



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109897038 B

(45) 授权公告日 2022.04.05

(21) 申请号 201910261444.3

R.曼泰 T.M.汉森

(22) 申请日 2010.05.26

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
72001

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 109897038 A

代理人 王颖煜 万雪松

(43) 申请公布日 2019.06.18

(51) Int.Cl.

(30) 优先权数据

C07D 471/04 (2006.01)

61/181203 2009.05.26 US

A61K 31/496 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

A61P 35/00 (2006.01)

201080023068.1 2010.05.26

A61P 35/02 (2006.01)

(73) 专利权人 艾伯维爱尔兰有限公司

(56) 对比文件

地址 百慕大汉密尔顿

CN 1665802 A, 2005.09.07

(72) 发明人 M.布伦科 丁宏 G.多赫蒂

CN 1906183 A, 2007.01.31

S.埃尔莫尔 L.哈斯沃尔德

US 2007/0072860 A1, 2007.03.29

L.赫克萨尔默 A.R.昆策 宋晓宏

CN 101175738 A, 2008.05.07

A.J.索尔斯 G.萨利文 陶志福

审查员 肖宇彦

G.T.王 王乐 王锡禄 M.温德特

权利要求书1页 说明书440页

(54) 发明名称

用于治疗癌症和免疫和自身免疫疾病的细胞程序死亡诱导药剂

(57) 摘要

本发明涉及用于治疗癌症和免疫和自身免疫疾病的细胞程序死亡诱导药剂。具体地,本发明涉及抑制Bcl-2抗凋亡蛋白的活性的化合物、含有该化合物的组合物和治疗疾病的方法,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达。

1. 包含赋形剂和4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺的组合物在制备用于治疗如下疾病的药物中的用途:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性白血病、滤泡性淋巴瘤、T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌。

2. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗膀胱癌。
3. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗脑癌。
4. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗乳腺癌。
5. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗骨髓癌。
6. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗宫颈癌。
7. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗慢性淋巴细胞性白血病。
8. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗结肠直肠癌。
9. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗食道癌。
10. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗肝细胞癌。
11. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗原始淋巴细胞性白血病。
12. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗滤泡性淋巴瘤。
13. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤。
14. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗黑素瘤。
15. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗粒细胞性白血病。
16. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗骨髓瘤。
17. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗口腔癌。
18. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗卵巢癌。
19. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗非小细胞肺癌。
20. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗前列腺癌。
21. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗小细胞肺癌。
22. 权利要求1所述的用途,其中所述药物用于治疗脾癌。

用于治疗癌症和免疫和自身免疫疾病的细胞程序死亡诱导 药剂

[0001] 本申请是申请号为“201510215766.6”，发明名称为“用于治疗癌症和免疫和自身免疫疾病的细胞程序死亡诱导药剂”的发明专利申请的分案申请。

[0002] 本申请要求美国临时专利申请系列61/181203 (2009年5月26日申请) 的权益，本文结合其全部作为参考。

技术领域

[0003] 本发明涉及抑制Bcl-2抗凋亡蛋白的活性的化合物、含有该化合物的组合物和治疗疾病的方法，在该疾病期间，抗凋亡Bcl-2蛋白被表达。

背景技术

[0004] 抗凋亡Bcl-2蛋白与许多疾病有关。因此，在治疗领域需要可抑制抗凋亡Bcl-2蛋白的活性的化合物。

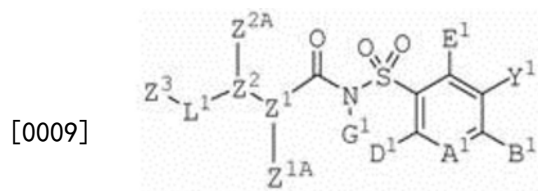
[0005] 在各种癌症和免疫系统的病症中，Bcl-2蛋白的超表达与对化疗的耐受性、临床结果、疾病发展、总体预后 (overall prognosis) 或其组合有关。

[0006] Bcl-2蛋白在膀胱癌、脑癌症、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性 (lymphoblastic) 白血病、滤泡性淋巴瘤，T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌等中的参与描述在共同拥有的PCT US 2004/36770 (公开为W0 2005/049593) 和PCT US 2004/37911 (公开为W0 2005/024636) 中。

[0007] Bcl-2蛋白在免疫和自身免疫疾病中的参与描述在下列中：Current Allergy and Asthma Reports 2003, 3, 378-384; British Journal of Haematology 2000, 110 (3), 584-90; Blood 2000, 95 (4), 1283-92; 和New England Journal of Medicine 2004, 351 (14), 1409-1418。Bcl-2蛋白与关节炎的相关性公开在共同拥有的美国临时专利申请系列60/988,479中。Bcl-2蛋白在骨髓移植排斥中的参与公开在共同拥有的美国专利申请系列11/941,196中。

发明内容

[0008] 因此，本发明的一个实施方案涉及化合物或其治疗可接受的盐，其用作抗凋亡Bcl-2蛋白的抑制剂，该化合物具有式(I)，



(I),

[0010] 其中，

[0011] A^1 是N或C(A^2)；

[0012] A^2 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0013] B^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0014] D^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0015] E^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；和

[0016] Y^1 是H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, $C(O)OR^{17}$, SR^{17} , SO_2R^{17} , NH_2 , NHR^{17} , $N(R^{17})_2$, $NHC(O)R^{17}$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{17}$, $C(O)N(R^{17})_2$, $NHS(O)R^{17}$ 或 $NHSO_2R^{17}$ ；或者

[0017] E^1 和 Y^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘(naphthylene),杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃；和

[0018] A^2 、 B^1 和 D^1 是独立选择的H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；或者

[0019] Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃；和

[0020] A^2 、 D^1 和 E^1 是独立选择的 H 、 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NR^1C(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NR^1C(O)OR^1$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^1$ 、 $NHC(O)N(R^1)_2$ 、 $NR^1C(O)NHR^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NR^1SO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(R^1)_2$ 、 $NR^1SO_2NHR^1$ 、 $NR^1SO_2N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHNOH$ 、 $C(O)NHNOR^1$ 、 $C(O)NHSO_2R^1$ 、 $C(NH)NH_2$ 、 $C(NH)NHR^1$ 、 $C(NH)N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(CH_3)R^1$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 $C(O)H$ 、 $CHNOH$ 、 $CH(NOCH_3)$ 、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；或者

[0021] A^2 和 B^1 ，与它们所连接到的原子一起，是苯、萘、杂芳烃环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；和

[0022] D^1 、 E^1 和 Y^1 是独立选择的 H 、 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NR^1C(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NR^1C(O)OR^1$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^1$ 、 $NHC(O)N(R^1)_2$ 、 $NR^1C(O)NHR^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NR^1SO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(R^1)_2$ 、 $NR^1SO_2NHR^1$ 、 $NR^1SO_2N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHNOH$ 、 $C(O)NHNOR^1$ 、 $C(O)NHSO_2R^1$ 、 $C(NH)NH_2$ 、 $C(NH)NHR^1$ 、 $C(NH)N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(CH_3)R^1$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 $C(O)H$ 、 $CHNOH$ 、 $CH(NOCH_3)$ 、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；或者

[0023] A^2 和 D^1 ，与它们所连接到的原子一起，是苯、萘、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；和

[0024] B^1 、 E^1 和 Y^1 是独立选择的 H 、 R^1 、 OR^1 、 SR^1 、 $S(O)R^1$ 、 SO_2R^1 、 $C(O)R^1$ 、 $C(O)OR^1$ 、 $OC(O)R^1$ 、 NHR^1 、 $N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHR^1$ 、 $C(O)N(R^1)_2$ 、 $NHC(O)R^1$ 、 $NR^1C(O)R^1$ 、 $NHC(O)OR^1$ 、 $NR^1C(O)OR^1$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^1$ 、 $NHC(O)N(R^1)_2$ 、 $NR^1C(O)NHR^1$ 、 $NR^1C(O)N(R^1)_2$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^1 、 $SO_2N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2R^1$ 、 $NR^1SO_2R^1$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(R^1)_2$ 、 $NR^1SO_2NHR^1$ 、 $NR^1SO_2N(R^1)_2$ 、 $C(O)NHNOH$ 、 $C(O)NHNOR^1$ 、 $C(O)NHSO_2R^1$ 、 $C(NH)NH_2$ 、 $C(NH)NHR^1$ 、 $C(NH)N(R^1)_2$ 、 $NHSO_2NHR^1$ 、 $NHSO_2N(CH_3)R^1$ 、 $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 OH 、 $C(O)H$ 、 $CHNOH$ 、 $CH(NOCH_3)$ 、 CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0025] G^1 是 H 或 $C(O)OR$ ；

[0026] R 是烷基；

[0027] R^1 是 R^2 、 R^3 、 R^4 或 R^5 ；

[0028] R^{1A} 是环烷基、环烯基或环炔基；

[0029] R^2 是苯基，其是未稠合的或与 R^{2A} 稠合； R^{2A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0030] R^3 是杂芳基，其是未稠合的或与 R^{3A} 稠合； R^{3A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0031] R^4 是环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{4A} 稠合； R^{4A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0032] R^5 是烷基、烯基或炔基，其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代： R^6 、 $NC(R^{6A})(R^{6B})$ 、 R^7 、 OR^7 、 SR^7 、 $S(O)R^7$ 、 SO_2R^7 、 NHR^7 、 $N(R^7)_2$ 、 $C(O)R^7$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHR^7$ 、 $C(O)N(R^7)_2$ 、 $NHC(O)R^7$ 、 $NR^7C(O)R^7$ 、 $NHSO_2R^7$ 、 $NHC(O)OR^7$ 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHR^7 、 $SO_2N(R^7)_2$ 、 $NHC(O)NH_2$ 、 $NHC(O)NHR^7$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$ 、 $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH$

$(\text{CH}_3)\text{NHR}^7, \text{OH}, (\text{O}), \text{C}(\text{O})\text{OH}, \text{N}_3, \text{CN}, \text{NH}_2, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I ;

[0033] R^6 是 $\text{C}_2\text{-C}_5$ -螺烷基, 其每个是未取代的或被 $\text{OH}, (\text{O}), \text{N}_3, \text{CN}, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NH}_2, \text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 所取代;

[0034] R^{6A} 和 R^{6B} 是独立选择的烷基, 或者与它们所连接到的 N 一起, 是 R^{6C} ;

[0035] R^{6C} 是氮丙啶-1-基, 氮杂环丁烷-1-基, 吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 其每个具有一个未被替代或被 $\text{O}, \text{C}(\text{O}), \text{CNOH}, \text{CNOCH}_3, \text{S}, \text{S}(\text{O}), \text{SO}_2$ 或 NH 替代的 CH_2 部分;

[0036] R^7 是 $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ 或 R^{11} ;

[0037] R^8 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{8A} 稠合; R^{8A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0038] R^9 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{9A} 稠合; R^{9A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0039] R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合; R^{10A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0040] R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $\text{R}^{12}, \text{OR}^{12}, \text{SR}^{12}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{SO}_2\text{R}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{CO}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NH}_2, \text{NHR}^{12}, \text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}, \text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{NHOH}, \text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}, \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{NHR}^{12}, \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{H}, \text{C}(\text{O})\text{OH}, \text{C}(\text{N})\text{NH}_2, \text{C}(\text{N})\text{NHR}^{12}, \text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{CNOH}, \text{CNOCH}_3, \text{OH}, (\text{O}), \text{CN}, \text{N}_3, \text{NO}_2, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{OCF}_3, \text{OCF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I ;

[0041] R^{12} 是 $\text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}$ 或 R^{16} ;

[0042] R^{13} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{13A} 稠合; R^{13A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0043] R^{14} 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{14A} 稠合; R^{14A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0044] R^{15} 是环烷烃, 环烯烃, 杂环烷烃或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{15A} 稠合; R^{15A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0045] R^{16} 是烷基, 烯基或炔基;

[0046] R^{17} 是 $\text{R}^{18}, \text{R}^{19}, \text{R}^{20}$ 或 R^{21} ;

[0047] R^{18} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{18A} 稠合; R^{18A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0048] R^{19} 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{19A} 稠合; R^{19A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0049] R^{20} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{20A} 稠合; R^{20A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0050] R^{21} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $\text{R}^{22}, \text{OR}^{22}, \text{SR}^{22}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{SO}_2\text{R}^{22}, \text{C}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{CO}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{OC}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{OC}(\text{O})\text{OR}^{22}, \text{NH}_2, \text{NHR}^{22}, \text{N}(\text{R}^{22})_2, \text{NHC}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{R}^{22}, \text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{22}, \text{NR}^{22}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{22}, \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{22}, \text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{22}, \text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{22}, \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2, \text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{22}, \text{NR}^{22}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{22})_2, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})$

NHR^{22} , $\text{C(O)N(R}^{22})_2$, C(O)NHOH , C(O)NHOR^{22} , $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{22}$, $\text{C(O)NR}^{22}\text{SO}_2\text{R}^{22}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{22}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{22})_2$, C(O)H , C(O)OH , C(N)NH_2 , C(N)NHR^{22} , $\text{C(N)N(R}^{22})_2$, CNOH , CNOCH_3 , OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0051] R^{22} 是 R^{23} , R^{24} 或 R^{25} ;

[0052] R^{23} 是苯基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{23\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{23\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0053] R^{24} 是杂芳烃, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{24\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{24\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0054] R^{25} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 $\text{R}^{25\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{25\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0055] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ;

[0056] Z^2 是 R^{28} , R^{29} 或 R^{30} ;

[0057] $\text{Z}^{1\text{A}}$ 和 $\text{Z}^{2\text{A}}$ 两者都不存在或合起来形成 CH_2 , CH_2CH_2 或 $\text{Z}^{12\text{A}}$;

[0058] $\text{Z}^{12\text{A}}$ 是 C_2 - C_6 -亚烷基, 其具有一或两个被 NH , $\text{N(CH}_3)$, S , S(O) 或 SO_2 替代的 CH_2 部分;

[0059] L^1 是一个 R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , S(O)R^{37} , SO_2R^{37} , C(O)R^{37} , CO(O)R^{37} , OC(O)R^{37} , OC(O)OR^{37} , NHR^{37} , C(O)NH , C(O)NR^{37} , C(O)NHOR^{37} , $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{37}$, SO_2NH , $\text{SO}_2\text{NHR}^{37}$, C(N)NH , C(N)NHR^{37} ;

[0060] R^{26} 是亚苯基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{26\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{26\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0061] R^{27} 是亚杂芳基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{27\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{27\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0062] R^{28} 是亚苯基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{28\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{28\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0063] R^{29} 是亚杂芳基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{29\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{29\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0064] R^{30} 是亚环烷基, 亚环烯基, 杂亚环烷基或杂亚环烯基, 其每个是未稠合的或与 $\text{R}^{30\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{30\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0065] R^{37} 是键或 $\text{R}^{37\text{A}}$;

[0066] $\text{R}^{37\text{A}}$ 是亚烷基, 亚烯基或亚炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $\text{R}^{37\text{B}}$, $\text{OR}^{37\text{B}}$, $\text{SR}^{37\text{B}}$, $\text{S(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{SO}_2\text{R}^{37\text{B}}$, $\text{C(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{CO(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{OC(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{OC(O)OR}^{37\text{B}}$, NH_2 , $\text{NHR}^{37\text{B}}$, $\text{N(R}^{37\text{B}})_2$, $\text{NHC(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{NR}^{37\text{B}}\text{C(O)R}^{37\text{B}}$, $\text{NHS(O)}_2\text{R}^{37\text{B}}$, $\text{NR}^{37\text{B}}\text{S(O)}_2\text{R}^{37\text{B}}$, $\text{NHC(O)OR}^{37\text{B}}$, $\text{NR}^{37\text{B}}\text{C(O)OR}^{37\text{B}}$, NHC(O)NH_2 , $\text{NHC(O)NHR}^{37\text{B}}$, $\text{NHC(O)N(R}^{37\text{B}})_2$, $\text{NR}^{37\text{B}}\text{C(O)NHR}^{37\text{B}}$, $\text{NR}^{37\text{B}}\text{C(O)N(R}^{37\text{B}})_2$, C(O)NH_2 , $\text{C(O)NHR}^{37\text{B}}$, $\text{C(O)N(R}^{37\text{B}})_2$, C(O)NHOH , $\text{C(O)NHOR}^{37\text{B}}$, $\text{C(O)NHSO}_2\text{R}^{37\text{B}}$, $\text{C(O)NR}^{37\text{B}}\text{SO}_2\text{R}^{37\text{B}}$, SO_2NH_2 , $\text{SO}_2\text{NHR}^{37\text{B}}$, $\text{SO}_2\text{N(R}^{37\text{B}})_2$, C(O)H , C(O)OH , C(N)NH_2 , $\text{C(N)NHR}^{37\text{B}}$, $\text{C(N)N(R}^{37\text{B}})_2$, CNOH , CNOCH_3 , OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 和 I ;

[0067] $\text{R}^{37\text{B}}$ 是烷基, 烯基, 炔基或 $\text{R}^{37\text{C}}$;

[0068] $\text{R}^{37\text{C}}$ 是苯基, 杂芳基, 环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基;

[0069] Z^3 是 R^{38} , R^{39} 或 R^{40} ;

[0070] R^{38} 是苯基, 其是未稠合的或与 $\text{R}^{38\text{A}}$ 稠合; $\text{R}^{38\text{A}}$ 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0071] R^{39} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{39A} 稠合; R^{39A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0072] R^{40} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{40A} 稠合; R^{40A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0073] 其中 R^{26} 和 R^{27} 代表的部分被下列的取代基取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 不存在)或进一步取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 存在): R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ 或 $C(N)(R^{41})_2$;

[0074] R^{41} 是杂芳基,其与 R^{43A} 稠合; R^{43A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基,其是未稠合的或与苯、杂芳烃或 R^{43B} 稠合; R^{43B} 是环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯基;

[0075] 其中用 E^1 和 Y^1 一起, Y^1 和 B^1 一起, A^2 和 B^1 一起, A^2 和 D^1 一起, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} 和 R^{40A} 表示的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0076] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;

[0077] R^{57} 是 R^{58} , R^{59} , R^{60} 或 R^{61} ;

[0078] R^{58} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{58A} 稠合; R^{58A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0079] R^{59} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{59A} 稠合; R^{59A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0080] R^{60} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{60A} 稠合; R^{60A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0081] R^{61} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0082] R^{62} 是 R^{63} , R^{64} , R^{65} 或 R^{66} ;

[0083] R^{63} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{63A} 稠合; R^{63A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷

烃或杂环烯烃；

[0084] R^{64} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{64A} 稠合; R^{64A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0085] R^{65} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{65A} 稠合; R^{65A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0086] R^{66} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0087] R^{67} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基；

[0088] 其中用 R^{57A} 、 R^{58} 、 R^{59} 、 R^{60} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 和 R^{67} 代表的环状部分是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0089] R^{68} 是 R^{69} , R^{70} , R^{71} 或 R^{72} ；

[0090] R^{69} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{69A} 稠合; R^{69A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0091] R^{70} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{70A} 稠合; R^{70A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0092] R^{71} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{71A} 稠合; R^{71A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

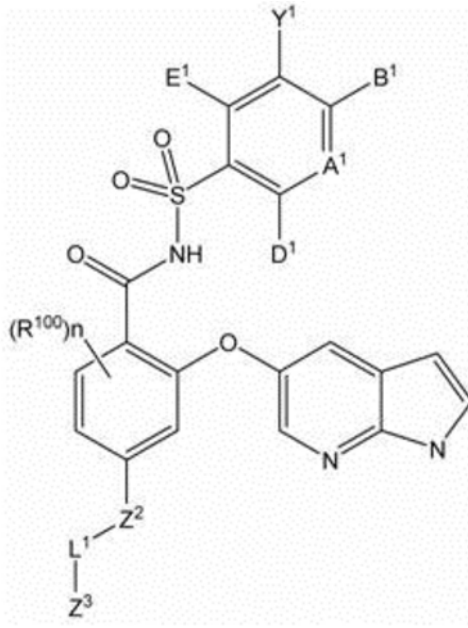
[0093] R^{72} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0094] R^{73} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基；和其中用 R^{69} , R^{70} 和 R^{71} 代表的部分是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I 。

[0095] 本发明的另一实施方案涉及具有式(II)的化合物或其治疗可接受的盐,其用作抗

凋亡Bcl-2蛋白的抑制剂，

[0096]



(II),

[0097] R^{100} 是如对 R^{26} 的取代基所描述的这样的基团；

[0098] n 是 0, 1, 2 或 3；

[0099] A^1 是 N 或 C (A^2)；

[0100] A^2 是 H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0101] B^1 是 H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0102] D^1 是 H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0103] E^1 是 H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$ ；

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

[0104] Y^1 是 $H, CN, NO_2, C(O)OH, F, Cl, Br, I, CF_3, OCF_3, CF_2CF_3, OCF_2CF_3, R^{17}, OR^{17}, C(O)R^{17}, C(O)OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}, NH_2, NHR^{17}, N(R^{17})_2, NHC(O)R^{17}, C(O)NH_2, C(O)NHR^{17}, C(O)N(R^{17})_2, NHS(O)R^{17}$ 或 $NHSO_2R^{17}$;或

[0105] E^1 和 Y^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0106] A^2, B^1 和 D^1 是独立选择的 $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;或

[0107] Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0108] A^2, D^1 和 E^1 是独立选择的 $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;或

[0109] A^2 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0110] D^1, E^1 和 Y^1 是独立选择的 $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2, NHSO_2R^1, NR^1SO_2R^1, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(R^1)_2, NR^1SO_2NHR^1, NR^1SO_2N(R^1)_2, C(O)NHOH, C(O)NHNOR^1, C(O)NHSO_2R^1, C(NH)NH_2, C(NH)NHR^1, C(NH)N(R^1)_2, NHSO_2NHR^1, NHSO_2N(CH_3)R^1, N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1, F, Cl, Br, I, CN, NO_2, N_3, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH_3), CF_3, C(O)OH, C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;或

[0111] A^2 和 D^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0112] B^1, E^1 和 Y^1 是独立选择的 $H, R^1, OR^1, SR^1, S(O)R^1, SO_2R^1, C(O)R^1, C(O)OR^1, OC(O)R^1, NHR^1, N(R^1)_2, C(O)NHR^1, C(O)N(R^1)_2, NHC(O)R^1, NR^1C(O)R^1, NHC(O)OR^1, NR^1C(O)OR^1, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^1, NHC(O)N(R^1)_2, NR^1C(O)NHR^1, NR^1C(O)N(R^1)_2, SO_2NH_2, SO_2NHR^1, SO_2N(R^1)_2,$

$\text{NHSO}_2\text{R}^1, \text{NR}^1\text{SO}_2\text{R}^1, \text{NHSO}_2\text{NHR}^1, \text{NHSO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2, \text{NR}^1\text{SO}_2\text{NHR}^1, \text{NR}^1\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^1)_2, \text{C}(\text{O})\text{NHNOH}, \text{C}(\text{O})\text{NHNOR}^1, \text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^1, \text{C}(\text{NH})\text{NH}_2, \text{C}(\text{NH})\text{NHR}^1, \text{C}(\text{NH})\text{N}(\text{R}^1)_2\text{NHSO}_2\text{NHR}^1, \text{NHSO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1, \text{N}(\text{CH}_3)\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)\text{R}^1, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{CN}, \text{NO}_2, \text{N}_3, \text{OH}, \text{C}(\text{O})\text{H}, \text{CHNOH}, \text{CH}(\text{NOCH}_3), \text{CF}_3, \text{C}(\text{O})\text{OH}, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 或 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{1A}$;

[0113] R^1 是 $\text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 或 R^5 ;

[0114] R^{1A} 是环烷基, 环烯基或环炔基;

[0115] R^2 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{2A} 稠合; R^{2A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0116] R^3 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{3A} 稠合; R^{3A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0117] R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{4A} 稠合; R^{4A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0118] R^5 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $\text{R}^6, \text{NC}(\text{R}^{6A})(\text{R}^{6B}), \text{R}^7, \text{OR}^7, \text{SR}^7, \text{S}(\text{O})\text{R}^7, \text{SO}_2\text{R}^7, \text{NHR}^7, \text{N}(\text{R}^7)_2, \text{C}(\text{O})\text{R}^7, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})\text{NHR}^7, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^7)_2, \text{NHC}(\text{O})\text{R}^7, \text{NR}^7\text{C}(\text{O})\text{R}^7, \text{NHSO}_2\text{R}^7, \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^7, \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{NHR}^7, \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^7)_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^7, \text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHC}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NHR}^7, \text{OH}, (\text{O}), \text{C}(\text{O})\text{OH}, \text{N}_3, \text{CN}, \text{NH}_2, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I ;

