br m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.88 (ddd, 1H), 1.63 (v br m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例116

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例116A

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-胺

將氮雜環丁烷-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.46 g)、二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(0.29 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.85 g)一起在二氯甲烷(5 mL)中攪拌隔夜。將反應物傾入二氯甲烷(50 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)中。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。用0.75%-7.5%甲醇/二氯甲烷梯度溶離經20分鐘來進行矽膠層析(GraceResolv 12 g)獲得經Boc保護之中間物。用HCl(4.0 M，於二噁烷中，2 mL)及甲醇(1 mL)處理1小時，濃縮後獲得呈二鹽酸鹽形式的標題化合物。

實例116B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-氯-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺(0.180 g)、1-(四氫-2H-哌喃-4-基)氮雜環丁烷-3-胺(0.078 g)及三乙胺(0.159 mL)於二噁烷(2 mL)中之懸浮液用氮氣脫氣30秒接著密封。將反應物加熱至110℃。攪拌16小時後，再添加三乙胺(總共10當量)及二甲亞碸(1 mL)且在110℃下再攪拌反應物18小時。冷卻反應物，用水(50 mL)稀釋，且用二氯甲烷(2×150 mL)萃取。有

機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用0.75%-7.5%甲醇/二氯甲烷(流量=每分鐘36 mL)之梯度溶離來進行矽膠層析(GraceResolv 12 g)，獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (s, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.24 (s, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例117

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例117A

1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-胺

將氮雜環丁烷-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.550 g)、二氫呋喃-3(2H)-酮(0.412 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.015 g)一起在二氯甲烷(5 mL)中攪拌。攪拌隔夜後，將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)中且用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機層用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘來進行矽膠層析(GraceResolv 12 g)獲得1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基胺基甲酸第三丁酯。所得物質用HCl/二噁烷處理

1小時，且接著濃縮，獲得標題化合物。

實例117B

3-硝基-4-(1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-基胺基)苯磺醯胺

將含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.084 g)、1-(四氫呋喃-3-基)氮雜環丁烷-3-胺(0.090 g)及三乙胺(0.266 ml)之四氫呋喃(3 mL)加熱至60℃。攪拌4小時後，冷卻反應物，移除四氫呋喃且將殘餘物分配於二氯甲烷(200 mL)與水(20 mL)之間。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例117C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基氮雜環丁烷-3-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例117B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.39-9.79 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.54 (dd, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.01-3.73 (m, 4H), 3.66 (d, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.42 (d, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例118

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例118A

(R)-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(S)-吡咯啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例118B

(R)-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)甲胺

標題化合物係藉由以實例118A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例118C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例118B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (m, 1H),

7.35 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (br s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (m, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.94 (s, 6H)。

實例119

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述分別使用實例75F及實例37D替代實例3J及實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41-7.59 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.16-2.39 (m, 5H), 1.94 (s, 2H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例120

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

實例120A

反-4-(胺基甲基)環己醇

將含((1r,4r)-4-羥基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1 g)

之二氯甲烷(10 mL)用三氟乙酸(5 mL)在0℃下處理10分鐘，且在室溫下處理30分鐘。濃縮反應混合物，且在真空中乾燥，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。

實例120B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

在Biotage Initiator微波合成器中於150℃下加熱實例53A(211 mg)、實例120A(104 mg)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.3 mL)於二甲亞碸(2 mL)中之混合物1.5小時並濃縮。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用0.1%三氟乙酸水中40-60%乙腈梯度純化殘餘物，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(30 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.23 (t, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.10-2.28 (m, 6H), 2.05 (dd, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.84 (t, 2H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.95-1.25 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例121

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

實例121A

(4-甲氧基環己基)甲醇

用1 M(於四氫呋喃中)甲硼烷-四氫呋喃複合物(100 mL)處理含4-甲氧基環己烷甲酸(7 g)之四氫呋喃(20 mL)隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於甲醇(100 mL)及濃HCl(10 mL)中。攪拌所得混合物1小時並濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用水洗滌。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例121B

4-((4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係如實例12A中所述藉由以實例121A替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例121C

4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在逆相HPLC(梯度：0.1% TFA水溶液中40-55%乙腈，經25分鐘)上分離實例121B之順式及反式混合物，獲得標題化合物。

實例121D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例121C替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-8.07 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.09-2.34 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.78-1.86 (m, 3H), 1.54 (dd, 2H), 1.28-1.46 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例122

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例122A

順-4-(環丙基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以4-側氧基環己基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以環丙基胺替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例122B

順-N^1-環丙基環己烷-1,4-二胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

標題化合物係藉由以實例122A替代實例39B中之實例39A而製備。

實例122C

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(環丙基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯

基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例122B替代實例100C中之實例100B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.16 (m, 4H), 2.06 (ddd, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.39-0.44 (m, 4H)。

實例123

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例123A

反-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以反-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例123B

反N1-(四氫-2H-哌喃-4-基)環己烷-1,4-二胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

標題化合物係藉由以實例123A替代實例39B中之實例

39A而製備。

實例123C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例123B替代實例100C中之實例100B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 5H), 2.85 (t, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.13-2.18 (m, 4H), 2.05 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.44-1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25-1.34 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例124

反N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例124A

反-4-嗎啉基環己醇

將反-4-胺基環己醇(0.5 g)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.07 g)及三乙胺(2.42 mL)溶解於無水乙腈(20 mL)中。將

反應混合物在60℃下加熱隔夜。在真空下移除有機溶劑。在矽膠上以急驟管柱層析，用二氯甲烷中7%-10%甲醇溶離來純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例124B

反5-溴-6-(4-嗎啉基環己基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例124A替代實例24A中之(四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例124C

反N-({5-溴-6-[(4-嗎啉-4-基環己基)氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例124B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例125

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例125A

4-(((反)-4-甲氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在逆相HPLC上分離實例121B之順式及反式混合物，獲得標題化合物。

實例125B

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例125A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-8.09 (m, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.83 (s, 2H), 2.09-2.36 (m, 6H), 2.03 (d, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.02-1.17 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例126

4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯

實例126A

4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下用1.0 N $LiAlH_4$之THF(2.54 mL)溶液處理含4-氟

哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.0 g)之四氫呋喃(5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。向反應混合物中逐滴添加水(0.6 mL)，隨後添加2 N NaOH水溶液(0.2 mL)。再攪拌反應物1小時。藉由經由一包矽藻土過濾移除固體，且用乙酸乙酯洗滌。用鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得產物。

實例126B

4-氟-4-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例126A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例126C

第三丁基4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-羧酸酯基)氧基]苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例126B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27-2.32 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 11H), 0.92 (s, 6H)。

實例127

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例126C替代實例1B中之實例1A而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例128

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例128A

4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代實例39A中之嗎啉且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例39A中之4-側氧基環己基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例128B

二鹽酸1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪

向實例128A(3.92 g)之乙醚溶液中添加HCl(25 ml，2 M，於乙醚中)，且在室溫下攪拌反應混合物16小時。濾出固體產物，乾燥且不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例128C

反-4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基)環己基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例128B替代實例39A中之嗎啉而製備。

實例128D

反-4-(4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基)環己胺參(2,2,2-三氟乙酸鹽)

標題化合物係藉由以實例128C替代實例39B中之實例39A而製備。

實例128E

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(4-四氫-2H-哌喃-4-基哌嗪-1-基)環己基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例128D替代實例100C中之實例100B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.28-9.32 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H),

3.03-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.62 (s, 8H), 2.24-2.29 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 5H), 2.05 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.57 (td, 2H), 1.34-1.43 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例129

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例129A

(1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲醇

將哌啶-4-基甲醇(0.250 g)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.690 g)及1,3-二氟丙-2-酮(0.245 g)之懸浮液一起在二氯甲烷中攪拌。攪拌隔夜後，將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)中且攪拌15分鐘。用二氯甲烷(3×5 mL)萃取反應物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用0.75%-3%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(GraceResolv 12 g)獲得標題化合物。

實例129B

4-((1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向(1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲醇(0.068 g)於四氫呋喃(1 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.056 g)，且在室溫下攪拌反應物30分鐘。一次性添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺

(0.077 g)且繼續攪拌1小時。將反應物傾入水(20 mL)中且用二氯甲烷萃取。將水層之pH值調節至pH~8，且用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例129C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例129B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.47-10.98 (m, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.50 (dd, 3H), 7.36 (t, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.62 (dd, 4H), 4.06 (d, 2H), 3.18-2.71 (m, 11H), 2.20 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.73 (d, 3H), 1.35 (d, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例130

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例130A

(R)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例

1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例130B

(R)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-胺

實例130A(550 mg)於二氯甲烷(25 ml)中之溶液在氮氣下於冰浴中冷卻。添加2,2,2-三氟乙酸(8.333 ml)且攪拌反應物2小時。藉由濃縮及高真空乾燥獲得產物。

實例130C

(R)-3-硝基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例130B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例130D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例3J(90 mg)、實例130C(64.2 mg)、三乙胺(0.077 ml)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(38.5 mg)於二氯甲烷(5 ml)與N,N-二甲基甲醯胺(0.5 ml)之混合物中的溶液中添加N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺、鹽酸(60.4 mg),且攪拌混合物18小時。在高真空下濃縮此混合物,且藉由逆相層析用乙酸銨緩衝液/乙腈純化粗產物。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H),

8.59 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.36 (q, 1H), 2.11-2.30 (m, 9H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例131

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例131A

(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2,2-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例131B

(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例131A替代實例130B中之實例130A而製備。

實例131C

4-((3R)-(1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例131B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例131D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例131C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.32-1.49 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例132

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例132A

(S)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例132B

(S)-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例132A替代實例130B中之實例130A而製備。

實例132C

(S)-3-硝基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例132B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例132D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例132C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H),

4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.09-2.29 (m, 9H), 1.97 (s, 2H), 1.62-1.72 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例133

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例133A

(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2,2-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例133B

(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例133A替代實例130B中之實例130A而製備。

實例133C

4-(3S)-(1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例133B替代實例1F中之(四氫哌

喃-4-基)甲胺而製備。

實例133D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例133C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例134

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例134A

4-(嗎啉-2-基甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在室溫下攪拌實例113A(0.8 g)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(10 mL)中之溶液2小時。蒸發溶劑且用乙醚濕磨殘

餘物。將所得固體溶解於5%碳酸鈉水溶液(20 mL)中。濃縮溶液至乾燥，且用10%甲醇於二氯甲烷中之溶液濕磨所得固體數次。蒸發有機溶劑，獲得標題化合物。

實例134B

4-((4-甲基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例134A(158 mg)於無水*N,N*-二甲基甲醯胺(4 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(64 mg)及碘代甲烷(78 mg)。在室溫下攪拌隔夜後，蒸發混合物至乾燥。接著，使粗產物吸附在矽膠(6 g)上且在矽膠管柱上以二氯甲烷中10%甲醇溶離而純化，獲得標題化合物。

實例134C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例134B替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, H), 6.48 (m, 1H), 3.92 (m, 1H),3.86 (d, H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (m, 4H), 2.03 (dt, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例135

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例135A

4-((4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-甲氧基乙基溴化物替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例135B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例135A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H),3.87 (d, H), 3.70 (dt, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.27-2.07 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例136

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例136A

4-((4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以乙酸酐替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例136B

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例136A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, H), 8.10 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (s, H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (dd, 1H), 3.93-3.65 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例137

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基氧基)苯甲醯胺

實例137A

4-氟丁-2-烯酸乙酯

在-78℃下用1.0 M氫化二異丁基鋁於CH_2Cl_2(200 mL)中之溶液逐滴處理含2-氟乙酸乙酯(21.0 g)之CH_2Cl_2(200 mL)經45分鐘以便維持內部溫度低於-70℃。在-78℃下繼續攪拌30分鐘且接著一次性添加(乙氧羰基亞甲基)三苯基磷烷(70.0 g)。使反應混合物緩慢達到室溫同時攪拌隔夜。接著用甲醇淬滅，過濾並濃縮，獲得呈異構體混合物(E/Z=3:1)形式的產物。

實例137B

反-1-苯甲基-4-(氟甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯

將N-苯甲基-1-甲氧基-N-((三甲基矽烷基)甲基)甲胺(4.5 g)及實例137A(2.5 g)於二氯甲烷(50 mL)中之混合物冷卻至0℃，用三氟乙酸(0.15 mL)逐滴處理，在0℃下攪拌4小時且用飽和Na_2CO_3水溶液中和。將混合物傾入分液漏斗中且分離各層。用水及鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並在矽膠上以己烷中0-20%乙酸乙酯作為溶離劑進行層析，獲得產物之順式及反式異構體。僅反式非對映異構體進行以下步驟。

實例137C

反-4-(氟甲基)吡咯啶-3-甲酸乙酯

將含實例137B(0.83 g)之乙醇(9 mL)用10% Pd/C(0.208 g)及甲酸銨(1.97 g)處理，回流1.5小時，濃縮，溶解於二氯

甲烷中，通過矽藻土墊過濾，用二氯甲烷沖洗並濃縮，獲得產物。

實例137D

反-4-(氟甲基)吡咯啶-1,3-二甲酸1-苯甲酯3-乙酯

在0℃下依序用Na_2CO_3(0.89 g)及氯甲酸苯甲酯(0.48 mL)處理含實例137C(0.44 g)之二噁烷(4 mL)及水(4 mL)。反應混合物在0℃下攪拌3小時，且接著經1.5小時緩慢升溫至室溫。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並在矽膠上用己烷中10-25%乙酸乙酯作為溶離劑進行層析，獲得產物。

實例137E

反-1-(苯甲氧基羰基)-4-(氟甲基)吡咯啶-3-甲酸

標題化合物係藉由以實例137D替代實例15H中之實例15G而製備。

實例137F

反-3-(氟甲基)-4-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯

在0℃下用甲硼烷於四氫呋喃(4 mL)中之1 M溶液逐滴處理含實例137E(0.563 g)之四氫呋喃(10 mL)，攪拌3小時，且接著用飽和NH_4Cl水溶液緩慢淬滅。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮，獲得產物。

實例137G

反-3-(氟甲基)-4-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸苯甲酯

標題化合物係藉由以實例137F替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例137H

反-4-((4-(氟甲基)吡咯啶-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在環境溫度下用氫溴酸(33 wt%，於乙酸中)(0.875 mL)處理含實例137G(0.232 g)之乙酸(2.5 ml)，攪拌1小時並濃縮。使用MEGA BE-SCX管柱，用1:1 CH_2Cl_2/甲醇作為溶離劑，使產物游離鹼化(free-based)以去除氫溴酸及乙酸。以CH_2Cl_2中10%(7 M氨，於甲醇中)作為溶離劑，使產物自管柱中釋放。

實例137I

反-4-((4-(氟甲基)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例137H替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例137J

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反-4-(氟甲基)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例137I替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.37 (m, 3H),

7.04 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.45 (m, 6H), 4.21 (d, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.72 (m, 5H), 2.31 (m, 9H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例138

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例138A

甲烷磺酸(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲酯

在0℃下攪拌實例37C(1.4 g)、甲烷磺醯氯(1.054 mL)、三乙胺(2.99 mL)及4-二甲基胺基吡啶(0.051 g)於CH_2Cl_2(20 mL)中之混合物2小時，濃縮，且以己烷中30%乙酸乙酯溶離在矽膠上層析，獲得產物。

實例138B

2-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

在150℃下加熱實例138A(1.8 g)及鄰苯二甲醯亞胺鉀(2.356 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並用己烷中30%乙酸乙酯溶離在矽膠上層析獲得產物。

實例138C

(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺

在70℃下加熱實例138B(1.4 g)及肼(1.548 mL)於乙醇(40 mL)中之混合物隔夜，冷卻至室溫，用CH_2Cl_2(200 mL)形成漿液且藉由過濾移除固體。濃縮濾液，且用100:5:1乙酸乙酯/甲醇/NH_4OH溶離在矽膠上層析，獲得產物。

實例138D

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.44 g)、實例138C(0.266 g)及三乙胺(1.11 mL)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物在70℃下加熱隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並以己烷中50%乙酸乙酯溶離在矽膠上層析，獲得產物。

實例138E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例138D替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例139

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例139A

4-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例53B中所述藉由以4-胺基-哌啶-1-甲酸第三丁酯替換1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。

實例139B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌啶-4-基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

向實例139A(960 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加三氟乙酸(5 mL)。在該溫度下攪拌混合物3小時。接著，在真空下濃縮混合物且將殘餘物溶解於二氯甲烷(200 mL)中並用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物，且自濾液蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例139C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)胺基]

苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例139B(120 mg)於四氫呋喃(3 mL)及乙酸(1 mL)中之溶液中添加氧雜環丁烷-3-酮(50.8 mg)及MP-氰基硼氫化物(2.15 mmol/g，150 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾混合物。濃縮濾液且將殘餘物裝載於矽膠筒上並且以含甲醇之二氯甲烷中5-10% 7 N NH_3溶離，獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.12 (m, 11H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (m, 6H)。

實例140

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述藉由以環丁酮替換氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (m, 15H), 1.67 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例141

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述藉由以2,2-二甲基四氫哌喃-4-酮替換氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.56 (d, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.16 (s, 9H)。

實例142

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例142A

(S)-1-環丙基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

在甲醇(4.5 mL)中組合(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(415 mg)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(1.8 mL)及分子篩(500 mg)。依序添加乙酸(1.3 mL)及氰基硼氫化鈉(420 mg)。加熱所得混合物至回流持續4小時。濾出不溶物，且藉由添加6 M NaOH水溶液使反應物呈鹼性，達到

pH 14。用乙醚萃取溶液3次，且經合併之萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得油狀物，其藉由急驟層析，首先用100%二氯甲烷溶離，隨後用5%甲醇/二氯甲烷及10%甲醇/二氯甲烷溶離來純化。

實例142B

(S)-1-環丙基吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例142A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例142C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例142B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H)。

實例143

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)胺基]苯

基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述藉由以3-側氧基四氫呋喃替換氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.05 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例144

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例144A

(R)-1-環丙基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例142A中之(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例144B

(R)-1-環丙基吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例144A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例144C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-環丙基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯

基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例144B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.74 (br s, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H)。

實例145

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氫-2H-哌喃-4-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例145A

(S)-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例145B

(S)-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)甲胺

標題化合物係藉由實例145A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例145C

(S)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((1-(四氫-2H-哌喃-4-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由實例145B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (br s, 2H),7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例146

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例120B中所述使用3-胺基-2,2-二甲基丙-1-醇替代實例120A而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.96 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.24 (d, 1H),

3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (d, 12H)。

實例147

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例147A

(1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

將哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)溶解於無水二氯甲烷(10 mL)中，且依次添加甲烷磺醯氯(0.181 mL)及三乙胺(1.3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。在真空下移除有機溶劑。在矽膠上藉由急驟管柱層析，以己烷中0-70%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例147B

(1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基)甲胺

將實例147A(400 mg)懸浮於4 N HCl之二噁烷(10 mL)溶液中，隨後添加無水甲醇(1 mL)。在室溫下攪拌澄清溶液2小時。在真空下移除有機溶劑。固體殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例147C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

將實例53A(50 mg)、實例147B(26 mg)及三乙胺(0.088 mL)溶解於無水二噁烷(1 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中。將反應瓶在Biotage Initiator微波反應器中於130℃下加熱25分鐘。在真空下移除溶劑。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用水中20-80%乙腈/0.1%三氟乙酸之梯度純化殘餘物，獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例148

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例148A

(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以乙醯氯替代實例147A中之甲烷磺醯氯而製備。

實例148B

1-(3-(胺基甲基)哌啶-1-基)乙酮

標題化合物係藉由以實例148A替代實例147B中之實例147A而製備。

實例148C

N-[(4-{[(1-乙醯基哌啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例148B替代實例147C中之實例147B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例149

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例149A

(R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

替代實例147A中之哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例149B

(R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例149A替代實例147B中之實例147A而製備。

實例149C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例149B替代實例147C中之實例147B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.27 (m, 8H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例150

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例150A

2-羥基-3,3-二甲基環己-1-烯甲酸乙酯

向500 mL圓底燒瓶中添加含二異丙基胺(3.5 mL)之乙醚(200 mL)。冷卻至-30℃後，緩慢添加丁基鋰(16 mL)(1.6 M，於己烷中)。攪拌30分鐘後，使溫度冷卻至-5℃。緩慢添加2,2-二甲基環己酮(3 g)。使混合物升溫至0℃且攪拌1小時。冷卻至-5℃後，添加六甲基磷醯胺(8 mL)及碳氰酸乙酯(2.5 mL)。在-5℃下攪拌20分鐘且升溫至室溫後，攪拌反應物1小時。將混合物傾入冷水中，且分離各層。用乙醚(3×20 mL)萃取水層。經合併之有機層用飽和NH_4Cl水溶液(3×20 mL)洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物並且濃縮濾液。粗產物藉由急驟層析在二氧化矽上以己烷中0-10%乙酸乙酯純化，獲得標題化合物。

實例150B

3,3-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸乙酯

標題化合物係藉由以實例150A替代實例101B中之實例101A而製備。

實例150C

2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯甲酸乙酯

標題化合物係藉由以實例150B替代實例101C中之實例101B而製備。

實例150D

(2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯基)甲醇

在200 mL圓底燒瓶中添加含實例150C(0.97 g)及硼氫化鋰(0.47 g)之乙醚(20 mL)，獲得懸浮液。緩慢添加甲醇

(2.2 mL)。使混合物回流隔夜。接著冷卻反應物，且添加甲醇以淬滅反應物。接著添加1 N HCl水溶液直至pH < 7，且使用乙醚(3×30 mL)萃取產物。使經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析在二氧化矽上以己烷中0-25%乙酸乙酯純化粗物質，獲得標題化合物。

實例150E

2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯甲醛

向100 mL圓底燒瓶中添加含實例150D(0.3 g)及戴斯-馬丁高碘烷(0.6 g)之二氯甲烷(10 mL)，獲得懸浮液。在室溫下攪拌混合物隔夜。過濾後，用飽和$NaHCO_3$水溶液(2×20 mL)洗滌混合物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析在二氧化矽上以己烷中0-25%乙酸乙酯純化粗產物，獲得標題化合物。

實例150F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例150E替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例15F替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例150G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例150F替代實例101F中之實例101E而製備。

實例150H

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例150G替代實例11D中之實例3J且以實例1F替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 6.94 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.42 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.60 (m, 6H), 1.25 (m, 3H), 0.86 (s, 6H)。

實例151

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例151A

1-(1,3-二氟丙-2-基)氮雜環丁烷-3-胺

向氮雜環丁烷-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.256 g)及1,3-二氟丙-2-酮(0.154 g)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.473 g)且在室溫下攪拌反應物。16小時後，用飽和$NaHCO_3$溶液(10 mL)淬滅反應物，且萃取至二氯甲烷(25 mL)中。乾燥有機層並濃縮。以0.5%-3.5%甲醇/

二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(GraceResolv 12 g)，隨後用HCl(4.0 M，於二噁烷中，3 mL)及甲醇(0.5 mL)處理2小時，濃縮後獲得標題化合物。

實例151B

4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)氮雜環丁烷-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-氯-3-硝基苯磺醯胺(0.225 g)及1-(1,3-二氟丙-2-基)氧雜環丁烷-3-胺(0.193 g)於二噁烷(5 mL)中之懸浮液中添加二異丙基胺(0.832 mL)。反應經音波處理且接著加熱至100℃。攪拌隔夜後，濃縮反應物且裝載於矽膠(GraceResolv 12 g)上，並且用0.5%-3.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，獲得標題化合物。

實例151C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例151B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.54-11.28 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.64-4.23 (m, 6H), 3.81 (s, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.15 (s, 7H), 1.95 (s, 2H),

1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例152

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例152A

(1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以吡咯啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例147A中之哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例152B

(1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基)甲胺

標題化合物係藉由以實例152A替代實例147B中之實例147A而製備。

實例152C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(甲基磺醯基)吡咯啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例152B替代實例147C中之實例147B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ11.60 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.65

(m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.41 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例153

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例153A

(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以吡咯啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例147A中之哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯且以乙醯氯替代實例147A中之甲烷磺醯氯而製備。

實例153B

1-(3-(胺基甲基)吡咯啶-1-基)乙酮

標題化合物係藉由以實例153A替代實例147B中之實例147A而製備。

實例153C

N-[(4-{[(1-乙醯基吡咯啶-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例153B替代實例147C中之實例

147B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例154

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例154A

(R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例147A中之哌啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯且以乙醯氯替代實例147A中之甲烷磺醯氯而製備。

實例154B

(R)-1-(3-胺基吡咯啶-1-基)乙酮

標題化合物係藉由以實例154A替代實例147B中之實例147A而製備。

實例154C

N-[(4-{[(3R)-1-乙醯基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例154B替代實例147中之實例147B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (m, 9H), 1.96 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例155

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例120B中所述使用3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-胺替代實例120A而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25-3.30 (m, 5H), 3.19 (s, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例156

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基

苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例156A

4-(((1R,3R)-3-羥基環戊基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(1R,3R)-3-羥基環戊基)甲胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例156B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例156A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

實例157

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

實例157A

4-(((1S,3S)-3-羥基環戊基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(1S,3S)-3-羥基環戊基)甲胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例157B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例157A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

實例158

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例158A

4-(((1S,3R)-3-羥基環戊基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(1S,3R)-3-羥基環戊基)甲胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例158B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例158A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.94 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.98 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例159

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例159A

4-(((1R,3S)-3-羥基環戊基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(1R,3S)-3-羥基環戊基)甲胺替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例159B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羥基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例158A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.97 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例160

