



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 103562202 B

(45)授权公告日 2016.09.14

(21)申请号 201280017060.3

(22)申请日 2012.01.24

(65)同一申请的已公布的文献号

申请公布号 CN 103562202 A

(43)申请公布日 2014.02.05

(30)优先权数据

61/436,077 2011.01.25 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2013.09.24

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2012/022315 2012.01.24

(87)PCT国际申请的公布数据

W02012/103059 EN 2012.08.02

(73)专利权人 密执安大学评议会

地址 美国密执安州

(72)发明人 S.王 H.周 J.陈 A.阿圭拉

J.L.米赫 D.孙 C-Y.杨 L.刘

L.白 D.麦克伊彻姆 J.斯塔基

X.李

(74)专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 张萍 李炳爱

(51)Int.Cl.

C07D 403/10(2006.01)

C07D 403/14(2006.01)

A61K 31/496(2006.01)

A61P 35/00(2006.01)

(56)对比文件

W0 2010/010154 A1,2010.01.28,权利要求1,说明书实施例1-38.

W0 2010/010154 A1,2010.01.28,权利要求1,说明书实施例1-38.

W0 2007/061923 A2,2007.05.31,全文.

CN 101039662 A,2007.09.19,全文.

审查员 郭晓赞

权利要求书38页 说明书167页

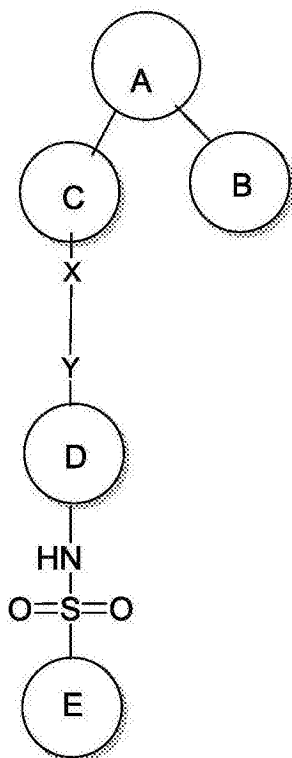
(54)发明名称

BCL-2/BCL-XL抑制剂和使用它们的治疗方法

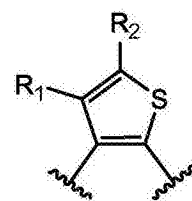
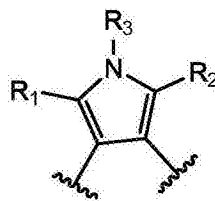
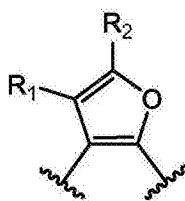
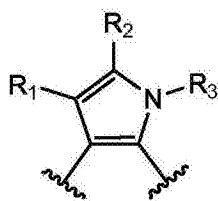
(57)摘要

披露了Bcl-2/Bcl-xL的抑制剂和含有这些抑制剂的组合物。还披露了在其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病和病症(像癌症)的治疗中使用这些Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的方法。

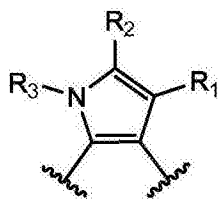
1. 一种具有以下结构式的化合物：



其中 A 为



或



其中 R₃ 为 H、C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基；R₁ 和 R₂ 独立地为 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环

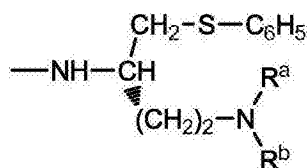
基、CO₂R'、CONR'R'' 或 CONR'SO₂R''，R' 和 R'' 独立地为 H、C₁₋₁₀ 烷基、C₃₋₈ 环烷基、C₁₋₃ 亚烷基杂环烷基，其中所述杂环烷基是总计 5 至 10 个原子的单环脂肪族环，这些原子中的 1—5 个原子独立地选自氮、氧和硫，其余的原子为碳；

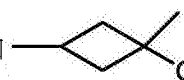
B 为任选被一个或多个卤素基团取代的苯基；

C 是任选被一个或两个选自卤素和 C₁₋₃ 烷基的取代基取代的苯基；

D 是任选被卤素、C₁₋₁₀ 烷基或 C₃₋₈ 环烷基取代的苯基；

E 是苯基，其在 SO₂ 基团的间位上被 NO₂ 或 SO₂CF₃ 取代，且/或在 SO₂ 基团的对位上被



取代，其中 R^a 和 R^b 单独地是 H、甲基、和 , 或 R^a 和 R^b 一起

形成 、、、、、
、、或 ；

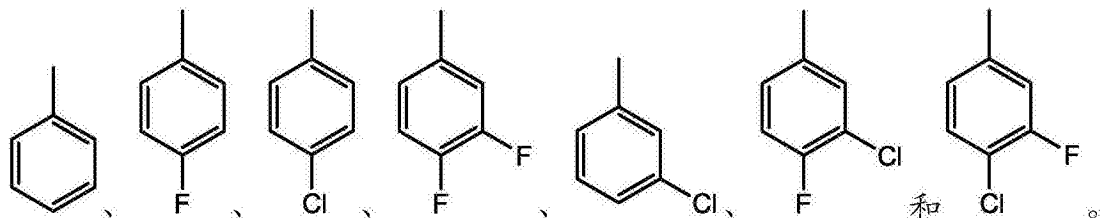
并且,X和Y一起形成或;

或其一种药学上可接受的盐。

2.如权利要求1所述的化合物,其中环A选自咪喃基、噻吩基和吡咯基;且环B、C、和D为苯基。

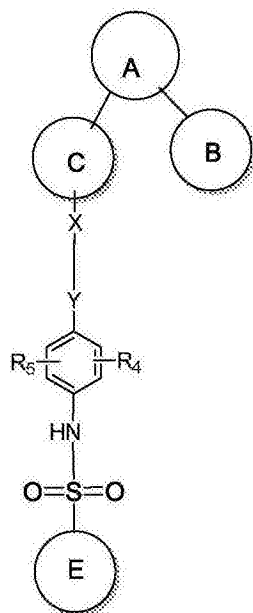
3. 如权利要求1所述的化合物, 其中环B是苯基。

4.如权利要求1所述的化合物,其中环B选自下组,该组由以下各项组成:



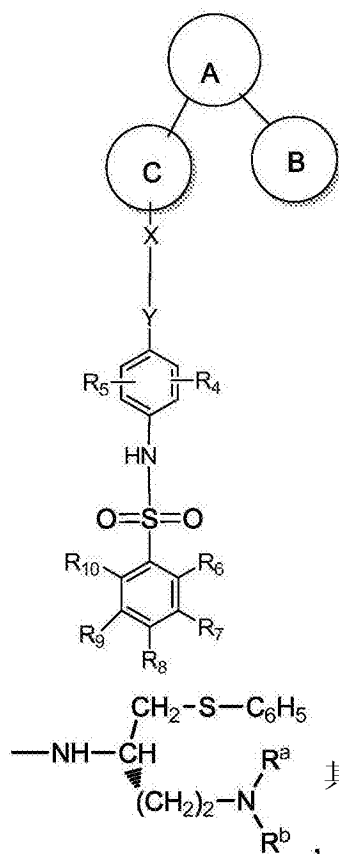
5. 如权利要求1所述的化合物, 其中环A选自  和 。

6. 如权利要求1所述的化合物, 具有以下结构:



其中R₄和R₅独立地选自H、卤素、C₁₋₁₀烷基和C₃₋₈环烷基。

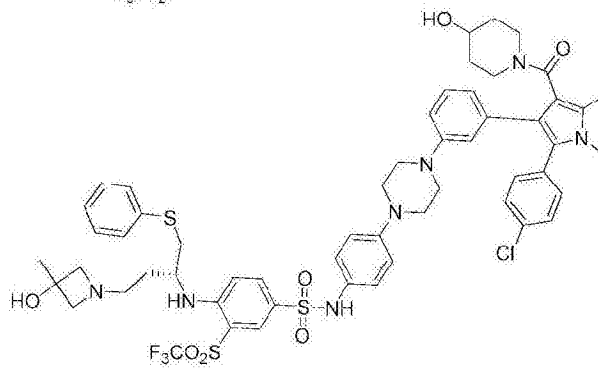
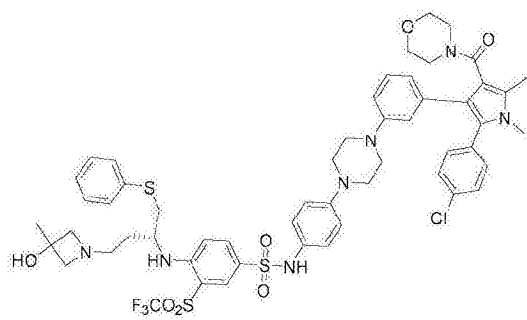
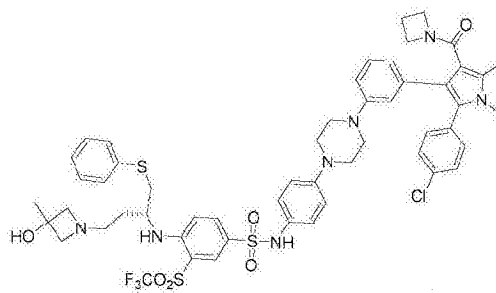
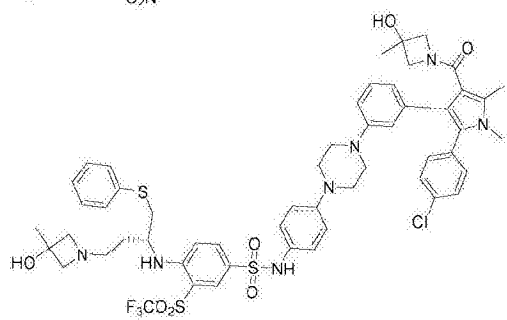
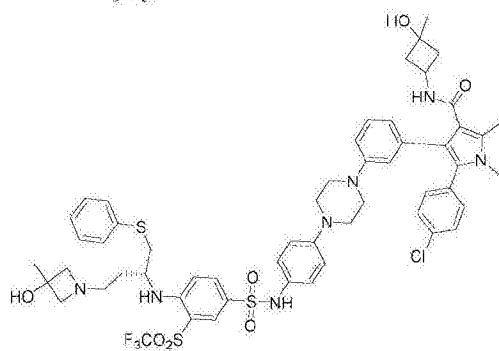
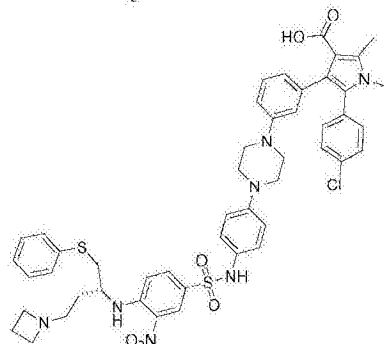
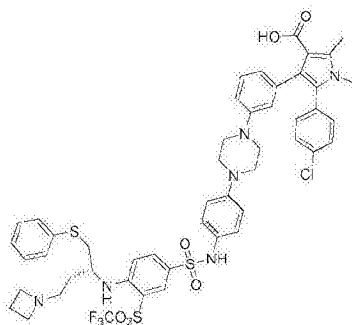
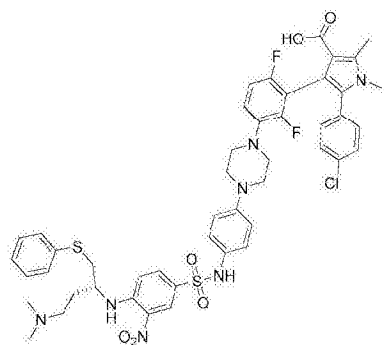
7.如权利要求6所述的化合物,具有以下结构:

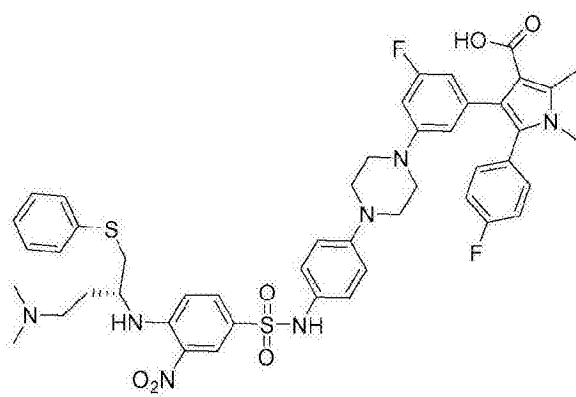
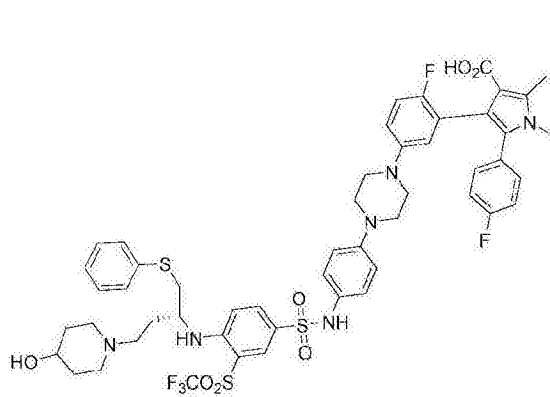
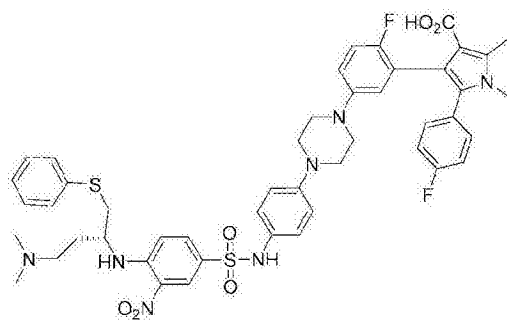
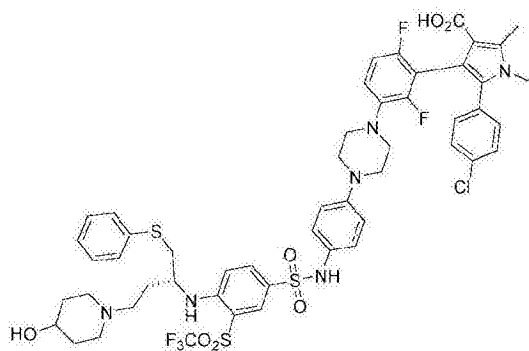
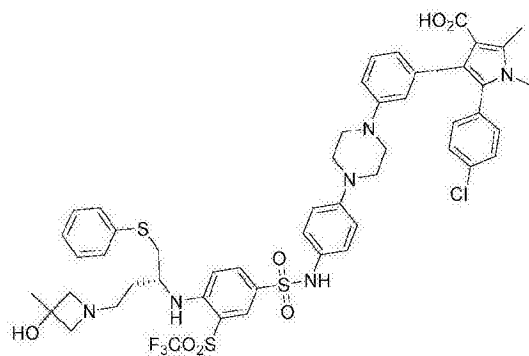
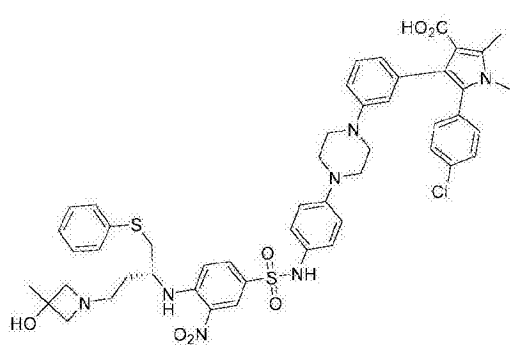
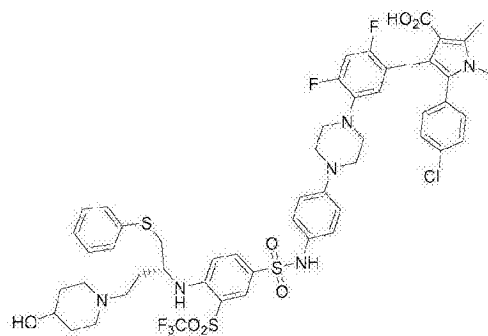
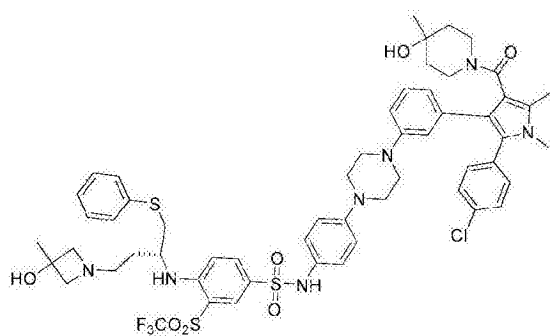


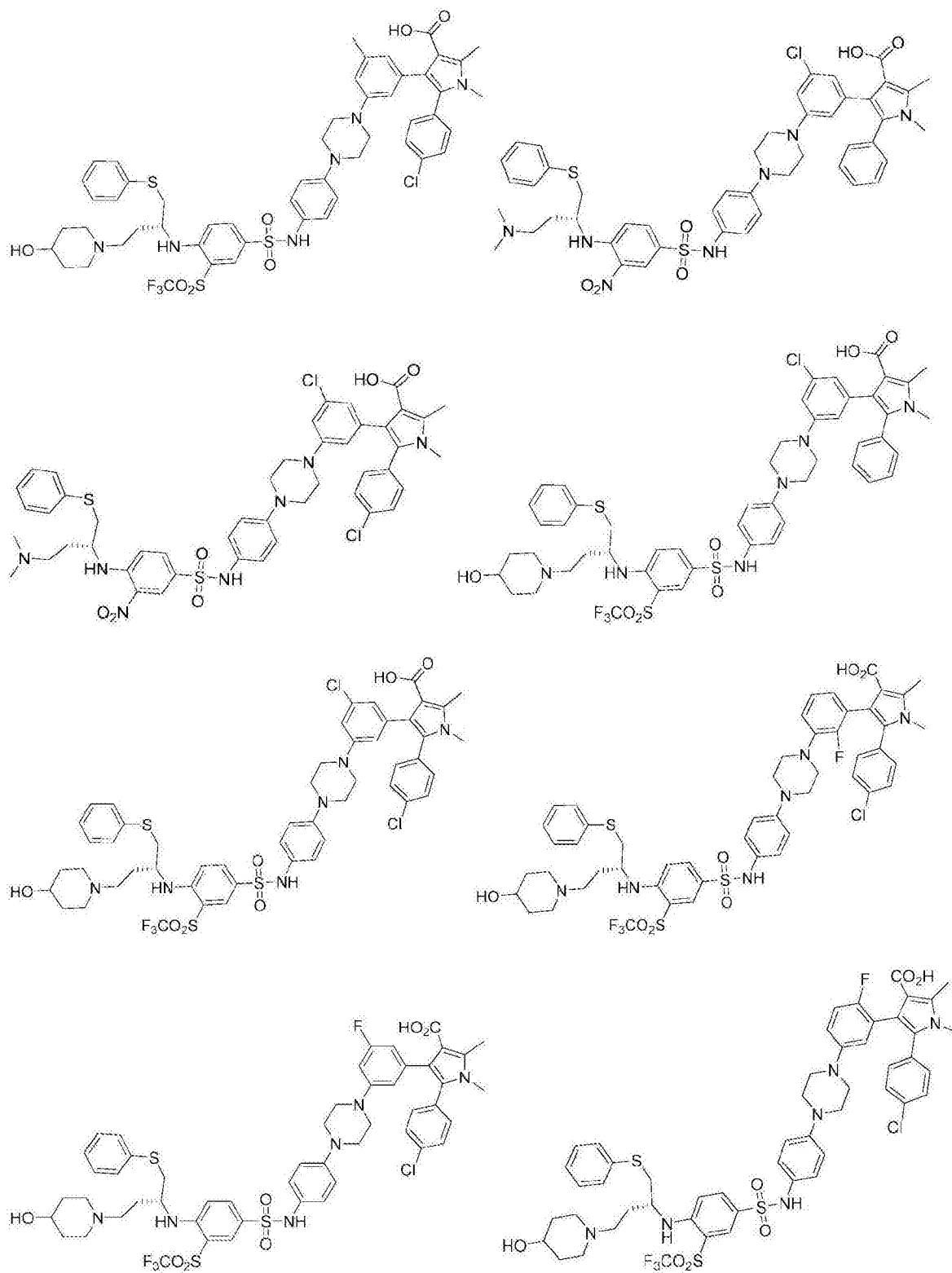
其中 R_6 和 R_{10} 是 H; R_7 和 R_9 独立地为 NO_2 或 SO_2CF_3 ; R_8 为

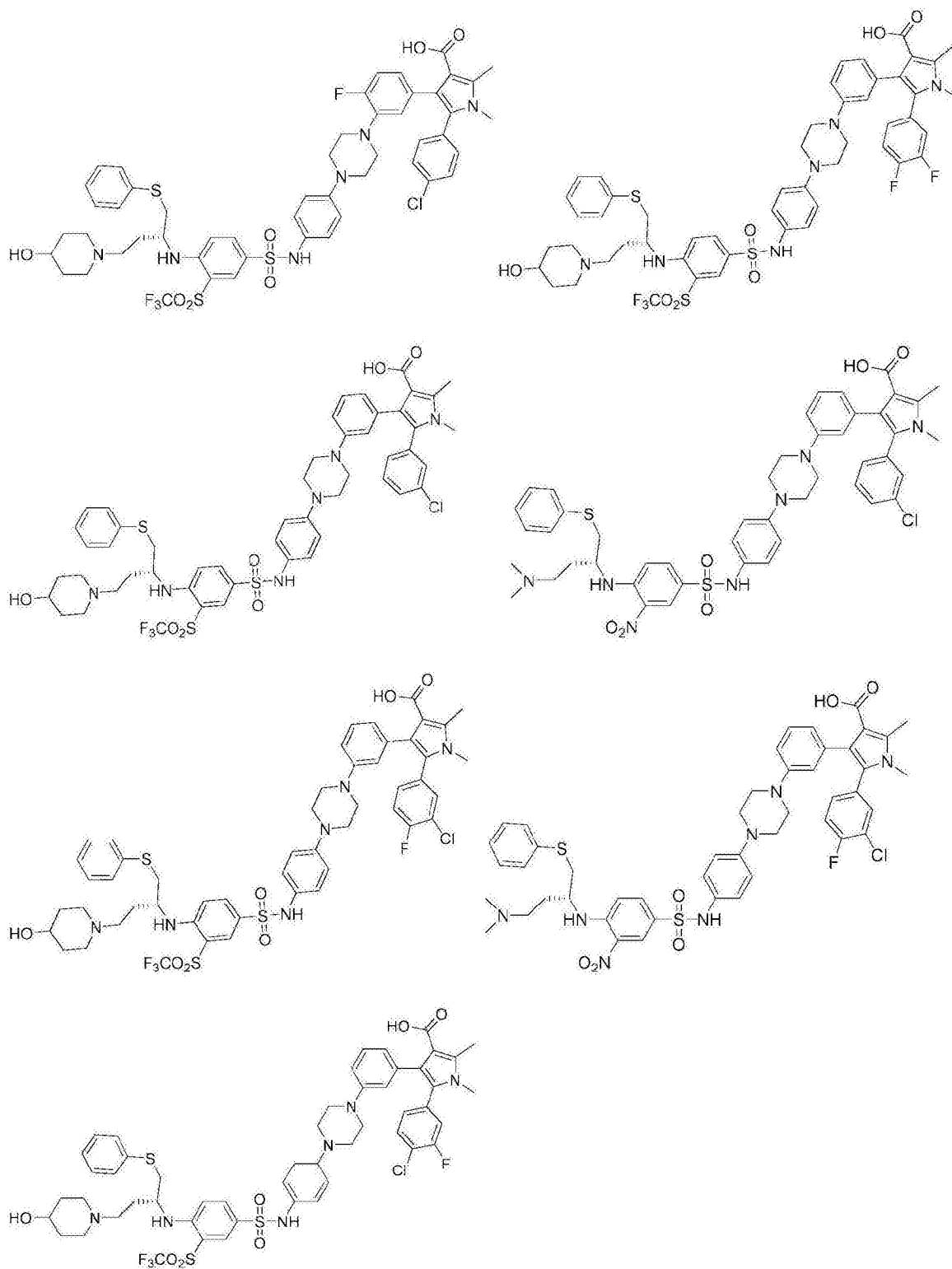
其中 R^a 和 R^b 如权利要求 1 所定义。

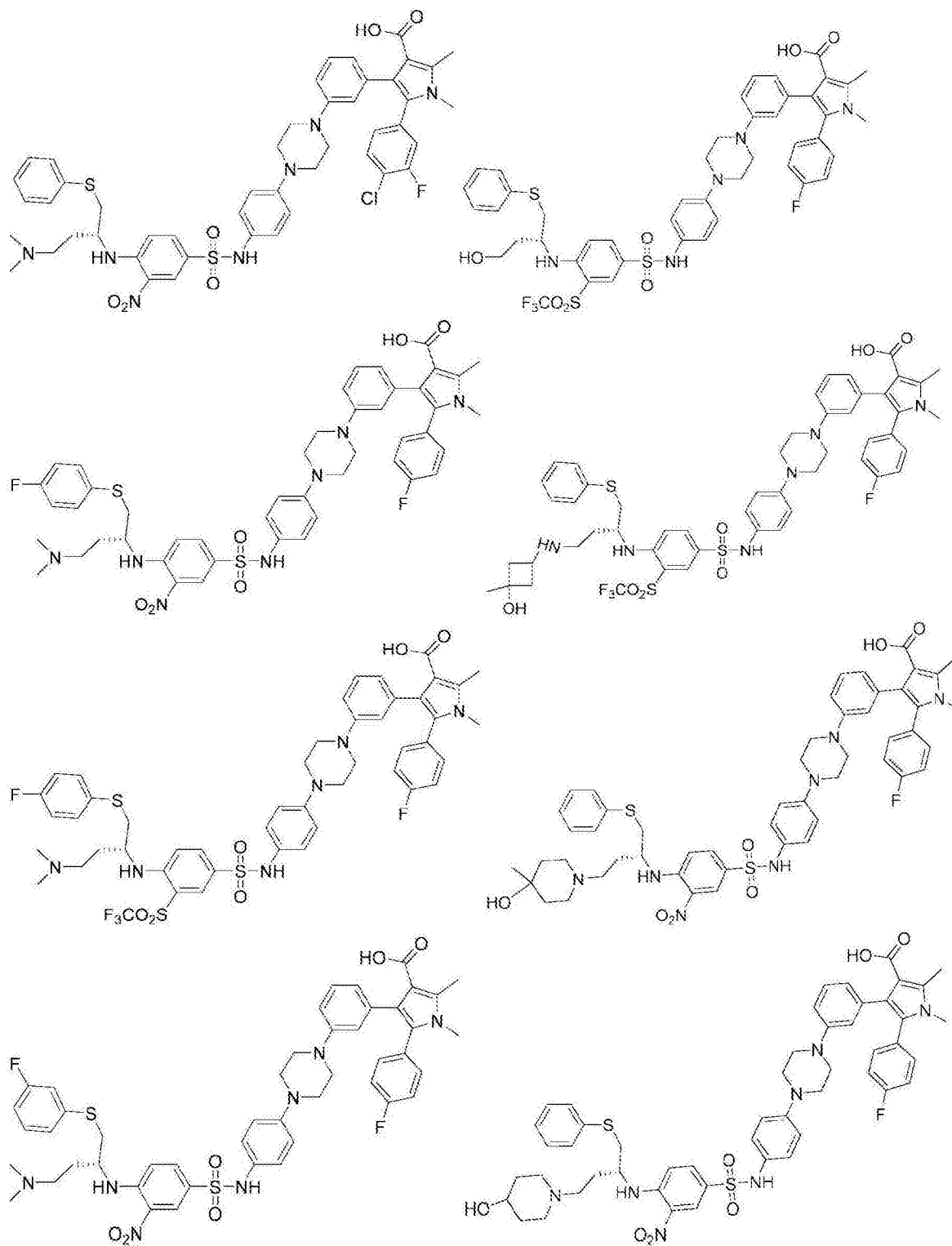
8. 具有选自以下结构的化合物:

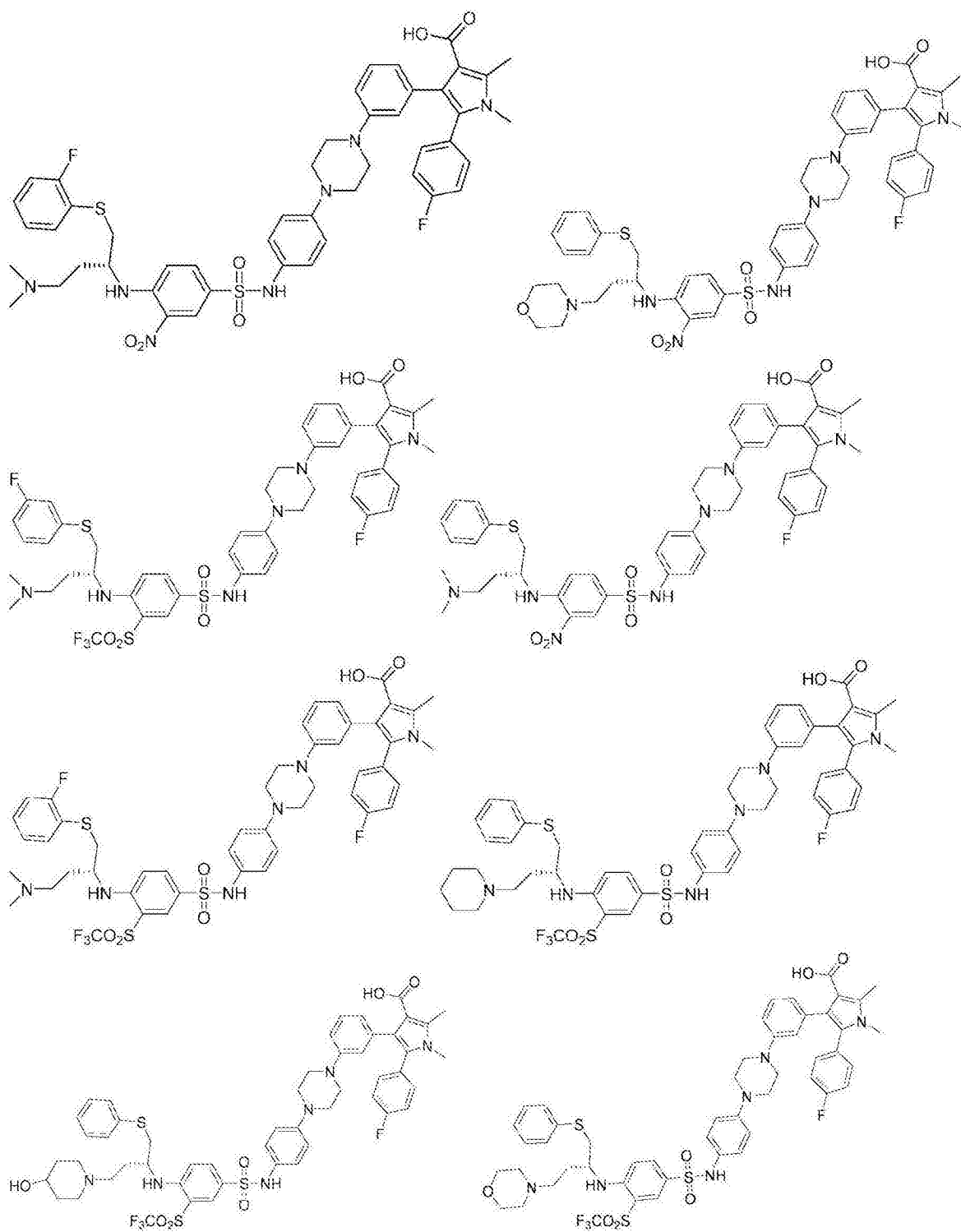


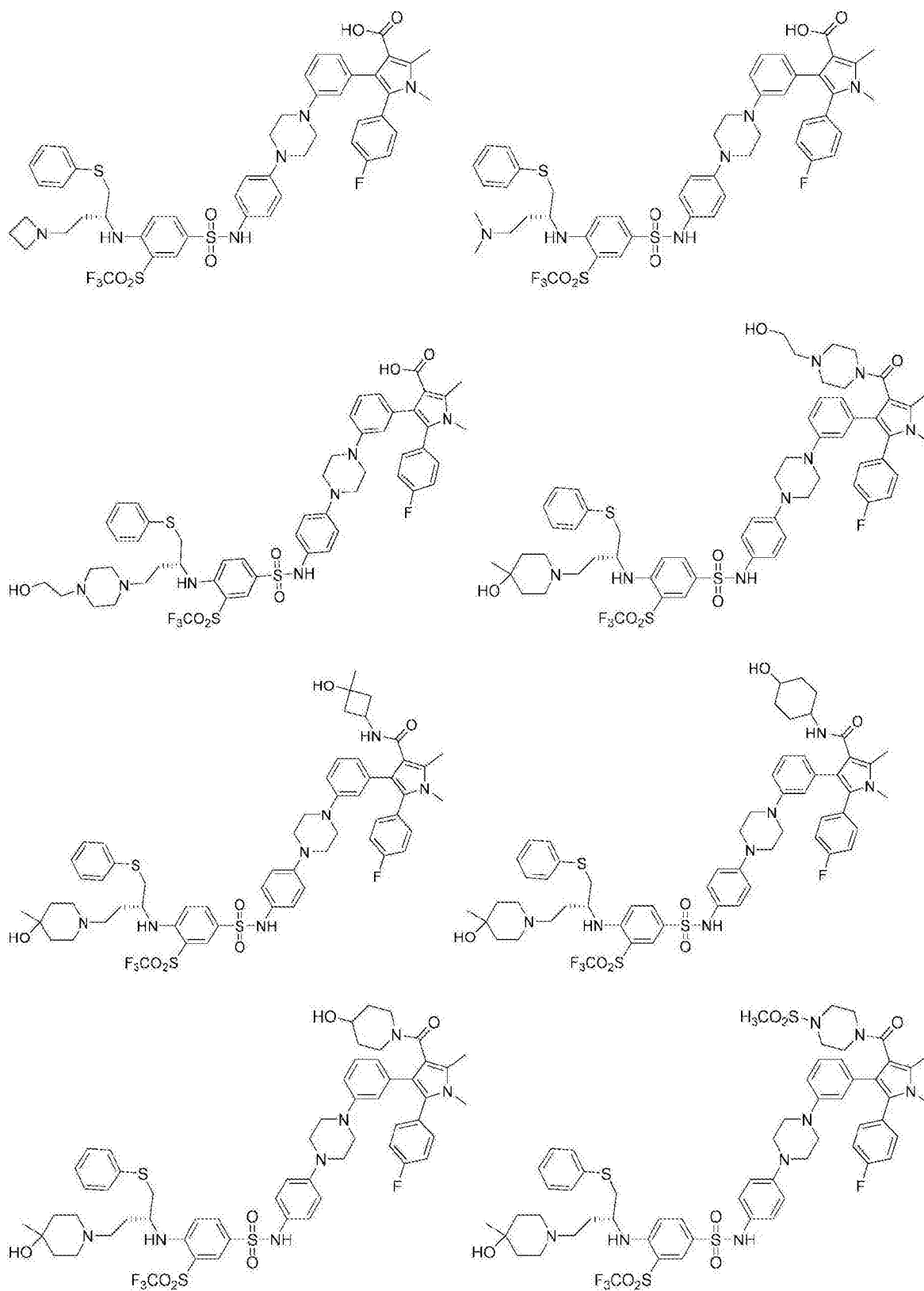


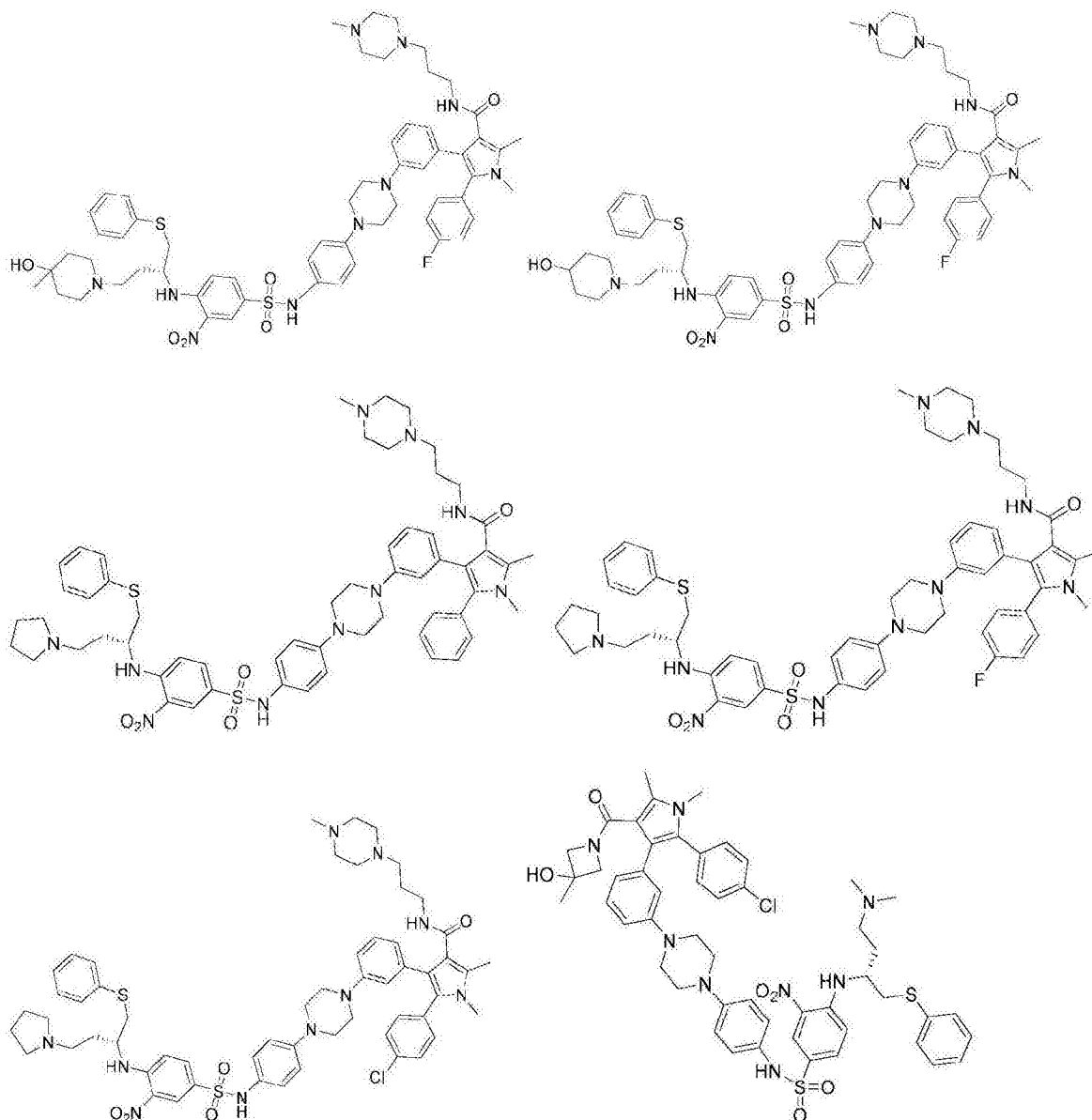


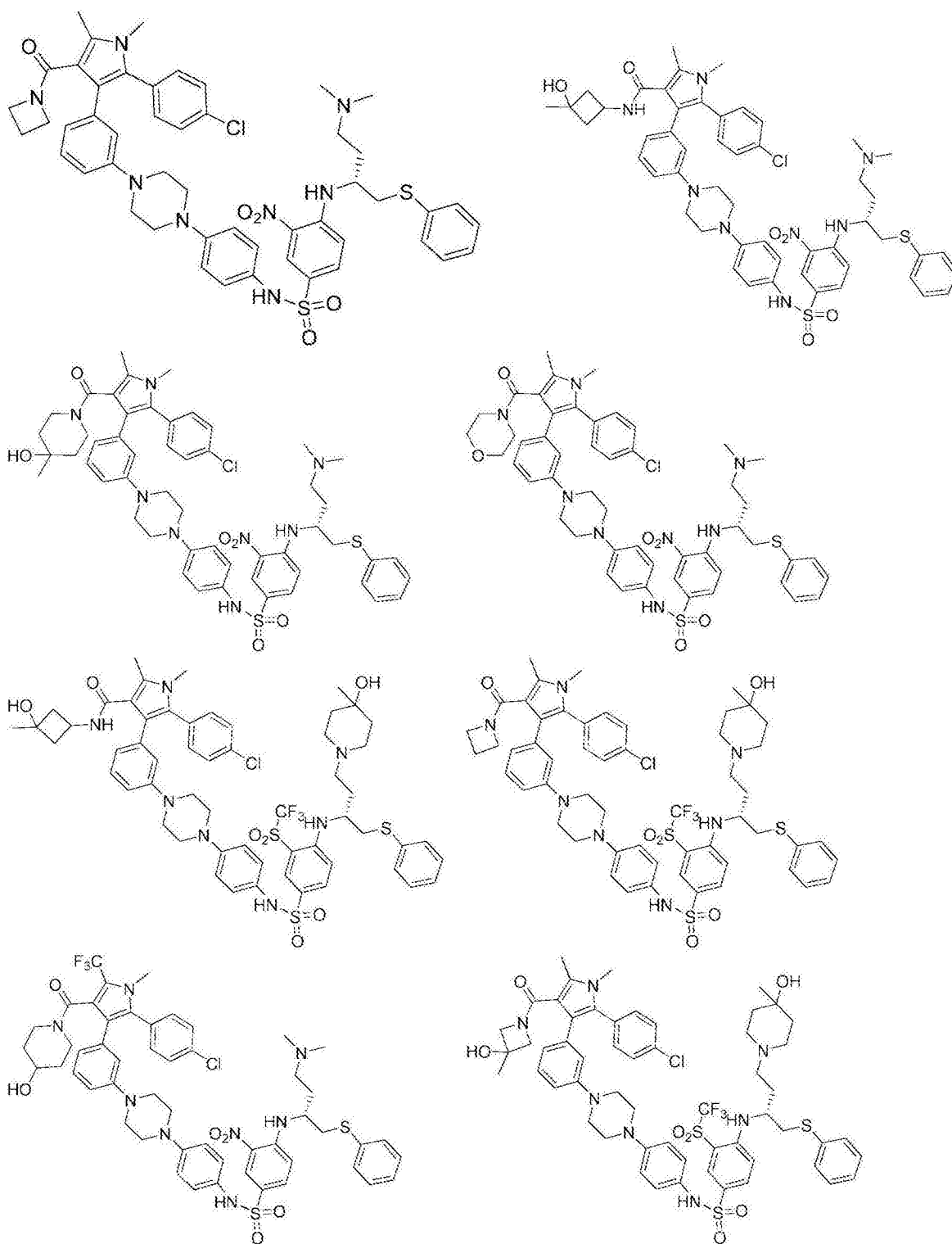


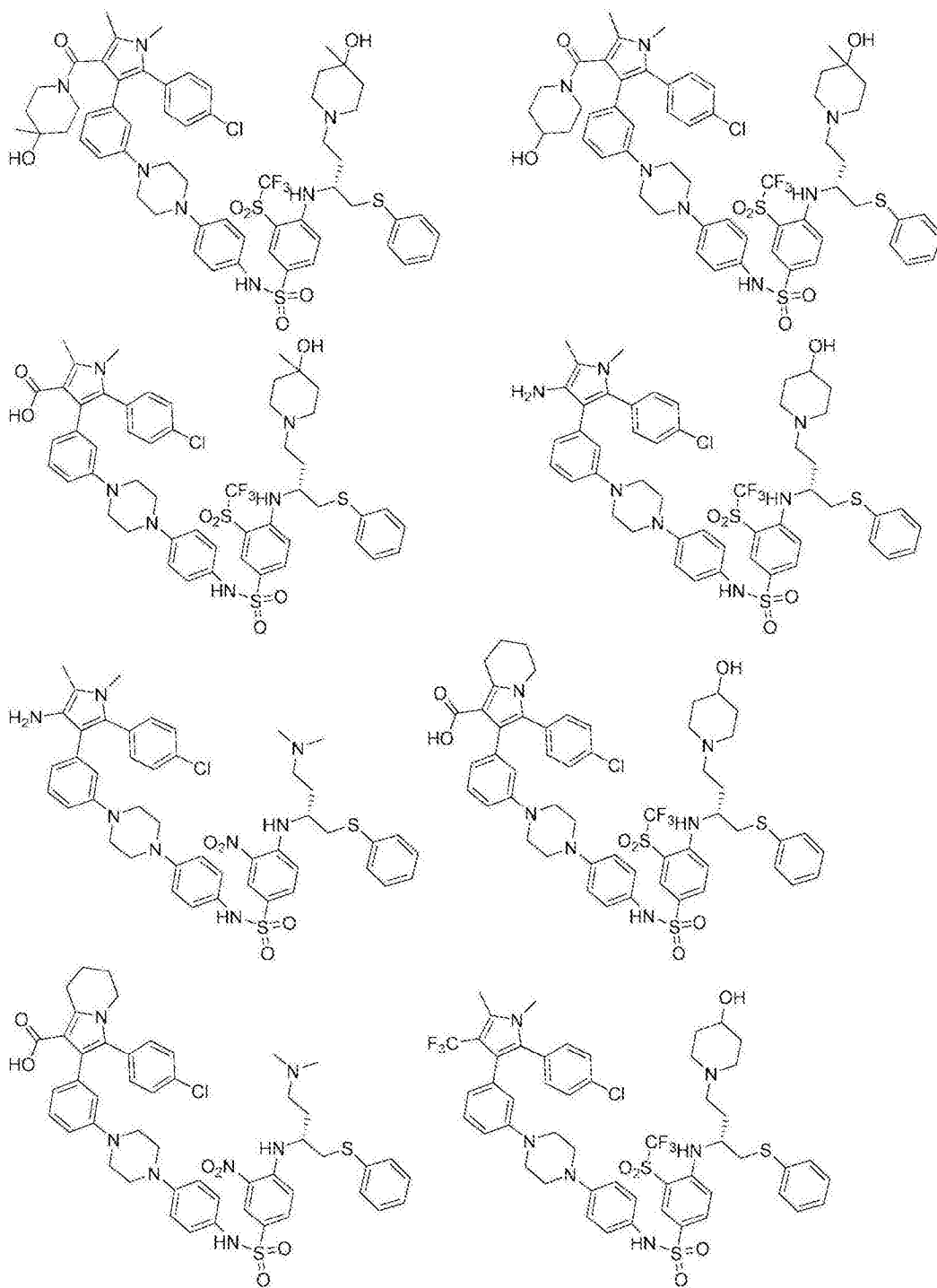


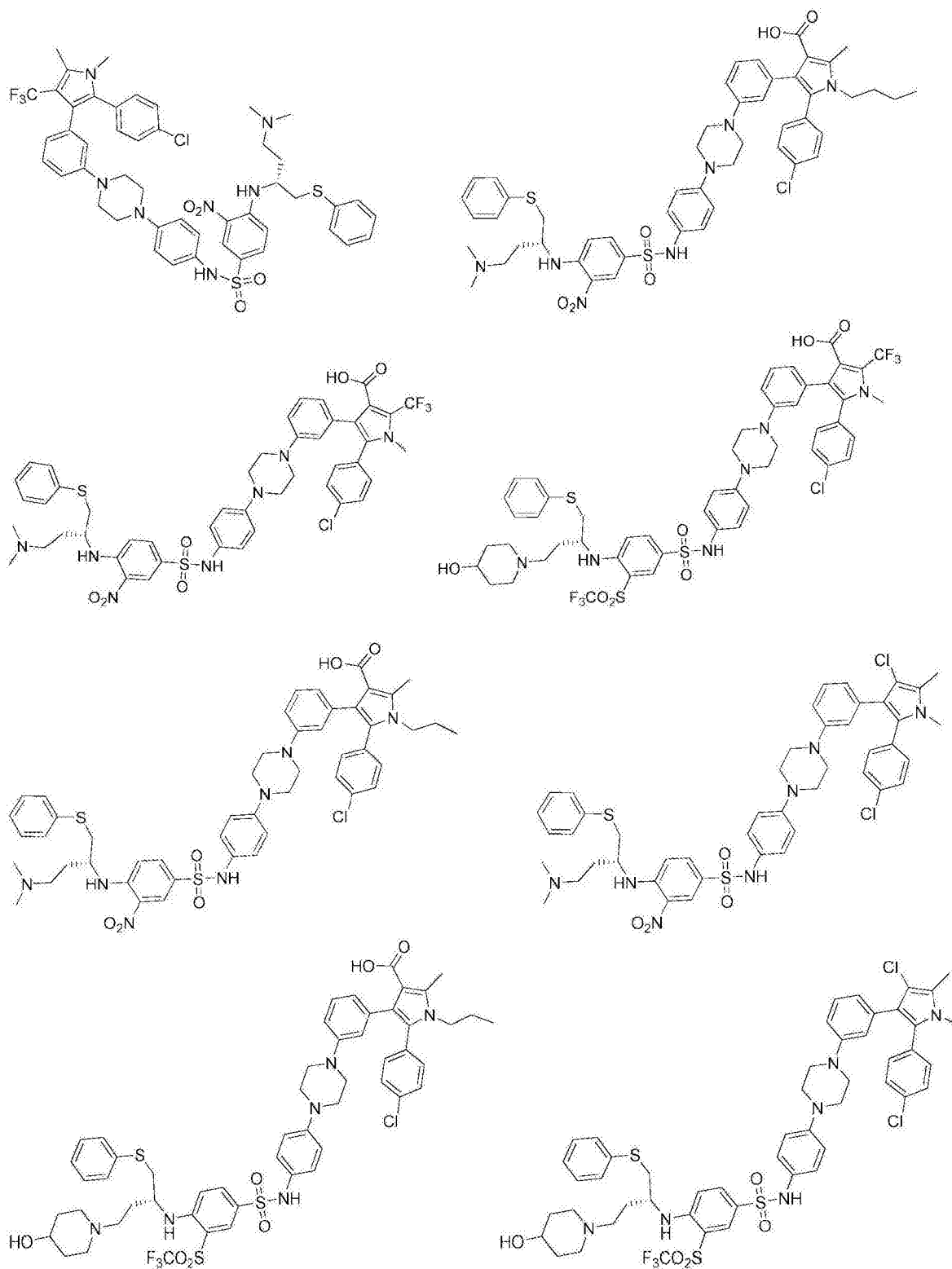


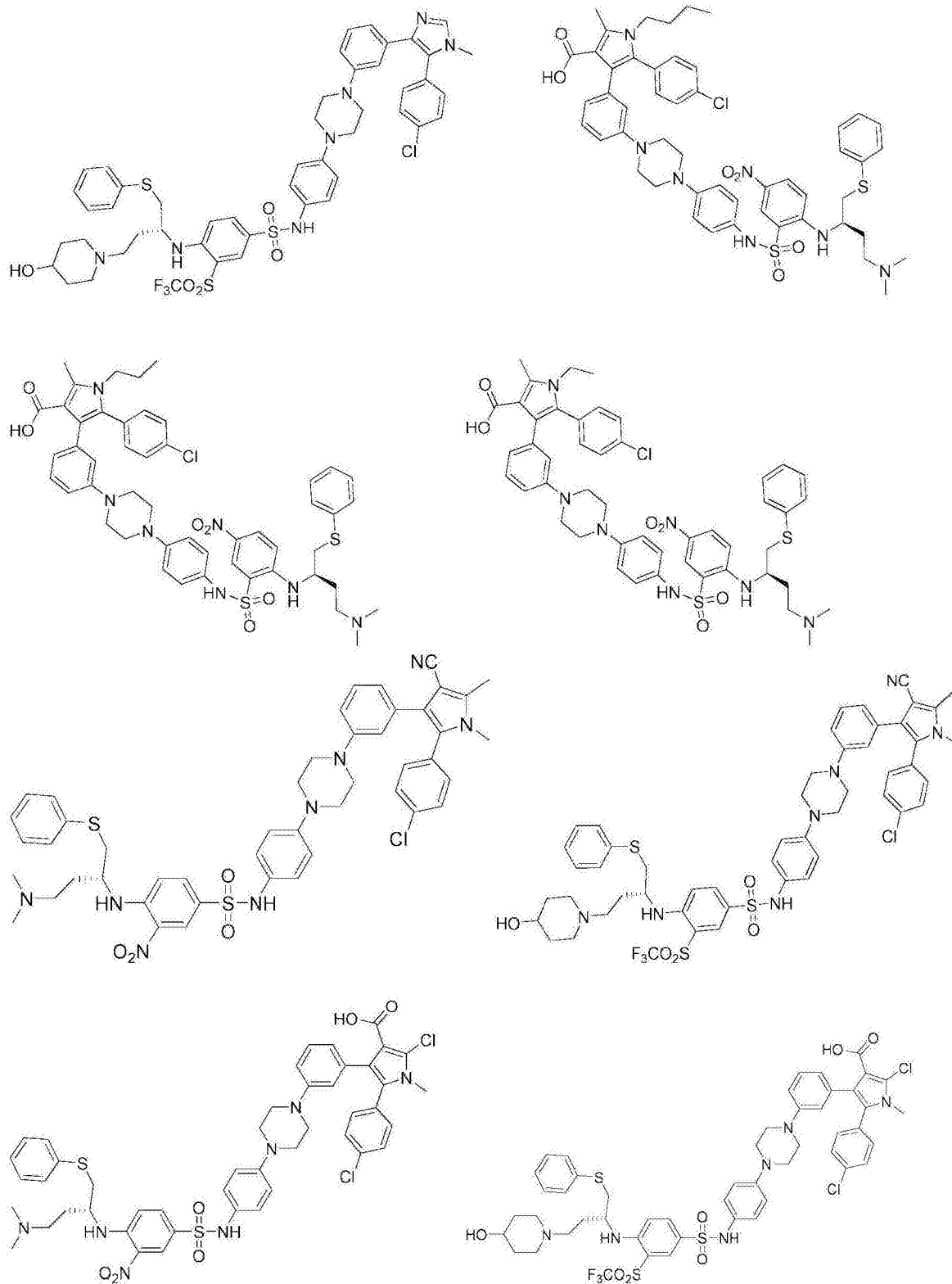


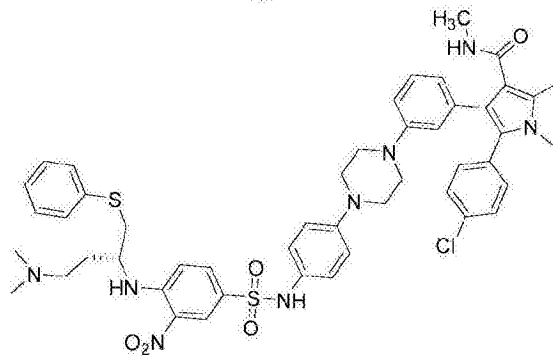
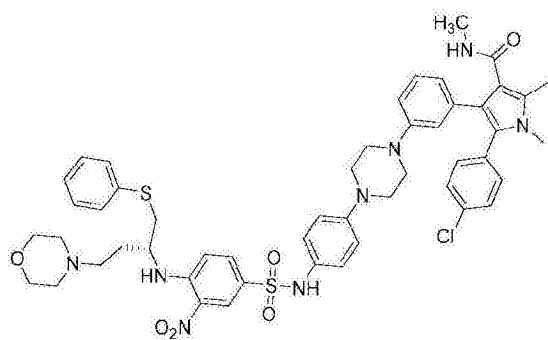
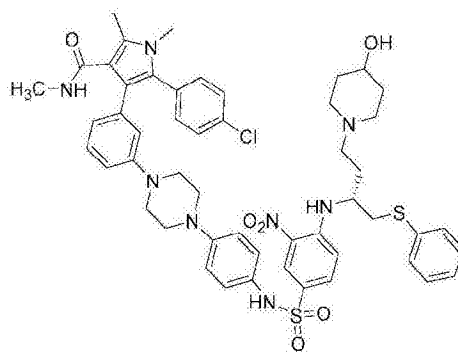
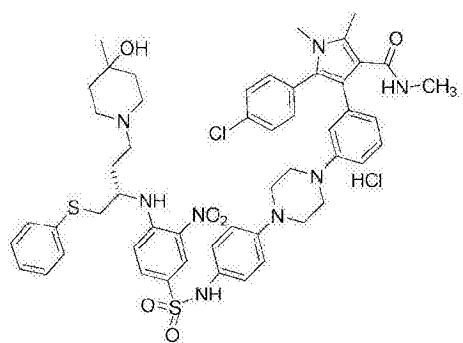
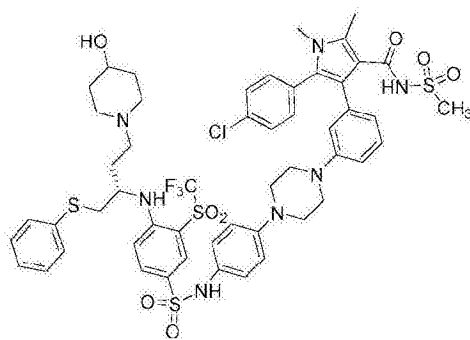
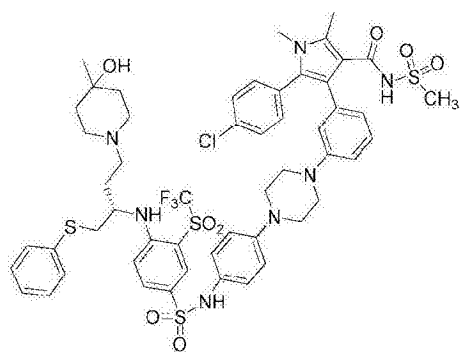