[0119] R^6 是 C_2-C_5 -螺烷基, 其每个是未取代的或被 $\text{OH}, (\text{O}), \text{N}_3, \text{CN}, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}, \text{NH}_2, \text{NH}(\text{CH}_3)$ 或 $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 取代;

[0120] R^{6A} 和 R^{6B} 是独立选择的烷基, 或者与它们所连接到的 N 一起, 是 R^{6C} ;

[0121] R^{6C} 是氮丙啶-1-基、氮杂环丁烷-1-基、吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 每个具有一个未被替代的或被 $\text{O}, \text{C}(\text{O}), \text{CNOH}, \text{CNOCH}_3, \text{S}, \text{S}(\text{O}), \text{SO}_2$ 或 NH 替代的 CH_2 部分;

[0122] R^7 是 $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ 或 R^{11} ;

[0123] R^8 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{8A} 稠合; R^{8A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0124] R^9 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{9A} 稠合; R^{9A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0125] R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合; R^{10A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0126] R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $\text{R}^{12}, \text{OR}^{12}, \text{SR}^{12}, \text{S}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{SO}_2\text{R}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{CO}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{OC}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{OC}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NH}_2, \text{NHR}^{12}, \text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{NHC}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{12}, \text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{12}, \text{NR}^{12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{NH}_2, \text{NHC}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{NHC}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{NR}^{12}\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{NH}_2, \text{C}(\text{O})\text{NHR}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{NHOH}, \text{C}(\text{O})\text{NHOR}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{NHSO}_2\text{R}^{12}, \text{C}(\text{O})\text{NR}^{12}\text{SO}_2\text{R}^{12}, \text{SO}_2\text{NH}_2, \text{SO}_2\text{NHR}^{12}, \text{SO}_2\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{C}(\text{O})\text{H}, \text{C}(\text{O})\text{OH}, \text{C}(\text{N})\text{NH}_2, \text{C}(\text{N})\text{NHR}^{12}, \text{C}(\text{N})\text{N}(\text{R}^{12})_2, \text{CNOH}, \text{CNOCH}_3, \text{OH}, (\text{O}), \text{CN}, \text{N}_3, \text{NO}_2, \text{CF}_3, \text{CF}_2\text{CF}_3, \text{OCF}_3, \text{OCF}_2\text{CF}_3, \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}$ 或 I ;

[0127] R^{12} 是 $\text{R}^{13}, \text{R}^{14}, \text{R}^{15}$ 或 R^{16} ;

[0128] R^{13} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{13A} 稠合; R^{13A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0129] R^{14} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{14A} 稠合; R^{14A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0130] R^{15} 是环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃,其每个是未稠合的或与 R^{15A} 稠合; R^{15A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0131] R^{16} 是烷基,烯基或炔基;

[0132] R^{17} 是 R^{18} , R^{19} , R^{20} 或 R^{21} ;

[0133] R^{18} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{18A} 稠合; R^{18A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0134] R^{19} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{19A} 稠合; R^{19A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0135] R^{20} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{20A} 稠合; R^{20A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0136] R^{21} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0137] R^{22} 是 R^{23} , R^{24} 或 R^{25} ;

[0138] R^{23} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{23A} 稠合; R^{23A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0139] R^{24} 是杂芳烃,其是未稠合的或与 R^{24A} 稠合; R^{24A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0140] R^{25} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{25A} 稠合; R^{25A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0141] Z^2 是 R^{28} , R^{29} 或 R^{30} ;

[0142] L^1 是一个 R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$;

[0143] R^{28} 是亚苯基,其是未稠合的或与 R^{28A} 稠合; R^{28A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0144] R^{29} 是亚杂芳基,其是未稠合的或与 R^{29A} 稠合; R^{29A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0145] R^{30} 是亚环烷基,亚环烯基,杂亚环烷基或杂亚环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{30A} 稠合; R^{30A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0146] R^{37} 是键或 R^{37A} ;

[0147] R^{37A} 是亚烷基,亚烯基或亚炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基取代: R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, NHC

(O) OR^{37B}, NR^{37B}C(O) OR^{37B}, NHC(O) NH₂, NHC(O) NHR^{37B}, NHC(O) N(R^{37B})₂, NR^{37B}C(O) NHR^{37B}, NR^{37B}C(O) N(R^{37B})₂, C(O) NH₂, C(O) NHR^{37B}, C(O) N(R^{37B})₂, C(O) NHOH, C(O) NHOR^{37B}, C(O) NHSO₂R^{37B}, C(O) NR^{37B}SO₂R^{37B}, SO₂NH₂, SO₂NHR^{37B}, SO₂N(R^{37B})₂, C(O) H, C(O) OH, C(N) NH₂, C(N) NHR^{37B}, C(N) N(R^{37B})₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br 和 I;

[0148] R^{37B}是烷基, 烯基, 炔基或R^{37C};

[0149] R^{37C}是苯基, 杂芳基, 环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基;

[0150] Z³是R³⁸, R³⁹或R⁴⁰;

[0151] R³⁸是苯基, 其是未稠合的或与R^{38A}稠合; R^{38A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0152] R³⁹是杂芳基, 其是未稠合的或与R^{39A}稠合; R^{39A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0153] R⁴⁰是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与R^{40A}稠合; R^{40A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0154] 其中用E¹和Y¹一起, Y¹和B¹一起, A²和B¹一起, A²和D¹一起, R^{1A}, R², R^{2A}, R³, R^{3A}, R⁴, R^{4A}, R⁶, R^{6C}, R⁸, R^{8A}, R⁹, R^{9A}, R¹⁰, R^{10A}, R¹³, R^{13A}, R¹⁴, R^{14A}, R¹⁵, R^{15A}, R¹⁸, R^{18A}, R¹⁹, R^{19A}, R²⁰, R^{20A}, R²³, R^{23A}, R²⁴, R^{24A}, R²⁵, R^{25A}, R²⁶, R^{26A}, R²⁷, R^{27A}, R²⁸, R^{28A}, R²⁹, R^{29A}, R³⁰, R^{30A}, R^{37B}, R³⁸, R^{38A}, R³⁹, R^{39A}, R⁴⁰和R^{40A}表示的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A}, R⁵⁷, OR⁵⁷, SR⁵⁷, S(O)R⁵⁷, SO₂R⁵⁷, C(O)R⁵⁷, CO(O)R⁵⁷, OC(O)R⁵⁷, OC(O)OR⁵⁷, NH₂, NHR⁵⁷, N(R⁵⁷)₂, NHC(O)R⁵⁷, NR⁵⁷C(O)R⁵⁷, NHS(O)₂R⁵⁷, NR⁵⁷S(O)₂R⁵⁷, NHC(O)OR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)OR⁵⁷, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁵⁷, NHC(O)N(R⁵⁷)₂, NR⁵⁷C(O)NHR⁵⁷, NR⁵⁷C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁵⁷, C(O)N(R⁵⁷)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁵⁷, C(O)NHSO₂R⁵⁷, C(O)NR⁵⁷SO₂R⁵⁷, SO₂NH₂, SO₂NHR⁵⁷, SO₂N(R⁵⁷)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁵⁷, C(N)N(R⁵⁷)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br 或 I;

[0155] R^{57A}是螺烷基或杂螺烷基;

[0156] R⁵⁷是R⁵⁸, R⁵⁹, R⁶⁰或R⁶¹;

[0157] R⁵⁸是苯基, 其是未稠合的或与R^{58A}稠合; R^{58A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0158] R⁵⁹是杂芳基, 其是未稠合的或与R^{59A}稠合; R^{59A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0159] R⁶⁰是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与R^{60A}稠合; R^{60A}是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0160] R⁶¹是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R⁶², OR⁶², SR⁶², S(O)R⁶², SO₂R⁶², C(O)R⁶², CO(O)R⁶², OC(O)R⁶², OC(O)OR⁶², NH₂, NHR⁶², N(R⁶²)₂, NHC(O)R⁶², NR⁶²C(O)R⁶², NHS(O)₂R⁶², NR⁶²S(O)₂R⁶², NHC(O)OR⁶², NR⁶²C(O)OR⁶², NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR⁶², NHC(O)N(R⁶²)₂, NR⁶²C(O)NHR⁶², NR⁶²C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NH₂, C(O)NHR⁶², C(O)N(R⁶²)₂, C(O)NHOH, C(O)NHOR⁶², C(O)NHSO₂R⁶², C(O)NR⁶²SO₂R⁶², SO₂NH₂, SO₂NHR⁶², SO₂N(R⁶²)₂, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH₂, C(N)NHR⁶², C(N)N(R⁶²)₂, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br 或 I;

[0161] R⁶²是R⁶³, R⁶⁴, R⁶⁵或R⁶⁶;

[0162] R^{63} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{63A} 稠合; R^{63A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0163] R^{64} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{64A} 稠合; R^{64A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0164] R^{65} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{65A} 稠合; R^{65A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0165] R^{66} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0166] R^{67} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0167] 其中 R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} 和 R^{67} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0168] R^{68} 是 R^{69} , R^{70} , R^{71} 或 R^{72} ;

[0169] R^{69} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{69A} 稠合; R^{69A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0170] R^{70} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{70A} 稠合; R^{70A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0171] R^{71} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{71A} 稠合; R^{71A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0172] R^{72} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0173] R^{73} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;和

[0174] 其中用 R^{69} 、 R^{70} 和 R^{71} 代表的部分是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I 。

- [0175] 另一个实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中 A^1 是 N 或 C (A^2); A^2 是 H 和 G^1 是 H。
- [0176] 另一个实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中 A^1 是 N 或 C (A^2); A^2 是 H; G^1 是 H 和 B^1 是 NHR^1 。
- [0177] 另一个实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中 A^1 是 N 或 C (A^2); A^2 是 H; G^1 是 H, B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是 H。
- [0178] 另一个实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中 A^1 是 N 或 C (A^2); A^2 是 H; G^1 是 H, B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H; 和 E^1 是 H。
- [0179] 另一个实施方案涉及式 (I) 的化合物, 其中 A^1 是 N 或 C (A^2); A^2 是 H; G^1 是 H, B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H; E^1 是 H; 和 Y^1 是 NO_2 。
- [0180] 另一个实施方案还涉及式 (I) 或式 (II) 的化合物, 其是
- [0181] 4- {4- [(4'-氯-1,1'-联苯-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基} -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0182] 4- {4- [(4'-氯-1,1'-联苯-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基} -N- ({4- [(3-吗啉-4-基丙基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0183] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0184] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(1-甲基哌啶-4-基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0185] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0186] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0187] 反式-4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-吗啉-4-基环己基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0188] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(2-甲氧基乙基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0189] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- [(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基] 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0190] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[4- (1,4-二噁烷-2-基甲氧基) -3-硝基苯基] 磺酰基} -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;
- [0191] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- [(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基] 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并 [2,3-b] 吡啶-

5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0192] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0193] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0194] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0195] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基) 苯甲酰胺;

[0196] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0197] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0198] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0199] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0200] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0201] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0202] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0203] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0204] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0205] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0206] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0207] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0208] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0209] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0210] N-{[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0211] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0212] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0213] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0214] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}苯甲酰胺;

[0215] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)氨基]-3-(三氟甲基)磺酰基}苯基)磺酰基)苯甲酰胺;

[0216] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基环己基)氨基]-3-(三氟甲基)磺酰基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0217] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-(三氟甲基)磺酰基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0218] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺;

[0219] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0220] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0221] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[0222] N-({[5-溴-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[0223] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0224] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0225] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0226] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0227] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0228] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0229] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[0230] N-([3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0231] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0232] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0233] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0234] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0235] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0236] 反式-N-({4-({4-[二(环丙基甲基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0237] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0238] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0239] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0240] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0241] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[0242] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0243] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0244] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0245] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0246] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0247] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0248] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0249] 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯;

[0250] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0251] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0252] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0253] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0254] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0255] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0256] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0257] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-

基氧基) 苯甲酰胺;

[0258] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0259] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物;

[0260] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- {[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0261] N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0262] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4- {[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0263] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4- [(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0264] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4- {[1-(吗啉-4-基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0265] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4- {[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0266] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0267] N-({5-溴-6-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0268] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4- [(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0269] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0270] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基]苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0271] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟

基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0272] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0273] N-[(4-{[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0274] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0275] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0276] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([(4-{[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0277] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0278] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0279] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0280] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0281] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0282] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0283] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[([(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0284] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基] 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0285] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基) 甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基) 苯甲酰胺;

[0286] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基) 甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基) 苯甲酰胺;

[0287] 顺式-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[[4-{{4-(环丙基氨基) 环己基} 氨基}-3-硝基苯基] 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0288] 反式-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基) 环己基} 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺; 反式-N-({5-溴-6-[(4-吗啉-4-基环己基) 氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0289] 反式-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基环己基) 甲氧基]-3-硝基苯基] 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0290] 4-{{4-({4-({4-({2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺} 氨基) 磺酰基)-2-硝基苯氧基} 甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[0291] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0292] 反式-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{4-(4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基) 环己基} 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0293] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[2-氟-1-(氟甲基) 乙基] 哌啶-4-基} 甲氧基)-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0294] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基} 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0295] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 吡咯烷-3-基} 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0296] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基} 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,

3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0297] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0298] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0299] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0300] N-[(4-{[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0301] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0302] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0303] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0304] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0305] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0306] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0307] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0308] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0309] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0310] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0311] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0312] N-[(4-{[(1-乙酰基哌啶-3-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0313] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0314] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0315] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0316] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0317] N-[(4-{[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0318] N-[(4-{[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0319] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0320] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0321] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0322] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0323] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-((1R,3S)-3-羟基环戊基)甲基}氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0324] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-2-氧代哌啶-3-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0325] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0326] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0327] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0328] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1-环丙基哌啶-4-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0329] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0330] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0331] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0332] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基]吡咯烷-2-基]甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0333] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基)吗啉-3-基]甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0334] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4-环丁基)吗啉-3-基]甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0335] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(4-四氢呋喃-3-基)吗啉-3-基]甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0336] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0337] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0338] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0339] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0340] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0341] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0342] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0343] 反式-N-[(4-{[4-(乙酰基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0344] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0345] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0346] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0347] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0348] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基]吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,

3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0349] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0350] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0351] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0352] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([顺式-3-吗啉-4-基环戊基]甲基)氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0353] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({4-[(甲基磺酰基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0354] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0355] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苄基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0356] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0357] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢吡喃-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0358] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0359] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{3-硝基-4-({[(3R)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0360] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0361] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0362] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0363] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([[(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0364] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([[(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0365] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0366] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0367] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0368] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0369] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0370] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0371] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([[(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0372] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[6-[[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0373] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-([[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0374] 反式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0375] 顺式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0376] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基] 氨基] 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0377] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-[2-(2-甲氧基乙氧基) 乙基] 吗啉-2-基) 甲基] 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0378] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-(氰甲基) 吗啉-2-基) 甲基] 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0379] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-(N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基) 甲基] 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0380] (2-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰}-2-硝基苯基) 氨基] 甲基] 吗啉-4-基) 乙酸;

[0381] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-(氧杂环丁烷-3-基) 吗啉-2-基) 甲基] 氨基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0382] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丙基吗啉-2-基) 甲基] 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺];

[0383] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({[5-(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 吡啶-3-基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺);

[0384] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]-3-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0385] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0386] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰}-2-硝基苯基) 哌嗪-1-甲酸乙酯;

[0387] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-(吗啉-4-基) 哌啶-1-基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺);

[0388] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0389] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0390] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0391] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0392] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0393] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[1-(氰甲基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0394] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0395] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0396] 4-[(4-{{4-([4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰)-2-硝基苯基}氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

[0397] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟- λ^6 -硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0398] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0399] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0400] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0401] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0402] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0403] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0404] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0405] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0406] N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0407] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0408] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0409] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0410] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0411] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0412] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0413] N-({5-氯-6-[3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0414] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0415] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0416] N-[(5-氯-6-{[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0417] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0418] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酸)吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0419] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0420] N-[(5-氯-6-{[1-(氰甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0421] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0422] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0423] N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0424] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基}氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0425] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{(3R)-1-(氰甲基)吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0426] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0427] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0428] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0429] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0430] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0431] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0432] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0433] N-[(5-氯-6-{{1-(N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0434] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0435] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0436] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[0437] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0438] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢吡喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0439] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(反式-4-氰基环己基)甲基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0440] N-[(5-氯-6-{{4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]

基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0441] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0442] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0443] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0444] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0445] N-[(5-氯-6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0446] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0447] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0448] N-[(5-氯-6-{{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0449] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0450] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0451] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0452] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0453] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-

N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0454] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0455] N-([5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0456] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0457] N-([3-氯-4-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0458] N-([3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0459] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0460] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-([6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基)苯甲酰胺;

[0461] N-([5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0462] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0463] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0464] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0465] N-([5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0466] N-([3-氯-4-[(反式-4-(吗啉-4-基)环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-

(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0467] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0468] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0469] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0470] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0471] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0472] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0473] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0474] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0475] N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0476] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0477] N-[(5-氯-6-{{(2S)-4-环丙基吗啉-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0478] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0479] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌啶-1-基)-N-({3-

氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0480] 2- {[4- {[4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氮磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯;

[0481] 2- {[4- {[4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氮磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[0482] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({4- (甲基磺酰基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0483] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({3- [环丁基(环丙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0484] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0485] N- [(3-氯-4- {[4-氟-1- (氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基)苯基]磺酰基]-4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0486] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[3-氯-4- (四氢吡喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0487] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- [(4- {[(反式-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0488] N- ({3-氯-4- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基]磺酰基)-4- (4- {[9- (4-氯苯基) -3- (氧杂环丁烷-3-基) -3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0489] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({(2R)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0490] 4- (4- {[2- (4- 氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0491] 4- (4- {[5- (4- 氯苯基) 螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0492] N- {[5-氯-6- ({4- [环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]环己基)甲氧基]吡啶-3-基]

磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0493] 4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0494] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0495] N-[(3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基)苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0496] 2-{[(2-氯-4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}苯基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[0497] (2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[0498] N-[(5-氯-6-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0499] 2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}吡啶-2-基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[0500] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0501] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0502] N-[(5-氯-6-[(1R,2R,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0503] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0504] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0505] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-

氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0506] N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0507] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0508] N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0509] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0510] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0511] N-({5-氯-6-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0512] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0513] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0514] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0515] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0516] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0517] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0518] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0519] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0520] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0521] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0522] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0523] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0524] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0525] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0526] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]-1-氟环己基}甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0527] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0528] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0529] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0530] 新戊酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)氨基}甲基酯;

[0531] 丁酸{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-

(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)氨基}甲基酯;

[0532] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基}磺酰基}苯甲酰胺;

[0533] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{{(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基}氨基)-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0534] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氟基-6-{{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0535] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氮磺酰}-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺;

[0536] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(甲氧基甲基)环己基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0537] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0538] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{{(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基}氨基)-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0539] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0540] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗可接受的盐、代谢物。

[0541] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0542] 另一个实施方案涉及化合物:反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0543] 另一个实施方案涉及化合物:顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(4-甲氧基环己基)甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0544] 另一个实施方案涉及化合物:反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(4-甲氧基环己基)甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰

基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0545] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0546] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0547] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0548] 另一个实施方案涉及化合物:N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0549] 另一个实施方案涉及化合物:N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0550] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0551] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(3-[(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0552] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0553] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(3-[(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0554] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是N-[(5-氯-6-{[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0555] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(3-[(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0556] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0557] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0558] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0559] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-({[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0560] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0561] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0562] N-[(4-{[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0563] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0564] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0565] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0566] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0567] N-[(5-氯-6- {[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0568] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- {[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0569] N-[(5-氯-6- {[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0570] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- {[(6- {[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[0571] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0572] 另一个实施方案涉及化合物:N-[(5-氯-6- {[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0573] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是N-[(4- {[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[0574] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[0575] 另一个实施方案涉及治疗下列的组合物:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌,所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物。

[0576] 另一个实施方案涉及在患者中治疗下列的方法:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓瘤、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌,所述方法包括给予患者治疗有效量的式(I)或式(II)的化合物,和治疗有效量的一种额外治疗剂或多于一种的额外治疗剂。

具体实施方式

[0577] 本文中的变量部分由标识符(大写字母与数字和/或字母上标)表示并且可以被特别地具体化。

[0578] 应当理解的是对于全部部分和其组合来说,保持适当的原子价,具有多于一个原子的一价部分是从左到右画出的并且通过它们的左端连接,以及二价部分也是从左到右画出的。

[0579] 还应当理解的是本文中的变量部分的特定的实施方案可以是与具有相同标识符的另一特定的实施方案相同的或不同的。

[0580] 如本文中使用的术语“烯基”,是指含2-10个碳和含至少一个碳-碳双键的直或支链烃链。术语“ C_x-C_y 烯基”是指含至少一个碳-碳双键、包含x至y个碳原子的直或支链烃链。术语“ C_3-C_6 烯基”是指含3-6个碳原子的烯基。烯基的代表性实例包括但不限于丁-2,3-二烯基,乙烯基,2-丙烯基,2-甲基-2-丙烯基,3-丁烯基,4-戊烯基,5-己烯基,2-庚烯基,2-甲基-1-庚烯基,和3-癸烯基。

[0581] 术语“亚烯基”是指衍生自2至4个碳原子并且含有至少一个碳-碳双键的直链或支链烃的二价基团。术语“ C_x-C_y 亚烯基”是指衍生自含有至少一个碳-碳双键并且含有x至y个碳原子的直链或支链烃链的二价基团。亚烯基的代表性的例子包括但不限于: $-CH=CH-$ 和 $-CH_2CH=CH-$ 。

[0582] 本文使用的术语“烷基”是指含有1至10个碳原子的直链或支链饱和烃链。术语“ C_x-C_y 烷基”是指含有x至y个碳原子的直链或支链饱和烃。例如,“ C_1-C_6 烷基”是指含有2至6个碳原子的直链或支链饱和烃。烷基的例子包括但不限于:甲基,乙基,正丙基,异丙基,正丁基,仲丁基,异丁基,叔丁基,正戊基,异戊基,新戊基,正己基,3-甲基己基,2,2-二甲基戊基,2,3-二甲基戊基,正庚基,正辛基,正壬基和正癸基。

[0583] 术语“亚烷基”是指衍生自1至10个碳原子、例如1至4个碳原子的直链或支链饱和烃链的二价基团。术语“ C_x-C_y 亚烷基”是指衍生自含有x至y个碳原子的直链或支链饱和烃的二价基团。例如,“ C_2-C_6 亚烷基”是指含有2至6个碳原子的直链或支链饱和烃。亚烷基的例子包括但不限于: $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$,和 $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ 。

[0584] 本文使用的术语“炔基”是指含有2至10个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团。术语“ C_x-C_y 炔基”是指含有x至y个碳原子的直链或支链烃基团。例如,“ C_3-C_6 炔基”是指含有3至6个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团。炔基的代表性的例子包括但是不局限于:乙炔基,1-丙炔基,2-丙炔基,3-丁炔基,2-戊炔基和1-丁炔基。

[0585] 本文使用的术语“亚炔基”是指衍生自含有2至10个碳原子并且含有至少一个碳-碳三键的直链或支链烃基团的二价基。

[0586] 本文使用的术语“芳基”是指苯基。

[0587] 本文使用的术语“环状部分”是指苯,苯基,亚苯基,环烷,环烷基,亚环烷基,环烯,环烯基,亚环烯基,环炔,环炔基,亚环炔基,杂芳烃(heteroarene),杂芳基,杂环烷,杂环烷基,杂环烯,杂环烯基和螺烷基。

[0588] 本文使用的术语“亚环烷基”或“环烷基”或“环烷”是指单环或桥接烃环系。单环环烷基是含有三个至八个碳原子、零个杂原子和零个双键的碳环系统。单环系统的例子包括

环丙基,环丁基,环戊基,环己基,环庚基和环辛基。单环可以含有一或两个亚烷基桥,每个包括一个、两个或三个碳原子,每个连接环系的两个非相邻碳原子。这种桥接环烷基环系的代表性例子包括但不限于:二环[3.1.1]庚烷,二环[2.2.1]庚烷,二环[2.2.2]辛烷,二环[3.2.2]壬烷,二环[3.3.1]壬烷,二环[4.2.1]壬烷,三环[3.3.1.0^{3,7}]壬烷(八氢-2,5-亚甲基并环戊二烯(methanopentalene)或去甲金刚烷)和三环[3.3.1.1^{3,7}]癸烷(金刚烷)。单环和桥接环烷基可以通过环系内含有的任何可取代的原子与母体分子部分相连接。