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-2-側氧基哌啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(S)-3-胺基哌啶-2-酮替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (br s, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38

(m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.35-2.09 (m, 8H), 1.96 (br s, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例161

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氰-1-(氰甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例161A

3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

將含實例82(305 mg)、3-(胺基甲基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯(86 mg)及二異丙基胺(0.202 mL)之二噁烷(3 mL)加熱至110℃。攪拌隔夜後，濃縮反應物。以0.5%-3%甲醇/二氯甲烷(流量=每分鐘36 ml)之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris, 12 g)獲得標題化合物。

實例161B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(氮雜環丁烷-3-基甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

向實例161A(0.257 g)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.211 mL)。30分鐘後再添加0.2 ml三氟乙酸。3

小時後，濃縮反應物，獲得標題化合物。

實例161C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮雜環丁烷-3-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例161B(0.118 g)、三乙醯氧基硼氫化鈉(0.035 g)及1,3-二氟丙-2-酮(0.012 g)之溶液一起在二氯甲烷(1 mL)中攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)淬滅反應物且萃取至二氯甲烷(30 mL)中。乾燥有機層並濃縮。以0.5%-3.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘36 ml)進行矽膠層析(Reveleris 12 g)獲得標題化合物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.47-11.21 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.43 (dt, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.12 (m, 6H), 2.74 (m, 3H), 2.17 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例162

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基氮雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以氧雜環丁烷-3-酮替代實例161C中

之1,3-二氟丙-2-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.51-11.03 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例163

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例163A

4-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。

實例163B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌啶-4-基甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例163A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例163C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例163B替代實例161C中之實例161B且以氧雜環丁烷-3-酮替代實例161C中之1,3-二氟丙-2-酮而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例164

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-環丙基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例163B替代實例142A中之(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 11.62 (br s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H),

6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.72 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.18 (m, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.35 (m, 3H)。

實例165

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例165A

4-((4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-氟-乙基溴化物替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例165B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2-氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例165A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.63, 4.51(dt, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H),

3.43-3.37 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.92 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例166

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例166A

4-((4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2,2-二氟-乙基溴化物替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例166B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例166A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.31, 6.20, 6.09 (tt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.82-

2.75 (m, 4H), 2.69 (d, 1H), 2.33 (dt, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例167

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例167A

4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例173A替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例167B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例167A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.17 (m,

6H), 1.88 (m, 6H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例168

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例168A

(S)-4,4-二氟吡咯啶-2-甲酸甲酯

用三氟乙酸(1.4 mL)處理含(S)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯(0.472 g)之CH_2Cl_2(1 mL)，在環境溫度下攪拌4小時並濃縮。以1:1 CH_2Cl_2/甲醇作為溶離劑，使用MEGA BE-SCX管柱將產物游離鹼化以去除三氟乙酸。以含5%(7 M氨，於甲醇中)之CH_2Cl_2作為溶離劑，使產物自管柱中釋放。

實例168B

(S)-4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-2-甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例168A替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例168C

(S)-(4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲醇

依序用氯化鈣(0.245 g)於乙醇(3 mL)中之溶液及$NaBH_4$(0.167 g)處理含實例168B(0.180 g)之四氫呋喃(3 mL)，且接著在環境溫度下攪拌7小時。用飽和NH_4Cl水溶

液淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取。經合併之萃取物用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並在矽膠上以己烷中50%乙酸乙酯作為溶離劑進行層析，獲得產物。

實例168D

(S)-4-((4,4-二氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例168C替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例168E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例168D替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.49 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.54 (m, 3H), 4.43 (t, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.12 (m, 7H), 2.58 (m, 1H), 2.29 (m, 7H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例169

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

苯甲醯胺

實例169A

3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係如實例53B中所述藉由以3-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替換1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。

實例169B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(嗎啉-3-基甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139B中所述藉由以實例169A替換實例139A而製備。

實例169C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫-2H-哌喃-4-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述藉由分別以實例169B及四氫哌喃-4-酮替換實例139B及氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.72 (m, 2H),

3.11 (m, 6H), 2.74 (m, 4H), 2.20 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.51 (m, 7H), 0.92 (s, 6H)。

實例170

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丁基嗎啉-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述藉由以實例169B及環丁酮替換實例139B及氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.10 (m, 6H), 2.72 (m, 6H), 2.25 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例171

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氫呋喃-3-基嗎啉-3-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例139C中所述分別以實例169B及3-側氧基四氫呋喃替換實例139B及氧雜環丁烷-3-酮而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37

(d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.68 (m, 8H), 3.05 (m, 6H), 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.25 (m, 6H), 1.91 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 0.95 (m, 6H)。

實例172

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡啶-4-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例163B替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以1,3-二氟丙-2-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m 1H), 6.19 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例173

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例173A

4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例126B替代實例1B中之實例1A

而製備。

實例173B

4-((1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向含實例173A(0.24 g)之甲醇(3 mL)中添加3 Å分子篩(0.1 g)，接著依序添加乙酸(0.31 mL)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(0.64 mL)及氰基硼氫化鈉(0.148 g)。在回流下加熱反應物隔夜。冷卻後，將反應混合物裝載於矽膠管柱上。乾燥後，用100:2:0.2乙酸乙酯/甲醇/NH_4OH溶離管柱，獲得標題化合物。

實例173C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例173B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.01 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.80 (s, 2H), 2.58 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.13-2.16 (m 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.40-0.49 (m, 4H)。

實例174

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例53A(120 mg)、(4-甲氧基苯基)甲胺(31 mg)及Hunig氏鹼(0.159 mL)於二甲亞碸(2 mL)中之懸浮液在Biotage Initiator微波反應器中於150℃下加熱2小時。用甲醇(2 mL)稀釋反應混合物，且藉由逆相HPLC(C8，30%-100% CH_3CN/水/0.1%三氟乙酸)純化。^1H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.17 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97-7.02 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例175

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苯甲基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(3-三氟甲氧基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^1H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.38 (t, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.65 (ddd, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.36-7.40 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.73 (d, 2H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.09-

2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例176

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(3-甲氧基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.27-9.32 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.48-6.50 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例177

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(4-二氟甲氧基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49

(dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.11-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例178

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以1,4-二氧雜-螺[4.5]癸-8-基胺替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.28-2.11 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例179

反N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例179A

反-4-乙醯胺基環己基胺基甲酸第三丁酯

將(反)-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯(1.500 g)及三乙胺(2.93 mL，2.125 g)添加至二氯甲烷中且攪拌直至(反)-4-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯已完全溶解。緩慢添加乙醯

氯(0.577 g)，且在室溫下攪拌溶液16小時。移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中，用pH 4緩衝液洗滌，用鹽水洗滌，經無水硫酸鈉乾燥，並過濾。在真空下濃縮濾液。

實例179B

N-(反-4-胺基環己基)乙醯胺

標題化合物係藉由以實例179A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例179C

反N-[(4-{[4-(乙醯基胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例179B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.83 (d, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.55-1.24 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例180

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例180A

(R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

向(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)及1,1-二氟-2-碘乙烷(618 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.403 ml)且在70℃下攪拌混合物72小時。濃縮反應混合物且在矽膠上以甲醇/二氯甲烷純化粗產物。

實例180B

(R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-胺

向實例180A(525 mg)於二氯甲烷(3 mL)與甲醇(4.0 mL)之混合物中之溶液中添加氯化氫(4 M，於二噁烷(5.24 mL)中)，且攪拌反應物1.5小時。濃縮反應物，且將粗物質溶解於二氯甲烷中並蒸發溶劑，接著溶解於乙醚中且蒸發溶劑，並且接著在高度真空下乾燥。

實例180C

(R)-4-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例180B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例180D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例180C替代實例130D中之實例

130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83-2.95 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例181

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例181A

(S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以1-氟-2-碘乙烷替代實例180A中之1,1-二氟-2-碘乙烷且以(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例180A中之(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例181B

(S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例181A替代實例180B中之實例180A而製備。

實例181C

(S)-4-(1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例181B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例181D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例181C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.20-2.29 (m, 3H), 2.15 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例182

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例182A

(S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

替代實例180A中之(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例182B

(S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例182A替代實例180B中之實例180A而製備。

實例182C

(S)-4-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例182B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例182D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例182C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83-2.95 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例183

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例183A

(R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以1-氟-2-碘乙烷替代實例180A中之1,1-二氟-2-碘乙烷而製備。

實例183B

(R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例183A替代實例180B中之實例180A而製備。

實例183C

(R)-4-(1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例183B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例183D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例183C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H),

6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.19-2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例184

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例184A

(S)-3-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向(S)-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.300 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.238 g)。攪拌15分鐘後，添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.295 g)且在室溫下攪拌反應物。1小時後，使反應物分配於水(25 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間，且用1 N HCl水溶液(5.96 mL)淬滅反應物。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。以0.2%-2%甲醇/二氯甲烷梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘36 mL)進行矽膠層析(Reveleris 12 g)獲得標題化合物。

實例184B

(S)-3-硝基-4-((1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲氧基)苯磺醯胺

向(S)-3-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(0.433 g)中添加氯化氫(4.0 M，於二噁烷中，1.0 mL)。攪拌1小時後，濃縮反應物且分配於二氯甲烷(50 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(50 mL)之間。分離水層並濃縮。殘餘物用甲醇(100 mL)濕磨，過濾並濃縮，且用氰基硼氫化鈉(0.068 g)及環丁酮(0.078 g)處理並攪拌隔夜。將反應物分配於二氯甲烷(50 mL)及水(25 mL)與飽和$NaHCO_3$水溶液(10 mL)之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾，並濃縮，獲得標題化合物。

實例184C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例184B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.45-11.01 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.74-6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.49 (td, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.74 (d, 6H), 2.19 (d, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.74-1.52 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例185

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(4-羥基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.97 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例186

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基苯甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(3-羥基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.27-9.32 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H),

0.93 (s, 6H)。

實例187

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以(3-二氟甲氧基苯基)甲胺替代實例174中之(4-甲氧基苯基)甲胺而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (ddd, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例188

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例188A

順-3-嗎啉基環戊烷甲酸甲酯

標題化合物係藉由以3-側氧基環戊烷甲酸甲酯替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以嗎啉替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例188B

順-3-嗎啉基環戊基甲醇

標題化合物係藉由以實例188A替代實例101D中之實例101C而製備。

實例188C

4-((順-3-嗎啉基環戊基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例188B替代實例12A中之(1,4-二氧雜環己烷基-2-基)甲醇而製備。

實例188D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-3-嗎啉-4-基環戊基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例188C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例189

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝

基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例189A

反(4-甲烷磺醯基胺基-環己基)-胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以甲烷磺醯氯替代實例179A中之乙醯氯而製備。

實例189B

反N-(4-胺基環己基)-甲烷磺醯胺

標題化合物係藉由以實例189A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例189C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺醯基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例189B替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例190

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例190A

4-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

標題化合物係如實例17A中所述藉由以4-胺基-1-環丙基哌啶替換(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例190B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述藉由分別以實例3J及實例190A替換實例1E及實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 2.73 (m, 5H), 2.22 (m, 6H), 1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.41 (m, 5H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

實例191

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

實例191A

3-硝基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯磺醯胺

向4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(0.300 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.223 g)。攪拌15分鐘後，添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.276 g)且在室溫下攪拌反應物。1小時後，將反應物分配於水(25 mL)與二氯甲烷(50 mL)之間，且用1 N HCl水溶液(5.57 mL)淬滅反應物。分離有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用HCl(4.0 M，於二噁烷中，2 mL)及甲醇(2 mL)處理1小時，隨後濃縮，用二氯甲烷濕磨並過濾，獲得標題化合物。

實例191B

3-硝基-4-((1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向3-硝基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯磺醯胺(0.100 g)及環丁酮(0.030 g)於甲醇(1 mL)中之懸浮液中添加氰基硼氫化鈉(0.027 g)。攪拌隔夜後，用飽和$NaHCO_3$(5 mL)淬滅反應物，且萃取至二氯甲烷(2×10 mL)中。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例191C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧雜環丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例191B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.46-10.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.61-7.41 (m, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.67-4.40 (m, 4H), 4.08 (d, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.39 (s, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例192

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氰-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例192A

4-((4-氰-1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

將實例173A(0.4 g)、二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(0.179 g)、氰基硼氫化鈉(0.112 g)及乙酸(0.5 mL)於四氫呋喃(3 mL)中之混合物攪拌隔夜。在減壓下移除溶劑。在矽膠上藉由急驟管柱層析，以100:5:0.5乙酸乙酯/甲醇/NH_4OH溶離來純化殘餘物，獲得所要產物。

實例192B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氰-1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)甲氧

基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例192A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.34-7.37 (m, 3H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.93 (dd, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.76 (s, 4H), 2.09-2.22 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.52-1.27 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例193

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例193A

4-((4-氟-1-(四氫呋喃-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以二氫呋喃-3(2H)-酮替代實例192A中之二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮而製備。

實例193B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氫呋喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例193A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99-8.00 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.48 (m, 2H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.05 (d2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.76-3.83 (m, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.79 (s, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.84-1.99 (m, 8H), 1.52-1.27 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例194

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氰-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例194A

4-((4-氰-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

將實例173A(0.4 g)、甲烷磺醯氯(0.113 g)及三乙胺(0.64 mL)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物攪拌隔夜。將反應混合物裝載於矽膠管柱上且用100:1乙酸乙酯:甲醇溶離，獲得清潔產物。

實例194B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氰-1-(甲基磺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係藉由以實例194A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38-6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.96-3.01 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.25-2.34 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H0, 1.99 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例195

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例195A

(R)-3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-3-(胺基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代實例53B中之1-乙醯基哌啶-4-胺而製備。

實例195B

(S)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-

(吡咯啶-3-基甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例195A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例195C

(R)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例195B替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以氧雜環丁烷-3-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) 11.67 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.74 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 5H), 1.95 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例196

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例196A

反-4-(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係如實例12A中所述藉由以反(4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲醇(根據WO 2008/124878中之程序製得)替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例196B

反-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(((1r,4r)-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例1G中所述使用實例196A替代實例1F且用實例3J替代實例1E而製備。

實例196C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

用10% HCl水溶液(3 mL)處理含實例196B(150 mg)之二氯甲烷(5 mL)及甲醇(2 mL)1小時並濃縮。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用0.1%三氟乙酸水中40-60%乙腈梯度純化殘餘物獲得呈三氟乙酸鹽形式的標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(30 mL)中，且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.95-8.08 (m, 2H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.32-7.40 (m, 3H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.54 (d, 1H), 3.96-4.06

(m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.05-2.39 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.46-1.93 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 0.98-1.29 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例197

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例197A

3-(4-(胺基甲基)苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺

在H_2(30 psi)下用阮尼(Raney)鎳(濕潤，1.5 g)處理含4-(3-(二甲基胺基)丙氧基)苯甲腈(300 mg)之甲醇(20 mL)4小時。濾出不溶物，且濃縮濾液，獲得標題化合物。

實例197B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[3-(二甲基胺基)丙氧基]苯甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例120B中所述使用實例197A替代實例120A而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.80 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.52-7.61 (m, 2H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.03-7.08 (m, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.99 (t, 2H), 2.90-3.05 (m,

7H), 2.72 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.09-2.24 (m, 6H), 1.89-2.04 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例198

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例198A

(4-(2-嗎啉基乙氧基)苯基)甲胺

標題化合物係如實例197A中所述使用4-(2-嗎啉基乙氧基)苯甲腈替代4-(3-(二甲基胺基)丙氧基)苯甲腈而製備。

實例198B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)苯甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例120B中所述使用實例198A替代實例120A而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.54-3.61 (m, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.71-2.78 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H),

1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例199

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例199A

4-[((*E*)-4-羥基-金剛烷-1-基甲基)-胺基]-3-硝基-苯磺醯胺

用三乙胺(1 mL)處理含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.5 g)及5-(胺基甲基)金剛烷-2-醇(0.6 g)之四氫呋喃(10 mL)隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相HPLC，用0.1%三氟乙酸水中40-60%乙腈溶離純化殘餘物獲得兩種異構體，該等異構體暫時分別指定為實例199A及實例199B。

實例199B

4-[((*Z*)-4-羥基-金剛烷-1-基甲基)-胺基]-3-硝基-苯磺醯胺

用三乙胺(1 mL)處理含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.5 g)及5-(胺基甲基)金剛烷-2-醇(0.6 g)之四氫呋喃(10 mL)隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相HPLC，用0.1%三氟乙酸水中40-60%乙腈溶離來純化殘餘物獲得兩種異構體，該等異構體暫時分別指定為實例199A及實例199B。

實例199C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*E*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例199A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.02-3.16 (m, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.49-1.61 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 1.29 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例200

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(*Z*)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例199B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.08 (d, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.79-1.99 (m, 7H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.22 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例201

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例201A

4-((1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係如實例12A中所述藉由以(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲醇替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇而製備。

實例201B

N-({4-[(1S,4S)-雙環[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例201A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.92-6.23 (m, 3H), 3.65-4.39 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.76-2.98 (m, 4H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.71-1.91 (m, 1H), 1.33-1.47 (m, 3H), 1.20-1.32 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.50-0.66 (m, 1H)。

實例202

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例82(140 mg)溶解於二噁烷(3.0 mL)中，且添加鹽酸4-胺基-1-甲基吡咯啶-2-酮(30 mg)及三乙胺(0.100 mL)。在110℃下加熱反應混合物40小時。濃縮反應物，且藉由製備型HPLC使用C18管柱(250×50 mm，10 μ)，用以20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化粗物質，獲得呈三氟乙酸鹽形式的產物。將鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得標題化合物。^1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.37 (br d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.08 (br m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.75 (s, 5H), 2.43 (dd, 1H), 2.21 (br m, 4H), 2.16 (br t, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例203

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例203A

4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例201A(340 mg)於四氫呋喃(10 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(184 mg)及OsO_4(2.5%，於2-甲基-2-丙醇中)(1.05 mL)。攪拌反應混合物隔夜，且藉由逆相HPLC純化獲得兩種異構體，該等異構體暫時分別指定為實例203A及實例203B。

實例203B

4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例201A(340 mg)於四氫呋喃(10 mL)及水(1 mL)中之溶液中添加N-甲基嗎啉N-氧化物(184 mg)及OsO_4(2.5%，於2-甲基-2-丙醇中)(1.05 mL)。攪拌反應混合物隔夜，且藉由逆相HPLC純化，獲得兩種異構體，該等異構體暫時分別指定為實例203A及實例203B。

實例203C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例203A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97-8.07 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H),

7.41 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09-2.34 (m, 8H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.67-0.76 (m, 1H)。

實例204

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羥基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例203B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98-8.07 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.13 (dd, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09-2.35 (m, 8H), 2.07 (s, 2H), 1.93-2.02 (m, 3H), 1.61-1.80 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.66-0.78 (m, 1H)。

實例205

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例205A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-甲酸甲酯

向三甲基矽烷基三氟甲烷磺酸酯(0.034 mL)於無水二氯甲烷(5 mL)中之溶液中依序添加1,2-雙(三甲基矽烷氧基)乙烷(4.55 mL)及3-側氧基環己烷甲酸甲酯(2.9 g)。在-78℃下攪拌反應混合物3小時。用無水吡啶(0.5 mL)淬滅反應混合物，傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中並用乙醚萃取。乙醚層經Na_2CO_3/Na_2SO_4乾燥。濃縮反應混合物，且藉由急驟層析在二氧化矽上以己烷中5-30%乙酸乙酯進行純化，獲得標題化合物。

實例205B

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-基甲醇

標題化合物係藉由以實例205A替代實例101D中之實例101C而製備。

實例205C

3-硝基-4-((3-側氧基環己基)甲氧基)苯磺醯胺

向250 mL圓底燒瓶中添加含氫化鈉(0.5 g)之四氫呋喃(10 mL)且接著添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-7-基甲醇(0.5 g)。在室溫下攪拌混合物20分鐘後，添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.65 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。緩慢添加水(20 mL)。水層用二氯甲烷(3×20 mL)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮濾液後，藉由逆相層析，以水中30-60%乙腈/0.1%三氟乙酸溶離純化殘餘物。

實例205D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-側氧基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例205C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例206

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例206A

2-氯-5,5-二甲基環己-1,3-二烯甲醛

在250 mL圓底燒瓶中添加含N,N-二甲基甲醯胺(3.5 mL)之二氯甲烷(30 mL)，且將混合物冷卻至-10℃。逐滴添加磷醯三氯(4 mL)，且使溶液升溫至室溫。接著緩慢添加4,4-二甲基環己-2-烯酮(5.5 mL)，且將混合物加熱至回流隔夜。冷卻反應混合物，且用乙酸鈉之0℃溶液(25 g，於50 mL水中)淬滅。水層用乙醚(200 mL×3)萃取。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得產物。

實例206B

2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯甲醛

向1 L圓底燒瓶中添加含實例206A(6.8 g)、4-氯苯基硼酸(6.5 g)及乙酸鈀(II)(0.2 g)之水(100 mL)，獲得懸浮液。添加碳酸鉀(15 g)及溴化四丁基銨(10 g)。脫氣後，在45℃下攪拌混合物4小時。冷卻並在漏斗中通過矽膠過濾後，使用乙醚(4×200 mL)萃取產物。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥，並過濾。濃縮濾液，且藉由急驟層析在二氧化矽上以己烷中0-10%乙酸乙酯純化，獲得標題化合物。

實例206C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例206B替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例15F替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例206D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例206C替代實例101F中之實例101E而製備。

實例206E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係藉由以實例206D替代實例11D中之實例3J且以實例1F替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.74 (d, 1H), 5.58 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.00 (s, 6H)。

實例207

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例207A

(R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例151A中之氮雜環丁烷-3-基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例207B

(R)-4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例207A替代實例151B中之實例151A而製備。

實例207C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例207B替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.52-11.24 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.11-2.87 (m, 7H), 2.74 (dd, 4H), 2.35-2.13 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例208

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例208A

2-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-碘-3-(三氟甲基)吡啶

將實例37C(0.537 g)、5-碘-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(1.156 g)及三苯基膦(1.574 g)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物冷卻至0℃。向此溶液中添加(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二-第三丁

酯(0.921 g)。攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑，且藉由在矽膠上管柱急驟層析，以4:1己烷/乙酸乙酯溶離來純化殘餘物，獲得所要產物。

實例208B

6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

以CH_3CN/乾冰之冷浴將含實例207A(1.3 g)之四氫呋喃(10 mL)冷卻至-42℃。經5分鐘向此溶液中逐滴添加2.0 M氯化異丙基鎂(1.6 mL)。在-42℃下攪拌反應混合物30分鐘，接著經10分鐘升溫至0℃。再次將反應混合物冷卻至-42℃，且使SO_2鼓泡通過歷時10分鐘。再攪拌反應混合物30分鐘。向此溶液中添加硫醯二氯(0.433 g)。升溫至室溫後，即添加濃NH_4OH(10 mL)且再攪拌反應混合物2小時。將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。水層再用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，以3:1己烷/乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例208C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例208B替代實例11D中之實例11B而製備。^1H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (s,

1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.16(s, 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例209

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例209A

(S)-(1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例209B

(S)-(1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲胺

標題化合物係藉由以實例209A替代實例168A中之(S)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯而製備。

實例209C

(S)-3-硝基-4-((1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以實例209B替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例209D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例209C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.67 (t, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.36 (t, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.18 (m, 5H), 1.93 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例210

反N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例210A

(4-甲氧基環己基)甲醇

標題化合物係藉由以4-甲氧基環己烷甲酸替代實例126A

中之4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯而製備。

實例210B

反5-氯-6-((4-甲氧基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例210A替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例210C

反N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例210C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, J 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.04-1.13 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例211

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例211A

順-5-氯-6-((4-甲氧基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物以合成實例210B時之副產物形式分離。

實例211B

順-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例211A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例212

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例212A

(S)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(S)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例212B

(S)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例212A替代實例168A中之4,4-二

氟吡咯啶-1,2-二甲酸(S)-1-第三丁酯2-甲酯而製備。

實例212C

(S)-3-硝基-4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以實例212B替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例212D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧雜環丁烷-3-基吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例212C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例213

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲

基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例213A

4-((4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-(2'-甲氧基乙氧基)乙基溴化物替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例213B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例213A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H),3.72 (dd, 1H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.30-2.05 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例214

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基

苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例214A

4-((4-(氰基甲基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-溴乙腈替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例214B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例214A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H),3.87 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (dt, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.87 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.60 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例215

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基)苯甲醯胺

實例215A

4-((4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以鹽酸2-二甲基胺基乙醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例215B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例215A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例216

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸

實例216A

2-(2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉基)乙酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2-溴乙酸第三丁酯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例216B

2-(2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)甲基)N-嗎啉基)乙酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例216A替代實例130D中之實例130C而製備。

實例216C

(2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-基)乙酸

標題化合物係藉由以二氯甲烷中50%三氟乙酸處理實例216B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.97 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H),3.91 (d, 1H), 3.79 (dt, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (d, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.88 (d, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.57 (dt, 1H), 2.43 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14

(m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例217

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例217A

標題化合物係藉由以實例134A替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例217B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例217A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H),3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例218

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例218A

4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例134A替代實例173B中之實例173A而製備。

實例218B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例218A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

實例219

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例219A

5-(甲基硫基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

將實例36B(0.1 g)及甲硫醇鈉(0.04 g)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物在80℃下加熱隔夜。冷卻後，將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析使用己烷中10-50%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例219B