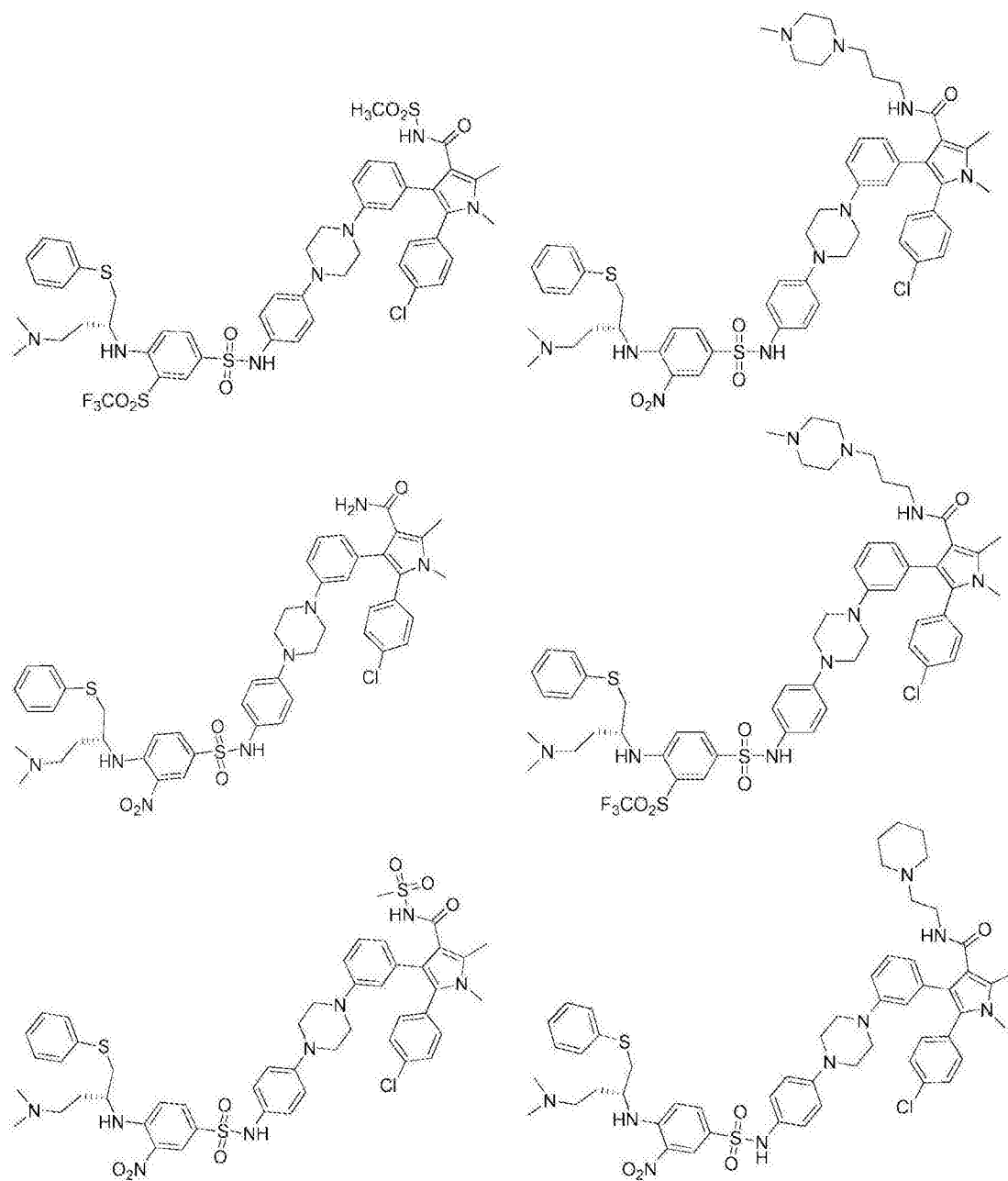


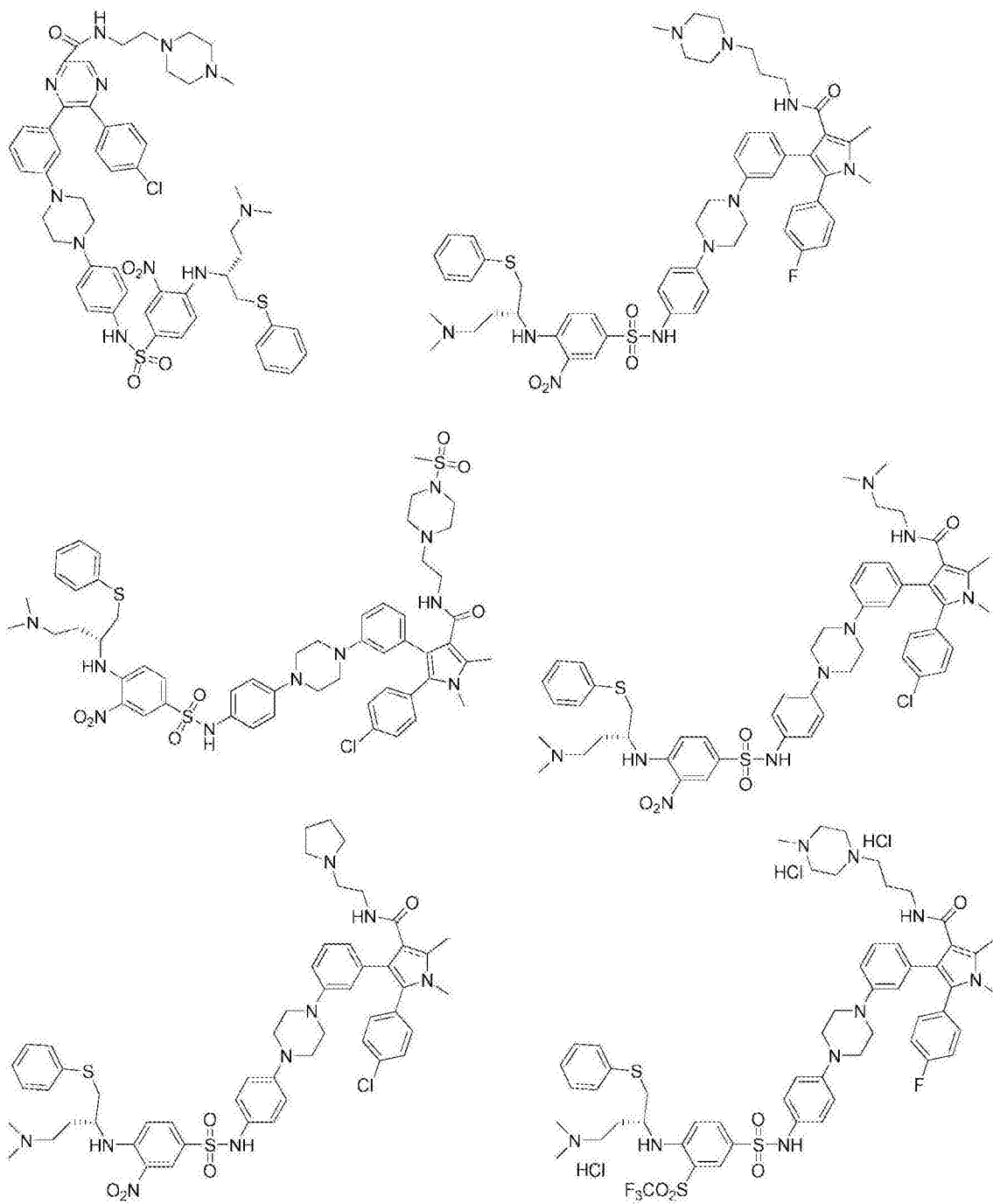


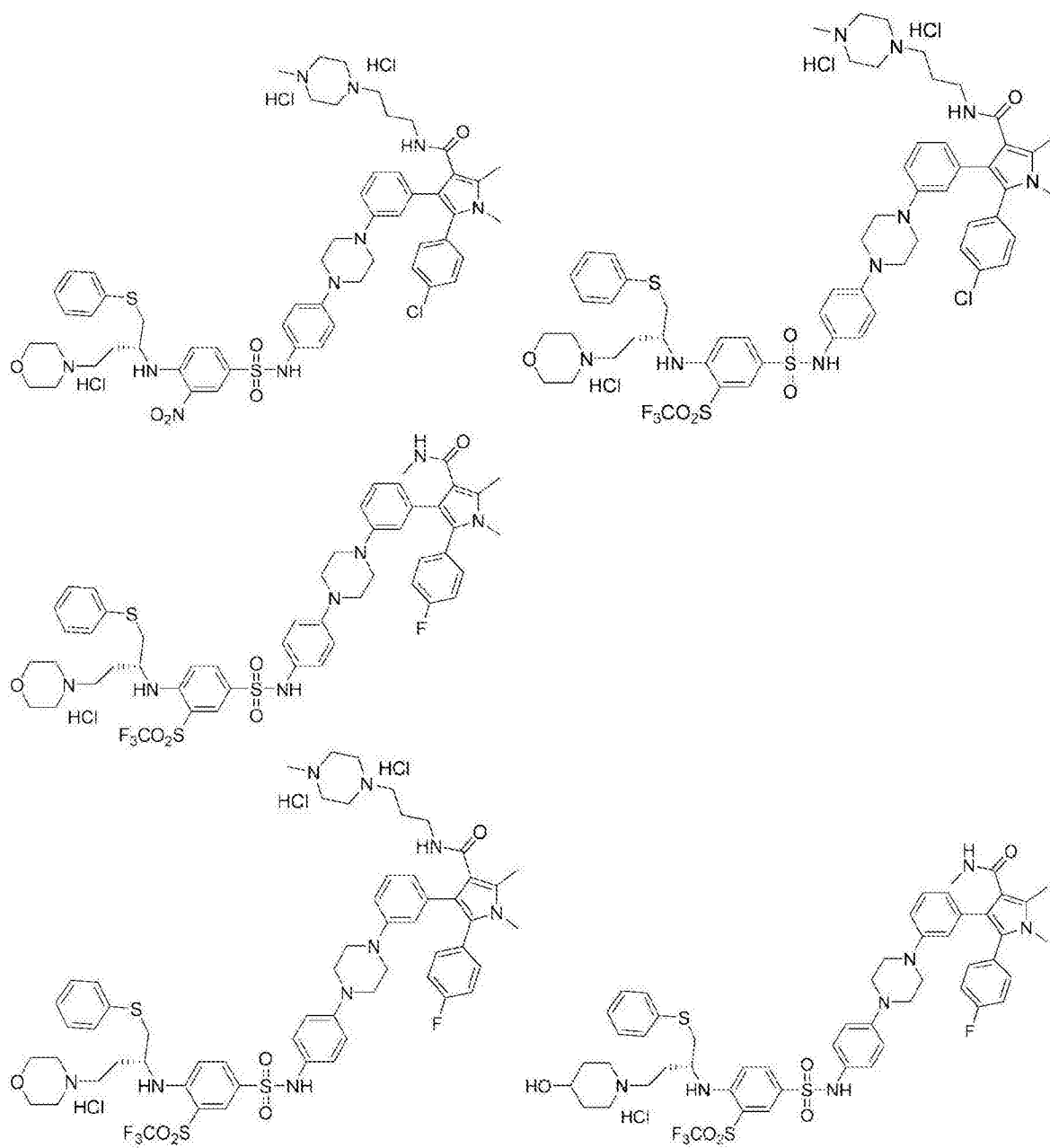


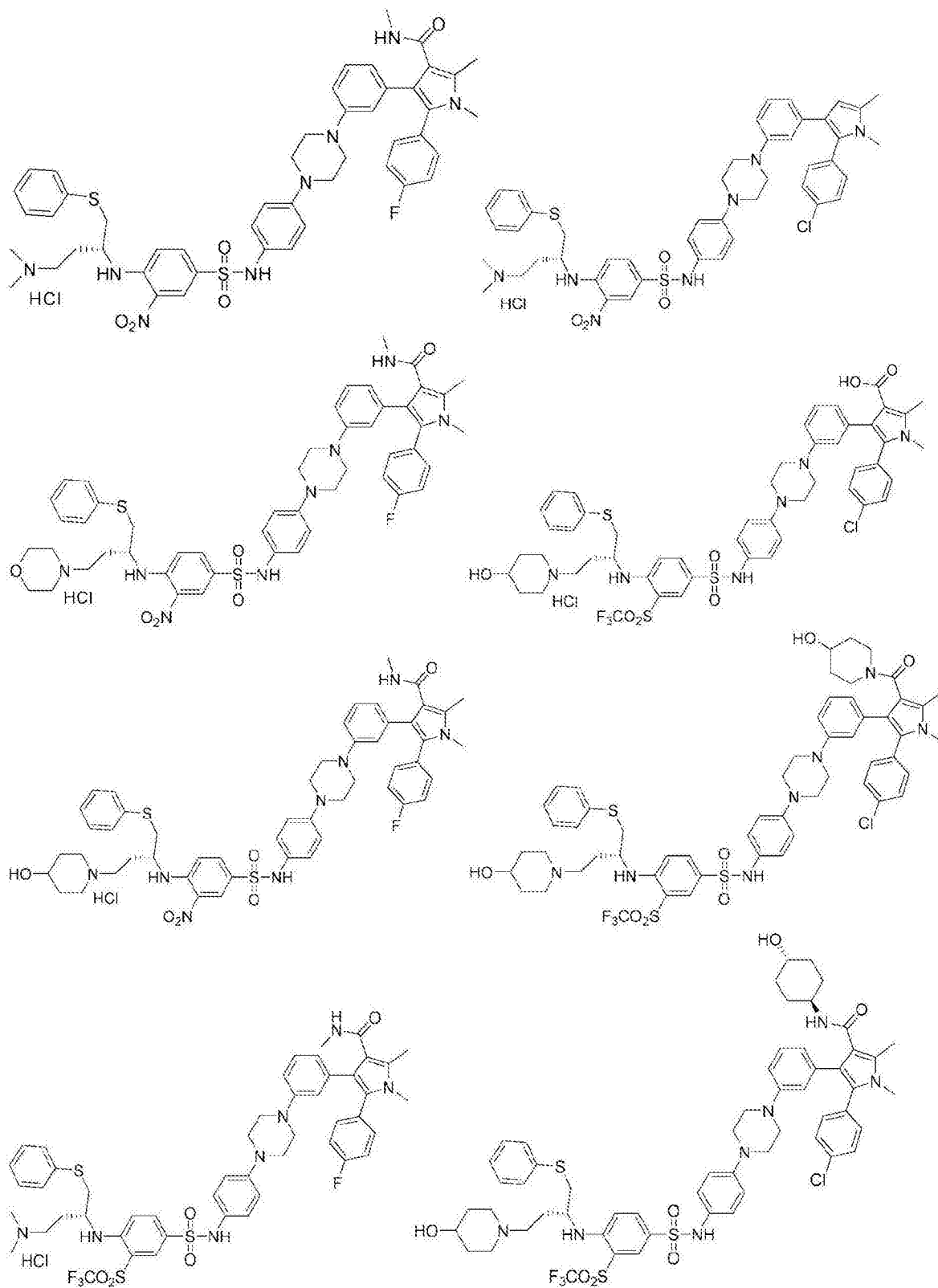


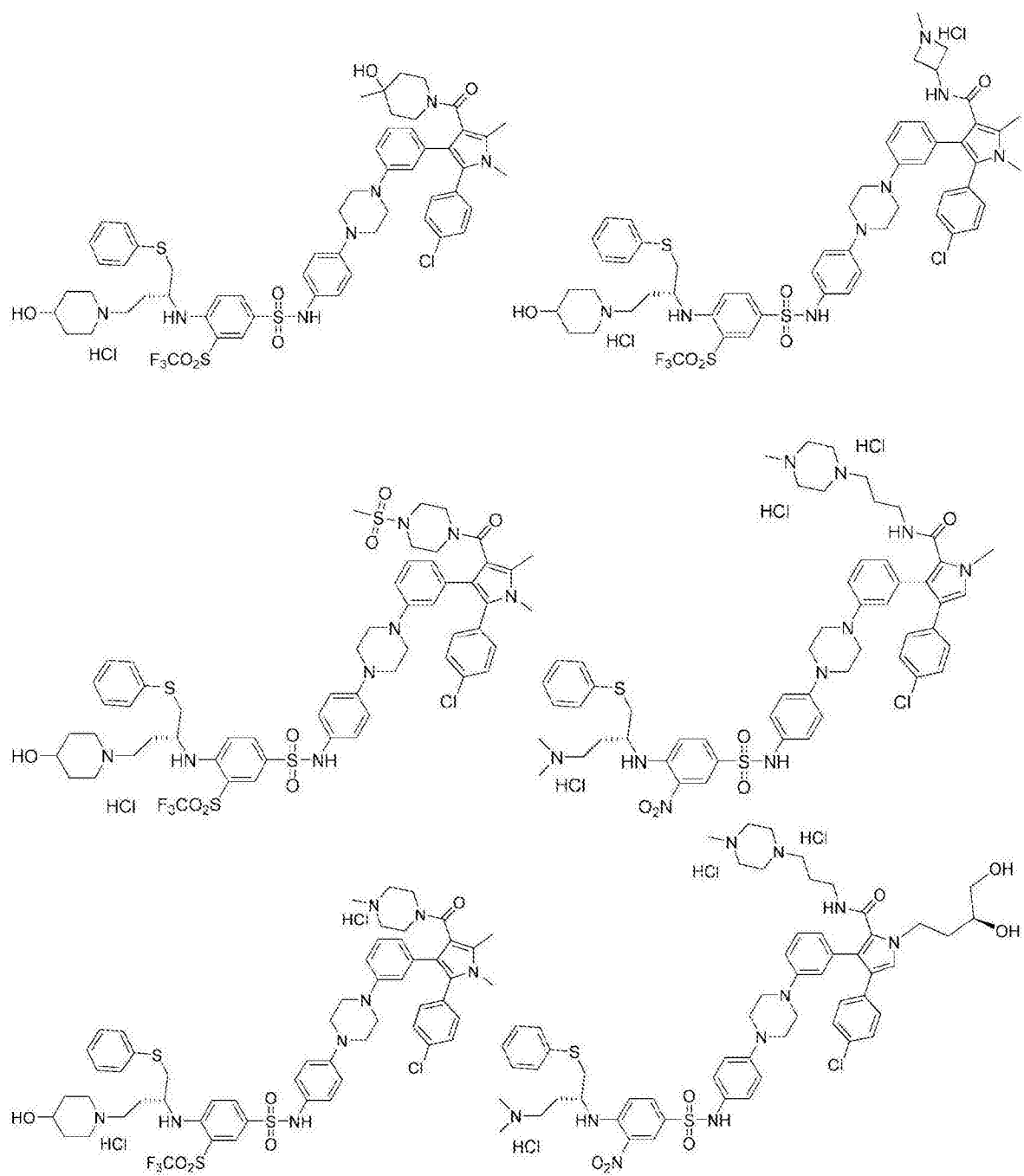


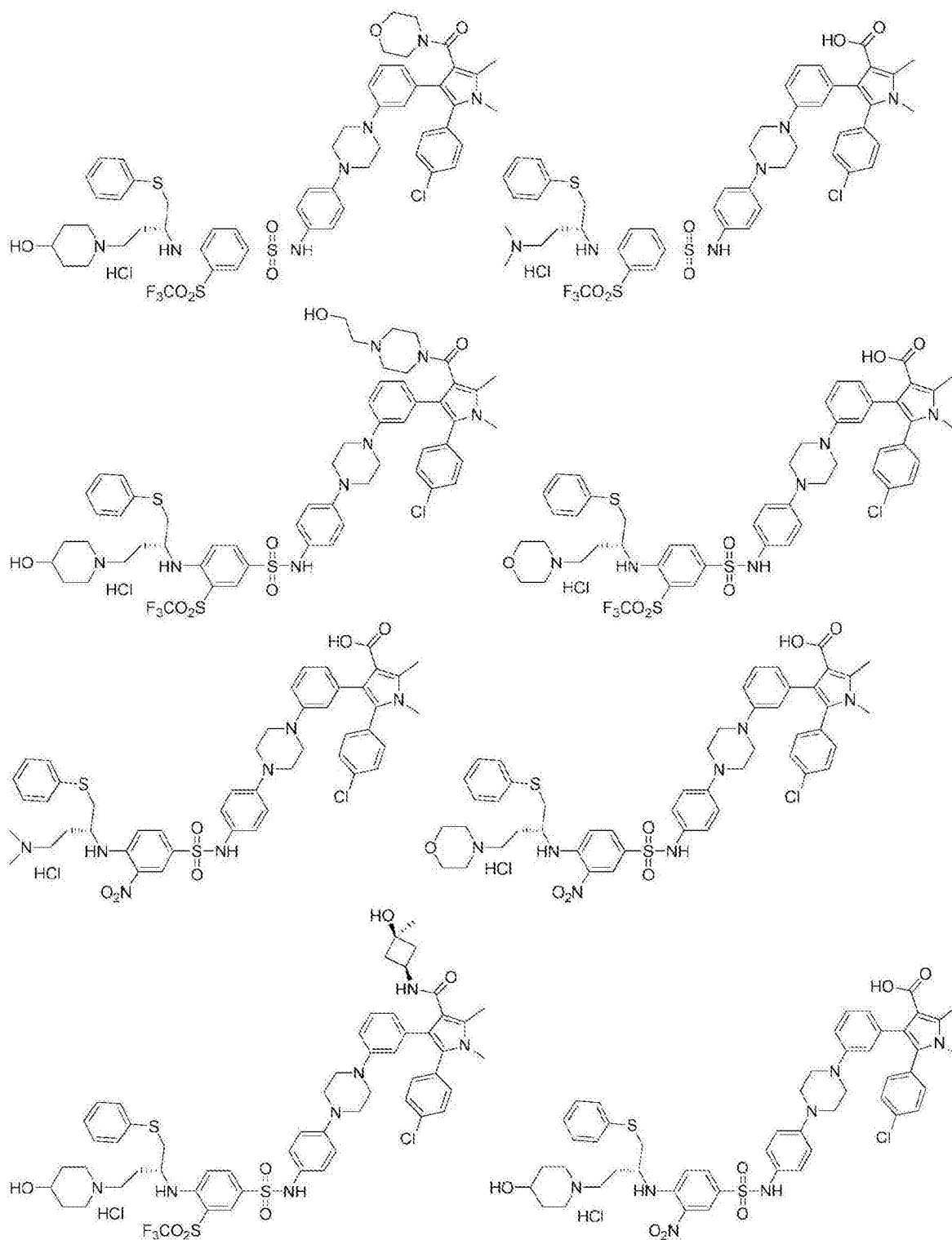


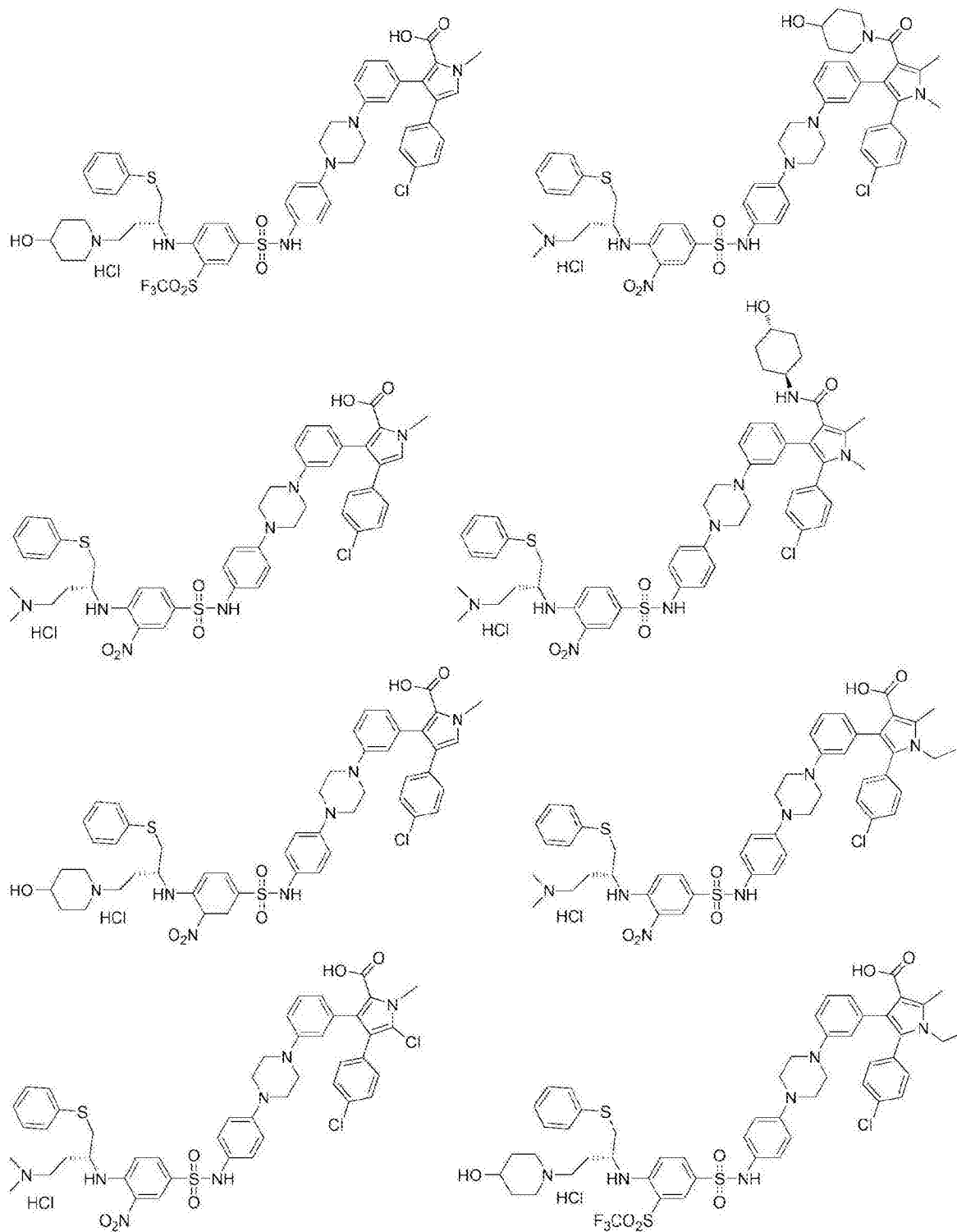


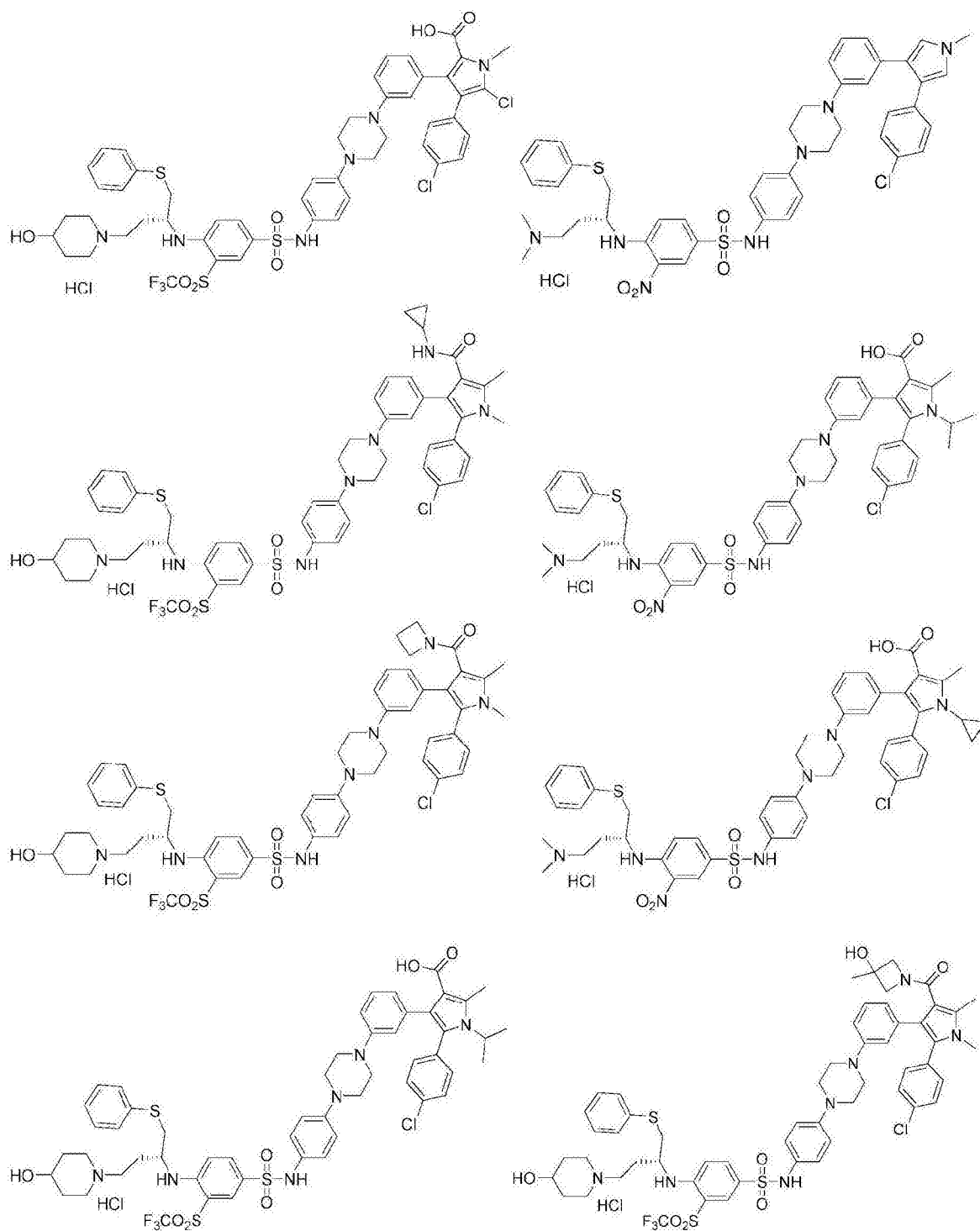


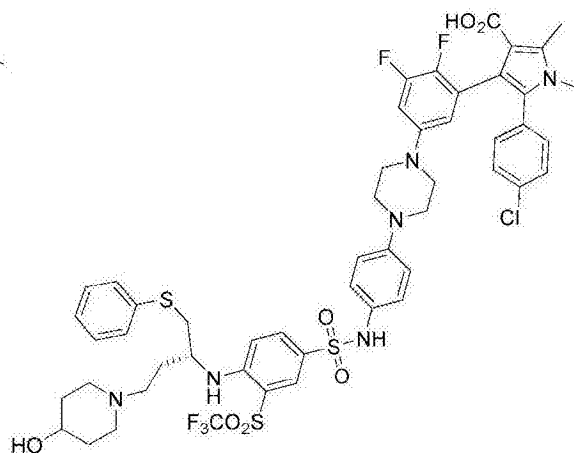
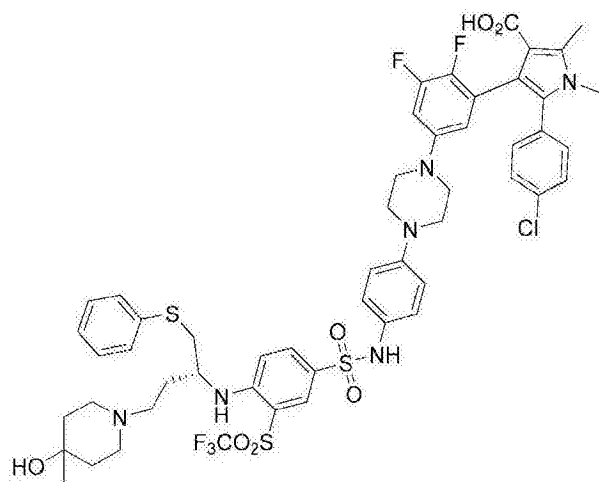
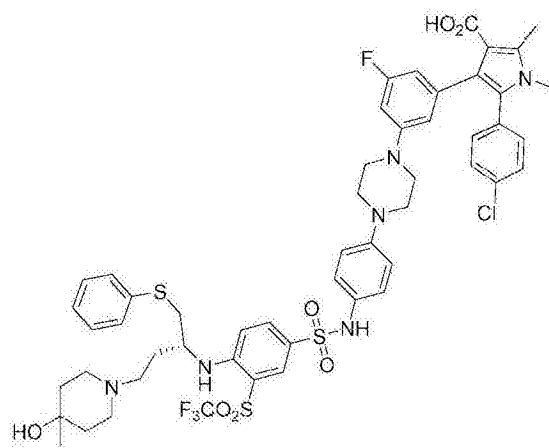
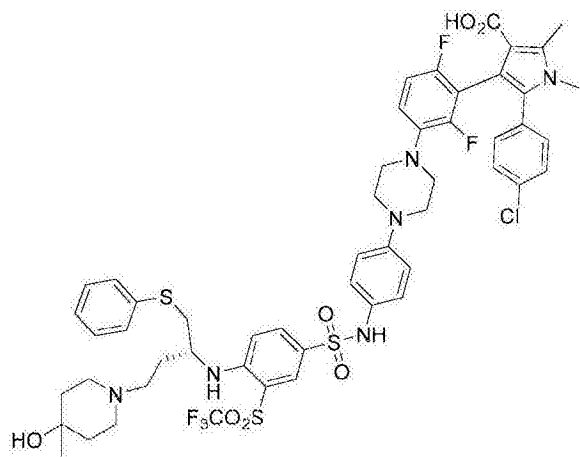


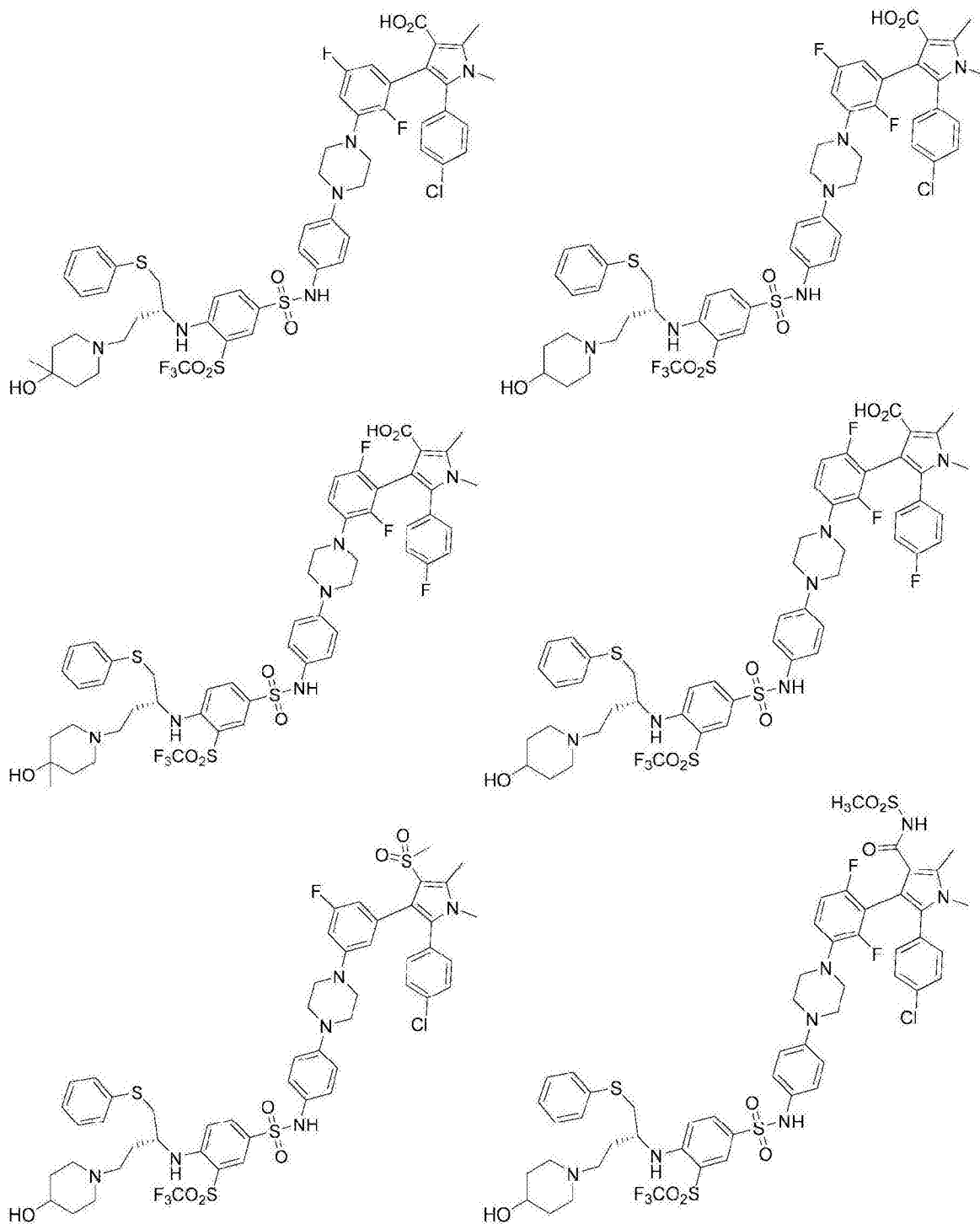


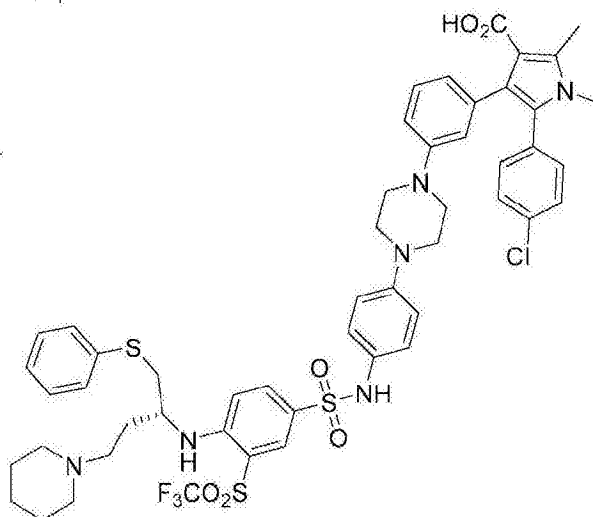
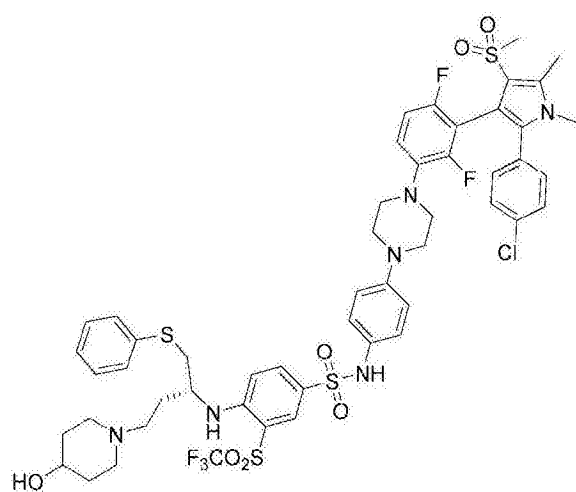
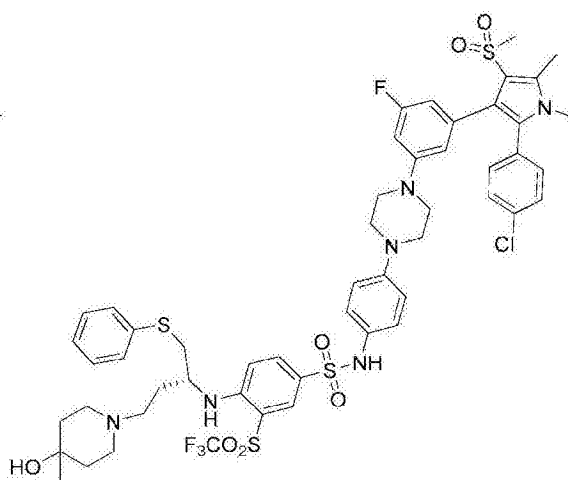
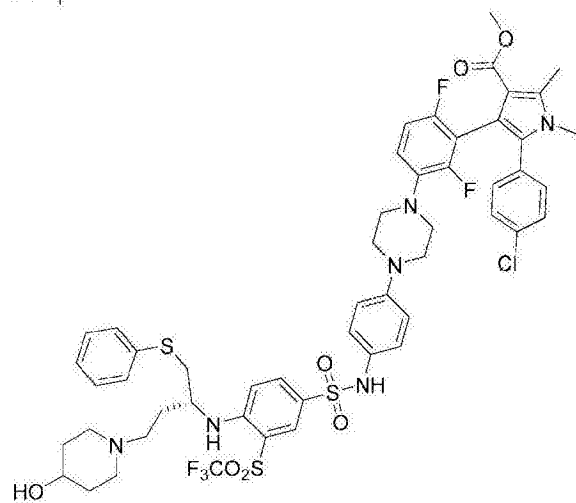
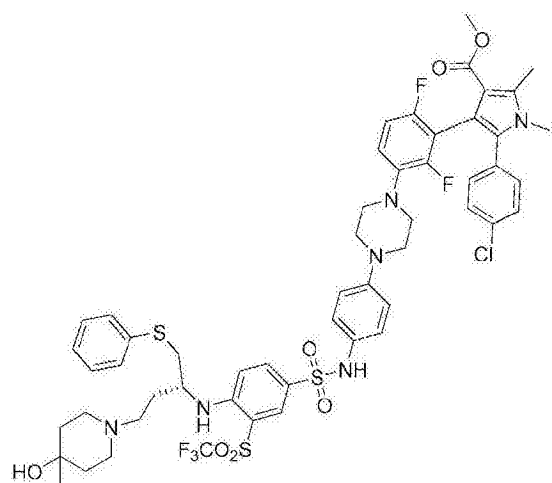


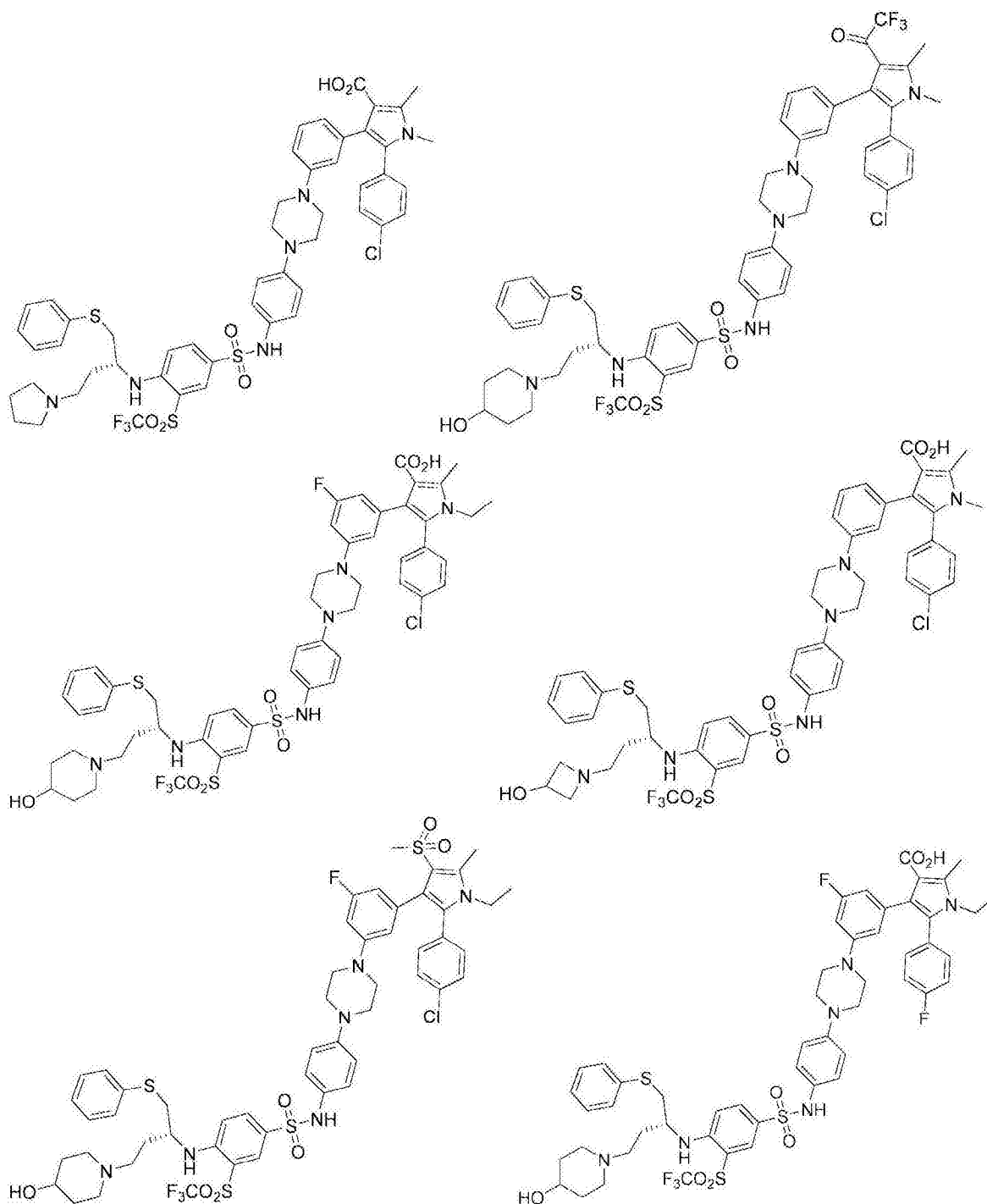


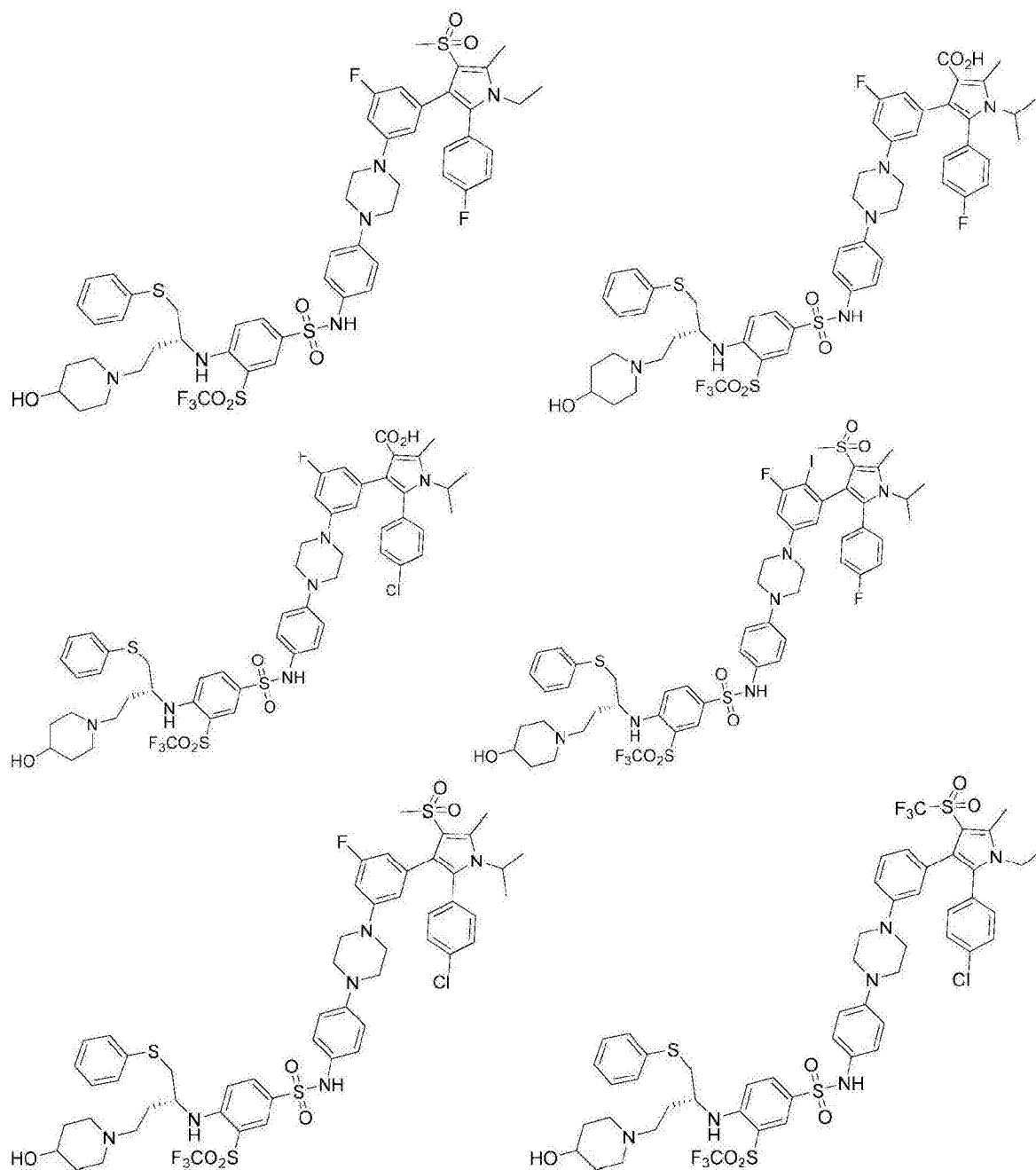


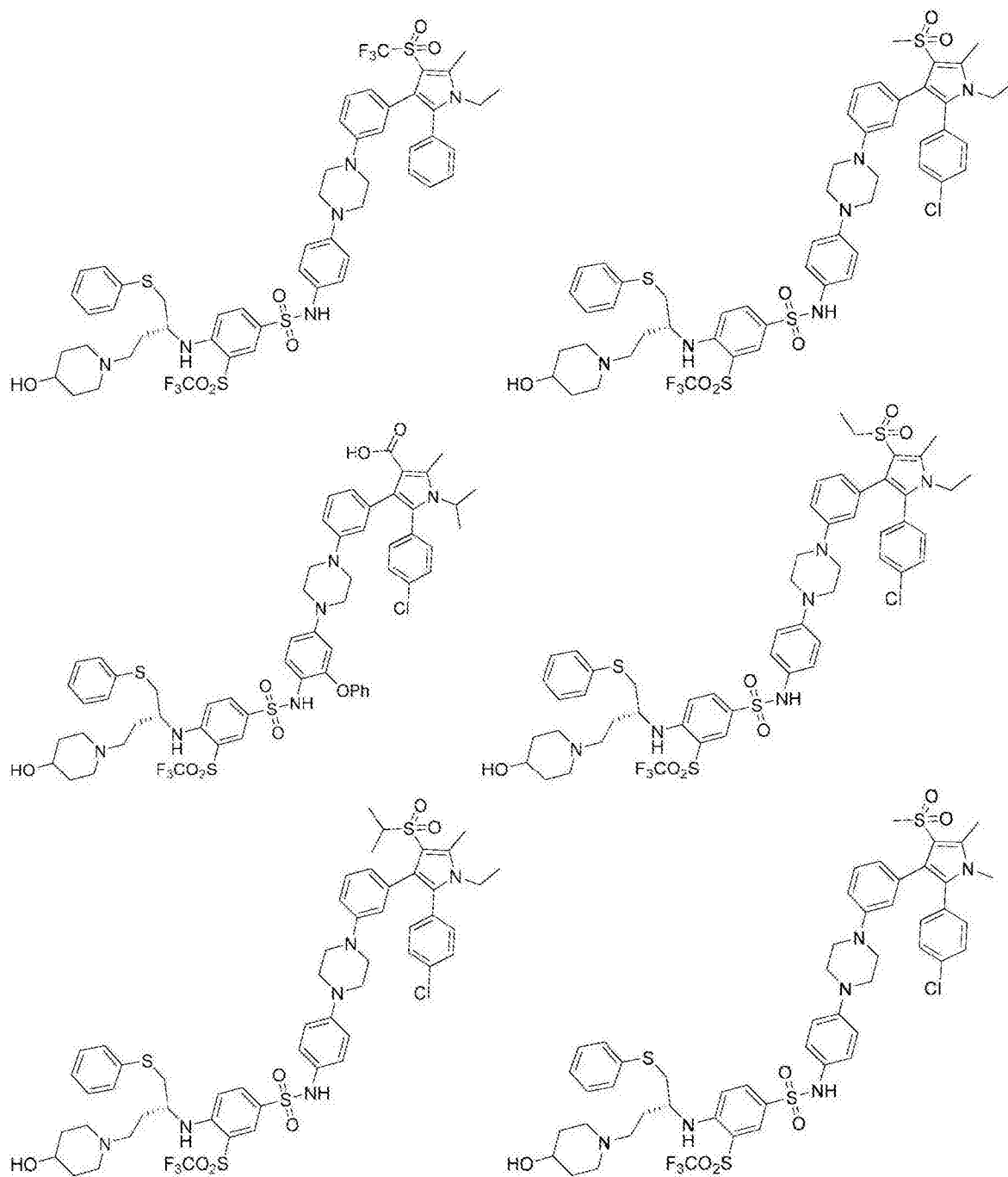


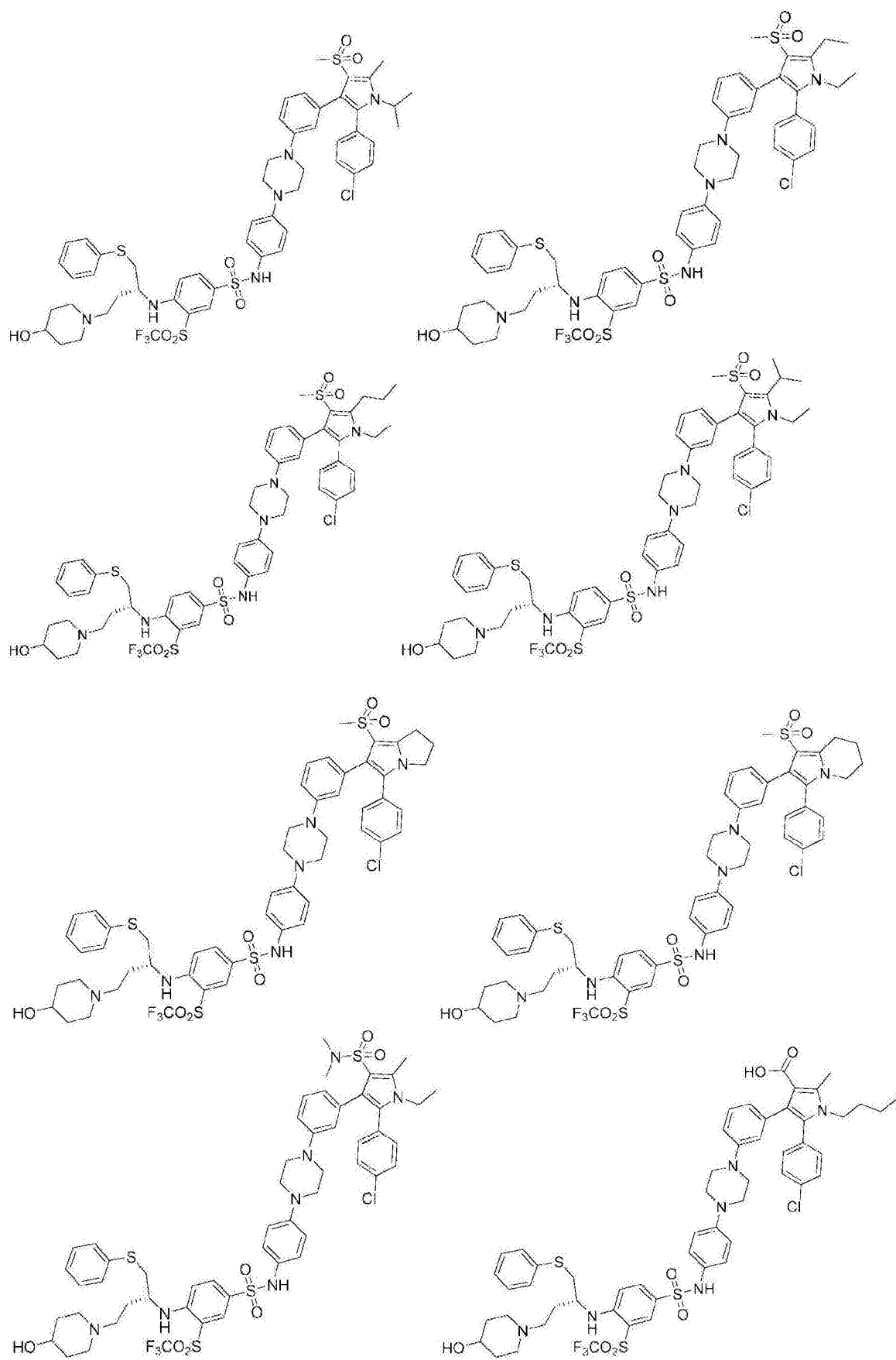


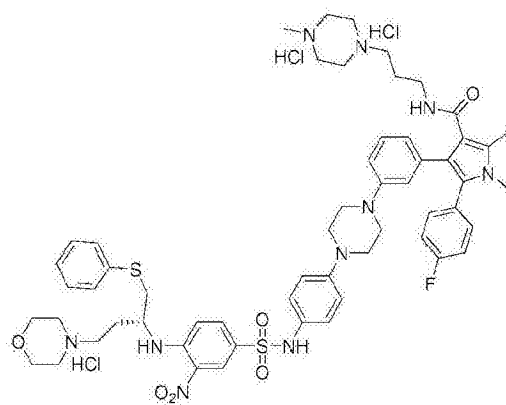
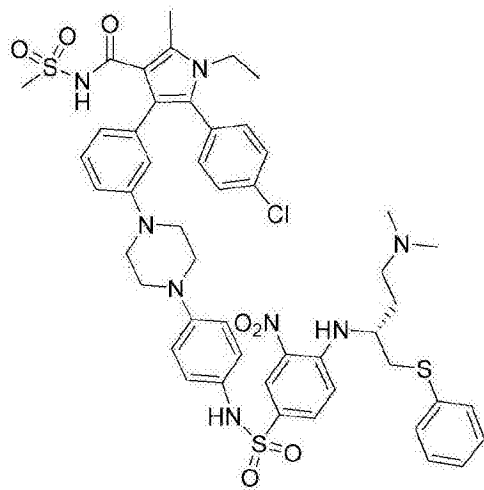
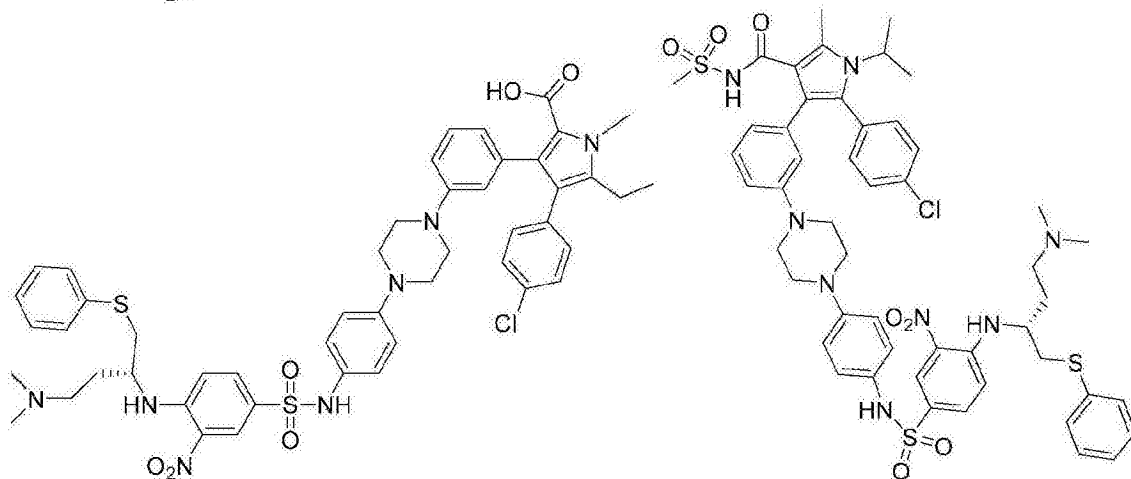
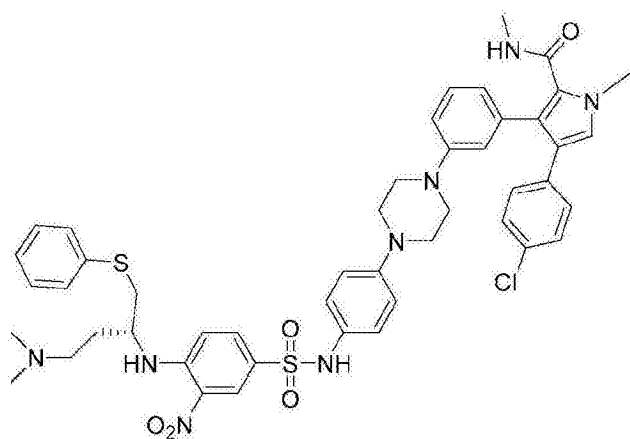


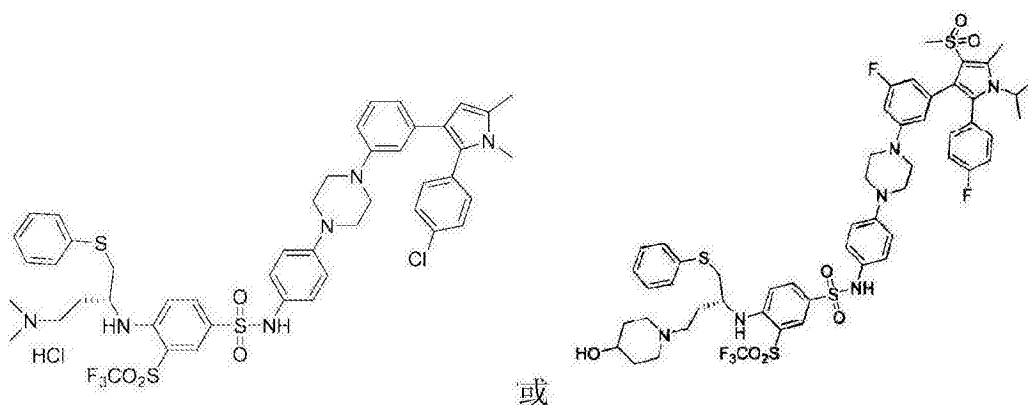












9. 一种组合物, 包含(a)如权利要求1所述的化合物, (b)在其中Bcl-2或Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症的治疗中有用的第二治疗剂, 以及(c)任选的赋形剂和/或药学上可接受的载体。

10. 如权利要求9所述的组合物, 其中该第二治疗剂包含一种在癌症的治疗中有用的化疗剂。

11. 一种药物组合物, 包含如权利要求1所述的化合物和药学上可接受的载体或媒介物。

12. 如权利要求1所述的化合物在制备用于治疗在其中Bcl-2或Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症的药物中的用途。

13. 如权利要求12所述的用途, 其中该疾病或病症是一种癌症。

14. 如权利要求12所述的用途, 其中该疾病或病症选自肺癌、淋巴系统癌、喉癌、胰腺癌、食道癌、胆囊癌、甲状腺癌; 淋巴系的造血肿瘤; 骨髓系的造血肿瘤; 中枢神经和周围神经系统的肿瘤; 间充质起源的肿瘤; 黑色素瘤、着色性干皮病、角化棘皮瘤、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌、畸胎瘤、骨髓瘤、胶质母细胞瘤; 实体瘤/恶性肿瘤的生长、粘液细胞和圆细胞癌、局部晚期肿瘤、转移癌、人软组织肉瘤、癌转移、鳞状细胞癌、口腔癌、血细胞恶性肿瘤、渗出性淋巴瘤、胸腺淋巴瘤、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、肾上腺皮质癌、产ACTH的肿瘤、非小细胞癌、乳癌、胃肠癌、肝癌、泌尿系统癌、前列腺癌、女性生殖道的恶性肿瘤、男性生殖道恶性肿瘤、肾癌、脑癌、骨癌、皮肤癌、视网膜母细胞瘤、成神经细胞瘤、腹腔积液、恶性胸腔积液、间皮瘤、维尔姆斯瘤、滋养细胞肿瘤、血管外皮细胞瘤和卡波西肉瘤。

15. 如权利要求12所述的用途, 其中该疾病或病症选自加速性和转移性膀胱癌、小细胞肺癌、非小细胞肺癌、肺腺癌、直肠癌、外分泌源性胰腺癌、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、毛细细胞淋巴瘤、组织细胞性淋巴瘤、伯基特淋巴瘤、骨髓增生异常综合征、星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、神经鞘瘤、纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、成人和儿科肿瘤、尤因肉瘤、癌的淋巴转移、头和颈部的鳞状细胞癌、多发性骨髓瘤、白血病、以体腔为主的淋巴瘤、小细胞乳癌、导管乳癌、胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、与结肠直肠癌形成相关的息肉、原发性浅表膀胱肿瘤、浸润性膀胱移行细胞癌、肌层浸润性膀胱癌、卵巢癌、原发性腹膜上皮瘤、阴道癌、外阴癌、子宫癌、卵泡中的实体瘤、睾丸癌、阴茎癌、肾细胞癌、内在脑肿瘤、星形细胞性脑肿瘤、中枢神经系统中的转移性肿瘤细胞浸润、骨瘤、骨肉瘤、恶性黑色素瘤、人皮肤角质形成细胞的肿瘤进展和皮肤鳞状细胞癌。

16. 如权利要求13所述的用途,其中该癌症选自成淋巴细胞性白血病、急性和慢性骨髓性白血病、髓细胞性白血病、早幼粒细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、宫颈癌、子宫内膜癌、食管鳞状细胞癌、膀胱癌和泌尿生殖道癌。

17. 如权利要求13所述的用途,其中该癌症选自急性成淋巴细胞白血病和慢性髓细胞性白血病。

BCL-2/BCL-XL抑制剂和使用它们的治疗方法

[0001] 政府资助

[0002] 本发明是在美国国立卫生研究院授予的批准号NIH/NCI5U19CA113317下在政府支持下做出的。美国政府在本发明中具有某些权利。

[0003] 相关申请的交叉引用

[0004] 本申请要求于2011年1月25日提交的美国临时申请号61/436,077的权益,通过引用以其全文结合在此。

发明领域

[0005] 本发明涉及Bcl-2/Bcl-xL抑制剂,并且涉及治疗在其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的病症和疾病的治疗方法。

[0006] 发明背景

[0007] 凋亡抗性是人类癌症的标志(1-3)。癌细胞必须克服细胞应激的连续轰击,这些细胞应激例如将引起正常细胞经历凋亡的DNA损伤、癌基因激活、异常细胞周期进程、和苛刻的微环境。癌细胞逃避凋亡借助的主要手段之一是通过上调Bcl-2家族的抗凋亡蛋白。靶向关键凋亡调节因子以克服凋亡抗性并且促进肿瘤细胞的凋亡是新的癌症治疗策略(4,5)。

[0008] Bcl-2蛋白在癌细胞和正常细胞两者中作为凋亡关键调节因子起作用(6-10)。Bcl-2蛋白用作允许健康和有用的细胞存活的凋亡的阻止物(check)。这个蛋白家族包括抗凋亡蛋白(例如Bcl-2、Bcl-xL、和Mcl-1)和促凋亡分子(包括Bid、Bim、Bad、Bak和Bax)(6-10)。虽然正常细胞具有抗凋亡的Bcl-2和Bcl-xL蛋白的低表达水平,发现这些蛋白质在许多不同类型的人类肿瘤中高度过表达。⁶⁻¹⁰这种过表达已经与一些类型的癌症的不良预后相关,并且与对化疗剂和放射的临床抗性相关(6-10)。与临床观察相一致,实验室研究已经确立Bcl-2或Bcl-xL的过表达引起癌细胞变得对体外和体内化疗剂更具抗性(6-10)。经由Bcl-2对凋亡的抑制通过抑制细胞死亡而促成癌症。因此,靶向Bcl-2和/或Bcl-xL已被追求作为癌症治疗策略(11-34)。抑制癌细胞中的Bcl-2活性可以降低化学治疗抗性并增加癌细胞的杀死。

[0009] Bcl-2和Bcl-xL蛋白通过与促凋亡的Bcl-2家族蛋白(例如Bak、Bax、Bim、Bid、Puma、和Bad)的异源二聚体化而抑制凋亡(6-10)。实验确定的Bcl-xL和Bcl-2的三维结构已经显示这些蛋白质具有界限清楚的槽,该槽与促凋亡的Bcl-2蛋白的BH3(Bcl-2同源3)结构域相互作用(38-42)。已经提出旨在阻断Bcl-2/Bcl-xL蛋白与它们的促死亡结合配偶体的异源二聚体化的非肽小分子作为Bcl-2/Bcl-xL的拮抗剂可以是有效的,并且这样的小分子抑制剂对于其中Bcl-2和/或Bcl-xL被高度表达的人类癌症的治疗可能具有大的治疗潜力(18-37)。

[0010] 虽然已经报道Bcl-2/Bcl-xL的非肽小分子抑制剂,大多数这些抑制剂对于这些蛋白质具有弱到中度的亲和力,并且对于它们的细胞活性而言缺乏定义明确的作用模式(18-37)。ABT-737、ABT-263、和它们的类似物例外(26-34)。ABT-737和ABT-263以非常高的亲和力($K_i < 1\text{nM}$)结合至Bcl-2、Bcl-xL、和Bcl-w,并且对Mcl-1和A1两种另外的抗凋亡Bcl-2蛋

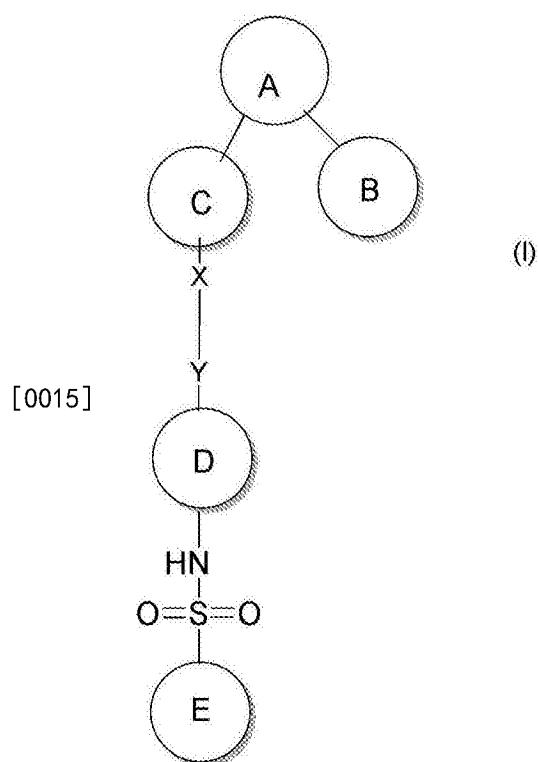
白具有高特异性(26、32、34)。ABT-263已经进入I/II期临床试验,并且显示在临床上有希望的抗肿瘤活性(45)。

[0011] 尽管发现ABT-737和ABT-263,Bcl-2/Bcl-xL的有力的非肽抑制剂的设计仍然是现代药物发现中的重大挑战。因此,在本领域中仍然存在对于具有允许抑制剂在治疗应用中使用的物理和药理学特性的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的需要。本发明提供了旨在结合至Bcl-2/Bcl-xL并且抑制Bcl-2/Bcl-xL活性的化合物。

[0012] 发明概述

[0013] 本发明涉及Bcl-2/Bcl-xL的抑制剂,涉及包含这些抑制剂的组合物,并且涉及在其中Bcl-2/Bcl-xL活性的抑制提供益处的病症和疾病的治疗处理中使用这些抑制剂的方法。本发明的化合物是Bcl-2/Bcl-xL激活的有力的抑制剂,并且诱导表达Bcl-2和/或Bcl-xL的癌细胞的凋亡。

[0014] 更具体地说,本发明涉及具有结构式(I)的化合物:



[0016] 其中A为空,任选地被取代的苯基,或一种任选地被取代的、其中1至4个碳原子单独地被氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环;

[0017] B、C、D、和E单独地是任选地被取代的苯基或一种任选地被取代的、其中1至4个碳原子单独地用氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环;

[0018] X和Y独立地为空、O、S、CO、SO₂、SO、PO₃H、NR'、BR'、PR'、POR'、亚烷基、亚环烷基、亚烯基、亚环烯基、亚炔基、或亚芳基;或

[0019] X和Y可以一起形成5-7元环,或X和Y可以是Z-(CH₂)₁₋₃-Z',其中Z和Z'独立地是O、S、NR'、CO、SO、SO₂、PO₃H、PR'、或POR';并且

[0020] R'是H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、或杂环烷基,

[0021] 或其一种药学上可接受的盐、水合物、或溶剂化物。

[0022] 在不同实施例中,环A、B、C、D、和E包含一至四个独立地选自下组的取代基,该组由

以下各项组成:CN、NO₂、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、OR'、SR'、NR'R''、CO₂R'、COR'、OCOR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、NR'COR''、NR'SO₂R''、C₁₋₃亚烷基CH(OH)CH₂OH、SO₂R'、和SO₂NR'R''，其中每个R'和R''独立地是H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、CF₃、芳基、杂芳基、C₁₋₃亚烷基杂环烷基、或杂环烷基；

[0023] 在一些实施例中，在相同的A、B、C、D、或E环上的两个取代基可以一起形成一个环。在其他实施例中，R'和R''连同它们结合的原子可以一起形成一个3至7元环。

[0024] 在一个实施例中，本发明提供了通过将治疗有效量的具有结构式(I)的化合物给予至对其有需要的个体而治疗一种病症或疾病的方法。感兴趣的疾病或病症例如癌症通过Bcl-2和/或Bcl-xL的抑制是可治疗的。

[0025] 本发明的另一个实施例是提供一种组合物，该组合物包含在治疗其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症中有用的(a)具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂以及(b)一种赋形剂和/或药学上可接受的载体。

[0026] 本发明的另一个实施例是在治疗个体的其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症的方法中利用一种组合物，该组合物包含具有结构式(I)的化合物以及第二治疗活性剂。

[0027] 在另外的实施例中，本发明提供了包含具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂以及任选的第二治疗剂的一种组合物用于制造治疗感兴趣的疾病或病症(例如，癌症)的药物的用途。

[0028] 本发明的再另一个实施例是提供用于人类药物用途的药盒，该药盒包含(a)一个容器，(b1)一种包装的组合物，包含具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂，以及任选地(b2)一种包装的组合物，包含在治疗感兴趣的疾病或病症中有一种第二治疗剂，以及(c)一个包装说明书，包含用于在疾病或病症的治疗中使用该组合物或这些组合物(同时或依次给予)的说明。

[0029] 具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和该第二治疗剂可以一起作为单一的单位剂量或分开作为多单位剂量给予，其中具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂是在该第二治疗剂之前给予的或反之亦然。设想可以给予具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的一个或多个剂量和/或第二治疗剂的一个或多个剂量。

[0030] 在一个实施例中，具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂是同时给予的。在相关实施例中，具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂是从单一组合物或从分开的组合物给予的。在另外的实施例中，具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂是依次给予的。如在本发明中使用的具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂可按每个剂量大约0.005至大约500毫克的量、每个剂量大约0.05至大约250毫克的量、或每个剂量大约0.5至大约100毫克的量而给予。

[0031] 通过优选实施例的以下详细描述，本发明的这些和其他实施例和特征将变得显而易见。

[0032] 优选实施方式的详细说明

[0033] 结合优选的实施例来说明本发明。然而，应当理解的是本发明不限于披露的实施例。应当理解的是，考虑到在此的本发明的实施例的说明，本领域的技术人员可以作出不同修改。这样的修改被以下权利要求书涵盖。

[0034] 如在此使用的术语“Bcl-2/Bcl-xL”表示Bcl-2、Bcl-xL、或Bcl-2和Bcl-xL,即Bcl-2和/或Bcl-xL。

[0035] 术语“其中Bcl-2和/或Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症”涉及其中Bcl-2和/或Bcl-xL、和/或Bcl-2和/或Bcl-xL的作用例如对于那种疾病或病症的发作、进展、表现而言重要或必需的病症,或者已知通过Bcl-2/Bcl-xL抑制剂(例如ABT-737或ABT-263)治疗的疾病或病症。这样的病症的实例包括但不限于癌症。本领域的普通技术人员能够易于例如通过可以合宜地用来评定特定化合物的活性的测定而确定一种化合物是否治疗针对任何特定细胞类型的由Bcl-2/Bcl-xL介导的疾病或病症。

[0036] 术语“第二治疗剂”是指不同于具有结构式(I)的Bcl-2和/或Bcl-xL抑制剂的、并且已知为治疗感兴趣的疾病或病症的治疗剂。例如,当癌症是感兴趣的疾病或病症时,第二治疗剂可以是例如已知的化学治疗药(像紫杉酚)或放射。

[0037] 术语“疾病”或“病症”表示紊乱和/或异常,这些紊乱和/或异常一般说来被认为是正处于病理状态或功能,并且可以将它们自己表现为特定体征、症状、和/或机能障碍的形式。如以下所证明的,具有结构式(I)的化合物是Bcl-2/Bcl-xL的有力的抑制剂,并且可以用于治疗其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病和病症。

[0038] 如在此使用的,术语“治疗”(“treat”)、“治疗”(“treating”)、“治疗”(“treatment”)等等是指消除、减少、或改善一种疾病或病症、和/或与其相关的症状。虽然未排除,治疗一种疾病或病症不要求将该疾病、病症或与其相关的症状完全消除。如在此使用的,术语“治疗”(“treat”)、“治疗”(“treating”)、“治疗”(“treatment”)等等可以包括“预防性治疗”,“预防性治疗”是指在一个不具有疾病或病症的但处于重新发展疾病或病症或该疾病或病症的复发风险中的或者易于重新发展疾病或病症或该疾病或病症复发的受试者中,降低重新发展一种疾病或病症或者先前控制的疾病或病症的复发的可能性。术语“治疗”和同义词考虑将治疗有效量的本发明的化合物给予至对这种治疗有需要的个体。

[0039] 在本发明的意义之内,“治疗”还包括复发预防或阶段预防,以及急性或慢性体征、症状和/或机能障碍的治疗。例如,治疗可以根据症状定向从而抑制症状。它可以经过短的时期实现,被定向为经过中等期限,或例如在维持疗法的背景下可以是长期治疗。

[0040] 如在此使用的术语“治疗有效量”或“有效剂量”是指当通过本发明的方法给予时足以将用于治疗感兴趣的病症或疾病的一种或多种活性成分有效地递送至对其有需要的个体的一种或多种活性成分的量。在癌症或其他增殖失调的情况下,治疗有效量的药剂可以减少(即,在一定程度上延迟并且优选终止)不需要的细胞增殖;减少癌细胞的数目;减小肿瘤大小;抑制(即,在一定程度上延迟并且优选终止)癌细胞浸润入外周器官;抑制(即,在一定程度上延迟并且优选终止)肿瘤转移;在一定程度上抑制肿瘤生长;减少Bcl-2/Bcl-xL在靶细胞中发信号;和/或在一定程度上减轻一种或多种与癌症相关的症状。给予的化合物或组合物在一定程度上预防存在的癌细胞的生长和/或杀死存在的癌细胞,它可以是细胞抑制性的和/或细胞毒性的。

[0041] 术语“容器”(“container”)表示任何适用于储存、装运、分配、和/或操作药物产品的容器和其封盖。

[0042] 术语“说明书”表示伴随药物产品的信息,该信息提供如何给予该产品的说明连同允许医师、药剂师、和患者做出关于该产品的使用方面的知情决定所需要的安全性和有效

性数据。包装说明书通常被认为是对于药物产品的“标签”。

[0043] “同步给药”、“联合给药”、“同时给药”和类似短语表示同时将两种或更多种药剂给予至正在被治疗的受试者。借于“同时地”，表示同时地或在不同的时间点以任何顺序依次给予每种药剂。然而，如果不是同时给予，表示它们是按顺序并且在时间上足够接近地给予至个体，以便提供所希望的治疗效果并且可以协同地起作用。例如，可以在相同的时间或在不同的时间点以任何顺序依次给予具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂与第二治疗剂。可以按任何适当形式并且通过任何适合的路径分开给予本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂。当本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂不是同时给予时，应当理解的是它们可以按任何顺序依次给予至对其有需要的受试者。例如，本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂可以在第二治疗剂治疗方式(例如，放射疗法)的给予之前(例如，5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之前)、与第二治疗剂治疗方式的给予伴随性地、或在第二治疗剂治疗方式的给予之后(例如，5分钟、15分钟、30分钟、45分钟、1小时、2小时、4小时、6小时、12小时、24小时、48小时、72小时、96小时、1周、2周、3周、4周、5周、6周、8周、或12周之后)给予至对其有需要的个体。在不同的实施例中，具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂和第二治疗剂是间隔1分钟、间隔10分钟、间隔30分钟、间隔小于1小时、间隔1小时、间隔1小时至2小时、间隔2小时至3小时、间隔3小时至4小时、间隔4小时至5小时、间隔5小时至6小时、间隔6小时至7小时、间隔7小时至8小时、间隔8小时至9小时、间隔9小时至10小时、间隔10小时至11小时、间隔11小时至12小时、间隔不多于24小时或间隔不多于48小时给予的。在一个实施例中，联合治疗的各组分是以1分钟至24小时的间隔给予的。

[0044] 在描述本发明的背景下(尤其是在权利要求书的背景下)，术语“一种/一个”(“a”、“an”)、“该”(“the”)和类似的指示词的使用应当理解为覆盖单数和复数两者，除非另有说明。除非在此另有说明，在此的值的范围的陈述仅仅旨在用作一种逐一地引用落入范围内的每个单独值的快捷方法，并且每个单独值结合在本说明书中，如同将其逐一地列举在此。在此提供的任何和所有的实例或示例性语言(如，“例如”)的使用旨在更好地说明本发明，而不是对本发明的范围的限制，除非另外要求。在说明书中没有语言应被理解为指示任何未要求的对本发明的实践必不可少的要素。

[0045] 在过去十年间，凋亡的研究已经确立：使用小分子抑制剂靶向Bcl-2和/或Bcl-xL是一种可行的癌症治疗策略(35-37)。ABT-737和ABT-263的发现以及关于ABT-263的早期临床数据已经证明Bcl-2和/或Bcl-xL的非肽小分子抑制剂对于许多类型的人类癌症(在这些癌症中Bcl-2和/或Bcl-xL过表达，并且对于当前的抗癌剂基本上无效)的治疗具有大的治疗潜力(26-36)。

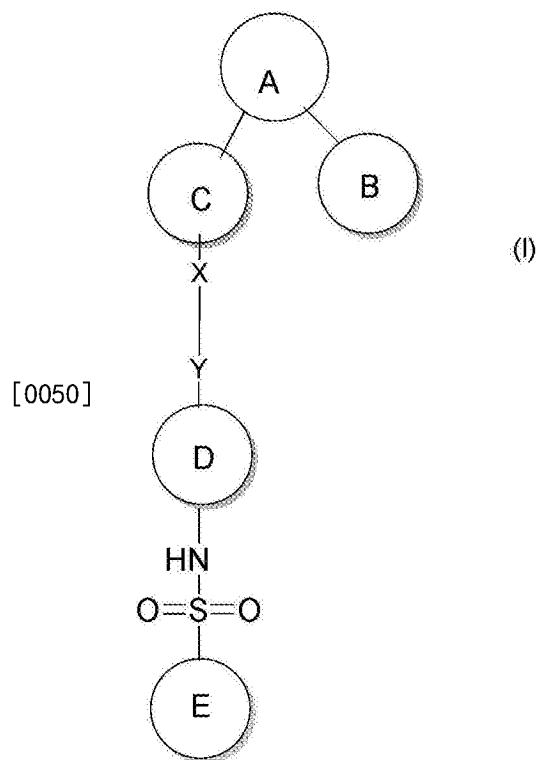
[0046] 尽管发现了ABT-737和ABT-263，很少报道具有对Bcl-2/Bcl-xL的亲力的并且由ABT-737/ABT-263实现的细胞潜能途径的、Bcl-2/Bcl-xL的高度有力的小分子抑制剂的新类别。这是因为Bcl-2/Bcl-xL的小分子抑制剂的设计涉及靶向并阻断Bcl-2/Bcl-xL蛋白与它们的促凋亡结合配偶体的相互作用，这是已经被证明由于至少三个主要原因而很具挑战性的任务。第一，与酶和受体中的典型结合位点相比，在Bcl-2或Bcl-xL与它们的结合配偶体之间的界面非常大(38-42)。Bcl-2/Bcl-xL与它的结合配偶体(例如，BAD和Bim蛋白)的相互作用是由BAD和Bim中的20-25残基BH3结构域与Bcl-2/Bcl-xL中的大的结合槽介导的。第

二,在Bcl-2/Bcl-xL中的结合槽在本质上是疏水的,使得难以设计药样小分子(26,38-42)。第三,Bcl-2和Bcl-xL在构象上是极其有柔性的,并且在没有配体的结构中和在结合至不同配体时可以采用相当不同的构象(26,38-42)。在Bcl-xL与BAD(41)、Bim(43)、和ABT-737(44)的复合体的晶体结构中对Bcl-xL所观察到的一些结合口袋是通过配体结合而诱导的并且不会呈现在无配体的晶体结构中(38)。这三个因素使得Bcl-2/Bcl-xL的有力的药样小分子抑制剂的设计成为现代药物发现中至关重要的挑战。

[0047] 本发明涉及Bcl-2/Bcl-xL的有力而特异的抑制剂的新类别。在无细胞功能测定中,本发明的化合物能以 K_i 值 $<1\text{nM}$ 而结合至Bcl-2和/或Bcl-xL,并且作为Bcl-2和Bcl-xL的有力拮抗剂起作用。这些化合物有力地诱导癌细胞的凋亡,并且具有与靶向Bcl-2和Bcl-xL高度一致的作用机制。测试化合物证明了在肿瘤组织中稳健的体内凋亡诱导,并且显示针对H146异种移植肿瘤的强烈的抗肿瘤活性。

[0048] 因此本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂在对这种治疗有需要的受试者中的不需要的增殖细胞(包括癌症和癌前期)的治疗中是有用的。还提供了治疗具有不需要的增殖细胞的受试者的方法,该方法包括将治疗有效量的本发明的化合物给予至对这种治疗有需要的受试者。还提供了预防受试者中不需要的增殖细胞的增殖(例如癌症和癌前期)的方法,该方法包括将治疗有效量的具有结构式(I)的化合物给予至处于产生一种由不需要的增殖细胞表征的病症的风险中的受试者的步骤。在一些实施例中,具有结构式(I)的化合物通过诱导这些细胞中的凋亡而减少不需要的细胞的增殖。

[0049] 本发明涉及具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂:



[0051] 其中A为空,任选地被取代的苯基,或一种任选地被取代的、其中1至4个碳原子单独地用氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环;

[0052] B、C、D、和E单独地是任选地被取代的苯基或一种任选地被取代的、其中1至4个碳原子单独地用氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环;

[0053] X和Y独立地为空、O、S、CO、SO₂、SO、PO₃H、NR'、BR'、PR'、POR'、亚烷基、亚环烷基、亚烯基、亚环烯基、亚炔基、或亚芳基；或

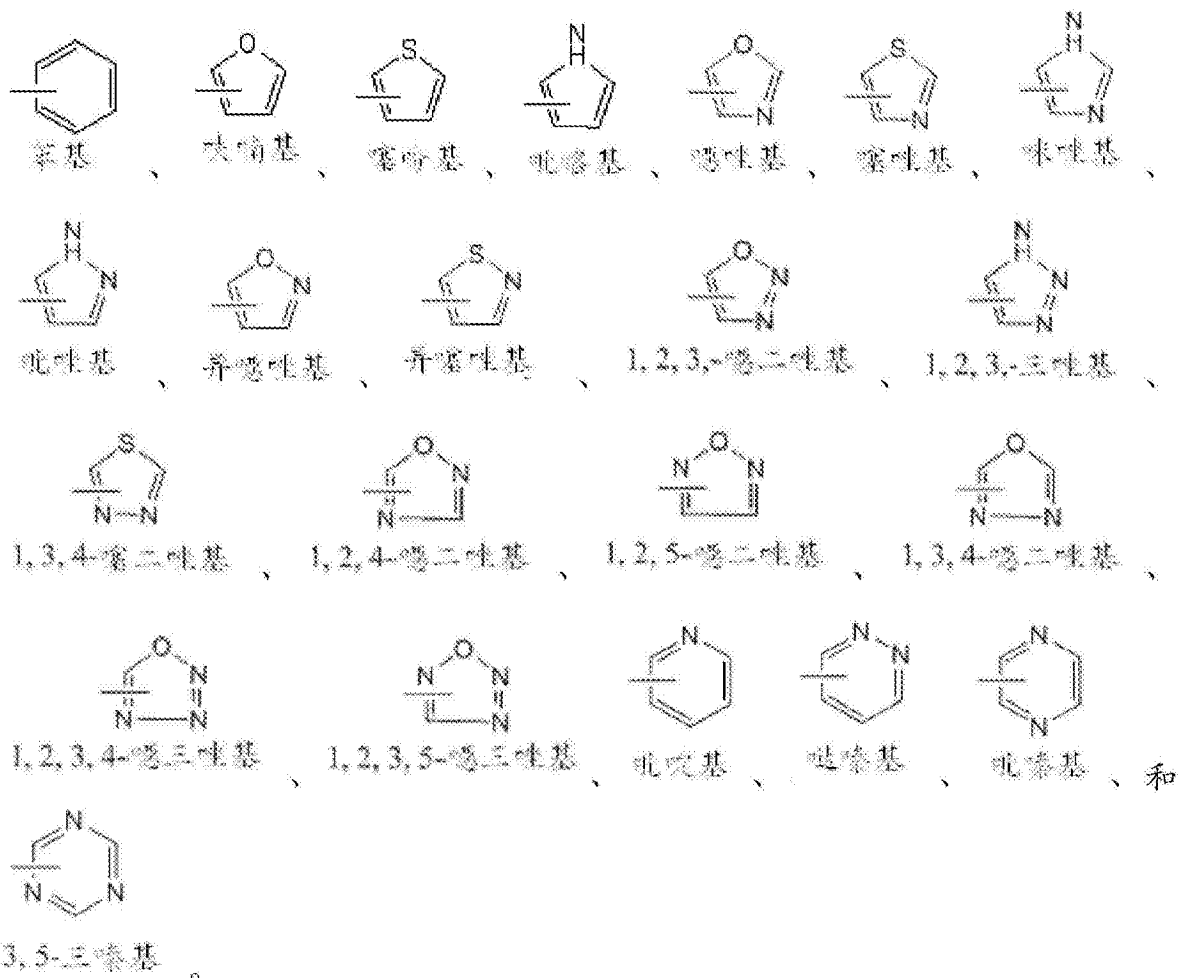
[0054] X和Y可以一起形成5-7元环，或X和Y可以是Z-(CH₂)₁₋₃-Z'，其中Z和Z'独立地为O、S、NR'、CO、SO、SO₂、PO₃H、PR'、或POR'；并且

[0055] R'是H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、或杂环烷基，

[0056] 或其一种药学上可接受的盐、水合物、或溶剂化物。

[0057] 环A、B、C、D、和E的实例包括但不限于，

[0058]