[0589] 本文使用的术语“亚环烯基”或“环烯基”或“环烯”是指单环或桥接环系。单环环烯基具有四至十个碳原子和零个杂原子。四元环系统具有一个双键,五或六元环系统具有一或两个双键,七或八元环系统具有一个、两个或三个双键,九或十元环具有一个、两个、三个或四个双键。单环环烯基的代表性的例子包括但不限于:环丁烯基,环戊烯基,环己烯基,环庚烯基和环辛烯基。单环环烯基环可以含有一或两个亚烷基桥,每个包括一个、两个或三个碳原子,每个连接环系的两个非相邻碳原子。桥接环烯基的代表性的例子包括但不限于:4,5,6,7-四氢-3aH-茛,八氢萘基和1,6-二氢-并环戊二烯。单环和桥接环烯基可以通过环系内含有的任何可取代的原子与母体分子部分相连接。

[0590] 本文使用的术语“环炔”或“环炔基”或“亚环炔基”是指单环或桥接环系。单环环炔基具有八个或更多个碳原子、零个杂原子和一个或多个三键。单环环炔基环可以含有一或两个亚烷基桥,每个包括一个、两个或三个碳原子,每个连接环系的两个非相邻碳原子。单环和桥接环炔基可以通过环系内含有的任何可取代的原子与母体分子部分相连接。

[0591] 本文使用的术语“杂芳烃(heteroarene)”或“杂芳基”或“亚杂芳基”是指具有至少一个碳原子和一个或一个以上独立地选自氮、氧或硫的原子的五元或六元芳香环。本发明的杂芳烃(heteroarene)通过环中的任何相邻原子连接,条件是,保持合适的原子价。杂芳基的代表性的例子包括但不限于:呋喃基(包括但不限于:呋喃-2-基),咪唑基(包括但不限于:1H-咪唑-1-基),异噁唑基,异噻唑基,噁二唑基,1,3-噁唑基,吡啶基(例如吡啶-4-基,吡啶-2-基,吡啶-3-基),哒嗪基,嘧啶基,吡嗪基,吡唑基,吡咯基,四唑基,噻二唑基,1,3-噻唑基,噻吩基(包括但不限于:噻吩-2-基,噻吩-3-基),三唑基和三嗪基。

[0592] 本文使用的术语“杂环烷”或“杂环烷基”或“亚杂环烷基”是指含有至少一个独立地选自O、N和S的杂原子和零个双键的单环或桥接的三、四、五、六、七或八元环。单环和桥接杂环烷通过环内所含有的任何可取代的碳原子或任何可取代的氮原子与母体分子部分连接。杂环中的氮和硫杂原子可以任选被氧化,氮原子可以任选被季铵化。杂环烷基团的代表性的例子包括但不限于:吗啉基,四氢吡喃基,吡咯烷基,哌啶基,二氧戊环基,四氢呋喃基,硫吗啉基,1,4-二噁烷基,四氢噻吩基,四氢硫吡喃基,氧杂环丁烷基,哌嗪基,咪唑烷基,吡啶基,氮杂环庚烷基,吡丙啶基,二氮杂环庚烷基,二硫杂环戊基,二硫杂环己烷基,异噁唑烷基,异噻唑烷基,噁二唑烷基,噻唑烷基,吡唑烷基,四氢噻吩基,噻二唑烷基,噻唑烷基,硫吗啉基,三噻烷基和三噻烷基。

[0593] 本文使用的术语“杂环烯”或“杂环烯基”或“亚杂环烯基”是指含有至少一个独立地选自O、N和S的杂原子和一个或多个双键的单环或桥接的三、四、五、六、七或八元环。单环和桥接杂环烯通过环内所含有的任何可取代的碳原子或任何可取代的氮原子与母体分子部分连接。杂环中的氮和硫杂原子可以任选被氧化,氮原子可以任选被季铵化。杂环烯基团的代表性的例子包括但不限于:1,4,5,6-四氢哒嗪基,1,2,3,6-四氢吡啶基,二氢吡喃

基,咪唑啉基,异噻唑啉基,噁二唑啉基,异噁唑啉基,噁唑啉基,吡喃基,吡唑啉基,吡咯啉基,噻二唑啉基,噻唑啉基和硫吡喃基。

[0594] 本文使用的术语“苯基”是指通过从苯上除去氢原子而形成的一价基。

[0595] 本文使用的术语“亚苯基”是指通过从苯基上除去氢原子而形成的二价基。

[0596] 本文使用的术语“螺烷基”是指亚烷基,其两端与相同的碳原子连接,例如, C_2 -螺烷基, C_3 -螺烷基, C_4 -螺烷基, C_5 -螺烷基, C_6 -螺烷基, C_7 -螺烷基, C_8 -螺烷基, C_9 -螺烷基等。

[0597] 本文使用的术语“螺杂烷基”是指具有一或两个被独立地选自O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂或NH替代的CH₂部分、和一或两个未被替代的或被N替代的CH部分的螺烷基。

[0598] 本文使用的术语“螺杂烯基”是指具有一或两个被独立地选自O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂或NH替代的CH₂部分和一或两个未被替代的或被N替代的CH部分的螺烯基,并且还是指具有一或两个未替代或被独立地选自O、C(O)、CNOH、CNOCH₃、S、S(O)、SO₂或NH替代的CH₂部分、和一或两个被N替代的CH部分的螺烯基。

[0599] 本文使用的术语“ C_2 - C_5 -螺烷基”是指 C_2 -螺烷基, C_3 -螺烷基, C_4 -螺烷基和 C_5 -螺烷基。

[0600] 本文使用的术语“ C_2 -螺烷基”是指乙-1,2-亚基,其两端替代相同CH₂部分的氢原子。

[0601] 本文使用的术语“ C_3 -螺烷基”是指丙-1,3-亚基,其两端替代相同CH₂部分的氢原子。

[0602] 本文使用的术语“ C_4 -螺烷基”是指丁-1,4-亚基,其两端替代相同CH₂部分的氢原子。

[0603] 本文使用的术语“ C_5 -螺烷基”是指丁-1,5-亚基,其两端替代相同CH₂部分的氢原子。

[0604] 本文使用的术语“ C_6 -螺烷基”是指己-1,6-亚基,其两端替代相同CH₂部分的氢原子。

[0605] 本文使用的术语“NH保护基”是指:三氯乙氧羰基,三溴乙氧羰基,苄氧羰基,对硝基苄基羰基,邻溴苄氧羰基,氯乙酰基,二氯乙酰基,三氯乙酰基,三氟乙酰基,苯乙酰,甲酰基,乙酰基,苯甲酰基,叔戊基氧羰基,叔丁氧羰基,对甲氧基苄氧羰基,3,4-二甲氧基苄基-氧羰基,4-(苯偶氮基)苄氧羰基,2-糠基-氧羰基,二苯基甲氧基羰基,1,1-二甲基丙氧基-羰基,异丙氧羰基,邻苯二甲酰,琥珀酰,丙氨酰,亮氨酰,1-金刚烷基氧羰基,8-喹啉基氧羰基,苄基,二苯甲基,三苯甲基,2-硝基苯硫基,甲磺酰基,对甲苯磺酰基,N,N-二甲基氨基亚甲基,亚苄基,2-羟基亚苄基,2-羟基-5-氯亚苄基,2-羟基-1-萘基-亚甲基,3-羟基-4-吡啶基亚甲基,亚环己基,2-乙氧羰基亚环己基,2-乙氧羰基亚环戊基,2-乙酰基亚环己基,3,3-二甲基-5-氧基亚环己基,二苯基膦酰基,二苄基磷酰基,5-甲基-2-氧代-2H-1,3-二氧杂环戊烯-4-基-甲基,三甲硅烷基,三乙基甲硅烷基和三苯甲硅烷基。

[0606] 本文使用的术语“C(O)OH保护基”是指:甲基,乙基,正丙基,异丙基,1,1-二甲基丙基,正丁基,叔丁基,苯基,萘基,苄基,二苯甲基,三苯甲基,对硝基苄基,对甲氧苄基,二(对甲氧基苄基)甲基,乙酰基甲基,苯甲酰基甲基,对硝基苯甲酰基甲基,对溴苯甲酰基甲基,对甲磺酰基苯甲酰基甲基,2-四氢吡喃基-2-四氢呋喃基,2,2,2-三氯-乙基,2-(三甲硅

烷基)乙基,乙酰氧基甲基,丙酰氧基甲基,新戊酰氧基甲基,酞酰亚氨基甲基,琥珀酰亚胺基甲基,环丙基,环丁基,环戊基,环己基,甲氧基甲基,甲氧基乙氧基甲基,2-(三甲硅烷基)乙氧基甲基,苄氧基甲基,甲基硫甲基,2-甲硫基乙基,苯硫基甲基,1,1-二甲基-2-丙烯基,3-甲基-3-丁烯基,烯丙基,三甲硅烷基,三乙基甲硅烷基,三异丙基甲硅烷基,二乙基异丙基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基,叔丁基二苯基甲硅烷基,二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

[0607] 本文使用的术语“OH或SH保护基”是指:苄氧羰基,4-硝基苄氧羰基,4-溴苄氧羰基,4-甲氧基苄氧羰基,3,4-二甲氧基苄氧羰基,甲氧羰基,乙氧羰基,叔丁氧羰基,1,1-二甲基丙氧羰基,异丙氧羰基,异丁基氧羰基,二苯基甲氧基羰基,2,2,2-三氯乙氧羰基,2,2,2-三溴乙氧羰基,2-(三甲基甲硅烷基)乙氧羰基,2-(苯磺酰)乙氧羰基,2-(三苯基磷鎓基)乙氧羰基,2-糠基氧基羰基,1-金刚烷基氧基羰基,乙烯基氧基羰基,烯丙基氧基羰基,S-苄基硫代羰基,4-乙氧基-1-萘基氧基羰基,8-喹啉基氧基羰基,乙酰基,甲酰基,氯乙酰基,二氯乙酰基,三氯乙酰基,三氟乙酰基,甲氧基乙酰基,苄氧基乙酰基,新戊酰,苯甲酰基,甲基,叔丁基,2,2,2-三氯乙基,2-三甲基甲硅烷基乙基,1,1-二甲基-2-丙烯基,3-甲基-3-丁烯基,烯丙基,苄基(苯甲基),对甲氧基苄基,3,4-二甲氧基苄基,二苯甲基,三苯甲基,四氢呋喃基,四氢吡喃基,四氢硫吡喃基,甲氧基甲基,甲基硫甲基,苄氧基甲基,2-甲氧基乙氧基甲基,2,2,2-三氯-乙氧基甲基,2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基甲基,1-乙氧基乙基,甲磺酰基,对甲苯磺酰基,三甲基甲硅烷基,三乙基甲硅烷基,三异丙基甲硅烷基,二乙基异丙基甲硅烷基,叔丁基二甲基甲硅烷基,叔丁基二苯基甲硅烷基,二苯基甲基甲硅烷基和叔丁基甲氧基苯基甲硅烷基。

[0608] 化合物几何异构体可以存在于本发明的化合物中。本发明的化合物可以包含处于E或Z构型中的碳-碳双键或碳-氮双键,其中术语“E”代表高阶取代基在碳-碳或碳-氮双键的对侧上和术语“Z”代表高阶取代基在碳-碳或碳-氮双键的同侧上,如根据Cahn-Ingold-Prelog优先规则确定的。本发明的化合物也可以以“E”和“Z”异构体的混合物的形式存在。围绕环烷基或杂环烷基的取代基被指定为顺式或反式构型。此外,本发明预期了源于围绕金刚烷环系的取代基的配置的各种的异构体和其混合物。在金刚烷环系中围绕单个环的两个取代基被指定为Z或E相对构型。例如,参见C.D.Jones, M.Kaselj, R.N.Salvatore, W.J.le Noble J.Org.Chem. 1998, 63, 2758-2760。

[0609] 本发明的化合物在R或S构型中可以含有不对称取代的碳原子,其中术语“R”和“S”如IUPAC1974Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10所定义。具有为等量R和S构型的被不对称取代的碳原子的化合物在那些碳原子处是外消旋的。相对于另一种构型具有过量的一种构型的原子被指定为以较高量存在的构型,优选地过量约85%-90%,更优选地过量约95%-99%,仍更优选地过量大于约99%。因此,本发明包括外消旋混合物、相对和绝对立体异构体,以及相对和绝对立体异构体的混合物。

[0610] 同位素富集或标记化合物本发明的化合物可以以含一种或多种具有不同于自然界中最丰富地存在的原子质量或质量数的原子质量或质量数的原子的同位素-标记的或富集的形式存在。同位素可以是放射性的或非放射性的同位素。原子如氢、碳、磷、硫、氟、氯、和碘的同位素包括但不限于 ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , 和 ^{125}I 。含这些和/

或其它原子的其它同位素的化合物在本发明的范围内。

[0611] 在另一个实施方案中,同位素标记的化合物含有氘(^2H)、氚(^3H)或 ^{14}C 同位素。本发明的同位素标记的化合物可以利用本领域普通技术人员熟知的一般方法来制备。通过进行本文所公开的实施例和反应路线中公开的方法,通过用容易获得的同位素示踪的试剂替代非示踪的试剂,可以方便地制备这种同位素标记的化合物。在有些情况下,可以用同位素示踪的试剂处理化合物,以便使正常原子与它的同位素交换,例如,氢与氘可以在例如 $\text{D}_2\text{SO}_4/\text{D}_2\text{O}$ 等含氘酸的作用下进行交换。除了上述之外,相关的方法和中间体公开在例如下列中:Lizondo, J等人, *Drugs Fut*, 21 (11), 1116 (1996); Brickner, S J等人, *J Med Chem*, 39 (3), 673 (1996); Malleham, B等人, *Org Lett*, 5 (7), 963 (2003); PCT公开W0 1997010223, W0₂005099353, W01995007271, W02006008754; 美国专利7538189; 7534814; 7531685; 7528131; 7521421; 7514068; 7511013; 和美国专利申请公开20090137457; 20090131485; 20090131363; 20090118238; 20090111840; 20090105338; 20090105307; 20090105147; 20090093422; 20090088416; 和20090082471, 本文结合该方法作为参考。

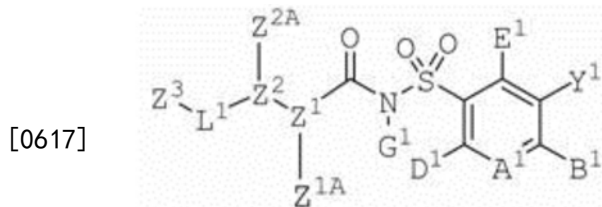
[0612] 本发明的同位素-标记的化合物可以用作标准物以便在结合试验中确定Bcl-2抑制剂的效果。含同位素的化合物已经用于药学研究,以便通过评估非同位素-标记的母体化合物的作用和代谢途径的机理来研究化合物的体内代谢历程(Blake et al. *J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367- 391 (1975))。在设计安全、有效的治疗药物方面,这样的代谢研究是重要的,因为体内活性化合物被给予患者或者因为由母体化合物产生的代谢产物证明是有毒的或致癌的(Foster et al., *Advances in Drug Research Vol.14*, pp.2-36, Academic press, London, 1985; Kato et al., *J. Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36 (10): 927-932 (1995); Kushner et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999)。

[0613] 另外,含非放射性的同位素的药物,如氘化药物,被称为“重药”,可以用于治疗与Bcl-2活性相关的疾病和状况。将化合物中存在的同位素的量提高到高于它的自然丰度被称为富集。富集的量的实例包括从约0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 16, 21, 25, 29, 33, 37, 42, 46, 50, 54, 58, 63, 67, 71, 75, 79, 84, 88, 92, 96, 至约100mol%。用重同位素替换至多约15%的常态原子已经在包括啮齿动物和狗在内的哺乳动物中被实施并且保持达数天至数周的时间,而观察到极小的副作用(Czajka D M and Finkel A J, *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 196084: 770; Thomson J F, *Ann. New York Acad. Sci.* 196084: 736; Czajka D M et al., *Am. J. Physiol.* 1961 201: 357)。用氘快速替换人体液的高达15%-23%,发现没有引起毒性(Blagojevic N et al. in "Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy", Zamenhof R, Solares G and Harling O Eds. 1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis. pp. 125-134; *Diabetes Metab.* 23: 251 (1997))。

[0614] 药物的稳定同位素标记可以改变其理化性质如pKa和脂质溶解性。如果同位素替换影响了配体-受体相互作用中所涉及的区域,这些作用和改变可影响药物分子的药效响应。虽然稳定同位素标记的分子的物理性能中的一些不同于未标记的分子的那些,但是化学和生物性质是相同的,一个重要的例外是:由于重同位素的提高的质量,任何涉及重同位素和另一原子的键将强于轻同位素和该原子之间的相同的键。因此,在代谢或酶促转化位置处引入同位素将使得所述反应变慢,这相对于非同位素化合物来说,潜在地改变药动性能或效力。

[0615] 式(I)的化合物中的 $A^1, B^1, D^1, E^1, G^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2$ 和 Z^3 合适的基团是独立选择的。可以合并所描述的本发明的实施方案。这样的组合被预期并且在本发明的范围内。例如,预期为 $A^1, B^1, D^1, E^1, G^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2$ 和 Z^3 中的任一个的实施方案可以与为 $A^1, B^1, D^1, E^1, G^1, Y^1, L^1, Z^{1A}, Z^{2A}, Z^1, Z^2$ 和 Z^3 中的任何其它的所限定的实施方案合并。

[0616] 本发明的一个实施方案,因此,涉及化合物或其治疗可接受的盐,其可用作抗细胞凋亡Bcl-2蛋白的抑制剂,该化合物具有式(I)



(I),

[0618] 其中,

[0619] A^1 是N或C(A^2);

[0620] A^2 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;

[0621] B^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;

[0622] D^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;

[0623] E^1 是H, R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F, Cl, Br, I, CN, NO_2 , N_3 , OH, $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$;和

[0624] Y^1 是H, CN, NO_2 , $C(O)OH$, F, Cl, Br, I, CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, C

(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷或NHSO₂R¹⁷;或

[0625] E¹和Y¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0626] A², B¹和D¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0627] Y¹和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0628] A², D¹和E¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0629] A²和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0630] D¹, E¹和Y¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0631] A²和D¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0632] B¹, E¹和Y¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNOH, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};

[0633] G¹是H或C(O)OR;

- [0634] R是烷基;
- [0635] R^1 是 R^2, R^3, R^4 或 R^5 ;
- [0636] R^{1A} 是环烷基, 环烯基或环炔基;
- [0637] R^2 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{2A} 稠合; R^{2A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0638] R^3 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{3A} 稠合; R^{3A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0639] R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{4A} 稠合; R^{4A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0640] R^5 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^6, NC(R^{6A})(R^{6B}), R^7, OR^7, SR^7, S(O)R^7, SO_2R^7, NHR^7, N(R^7)_2, C(O)R^7, C(O)NH_2, C(O)NHR^7, C(O)N(R^7)_2, NHC(O)R^7, NR^7C(O)R^7, NHSO_2R^7, NHC(O)OR^7, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, SO_2N(R^7)_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^7, NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2, NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br 或 I;$
- [0641] R^6 是 C_2-C_5 -螺烷基, 其每个是未取代的或被下列的取代基所取代: OH, (O), N_3 , CN, CF_3 , CF_2CF_3 , F, Cl, Br, I, NH_2 , $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$;
- [0642] R^{6A} 和 R^{6B} 是独立选择的烷基, 或者与它们所连接到的N一起, 是 R^{6C} ;
- [0643] R^{6C} 是氮丙啶-1-基, 氮杂环丁烷-1-基, 吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 其每个具有一个未被替代或被下列替代的 CH_2 部分: O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO_2 或NH;
- [0644] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;
- [0645] R^8 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{8A} 稠合; R^{8A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0646] R^9 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{9A} 稠合; R^{9A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0647] R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合; R^{10A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0648] R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, S(O)R^{12}, SO_2R^{12}, C(O)R^{12}, CO(O)R^{12}, OC(O)R^{12}, OC(O)OR^{12}, NH_2, NHR^{12}, N(R^{12})_2, NHC(O)R^{12}, NR^{12}C(O)R^{12}, NHS(O)_2R^{12}, NR^{12}S(O)_2R^{12}, NHC(O)OR^{12}, NR^{12}C(O)OR^{12}, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{12}, NHC(O)N(R^{12})_2, NR^{12}C(O)NHR^{12}, NR^{12}C(O)N(R^{12})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{12}, C(O)N(R^{12})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{12}, C(O)NHSO_2R^{12}, C(O)NR^{12}SO_2R^{12}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, SO_2N(R^{12})_2, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{12}, C(N)N(R^{12})_2, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F, Cl, Br 或 I;$
- [0649] R^{12} 是 R^{13}, R^{14}, R^{15} 或 R^{16} ;
- [0650] R^{13} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{13A} 稠合; R^{13A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0651] R^{14} 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{14A} 稠合; R^{14A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0652] R^{15} 是环烷烃, 环烯基, 杂环烷烃或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{15A} 稠合; R^{15A}

是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0653] R^{16} 是烷基，烯基或炔基；

[0654] R^{17} 是 R^{18} , R^{19} , R^{20} 或 R^{21} ；

[0655] R^{18} 是苯基，其是未稠合的或与 R^{18A} 稠合； R^{18A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0656] R^{19} 是杂芳基，其是未稠合的或与 R^{19A} 稠合； R^{19A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0657] R^{20} 是环烷基，环烯基，杂环烷基或杂环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{20A} 稠合； R^{20A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0658] R^{21} 是烷基，烯基或炔基，其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代： R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0659] R^{22} 是 R^{23} , R^{24} 或 R^{25} ；

[0660] R^{23} 是苯基，其是未稠合的或与 R^{23A} 稠合； R^{23A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0661] R^{24} 是杂芳基，其是未稠合的或与 R^{24A} 稠合； R^{24A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0662] R^{25} 是环烷基，环烯基，杂环烷基或杂环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{25A} 稠合； R^{25A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0663] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ；

[0664] Z^2 是 R^{28} , R^{29} 或 R^{30} ；

[0665] Z^{1A} 和 Z^{2A} 两者都不存在或合起来形成 CH_2 , CH_2CH_2 或 Z^{12A} ；

[0666] Z^{12A} 是 C_2-C_6 -亚烷基，其具有一或两个被下列替代的 CH_2 部分： NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ 或 SO_2 ；

[0667] L^1 是 R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$ ； R^{26} 是亚苯基，其是未稠合的或与 R^{26A} 稠合； R^{26A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0668] R^{27} 是亚杂芳基，其是未稠合的或与 R^{27A} 稠合； R^{27A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0669] R^{28} 是亚苯基，其是未稠合的或与 R^{28A} 稠合； R^{28A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0670] R^{29} 是亚杂芳基，其是未稠合的或与 R^{29A} 稠合； R^{29A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0671] R^{30} 是亚环烷基，亚环烯基，杂亚环烷基或杂亚环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{30A} 稠合； R^{30A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0672] R^{37} 是键或 R^{37A} ;

[0673] R^{37A} 是亚烷基,亚烯基或亚炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 和 I ;

[0674] R^{37B} 是烷基,烯基,炔基或 R^{37C} ;

[0675] R^{37C} 是苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0676] Z^3 是 R^{38} , R^{39} 或 R^{40} ;

[0677] R^{38} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{38A} 稠合; R^{38A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0678] R^{39} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{39A} 稠合; R^{39A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0679] R^{40} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{40A} 稠合; R^{40A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0680] 其中 R^{26} 和 R^{27} 代表的部分被下列的取代基取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 不存在)或进一步取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 存在): R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ 或 $C(N)N(R^{41})_2$;

[0681] R^{41} 是杂芳基,其与 R^{43A} 稠合; R^{43A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基;其是未稠合的或与苯、杂芳烃或 R^{43B} 稠合; R^{43B} 是环烷烃,环烯基,杂环烷烃或杂环烯基;

[0682] 其中用 E^1 和 Y^1 一起, Y^1 和 B^1 一起, A^2 和 B^1 一起, A^2 和 D^1 一起, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} 和 R^{40A} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0683] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;

[0684] R^{57} 是 R^{58} , R^{59} , R^{60} 或 R^{61} ;

[0685] R^{58} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{58A} 稠合; R^{58A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基;

[0686] R^{59} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{59A} 稠合; R^{59A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0687] R^{60} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{60A} 稠合; R^{60A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0688] R^{61} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0689] R^{62} 是 R^{63} , R^{64} , R^{65} 或 R^{66} ;

[0690] R^{63} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{63A} 稠合; R^{63A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0691] R^{64} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{64A} 稠合; R^{64A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0692] R^{65} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{65A} 稠合; R^{65A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0693] R^{66} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0694] R^{67} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0695] 其中 R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} 和 R^{67} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0696] R^{68} 是 R^{69} , R^{70} , R^{71} 或 R^{72} ;