5-(甲基磺醯基)-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下攪拌實例219A(0.15 g)及75%間-氯過氧基苯甲酸(0.217 g)於三氯甲烷(4 mL)中之混合物。攪拌反應混合物隔夜。接著將反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，使用己烷中10-50%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例219C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-{[5-(甲基磺醯基)-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例219B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.36-2.38 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.38-1.402 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例220

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例220A

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

向實例37C(0.500 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.596 g)。再添加四氫呋喃(25 mL)，且攪拌混合物30分鐘，接著添加於四氫呋喃(5 mL)中之溶液形式的4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(1.145 g)。攪拌2小時後，將反應混合物分配於1 N HCl水溶液(50 mL)與二氯甲烷(200

mL)之間。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。所得固體經矽膠(Reveleris 80 g)層析，以0.5%-7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例220B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例220A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.02-1.74 (m, 6H), 1.40 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例221

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例221A

4-((4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例221B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例221A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例222

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯

實例222A

4-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯

標題化合物係藉由以哌嗪-1-甲酸乙酯替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例222B

4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例222A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.52 (br. s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.17 (d, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例223

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例223A

標題化合物係藉由以4-(哌啶-4-基)嗎啉替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例223B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(嗎啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例223A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.53 (br. s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.29 (m,

2H), 5.76 (s, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例224

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例224A

(R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例224B

(R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-胺

標題化合物係藉由以實例224A替代實例168A中之(S)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯而製備。

實例224C

(R)-3-硝基-4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺且以實例224B替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例224D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-1-(氧雜環丁烷-3-基)吡咯啶-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例224C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例225

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例225A

(R)-4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

向含實例207A(0.217 g)及4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(0.281 g)之四氫呋喃(5 mL)中添加二異丙基乙胺

(0.559 mL)且在室溫下攪拌反應物1小時，並且接著加熱至50℃持續1小時。濃縮反應物，將殘餘物裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上，且用0.75%甲醇/二氯甲烷至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，獲得標題化合物。

實例225B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例225A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.52-11.23 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.10-6.97 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.60 (dd, 4H), 4.20 (s, 1H), 3.11-2.63 (m, 12H), 2.19 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.40 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例226

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例226A

4-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯

基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)吡啶-1-甲酸第三丁酯

向實例82(800 mg)及4-胺基吡啶-1-甲酸第三丁酯(203 mg)於二噁烷(10 mL)中之溶液中添加Hunig氏鹼(1 mL)。在120℃下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於矽膠筒上，且用二氯甲烷中3%甲醇溶離，獲得標題化合物。

實例226B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(吡啶-4-基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

向實例226A(902 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(5 mL)。在室溫下攪拌混合物3小時。在真空下濃縮混合物且與二氯甲烷一起共同濃縮2次，獲得粗產物，該粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例226C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-異丙基吡啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例226B(79 mg)於四氫呋喃(3 mL)及乙酸(1 mL)中之溶液中添加丙酮(54 mg)及MP-氰基硼氫化物(150 mg，2.25 mmol/g)。攪拌混合物隔夜。過濾混合物。濃縮濾液，且將殘餘物裝載於矽膠筒上並且用二氯甲烷中5-10% 7 N NH_3之甲醇溶液溶離，獲得標題化合物。^1H NMR (300

MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 12.09 (s, 1 H), 8.34 (m, 1 H), 7.93 (m, 2 H), 7.66 (m, 4 H), 7.35 (d, 2 H), 7.06 (d, 2 H), 6.89 (m, 1 H), 6.74 (dd, 1 H), 6.59 (dd, 1 H), 6.50 (d, 1 H), 3.11 (m, 6 H), 2.73 (m, 4 H), 2.26 (m, 9 H), 1.97 (s, 3 H), 1.40 (t, 2 H), 1.23 (s, 8 H), 0.94 (s, 6 H)。

實例227

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例227A

1-第三丁基哌啶-4-胺

向1-第三丁基哌啶-4-酮(5.0 g)於甲醇(100 mL)及水(10 mL)中之溶液中添加甲酸銨(20.3 g)及0.5 g Pd/C(10%)。攪拌混合物隔夜。過濾混合物且在真空下濃縮濾液，並且用乙酸乙酯(500 mL)稀釋殘餘物，並用水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥並過濾後，在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例227B

4-(1-第三丁基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.2 g)及實例227A(1.56 g)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物中添加Hunig氏鹼(6 mL)。攪拌混合物3天。用乙酸乙酯(300 mL)及水(100 mL)稀釋混合物，並且攪拌直至固體消失在溶液中。分離各層，且用水及鹽水洗滌有機相，經Na_2SO_4乾燥並過濾。再次用乙酸乙

酯萃取經合併之水層，且經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。過濾後，蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例227C

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例227B替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.51 (s, 1 H), 8.43 (d, 1 H), 8.04 (m, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.93 (dd, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 6.28 (m, 1 H), 3.04 (m, 6 H), 2.73 (s, 3 H), 2.25 (m, 9 H), 1.95 (s, 2 H), 1.68 (m, 2 H), 1.32 (m, 9 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例228

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例228A

3-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以3-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例228B

3-硝基-4-(哌啶-3-基甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例228A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例228C

4-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例228B替代實例134B中之實例134A且以2-甲氧基乙基溴化物替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例228D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例228C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5, 90℃) δ 12.40 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.20 (m, 2H),7.95 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 3.65-3.50 (m, 5H),3.20 (s, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.81 (s, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.24 (m, 7H), 2.06 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (t, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (s, 6H)。

實例229

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)吡啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例229A

4-((1-(氰基甲基)吡啶-3-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例228B替代實例134B中之實例134A且以2-溴乙腈替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例229B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[1-(氰基甲基)吡啶-3-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例229A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

實例230

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例230A

4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

向(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.315 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.342 g)。攪拌15分鐘後，添加呈於四氫呋喃(2 mL)中之溶液形式的4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(0.658 g)，隨後再添加四氫呋喃(5 mL)。攪拌1小時後，將反應物傾入二氯甲烷(50 mL)及水(25 mL)中，且將水層之pH值調節至8。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。所得油狀物在矽膠(Reveleris 40 g)上層析，以1.0%-10% 7 N NH_3之甲醇溶液/二氯甲烷之梯度溶離經20分鐘，接著維持在10% 7 N NH_3之甲醇溶液/二氯甲烷歷時5分鐘(流量=每分鐘30 mL)，獲得標題化合物。

實例230B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例230A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300

MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63-11.57 (m, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.06 (s, 8H), 2.79 (s, 4H), 2.06 (d, 13H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例231

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例231A

(R)-5-氯-6-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基胺基)吡啶-3-磺醯胺

向含實例207A(0.051 g)及實例40A(0.049 g)之二噁烷(5 mL)中添加二異丙基乙胺(0.131 mL)，且將反應物加熱至75℃持續1小時，接著加熱至85℃持續2天。濃縮反應物，裝載於矽膠(Reveleris 12 g)上且用0.75%甲醇/二氯甲烷至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離，獲得標題化合物。

實例231B

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以

實例231A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.44-11.11 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.77-4.39 (m, 5H), 3.19-2.63 (m, 11H), 2.19 (s, 7H), 1.91 (d, 3H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例232

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

實例232A

4-亞硝基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在500 mL圓底燒瓶中，將6 N HCl水溶液(30 mL)冷卻至-10℃，且添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(10 g)。緩慢添加溶解於35 ml水中之亞硝酸鈉(4.5 g)。使用NaOH(10 g，於20 mL水中)中和溶液。使用二氯甲烷(3×50 mL)萃取產物。經Na_2SO_4乾燥並過濾後，濃縮溶液。將粗產物添加至矽膠管柱(Analogix，SF65-400 g)中並藉由以己烷中0-30%乙酸乙酯溶離而純化。

實例232B

4-胺基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在100 mL圓底燒瓶中添加含實例232A(0.15 g)及鋅(1 g)之水/甲醇(1:1，10 mL)獲得懸浮液。將混合物冷卻至

0℃。緩慢添加12 N HCl水溶液(2 ml)，且在0℃下攪拌混合物30分鐘。使用2 N NaOH水溶液調節混合物至達到鹼性pH值。過濾混合物，且用乙醚萃取(3×30 mL)。經Na_2SO_4乾燥、過濾並濃縮之後，將粗產物添加至矽膠管柱(Analogix，SF15-12g)中，且藉由以己烷中0-25%乙酸乙酯溶離而純化。

實例232C

4-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例232B替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例232D

4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]哌嗪-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例232C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.47 (br. s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 2.99 (m, 5H), 2.76 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.41 (m, 11H), 1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例233

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟-λ~6~-硫基)-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲

基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例233A

五氟化2-(5-溴-2-硝基苯基)硫

向五氟化3-溴苯基硫(2.18 g)於濃H_2SO_4(5 mL)中之溶液中添加KNO_3(780 mg)。攪拌混合物隔夜。用乙醚(100 mL)稀釋混合物且用水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥並過濾後，在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例233B

五氟化2-(5-溴-2-胺基苯基)硫

將實例233A(6.4 g)及四氫呋喃(300 mL)添加至50 mL壓力瓶中之Ra-Ni(12.80 g)中，且在30 psi及室溫下攪拌混合物2小時。通過耐綸膜過濾混合物，且在真空下濃縮濾液，獲得標題化合物。

實例233C

4-溴-2-五氟硫基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)苯胺

向實例233B(4.4 g)於甲醇(50 mL)中之溶液中添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛(1.68 g)及十硼烷(1.1 g)。攪拌混合物且藉由薄層層析加以監控。再向攪拌混合物中添加四氫-2H-哌喃-4-甲醛(500 mg)促使反應完畢。在真空下濃縮反應混合物且添加乙酸乙酯(500 mL)及鹽水(200 mL)。有機相經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，且進行急驟層析(己烷中20%乙酸乙酯)，獲得標題化合物。

實例233D

4-硫乙醯氧基-2-五氟硫基-N-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)苯胺

向實例233C(456 mg)及硫乙酸鉀(197 mg)於二噁烷(4 mL)中之溶液中添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(27 mg)及4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(Xantphos)(33 mg)，接著添加N,N-二異丙基乙胺(0.5 mL)。用氬氣淨化混合物，密封且在微波照射下於120℃下攪拌60分鐘。將混合物溶解於乙酸乙酯(300 mL)及水(100 mL)中。用鹽水洗滌有機相且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，接著進行急驟層析(己烷中20%乙酸乙酯)，獲得標題化合物。

實例233E

3-五氟硫基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基磺醯胺

將N-氯丁二醯亞胺(527 mg)添加至2 N HCl水溶液(1.5 mL)與乙腈(12 mL)之混合物中，且接著冷卻至0℃。將實例233D(386 mg)於乙腈(3 mL)中之溶液添加至該混合物中，接著在0℃下攪拌2小時，且接著用乙酸乙酯(300 mL)稀釋並且用鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，將殘餘物溶解於異丙醇(20 mL)中且在攪拌下冷卻至0℃。接著，將氫氧化銨(濃，10 mL)添加至混合物中。攪拌2小時後，在真空下濃縮混合物且將殘餘物添加至乙酸乙酯(400 mL)及水(150 mL)中。用鹽水洗滌有機層，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，藉由急驟管柱(二氯甲烷中20%乙酸乙酯)純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例233F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟-λ~6~-硫基)-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例233E替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1 H), 11.33 (m, 1 H), 8.12 (m, 2 H), 7.72 (d, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.33 (m, 2 H), 7.02 (m, 3 H), 6.67 (m, 2 H), 6.42 (m, 1 H), 6.16 (d, 1 H), 3.82 (m, 2 H), 3.21 (m, 4 H), 3.05 (m, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.21 (m, 8 H), 1.97 (m, 3 H), 1.29 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例234

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例234A

4-乙烯基四氫-2H-哌喃-4-醇

在0℃下用1.0 M溴化乙烯基鎂(104 mL)處理含二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(8.01 g)之無水乙醚(50 mL)經20分鐘。將反應混合物在室溫下攪拌隔夜。用飽和NH_4Cl淬滅反應物，且分離有機層。水層再用乙醚萃取3次。經合併之有機層用鹽水洗滌，乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，使用己烷中20%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化

合物。

實例234B

4-甲氧基-4-乙烯基四氫-2H-哌喃

在0℃下向實例234A(9.4 g)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中逐份添加60%氫化鈉(5.28 g)。添加完成後，在回流下加熱溶液3小時。冷卻後，向此懸浮液中緩慢添加硫酸二甲酯(8.41 mL)。在回流下加熱溶液隔夜，冷卻至室溫，且用冷飽和NH_4Cl水溶液水解。用乙醚萃取數次後，用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，使用己烷中1-10%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例234C

4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-甲醛

用含4%四氧化鋨之水(9.24 mL)處理含實例234B(4.3 g)之四氫呋喃(200 mL)及水(67 mL)。經2小時向此溶液中逐份添加過碘酸鉀(13.91 g)。在室溫下攪拌溶液隔夜。向混合物中添加水，隨後以乙醚重複萃取。經合併之有機層經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，使用己烷中5-20%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例234D

(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

將含實例234C(1.8 g)之2-丙醇(28 mL)及水(7 mL)冷卻至0℃。向此溶液中添加硼氫化鈉(0.709 g)。攪拌溶液且經3

小時升溫至室溫。用丙酮淬滅反應物，且再攪拌1小時。藉由傾析分離澄清液體與固體。再用乙酸乙酯洗滌固體，且傾析混合物。濃縮經合併之有機溶液。藉由在矽膠上急驟層析，以1:1乙酸乙酯:己烷溶離純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例234E

4-((4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例234D替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例234F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例234E替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例235

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例235A

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例235B

(R)-3-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例235A替代實例1G中之實例1F而製備。

實例235C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例235B(0.230 g)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.377 mL)。攪拌4小時後，濃縮反應物，接著溶解於二氯甲烷(3 mL)中並依序用1,3-二氟丙-2-酮(0.028 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(0.078 g)處理。攪拌4小時後，藉由添加飽和$NaHCO_3$水溶液及二氯甲烷(5 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(250 mL)稀釋反應物且添加飽和$NaHCO_3$

水溶液(100 mL)。分離有機層，用鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用乙腈濕磨，獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.52 (d, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.60 (d, 4H), 2.98 (d, 12H), 2.37-2.02 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例236

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例236A

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌嗪-1-基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例232D替代實例1B中之實例1A而製備。

實例236B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧雜環丁烷-3-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例236A替代實例1A中之哌嗪-1-

甲酸第三丁酯且以氧雜環丁烷-3-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.09 (m, 11H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例237

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌嗪-1-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例236A替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (br. s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (m, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (m, 7H), 0.93 (s, 6H)。

實例238

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例238A

(R)-3-硝基-4-(四氫呋喃-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(R)-四氫呋喃-3-胺替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例238B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氫呋喃-3-基胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例238A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例239

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例239A

(4,4-二氟環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

將(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(5 g)及三氟化二乙基胺基硫(7.45 g)在二氯甲烷(100 mL)中攪拌24小時。用pH 7緩衝液(100 mL)淬滅混合物，且傾入乙醚(400 mL)中。分離所得溶液，且用水洗滌有機層2次，並用鹽水洗滌1次，並且接著濃縮，以3:2比率獲得粗產物及氟烯烴副產物。將粗物質溶解於四氫呋喃(70 mL)及水(30 mL)中，且添加N-甲基嗎啉-N-氧化物(1.75 g)及OsO_4(2.5 wt%溶液，於第三丁醇中)，並且攪拌混合物24小時。接著添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，且攪拌混合物30分鐘。接著用乙醚(300 mL)稀釋混合物，且分離所得溶液，且用水沖洗2次，且用鹽水沖洗1次並濃縮。在矽膠上使用己烷中5-10%乙酸乙酯層析粗產物，獲得標題化合物。

實例239B

(4,4-二氟環己基)甲胺

將實例239A(3 g)於二氯甲烷(35 mL)、三氟乙酸(15 mL)及三乙胺(1 mL)中之溶液攪拌2小時。濃縮溶液，接著自甲苯中濃縮，並留在高真空下24小時。將半固體溶解於乙醚/己烷中並過濾，獲得呈其三氟乙酸鹽形式的標題化合物。

實例239C

4-((4,4-二氟環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例239B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例239D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例239C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 12.40 (s, 1H), 11.61 (br s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例240

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例240A

4-(1-第三丁基哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺

向4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺(307 mg)及實例227A(156 mg)於四氫呋喃(4 mL)中之混合物中添加Hunig氏鹼(1 mL)。攪拌混合物3天。用乙酸乙酯(300 mL)及水(100 mL)稀釋混合物，且攪拌直至固體消失在溶液中。進行層分離，且用水、鹽水洗滌有機相，並經Na_2SO_4乾燥。

過濾後，再次用乙酸乙酯萃取經合併之水層且經合併之有機相經Na_2SO_4乾燥。過濾後，蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例240B

N-({4-[(1-第三丁基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例240A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.53 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.86 (m, 1 H), 7.55 (d, 2 H), 7.44 (d, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.92 (m, 1 H), 6.62 (dd, 1 H), 6.43 (m, 1 H), 6.29 (d, 2 H), 3.79 (m, 1 H), 3.05 (m, 6 H), 2.73 (s, 3 H), 2.19 (m, 8 H), 1.96 (s, 3 H), 1.27 (m, 12 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例241

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例241A

2-((4-胺磺醯基-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺且以4-氟-3-(三氟甲基磺醯基)苯磺醯胺替代實例1F中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例241B

2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-(三氟甲基磺醯基)苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例241A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。

實例241C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(嗎啉-2-基甲基胺基)-3-(三氟甲基磺醯基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例241B替代實例1B中之實例1A而製備。

實例241D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例241C替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以氧雜環丁烷-3-酮替代實例1A中之4'-氯

聯苯-2-甲醛而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (br s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.21 (br s, 4H), 2.15 (t, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.76 (t, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例242

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例242A

5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例138D中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例242B

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例242A替代實例11D中之實例

11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H),1.96 (s, 2H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例243

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例243A

5-氯-6-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺、以1-環丙基哌啶-4-胺替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺並以Hunig氏鹼替代實例6A中之N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺而製備。

實例243B

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例243A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56 (d, 1H),

7.50 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.97 (br d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.03 (br m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.42 (br m, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.62 (m , 2H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H), 0.47 (m, 2H), 0.40 (br m, 2H)。

實例244

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例244A

(S)-2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(S)-2-(羥基甲基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基-甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例244B

(S)-5-氯-6-(嗎啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例244A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例244C

(S)-5-氯-6-((4-(氰基甲基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例244B替代實例134B中之實例

134A且以2-溴乙腈替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例244D

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例244C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H),4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例245

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例245A

(S)-5-氯-6-((4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例244B替代實例134B中之實例

134A且以鹽酸2-(二甲基胺基)乙醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例245B

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例245A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H),4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例246

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例246A

(R)-2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-2-(羥基甲基)-嗎啉-4-甲酸第三

丁酯替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基-甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例246B

(R)-5-氯-6-(嗎啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例246A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例246C

(R)-5-氯-6-((4-(氰基甲基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例246B替代實例134B中之實例134A且以2-溴乙腈替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例246D

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例246C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H),4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t,

2H), 0.94 (s, 6H)。

實例247

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例247A

(R)-5-氯-6-((4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例246B替代實例134B中之實例134A且以鹽酸2-(二甲基胺基)乙醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例247B

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例247A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H),4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97

(s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例248

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例248A

5-溴-3-氟-2-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶

標題化合物係藉由以5-溴-2,3-二氟吡啶替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例37C替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例248B

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

在裝備磁攪拌棒之20 mL小瓶中組合實例248A(0.308 g)、胺基甲酸第三丁酯(0.141 g)、乙酸鈀(II)(0.011 g)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(0.043 g)及碳酸銫(0.489 g)與二噁烷(5.0 mL)。用氮氣沖洗該小瓶，封蓋並在100℃下攪拌隔夜。再添加乙酸鈀(II)(0.011 g)、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽(0.043 g)及胺基甲酸第三丁酯(0.141 g)且在100℃下繼續加熱8小時。用乙酸乙酯稀釋經冷卻之反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)、過濾並濃縮。在矽膠上以己烷中7-25%乙酸乙酯作為溶離劑層析濃縮物。

實例248C

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯氯

在冰冷卻下，經20分鐘向水(9 mL)中逐滴添加亞硫醯氯(1.563 mL)。攪拌混合物12小時，獲得含SO_2之溶液。單獨在0℃下將實例248B(0.295 g)添加至1,4-二噁烷(3.2 mL)與濃HCl(8 mL)之混合物中。攪拌15分鐘後，逐滴添加亞硝酸鈉(0.065 g)於水(2 mL)中之溶液且在0℃下繼續攪拌3小時。依序向先前製備之含SO_2之溶液中添加氯化銅(I)(0.042 g)及新製備之經重氮化之物質的溶液。攪拌所得溶液30分鐘，且接著用乙酸乙酯(2×125 mL)萃取。乾燥($MgSO_4$)經合併之萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以己烷中5%乙酸乙酯作為溶離劑層析濃縮物。

實例248D

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

含實例248C(0.08 g)之異丙醇(2 mL)在0℃下用氫氧化銨(1.697 mL)處理，攪拌隔夜且接著濃縮至乾燥。所獲得之固體在水中形成漿液，過濾，用水沖洗，且在高度真空下乾燥，獲得標題化合物。

實例248E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例248D替代實例11D中之實例

11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.03 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.88 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例250

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例250A

5-氯-6-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例250B

N-({5-氯-6-[3-羥基-2-(羥基甲基)-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例250A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66

(t, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.45-6.54 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例251

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例251A

5-溴-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例251B

6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向5-溴-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺(200 mg)及環己烯(0.549 mL)於乙酸乙酯(10 mL)中之懸浮液中添加10%鈀/碳(57.6 mg)。在120℃下攪拌懸浮液60分鐘。過濾反應混合物並濃縮。藉由逆相急驟層析(C18，150g，10%-100%乙腈/H_2O/三氟乙酸0.1%)純化產物。

實例251C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}

磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例251B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.77-1.94 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例252

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例252A

(4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以1,3-二氟丙-2-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以嗎啉-2-基甲基胺基甲酸第三丁酯替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例252B

(4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲胺

實例252A(538 mg)於二噁烷(4 mL)中之溶液用4.0 M HCl之二噁烷溶液(1.8 mL)處理。在室溫下攪拌反應物隔夜。在真空下濃縮反應混合物且不經進一步純化即使用。

實例252C

4-((4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例252B替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例252D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例252C替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.69 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例253

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

實例253A

4-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例253B

5-氯-6-(哌啶-4-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺二(三氟乙酸)

標題化合物係藉由以實例253A替代實例39B中之實例39A而製備。

實例253C

5-氯-6-((1-(氰基甲基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在4 mL小瓶中組合實例253B(0.061 g)、2-氯乙腈(0.017 g)、碳酸鈉(0.025 g)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)，且在60℃下加熱隔夜。用乙酸乙酯稀釋經冷卻之反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠上以CH_2Cl_2中2-10%甲醇作為溶離劑層析濃縮物。

實例253D

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以

實例253C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.41 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例254

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例254A

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例254B

(R)-3-硝基-4-(吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例254A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例254C

(R)-4-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向(R)-3-硝基-4-(吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺(440 mg)於

N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(132 mg)及1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷(0.155 mL)。在60℃下加熱反應混合物18小時，且在水性處理後，在矽膠上以二氯甲烷中2.5-10%甲醇梯度純化粗產物，獲得標題化合物。

實例254D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例254C替代實例130D中之實例130C而製備。1H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.96 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (t, 1H) 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例255

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例255A

(R)-4-(1-(2-(二甲基胺基)乙醯基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-(二甲基胺基)乙醯氯鹽酸替代實例254C中之1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷而製備，例外之處在於在環境溫度下攪拌反應物18小時。

實例255B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例255A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (d, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.46-8.33 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.34 (2, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例256

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

苯甲醯胺

實例256A

3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以3-胺基氮雜環丁烷-1-甲酸第三丁酯替代實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺而製備。

實例256B

4-(氮雜環丁烷-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例256A替代實例168A中之(S)-4,4-二氟吡咯啶-1,2-二甲酸1-第三丁酯2-甲酯而製備。

實例256C

3-硝基-4-(1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例256B替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例256D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)氮雜環丁烷-3-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例256C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.09

(d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.12 (dd, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例257

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例257A

4-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例126A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例257B

5-氯-6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺二(三氟乙酸)

標題化合物係藉由以實例257A替代實例39B中之實例39A而製備。

實例257C

5-氯-6-((1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

將含實例257B(0.166 g)之乙腈(3 mL)用2-氯乙腈(0.027 g)及碳酸鈉(0.064 g)處理，在60℃下加熱隔夜，冷卻至室溫且在矽膠上以CH_2Cl_2中0-3%甲醇作為溶離劑進行層析。所獲得之固體在水中形成漿液，過濾，用水及乙醚沖洗並在真空烘箱中於80℃下乾燥。

實例257D

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例257C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例258

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例258A

(S)-2-(甲苯磺醯基氧基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向(S)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1 g)於二氯甲烷(50 mL)中之溶液中添加三乙胺(1.604 mL)及4-甲基苯-1-磺醯氯(1.097 g)。在環境溫度下於氮氣下攪拌混合物72小時。用二氯甲烷(50 mL)及鹽水(100 mL)稀釋反應物。鹽水層用二氯甲烷(75 mL)萃取。經合併之有機物經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。在矽膠管柱上，以己烷中15-65%乙酸乙酯梯度溶離純化粗物質，獲得標題化合物。