[0059] 具有结构式(I)的化合物抑制Bcl-2/Bcl-xL，并且在多种疾病和病症的治疗中是有用的。具体而言，具有结构式(I)的化合物用于治疗其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症(例如癌症)的方法中。该方法包括将治疗有效量的具有结构式(I)的化合物给予至对其有需要的个体。除了具有结构式(I)的化合物之外，本发明的方法还包括将第二治疗剂给予至个体。该第二治疗剂选自已知在治疗折磨对其有需要的个体的疾病或病症中有用的药物，例如已知在治疗特定癌症中有用的化疗剂和/或放射。

[0060] 如在此使用的，术语“烷基”是指直链和分支的饱和C₁₋₁₀烃基团，其非限制性实例包括甲基、乙基、以及直链和分支的丙基、丁基、戊基、己基、庚基、辛基、壬基、和癸基基团。术语C_n表示烷基基团具有“n”个碳原子。术语“亚烷基”是指具有取代基的烷基基团。烷基(例如甲基)或亚烷基(例如-CH₂-)基团可以用例如卤素、三氟甲基、三氟甲氧基、羟基、烷氧

基、硝基、氰基、烷氨基、或氨基基团取代。

[0061] 术语“烯基”与“烷基”定义一样,除了包含碳-碳双键之外,例如乙烯基、丙烯基、和丁烯基。术语“亚烯基”与“亚烷基”定义一样,除了包含碳-碳双键之外。术语“炔基”和“亚炔基”与“烷基”和“亚烷基”定义一样,除了基团包含碳-碳三键之外。

[0062] 如在此使用的,术语“卤素(halo)”被定义为氟、氯、溴、和碘。

[0063] 术语“羟基”被定义为-OH。

[0064] 术语“烷氧基”被定义为-OR,其中R是烷基。

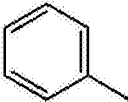
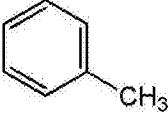
[0065] 术语“氨基”被定义为-NH₂,并且术语“烷氨基”被定义为-NR₂,其中至少一个R是烷基并且第二个R是烷基或氢。

[0066] 术语“硝基”被定义为-NO₂。

[0067] 术语“氰基”被定义为-CN。

[0068] 术语“三氟甲基”被定义为-CF₃。

[0069] 术语“三氟甲氧基”被定义为-OCF₃。

[0070] 如在此使用的,诸如  的基团是对于  的缩写。

[0071] 如在此使用的,术语“芳基”是指单环或多环的芳香基团,优选是单环或二环的芳香基团,例如苯基或萘基。除非另有说明,芳基基团可以是未被取代的或用一个或多个并且特别是一个至四个独立选自以下项的基团取代:例如,卤素、烷基、烯基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、烷氨基、-CO₂H、-CO₂烷基、芳基、和杂芳基。

[0072] 如在此使用的,术语“杂芳基”是指包含一个或两个芳香环并且在一个芳香环中包含至少一个氮、氧、或硫原子的单环或二环的环系统。除非另有说明,杂芳基基团可以是未被取代的或用一个或多个并且特别是一个至四个选自以下项的取代基取代:例如,卤素、烷基、烯基、-OCF₃、-NO₂、-CN、-NC、-OH、烷氧基、氨基、烷氨基、-CO₂H、-CO₂烷基、芳基、和杂芳基。

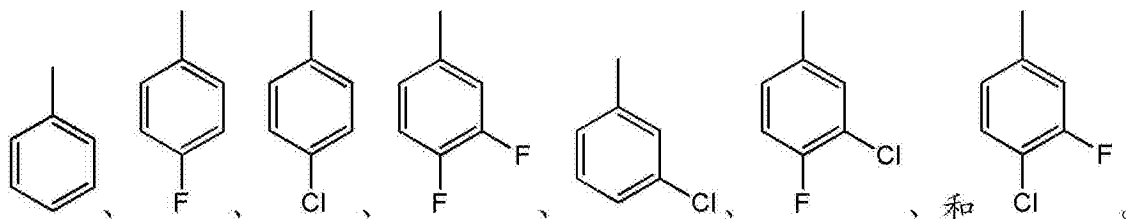
[0073] 如在此使用的,术语“环烷基”表示包含三至八个碳原子的单环脂肪族环。

[0074] 如在此使用的,术语“杂环烷基”表示包含总计5至10个原子的单环或二环脂肪族环,这些原子中的一至五个原子独立地选自氮、氧、和硫,而其余的原子是碳。

[0075] 根据本发明,环B是苯基或其中1至4个碳原子独立地用氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环。在一个优选实施例中,环B是苯基。在其他优选实施例中,环B是用一个或多个卤素基团取代的苯基。

[0076] 环B的具体非限制性实例包括:

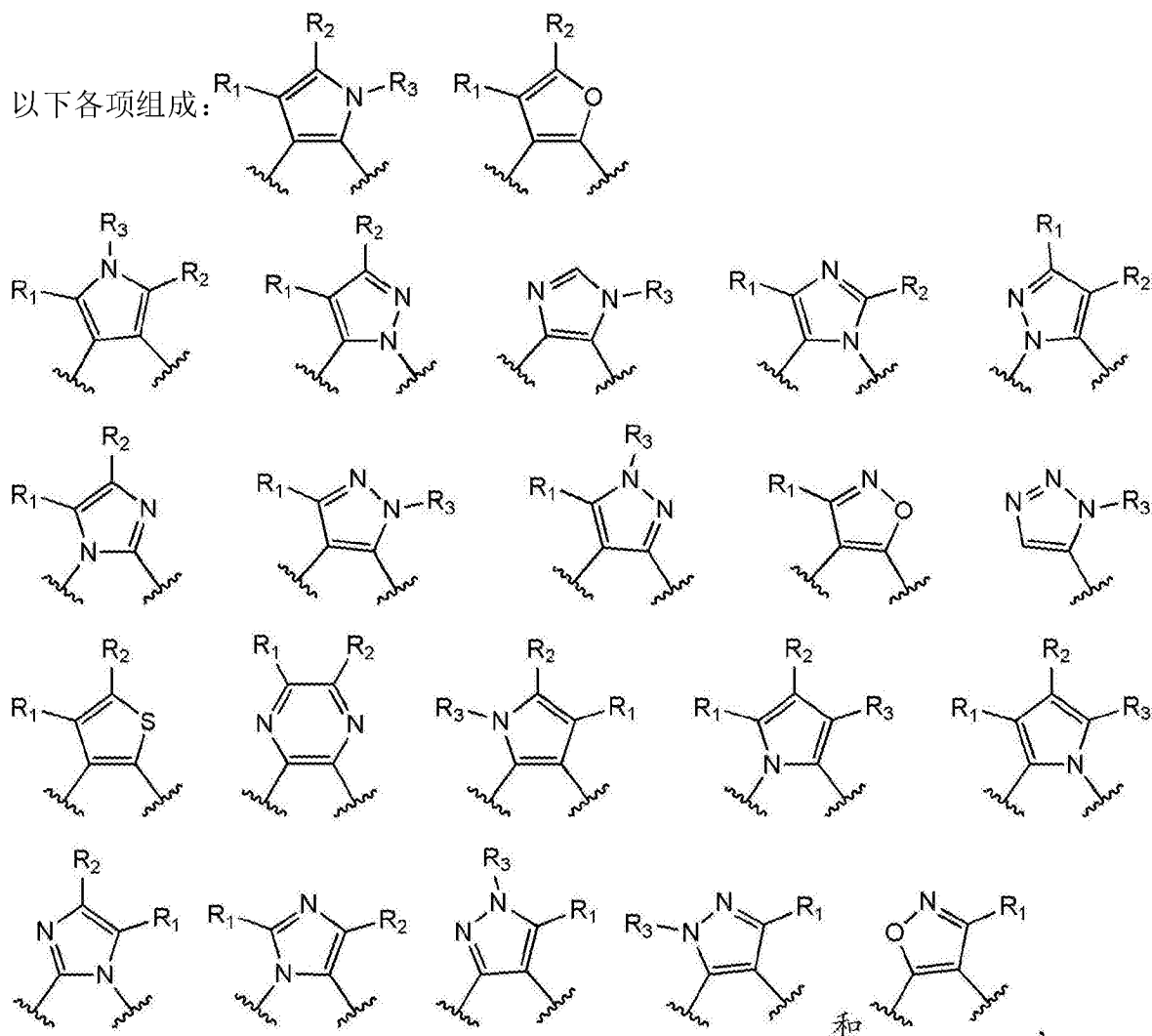
[0077]



[0078] 具有结构式(I)的化合物的环A也是苯基或其中1至4个并优选一至三个碳原子独

立地用氮、氧、或硫替换的五元或六元芳香环。在一些优选实施例中，环A选自下组，该组由

以下各项组成：

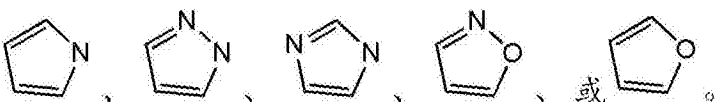


[0079] 其中R1和R2独立地选自下组，该组由以下各项组成：H、CN、NO₂、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、OR'、SR'、NR'R''、COR'、CO₂R'、OCOR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、NR'COR''、NR'CONR''R''、NR'C=SNR''R''、NR'SO₂R''、SO₂R'、和SO₂NR'R''；

[0080] R₃选自下组，该组由以下各项组成：H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、OR'、NR'R''、CO₂R'、COR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、C₁₋₃亚烷基CH(OH)CH₂OH、SO₂R'、和SO₂NR'R''；

[0081] R'、R''、和R'''独立地是H、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、C₁₋₃亚烷基杂环烷基、或杂环烷基；

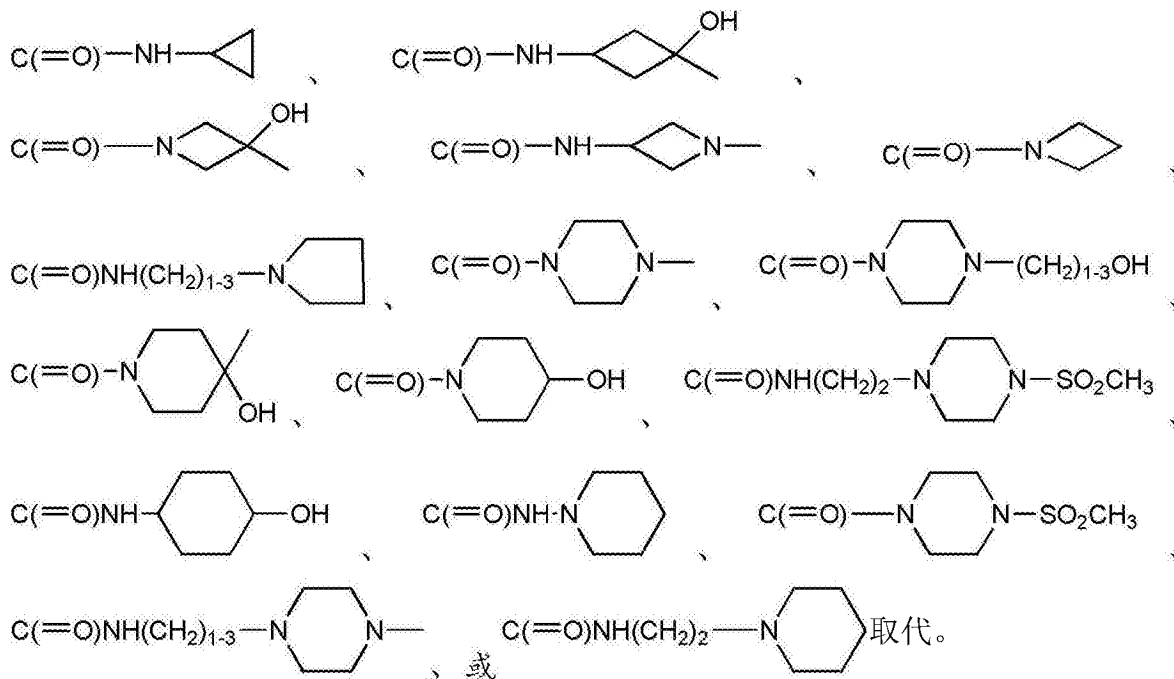
[0082] R'和R''、或R''和R'''连同它们结合的原子可以一起形成一个3至7元环。

[0083] 在一些优选实施例中，A环是  。

[0084] 在其他优选实施例中，A环的非芳香氮原子用C₁₋₆烷基（例如甲基、乙基、正丙基、异丙基、或正丁基）、环烷基（例如，环丙基）、-(CH₂)₁₋₃N(CH₃)₂或-(CH₂)₁₋₃CH(OH)CH₂OH取代。在另一个优选实施例中，A环的非芳香氮原子以及A环的邻接的碳一起形成五元或六元环，例

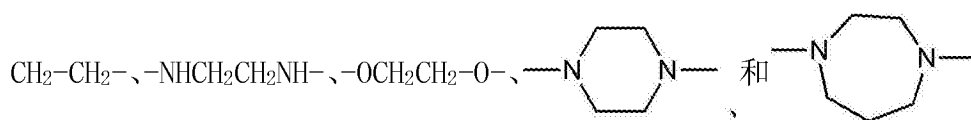


[0085] 在再其他的优选实施例中,A环的一至三个碳原子并且优选一个或两个碳原子独立地用 CH_3 、 C_2H_5 、 C_3H_7 、 CF_3 、 NH_2 、 Cl 、 CN 、 CO_2H 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{CF}_3$ 、 SO_2CH_3 、 $\text{SO}_2\text{C}_2\text{H}_5$ 、 $\text{SO}_2\text{C}_3\text{H}_7$ 、 SO_2CF_3 、 $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}_3$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NH}(\text{CH}_2)_1-3\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ 、

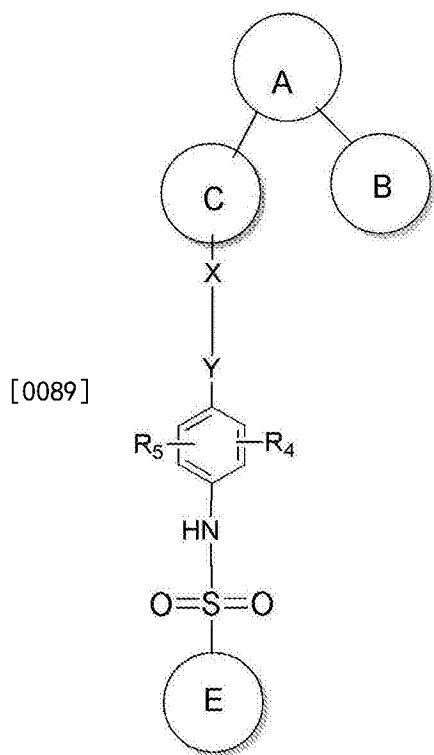


[0086] 在一些优选实施例中,C环是任选地用一个或两个选自卤素和 C_{1-3} 烷基的取代基取代的苯基。具体实施例包括用一个或两个氟、溴、氯、或甲基取代的苯基环。

[0087] 在其他优选实施例中,-X-Y-部分是选自下组,该组由以下各项组成:- $\text{C}\equiv\text{C}$ -、-



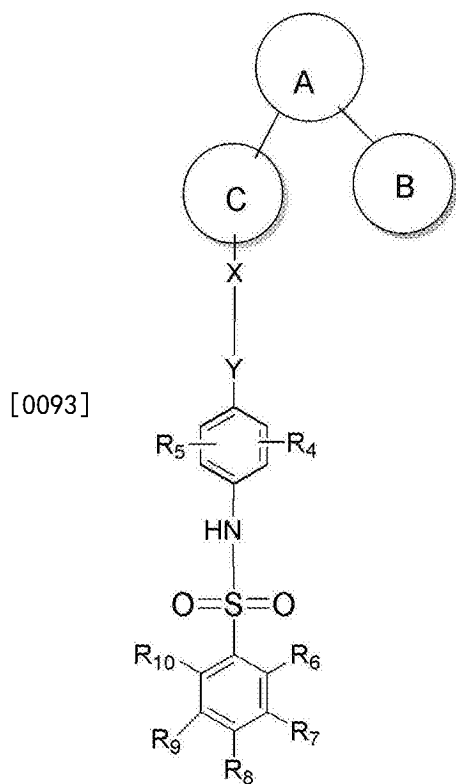
[0088] 在又另一个优选实施例中,D环是未被取代或取代的苯基。例如,具有结构式(I)的、其中D环是苯基的抑制剂具有以下结构



[0090] 其中 R_4 和 R_5 独立地选自下组,该组由以下各项组成:H、CN、 NO_2 、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、 OR' 、 SR' 、 $NR'R''$ 、 CO_2R' 、 $OCOR'$ 、 $CONR'R''$ 、 $CONR'SO_2R''$ 、 $NR'COR''$ 、 $NR'CONR''R'''$ 、 $NR'C=SNR''R'''$ 、 $NR'SO_2R''$ 、 SO_2R' 、和 $SO_2NR'R''$ 。所有的其他环和R基团如上所定义。

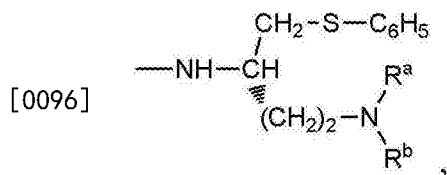
[0091] 一个优选的 R_4 或 R_5 基团是卤素,例如氟。

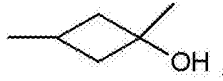
[0092] 在再另一个优选实施例中,E环是苯基,该苯基优选包含一至五个并且更优选一个或两个取代基。例如,具有结构式(I)的、其中D和E两者均是苯基的抑制剂具有以下结构:

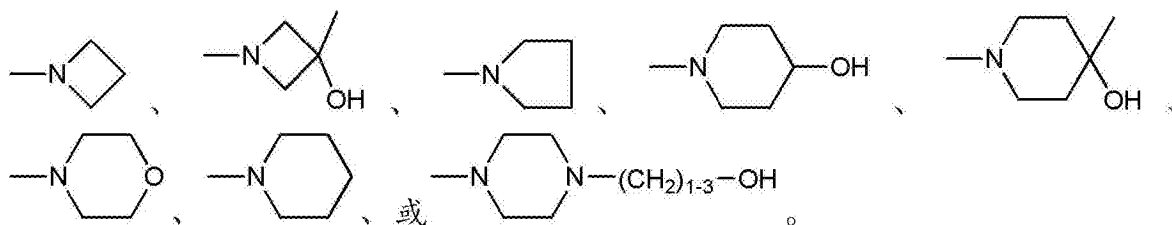


[0094] 其中R₆、R₇、R₈、R₉和R₁₀独立地选自下组,该组由以下各项组成:H、CN、NO₂、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、OR'、SR'、NR'R''、CO₂R'、OCOR'、CONR'R''、CONR'SO₂R''、NR'COR''、NR'CONR''R''、NR'C=SNR''R''、NR'SO₂R''、SO₂R'、和SO₂NR'R''。所有的其他环和R基团如上所定义。

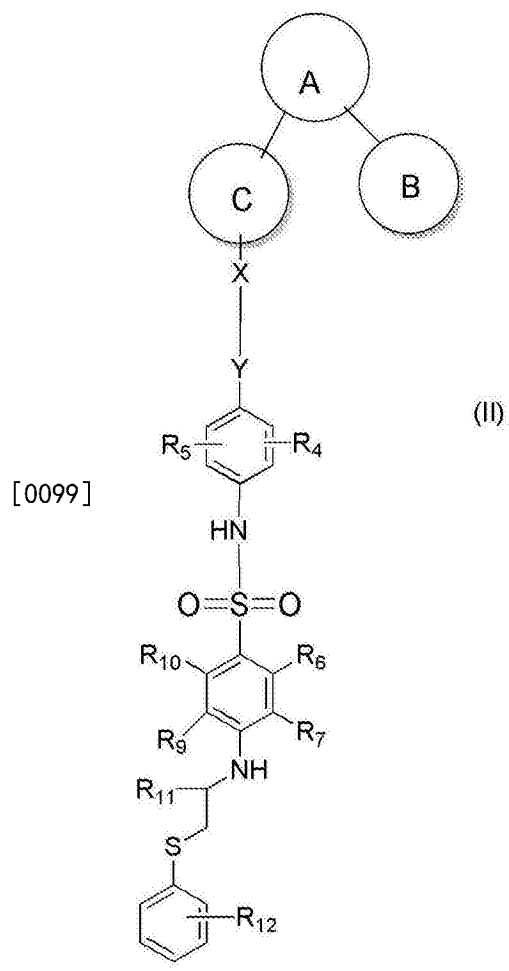
[0095] 在一些优选实施例中,在化合物(I)的苯基环E上在SO₂基团间位位置处的取代基是NO₂或SO₂CF₃。在其他优选实施例中,在化合物(I)的苯基环E上在SO₂基团对位位置处的取代基是



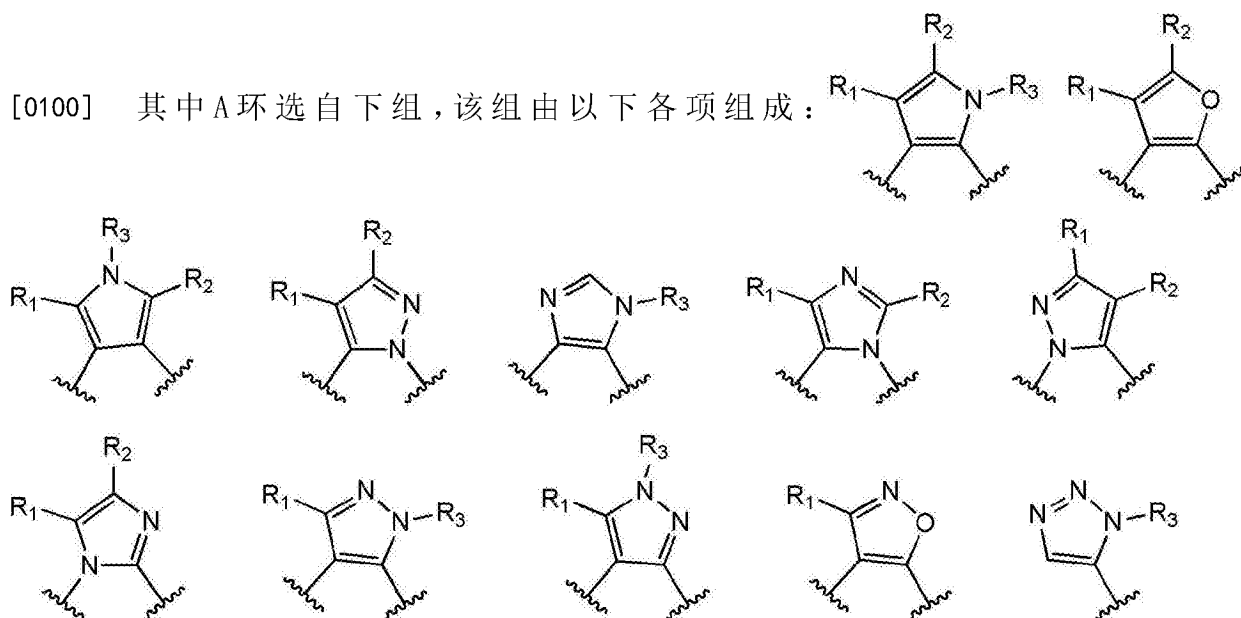
[0097] 其中,R^a和R^b单独地是H、甲基、和 ,或R^a和R^b一起形成

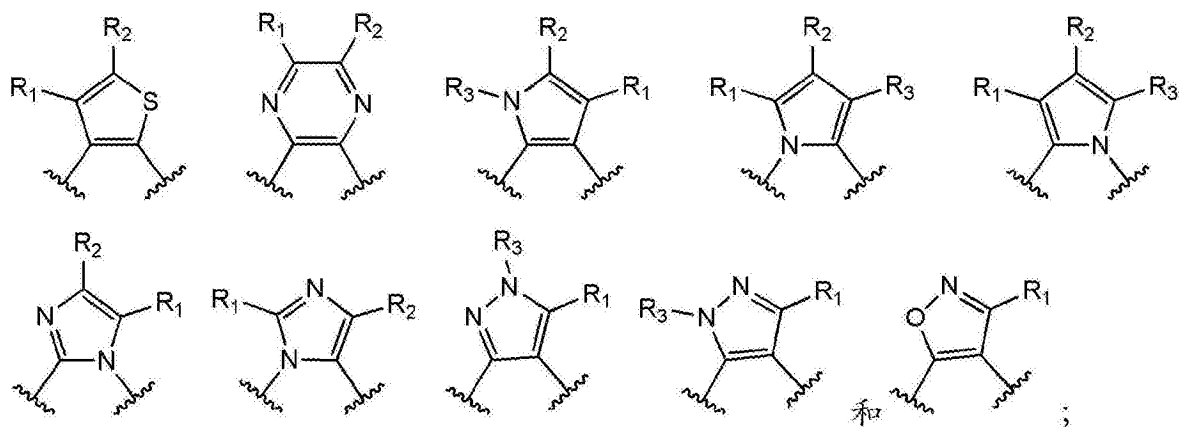


[0098] 本发明的优选抑制剂具有结构式(II):



[0100] 其中A环选自下组，该组由以下各项组成：





[0101] 环B和C是任选地被取代的苯基；

[0102] X、Y、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R'、R''、R''' 是如上所定义；并且

[0103] R₁₁和R₁₂独立地选自下组，该组由以下各项组成：H、CN、NO₂、卤素、烷基、环烷基、烯基、环烯基、炔基、芳基、杂芳基、杂环烷基、OR'、SR'、NR' R''、CO₂R'、OCOR'、CONR' R''、CONR' SO₂R''、NR' COR''、NR' CONR'' R'''、NR' C=SNR'' R'''、NR' SO₂R''、SO₂R'、和SO₂NR' R''；

[0104] 或其一种药学上可接受的盐、水合物、或溶剂化物。

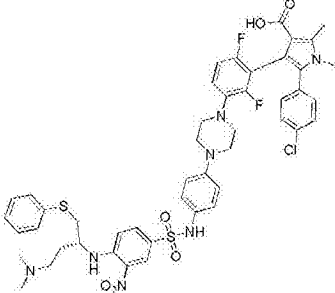
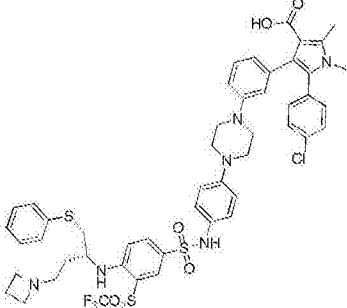
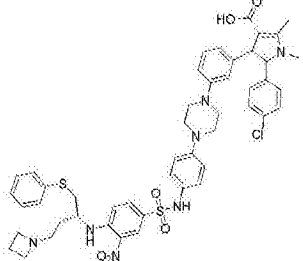
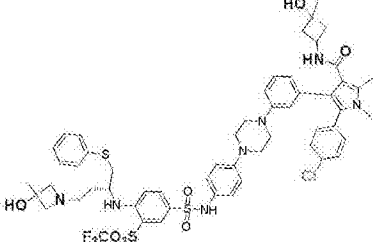
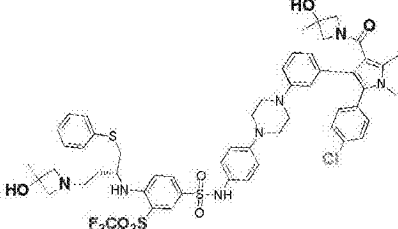
[0105] 另外，本发明的化合物的盐、水合物和溶剂化物也被包含在本发明中，并且可以用于在此披露的方法中。本发明进一步包括具有结构式(I)的化合物的所有可能的立体异构体和几何异构体。本发明包括外消旋化合物和旋光异构体两者。当希望具有结构式(I)的化合物为单一的对映异构体时，它可以通过最终产物的拆分或通过从同分异构纯的起始材料或使用手性助剂进行的立体定向合成而获得，例如，参见Z. Ma等人，Tetrahedron: Asymmetry(《四面体：不对称性》)，8(6)，883-888页(1997)。最终产物、中间体或起始材料的拆分可以通过任何本领域中已知的适合的方法实现。另外，在具有结构式(I)的化合物的互变异构体是可能的情况下，本发明旨在包括这些化合物的所有互变异构形式。

[0106] 本发明的化合物可以作为盐存在。本发明的化合物的药学上可接受的盐常常在本发明的方法中是优选的。如在此使用的，术语“药学上可接受的盐”是指具有结构式(I)的化合物的盐或两性离子形式。具有式(I)的化合物的盐可以在化合物的最终分离和纯化过程中制备，或者分开地通过使化合物与具有适合阳离子的酸发生反应而制备。具有结构式(I)的化合物的药学上可接受的盐可以是与药学上可接受的酸形成的酸加成盐。可以采用以形成药学上可接受的盐的酸的实例包括无机酸(例如硝酸、硼酸、盐酸、氢溴酸、硫酸、和磷酸)和有机酸(例如草酸、马来酸、琥珀酸、和柠檬酸)。本发明的化合物的盐的非限制性实例包括但不限于盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、2-羟乙磺酸盐、磷酸盐、磷酸氢盐、乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、甲酸盐、琥珀酸盐、富马酸盐、马来酸盐、抗坏血酸盐、羟乙基磺酸盐、水杨酸盐、甲磺酸盐、均三甲苯磺酸盐、萘磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、双羟萘酸盐、果胶盐、过硫酸盐、3-苯丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、三氯乙酸盐、三氟乙酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐、十一酸盐、乳酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、葡萄糖酸盐、甲磺酸盐、乙二磺酸盐、苯磺酸盐、和对甲苯磺酸盐。另外，可以使存在于本发明的化合物中的可供使用的氨基基团与甲基、乙基、丙基、和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二甲基、二乙基、二丁基、和二戊基的硫酸盐；癸基、十二

基、肉豆蔻基、和甾基(steryl)的氯化物、溴化物和碘化物;以及苺基和苺乙基的溴化物发生季铵化。根据前述内容,任何对在此出现的本发明的化合物的引用旨在包括具有结构式(I)的化合物以及其药学上可接受的盐、水合物或溶剂化物。

[0107] 本发明的具体化合物包括但不限于具有下文列出的结构的化合物。

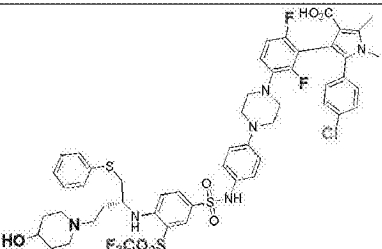
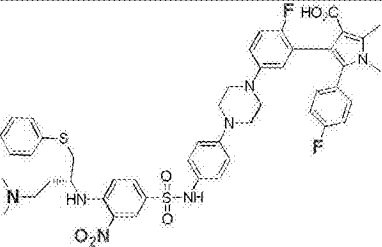
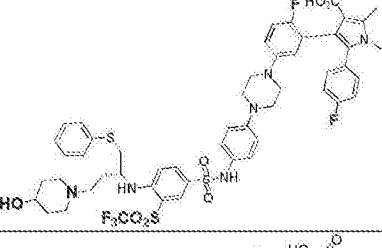
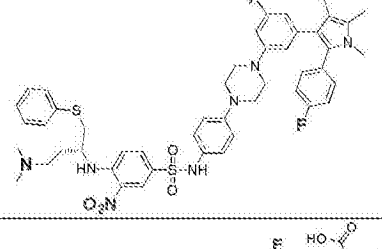
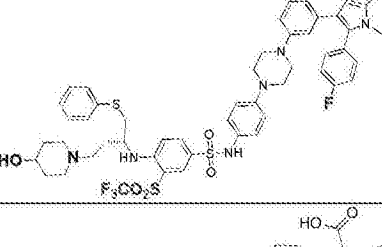
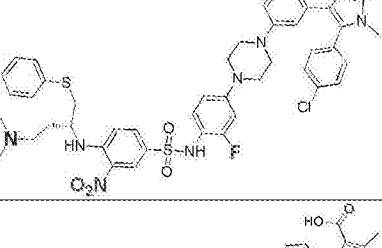
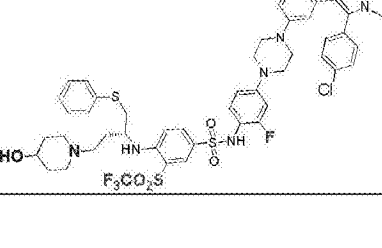
[0108]

化合物编号	
1	
2	
3	
4	
5	

[0109]

6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	

[0110]

13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	

[0111]

20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

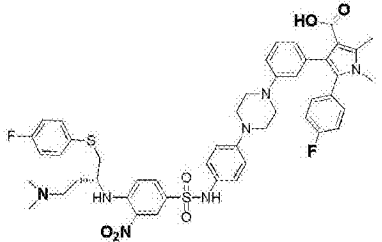
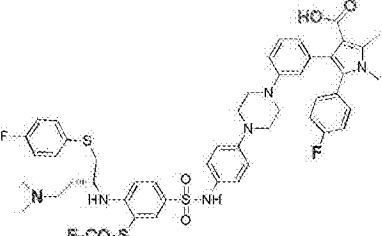
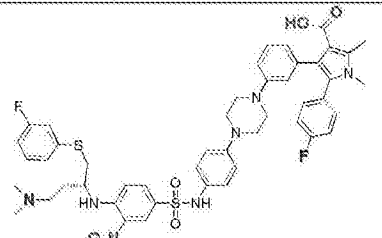
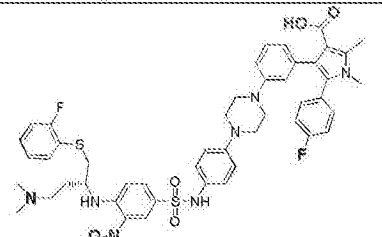
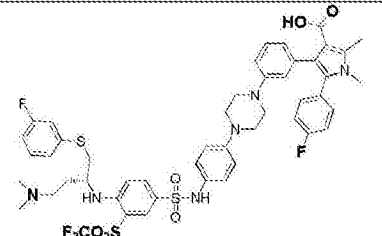
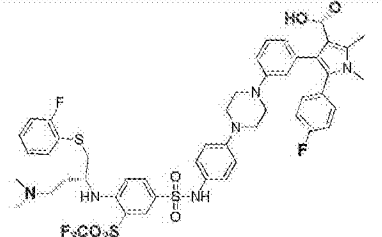
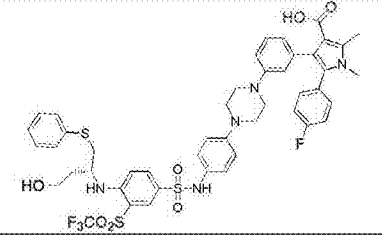
[0112]

27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	

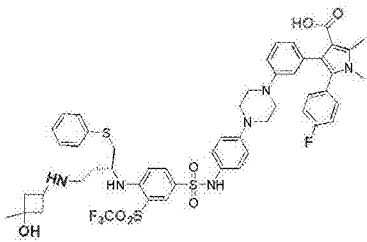
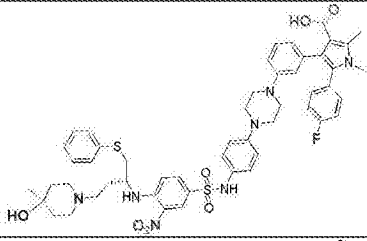
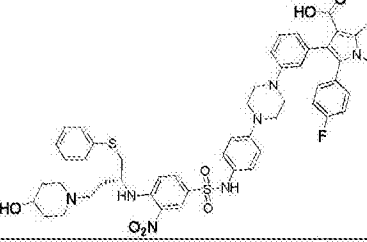
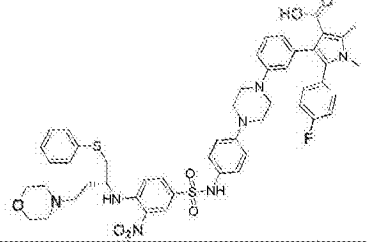
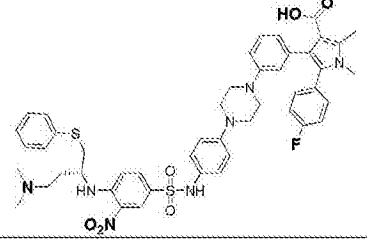
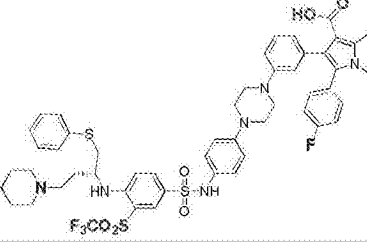
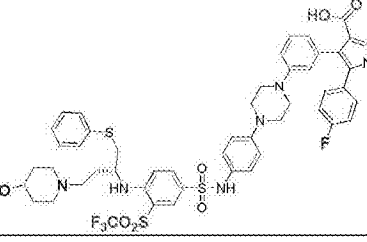
[0113]

34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

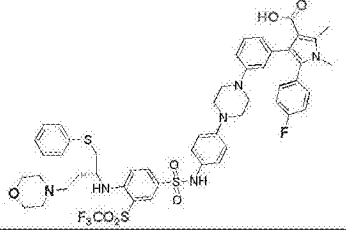
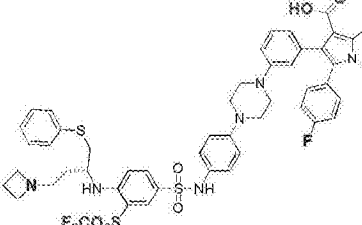
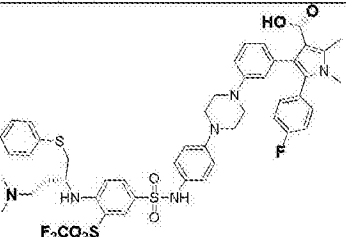
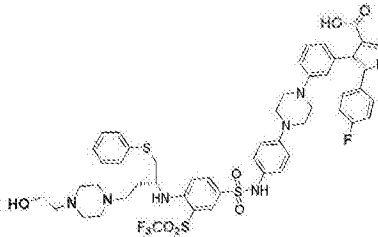
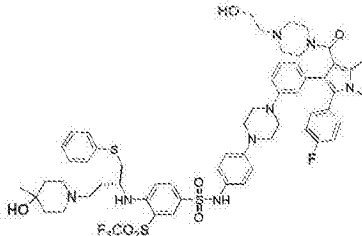
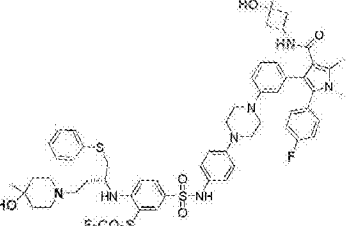
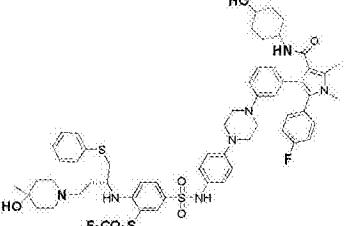
[0114]

41	
42	
43	
44	
45	
46	
47	

[0115]

48	
49	
50	
51	
52	
53	
54	

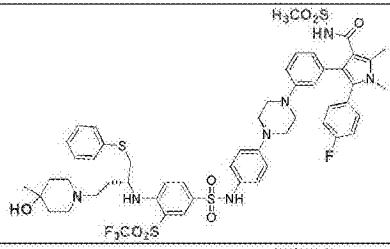
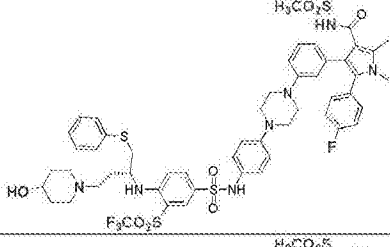
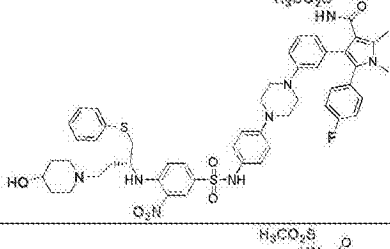
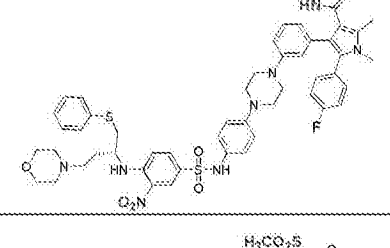
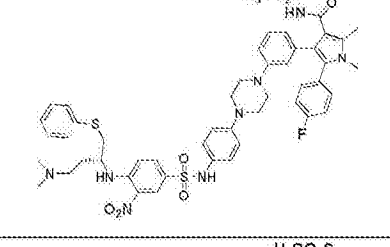
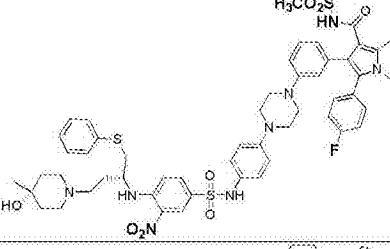
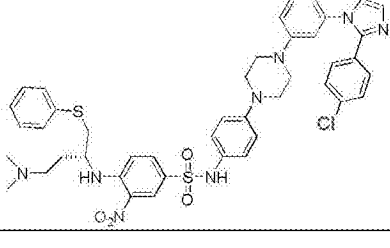
[0116]

55	
56	
57	
58	
59	
60	
61	

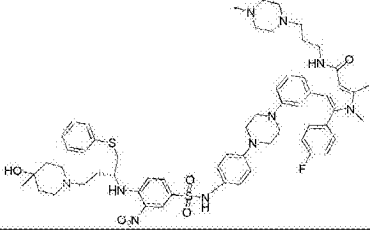
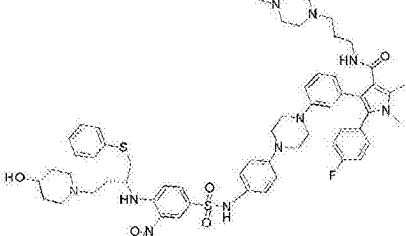
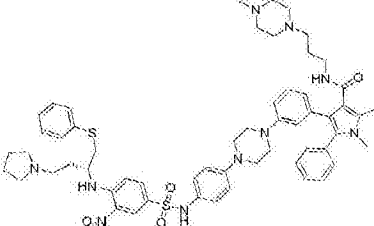
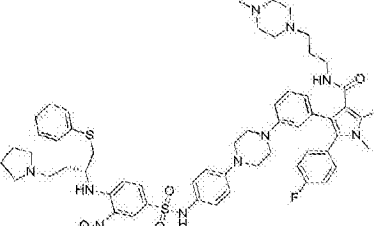
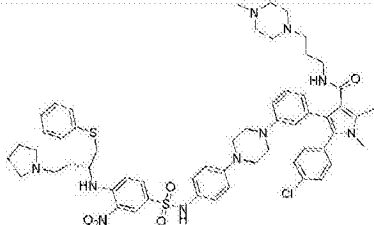
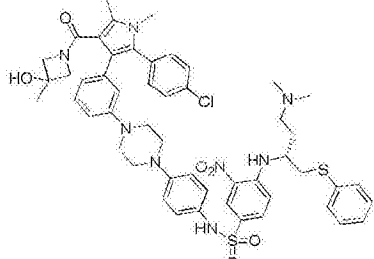
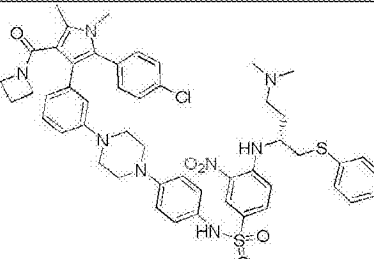
[0117]

62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

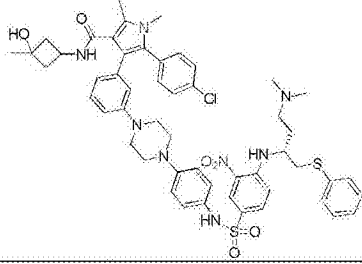
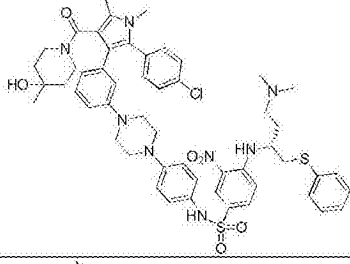
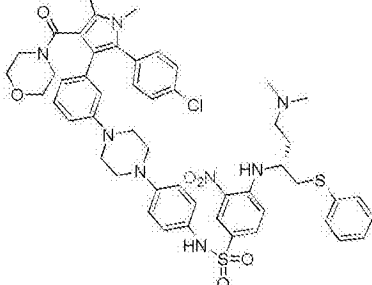
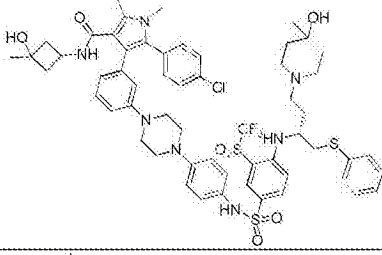
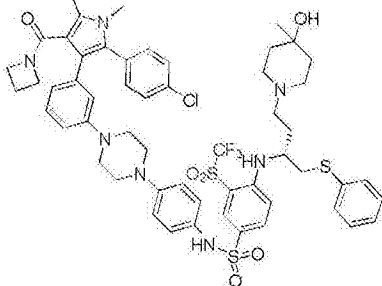
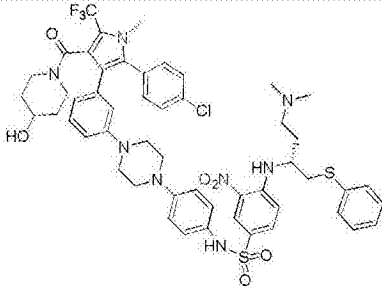
[0118]

69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	

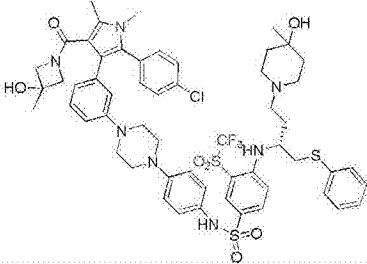
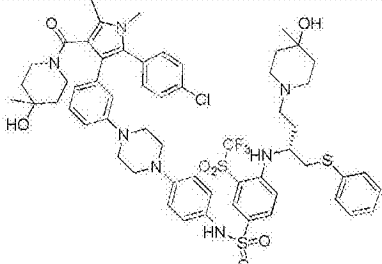
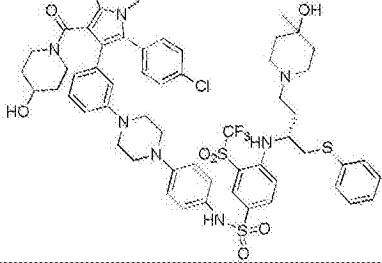
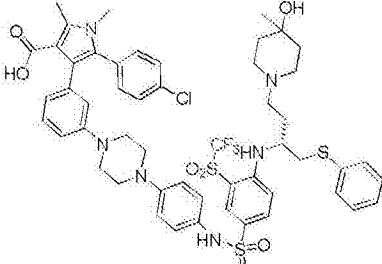
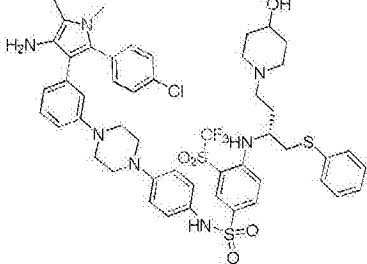
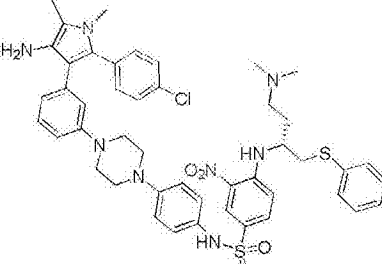
[0119]

76	
77	
78	
79	
80	
81	
82	

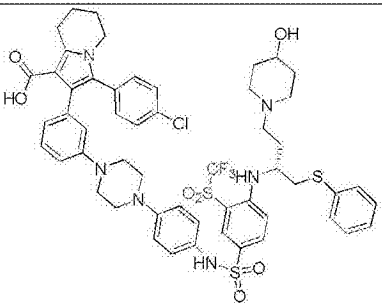
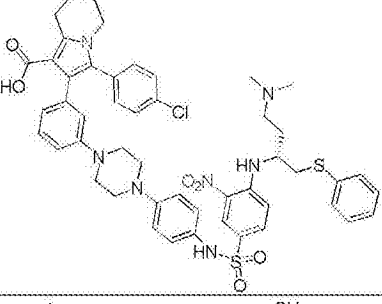
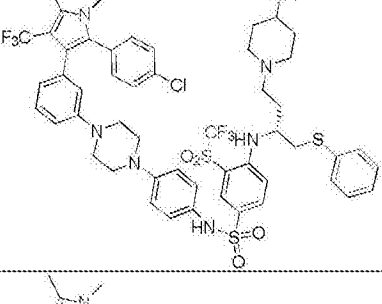
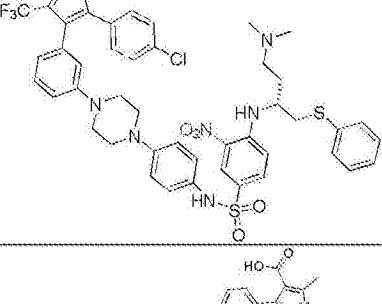
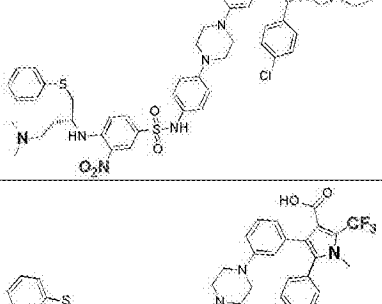
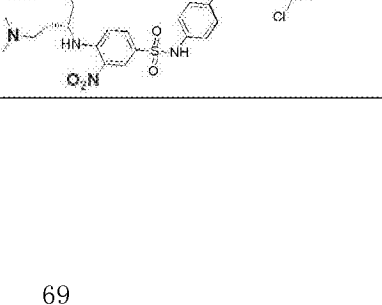
[0120]

83	
84	
85	
86	
87	
88	

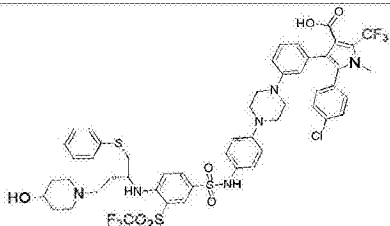
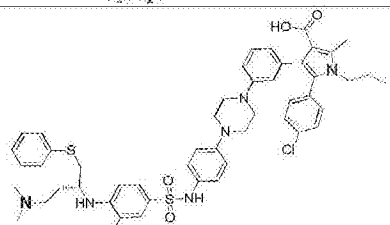
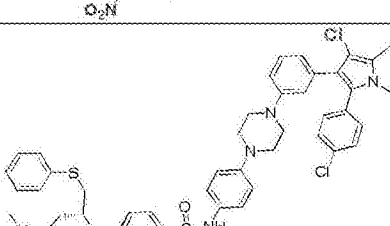
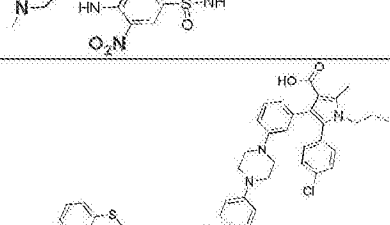
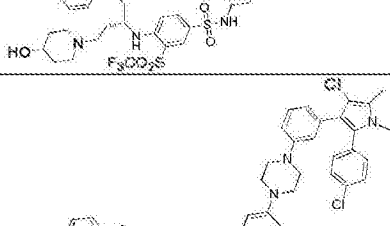
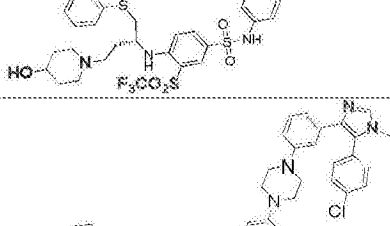
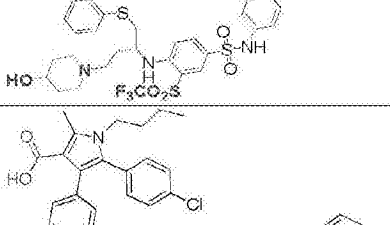
[0121]

89	
90	
91	
92	
93	
94	

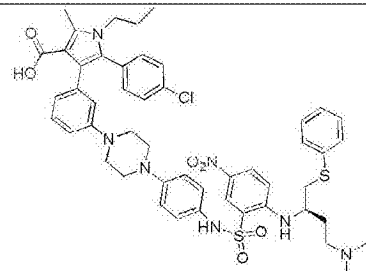
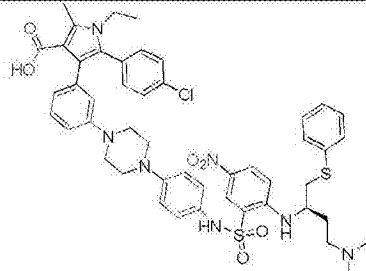
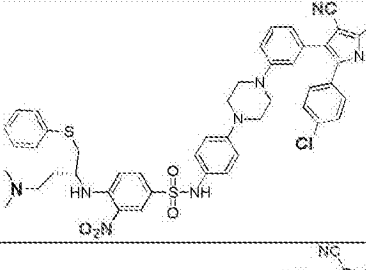
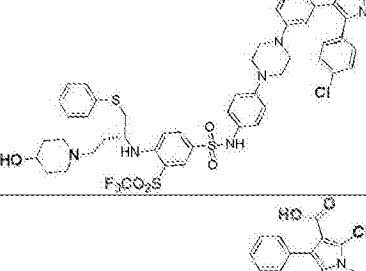
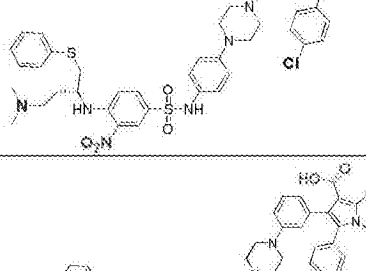
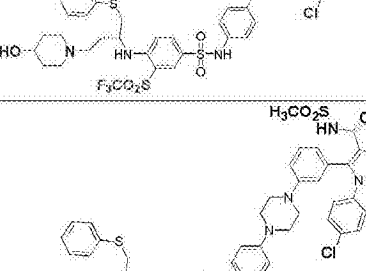
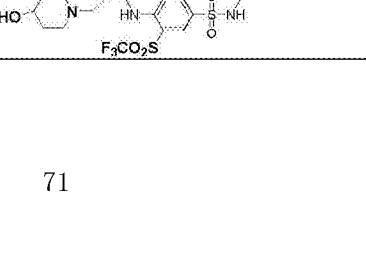
[0122]

95	
96	
97	
98	
99	
100	

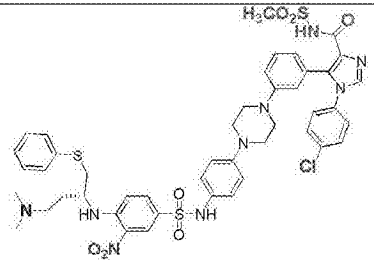
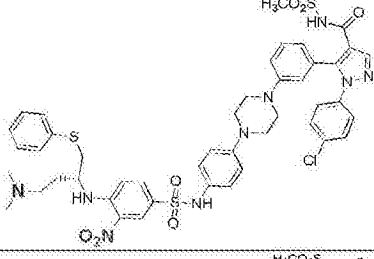
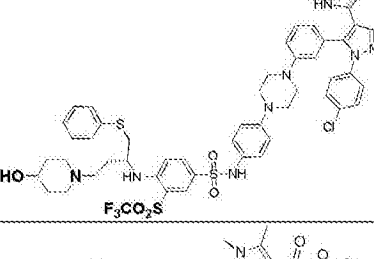
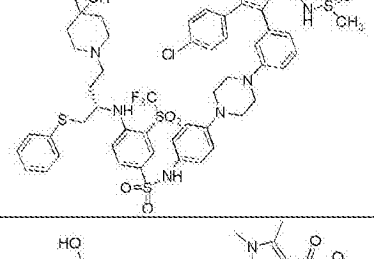
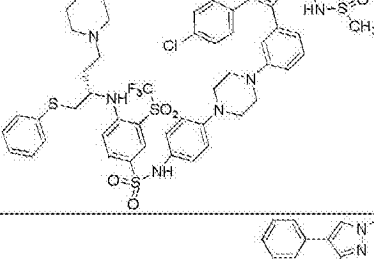
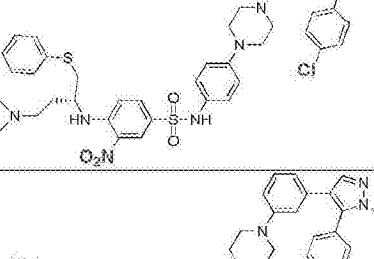
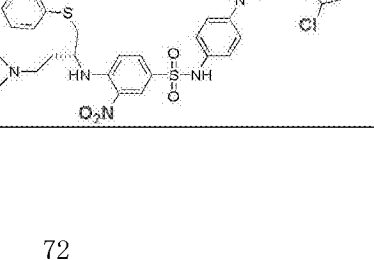
[0123]

101	
102	
103	
104	
105	
106	
107	

[0124]

108	
109	
110	
111	
112	
113	
114	

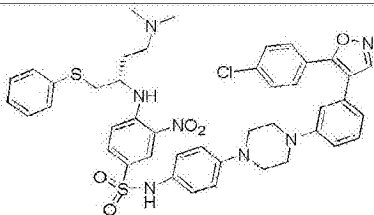
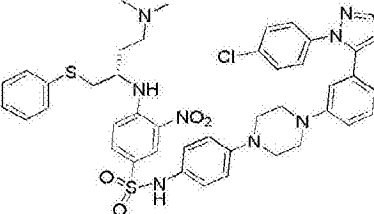
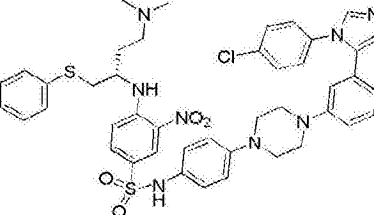
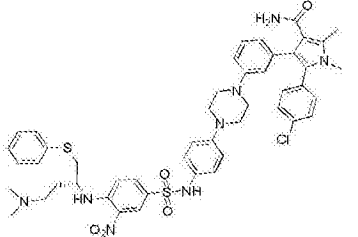
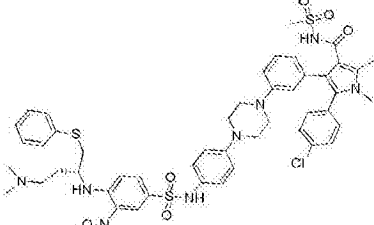
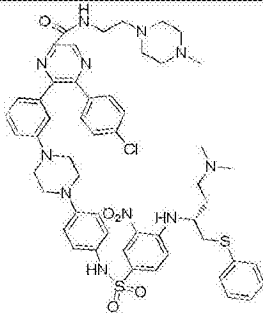
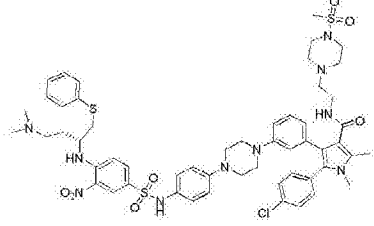
[0125]

115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

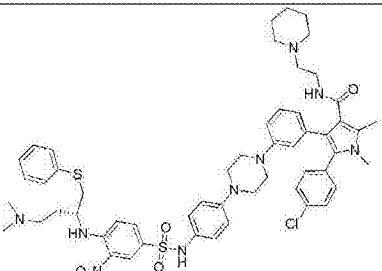
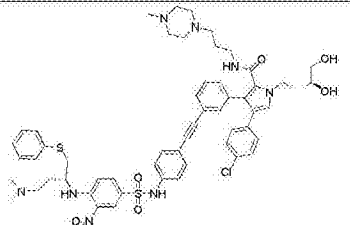
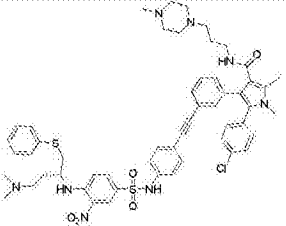
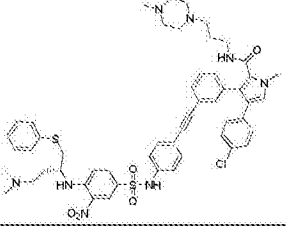
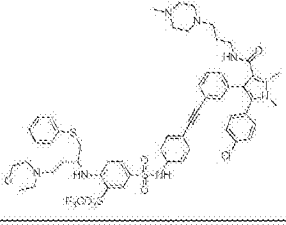
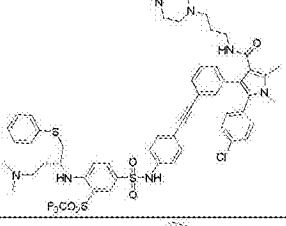
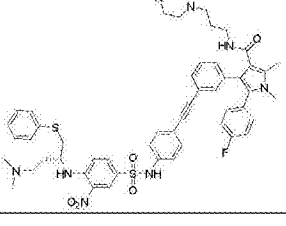
[0126]

122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	

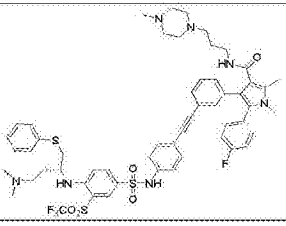
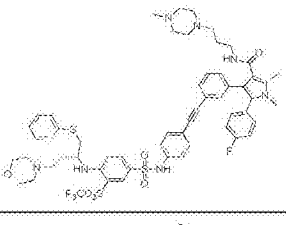
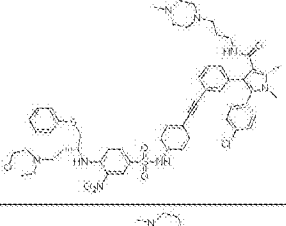
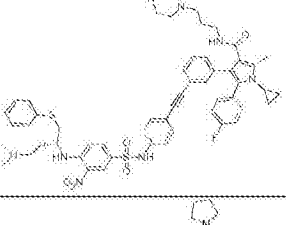
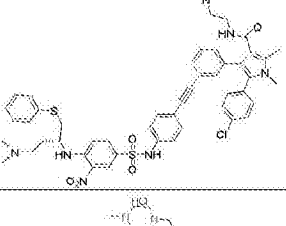
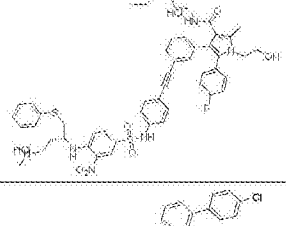
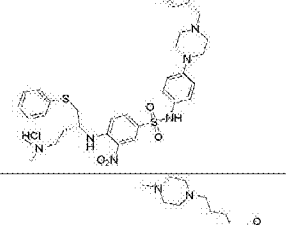
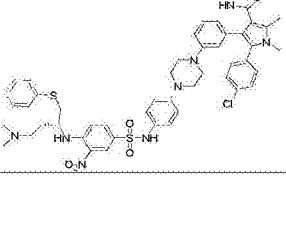
[0127]

129	
130	
131	
132	
133	
134	
135	

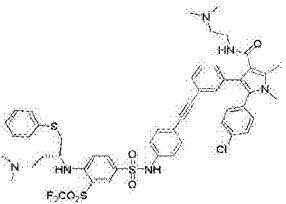
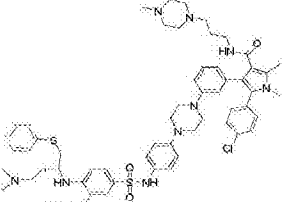
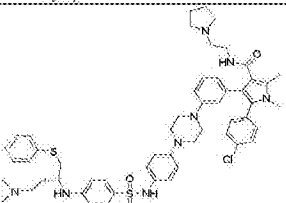
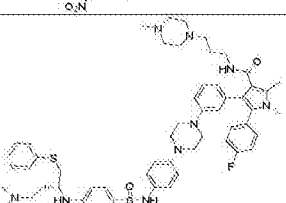
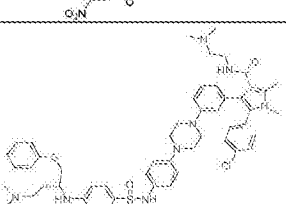
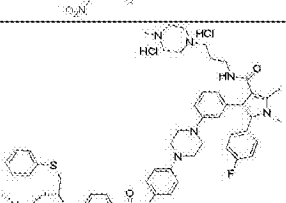
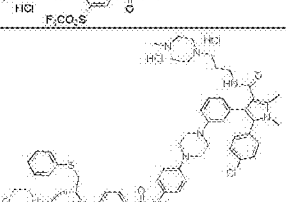
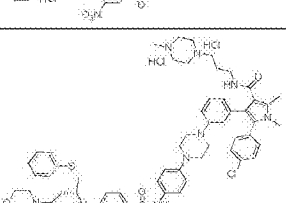
[0128]

136	
137	
138	
139	
140	
141	
142	

[0129]

143	
144	
145	
146	
147	
148	
149	
150	

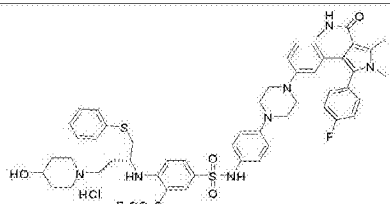
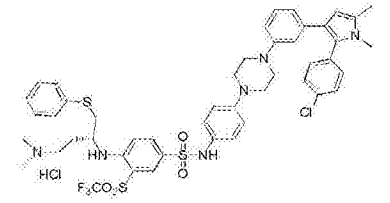
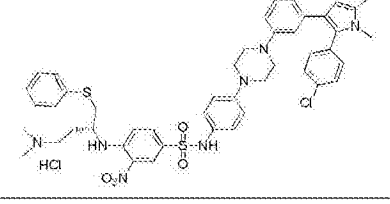
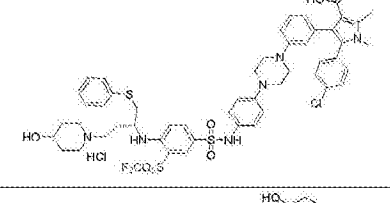
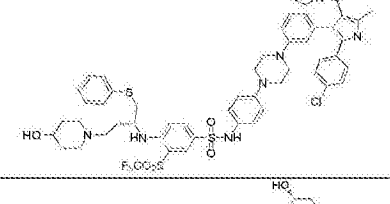
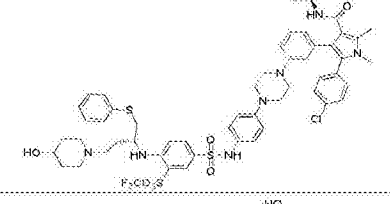
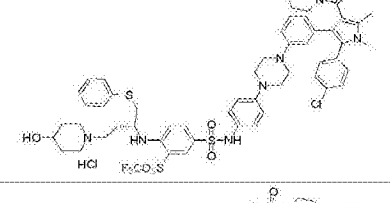
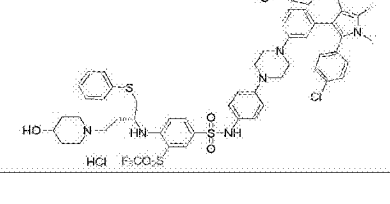
[0130]

151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	
158	

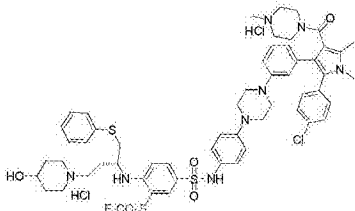
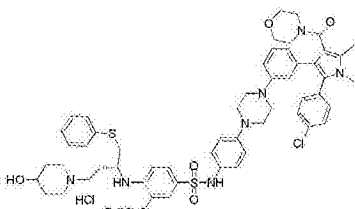
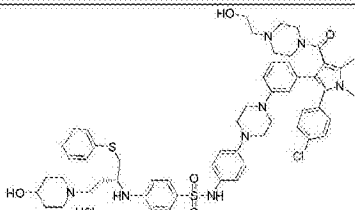
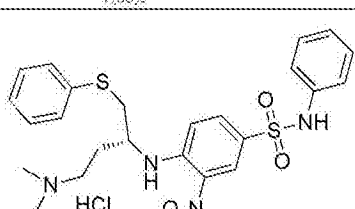
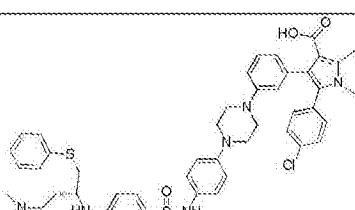
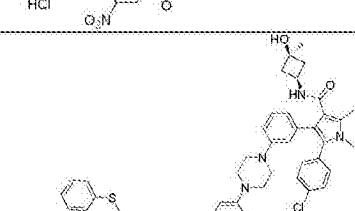
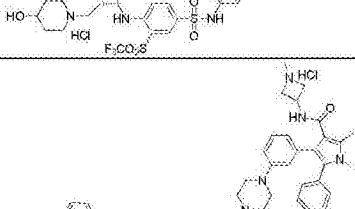
[0131]

159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	

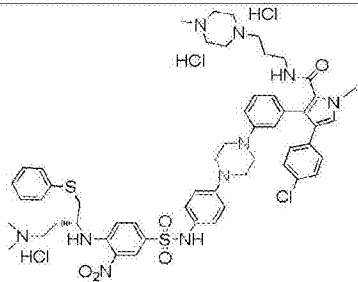
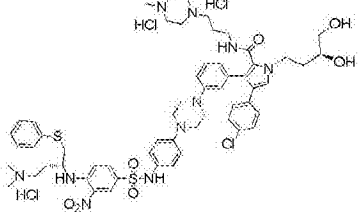
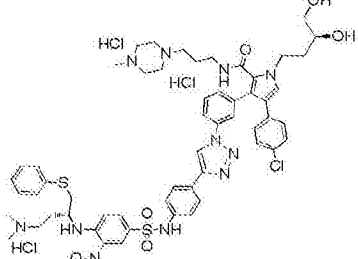
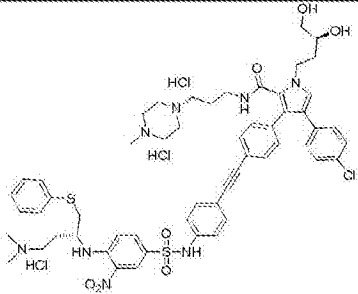
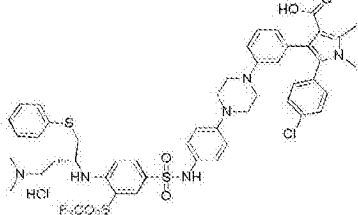
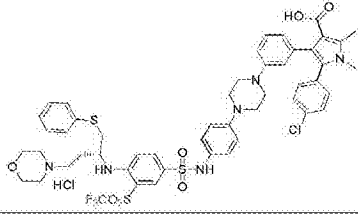
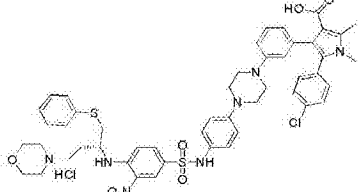
[0132]

166	
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	

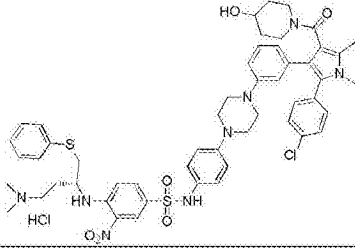
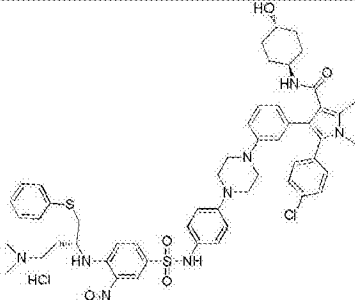
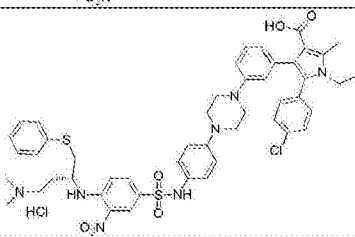
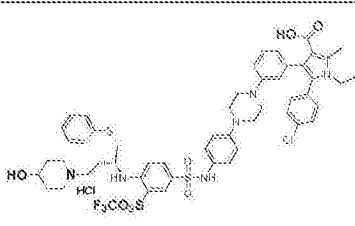
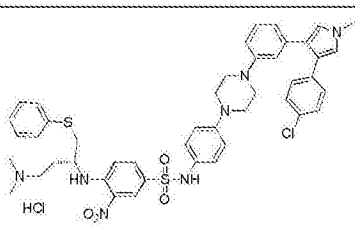
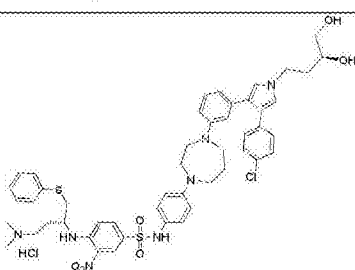
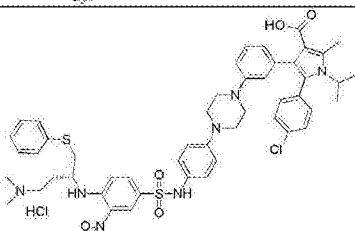
[0133]

174	
175	
176	
177	
178	
179	
180	

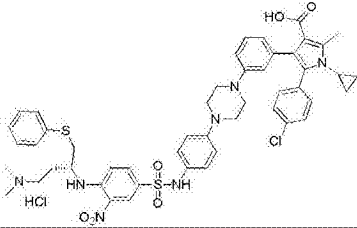
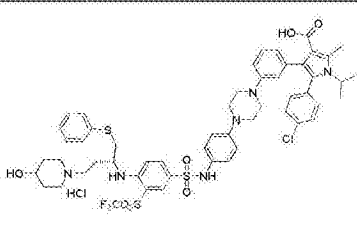
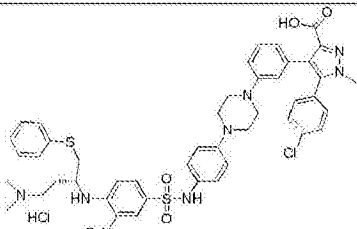
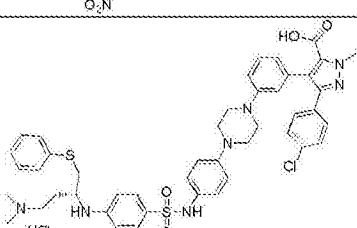
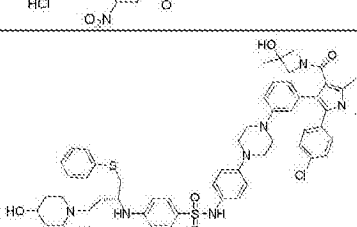
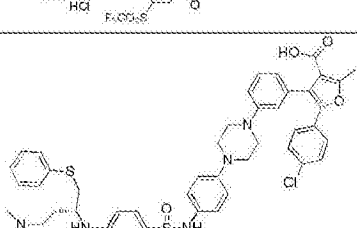
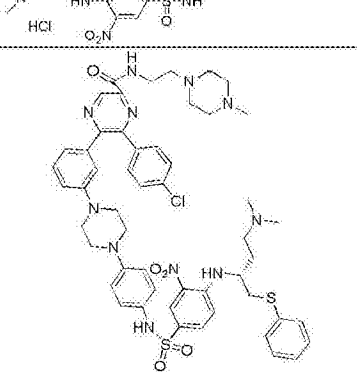
[0134]