[0697] R^{69} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{69A} 稠合; R^{69A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0698] R^{70} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{70A} 稠合; R^{70A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0699] R^{71} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{71A} 稠合; R^{71A}

是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0700] R^{72} 是烷基、烯基或炔基，其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代： R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0701] R^{73} 是烷基、烯基、炔基、苯基、杂芳基、环烷基、环烯基、杂环烷基或杂环烯基；和

[0702] 其中 R^{69} , R^{70} 和 R^{71} 代表的部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代： NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I 。

[0703] 本发明的另一实施方案涉及式(I)的化合物，其中

[0704] A^1 是 N 或 $C(A^2)$ ；

[0705] A^2 是 H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0706] B^1 是 H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0707] D^1 是 H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0708] E^1 是 H , R^1 , OR^1 , SR^1 , $S(O)R^1$, SO_2R^1 , $C(O)R^1$, $C(O)OR^1$, $OC(O)R^1$, NHR^1 , $N(R^1)_2$, $C(O)NHR^1$, $C(O)N(R^1)_2$, $NHC(O)R^1$, $NR^1C(O)R^1$, $NHC(O)OR^1$, $NR^1C(O)OR^1$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^1$, $NHC(O)N(R^1)_2$, $NR^1C(O)NHR^1$, $NR^1C(O)N(R^1)_2$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^1 , $SO_2N(R^1)_2$, $NHSO_2R^1$, $NR^1SO_2R^1$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(R^1)_2$, $NR^1SO_2NHR^1$, $NR^1SO_2N(R^1)_2$, $C(O)NHNOH$, $C(O)NHNOR^1$, $C(O)NHSO_2R^1$, $C(NH)NH_2$, $C(NH)NHR^1$, $C(NH)N(R^1)_2$, $NHSO_2NHR^1$, $NHSO_2N(CH_3)R^1$, $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$, F , Cl , Br , I , CN , NO_2 , N_3 , OH , $C(O)H$, $CHNOH$, $CH(NOCH_3)$, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；和

[0709] Y^1 是 H , CN , NO_2 , $C(O)OH$, F , Cl , Br , I , CF_3 , OCF_3 , CF_2CF_3 , OCF_2CF_3 , R^{17} , OR^{17} , $C(O)R^{17}$, C

(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷或NHSO₂R¹⁷;或

[0710] E¹和Y¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0711] A²,B¹和D¹是独立选择的H,R¹,OR¹,SR¹,S(O)R¹,SO₂R¹,C(O)R¹,C(O)OR¹,OC(O)R¹,NHR¹,N(R¹)₂,C(O)NHR¹,C(O)N(R¹)₂,NHC(O)R¹,NR¹C(O)R¹,NHC(O)OR¹,NR¹C(O)OR¹,NHC(O)NH₂,NHC(O)NHR¹,NHC(O)N(R¹)₂,NR¹C(O)NHR¹,NR¹C(O)N(R¹)₂,SO₂NH₂,SO₂NHR¹,SO₂N(R¹)₂,NHSO₂R¹,NR¹SO₂R¹,NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(R¹)₂,NR¹SO₂NHR¹,NR¹SO₂N(R¹)₂,C(O)NHNOH,C(O)NHNOR¹,C(O)NHSO₂R¹,C(NH)NH₂,C(NH)NHR¹,C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(CH₃)R¹,N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,F,Cl,Br,I,CN,NO₂,N₃,OH,C(O)H,CHNOH,CH(NOCH₃),CF₃,C(O)OH,C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0712] Y¹和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0713] A²,D¹和E¹是独立选择的H,R¹,OR¹,SR¹,S(O)R¹,SO₂R¹,C(O)R¹,C(O)OR¹,OC(O)R¹,NHR¹,N(R¹)₂,C(O)NHR¹,C(O)N(R¹)₂,NHC(O)R¹,NR¹C(O)R¹,NHC(O)OR¹,NR¹C(O)OR¹,NHC(O)NH₂,NHC(O)NHR¹,NHC(O)N(R¹)₂,NR¹C(O)NHR¹,NR¹C(O)N(R¹)₂,SO₂NH₂,SO₂NHR¹,SO₂N(R¹)₂,NHSO₂R¹,NR¹SO₂R¹,NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(R¹)₂,NR¹SO₂NHR¹,NR¹SO₂N(R¹)₂,C(O)NHNOH,C(O)NHNOR¹,C(O)NHSO₂R¹,C(NH)NH₂,C(NH)NHR¹,C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(CH₃)R¹,N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,F,Cl,Br,I,CN,NO₂,N₃,OH,C(O)H,CHNOH,CH(NOCH₃),CF₃,C(O)OH,C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0714] A²和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0715] D¹,E¹和Y¹是独立选择的H,R¹,OR¹,SR¹,S(O)R¹,SO₂R¹,C(O)R¹,C(O)OR¹,OC(O)R¹,NHR¹,N(R¹)₂,C(O)NHR¹,C(O)N(R¹)₂,NHC(O)R¹,NR¹C(O)R¹,NHC(O)OR¹,NR¹C(O)OR¹,NHC(O)NH₂,NHC(O)NHR¹,NHC(O)N(R¹)₂,NR¹C(O)NHR¹,NR¹C(O)N(R¹)₂,SO₂NH₂,SO₂NHR¹,SO₂N(R¹)₂,NHSO₂R¹,NR¹SO₂R¹,NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(R¹)₂,NR¹SO₂NHR¹,NR¹SO₂N(R¹)₂,C(O)NHNOH,C(O)NHNOR¹,C(O)NHSO₂R¹,C(NH)NH₂,C(NH)NHR¹,C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(CH₃)R¹,N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,F,Cl,Br,I,CN,NO₂,N₃,OH,C(O)H,CHNOH,CH(NOCH₃),CF₃,C(O)OH,C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0716] A²和D¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0717] B¹,E¹和Y¹是独立选择的H,R¹,OR¹,SR¹,S(O)R¹,SO₂R¹,C(O)R¹,C(O)OR¹,OC(O)R¹,NHR¹,N(R¹)₂,C(O)NHR¹,C(O)N(R¹)₂,NHC(O)R¹,NR¹C(O)R¹,NHC(O)OR¹,NR¹C(O)OR¹,NHC(O)NH₂,NHC(O)NHR¹,NHC(O)N(R¹)₂,NR¹C(O)NHR¹,NR¹C(O)N(R¹)₂,SO₂NH₂,SO₂NHR¹,SO₂N(R¹)₂,NHSO₂R¹,NR¹SO₂R¹,NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(R¹)₂,NR¹SO₂NHR¹,NR¹SO₂N(R¹)₂,C(O)NHNOH,C(O)NHNOR¹,C(O)NHSO₂R¹,C(NH)NH₂,C(NH)NHR¹,C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹,NHSO₂N(CH₃)R¹,N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹,F,Cl,Br,I,CN,NO₂,N₃,OH,C(O)H,CHNOH,CH(NOCH₃),CF₃,C(O)OH,C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};

[0718] G¹是H或C(O)OR;

- [0719] R是烷基;
- [0720] R^1 是 R^2, R^3, R^4 或 R^5 ;
- [0721] R^{1A} 是环烷基, 环烯基或环炔基;
- [0722] R^2 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{2A} 稠合; R^{2A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0723] R^3 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{3A} 稠合; R^{3A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0724] R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{4A} 稠合; R^{4A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0725] R^5 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^6, NC(R^{6A})(R^{6B}), R^7, OR^7, SR^7, S(O)R^7, SO_2R^7, NHR^7, N(R^7)_2, C(O)R^7, C(O)NH_2, C(O)NHR^7, C(O)N(R^7)_2, NHC(O)R^7, NR^7C(O)R^7, NHSO_2R^7, NHC(O)OR^7, SO_2NH_2, SO_2NHR^7, SO_2N(R^7)_2, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^7, NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2, NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7, OH, (O), C(O)OH, N_3, CN, NH_2, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br 或 I;$
- [0726] R^6 是 C_2-C_5 -螺烷基, 其每个是未取代的或被OH, (O), $N_3, CN, CF_3, CF_2CF_3, F, Cl, Br, I, NH_2, NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代;
- [0727] R^{6A} 和 R^{6B} 是独立选择的烷基, 或者与它们所连接到的N一起, 是 R^{6C} ;
- [0728] R^{6C} 是氮丙啶-1-基, 氮杂环丁烷-1-基, 吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 其每个具有一个未被替代或被O, C(O), CNOH, CNOCH₃, S, S(O), SO₂或NH替代的CH₂部分;
- [0729] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;
- [0730] R^8 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{8A} 稠合; R^{8A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0731] R^9 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{9A} 稠合; R^{9A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0732] R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合; R^{10A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0733] R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^{12}, OR^{12}, SR^{12}, S(O)R^{12}, SO_2R^{12}, C(O)R^{12}, CO(O)R^{12}, OC(O)R^{12}, OC(O)OR^{12}, NH_2, NHR^{12}, N(R^{12})_2, NHC(O)R^{12}, NR^{12}C(O)R^{12}, NHS(O)_2R^{12}, NR^{12}S(O)_2R^{12}, NHC(O)OR^{12}, NR^{12}C(O)OR^{12}, NHC(O)NH_2, NHC(O)NHR^{12}, NHC(O)N(R^{12})_2, NR^{12}C(O)NHR^{12}, NR^{12}C(O)N(R^{12})_2, C(O)NH_2, C(O)NHR^{12}, C(O)N(R^{12})_2, C(O)NHOH, C(O)NHOR^{12}, C(O)NHSO_2R^{12}, C(O)NR^{12}SO_2R^{12}, SO_2NH_2, SO_2NHR^{12}, SO_2N(R^{12})_2, C(O)H, C(O)OH, C(N)NH_2, C(N)NHR^{12}, C(N)N(R^{12})_2, CNOH, CNOCH₃, OH, (O), CN, N₃, NO₂, CF₃, CF₂CF₃, OCF₃, OCF₂CF₃, F, Cl, Br 或 I;$
- [0734] R^{12} 是 R^{13}, R^{14}, R^{15} 或 R^{16} ;
- [0735] R^{13} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{13A} 稠合; R^{13A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0736] R^{14} 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{14A} 稠合; R^{14A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0737] R^{15} 是环烷烃, 环烯基, 杂环烷烃或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{15A} 稠合; R^{15A}

是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0738] R^{16} 是烷基，烯基或炔基；

[0739] R^{17} 是 R^{18} , R^{19} , R^{20} 或 R^{21} ；

[0740] R^{18} 是苯基，其是未稠合的或与 R^{18A} 稠合； R^{18A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0741] R^{19} 是杂芳基，其是未稠合的或与 R^{19A} 稠合； R^{19A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0742] R^{20} 是环烷基，环烯基，杂环烷基或杂环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{20A} 稠合； R^{20A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0743] R^{21} 是烷基，烯基或炔基，其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代： R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0744] R^{22} 是 R^{23} , R^{24} 或 R^{25} ；

[0745] R^{23} 是苯基，其是未稠合的或与 R^{23A} 稠合； R^{23A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0746] R^{24} 是杂芳基，其是未稠合的或与 R^{24A} 稠合； R^{24A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0747] R^{25} 是环烷基，环烯基，杂环烷基或杂环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{25A} 稠合； R^{25A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0748] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ；

[0749] Z^2 是 R^{28} , R^{29} 或 R^{30} ；

[0750] Z^{1A} 和 Z^{2A} 两者都不存在或合起来形成 CH_2 , CH_2CH_2 或 Z^{12A} ；

[0751] Z^{12A} 是 C_2-C_6 -亚烷基，其具有一或两个被 NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ 或 SO_2 替代的 CH_2 部分；

[0752] L^1 是一个 R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$ ； R^{26} 是亚苯基，其是未稠合的或与 R^{26A} 稠合； R^{26A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0753] R^{27} 是亚杂芳基，其是未稠合的或与 R^{27A} 稠合； R^{27A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0754] R^{28} 是亚苯基，其是未稠合的或与 R^{28A} 稠合； R^{28A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0755] R^{29} 是亚杂芳基，其是未稠合的或与 R^{29A} 稠合； R^{29A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0756] R^{30} 是亚环烷基，亚环烯基，杂亚环烷基或杂亚环烯基，其每个是未稠合的或与 R^{30A} 稠合； R^{30A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0757] R^{37} 是键或 R^{37A} ;

[0758] R^{37A} 是亚烷基,亚烯基或亚炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 和 I ;

[0759] R^{37B} 是烷基,烯基,炔基或 R^{37C} ;

[0760] R^{37C} 是苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0761] Z^3 是 R^{38} , R^{39} 或 R^{40} ;

[0762] R^{38} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{38A} 稠合; R^{38A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0763] R^{39} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{39A} 稠合; R^{39A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0764] R^{40} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{40A} 稠合; R^{40A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0765] 其中 R^{26} 和 R^{27} 代表的部分被下列的取代基取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 不存在)或进一步取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 存在): R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ 或 $C(N)N(R^{41})_2$;

[0766] R^{41} 是杂芳基,其与 R^{43A} 稠合; R^{43A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;其是未稠合的;

[0767] 其中用 E^1 和 Y^1 一起, Y^1 和 B^1 一起, A^2 和 B^1 一起, A^2 和 D^1 一起, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} 和 R^{40A} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0768] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;

[0769] R^{57} 是 R^{58} , R^{59} , R^{60} 或 R^{61} ;

[0770] R^{58} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{58A} 稠合; R^{58A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基;

[0771] R^{59} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{59A} 稠合; R^{59A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0772] R^{60} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{60A} 稠合; R^{60A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0773] R^{61} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0774] R^{62} 是 R^{63} , R^{64} , R^{65} 或 R^{66} ;

[0775] R^{63} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{63A} 稠合; R^{63A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0776] R^{64} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{64A} 稠合; R^{64A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0777] R^{65} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{65A} 稠合; R^{65A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0778] R^{66} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0779] R^{67} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0780] 其中 R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} 和 R^{67} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0781] R^{68} 是 R^{69} , R^{70} , R^{71} 或 R^{72} ;

[0782] R^{69} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{69A} 稠合; R^{69A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0783] R^{70} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{70A} 稠合; R^{70A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0784] R^{71} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{71A} 稠合; R^{71A}

是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃；

[0785] R^{72} 是烷基，烯基或炔基，其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代： R^{73} ， OR^{73} ， SR^{73} ， $S(O)R^{73}$ ， SO_2R^{73} ， $C(O)R^{73}$ ， $CO(O)R^{73}$ ， $OC(O)R^{73}$ ， $OC(O)OR^{73}$ ， NH_2 ， NHR^{73} ， $N(R^{73})_2$ ， $NHC(O)R^{73}$ ， $NR^{73}C(O)R^{73}$ ， $NHS(O)_2R^{73}$ ， $NR^{73}S(O)_2R^{73}$ ， $NHC(O)OR^{73}$ ， $NR^{73}C(O)OR^{73}$ ， $NHC(O)NH_2$ ， $NHC(O)NHR^{73}$ ， $NHC(O)N(R^{73})_2$ ， $NR^{73}C(O)NHR^{73}$ ， $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$ ， $C(O)NH_2$ ， $C(O)NHR^{73}$ ， $C(O)N(R^{73})_2$ ， $C(O)NHOH$ ， $C(O)NHOR^{73}$ ， $C(O)NHSO_2R^{73}$ ， $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$ ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR^{73} ， $SO_2N(R^{73})_2$ ， $C(O)H$ ， $C(O)OH$ ， $C(N)NH_2$ ， $C(N)NHR^{73}$ ， $C(N)N(R^{73})_2$ ， $CNOH$ ， $CNOCH_3$ ， OH ， (O) ， CN ， N_3 ， NO_2 ， CF_3 ， CF_2CF_3 ， OCF_3 ， OCF_2CF_3 ， F ， Cl ， Br 或 I ；

[0786] R^{73} 是烷基，烯基，炔基，苯基，杂芳基，环烷基，环烯基，杂环烷基或杂环烯基；和其中 R^{69} ， R^{70} 和 R^{71} 代表的部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代： NH_2 ， $C(O)NH_2$ ， $C(O)NHOH$ ， SO_2NH_2 ， CF_3 ， CF_2CF_3 ， $C(O)H$ ， $C(O)OH$ ， $C(N)NH_2$ ， OH ， (O) ， CN ， N_3 ， NO_2 ， CF_3 ， CF_2CF_3 ， OCF_3 ， OCF_2CF_3 ， F ， Cl ， Br 或 I 。

[0787] 本发明的另一实施方案涉及式(I)的化合物，其中

[0788] A^1 是 N 或 $C(A^2)$ ；

[0789] A^2 是 H ， R^1 ， OR^1 ， SR^1 ， $S(O)R^1$ ， SO_2R^1 ， $C(O)R^1$ ， $C(O)OR^1$ ， $OC(O)R^1$ ， NHR^1 ， $N(R^1)_2$ ， $C(O)NHR^1$ ， $C(O)N(R^1)_2$ ， $NHC(O)R^1$ ， $NR^1C(O)R^1$ ， $NHC(O)OR^1$ ， $NR^1C(O)OR^1$ ， $NHC(O)NH_2$ ， $NHC(O)NHR^1$ ， $NHC(O)N(R^1)_2$ ， $NR^1C(O)NHR^1$ ， $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR^1 ， $SO_2N(R^1)_2$ ， $NHSO_2R^1$ ， $NR^1SO_2R^1$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(R^1)_2$ ， $NR^1SO_2NHR^1$ ， $NR^1SO_2N(R^1)_2$ ， $C(O)NHNOH$ ， $C(O)NHNOR^1$ ， $C(O)NHSO_2R^1$ ， $C(NH)NH_2$ ， $C(NH)NHR^1$ ， $C(NH)N(R^1)_2$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(CH_3)R^1$ ， $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ ， F ， Cl ， Br ， I ， CN ， NO_2 ， N_3 ， OH ， $C(O)H$ ， $CHNOH$ ， $CH(NOCH_3)$ ， CF_3 ， $C(O)OH$ ， $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0790] B^1 是 H ， R^1 ， OR^1 ， SR^1 ， $S(O)R^1$ ， SO_2R^1 ， $C(O)R^1$ ， $C(O)OR^1$ ， $OC(O)R^1$ ， NHR^1 ， $N(R^1)_2$ ， $C(O)NHR^1$ ， $C(O)N(R^1)_2$ ， $NHC(O)R^1$ ， $NR^1C(O)R^1$ ， $NHC(O)OR^1$ ， $NR^1C(O)OR^1$ ， $NHC(O)NH_2$ ， $NHC(O)NHR^1$ ， $NHC(O)N(R^1)_2$ ， $NR^1C(O)NHR^1$ ， $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR^1 ， $SO_2N(R^1)_2$ ， $NHSO_2R^1$ ， $NR^1SO_2R^1$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(R^1)_2$ ， $NR^1SO_2NHR^1$ ， $NR^1SO_2N(R^1)_2$ ， $C(O)NHNOH$ ， $C(O)NHNOR^1$ ， $C(O)NHSO_2R^1$ ， $C(NH)NH_2$ ， $C(NH)NHR^1$ ， $C(NH)N(R^1)_2$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(CH_3)R^1$ ， $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ ， F ， Cl ， Br ， I ， CN ， NO_2 ， N_3 ， OH ， $C(O)H$ ， $CHNOH$ ， $CH(NOCH_3)$ ， CF_3 ， $C(O)OH$ ， $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0791] D^1 是 H ， R^1 ， OR^1 ， SR^1 ， $S(O)R^1$ ， SO_2R^1 ， $C(O)R^1$ ， $C(O)OR^1$ ， $OC(O)R^1$ ， NHR^1 ， $N(R^1)_2$ ， $C(O)NHR^1$ ， $C(O)N(R^1)_2$ ， $NHC(O)R^1$ ， $NR^1C(O)R^1$ ， $NHC(O)OR^1$ ， $NR^1C(O)OR^1$ ， $NHC(O)NH_2$ ， $NHC(O)NHR^1$ ， $NHC(O)N(R^1)_2$ ， $NR^1C(O)NHR^1$ ， $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR^1 ， $SO_2N(R^1)_2$ ， $NHSO_2R^1$ ， $NR^1SO_2R^1$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(R^1)_2$ ， $NR^1SO_2NHR^1$ ， $NR^1SO_2N(R^1)_2$ ， $C(O)NHNOH$ ， $C(O)NHNOR^1$ ， $C(O)NHSO_2R^1$ ， $C(NH)NH_2$ ， $C(NH)NHR^1$ ， $C(NH)N(R^1)_2$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(CH_3)R^1$ ， $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ ， F ， Cl ， Br ， I ， CN ， NO_2 ， N_3 ， OH ， $C(O)H$ ， $CHNOH$ ， $CH(NOCH_3)$ ， CF_3 ， $C(O)OH$ ， $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；

[0792] E^1 是 H ， R^1 ， OR^1 ， SR^1 ， $S(O)R^1$ ， SO_2R^1 ， $C(O)R^1$ ， $C(O)OR^1$ ， $OC(O)R^1$ ， NHR^1 ， $N(R^1)_2$ ， $C(O)NHR^1$ ， $C(O)N(R^1)_2$ ， $NHC(O)R^1$ ， $NR^1C(O)R^1$ ， $NHC(O)OR^1$ ， $NR^1C(O)OR^1$ ， $NHC(O)NH_2$ ， $NHC(O)NHR^1$ ， $NHC(O)N(R^1)_2$ ， $NR^1C(O)NHR^1$ ， $NR^1C(O)N(R^1)_2$ ， SO_2NH_2 ， SO_2NHR^1 ， $SO_2N(R^1)_2$ ， $NHSO_2R^1$ ， $NR^1SO_2R^1$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(R^1)_2$ ， $NR^1SO_2NHR^1$ ， $NR^1SO_2N(R^1)_2$ ， $C(O)NHNOH$ ， $C(O)NHNOR^1$ ， $C(O)NHSO_2R^1$ ， $C(NH)NH_2$ ， $C(NH)NHR^1$ ， $C(NH)N(R^1)_2$ ， $NHSO_2NHR^1$ ， $NHSO_2N(CH_3)R^1$ ， $N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$ ， F ， Cl ， Br ， I ， CN ， NO_2 ， N_3 ， OH ， $C(O)H$ ， $CHNOH$ ， $CH(NOCH_3)$ ， CF_3 ， $C(O)OH$ ， $C(O)NH_2$ 或 $C(O)OR^{1A}$ ；和

[0793] Y^1 是 H ， CN ， NO_2 ， $C(O)OH$ ， F ， Cl ， Br ， I ， CF_3 ， OCF_3 ， CF_2CF_3 ， OCF_2CF_3 ， R^{17} ， OR^{17} ， $C(O)R^{17}$ ， C

(O)OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷, NH₂, NHR¹⁷, N(R¹⁷)₂, NHC(O)R¹⁷, C(O)NH₂, C(O)NHR¹⁷, C(O)N(R¹⁷)₂, NHS(O)R¹⁷或NHSO₂R¹⁷;或

[0794] E¹和Y¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0795] A², B¹和D¹独立地选自H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0796] Y¹和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0797] A², D¹和E¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0798] A²和B¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0799] D¹, E¹和Y¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};或

[0800] A²和D¹,与它们所连接到的原子一起,是苯,萘,杂芳烃,环烷烃,环烯烃,杂环烷烃或杂环烯烃;和

[0801] B¹, E¹和Y¹是独立选择的H, R¹, OR¹, SR¹, S(O)R¹, SO₂R¹, C(O)R¹, C(O)OR¹, OC(O)R¹, NHR¹, N(R¹)₂, C(O)NHR¹, C(O)N(R¹)₂, NHC(O)R¹, NR¹C(O)R¹, NHC(O)OR¹, NR¹C(O)OR¹, NHC(O)NH₂, NHC(O)NHR¹, NHC(O)N(R¹)₂, NR¹C(O)NHR¹, NR¹C(O)N(R¹)₂, SO₂NH₂, SO₂NHR¹, SO₂N(R¹)₂, NHSO₂R¹, NR¹SO₂R¹, NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(R¹)₂, NR¹SO₂NHR¹, NR¹SO₂N(R¹)₂, C(O)NHNH₂, C(O)NHNOR¹, C(O)NHSO₂R¹, C(NH)NH₂, C(NH)NHR¹, C(NH)N(R¹)₂NHSO₂NHR¹, NHSO₂N(CH₃)R¹, N(CH₃)SO₂N(CH₃)R¹, F, Cl, Br, I, CN, NO₂, N₃, OH, C(O)H, CHNOH, CH(NOCH₃), CF₃, C(O)OH, C(O)NH₂或C(O)OR^{1A};

[0802] G¹是H或C(O)OR;