實例258B

(S)-2-(疊氮基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在90℃下攪拌實例258A(1.66 g)及疊氮化鈉(0.581 g)於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液4小時。冷卻混合物並濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於5%碳酸鈉水溶液中且用二氯甲烷萃取。乾燥($MgSO_4$)有機溶液，過濾並濃縮，獲得固體。

實例258C

(R)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

此化合物係藉由在60 psi氫氣下經於甲醇中之10%鈀/碳將實例258B氫化24小時，隨後過濾並蒸發溶劑而獲得。

實例258D

(R)-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例258C替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例258E

(S)-4-(嗎啉-2-基甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例258D替代實例134A中之實例113A而製備。

實例258F

(R)-4-((4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例258E替代實例134B中之實例134A且以鹽酸2-(二甲基胺基)乙醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例258G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例258F替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例259

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例259A

(R)-2-(甲苯磺醯基氧基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以(R)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例258A中之(S)-2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯而製備。

實例259B

(R)-2-(疊氮基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例259A替代實例258B中之實例258A而製備。

實例259C

(S)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例259B替代實例258C中之實例258B而製備。

實例259D

(S)-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例259C替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例259E

(R)-4-(嗎啉-2-基甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例259D替代實例134A中之實例113A而製備。

實例259F

(S)-4-((4-(2-(二甲基胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例259E替代實例134A且以鹽酸2-(二甲基胺基)乙醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例259G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例259F替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H),3.60-3.40 (m, 3H),3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例260

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}

吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例260A

5-氯-6-((1-(2-(二甲基胺基)乙醯基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在4 mL小瓶中組合實例253B(0.061 g)、2-(二甲基胺基)乙醯氯、鹽酸(0.061 g)及碳酸鈉(0.032 g)與N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)。在環境溫度下攪拌混合物3天。再添加2-(二甲基胺基)乙醯氯、鹽酸(0.037 g)、碳酸鈉(0.032 g)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)，且繼續攪拌24小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮並在矽膠上以CH_2Cl_2中0-20%甲醇作為溶離劑進行層析。

實例260B

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例260A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.91 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.15 (m, 3H),

3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例261

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例261A

(R)-3-(3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例261B

(R)-5-氯-6-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例261A替代實例252B中之(4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例261C

(R)-5-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

實例261B(353 mg)、1,1-二氟-2-碘乙烷(268 mg)、碳酸

鈉(283 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之混合物在80℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，並用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物裝載於矽膠管柱上且使用二氯甲烷中0.5-3%甲醇梯度溶離，獲得標題化合物。

實例261D

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例261C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.95 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.44 (t, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (m, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 6.25-5.97 (m, 1 H), 5.39 (m, 1 H), 2.98 (m, 6 H), 2.86 (m, 6 H), 2.55 (m, 2 H), 2.24 (m, 7 H), 1.96 (s, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例262

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氟基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例262A

(R)-4-(1-(氟基甲基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以2-溴乙腈替代實例254C中之1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷而製備。

實例262B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例262A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H)。

實例263

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例263A

1-氧雜-6-氮雜螺[2.5]辛烷-6-甲酸第三丁酯

將氫化鈉(6.63 g，60%於礦物油中)添加至含三甲基氧化銻碘(36.5 g)之二甲亞碸(150 mL)及四氫呋喃(150 mL)中，

且攪拌30分鐘。添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(25.4 g)且攪拌反應物3小時。將反應物傾入水(800 mL)中且用乙醚萃取3次。經合併之萃取物用水及鹽水洗滌3次，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，產生粗產物，粗產物不經進一步純化即使用。

實例263B

4-(2-(苯甲氧基)苯甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下將溴化(2-(苯甲氧基)苯基)鎂(33.8 mL，1 M)經10分鐘添加至實例263A(6.0 g)及CuI(1.07 g)於四氫呋喃(220 mL)中之溶液中。用pH 7緩衝液(20 mL)淬滅反應物，用乙醚萃取2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中2-20%乙酸乙酯層析粗產物，獲得標題化合物。

實例263C

4-羥基-4-(2-羥基苯甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將實例263B(11.5 g)及甲醇(120 mL)添加至250 mL SS壓力瓶中之阮尼鎳(1.150 g)中且在30 psi下在氫氣下攪拌1小時。通過耐綸膜過濾混合物，並濃縮溶液，產生標題化合物。

實例263D

4-羥基-4-(2-(三氟甲基磺醯基氧基)苯甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將實例263C(4.6 g)、N-苯基雙(三氟甲烷磺醯亞胺)(5.88 g)及Hunig氏鹼(2.88 mL)於二氯甲烷(100 mL)中之混合物

攪拌24小時。濃縮混合物，且在矽膠上使用己烷中5-50%乙酸乙酯進行層析，獲得標題化合物。

實例263E

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-羥基哌啶-1-甲酸第三丁酯

將實例263D(4.3 g)、4-氯苯基硼酸(1.84 g)、K_3PO_4(2.91 g)及[1,1'-雙(二苯基膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)(0.36 g)於2-甲基四氫呋喃(50 mL)中之混合物在70℃下攪拌24小時。冷卻反應物，且用水(50 mL)淬滅，用乙醚萃取2次，且經合併之萃取物用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中5-30%乙酸乙酯層析粗產物，獲得標題化合物。

實例263F

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯

將氫化鈉(0.36 g，60%於礦物油中)添加至於四氫呋喃(40 mL)中之實例263E(4.3 g)中，且攪拌反應物10分鐘。添加六甲基磷醯胺(5 mL)及CH_3I(2.34 mL)且在50℃下攪拌反應物18小時。冷卻反應物且用水(50 mL)淬滅，用乙醚萃取2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中5-25%乙酸乙酯層析粗產物，獲得標題化合物。

實例263G

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶

標題化合物係藉由以實例263F替代實例1B中之實例1A而製備。

實例263H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

將實例263G(1.4 g)、實例3H(1.06 g)及Hunig氏鹼(0.75 mL)於二甲亞碸(20 mL)中之溶液在120℃下攪拌18小時。冷卻反應物，且用水(200 mL)淬滅，用乙醚萃取3次，且用水及鹽水洗滌經合併之萃取物3次，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中5-50%乙酸乙酯層析粗產物，獲得標題化合物。

實例263I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例263H替代實例3J中之實例3I而製備。

實例263J

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例263I替代實例1G中之實例1E且以實例96A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.54 (d,

2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

實例264

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例263I替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

實例265

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例265A

4-(哌啶-1-基亞甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

向4-甲醯基哌啶-1-甲酸苯甲酯(12.5g)於甲苯(120 mL)中之溶液中添加哌啶(6.46 g)。在回流下在Dean-Stark分離器

(Dean-Stark trap)中攪拌混合物隔夜。接著在真空下濃縮混合物，且殘餘物直接用於下一步驟中。

實例265B

9-側氧基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苯甲酯

向實例265A(15.88 g)於乙醇(300 mL)中之溶液中添加丁-3-烯酮(3.89 g)。在回流下攪拌混合物隔夜。接著向混合物中添加乙酸(30 mL)，再次在回流下攪拌隔夜。接著在真空下濃縮混合物，且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋殘餘物，並用水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，進行管柱層析，獲得標題化合物。

實例265C

9-羥基-3-氮雜螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苯甲酯

將實例265B(21 g)及四氫呋喃(160 mL)添加至250 mL壓力瓶中之5% Pt-C(濕潤，3.15 g)中且在30 psi及室溫下攪拌1小時。通過耐綸膜過濾混合物且在真空下濃縮濾液，獲得標題化合物。

實例265D

9-側氧基-3-氮雜螺[5.5]十一碳烷-3-甲酸苯甲酯

向實例265C(8.0 g)於二氯甲烷(200 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(11.2 g)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(400 mL)稀釋混合物，並用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥並過濾後，濃縮溶劑，獲得粗產物，粗產物不經進一步純化即直接用於下一步反應中。

實例265E

9-氯-8-甲醯基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苯甲酯

將氧氯化磷(2.33 mL)逐滴添加至實例265D(7.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)及二氯甲烷(30 mL)中之冷(0℃)溶液中。接著攪拌混合物隔夜，隨後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋，且用乙酸鈉水溶液、水(3×)及鹽水洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，粗產物不經進一步純化即直接用於下一反應中。

實例265F

9-(4-氯苯基)-8-甲醯基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苯甲酯

向4-氯苯基硼酸(5.94 g)、實例265E(11.01 g)、乙酸鈀(II)(142 mg)、K_2CO_3(13.2 g)及溴化四丁基銨(10.2 g)之混合物中添加水(120 mL)。在50℃下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(400 mL)稀釋混合物，且用水(3×)及鹽水洗滌並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並濃縮後，將殘餘物裝載於管柱上且用己烷中5-20%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例265G

8-((4-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(甲氧基羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-9-(4-氯苯基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苯甲酯

向實例15F(1.37 g)及實例265F(1.65 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.24 g)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物且

在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例265H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

將實例265G(2 g)及四氫呋喃(10 mL)添加至50 mL壓力瓶中之20% $Pd(OH)_2$-C(濕潤，0.400 g)中，且在30 psi及室溫下攪拌16小時。通過耐綸膜過濾混合物，並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例265I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例265H(320 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加1,3-二氟丙酮(139 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(157 mg)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物且在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例265J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

向實例265I(320 mg)於四氫呋喃(4 mL)及甲醇(2 mL)中之溶液中添加$LiOH \cdot H_2O$(120 mg)並且攪拌溶液隔夜。冷卻反應物，用1 N HCl水溶液小心中和，並且用二氯甲烷

(3×50 mL)萃取。用鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鈉乾燥，過濾並在真空下濃縮，獲得標題化合物。

實例265K

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例265J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (s, 1 H), 8.49 (d, 2 H), 7.72 (m, 1 H), 7.49 (m, 2 H), 7.32 (d, 2 H), 7.07 (m, 3 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (d, 1 H), 6.20 (m, 1 H), 4.66 (m, 2 H), 4.50 (m, 2 H), 3.84 (m, 2 H), 3.04 (m, 5 H), 2.70 (m, 6 H), 2.23 (m, 6 H), 2.00 (m, 4 H), 1.35 (m, 12 H)。

實例266

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例266A

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例265H(320 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加

丙酮(143 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(157 mg)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物，且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物且在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例266B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例266A替代實例265J中之實例265I而製備。

實例266C

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例266B替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 8.38 (m, 2 H), 7.93 (d, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.39 (m, 4 H), 7.09 (d, 2 H), 6.85 (d, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.27 (dd, 2 H), 3.84 (m, 3 H), 3.08 (m, 8 H), 2.71 (s, 3 H), 2.15 (m, 8 H), 1.71 (m, 9 H), 1.24 (m, 11 H)。

實例267

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌

喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例265J替代實例1G中之實例1E且以實例40B替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.38 (m, 5 H), 7.07 (m, 3 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (d, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 4.68 (d, 2 H), 4.52 (d, 2 H), 4.21 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.08 (m, 8 H), 2.71 (m, 6 H), 2.10 (m, 12 H), 1.42 (m, 7 H)。

實例268

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例266B替代實例1G中之實例1E且以實例40B替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.49 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 7.94 (dd, 2 H), 7.60 (d, 1 H), 7.35 (m, 4 H), 7.08 (m, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 2 H), 4.18 (d, 2 H), 3.85 (m, 2 H), 3.05 (m, 7 H), 2.71 (s, 3 H), 2.25 (m, 6 H), 2.02 (m, 2 H), 1.63 (m, 8 H), 1.30 (m, 9 H)。

實例269

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例269A

5-氯-6-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

用碘甲烷(0.043 g)及碳酸鈉(0.079 g)處理含實例257B(0.131 g)之N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)，且在環境溫度下攪拌3天。在高度真空下移除N,N-二甲基甲醯胺，並且在胺官能化矽膠上以CH_2Cl_2中0-2%甲醇作為溶離劑層析濃縮物。

實例269B

N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例269A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 5H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例270

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環

己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例270A

5-氯-6-((1-(2-(二甲基胺基)乙醯基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在5 mL小瓶中組合實例257B(0.131 g)、2-(二甲基胺基)乙醯氯、鹽酸(0.139 g)及碳酸鈉(0.048 g)與N,N-二甲基甲醯胺(3.0 mL)並且在環境溫度下攪拌隔夜。再添加碳酸鈉(0.048 g)，隨後添加2-(二甲基胺基)乙醯氯、鹽酸(0.139 g)，且繼續再攪拌隔夜。在高度真空下濃縮反應混合物，在CH_2Cl_2中形成漿液，過濾，濃縮並在胺官能化矽膠上以CH_2Cl_2中0-4%甲醇作為溶離劑層析。

實例270B

N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例270A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.52 (dd, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (t, 2H),

2.14 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例271

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例271A

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯

將實例263E(2.0 g)及三氟化二乙基胺基硫(1.39 mL)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液攪拌24小時。用水(30 mL)淬滅反應物，用乙醚萃取2次，且用水及鹽水洗滌經合併之萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。粗產物在矽膠上使用己烷中5%乙酸乙酯層析，獲得標題化合物。

實例271B

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-氟哌啶

標題化合物係藉由以實例271A替代實例1B中之實例1A而製備。

實例271C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-4-氟哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例271B替代實例263H中之實例263G而製備。

實例271D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)

甲基)-4-氟哌啶-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例271C替代實例3J中之實例3I而製備。

實例271E

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例271D替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.31 (m, 9H), 2.95 (d, 2H), 2.81 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例272

4-{4-[(4'-氯聯苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例271D替代實例1G中之實例1E且以實例96A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.64 (br s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (d, 2H),

4.04 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)。

實例273

4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-異丙基-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例266B替代實例1G中之實例1E且以實例42A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (s, 1 H), 7.97 (d, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.55 (m, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.08 (d, 2 H), 6.62 (dd, 2 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 3.82 (m, 3 H), 3.06 (m, 9 H), 2.72 (m, 3 H), 2.25 (m, 8 H), 2.09 (m, 2 H), 1.56 (m, 9 H), 1.20 (m, 10 H)。

實例274

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例274A

(R)-5-氯-6-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以1,3-二氟丙-2-酮替代實例1A中之4'-

氯聯苯-2-甲醛且以實例261B替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例274B

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例274A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.52 (s, 1 H), 8.32 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.33 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.31 (dd, 1 H), 6.25 (d, 1 H), 5.38 (m, 1 H), 4.65 (t, 2 H), 4.53 (t, 2 H), 3.02 (s, 4 H), 2.94 (m, 5 H), 2.75 (s, 2 H), 2.66 (m, 1 H), 2.23 (m, 7 H), 1.96 (s, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例275

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例275A

3-(2-(苯甲氧基)乙氧基)四氫呋喃

用60%氫化鈉(0.8 g)處理含四氫呋喃-3-醇(0.881 g)之四氫呋喃(15 mL)。10分鐘後，添加((2-溴乙氧基)甲基)苯(3.23 g)。攪拌溶液16小時。將反應混合物分配於水與乙

酸乙酯之間。分離水層，並再用乙酸乙酯萃取2次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上藉由急驟層析，用1:1乙酸乙酯:己烷溶離來純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例275B

2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙醇

用氫氣球處理含實例275A(0.85 g)及5%鈀/碳(0.1 g)之乙醇(10 mL)。攪拌反應物隔夜。濾出固體，且濃縮濾液，獲得標題化合物。

實例275C

3-硝基-4-(2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例275B替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例275D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氫呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例275C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.49-7.52 (m, 2H), 7.39-7.41 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.33-4.35 (m, 2H), 4.18-4.21 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H),

1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例276

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例276A

反-4-(胺基甲基)環己烷甲腈

在0℃下向(反-4-(氰基甲基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(2 mL)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌1小時並濃縮，獲得標題化合物。

實例276B

4-((反-4-氰基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺(1.4 mL)處理4-氟-3-硝基苯磺醯胺(347 mg)及實例276A(300 mg)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物隔夜並濃縮。用乙酸乙酯濕磨殘餘物，獲得標題化合物。

實例276C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例276B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.36 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.47-7.54 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.01-

7.09 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.25 (t, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.57-2.68 (m, 1 H), 2.17 (d, 6 H), 1.92-2.06 (m, 4 H), 1.78 (d, 2 H), 1.66 (s, 1 H), 1.35-1.53 (m, 4 H), 0.96-1.10 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例277

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例277A

4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向經己烷洗滌之NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘後，將混合物冷卻至-78℃且添加三氟乙酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌24小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，獲得產物。

實例277B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

將含實例277A(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(2 g)之2:1二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)加熱至70℃持續24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)並過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液，獲

得產物。

實例277C

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例277B(53.8 g)與乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下用1 N HCl淬滅反應物。用水稀釋混合物並用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以0-30%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行層析。

實例277D

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下經由注射器向含實例277C(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中添加甲磺醯氯(7.5 mL)，並攪拌混合物1分鐘。添加N-第三丁氧基羰基哌嗪(25 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。用鹽水洗滌懸浮液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上以10-20%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例277E

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

將實例277D(1 g)在二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(10 mL)及三乙基矽烷(1 mL)中攪拌1小時。濃縮混合物，溶解於二氯甲烷(100 mL)與飽和Na_2CO_3水溶液(20 mL)之混合物中，並攪拌10分鐘。分離各層，且有機層經Na_2SO_4乾燥，

過濾並濃縮，獲得產物

實例277F

5-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4 g)於四氫呋喃(250 mL)中之混合物中添加1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃(86 mL)溶液，且在10分鐘後，添加TIPS-Cl(三異丙基氯矽烷)(18.2 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。用乙醚稀釋反應物，且用水洗滌所得溶液2次。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以10%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例277G

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

在-78℃下向實例277F(24.3 g)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加2.5 M BuLi(30.3 mL)。2分鐘後，添加硼酸三甲酯(11.5 mL)，且使混合物經1小時升溫至室溫。將反應物傾入水中，用乙酸乙酯萃取3次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮。在0℃下將粗產物溶解於四氫呋喃(200 mL)中，且依序添加1 M NaOH(69 mL)及30% H_2O_2(8.43 mL)，並攪拌溶液1小時。添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，並用濃HCl及固體NaH_2PO_4將pH值調節至4-5。用乙酸乙酯萃取溶液2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上以5-25%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例277H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌實例277G (8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次，並濃縮。在矽膠上以2-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例277I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例277H(1.55 g)、實例277E(2.42 g)及HK_2PO_4(1.42 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用1 M NaOH及鹽水洗滌3次並濃縮。在矽膠上以10-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例277J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例277I(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液中，並用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物，並濃縮，獲得純產物。

實例277K

5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺

在0℃下向5,6-二氯吡啶-3-磺醯氯(32.16 g)於異丙醇(300

mL)中之溶液中添加NH_4OH之30%水溶液(50.8 mL)。攪拌隔夜後，將溶劑減至初始體積的1/3。接著分配於水與乙酸乙酯之間。再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上進行層析殘餘物。該物質接著在1:9乙酸乙酯/己烷中形成漿液，過濾並在真空下乾燥，獲得標題化合物。

實例277L

4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下用1.0 N $LiAlH_4$之四氫呋喃(2.54 mL)溶液處理含4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.0 g)之四氫呋喃(5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。依序向反應混合物中逐滴添加水(0.6 mL)及2 N NaOH水溶液(0.2 mL)。再攪拌反應物1小時。藉由經由一包矽藻土過濾移除固體並用乙酸乙酯洗滌。用鹽水洗滌濾液，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得產物。

實例277M

4-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三丁酯

向實例277L(1 g)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中添加NaH(60%，於礦物油中之分散液，685 mg)，並攪拌溶液10分鐘。添加實例227K(1 g)並攪拌反應物24小時。將混合物傾入水中，用10% HCl中和，並用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，以己烷中30%乙酸乙酯溶離

來純化殘餘物。

實例277N

5-氯-6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺二(三氟乙酸)

用三氟乙酸(2.363 mL)處理實例277M(13 mL)，在環境溫度下攪拌2小時，濃縮並乾燥，獲得標題化合物。

實例277O

5-氯-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

將實例277N(0.088 g)及氧雜環丁烷-3-酮(0.014 g)在二氯甲烷(2.0 mL)及二甲基甲醯胺(1.0 mL)中組合且在環境溫度下攪拌45分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)。在環境溫度下繼續攪拌隔夜。再添加氧雜環丁烷-3-酮(0.014 g)且在環境溫度下繼續攪拌30分鐘，隨後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)。在環境溫度下攪拌反應混合物72小時，濃縮，在矽膠上以二氯甲烷中0-5%甲醇作為溶離劑進行層析，且在真空烘箱中於80℃下乾燥，獲得標題化合物。

實例277P

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

在4 mL小瓶中組合實例277J(0.063 g)、實例277O(0.042

g)、鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(0.032 g)及4-二甲基胺基吡啶(0.027 g)與二氯甲烷(1.0 mL)並在環境溫度下攪拌隔夜。反應混合物不經水性處理即直接在矽膠上以二氯甲烷中0-4%甲醇作為溶離劑進行層析。濃縮含有所要產物之溶離份，在乙腈中形成漿液，濃縮並在真空烘箱中於80℃下乾燥隔夜，獲得標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.63 (m, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.06 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例278

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例278A

5-溴-6-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例278B

5-氰基-6-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例278A替代實例36C中之實例36B而製備。

實例278C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-B]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例278B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例279

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例279A

4-(呋喃-3-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以呋喃-3-基甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例279B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例279A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.51-7.53 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.32 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例280

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例280A

(R)-3-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以(R)-3-(羥基甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例280B

(R)-5-氯-6-(吡咯啶-3-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例280A替代實例252B中之(4-

(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例280C

(R)-5-氯-6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以1,3-二氟丙-2-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例280B替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例280D

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例280C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (s, 1 H), 8.38 (d, 1 H), 8.07 (d, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (m, 1 H), 7.35 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.64 (dd, 1 H), 6.33 (dd, 1 H), 6.23 (d, 1 H), 4.65 (d, 2 H), 4.53 (dd, 2 H), 2.92 (m, 8 H), 2.75 (m, 4 H), 2.58 (m, 2 H), 2.20 (m, 6 H), 1.96 (m, 4 H), 1.53 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.89 (s, 6 H)。

實例281

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-

烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例281A

(R)-5-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例280B替代實例261C中之實例261B而製備。

實例281B

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例281A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.59 (s, 1 H), 8.41 (d, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.98 (d, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.46 (m, 1 H), 7.41 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (dd, 1 H), 6.23 (m, 1 H), 6.03 (m, 1 H), 3.06 (s, 4 H), 2.84 (m, 6 H), 2.63 (m, 4 H), 2.20 (m, 6 H), 1.94 (m, 3 H), 1.53 (m, 1 H), 1.39 (t, 2 H), 0.91 (s, 6 H)。

實例282

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基

基)苯甲醯胺

實例282A

5-氯-6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在二氯甲烷(2 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(0.500 mL)中組合實例257B(0.088 g)及1,3-二氟丙-2-酮(0.028 g)，且在環境溫度下攪拌45分鐘。逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)，且接著在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。再添加1,3-二氟丙-2-酮(0.028 g)，隨後在30分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)。在環境溫度下攪拌反應混合物72小時。再次添加1,3-二氟丙-2-酮(0.028 g)，隨後在30分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。再次添加1,3-二氟丙-2-酮(0.028 g)，隨後在30分鐘後再添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.064 g)。在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。在高度真空下濃縮反應混合物以移除N,N-二甲基甲醯胺，且接著在矽膠上以CH_2Cl_2中0-4%甲醇作為溶離劑進行層析。

實例282B

N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例282A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H),

9.12 (t, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.52 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (t, 1H), 2.80 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例283

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例283A

3-氯-4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.265 g)於四氫呋喃(2 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.288 g)。15分鐘後，添加呈於四氫呋喃(1 mL)中之溶液形式的3-氯-4-氟苯磺醯胺(0.377 g)。攪拌反應物2小時，用水(5 mL)淬滅，用1 N HCl水溶液調節至pH~7，並用二氯甲烷(2×25 mL)萃取。用鹽水(25 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。以0.1%-10%含2 N NH_3之甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘進行矽膠層析(Reveleris 40 g)，獲得標題化合物。

實例283B

N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例283A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.68-9.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.71 (m, 4H), 2.07 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例284

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例284A

3-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(0.258 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.355 g)並且在室溫下攪拌反應物15分鐘。添加實例52A(0.400 g)，並且再攪拌反應物1小時。將反應物傾入乙酸乙酯(50 mL)及1 N HCl水溶液(35 mL)中。用鹽水(35 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。以10%-100%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離經30分鐘進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。

實例284B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯

基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例284A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.60-11.16 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, *J*=8.4, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.37 (d, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.21 (d, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例285

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例285A

5-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在20 mL小瓶中組合實例257B(0.263 g)、1,1-二氟-2-碘乙烷(0.23 g)及碳酸鈉(0.254 g)與N,N-二甲基甲醯胺(6 ml)，並在70℃下攪拌隔夜。在高度真空下濃縮反應混合物，且接著在矽膠上以CH_2Cl_2中0-5%甲醇作為溶離劑進行層析。

實例285B

N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡

啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例285A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.18 (tt, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 6H), 2.60 (td, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.03 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例286

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例286A

3-氯-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例37C替代實例283A中之(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇而製備。

實例286B

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以

實例286A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.56-11.16 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.87 (dd, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例287