181	
182	
183	
184	
185	
186	
187	

[0136]

196	
197	
198	
199	
200	
201	
202	

[0137]

203	
204	
205	
206	
207	
208	
209	

[0138] 本发明提供了如由具有结构式(I)的化合物所示例的、用于治疗其中Bcl-2和/或

Bcl-xL的抑制具有有益效果的多种疾病和病症的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂。在一个实施例中，本发明涉及治疗患有其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症的个体的方法，该方法包括将一种治疗有效量的具有结构式(I)的化合物给予至对其有需要的个体。

[0139] 本发明的方法可以通过将具有结构式(I)的化合物作为纯净的化合物或作为药物组合物而给予来完成。药物组合物或具有结构式(I)的纯净的化合物的给予可以在感兴趣的疾病或病症期间或发作之后进行。典型地，药物组合物是灭菌的，并且不含有当给予时会引起不良反应的有毒的、致癌的或致突变的化合物。另外提供了药盒，这些药盒包含：具有结构式(I)的化合物以及任选地在其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病和病症的治疗中有用的第二治疗剂(二者分开或一起包装)、以及具有用于使用这些活性剂的说明的说明书。

[0140] 在许多实施例中，具有结构式(I)的化合物是连同在其中Bcl-2/Bcl-xL的抑制提供益处的疾病或病症的治疗中有用的第二治疗剂给予的。该第二治疗剂不同于具有结构式(I)的化合物。具有结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以同时或依次给予从而实现所希望的效果。另外，具有结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以从单一组合物或两个分开的组合物给予。

[0141] 第二治疗剂是以提供其所希望的治疗效果的量而给予的。对于各个第二治疗剂的有效剂量范围在本领域中是已知的，并且第二治疗剂是在这样的确立范围之内而给予至对其有需要的个体的。

[0142] 具有结构式(I)的化合物和第二治疗剂可以一起作为单一的单位剂量或分开地作为多单位剂量给予，其中具有结构式(I)的化合物是在第二治疗剂之前给予的或反之亦然。可以给予具有结构式(I)的化合物的一个或多个剂量和/或第二治疗剂的一个或多个剂量。因此，具有结构式(I)的化合物可以与一种或多种第二治疗剂(例如但不限于抗癌剂)联合使用。

[0143] 可以根据本发明治疗的疾病或病症包括例如癌症。可以治疗多种癌症，包括但不限于：癌，包括膀胱癌(包括加速性和转移性膀胱癌)、乳癌、结肠癌(包括结肠直肠癌)、肾癌、肝癌、肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌以及肺腺癌)、卵巢癌、前列腺癌、睾丸癌、泌尿生殖道癌、淋巴系统癌、直肠癌、喉癌、胰腺癌(包括外分泌源性胰腺癌)、食道癌、胃癌、胆囊癌、宫颈癌、甲状腺癌、肾脏癌、和皮肤癌(包括鳞状细胞癌)；淋巴系的造血肿瘤，包括白血病、急性淋巴细胞白血病、急性成淋巴细胞白血病、B细胞淋巴瘤、T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、毛细胞淋巴瘤、组织细胞性淋巴瘤、和伯基特淋巴瘤；骨髓系的造血肿瘤，包括急性和慢性骨髓性白血病、骨髓增生异常综合征、髓细胞性白血病、和早幼粒细胞白血病；中枢神经和周围神经系统的肿瘤，包括星形细胞瘤、成神经细胞瘤、神经胶质瘤、和神经鞘瘤；间充质起源的肿瘤，包括纤维肉瘤、横纹肌肉瘤、和骨肉瘤；以及其他肿瘤，包括黑色素瘤、着色性干皮病(xeroderma pigmentosum)、角化棘皮瘤(keratoactanthoma)、精原细胞瘤、甲状腺滤泡癌、畸胎瘤、肾细胞癌(RCC)、胰腺癌、骨髓瘤、髓细胞性和成淋巴细胞性白血病、成神经细胞瘤、和胶质母细胞瘤。

[0144] 由本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂可治疗的癌症的另外形式包括例如，成人和儿科肿瘤、实体瘤/恶性肿瘤的生长、粘液细胞和圆细胞癌、局部晚期肿瘤、转移癌、人软组织肉瘤(包括尤因肉瘤)、癌转移(包括淋巴转移)、鳞状细胞癌(特别是头和颈部的)、食管鳞状细

胞癌、口腔癌、血细胞恶性肿瘤(包括多发性骨髓瘤、白血病(包括急性淋巴细胞白血病、急性非淋巴细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、慢性髓细胞性白血病、和毛细胞白血病))、渗出性淋巴瘤(以体腔为主的淋巴瘤)、胸腺淋巴瘤肺癌(包括小细胞癌)、皮肤T细胞淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、肾上腺皮质癌、产ACTH的肿瘤、非小细胞癌、乳癌(包括小细胞癌和导管癌)、胃肠癌(包括胃癌、结肠癌、结肠直肠癌、和与结肠直肠癌形成相关的息肉)、胰腺癌、肝癌、泌尿系统癌(包括膀胱癌,例如原发性浅表膀胱肿瘤、浸润性膀胱移行细胞癌、和肌层浸润性膀胱癌)、前列腺癌、女性生殖道的恶性肿瘤(包括卵巢癌、原发性腹膜上皮癌、宫颈癌、子宫内膜癌、阴道癌、外阴癌、子宫癌和卵泡中的实体瘤)、男性生殖道恶性肿瘤(包括睾丸癌和阴茎癌)、肾癌(包括肾细胞癌)脑癌(包括内在脑肿瘤(intrinsic brain tumor)、成神经细胞瘤、星形细胞性脑肿瘤、神经胶质瘤、和中枢神经系统中的转移性肿瘤细胞浸润)、骨癌(包括骨瘤和骨肉瘤)、皮肤癌(包括恶性黑色素瘤、人皮肤角质形成细胞的肿瘤进展、和鳞状细胞癌)、甲状腺癌、视网膜母细胞瘤、成神经细胞瘤、腹腔积液、恶性胸腔积液、间皮瘤、维尔姆斯瘤、胆囊癌、滋养细胞肿瘤、血管外皮细胞瘤、和卡波西肉瘤。

[0145] 可以通过给予本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂而治疗的包括癌症的另外的疾病和病症披露于美国专利公开号2007/0027135;美国专利号7,432,304;和美国专利公开号2010/0278921中,各自以其全文结合在此。

[0146] 在本发明的方法中,典型地将根据制药实践配制的治疗有效量的一种或多种化合物(I)给予至对其有需要的人。是否指示这样一种治疗取决于个体病例并且受制于考虑到以下项的医学评定(诊断):存在的体征、症状、和/或机能障碍,发展特定的体征、症状和/或机能障碍的风险,以及其他因素。

[0147] 具有结构式(I)的化合物可以通过任何适合的途径给予,例如通过口腔、颊、吸入、舌下、直肠、阴道、通过腰椎穿刺经脑池内或硬膜内、经尿道、鼻、经皮(即,透皮)、或肠胃外(包括静脉内、肌肉内、皮下、冠状动脉内、真皮内、乳房内、腹膜内、关节内、鞘内、眼球后、肺内注射和/或在特定部位的外科植入)给予。可以使用针和注射器或使用高压技术来完成肠胃外给药。

[0148] 药物组合物包括其中具有结构式(I)的化合物是以实现其预期目的的有效量而给予的那些。精确配方、给药途径、以及剂量是由医师个体基于诊断的病症或疾病而确定的。剂量数量和间隔可以单独地进行调整,从而提供足以维持治疗效果的具有结构式(I)的化合物的水平

[0149] 具有结构式(I)的化合物的毒性和治疗效力可以通过在细胞培养物或实验动物中的例如用于确定化合物的最大耐受剂量(MTD)(定义为在动物中不引起任何毒性的最高剂量)的标准药理学程序来确定。在最大耐受剂量和治疗效果(例如,肿瘤生长的抑制)之间的剂量比是治疗指数。该剂量可以取决于所采用的剂型以及利用的给药途径而在此范围之内变化。治疗有效量的确定,尤其是根据在此提供的详细披露,良好地在本领域技术人员的能力之内。

[0150] 用于在治疗中使用所需要的具有结构式(I)的化合物的治疗有效量随着正在被治疗的病症的性质、所希望的活性的时间长度、和患者的年龄和病症而变化,并且最终是由监护医师确定的。剂量数量和间隔可以单独地进行调整,从而提供足以维持所希望的治疗效果的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的血浆水平。所希望的剂量可以方便地以单一剂量给予或作为多

剂量以适当的间隔给予,例如为每天一、二、三、四或更多个亚剂量。多剂量经常是所希望的或需要的。例如,本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂可以按以下频率给予:四个剂量,递送为每天一个剂量,以四天为间隔($q4d \times 4$);四个剂量,递送为每天一个剂量,以三天为间隔($q3d \times 4$);每天递送一个剂量,以五天为间隔($qd \times 5$);每周一个剂量,持续三周($qwk3$);五个日剂量,两天休息,以及另外的五个日剂量($5/2/5$);或被确定为针对情况的适当的任何剂量方案。

[0151] 在本发明的方法中使用的具有结构式(I)的化合物可以按每个剂量大约0.005至大约500毫克的量、每个剂量大约0.05至大约250毫克的量、或每个剂量大约0.5至大约100毫克的量给予。例如,具有结构式(I)的化合物可以按每个剂量大约0.005、0.05、0.5、5、10、20、30、40、50、100、150、200、250、300、350、400、450、或500毫克的量(包括在0.005毫克和500毫克之间的所有剂量)给予。

[0152] 一种包含具有结构式(I)的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的组合物或者一种包含它的组合物的剂量可以是大约1ng/kg至大约200mg/kg、大约1 μ g/kg至大约100mg/kg、或大约1mg/kg至大约50mg/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于大约1 μ g/kg。组合物的剂量可以是任何剂量,包括但不限于:大约1 μ g/kg、10 μ g/kg、25 μ g/kg、50 μ g/kg、75 μ g/kg、100 μ g/kg、125 μ g/kg、150 μ g/kg、175 μ g/kg、200 μ g/kg、225 μ g/kg、250 μ g/kg、275 μ g/kg、300 μ g/kg、325 μ g/kg、350 μ g/kg、375 μ g/kg、400 μ g/kg、425 μ g/kg、450 μ g/kg、475 μ g/kg、500 μ g/kg、525 μ g/kg、550 μ g/kg、575 μ g/kg、600 μ g/kg、625 μ g/kg、650 μ g/kg、675 μ g/kg、700 μ g/kg、725 μ g/kg、750 μ g/kg、775 μ g/kg、800 μ g/kg、825 μ g/kg、850 μ g/kg、875 μ g/kg、900 μ g/kg、925 μ g/kg、950 μ g/kg、975 μ g/kg、1mg/kg、5mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、25mg/kg、30mg/kg、35mg/kg、40mg/kg、45mg/kg、50mg/kg、60mg/kg、70mg/kg、80mg/kg、90mg/kg、100mg/kg、125mg/kg、150mg/kg、175mg/kg、或200mg/kg。以上剂量是平均情况的示例,但可以有其中较高或较低的剂量的个别情况是理所当然的,并且这样的情况是在本发明的范围之内。在实践中,医师确定最适合于个体患者的实际给药方案,该实际给药方案可以随具体患者的年龄、重量、和反应而变化。

[0153] 在癌症的治疗中,具有结构式(I)的化合物可以与化疗剂和/或放射一起给予。

[0154] 本发明的实施例采用以下项的电磁放射: γ -放射(10^{-20} 至 10^{-13} m)、X-射线放射(10^{-12} 至 10^{-9} m)、紫外光(10nm至400nm)、可见光(400nm至700nm)、红外放射(700nm至1mm)、以及微波放射(1mm至30cm)。

[0155] 许多癌症治疗方案当前采用由电磁放射(例如,X-射线)激活的放射增敏剂。X-射线激活的放射增敏剂的实例包括但不限于甲硝唑、醚醇硝唑、去甲基醚醇硝唑、哌莫硝唑、依他硝唑、尼莫唑、丝裂霉素C、RSU1069、SR4233、E09、RB6145、烟酰胺、5-溴脱氧尿苷(BUdR)、5-碘脱氧尿苷(IUdR)、溴脱氧胞苷、氟脱氧尿苷(FUdR)、羟基脲、顺铂、及其治疗有效的类似物和衍生物。

[0156] 癌症的光动力疗法(PDT)采用可见光作为敏化剂的放射激活剂。光动力放射增敏剂的实例包括但不限于:血卟啉衍生物、PHOTOFRIN(光敏素)[®]、苯并卟啉衍生物、NPe6、初卟啉锡(SnET2)、脱镁叶绿酸-a(pheoborbide-a)、细菌叶绿素-a、萘酞菁、酞菁、酞菁锌、及其治疗有效的类似物和衍生物。

[0157] 放射增敏剂除了联合本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂之外还可以联合治疗有效量

的一种或多种化合物而给予,这样的化合物包括但不限于:促进放射增敏剂结合至靶细胞的化合物,控制治疗剂、营养素、和/或氧向靶细胞流动的化合物,在有或没有另外的放射下作用于肿瘤的化疗剂,或者其他用于治疗癌症或其他疾病的治疗有效的化合物。可以与放射增敏剂联合使用的另外的治疗剂的实例包括但不限于5-氟尿嘧啶(5-FU)、甲酰四氢叶酸、氧、卡波金(carbogen)、红细胞输血、全氟化碳(例如FLUOSOLW[®]-DA)、2,3-DPG、BW12C、钙通道阻滞剂、己酮可可碱、抗血管生成化合物、胍屈嗪、和L-BSO。

[0158] 化疗剂可以是诱导凋亡的任何药理活性剂或化合物。药理活性剂或化合物可以是例如小有机分子、肽、多肽、核酸、或抗体。可以使用的化疗剂包括但不限于烷化剂、抗代谢药、激素和其拮抗剂(天然产物和它们的衍生物)、放射性同位素、抗体、以及天然产物、以及它们的组合。例如,本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂可以与抗生素(例如多柔比星和其他蒽环类抗生素类似物)、氮芥类(例如环磷酰胺)、嘧啶类似物(例如5-氟尿嘧啶)、顺铂、羟基脲、紫杉酚和其天然及合成衍生物、等等一起给予。作为另一个实例,在混合瘤的情况下,例如乳腺癌,在肿瘤包括依赖于促性腺激素和不依赖于促性腺激素的细胞的情况下,该化合物可以联合亮丙瑞林或戈舍瑞林(LH-RH的合成肽类似物)而给予。其他抗肿瘤方案包括使用抑制剂化合物与另一治疗方式(例如,外科手术或放射),后者在此还被称为“辅助抗肿瘤方式”。在本发明中有用的另外的化疗剂包括激素和其拮抗剂、放射性同位素、抗体、天然产物、以及其组合。

[0159] 在本发明的方法中有用的化疗剂的实例列于下表中。

[0160] 表1

烷化剂氮芥类

双 氯 乙 基 甲 胺
(mechlorethamine)

环磷酰胺

异环磷酰胺

美法仑

苯丁酸氮芥

乌拉莫司汀

替莫唑胺

亚硝基脲类

卡莫司汀 (BCNU)

[0161] 洛莫司汀 (CCNU)

司莫司汀 (甲基-CCNU)

氮芥 (chlormethine)

链佐星

乙烯亚胺/甲基-三聚氰胺

曲他胺 (TEM)

三亚乙基硫代磷酰胺 (triethylene
thiophosphoramidate)

(噻替派 (thiotepa))

六 甲 三 聚 氰
胺 (hexamethylmelamine)

(HMM , 六 甲 蜜 胺
(altretamine))

天然产物抗有丝分裂药

紫杉烷

紫杉醇

长春花碱 (Vinca alkaloid)

长春碱 (vinblastine, VLB)

长春新碱 (vincristine)

长春瑞滨

长春地辛

Taxotere (多西他赛) ® (多西
他赛 (docetaxel))

雌莫司汀

磷酸雌莫司汀

表鬼臼毒素

依托泊苷

替尼泊苷

抗生素类

放线菌素D (actinomycin D)

道诺霉素 (红比霉素)

多柔比星 (阿霉素)

米 托 蒽 醌 伊 达 比 星
(mitoxantroneidarubicin)

博来霉素

普卡霉素 (splicamycin) (光

烷基磺酸盐类

白消安

哌泊溴烷

三嗪类

达卡巴嗪 (DTIC)

抗代谢物类叶酸类似物

氮甲蝶呤

三甲曲沙

培美曲塞

(多靶抗叶酸剂)

嘧啶类似物

5-氟尿嘧啶

氟脱氧尿苷

吉西他滨

[0162] 胞嘧啶阿拉伯糖苷
(AraC, 阿糖胞苷)

5-氟杂胞苷

2,2'-二氟脱氧胞苷

氮尿苷

喷司他丁 (pentostatin)

嘌呤类似物

6-巯基嘌呤

6-硫代鸟嘌呤

硫唑嘌呤

2'-脱氧助间型霉素

(喷司他丁 (pentostatin))

赤藓基壬基-腺嘌呤 (EHNA)

磷酸氟达拉滨

2-氟脱氧腺苷

(克拉屈滨, 2-CdA)

I型拓扑异构酶抑制剂

辉霉素)

丝裂霉素-C (mitromycin-C)

更生霉素

阿非迪霉素

表柔比星

伊达比星

柔红霉素

光辉霉素

脱氧助间型霉素

酶类

L-天门冬酰胺酶

L-精氨酸酶

放射增敏剂

甲硝唑

醚醇硝唑

去甲基醚醇硝唑

哌莫硝唑

依他硝唑

尼莫唑

RSU 1069

EO9

RB 6145

非甾体抗雄激素药

SR4233

氟他胺

烟酰胺

5-溴脱氧尿苷
(5-bromodeoxyuridine)

5-碘脱氧尿苷

溴脱氧胞苷

其他药剂铂配位复合物

顺铂

卡铂

奥沙利铂

喜树碱

托泊替康

伊立替康

生物反应调节剂

G-CSF

GM-CSF

分化剂

视黄酸衍生物

激素类和拮抗剂类肾上腺皮质类固醇类/拮抗剂

强的松和等效物

地塞米松

氨基鲁米特 (ainoglutethimide)

孕激素类

己酸羟孕酮

[0163]

醋酸甲羟孕酮

醋酸甲地孕酮

雌激素类

己烯雌酚

炔雌醇/等效物

抗雌激素药

它莫西芬

雄激素类

丙酸睾酮

氟甲睾酮/等效物

抗雄激素药

氟他胺

促性腺激素释放药

激素类似物

亮丙瑞林

蕙二酮

米托蒽醌

取代的脲

羟基脲

甲基胍衍生物

N-甲基胍 (MIH)

丙卡巴胍

肾上腺皮质抑制剂米托坦 (*o,p'*-DDD)

氨基鲁米特 (ainoglutethimide)

细胞因子干扰素 (α , β , γ)

白细胞介素-2

光敏剂

血卟啉衍生物

光敏素®

苯并卟啉衍生物

Npe6

初卟啉锡 (SnET2)

脱镁叶绿酸-a (pheoboride-a)

细菌叶绿素-a

蒽醌菁

酞菁

酞菁锌

放射

X-射线

紫外光

 γ 放射

可见光

红外放射

微波放射

[0164] 影响微管的药剂干扰细胞有丝分裂,并且关于它们的细胞毒活性在本领域中是熟知的。在本发明中有用的影响微管的药剂包括但不限于:别秋水仙碱(NSC406042)、软海绵

素B(NSC609395)、秋水仙碱(NSC757)、秋水仙碱衍生物(例如NSC33410)、多拉司他汀10(NSC376128)、美登素(NSC153858)、根霉素(NSC332598)、紫杉醇(NSC125973)、紫杉酚[®](TAXOL[®])衍生物(例如, NSC608832)、硫代秋水仙碱(NSC361792)、三苯甲基半胱氨酸(NSC83265)、硫酸长春碱(NSC49842)、硫酸长春新碱(NSC67574)、天然的和合成的埃坡霉素(包括但不限于埃坡霉素A、埃坡霉素B、和替斯利得(discodermolide))(参见, Service, (1996) Science(《科学》), 274:2009)雌莫司汀、诺考达唑、MAP4, 等等。这样的药剂的实例还描述于Bulinski(1997) J. Cell Sci. (《细胞科学杂志》) 110:3055-3064; Panda(潘达)(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA (《美国国家科学院院刊》) 94:10560-10564; Muhlradt(米尔拉特)(1997) Cancer Res. (《癌症研究》) 57:3344-3346; Nicolaou(尼科拉乌)(1997) Nature(《自然》) 397:268-272; Vasquez(瓦斯克斯)(1997) Mol. Biol. Cell. (《分子细胞生物学》) 8:973-985; 和Panda(潘达)(1996) J. Biol. Chem. (《生物化学杂志》) 271:29807-29812中。

[0165] 可以使用的细胞生长抑制剂包括但不限于以下激素和类固醇(包括合成类似物): 17- α -炔雌醇(17- α -ethinylestadiol)、己烯雌酚、睾酮、强的松、氟甲睾酮、丙酸屈他雄酮、睾内酯、醋酸甲地孕酮、甲泼尼龙、甲基睾酮、泼尼松龙、曲安西龙、氯烯雌醚(hlorotrianisene)、羟孕酮、氨鲁米特(aminogluthimide)、雌莫司汀、醋酸甲羟孕酮、亮丙瑞林、氟他胺、托瑞米芬、诺雷德。

[0166] 其他细胞生长抑制剂是抗血管生成剂, 例如基质金属蛋白酶抑制剂、和其他VEGF抑制剂(如抗VEGF抗体以及诸如ZD6474和SU668的小分子)。还可以利用抗Her2抗体。EGFR抑制剂是EKB-569(不可逆抑制剂)。还包括的是对于EGFR具有免疫特异性的抗体C225和Src抑制剂。

[0167] 还适合作为细胞生长抑制剂使用的是CASODEX[®](比卡鲁胺, 阿斯利康公司(Astra Zeneca)), 它致使雄激素依赖性癌变为非增殖性的。细胞生长抑制剂的又一个实例是抗雌激素药它莫西芬[®](TAMOXIFEN[®]), 它抑制雌激素依赖性乳腺癌的增殖或生长。细胞增殖信号的转导的抑制剂是细胞生长抑制剂。代表性实例包括表皮生长因子抑制剂、Her-2抑制剂、MEK-1激酶抑制剂、MAPK激酶抑制剂、PI3抑制剂、Src激酶抑制剂、和PDGF抑制剂。

[0168] 可以与本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂一起给予的另外的第二治疗剂披露于美国专利公开号2007/0027135; 美国专利号7,432,304; 和美国专利公开号2010/0278921中, 各自通过引用以其全文结合在此。

[0169] 本发明的化合物典型地是与药物载体混合给予的, 药物载体是相对于预期给药途径和标准制药实践而被选择的。使用一种或多种生理学上可接受的载体(包括促进具有结构式(I)的化合物的加工的赋形剂和助剂)以一种常规的方式配制用于根据本发明使用的药物组合物。

[0170] 可以例如通过常规的混合、溶解、制粒、制糖衣(dragee-making)、乳化、包封(encapsulating)、包埋(entrapping)、或冷冻干燥过程来制造这些药物组合物。适当的配方取决于所选择的给药途径。当治疗有效量的具有结构式(I)的化合物是经口给予时, 该组合物典型地处于片剂、胶囊、散剂、溶液、或酏剂的形式。当以片剂形式给予时, 该组合物可以另外地包含一种固体载体, 例如明胶或佐剂。片剂、胶囊、和散剂包含大约0.01%至大约95%、并且优选从大约1%至大约50%的具有结构式(I)的化合物。当以液体形式给予时, 可

以添加液体载体(例如水、石油、或者动物或植物来源的油)。组合物的液体形式可以进一步包含生理盐水溶液、葡萄糖或其他糖类溶液、或二醇类。当以液体形式给予时,该组合物包含按重量计大约0.1%至大约90%、并且优选大约1%至大约50%的具有结构式(I)的化合物。

[0171] 当治疗有效量的具有结构式(I)的化合物是经静脉内、皮肤、或皮下注射给予时,该组合物是处于无热原、肠胃外可接受的水溶液的形式。这样的肠胃外可接受的溶液的制备(充分考虑到pH、等渗性、稳定性,等等)是在本领域的技术之内。对于静脉内、皮肤、或皮下注射而言,优选的组合物典型地含有等渗的媒介物。

[0172] 具有结构式(I)的化合物可以容易地与本领域中熟知的药学上可接受的载体组合。这样的载体使得活性剂能够被配制为用于由有待被治疗的患者口服摄取的片剂、丸剂、糖锭剂、胶囊、液体、凝胶、糖浆、浆料、混悬剂,等等。可以通过将具有结构式(I)的化合物添加至固体赋形剂、任选地将所得混合物进行研磨、并且如果需要的话在添加适合的助剂之后将颗粒混合物进行加工以获得片剂或糖锭剂芯而获得用于口服的药物制剂。适合的赋形剂包括例如填充剂和纤维素制剂。如果需要的话,可以添加崩解剂。

[0173] 具有结构式(I)的化合物可以被配制为用于通过注射(例如通过单次快速静脉注射或连续输注)而肠胃外给药。用于注射的制剂可以按单位剂型(例如在安瓿瓶中或在多剂量容器中)与添加的防腐剂一起存在。组合物可以采取诸如在油性或水性媒介物中的混悬剂、溶液、或乳液的形式,并且可以含有配方剂,例如助悬剂、稳定剂、和/或分散剂。

[0174] 用于肠胃外给药的药物组合物包括处于水溶性形式的活性剂的水溶液。另外,具有结构式(I)的化合物的混悬剂可以制备为适当的油性注射混悬剂。适合的亲脂性溶剂或媒介物包括脂肪油或合成脂肪酸酯。水性注射混悬剂可以含有增加混悬剂粘度的物质。任选地,混悬剂还可以含有增加化合物溶解度并且允许高度浓缩溶液的制备的适合的稳定剂或试剂。可替代地,本发明的组合物可以处于散剂形式,该散剂形式用于在使用前与适合的媒介物(例如灭菌无热原的水)构造。

[0175] 具有结构式(I)的化合物还可以配制为直肠组合物,如,例如含有常规的栓剂基质的栓剂或保留灌肠剂。除了先前描述的制剂外,具有结构式(I)的化合物还可以配制为长效制剂(depot preparation)。这样的长效制剂可以通过植入(例如,皮下或肌肉)或者通过肌肉注射来给予。因此,例如,具有结构式(I)的化合物可以用适合的聚合物材料或疏水材料(例如,作为在可接受的油中的乳液)或离子交换树脂配制。

[0176] 具体而言,具有结构式(I)的化合物可以经口、颊、或舌下以包含赋形剂(例如淀粉或乳糖)的片剂的形式、或以单独或与赋形剂混合的胶囊或胚珠制剂(ovules)的形式、或者以包含调味剂或着色剂的酏剂或混悬剂的形式给予。可以用药学上可接受的添加剂(例如助悬剂)制备这样的液体制剂。还可以肠胃外注射具有结构式的化合物,例如静脉内、肌肉内、皮下、或冠状动脉内。为了肠胃外给药,Bc1-2/Bc1-xL抑制剂最好是以无菌水溶液的形式使用,该无菌水溶液可以含有其他物质(例如盐或单糖(例如甘露醇或葡萄糖))从而使得溶液与血液是等渗的。

[0177] 作为另外的实施例,本发明包括药盒,这些药盒包含以促进它们的使用以实践本发明的方法的方式包装的一种或多种化合物或组合物。在一个简单的实施例中,该药盒包含对于实践方法有用的在此所述的化合物或组合物(例如,包含具有结构式(I)的化合物以

及任选的第二治疗剂的组合物),该化合物或组合物被包装在一个容器中(例如密封的瓶子或容器),具有附着至容器或包含在药盒中的标签,该标签描述该化合物或组合物实践本发明的方法的使用。优选地,该化合物或组合物被包装为单位剂型。该药盒可以进一步包括一种适用于根据预期的给药途径给予该组合物的装置。

[0178] 先前的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂具有妨碍它们发展为治疗剂的特性。根据本发明的重要特征,具有结构式(I)的化合物被合成并且作为对于Bcl-2/Bcl-xL的抑制剂而被评估。例如,本发明的化合物典型地具有对Bcl-2/Bcl-xL的小于100 μ M、小于50 μ M、小于25 μ M、和小于5 μ M的结合亲和力(IC₅₀)。

[0179] 化合物的合成

[0180] 本发明的化合物制备如下。以下合成方案代表用来合成具有结构式(I)的化合物的反应。制备本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的修改和替代方案容易地在本领域的技术人员的能力之内。

[0181] 溶剂和试剂是从商业上获得的并且没有进一步纯化而使用。NMR谱化学位移(δ)被报道为相对于内标的 δ 值(ppm)低场(downfield),其中多样性是以通常的方式报道的。

[0182] 除非另有说明,所有的温度为摄氏度。

[0183] 在合成方法、实例中以及贯穿说明书,缩写具有以下含义:

[0184]

DMF	二甲基甲酰胺
min	分钟
CH ₂ Cl ₂ /DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
AcOH	乙酸
MS	质谱法
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
h	小时
NaHCO ₃	碳酸氢钠
HCl	盐酸
g	克
mol	摩尔
mmol	毫摩尔
mL	毫升
TMS	四甲基硅烷
TFA	三氟乙酸
KOH	氢氧化钾
NH ₂ OH • HCl	盐酸羟胺
NaOMe	甲醇钠

[0185]

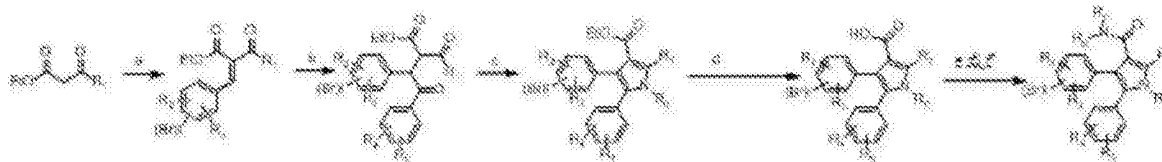
CD ₃ OD	氘代甲醇
--------------------	------

M	摩尔
KOtBu	叔丁醇钾
DMSO	二甲亚砜
N	正
SOCl ₂	亚硫酸二氯
CD ₃ CN	氘代乙腈
RT	室温
DME	二甲醚
CuI	碘化亚铜
NMR	核磁共振波谱法
THF	四氢呋喃
NaOH	氢氧化钠
PdCl ₂ (PPh) ₃	二氯-三苯基膦基-钯(II)
NEt ₃	三乙胺
CDCl ₃	氘代氯仿
Hz	赫兹
Ar	芳基
H ₂ O	水
EtOH	乙醇
EDC	1-乙基-3-(3-二甲基氨基丙基)碳二亚胺盐酸盐
HOBt	1-羟基苯并三唑
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲基氨基吡啶
K ₂ CO ₃	碳酸钾
NCS	N-氯代丁二酰亚胺
NIS	N-碘代丁二酰亚胺
NBS	N-溴代丁二酰亚胺
NaIO ₄	高碘酸钠
NH ₄ OAc	乙酸铵
CAN	硝酸铈铵(IV)
CH ₃ CN/MeCN	乙腈
CsCO ₃	碳酸铯
Pd(OAc) ₂	二乙酸钯(II)
ClP(O)(OEt) ₂	二乙基磷酰氯
NaOH	氢氧化钠
[0186]	
AlCl ₃	氯化铝
(PhO) ₂ PON ₃	叠氮磷酸二苯酯
t-BuOH	叔丁醇

NH ₃	氨
MeI	甲基碘
LDA	二异丙基氨基锂
BOC	二叔丁基二碳酸酯
AcCl	乙酰氯
MnO ₂	二氧化锰
MTBE	甲基叔丁醚
NaNO ₂	亚硝酸钠
SnCl ₂	二氯化锡
Pd/C	钯碳
Et ₂ NH	二乙胺
(PPh ₃) ₄ Pd	四(三苯基膦)合钯(0)
NaN ₃	叠氮化钠
n-BuLi	正丁基锂
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
Ac ₂ O	乙酸酐
Pd(dba) ₂	双(二亚苺基丙酮)钯(0)
PBu ₃	三丁基膦
NaOtBu	叔丁醇钠

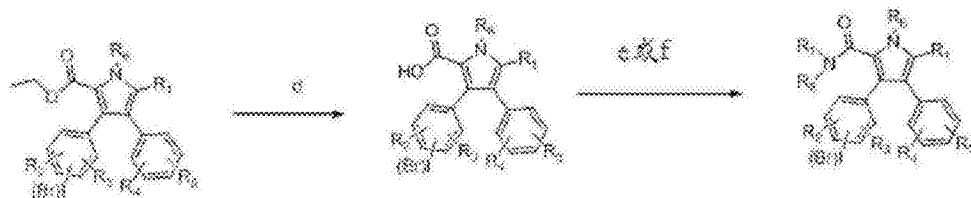
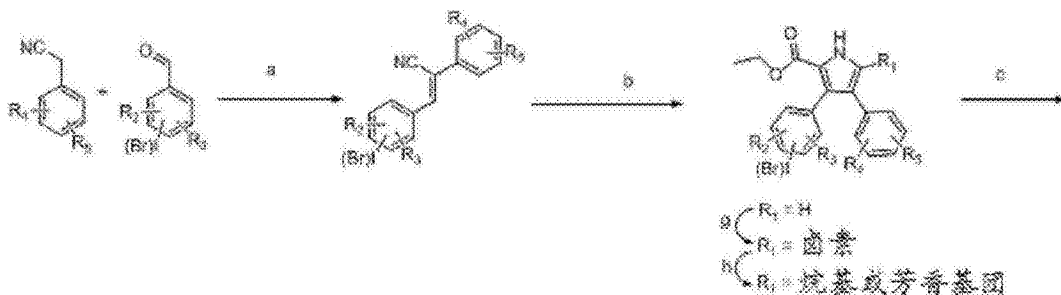
[0187] 方案,核心-1

[0188]



[0189] a) ArCHO, 催化剂哌啶, 催化剂AcOH, 甲苯, 回流; b) ArCHO, Et₃N, 噻唑鎓催化剂, 70 °C; c) i. R₆NH₂, MeOH, 室温; ii. 1M HCl, H₂O; d) NaOH, 二噁烷/EtOH/H₂O, 回流; e) R₇NHR₈, EDC, HOBt, DCM, DIPEA, 室温; f) i. SOCl₂回流2小时 ii. R₇NHR₈, DMAP, 1,2-二氯乙烷, 回流

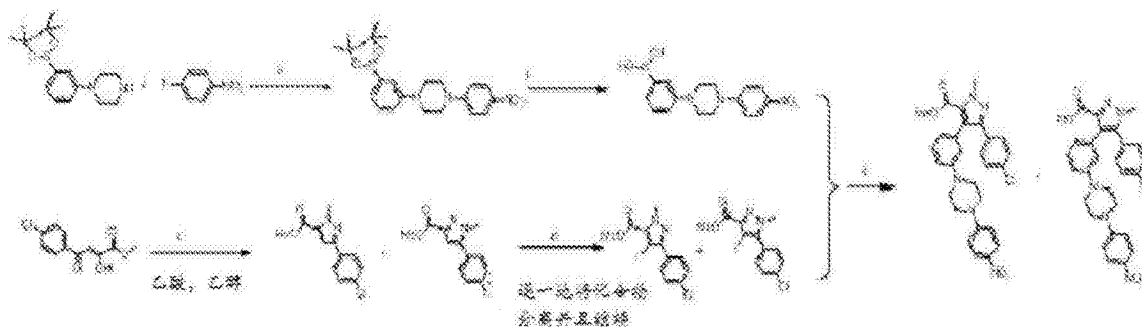
[0190] 方案,核心-2



[0192] a) K_2CO_3 , MeOH, 回流; b) $CNCH_2COOEt$, $t-BuOK$; c) R_6-I , K_2CO_3 ; d) KOH , H_2O /THF/MeOH; e) R_7NHR_8 , EDCI, HOBT, DIEA, DCM; f) i. $SOCl_2$ 回流 2 小时 ii. R_7NHR_8 , DMAP, 1,2-二氯乙烷, 回流; g) NCS 或 NIS 或 NBS, DMF RT; h) 菌头偶联 (Sonogashira coupling) 或 苏楚基偶联 (Suzuki coupling)

[0193] 方案, 核心-3

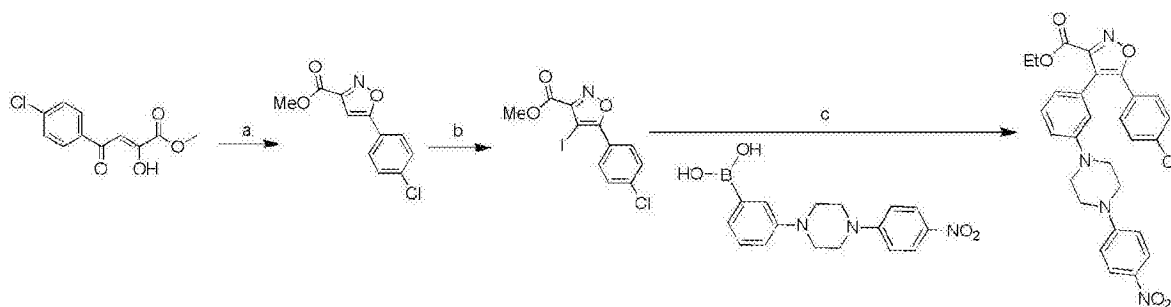
[0194]



[0195] a) K_2CO_3 , DMSO, b) $NaIO_4$, NH_4OAc , c) $H_2N-NHMe$, 乙酸, 乙醇, d) NIS, CAN, MeCN, e) $Pd(OAc)_2$, $CsCO_3$

[0196] 方案, 核心-4

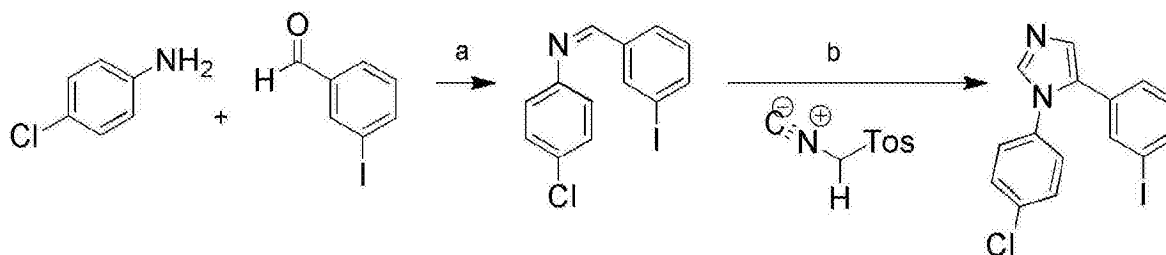
[0197]



[0198] a) H_2O-NH_2 , 乙酸, 乙醇, b) NIS, CAN, MeCN, c) $Pd(OAc)_2$, $CsCO_3$

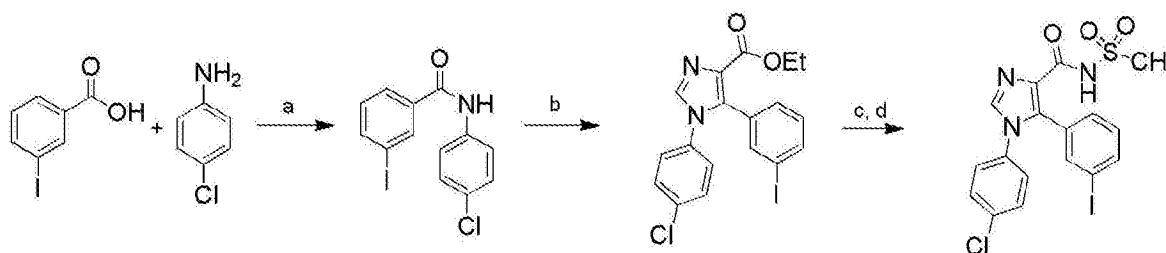
[0199] 方案, 核心-5

[0200]

[0201] (a) 甲苯, 回流; (b) K_2CO_3 , MeOH/DME

[0202] 方案, 核心-6

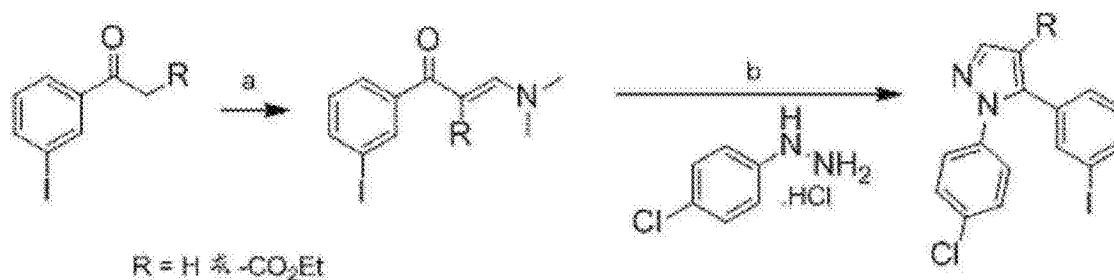
[0203]



[0204] (a) EDCI, HOBT, CH_2Cl_2 , DIEA; (b) (i) $KOtBu$, THF, $ClP(O)(OEt)_2$ (ii) 异氰基乙酸乙酯; (c) NaOH, 二噁烷: EtOH: H_2O (1:1:1) 回流 2 小时; (d) (i) $SOCl_2$, 回流 2 小时 (ii) 1,2-二氯乙烷, 甲基磺酰胺回流过夜

[0205] 方案, 核心-7

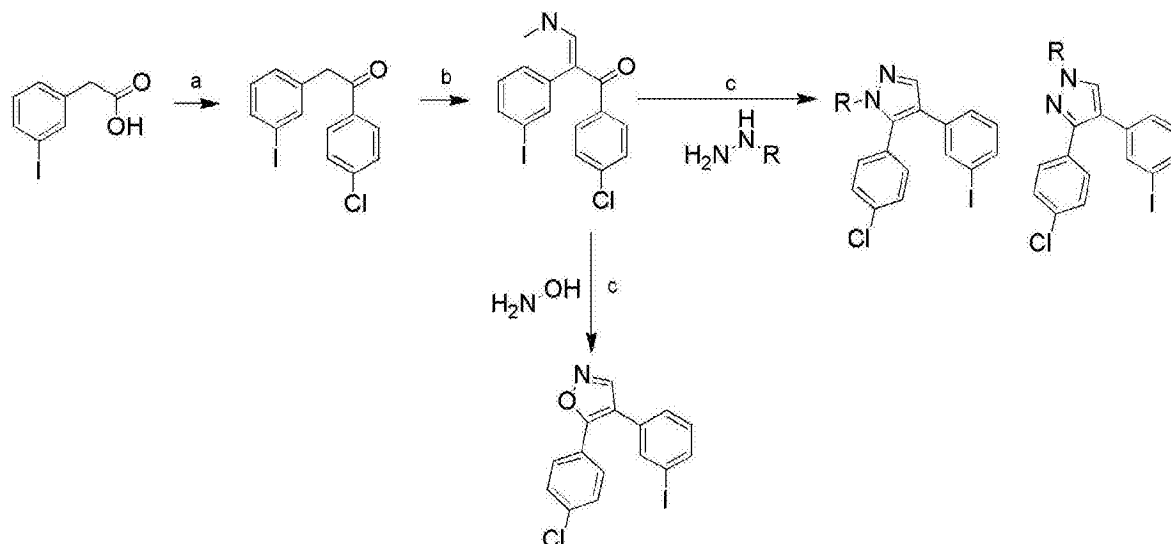
[0206]



[0207] (a) N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛, 甲苯, 回流; (b) 乙醇, 回流

[0208] 方案, 核心-8, 9

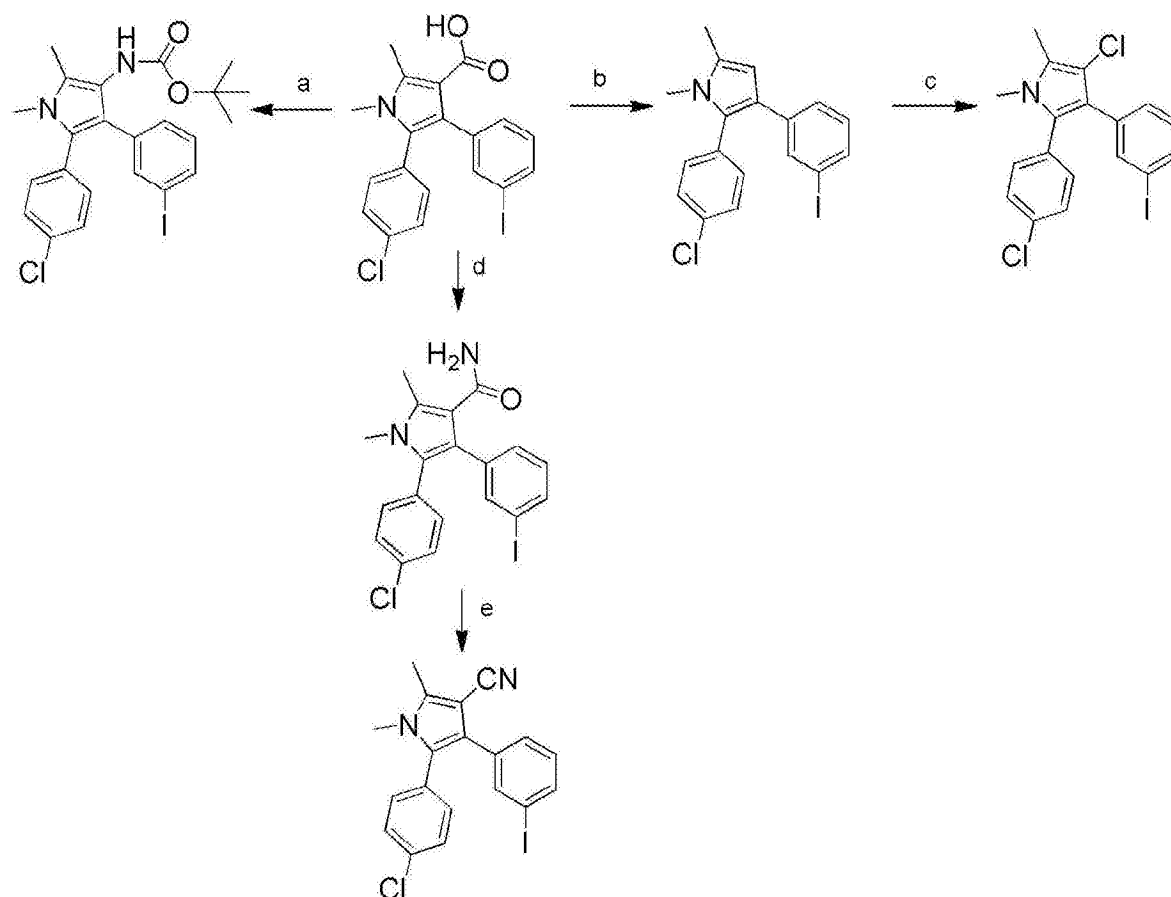
[0209]



[0210] (a)(i) SOCl_2 , 回流, 2小时 (ii) 氯苯, AlCl_3 0°C , 1小时; (b) N,N-二甲基甲酰胺二甲基乙缩醛, 甲苯, 回流; (c) 乙醇, 回流

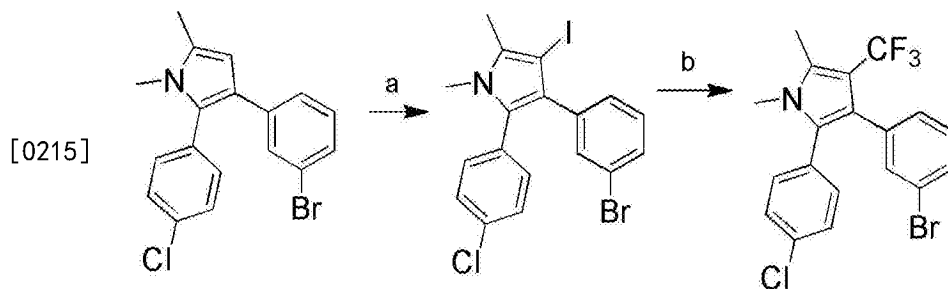
[0211] 方案, 核心-10

[0212]



[0213] (a)(i) $(\text{PhO})_2\text{PON}_3$, THF, 室温过夜 (ii) $t\text{-BuOH}$, 甲苯, 回流过夜; (b) CH_2Cl_2 , TFA, 室温 30 分钟; (c) NCS, DMF, 室温 2 小时; (d) EDCI, HOBT, DIEA, CH_2Cl_2 , 在二噁烷中的 0.5M NH_3 ; (e) 三氟乙酸酐, 吡啶, 二噁烷 0°C 至室温

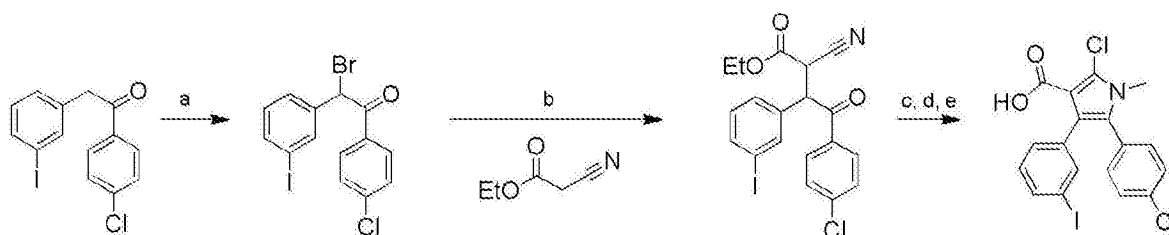
[0214] 方案,核心-11



[0216] (a)NIS,DMF,室温过夜;(b)2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯,CuI,DMF80℃过夜

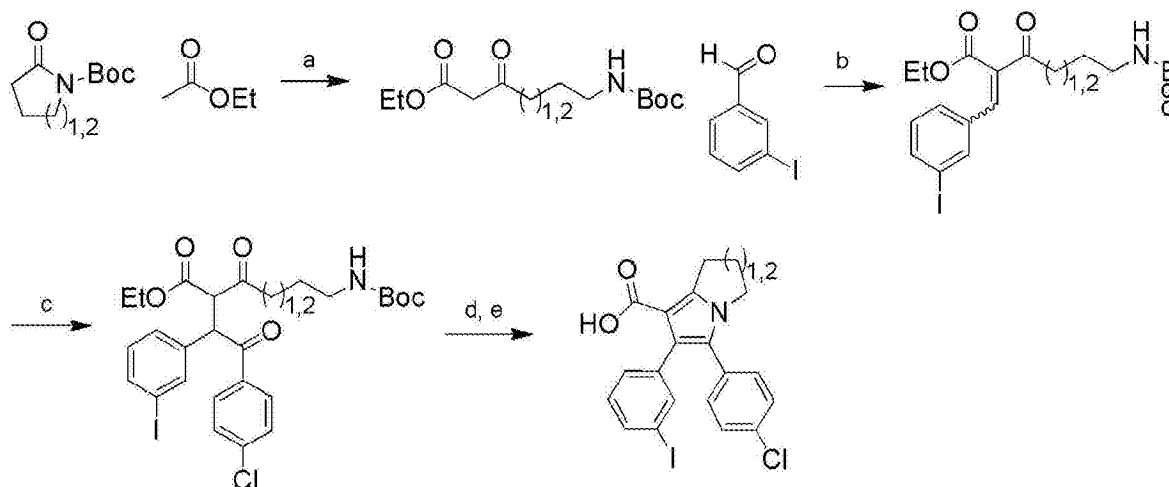
[0217] 方案,核心-12

[0218]

[0219] (a)CH₂Cl₂,Br₂,AcOH;(b)K₂CO₃,丙酮,室温;(c)在二噁烷中的4.0MHCl;(d)K₂CO₃,DMF,MeI,室温;(e)NaOH,二噁烷:EtOH:H₂O(1:1:1)回流过夜

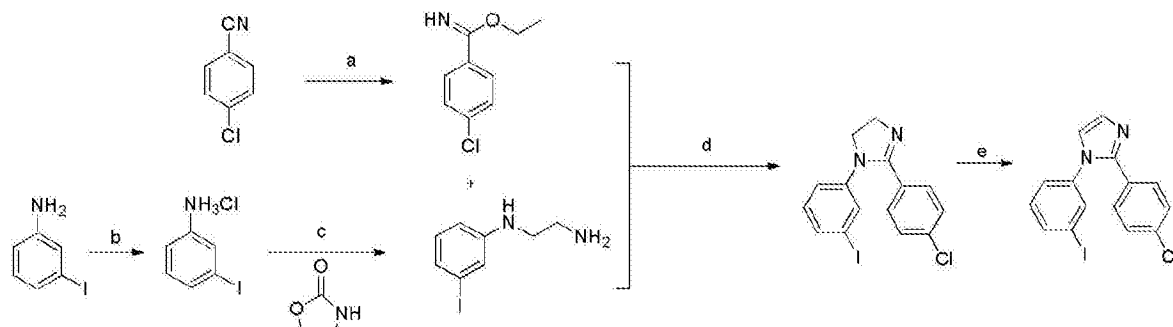
[0220] 方案,核心-13

[0221]

[0222] (a)LDA,THF-78℃-室温;(b)甲苯,哌啶,AcOH回流过夜;(c)4-氯苯甲醛,噻唑鎓催化剂,Et₃N,70℃过夜;(d)CH₂Cl₂,TFA;(e)NaOH,二噁烷:EtOH:H₂O(1:1:1)回流过夜

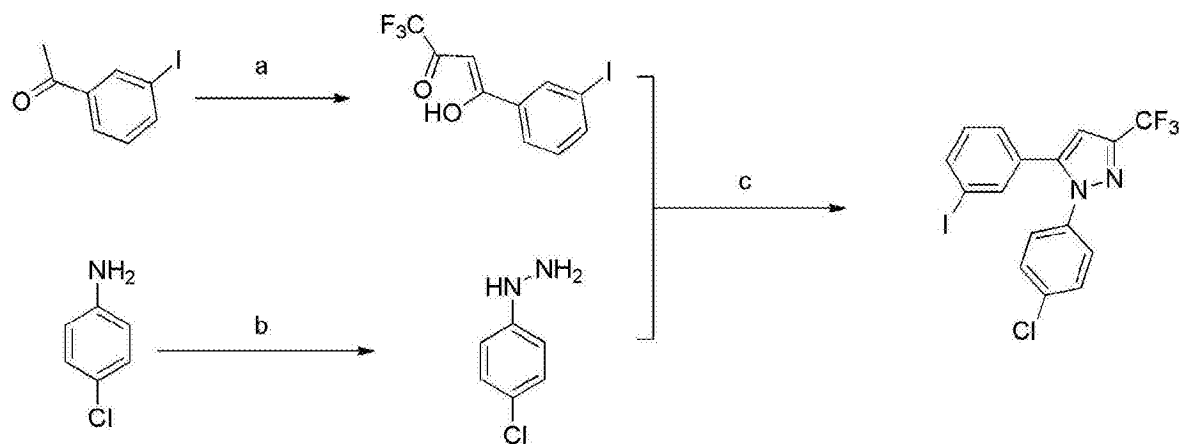
[0223] 方案,核心-14

[0224]

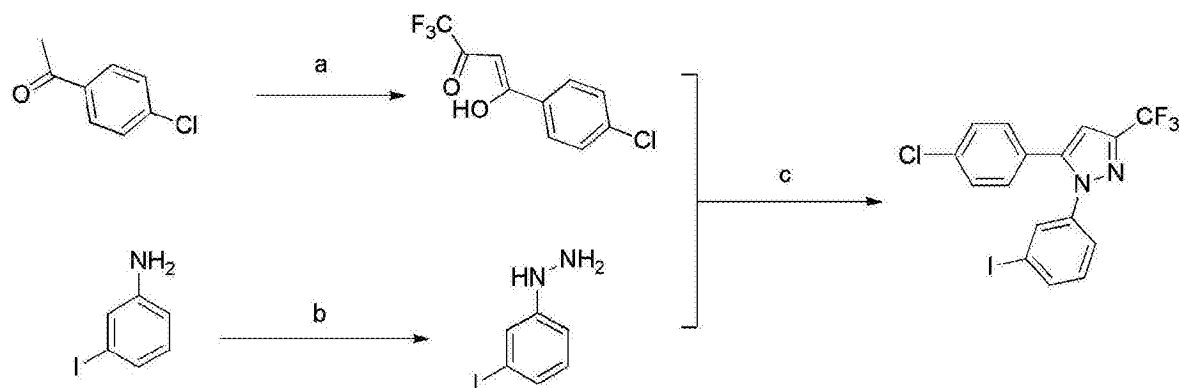
[0225] a) AcCl, EtOH; b) HCl; c) 加热, 16 小时; d) i. AcOH, ii. NaHCO₃; e) MnO₂

[0226] 方案, 核心-15

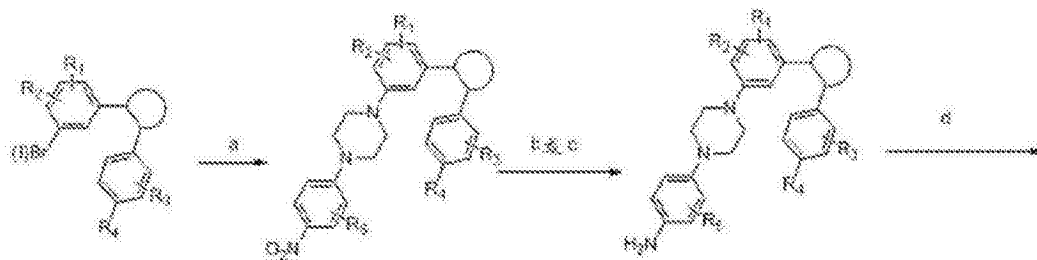
[0227]

[0228] a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SnCl₂, HCl; c) EtOH, 回流

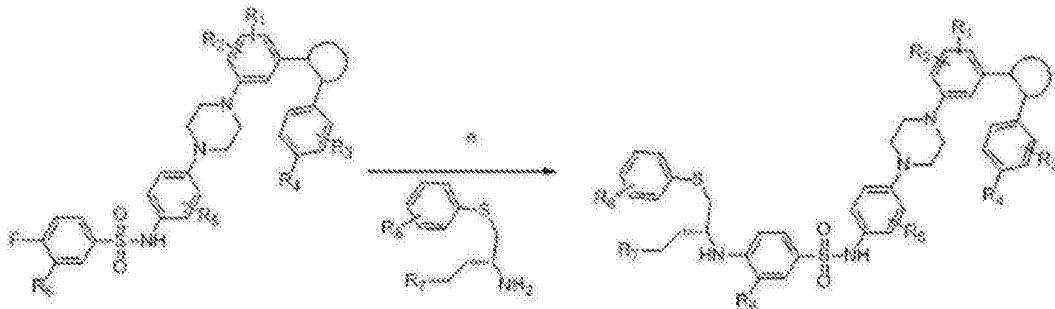
[0229]

[0230] a) NaOMe, MTBE; b) NaNO₂, SnCl₂, HCl; c) EtOH, 回流

[0231] 通用方案1



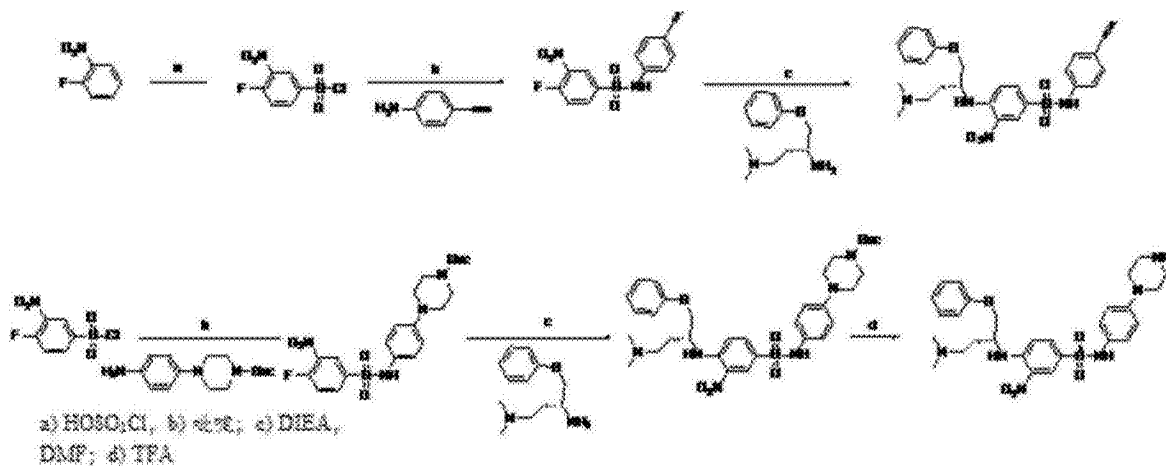
[0232]



[0233] a) 1-(4-硝基苯基)哌嗪, CuI, L-脯氨酸, K_2CO_3 , DMSO, $100^\circ C$; b) Fe, HCl, EtOH/ H_2O , $65^\circ C$; c) H_2 , Pd/C; d) $ArSO_2Cl$, 吡啶, $0^\circ C$; h) DIPEA, DMF, 室温;

[0234] 通用方案2

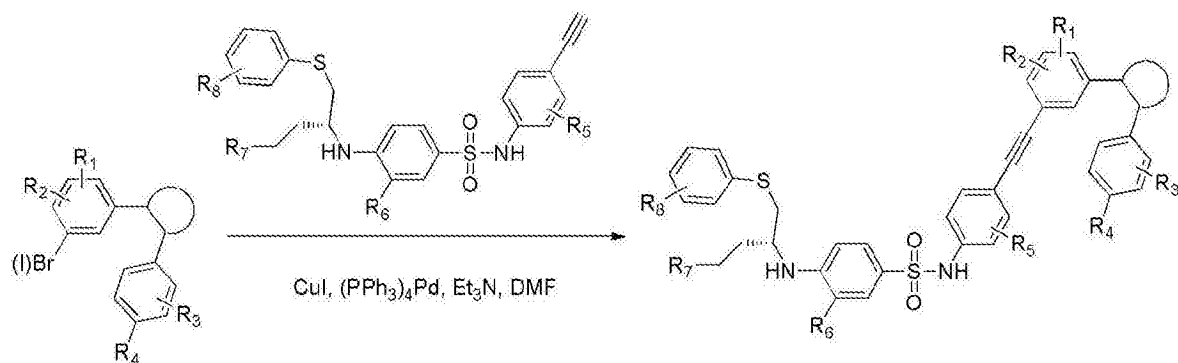
[0235]



a) 4 M HCl, 二噁烷, 室温; b) 吡啶, EDC, HOBT, DIPEA, DCM, 室温; c) Et_3NH , CH_3CN , 室温; d) BH_3 , THF,

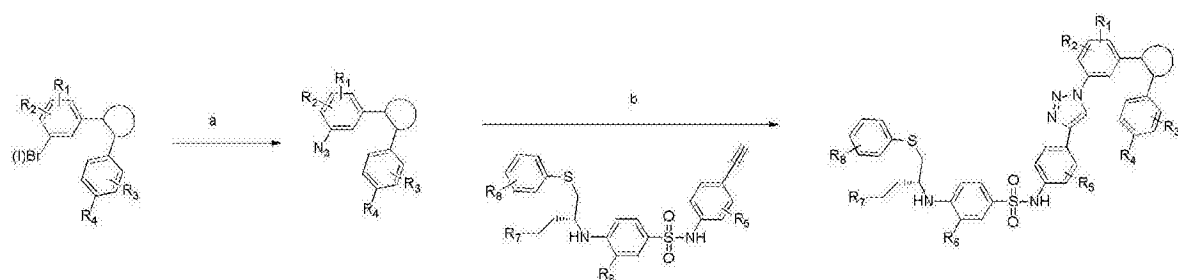
[0236] 通用方案3, 三键作为接头

[0237]



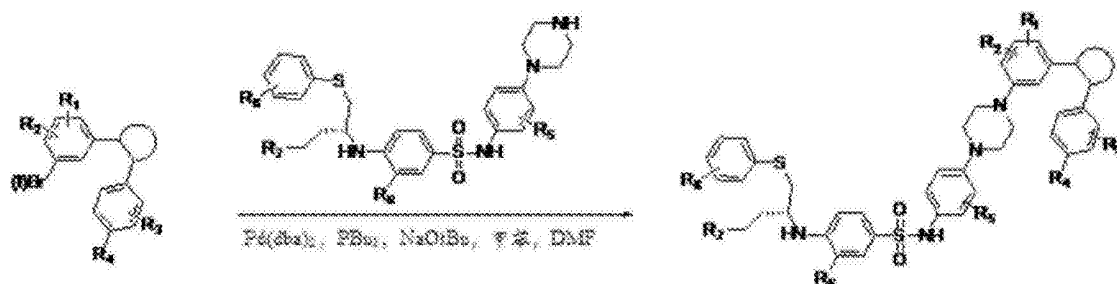
[0238] 通用方案4,三唑作为接头

[0239]

[0240] a) NaN_3 , CuI , L-脯氨酸, DMSO ; b) CuSO_4 , 抗坏血酸钠, $t\text{-BuOH}$, H_2O

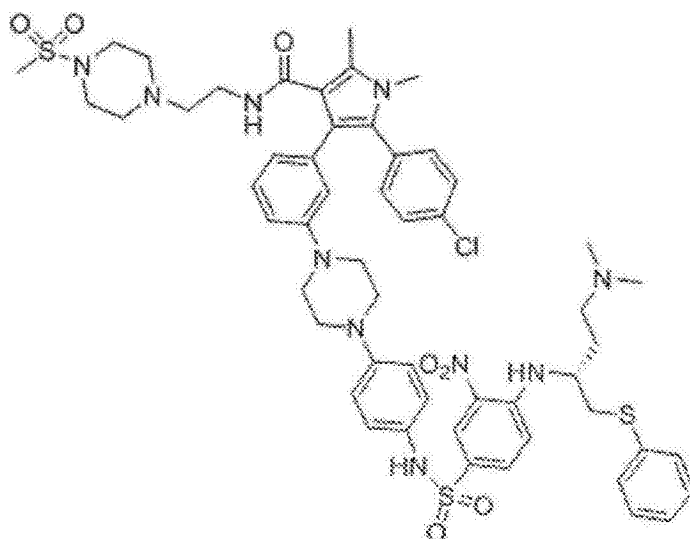
[0241] 通用方案4,哌嗪作为接头

[0242]



[0243] 通用方案5,烷基磺酰基化合物

[0249]

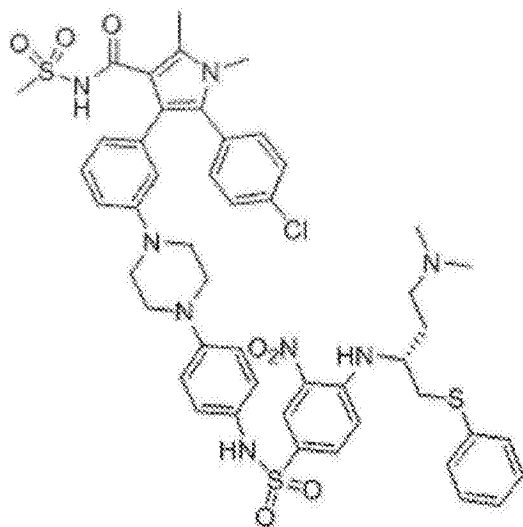
化学式: $C_{54}H_{63}ClN_{10}O_7S_3$

精确质量: 1096.39

分子量: 1097.80

[0250] MS=1098.42; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{ppm} 8.43(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.28–7.22(m, 4H), 7.17–7.11(m, 4H), 7.07–7.02(m, 4H), 6.86(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.80–6.75(m, 2H), 6.67–6.64(m, 2H), 3.42–3.41(m, 5H), 3.30–3.11(m, 15H), 2.82(s, 6H), 2.79(s, 3H), 2.73–2.60(m, 6H), 2.54(s, 3H), 2.42–2.07(m, 2H)

[0251] 化合物133



[0252]

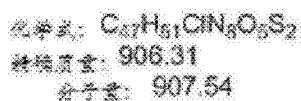
化学式: $C_{48}H_{53}ClN_8O_7S_3$

精确质量: 984.29

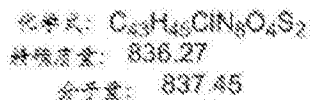
分子量: 985.63

[0253] MS=986.58; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ_{ppm} 8.36(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.58(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.21–7.15(m, 5H), 7.10–7.03(m, 5H), 7.00–6.93(m, 3H), 6.91(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 6.88(bs, 1H), 6.71(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 4.15–4.02(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.22(s, 3H), 2.87(s, 6H), 2.54(s, 3H), 2.28–2.12(m, 2H)

[0254] 化合物132

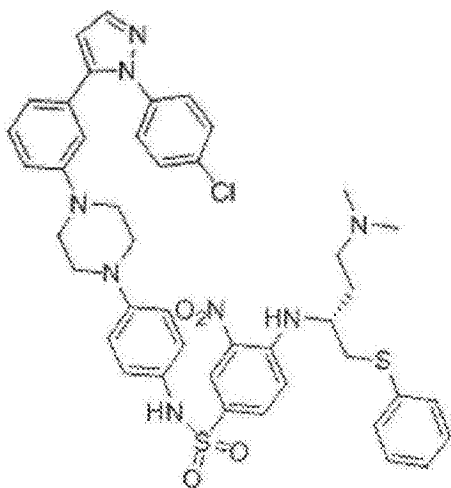


[0257] 化合物131



[0260] 化合物130

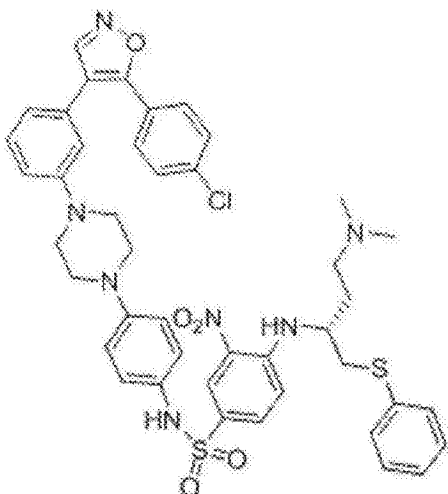
[0261]



化学式: $C_{43}H_{45}ClN_8O_4S_2$
 精确质量: 836.27
 分子量: 837.45

[0262] MS=837.50; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.35(d, J=2.0Hz, 1H), 7.73(d, J=1.8Hz, 1H), 7.59(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 7.40(d, J=8.8Hz, 2H), 7.28-7.24(m, 3H), 7.21-7.18(m, 2H), 7.09-7.05(m, 4H), 7.02-6.98(m, 3H), 6.95-6.90(m, 2H), 6.78-6.76(m, 2H), 6.60(d, J=1.9Hz, 1H), 4.15-4.03(m, 1H), 3.28-3.12(m, 10H), 2.87(s, 6H), 2.31-2.09(m, 2H)

[0263] 化合物129

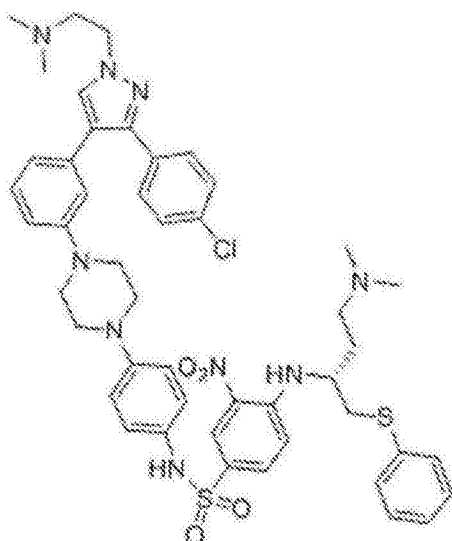


化学式: $C_{43}H_{44}ClN_7O_5S_2$
 精确质量: 837.25
 分子量: 838.44

[0265] MS=839.33; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.2Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 7.64(dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.61-7.58(m, 2H), 7.39-7.32(m, 3H), 7.28-7.24(m, 2H), 7.17-7.10(m, 5H), 7.50-7.01(m, 3H), 6.98-6.91(m, 2H), 6.78(d, J=9.4Hz, 1H), 4.14-4.07(m, 1H), 3.41-3.37(m, 9H), 3.28-3.11(m, 4H), 2.82(s, 6H), 2.37-2.09(m, 2H)

[0266] 化合物128

[0267]

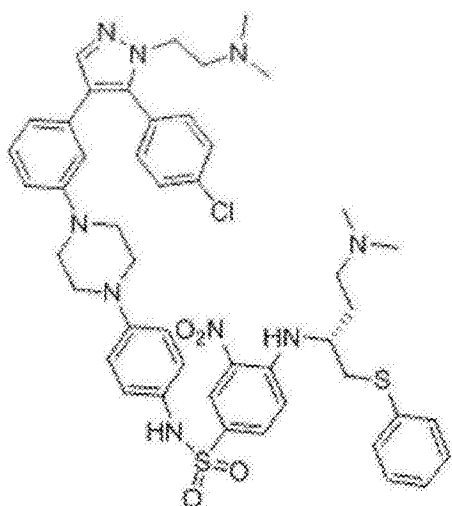


化学式: $C_{47}H_{54}ClN_9O_4S_2$
 标准质量: 907.34
 分子量: 908.57

[0268] MS=908.25

[0269] 化合物127

[0270]