[0803] R是烷基;

[0804] R^1 是 R^2 , R^3 , R^4 或 R^5 ;

[0805] R^{1A} 是环烷基, 环烯基或环炔基;

[0806] R^2 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{2A} 稠合; R^{2A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0807] R^3 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{3A} 稠合; R^{3A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0808] R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{4A} 稠合; R^{4A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0809] R^5 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^6 , $NC(R^{6A})(R^{6B})$, R^7 , OR^7 , SR^7 , $S(O)R^7$, SO_2R^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, $C(O)R^7$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^7$, $C(O)N(R^7)_2$, $NHC(O)R^7$, $NR^7C(O)R^7$, $NHSO_2R^7$, $NHC(O)OR^7$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^7 , $SO_2N(R^7)_2$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^7$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$, $NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^7$, OH , (O) , $C(O)OH$, N_3 , CN , NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0810] R^6 是 C_2 - C_5 -螺烷基, 其每个是未取代的或被 OH , (O) , N_3 , CN , CF_3 , CF_2CF_3 , F , Cl , Br , I , NH_2 , $NH(CH_3)$ 或 $N(CH_3)_2$ 取代;

[0811] R^{6A} 和 R^{6B} 是独立选择的烷基, 或者与它们所连接到的 N 一起, 是 R^{6C} ;

[0812] R^{6C} 是氮丙啶-1-基, 氮杂环丁烷-1-基, 吡咯烷-1-基或哌啶-1-基, 其每个具有一未被替代或被下列替代的 CH_2 部分: O , $C(O)$, $CNOH$, $CNOCH_3$, S , $S(O)$, SO_2 或 NH ;

[0813] R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} ;

[0814] R^8 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{8A} 稠合; R^{8A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0815] R^9 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{9A} 稠合; R^{9A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0816] R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合; R^{10A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0817] R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12} , OR^{12} , SR^{12} , $S(O)R^{12}$, SO_2R^{12} , $C(O)R^{12}$, $CO(O)R^{12}$, $OC(O)R^{12}$, $OC(O)OR^{12}$, NH_2 , NHR^{12} , $N(R^{12})_2$, $NHC(O)R^{12}$, $NR^{12}C(O)R^{12}$, $NHS(O)_2R^{12}$, $NR^{12}S(O)_2R^{12}$, $NHC(O)OR^{12}$, $NR^{12}C(O)OR^{12}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{12}$, $NHC(O)N(R^{12})_2$, $NR^{12}C(O)NHR^{12}$, $NR^{12}C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{12}$, $C(O)N(R^{12})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{12}$, $C(O)NHSO_2R^{12}$, $C(O)NR^{12}SO_2R^{12}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{12} , $SO_2N(R^{12})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{12}$, $C(N)N(R^{12})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0818] R^{12} 是 R^{13} , R^{14} , R^{15} 或 R^{16} ;

[0819] R^{13} 是苯基, 其是未稠合的或与 R^{13A} 稠合; R^{13A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0820] R^{14} 是杂芳基, 其是未稠合的或与 R^{14A} 稠合; R^{14A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0821] R^{15} 是环烷烃, 环烯烃, 杂环烷烃或杂环烯烃, 其每个是未稠合的或与 R^{15A} 稠合; R^{15A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

- [0822] R^{16} 是烷基,烯基或炔基;
- [0823] R^{17} 是 R^{18} , R^{19} , R^{20} 或 R^{21} ;
- [0824] R^{18} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{18A} 稠合; R^{18A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0825] R^{19} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{19A} 稠合; R^{19A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0826] R^{20} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{20A} 稠合; R^{20A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0827] R^{21} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} , OR^{22} , SR^{22} , $S(O)R^{22}$, SO_2R^{22} , $C(O)R^{22}$, $CO(O)R^{22}$, $OC(O)R^{22}$, $OC(O)OR^{22}$, NH_2 , NHR^{22} , $N(R^{22})_2$, $NHC(O)R^{22}$, $NR^{22}C(O)R^{22}$, $NHS(O)_2R^{22}$, $NR^{22}S(O)_2R^{22}$, $NHC(O)OR^{22}$, $NR^{22}C(O)OR^{22}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{22}$, $NHC(O)N(R^{22})_2$, $NR^{22}C(O)NHR^{22}$, $NR^{22}C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{22}$, $C(O)N(R^{22})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{22}$, $C(O)NHSO_2R^{22}$, $C(O)NR^{22}SO_2R^{22}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{22} , $SO_2N(R^{22})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{22}$, $C(N)N(R^{22})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;
- [0828] R^{22} 是 R^{23} , R^{24} 或 R^{25} ;
- [0829] R^{23} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{23A} 稠合; R^{23A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0830] R^{24} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{24A} 稠合; R^{24A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0831] R^{25} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{25A} 稠合; R^{25A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0832] Z^1 是 R^{26} 或 R^{27} ;
- [0833] Z^2 是 R^{28} , R^{29} 或 R^{30} ;
- [0834] Z^{1A} 和 Z^{2A} 两者都不存在或合起来形成 CH_2 , CH_2CH_2 或 Z^{12A} ;
- [0835] Z^{12A} 是 C_2-C_6 -亚烷基,其具有一或两个被 NH , $N(CH_3)$, S , $S(O)$ 或 SO_2 替代的 CH_2 部分;;
- [0836] L^1 是 R^{37} , OR^{37} , SR^{37} , $S(O)R^{37}$, SO_2R^{37} , $C(O)R^{37}$, $CO(O)R^{37}$, $OC(O)R^{37}$, $OC(O)OR^{37}$, NHR^{37} , $C(O)NH$, $C(O)NR^{37}$, $C(O)NHOR^{37}$, $C(O)NHSO_2R^{37}$, SO_2NH , SO_2NHR^{37} , $C(N)NH$, $C(N)NHR^{37}$;
- [0837] R^{26} 是亚苯基,其是未稠合的或与 R^{26A} 稠合; R^{26A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0838] R^{27} 是亚杂芳基,其是未稠合的或与 R^{27A} 稠合; R^{27A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0839] R^{28} 是亚苯基,其是未稠合的或与 R^{28A} 稠合; R^{28A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0840] R^{29} 是亚杂芳基,其是未稠合的或与 R^{29A} 稠合; R^{29A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0841] R^{30} 是亚环烷基,亚环烯基,杂亚环烷基或杂亚环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{30A} 稠合; R^{30A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;
- [0842] R^{37} 是键或 R^{37A} ;

[0843] R^{37A} 是亚烷基,亚烯基或亚炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{37B} , OR^{37B} , SR^{37B} , $S(O)R^{37B}$, SO_2R^{37B} , $C(O)R^{37B}$, $CO(O)R^{37B}$, $OC(O)R^{37B}$, $OC(O)OR^{37B}$, NH_2 , NHR^{37B} , $N(R^{37B})_2$, $NHC(O)R^{37B}$, $NR^{37B}C(O)R^{37B}$, $NHS(O)_2R^{37B}$, $NR^{37B}S(O)_2R^{37B}$, $NHC(O)OR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)OR^{37B}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{37B}$, $NHC(O)N(R^{37B})_2$, $NR^{37B}C(O)NHR^{37B}$, $NR^{37B}C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{37B}$, $C(O)N(R^{37B})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{37B}$, $C(O)NHSO_2R^{37B}$, $C(O)NR^{37B}SO_2R^{37B}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{37B} , $SO_2N(R^{37B})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{37B}$, $C(N)N(R^{37B})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 和 I ;

[0844] R^{37B} 是烷基,烯基,炔基或 R^{37C} ;

[0845] R^{37C} 是苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;

[0846] Z^3 是 R^{38} , R^{39} 或 R^{40} ;

[0847] R^{38} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{38A} 稠合; R^{38A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0848] R^{39} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{39A} 稠合; R^{39A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0849] R^{40} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{40A} 稠合; R^{40A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;

[0850] 其中 R^{26} 和 R^{27} 代表的部分被下列的取代基取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 不存在)或进一步取代(即,如果 Z^{1A} 和 Z^{2A} 存在): R^{41} , OR^{41} , SR^{41} , $S(O)R^{41}$, SO_2R^{41} , $C(O)R^{41}$, $CO(O)R^{41}$, $OC(O)R^{41}$, $OC(O)OR^{41}$, NHR^{41} , $N(R^{41})_2$, $NHC(O)R^{41}$, $NR^{41}C(O)R^{41}$, $NHS(O)_2R^{41}$, $NR^{41}S(O)_2R^{41}$, $NHC(O)OR^{41}$, $NR^{41}C(O)OR^{41}$, $NHC(O)NHR^{41}$, $NHC(O)N(R^{41})_2$, $NR^{41}C(O)NHR^{41}$, $NR^{41}C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHR^{41}$, $C(O)N(R^{41})_2$, $C(O)NHOR^{41}$, $C(O)NHSO_2R^{41}$, $C(O)NR^{41}SO_2R^{41}$, SO_2NHR^{41} , $SO_2N(R^{41})_2$, $C(N)NHR^{41}$ 或 $C(N)N(R^{41})_2$;

[0851] R^{41} 是杂芳基,其与 R^{43A} 稠合; R^{43A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯烃;其与苯、杂芳烃或 R^{43B} 稠合; R^{43B} 是环烷烃,环烯基,杂环烷烃或杂环烯基;

[0852] 其中用 E^1 和 Y^1 一起, Y^1 和 B^1 一起, A^2 和 B^1 一起, A^2 和 D^1 一起, R^{1A} , R^2 , R^{2A} , R^3 , R^{3A} , R^4 , R^{4A} , R^6 , R^{6C} , R^8 , R^{8A} , R^9 , R^{9A} , R^{10} , R^{10A} , R^{13} , R^{13A} , R^{14} , R^{14A} , R^{15} , R^{15A} , R^{18} , R^{18A} , R^{19} , R^{19A} , R^{20} , R^{20A} , R^{23} , R^{23A} , R^{24} , R^{24A} , R^{25} , R^{25A} , R^{26} , R^{26A} , R^{27} , R^{27A} , R^{28} , R^{28A} , R^{29} , R^{29A} , R^{30} , R^{30A} , R^{37B} , R^{38} , R^{38A} , R^{39} , R^{39A} , R^{40} 和 R^{40A} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SR^{57} , $S(O)R^{57}$, SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $OC(O)R^{57}$, $OC(O)OR^{57}$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NR^{57}C(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, $NR^{57}S(O)_2R^{57}$, $NHC(O)OR^{57}$, $NR^{57}C(O)OR^{57}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{57}$, $NHC(O)N(R^{57})_2$, $NR^{57}C(O)NHR^{57}$, $NR^{57}C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{57}$, $C(O)NHSO_2R^{57}$, $C(O)NR^{57}SO_2R^{57}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{57} , $SO_2N(R^{57})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{57}$, $C(N)N(R^{57})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0853] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;

[0854] R^{57} 是 R^{58} , R^{59} , R^{60} 或 R^{61} ;

[0855] R^{58} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{58A} 稠合; R^{58A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯基、杂环烷烃或杂环烯基;

[0856] R^{59} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{59A} 稠合; R^{59A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯基、杂环

烷烃或杂环烯烃；

[0857] R^{60} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其是未稠合的或与 R^{60A} 稠合; R^{60A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0858] R^{61} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{62} , OR^{62} , SR^{62} , $S(O)R^{62}$, SO_2R^{62} , $C(O)R^{62}$, $CO(O)R^{62}$, $OC(O)R^{62}$, $OC(O)OR^{62}$, NH_2 , NHR^{62} , $N(R^{62})_2$, $NHC(O)R^{62}$, $NR^{62}C(O)R^{62}$, $NHS(O)_2R^{62}$, $NR^{62}S(O)_2R^{62}$, $NHC(O)OR^{62}$, $NR^{62}C(O)OR^{62}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{62}$, $NHC(O)N(R^{62})_2$, $NR^{62}C(O)NHR^{62}$, $NR^{62}C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{62}$, $C(O)N(R^{62})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{62}$, $C(O)NHSO_2R^{62}$, $C(O)NR^{62}SO_2R^{62}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{62} , $SO_2N(R^{62})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{62}$, $C(N)N(R^{62})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0859] R^{62} 是 R^{63} , R^{64} , R^{65} 或 R^{66} ；

[0860] R^{63} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{63A} 稠合; R^{63A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0861] R^{64} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{64A} 稠合; R^{64A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0862] R^{65} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{65A} 稠合; R^{65A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0863] R^{66} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{67} , OR^{67} , SR^{67} , $S(O)R^{67}$, SO_2R^{67} , $C(O)R^{67}$, $CO(O)R^{67}$, $OC(O)R^{67}$, $OC(O)OR^{67}$, NH_2 , NHR^{67} , $N(R^{67})_2$, $NHC(O)R^{67}$, $NR^{67}C(O)R^{67}$, $NHS(O)_2R^{67}$, $NR^{67}S(O)_2R^{67}$, $NHC(O)OR^{67}$, $NR^{67}C(O)OR^{67}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{67}$, $NHC(O)N(R^{67})_2$, $NR^{67}C(O)NHR^{67}$, $NR^{67}C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{67}$, $C(O)N(R^{67})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{67}$, $C(O)NHSO_2R^{67}$, $C(O)NR^{67}SO_2R^{67}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{67} , $SO_2N(R^{67})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{67}$, $C(N)N(R^{67})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0864] R^{67} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基；

[0865] 其中用 R^{57A} , R^{58} , R^{59} , R^{60} , R^{63} , R^{64} , R^{65} 和 R^{67} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , OR^{68} , SR^{68} , $S(O)R^{68}$, SO_2R^{68} , $C(O)R^{68}$, $CO(O)R^{68}$, $OC(O)R^{68}$, $OC(O)OR^{68}$, NH_2 , NHR^{68} , $N(R^{68})_2$, $NHC(O)R^{68}$, $NR^{68}C(O)R^{68}$, $NHS(O)_2R^{68}$, $NR^{68}S(O)_2R^{68}$, $NHC(O)OR^{68}$, $NR^{68}C(O)OR^{68}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{68}$, $NHC(O)N(R^{68})_2$, $NR^{68}C(O)NHR^{68}$, $NR^{68}C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{68}$, $C(O)N(R^{68})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{68}$, $C(O)NHSO_2R^{68}$, $C(O)NR^{68}SO_2R^{68}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{68} , $SO_2N(R^{68})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{68}$, $C(N)N(R^{68})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ；

[0866] R^{68} 是 R^{69} , R^{70} , R^{71} 或 R^{72} ；

[0867] R^{69} 是苯基,其是未稠合的或与 R^{69A} 稠合; R^{69A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0868] R^{70} 是杂芳基,其是未稠合的或与 R^{70A} 稠合; R^{70A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0869] R^{71} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,其每个是未稠合的或与 R^{71A} 稠合; R^{71A} 是苯、杂芳烃、环烷烃、环烯烃、杂环烷烃或杂环烯基；

[0870] R^{72} 是烷基,烯基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{73} , OR^{73} , SR^{73} , $S(O)R^{73}$, SO_2R^{73} , $C(O)R^{73}$, $CO(O)R^{73}$, $OC(O)R^{73}$, $OC(O)OR^{73}$, NH_2 , NHR^{73} , $N(R^{73})_2$, $NHC(O)R^{73}$, $NR^{73}C(O)R^{73}$, $NHS(O)_2R^{73}$, $NR^{73}S(O)_2R^{73}$, $NHC(O)OR^{73}$, $NR^{73}C(O)OR^{73}$, $NHC(O)NH_2$, $NHC(O)NHR^{73}$, $NHC(O)N(R^{73})_2$, $NR^{73}C(O)NHR^{73}$, $NR^{73}C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NH_2$, $C(O)NHR^{73}$, $C(O)N(R^{73})_2$, $C(O)NHOH$, $C(O)NHOR^{73}$, $C(O)NHSO_2R^{73}$, $C(O)NR^{73}SO_2R^{73}$, SO_2NH_2 , SO_2NHR^{73} , $SO_2N(R^{73})_2$, $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, $C(N)NHR^{73}$, $C(N)N(R^{73})_2$, $CNOH$, $CNOCH_3$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I ;

[0871] R^{73} 是烷基,烯基,炔基,苯基,杂芳基,环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基;和其中用 R^{69} , R^{70} 和 R^{71} 代表的部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: NH_2 , $C(O)NH_2$, $C(O)NHOH$, SO_2NH_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , $C(O)H$, $C(O)OH$, $C(N)NH_2$, OH , (O) , CN , N_3 , NO_2 , CF_3 , CF_2CF_3 , OCF_3 , OCF_2CF_3 , F , Cl , Br 或 I 。

[0872] 在式(I)的一个实施方案中, A^1 是 N 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$ 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H, F, Cl, Br 或 I ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; 和 G^1 是 H 。

[0873] 在式(I)的一个实施方案中, B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Cl, Br$ 或 I 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 NHR^1 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 OR^1 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 Cl ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 R^1 ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 NHR^1 ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 OR^1 ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 Cl ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 R^1 ; 和 G^1 是 H 。

[0874] 在式(I)的一个实施方案中, D^1 是 H 或 Cl 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 Cl ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 OR^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 Cl ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 R^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 Cl ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 OR^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 Cl ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 R^1 ; D^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。

[0875] 在式(I)的一个实施方案中, E^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是 H ; D^1 是 Cl ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 OR^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 Cl ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是 H ; B^1 是 R^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是 H ; D^1 是 Cl 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 OR^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 Cl ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是 N ; B^1 是 R^1 ; D^1 是 H ; E^1 是 H ; 和 G^1 是 H 。

[0876] 在式(I)的一个实施方案中, Y^1 是H,CN, NO_2 ,F,Cl,Br,I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} 或C(O) NH_2 。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是H。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是CN。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是F,Cl,Br或I。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 CF_3 。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 SR^{17} 。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 OR^{17} 。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 NO_2 。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 如本文中所定义。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 是烷基。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 是 R^{17} ;其中 R^{17} 是炔基。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 NO_2 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 NO_2 。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; G^1 是H;和 Y^1 是 SO_2R^{17} ;其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。

[0877] 在式(I)的一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2);和 A^2 是H。在式(I)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H;和 B^1 是 NHR^1 。在式(I)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ;和 D^1 是H。在式(I)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H;和 E^1 是H。在式(I)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H;和 E^1 是H;和 Y^1 是 NO_2 。

[0878] 在式(I)的一个实施方案中, Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯。在式(I)的另一个实施方案中, Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是杂芳烃。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H;和 Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯。在式(I)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H;和 Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是杂芳烃。

[0879] 在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 或 R^5 。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基或杂环烷基。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基。在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基。

[0880] 在式(I)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中 R^4 是未取代的或如本文中所定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环如本文中所定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 R^{57} 或 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是吗啉基。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(I)

的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ; 和 R^{65} 是环烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ; 和 R^{65} 是环丙基。

[0881] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 和其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代; 和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ; R^{60} 是杂环烷基; 和 R^{61} 是烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基; 其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基; 该烷基是甲基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 $C(O)OR^{57}$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基; 该烷基是甲基。

[0882] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是未取代的或被取代的烷基。在式 (I) 的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是未取代的或被 R^7 , OR^7 , OH , CN 或 F 取代的烷基。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是被 R^7 , OR^7 , NHR^7 或 $N(R^7)_2$ 取代的烷基。

[0883] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[0884] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^8 是苯基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[0885] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^9 是杂芳基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^9 是呋喃基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^9 是未取代的呋喃基。

[0886] 在式 (I) 的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢呋喃基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 二噁烷基, 氧杂环丁烷基, 哌啶基或吡咯烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (I) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或

如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基, 环丙基, 环丁基或双环[2.2.1]庚基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{10} 是与 R^{10A} 稠合的杂环烷基; 和 R^{10A} 是杂芳烃。在式(I)的另一个实施方案中, R^{10} 是5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[0887] 在式(I)的一个实施方案中, R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其如本文中定义的那样取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 OR^{12} 取代, R^{12} 是 R^{16} ; 和 R^{16} 是烷基。在式(I)的另一个实施方案中,

[0888] R^{11} 是烷基; 其被 CF_3 取代。在式(I)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} 取代; R^{12} 是 R^{14} ; 和 R^{14} 是杂芳基。

[0889] 在式(I)的一个实施方案中, A^1 是N或C(A^2);

[0890] A^2 是H, F, Br, I或Cl;

[0891] B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Br, I或Cl;

[0892] D^1 是H, F, Br, I或Cl;

[0893] E^1 是H; 和

[0894] Y^1 是H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} 或C(O) NH_2 ; 或

[0895] Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯, 杂芳烃或杂环烯烃; 和

[0896] A^2 , D^1 和 E^1 是独立选择的H;

[0897] G^1 是H或C(O)OR;

[0898] R是烷基;

[0899] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[0900] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[0901] R^5 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$, CN, OH, F, Cl, Br或I;

[0902] R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} ;

[0903] R^8 是苯基;

[0904] R^9 是杂芳基;

[0905] R^{10} 是环烷基, 环烯基或杂环烷基; 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;

[0906] R^{11} 是烷基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 ;

[0907] R^{12} 是 R^{14} 或 R^{16} ;

[0908] R^{14} 是杂芳基;

[0909] R^{16} 是烷基;

[0910] R^{17} 是 R^{21} ;

[0911] R^{21} 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} , F, Cl, Br或I;

- [0912] R^{22} 是 R^{25} ;
- [0913] R^{25} 是杂环烷基;
- [0914] Z^1 是 R^{26} ;
- [0915] Z^2 是 R^{30} ;
- [0916] Z^{1A} 和 Z^{2A} 两者都不存在;
- [0917] L^1 是一个 R^{37} ;
- [0918] R^{26} 是亚苯基;
- [0919] R^{30} 是杂亚环烷基;
- [0920] R^{37} 是 R^{37A} ;
- [0921] R^{37A} 是亚烷基;
- [0922] Z^3 是 R^{38} 或 R^{40} ;
- [0923] R^{38} 是苯基;
- [0924] R^{40} 是环烷基,环烯基或杂环烯基;
- [0925] 其中用 R^{26} 代表的部分被 OR^{41} 取代;
- [0926] R^{41} 是杂芳基,其与 R^{43A} 稠合; R^{43A} 是杂芳烃,其是未稠合的或与苯稠合;
- [0927] 其中用 Y^1 和 B^1 一起, $R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}$ 和 R^{40} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: $R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, C(O)R^{57}, CO(O)R^{57}, C(O)N(R^{57})_2, NH_2, NHR^{57}, N(R^{57})_2, NHC(O)R^{57}, NHS(O)_2R^{57}, OH, CN, (O), F, Cl, Br$ 或 I ;
- [0928] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;
- [0929] R^{57} 是 R^{58}, R^{59}, R^{60} 或 R^{61} ;
- [0930] R^{58} 是苯基;
- [0931] R^{59} 是杂芳基;
- [0932] R^{60} 是环烷基或杂环烷基;
- [0933] R^{61} 是烷基,其是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^{62}, OR^{62}, N(R^{62})_2, C(O)OH, CN, F, Cl, Br$ 或 I ;
- [0934] R^{62} 是 R^{65} 或 R^{66} ;
- [0935] R^{65} 是环烷基或杂环烷基;
- [0936] R^{66} 是烷基,其是未取代的或被 OR^{67} 取代;
- [0937] R^{67} 是烷基;
- [0938] 其中用 R^{57A}, R^{58} 和 R^{60} 代表的环状部分是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68}, F, Cl, Br 或 I ;
- [0939] R^{68} 是 R^{71} 或 R^{72} ;
- [0940] R^{71} 是杂环烷基;和
- [0941] R^{72} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个 F 取代。
- [0942] 另一个实施方案还涉及具有式(I)的化合物,其是
- [0943] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [0944] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)

氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0945] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0946] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0947] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0948] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0949] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[0950] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯烷-1-基)丙基]氨基}苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[0951] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基)环己基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0952] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0953] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0954] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0955] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基)甲基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0956] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0957] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0958] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0959] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[0960] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0961] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0962] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0963] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0964] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0965] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0966] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0967] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0968] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0969] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0970] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺];

[0971] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啉-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0972] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0973] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0974] N-{[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0975] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0976] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0977] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0978] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基} 苯甲酰胺;

[0979] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基) 苯甲酰胺;

[0980] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0981] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0982] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 烟酰胺;

[0983] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0984] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

基) 苯甲酰胺;

[0985] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0986] N-{[5-溴-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0987] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0988] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0989] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0990] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0991] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0992] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0993] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0994] N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0995] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0996] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[0997] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-

b)吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0998] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[0999] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1000] 反式-N-{{4-[(4-[二(环丙基甲基)氨基]环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1001] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1002] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1003] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1004] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1005] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1006] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1007] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1008] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1009] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1010] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1011] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1012] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1013] 3-{{4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯;