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例287A

(4,4-二氟環己基)甲醇

將含4,4-二氟環己烷甲酸乙酯(1.0 g，5.20 mmol)之乙醚(2 mL)逐滴添加至含氫化鋰鋁(0.24 g)之乙醚(15 mL)中，且在回流下加熱4小時。接著將反應物冷卻至0℃，並且依序添加水(0.24 mL)及5 *N* NaOH水溶液(0.24 mL)及水(0.72 mL)。接著添加Na_2SO_4且再添加乙醚(40 mL)，並攪拌混合物30分鐘，接著通過矽藻土過濾。濃縮後，用CH_2Cl_2稀釋殘餘物，且添加Na_2SO_4，並且過濾混合物並濃縮，獲得標題化合物。

實例287B

5-氯-6-((4,4-二氟環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-

硝基苯磺醯胺且以實例287A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例287C

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例287B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.07 (br m, 4H), 2.82 (br s, 2H), 2.30 (br m, 4H), 2.16 (br m, 2H), 2.00, 1.95, 1.85 (均為m, 總共9H), 1.40 (t, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例288

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例288A

5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇

在0℃下將3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.3 g)添加至濃硫酸(15 mL)中。在0℃下攪拌混合物5分鐘。經5分鐘向此溶液中逐滴添加發煙硝酸(6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2

小時，且接著在50℃下加熱3小時。冷卻後，將反應混合物傾於冰(200 g)上，且用乙酸乙酯萃取混合物3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮，獲得標題化合物。

實例288B

2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

將實例288A(1.69 g)、五氯化磷(2.03 g)及磷醯三氯(0.97 mL)之混合物在90℃下加熱3小時。冷卻後，將反應混合物傾入冰中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。在矽膠上藉由急驟管柱層析，以己烷中10%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例288C

6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

鐵(1.5 g)及氯化銨(2.38 g)於水(40 mL)中之混合物在室溫下攪拌5分鐘。向此懸浮液中添加含實例288B之甲醇(40 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。再向反應混合物中添加鐵(1.8 g)，且再攪拌3小時。濾出來自反應混合物之固體，且將濾液分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，以己烷中20%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例288D

6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯

在冰冷卻下，經20分鐘向水(27 mL)中逐滴添加亞硫醯氯(4 mL)。攪拌混合物隔夜(12小時)，獲得含SO_2之溶液。單獨在0℃下將含實例288C(1.14 g)之二噁烷(5 mL)添加至濃HCl(20 mL)中。攪拌溶液5分鐘。在0℃下向此懸浮液/溶液中逐滴添加含亞硝酸鈉(0.44 g)之水(6 mL)。在0℃下攪拌溶液3小時。在此期間，用玻璃棒壓碎所形成之任何固體以確保實例288C完全反應。向含SO_2之溶液中添加氯化銅(I)(0.115 g)。接著，在0℃下向此溶液中添加經重氮化之實例288C。攪拌溶液30分鐘。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，以己烷中5%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例288E

6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

將含實例288D(2.03 g)之二噁烷(20 mL)溶液冷卻至0℃。逐滴添加氫氧化銨溶液。在0℃下攪拌反應混合物2小時，隨後在室溫下攪拌隔夜。部分移除溶劑，且將殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌有機相，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在減壓下濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析，以二氯甲烷中0-3%甲醇溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例288F

4-氟-4-((5-胺磺醯基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例288E替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例322A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例288G

6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例288F替代實例252B中之(4-(1,3-二氟丙-2-基)嗎啉-2-基)甲基胺基甲酸第三丁酯而製備。

實例288H

6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以1,3-二氟丙-2-酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例288G替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯而製備。

實例288I

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例288H替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1 H), 8.57 (s, 1 H), 8.27 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.28 (d, 1 H), 7.05 (d, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.67 (d, 2

H), 4.55 (d, 2 H), 4.50 (s, 1 H), 4.44 (s, 1 H), 3.06 (m, 5 H), 2.73 (m, 6 H), 2.19 (d, 6 H), 1.90 (m, 7 H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例289

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例289A

5-氯-6-(2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例36B中之實例36A而製備。

實例289B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例289A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.39-4.51 (m, 4H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.77-2.01 (m, 7H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例290

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例290A

2-氯-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛

向250 ml圓底燒瓶中添加含N,N-二甲基甲醯胺(3.5 mL)之二氯甲烷(30 mL)。將混合物冷卻至-10℃，並且逐滴添加磷醯三氯(4 mL)。使溶液升溫至室溫，且緩慢添加3,3-二甲基環己酮(5.5 mL)。將混合物加熱至回流隔夜。以乙酸鈉之0℃溶液(25 g，於50 mL水中)淬滅反應混合物。用乙醚(3×200 mL)萃取水層。合併有機層，經Na_2SO_4乾燥，過濾並在真空下乾燥。

實例290B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛

向1 L圓底燒瓶中添加含實例290A(6.8 g)、4-氯苯基硼酸(6.5 g)及乙酸鈀(II)(0.2 g)之水(100 mL)獲得懸浮液。添加碳酸鉀(15 g)及溴化四丁基銨(10 g)。在經受真空及氮氣後脫氣後，在45℃下攪拌混合物4小時。通過矽膠過濾後，使用乙醚(4×200 mL)萃取產物。經合併之有機層經Na_2SO_4乾燥並過濾。濃縮濾液並藉由在二氧化矽上急驟層析以己烷中0-10%乙酸乙酯進行純化，獲得標題化合物。

實例290C

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向3-甲基哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.256 g)及實例290B(0.350 g)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.406 g)且在室溫下攪拌反應物隔夜。用$NaHCO_3$溶液(50 mL)淬滅反應物且用二氯甲烷(50 mL)萃取。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。以0.5%-2.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。

實例290D

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-2-甲基哌嗪

將實例290C(0.298 g)及HCl(4.0 M，於二噁烷中，2 mL)之溶液攪拌1小時。濃縮反應物且分配於二氯甲烷(100 mL)與$NaHCO_3$(100 mL)之間。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例290E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例290D替代實例3I中之實例3E而製備。

實例290F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-

4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例290E替代實例15H中之實例15G而製備。

實例290G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例290F替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.54-11.30 (m, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 1.64 (s, 8H), 1.62 (d, 2H), 1.42-1.17 (m, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.87 (s, 3H)。

實例291

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例291A

2-氰基乙基(環丙基)胺基甲酸第三丁酯

向3-(環丙基胺基)丙腈(5.0 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加二碳酸二-第三丁酯(9.91 g)及催化量之4-二甲基胺基吡啶。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(400 mL)稀釋混

合物，且用5% HCl水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物並且在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例291B

3-胺基丙基(環丙基)胺基甲酸第三丁酯

將實例291A(9.75 g)及7 M NH_3-甲醇(25 mL)添加至250 mL壓力瓶中之Ra-Ni 2800水漿液(19.50 g，332 mmol)中並且在30 psi及室溫下攪拌2小時。通過耐綸膜過濾混合物，並且蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例291C

環丙基(3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯

向4-氯-3-硝基苯磺醯胺(2.5 g)及實例291B(2.26 g)於二噁烷(20 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(5 mL)。在回流下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(400 mL)稀釋混合物，並且用水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物，且在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例291D

3-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基胺基)丙基(環丙基)胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例291C替代實例1G中之實例1F而製備。

實例291E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(環丙基胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例291D(2.56 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。攪拌混合物2小時。在真空下濃縮混合物並將殘餘物溶解於二氯甲烷(300 mL)中，且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得粗產物。藉由將200 mg粗物質溶解於二甲亞碸/甲醇(1:1，10 mL)中並裝載於250×121.2 mm(10微米)之Gilson C18(100A)上，以30%乙腈至65%乙腈溶離經40分鐘獲得標題化合物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.54 (s, 1 H), 8.43 (m, 2 H), 7.94 (d, 1 H), 7.71 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.43 (m, 1 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (d, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 6.63 (dd, 1 H), 6.29 (d, 2 H), 3.43 (m, 2 H), 2.96 (m, 6 H), 2.73 (m, 2 H), 2.22 (m, 7 H), 1.87 (m, 4 H), 1.38 (m, 3 H), 0.94 (m, 6 H), 0.62 (m, 4 H)。

實例292

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例292A

5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-

硝基苯磺醯胺且以2-甲氧基乙醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例292B

N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例292A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.52 (m, 2H), 3.70 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.13 (br m, 4H), 2.88 (br s, 2H), 2.34 (br m, 4H), 2.16 (br m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例293

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例293A

標題化合物係藉由以5-溴-2,3-二氟吡啶替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例293B

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例293A替代實例248B中之實例248A而製備。

實例293C

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯氯

標題化合物係藉由以實例293B替代實例248C中之實例248B而製備。

實例293D

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例293C替代實例248D中之實例248C而製備。

實例293E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例293D替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.31 (td, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 1.58 (dd, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例294

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺

醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例294A

4-((2-氯-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯替代實例283A中之(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇而製備。

實例294B

4-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例294A替代實例1G中之實例1F而製備。

實例294C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(3-氯-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

向含實例294B(0.286 g)之二氯甲烷(3 mL)中添加三氟乙酸(1 mL)，且在室溫下攪拌反應物。3小時後，濃縮反應物獲得標題化合物。

實例294D

N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

依序向呈於二氯甲烷(1 mL)中之溶液形式的實例294C(0.75 g)中添加N,N-二異丙基乙胺(0.055 mL)及2-甲氧基乙醯氯(6 μl)。攪拌10分鐘後，將反應物裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上，並且使用0.5%-3.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘40 mL)獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.55-11.24 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.42-4.32 (m, 1H), 4.03 (dd, 4H), 3.86-3.74 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (s, 5H), 2.77 (s, 3H), 2.30-1.92 (m, 9H), 1.77 (s, 2H), 1.31 (d, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例295

N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以2-(二甲基胺基)乙醯氯替代實例294D中之2-甲氧基乙醯氯而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 10.35-9.94 (m, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.05 (d, 3H), 6.63 (d, 1H), 6.37-6.32 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.39 (d, 1H), 3.94 (s, 6H), 3.01 (s, 6H), 2.73 (m, 4H),

2.55 (m, 5H), 2.19 (s, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.38 (s, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例296

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例296A

4-((4,4-二甲基-2-側氧基環己基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將3,3-二甲基環己酮(5.60 mL)添加至雙(三甲基矽烷基)醯胺鈉(45.3 mL，1 M於四氫呋喃中)中，且攪拌反應物1小時。添加含4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯(11.1 g)之二甲亞碸(30 mL)，且在50℃下攪拌反應物24小時。冷卻反應物，傾入水(300 mL)中，用乙醚萃取3次，且用水及鹽水洗滌經合併之萃取物3次，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中5-20%乙酸乙酯層析粗產物獲得標題化合物。

實例296B

4-((2-(4-氯苯基)-2-羥基-4,4-二甲基環己基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在-78℃下將溴化(4-氯苯基)鎂(14.1 mL，1 M，於乙醚中)添加至含實例296A(3.25 g)之四氫呋喃(40 mL)中，且攪拌反應物20分鐘，並且接著升溫至室溫隔夜。用pH 7緩衝液(20 mL)淬滅反應物，用2×乙醚萃取，並且用鹽水洗滌

經合併之萃取物，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上使用己烷中1-20%乙酸乙酯層析粗產物獲得標題化合物。

實例296C

反-4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基)甲基)哌啶

標題化合物係藉由以實例296B替代實例1B中之實例1A而製備。

實例296D

反-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例296C替代實例263H中之實例263G而製備。

實例296E

反-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例296D替代實例3J中之實例3I而製備。

實例296F

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例296E替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (d, 2H),

7.09 (m, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.61 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.25 (m, 6H), 1.12 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (s, 3H)。

實例297

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

實例297A

6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例288E替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例297B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例297A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.49 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.26 (d, 1 H), 7.05 (d, 2

H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.24 (d, 2 H), 3.86 (dd, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 3.00 (s, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.16 (m, 6 H), 1.97 (m, 2 H), 1.61 (dd, 2 H), 1.33 (m, 4 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例298

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例298A

6-((反-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以(反-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲醇替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例36B中之實例36A而製備。

實例298B

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例298A替代實例11D中之實例11B而製備。反應結束後，移除溶劑，且用1:1三氟乙酸/二氯甲烷處理殘餘物2小時。移除溶劑，且藉由逆相Gilson製備型HPLC系統使用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5 Å)，以水中20-80%乙腈/0.1%三氟乙酸溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。^{1}H NMR

(500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.79-1.83 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 1.08-1.13 (m, 5H), 0.93 (s, 6H)。

實例299

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例299A

3-氰基-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例37C替代實例284A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例299B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例299A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.24-9.27 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.68-

3.51 (m, 2H), 3.22-2.96 (m, 10H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.43 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例300

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例300A

6-((反-4-甲氧基環己基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例288E替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例121A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例300B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例300A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (s, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.58 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.05 (d, , 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.28 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 3.23 (s, 3 H), 3.03 (m, 5 H), 2.73 (s, 2 H), 2.18 (m, 6

H), 1.98 (m, 5 H), 1.80 (m, 3 H), 1.39 (t, 2 H), 1.09 (m, 4 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例301

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例301A

6-((順-4-甲氧基環己基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例288E替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例121A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例301B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(順-4-甲氧基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例301A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.49 (m, 1 H), 8.54 (m, 1 H), 8.23 (d, 1 H), 7.91 (d, 1 H), 7.59 (d, 1 H), 7.40 (m, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 7.27 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.61 (dd, 1 H), 6.29 (dd, 1 H), 6.24 (d, 1 H), 4.20 (d, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.19 (s, 3 H), 3.00 (s, 4 H), 2.73 (s, 2

H), 2.18 (m, 6 H), 1.96 (s, 2 H), 1.80 (m, 3 H), 1.50 (dd, 2 H), 1.37 (m, 6 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例302

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例302A

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶

在35℃下於二氯甲烷(15 mL)及三氟乙酸(15 mL)中攪拌實例296B(1.0 g)48小時。濃縮混合物，溶解於二氯甲烷(100 mL)中並攪拌，且緩慢添加飽和Na_2CO_3溶液(20 mL)。分離溶液，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例302B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例302A替代實例263H中之實例263G而製備。

實例302C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例302B替代實例3J中之實例3I而製備。

實例302D

1,1-二氟4-亞甲基環己烷

在0℃下將丁基鋰(12.32 mL，於己烷中之2.5 M溶液)添加至甲基三苯基氯化鏻(9.63 g)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中，且攪拌反應物5分鐘。接著添加含4,4-二氟環己酮(3.76 g)之二噁烷(150 mL)，並且攪拌反應物30分鐘。添加水(3 mL)，且接著緩慢添加己烷(150 mL)，過濾反應物，並且繼續處理溶液。

實例302E

4,4-二氟-1-(羥基甲基)環己醇

向來自實例302D之溶液中添加水(75 mL)，接著添加N-甲基嗎啉-N氧化物(6.4 mL，於水中之50%溶液)及OsO_4(14.2 g，於第三丁醇中之2.5 wt%溶液)，且在50℃下攪拌反應物96小時。將溶液冷卻至室溫，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)處理30分鐘，並且接著用濃HCl水溶液酸化。接著用乙酸乙酯萃取溶液3次，且合併有機層，用1 M HCl及鹽水洗滌並濃縮。在矽膠上依序使用己烷中10-100%乙酸乙酯及乙酸乙酯中5%甲醇層析粗物質，獲得產物。

實例302F

5-氯-6-((4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例302E替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例302G

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例302C替代實例1G中之實例1E且以實例302F替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (br s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (m, 2H)。

實例303

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例303A

反-4-N-嗎啉基環己基甲醇

向反-4-(羥基甲基)環己基胺基甲酸第三丁酯(0.500 g)中添加氯化氫(4.0 M於二噁烷中，2.2 mL)，且攪拌反應物1小時並濃縮。將所得固體溶解於乙腈(4 mL)中且依序用N,N-二異丙基乙胺(1.523 mL)及1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷

(0.556 g)處理，並加熱至60℃。攪拌隔夜後，濃縮反應物，裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上且使用1%-10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例303B

3-氯-4-(((1r,4r)-4-N-嗎啉基環己基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例303A替代實例283A中之(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇而製備。

實例303C

N-[(3-氯-4-{[反-4-(嗎啉-4-基)環己基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例303B替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.96-10.59 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.15-6.99 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.73 (s, 7H), 2.18 (s, 6H), 1.93 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例304

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基)苯甲醯胺

向實例291E(95 mg)於二氯甲烷(2 mL)及乙酸(0.5 mL)中之溶液中依序添加噻唑-5-甲醛(13 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(35 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得粗產物，將粗產物溶解於二甲亞碸/甲醇(6 mL，1:1)中且裝載於Gilson, C18(100A), 250×121.2 mm(10微米)上，使用30%乙腈至65%乙腈經40分鐘。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.95 (s, 1 H), 8.57 (m, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.78 (m, 2 H), 7.49 (m, 3 H), 7.35 (m, 2 H), 7.02 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.00 (s, 2 H), 3.05 (d, 4 H), 2.73 (m, 2 H), 2.60 (m, 2 H), 2.18 (m, 7 H), 1.95 (s, 2 H), 1.79 (m, 3 H), 1.37 (m, 3 H), 0.92 (s, 6 H), 0.45 (m, 4 H)。

實例305

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例305A

3-氯-4-((反-4-羥基環己基)甲氧基)苯磺醯胺

用氫化鈉(180 mg，60%)處理含(反-4-(第三丁基二甲基矽烷氧基)環己基)甲醇(275 mg，根據WO 2008/124878中之程序製備)及3-氯-4-氟苯磺醯胺(259 mg)之四氫呋喃(15

mL)隔夜。用水(1 mL)淬滅反應物，且添加三氟乙酸(4 mL)。攪拌所得混合物1小時並濃縮。殘餘物用水及甲醇濕磨，獲得標題化合物。

實例305B

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例305A替代實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H), 8.06 (d, 1 H), 7.87 (d, 1 H), 7.76 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51-7.55 (m, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.34 (d, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.18 (d, 1 H), 4.54 (d, 1 H), 3.91 (d, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.17 (d, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.78-1.90 (m, 4 H), 1.63-1.75 (m, 1 H), 1.38 (t, 2 H), 1.00-1.25 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例306

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例306A

3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-氯苯磺醯胺替代實例6A中之4-氯-3-硝基苯磺醯胺、以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代

實例6A中之二鹽酸4-甲基哌嗪-1-胺且以Hunig氏鹼替代實例6A中之N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙烷-1,2-二胺而製備。

實例306B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例306A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.80 (s, 1H), 11.17 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.06 (br m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.17 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (br m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.20 (ddd, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例307

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例307A

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯胺替代實

例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例37C替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例307B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例307A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (td, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例308

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例308A

4-(3-(環丙基胺基)丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例291C(4.14 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。攪拌混合物2小時。在真空下濃縮混合

物且將殘餘物溶解於二氯甲烷(300 mL)中，且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例308B

4-(3-(環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基)丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例308A(314 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三氟甲烷磺酸2,2,2-三氟乙酯(255 mg)及N,N-二異丙基乙胺(258 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，且用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例308C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(2,2,2-三氟乙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例308B替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.38 (m, 1 H), 8.55 (d, 2 H), 8.03 (d, 1 H), 7.81 (dd, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.05 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.07 (m, 4 H), 2.82 (m, 4 H), 2.18 (m, 7 H), 1.38 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.44 (m, 4 H)。

實例309

N-[(3-氯-4-{[1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例294B(0.150 g)於二氯甲烷(2 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(1 mL)。攪拌1小時後，濃縮反應物且在高度真空下乾燥。將殘餘物溶解於二氯甲烷(2 mL)中且用三乙醯氧基硼氫化鈉(0.050 g)及氧雜環丁烷-3-酮(0.017 g)處理，並且在室溫下攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅反應物，且萃取至二氯甲烷(50 mL)中。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。用0.5%-5%甲醇/二氯甲烷梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘40 mL)進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.51 (dt, 4H), 3.99 (d, 2H), 3.56-3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.16 (d, 6H), 2.01-1.69 (m, 7H), 1.50-1.07 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例310

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例310A

3,5-二氟-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

用NaH(60%油分散液)(0.480 g)處理含實例37C(0.423 g)之四氫呋喃(30 mL)，在環境溫度下攪拌20分鐘，用3,4,5-三氟苯磺醯胺(0.633 g)處理且攪拌30分鐘。添加N,N-二甲基乙醯胺(15 mL)以增加反應物之溶解度，並在環境溫度下繼續攪拌隔夜。再添加NaH(60%油分散液)(0.480 g)及N,N-二甲基乙醯胺(15 mL)，並在50℃下加熱混合物隔夜。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，且接著分配於飽和NH_4Cl水溶液與乙酸乙酯之間。用水及鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在胺官能化矽膠上以CH_2Cl_2中0-2%甲醇作為溶離劑層析濃縮物。藉由逆相HPLC在C18管柱上使用水中10-70%乙腈/0.1%三氟乙酸梯度進一步純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例310B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例310A替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 4H),

2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例311

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例311A

4-(3-(環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例308A(314 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中依序添加氧雜環丁烷-3-酮(72 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(318 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，並用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾後，蒸發溶劑，獲得粗標題化合物。

實例311B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例311A替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 11.37 (s, 1 H), 8.68 (s, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49

(m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.62 (m, 2 H), 4.48 (t, 2 H), 3.98 (m, 1 H), 3.37 (m, 2 H), 3.06 (m, 4 H), 2.73 (d, 2 H), 2.59 (m, 2 H), 2.23 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 1.38 (t, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.41 (m, 4 H)。

實例312

N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯胺醯基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例294B(0.065 g)中添加氯化氫(4.0 M，於二噁烷中，0.339 mL)及數滴甲醇。30分鐘後，濃縮反應物，並添加懸浮於二氯甲烷(0.5 mL)中之(S)-1-甲基吡咯啶-2-甲酸(0.013 g)、鹽酸N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺(0.026 g)，隨後添加二異丙基乙胺(0.036 mL)。在室溫下攪拌混合物。攪拌隔夜後，將反應混合物裝載於矽膠(Reveleris 40g)上並且使用1%-10%甲醇(含1 N NH_3)/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量＝每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.51 (s, 1H), 10.00-9.22 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.17-2.89 (m, 8H), 2.73 (s,

4H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.96 (m, 6H)。

實例313

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例313A

3,4-二氟-5-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係以實例310A中之副產物形式獲得。

實例313B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例313A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例314

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例314A

(S)-5-氯-6-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在70℃下加熱實例244B(250 mg)、無水甲醇(6 mL)、(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(0.474 mL)及乙酸(0.509 mL)之溶液30分鐘。冷卻至環境溫度後，添加氰基硼氫化鈉(112 mg)並攪拌混合物18小時。再添加氰基硼氫化鈉(75 mg)，並繼續攪拌18小時。濃縮反應物，並且將殘餘物分配於二氯甲烷與飽和碳酸氫鈉溶液之間。自經乾燥之二氯甲烷層分離粗產物，且在矽膠上純化，並用二氯甲烷中1%、2.5%、5%、10%甲醇之階段梯度溶離，獲得標題化合物。

實例314B

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例314A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H),

3.57 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H), 0.48-0.3 (m, 4H)。

實例315

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例302C替代實例1G中之實例1E且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例316

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例316A

3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替代實例283A中之(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇而製備。

實例316B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例302C替代實例1G中之實例1E且以實例316A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (m, 2H)。

實例317

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯

實例317A

2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯

標題化合物係藉由以氯甲酸甲酯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例317B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯

基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例317A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (bs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.29-4.03 (m, 1H),3.89-3.70 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3..55-3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.96 (dt, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例318

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

實例318A

N-乙基-N-甲基-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例318B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎

啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例318A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.99 (dt, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例319

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例319A

4-((4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以甲烷磺醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例319B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲基磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係藉由以實例319A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H),3.92-3.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例320

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例320A

4-(3-(環丁基(環丙基)胺基)丙基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例308A(314 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中依序添加環丁酮(70 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(318 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾後，蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例320B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-{[4-({3-[環丁基(環丙基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例320A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 8.70 (m, 1 H), 8.54 (d, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.03 (m, 3 H), 6.66 (dd, 1 H), 6.38 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.37 (q, 2 H), 3.06 (m, 4 H), 2.73 (s, 2 H), 2.63 (m, 2 H), 2.21 (m, 8 H), 1.82 (m, 3 H), 1.53 (m, 2 H), 1.38 (t, 2 H), 0.94 (m, 6 H), 0.41 (m, 4 H)。

實例321

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例321A

5,5-二氟-2-側氧基環己烷甲酸乙酯

向4,4-二氟庚二酸二乙酯(4.3 g)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加2-甲基丙-2-酸鉀(2.87 g)，並且在室溫下攪拌反應物隔夜。用1 N HCl水溶液(100 mL)淬滅反應物，並且用乙醚(150 mL)萃取。用鹽水洗滌乙醚(50 mL)層，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用1%-5%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。

實例321B

5,5-二氟-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸乙酯

在0℃下向實例321A(2.37 g)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中依序添加N,N-二異丙基乙胺(5.02 mL)及三氟甲烷磺酸酐(2.33 mL)，並使反應物緩慢升溫至室溫。攪拌隔夜後，依序用10 ml水及1 N HCl水溶液(100 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(3×75 mL)萃取反應物，且用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機物並濃縮。用1%-25%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。

實例321C

2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯甲酸乙酯

將實例321B(3.47 g)、4-氯苯基硼酸(1.925 g)及氟化銫(3.43 g)於30 ml 1,2-二甲氧基乙烷及15 ml乙醇中之溶液用氮氣脫氣5分鐘。添加肆(三苯基膦)鈀(0)(0.237 g)且將反應物加熱至70℃。用乙醚(200 mL)稀釋反應物且用1 N HCl水溶液(100 mL)及鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用1%-8%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離經40分鐘進行矽膠層析(Reveleris 40 g)獲得標題化合物。