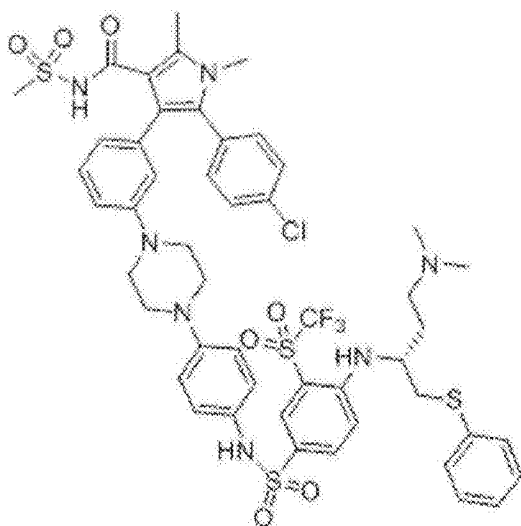


化学式: $C_{47}H_{54}ClN_9O_4S_2$
 标准质量: 907.34
 分子量: 908.57

[0271] MS=908.25; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm 8.30(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47(dd, $J=2.0, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.26(m, 2H), 7.17–7.05(m, 5H), 7.02–6.95(m, 3H), 6.91(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.76–6.71(m, 3H), 6.67–6.60(m, 3H), 4.48(t, $J=6.3\text{Hz}$, 2H), 3.50(t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.15–2.95(m, 11H), 2.69(s, 6H), 2.66(s, 6H), 2.21–1.96(m, 4H)

[0272] 化合物126

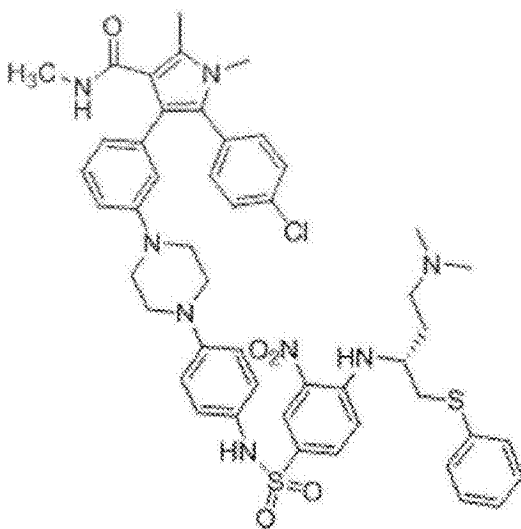
[0273]



化学式: $C_{49}H_{53}ClF_3N_7O_7S_4$
分子量: 1071.25
分子量: 1072.70

[0274] MS=1073.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.02(d, J=2.0Hz, 1H), 7.70(dd, J=2.2, 9.2Hz, 1H), 7.36-7.33(m, 2H), 7.31-7.22(m, 6H), 7.11-7.07(m, 2H), 7.02(d, J=9.0Hz, 2H), 6.92-6.85(m, 3H), 6.74-6.63(m, 3H), 4.00-3.87(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.28-3.18(m, 9H), 3.15-3.00(m, 5H), 2.80(s, 6H), 2.65(s, 3H), 2.34-2.17(m, 1H), 2.11-1.93(m, 1H)

[0275] 化合物125

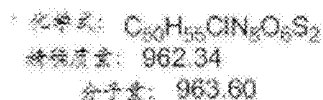


[0276]

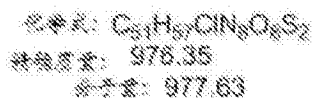
化学式: $C_{49}H_{53}ClN_8O_5S_2$
分子量: 920.33
分子量: 921.57

[0277] MS=922.50; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.3Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.27-7.24(m, 4H), 7.19-7.11(m, 4H), 7.10-7.00(m, 5H), 6.90-6.79(m, 3H), 6.76(d, J=9.3Hz, 1H), 6.67-6.65(m, 2H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.24-3.06(m, 13H), 2.82(s, 6H), 2.66(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.32-2.09(m, 2H)

[0278] 化合物124

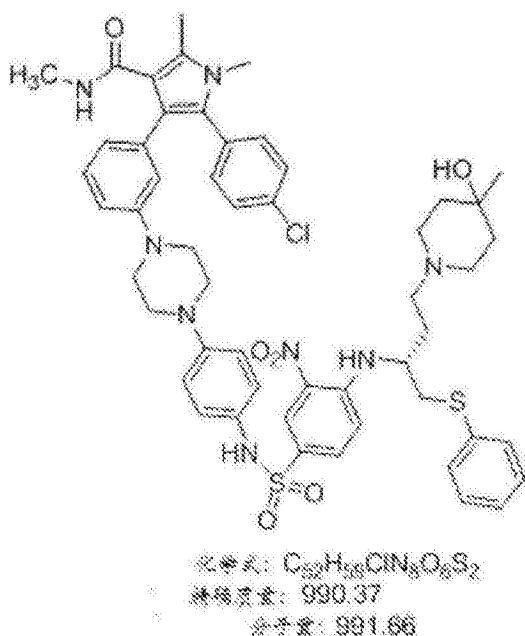


[0281] 化合物123



[0284] 化合物122

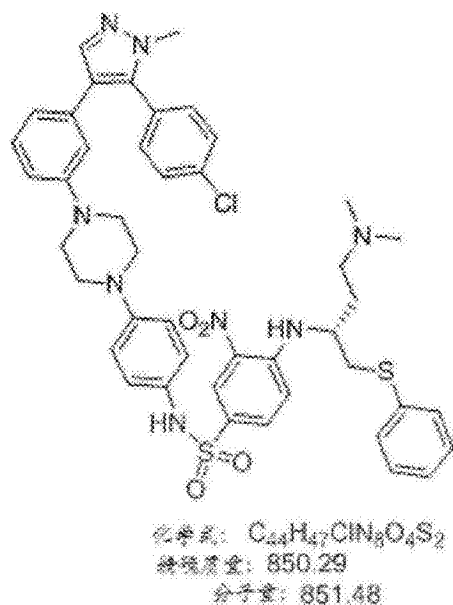
[0285]



[0286] MS=992.75; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ_{ppm} 8.44(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J=2.1, 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.27–7.23(m, 4H), 7.19–7.12(m, 4H), 7.07–7.03(m, 4H), 6.88–6.74(m, 4H), 6.66–6.63(m, 2H), 4.11–4.01(m, 1H), 3.42(s, 3H), 3.29–3.06(m, 14H), 2.66(s, 3H), 2.58(s, 3H), 2.37–2.09(m, 3H), 2.03–1.65(m, 5H), 1.30(s, 3H)

[0287] 化合物121

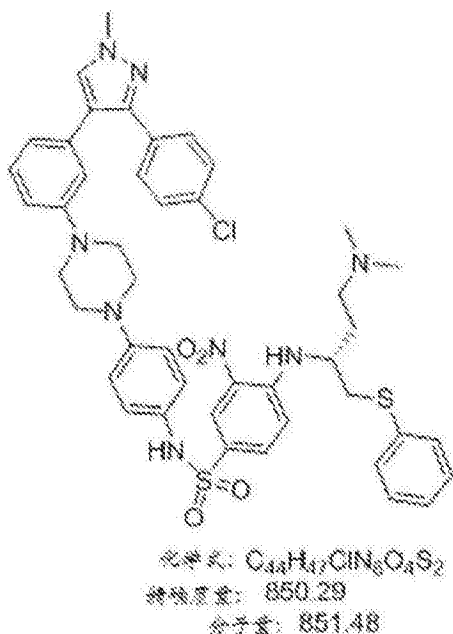
[0288]



[0289] MS=851.58; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 CDCl_3 : CD_3OD) δ_{ppm} 8.45(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J=2.2, 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.52(s, 1H), 7.42(d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 7.29–7.21(m, 5H), 7.16–7.11(m, 3H), 7.07(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.92–6.74(m, 6H), 4.11–4.04(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.28–3.10(m, 12H), 2.82(s, 6H), 2.36–2.08(m, 2H)

[0290] 化合物120

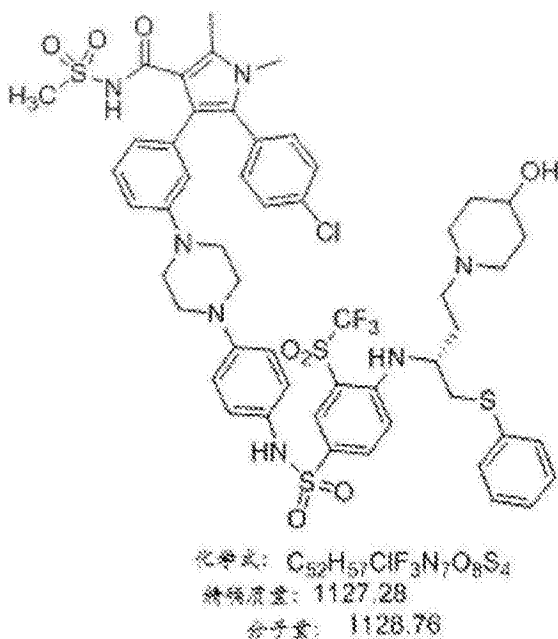
[0291]



[0292] MS=851.33; 1H -NMR (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45 (bs, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.29-6.99 (m, 10H), 6.87-6.68 (m, 6H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.34-3.00 (m, 12H), 2.81 (s, 6H), 2.37-2.04 (m, 2H)

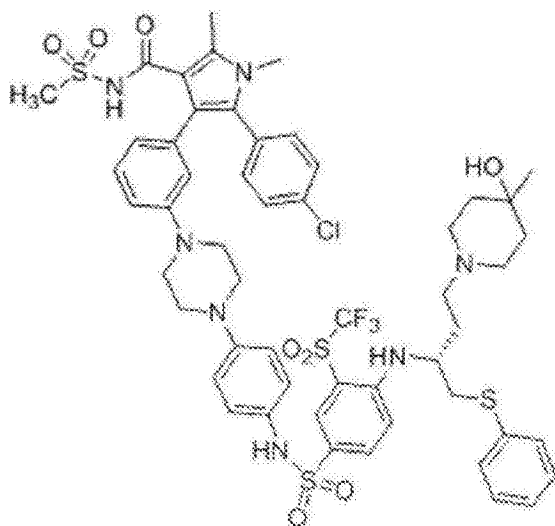
[0293] 化合物119

[0294]



[0295] MS=1129.58; 1H -NMR (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.01 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.36-7.32 (m, 2H), 7.30-7.22 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.04-7.00 (m, 2H), 6.93-6.85 (m, 3H), 6.77-6.68 (m, 2H), 6.62 (d, J=9.3Hz, 1H), 4.10 (bs, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.29-3.18 (m, 12H), 3.17-2.96 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.36-1.81 (m, 6H)

[0296] 化合物118

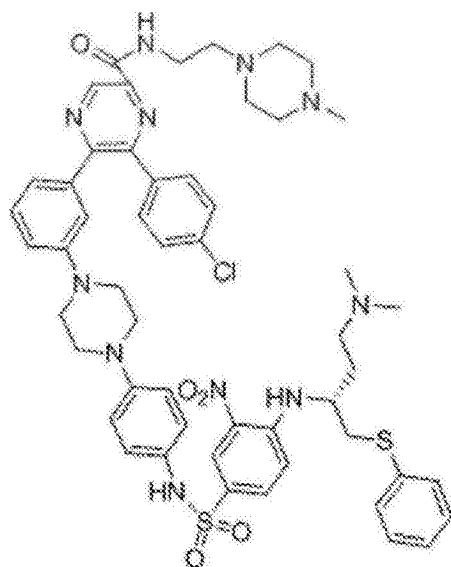


[0297]

分子式: $C_{50}H_{50}ClF_3N_7O_8S_4$
分子量: 1141.29
分子量: 1142.79

[0298] MS=1143.75; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.00(d, J=2.1Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.29-7.22(m, 6H), 7.10-7.06(m, 2H), 7.04-7.00(m, 2H), 6.94-6.85(m, 3H), 6.77-6.68(m, 2H), 6.63(d, J=9.3Hz, 1H), 3.96-3.87(m, 1H), 3.45(s, 3H), 3.34-3.18(m, 13H), 3.16-2.98(m, 6H), 2.65(s, 3H), 2.35-1.70(m, 6H), 1.29(s, 3H)

[0299] 化合物209



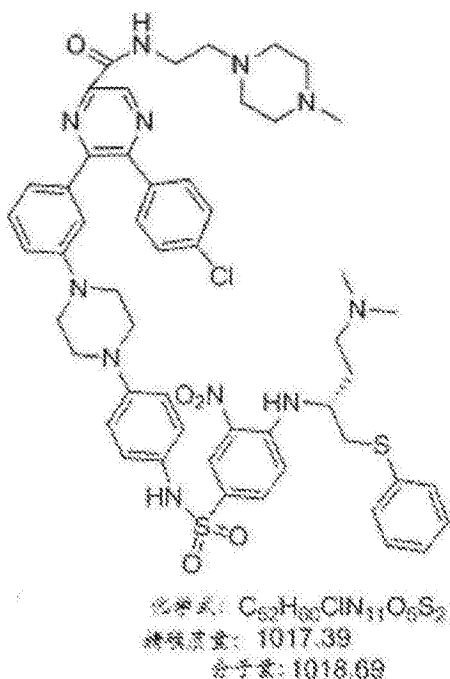
[0300]

化学式: $C_{52}H_{80}ClN_{11}O_9S_2$
 相对质量: 1017.39
 分子量: 1018.69

[0301] MS=1018.25; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD)δppm9.32(s, 1H), 8.45(d, J=2.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.3, 9.1, Hz, 1H), 7.48–7.42(m, 3H), 7.33–7.30(m, 2H), 7.28–7.20(m, 3H), 7.19–7.10(m, 3H), 7.07–6.97(m, 3H), 6.94–6.83(m, 3H), 6.80–6.76(m, 1H), 4.17–4.02(m, 2H), 3.29–3.05(m, 11H), 2.86–2.69(m, 11H), 2.39–2.00(m, 6H)

[0302] 化合物134

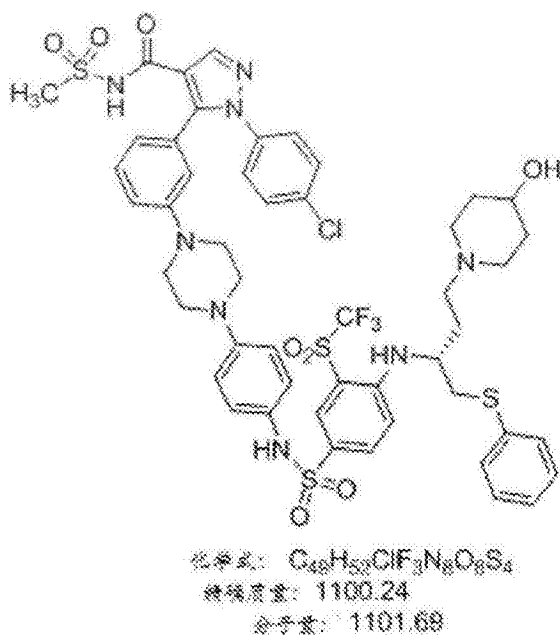
[0303]



[0304] MS=1019.17; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 9.32(s, 1H), 8.43(d, J=2.3Hz, 1H), 7.68-7.62(m, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.30-7.24(m, 4H), 7.21-6.95(m, 8H), 6.91-6.73(m, 4H), 4.17-4.07(m, 2H), 3.67-3.63(m, 2H), 3.24-3.04(m, 12H), 2.86-2.70(m, 11H), 2.37-2.10(m, 6H)

[0305] 化合物117

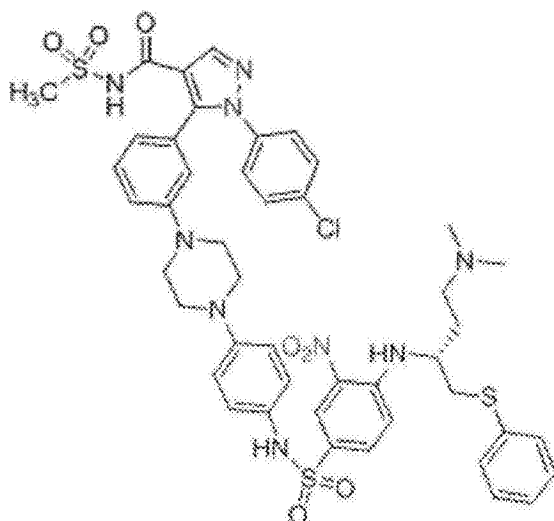
[0306]



[0307] MS=1102.75; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.24(s, 1H), 8.00(d, J=1.8Hz, 1H), 7.72(dd, J=2.1, 9.2Hz, 1H), 7.35-7.23(m, 8H), 7.17(d, J=8.8Hz, 2H), 7.07-6.93(m, 6H), 6.75(d, J=7.5Hz, 1H), 6.65(d, J=9.3Hz, 1H), 4.10(bs, 1H), 4.00-3.85(m, 2H), 3.36-2.94(m, 17H), 2.37-1.79(m, 6H)

[0308] 化合物116

[0309]

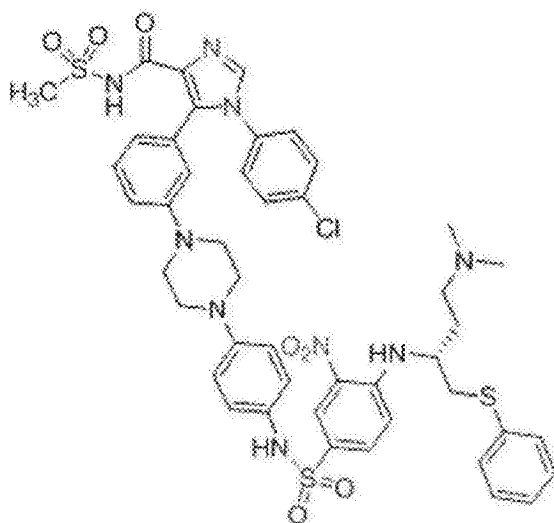


化学式: $C_{45}H_{49}ClN_9O_7S_3$
 标准质量: 957.25
 分子量: 958.57

[0310] MS=959.83; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.1Hz, 1H), 8.24(s, 1H), 7.63(dd, J=2.0, 9.1Hz, 1H), 7.32-7.24(m, 5H), 7.18-7.01(m, 8H), 6.97-6.91(m, 3H), 6.79-6.72(m, 2H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.35-3.04(m, 15H), 2.81(s, 6H), 2.37-2.08(m, 2H)

[0311] 化合物115

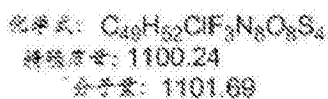
[0312]



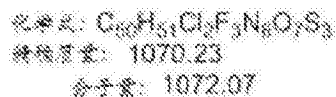
化学式: $C_{45}H_{49}ClN_9O_7S_3$
 标准质量: 957.25
 分子量: 958.57

[0313] MS=959.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.2Hz, 1H), 7.71(s, 1H), 7.63(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.36(d, J=9.0, 2H), 7.28-7.06(m, 10H), 7.00-6.91(m, 4H), 6.77(d, J=9.3Hz, 1H), 6.71(d, J=7.6Hz, 1H), 4.14-4.05(m, 1H), 3.32(s, 3H), 3.30-3.05(m, 12H), 2.81(s, 6H), 2.36-2.08(m, 2H)

[0314] 化合物114

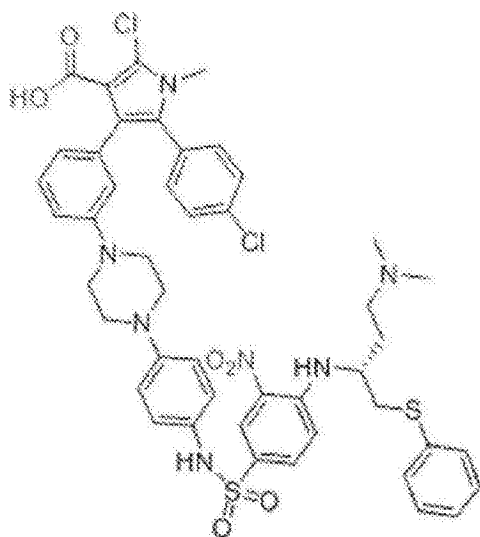


[0317] 化合物113



[0320] 化合物112

[0321]

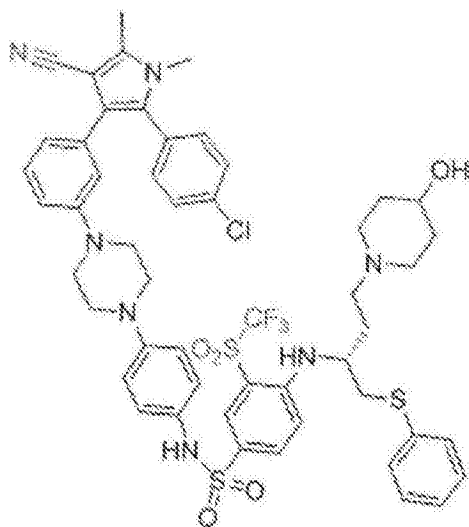


化学式: $C_{48}H_{47}Cl_2N_7O_6S_2$
 精确质量: 927.24
 分子量: 928.94

[0322] MS=929.83; 1H -NMR (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.3Hz, 1H), 7.62(dd, J=2.3, 9.1Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 4H), 7.17-7.12(m, 4H), 7.10-7.05(m, 4H), 6.92-6.87(m, 3H), 6.82-6.80(m, 1H), 6.76(d, J=9.2Hz, 2H), 4.13-4.04(m, 1H), 3.51(s, 3H), 3.28-3.08(m, 12H), 2.81(s, 6H), 2.35-2.08(m, 2H)

[0323] 化合物111

[0324]

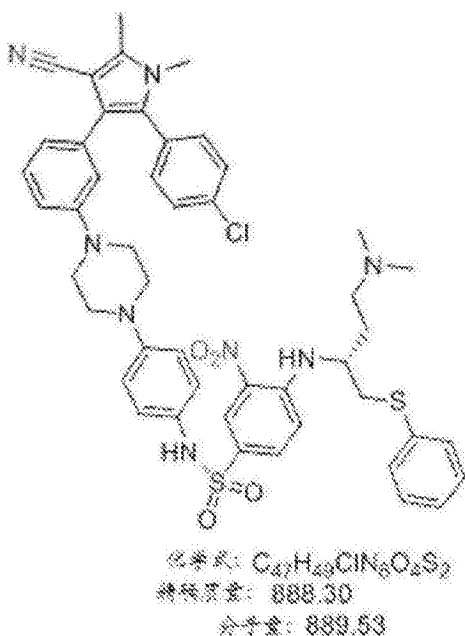


化学式: $C_{51}H_{53}ClF_3N_7O_5S_3$
 精确质量: 1031.29
 分子量: 1032.65

[0325] MS=1033.50; 1H -NMR (300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.02(d, J=2.1Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.38-7.33(m, 3H), 7.27-7.24(m, 3H), 7.20-7.12(m, 3H), 7.02(d, J=8.9Hz, 2H), 6.89-6.81(m, 5H), 6.72(d, J=7.6Hz, 1H), 6.61(d, J=9.2Hz, 1H), 4.10(bs, 1H), 3.98-3.85(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.28-3.15(m, 9H), 3.14-2.91(m, 6H), 2.82-2.62(m, 1H), 2.49(s, 3H), 2.39-1.27(m, 6H)

[0326] 化合物110

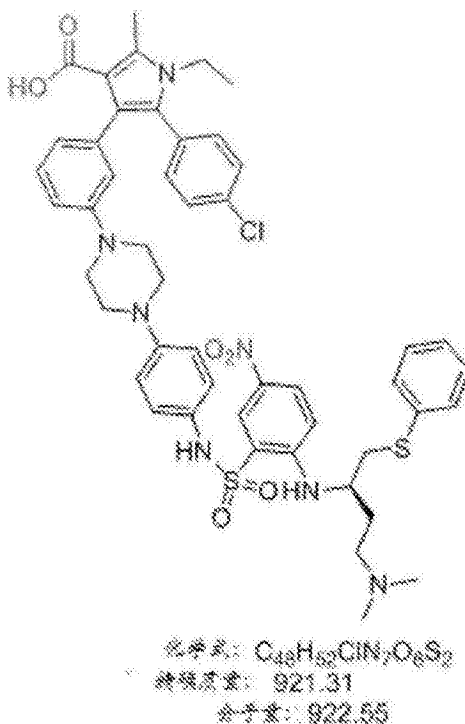
[0327]



[0328] MS=890.58; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{ppm} 8.46(d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.61(dd, $J=2.2, 9.1\text{Hz}$, 1H), 7.36(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.27–7.24(m, 2H), 7.19–7.11(m, 6H), 7.05(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.87(d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.81–6.70(m, 4H), 4.12–4.02(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.25–3.11(m, 12H), 2.82(s, 6H), 2.49(s, 3H), 2.39–2.09(m, 2H)

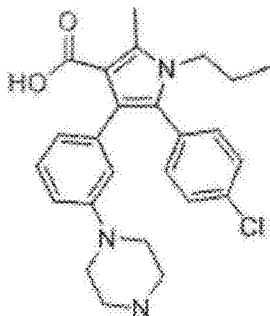
[0329] 化合物109

[0330]

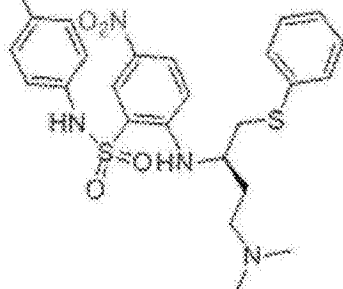


[0331] MS=922.42; $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, 10:1 $\text{CDCl}_3:\text{CD}_3\text{OD}$) δ_{ppm} 8.52(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 7.97(dd, $J=2.7, 9.3\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.37(m, 5H), 7.26(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.12–7.07(m, 3H), 7.02(d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.85–6.75(m, 5H), 6.24(d, $J=9.5\text{Hz}$, 1H), 3.88–3.81(m, 2H), 3.72–3.61(m, 1H), 3.33–2.88(m, 13H), 2.83(s, 6H), 2.64(s, 3H), 2.53–2.10(m, 2H), 1.17(t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H)

[0332] 化合物108



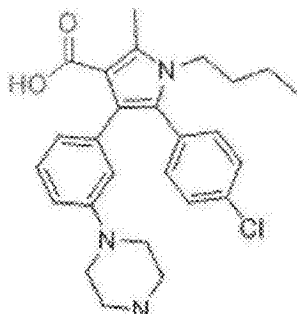
[0333]



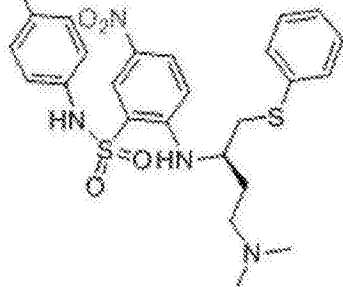
化学式: $C_{49}H_{54}ClN_7O_6S_2$
 核磁质量: 935.33
 分子量: 936.58

[0334] MS=936.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.52(d, J=2.7Hz, 1H), 7.97(dd, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.26-7.22(m, 3H), 7.11-7.00(m, 5H), 6.84-6.65(m, 5H), 6.24(d, J=9.5Hz, 1H), 3.71-3.60(m, 2H), 3.30-2.92(m, 13H), 2.83(s, 6H), 2.62(s, 3H), 2.52-2.42(m, 1H), 2.21-2.12(m, 1H), 1.62-1.48(m, 2H), 0.77(t, J=7.3Hz, 3H)

[0335] 化合物107



[0336]



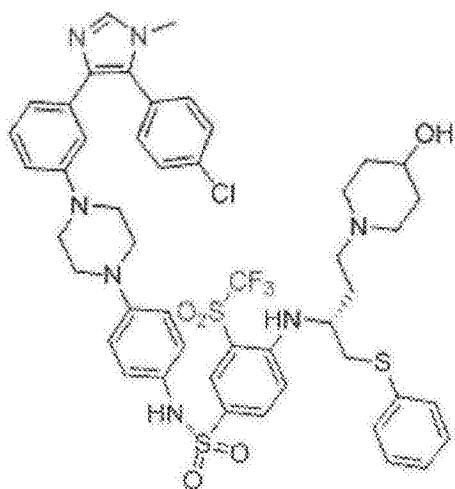
化学式: $C_{50}H_{56}ClN_7O_6S_2$
 核磁质量: 949.34
 分子量: 950.61

[0337] MS=950.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.53(d, J=2.7Hz, 1H), 7.96(dd, J=2.7, 9.3Hz, 1H), 7.46-7.35(m, 4H), 7.27-7.22(m, 2H), 7.15-7.00(m, 5H), 6.85-6.67

(m, 5H), 6.20(d, J=9.5Hz, 1H), 3.80-3.75(m, 2H), 3.69-3.59(m, 1H), 3.25-3.09(m, 9H), 3.03-2.87(m, 3H), 2.83(s, 6H), 2.62(s, 3H), 2.55-2.42(m, 1H), 2.22-2.10(m, 1H), 1.54-1.42(m, 2H), 1.23-1.10(m, 2H), 0.79(t, J=7.3Hz, 3H)

[0338] 化合物106

[0339]



化学式: $C_{43}H_{51}ClF_3N_7O_5S_3$

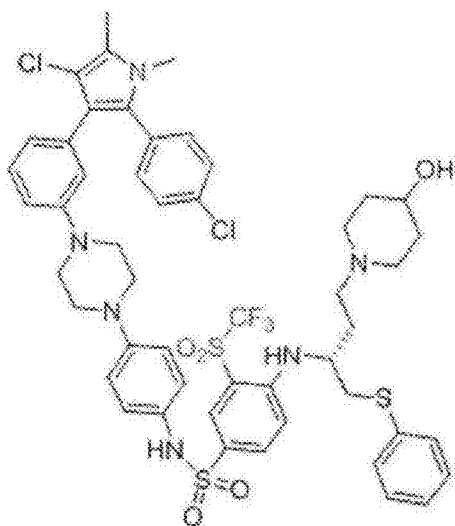
精确质量: 993.28

分子量: 994.61

[0340] MS=994.25; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.96(s, 1H), 8.48(dd, J=2.2, 6.3Hz, 1H), 8.37-8.32(m, 1H), 7.99(d, J=1.9Hz, 1H), 7.74-7.69(m, 1H), 7.57-7.53(m, 2H), 7.43-7.36(m, 4H), 7.27-7.16(m, 3H), 7.03-6.90(m, 3H), 6.86(d, J=9.0Hz, 2H), 6.68(t, 7.4Hz, 2H), 4.15-4.07(m, 1H), 4.00-3.95(m, 2H), 3.73(s, 3H), 3.31-2.98(m, 14H), 2.40-1.81(m, 6H)

[0341] 化合物105

[0342]



化学式:

$C_{50}H_{53}Cl_2F_3N_6O_5S_3$

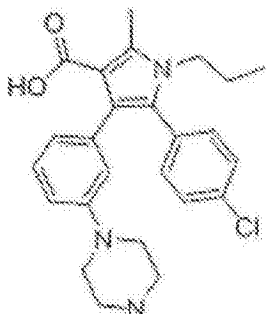
精确质量: 1040.26

分子量: 1042.09

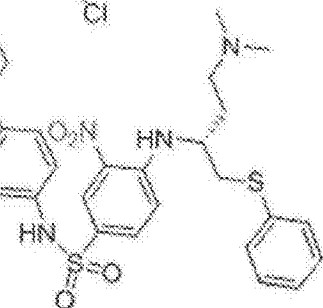
[0343] MS=1043.17; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.02(d, J=1.9Hz, 1H), 7.73-7.68(m, 1H), 7.33-7.23(m, 6H), 7.17-7.11(m, 3H), 7.01(d, J=8.9Hz, 2H), 6.87-6.74(m,

5H), 6.63(d, J=9.1Hz, 1H), 4.15-4.06(m, 1H), 4.00-3.89(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.26-2.97(m, 13H), 2.34(s, 3H), 2.31-1.80(m, 6H)

[0350] 化合物102



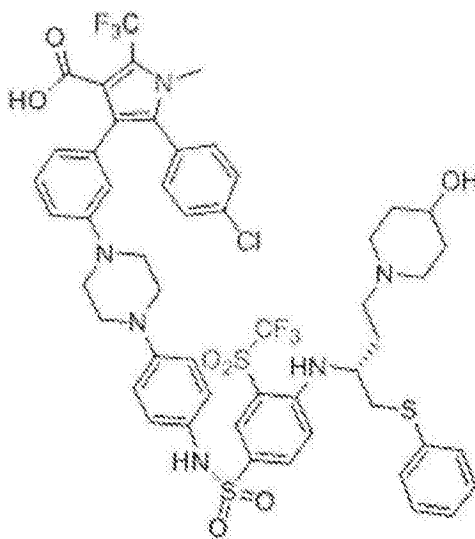
[0351]



化学式: $C_{33}H_{54}ClN_7O_6S_2$
 精确质量: 935.33
 分子量: 936.58

[0352] MS=937.17; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ_{ppm}8.46(d, J=2.2Hz, 1H), 7.61(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.27-7.23(m, 4H), 7.20-7.13(m, 4H), 7.10-7.03(m, 4H), 6.85(d, J=9.0Hz, 2H), 6.78-6.69(m, 4H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.74(t, J=7.8Hz, 2H), 3.22-3.03(m, 13H), 2.81(s, 6H), 2.37-2.09(m, 2H), 0.77(t, J=7.4Hz, 3H)

[0353] 化合物101

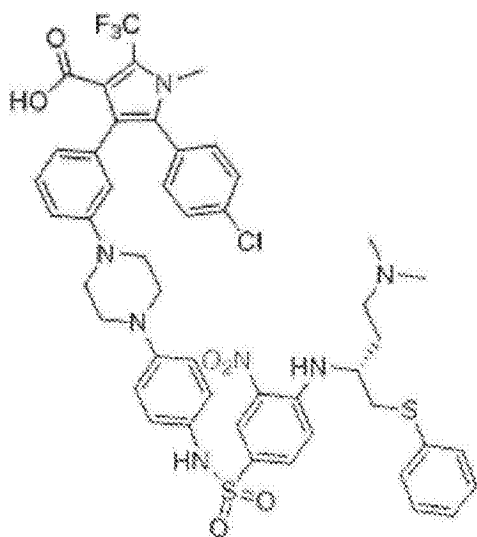


分子量: $C_8H_5ClF_6N_2O_7S_3$
 标准值: 1104.26
 计算值: 1105.63

[0355] MS=1106.08; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD)δppm8.01(d, J=2.0Hz, 1H), 7.73–7.69(m, 1H), 7.29–7.21(m, 4H), 7.16–7.06(m, 4H), 7.01(d, J=8.9Hz, 2H), 6.85(d, J=8.9Hz, 2H), 6.81–6.60(m, 4H), 4.15–4.05(m, 1H), 4.00–3.91(m, 2H), 3.59(s, 3H), 3.20–2.89(m, 15H), 2.37–1.80(m, 6H)

[0356] 化合物100

[0357]

化学式: $C_{47}H_{47}ClF_3N_7O_6S_2$

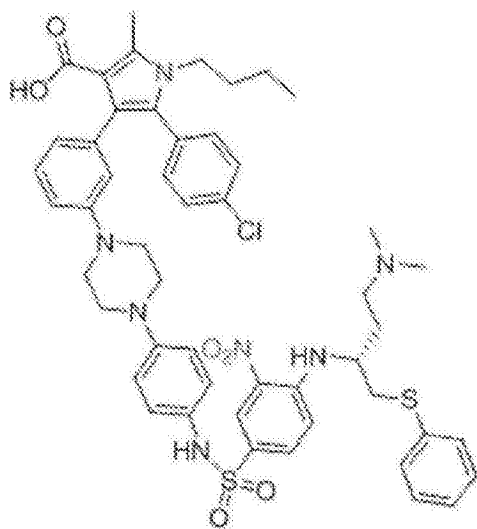
精确质量: 961.27

分子量: 962.50

[0358] MS=963.25; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=1.7Hz, 1H), 7.61(d, J=9.1Hz, 1H), 7.27-7.03(m, 10H), 6.87-6.60(m, 6H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.58(s, 3H), 3.27-3.05(m, 12H), 2.81(s, 6H), 2.36-2.07(m, 2H)

[0359] 化合物99

[0360]

化学式: $C_{50}H_{56}ClN_7O_6S_2$

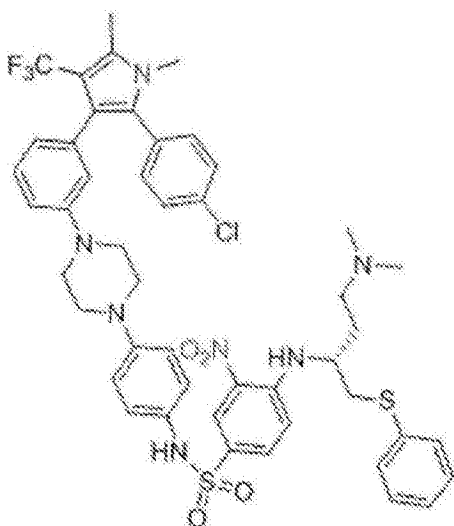
精确质量: 949.34

分子量: 950.61

[0361] MS=951.17; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.46(bs, 1H), 7.65-7.59(m, 1H), 7.30-6.97(m, 12H), 6.86-6.61(m, 6H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.84-3.67(m, 2H), 3.18-3.02(m, 8H), 2.81(s, 6H), 2.65-2.62(m, 2H), 2.38-2.03(m, 7H), 1.74-1.63(m, 2H), 1.22-1.10(m, 2H), 0.79(t, 7.1Hz, 3H)

[0362] 化合物98

[0363]

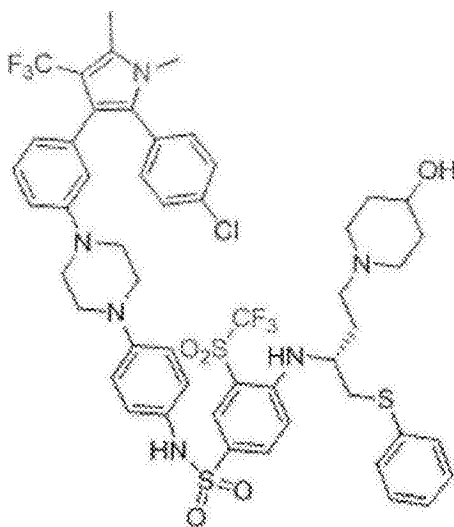


化学式: $C_{27}H_{48}ClF_3N_7O_4S_2$
 精确质量: 931.29
 分子量: 932.51

[0364] MS=932.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.46(d, J=2.2Hz, 1H), 7.61(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.27-7.24(m, 4H), 7.17-7.12(m, 4H), 7.09-7.02(m, 4H), 6.089-6.69(m, 6H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.44(s, 3H), 3.28-3.06(m, 12H), 2.82(s, 6H), 2.45(d, J=1.4Hz, 3H), 2.37-2.08(m, 2H)

[0365] 化合物97

[0366]

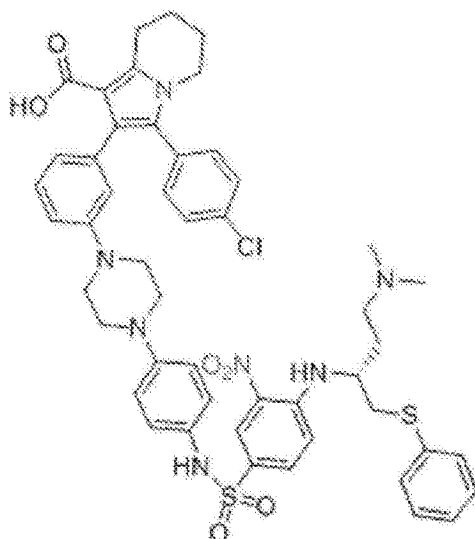


化学式: $C_{31}H_{53}ClF_6N_6O_5S_3$
 精确质量: 1074.28
 分子量: 1075.64

[0367] MS=1076.08; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.01(d, J=2.1Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.28-7.20(m, 5H), 7.16-7.00(m, 5H), 6.89-6.83(m, 3H), 6.77-6.71(m, 2H), 6.62(d, J=9.1Hz, 1H), 4.10(bs, 1H), 3.96-3.87(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.32-2.93(m, 15H), 2.77-2.63(m, 1H), 2.45(d, J=1.4Hz, 3H), 2.36-1.79(m, 6H)

[0368] 化合物96

[0369]

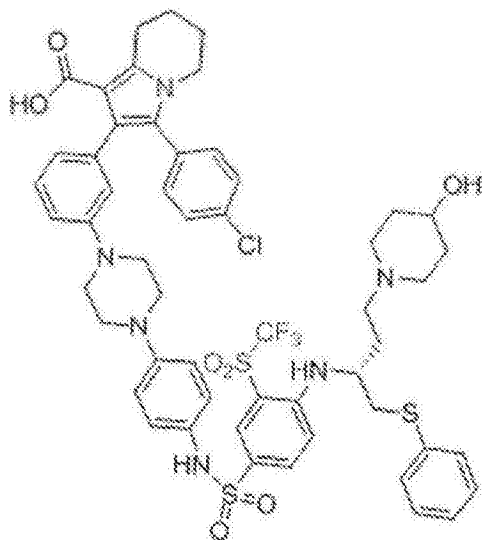
化学式: $C_{49}H_{52}ClN_7O_9S_2$

精确质量: 933.31

分子量: 934.56

[0370] MS=935.50; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.1Hz, 1H), 7.62(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.28-7.22(m, 4H), 7.18-7.01(m, 8H), 6.95-6.82(m, 4H), 6.76(d, J=9.3Hz, 2H), 4.12-4.04(m, 1H), 3.78-3.72(m, 2H), 3.29-3.05(m, 14H), 2.81(s, 6H), 2.35-2.08(m, 2H), 2.00-1.87(m, 4H)

[0371] 化合物95



[0372]

化学式: $C_{53}H_{56}ClF_3N_8O_7S_3$

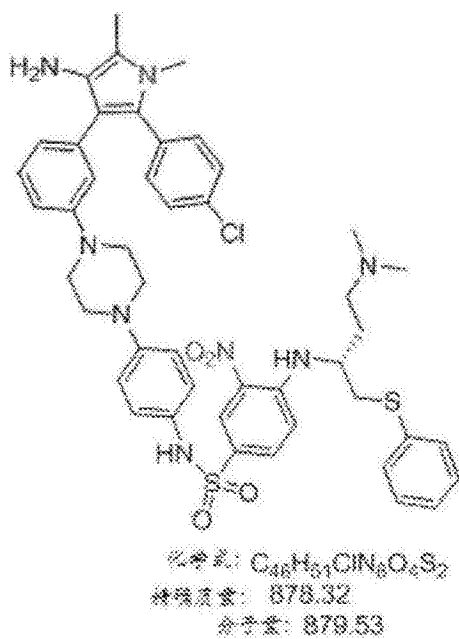
精确质量: 1076.30

分子量: 1077.69

[0373] MS=1078.33; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.00(d, J=2.1Hz, 1H), 7.71(dd, J=2.0, 9.1Hz, 1H), 7.29-7.12(m, 6H), 7.08-6.81(m, 8H), 6.63(d, J=9.3Hz, 1H), 4.10(bs, 1H), 4.00-3.84(m, 1H), 3.80-3.72(m, 2H), 3.45-2.86(m, 16H), 2.76-2.47(m, 1H), 2.37-1.81(m, 10H)

[0374] 化合物94

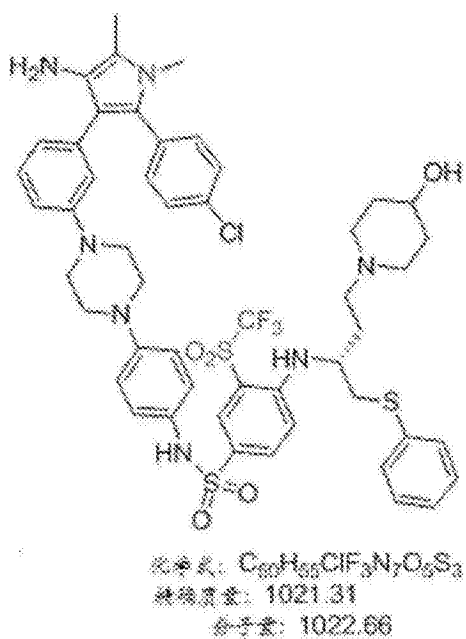
[0375]



[0376] MS=879.42;

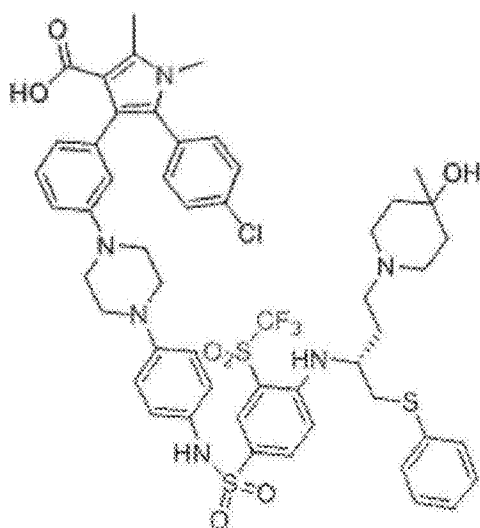
[0377] 化合物93

[0378]



[0379] MS=1022.33;

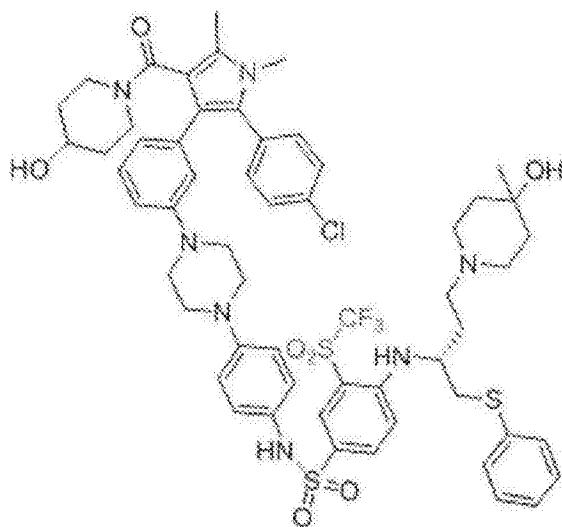
[0380] 化合物92



化学式: $C_{52}H_{56}ClF_3N_6O_7S_3$
 相对质量: 1064.30
 分子量: 1065.68

[0382] MS=1066.42; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD)δppm8.01(bs, 1H), 7.73–7.70(m, 1H), 7.35–7.22(m, 7H), 7.15–7.01(m, 5H), 6.92–6.75(m, 5H), 6.63(d, J=9.2Hz, 1H), 4.00–3.90(m, 1H), 3.43(s, 3H), 3.32–2.97(m, 15H), 2.63(s, 3H), 2.35–1.67(m, 6H), 1.47–1.37(m, 1H), 1.29(s, 3H)

[0383] 化合物91

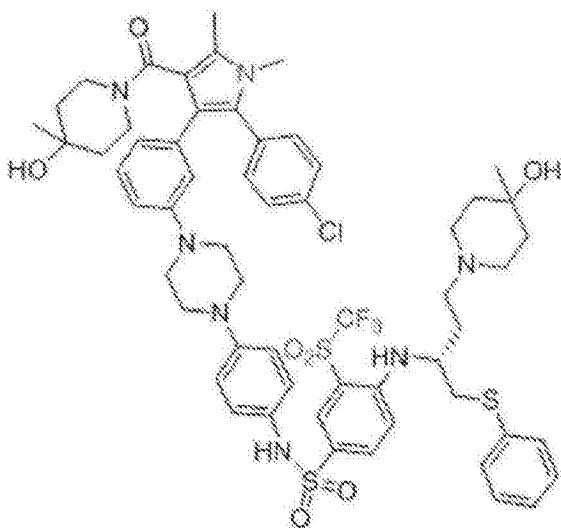


化学式: $C_{27}H_{25}ClF_3N_7O_7S_2$
结构质量: 1147.37
分子量: 1148.81

[0385] MS=1149.50; ¹H-NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD)δppm8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 7.75–7.70(m, 1H), 7.35–7.23(m, 6H), 7.20–7.02(m, 5H), 6.91–6.73(m, 3H), 6.70–6.56(m, 3H), 4.26–4.17(m, 1H), 4.09–3.92(m, 2H), 3.72–3.51(m, 2H), 3.41(s, 3H), 3.32–2.85(m, 18H), 2.70–2.57(m, 1H), 2.37–1.67(m, 11H), 1.29(s, 3H), 1.11(bs, 1H)

[0386] 化合物90

[0387]

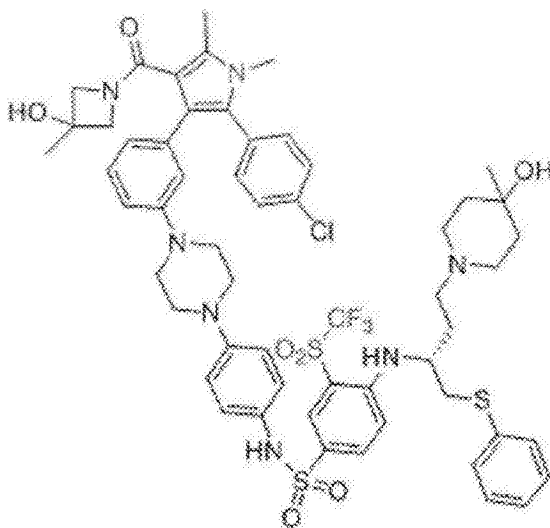


化学式: $C_{39}H_{57}ClF_3N_7O_7S_3$
 精确质量: 1161.39
 分子量: 1162.84

[0388] MS=1163.58; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.00(d, J=1.7Hz, 1H), 7.72(dd, J=2.2, 8.9Hz, 1H), 7.35-7.23(m, 7H), 7.20-7.01(m, 5H), 6.92-6.75(m, 3H), 6.68-6.59(m, 3H), 4.29-4.20(m, 1H), 3.41(s, 3H), 3.32-2.98(m, 18H), 2.84-2.75(m, 1H), 2.33-2.21(m, 4H), 2.11-1.67(m, 6H), 1.57-1.38(m, 2H), 1.29(s, 3H), 0.91(s, 3H)

[0389] 化合物89

[0390]

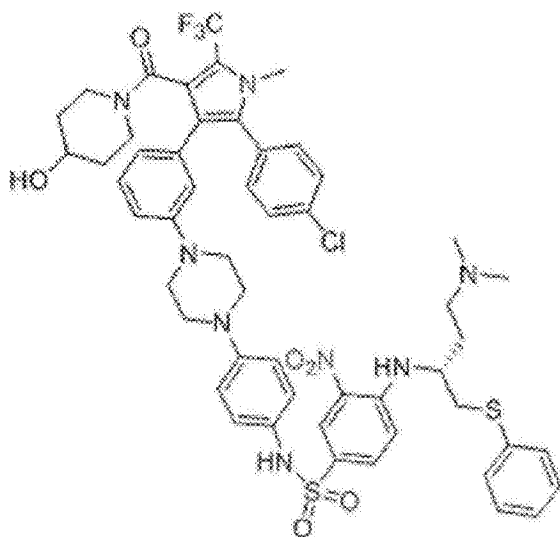


化学式: $C_{36}H_{59}ClF_3N_7O_7S_3$
 精确质量: 1133.36
 分子量: 1134.79

[0391] MS=1134.83; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.00(d, J=2.1Hz, 1H), 7.72(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.36-7.29(m, 4H), 7.27-7.20(m, 3H), 7.15-7.10(m, 3H), 7.04(d, J=8.9Hz, 2H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 6.85-6.81(m, 1H), 6.72(bs, 1H), 6.66-6.62(m, 2H), 3.86-3.79(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.33-2.97(m, 16H), 2.39(s, 3H), 2.34-1.68(m, 7H), 1.45-1.35(m, 1H), 1.29(s, 3H), 1.13(s, 3H)

[0392] 化合物88

[0393]

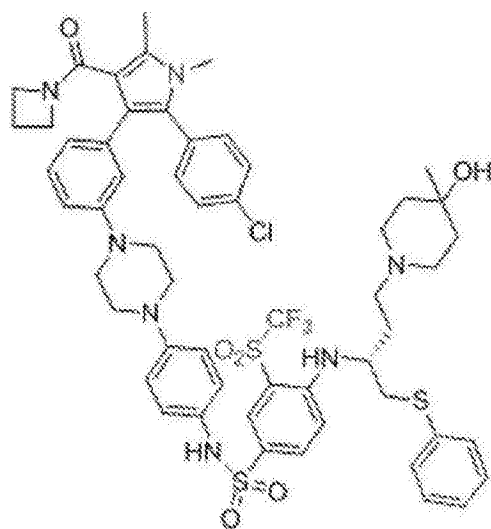


化学式: $C_{32}H_{50}ClF_3N_8O_6S_2$
 精确质量: 1044.34
 分子量: 1045.63

[0394] MS=1046.00; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(m, 1H), 7.65–7.60(m, 1H), 7.28–7.02(m, 10H), 6.86(d, J=8.9Hz, 2H), 6.78–6.67(m, 3H), 6.53(t, 6.8Hz, 1H), 4.15–4.03(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.30–3.00(m, 13H), 2.82(s, 6H), 2.38–2.11(m, 5H)

[0395] 化合物87

[0396]

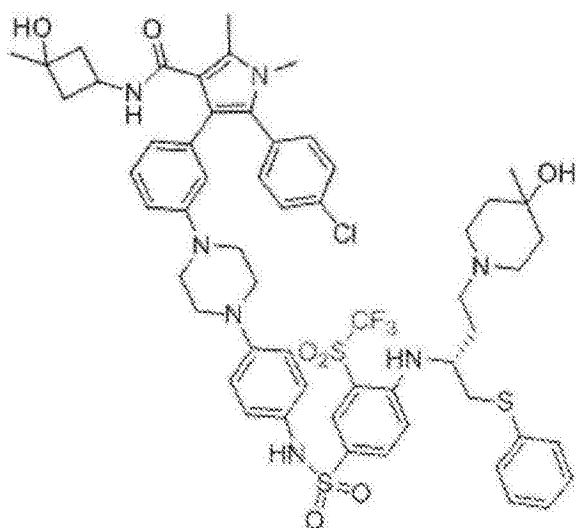


化学式: $C_{35}H_{61}ClF_3N_7O_6S_2$
 精确质量: 1103.35
 分子量: 1104.76

[0397] MS=1105.67; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.07(d, J=8.4Hz, 1H), 8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 7.93(d, J=8.3Hz, 1H), 7.73(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.66–7.60(m, 1H), 7.54–7.48(m, 1H), 7.36–7.20(m, 5H), 7.17–7.03(m, 4H), 6.93–6.82(m, 2H), 6.69–6.63(m, 2H), 6.41(s, 1H), 4.00–3.84(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.33–3.00(m, 12H), 2.39(s, 3H), 2.34–1.67(m, 7H), 1.41(p, 7.0Hz, 1H), 1.29(s, 3H)

[0398] 化合物86

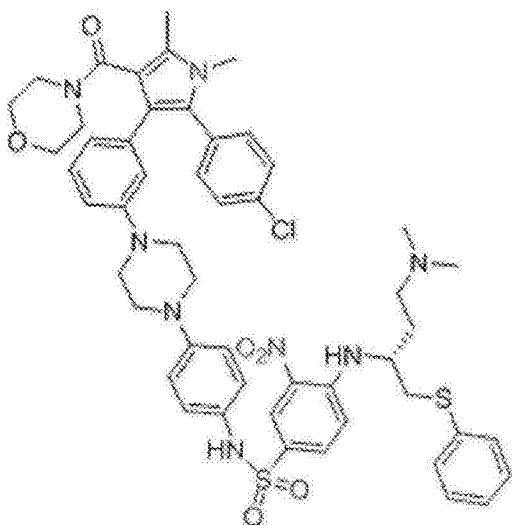
[0399]



化学式: $C_{37}H_{35}ClF_3N_7O_7S_3$
 精确质量: 1147.37
 分子量: 1148.81

[0400] MS=1149.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.00(d, J=2.0Hz, 1H), 7.72(dd, J=2.2, 9.0Hz, 1H), 7.35-7.32(m, 2H), 7.28-7.17(m, 6H), 7.10-7.02(m, 4H), 6.91-6.85(m, 3H), 6.74-6.62(m, 3H), 4.00-3.88(m, 2H), 3.42(s, 3H), 3.32-2.98(m, 16H), 2.57(s, 3H), 2.34-2.24(m, 3H), 2.12-1.48(m, 8H), 1.29(s, 3H), 1.27(s, 3H)

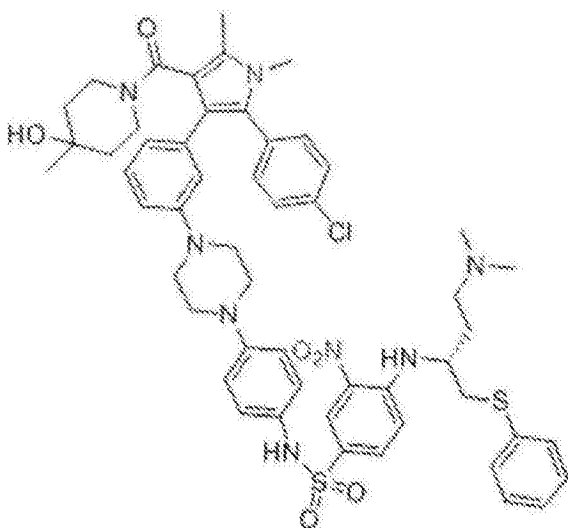
[0401] 化合物85



化学式: $C_{51}H_{57}ClN_8O_6S_2$
 精确质量: 976.35
 分子量: 977.63

[0403] MS=977.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.37(d, J=2.1Hz, 1H), 7.56(dd, J=2.0, 9.0Hz, 1H), 7.25-7.17(m, 4H), 7.09-6.98(m, 8H), 6.84(d, J=8.9Hz, 2H), 6.72-6.68(m, 2H), 6.54-6.49(m, 2H), 4.08-3.99(m, 1H), 3.75-3.51(m, 2H), 3.33(s, 3H), 3.21-2.94(m, 16H), 2.74(s, 6H), 2.41-2.02(m, 2H), 2.26(s, 3H)

[0404] 化合物84

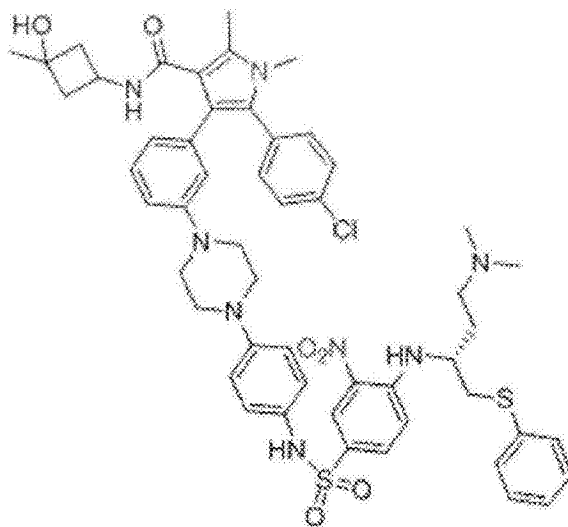


[0405]

化学式: $C_{33}H_{51}ClN_5O_5S_2$
 精确质量: 1004.38
 分子量: 1005.68

[0406] MS=1005.58; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.36(s, 1H), 7.53(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.23-7.15(m, 4H), 7.08-6.95(m, 8H), 6.84-6.65(m, 4H), 6.59-6.49(m, 2H), 4.20-4.09(m, 1H), 4.03-3.93(m, 1H), 3.31(s, 3H), 3.21-2.97(m, 15H), 2.72(s, 6H), 2.23-1.99(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.50-1.28(m, 2H), 0.81(s, 3H)

[0407] 化合物83



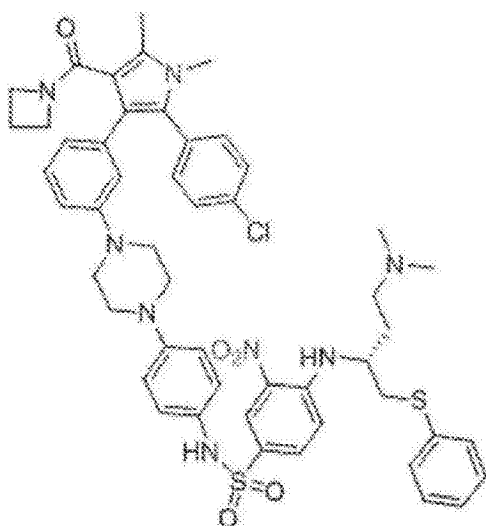
[0408]

化学式: $C_{32}H_{50}ClN_5O_5S_2$
 精确质量: 990.37
 分子量: 991.66

[0409] MS=991.42; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.37(d, J=2.1Hz, 1H), 7.55(dd, J=2.1, 9.1Hz, 1H), 7.21-7.15(m, 4H), 7.14-7.05(m, 4H), 7.03-6.95(m, 4H), 6.85-6.79(m, 3H), 6.70-6.60(m, 3H), 4.06-3.96(m, 1H), 3.80(p, 7.9Hz, 1H), 3.34(s, 3H), 3.20-3.03(m, 12H), 2.73(s, 6H), 2.49(s, 3H), 2.28-2.00(m, 4H), 1.46-1.39(m, 2H), 1.18(s, 3H)

[0410] 化合物82

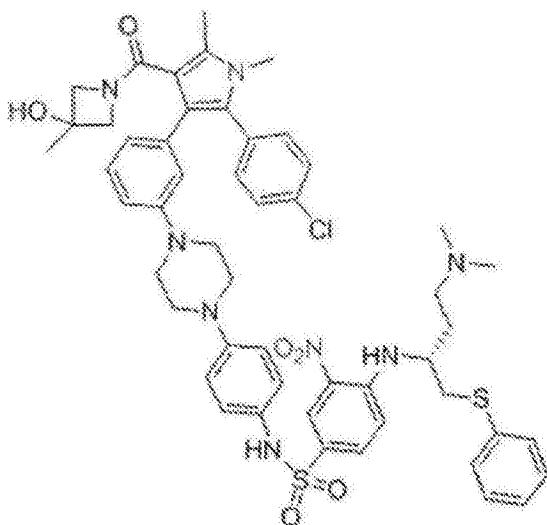
[0411]



化学式: $C_{30}H_{35}ClN_5O_3S_2$
 精确质量: 946.34
 分子量: 947.61

[0412] MS=948.50; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.32-7.24(m, 4H), 7.18-7.01(m, 8H), 6.90(d, J=9.0Hz, 2H), 6.82-6.75(m, 2H), 6.66-6.63(m, 2H), 4.13-4.06(m, 1H), 4.00(t, J=7.4Hz, 2H), 3.39(s, 3H), 3.29-3.10(m, 12H), 2.82(s, 6H), 2.39(s, 3H), 2.36-2.10(m, 2H), 1.96(p, J=7.5Hz, 2H)

[0413] 化合物81



[0414]

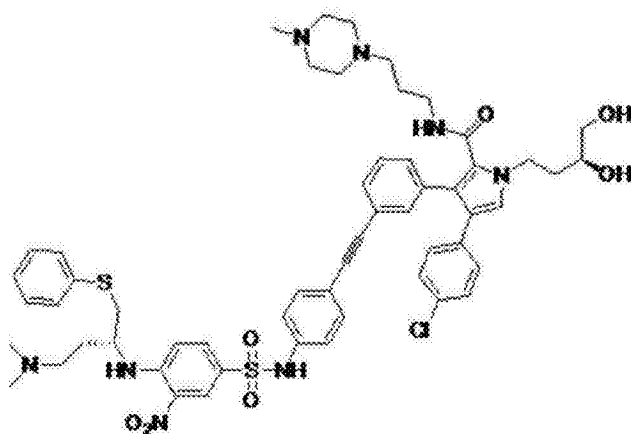
化学式: $C_{31}H_{37}ClN_5O_3S_2$
 精确质量: 976.35
 分子量: 977.63

[0415] MS=977.17; 1H -NMR(300MHz, 10:1CDCl₃:CD₃OD) δ ppm 8.45(d, J=2.2Hz, 1H), 7.63(dd, J=2.2, 9.1Hz, 1H), 7.33-7.24(m, 4H), 7.19-7.03(m, 8H), 6.89(d, J=9.0Hz, 2H), 6.81-6.75(m, 2H), 6.67(bs, 1H), 6.61(d, J=7.6Hz, 1H), 4.13-4.05(m, 1H), 3.83(q, 10Hz, 2H), 3.40(s, 3H), 3.30-3.11(m, 13H), 2.82(s, 6H), 2.39(s, 3H), 2.36-2.10(m, 2H), 1.11(s, 3H)

[0416] 化合物137

4-(4-氯苯基)-1-((S)-3,4-二羟基丁基)-3-((4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯氧基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)乙炔基)苯基)-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0417]

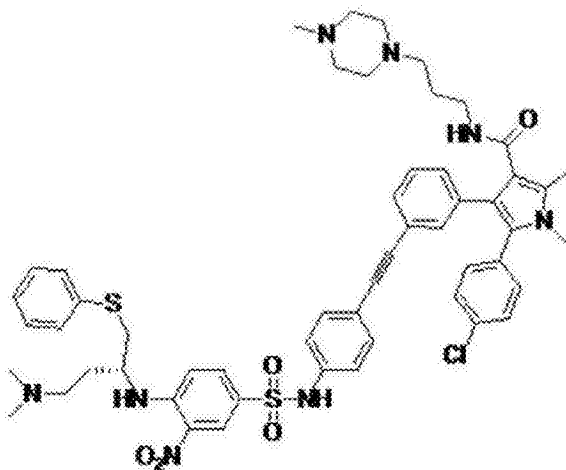
**BM-748**

[0418] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.39(d, $J=2.2$, 1H), 7.63(dd, $J=2.2, 9.0$, 1H), 7.60~7.40(m, 3H), 7.32~7.27(m, 2H), 7.15~7.10(m, 8H), 7.01~6.89(m, 6H), 4.30~4.28(m, 2H), 4.11~4.08(m, 1H), 3.55~3.49(m, 1H), 3.45~3.43(m, 2H), 3.35~3.31(m, 5H), 3.19~3.14(m, 9H), 2.82(s, 9H), 2.70~2.68(m, 2H), 2.20~2.00(m, 3H), 1.68~1.64(m, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 165.4, 148.1, 139.4, 136.6, 136.2, 134.8, 134.4, 134.3, 133.7, 132.7, 132.2, 132.0, 131.5, 131.2, 130.5, 130.1, 129.8, 129.3, 128.0, 127.9, 126.7, 125.2, 124.7, 124.6, 123.5, 121.1, 120.1, 116.390.2, 90.0, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 52.7, 52.3, 50.5, 46.1, 43.6, 43.5, 39.4, 37.6, 36.4, 30.1, 25.7;

[0419] 化合物138

(R)-5-(4-氯苯基)-4-((S)-((4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯氧基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)乙炔基)苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0420]

**BM-749**

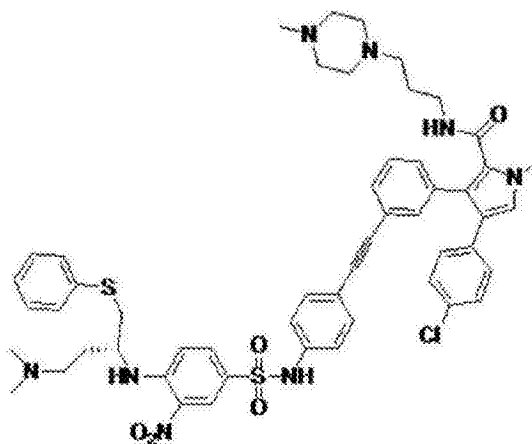
[0421] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.38(d, $J=2.0$, 1H), 7.62(dd, $J=1.9, 9.1$, 1H), 7.37~6.90(m, 18H), 4.09~4.07(m, 1H), 3.38~3.33(m, 3H), 3.24~3.14(m, 14H), 2.82~2.80(m, 11H), 2.41(s, 3H), 2.20~2.15(m, 2H), 1.77~1.72(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 170.3, 148.1, 139.4, 137.1, 136.2, 134.9, 134.4, 134.3, 133.8, 133.7, 133.3, 133.2, 131.74, 131.68, 131.5, 131.4, 130.4, 130.1, 129.6, 129.4, 128.0, 127.9, 127.4, 124.1, 121.7,

121.1, 120.2, 116.4, 116.3, 90.2, 89.9, 55.9, 55.2, 52.4, 50.3, 43.5, 39.3, 37.3, 32.0, 30.1, 25.8, 11.4;

[0422] 化合物139

(R)-4-(4-氨基苯基)-3-(3-((4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯基基)-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯基)乙基基)苯基)-1-甲基-1H-(3-(4-甲基咪唑-1-基)苄基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0423]



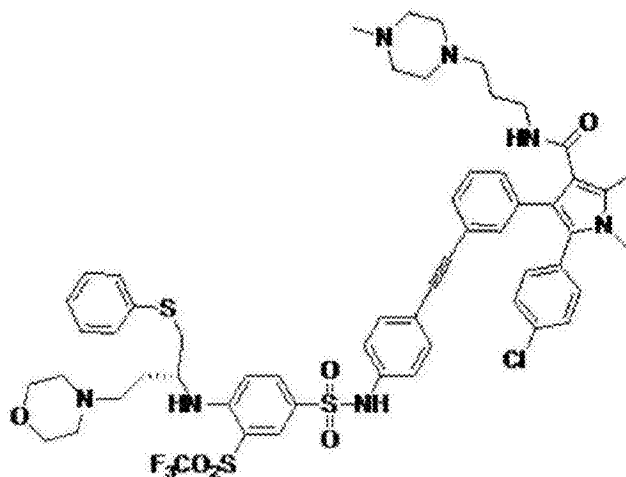
BM-752

[0424] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.41(d, $J=2.3$, 1H), 7.65(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.43~7.40(m, 2H), 7.33~7.25(m, 2H), 7.22~7.07(m, 7H), 7.04~6.91(m, 8H), 4.09~4.07(m, 1H), 3.81(s, 3H), 3.60~3.33(m, 4H), 3.24~3.05(m, 12H), 2.84(s, 6H), 2.73(s, 3H), 2.29~2.16(m, 2H), 1.57~1.51(m, 2H);

[0425] 化合物140

(R)-3-(4-氨基苯基)-1,2-二甲基- N -(3-(4-甲基咪唑-1-基)苄基)-4-(3-((4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯基基)-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯基)乙基基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0426]



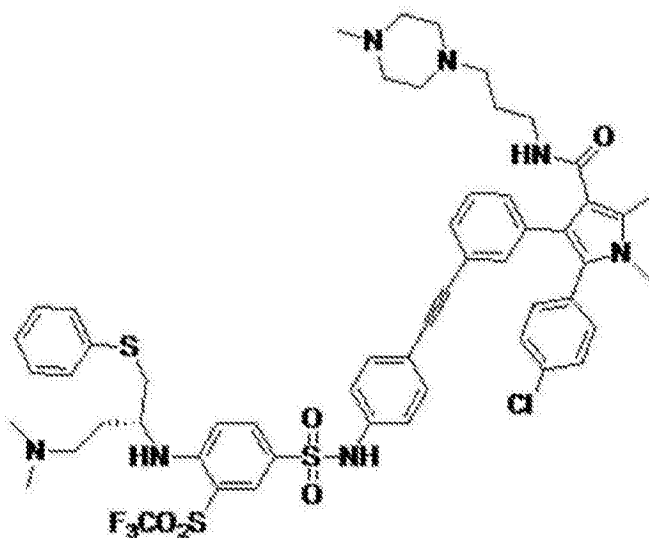
BM-760

[0427] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.98(d, $J=1.9$, 1H), 7.72(dd, $J=1.9, 9.1$, 1H), 7.73~6.98(m, 16H), 6.88(d, $J=8.9$, 1H), 6.80(d, $J=9.4$, 1H), 4.01~3.90(m, 3H), 3.79~3.69(m, 3H), 3.52~3.30(m, 12H), 3.25~3.03(m, 9H), 2.86~2.41(m, 7H), 2.21~2.17(m, 1H), 2.09~2.06(m, 1H), 1.79~1.74(m, 2H);

[0428] 化合物141

(*R*)-5-(4-氯苄基)-4-(3-((4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苄基)磺酰基)苄基)乙炔基)苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1*R*-吡咯-3-甲酰胺

[0429]

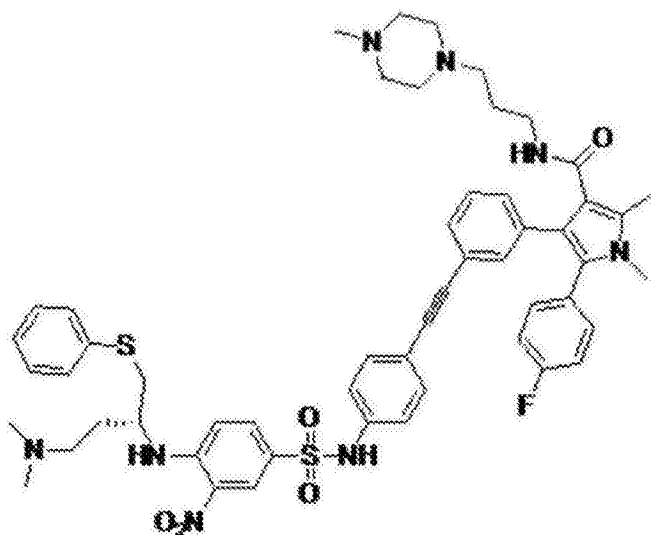
**BM-761**

[0430] BM-761: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.01(d, $J=2.0$, 1H), 7.71~7.75(m, 2H), 7.43~6.81(m, 18H), 3.99~3.94(m, 1H), 3.83~3.36(m, 5H), 3.18~3.06(m, 11H), 2.89~2.44(m, 15H), 2.20~2.07(m, 2H), 1.70~1.68(m, 2H);

[0431] 化合物142

(*R*)-4-(3-((4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-磺基苄基)磺酰基)苄基)乙炔基)苄基)-5-(4-氯苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1*R*-吡咯-3-甲酰胺

[0432]

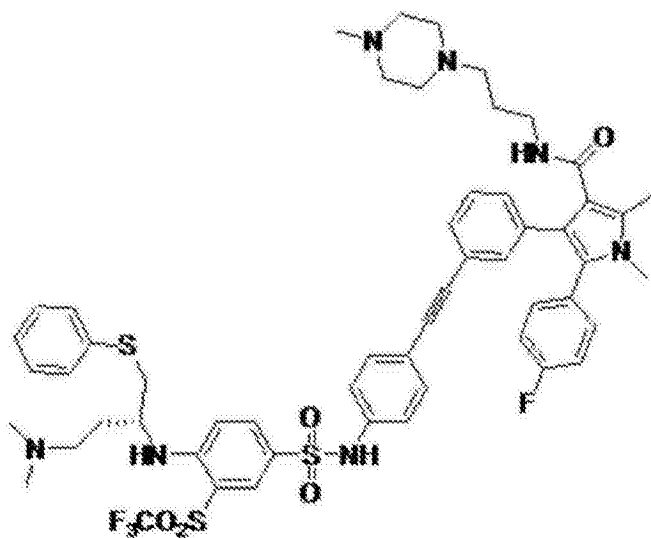
**BM-762**

[0433] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.42(d, $J=2.3$, 1H), 7.66(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.41~7.38(m, 3H), 7.28~7.09(m, 9H), 7.07~6.93(m, 6H), 4.11~4.09(m, 1H), 3.82~3.35(m, 6H), 3.25~3.06(m, 9H), 2.93~2.43(m, 16H), 2.23~2.17(m, 2H), 1.70~1.65(m, 2H);