[1014] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1015] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1016] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1017] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1018] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1019] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1020] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1021] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1022] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1023] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物。

[1024] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1025] N-({5-氯-6-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1026] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1027] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1028] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-吗啉-4-基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1029] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1030] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1031] N-({5-溴-6-[4-乙基吗啉-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1032] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1033] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1034] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1035] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1036] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1037] N-[(4-{[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1038] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1039] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1040] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1041] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1042] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1043] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1044] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1045] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1046] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1047] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1048] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1049] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1050] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1051] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[4-(环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1052] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1053] 反式-N-({5-溴-6-[4-吗啉-4-基环己基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1054] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-甲氧基环己基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1055] 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[1056] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1057] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基)环己基]氨基}苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1058] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1059] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{{(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基}氨基}苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1060] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{{(3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1061] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{{(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基}氨基}苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1062] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{{(3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1063] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{{[4-甲基吗啉-2-基]甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1064] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1065] N-[(4-{[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1066] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1067] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1068] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1069] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1070] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1071] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1072] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1073] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1074] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1075] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1076] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1077] N-[4-{{(1-乙酰基哌啶-3-基)甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1078] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{{(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1079] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1080] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1081] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1082] N-[4-{{(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1083] N-[4-{{(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1084] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1085] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1086] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1087] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1088] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[(1R,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1089] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{{(3S)-2-氧代哌啶-3-基}氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1090] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1091] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1092] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1093] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1-环丙基哌啶-4-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1094] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(4-(2-氟乙基)吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1095] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1096] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1097] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-2-基]甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1098] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1099] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4-环丁基吗啉-3-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1100] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(4-四氢呋喃-3-基吗啉-3-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1101] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1102] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1103] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1104] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1105] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[3-(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1106] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1107] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1108] 反式-N-[(4-{[4-(乙酰基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1109] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1110] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1111] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1112] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1113] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1114] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1115] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[3-(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1116] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1117] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([顺式-3-吗啉-4-基环戊基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1118] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([4-(甲基磺酰基)氨基]环己基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1119] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1120] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1121] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1122] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(4-氟-1-四氢吡喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1123] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1124] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-([[(3R)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1125] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1126] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1127] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1128] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-([[(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1129] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺}胺;

[1130] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1131] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1132] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1133] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1134] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1135] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1136] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1137] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1138] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1139] 反式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1140] 顺式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1141] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-{{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1142] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1143] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1144] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1145] (2-{{(4-{{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)氨基}甲基)吗啉-4-基)乙酸};

[1146] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1147] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[4-(环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1148] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1149] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1150] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1151] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯};

[1152] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1153] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基}氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1154] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1155] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1156] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1157] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1158] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([1-(氰甲基)哌啶-3-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1159] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1160] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1161] 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯基]氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

[1162] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟- λ^6 -硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1163] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1164] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1165] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1166] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1167] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1168] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-

{[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1169] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1170] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1171] N-[(5-氯-6-{{(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基}氨基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1172] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1173] N-[(5-氯-6-{{(2S)-4-(氰甲基)吗啉-2-基}甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1174] N-[(5-氯-6-{{(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基}甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1175] N-[(5-氯-6-{{(2R)-4-(氰甲基)吗啉-2-基}甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1176] N-[(5-氯-6-{{(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基}甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1177] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1178] N-({5-氯-6-[3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1179] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1180] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1181] N-[(5-氯-6-{{1-(氰甲基)哌啶-4-基}甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基]-4-(4-{[2-

(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1182] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-((3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1183] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-((3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酸)吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1184] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-[[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基]苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1185] N-[(5-氯-6-[[1-(氰甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1186] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-((2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1187] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-((2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1188] N-[(5-氯-6-[[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1189] N-[(5-氯-6-[[3-((3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基)氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1190] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-((3R)-1-(氰甲基)吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1191] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1192] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1193] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1194] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1195] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1196] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1197] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1198] N-[(5-氯-6-[[1-(N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1199] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1200] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1201] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[1202] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1203] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1204] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-氰基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1205] N-[(5-氯-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1206] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1207] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

胺；

[1208] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1209] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1210] N-[(5-氯-6-[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1211] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1212] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1213] N-[(5-氯-6-[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1214] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1215] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1216] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1217] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1218] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1219] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1220] N-({[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

胺；

[1221] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1222] N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1223] N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1224] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1225] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}苯甲酰胺；

[1226] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1227] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1228] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1229] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1230] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1231] N-[(3-氯-4-{[反式-4-(吗啉-4-基)环己基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1232] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1233] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

基) 苯甲酰胺;

[1234] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1235] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1236] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1237] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1238] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1239] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1240] N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1241] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1242] N-[(5-氯-6-{{(2S)-4-环丙基吗啉-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1243] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1244] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1245] 2-{{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯;

[1246] 2-{{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}-

N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺；

[1247] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1248] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丁基(环丙基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1249] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1250] N-[(3-氯-4-{{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基]磺酰基)-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1251] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1252] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(反式-4-羟基环己基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1253] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基]磺酰基)-4-(4-{{[9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1254] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(2R)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1255] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1256] 4-(4-{{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1257] N-{{[5-氯-6-({4-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1258] 4-(4-{{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1259] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基]磺酰基)-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

基) 苯甲酰胺;

[1260] N-[(3-氯-4- { [(4-环丙基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} 苯基) 磺酰基]-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1261] 2- { [(2-氯-4- { [4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰} 苯基) 氨基] 甲基} -N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1262] (2S)-2- { [(3-氯-5- { [4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰} 吡啶-2-基) 氧基] 甲基} -N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1263] N-[(5-氯-6- { [(4-环丙基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1264] 2- { [(3-氯-5- { [4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰} 吡啶-2-基) 氨基] 甲基} -N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1265] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4- { [(反式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1266] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4- { [(顺式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1267] N-[(5-氯-6- { [(1R,2R,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1268] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- { (4- { [2-氰乙基] (环丙基) 氨基} 环己基) 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1269] N- ({5-氯-6- [(反式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基) 磺酰基)-4-(4- { [5-(4-氯苯基) 螺[2.5] 辛-5-烯-6-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1270] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [5-氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基) 吡啶-3-基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1271] N-[(5-氯-6- { [(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1272] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- ({4- [(顺式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲氧基] -3-硝基苯基) 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1273] N-[(5-氯-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-[[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1274] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[(4-[[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1275] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1276] N-({5-氯-6-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[4-((4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1277] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1278] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1279] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1280] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1281] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1282] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1283] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1284] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1285] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1286] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1287] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1288] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1289] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1290] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]-1-氟环己基}甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1291] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1292] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1293] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1294] {[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)氨基}甲基三甲基乙酸酯;

[1295] {[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)氨基}甲基丁酸酯;

[1296] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{[3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺酰基}苯甲酰胺};

[1297] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1298] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1299] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺;

[1300] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[4-(甲氧基甲基)环己基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1301] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1302] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1303] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[反式-4-羟基-4-甲基环己基]甲基}氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1304] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1305] 另一个实施方案涉及4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1306] 另一个实施方案涉及反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1307] 另一个实施方案涉及顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[4-(甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1308] 另一个实施方案涉及反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[4-(甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1309] 另一个实施方案涉及4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐和其代谢物。

[1310] 另一个实施方案涉及化合物:N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺,或其药学上可接受的盐。

[1311] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-

基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1312] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1313] 另一个实施方案涉及化合物:4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}(²H₉)哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1314] 另一个实施方案涉及化合物:N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1315] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1316] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1317] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4-[[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1318] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1319] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是N-[(5-氯-6-[[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1320] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1321] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基) 苯甲酰胺, 或其药学上可接受的盐。

[1322] 另一个实施方案涉及化合物: 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺; 或其药学上可接受的盐。

[1323] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物, 其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺; 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(4-甲基吗啉-2-基)甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺; 或其药学上可接受的盐。

[1324] 另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物, 其是4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基}苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1325] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1326] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1327] N-[(4-{{[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1328] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1329] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(4-甲基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1330] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1331] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1332] N-[(5-氯-6-{{[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1333] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1334] N-[(5-氯-6- {[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

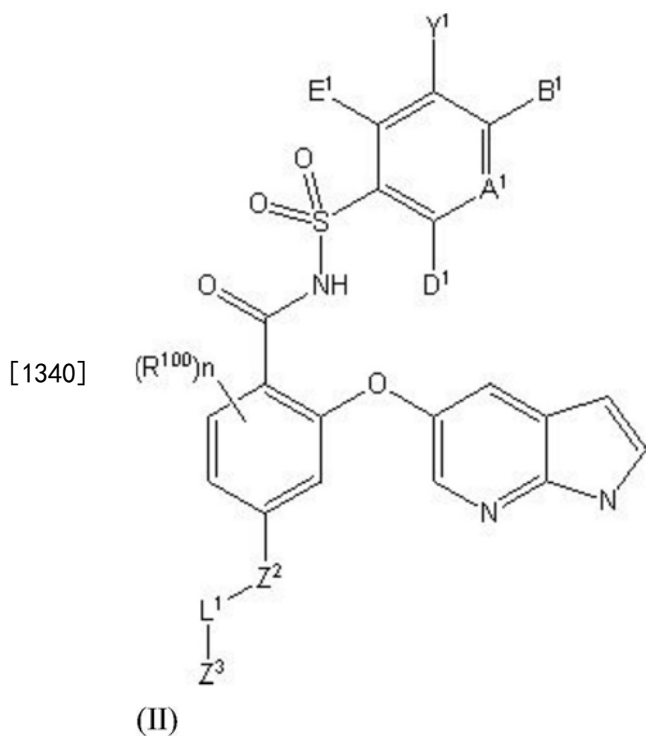
[1335] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- [(6- { [(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1336] 4-(4- { [2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1337] 另一个实施方案涉及化合物:N- [(5-氯-6- { [1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。另一个实施方案涉及具有式(I)或式(II)的化合物,其是N- [(4- { [(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4- [(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;或其药学上可接受的盐。

[1338] 另一个实施方案涉及化合物:4-(4- { [2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4- [(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺或其药学上可接受的盐。

[1339] 另一方面,本发明提供式(II)的化合物



[1341] 和其治疗可接受的盐、代谢物，

[1342] 其中 $A^1, B^1, D^1, E^1, Y^1, Z^2, L^1$ 和 Z^3 如本文中式 (II) 所述； n 是0, 1, 2或3；其描述在 Z^1 上的取代基的数目； R^{100} 如对 R^{26} 上的取代基所描述。

[1343] 在式 (II) 的一个实施方案中， n 是0或1。在式 (II) 的另一个实施方案中， n 是0。

[1344] 在式 (II) 的一个实施方案中， A^1 是N。在式 (II) 的一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ 。在式 (II) 的一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ；且 A^2 是H, F, Cl, Br或I。在式 (II) 的一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ；且 A^2 是H。

[1345] 在式 (II) 的一个实施方案中， B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Cl, Br$ 或I。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H；和 B^1 是 NHR^1 。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H；和 B^1 是 OR^1 。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H；和 B^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H；和 B^1 是 R^1 。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N；和 B^1 是 NHR^1 。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N；和 B^1 是 OR^1 。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N；且 B^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N；和 B^1 是 R^1 。

[1346] 在式 (II) 的一个实施方案中， D^1 是H或Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ；和 D^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 OR^1 ；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是Cl；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 R^1 ；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 NHR^1 ；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 NHR^1 ；和 D^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 OR^1 ；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是Cl；和 D^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 R^1 ；和 D^1 是H。

[1347] 在式 (II) 的一个实施方案中， E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ； E^1 是H；和 D^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 OR^1 ； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是Cl； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 R^1 ； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 NHR^1 ； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 NHR^1 ； E^1 是H；和 D^1 是Cl。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 OR^1 ； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是Cl； D^1 是H；和 E^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是N； B^1 是 R^1 ； D^1 是H；且 E^1 是H。

[1348] 在式 (II) 的一个实施方案中， Y^1 是H, CN, $NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}$ 或 $C(O)NH_2$ 。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是H。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是CN。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是F, Cl, Br或I。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 CF_3 。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 SR^{17} 。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 OR^{17} 。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 NO_2 。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 SO_2R^{17} ；其中 R^{17} 如本文中那样定义。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 SO_2R^{17} ；其中 R^{17} 是烷基。在式 (II) 的另一个实施方案中， Y^1 是 R^{17} ；其中 R^{17} 是炔基。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ； D^1 是H； E^1 是H；且 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ；其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式 (II) 的另一个实施方案中， A^1 是 $C(A^2)$ ； A^2 是H； B^1 是 NHR^1 ； D^1 是H； E^1 是H；且 Y^1 是 NO_2 。在式 (II) 的另一个实施方案中，

A^1 是C(A^2); A^2 是H; B^1 是NHR¹; D^1 是H; E^1 是H;和 Y^1 是SO₂R¹⁷;其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。在式(II)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是NHR¹; D^1 是H; E^1 是H;且 Y^1 是NO₂或SO₂R¹⁷;其中R¹⁷是烷基或炔基。在式(II)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是NHR¹; D^1 是H; E^1 是H;且 Y^1 是NO₂。在式(II)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是NHR¹; D^1 是H; E^1 是H;且 Y^1 是SO₂R¹⁷;其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。

[1349] 在式(II)的一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2);且 A^2 是H。在式(II)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H;且 B^1 是NHR¹。在式(II)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是NHR¹;且 D^1 是H。在式(II)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是NHR¹; D^1 是H;且 E^1 是H。在式(II)的另一个实施方案中, G^1 是H; A^1 是N或C(A^2); A^2 是H; B^1 是NHR¹; D^1 是H;且 E^1 是H;且 Y^1 是NO₂。

[1350] 在式(II)的另一个实施方案中, Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯。在式(II)的另一个实施方案中, Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是杂芳烃。在式(II)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 独立地选自H;且 Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯。在式(II)的另一个实施方案中, A^1 是C(A^2); A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 独立地选自H;且 Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是杂芳烃。

[1351] 在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴或R⁵。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁵。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;且R⁴是环烷基或杂环烷基。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;且R⁴是环烷基。在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是杂环烷基。

[1352] 在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;且R⁴是环烷基;其中R⁴是未取代的或如本文中所定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中该环烷基环如本文中所定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环被R⁵⁷或N(R⁵⁷)₂取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环己基环用R⁵⁷取代;和R⁵⁷是R⁶⁰。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环用R⁵⁷取代;R⁵⁷是R⁶⁰;和R⁶⁰是杂环烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环用R⁵⁷取代;R⁵⁷是R⁶⁰;R⁶⁰是杂环烷基;其中该杂环烷基环是吗啉基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中该环烷基环是用N(R⁵⁷)₂取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环用N(R⁵⁷)₂取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环用N(R⁵⁷)₂取代;R⁵⁷是R⁶¹;和R⁶¹是未取代的或被R⁶²取代的烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被R⁵⁷取代;R⁵⁷是R⁶¹;和R⁶¹是未取代的或被R⁶²取代的烷基;R⁶²是R⁶⁵;和R⁶⁵是环烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被R⁵⁷取代;R⁵⁷是R⁶¹;和R⁶¹是被R⁶²取代的烷基;R⁶²是R⁶⁵;和R⁶⁵是环丙基。

[1353] 在式(II)的一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是杂环烷基;其中R⁴是未取代的或如本文中所定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是杂环烷基;其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是R⁴;和R⁴是杂环烷

基;其中该杂环烷基环是用 R^{57} 取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;和其中该杂环烷基环用 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ;和 R^{60} 是杂环烷基;和 R^{61} 是烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;和其中该哌啶基或哌嗪基环用 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是烷基;和该烷基是甲基。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被C(O)OR⁵⁷取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。

[1354] 在式(II)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是烷基,其是未取代的或被取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是烷基,其是未取代的或被 R^7 ,OR⁷,OH,CN或F取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是烷基,其被 R^7 ,OR⁷,NHR⁷或N(R⁷)₂取代。

[1355] 在式(II)的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[1356] 在式(II)的一个实施方案中, R^8 是苯基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[1357] 在式(II)的一个实施方案中, R^9 是杂芳基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^9 是呋喃基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基;其是未取代的。

[1358] 在式(II)的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,杂环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢呋喃基,四氢吡喃基,吗啉基,二噁烷基,氧杂环丁烷基,哌啶基或吡咯烷基,,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基,环丙基,环丁基或双环[2.2.1]庚基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是与 R^{10A} 稠合的杂环烷基;和 R^{10A} 是杂芳烃。在式(II)的另一个实施方案中, R^{10} 是5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[1359] 在式(II)的一个实施方案中, R^{11} 是烷基,烯基或炔基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其如本文中定义的那样取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其用

R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其用 OR^{12} 取代; R^{12} 是 R^{16} ;和 R^{16} 是烷基。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其用 CF_3 取代。在式(II)的另一个实施方案中, R^{11} 是被 R^{12} 取代的烷基; R^{12} 是 R^{14} ,和 R^{14} 是杂芳基。

[1360] 在式(II)的一个实施方案中,

[1361] n 是0;

[1362] A^1 是N或C(A^2);

[1363] A^2 是H,F,Br,I或Cl;

[1364] B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$,F,Br,I或Cl;

[1365] D^1 是H,F,Br,I或Cl;

[1366] E^1 是H;和

[1367] Y^1 是H,CN, NO_2 ,F,Cl,Br,I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} 或C(O) NH_2 ;或

[1368] Y^1 和 B^1 ,与它们所连接到的原子一起,是苯,杂芳烃或杂环烯烃;和

[1369] A^2 , D^1 和 E^1 独立地选自H;

[1370] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[1371] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[1372] R^5 是烷基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^7 , OR^7 , NHR^7 , $N(R^7)_2$,CN,OH,F,Cl,Br或I;

[1373] R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} ;

[1374] R^8 是苯基;

[1375] R^9 是杂芳基;

[1376] R^{10} 是环烷基,环烯基或杂环烷基;其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;

[1377] R^{11} 是烷基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 ;

[1378] R^{12} 是 R^{14} 或 R^{16} ;

[1379] R^{14} 是杂芳基;

[1380] R^{16} 是烷基;

[1381] R^{17} 是 R^{21} ;

[1382] R^{21} 是烷基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} ,F,Cl,Br或I;

[1383] R^{22} 是 R^{25} ;

[1384] R^{25} 是杂环烷基;

[1385] Z^2 是 R^{30} ;

[1386] Z^{1A} 和 Z^{2A} 两者都不存在;

[1387] L^1 是 R^{37} ;

[1388] R^{30} 是杂亚环烷基;

[1389] R^{37} 是 R^{37A} ;

[1390] R^{37A} 是亚烷基;

[1391] Z^3 是 R^{38} 或 R^{40} ;

[1392] R^{38} 是苯基;

- [1393] R^{40} 是环烷基,环烯基或杂环烯基;
- [1394] 其中,用 Y^1 和 B^1 一起, $R^4, R^8, R^{10}, R^{25}, R^{30}, R^{38}$ 和 R^{40} 表示的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: $R^{57A}, R^{57}, OR^{57}, SO_2R^{57}, C(O)R^{57}, CO(O)R^{57}, C(O)N(R^{57})_2, NH_2, NHR^{57}, N(R^{57})_2, NHC(O)R^{57}, NHS(O)_2R^{57}, OH, CN, (O), F, Cl, Br$ 或 I ;
- [1395] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;
- [1396] R^{57} 是 R^{58}, R^{60} 或 R^{61} ;
- [1397] R^{58} 是苯基;
- [1398] R^{60} 是环烷基或杂环烷基;
- [1399] R^{61} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基取代: $R^{62}, OR^{62}, N(R^{62})_2, C(O)OH, CN, F, Cl, Br$ 或 I ;
- [1400] R^{62} 是 R^{65} 或 R^{66} ;
- [1401] R^{65} 是环烷基或杂环烷基;
- [1402] R^{66} 是烷基,其是未取代的或被 OR^{67} 取代;
- [1403] R^{67} 是烷基;
- [1404] 其中 R^{57A}, R^{58} 和 R^{60} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68}, F, Cl, Br 或 I ;
- [1405] R^{68} 是 R^{71} 或 R^{72} ;
- [1406] R^{71} 是杂环烷基;和
- [1407] R^{72} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个 F 取代。
- [1408] 另一实施方案涉及具有式(II)的化合物,其是
- [1409] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1410] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1411] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1412] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1413] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1414] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1415] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺;

[1416] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1417] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1418] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1419] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1420] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1421] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1422] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1423] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[1424] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1425] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1426] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1427] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1428] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1429] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1430] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1431] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1432] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-[(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1433] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1434] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1435] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1436] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1437] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1438] N-{{3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1439] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1440] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1441] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1442] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}苯甲酰胺;

[1443] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[1444] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1445] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1446] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺;

[1447] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1448] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1449] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1450] N-({[5-溴-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1451] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1452] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1453] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1454] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1455] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1456] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1457] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1458] N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1459] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1460] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1461] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1462] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1463] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1464] 反式-N-({[4-({4-[二(环丙基甲基)氨基]环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1465] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1466] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1467] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1468] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1469] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1470] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1471] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1472] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1473] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1474] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1475] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1476] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1477] 3-{{4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯;

[1478] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1479] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1480] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1481] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1482] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1483] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1484] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1485] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1486] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1487] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物。

[1488] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1489] N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1490] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1491] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1492] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-吗啉-4-基)环己基]甲基}氨基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1493] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1494] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1495] N-({5-溴-6-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯

苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1496] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1497] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1498] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1499] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1500] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1501] N-[(4-[(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1502] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1503] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1504] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1505] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1506] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1507] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1508] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

({1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1509] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1510] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢吡喃-3-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1511] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1512] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1513] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1514] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1515] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({[4-(环丙基氨基)环己基]氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1516] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-({[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1517] 反式-N-({5-溴-6-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1518] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1519] 4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[1520] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1521] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-

[(3-硝基-4- { [4- (4-四氢 -2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基) 环己基] 氨基} 苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1522] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- { [4- ({1- [2-氟-1- (氟甲基) 乙基] 哌啶-4-基} 甲氧基) -3-硝基苯基] 磺酰基} -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1523] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- { [(3R) -1-四氢 -2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基] 氨基} 苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1524] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(3R) -1- (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 吡咯烷-3-基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1525] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- { [(3S) -1-四氢 -2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基] 氨基} 苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1526] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(3S) -1- (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 吡咯烷-3-基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1527] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(4-甲基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1528] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- { [4- ({ [4- (2-甲氧基乙基) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基) -3-硝基苯基] 磺酰基} -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1529] N- [(4- { [(4-乙酰基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1530] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [反式-4- (氟甲基) -1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基] 甲氧基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1531] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基] -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1532] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基) 氨基] 苯基) 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1533] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(1-环丁基哌啶-4-基) 氨基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1534] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4-

{[1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1535] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1536] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基]氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1537] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1538] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基]氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1539] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1540] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1541] N-[(4-{[(1-乙酰基哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1542] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1543] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1544] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1545] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1546] N-[(4-{[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1547] N-[(4-{[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-

(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1548] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1549] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(1R,3R)-3-羟基环戊基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1550] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(1S,3S)-3-羟基环戊基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1551] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(1S,3R)-3-羟基环戊基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1552] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(1R,3S)-3-羟基环戊基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1553] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-2-氧代哌啶-3-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1554] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基}甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1555] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1556] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1557] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(1-环丙基哌啶-4-基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1558] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1559] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({[4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1560] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1561] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-2-基] 甲氧基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1562] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基) 甲基] 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1563] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丁基吗啉-3-基) 甲基] 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1564] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氢呋喃-3-基吗啉-3-基) 甲基] 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1565] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基) 乙基] 哌啶-4-基) 甲基] 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1566] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基) 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1567] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苄基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1568] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基) 苄基] 氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1569] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苄基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1570] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二氟甲氧基) 苄基] 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1571] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1572] 反式-N-[(4-{[4-(乙酰基氨基) 环己基] 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1573] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[(4-

{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1574] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1575] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1576] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1577] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基)苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1578] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1579] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1580] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1581] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-3-吗啉-4-基环戊基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1582] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-[(甲基磺酰基)氨基]环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1583] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1584] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1585] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1586] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-氟-1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1587] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1588] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基) 苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1589] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基环己基) 甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1590] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1591] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-(2-吗啉-4-基乙氧基) 苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1592] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1593] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1594] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1595] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1596] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1597] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1598] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基) 甲氧基] 苄基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1599] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-

({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1600] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基) 乙基] 吡咯烷-3-基} 氨基) -3-硝基苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1601] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -5-(三氟甲基) 吡啶-3-基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1602] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基] 甲基} 氨基) 苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1603] 反式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基) -4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1604] 顺式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基) -4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1605] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基] 氨基} 苯基) 磺酰基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺];