實例321D

(2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲醇

在0℃下向實例321C(1.84 g)於乙醚(25 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.0 M，4.28 mL)。藉由逐滴添加水淬滅反應物，接著添加1 N HCl水溶液(50 mL)並且用乙醚(100 mL)稀釋反應物。分離有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例321E

2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯甲醛

向實例321D(1.38 g)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.489 g)並在室溫下攪拌反應物1小時。用1 N NaOH水溶液(75 mL)淬滅反應物且將產物萃取至二氯甲烷(2×100 mL)。用鹽水(75 mL)洗滌經合併之有機物，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用1%-10%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離經40分鐘進行矽膠層析(Reveris 80 g)獲得標題化合物。

實例321F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例321E替代實例15G中之實例15E而製備。

實例321G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例321F替代實例15H中之實例15G而製備。

實例321H

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例321G替代實例1G中之實例1E

且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.74-11.63 (m, 1H), 11.53-11.29 (m, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.29 (d, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.45 (dd, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.38-1.13 (m, 2H)。

實例322

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例322A

4-氟-4-(羥基甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

將4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(2 g)溶解於四氫呋喃(20 ml)中且在冰浴中冷卻。逐滴添加氫化鋰鋁(1.0 M，於二噁烷中，5.09 mL)。在室溫下攪拌反應物2小時。用水及1 M NaOH水溶液淬滅反應物，且接著在室溫下再攪拌1小時。用乙酸乙酯萃取混合物，且合併萃取物並且用水及鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並在真空下濃縮。粗產物不經進一步純化即使用。

實例322B

4-((2-氯-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸第三

丁酯

標題化合物係藉由以實例322A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以3-氯-4-氟苯磺醯胺替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例322C

3-氯-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例322B替代實例1B中之實例1A而製備。

實例322D

3-氯-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向實例322C(830 mg)於四氫呋喃(15 mL)及乙酸(5 mL)中之溶液中添加氧雜環丁烷-3-酮(163 mg)及MP-氰基硼氫化物(2.38 mmol/g，1.9 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著過濾反應物並在真空下濃縮濾液。殘餘物在乙醚中形成漿液，並藉由過濾收集固體產物。

實例322E

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例322D替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.89 (d,

1H), 7.79 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44(t, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.14 (m, 7H), 1.95 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例323

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例323A

3-氯-4-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以4-氟-3-氯苯磺醯胺替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以(四氫呋喃-3-基)甲醇替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備，例外之處在於使用二甲基甲醯胺替代四氫呋喃且在70℃下加熱反應物2天。

實例323B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例323A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H),

7.51 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (m, 1H) 3.56 (m, 1H), 3.10 (br m, 4H), 2.85 (br s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.32 (br m, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例324

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(反-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例324A

4-((反-4-羥基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例120A替代實例39C中之實例39B而製備。

實例324B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(反-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例321G替代實例1G中之實例1E且以實例324A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.65-8.50 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.23 (t, 2H),

3.06 (s, 4H), 2.70 (d4H), 2.44 (s, 2H), 2.33-1.94 (m, 6H), 1.78 (dd, 4H), 1.51 (d, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.16-0.92 (m, 2H)。

實例325

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例325A

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以氧雜環丁烷-3-酮替代實例265G中之1,3-二氟丙-2-酮而製備。

實例325B

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例325A替代實例15H中之實例15G而製備。

實例325C

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧雜環丁烷-3-基)-3-氮雜螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例325B替代實例1G中之實例1E且以實例286A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.50 (dd, 4H), 4.26 (d, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.61 (d, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (d, 4H), 1.49 (d, 6H)。

實例326

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例326A

(R)-4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例258E替代實例173B中之實例173A而製備。

實例326B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例326A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

實例327

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例327A

(S)-4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例259E替代實例173B中之實例173A而製備。

實例327B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例327A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H),3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

實例328

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例328A

螺[2.5]辛-5-酮

在環境溫度下向3-乙氧基環己-2-烯酮(48.1 mL)於乙醚(1000 mL)中之溶液中添加異丙醇鈦(IV)(110 mL)，隨後添加溴化乙基鎂(357 mL)。在環境溫度下攪拌反應混合物2小時，且接著用水(500 mL)淬滅。分離(傾析)有機層，且用乙醚(3×300 mL)萃取水層。部分濃縮經合併之萃取物達到約300 mL。添加單水合對甲苯磺酸(3.0 g)且在環境溫度下攪拌反應混合物隔夜。接著用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌反應混合物，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。藉由分餾純化

濃縮物(第一餾份在23托下沸點為27℃(非產物)，第二餾份(產物)在8托下沸點為75℃)。

實例328B

5-氯螺[2.5]辛-5-烯-6-甲醛

在-5℃下用$POCl_3$(2.33 ml)緩慢處理含N,N-二甲基甲醯胺(2.1 mL)之二氯甲烷(3.2 ml)，保持浴溫低於0℃。移除冷卻浴，且在環境溫度下攪拌混合物30分鐘。將反應混合物放回冷卻浴中且向反應混合物中緩慢添加含實例328A(2.484 g)之二氯甲烷(4 mL)。在45℃下加熱反應混合物15小時，冷卻至室溫，且接著傾入冰與飽和乙酸鈉水溶液之混合物中。冰熔化後，用乙醚萃取混合物。用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。濃縮物依序以己烷中0-10% CH_2Cl_2、己烷中25% CH_2Cl_2及100% CH_2Cl_2作為溶離劑進行層析。

實例328C

5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-甲醛

在100 mL圓底燒瓶中組合實例328B(2.9 g)、4-氯苯基硼酸(2.87 g)、乙酸鈀(II)(0.103 g)、K_2CO_3(5.28 g)及溴化四丁基銨(4.93 g)與水(17.0 mL)。燒瓶用氮氣沖洗，且在45℃下攪拌14小時。反應混合物分配於鹽水與乙醚之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，通過矽藻土塞過濾，濃縮並在矽膠上以0-2%己烷中乙酸乙酯作為溶離劑進行層析。

實例328D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例15F替代實例1A中之哌嗪甲酸第三丁酯且以實例328C替代實例1A中之4-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例328E

鹽酸2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

用$LiOH \cdot H_2O$(0.184 g)處理含實例328D(0.85 g)之四氫呋喃(4.8 mL)、甲醇(2.4 mL)及水(2.4 mL)之混合物，並且在50℃下加熱隔夜。將反應混合物冷卻至室溫，濃縮以移除四氫呋喃及甲醇，並且用1 N HCl水溶液酸化，使產物沈澱。藉由過濾收集固體，用水沖洗，並在真空烘箱中於80℃下乾燥隔夜，獲得標題化合物。

實例328F

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例328E替代實例1G中之實例1E而製備。^1H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.10 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.97 (dd,

2H), 3.30 (td, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.58 (dd, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.32 (qd, 2H), 0.38 (s, 4H)。

實例329

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例329A

4-(環丙基胺基)環己烷甲酸乙酯

向4-側氧基環己烷甲酸乙酯(3.4 g)於二氯甲烷(30 mL)之溶液中依序添加環丙胺(1.14 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(4.24 g)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，且用2 N NaOH、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例329B

4-(環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)環己烷甲酸乙酯

向實例329A(1.05 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中依序添加氧雜環丁烷-3-酮(0.358 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.05 g)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，且用2 N NaOH水溶液、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例329C

(4-(環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)環己基)甲醇

向實例329B(1.2 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(0.681 g)。攪拌混合物隔夜。向反應混合物中逐滴添加2 N NaOH水溶液。接著用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例329D

5-氯-6-((4-(環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基)環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例329C(706 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加NaH(60%於礦物油中，300 mg)。攪拌混合物30分鐘，且接著添加5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺(706 mg)。攪拌混合物隔夜。將混合物傾於NH_4Cl水溶液上，並用乙酸乙酯(3×200 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於矽膠筒上且用二氯甲烷中5-10% 7 N NH_3之甲醇溶液溶離，獲得標題化合物。

實例329E

N-{[5-氯-6-({4-[環丙基(氧雜環丁烷-3-基)胺基]環己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例329D替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1 H), 8.50 (m, 1 H), 8.16

(s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (m, 1 H), 6.21 (s, 1 H), 4.70 (m, 2 H), 4.43 (t, 3 H), 4.19 (m, 2 H), 3.12 (m, 4 H), 2.84 (m, 2 H), 2.19 (m, 6 H), 1.96 (s, 3 H), 1.77 (m, 3 H), 1.38 (m, 7 H), 0.93 (s, 6 H), 0.44 (m, 4 H)。

實例330

4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例328E替代實例11D中之實例3J且以實例218A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.19 (m, 5H), 2.11 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (t, 2H), 0.42 (m, 8H)。

實例331

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例331A

2-((2-氯-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

向2-(羥基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(0.478 g)於無水N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.280 g)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，隨後添加3-氯-4-氟苯磺醯胺(0.419 g)。在40℃下攪拌混合物隔夜。用水(10 mL)淬滅反應物，並將混合物調節至約pH 7且用乙酸乙酯萃取。在矽膠管柱上，用己烷中60%乙酸乙酯溶離來純化粗產物，獲得標題化合物。

實例331B

3-氯-4-(嗎啉-2-基甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例331A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例331C

3-氯-4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例331B替代實例173B中之實例173A而製備。

實例331D

N-({3-氯-4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例331C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.04 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.10

(dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.06 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

實例332

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例332A

2-((2-氯-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

在115℃下攪拌3-氯-4-氟苯磺醯胺(1.0 g)、2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯(1.135 g)及N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.246 mL)於二甲亞碸(15 mL)中之溶液72小時。濃縮混合物，且在矽膠管柱上，用60%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例332B

3-氯-4-(嗎啉-2-基甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例332A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例332C

標題化合物係藉由以實例332B替代實例173B中之實例173A而製備。

實例332D

N-[(3-氯-4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯

基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例332C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

實例333

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

實例333A

2-((2-氯-4-胺磺醯基苯基胺基)甲基)-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例332B替代實例134B中之實例134A且以*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例333B

2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例333A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.83 (d, 2H),3.73 (d, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.20 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (t, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例334

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

實例334A

(S)-2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例244B替代實例134B中之實例134A且以*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例334B

(2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例334A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H),4.47 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例335

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例335A

2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以實例40A替代實例1F中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例1F中之(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例335B

5-氯-6-(嗎啉-2-基甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例335A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例335C

5-氯-6-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例335B替代實例173B中之實例173A而製備。

實例335D

N-[(5-氯-6-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例335C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.92 (m, 1H),3.84 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.99 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.40 (m, 4H)。

實例336

2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

實例336A

2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基胺基)甲基)-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例335B替代實例134B中之實例134A且以*N*-甲基-*N*-乙基胺甲醯氯替代實例134B中之碘代甲烷而製備。

實例336B

2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}吡啶-2-基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

標題化合物係藉由以實例336A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.96 (m, 1H),3.90-3.70 (m, 4H), 3.59 (dt, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.17 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (dt, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例337

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例337A

4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向經己烷洗滌之NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘後，將混合物冷卻至-78℃且添加三氟乙酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫，並攪拌24小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，獲得產物。

實例337B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

在70℃下加熱含實例337A(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(2 g)之2:1二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)並過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液，獲得產物。

實例337C

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例337B(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下用1 N HCl淬滅反應物。用水

稀釋混合物，且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上用0-30%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337D

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下經由注射器向含實例337C(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中添加甲磺醯氯(7.5 mL)，並攪拌混合物1分鐘。添加N-第三丁氧基羰基哌嗪(25 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。用鹽水洗滌懸浮液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上以10-20%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337E

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

在二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(10 mL)及三乙基矽烷(1 mL)中攪拌實例337D(1 g)1小時。濃縮混合物，溶解於二氯甲烷(100 mL)與飽和Na_2CO_3水溶液(20 mL)之混合物中，並攪拌10分鐘。分離各層，且有機層經Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得產物。

實例337F

5-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4 g)於四氫呋喃(250 mL)中之混合物中添加1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃(86 mL)溶液，且在10分鐘後添加TIPS-Cl(三異丙基氯矽

烷)(18.2 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。用乙醚稀釋反應物，且用水洗滌所得溶液2次。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以10%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337G

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

在-78℃下向實例337F(24.3 g)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加2.5 M BuLi(30.3 mL)。2分鐘後，添加硼酸三甲酯(11.5 mL)，且使混合物經1小時升溫至室溫。將反應物傾入水中，用乙酸乙酯萃取3次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮。將粗產物在0℃下溶解於四氫呋喃(200 mL)中，且依序添加1 M NaOH水溶液(69 mL)及30% H_2O_2水溶液(8.43 mL)，並且攪拌溶液1小時。添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，且用濃HCl及固體NaH_2PO_4將pH值調節至4-5。用乙酸乙酯萃取溶液2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上用5-25%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌實例337G(8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次並濃縮。在矽膠上以2-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例337H(1.55 g)、實例337E(2.42 g)及HK_2PO_4(1.42 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用1 M NaOH水溶液及鹽水洗滌3次並濃縮。在矽膠上以10-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例337J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例337I(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH水溶液(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮，獲得純產物。

實例337K

(4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下向(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g)於四氫呋喃(40 mL)中之用力攪拌之溶液中逐滴添加1.6 M甲基鋰(14.02 mL)之乙醚溶液。添加完成後，在-78℃下攪拌混合物1.2小時，並傾入冷NH_4Cl水溶液中。所得混合物以二氯甲烷(100 ml，3次)萃取，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。殘餘物溶解於二氯甲烷中並裝載於Analogix純化系統上，且用二氯甲烷中0-50%乙酸乙

酯溶離，獲得標題化合物。

實例337L

4-(胺基甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用三氟乙酸(2.1 mL)及數滴水處理含實例337K(1.3 g)之二氯甲烷(5 mL)1小時。濃縮反應混合物且殘餘物直接用於下一步驟中。

實例337M

4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺處理含實例337L(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.1 g)之四氫呋喃(15 mL)隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相層析，用0.1%三氟乙酸水中30%-50%乙腈溶離來純化殘餘物以分離標題化合物。

實例337N

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

將實例337J(3.0 g)、實例337M(1.98 g)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(1.93 g)及鹽酸N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺(1.31 g)於二氯甲烷(50 ml)中之混合物攪拌隔夜並濃縮。藉由逆相層析，用0.1% TFA水溶液中40%-70%乙腈溶離來純化殘餘物。濃縮所要溶離份以移除乙腈，用$NaHCO_3$中和，並用二氯甲烷萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，濃縮並乾燥，獲得標題化合物。^{1}H NMR

(400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 8.52-8.58 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.30-7.37 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.01-7.06 (m, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.25 (s, 1 H), 3.25-3.32 (m, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.09-2.24 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.50-1.73 (m, 5 H), 1.28-1.43 (m, 4 H), 1.06-1.18 (m, 5 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例338

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例338A

4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺醯基氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向經己烷洗滌之NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧基羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘後，將混合物冷卻至-78℃且添加三氟乙酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫並攪拌24小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮，獲得產物。

實例338B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

將含實例338A(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯基膦)鈀(0)(2 g)之2:1二甲氧基乙烷/甲

醇(600 mL)加熱至70℃持續24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)並過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液，獲得產物。

實例338C

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例338B(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下用1 N HCl水溶液淬滅反應物。用水稀釋混合物，且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以0-30%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338D

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下經由注射器將甲磺醯氯(7.5 mL)添加至含實例338C(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中，並攪拌混合物1分鐘。添加N-第三丁氧基羰基哌嗪(25 g)且在室溫下攪拌混合物24小時。用鹽水洗滌懸浮液，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上以10-20%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338E

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

在二氯甲烷(10 mL)、三氟乙酸(10 mL)及三乙基矽烷(1 mL)中攪拌實例338D(1 g)1小時。濃縮混合物，溶解於二

氯甲烷(100 mL)與飽和Na_2CO_3水溶液(20 mL)之混合物中，並攪拌10分鐘。分離各層，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得產物。

實例338F

5-溴-1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4 g)於四氫呋喃(250 mL)中之混合物中添加1 M雙(三甲基矽烷)胺基鋰之四氫呋喃(86 mL)溶液，且在10分鐘後，添加TIPS-Cl(三異丙基氯矽烷)(18.2 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。用乙醚稀釋反應物，且用水洗滌所得溶液2次。乾燥(Na_2SO_4)萃取物，過濾並濃縮。在矽膠上以10%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338G

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

在-78℃下向實例338F(24.3 g)於四氫呋喃(500 mL)中之混合物中添加2.5 M BuLi(30.3 mL)。2分鐘後，添加硼酸三甲酯(11.5 mL)，且使混合物經1小時升溫至室溫。將反應物傾入水中，用乙酸乙酯萃取3次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮。在0℃下將粗產物溶解於四氫呋喃(200 mL)中，且依序添加1 M NaOH水溶液(69 mL)及30% H_2O_2水溶液(8.43 mL)，並且攪拌溶液1小時。添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，並用濃HCl及固體NaH_2PO_4將pH值調節至4-5。用乙酸乙酯萃取溶液2次，且用鹽水洗滌經合併之萃取物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並濃縮。在矽膠上以5-25%乙

酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

在115℃下攪拌實例338G(8.5 g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05 g)及K_3PO_4(9.32 g)於二乙二醇二甲醚(40 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(600 mL)稀釋，且用水及鹽水洗滌2次並濃縮。在矽膠上以2-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在135℃下攪拌實例338H(1.55 g)、實例338E(2.42 g)及HK_2PO_4(1.42 g)於二甲亞碸(20 mL)中之混合物24小時。冷卻反應物，用乙醚(400 mL)稀釋，且用1 M NaOH水溶液及鹽水洗滌3次並濃縮。在矽膠上以10-50%乙酸乙酯/己烷層析粗產物。

實例338J

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下攪拌含實例338I(200 mg)之二噁烷(10 mL)及1 M NaOH(6 mL)24小時。冷卻反應物，添加至NaH_2PO_4溶液中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之萃取物並濃縮，獲得純產物。

實例338K

(4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下向(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g)於四氫呋喃(40 mL)中之用力攪拌溶液中逐滴添加1.6 M甲基鋰(14.02 mL)之乙醚溶液。添加完成後，在-78℃下攪拌混合物1.2小時，並傾入冷NH_4Cl水溶液中。用二氯甲烷(100 ml，三次)萃取所得混合物，且有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中並裝載於Analogix純化系統上，且用二氯甲烷中0-50%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例338L

4-(胺基甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用三氟乙酸(2.1 mL)及數滴水處理含實例338K(1.3 g)之二氯甲烷(5 mL)1小時。濃縮反應混合物，且殘餘物直接用於下一步驟中。

實例338M

4-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺處理含實例338L(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.1 g)之四氫呋喃(15 mL)隔夜。濃縮反應混合物，且藉由逆相層析，用0.1%三氟乙酸水中30%-50%乙腈溶離來純化殘餘物以分離標題化合物。

實例338N

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

將實例338J(144 mg)、實例338M(95 mg)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(123 mg)及鹽酸N^1-((乙基亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙烷-1,3-二胺(62.7 mg)於二氯甲烷(7 ml)中之混合物攪拌隔夜並濃縮。藉由逆相層析，用0.1% TFA水溶液中40%-70%乙腈溶離來純化殘餘物。濃縮所要溶離份，用$NaHCO_3$中和，並用二氯甲烷萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮並乾燥，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1 H), 11.38 (s, 1 H), 8.59 (t, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 8.04 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.30-7.38 (m, 2 H), 7.00-7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.95 (s, 1 H), 3.25 (t, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.10-2.26 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.29-1.62 (m, 8 H), 1.16-1.30 (m, 2 H), 1.08 (s, 3 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例339

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例339A

(1R,4S)-螺[雙環[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-5-甲酸甲酯

在100℃下於乙腈(12 mL)中加熱1,4-二氧雜螺[4.4]壬-6-

烯(5 g)、丙烯酸甲酯(10.24 g)及氫醌(0.13 g)之反應混合物3天。冷卻後，移除溶劑，且藉由急驟層析在矽膠上，用4:1己烷/乙酸乙酯溶離來純化殘餘物，獲得呈兩種異構體之混合物形式的標題化合物。

實例339B

(1R,4S)-螺[雙環[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-5-基甲醇

將含實例339A(1.0 g)之四氫呋喃冷卻至0℃。向此溶液中逐滴添加1.0 N氫化鋰鋁(2.8 mL)。攪拌反應混合物2小時。依序添加水(0.4 mL)及2 N NaOH水溶液(0.2 mL)。濾出固體，並濃縮濾液。添加甲苯，且接著蒸餾以移除任何痕量水。標題化合物不經進一步純化即用於下一反應中。

實例339C

5-氯-6-(((1S,2R,4R)-5-側氧基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例339B替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例36B中之實例36A而製備。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統，使用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5 Å)，以水中20-80%乙腈及0.1%三氟乙酸溶離來分離兩種5位立體異構體。收集所要溶離份，且在真空下於60℃下移除溶劑。在此製程期間，形成許多固體。接著使其分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾

燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例339D

5-氯-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在0℃下用3.0 M溴化甲基鎂(5.3 mL)處理含實例339C(0.44 g)之四氫呋喃(15 mL)。攪拌溶液16小時。接著將反應混合物分配於乙酸乙酯與0.05 N HCl水溶液(20 mL)之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析使用己烷中10-50%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例339E

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例339D替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d,1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.33 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.36-1.47 (m, 6H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例340

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例340A

4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.4 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-胺(1.0 g)及二異丙基乙胺(5 mL)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物(300 mL)且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例340B

N-(4-(1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

向實例3J(617 mg)及實例340A(386 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(288 mg)及4-(二甲基胺基)吡啶(183 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物，且用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例340C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-

4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(4-側氧基環己基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

向實例340B(386 mg)於丙酮(10 mL)及水(5 mL)中之溶液中添加單水合對甲苯磺酸(50 mg)。在Biotage Initiator微波反應器中於120℃下攪拌混合物30分鐘。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例340D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例340C(240 mg)及3-(環丙基胺基)丙腈(62 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加乙酸(2 mL)及MP-氰基硼氫化物(300 mg，2.15 mmol/g)。攪拌混合物隔夜。過濾混合物並在真空下濃縮，且將殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇(1:1，10 mL)中，並且裝載於Gilson C18(100A) 250×121.2 mm(10微米)上，使用30%乙腈至65%乙腈經40分鐘。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1 H), 8.55 (dd, 1 H), 8.17 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.49 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.11 (m, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 4.01 (m, 1 H), 3.56 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.88 (t, 2 H), 2.65 (m, 6 H), 2.19 (m, 6 H), 2.00 (m, 7 H), 1.51 (m, 6 H), 0.92 (s, 6 H), 0.42 (m, 4

H)。

實例341

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例341A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

向4-側氧基環己烷甲酸乙酯(31.8 g)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加乙二醇(36.5 mL)及單水合對甲苯磺酸(0.426 g)。在環境溫度下快速攪拌該兩相混合物72小時。用水(900 mL)稀釋反應物，且用乙醚(900 mL)萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌有機層，且接著經無水硫酸鈉乾燥。過濾後，藉由在高度真空下濃縮獲得標題化合物。

實例341B

1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲醇

向氫化鋰鋁(8.19 g)於四氫呋喃(400 mL)中之懸浮液中逐滴添加實例341A(37.8 g)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液。接著在回流下加熱混合物2小時。在冰浴中冷卻反應混合物且極其緩慢地用水(8 mL)淬滅。接著依序添加4 N氫氧化鈉(8 mL)、乙醚(200 mL)、水(24 mL)、乙醚(500 mL)及無水硫酸鈉(250 g)。快速攪拌所得混合物2小時並過濾。藉由濃縮濾液分離標題化合物。

實例341C

8-(苯甲氧基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

向氫化鈉(60%油分散液，8.86 g)於四氫呋喃(170 mL)中之懸浮液中添加實例341B(30.52 g)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。攪拌此混合物30分鐘且添加溴甲苯(24 mL)。攪拌72小時後，用飽和氯化銨溶液(400 mL)淬滅反應物且用乙醚(500 mL)稀釋。分離各層，且用乙醚(2×150 mL)萃取水層。經合併之有機物經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上，以己烷中0、10、15、75%乙酸乙酯階段梯度溶離來純化粗產物獲得標題化合物。

實例341D

4-(苯甲氧基甲基)環己酮

向實例341C(43.02 g)於二噁烷(500 mL)中之溶液中添加水(125 mL)及2 M鹽酸(90 mL)。在85℃下加熱混合物18小時。冷卻後，即用鹽水(1500 ml)、飽和碳酸氫鈉溶液(300 mL)及乙醚(1000 mL)稀釋反應混合物。有機層經硫酸鈉乾燥，過濾並濃縮。在矽膠上，以己烷中5-50%乙酸乙酯階段梯度溶離來純化粗產物獲得標題化合物。

實例341E

反-4-(苯甲氧基甲基)-1-甲基環己醇

稍加小心地向含2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚(83.4 g)之甲苯(1100 mL)中添加2.0 M(於己烷中)三甲基鋁(95 mL)以控制甲烷析出及少量放熱。在環境溫度下於N_2下攪拌反應混合物75分鐘，且接著冷卻至-77℃。逐滴添加實例341D(14 g)於甲苯(15 mL)中之溶液，保持溫度低於-74℃。接著逐滴添加甲基鋰(1.6 M，於乙醚中，120 mL)，