[0434] 化合物143

(R)-4-(3-((4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯基)乙炔基)苯基)-5-(4-氟苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0435]

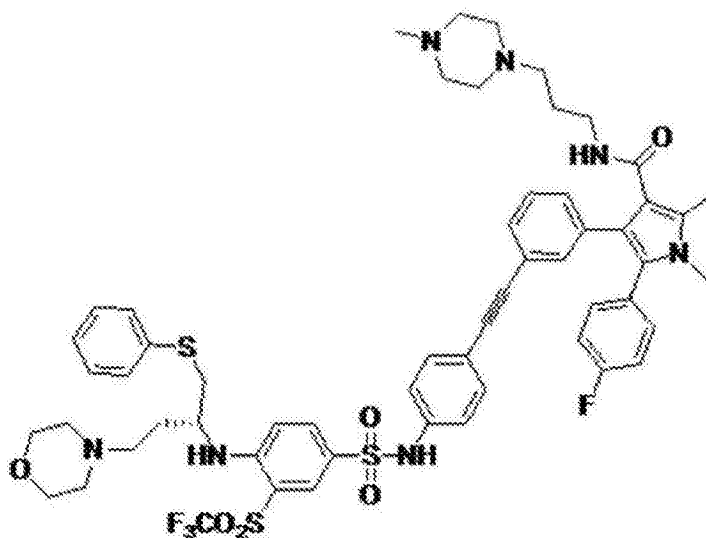
**BM-763**

[0436] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.00(d, $J=2.0$, 1H), 7.75(d, $J=9.2$, 1H), 7.39~7.23(m, 7H), 7.20~7.00(m, 9H), 6.90(d, $J=9.0$, 1H), 6.83(d, $J=9.3$, 1H), 3.99~3.97(m, 1H), 3.82~3.36(m, 5H), 3.28~3.04(m, 12H), 2.91~2.44(m, 14H), 2.20~2.04(m, 2H), 1.75~1.71(m, 2H);

[0437] 化合物144

(R)-5-(4-氟苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-((4-(4-((4-吗啡代-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0438]

**BM-764**

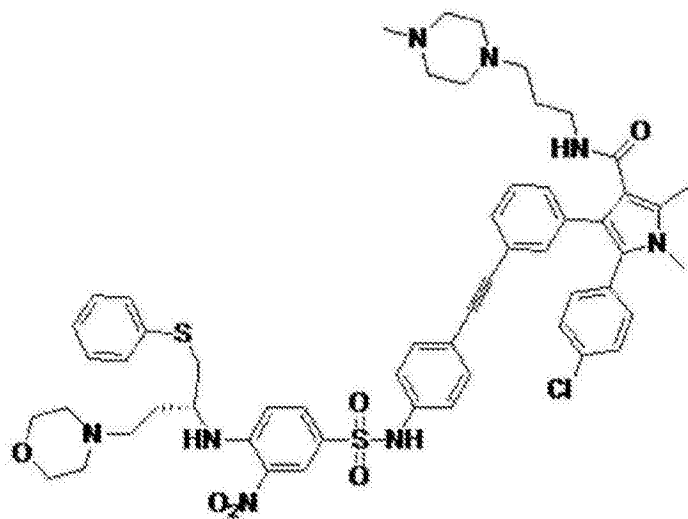
[0439] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.98(d, $J=2.0$, 1H), 7.73(dd, $J=2.0, 9.2$, 1H), 7.36~6.88(m, 17H), 6.81(d, $J=9.4$, 1H), 3.99~3.95(m, 3H), 3.80~3.48(m, 13H), 3.26~2.93(m,

11H), 2.84~2.42(m, 7H), 2.22~2.19(m, 1H), 2.09~2.05(m, 1H), 1.76~1.76(m, 2H);

[0440] 化合物145

(R)-5-(4-氯苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-((4-(4-(4-咪唑啉-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)乙炔基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0441]



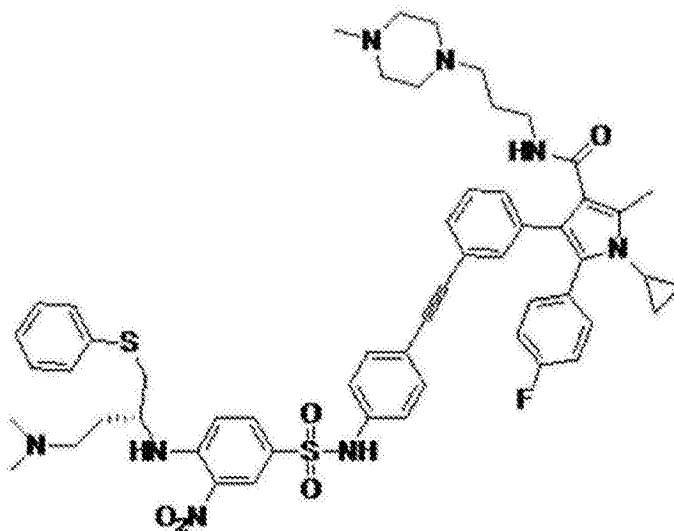
BM-765

[0442] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.39(d, $J=2.3$, 1H), 7.64(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.39~7.07(m, 13H), 7.00~6.91(m, 5H), 4.10~3.71(m, 6H), 3.53~3.33(m, 8H), 3.21~3.12(m, 13H), 2.83~2.41(m, 7H), 2.28~2.19(m, 2H), 1.74~1.70(m, 2H);

[0443] 化合物146

(R)-1-环丙基-4-(3-((4-(4-(4-二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)乙炔基)苯基)-5-(4-氯苯基)-2-甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0444]



BM-767

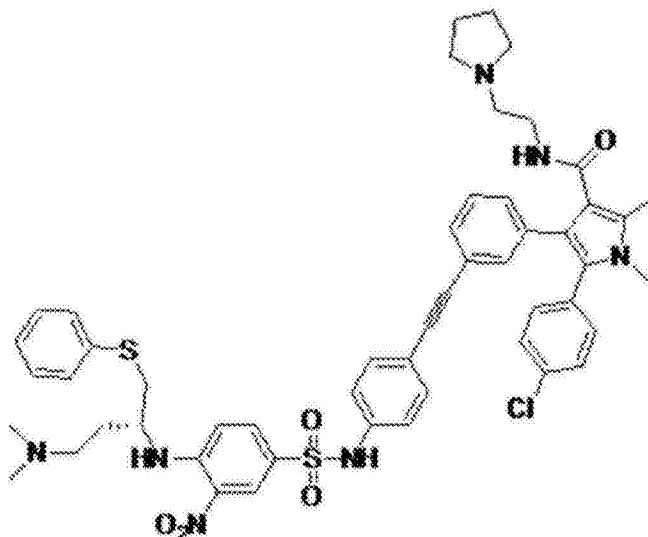
[0445] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.41(d, $J=2.3$, 1H), 7.66~7.63(m, 1H), 7.40~7.24(m, 4H), 7.20~7.09(m, 7H), 7.04~6.92(m, 7H), 4.11~4.09(m, 1H), 3.41~3.34(m, 4H), 3.23~2.89(m, 12H), 2.84~2.51(m, 13H), 2.26~2.14(m, 2H), 1.80~1.64(m, 2H), 0.96~0.83

(m, 2H), 0.60~0.47(m, 2H);

[0446] 化合物147

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-((4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰基)苯基)乙炔基)苯基)-1,2-二甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺

[0447]



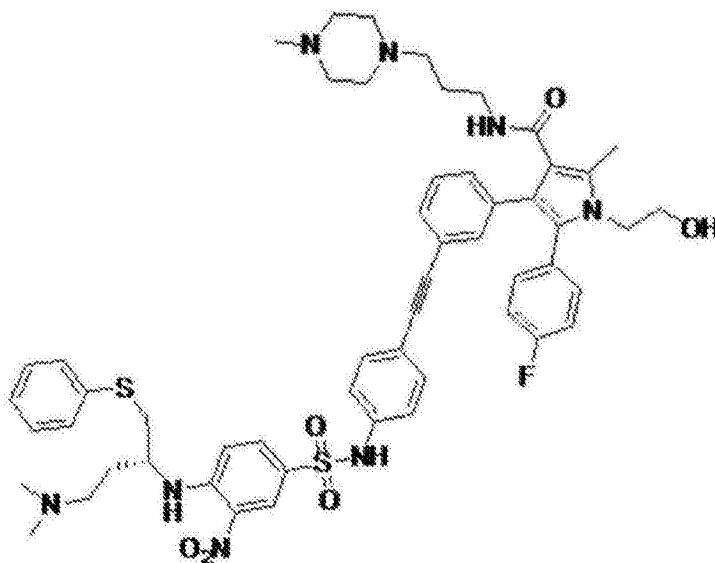
BM-768

[0448] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.41(d, $J=2.3$, 1H), 7.66(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.41~7.10(m, 13H), 7.02~6.93(m, 5H), 4.12~4.09(m, 1H), 3.84~3.34(m, 9H), 3.23~3.15(m, 7H), 3.93~3.89(m, 2H), 2.84(s, 6H), 2.45(s, 3H), 2.26~1.99(m, 6H);

[0449] 化合物148

(R)-4-(3-((4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰基)苯基)乙炔基)苯基)-5-(4-氯苯基)-1-(2-羟乙基)-2-甲基-N-(3-(4-甲基吡咯-1-基)丙基)-1*H*-吡咯-3-甲酰胺

[0450]



BM-769

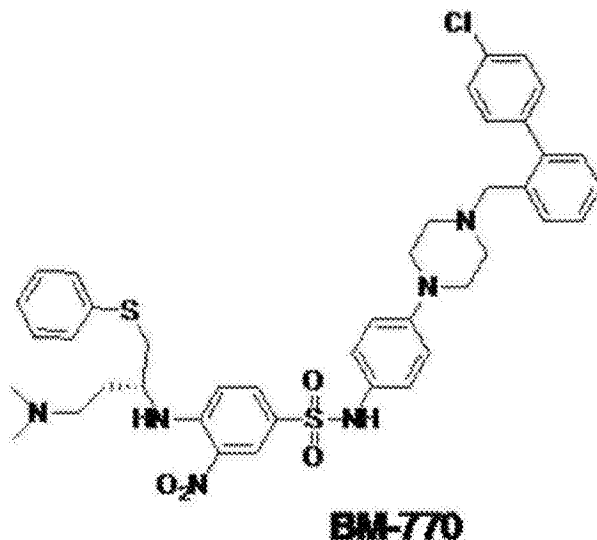
[0451] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.41(d, $J=2.3$, 1H), 7.67~7.64(m, 1H), 7.40~6.93(m,

18H), 4.09~3.34(m, 9H), 3.23~3.06(m, 9H), , 2.85~2.47(m, 15H), 2.20~2.14(m, 2H), 1.71~1.60(m, 2H);

[0452] 化合物149

(S)-N-(4-(4-((4-氯-[1,1'-联苯基]-2-基)甲基)咪唑-1-基)苄基)-4-((4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0453]

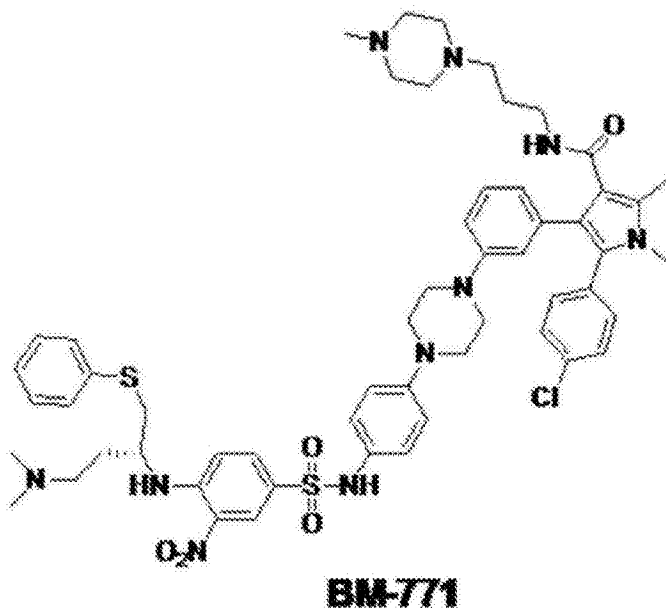


[0454] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.24(s, 1H), 7.70~7.68(m, 1H), 7.58~7.47(m, 5H), 7.39~7.31(m, 3H), 7.12(d, $J=7.0$, 2H), 7.02~6.89(m, 6H), 8.18(d, $J=8.7$, 2H), 4.40(s, 2H), 4.08(br. 1H), 3.38~3.31(m, 3H), 3.21~3.08(m, 9H), 2.84(s, 6H), 2.25~2.15(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 148.6, 147.9, 144.4, 139.7, 136.2, 135.3, 134.4, 132.6, 132.3, 132.2, 132.1, 131.6, 131.4, 130.2, 130.1, 130.0, 128.0, 127.8, 127.6, 127.5, 124.3, 118.6, 116.2, 58.0, 55.9, 52.8, 52.4, 47.5, 43.5, 39.6, 30.1;

[0455] 化合物150

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-硝基苄基噻唑啉基)苄基)噻唑-1-基)苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基噻唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0456]

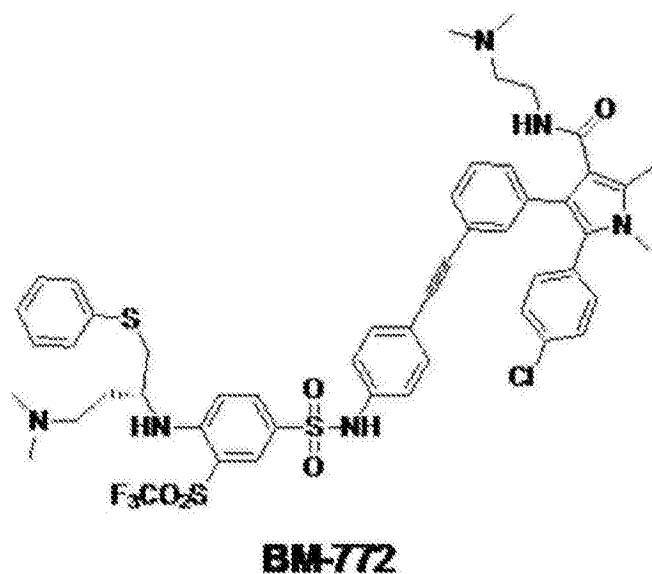


[0457] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.1, 1\text{H}$), 7.58(dd, $J=2.1, 9.0, 1\text{H}$), 7.26(d, $J=8.3, 2\text{H}$), 7.17~6.89(m, 14H), 6.73~6.70(m, 2H), 4.10~4.05(m, 1H), 3.38~3.31(m, 10H), 3.24~3.18(m, 15H), 2.82~2.87(m, 11H), 2.42(s, 3H), 2.20~2.16(m, 2H), 1.78~1.71(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 170.3, 150.3, 148.5, 148.0, 137.7, 136.2, 134.8, 134.4, 133.8, 133.3, 132.5, 132.2, 132.1, 131.6, 131.2, 130.2, 130.1, 129.6, 128.0, 127.9, 127.6, 125.1, 124.2, 122.6, 120.6, 118.9, 116.3, 116.2, 55.9, 55.3, 52.6, 52.4, 51.1, 50.9, 50.4, 43.6, 43.5, 39.5, 37.4, 32.0, 30.1, 25.9, 11.4;

[0458] 化合物151

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)噻唑啉基)苄基)噻唑-1-基)苄基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0459]

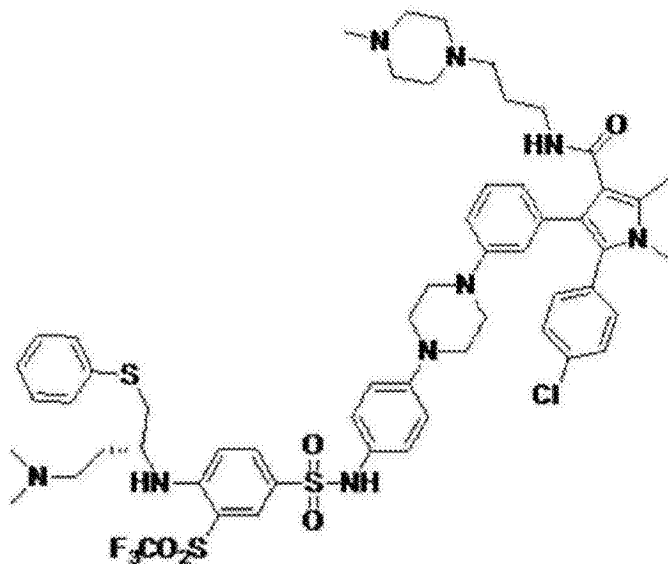


[0460] ESI MS:m/z1005.5(M+H)⁺;

[0461] 化合物152

(R)-3-(4-巯基苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)噻吩基)苯基噻吩基)苯基噻吩基)苯基噻吩基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基噻吩-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0462]



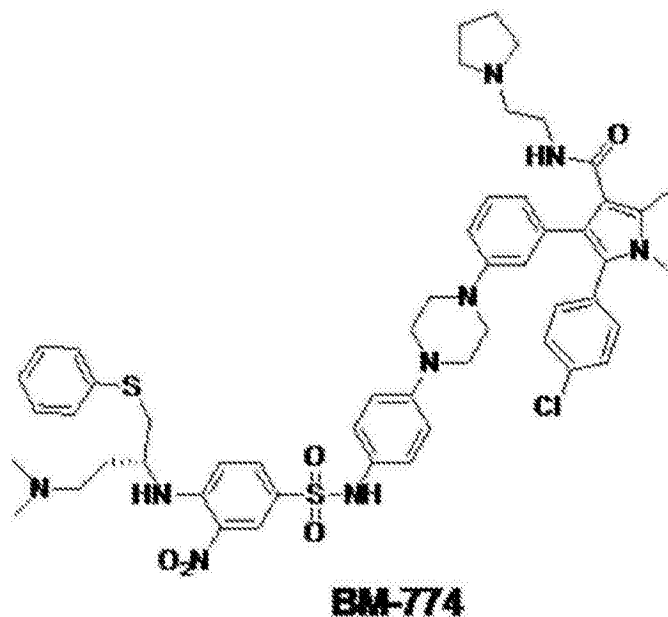
BM-773

[0463] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD),δ7.86(d,J=1.8,1H),7.69(dd,J=2.0,9.2,1H),7.29~2.26(m,4H),7.20~7.08(m,6H),7.04~6.74(m,8H),3.97~3.94(m,1H),3.52~3.30(m,7H),3.25~3.01(m,18H),2.84~2.80(m,11H),2.42(s,3H),2.18~2.14(m,1H),2.05~2.01(m,1H),1.79~1.75(m,2H);

[0464] 化合物153

(R)-5-(4-巯苄基)-4-(3-(4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苄氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1,2-二甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0465]

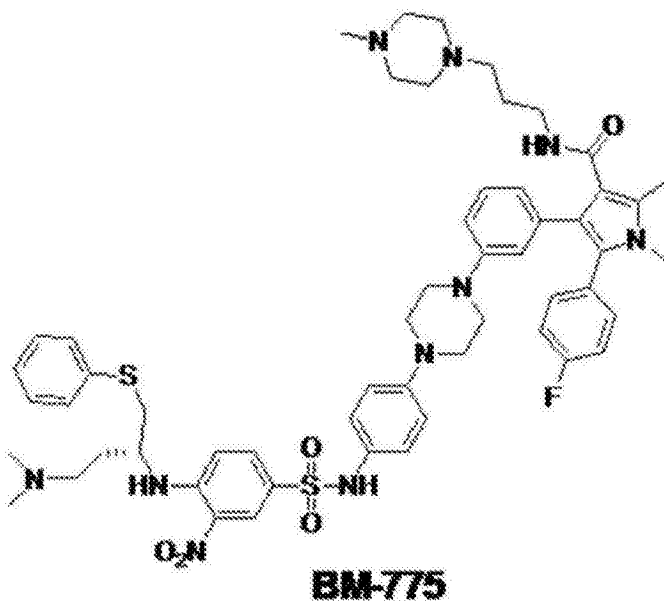


[0466] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.3$, 1H), 7.58(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.29~7.26(m, 2H), 7.17~6.84(m, 14H), 6.69~6.66(m, 2H), 4.09~4.06(m, 1H), 3.58~3.31(m, 8H), 3.19~3.12(m, 13H), 2.95~2.94(m, 2H), 2.83(s, 6H), 2.45(s, 3H), 2.24~1.92(m, 6H); ESI MS: m/z 1004.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0467] 化合物154

(R)-4-(3-(4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苄氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-5-(4-巯苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲氧苄基)-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0468]



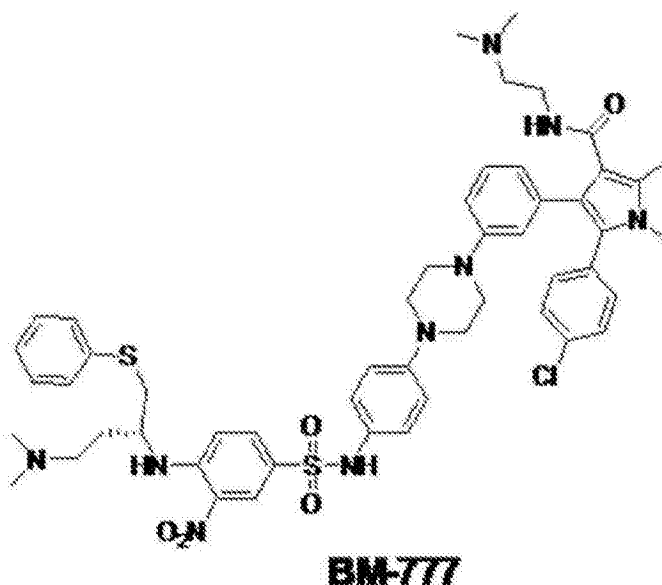
[0469] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.27(d, $J=2.2$, 1H), 7.58(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.19~6.88(m, 16H), 6.80~6.77(m, 2H), 4.08~4.07(m, 1H), 3.46~3.44(m, 4H), 3.34~3.29(m,

17H), 3.19~3.13(m, 4H), 2.91~2.86(m, 5H), 2.81(s, 6H), 2.40(s, 3H), 2.18~2.13(m, 2H), 1.81~1.77(m, 2H);

[0470] 化合物155

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0471]

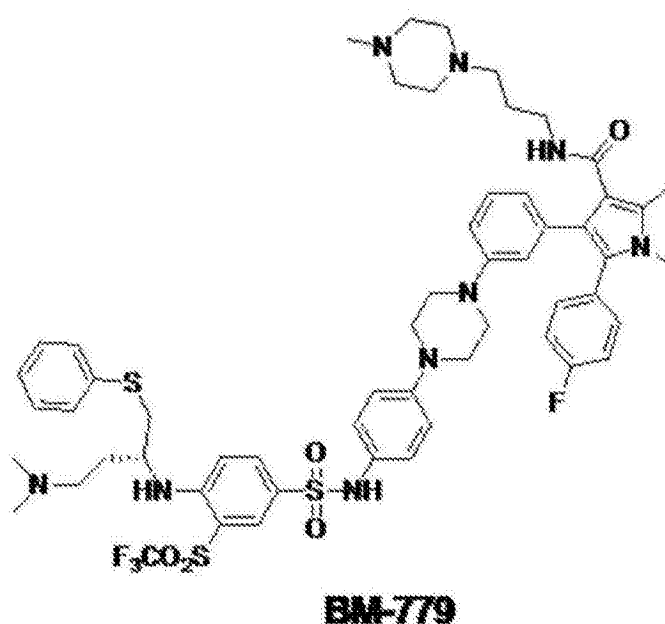


[0472] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.2$, 1H), 7.57(dd, $J=2.1, 9.1$, 1H), 7.30~7.27(m, 2H), 7.16~6.80(m, 14H), 6.64~6.62(m, 2H), 4.08~4.06(m, 1H), 3.51~3.31(m, 6H), 3.21~3.04(m, 13H), 2.84(s, 6H), 2.83(s, 6H), 2.46(s, 3H), 2.24~2.14(m, 2H);

[0473] 化合物156

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-5-(4-氯苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0474]

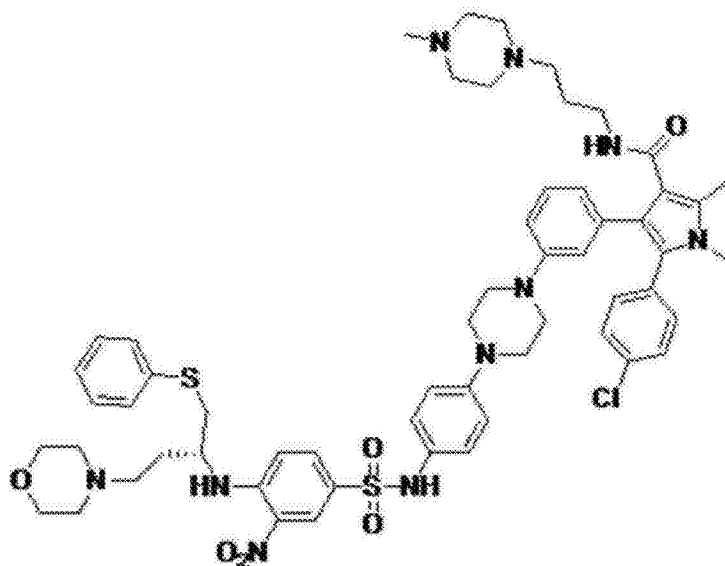


[0475] ESI MS:m/z1118.3(M+H)⁺;

[0476] 化合物157

(R)-3-(4-氯苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-(4-(4-(4-咪唑代-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-苄基哌-3-甲酰胺

[0477]



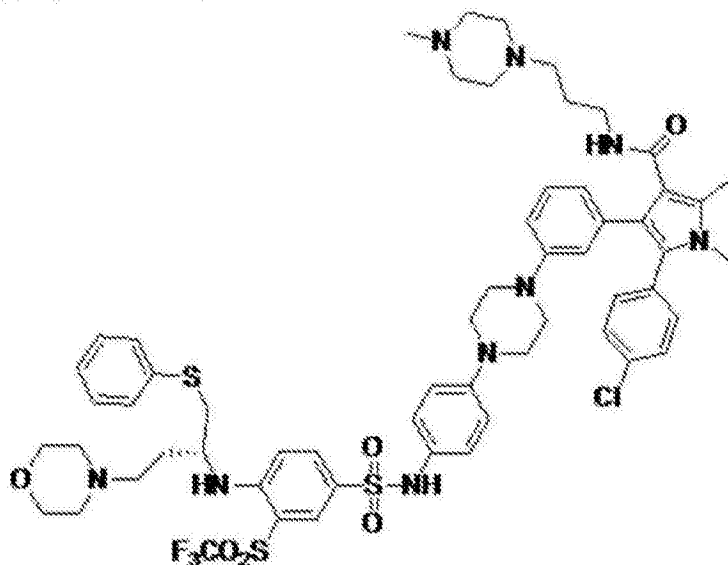
BM-780

[0478] ¹H NMR(300MHz,CD₃OD),δ8.29(d,J=2.2,1H),7.60(dd,J=2.2,9.2,1H),7.29~6.90(m,16H),6.75~6.74(m,2H),4.09~3.98(m,3H),3.72~3.69(m,2H),3.39~3.32(m,12H),3.26~3.06(m,17H),2.84~2.78(m,5H),2.99(s,3H),2.28~2.18(m,2H),1.79~1.74(m,2H);

[0479] 化合物158

(R)-5-(4-氯苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-(4-(4-(4-咪唑啉-1-(苄基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苄基磺酰基)苄基)咪唑-1-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0480]

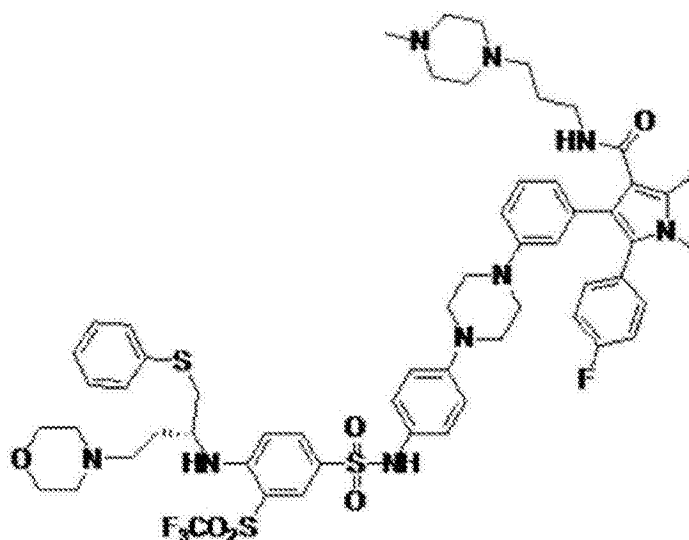
**BM-781**

[0481] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.1$, 1H), 7.70(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.30~7.26(m, 4H), 7.19~7.09(m, 6H), 7.04~6.88(m, 5H), 6.85~6.71(m, 3H), 3.99~3.97(m, 3H), 3.72~3.70(m, 2H), 3.40~3.32(m, 9H), 3.26~3.11(m, 20H), 2.81(s, 3H), 2.72(t, $J=7.1$, 2H), 2.44(s, 3H), 2.24~2.20(m, 1H), 2.10~2.08(m, 1H), 1.76~1.71(m, 2H);

[0482] 化合物159

(R)-5-(4-氯苄基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-(4-(4-(4-咪唑啉-1-(苄基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苄基磺酰基)苄基)咪唑-1-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0483]

**BM-782**

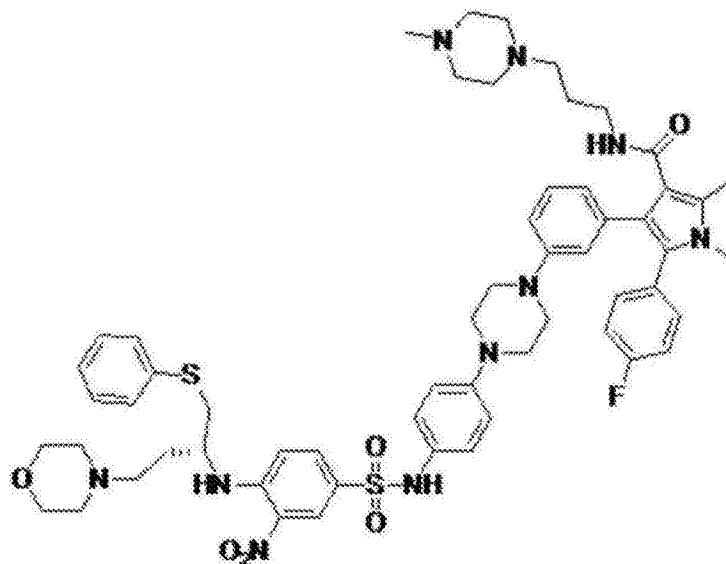
[0484] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.85(d, $J=2.0$, 1H), 7.69(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.26~7.23(m, 2H), 7.20~7.10(m, 6H), 7.05~6.93(m, 7H), 6.80~6.77(m, 3H), 3.97~3.94(m,

3H), 3.69~3.67(m, 2H), 3.45~3.29(m, 18H), 3.25~3.04(m, 11H), 2.90~2.86(m, 5H), 2.40(s, 3H), 2.21~2.17(m, 1H), 2.07~2.03(m, 1H), 1.81~1.77(m, 2H);

[0485] 化合物160

(R)-5-(4-巯苯基)-1,2-二甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-哌啶代-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0486]



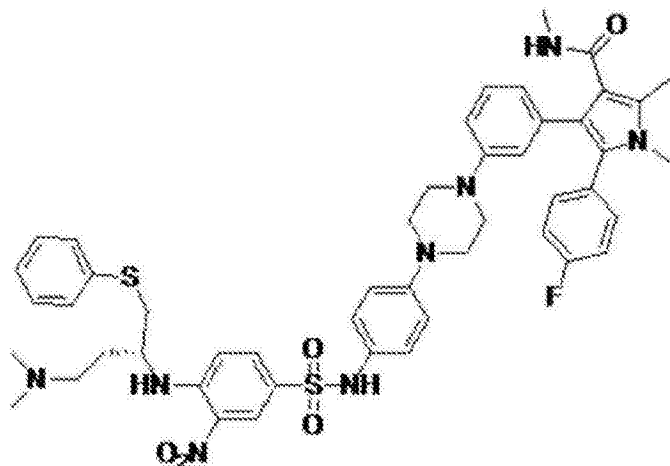
BM-783

[0487] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.28(d, $J=2.3$, 1H), 7.59(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.20~6.89(m, 16H), 6.79~6.77(m, 2H), 4.11~4.08(m, 1H), 3.97~3.94(m, 2H), 3.73~3.69(m, 2H), 3.49~3.29(m, 18H), 3.24~3.04(m, 11H), 2.90~2.86(m, 5H), 2.40(s, 3H), 2.27~2.17(m, 2H), 1.81~1.77(m, 2H);

[0488] 化合物161

(R)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-5-(4-巯苯基)-N,1,2-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0489]



BM-784

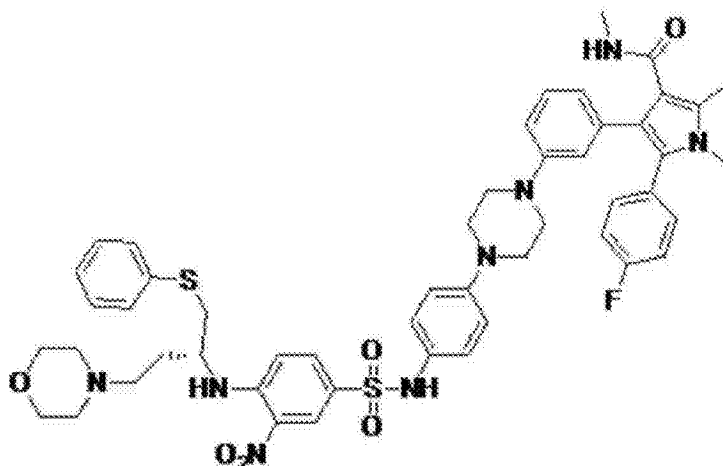
[0490] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.3$, 1H), 7.59(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.19~

6.89(m, 17H), 6.81(d, J=7.7, 1H), 4.09~4.06(m, 1H), 3.34~3.31(m, 12H), 3.20~3.13(m, 3H), 2.82(s, 6H), 2.67(s, 3H), 2.38(s, 3H), 2.23~2.14(m, 2H);

[0491] 化合物162

(R)-5-(4-氯苯基)-N,1,2-三甲基-4-(3-(4-(4-(4-(4-吡啶-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0492]



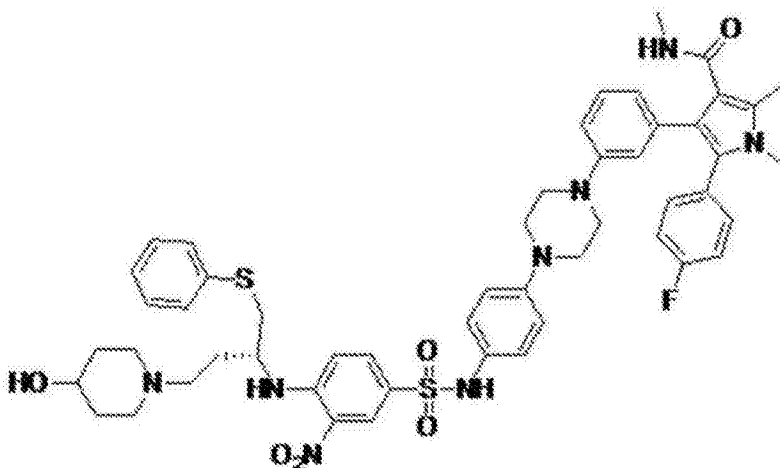
BM-785

[0493] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, J=2.2, 1H), 7.59(dd, J=2.2, 9.2, 1H), 7.18~6.88(m, 17H), 6.79(d, J=7.7, 1H), 4.10~4.07(m, 1H), 3.99~3.95(m, 2H), 3.72~3.68(m, 2H), 3.41~3.31(m, 13H), 3.36~3.06(m, 6H), 2.67(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.28~2.18(m, 2H);

[0494] 化合物163

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-吡啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-N,1,2-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0495]



BM-786

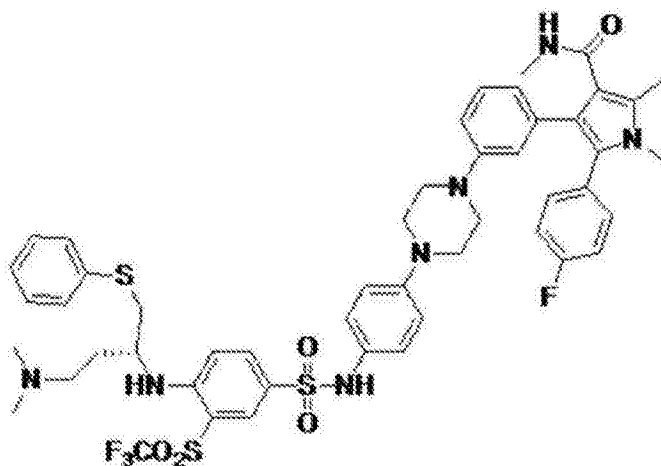
[0496] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, J=2.2, 1H), 7.58(dd, J=2.3, 9.2, 1H), 7.16~6.89(m, 16H), 6.83(s, 1H), 6.74(d, J=7.7, 1H), 4.04~3.70(m, 2H), 3.52~3.50(m, 1H),

3.36~3.29(m,7H),3.26~3.14(m,10H),2.99~2.91(m,1H),2.67(s,3H),2.40(s,3H),
2.28~2.06(m,3H),1.90~1.87(m,2H),1.66~1.62(m,1H);

[0497] 化合物164

(R)-4-(3-(4-(4-(4-((4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-5-(4-氟苯基)-N,1,2-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0498]



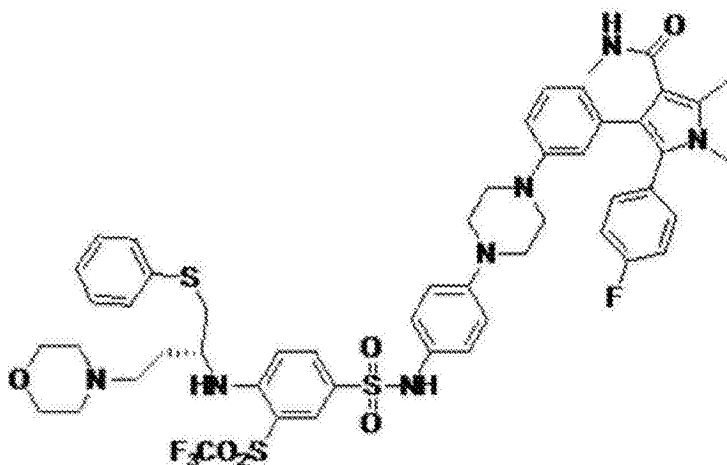
BM-787

[0499] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.87(d, $J=2.0$, 1H), 7.70(m, $J=2.2$, 9.2, 1H), 7.28~7.25(m, 2H), 7.20~7.12(m, 6H), 7.06~6.99(m, 7H), 6.90(s, 1H), 6.81~6.78(m, 2H), 3.99~3.94(m, 1H), 3.35~3.28(m, 11H), 3.20~3.03(m, 4H), 2.81(s, 6H), 2.68(s, 3H), 2.39(s, 3H), 2.18~2.01(m, 2H);

[0500] 化合物165

(R)-5-(4-氟苯基)-N,1,2-三甲基-4-(3-(4-(4-(4-((4-哌啶代-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0501]



BM-788

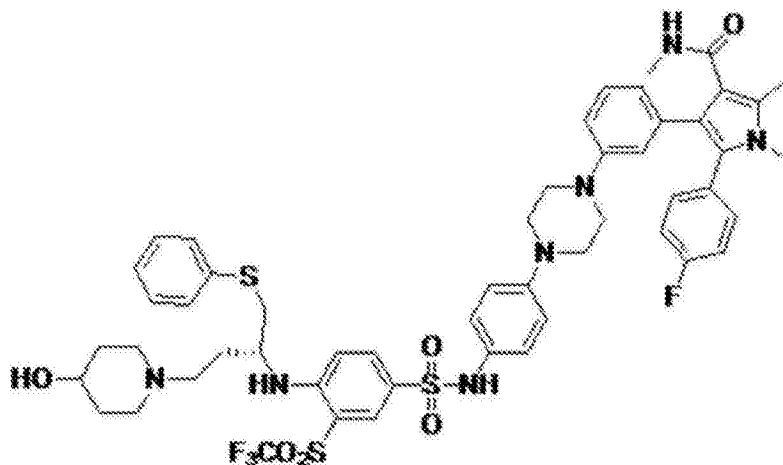
[0502] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.87(d, $J=1.9$, 1H), 7.70(dd, $J=2.2$, 9.2, 1H), 7.28~7.25(m, 2H), 7.20~7.12(m, 6H), 7.06~6.99(m, 7H), 6.90(s, 1H), 6.81~6.78(m, 2H), 3.98~3.95(m, 3H), 3.70~3.68(m, 2H), 3.45~3.33(m, 13H), 3.23~3.05(m, 6H), 2.68(s, 3H),

2.39(s,3H), 2.22~2.18(m,1H), 2.08~2.04(m,1H);

[0503] 化合物166

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-羧基吡咯-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苄基)吡咯-1-基)苄基)-N,12-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0504]



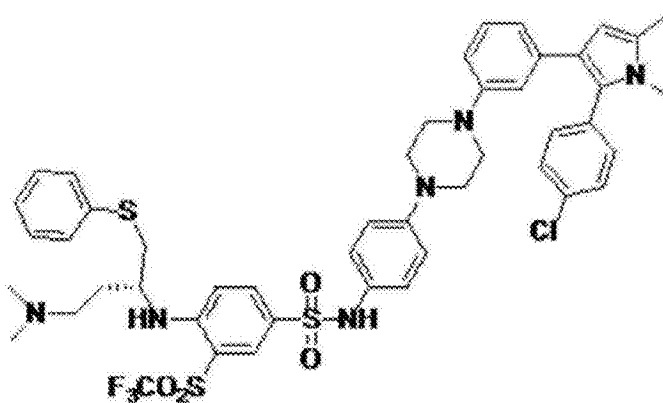
BM-789

[0505] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.0$, 1H), 7.69(dd, $J=2.0, 9.2$, 1H), 7.27~7.26(m, 2H), 7.18~7.12(m, 6H), 7.05~6.95(m, 7H), 6.87(s, 1H), 6.81~6.76(m, 2H), 4.03~3.75(m, 2H), 3.50~3.30(m, 13H), 3.21~2.89(m, 6H), 2.68(s, 3H), 2.40(s, 3H), 2.20~2.18(m, 1H), 2.06~2.04(m, 2H), 1.89~1.86(m, 2H), 1.65~1.62(m, 1H)

[0506] 化合物167

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苄基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)苄基)吡咯-1-基)苄基)-4-(4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苄基)吡咯-1-基)-N,12-三甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0507]



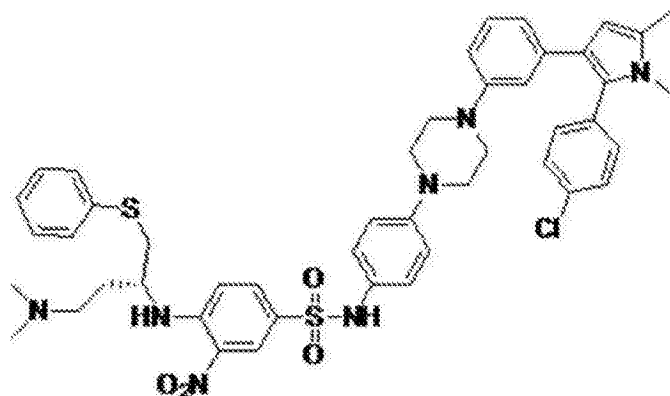
BM-790

[0508] ESI MS: m/z 951.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0509] 化合物168

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)噻唑-1-基)苯基)-4-(4-(二甲氨基)-1-(苄氧基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯磺酰胺

[0510]

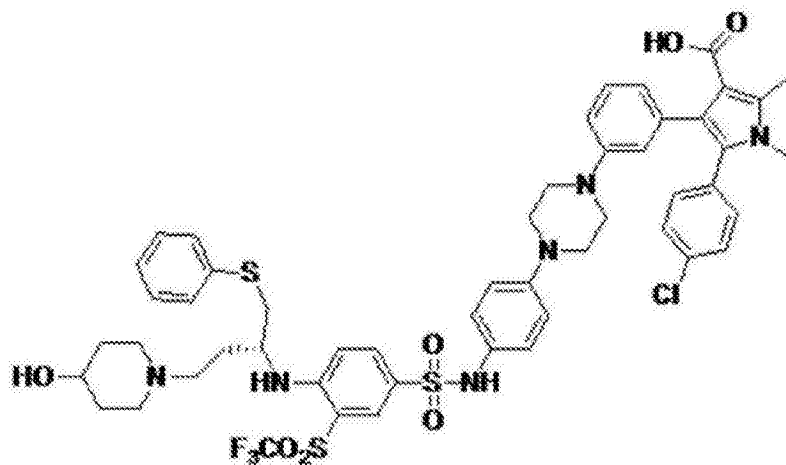
**BM-791**

[0511] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.28(d, $J=2.2, 1\text{H}$), 7.59(dd, $J=2.2, 9.1, 1\text{H}$), 7.34(d, $J=8.4, 2\text{H}$), 7.18~6.89(m, 17H), 4.09~4.05(m, 1H), 3.36~3.27(m, 1H), 3.20~3.14(m, 4H), 2.82(s, 6H), 2.24(s, 3H), 2.16~2.14(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 148.02, 148.95, 147.2, 140.1, 136.2, 134.7, 134.4, 134.0, 133.7, 132.7, 132.2, 131.6, 131.2, 130.6, 130.1, 130.0, 128.0, 127.9, 127.5, 125.5, 124.1, 122.0, 119.0, 118.9, 116.2, 55.9, 53.2, 52.4, 50.2, 43.5, 39.5, 31.6, 30.1, 12.4;

[0512] 化合物169

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-羟基吡咯-1-基)-1-(苄氧基)丁-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)噻唑基)苯基)噻唑基)苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-羧酸

[0513]

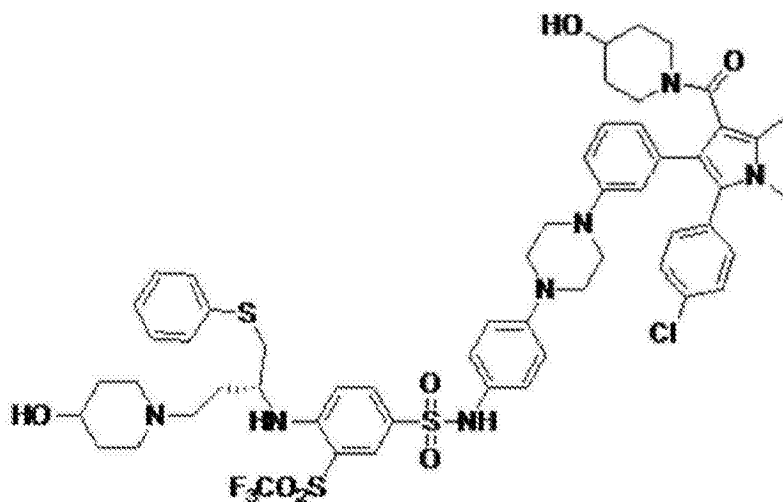
**BM-792**

[0514] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.86(1H, s), 7.71(d, $J=9.2, 1\text{H}$), 7.27~7.25(m, 4H), 7.20~6.79(m, 14H), 4.03~3.75(m, 2H), 3.49~3.31(m, 13H), 3.14~2.89(m, 6H), 2.58(s, 3H), 2.26~1.88(m, 5H), 1.67~1.63(m, 1H);

[0515] 化合物170

(R)-N-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)哌啶-1-基)苯基-4-((4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0516]

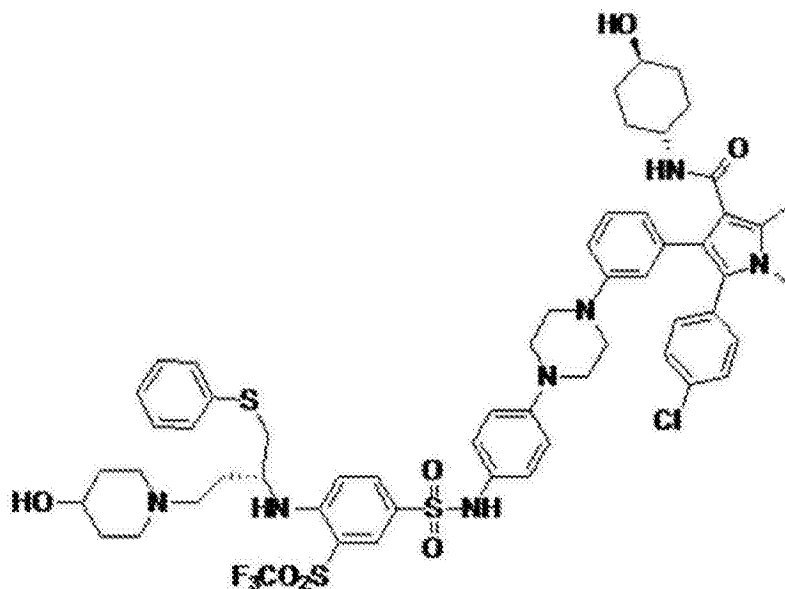
**BM-793**

[0517] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.0$, 1H), 7.70(d, $J=9.3$, 1H), 7.34~7.25(m, 4H), 7.16~6.71(m, 14H), 4.12~3.28(m, 16H), 3.16~2.89(m, 10H), 2.27~2.24(m, 4H), 2.06~2.02(m, 2H), 1.88~1.86(m, 2H), 1.73~1.06(m, 5H);

[0518] 化合物171

5-(4-氯苯基)-N-(((1*r*,4*r*)-4-羟基环己基)-4-(3-(4-(4-((R)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺)苯基)哌啶-1-基)-1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-甲酰胺

[0519]

**BM-794**

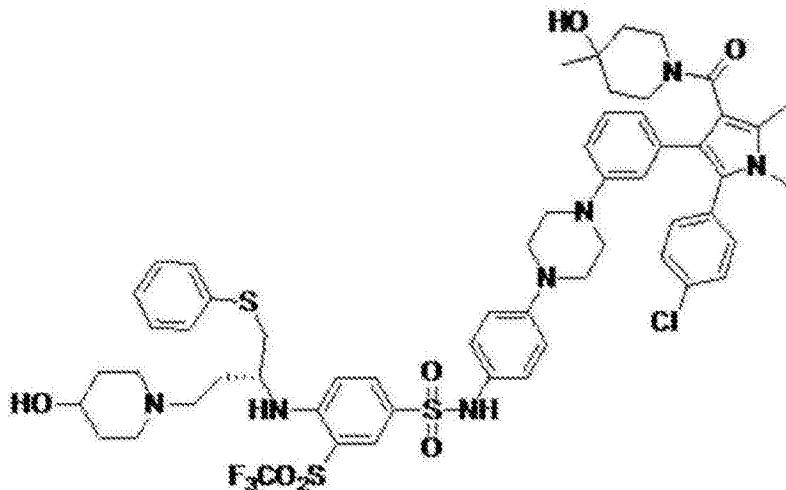
[0520] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.86(d, $J=2.1$, 1H), 7.67(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.27~7.24(m, 4H), 7.18~7.04(m, 6H), 7.01~6.94(m, 5H), 6.80~6.75(m, 3H), 4.01~3.28(m, 15H), 3.19~2.87(m, 8H), 2.40(s, 3H), 2.18~1.60(m, 10H), 1.30~1.18(m, 2H), 1.03~

0.92(m, 2H);

[0521] 化合物172

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1,5-二甲苯-1-基)-1,5-二甲苯-1-基)-吡咯-1-基)苯基)-4-((4-(4-羟基吡啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0522]



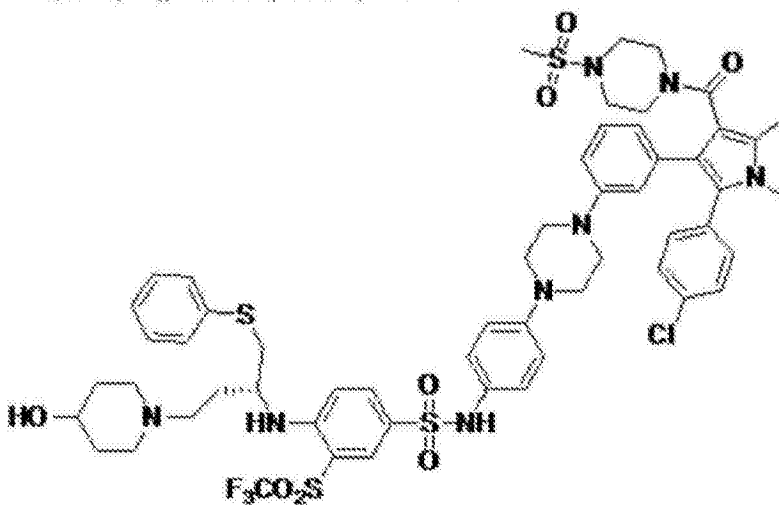
BM-795

[0523] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.89(s, 1H), 7.69~7.67(m, 1H), 7.35~7.27(m, 4H), 7.18~7.12(m, 5H), 7.09~6.94(m, 5H), 6.87~6.58(m, 4H), 4.27~4.22(m, 1H), 4.08~3.95(m, 2H), 3.75~3.50(m, 2H), 3.40(s, 3H), 3.31~3.29(m, 6H), 3.22~2.90(m, 11H), 2.28~2.25(m, 4H), 2.10~2.07(m, 2H), 1.98~1.88(m, 2H), 1.66~1.42(m, 3H), 1.25~0.86(m, 5H);

[0524] 化合物173

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-1,5-二甲苯-1-基)-1,5-二甲苯-1-基)-吡咯-1-基)苯基)-4-((4-(4-羟基吡啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0525]



BM-796

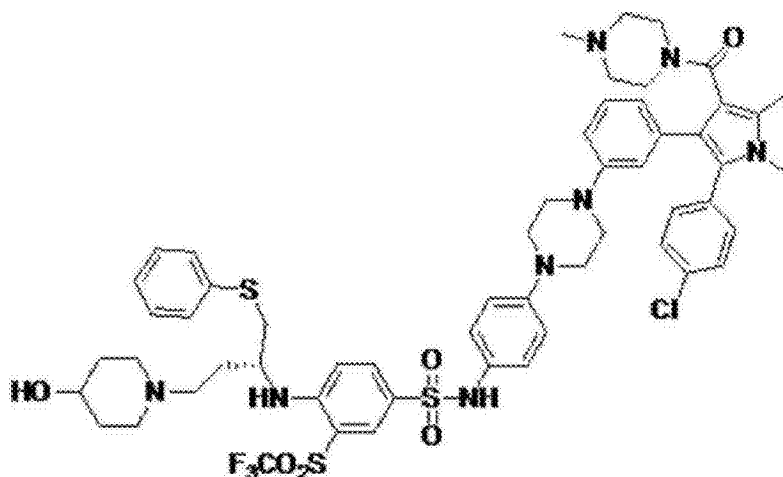
[0526] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.90(d, J=1.9, 1H), 7.67(dd, J=1.9, 9.1, 1H), 7.34(d, J=

8.5, 2H), 7.28~7.25(m, 2H), 7.19~6.83(m, 11H), 6.77(dd, J=3.4, 9.3, 1H), 6.68(s, 1H), 6.57(d, J=7.6, 1H), 4.09~3.76(m, 3H), 3.56~3.29(m, 9H), 3.24~2.83(m, 16H), 2.59~2.57(m, 1H), 2.56(s, 3H), 2.29(s, 3H), 2.23~2.07(m, 3H), 1.88(br. 2H), 1.66~1.61(m, 1H);

[0527] 化合物174

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苄基)-1,3-二甲基-4-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯-3-基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1-((4-(4-氯基咪唑-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)噻吩基)苯磺酰胺

[0528]



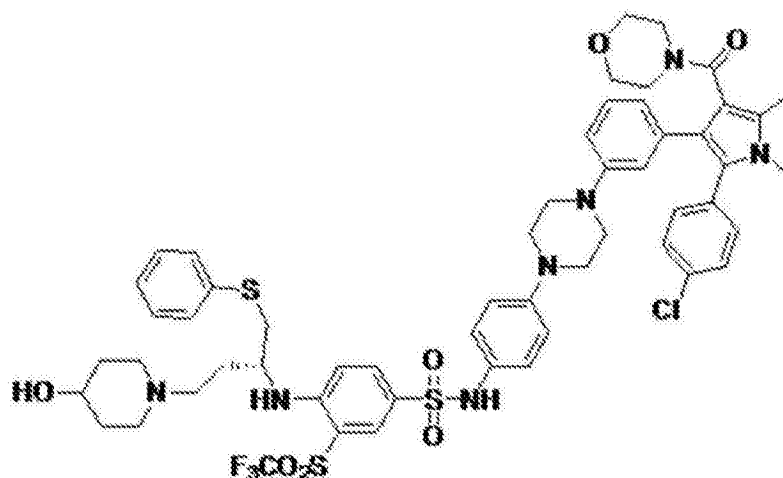
BM-797

[0529] ^1H NMR(300 MHz, CD_3OD), δ 7.87(d, J=1.8, 1H), 7.69(dd, J=1.9, 9.2, 1H), 7.34(d, J=8.4, 2H), 7.29~7.26(m, 2H), 7.18~7.15(m, 6H), 7.04~6.96(m, 4H), 6.89(d, J=7.4, 1H), 6.80(d, J=9.2, 1H), 6.64(s, 1H), 6.59(d, J=7.5, 1H), 4.64(br., 1H), 4.04~3.96(m, 2H), 3.75~3.31(m, 8H), 3.21~2.54(m, 21H), 2.30(s, 3H), 2.22~1.88(m, 5H), 1.67~1.63(m, 1H);

[0530] 化合物175

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苄基)-1,3-二甲基-4-(4-甲氧基苄基)-1H-吡咯-3-基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1-((4-(4-氯基咪唑-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)噻吩基)苯磺酰胺

[0531]



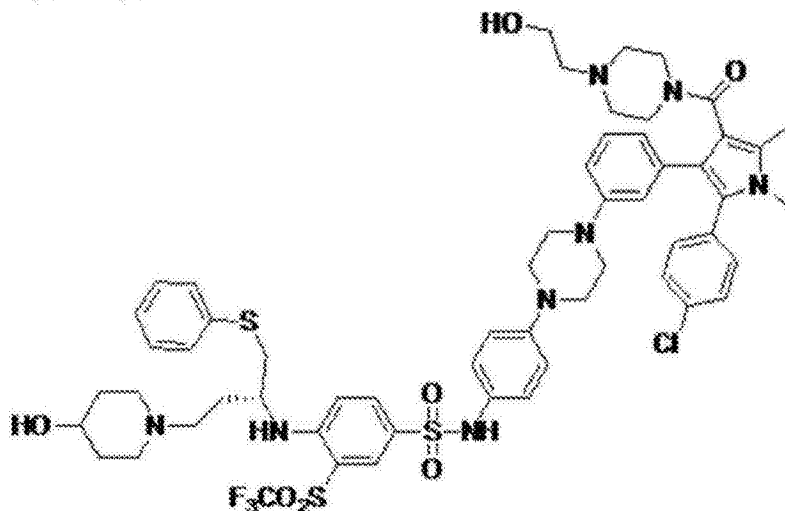
BM-798

[0532] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.90(d, $J=2.0$, 1H), 7.69(dd, $J=2.0, 9.2$, 1H), 7.66(d, $J=8.6$, 2H), 7.28~7.27(m, 2H), 7.19~7.11(m, 6H), 7.06~6.99(m, 4H), 6.92~6.89(m, 1H), 6.81~6.78(m, 1H), 6.71(s, 1H), 6.62(d, $J=7.7$, 1H), 4.04~3.72(m, 3H), 3.55~3.29(m, 10H), 3.22~2.90(m, 15H), 2.39(br. 1H), 2.28(s, 3H), 2.23~2.21(m, 1H), 2.10~2.07(m, 2H), 1.88(br. 2H), 1.66~1.62(m, 1H);

[0533] 化合物176

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苄基)-4-(4-乙基)哌嗪-1-基)-1,5-二甲苯-1H-吡咯-3-基)苄基)哌嗪-1-基)苄基-4-((4-(4-乙基哌啶-1-基)-1-(苄氧基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0534]



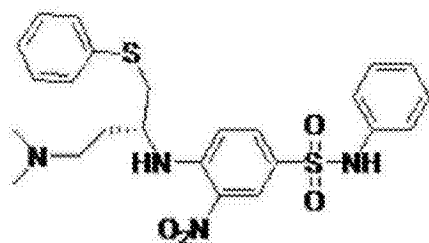
BM-799

[0535] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.0$, 1H), 7.69(dd, $J=2.1, 9.2$, 1H), 7.35(d, $J=8.6$, 2H), 7.29~7.27(m, 2H), 7.19~7.16(m, 6H), 7.02(d, $J=9.1$, 2H), 6.94(d, $J=9.1$, 2H), 6.88~6.85(m, 1H), 6.80(d, $J=9.2$, 1H), 6.62(s, 1H), 6.57(d, $J=7.7$, 1H), 4.06~3.95(m, 2H), 3.71~3.32(m, 10H), 3.18~2.91(m, 21H), 2.31(s, 3H), 2.24~1.99(m, 3H), 1.89(br. 2H), 1.67~1.63(m, 1H);

[0536] 化合物177

(R)-4-((4-(二甲氨基)-1-(苄氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基-N-苄基苯磺酰胺

[0537]



BM-902

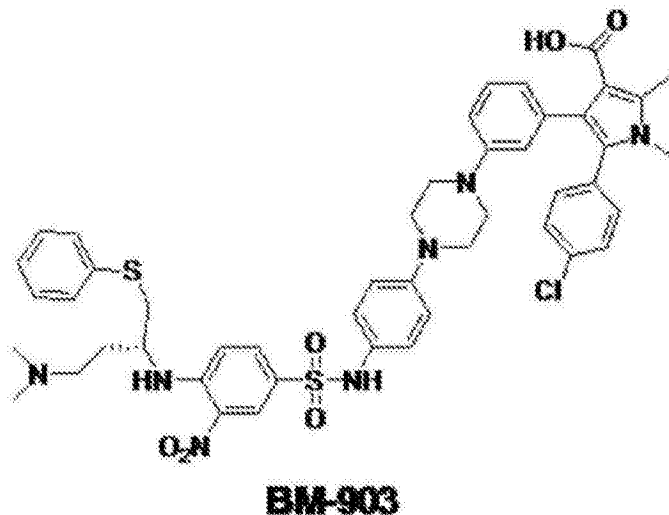
[0538] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.38(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 8.15(d, $J=9.3$, 1H), 7.62(dd, $J=2.1, 9.1$, 1H), 7.28~7.23(m, 2H), 7.18~6.97(m, 8H), 6.90(d, $J=9.3$, 1H), 4.11~4.07(m, 1H), 3.40~3.33(m, 1H), 3.23~3.09(m, 3H), 2.85(s, 6H), 2.31~2.11(m, 2H); ^{13}C NMR

(75MHz, CD₃OD), δ 147.9, 139.0, 136.1, 134.4, 132.3, 131.5, 130.3, 128.0, 127.9, 127.7, 125.8, 121.8, 116.1, 55.9, 52.3, 43.5, 39.4, 30.1;

[0539] 化合物178

(2*S*)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯基基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

[0540]

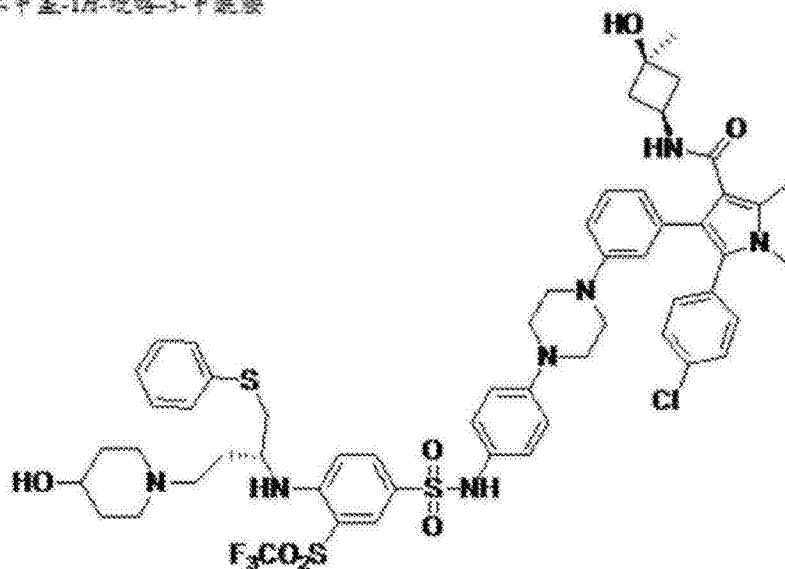


[0541] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD), δ 8.30(d, J=2.2Hz, 1H), 7.59(dd, J=2.2, 9.2, 1H), 7.26~7.23(m, 2H), 7.18~7.13(m, 3H), 7.09~6.88(m, 13H), 4.10~4.07(m, 1H), 3.40(s, 3H), 3.36~3.29(m, 9H), 3.21~3.15(m, 3H), 2.83(s, 6H), 2.58(s, 3H), 2.26~2.10(m, 2H); ¹³C NMR (75MHz, CD₃OD), δ 169.1, 148.5, 148.0, 146.9, 139.0, 138.4, 136.2, 134.8, 134.4, 134.0, 132.3, 132.2, 132.1, 131.9, 131.6, 130.1, 129.6, 129.5, 129.0, 128.0, 127.9, 127.6, 124.8, 124.3, 122.9, 118.9, 117.2, 116.2, 111.5, 55.9, 53.2, 52.4, 50.1, 43.5, 39.5, 32.2, 30.1, 12.1;

[0542] 化合物179

5-(4-氯苯基)-N-((1s,3s)-3-羟基-3-甲基环丁基)-4-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(4-羟基吡啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0543]

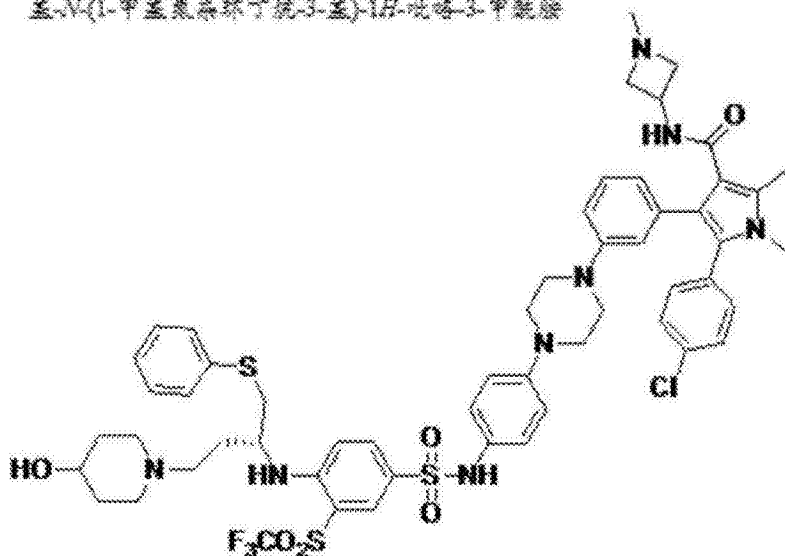
**BM-904**

[0544] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.90(d, $J=2.1$, 1H), 7.38(dd, $J=2.0, 9.1$, 1H), 7.31~7.28(m, 4H), 7.21~7.11(m, 6H), 7.07~6.97(m, 5H), 6.84~6.75(m, 3H), 4.04~3.86(m, 3H), 3.50~3.30(m, 10H), 3.27~2.91(m, 8H), 2.43(s, 3H), 2.31~2.19(m, 3H), 2.10~2.07(m, 2H), 1.88(br., 2H), 1.73~1.62(m, 3H), 1.26(s, 3H);

[0545] 化合物180

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(4-羟基吡啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1,2-二甲基-N-(1-甲基氮杂环丁烷-3-基)-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0546]

**BM-905**

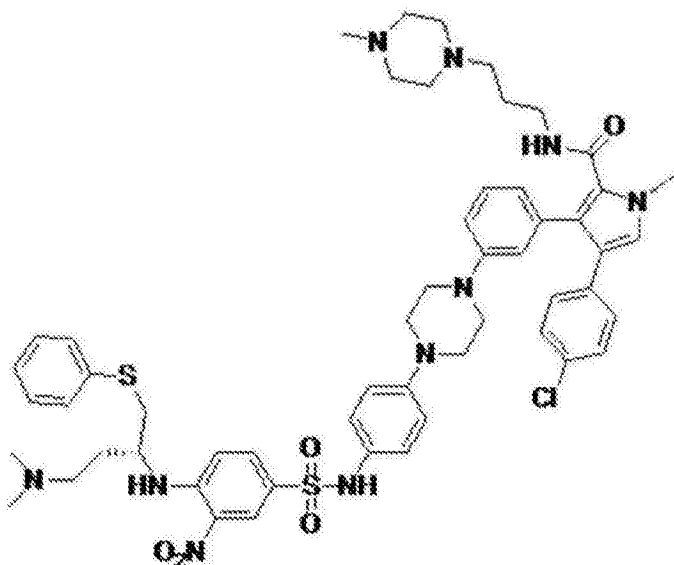
[0547] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.87(s, 1H), 7.68(d, $J=9.1$, 1H), 7.30~7.24(m, 4H), 7.18~7.09(m, 5H), 7.00~6.87(m, 5H), 6.79~6.66(m, 4H), 4.19~3.40(m, 12H), 3.20~

2.43(m, 19H), 2.24~2.21(m, 1H), 2.09~2.05(m, 2H), 1.87(br., 2H), 1.64~1.60(m, 1H);

[0548] 化合物181

(R)-4-(4-氯苄基)-3-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苄硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1-甲基-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0549]



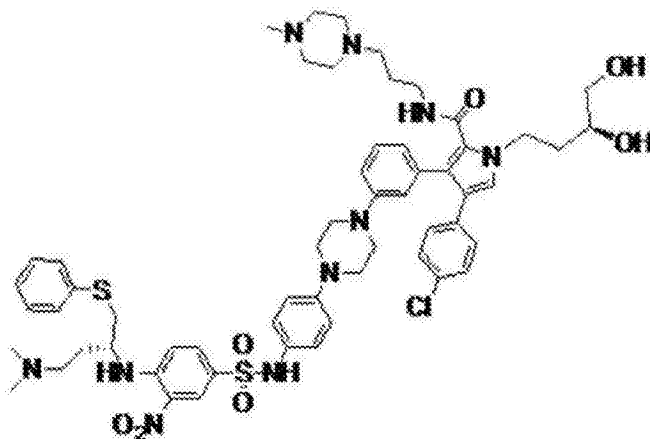
BM-906

[0550] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.2, 1\text{H}$), 7.59(dd, $J=2.2, 9.1, 1\text{H}$), 7.28(t, $J=7.9, 1\text{H}$), 7.16~6.89(m, 16H), 6.82~6.77(m, 2H), 4.09~4.06(m, 1H), 3.82(s, 1H), 3.33~3.28(m, 6H), 3.25~3.09(m, 16H), 2.83(s, 9H), 2.62~2.57(m, 2H), 2.24~2.14(m, 2H), 1.65~1.61(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 165.1, 151.6, 147.9, 137.4, 136.2, 135.0, 134.4, 132.5, 132.2, 131.6, 130.7, 130.4, 130.1, 129.2, 128.0, 127.9, 127.6, 126.7, 126.4, 125.8, 124.2, 123.3, 120.1, 118.9, 116.9, 116.2, 55.9, 55.4, 52.9, 52.4, 51.1, 50.6, 50.5, 43.6, 43.5, 39.5, 37.5, 36.3, 30.1, 25.9;

[0551] 化合物182

4-(4-氯苄基)-1-((S)-3,4-二羟基丁基)-3-(3-(4-(4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苄硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0552]



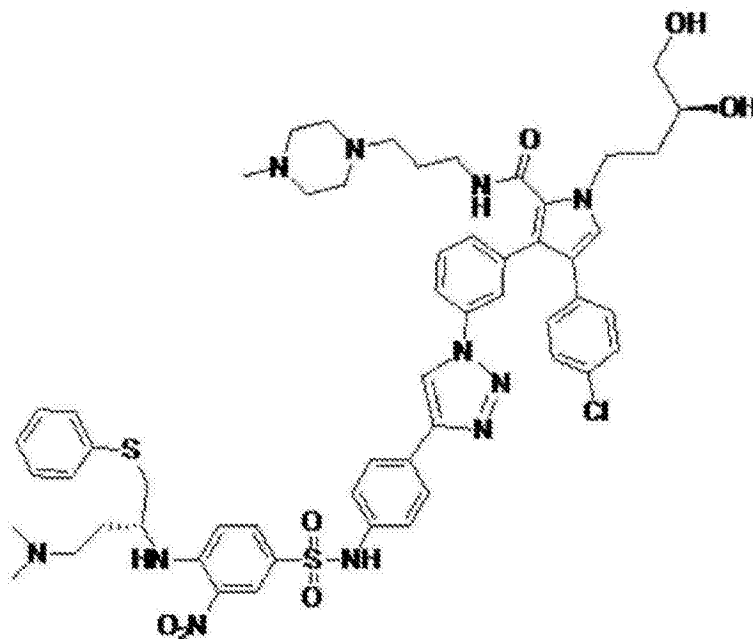
BM-907

[0553] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.2$, 1H), 7.59(dd, $J=2.2$, 1H), 7.59(dd, $J=2.3$, 9.2, 1H), 7.28(t, $J=7.9$, 1H), 7.18~6.98(m, 14H), 6.91(d, $J=9.4$, 1H), 6.83(s, 1H), 6.78(d, $J=7.5$, 1H), 4.38~4.28(m, 2H), 4.09~4.08(m, 2H), 3.55~3.32(m, 11H), 3.21~3.15(m, 14H), 2.84(s, 3H), 2.83(s, 6H), 2.70~2.65(m, 2H), 2.25~1.99(m, 3H), 1.78~1.64(m, 3H);