[1606] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4-([4-[2-(2-甲氧基乙氧基) 乙基] 吗啉-2-基] 甲基) 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1607] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[4-({[4-(氰甲基) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基) -3-硝基苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1608] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[4-({[4-(N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基) -3-硝基苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1609] (2- {[(4- {[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰} -2-硝基苯基) 氨基] 甲基} 吗啉-4-基) 乙酸;

[1610] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[3-硝基-4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基) 苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1611] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- {[(4-环丙基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺];

[1612] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[5-

(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1613] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1614] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1615] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯;

[1616] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1617] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基]氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1618] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1619] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1620] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1621] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1622] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-(氰甲基)哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1623] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟-1-甲基哌啶-4-基]甲氧基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1624] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基)吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1625] 4-[4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]哌嗪-1-甲酸

叔丁酯；

[1626] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟- λ^6 -硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1627] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1628] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1629] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1630] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1631] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1632] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1633] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1634] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1635] N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1636] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1637] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺；

[1638] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1639] N-[(5-氯-6- {[(2R)-4- (氰甲基) 吗啉-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1640] N-[(5-氯-6- {[(2R)-4- (N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1641] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- ({5-氟-6- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] 吡啶-3-基) 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1642] N- ({5-氯-6- [3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基] 吡啶-3-基) 磺酰基)-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1643] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- ({6- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] 吡啶-3-基) 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1644] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({ [4- (1,3-二氟丙-2-基) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1645] N-[(5-氯-6- {[1- (氰甲基) 哌啶-4-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基)-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1646] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({ (3R)-1- [2- (2-甲氧基乙氧基) 乙基] 吡咯烷-3-基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1647] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- [(4- { [(3R)-1- (N,N-二甲基甘氨酸) 吡咯烷-3-基] 氨基}-3-硝基苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1648] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- [(3-硝基-4- { [1- (氧杂环丁烷-3-基) 氮杂环丁烷-3-基] 氨基} 苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1649] N-[(5-氯-6- {[1- (氰甲基)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1650] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({ [(2R)-4- (N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1651] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({ [(2S)-4- (N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1652] N-[(5-氯-6- {[1- (N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1653] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1654] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4- {[(3R)-1-(氰甲基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1655] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1656] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1657] 4-(4- {[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1658] 4-(4- {[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1659] 4-(4- {[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1660] 4-(4- {[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1661] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1662] N-[(5-氯-6- {[1- (N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1663] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1664] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1665] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[1666] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1667] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1668] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-氰基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1669] N-[(5-氯-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1670] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1671] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1672] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1673] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1674] N-[(5-氯-6-[[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1675] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1676] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1677] N-[(5-氯-6-[[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1678] N-({3-氯-4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1679] N-({5-氯-6-[4,4-二氟环己基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1680] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1681] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1682] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1683] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1684] N-{{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1685] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1686] N-[(3-氯-4-{{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1687] N-[(3-氯-4-{{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1688] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1689] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{[6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}苯甲酰胺};

[1690] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1691] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1692] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1693] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1694] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1695] N-[(3-氯-4-{[反式-4-(吗啉-4-基)环己基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1696] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1697] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1698] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1699] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1700] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1701] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1702] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1703] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1704] N-[(3-氯-4- {[1- (1-甲基-L-脯氨酸) 哌啶-4-基] 甲氧基} 苯基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1705] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- ({3,4-二氟-5- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] 苯基) 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1706] N-[(5-氯-6- {[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1707] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌啶-1-基)-N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基) 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1708] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌啶-1-基)-N- { [3-氯-4- (四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1709] 2- { [(4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰)-2-硝基苯基) 氨基] 甲基} 吗啉-4-甲酸甲酯;

[1710] 2- { [(4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基] 氨磺酰)-2-硝基苯基) 氨基] 甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1711] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({[4- (甲基磺酰基) 吗啉-2-基] 甲基) 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1712] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [4- ({3- [环丁基 (环丙基) 氨基] 丙基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1713] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基) 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1714] N-[(3-氯-4- {[4-氟-1- (氧杂环丁烷-3-基) 哌啶-4-基] 甲氧基} 苯基) 磺酰基]-4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1715] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- { [3-氯-4- (四氢吡喃-3-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1716] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- [(4- {[(反式-4-羟基环己基) 甲基] 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1717] N-({3-氯-4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-4-(4-{{9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1718] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(2R)-4-环丙基吗啉-2-基}甲基)氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1719] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({(2S)-4-环丙基吗啉-2-基}甲基)氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1720] 4-(4-{{5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1721] N-{{5-氯-6-({4-环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基}环己基)甲氧基}吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1722] 4-(4-{{5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{4-环丙基吗啉-2-基}甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1723] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1724] N-[(3-氯-4-{{4-环丙基吗啉-2-基}甲基}氨基)苯基]磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1725] 2-{{(2-氯-4-{{4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基}氨磺酰)苯基)氨基}甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1726] (2S)-2-{{(3-氯-5-{{4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基}氨磺酰)吡啶-2-基)氧基}甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1727] N-[(5-氯-6-{{4-环丙基吗啉-2-基}甲基}氨基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1728] 2-{{(3-氯-5-{{4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基}氨磺酰)吡啶-2-基)氨基}甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[1729] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1730] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1731] N-[(5-氯-6-[(1R,2R,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1732] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1733] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1734] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1735] N-[(5-氯-6-[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1736] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1737] N-[(5-氯-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1738] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1739] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1740] N-({5-氯-6-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1741] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1742] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1743] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1744] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1745] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1746] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1747] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1748] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1749] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1750] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[[反式-4-乙基-4-羟基环己基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1751] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[[顺式-4-乙基-4-羟基环己基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1752] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1753] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1754] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1755] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]-1-氟环己基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[1756] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1757] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1758] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1759] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{3-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺酰基}苯甲酰胺};

[1760] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1761] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1762] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺;

[1763] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([4-(甲氧基甲基)环己基]甲基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

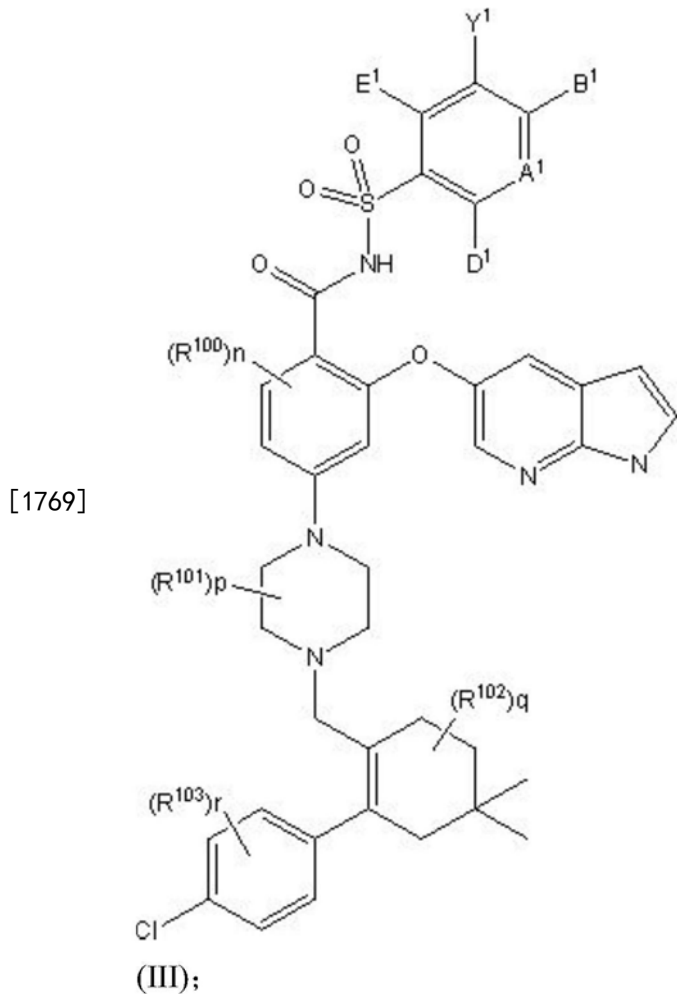
[1764] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-[[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1765] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1766] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[1767] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐、和代谢物。

[1768] 另一方面,本发明提供式(III)的化合物,



[1770] 和其治疗上可接受的盐、和代谢物，

[1771] 其中 A^1 , B^1 , D^1 , E^1 和 Y^1 如本文中(I)所述; R^{100} 如对 R^{26} 上的取代基所描述; n 是0, 1, 2或3; R^{101} 如对 R^{30} 上的取代基所描述; p 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{102} 如对 R^{40} 上的取代基所描述; q 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{103} 如对 R^{58} 上的取代基所描述;和 r 是0, 1, 2, 3或4。

[1772] 在式(III)的一个实施方案中, n , p , r 和 q 都为0。

[1773] 在式(III)的一个实施方案中, A^1 是N。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$ 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$;和 A^2 是H, F, Cl, Br或I。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$;和 A^2 是H。

[1774] 在式(III)的一个实施方案中, B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br或I。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H;和 B^1 是 NHR^1 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H;和 B^1 是 OR^1 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H;和 B^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H;和 B^1 是 R^1 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N;和 B^1 是 NHR^1 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N;和 B^1 是 OR^1 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N;和 B^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N;和 B^1 是 R^1 。

[1775] 在式(III)的一个实施方案中, D^1 是H或Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ;和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ;和 D^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 OR^1 ;和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是Cl;和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中,

案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 OR^1 ; 和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是Cl; 和 D^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。

[1776] 在式(III)的一个实施方案中, E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是H; 和 D^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 OR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是Cl; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 R^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是H; 和 D^1 是Cl。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 OR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是Cl; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 R^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。

[1777] 在式(III)的一个实施方案中, Y^1 是H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} 或 $C(O)NH_2$ 。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是H。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是CN。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是F, Cl, Br或I。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 CF_3 。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 SR^{17} 。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 OR^{17} 。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 NO_2 。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 如本文中所定义。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 是 R^{17} ; 其中 R^{17} 是炔基。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。

[1778] 在式(III)的一个实施方案中, Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(III)的另一个实施方案中, Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H; 和 Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(III)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H; 和 Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。

[1779] 在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 或 R^5 。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基或杂环烷基。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基。

[1780] 在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环

如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 R^{57} 或 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是咪啉基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环烷基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环丙基。

[1781] 在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环用 R^{57} 取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;和其中该杂环烷基环用 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环用 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ;和 R^{60} 是杂环烷基;和 R^{61} 是烷基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环用 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 $C(O)OR^{57}$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。

[1782] 在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代或取代的烷基。在式(III)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代的或被 R^7 , OR^7 , OH , CN 或 F 取代的烷基。在式(III)的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是被 R^7 , OR^7 , NHR^7 或 $N(R^7)_2$ 取代的烷基。

[1783] 在式(III)的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} ,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[1784] 在式(III)的一个实施方案中, R^8 是苯基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[1785] 在式(III)的一个实施方案中, R^9 是杂芳基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(III)的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基;其是未取代的或如本文中定义的那样

取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^9 是咪喃基; 其是未取代的。

[1786] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢咪喃基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 二噁烷基, 氧杂环丁烷基, 哌啶基或吡咯烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基, 环丙基, 环丁基或双环[2.2.1]庚基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基, 其与 R^{10A} 稠合; 和 R^{10A} 是杂芳烃。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{10} 是 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[1787] 在式 (III) 的一个实施方案中, R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其如本文中定义的那样取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 OR^{12} 取代; R^{12} 是 R^{16} ; 和 R^{16} 是烷基。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 CF_3 取代。在式 (III) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} 取代; R^{12} 是 R^{14} ; 和 R^{14} 是杂芳基。

[1788] 在式 (III) 的一个实施方案中,

[1789] n, p, r 和 q 都为 0;

[1790] A^1 是 N 或 C (A^2);

[1791] A^2 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[1792] B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Br, I$ 或 Cl;

[1793] D^1 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[1794] E^1 是 H; 和

[1795] Y^1 是 H, CN, $NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}$ 或 C(O) NH_2 ; 或

[1796] Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯, 杂芳烃或杂环烯基; 和

[1797] A^2, D^1 和 E^1 是独立选择的 H;

[1798] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[1799] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[1800] R^5 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^7, OR^7, NHR^7, N(R^7)_2, CN, OH, F, Cl, Br$ 或 I;

[1801] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;

[1802] R^8 是苯基;

[1803] R^9 是杂芳基;

[1804] R^{10} 是环烷基, 环烯基或杂环烷基; 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;

[1805] R^{11} 是烷基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取

- 代:R¹², OR¹²或CF₃;
- [1806] R¹²是R¹⁴或R¹⁶;
- [1807] R¹⁴是杂芳基;
- [1808] R¹⁶是烷基;
- [1809] R¹⁷是R²¹;
- [1810] R²¹是烷基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代:R²²,F,Cl,Br或I;
- [1811] R²²是R²⁵;
- [1812] R²⁵是杂环烷基;
- [1813] 其中用Y¹和B¹一起,R⁴,R⁸,R¹⁰和R²⁵代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代:R^{57A},R⁵⁷,OR⁵⁷,SO₂R⁵⁷,C(O)R⁵⁷,CO(O)R⁵⁷,C(O)N(R⁵⁷)₂,NH₂,NHR⁵⁷,N(R⁵⁷)₂,NHC(O)R⁵⁷,NHS(O)R⁵⁷,OH,CN,(O),F,Cl,Br或I;
- [1814] R^{57A}是螺烷基或螺杂烷基;
- [1815] R⁵⁷是R⁵⁸,R⁶⁰或R⁶¹;
- [1816] R⁵⁸是苯基;
- [1817] R⁶⁰是环烷基或杂环烷基;
- [1818] R⁶¹是烷基,其是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基取代:R⁶²,OR⁶²,N(R⁶²)₂,C(O)OH,CN,F,Cl,Br或I;
- [1819] R⁶²是R⁶⁵或R⁶⁶;
- [1820] R⁶⁵是环烷基或杂环烷基;
- [1821] R⁶⁶是未取代的或被OR⁶⁷取代的烷基;
- [1822] R⁶⁷是烷基;
- [1823] 其中R^{57A},R⁵⁸和R⁶⁰代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代:R⁶⁸,F,Cl,Br或I;
- [1824] R⁶⁸是R⁷¹或R⁷²;
- [1825] R⁷¹是杂环烷基;和
- [1826] R⁷²是未取代的或被一个或两个氟取代的烷基。
- [1827] 另一个实施方案涉及具有式(III)的化合物,其是
- [1828] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1829] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1830] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [1831] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1832] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1833] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1834] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1835] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1836] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1837] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1838] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1839] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[1840] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1841] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1842] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1843] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1844] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺;

[1845] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1846] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1847] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1848] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1849] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1850] N-{{[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1851] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1852] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1853] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 烟酰胺;

[1854] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1855] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1856] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1857] N-{{[5-溴-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)

基) 苯甲酰胺;

[1858] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1859] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1860] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1861] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1862] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1863] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1864] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1865] N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1866] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1867] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1868] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1869] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1870] N-([4-({4-[(二(环丙基甲基)氨基)环己基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1871] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啉-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1872] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1873] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1874] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啉-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1875] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1876] 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰基]氨基)磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}吗啉-4-甲酸叔丁酯;

[1877] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1878] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啉-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1879] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基)氨基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1880] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1881] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啉-4-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1882] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啉-4-基)氧基]吡啉-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1883] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啉-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[1884] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-4-(4-{[2-

(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1885] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1886] N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1887] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1888] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1889] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[1-吗啉-4-基环己基]甲基}氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1890] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1891] N-({5-溴-6-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1892] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1893] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1894] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-{{(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基}氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1895] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1896] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1897] N-[[4-{{[4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-4-(4-

{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1898] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1899] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1900] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1901] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1902] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1903] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1904] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1905] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1906] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1907] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1908] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1909] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺;

[1910] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-

[4- {[4- (环丙基氨基) 环己基]氨基} -3-硝基苯基]磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1911] 反式-4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N-[(3-硝基-4- {[4- (四氢-2H-吡喃-4-基氨基) 环己基]氨基} 苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1912] 反式-N- ({5-溴-6- [(4-吗啉-4-基环己基) 氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基) -4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1913] 反式-4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-甲氧基环己基) 甲氧基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1914] 4- {[4- ({ [4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰基]氨基} 磺酰基) -2-硝基苯氧基]甲基} -4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯;

[1915] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-氟哌啶-4-基) 甲氧基] -3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1916] 反式-4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- {[4- (4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基) 环己基]氨基} 苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1917] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- { [4- ({1- [2-氟-1- (氟甲基) 乙基] 哌啶-4-基} 甲氧基) -3-硝基苯基} 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1918] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- { [(3R) -1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基} 苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1919] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(3R) -1- (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 吡咯烷-3-基]氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1920] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- { [(3S) -1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基} 苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1921] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(3S) -1- (2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 吡咯烷-3-基]氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1922] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- [(4- { [(4-甲基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基) 磺酰基]-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1923] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基} 哌嗪-1-基) -N- { [4-

({[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1924] N-[(4-{[(4-乙酰基吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1925] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1926] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1927] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1928] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1929] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1930] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1931] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1932] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1933] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1934] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1935] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[4-({[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[1936] N-[(4-{[(1-乙酰基哌啶-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-

氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1937] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1938] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1939] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1940] N-[[4-[[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1941] N-[[4-[[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1942] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基-2,2-二甲基丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1943] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1944] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1945] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1946] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(1R,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1947] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[[(3S)-2-氧代哌啶-3-基]氨基]苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1948] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1949] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝

基-4-[[(1-氧杂环丁烷-3-基氮杂环丁烷-3-基) 甲基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1950] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-[[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基) 甲基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1951] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(4-[[(1-环丙基哌啶-4-基) 甲基]氨基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1952] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-{{[4-((4-(2-氟乙基)吗啉-2-基)甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1953] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-{{[4-((4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基)甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1954] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1955] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(4-{{(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-2-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1956] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-[[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基) 甲基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1957] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(4-[[(4-环丁基吗啉-3-基) 甲基]氨基]-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1958] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-[[(4-四氢呋喃-3-基吗啉-3-基) 甲基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1959] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基) 甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1960] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1961] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1962] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝

基-4-{{3-(三氟甲氧基)苄基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1963] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1964] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{4-(二氟甲氧基)苄基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1965] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸-8-基氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1966] 反式-N-[(4-{{4-(乙酰基氨基)环己基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1967] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1968] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1969] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1970] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1971] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1972] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1973] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1974] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{3-(二氟甲氧基)苄基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1975] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-

({[顺式-3-吗啉-4-基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1976] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({4-[(甲基磺酰基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1977] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1978] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1979] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1980] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢吡喃-3-基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1981] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1982] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-({[(3R)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1983] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1984] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1985] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1986] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1987] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[1988] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-

(4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1989] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- ({4- [(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基) 氨基] -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1990] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- [(4- {[(1R,4R,5R,6S) -5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基} -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1991] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- [(4- {[(1R,4R,5S,6R) -5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基} -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1992] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(3-氧代环己基) 甲氧基] 苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1993] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({(3R) -1-[2-氟-1-(氟甲基) 乙基]吡咯烷-3-基}氨基) -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1994] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[6- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -5- (三氟甲基) 吡啶-3-基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1995] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[3-硝基-4- ({(3S) -1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基) 氨基} 苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1996] 反式-N- ({5-氯-6- [(4-甲氧基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基}磺酰基) -4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1997] 顺式-N- ({5-氯-6- [(4-甲氧基环己基) 甲氧基] 吡啶-3-基}磺酰基) -4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1998] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- [(3-硝基-4- {[(3S) -1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]氨基} 苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[1999] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4- [2- (2-甲氧基乙氧基) 乙基] 吗啉-2-基] 甲基) 氨基] -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2000] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4- ({4- (氰甲基) 吗啉-2-基] 甲基) 氨基] -3-硝基苯基}磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2001] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) -N- {[4-

({[4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2002] 2-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-基)乙酸;

[2003] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[3-硝基-4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[2004] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({[4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2005] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺);

[2006] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2007] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2008] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯;

[2009] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2010] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-({(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基}氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2011] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氨基)-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2012] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2013] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2014] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-

b)吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2015] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-([1-(氰甲基)哌啶-3-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2016] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2017] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基)吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2018] 4-[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯基]氨基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯;

[2019] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟- λ^6 -硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2020] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2021] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2022] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2023] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[[4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基]氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2024] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2025] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-[(4,4-二氟环己基)甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2026] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2027] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-([4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2028] N-[(5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2029] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2030] N-[(5-氯-6-[(2S)-4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2031] N-[(5-氯-6-[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2032] N-[(5-氯-6-[(2R)-4-(氰甲基)吗啉-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2033] N-[(5-氯-6-[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2034] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2035] N-({5-氯-6-[3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2036] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2037] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[2038] N-[(5-氯-6-[1-(氰甲基)哌啶-4-基]甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2039] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺};

[2040] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酸)吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2041] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2042] N-[(5-氯-6-{[1-(氰甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2043] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2044] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2045] N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2046] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基}氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2047] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{(3R)-1-(氰甲基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2048] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2049] N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2050] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2051] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2052] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{(反式-4-氰基环己基)甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2053] N-[(5-氯-6-{{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2054] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2055] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2056] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2057] N-[(5-氯-6-{{(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2058] N-[(5-氯-6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2059] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2060] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2061] N-[(5-氯-6-{{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2062] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2063] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2064] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2065] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2066] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧

基) 苯甲酰胺;

[2067] N- {[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2068] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- {[5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2069] N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2070] N-[(3-氯-4-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2071] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N- {[6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}苯甲酰胺;

[2072] N- ({5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2073] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2074] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2075] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2076] N-[(3-氯-4-{[反式-4-(吗啉-4-基)环己基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2077] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- {[4-({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2078] N- ({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2079] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺;

[2080] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2081] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2082] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2083] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2084] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2085] N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2086] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2087] N-[(5-氯-6-{{(2S)-4-环丙基吗啉-2-基}甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2088] 2-{{[4-({4-({[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-甲酸甲酯;

[2089] 2-{{[4-({4-({[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺;

[2090] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基}甲基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2091] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丁基(环丙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2092] N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-

b)吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2093] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2094] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(2R)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2095] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2096] 4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2097] N-{{[5-氯-6-({[4-环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2098] 4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺];

[2099] N-({[3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2100] N-[(3-氯-4-{{[4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2101] 2-{{[(2-氯-4-{{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}苯基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺};

[2102] (2S)-2-{{[(3-氯-5-{{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺};

[2103] N-[(5-氯-6-{{[4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};

[2104] 2-{{[(3-氯-5-{{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}吡啶-2-基)氨基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺};

[2105] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2106] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2107] N-[(5-氯-6-[(1R,2R,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2108] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2109] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2110] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2111] N-[(5-氯-6-[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2112] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2113] N-[(5-氯-6-([4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2114] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2115] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2116] N-({5-氯-6-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2117] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺;

[2118] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2119] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2120] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2121] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2122] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啉-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2123] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啉-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2124] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2125] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2126] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2127] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2128] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2129] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]-1-氟环己基}甲氧基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2130] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啉-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2131] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-

基氧基) 苯甲酰胺;

[2132] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2133] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基]磺酰基}苯甲酰胺;

[2134] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2135] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

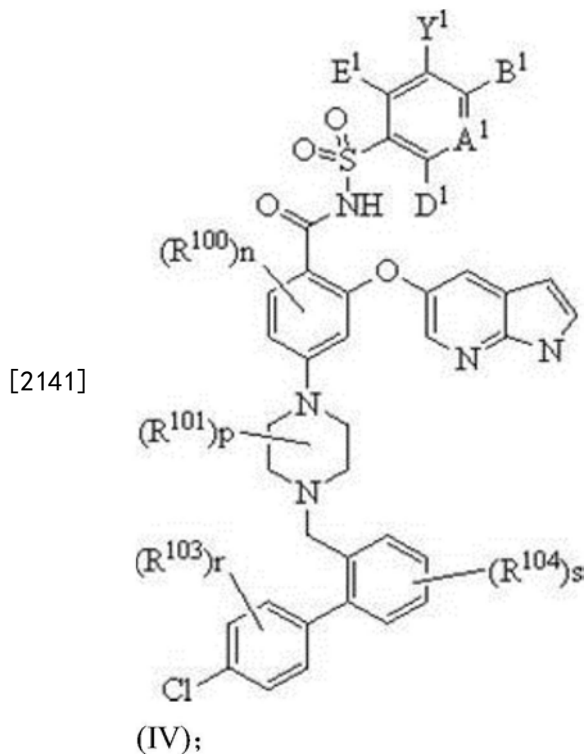
[2136] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺;

[2137] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[4-(甲氧基甲基)环己基]甲基]氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2138] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2139] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;和其治疗上可接受的盐、和代谢物。