保持溫度低於-65℃。在-77℃下於N_2下攪拌所得混合物2小時。接著將反應混合物傾入1 N HCl水溶液(1600 mL)中，用甲苯沖洗燒瓶。用鹽水洗滌有機層且用乙醚萃取經合併之水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾並濃縮。在650 g球形矽膠上依序使用2.5 L 80/20己烷/乙酸乙酯及3.0 L 75/25己烷/乙酸乙酯且最終使用4.0 L 70/30己烷/乙酸乙酯作為溶離劑層析濃縮物，獲得標題化合物。

實例341F

反-4-(羥基甲基)-1-甲基環己醇

將實例341E(12.6 g)及乙醇(120 ml)添加至500 mL SS壓力瓶中之20% $Pd(OH)_2/C$(濕潤，1.260 g)中。在環境溫度下於30 psi氫氣下攪拌反應混合物。氫氣吸收在5分鐘時停止。通過耐綸膜過濾混合物，以乙醇沖洗。濃縮濾液，且接著與甲苯(100 mL)共沸，以移除任何剩餘乙醇。在高度真空下乾燥濃縮物40分鐘，獲得標題化合物。

實例341G

5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例40A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例341F替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例341H

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌

嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例328E替代實例11D中之實例3J且以實例341G替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.09 (s, 1H), 9.18 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.37 (t, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.11 (s, 2H), 1.89 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 0.37 (m, 4H)。

實例342

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例342A

5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

向50 ml壓力瓶中放入咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.26 g)、乙酸(10 ml)及濕潤5%鈀/碳(0.052 g)。在30 psi及50℃下攪拌反應混合物16小時。濾出固體並濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。接著用飽和碳酸氫鈉、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析使用己烷中10-100%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例342B

(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇

標題化合物係藉由以實例342A替代實例339B中之實例339A而製備。

實例342C

5-氯-6-((5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例342B替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例36B中之實例36A而製備。

實例342D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例342C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.2-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.51-2.52 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例343

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例343A

5-氯-6-(((1S,2S,4R)-5-側氧基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係以實例339C中之另一種異構體的形式分離。

實例343B

5-氯-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例343A替代實例339C中之實例339B而製備。

實例343C

N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例343B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.11 (s,

4H), 2.87 (s, 2H), 1.96-2.23 (m, 10H), 1.88 (d, 1H), 1.50 (dd, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.13-1.19 (m, 4H), 0.88-0.93 (m, 8H)。

實例344

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例344A

4-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

用60%氫化鈉(1.6 g)處理含實例347A(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.2 g)之四氫呋喃(40 mL)3天。用水淬滅反應物。用稀HCl水溶液中和所得混合物，並用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相層析，用0.1%三氟乙酸水中30-50% CH_3CN溶離來純化殘餘物，獲得呈單一對映異構體形式的標題化合物。

實例344B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例344A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^1H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H),

3.96 (s, 1H), 3.10 (br s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55(m, 4H),1.42 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例345

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例328E替代實例11D中之實例3J且以實例277O替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.64 (d, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 0.38 (s, 4H)。

實例346

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯啶-1-基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以鹽酸3,3-二氟吡咯啶替代實例340D中之3-(環丙基胺基)丙腈而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二

甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1 H), 11.38 (m, 1 H), 8.55 (m, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.80 (m, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.13 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.83 (m, 1 H), 6.68 (m, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 4.02 (s, 1 H), 3.83 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.96 (m, 2 H), 2.73 (m, 4 H), 2.26 (m, 8 H), 1.97 (m, 4 H), 1.68 (m, 4 H), 1.37 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例347

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例347A

4-(羥基甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用3 M氯化甲基鎂之四氫呋喃(6.24 mL)溶液處理含4-(羥基甲基)環己酮(800 mg)之四氫呋喃(15 mL)。使反應物經2小時升溫至室溫，且用甲醇及水淬滅。濃縮所得混合物，且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。濾出沈澱物，且濃縮濾液。藉由層析，以己烷中0-100%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物獲得標題化合物。

實例347B

5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(1.8 g，60%)處理含實例347A(970 mg)及實例40A(1.6 g)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)2天。用

水淬滅反應物。用稀HCl水溶液中和所得混合物，並用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相層析，用0.1%三氟乙酸水中30-45%乙腈溶離來純化殘餘物以分離標題化合物。

實例347C

5-氯-6-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

製備標題化合物並如實例347B中所述加以分離。

實例347D

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例347B替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.48-7.56 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.17-4.34 (m, 3 H), 3.11 (s, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.24-2.42 (m, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.66-1.82 (m, 3 H), 1.55 (d, 2 H), 1.31-1.44 (m, 4 H), 1.12-1.27 (m, 2 H), 1.10 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例348

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲

醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例347C替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 8.51 (d, 1 H), 8.18 (d, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.47-7.58 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.21 (d, 2 H), 3.95 (s, 1 H), 3.11 (s, 4 H), 2.89 (s, 2 H), 2.33 (d, 4 H), 2.15 (s, 2 H), 1.96 (s, 2 H), 1.63-1.77 (m, 1 H), 1.48-1.60 (m, 4 H), 1.35-1.48 (m, 4 H), 1.20-1.33 (m, 2 H), 1.09 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例349

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2,2-二氟環丙基)胺基]環己基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以鹽酸2,2-二氟環丙胺替代實例340D中之3-(環丙基胺基)丙腈而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1 H), 8.47 (m, 2 H), 8.12 (m, 1 H), 7.98 (m, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.47 (m, 3 H), 7.34 (m, 3 H), 7.05 (m, 3 H), 6.65 (dd, 1 H), 6.35 (m, 1 H), 6.22 (d, 1 H), 3.54 (m, 2 H), 3.08 (m, 4 H), 2.74 (m, 4 H), 2.25 (m, 4 H), 2.01 (m, 4 H), 1.38 (m, 4 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例350

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例350A

螺[苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4'-甲酸乙酯

向4-側氧基環己烷甲酸乙酯(22.75 g)及鄰苯二酚(14.75 g)於甲苯(200 mL)中之溶液中添加催化量之單水合對甲苯磺酸且在回流下且於Dean-Stark分離器中攪拌混合物隔夜。用乙醚(600 mL)稀釋混合物，且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物並在真空下蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例350B

4'-氟螺[苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4'-甲酸乙酯

在0℃下將實例350A(5.25 g)於四氫呋喃(40 mL)中之溶液逐滴添加至二異丙基醯胺鋰之溶液(12 mL，2.0 M於四氫呋喃/庚烷/乙基苯中)中。在0℃下攪拌溶液30分鐘，且接著藉由套管轉移至N-氟苯磺醯亞胺(7.89 g)於無水四氫呋喃(20 mL)中之預冷卻(0℃)攪拌溶液中。在0℃下攪拌反應混合物30分鐘，且接著在20℃下攪拌18小時。將反應混合物傾於NH_4Cl水溶液上，且用乙醚(3×200 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得粗產物。

實例350C

(4'-氟螺[苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4'-基)

甲醇

向實例350B(23 g)於四氫呋喃(150 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(3.11 g)。攪拌混合物隔夜。向反應混合物中逐滴添加2 N NaOH水溶液。接著用乙酸乙酯(600 mL)稀釋混合物，並用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得粗產物，將其裝載於600 g類似物管柱上且用己烷中10%-20%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例350D

5-氯-6-((4'-氟螺[苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4'-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例350C(89 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中之溶液中添加NaH(65%，於礦物油中，36 mg)。攪拌混合物30分鐘，且接著添加5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺(85 mg)。攪拌混合物隔夜。將混合物傾於NH_4Cl水溶液上，且用乙酸乙酯(100 mL)萃取。經合併之有機層用水、鹽水洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於矽膠筒上且用己烷中30%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例350E

5-氯-6-((1-氟-4-側氧基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例350D(1.6 g)及對甲苯磺酸吡錠(1.2 g)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加水(2 mL)且在微波照射下於100℃下攪拌混合物10分鐘。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例350F

5-氯-6-((順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例350E(336 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(75 mg)。攪拌混合物45分鐘。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物且蒸發溶劑，獲得粗產物。

實例350G

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例350F替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 8.48 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.50 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.37 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.62 (d, 1 H), 4.47 (s, 1 H), 4.40 (s, 1 H), 3.46 (m, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.88 (m, 1 H), 2.25 (m, 6 H), 1.99 (m, 4 H), 1.58 (m, 8 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例351

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例351A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8,8-二甲酸二乙酯

500 mL圓底燒瓶中裝有二異丙基胺(16 mL)及四氫呋喃(311 mL)。在N_2下冷卻溶液至-78℃且添加n-BuLi(2.5 M，於己烷中，44.8 mL)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，且添加呈四氫呋喃溶液(約10 mL)形式的1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(20 g)。在-78℃下攪拌溶液1小時，且添加純氯甲酸乙酯(9 mL)。在-78℃下攪拌10分鐘後，使反應物經2小時升溫至室溫。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，且用乙醚稀釋。分離各層，用乙醚萃取水層，並且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常規相(regular phase)急驟管柱層析(Analogix，0-65%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例351B

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8,8-二基二甲醇

向1 L圓底燒瓶中添加實例351A(26.6 g)及四氫呋喃(310 mL)，獲得無色溶液。將溶液冷卻至0℃且經由注射器添加氫化鋰鋁(2 M，於四氫呋喃中，62 mL)。使反應物升溫至室溫並攪拌隔夜。將混合物冷卻回0℃且用4.7 mL水、4.7 mL 10% NaOH水溶液及14 mL水緩慢淬滅。攪拌混合物直至形成鹽且接著通過Supelco 90 mm矽膠布赫納漏斗過濾。藉由旋轉蒸發濃縮濾液，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-80%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例351C

2,8,11-三氧雜-二螺[3.2.4]三癸烷

向1 L圓底燒瓶中添加含實例351B(13 g)之四氫呋喃(321 mL)中。在N_2下冷卻溶液至-78℃且經由注射器逐滴添加n-BuLi(25.7 mL)。添加完成後，攪拌混合物30分鐘且經由添加漏斗添加4-甲苯磺醯氯(12.25 g)之四氫呋喃溶液。攪拌反應物隔夜，且逐漸升溫至室溫。將反應混合物冷卻至-78℃且添加n-BuLi(25.7mL)。使混合物升溫至室溫並攪拌3小時。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物，且用乙醚稀釋。分離各層，用乙醚萃取水層，且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-20%丙酮/己烷)純化殘餘物。

實例351D

2-氧雜螺[3.5]壬-7-酮

向500 mL圓底燒瓶中添加含實例351C(11 g)之80%乙酸水溶液(200 mL)。將反應物加熱至65℃並攪拌約4小時。藉由旋轉蒸發移除大部分乙酸及水，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-65%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例351E

7-亞甲基-2-氧雜螺[3.5]壬烷

向250 mL圓底燒瓶中添加含碘化甲基三苯基鏻(4.33 g)之四氫呋喃(35.7 mL)獲得懸浮液。將懸浮液冷卻至-15℃。逐滴添加n-BuLi(2.5 M，於己烷中，4.28 mL)，且在-15℃下攪拌混合物40分鐘，並添加呈四氫呋喃(約5 mL)溶液形式的實例351D(1 g)。在-15℃下攪拌混合物約15分鐘並升溫至室溫。1.5小時後，反應完成且用飽和NH_4Cl水

溶液淬滅，並用乙醚稀釋。分離各層，且用乙醚萃取(2×)水層。用鹽水洗滌經合併之有機物，乾燥(Na_2SO_4)，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常規相層析(Analogix，80 g Grace矽膠管柱，0-50%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例351F

2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲醇

向25 mL圓底燒瓶中添加實例351E(568 mg)及實例351F四氫呋喃(4.11 mL)，獲得無色溶液。添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷(0.5 M，於四氫呋喃中，24.7 mL)且在室溫下攪拌反應物2小時。依序添加乙醇(11 mL)及NaOH水溶液(5 M，4.11 mL)，且接著添加過氧化氫(2.1 mL)。在50℃下加熱反應物2小時。藉由旋轉蒸發濃縮混合物，且用水及乙酸乙酯稀釋。用乙酸乙酯(3×)萃取水層，並乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，80 g Grace，0-70%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例351G

4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

實例351G係藉由以實例351F替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例351H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-氧雜螺[3.5]壬烷-7-基甲氧基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例351G替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.03 (d, 2 H) 7.45-7.57 (m, 3 H) 7.30-7.40 (m, 3 H) 7.04 (d, 2 H) 6.67 (dd, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.17-6.23 (m, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.20 (s, 2 H) 4.00 (d, 2 H) 3.08 (s, 4 H) 2.73-2.90 (m, 2 H) 2.72 (s, 1 H) 2.01-2.32 (m, 6 H) 1.96 (s, 2 H) 1.64-1.78 (m, 4 H) 1.33-1.50 (m, 6 H) 0.96-1.15 (m, 2 H) 0.92 (s, 6 H)。

實例352

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例352A

4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例341F替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例352B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例352A替代實例1G中之實例1F且以實例3J替代實例1G中之實例1E而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.01

(m, 2H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (m, 3H), 7.03 (m, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.79 (m, 1H), 2.24 (m, 3H), 2.14 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.71 (m, 3H), 1.52 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.91 (s, 6H)。

實例353

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例353A

雙(4-甲基苯磺酸)1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8,8-二基雙(亞甲基)酯

向500 mL圓底燒瓶中添加實例351B(10 g)及二氯甲烷(165 mL)，獲得無色溶液。依序添加三乙胺(24.1 mL)及甲苯-2-磺醯氯(19.8 g)以及4-二甲基胺基吡啶(0.604 g)。使反應物回流隔夜。添加飽和NH_4Cl水溶液，接著用水且再用二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷(2×)萃取水層，並乾燥($MgSO_4$)經合併之有機物，過濾並且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-55%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例353B

8,8-雙(氟甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

向500 mL圓底燒瓶中添加實例353A(20 g)。添加氟化四正丁基銨(1 M，於四氫呋喃中，200 mL)且使所得溶液回流6天。冷卻反應物，用乙醚稀釋，且用水(3×)洗滌。乾燥(Na_2SO_4)有機物，過濾並藉由旋轉蒸發進行濃縮。藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-30%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例353C

4,4-雙(氟甲基)環己酮

向250 mL圓底燒瓶中添加實例353B(1.1 g)及80%乙酸水溶液(50 mL)。在65℃下加熱反應物3小時，冷卻並藉由旋轉蒸發濃縮以移除大部分乙酸及水。藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-50%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例353D

2-氯-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯甲醛

向100 mL梨形燒瓶中添加N,N-二甲基甲醯胺(498 μl)及二氯甲烷(8.9 mL)，獲得無色溶液。將溶液冷卻至0℃且逐滴添加$POCl_3$(550 μl)，並且接著使混合物升溫至室溫持續30分鐘。同時，向100 mL梨形燒瓶中添加含實例353C(870 mg，5.36 mmol)之二氯甲烷(8941 μl)獲得無色溶液。接著將維爾斯梅爾試劑(Vilsmeier reagent)吸入注射器中且在室溫下逐滴添加至4,4-雙(氟甲基)環己酮(870 mg)溶液中。攪拌所得溶液隔夜。將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液及冰中，升溫至室溫且用二氯甲烷(3×30 mL)萃取。合併有機物，經$MgSO_4$乾燥，過濾，並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由常

規相急驟管柱層析(Analogix，0-60%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例353E

2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯甲醛

向20 mL小瓶中添加實例353D(460 mg)、4-氯苯基硼酸(414 mg)、碳酸鉀(762 mg)、溴化四丁基銨(711 mg)、乙酸鈀(II)(14.85 mg)及水(2450 μl)，獲得懸浮液，用N_2脫氣2分鐘。在45℃下攪拌反應物隔夜，冷卻，且傾於Supelco矽膠布赫納漏斗上，用乙酸乙酯洗滌數次。藉由旋轉蒸發濃縮濾液，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-60%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例353F

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向20 mL小瓶中添加實例353E(240 mg)、實例15F(297 mg)及二氯甲烷(4.2 mL)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(268 mg)且在室溫下攪拌反應物隔夜。將反應物直接裝載於矽膠上，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-80%己烷/乙酸乙酯)純化。

實例353G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例353F替代實例15H中之實例15G而製備。

實例353H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-雙(氟甲基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

實例353H係藉由以實例353G替換實例11D中之實例3J且以實例1F替換實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ11.69 (s, 1 H) 11.44 (s, 1 H) 8.48-8.70 (m, 1 H) 8.05 (d, 2 H) 7.81 (dd, 1 H) 7.46-7.59 (m, 3 H) 7.35 (d, 2 H) 7.12 (d, 2 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.40 (dd, 1 H) 6.16 (d, 1 H) 4.39-4.49 (m, 2 H) 4.23-4.35 (m, 2 H) 3.85 (dd, *J*=11.87, 2.71 Hz, 2 H) 3.20-3.30 (m, 4 H) 2.98-3.10 (m, 4 H) 2.66-2.77 (m, 2 H) 2.11-2.30 (m, 6 H) 2.02-2.12 (m, 3 H) 1.99 (s, 1 H) 1.82-1.97 (m, 1 H) 1.54-1.67 (m, 4 H) 1.20-1.34 (m, 2 H)。

實例354

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例354A

2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

標題化合物係藉由以2-(羥基甲基)-嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代實例24A中之四氫-2H-哌喃-4-基-甲醇而製備。

實例354B

4-(嗎啉-2-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例354A替代實例134A中之實例113A而製備。

實例354C

4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例354B替代實例173B中之實例173A而製備。

實例354D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例354C替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.31 (dd, 1H),4.22 (dd, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.07 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.40 (m, 4H)。

實例355

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例355A

5-氯-6-((反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例350E(1.2 g)於四氫呋喃(30 mL)中之冷(0℃)溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(5 mL，3.0 M於乙醚中)溶液。添加後，反應混合物即凝固。再向混合物中添加四氫呋喃(10 mL)，且繼續攪拌1小時。將混合物傾於NH_4Cl水溶液上，且用乙酸乙酯(3×150 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾混合物並濃縮。將殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇(20 mL，1:1)中且裝載於Gilson C18(100A) 250×121.2 mm(10微米)上，使用30%乙腈至65%乙腈經40分鐘以分離兩種異構體並分離標題化合物。

實例355B

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例355A替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1 H), 8.47 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.48 (m, 2 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.37 (d, 1 H), 6.22 (d, 1 H), 4.49 (s, 1 H), 4.42 (s, 1 H), 4.15 (s, 1 H), 3.06 (m, 4 H), 2.84 (m, 1

H), 2.25 (m, 6 H), 1.96 (s, 3 H), 1.83 (m, 4 H), 1.44 (m, 6 H), 1.14 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例356

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例356A

5-氯-6-((順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係如實例355A中所述而製備。

實例356B

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例356A替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 8.03 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.35 (d, 2 H), 7.05 (d, 2 H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.21 (d, 1 H), 4.55 (s, 1 H), 4.48 (s, 1 H), 4.34 (s, 1 H), 3.08 (m, 4 H), 2.89 (d, 2 H), 2.27 (m, 5 H), 1.93 (m, 4 H), 1.66 (m, 4 H), 1.43 (m, 4 H), 1.11 (s, 3 H), 0.93 (s, 6 H)。

實例357

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例357A

4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

向4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.000 g)中添加HCl(4.0 M，於二噁烷中，4.54 mL)。1小時後，濃縮反應物且在高度真空下乾燥。將所得固體溶解於二氯甲烷(5 mL)中且用三乙醯氧基硼氫化鈉(1.155 g)及氧雜環丁烷-3-酮(0.262 g)處理，並攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL)淬滅反應物，且萃取於二氯甲烷(2×25 mL)中。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。以0.5%-3.75%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經40分鐘(流量=每分鐘30 mL)進行矽膠層析(Reveleris 80 g)獲得標題化合物。

實例357B

(4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲醇

在0℃下向實例357A(0.59 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.80 mL)。自冰浴中移出反應物，且升溫至室溫。藉由依序逐滴添加0.6 ml水及0.2 ml 2 N NaOH水溶液來淬滅反應物。通過矽藻土過濾反應物，且用乙酸乙酯(50 mL)沖洗。將混合物及殘餘物裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上且使用0.75%-7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30

分鐘(流量=每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例357C

3-氰基-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例357B替代實例284A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例357D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例357C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.49-11.14 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.43-7.26 (m, 3H), 7.12-6.96 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.34 (d, 2H), 3.49 (s, 1H), 3.09 (s, 8H), 2.39-1.66 (m, 14H), 1.39 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例358

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例358A

(4-乙基-4-羥基環己基)甲基胺基甲酸苯甲酯

在-78℃下向(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸苯甲酯(1 g)於四氫呋喃(20 mL)中之用力攪拌溶液中緩慢添加1 M溴化乙基鎂(11.48 ml，11.48 mmol)之乙醚溶液。添加完成後，在-78℃下攪拌混合物2小時，且升溫至0℃，並且在冰浴中攪拌30分鐘。用冷NH_4Cl水溶液淬滅反應物。濾出沈澱物，且用乙酸乙酯洗滌。濃縮濾液。將殘餘物溶解於二氯甲烷中，且裝載於Analogix純化系統上，並且用二氯甲烷中0-50%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例358B

4-(胺基甲基)-1-乙基環己醇

實例358A(500 mg)及10% Pd/C(100 mg)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物在H_2下攪拌3小時。藉由過濾移除不溶物，且濃縮濾液，獲得標題化合物。

實例358C

4-((反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺(0.8 mL)處理含實例358B(270 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(417 mg)之四氫呋喃隔夜。用水淬滅反應物。用稀HCl水溶液中和所得混合物且用乙酸乙酯萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由逆相層析，用0.1%三氟乙酸水中40-55%乙腈溶離來純化殘餘物以分離標題化合物。

實例358D

4-((順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺製備標題化合物，且如實例358C中所描述加以分離。

實例358E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例358C替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d$_6$) δ 11.69 (s, 1 H), 11.35 (s, 1 H), 8.56 (d, 2 H), 8.05 (d, 1 H), 7.80 (dd, 1 H), 7.45-7.57 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.00-7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.98 (s, 1 H), 3.24-3.31 (m, 4 H), 3.07 (s, 4 H), 2.75 (s, 2 H), 2.17 (d, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.54-1.73 (m, 5 H), 1.35-1.47 (m, 4 H), 1.20-1.32 (m, 2 H), 1.03-1.18 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.81 (t, 3 H)。

實例359

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例358D替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d$_6$) δ 11.69 (s, 1 H), 11.34 (s, 1 H), 8.60 (t, 1 H), 8.56 (d, 1 H), 8.05 (d, 1

H), 7.80 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.47-7.52 (m, 2 H), 7.34 (d, 2 H), 7.01-7.10 (m, 3 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (dd, 1 H), 6.19 (d, 1 H), 3.77 (s, 1 H), 3.26 (t, 2 H), 3.07 (s, 4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.10-2.26 (m, 6 H), 1.95 (s, 2 H), 1.46-1.61 (m, 5 H), 1.28-1.46 (m, 6 H), 1.12-1.24 (m, 2 H), 0.92 (s, 6 H), 0.82 (t, 3 H)。

實例360

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例360A

8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

向500 mL圓底燒瓶中添加含二異丙基胺(7.98 mL)之四氫呋喃(233 mL)，獲得無色溶液。在N_2下冷卻混合物至-78℃且添加n-BuLi(2.5 M，於己烷中，22.40 mL)。攪拌反應物30分鐘，且添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(10 g)。攪拌反應物1.5小時，同時添加CH_3I(4.38 mL)。使反應物在攪拌下升溫至室溫隔夜。添加水，且用乙酸乙酯萃取水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0-50%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例360B

(8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)甲醇

在500 mL圓底燒瓶中添加含氫化鋰鋁(1.772 g)之四氫呋喃(234 mL)，獲得懸浮液。將此懸浮液冷卻至0℃且經由添加漏斗添加8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(10.66 g)。在室溫下攪拌反應物隔夜，且接著冷卻回0℃。過量氫化鋰鋁用1.8 mL水、1.8 mL NaOH水溶液(5 N)及5.6 mL水緩慢淬滅。攪拌懸浮液直至鹽變成白色，且接著通過矽膠塞過濾。藉由旋轉蒸發濃縮濾液，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-75%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例360C

8-(甲氧基甲基)-8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

向250 mL圓底燒瓶中添加NaH(0.902 g)及四氫呋喃(37.6 mL)，獲得懸浮液。在室溫下添加呈四氫呋喃溶液形式的實例360B。攪拌懸浮液30分鐘，且接著添加CH_3I(0.611 mL)。在N_2下攪拌反應物隔夜，用鹽水小心淬滅，且用水及乙醚稀釋。用乙醚(2×)萃取水層，並乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機物，過濾並藉由旋轉蒸發濃縮。藉由急驟管柱層析(Analogix，0-60%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例360D

4-(甲氧基甲基)-4-甲基環己酮

標題化合物係藉由以實例360C替代實例353C中之實例353B而製備。

實例360E

2-氯-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯甲醛

標題化合物係藉由以實例360D替代實例353D中之實例353C而製備。

實例360F

2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯甲醛

標題化合物係藉由以實例360E替代實例353E中之實例353D而製備。

實例360G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例360F替代實例353F中之實例353E而製備。

實例360H

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例360G替代實例15H中之實例15G而製備。

實例360I

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例360H替換實例11D中之實例3J且以實例1F替換實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (s, 1 H) 11.43 (s, 1 H)