[0554] 化合物183

4-(4-氯苯基)-1-((S)-3,4-二羟基丁基)-3-(3-(4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)-1H-1,2,3-三唑-1-基)苯基)-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1H-吡咯-2-甲酰胺

[0555]



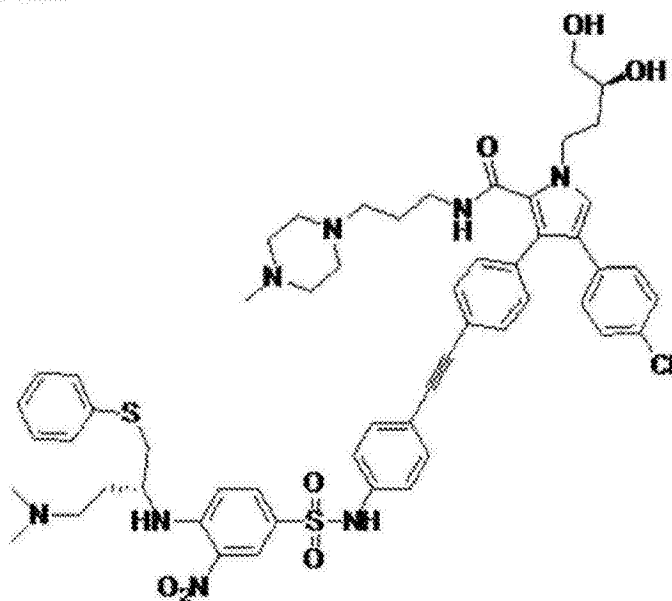
BM-908

[0556] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.67(s, 1H), 8.38(d, $J=2.2$, 1H), 7.78~7.70(m, 4H), 7.62(dd, $J=2.2$, 9.2, 1H), 7.47(t, $J=7.0$, 1H), 7.24~7.21(m, 3H), 7.12~7.01(m, 7H), 6.94~6.88(m, 4H), 4.35~4.28(m, 2H), 4.07~4.06(m, 1H), 3.54~3.34(m, 9H), 3.20~3.11(m, 8H), 2.84~2.80(m, 11H), 2.19~2.15(m, 3H), 1.71~1.66(m, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 165.4, 148.9, 148.1, 139.3, 138.3, 138.0, 136.1, 134.7, 134.3, 132.9, 132.4, 132.2, 131.5, 131.0, 130.8, 130.0, 129.4, 128.1, 127.8, 127.7, 127.4, 127.1, 124.8, 124.5, 123.6, 123.4, 121.9, 120.1, 119.9, 116.4, 70.2, 67.3, 55.9, 55.5, 52.4, 50.3, 46.1, 43.5, 39.4, 37.7, 36.4, 30.1, 25.7;

[0557] 化合物184

4-(4-氯苯基)-1-((S)-3,4-二羟基丁基)-3-(4-((4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)乙炔基)苯基)-N-(3-(4-甲基咪唑-1-基)丙基)-1*H*-吡咯-2-甲酰胺

[0558]

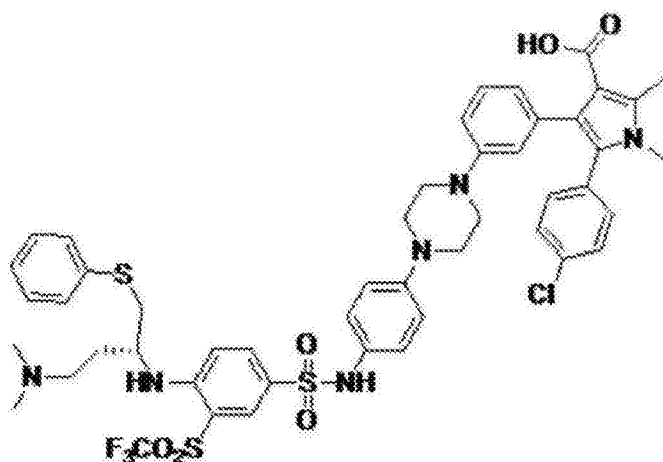
**BM-909**

[0559] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.32(d, $J=1.8$, 1H), 7.56(d, $J=9.1$, 1H), 7.57~7.54(m, 4H), 7.08~6.83(m, 15H), 4.26~4.17(m, 2H), 4.01~3.09(m, 1H), 3.43~3.25(m, 7H), 3.12~3.00(m, 10H), 2.74(s, 6H), 2.67(s, 3H), 2.39~2.37(m, 2H), 2.16~2.07(m, 3H), 1.69~1.54(m, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 164.0, 146.7, 138.0, 135.0, 134.8, 133.4, 132.9, 132.3, 131.3, 131.1, 130.8, 130.5, 130.1, 129.2, 128.7, 127.9, 126.6, 126.5, 126.1, 125.4, 123.9, 123.3, 122.0, 121.6, 119.7, 118.9, 114.9, 89.0, 88.8, 68.8, 65.8, 54.5, 54.1, 51.7, 50.9, 49.4, 44.7, 42.2, 42.1, 38.0, 36.4, 35.0, 28.7, 24.5;

[0560] 化合物185

(*R*)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-((4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

[0561]

**BM-910**

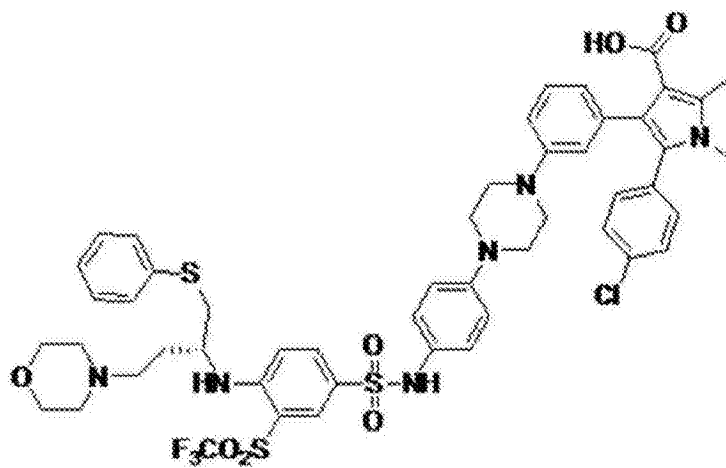
[0562] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.85(d, $J=2.0$, 1H), 7.70(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.26~

6.96(m, 16H), 6.86~6.78(m, 2H), 3.98~3.91(m, 1H), 3.42~3.31(m, 11H), 3.20~3.02(m, 4H), 2.80(s, 6H), 2.57(s, 3H), 2.25~1.98(m, 2H);

[0563] 化合物186

(R)-5-(4-氯苯基)-1,2-二甲基-4-(3-(4-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯氧基)丁-2-基)苯基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1H-吡咯-3-羧酸

[0564]



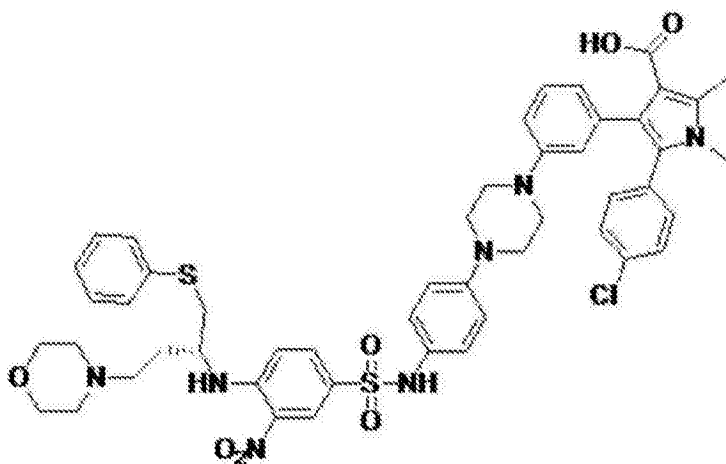
BM-911

[0565] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.93(d, $J=2.1$, 1H), 7.74(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.44~6.89(m, 17H), 6.83(d, $J=9.4$, 1H), 4.03~3.98(m, 3H), 3.78~3.71(m, 2H), 3.56~3.36(m, 11H), 3.25~3.09(m, 8H), 2.64(s, 3H), 2.32~2.24(m, 1H), 2.13~2.09(m, 1H);

[0566] 化合物187

(R)-5-(4-氯苯基)-1,2-二甲基-4-(3-(4-(4-(4-(4-吗啉代-1-(苯氧基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基)磺酰胺基)苯基)磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-1H-吡咯-3-羧酸

[0567]

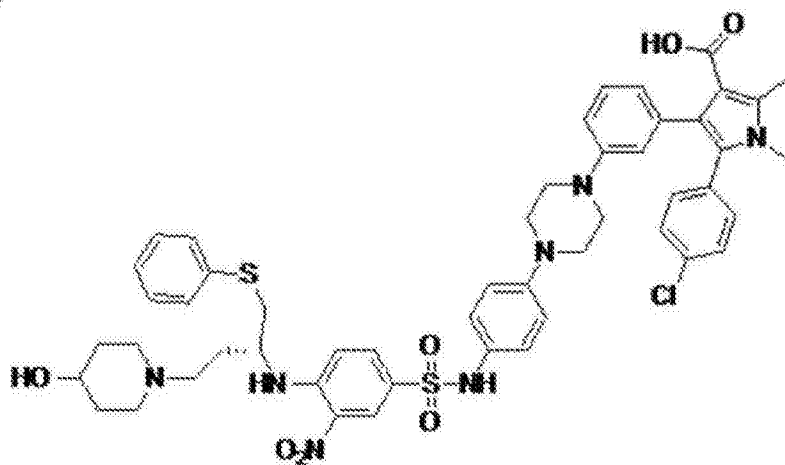


BM-912

[0568] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.3$, 1H), 7.61(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.38~6.91(m, 18H), 4.11~3.99(m, 3H), 3.71~3.70(m, 2H), 3.41~3.32(m, 13H), 3.25~3.08(m, 6H), 2.58(s, 3H), 2.29~2.18(m, 2H);

[0569] 化合物188

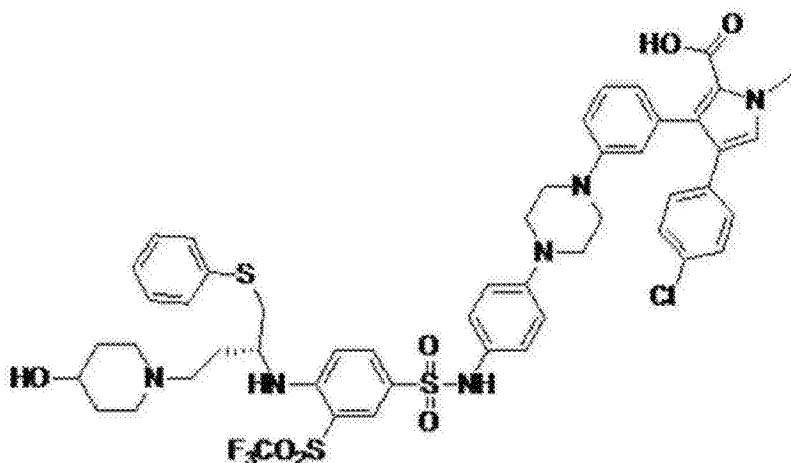
(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1,2-二甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

**BM-913**

[0571] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.2$, 1H), 7.59(dd, $J=2.2, 9.1$, 1H), 7.37~6.87(m, 18H), 4.07~3.75(m, 2H), 3.53~3.50(m, 1H), 3.40~3.32(m, 11H), 3.20~3.04(m, 6H), 2.99~2.90(m, 1H), 2.58(s, 3H), 2.26~2.06(m, 3H), 1.89~1.83(m, 2H), 1.67~1.63(m, 1H);

[0572] 化合物189

(R)-4-(4-氯苯基)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯基)磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-2-羧酸

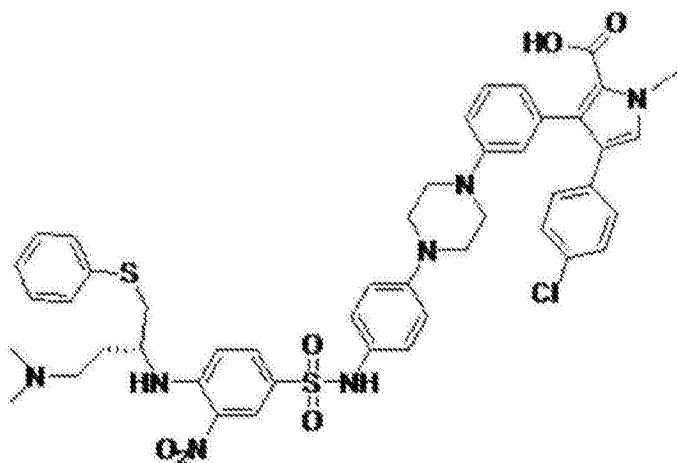
**BM-919**

[0574] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.0$, 1H), 7.72~7.69(m, 1H), 7.30~7.23(m, 3H), 7.20~6.95(m, 14H), 6.84~6.78(m, 2H), 4.05~4.03(m, 1H), 3.95(s, 3H), 3.85~3.68(m, 1H), 3.49~3.36(m, 10H), 3.21~2.89(m, 6H), 2.22~1.88(m, 5H), 1.66~1.62(m, 1H);

[0575] 化合物120

(R)-4-(4-氯苯基)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸

[0576]

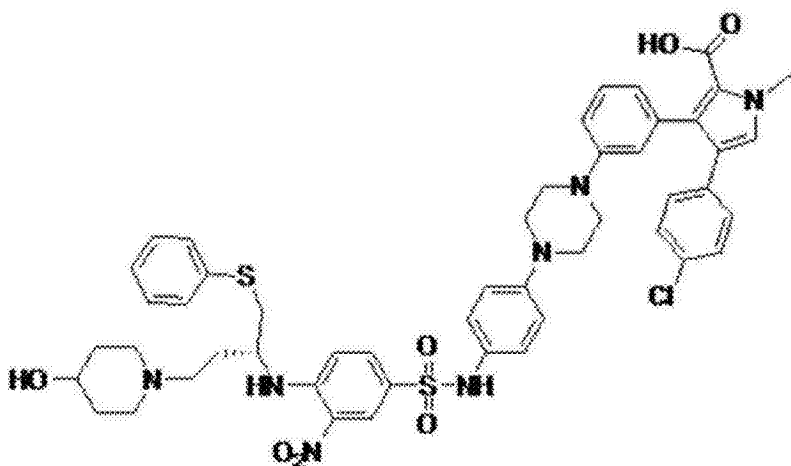
**BM-920**

[0577] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.2$, 1H), 7.58(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.27(t, $J=7.8$, 1H), 7.15~6.89(m, 18H), 4.08~4.05(m, 1H), 3.93(s, 3H), 3.67~3.30(m, 9H), 3.20~3.14(m, 3H), 2.82(s, 6H), 2.23~2.14(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 164.3, 147.9, 138.9, 136.2, 134.8, 134.4, 132.8, 132.6, 132.2, 131.7, 131.6, 130.6, 130.1, 130.0, 129.2, 128.7, 128.3, 128.0, 127.9, 127.6, 124.1, 124.0, 122.4, 122.0, 119.1, 117.8, 116.2, 55.9, 52.8, 52.4, 50.6, 43.5, 39.5, 38.1, 30.1;

[0578] 化合物121

(R)-4-(4-氯苯基)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸

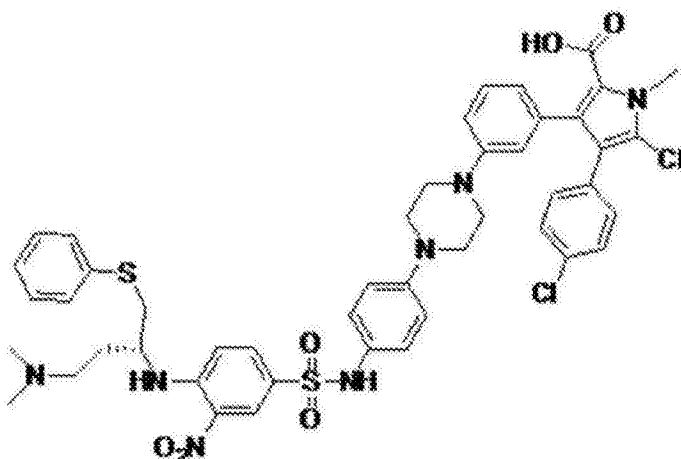
[0579]

**BM-921**[0580] ESI MS: m/z 950.3($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0581] 化合物192

(R)-5-氯-4-(4-氯苄基)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸

[0582]

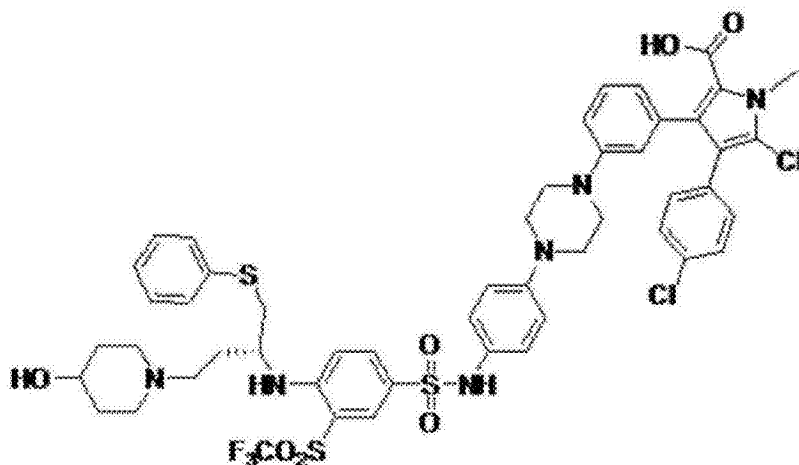
**BM-922**

[0583] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.34(d, $J=2.2$, 1H), 7.55(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.28~6.60(m, 18H), 4.08~4.06(m, 1H), 3.97(s, 3H), 3.56~3.51(m, 2H), 3.22~3.05(m, 10H), 2.85(s, 6H), 2.18~2.15(m, 2H);

[0584] 化合物193

(R)-5-氯-4-(4-氯苄基)-3-(3-(4-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1-甲基-1H-吡咯-2-羧酸

[0585]

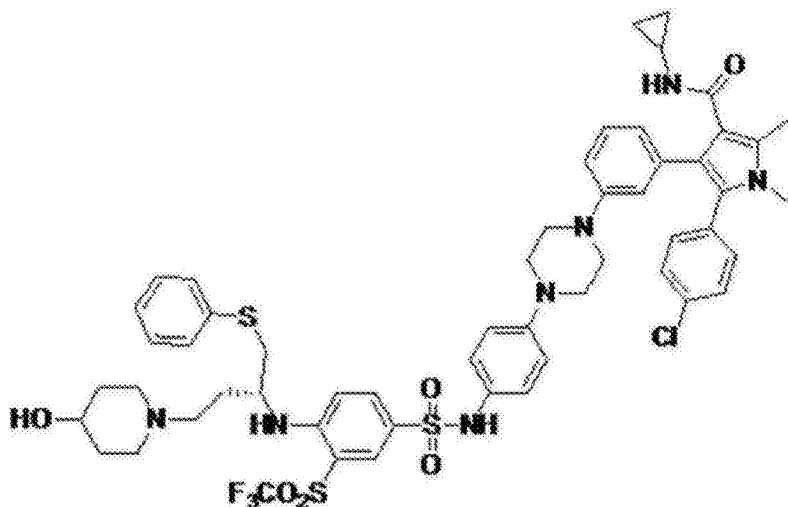
**BM-923**

[0586] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.91(s, 1H), 7.62(d, $J=9.5$, 1H), 7.28~6.59(m, 18H), 3.93~3.52(m, 5H), 3.23~3.05(m, 16H), 2.20~2.14(m, 1H), 2.02~1.97(m, 2H), 1.75~1.58(m, 3H);

[0587] 化合物194

(R)-5-(4-氯苄基)-N-环丙基-4-(3-(4-(4-(4-(4-(4-氧基吡啶-1-基)-1-(苄氧基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苄基磺酰胺基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0588]

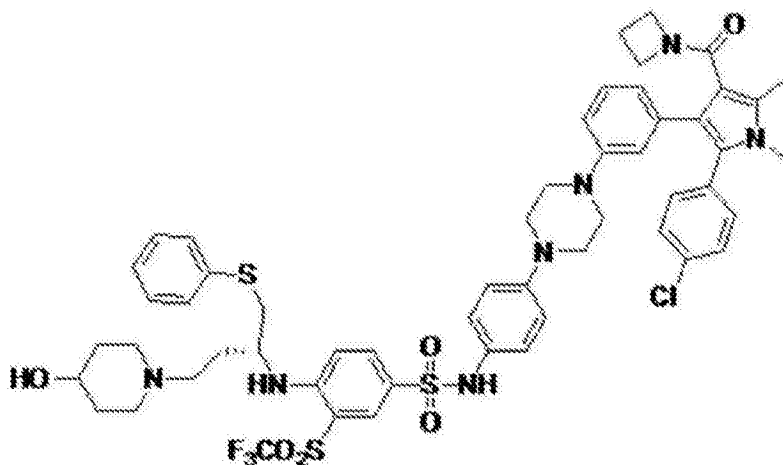
**BM-951**

[0589] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.89(d, $J=2.0$, 1H), 7.70(dd, $J=2.0$, 9.1, 1H), 7.30~7.26(m, 4H), 7.20~7.09(m, 6H), 7.07~6.97(m, 5H), 6.85~6.73(m, 3H), 4.04~3.70(m, 2H), 3.53~3.38(m, 13H), 3.22~2.94(m, 6H), 2.63~2.57(m, 6H), 2.63~2.57(m, 1H), 2.42(s, 3H), 2.20~2.06(m, 3H), 1.89~1.86(m, 2H), 1.66~1.62(m, 1H), 0.64~0.57(m, 2H), 0.23~0.18(m, 2H);

[0590] 化合物195

(R)-N-(4-(3-(3-(4-(苄氧基)丁-1-基)-2-(4-氯苄基)-1,5-二甲基-1H-吡咯-3-基)苄基)咪唑-1-基)苄基)-4-(4-(4-氧基吡啶-1-基)-1-(苄氧基)丁-2-基)苄基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苄基磺酰胺

[0591]

**BM-952**

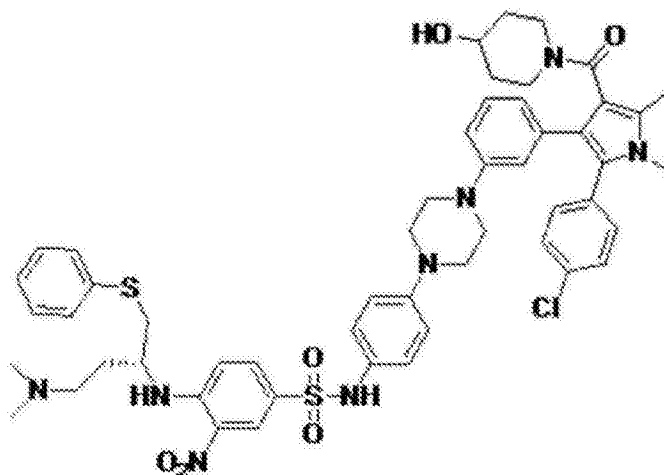
[0592] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.88(d, $J=2.1$, 1H), 7.70(dd, $J=2.1$, 9.2, 1H), 7.34~7.26(m, 4H), 7.20~7.12(m, 6H), 7.08~6.96(m, 5H), 6.85~6.79(m, 2H), 6.72(d, $J=7.7$,

1H), 4.08~3.71(m, 4H), 3.52~3.47(m, 3H), 3.38~3.29(m, 12H), 3.21~2.90(m, 6H), 2.33(s, 3H), 2.27~1.88(m, 7H), 1.66~1.62(m, 1H);

[0593] 化合物196

(R)-N-(4-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-4-(4-羟基哌啶-1-基)-1,3-二甲基-1H-吡咯-3-基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-4-((4-(二甲氨基)-1-(苯氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[0594]



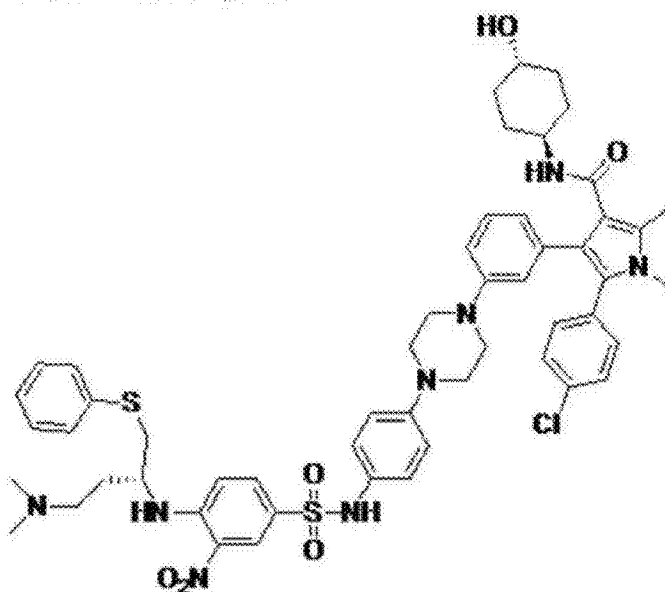
BM-953

[0595] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.32(d, $J=2.2$, 1H), 7.60(d, $J=9.0$, 1H), 7.32(d, $J=8.5$, 1H), 7.17~6.90(m, 14H), 6.78~6.63(m, 2H), 4.10~3.85(m, 2H), 3.62~3.51(m, 1H), 3.40~3.32(m, 9H), 3.21~2.90(m, 9H), 2.83(s, 6H), 2.28~1.98(m, 5H), 1.73~1.06(m, 4H);

[0596] 化合物197

5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-((R)-4-(二甲氨基)-1-(苯氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)咪唑-1-基)苯基)-N-((1R,4R)-4-羟基环己基)-1,2-二甲基-1H-吡咯-3-甲酰胺

[0597]



BM-954

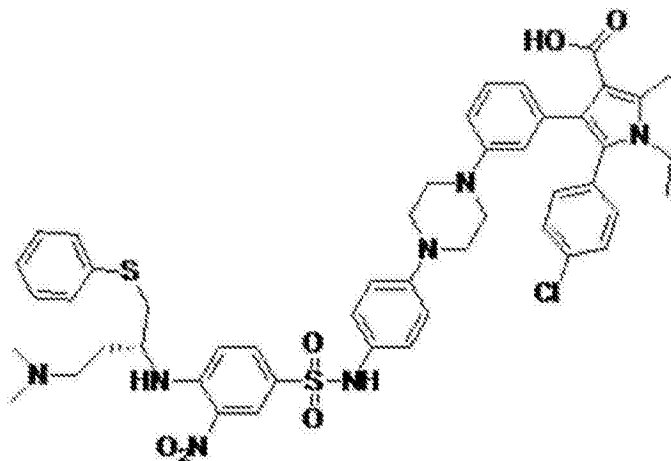
[0598] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.32(d, $J=2.0$, 1H), 7.60(dd, $J=2.0, 9.1$, 1H), 7.27(d, $J=$

8.4, 2H), 7.20~6.90(m, 14H), 6.82~6.77(m, 2H), 4.09~4.06(m, 1H), 3.65~3.57(m, 1H), 3.38~3.30(m, 9H), 3.22~3.09(m, 7H), 2.84(s, 6H), 2.43(s, 3H), 2.25~2.16(m, 2H), 1.78~1.75(m, 4H), 1.27~1.19(m, 2H), 1.05~0.94(m, 2H);

[0599] 化合物198

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-1-乙基-2-甲基-1H-吡咯-3-羧酸

[0600]



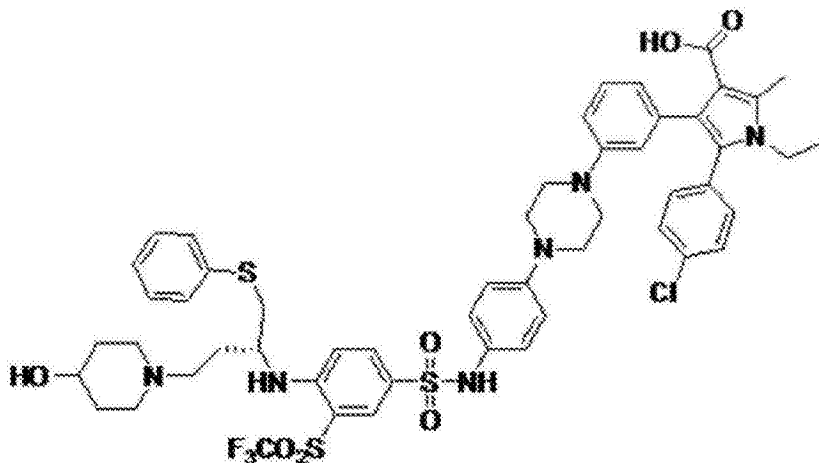
BM-956

[0601] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.31(d, $J=2.2$, 1H), 7.59(dd, $J=2.2, 9.1$, 1H), 7.28~6.86(m, 18H), 4.10~4.06(m, 1H), 3.87(q, $J=7.1$, 2H), 3.39~3.29(m, 9H), 3.22~3.15(m, 3H), 2.84(s, 6H), 2.60(s, 3H), 2.20~2.18(m, 2H), 1.10(t, $J=7.1$, 3H);

[0602] 化合物199

(R)-5-(4-氯苯基)-1-乙基-4-(3-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯硫基)丁-2-基)氨基)-3-(三氟甲基)磺酰基)苯基磺酰基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基-1H-吡咯-3-羧酸

[0603]



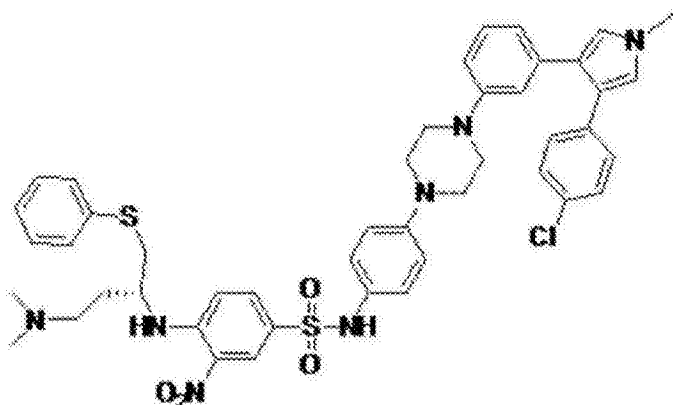
BM-957

[0604] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.87(s, 1H), 7.69(d, $J=9.1$, 1H), 7.29~7.26(m, 4H), 7.15~6.78(m, 14H), 4.04~3.77(m, 4H), 3.49~3.28(m, 8H), 3.17~2.94(m, 8H), 2.60(s, 3H), 2.05~1.69(m, 6H), 1.10(t, $J=6.9$, 3H);

[0605] 化合物200

(*R*)-*N*-(4-(4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-甲基-1*H*-吡咯-3-基)苯基)吡咯-1-基)苯基)-4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯磺酰胺

[0606]

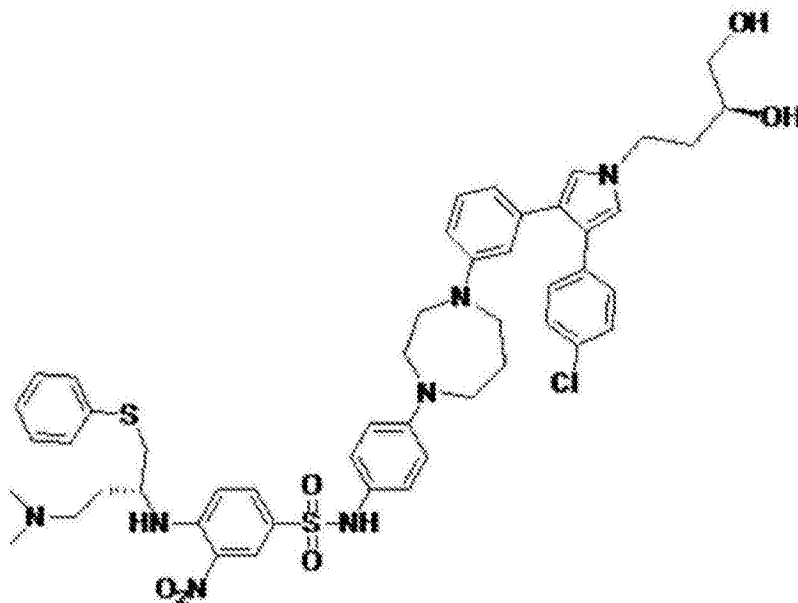
**BM-958**

[0607] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.30(d, $J=2.2$, 1H), 7.59(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.25(m, 1H), 7.18~6.89(m, 17H), 6.80(dd, $J=2.3, 9.7$, 2H), 4.10~4.06(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.35~3.30(m, 9H), 3.20~3.14(m, 3H), 2.82(s, 6H), 2.23~2.14(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 148.0, 147.9, 139.3, 136.3, 136.2, 134.4, 133.0, 132.34, 132.25, 131.6, 131.0, 130.8, 130.1, 129.3, 128.0, 127.9, 127.6, 126.0, 124.1, 123.6, 123.4, 123.2, 123.1, 123.0, 119.7, 119.2, 116.8, 116.2, 55.9, 53.0, 52.4, 50.5, 43.5, 39.5, 36.4, 30.1;

[0608] 化合物201

N-(4-(4-(3-(4-(4-氯苯基)-1-(*S*)-3,4-二羟基丁基)-1*H*-吡咯-3-基)苯基)-1,4-二氧杂环庚烷-1-基)苯基)-4-(((*R*)-4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯磺酰胺

[0609]

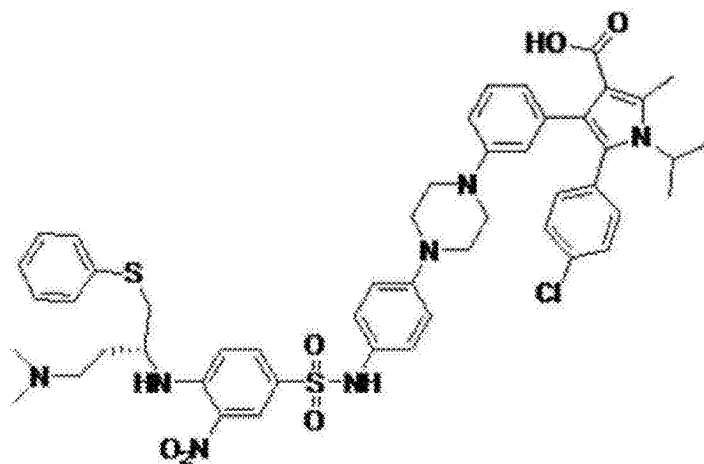
**BM-959**

[0610] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.28(d, $J=2.2$, 1H), 7.52(dd, $J=2.2, 9.1$, 1H), 7.19~7.03(m, 10H), 6.93(d, $J=8.9$, 2H), 6.86~6.82(m, 3H), 6.65~6.59(m, 4H), 6.41(s, 1H), 4.06~4.04(m, 3H), 3.60~3.33(m, 8H), 3.27~3.13(m, 7H), 2.84(s, 6H), 2.25~2.00(m, 3H), 1.82~1.73(m, 3H);

[0611] 化合物202

(*R*)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)哌嗪-1-基)苄基)-1-异丙基-2-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

[0612]

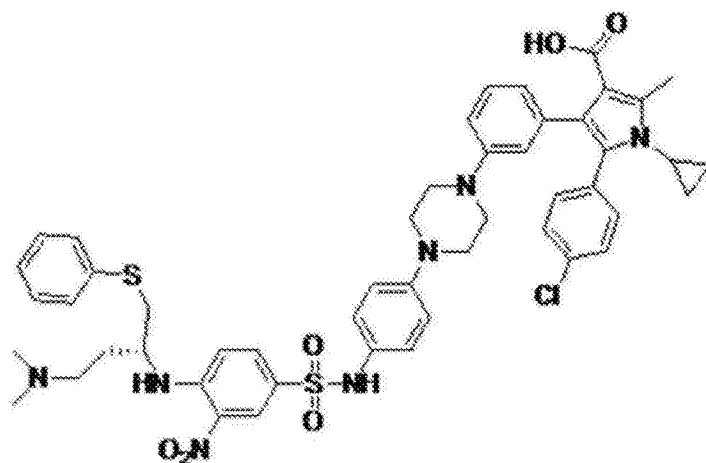
**BM-960**

[0613] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.2$, 1H), 7.60(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.26~6.90(m, 18H), 4.41~4.36(m, 1H), 4.10~4.08(m, 1H), 3.38~3.31(m, 9H), 3.21~3.15(m, 3H), 2.83(s, 6H), 2.68(s, 3H), 2.24~2.14(m, 2H), 1.39(d, $J=7.1$, 6H);

[0614] 化合物203

(*R*)-5-(4-氯苄基)-1-异丙基-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯硫基)丁-2-基)苄基)-3-硝基苄基磺酰胺基)苄基)哌嗪-1-基)苄基)-2-甲基-1*H*-吡咯-3-羧酸

[0615]

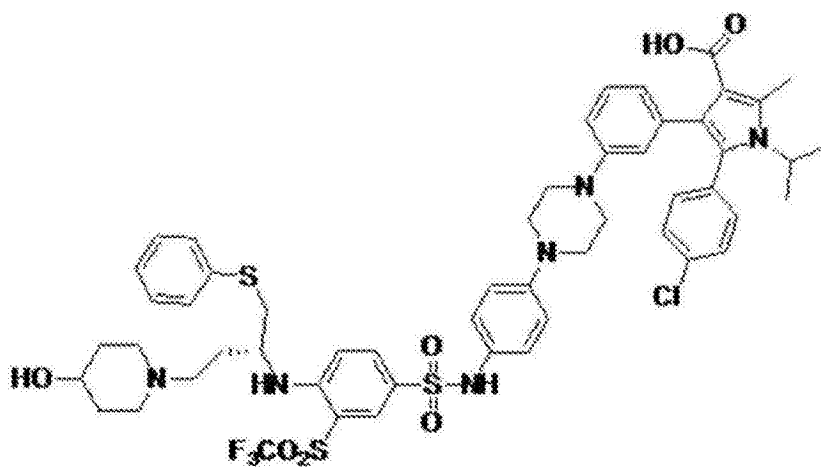
**BM-961**

[0616] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.29(d, $J=2.3$, 1H), 7.60(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.24~6.91(m, 18H), 4.12~4.07(m, 1H), 3.39~3.31(m, 9H), 3.24~3.14(m, 4H), 2.83(s, 6H), 2.67(s, 3H), 2.24~2.15(m, 2H), 0.89~0.82(m, 2H), 0.50~0.44(m, 2H);

[0617] 化合物204

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-羟基哌啶-1-基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苄基)磺酰胺基)苄基)哌啶-1-基)苄基)-1-异丙基-2-甲基-1H-吡唑-3-羧酸

[0618]

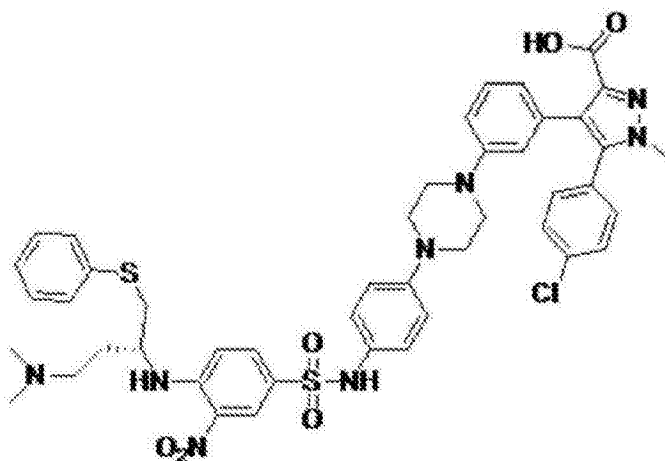
**BM-962**

[0619] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.84(d, $J=2.0$, 1H), 7.70(dd, $J=2.1, 9.2$, 1H), 7.26~7.22(m, 4H), 7.20~7.07(m, 7H), 7.04~6.95(m, 6H), 6.80(d, $J=9.2$, 1H), 4.42~4.33(m, 1H), 4.02~3.73(m, 2H), 3.48~3.31(m, 10H), 3.25~2.88(m, 6H), 2.67(s, 3H), 2.37~1.87(m, 5H), 1.66~1.62(m, 1H), 1.38(d, $J=7.1$, 6H);

[0620] 化合物205

(R)-5-(4-氯苄基)-4-(3-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯磺基)丁-2-基)苄基)-3-磺基苄基)磺酰胺基)苄基)哌啶-1-基)苄基)-1-异丙基-2-甲基-1H-吡唑-3-羧酸

[0621]

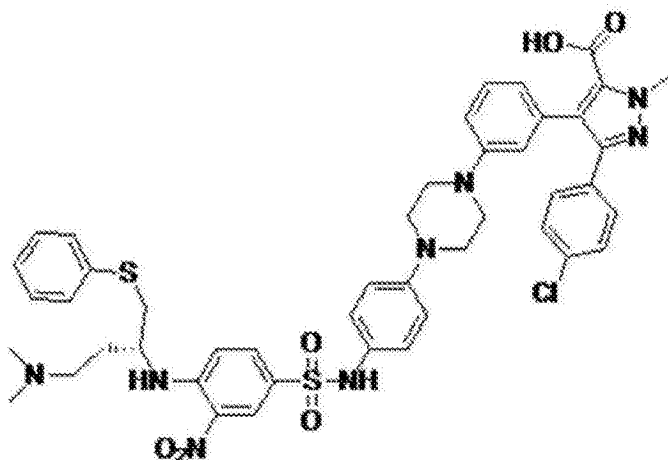
**BM-963**

[0622] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.31(d, $J=2.2$, 1H), 7.60(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.38~7.35(m, 2H), 7.26~6.90(m, 15H), 6.85(d, $J=7.6$, 1H), 4.11~4.07(m, 1H), 3.82(s, 3H), 3.45~3.33(m, 9H), 3.21~3.14(m, 3H), 2.84(s, 6H), 2.25~2.15(m, 2H);

[0623] 化合物206

(R)-3-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(4-(二甲氨基)-1-(苯氧基)丁-2-基)氨基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)吡啶-1-基)苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-羧酸

[0624]

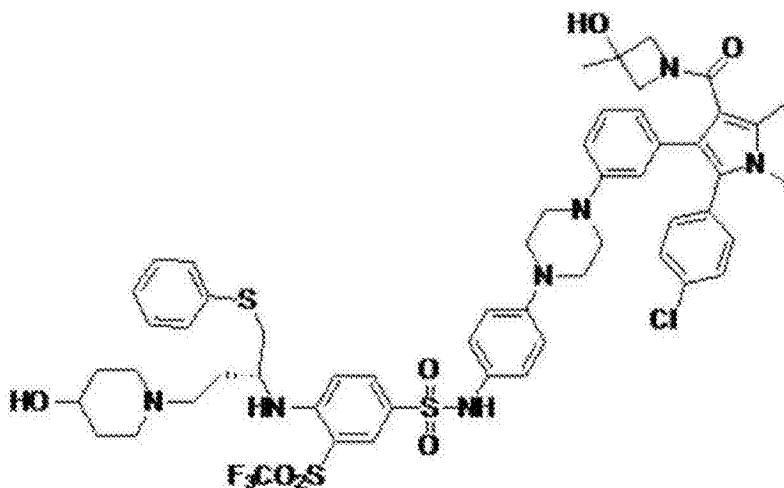
**BM-964**

[0625] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.32(d, $J=2.3$, 1H), 7.58(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.30~7.25(m, 3H), 7.20~7.14(m, 4H), 7.09~6.96(m, 9H), 6.90(d, $J=10.2$, 1H), 6.85(d, $J=7.6$, 1H), 4.18(s, 3H), 4.10~4.06(m, 1H), 3.37~3.31(m, 9H), 3.21~3.15(m, 3H), 2.84(s, 6H), 2.24~2.13(m, 2H);

[0626] 化合物207

(R)-N-(4-(3-(2-(4-氯苯基)-4-(3-羟基-3-甲基氮杂环丁烷-1-基)-1,5-二甲基-1H-吡唑-3-基)苯基)吡啶-1-基)苯基)-4-((4-(4-羟基吡啶-1-基)-1-(苯氧基)丁-2-基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺

[0627]

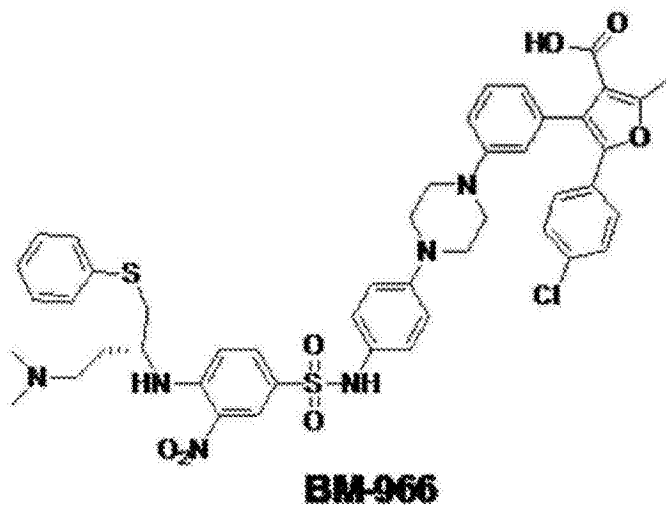
**BM-965**

[0628] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.89(d, $J=2.1$, 1H), 7.69(dd, $J=2.1, 9.1$, 1H), 7.34~7.26(m, 4H), 7.18~6.78(m, 13H), 6.67(d, $J=7.7$, 1H), 4.04~3.73(m, 4H), 3.49~3.31(m, 14H), 3.22~3.31(m, 14H), 3.22~2.94(m, 7H), 2.76(s, 3H), 2.22~2.06(m, 3H), 1.90~1.85(m, 2H), 1.69~1.63(m, 1H), 1.07(s, 3H);

[0629] 化合物208

(R)-5-(4-氯苯基)-4-(3-(4-(4-(4-(1-(二甲氨基)-1-苯硫基)丁-2-基)苯基)-3-硝基苯基磺酰胺基)苯基)哌嗪-1-基)苯基)-2-甲基吡啶-3-羧酸

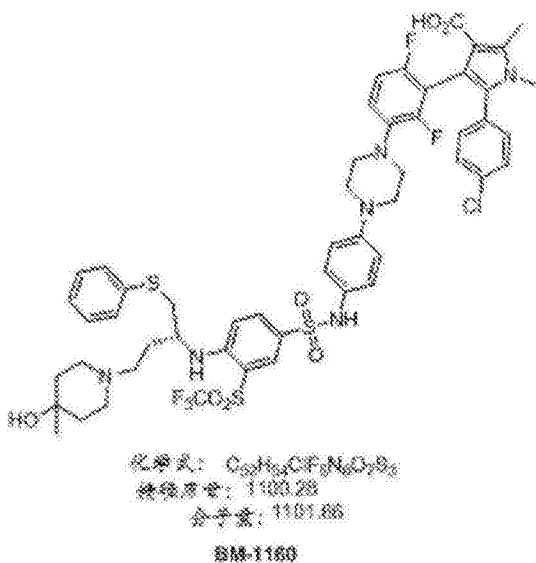
[0630]



[0631] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.32(d, $J=2.2$, 1H), 7.58(dd, $J=2.3, 9.2$, 1H), 7.35~6.97(m, 16H), 6.91~6.88(m, 2H), 4.09~4.07(m, 1H), 3.34~3.31(m, 9H), 3.21~3.15(m, 3H), 2.84(s, 6H), 2.65(s, 3H), 2.25~2.15(m, 2H);

[0632] 化合物210

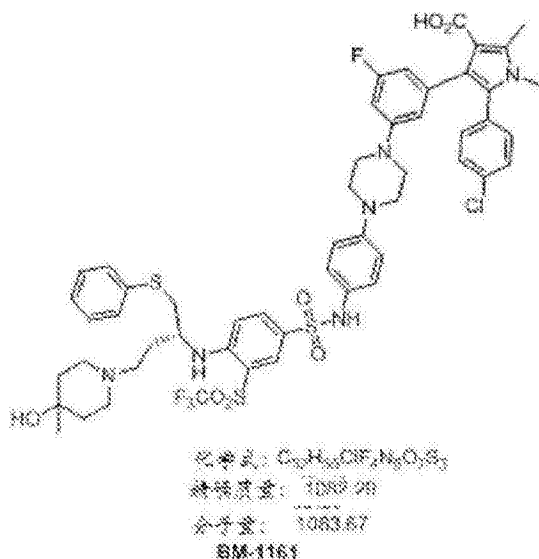
[0633]



[0634] BM-1160: ^1H NMR(300M Hz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.66(d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.40~7.13(m, 9H), 7.00~6.69(m, 7H), 3.97(br, 1H), 3.48(s, 3H), 3.19~2.88(m, 16H), 2.62(s, 3H), 2.31~2.10(m, 2H), 1.79(br, 4H), 1.27(s, 3H).

[0635] 化合物211

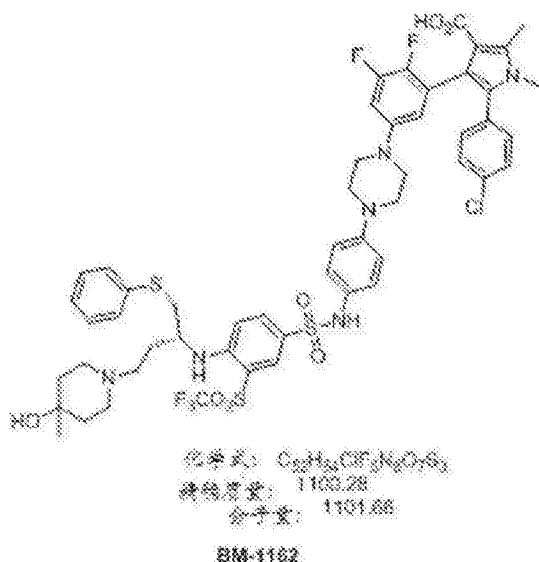
[0636]



[0637] BM-1161: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.65(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.45–6.77(m, 14H), 3.95(br, 1H), 3.48(s, 3H), 3.40–2.93(m, 16H), 2.60(s, 3H), 2.35–2.10(m, 2H), 1.81(br, 4H), 1.33(s, 3H).

[0638] 化合物212

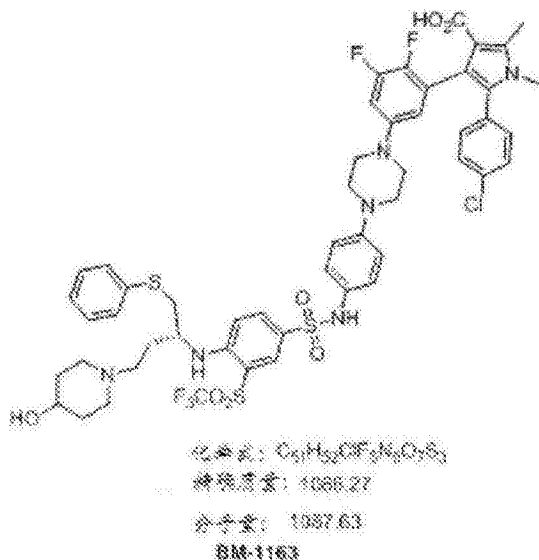
[0639]



[0640] BM-1162: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.67(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33–6.67(m, 15H), 6.31(br, 1H), 3.97(br, 1H), 3.45(s, 3H), 3.15–2.88(m, 16H), 2.63(s, 3H), 2.62–2.06(m, 2H), 1.79(br, 4H), 1.28(s, 3H).

[0641] 化合物213

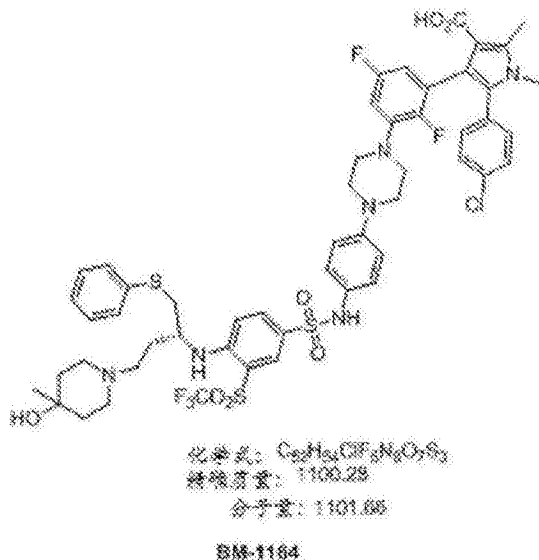
[0642]



[0643] BM-1163: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33–6.67(m, 15H), 6.30(br, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53–3.42(m, 1H), 3.46(s, 3H), 3.20–2.88(m, 16H), 2.63(s, 3H), 2.31–2.10(m, 3H), 1.81(br, 2H), 1.69–1.65(m, 1H).

[0644] 化合物214

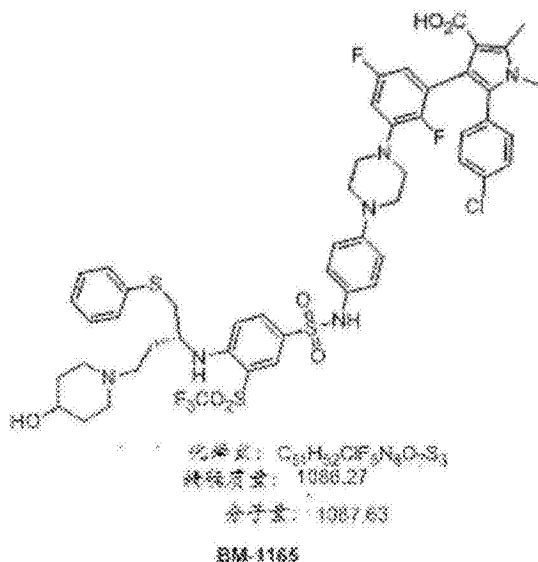
[0645]



[0646] BM-1164: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.68(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.34–6.60(m, 15H), 6.34(br, 1H), 3.98(br, 1H), 3.46(s, 3H), 3.23–3.09(m, 16H), 2.63(s, 3H), 2.30–2.10(m, 2H), 1.80(br, 4H), 1.28(s, 3H).

[0647] 化合物215

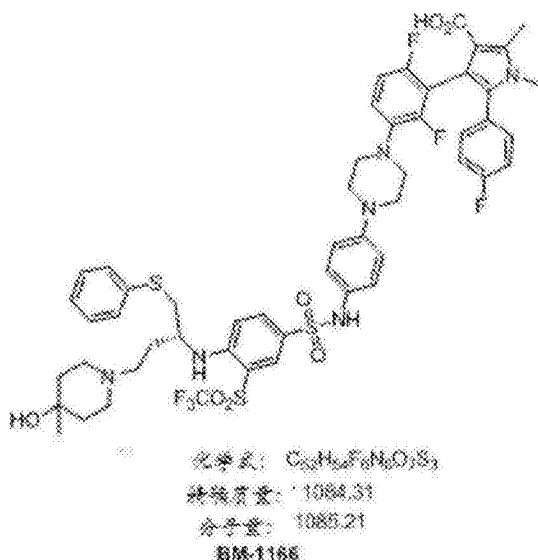
[0648]



[0649] BM-1165: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.67(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34–6.63(m, 15H), 6.35–6.32(m, 1H), 4.08–3.80(m, 2H), 3.53(br, 1H), 3.46(s, 3H), 3.23–2.88(m, 16H), 2.63(s, 3H), 2.30–2.10(m, 3H), 1.91(br, 2H), 1.69–1.65(m, 1H).

[0650] 化合物216

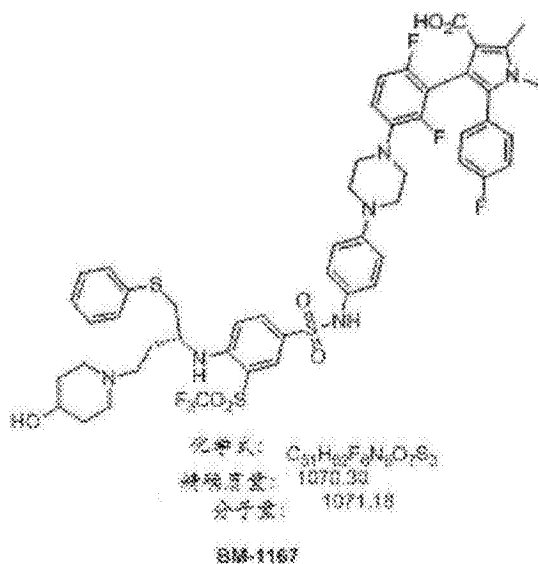
[0651]



[0652] BM-1166: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.66(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.32–6.69(m, 16H), 3.98(br, 1H), 3.47(s, 3H), 3.21–2.95(m, 16H), 2.65(s, 3H), 2.27–2.10(m, 2H), 1.81(br, 4H), 1.29(s, 3H).

[0653] 化合物217

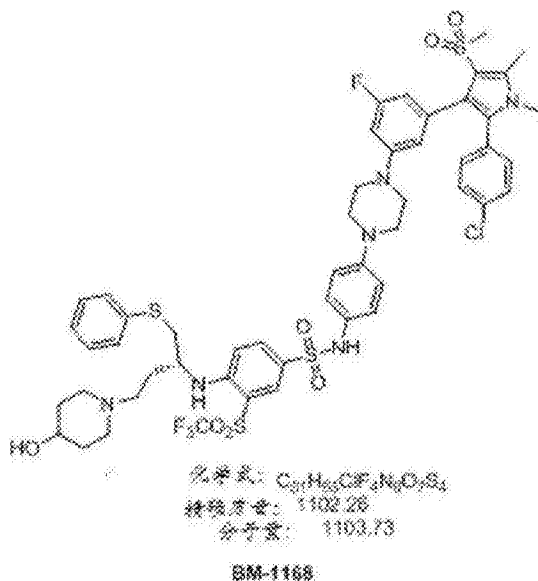
[0654]



[0655] BM-1167: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31–6.69(m, 16H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.56(br, 1H), 3.46(s, 3H), 3.26–3.00(m, 16H), 2.64(s, 3H), 2.26–2.10(m, 3H), 1.92(br, 2H), 1.70–1.66(m, 1H).

[0656] 化合物218

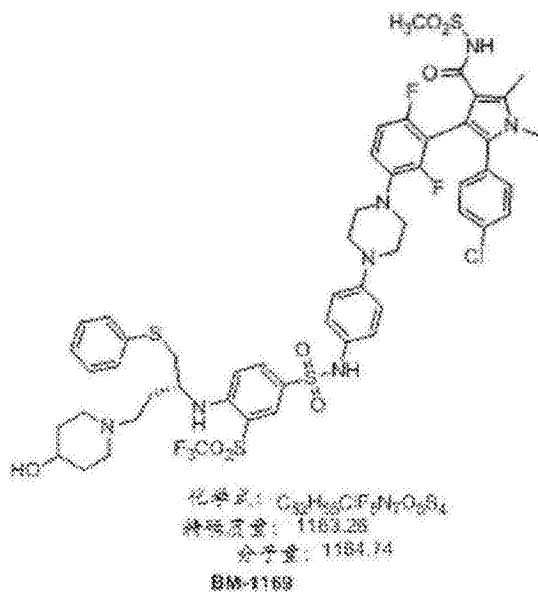
[0657]



[0658] BM-1168: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.70(dd, $J=2.1, 9.0$ Hz, 1H), 7.34–6.42(m, 17H), 4.10–3.80(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.46(s, 3H), 3.34–2.88(m, 16H), 2.82(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.25–2.04(m, 3H), 1.91(bra, 2H), 1.69–1.65(m, 1H).

[0659] 化合物219

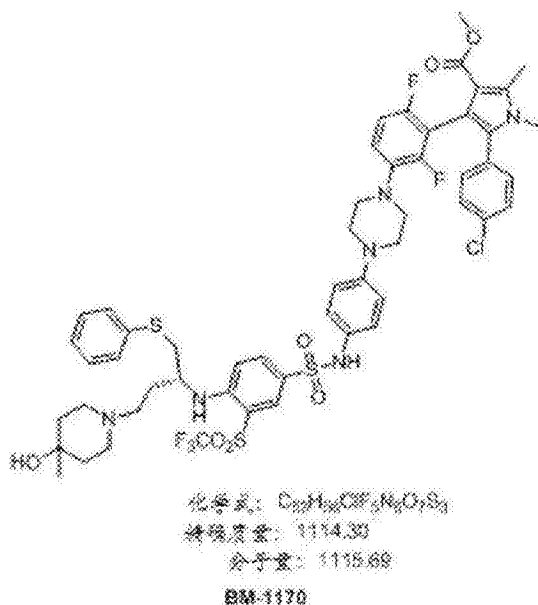
[0660]



[0661] BM-1169: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.67(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34–6.76(m, 16H), 4.08–3.80(m, 2H), 3.53–3.42(m, 1H), 3.50(s, 3H), 3.24–2.98(m, 16H), 2.59(s, 3H), 2.26–2.10(m, 3H), 1.92(br, 2H), 1.69–1.64(m, 1H).

[0662] 化合物220

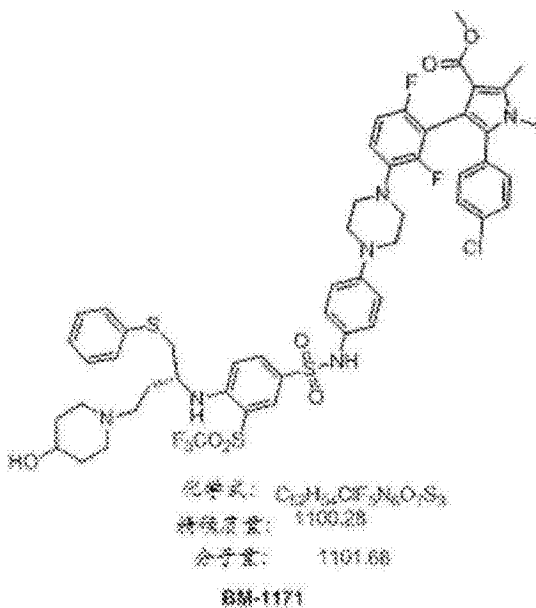
[0663]



[0664] BM-1170: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.70(d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.32–6.73(m, 16H), 3.98(br, 1H), 3.56(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.28–2.99(m, 16H), 2.64(s, 3H), 2.30–2.07(m, 2H), 1.81(br, 4H), 1.29(s, 3H).

[0665] 化合物221

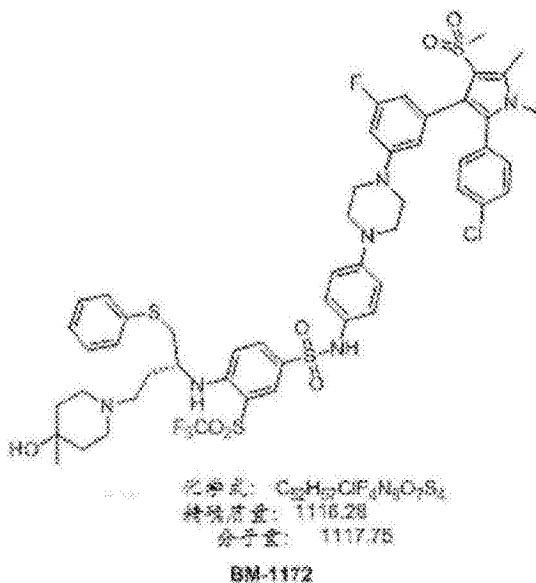
[0666]



[0667] BM-1171: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31–6.72(m, 16H), 4.18–3.79(m, 2H), 3.58–3.42(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.49(s, 3H), 3.24–2.98(m, 16H), 2.59(s, 3H), 2.26–2.10(m, 3H), 1.92(br, 2H), 1.69–1.64(m, 1H).

[0668] 化合物222

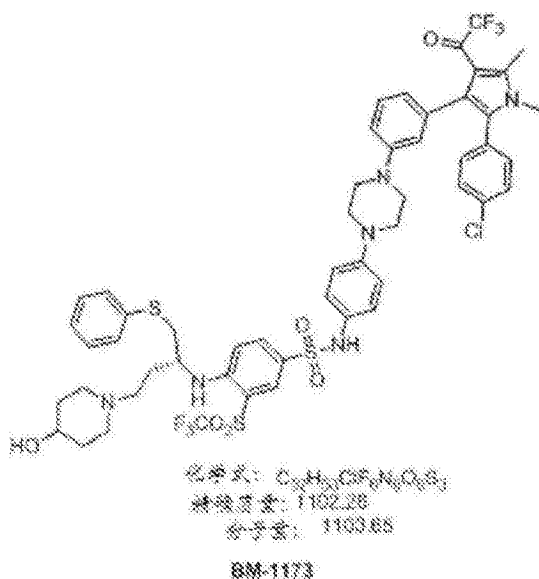
[0669]



[0670] BM-1172: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.67(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.34–6.34(m, 17H), 3.97(br, 1H), 3.46(s, 3H), 3.21–2.95(m, 16H), 2.82(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.30–2.10(m, 2H), 1.81(br, 4H), 1.29(s, 3H).

[0671] 化合物223

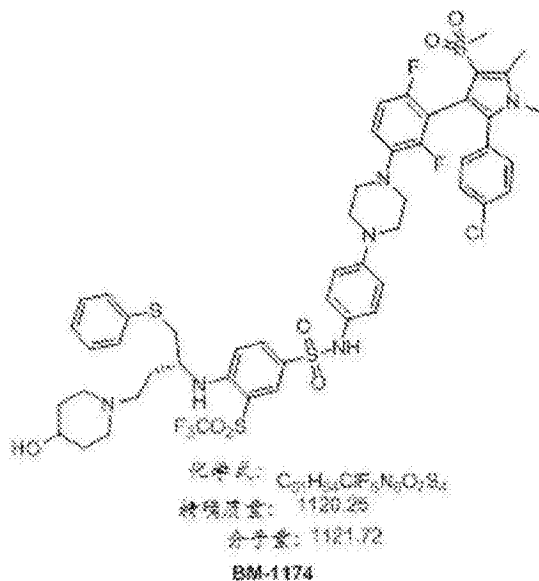
[0672]



[0673] BM-1173: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.33–6.69(m, 18H), 4.07–3.79(m, 2H), 3.53–3.42(m, 1H), 3.47(s, 3H), 3.26–2.94(m, 16H), 2.54(s, 3H), 2.26–2.10(m, 3H), 1.92(br, 2H), 1.73–1.65(m, 1H).

[0674] 化合物224

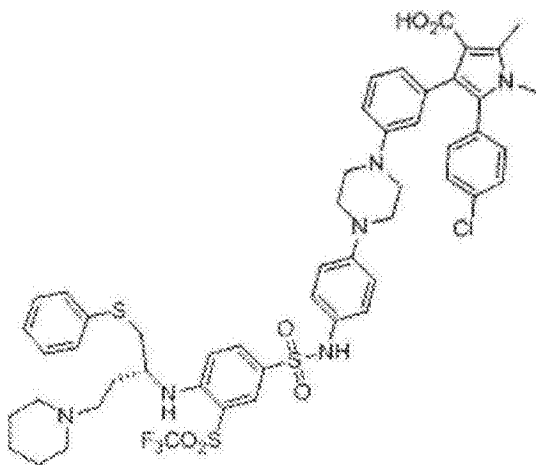
[0675]



[0676] BM-1174: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(d, $J=2.1\text{Hz}$, 1H), 7.72(dd, $J=2.1, 9.0\text{Hz}$, 1H), 7.32–6.77(m, 16H), 4.06–3.78(m, 2H), 3.58–3.42(m, 1H), 3.49(s, 3H), 3.37–3.02(m, 16H), 2.97(s, 3H), 2.62(s, 3H), 2.25–1.60(m, 6H).

[0677] 化合物225

[0678]



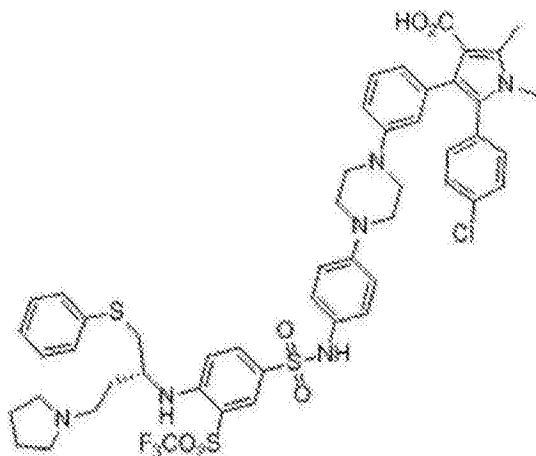
化学式: $C_{35}H_{34}ClF_3N_6O_5S_3$
 精确质量: 1034.29
 分子量: 1035.65

BM-1179

[0679] BM-1179: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.93(s, 1H), 7.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41–6.73(m, 18H), 3.97(bra, 1H), 3.57–2.88(m, 16H), 3.44(s, 3H), 2.61(s, 3H), 2.29–1.46(m, 8H).

[0680] 化合物226

[0681]



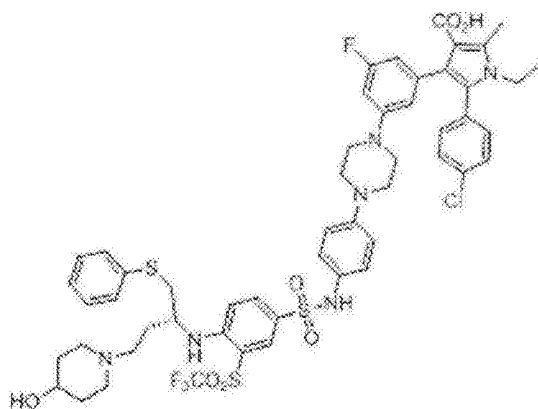
化学式: $C_{30}H_{32}ClF_3N_6O_5S_3$
 精确质量: 1020.28
 分子量: 1021.83

BM-1180

[0682] BM-1180: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.93(s, 1H), 7.70(d, $J=9.6$ Hz, 1H), 7.41–6.74(m, 18H), 3.99(bra, 1H), 3.60(bra, 2H), 3.44(s, 3H), 3.37–3.01(m, 14H), 2.61(s, 3H), 2.29–2.02(m, 6H).

[0683] 化合物227

[0684]

化学式: $C_{30}H_{26}ClF_3N_6O_7S_3$

精确质量: 1082.28

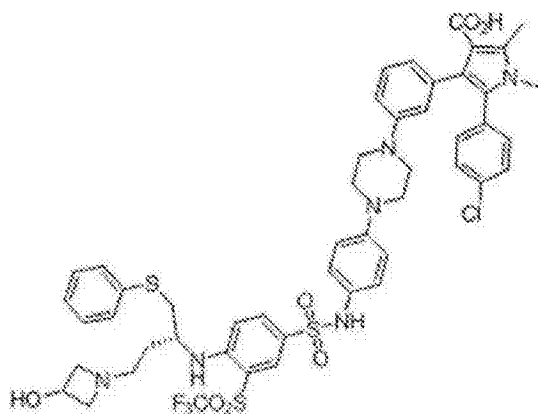
分子量: 1083.67

BM-1181

[0685] BM-1181: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.46–6.78(m, 14H), 6.51–6.37(m, 3H), 4.07–3.79(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.17–2.94(m, 16H), 2.62(s, 3H), 2.31–1.64(m, 6H), 1.15(tri, $J=6.9\text{Hz}$, 3H).

[0686] 化合物228

[0687]

化学式: $C_{30}H_{26}ClF_3N_6O_7S_3$

精确质量: 1022.25

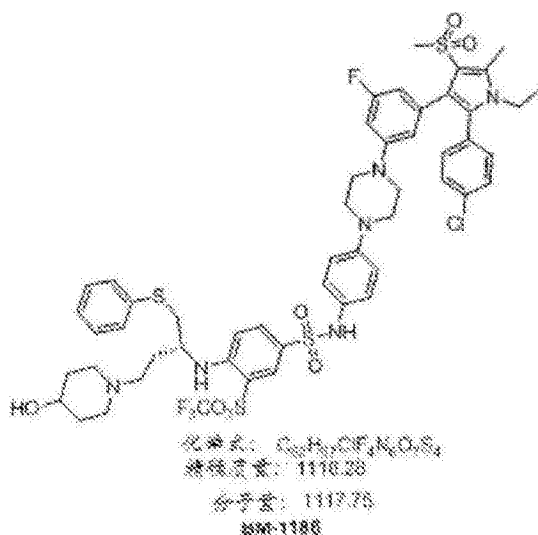
分子量: 1023.60

BM-1185

[0688] BM-1185: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.92(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.41–6.75(m, 18H), 4.64–4.59(m, 1H), 4.44(bra, 1H), 4.14–3.79(m, 4H), 3.44(s, 3H), 3.36–3.10(m, 12H), 2.62(s, 3H), 2.03–1.92(m, 2H).