8.45-8.72 (m, 2 H) 8.04 (d,1 H) 7.80 (dd,1 H) 7.44-7.61 (m, 3 H) 7.34 (d, 2 H) 6.99-7.20 (m, 3 H) 6.68 (dd, 1 H) 6.39 (dd, 1 H) 6.18 (d, 1 H) 3.85 (dd, 2 H) 3.25-3.30 (m, 4 H) 3.24 (s, 3 H) 3.02-3.17 (m, 6 H) 2.72 (dd, 2 H) 2.18 (s, 5 H) 2.03-2.13 (m, 2 H) 1.81-1.93 (m, 2 H) 1.57-1.67 (m, 2 H) 1.47-1.56 (m, 1 H) 1.17-1.41 (m, 3 H) 0.91 (s, 3 H)。

實例361

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例361A

(S)-3-硝基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基)甲基胺基)苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例259E替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯且以3-氧雜環丁烷酮替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛而製備。

實例361B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例361A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.00 (s,

1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H),3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例362

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例362A

3-氯-4-(((1*r*, 4*r*)-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)苯磺醯胺

向實例341F(300 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中逐份添加氫化鈉(416 mg)。攪拌所得懸浮液15分鐘。添加3-氯-4-氟苯磺醯胺(425 mg)且繼續攪拌72小時。用水淬滅反應物，且調節pH值至約7。用鹽水(75 mL)稀釋混合物，並用二氯甲烷萃取。藉由濃縮自經乾燥之二氯甲烷層分離粗產物且在矽膠上，以二氯甲烷中10%、25%、50%乙酸乙酯階段梯度溶離來純化獲得標題化合物。

實例362B

N-({3-氯-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例362A替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.34 (br s, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 7H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 7H), 0.94 (m, 6H)。

實例363

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例363A

4-((4'-氟螺[苯并[d][1,3]間二氧雜環戊烯-2,1'-環己烷]-4'-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例350C(495 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加NaH(65%，於礦物油中，320 mg)。攪拌混合物30分鐘，且接著添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(457 mg)。攪拌混合物隔夜。將混合物傾於NH_4Cl水溶液上且用乙酸乙酯(300 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層，且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑後，將殘餘物裝載於矽膠筒上，且用己烷中30%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例363B

4-((1-氟-4-側氧基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例363A(860 mg)於乙醇(30 mL)中之溶液中添加濃HCl(10 mL)且在100℃下攪拌混合物3小時。用固體Na_2CO_3中和混合物，且用二氯甲烷(300 mL)萃取，並用$NaHCO_3$水溶液、水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例363C

4-((4-((2-氰基乙基)(環丙基)胺基)-1-氟環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例363B(200 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中依序添加3-(環丙基胺基)丙腈(64 mg)及三乙醯氧基硼氫化鈉(184 mg)。攪拌混合物隔夜。用二氯甲烷(400 mL)稀釋反應混合物，且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥後，過濾混合物並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例363D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(2-氰基乙基)(環丙基)胺基]-1-氟環己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例363C替代實例1G中之實例1F而製備。^1H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.02 (d, 2 H), 7.51 (m, 3 H), 7.40 (m, 1 H), 7.35 (d, 2 H), 7.04 (d, 2

H), 6.67 (dd, 1 H), 6.39 (d, 1 H), 6.20 (s, 1 H), 4.27 (d, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.88 (m, 3 H), 2.67 (m, 4 H), 2.09 (m, 10 H), 1.49 (m, 9 H), 0.93 (s, 6 H), 0.45 (m, 4 H)。

實例364

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例364A

6-胺基-5-硝基吡啶-3-磺酸

在50℃下加熱含6-胺基吡啶-3-磺酸(20 g)之濃H_2SO_4(80 mL)直至其完全溶解。經20分鐘向此溶液中緩慢添加發煙HNO_3，因而內部溫度不超過55℃。添加完成後，在50℃下加熱反應混合物1小時。冷卻至室溫後，將其傾入150 g冰中。再攪拌混合物1小時。使燒瓶冷卻至0℃，且在0℃下再保持2小時。藉由過濾收集固體，且依序用冷1:1水/乙醇(20 mL)及乙醚(10 mL)洗滌。在真空烘箱中乾燥固體隔夜獲得標題化合物。

實例364B

6-羥基-5-硝基吡啶-3-磺酸

在0℃下用含亞硝酸鈉(1.19 g)之水(8 mL)逐滴處理含實例364A(4.0 g)之HCl水溶液(37%，12 mL)及水(50 mL)。添加完成後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。在回流下加熱混合物2小時。蒸餾除去水，獲得乾殘餘物。殘餘物冷卻

至室溫後，添加1:1乙醇/水溶液(20 mL)。將所得懸浮液冷卻至0℃且在0℃保持1小時。藉由過濾收集固體獲得標題化合物。

實例364C

6-氯-5-硝基吡啶-3-磺醯氯

將實例364B(2.6 g)、PCl_5(5.91 g)及$POCl_3$(10 mL)之混合物在120℃下加熱4小時。初始懸浮液變成澄清溶液。蒸餾除去過量$POCl_3$。冷卻至室溫後，將殘餘物傾入50 g碎冰中。將固體萃取至乙酸乙酯中。再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得粗產物，粗產物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例364D

6-氯-5-硝基吡啶-3-磺醯胺

將含實例364C之四氫呋喃(10 mL)冷卻至-10℃。向此溶液中逐滴添加濃氫氧化銨(0.82 mL)。在-10℃下攪拌溶液10分鐘。在室溫下於壓力下移除溶劑。殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由在矽膠上急驟管柱層析使用己烷中5-50%乙酸乙酯純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例364E

5-硝基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

標題化合物係藉由以實例364D替代實例138D中之4-氟-

3-硝基苯磺醯胺且以(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺替代實例138D中之(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例364F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例364E替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.90-2.27 (m, 12H), 1.58 (dd, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 8H)。

實例365

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例365A

7-(疊氮基甲基)-2-氧雜螺[3.5]壬烷

向250 mL圓底燒瓶中添加含實例351F(350 mg)之四氫呋喃(75.0 mL)，獲得無色溶液。將溶液冷卻至0℃，添加三苯基膦(2.94 g)、偶氮二甲酸二異丙酯(2.18 mL)及疊氮磷

酸二苯酯(2.32 mL)，且在室溫下攪拌反應物30分鐘。濃縮混合物，且藉由常規相急驟管柱層析(Analogix，0-20%己烷/乙酸乙酯)純化殘餘物。

實例365B

2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲胺

向50 mL圓底燒瓶中添加10%鈀/碳(58.7 mg)。用N_2沖洗燒瓶，且添加呈甲醇溶液(10.5 mL)形式的實例365A(400 mg)。接著用H_2(經由氣球)沖洗燒瓶數次且加熱至45℃持續2小時。將反應物冷卻至室溫，通過矽藻土過濾，並藉由旋轉蒸發濃縮濾液。殘餘物不經進一步純化即用於下一步驟中。

實例365C

4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

標題化合物係藉由以實例365B替代實例1F中之1-(四氫哌喃-4-基)甲胺而製備。

實例365D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例365C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H) 11.25-11.49 (m, 1 H) 8.48-8.66 (m, 2 H) 8.03 (d, 1 H) 7.79 (dd, 1 H) 7.41-7.61 (m, 3 H) 7.27-7.40 (m, 2 H) 7.05 (t, 3 H) 6.67 (dd, 1 H)

6.39 (dd, 1 H) 6.18 (d, 1 H) 4.29 (s, 2 H) 4.19 (s, 2 H) 3.17-3.27 (m, 2 H) 2.99-3.14 (m, 4 H) 2.69-2.79 (m, 2 H) 2.09-2.28 (m, 6 H) 2.04 (d, 2 H) 1.95 (s, 2 H) 1.66 (d, 2 H) 1.49-1.61 (m, 1 H) 1.29-1.45 (m, 4 H) 0.93-1.05 (m, 2 H) 0.92 (s, 6 H)。

實例366

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例366A

(4-氰基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

向(4-氰基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之冷(-78℃)溶液中添加二異丙基醯胺鋰(2.0 mL，2 M於庚烷中)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘，隨後添加CH_3I(1 mL)。接著攪拌混合物且使溫度升至室溫。用NH_4Cl水溶液淬滅反應物，且用乙酸乙酯(300 mL)萃取混合物並用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，且對粗物質進行矽膠層析(己烷中40%乙酸乙酯)，獲得標題化合物。

實例366B

4-(胺基甲基)-1-甲基環己烷甲腈

向實例366A(480 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(10 mL)。攪拌混合物3小時。接著在真空下濃縮混合物，且不經進一步純化即直接用於下一步反應中。

實例366C

4-((4-氰基-4-甲基環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-氟-3-硝基苯磺醯胺(362 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加實例366B(250 mg)及N,N-二異丙基乙胺(2 mL)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物，且用水、鹽水洗滌，並且經Na_2SO_4乾燥。過濾並蒸發溶劑，獲得標題化合物。

實例366D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例3J替代實例1G中之實例1E且以實例366C替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.67 (s, 1 H), 11.37 (m, 1 H), 8.59 (m, 2 H), 8.04 (d, 1 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (m, 3 H), 7.34 (d, 2 H), 7.10 (d, 1 H), 7.04 (d, 2 H), 6.68 (dd, 1 H), 6.39 (m, 1 H), 6.19 (s, 1 H), 3.07 (m, 4 H), 2.75 (m, 2 H), 2.17 (m, 7 H), 1.76 (m, 9 H), 1.32 (m, 9 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例367

特戊酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯

此實例係藉由以特戊酸氯甲酯替代實例368中之丁酸氯

甲酯而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ11.72 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.92 (s, 6H)。

實例368

丁酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)胺基}甲酯

將實例37E(500 mg)溶解於乙腈(3.7 mL)中且添加丁酸氯甲酯(77 mg)及Hunig氏鹼(73 mg)。在回流下加熱反應物1天。冷卻並用二甲亞碸(4 mL)稀釋後，藉由製備型HPLC使用250×50 mm C18管柱，且用水中20-100% CH_3CN-0.1%三氟乙酸溶離來純化反應物，獲得呈三氟乙酸鹽形式的產物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 ml)中並用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。有機層經無水Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ11.72 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s,

2H), 2.18 (m, 8H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (t, 3H)。

實例369

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}($^2H_8$)哌嗪-1-基]-*N*-({3-硝基-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例369A

4-[(2,2,3,3,5,5,6,6-$^2H_8$)哌嗪-1-基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲酸甲酯

向40 mL小瓶中添加含實例3H(1.55 g)及哌嗪-d_8(2.040 g)之二甲亞碸(13 mL)。將溶液加熱至85℃持續2.5小時，且接著冷卻至室溫隔夜。將混合物轉移至120 mL燒瓶中並冷卻至5-10℃。添加二氯甲烷(30 mL)，接著經由注射器經5分鐘添加水(10 mL)，維持溫度不超過15℃。分離各層，且用水(4×10-15 mL)洗滌有機層，直至水層之pH值為8-9。通過Na_2SO_4過濾有機層，且用二氯甲烷(5 mL)沖洗並濃縮，獲得標題化合物。

實例369B

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}($^2H_8$)哌嗪-1-基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲酸甲酯

在室溫下向100 mL圓底燒瓶中添加實例369A(3.4 g)、實例290B(1.321 g)及二氯甲烷(3 mL)。向單獨50 mL 3頸圓底燒瓶中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.330 g)及二氯甲烷(12

mL)，獲得漿液。將50 mL圓底燒瓶冷卻至18-20℃後，經由注射器經5分鐘添加哌嗪加合物/醛溶液。三乙醯氧基硼氫化物逐漸溶解，約5分鐘後獲得澄清溶液。再過10分鐘後，溶液變得混濁。16小時後，將反應物冷卻至5-10℃。經5分鐘添加飽和$NaHCO_3$水溶液(12 mL)，維持溫度不超過10℃。分離各層，且用飽和$NaHCO_3$水溶液及10% NaCl(12 mL)洗滌有機層，且接著通過Na_2SO_4過濾並用二氯甲烷(4 mL)沖洗。在旋轉蒸發器上濃縮溶液，且用甲醇(40 mL)追逐濃縮(chase concentrate)。將所得溶液冷卻至5-10℃，並使產物沈澱。在室溫下混合溶液30分鐘，接著過濾並用甲醇(5 mL)沖洗，且使產物風乾。

實例369C

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}($^2H_8$)哌嗪-1-基]-2-(1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基氧基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例369B替代實例15H中之實例15G而製備。

實例369D

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}($^2H_8$)哌嗪-1-基]-*N*-({3-硝基-4-[(四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

向實例369C(2.0 g)、實例1F(1.1 g)及N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.7 g)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加鹽酸1-乙基-3-[3-(二甲基胺基)丙基]-碳化二亞胺(0.8 g)。在室溫下

攪拌反應混合物隔夜。用N,N-二甲基乙烷-1,2-二胺(0.6 g)淬滅反應物，且在室溫下攪拌3小時。用20%乙酸水溶液萃取混合物，且用5% NaCl水溶液洗滌。添加甲醇(2 mL)及乙酸乙酯(18 mL)且藉由過濾收集沈澱物，獲得標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.37 (s, br, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.21-3.30 (m, 4H), 3.00-3.10 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.05-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80-1.93 (m, 1H), 1.55-1.64 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18-1.31 (m, 2H), 0.90 (s, 6H)。

實例370

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺醯基}苯甲醯胺

實例370A

5-胺基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)吡啶-3-磺醯胺

用氫氣球處理實例364E(0.16 g)及5%鈀/碳(0.025 g)於乙醇(5 mL)中之混合物。攪拌反應混合物隔夜。濾出固體。濃縮濾液。藉由在矽膠上急驟層析純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例370B

3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-磺醯胺

用濃H_2SO_4(0.5 mL)處理含實例370A(0.085 g)之水(10 mL)。將溶液冷卻至0℃。向此溶液中逐滴添加含$NaNO_2$(0.023 g)之水(1 mL)。在0℃下攪拌溶液1小時。將反應混合物傾入飽和$NaHCO_3$溶液中，且用乙酸乙酯萃取3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例370C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基磺醯基)苯甲醯胺

此實例係藉由以實例370B替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.19-2.29 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.33-1.41 (m, 6H), 0.93 (s, 2H)。

實例371

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝

基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例371A

6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基)-5-硝基吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例364D替代實例138D中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例376B替代實例138D中之實例138C而製備。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統，使用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5 Å)，用水中20-80%乙腈與0.1% TFA溶離來分離標題化合物。

實例371B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例371A替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.53-10.99 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.76-6.61 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.24 (dd, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.37 (ddd, 11H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例372

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例372A

4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

向4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.00 g)中添加HCl(4.0 M，於二噁烷中，4.54 mL)。1小時後，濃縮反應物且在高度真空下乾燥。將所得固體溶解於二氯甲烷(5 ml)中且用三乙醯氧基硼氫化鈉(1.155 g)及氧雜環丁烷-3-酮(0.262 g)處理並攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL)淬滅反應物，且萃取至二氯甲烷(2×25 mL)中。有機層經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。用0.5%-3.75%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經40分鐘(流量=每分鐘30 mL)進行矽膠層析(Reveleris 80 g)獲得標題化合物。

實例372B

(4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲醇

在0℃下向實例372A(0.59 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.80 mL)。自冰浴中移出反應物，且升溫至室溫。藉由依序逐滴添加0.6 mL水及0.2 ml 2 N NaOH水溶液淬滅反應物。通過矽藻土過濾反應物，且用乙酸乙酯(50 mL)沖洗。濃縮有機物且裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上，並使用0.75%-7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離經30分

鐘(流量=每分鐘40 mL)，獲得標題化合物。

實例372C

5-溴-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例372B替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例36A替代實例24A中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺而製備。

實例372D

5-氰基-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例372C替代實例36C中之實例36B而製備。

實例372E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-氰基-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例372D替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (300 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.37-6.22 (m, 2H), 4.65-4.40 (m, 6H), 3.58 (s, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.84-2.59 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 1.96 (d, 6H), 1.41 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例373

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯胺

實例373A

嗎啉-4-甲醯胺

在45℃下攪拌嗎啉-4-羰基氯(2.0 g)於甲醇(10 mL)中及7 N NH_3之甲醇溶液(5 mL)中之溶液隔夜。濃縮混合物獲得固體，在真空下乾燥固體。

實例373B

N-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基)嗎啉-4-甲醯胺

此實例係藉由以實例373A替代實例24A中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇而製備。

實例373C

N-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基)嗎啉-4-甲醯胺

此實例係藉由以實例373B替代實例130D中之實例130C而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.67 (m, 4H),3.58 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例374

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲氧基甲基)環己基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例374A

(4,4-二乙氧基環己基)甲醇

將含根據文獻程序(*European Journal of Organic Chemistry*, 2008, 5, 895)合成之4,4-二乙氧基環己烷甲酸乙酯(6.67 g)之四氫呋喃(60 mL)在0℃下用2 M氫化鋰鋁之四氫呋喃(14.5 mL)溶液處理1小時。緩慢添加水(3 mL)以淬滅反應物。濾出沈澱物且用乙酸乙酯洗滌。經Na_2SO_4乾燥濾液，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例374B

1,1-二乙氧基-4-(甲氧基甲基)環己烷

用NaH(394 mg)處理含實例374A(665 mg)之四氫呋喃(20 mL)30分鐘，且接著緩慢添加CH_3I(0.267 mL)。攪拌所得混合物隔夜，且用數滴水淬滅反應物。濃縮混合物且將殘餘物懸浮於水中，並用二氯甲烷萃取。有機層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析純化殘餘物，且用二氯甲烷中0-15%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例374C

4-(甲氧基甲基)環己酮

將含實例374B(2.2 g)之水(3 mL)與乙酸(12 mL)之混合物

在65℃下加熱2小時。濃縮反應混合物。將殘餘物與水及飽和$NaHCO_3$水溶液混合，且用二氯甲烷萃取。二氯甲烷層經Na_2SO_4乾燥，過濾並濃縮，獲得標題化合物。

實例374D

4-(甲氧基甲基)環己烷甲腈

向實例374C(1.18 g)及甲苯磺醯基甲腈(2.268 g)於二甲氧基乙烷(3 mL)及無水乙醇(0.1 mL)中之冷(-10℃)溶液中添加(以小份)第三丁醇鉀(2.235 g)。在<5℃下繼續攪拌反應混合物30分鐘，升溫至室溫，在35℃下加熱30分鐘，且接著在室溫下加熱2小時。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於水-鹽水中，並用二氯甲烷萃取。藉由急驟層析純化二氯甲烷層，且用二氯甲烷中5%乙酸乙酯溶離，獲得標題化合物。

實例374E

(4-(甲氧基甲基)環己基)甲胺

向實例374D(460 mg)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液中緩慢添加2 M氫化鋰鋁之四氫呋喃(2.252 mL)溶液。在室溫下攪拌反應混合物1小時，回流1小時並冷卻。添加2 ml 2 M NaOH水溶液及水(5 mL)。濾出固體並用乙醚洗滌。濃縮濾液。將殘餘物與二氯甲烷(50 mL)混合，且所得混合物經Na_2SO_4乾燥並濃縮，獲得標題化合物。

實例374F

4-((4-(甲氧基甲基)環己基)甲基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

攪拌含實例374E(450 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(693

mg)之四氫呋喃(10 mL)隔夜。濃縮反應混合物且將殘餘物懸浮於CH_3CN、甲醇與水之混合物中。收集沈澱物，用水洗滌並乾燥，獲得標題化合物。

實例374G

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-(甲氧基甲基)環己基)甲基胺基)-3-硝基苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係如實例11D中所述使用實例374F替代實例11B而製備。^{1}H NMR (400 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.53-8.61 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.18-3.27 (m, 5H), 3.04-3.14 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.11-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.33-1.63 (m, 7H), 0.84-1.05 (m, 9H)。

實例375

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例375A

1-(噻唑-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯

在100℃下加熱哌啶-4-甲酸甲酯(2.045 g)、2-溴噻唑(1.64 g)及Cs_2CO_3(5.86 g)於二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合

物隔夜。冷卻至室溫後，將反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層3次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾並濃縮。藉由急驟層析在矽膠上純化殘餘物，獲得標題化合物。

實例375B

(1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲醇

此實例係藉由以實例375A替代實例339B中之實例339A而製備。

實例375C

5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例375B替代實例36B中之(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且以實例40A替代實例36B中之實例36A而製備。

實例375D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

此實例係藉由以實例375C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 2.98-3.10 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82-

1.86 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例376

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例376A

(4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

將(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)之溶液溶解於四氫呋喃(20 mL)中且冷卻至-78℃。逐滴添加溴化甲基鎂(4.40 mL)。在-78℃下攪拌反應物2小時，接著升溫至0℃並攪拌30分鐘。用水(10 mL)淬滅所得懸浮液，用乙醚(50 mL)稀釋，用氯化銨(25 mL)洗滌，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾並濃縮。使用5%-50%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度溶離經30分鐘(流量=每分鐘60 mL)進行矽膠層析(Reveleris 80 g)獲得呈順式異構體與反式異構體之約2:1混合物形式的標題化合物。

實例376B

4-(胺基甲基)-1-甲基環己醇

向實例376A(0.75 g)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中依序添加數滴水及三氟乙酸(1.19 mL)，且在室溫下攪拌反應物。攪拌2小時後，再添加三氟乙酸(0.5 mL)。再過4小時後，濃縮反應物且在高度真空下乾燥。所得油狀固體在音波處理下用乙醚濕磨。過濾並用乙醚洗滌，獲得呈三氟乙

酸鹽及順式異構體與反式異構體之混合物形式的標題化合物。

實例376C

6-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基)-5-硝基吡啶-3-磺醯胺

此實例係藉由以實例364D替代實例138D中之4-氟-3-硝基苯磺醯胺且以實例376B替代實例138D中之(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺而製備。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統使用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5 Å)，用水中20-80%乙腈與0.1% TFA溶離來分離標題化合物。

實例376D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

此實例係藉由以實例376C替代實例11D中之實例11B而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.33 (m, 6H), 1.96 (s, 1H), 1.34-1.59 (m, 9H), 1.17-1.24 (m, 2H), 1.07 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例377

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例378D替代實例1G中之實例1E且以實例337M替代實例1G中之實例1F而製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.20 (m, 5H), 3.06 (t, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.86 (m, 5H), 1.69 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (m, 5H)。

實例378

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺

實例378A

2-氯-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯甲醛

在-10℃下用$POCl_3$(1.426 mL)逐滴處理含二甲基甲醯胺(1.298 mL)之二氯甲烷(2.0 mL)，獲得無色溶液。攪拌混合物5分鐘，且接著升溫至室溫並攪拌30分鐘。將溶液冷

卻至-10℃，用4-甲氧基-4-甲基環己酮(1.74 g)之二氯甲烷(2.5 mL)溶液逐滴處理，且在環境溫度下攪拌4小時。將反應混合物傾於冰與25%乙酸鈉水溶液之混合物上。冰熔化後，將反應混合物傾入分液漏斗中且用乙醚(4×125 mL)萃取。用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌乙醚萃取物，乾燥($MgSO_4$)，過濾並濃縮。在矽膠上以己烷中0-5%乙酸乙酯作為溶離劑層析濃縮物。

實例378B

2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯甲醛

在裝備有磁攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中組合實例378A(1.55 g)、4-氯苯基硼酸(1.542 g)、$PdOAc_2$(0.055 g)、K_2CO_3(2.84 g)及溴化四丁基銨(2.65 g)。添加水(9.13 mL)。用氮氣沖洗小瓶，封蓋且在45℃下攪拌14小時。使反應混合物冷卻至室溫，且分配於鹽水與乙醚之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，通過矽藻土塞過濾，濃縮並在矽膠上以己烷中5-20%乙酸乙酯作為溶離劑層析。

實例378C

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

標題化合物係藉由以實例378B替代實例1A中之4'-氯聯苯-2-甲醛且以實例15F替代實例1A中之哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備，例外之處在於向反應混合物中添加少量DMSO。

實例378D

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯

基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

標題化合物係藉由以實例378C替代實例15H中之實例15G來製備。

實例378E

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基胺基)苯基磺醯基)苯甲醯胺

標題化合物係藉由以實例378D替代實例1G中之實例1E來製備。^{1}H NMR (500 MHz, 吡啶-d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.97 (dd, 2H), 3.30 (td, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.15 (m, 2H), 3.06 (t, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.81 (m, 2H), 1.63 (m, 1H), 1.57 (dd, 2H), 1.32 (m, 2H), 1.21 (s, 3H)。

I476195

公告本

發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※ 申請案號： 99116922

※ 申請日： 99-05-26 ※IPC 分類：C07D; A61K; A61P

C07D 471/04
A61K 31/437
A61P 35/00

一、發明名稱：（中文/英文）

用於治療癌症及免疫及自體免疫疾病之細胞凋亡誘發劑

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

二、中文發明摘要：

本發明揭示一種抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之活性的化合物、含有該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法。

三、英文發明摘要：

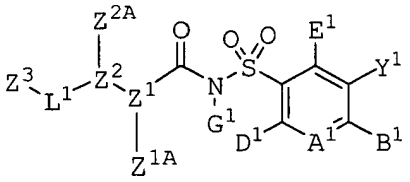
Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-2 proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which is expressed anti-apoptotic Bcl-2 protein.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

公告本

103. 10. 22

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物或其治療上可接受之鹽，其係為4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲醯胺或其治療上可接受之鹽。

2. 一種醫藥組合物，其包含賦形劑及如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽。

3. 如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽，其係用於治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。

4. 一種如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽之用途，其係用於製備用以治療患者之膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴球性白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞來源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌之藥物。