[0689] 化合物229

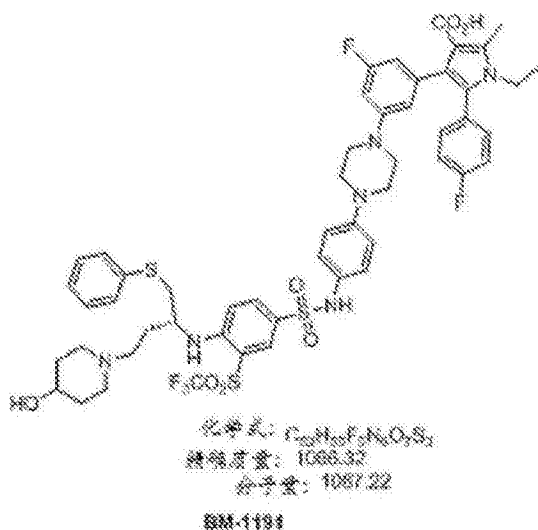
[0690]



[0691] BM-1186: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.92(d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.71(dd, $J=1.8, 9.0$ Hz, 1H), 7.31-7.07(m, 13H), 6.82-6.43(m, 4H), 4.05-3.76(m, 4H), 3.50(bra, 1H), 3.28-2.91(m, 16H), 2.81(s, 3H), 2.63(s, 3H), 2.22-1.63(m, 6H), 1.14(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0692] 化合物230

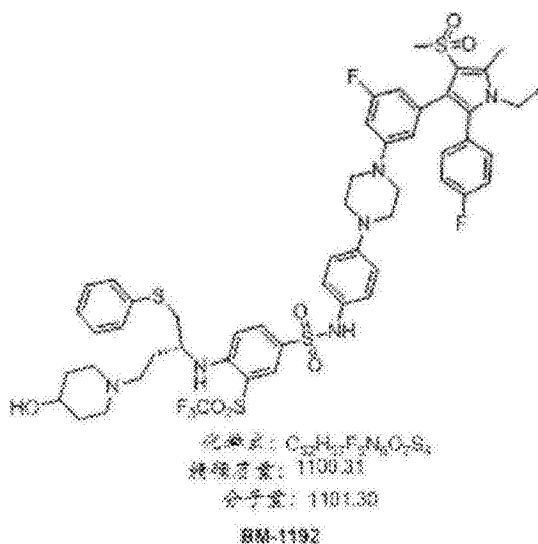
[0693]



[0694] BM-1191: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.71(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.30-6.79(m, 14H), 6.50-6.35(m, 3H), 4.07-3.76(m, 4H), 3.53(bra, 1H), 3.35-2.93(m, 16H), 2.62(s, 3H), 2.25-1.66(m, 6H), 1.12(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0695] 化合物231

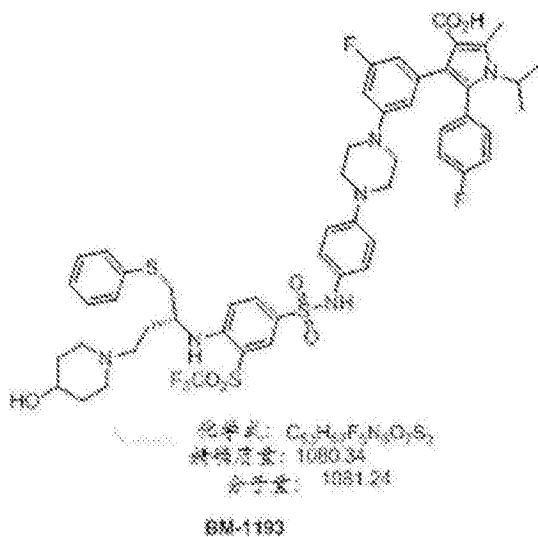
[0696]



[0697] BM-1192: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 8.00(s, 1H), 7.81(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.40–6.53(m, 17H), 4.17–3.96(m, 4H), 3.63(bra, 1H), 3.42–3.03(m, 16H), 2.93(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.36–1.78(m, 6H), 1.23(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0698] 化合物232

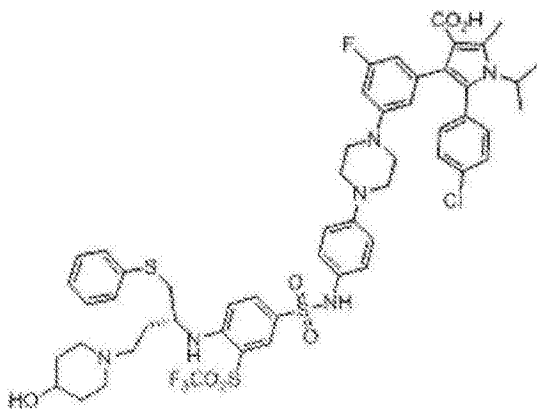
[0699]



[0700] BM-1193: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.41–6.79(m, 14H), 6.49–6.32(m, 3H), 4.45–4.35(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.52(bra, 1H), 3.35–2.93(m, 16H), 2.70(s, 3H), 2.25–1.66(m, 6H), 1.43(s, 3H), 1.41(s, 3H).

[0701] 化合物233

[0702]



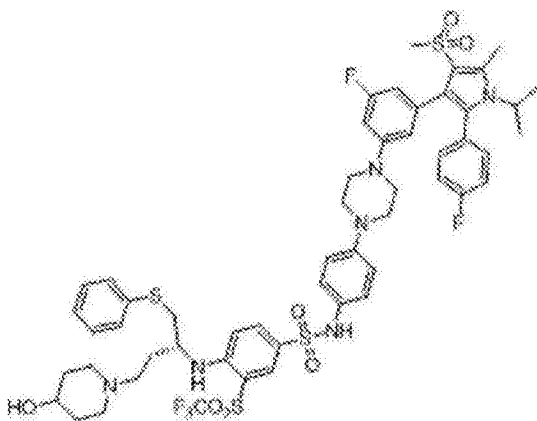
化学式: $C_{37}H_{37}ClF_3N_2O_5S_2$
 标准质量: 1096.31
 分子量: 1097.73

BM-1194

[0703] BM-1194: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.32–6.78(m, 14H), 6.48–6.32(m, 3H), 4.46–4.37(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.54(bra, 1H), 3.35–2.94(m, 16H), 2.70(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.44(s, 3H), 1.42(s, 3H).

[0704] 化合物234

[0705]



化学式: $C_{37}H_{37}F_3N_2O_5S_2$
 标准质量: 1114.32

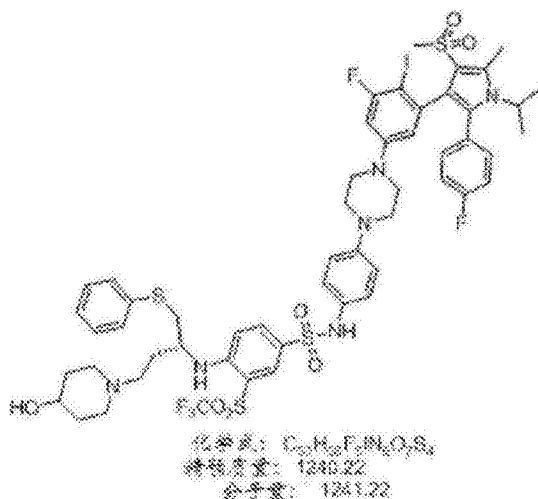
分子量: 1115.32

BM-1195

[0706] BM-1195: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.30–6.38(m, 17H), 4.51–4.42(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.35–2.94(m, 16H), 2.83(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.44(s, 3H), 1.42(s, 3H).

[0707] 化合物235

[0708]

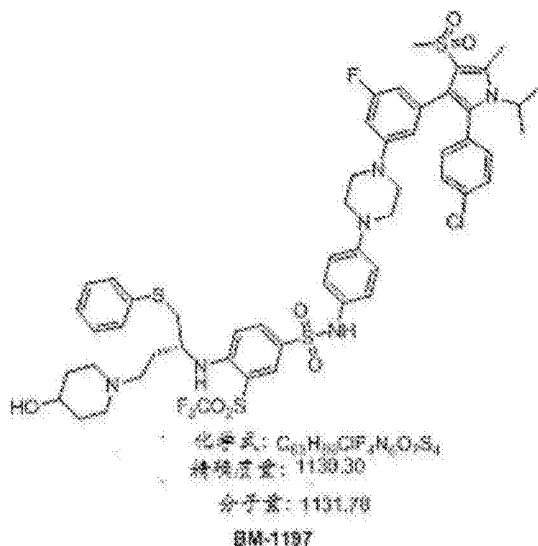


BM-1196

[0709] BM-1196: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.67(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.30–6.57(m, 16H), 4.52–4.42(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.35–2.94(m, 16H), 2.94(s, 3H), 2.73(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.44(s, 3H), 1.42(s, 3H).

[0710] 化合物236

[0711]

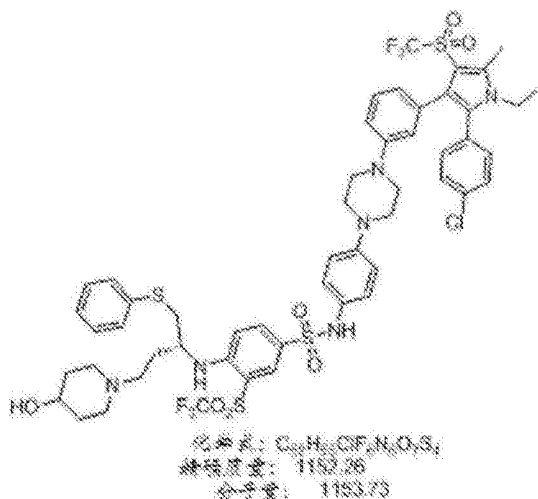


BM-1197

[0712] BM-1197: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33–6.39(m, 17H), 4.51–4.42(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.19–2.94(m, 16H), 2.84(s, 3H), 2.74(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.45(s, 3H), 1.42(s, 3H).

[0713] 化合物237

[0714]

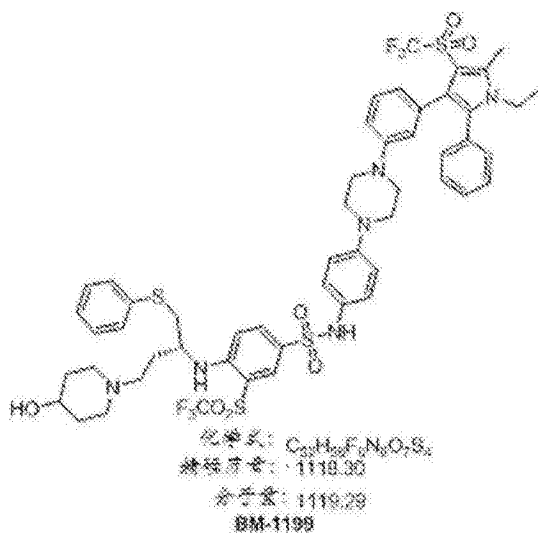


BM-1198

[0715] BM-1198: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.71(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34–6.79(m, 18H), 4.08–3.96(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.35–2.94(m, 16H), 2.68(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.17(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0716] 化合物238

[0717]

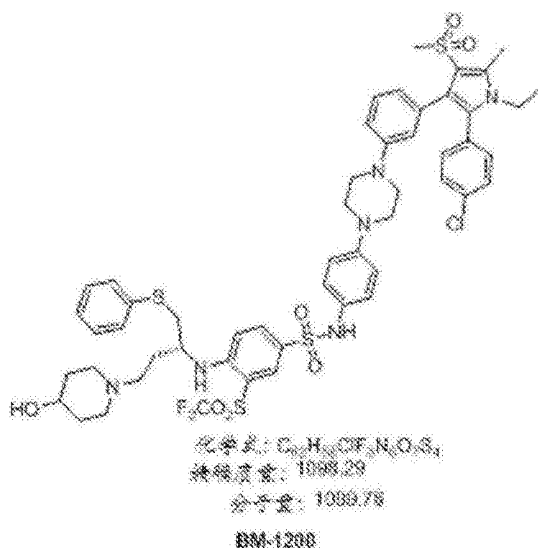


BM-1199

[0718] BM-1199: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31–6.79(m, 19H), 4.08–3.96(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.35–2.94(m, 16H), 2.68(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.16(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0719] 化合物239

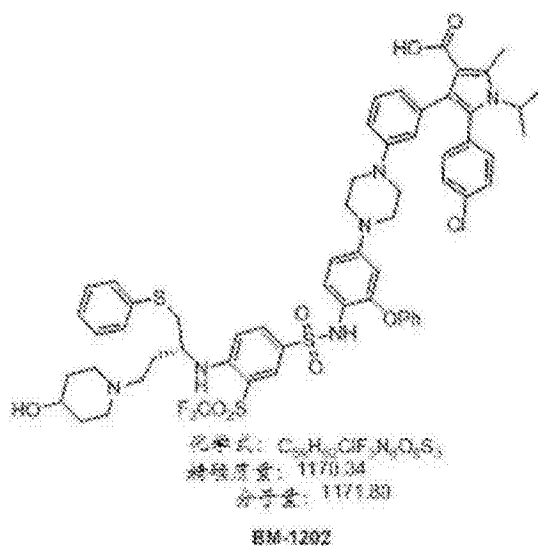
[0720]



[0721] BM-1200: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.92(s, 1H), 7.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.29–6.80(m, 18H), 4.06–3.74(m, 4H), 3.52(bra, 1H), 3.30–2.92(m, 16H), 2.78(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.25–1.66(m, 6H), 1.13(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0722] 化合物240

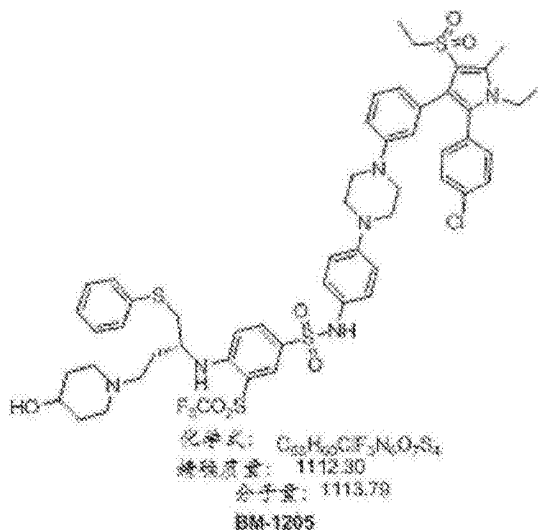
[0723]



[0724] BM-1202: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.91(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.46–6.60(m, 22H), 6.25(s, 1H), 4.43–4.39(m, 1H), 4.08–3.90(m, 2H), 3.54(bra, 1H), 3.35–2.88(m, 16H), 2.70(s, 3H), 2.30–1.65(m, 6H), 1.44(s, 3H), 1.42(s, 3H).

[0725] 化合物241

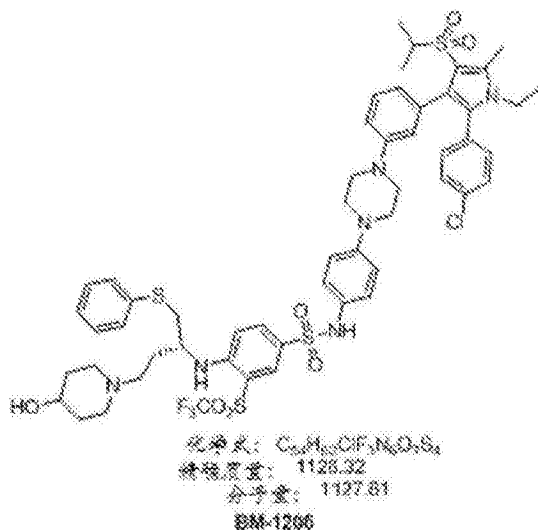
[0726]



[0727] BM-1205: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ8.02(s, 1H), 7.88(d, J=9.0Hz, 1H), 7.42-6.96(m, 18H), 4.17-3.90(m, 4H), 3.63-2.89(m, 18H), 2.74(s, 3H), 2.36-1.80(m, 6H), 1.26-1.90(m, 6H).

[0728] 化合物242

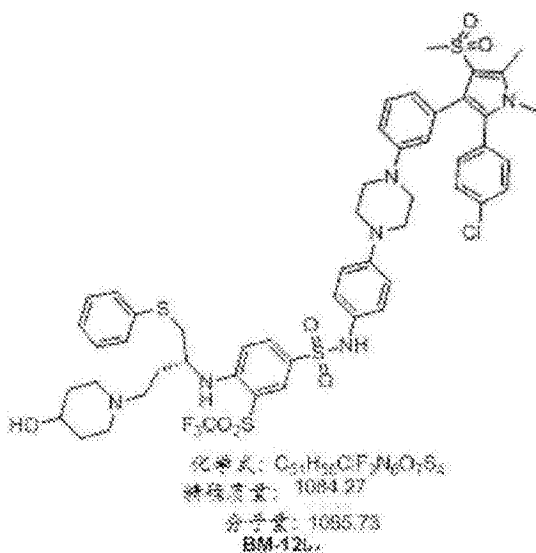
[0729]



[0730] BM-1206: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ7.94(s, 1H), 7.68(d, J=9.0Hz, 1H), 7.31-6.74(m, 18H), 4.08-3.79(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.27-2.73(m, 17H), 2.65(s, 3H), 2.26-1.65(m, 6H), 1.16-1.09(m, 9H).

[0731] 化合物243

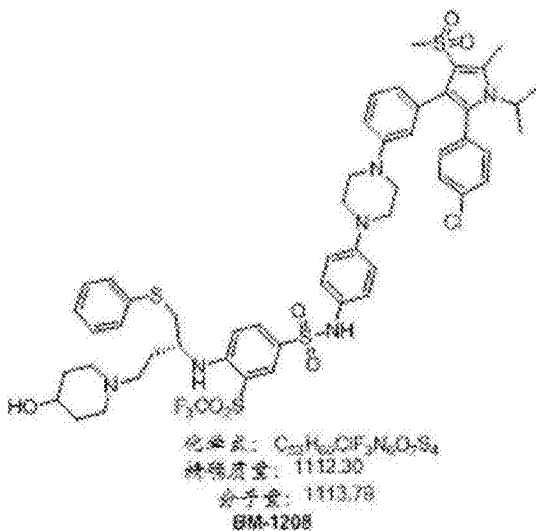
[0732]



[0733] BM-1207: 1H NMR(300M Hz, CD_3OD): δ 7.93(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0Hz$, 1H), 7.31–6.80(m, 18H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.47(s, 3H), 3.20–2.94(m, 16H), 2.78(s, 3H), 2.64(s, 3H), 2.25–1.65(m, 6H).

[0734] 化合物244

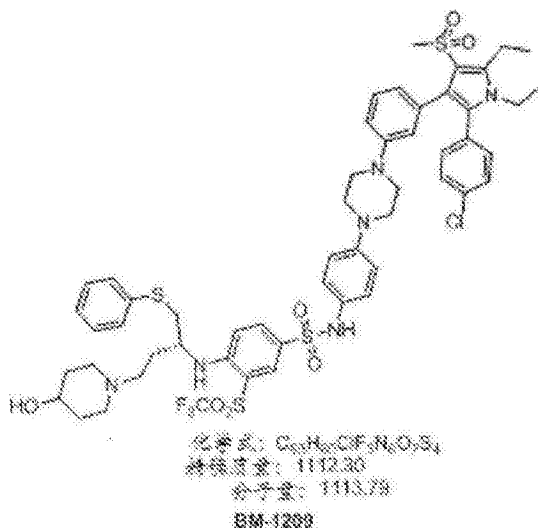
[0735]



[0736] BM-1208: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.93(s, 1H), 7.70(d, $J=9.0Hz$, 1H), 7.30–6.79(m, 18H), 4.52–4.43(m, 1H), 4.08–3.79(m, 2H), 3.53(bra, 1H), 3.20–2.94(m, 16H), 2.80(s, 3H), 2.75(s, 3H), 2.26–1.65(m, 6H), 1.45(s, 3H), 1.43(s, 3H).

[0737] 化合物245

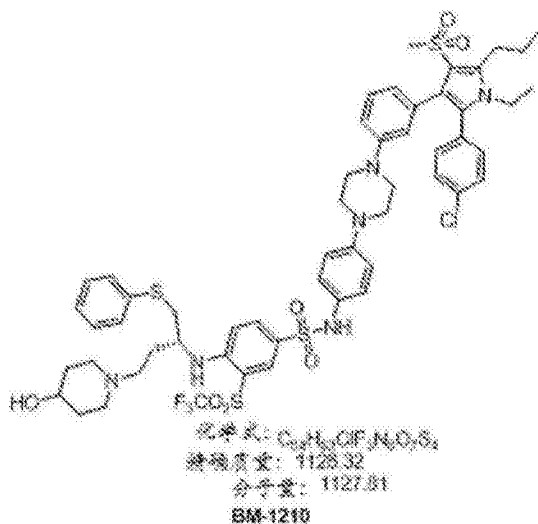
[0738]



[0739] BM-1209: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.93(s, 1H), 7.68(bra, 1H), 7.28–6.80(m, 18H), 4.06–3.79(m, 4H), 3.52(bra, 1H), 3.35–2.92(m, 18H), 2.75(s, 3H), 2.25–1.66(m, 6H), 1.30(bra, 3H), 1.09(bra, 3H).

[0740] 化合物246

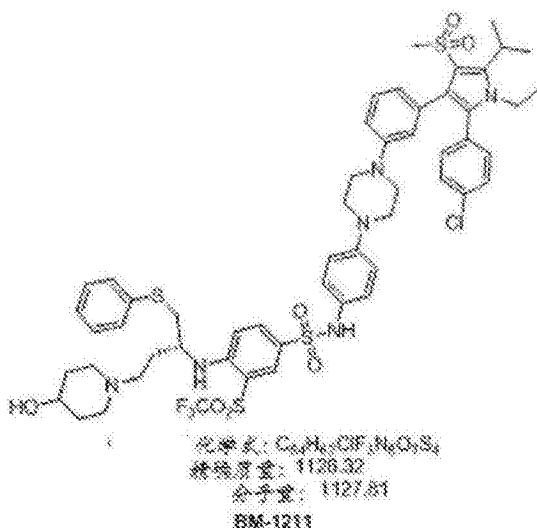
[0741]



[0742] BM-1210: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.95(s, 1H), 7.68(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33–6.80(m, 18H), 4.06–3.79(m, 4H), 3.52(bra, 1H), 3.25–2.94(m, 18H), 2.66(s, 3H), 2.25–1.66(m, 8H), 1.14–1.06(m, 6H).

[0743] 化合物247

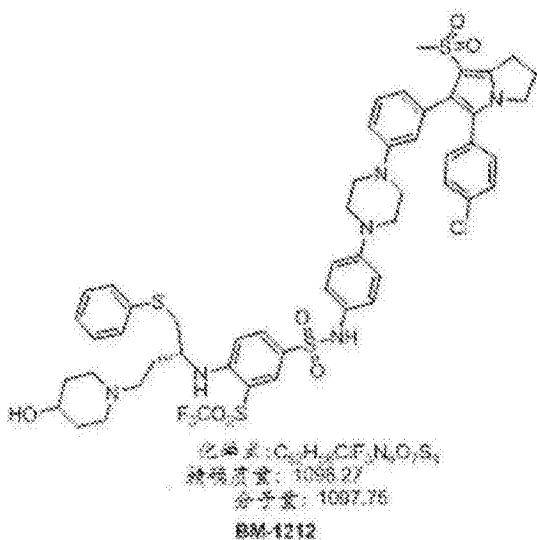
[0744]



[0745] BM-1211: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.94(s, 1H), 7.69(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.31–6.78(m, 18H), 4.08–3.79(m, 5H), 3.54(bra, 1H), 3.26–2.94(m, 18H), 2.81(s, 3H), 2.25–1.66(m, 6H), 1.53(s, 3H), 1.51(s, 3H), 1.09(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0746] 化合物248

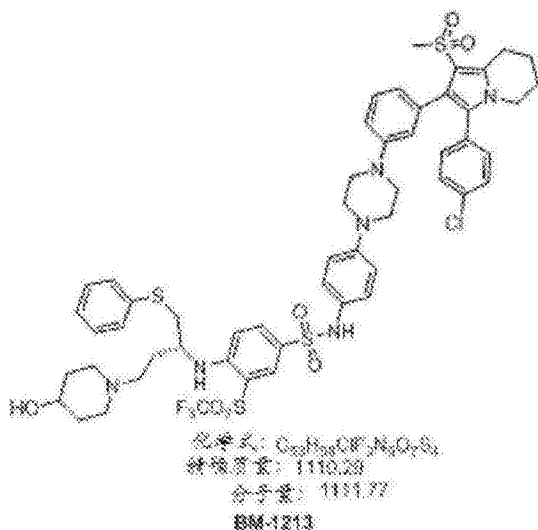
[0747]



[0748] BM-1212: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 8.04(s, 1H), 7.86(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.40–7.23(m, 15H), 7.06–6.94(m, 3H), 4.20–3.89(m, 5H), 3.57–3.04(m, 16H), 2.85(s, 3H), 2.74–2.62(m, 2H), 2.36–1.74(m, 6H).

[0749] 化合物249

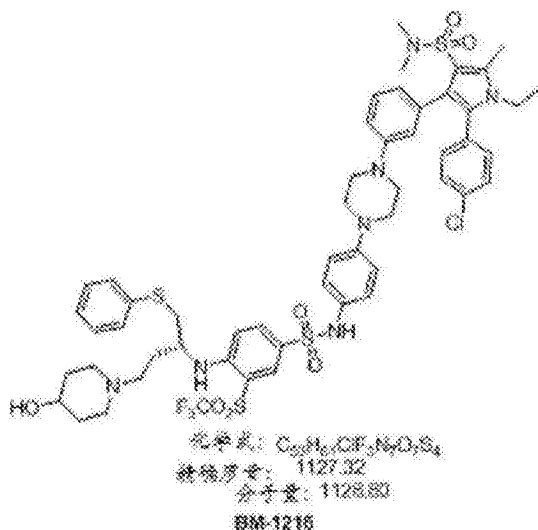
[0750]



[0751] BM-1213: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ7.94(s, 1H), 7.71(d, J=9.0Hz, 1H), 7.30-6.81(m, 18H), 4.08-3.80(m, 4H), 3.53(bra, 1H), 3.19-2.94(m, 18H), 2.76(s, 3H), 2.26-1.65(m, 10H).

[0752] 化合物250

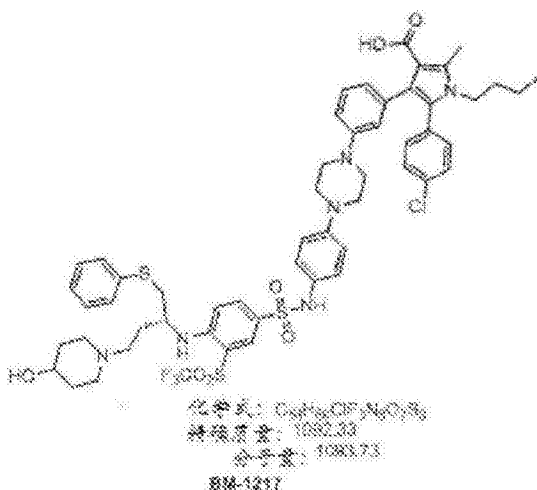
[0753]



[0754] BM-1216: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD): δ7.94(s, 1H), 7.71(d, J=9.0Hz, 1H), 7.31-6.80(m, 18H), 4.08-3.79(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.22-2.94(m, 15H), 2.64(s, 3H), 2.39(s, 6H), 2.25-1.68(m, 6H), 1.14(tri, J=6.9Hz, 3H).

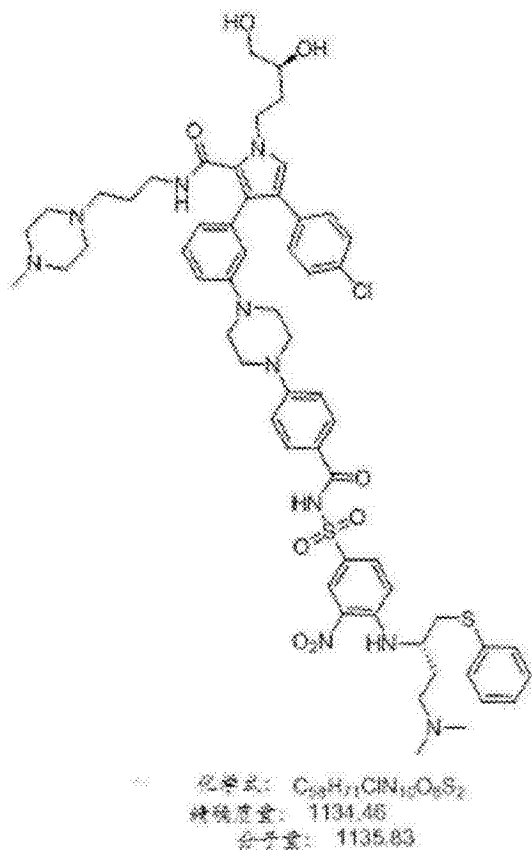
[0755] 化合物251

[0756]



[0757] BM-1217: 1H NMR(300MHz, CD_3OD): δ 7.92(s, 1H), 7.73(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.33–6.81(m, 18H), 4.08–3.79(m, 4H), 3.54(bra, 1H), 3.36–2.94(m, 15H), 2.63(s, 3H), 2.32–1.11(m, 10H), 0.78(tri, $J=6.9$ Hz, 3H).

[0758] 化合物252



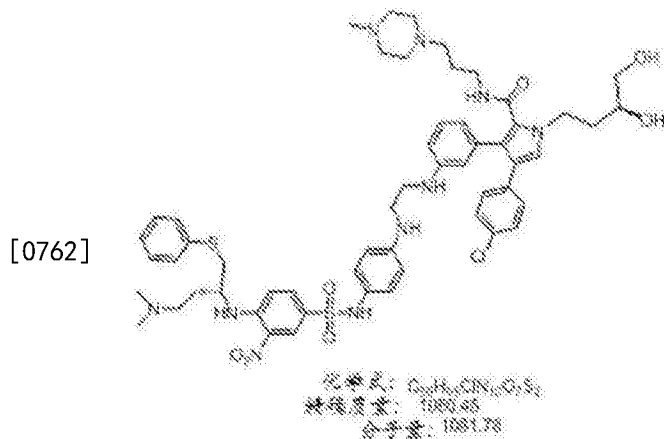
[0759]

BM-977

[0760] BM-977: 1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.66(d, $J=2.2$, 1H), 7.93(dd, $J=2.2, 9.2$, 1H), 7.75(d, $J=9.0$, 2H), 7.29~6.95(m, 15H), 6.81(s, 1H), 6.74(d, $J=7.4$, 1H), 4.38~4.27(m, 2H), 4.16~4.13(m, 1H), 3.54~3.32(m, 11H), 3.24~3.08(m, 14H), 2.84(s, 6H), 2.82(s, 3H), 2.61(t, $J=7.1$, 2H), 2.27~2.14(m, 2H), 2.03~2.00(m, 1H), 1.78~1.75(m, 1H), 1.66~1.61(m, 2H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 167.2, 165.4, 155.8, 152.1, 148.5, 137.2, 136.2,

135.6, 135.0, 132.5, 132.2, 131.5, 130.6, 130.4, 130.1, 129.7, 127.8, 127.5, 126.8, 126.0, 124.9, 123.7, 123.5, 121.7, 119.7, 116.5, 115.7, 114.8, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 53.0, 52.4, 50.7, 50.2, 48.0, 46.2, 43.6, 43.5, 39.3, 37.6, 36.4, 30.1, 25.9; ESI MS: m/z 1135.6(M+H)⁺;

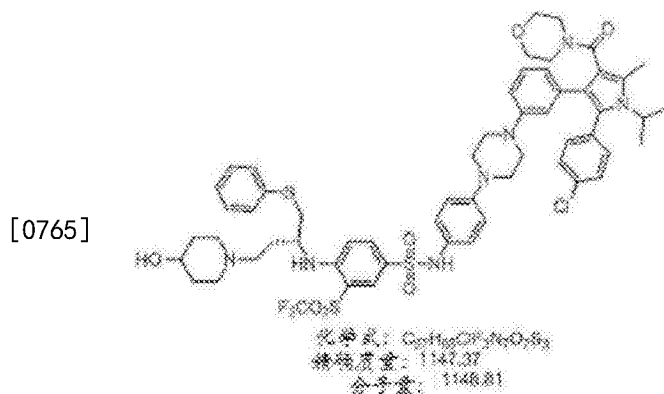
[0761] 化合物253



BM-987

[0763] BM-987: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD), δ 8.35(d, J=1.9, 1H), 7.65(d, J=7.4, 1H), 7.33~6.94(m, 14H), 6.78~6.61(m, 5H), 4.45~4.31(m, 2H), 4.15~4.12(m, 1H), 3.70~3.39(m, 8H), 3.28~3.17(m, 13H), 2.90~2.88(m, 8H), 2.69~2.64(m, 2H), 2.30~2.05(m, 3H), 1.85~1.82(m, 1H), 1.70~1.68(m, 2H); ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD) 165.2, 147.9, 137.6, 136.2, 135.0, 134.5, 132.5, 132.3, 131.6, 130.9, 130.3, 130.1, 129.2, 128.02, 127.96, 127.7, 125.9, 125.1, 125.0, 123.4, 116.2, 70.2, 67.3, 55.9, 55.4, 53.0, 52.3, 50.7, 46.4, 43.7, 43.5, 39.6, 37.6, 36.4, 30.1, 25.8; ESI MS: m/z 1081.6(M+H)⁺;

[0764] 化合物254

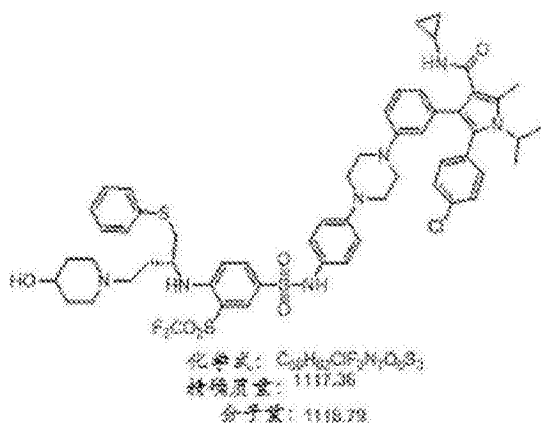


BM-988

[0766] BM-988: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD), δ 7.92(s, 1H), 7.75(d, J=9.1, 1H), 7.35~7.29(m, 4H), 7.21~7.12(m, 9H), 6.99~6.83(m, 3H), 6.76~6.72(m, 2H), 4.43~4.34(m, 1H), 4.06~3.73(m, 3H), 3.58~3.30(m, 9H), 3.20~2.92(m, 13H), 2.62~2.41(m, 4H), 2.24~1.90(m, 5H), 1.69~1.66(m, 1H), 1.48~1.28(m, 6H);

[0767] 化合物255

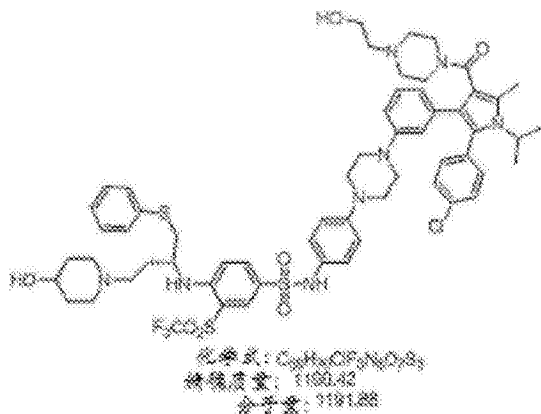
[0768]

**BM-989**

[0769] BM-989: 1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.90(s, 1H), 7.75(d, $J=9.0$, 1H), 7.32~7.30(m, 4H), 7.22~7.02(m, 11H), 6.87~6.83(m, 3H), 4.40~4.31(m, 1H), 4.05~3.77(m, 2H), 3.51~3.38(m, 10H), 3.19~2.91(m, 6H), 2.64(br, 1H), 2.51(s, 3H), 2.23~1.90(m, 5H), 1.69~1.65(m, 1H), 1.38(d, $J=6.9$, 6H), 0.63~0.61(m, 2H), 0.26~0.24(m, 2H);

[0770] 化合物256

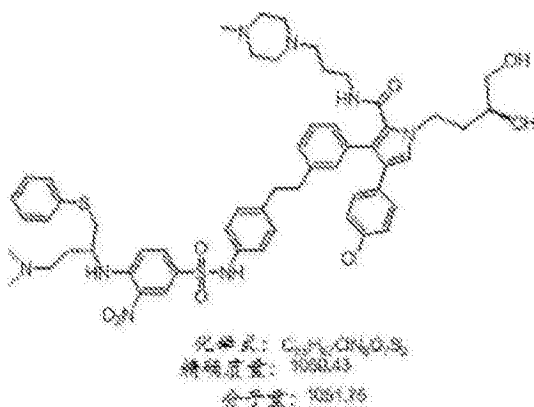
[0771]

**BM-990**

[0772] BM-990: 1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 7.90(s, 1H), 7.74(d, $J=9.1$, 1H), 7.34~7.09(m, 14H), 6.94~6.91(m, 1H), 6.85~6.81(m, 1H), 6.67~6.65(m, 2H), 4.43~4.34(m, 1H), 4.04~3.98(m, 2H), 3.50~3.33(m, 13H), 3.25~2.69(m, 15H), 2.42(s, 3H), 2.23~1.89(m, 5H), 1.69~1.65(m, 1H), 1.40(d, $J=5.5$, 6H);

[0773] 化合物257

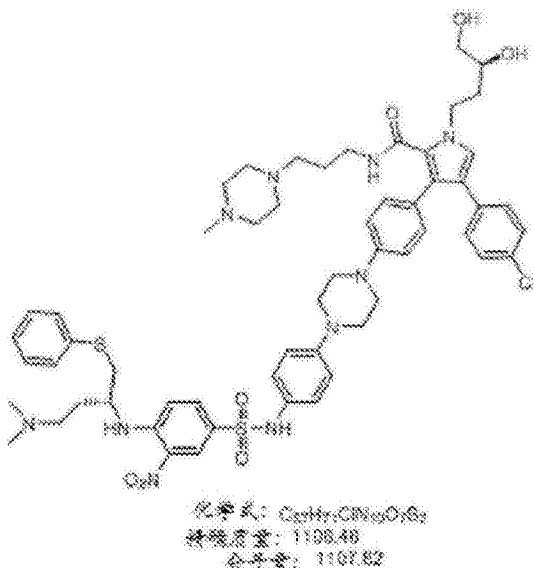
[0774]

**BM-991**

[0775] BM-991: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.28(d, $J=1.9$, 1H), 7.55(dd, $J=1.8, 9.1$, 1H), 7.16(t, $J=7.6$, 1H), 7.10~6.85(m, 18H), 4.37~4.22(m, 2H), 4.06~4.04(m, 1H), 3.47~3.42(m, 7H), 3.29~3.26(m, 5H), 3.17~3.11(m, 5H), 2.88(s, 3H), 2.80~2.69(m, 12H), 2.22~1.97(m, 3H), 1.76~1.64(m, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ ; ESI MS: m/z 1051.4($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0776] 化合物258

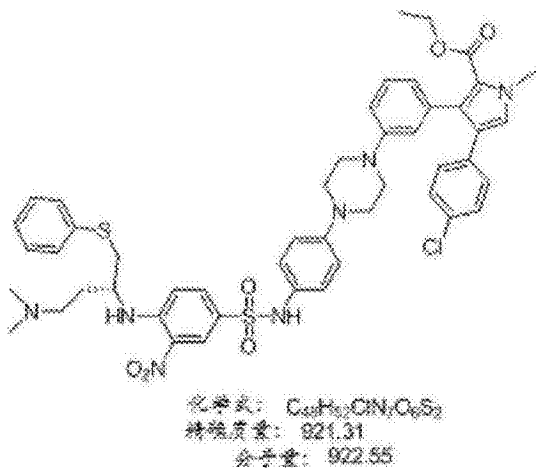
[0777]

**BM-992**

[0778] BM-992: ^1H NMR(300MHz, CD_3OD), δ 8.36(s, 1H), 7.66(d, $J=9.1$, 1H), 7.22~7.04(m, 18H), 6.97(d, $J=9.2$, 1H), 4.43~4.31(m, 2H), 4.15~4.13(m, 1H), 3.59~3.37(m, 17H), 3.26~3.21(m, 8H), 2.90~2.82(m, 11H), 2.30~2.05(m, 3H), 1.83~1.74(m, 3H); ^{13}C NMR(75MHz, CD_3OD), δ 165.6, 147.9, 136.2, 135.1, 134.4, 132.7, 132.5, 132.3, 131.6, 130.5, 130.1, 129.2, 128.0, 127.9, 127.7, 126.3, 125.9, 125.1, 124.2, 123.7, 119.2, 117.9, 116.2, 70.3, 67.3, 55.9, 55.5, 52.5, 52.4, 51.4, 50.6, 50.4, 46.3, 43.6, 43.5, 39.5, 37.5, 36.5, 30.1, 25.7; ESI MS: m/z 1107.7($\text{M}+\text{H}$) $^+$;

[0779] 化合物259

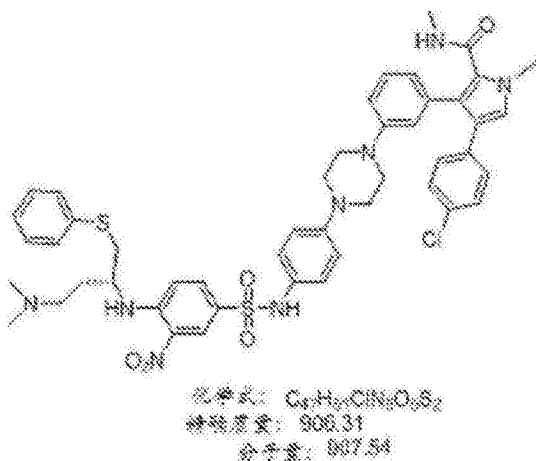
[0780]

**BM-993**

[0781] BM-993: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD), δ8.33(d, J=1.9, 1H), 7.59(d, J=9.1, 1H), 7.28(t, J=7.9, 1H), 7.18~6.87(m, 18H), 4.08~3.95(m, 6H), 3.34~3.33(m, 4H), 3.32~3.30(m, 8H), 2.85(s, 6H), 2.21~2.16(m, 2H), 0.94(t, J=7.1, 3H); ESI MS: m/z 922.8(M+H)⁺;

[0782] 化合物260

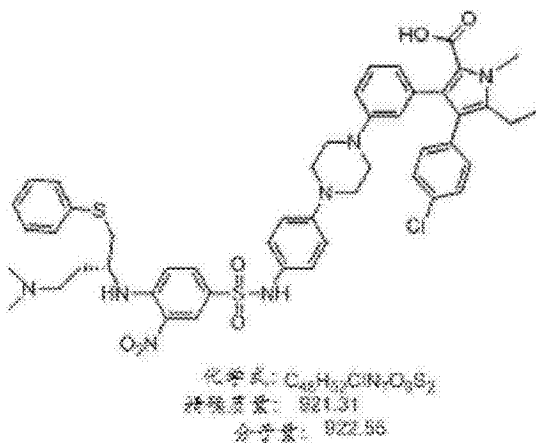
[0783]

**BM-994**

[0784] BM-994: ¹H NMR(300MHz, CD₃OD), δ8.32(d, J=1.2, 1H), 7.58(d, J=9.1, 1H), 7.28(t, J=7.9, 1H), 7.17~6.99(m, 15H), 6.90(d, J=9.3, 1H), 6.86(s, 1H), 6.80(d, J=7.5, 1H), 4.09~4.07(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.45~3.33(m, 9H), 3.21~3.08(m, 3H), 2.84(s, 6H), 3.05(s, 3H), 2.25~2.10(m, 2H); ¹³C NMR(75MHz, CD₃OD), δ; ESIMS: m/z 907.6(M+H)⁺;

[0785] 化合物261

[0786]

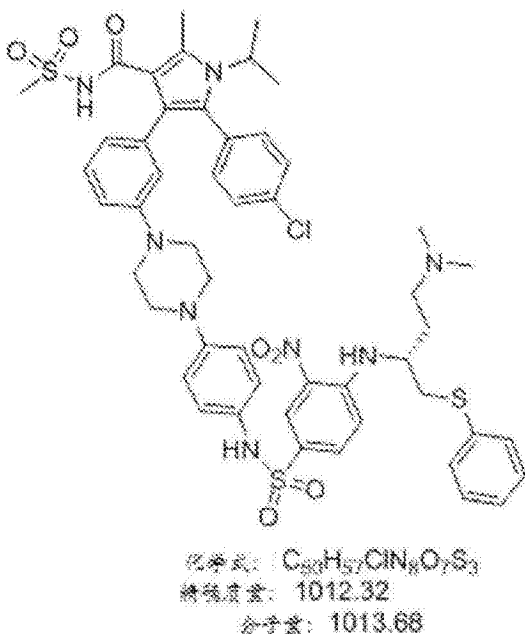
**BM-995**

[0787] BM-995:ESI MS:m/z922.5(M+H)+;

[0788] 为了证明本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂结合至Bcl-2/Bcl-xL、诱导凋亡、以及体内抑制肿瘤生长的能力,对本发明的化合物进行了测定。

[0789] 化合物262

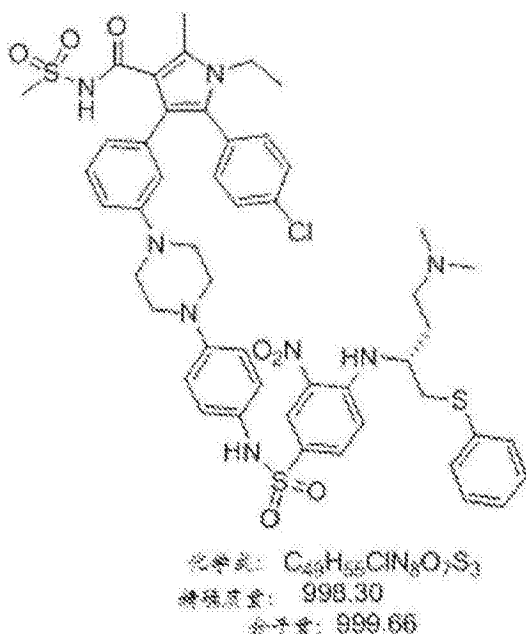
[0790]



[0791] BM-1074¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ ppm8.34(d,J=2.2Hz,1H),7.65(dd,J=2.1,9.1Hz,1H),7.35(d,J=8.4Hz,2H),7.27-6.98(m,15H),6.90(d,J=7.3Hz,1H),4.40(h,J=7.0Hz,1H),4.21-4.10(m,1H),3.62-3.34(m,9H),3.27-3.15(m,6H),2.99(s,1H),2.87(s,7H),2.61(s,3H),2.34-2.10(m,2H),1.42(d,J=7.0Hz,6H)

[0792] 化合物263

[0793]



[0794] BM-1075¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ ppm8.35(d,J=2.2Hz,1H),7.62(dd,J=2.1,9.1Hz,1H),7.35(d,J=8.5Hz,2H),7.23-6.93(m,15H),6.80(d,J=7.6Hz,1H),4.19-4.08(m,1H),3.89(q,J=7.0Hz,2H),3.46-3.33(m,9H),3.26-3.16(m,7H),2.87(s,6H),2.70(s,1H),2.55(s,3H),2.34-2.11(m,2H),1.13(t,J=7.1Hz,3H)对于Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1蛋白的基于荧光偏振的结合测定

[0795] 开发并优化了基于灵敏和定量荧光偏振(FP)的测定,以便确定Bcl-2家族蛋白抑制剂与重组Bcl-2、Bcl-xL、和Mcl-1蛋白的结合亲和力。

[0796] 确定了荧光探针对蛋白质的K_d值。

[0797] 自制荧光标记的BIM(81-106)、Bak(72-87)和BID(79-99)肽,命名为Flu-BIM、Flu-BAK、和Flu-BID,用作分别针对Bcl-2、Bcl-xL、和Mcl-1的FP测定的荧光探针。通过监测由在固定浓度下的荧光探针和具有渐增的浓度直至完全饱和的蛋白质组成的混合物的总的荧光偏振,Flu-BIM对Bcl-2、Flu-BAK对Bcl-xL、和Flu-BID对Mcl-1的K_d值被分别确定为0.55±0.15nM、4.4±0.8、和6.8±1.5nM。使用Infinite M-1000多模式酶标仪(美国帝肯(Tecan U.S.)),三角研究园(Research Triangle Park),北卡罗来纳州(NC))在Microfluor296-孔黑色圆底板(赛默科学(Thermo Scientific))上测量荧光偏振值。将在测定缓冲液(100mM磷酸钾,pH7.5,100μg/ml牛γ-球蛋白,0.02%叠氮化钠,英杰公司(Invitrogen),加0.01% Triton X-100和4%DMSO)中的1nM的Flu-BIM或2nM的Flu-BAK或2nM的Flu-BID以及渐增浓度的Bcl-2或Bcl-xL或Mcl-1添加至每个孔,直至125μl的终体积。将板在室温下孵育2小时,伴随轻轻振摇以确保平衡。在485nm的激发波长以及530nm的发射波长,以毫偏振单位(millipolarization unit)(mP)测量偏振值。然后使用Graphpad Prism5.0软件(Graphpad 软件公司,圣地亚哥(SanDiego),加利福尼亚州(CA))通过拟合S形剂量依赖性FP增加作为蛋白质浓度的函数来计算平衡解离常数(K_d)。

[0798] 确定了Bcl-2家族蛋白抑制剂的K_i值。

[0799] 通过抑制剂剂量依赖性竞争性结合实验来确定Bcl-2家族蛋白抑制剂对Bcl-2/Bcl-xL/Mcl-1蛋白的K_i值,其中抑制剂的连续稀释物针对于结合至固定浓度的蛋白质

的、具有固定浓度的荧光探针而竞争。将5 μ l的在DMSO中的测试抑制剂与120 μ l在测定缓冲液中的预孵育蛋白质/探针复合物的混合物添加至测定板,并且在室温下伴随轻轻振摇孵育2小时。对应地,蛋白质和探针的终浓度对于Bcl-2测定为1.5nM和1nM,对于Bcl-xL测定为10nM和2nM,并且对于Mcl-1测定为20nM和2nM。仅含有蛋白质/探针复合物的阴性对照(相当于0%抑制)、和仅含有游离探针的阳性对照(相当于100%抑制)包含在每个测定板中。如上所述测量FP值。通过竞争曲线的非线性回归拟合确定IC₅₀值。使用以前描述的内部导出的(home derived)方程(Z.Nikolovska-Coleska(Z.尼科洛夫斯卡-科莱斯卡)等人, Analytical Biochemistry(《分析生物化学》),2004,332,261-273.),基于在竞争性测定中获得的IC₅₀值、探针对蛋白质的K_d值、以及蛋白质和探针的浓度来计算抑制剂的K_i值。还通过使用另一个存在于文献(X.Y.Huang(X.Y.黄), Journal of Biomolecular Screening(《生物分子筛选杂志》),2003,8,34-38.)中的很常用的方程来计算K_i值,来自其中的结果与我们的结果非常好地一致。

[0800] 细胞生长测定

[0801] 将RS4;11和H146细胞以10,000个细胞/孔的密度以及连续稀释的化合物接种在96孔细胞培养板中,并且在37℃在95%空气和5%CO₂的气氛中孵育4天。使用基于WST-8(2-(2-甲氧基-4-硝基苯基)-3-(4-硝基苯基)-5-(2,4-二磺苯基)-2H-四唑鎓,一钠盐)的细胞计数-8试剂盒(Cell Counting-8Kit,东仁分子技术公司(Dojindo Molecular Technologies,Inc.),罗克维尔(Rockville),马里兰州(MD)),根据制造商的说明书确定细胞活力。简言之,将WST-8以10%(v/v)的终浓度添加至每个孔,并且然后将板在37℃孵育1-2小时以用于显色。使用SPECTRAMax PLUS酶标仪(分子装置公司(Molecular Devices),森尼韦尔(Sunnyvale),加利福尼亚州(CA))在450nm测量吸光度。使用GraphPad Prism5软件(GraphPad软件公司,拉荷亚(La Jolla),加利福尼亚州(CA))来计算半最大抑制浓度(IC₅₀)。

[0802] 细胞死亡测定

[0803] 使用细胞活力的台盼蓝拒染试验来进行细胞死亡测定。将一百万个细胞接种在6孔板中,并且在有或没有化合物的情况下,在37℃在95%空气和5%CO₂的气氛中孵育,持续指示的时间点。在处理的末尾,将细胞收集并且在1000rpm离心5分钟。将细胞沉淀重悬浮于PBS中,并且与0.4%台盼蓝(英杰公司(Invitrogen))以1:1稀释度混合,以便使用奥林巴斯(Olympus)CKX41显微镜(奥林巴斯公司(Olympus),森特瓦利(Center Valley),宾夕法尼亚州(PA))确定细胞活力。

[0804] 凋亡测定

[0805] 使用膜联蛋白-V-FLUOS染色试剂盒(Annexin-V-FLUOS Staining kit)(罗氏诊断公司(Roche Diagnostics),印第安纳波利斯(Indianapolis),印第安纳州(IN))根据制造商的说明书来进行凋亡测定。简言之,将细胞用化合物处理,持续指示的时间点,将其收获并且用PBS洗涤。在室温下在黑暗中将细胞用膜联蛋白V-FITC(Annexin V-FITC)和碘化丙锭染色,持续15分钟,之后用BD生物科学FACSCaliburs(Becton Dickinson)进行分析。

[0806] 蛋白质印迹分析

[0807] 将细胞用添加有蛋白酶抑制剂(α -complete,罗氏公司(Roche))的溶解缓冲液(含有1%NP40、0.5%脱氧胆酸钠、和0.1%SDS的PBS)溶解。使用量热测定(布拉德福德试剂

(Bradford Reagent), 伯乐公司(BioRad), 赫拉克勒斯(Hercules), 加利福尼亚州(CA)) 将蛋白提取物定量。将蛋白质在4%-20% SDS-PAGE凝胶(英杰公司(Invitrogen)) 上进行电泳并转移至聚偏二氟乙烯膜(伯乐公司(Bio-Rad)) 上。在5%乳中封闭后, 将膜用特定的第一抗体孵育, 洗涤, 并且用辣根过氧化物酶连接的第二抗体(Pierce) 孵育。将信号用化学发光辣根过氧化物酶抗体检测试剂(Denville Scientific) 进行可视化。

[0808] 细胞色素c和Smac释放测定

[0809] 在37℃, 在95%空气和5%CO₂的气氛中将四百万个H146或RS4;11细胞用化合物处理, 持续指示的时间点, 用PBS洗涤并且将其重悬浮于100μl的洋地黄皂苷缓冲液(75mM NaCl、8mM Na₂HPO₄、1mM NaH₂PO₄、1mMEDTA、350μg/ml洋地黄皂苷、和250mM蔗糖)中。通过在13,000rpm持续1分钟离心从细胞器膜部分分离胞浆部分。将胞浆部分在12% SDS-PAGE上解析, 并且使用抗细胞色素c抗体(BD生物科学)和抗Smac(细胞信号传导技术公司(Cell Signaling Technology), 丹弗斯(Danvers), 马萨诸塞州(MA)) 抗体进行探针检测。

[0810] 具体而言, 测定了本发明的化合物对Bcl-2、Bcl-xL、和Mcl-1的亲合力。将测定结果与对于ABT-737(一种已知的有力的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂)对这些肽的测定结果进行比较。结果概述于表1中。

[0811]

表 2. 对 Bcl-2、Bcl-xL、和 Mcl-1 蛋白的结合亲和力, 如使用建立的基于 FP 的测定所确定的。针对每种蛋白质对每种化合物进行了 3-5 次独立实验。ABT-737、BIM、BAD、和 NOXA 肽被测试作为对照。

化合物	结合亲和力				
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1
	IC ₅₀ ± SD	K _i ± SD	IC ₅₀ ± SD	K _i ± SD	IC ₅₀ ± SD
化合物 150	2 ± 0.6 (nM)	< 1 (nM)	9 ± 2 (nM)	2.4 ± 0.5	>10 (μM)
ABT-737	2 ± 0.2 (nM)	<1 (nM)	6 ± 2 (nM)	1.6 ± 0.5 (nM)	> 1 (μM)
BIM	< 1(nM)	< 1(nM)	< 1(nM)	< 1(nM)	5 ± 1 (nM)
BAD	40 ± 8(nM)	10 ± 2 (nM)	5 ± 0.3(nM)	1.5 ± 0.1(nM)	32 ± 2 (μM)
NOXA	17 ± 1 (μM)	3.6 (μM)	11 ± 2 (μM)	3.4 (μM)	37 ± 3 (μM)

[0812] 在表2中的数据显示, 化合物以高的亲和力结合至Bcl-2和Bcl-xL蛋白, 而具有对Mcl-1的非常低的亲和力。

[0813] 还将本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂在三种癌细胞系中进行了测定, 以确定它的活性。ABT-737和ABT-263是在某些具有低水平Mcl-1的细胞系(包括RS4;11急性成淋巴细胞白血病(ALL)、H146小细胞肺癌、和ML-2急性髓细胞性白血病(AML)细胞系)中高度有力的并有效的细胞生长抑制剂。^{26, 33, 34} 化合物150以高的亲和力结合至Bcl-2和Bcl-xL, 而具有对于

Mc1-1的很弱的亲和力,并且具有与ABT-737相同的结合谱。因此,将化合物150在这三种癌细胞系中进行测定。来自不同肿瘤类型的细胞系用来展示本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂的抗肿瘤活性不是限于简单的肿瘤类型,并且还用来地将本发明的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂与ABT-737直接比较。数据概述于表3中。

表 3.在三种癌细胞系中癌细胞生长的抑制 ABT-737 用作对照			
[0814]	细胞生长抑制 ($IC_{50} \pm SD$)		
	RS4;11	H146	ML-2
化合物 150	38 ± 24 (nM)	102 ± 44 (nM)	185 ± 84 (nM)
ABT-737	12 ± 6 (nM)	62 ± 39 (nM)	16 ± 2 (nM)

[0815] 在表3中的数据显示,化合物150抑制所有三种癌细胞系中的所有细胞生长。

[0816] 将本发明的化合物针对Bcl-2、Bcl-xL、和Mc1-1的功能性拮抗进行测试。使用纯化线粒体、重组Bcl-2/Bcl-xL/Mc1-1蛋白、以及高亲和力BIM BH3肽的无细胞功能测定来提供化合物150作为对Bcl-2和Bcl-xL而不是Mc1-1的有力拮抗剂起作用的直接证据。这些无细胞功能测定用来测试化合物150、ABT-737、以及BAD和Noxa BH3肽的功能性拮抗。

[0817] 在20nM浓度的Bim BH3肽诱导细胞色素c和Smac蛋白从线粒体的大量释放。60nM的Bcl-2和30nM的Bcl-xL有效地抑制由20nM的Bim BH3肽诱导的细胞色素c和Smac蛋白从线粒体的释放。

[0818] 在Bcl-2功能测定中,ABT-737和化合物150剂量依赖性地并有效地拮抗Bcl-2并且恢复Bim诱导的细胞色素c和Smac蛋白从线粒体的释放。BAD BH3肽也能够以剂量依赖性方式如此进行,但Noxa BH3肽未能恢复细胞色素c和Smac的释放。

[0819] 在Bcl-xL功能测定中,化合物150和ABT-737在恢复由Bim BH3肽诱导的细胞色素c和Smac的释放中是同等有力的,但两者均比Bad BH3肽的效力低3倍。Noxa BH3肽未能拮抗Bcl-xL。

[0820] 在Mc1-1功能测定中,60nM的Mc1-1有效地抑制由20nM的BIM BH3肽诱导的细胞色素c和Smac的释放。虽然Noxa肽能以剂量依赖性方式恢复由BIM肽诱导的细胞色素c和Smac的释放,但在高达10 μ M浓度的BAD肽、ABT-737、和化合物150均不能做到如此。

[0821] 这些数据提供了化合物150、ABT-737、和BAD肽作为Bcl-2和Bcl-xL蛋白而不是Mc1-1的有力拮抗剂起作用的清楚证据。在另一方面,Nova BH3肽拮抗Mc1-1,但未能拮抗Bcl-2和Bcl-xL蛋白两者。这些功能数据与它们对这些Bcl-2蛋白的结合谱高度一致。

[0822] 还测试了经由化合物150的在H146、RS4;11、和ML-2细胞系中的凋亡/细胞死亡诱导。ABT-737作为对照被包含在测试中。

[0823] 如在台盼蓝测定中确定的,ABT-737和化合物150两者均有效地诱导H146小细胞肺癌细胞系中的细胞死亡。例如,持续24小时处理的在30nM和100nM的化合物150分别诱导了40%和>70%的H146细胞经历细胞死亡。

[0824] 使用膜联蛋白-V/碘化丙锭(PI)双重着色,通过流式细胞术,ABT-737和化合物150两者均以剂量-和时间-依赖性方式有效地诱导在ML-2AML细胞系中的凋亡,并且大约50%的ML-2细胞在用300nM的两种化合物处理持续24小时时经历凋亡。

[0825] 类似地,通过流式细胞术,借助膜联蛋白-V/PI双重染色,化合物150和ABT-737两者在RS4;11细胞系中以时间-和剂量-依赖性方式的凋亡诱导中是高度有效的。100nM和300nM的化合物150诱导30%和60%的RS4;11细胞在4小时之内经历凋亡。100nM的化合物150诱导>50%的RS4;11肿瘤细胞在16小时时间点时经历凋亡。

[0826] 在这三种癌细胞系中,当用化合物150或ABT-737进行处理时,进行蛋白质印迹分析来检查PARP和半胱天冬酶-3(两种重要的凋亡的生化标志物)的裂解。在低至100nM的浓度下在RS4;11、H146和ML-2细胞系中处理8小时的化合物150和ABT-737两者在PARP和半胱天冬酶-3的裂解的诱导中是高度有效的。

[0827] 总之,这些数据显示化合物150和ABT-737以相似的效力和动力学有效地诱导在RS4;11、H146和ML-2癌细胞系中的凋亡。

[0828] 有力的真正的Bcl-2/Bcl-xL抑制剂被预期为通过结合至细胞的Bcl-2和Bcl-xL蛋白、拮抗它们的抗凋亡功能并触发Smac和细胞色素c从线粒体的快速释放而诱导在癌细胞系中的凋亡。此外,Smac和细胞色素c的释放应当在凋亡之前发生。相应地,将化合物150针对其在RS4;11和H146细胞系中诱导细胞色素c和Smac释放的能力进行测试。发现化合物150在这两种癌细胞系中诱导细胞色素c和Smac从线粒体中快速的时间-和剂量-依赖性释放。在H146细胞系中,在300nM的化合物150在2小时之内诱导细胞色素c和Smac的强烈释放。在RS4;11细胞系中,100nM的化合物150诱导细胞色素c和Smac在30分钟之内的稳固释放。这些数据显示,经由化合物150的细胞色素c和Smac从线粒体的释放是在这些细胞系中的经由化合物150的凋亡诱导中的早期生化事件。

[0829] 为了确定对于化合物150的细胞分子靶标,设计并合成了化合物150的生物素酰化类似物(生物素-150)。在FP结合测定中,与化合物150相似,²³生物素-150以高的亲和力结合至Bcl-2和Bcl-xL蛋白,而在100μM时显示没有结合至Mcl-1,表明该生物素标签不影响化合物150与这些蛋白质的相互作用。

[0830] 使用生物素-150,进行链霉亲和素-生物素下拉实验(pull-down experiment)和竞争性测定,从而在ML-2和H146细胞溶解产物中用探针检测化合物150和ABT-737的细胞靶标。在链霉亲和素-生物素下拉实验中,生物素-150剂量依赖性地“下拉”(pull down)细胞Bcl-2和Bcl-xL蛋白而非Mcl-1。此外,在竞争性实验中,化合物150和ABT-737两者均以剂量依赖性方式阻断了细胞Bcl-2/Bcl-xL与生物素-150的相互作用。这些下拉实验提供了化合物150和ABT-737以相似的高亲和力结合至细胞Bcl-2和Bcl-xL蛋白的证据。

[0831] 测试了本发明的另外的化合物对Bcl-2、Bcl-xL、和Mcl-1的结合亲和力以及它们的细胞生长抑制作用。结果概述于下表4中。

[0832]

表 4.在基于 FP 的测定中对 Bcl-2、Bcl-xL、和 Mcl-1 蛋白的结合亲和力，以及在三种癌细胞系中的细胞生长的抑制。

化合物	结合亲和力					细胞生长抑制 (IC ₅₀ ± SD, nM)		
	Bcl-2		Bcl-xL		Mcl-1	RS4;11	H146	ML-2
	IC ₅₀ ± SD (nM)	K _i ± SD (nM)	IC ₅₀ ± SD (nM)	K _i ± SD (nM)	IC ₅₀ ± SD (μM)			
化合物 125	5 ± 1	1.1 ± 0.2	6 ± 3	1.6 ± 0.8	> 10	74 ± 44	36 ± 26	215 ± 52
化合物 178	1 ± 0.1	< 1*	6 ± 4	1.6 ± 1.0	> 10	26 ± 4	87 ± 60	124 ± 62
化合物 133	1 ± 0.2	< 1*	5 ± 1	1.3 ± 0.3	> 10	87 ± 19	38 ± 22	160 ± 53
化合物 168	99 ± 5	25 ± 2	11 ± 6	3 ± 1	> 10	3373 ± 1663	3944 ± 1681	3014 ± 703
化合物 185	2.2 ± 1.6	< 1*	5 ± 4	1.3 ± 1.0	> 10	81 ± 7	177 ± 73	550 ± 204
化合物 186	14 ± 3	3.4 ± 0.6	6 ± 3	1.6 ± 0.8	> 10	493 ± 64	430 ± 207	1088 ± 562
化合物 187	2 ± 1	< 1*	5 ± 2	1.3 ± 0.6	> 10	99 ± 28	181 ± 61	225 ± 49
化合物 168	2 ± 1	< 1*	3 ± 0.4	< 1*	> 5	115 ± 27	152 ± 63	330 ± 188
化合物 124	14 ± 2	3 ± 0.6	5 ± 1	1 ± 0.2	> 10	89 ± 30	178 ± 65	382 ± 138

[0833] *化合物基于其IC₅₀值而言比示踪物更有力，并且K_i是估计值。

[0834] 测试了化合物150、133、和169它们在重症联合免疫缺陷(SCID)小鼠中的毒性。将荷异种移植瘤的SCID小鼠用媒介物对照、或单一剂量的化合物进行处理，并且在不同的时间点将肿瘤移除，用于PARP(CL-PARP)和半胱天冬酶-3(CL Cas-3)的裂解的蛋白质印迹分析。

[0835] 数据显示，经静脉内(IV)用化合物150或130以25mg/kg或用化合物169以50mg/kg每日一次、一周五次持续2周地处理的雌性SCID小鼠没有遭受或遭受极小的体重减轻或其他毒性症状。较高剂量(对于化合物150和化合物133为50mg/kg，而对于化合物169为75mg/kg)引起SCID小鼠的体重减轻。这些实验确立了最大耐受剂量(MTD)。

[0836] 测试了化合物150和169以它们的MTD在SCID小鼠的RS4;11或H146异种移植瘤中诱导凋亡的能力。在这些实验中，允许RS4;11或H146肿瘤在雌性SCID小鼠中生长至200-300mm³。将单一剂量的化合物给予至动物，并且针对PARP和半胱天冬酶-3的裂解将肿瘤组

织进行分析。

[0837] 在RS4;11和H146模型两者中,化合物169在诱导肿瘤组织中的PARP和半胱天冬酶-3的裂解中具有强烈的作用。例如,单一剂量的化合物169以50mg/kg IV在3小时和6小时时间点时诱导在H146异种移植瘤组织两者中的PARP和半胱天冬酶-3的裂解。这些数据表明化合物169体内诱导了稳健的在异种移植瘤中的凋亡。

[0838] 还测试了化合物169在H146异种移植瘤模型中的抗肿瘤活性。化合物169显示了显著的抗肿瘤活性,同时在整个实验过程中在小鼠中引起极小的($<3\%$)重量减轻并且没有其他毒性症状。在处理结束时(39天),化合物169以100%抑制了肿瘤生长($p<0.0001$, t检验)。通过化合物169实现的强的抗肿瘤活性也是持久的。在第53天,在停止处理2周后,相对于媒介物处理的肿瘤,化合物169仍然以79%抑制肿瘤生长($p=0.0001$, t检验)。这个初步的体内效力实验提供了化合物169在H146异种移植瘤模型中有效地抑制肿瘤生长同时未引起动物中的毒性的证据。

[0839] 参考文献

- [0840] 1.D.Hanahan D(D.哈纳汉D),等人,Cell(《细胞》)2000;100:57-70。
- [0841] 2.S.W.Lowe(S.W.洛伊),等人,Carcinogenesis(《致癌作用》)2000,21,485-495。
- [0842] 3.C.B.Thompson(C.B.汤普逊),Science(《科学》)1995,267,1456-1462。
- [0843] 4.JC.Reed(JC.里德),Nat Rev Drug Discov(《自然评论:药物发现》)2002;1:111-121。
- [0844] 5.D.W.Nicholson(D.W.尼科尔森),Nature(《自然》)2000,407,810-816。
- [0845] 6.DT Chao(DT朝),等人,Annu Rev Immunol(《免疫学年度评论》)1998;16:395-419。
- [0846] 7.JC Reed(JC里德),Advances in Pharmacology(《药理学进展》)1997;41:501-553。
- [0847] 8.JC Reed(JC里德),等人J Cell Biochem(《细胞生物化学杂志》)1996;60:23-32。
- [0848] 9.AJ Minn(AJ米恩),等人,Advances in Immunology(《免疫学进展》)1998;70:245-279。
- [0849] 10.JM Adams(JM亚当斯),等人,Science(《科学》)1998;281:1322-1326。
- [0850] 11.A.Ziegler(A.齐格勒),等人,J Natl Cancer Inst(《国立癌症研究所杂志》)1997;89:1027-1036。
- [0851] 12.U.Zangemeister-Wittke(U.灿格迈斯特-威特基),等人,Br.J.Cancer(《英国癌症杂志》)1998;78:1035-1042。
- [0852] 13.B.Jansen(B.詹森),等人,Nature Medicine(《自然药物》)1998;4:232-234。
- [0853] 14.U.Zangemeister-Wittke(U.灿格迈斯特-威特基),等人,Br.J.Cancer(《英国癌症杂志》)1998;78:1035-1042。
- [0854] 15.O.Gautschi(O.高奇),等人,J Natl Cancer Inst(《国立癌症研究所杂志》)2001;93:463-471。
- [0855] 16.M.Strasberg Rieber M(M.斯特拉斯伯格里伯M),等人,Clin Cancer Res(《临床癌症研究》)2001;7:1446-1451。

- [0856] 17.S.Hopkins-Donaldson(S.霍普金斯-唐纳森),等人,Int J Cancer(《国际癌症杂志》)2003;106:160-166。
- [0857] 18.G.Wang(G.王),等人,Proc Natl Acad Sci USA(《美国国家科学院院刊》)2000;97:7124-7129。
- [0858] 19.A.Degterev(A.杰格捷列夫),等人,Nat Cell Biol(《自然-细胞生物学》)2001;3:173-182。
- [0859] 20.SP Tzung(SP宗),等人,Nat Cell Biol(《自然-细胞生物学》)2001;3:183-191。
- [0860] 21.IJ Enyedy(IJ埃涅迪),等人,J Med Chem(《医用化学杂志》)2001;44:4313-4324。
- [0861] 22.O.Kutzki等人,J Am Chem Soc(《美国化学会会志》)2002;124:11838-11839。
- [0862] 23.G.Wang(G.王),等人,J Med Chem(《医用化学杂志》)2006;49:6139-6142。
- [0863] 24.G.Tang(G.唐),等人,J Med Chem.(《医用化学杂志》)2007年4月19日;50(8):1723-6。
- [0864] 25.G.Tang(G.唐),等人,J Med Chem(《医用化学杂志》)2007;50(14):3163-6。
- [0865] 26.T.Oltersdorf(T.奥尔特斯多夫),等人,Nature(《自然》)2005,435(7042):677-81。
- [0866] 27.MD Wendt(MD文特),等人,J Med Chem(《医用化学杂志》)2006,49(3):1165-81。
- [0867] 28.AM Petros(AM彼特罗斯),等人,J Med Chem.(《医用化学杂志》)2006,49(2):656-63。
- [0868] 29.CM Park(CM帕克),等人,J Am Chem Soc.(《美国化学会会志》)2006年12月20日;128(50):16206-12。
- [0869] 30.AR Shoemaker(AR舒梅克),等人,Cancer Res.(《癌症研究》)2006,66(17):8731-9。
- [0870] 31.M.Bruncko等人,J Med Chem.(《医用化学杂志》)2007,50(4):641-62。
- [0871] 32.CM Park(CM帕克),等人,J Med Chem.(《医用化学杂志》)2008,51(21):6902-15。
- [0872] 33.AR Shoemaker(AR舒梅克),等人,Clin Cancer Res.(《临床癌症研究》)2008年6月1日;14(11):3268-77。
- [0873] 34.C.Tse(C.谢),等人,CancerRes.(《癌症研究》)2008年5月1日;68(9):3421-8。
- [0874] 35.M.Vogler(M.沃格勒),等人,Cell Death Differ.(《细胞死亡与分化》)2009年3月;16(3):360-7。
- [0875] 36.TN Chonghaile等人,Oncogene.(《癌基因》)2008;27增刊1:S149-57。
- [0876] 37.MH Kang(MH康),等人,Clin Cancer Res.(《临床癌症研究》)2009年2月15日;15(4):1126-32。
- [0877] 38.Sw Muchmore(Sw马奇莫尔),等人,Nature(《自然》)1996;381:335-341。
- [0878] 39.M.Aritomi等人,J Biol Chem(《生物化学杂志》)1997;272.:27886-27892。
- [0879] 40.M.Sattler(M.萨特勒),等人,Science(《科学》)1997;275.:983-986。

- [0880] 41.AM Petros(AM彼特罗斯),等人,Protein Sci(《蛋白质科学》)2000;9:2528-2534。
- [0881] 42.AM Petros(AM彼特罗斯),等人,Proc Natl Acad Sci USA(《美国国家科学院院刊》)2001;98:3012-3017。
- [0882] 43.X Liu(X刘),等人Immunity.(《免疫学》)2003年9月;19(3):341-52。
- [0883] 44.EF Lee(EF李),等人,Cell Death Differ.(《细胞死亡与分化》)2007年9月;14(9):1711-3.(PDB ID:2YXJ)。
- [0884] 45.<http://www.clinicaltrials.gov/>
- [0885] 46.SK Tahir SK(SK塔希尔SK),等人,Cancer Res.(《癌症研究》)2007;67(3):1176-83。
- [0886] 47.VDG Moore等人,JClin Invest.(《临床研究杂志》)2007;117:112-121。
- [0887] 48.M.Vogler(M.沃格勒),等人,Cell Death Differ.(《细胞死亡与分化》)2008;15:820-830。
- [0888] 49.M.Vogler(M.沃格勒),等人,Blood.(《血液》)2009;113:1710-1722。