[2140] 另一方面,本发明提供式(IV)的化合物,



[2142] 和其治疗上可接受的盐、和代谢物，

[2143] 其中 A^1 , B^1 , D^1 , E^1 和 Y^1 如本文中式(I)所述; R^{100} 如对 R^{26} 上的取代基所描述; n 是0, 1, 2或3; R^{101} 如对 R^{30} 上的取代基所描述; p 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{104} 如对 R^{38} 上的取代基所描述; s 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{103} 如对 R^{58} 上的取代基所描述; 和 r 是0, 1, 2, 3或4。

[2144] 在式(IV)的一个实施方案中, n , p , r 和 s 每个都为0。

[2145] 在式(IV)的一个实施方案中, A^1 是N。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$ 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; 和 A^2 是H, F, Cl, Br或I。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; 和 A^2 是H。

[2146] 在式(IV)的一个实施方案中, B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br或I。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 OR^1 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 R^1 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 OR^1 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 R^1 。

[2147] 在式(IV)的一个实施方案中, D^1 是H或Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 OR^1 ; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是Cl; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 OR^1 ; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是Cl; 和 D^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。

[2148] 在式(IV)的一个实施方案中, E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$;

A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是H; 和 D^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 OR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是Cl; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 R^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; E^1 是H; 和 D^1 是Cl。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 OR^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是Cl; D^1 是H; 和 E^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 R^1 ; D^1 是H; 和 E^1 是H。

[2149] 在式(IV)的一个实施方案中, Y^1 是H, CN, NO_2 , F, Cl, Br, I, CF_3 , R^{17} , OR^{17} , SR^{17} , SO_2R^{17} 或 $C(O)NH_2$ 。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是H。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是CN。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是F, Cl, Br或I。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 CF_3 。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 SR^{17} 。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 OR^{17} 。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 NO_2 。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 如本文所定义。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 是 R^{17} ; 其中 R^{17} 是炔基。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 或 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是烷基或炔基。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 NO_2 。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; D^1 是H; E^1 是H; 和 Y^1 是 SO_2R^{17} ; 其中 R^{17} 是用三个F取代的烷基。

[2150] 在式(IV)的一个实施方案中, Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(IV)的另一个实施方案中, Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H; 和 Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(IV)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 , G^1 , E^1 和 D^1 是独立选择的H; 和 Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。

[2151] 在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 或 R^5 。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基或杂环烷基。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基。

[2152] 在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环被 R^{57} 或 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; 和 R^{57} 是 R^{60} 。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; 和 R^{60} 是杂环烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基

环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是吗啉基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基, R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环丙基。

[2153] 在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;和其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ; R^{60} 是杂环烷基;和 R^{61} 是烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 $C(O)OR^{57}$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。

[2154] 在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代的或取代的烷基。在式(IV)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代的或被 R^7 , OR^7 , OH , CN 或 F 取代的烷基。在式(IV)的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是被 R^7 , OR^7 , NHR^7 或 $N(R^7)_2$ 取代的烷基。

[2155] 在式(IV)的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[2156] 在式(IV)的一个实施方案中, R^8 是苯基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[2157] 在式(IV)的一个实施方案中, R^9 是杂芳基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基; 其是未取代的。

[2158] 在式(IV)的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(IV)的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢咪唑基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 二噁烷基, 氧杂环丁烷基, 哌啶基或吡咯烷基, 其是未取代的或

如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基, 环丙基, 环丁基或双环 [2.2.1] 庚基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是与 R^{10A} 稠合的杂环烷基; 和 R^{10A} 是杂芳烃。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{10} 是 5,6,7,8-四氢咪唑并 [1,2-a] 吡啶基。

[2159] 在式 (IV) 的一个实施方案中, R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其如本文中定义的那样取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 OR^{12} 取代; R^{12} 是 R^{16} ; 和 R^{16} 是烷基。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 CF_3 取代。在式 (IV) 的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} 取代, R^{12} 是 R^{14} , 和 R^{14} 是杂芳基。

[2160] 在式 (IV) 的一个实施方案中,

[2161] n, p, r 和 s 各自为 0;

[2162] A^1 是 N 或 C (A^2);

[2163] A^2 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[2164] B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Br, I$ 或 Cl;

[2165] D^1 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[2166] E^1 是 H; 和

[2167] Y^1 是 H, CN, $NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}$ 或 C(O) NH_2 ; 或

[2168] Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯, 杂芳烃或杂环烯烃; 和

[2169] A^2, D^1 和 E^1 是独立选择的 H;

[2170] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[2171] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[2172] R^5 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^7, OR^7, NHR^7, N(R^7)_2, CN, OH, F, Cl, Br$ 或 I;

[2173] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;

[2174] R^8 是苯基;

[2175] R^9 是杂芳基;

[2176] R^{10} 是环烷基, 环烯基或杂环烷基; 其是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;

[2177] R^{11} 是烷基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12}, OR^{12} 或 CF_3 ;

[2178] R^{12} 是 R^{14} 或 R^{16} ;

[2179] R^{14} 是杂芳基;

[2180] R^{16} 是烷基;

[2181] R^{17} 是 R^{21} ;

[2182] R^{21} 是烷基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} ,F,Cl,Br或I;

[2183] R^{22} 是 R^{25} ;

[2184] R^{25} 是杂环烷基;

[2185] 其中用 Y^1 和 B^1 一起, R^4 , R^8 , R^{10} 和 R^{25} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$,OH,CN,(O),F,Cl,Br或I;

[2186] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;

[2187] R^{57} 是 R^{58} , R^{60} 或 R^{61} ;

[2188] R^{58} 是苯基;

[2189] R^{60} 是环烷基或杂环烷基;

[2190] R^{61} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基取代: R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$,CN,F,Cl,Br或I;

[2191] R^{62} 是 R^{65} 或 R^{66} ;

[2192] R^{65} 是环烷基或杂环烷基;

[2193] R^{66} 是烷基,其是未取代的或被 OR^{67} 取代;

[2194] R^{67} 是烷基;

[2195] 其中用 R^{57A} , R^{58} 和 R^{60} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} ,F,Cl,Br或I;

[2196] R^{68} 是 R^{71} 或 R^{72} ;

[2197] R^{71} 是杂环烷基;和

[2198] R^{72} 是未取代的或被一个或两个氟取代的烷基。

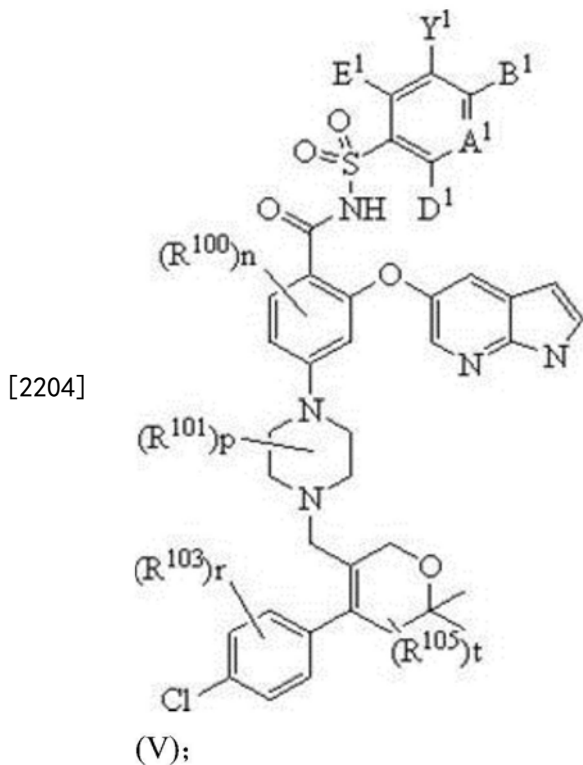
[2199] 另一个实施方案涉及具有式(IV)的化合物,其是

[2200] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2201] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2202] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物。

[2203] 另一方面,本发明提供式(V)的化合物



[2205] 和其治疗上可接受的盐、和代谢物，

[2206] 其中 A^1 , B^1 , D^1 , E^1 和 Y^1 如本文中式(I)所述; R^{100} 如对 R^{26} 上的取代基所描述; n 是0, 1, 2或3; R^{101} 如对 R^{30} 上的取代基所描述; p 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{105} 如对 R^{40} 上的取代基所描述; t 是0, 1, 2, 3或4; R^{103} 如对 R^{58} 上的取代基所描述; 和 r 是0, 1, 2, 3或4。

[2207] 在式(V)的一个实施方案中, n , p , r 和 t 各自为0。

[2208] 在式(V)的一个实施方案中, A^1 是N。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$ 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; 和 A^2 是H, F, Cl, Br或I。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; 和 A^2 是H。

[2209] 在式(V)的一个实施方案中, B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br或I。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 OR^1 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 R^1 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 OR^1 。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 R^1 。

[2210] 在式(V)的一个实施方案中, D^1 是H或Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 OR^1 ; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是Cl; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 NHR^1 ; 和 D^1 是Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 OR^1 ; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是Cl; 和 D^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是N; B^1 是 R^1 ; 和 D^1 是H。

[2211] 在式(V)的一个实施方案中, E^1 是H。在式(V)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是

H; B¹是NHR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; E¹是H; 和D¹是Cl。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是OR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是Cl; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是OR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是Cl; D¹是H; 和E¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是R¹; D¹是H; 和E¹是H。

[2212] 在式(V)的一个实施方案中, Y¹是H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷或C(O)NH₂。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是H。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是CN。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是F, Cl, Br或I。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是CF₃。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是SR¹⁷。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是OR¹⁷。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是NO₂。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷如本文中定义。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹是R¹⁷; 其中R¹⁷是炔基。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂或SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基或炔基。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂或SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基或炔基。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。

[2213] 在式(V)的一个实施方案中, Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(V)的另一个实施方案中, Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A², G¹, E¹和D¹是独立选择的H; 和Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(V)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A², G¹, E¹和D¹是独立选择的H; 和Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。

[2214] 在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴或R⁵。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁵。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基或杂环烷基。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基。在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是杂环烷基。

[2215] 在式(V)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基; 其中R⁴是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基; 其中环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基; 其中环烷基环被R⁵⁷或N(R⁵⁷)₂取代。在式(V)的另一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被R⁵⁷取代; 和R⁵⁷是R⁶⁰。在式(V)的另一个实施方案中, R¹是R⁴; R⁴是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被R⁵⁷取代; R⁵⁷是R⁶⁰; 和R⁶⁰是杂环烷基。在式(V)的另一个实施方案中, R¹是R⁴; R⁴是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被R⁵⁷取代; R⁵⁷是R⁶⁰; R⁶⁰是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是吗啉基。在式(V)的另一个实施方

案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基;

[2216] 其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是未取代或被 R^{62} 取代的烷基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是未取代或被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ; 和 R^{65} 是环烷基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是环烷基; 其中环烷基环是环己基; 其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; 和 R^{61} 是被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ; 和 R^{65} 是环丙基。

[2217] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; 和 R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 和其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代; 和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ; R^{60} 是杂环烷基; 和 R^{61} 是烷基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基; 其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基; 该烷基是甲基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基; 其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基; 其中该哌啶基或哌嗪基环被 $C(O)OR^{57}$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基; 该烷基是甲基。

[2218] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是未取代或取代的烷基。在式 (V) 的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是未取代或被 R^7 , OR^7 , OH , CN 或 F 取代的烷基。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ; 和 R^5 是被 R^7 , OR^7 , NHR^7 或 $N(R^7)_2$ 取代的烷基。

[2219] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[2220] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^8 是苯基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[2221] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^9 是杂芳基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^9 是呋喃基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基; 其是未取代的。

[2222] 在式 (V) 的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基, 杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢咪唑基, 四氢吡喃基, 吗啉基, 二噁烷基, 氧杂环丁烷基, 哌啶基或吡咯烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式 (V) 的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基; 其是未取代的

或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基, 环丙基, 环丁基或双环[2.2.1]庚基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是与 R^{10A} 稠合的杂环烷基; 和 R^{10A} 是杂芳烃。在式(V)的另一个实施方案中, R^{10} 是 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[2223] 在式(V)的一个实施方案中, R^{11} 是烷基, 烯基或炔基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基; 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其如本文中定义的那样取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 OR^{12} 取代; R^{12} 是 R^{16} ; 和 R^{16} 是烷基。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 CF_3 取代。在式(V)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基; 其被 R^{12} 取代; R^{12} 是 R^{14} ; 和 R^{14} 是杂芳基。

[2224] 在式(V)的一个实施方案中,

[2225] n, p, r 和 t 每个都为 0;

[2226] A^1 是 N 或 C (A^2);

[2227] A^2 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[2228] B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Br, I$ 或 Cl;

[2229] D^1 是 H, F, Br, I 或 Cl;

[2230] E^1 是 H; 和

[2231] Y^1 是 H, CN, $NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}$ 或 C(O) NH_2 ; 或

[2232] Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯, 杂芳烃或杂环烯烃; 和

[2233] A^2, D^1 和 E^1 是独立选择的 H;

[2234] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[2235] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[2236] R^5 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^7, OR^7, NHR^7, N(R^7)_2, CN, OH, F, Cl, Br$ 或 I;

[2237] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;

[2238] R^8 是苯基;

[2239] R^9 是杂芳基;

[2240] R^{10} 是环烷基, 环烯基或杂环烷基; 其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;

[2241] R^{11} 是烷基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12}, OR^{12} 或 CF_3 ;

[2242] R^{12} 是 R^{14} 或 R^{16} ;

[2243] R^{14} 是杂芳基;

[2244] R^{16} 是烷基;

[2245] R^{17} 是 R^{21} ;

[2246] R^{21} 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代

基所取代:R²²,F,Cl,Br或I;

[2247] R²²是R²⁵;

[2248] R²⁵是杂环烷基;

[2249] 其中用Y¹和B¹一起,R⁴,R⁸,R¹⁰和R²⁵代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代:R^{57A},R⁵⁷,OR⁵⁷,SO₂R⁵⁷,C(O)R⁵⁷,CO(O)R⁵⁷,C(O)N(R⁵⁷)₂,NH₂,NHR⁵⁷,N(R⁵⁷)₂,NHC(O)R⁵⁷,NHS(O)₂R⁵⁷,OH,CN,(O),F,Cl,Br或I;

[2250] R^{57A}是螺烷基或螺杂烷基;

[2251] R⁵⁷是R⁵⁸,R⁶⁰或R⁶¹;

[2252] R⁵⁸是苯基;

[2253] R⁶⁰是环烷基或杂环烷基;

[2254] R⁶¹是烷基,其是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基取代:R⁶²,OR⁶²,N(R⁶²)₂,C(O)OH,CN,F,Cl,Br或I;

[2255] R⁶²是R⁶⁵或R⁶⁶;

[2256] R⁶⁵是环烷基或杂环烷基;

[2257] R⁶⁶是未取代的或被OR⁶⁷取代的烷基;

[2258] R⁶⁷是烷基;

[2259] 其中R^{57A},R⁵⁸和R⁶⁰代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代:R⁶⁸,F,Cl,Br或I;

[2260] R⁶⁸是R⁷¹或R⁷²;

[2261] R⁷¹是杂环烷基;和

[2262] R⁷²是烷基,其是未取代的或被一个或两个氟取代。

[2263] 另一实施方案涉及具有式(V)的化合物,其是

[2264] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2265] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2266] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2267] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2268] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2269] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-

N- {[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2270] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N- {[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}苯甲酰胺;

[2271] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N- ({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]

苯基}磺酰基)苯甲酰胺;

[2273] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2274] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2275] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

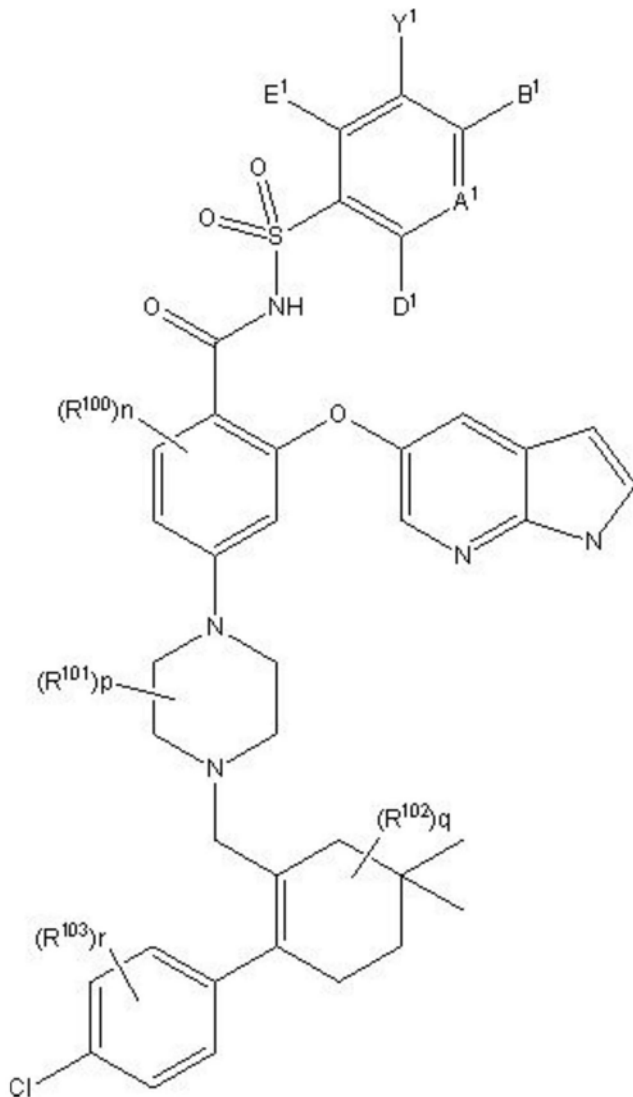
[2276] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2277] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- [(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2278] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物。

[2279] 另一方面,本发明提供式(VI)的化合物,

[2280]



(VI);

[2281] 和其治疗上可接受的盐、和代谢物，

[2282] 其中 A^1 , B^1 , D^1 , E^1 和 Y^1 如本文中式(I)所述; R^{100} 如对 R^{26} 上的取代基所描述; n 是0, 1, 2或3; R^{101} 如对 R^{30} 上的取代基所描述; p 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{102} 如对 R^{40} 上的取代基所描述; q 是0, 1, 2, 3, 4, 5或6; R^{103} 如对 R^{58} 上的取代基所描述;和 r 是0, 1, 2, 3或4。

[2283] 在式(VI)的一个实施方案中, n , p , r 和 q 各自为0。

[2284] 在式(VI)的一个实施方案中, A^1 是N。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$ 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$;和 A^2 是H, F, Cl, Br或I。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$;和 A^2 是H。

[2285] 在式(VI)的一个实施方案中, B^1 是 R^1 , OR^1 , NHR^1 , $NHC(O)R^1$, F, Cl, Br或I。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 OR^1 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是 $C(A^2)$; A^2 是H; 和 B^1 是 R^1 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 NHR^1 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 OR^1 。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是N; 和 B^1 是 R^1 。

[2286] 在式(VI)的一个实施方案中, D^1 是H或Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A^1 是C

(A²); A²是H; B¹是NHR¹; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; 和D¹是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是OR¹; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是Cl; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是R¹; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; 和D¹是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是OR¹; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是Cl; 和D¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是R¹; 和D¹是H。

[2287] 在式(VI)的一个实施方案中, E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; E¹是H; 和D¹是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是OR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是Cl; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是R¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; E¹是H; 和D¹是Cl。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是OR¹; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是Cl; D¹是H; 和E¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是R¹; D¹是H; 和E¹是H。

[2288] 在式(VI)的一个实施方案中, Y¹是H, CN, NO₂, F, Cl, Br, I, CF₃, R¹⁷, OR¹⁷, SR¹⁷, SO₂R¹⁷或C(O)NH₂。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是H。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是CN。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是F, Cl, Br或I。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是CF₃。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是SR¹⁷。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是OR¹⁷。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是NO₂。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷如本文中所描述。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, Y¹是R¹⁷; 其中R¹⁷是炔基。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂或SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基或炔基。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A²是H; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂或SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是烷基或炔基。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是NO₂。在式(VI)的另一个实施方案中, A¹是N; B¹是NHR¹; D¹是H; E¹是H; 和Y¹是SO₂R¹⁷; 其中R¹⁷是用三个F取代的烷基。

[2289] 在式(IV)的一个实施方案中, Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(IV)的另一个实施方案中, Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。在式(IV)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A², G¹, E¹和D¹是独立选择的H; 和Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是苯。在式(IV)的另一个实施方案中, A¹是C(A²); A², G¹, E¹和D¹是独立选择的H; 和Y¹和B¹, 与它们所连接到的原子一起, 是杂芳烃。

[2290] 在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴或R⁵。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁵。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基, 环烯基, 杂环烷基或杂环烯基。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基或杂环烷基。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和R⁴是环烷基。在式(VI)的一个实施方案中, R¹是R⁴; 和

R^4 是杂环烷基。

[2291] 在式(VI)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 R^{57} 或 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ;和 R^{60} 是杂环烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是咪啉基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 $N(R^{57})_2$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是未取代的或被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是环烷基;其中环烷基环是环己基;其中该环烷基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ;和 R^{61} 是被 R^{62} 取代的烷基; R^{62} 是 R^{65} ;和 R^{65} 是环丙基。

[2292] 在式(VI)的一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中 R^4 是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ;和 R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;和其中该杂环烷基环被 R^{57} 取代;和 R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} 。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} 或 R^{61} ; R^{60} 是杂环烷基;和 R^{61} 是烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{60} ; R^{60} 是杂环烷基;其中该杂环烷基是四氢吡喃基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 R^{57} 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^4 ; R^4 是杂环烷基;其中该杂环烷基环是哌啶基或哌嗪基;其中该哌啶基或哌嗪基环被 $C(O)OR^{57}$ 取代; R^{57} 是 R^{61} ; R^{61} 是烷基;该烷基是甲基。

[2293] 在式(VI)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代或取代的烷基。在式(VI)的一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是未取代的或被 R^7 , OR^7 , OH , CN 或 F 取代的烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^1 是 R^5 ;和 R^5 是被 R^7 , OR^7 , NHR^7 或 $N(R^7)_2$ 取代的烷基。

[2294] 在式(VI)的一个实施方案中, R^7 是 R^8 , R^9 , R^{10} 或 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^7 是 R^8 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^7 是 R^9 , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{10} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^7 是 R^{11} , 其是未取代的或如本文中定义的那样取代。

[2295] 在式(VI)的一个实施方案中, R^8 是苯基, 其是未取代的或如本文中定义的那样取

代。

[2296] 在式(VI)的一个实施方案中, R^9 是杂芳基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^9 是呋喃基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^9 是咪唑基;其是未取代的。

[2297] 在式(VI)的一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,环烯基,杂环烷基或杂环烯基,杂环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是杂环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢呋喃基,四氢吡喃基,吗啉基,二噁烷基,氧杂环丁烷基,哌啶基或吡咯烷基;,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是四氢吡喃基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是吗啉基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是环烷基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是环己基,环丙基,环丁基或双环[2.2.1]庚基;,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是与 R^{10A} 耦合的杂环烷基;和 R^{10A} 是杂芳基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{10} 是5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶基。

[2298] 在式(VI)的一个实施方案中, R^{11} 是烷基,烯基或炔基,其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是甲基;其是未取代的或如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其如本文中定义的那样取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是烷基;其被 R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 取代。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是被 OR^{12} 取代的烷基; R^{12} 是 R^{16} ;和 R^{16} 是烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是被 CF_3 取代的烷基。在式(VI)的另一个实施方案中, R^{11} 是被 R^{12} 取代的烷基; R^{12} 是 R^{14} ;和 R^{14} 是杂芳基。

[2299] 在式(VI)的一个实施方案中,

[2300] n, p, r 和 q 都为0;

[2301] A^1 是N或C(A^2);

[2302] A^2 是H, F, Br, I或Cl;

[2303] B^1 是 $R^1, OR^1, NHR^1, NHC(O)R^1, F, Br, I$ 或Cl;

[2304] D^1 是H, F, Br, I或Cl;

[2305] E^1 是H; 和

[2306] Y^1 是H, CN, $NO_2, F, Cl, Br, I, CF_3, R^{17}, OR^{17}, SR^{17}, SO_2R^{17}$ 或C(O) NH_2 ; 或

[2307] Y^1 和 B^1 , 与它们所连接到的原子一起, 是苯, 杂芳基或杂环烯基; 和

[2308] A^2, D^1 和 E^1 是独立选择的H;

[2309] R^1 是 R^4 或 R^5 ;

[2310] R^4 是环烷基或杂环烷基;

[2311] R^5 是烷基或炔基, 其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: $R^7, OR^7, NHR^7, N(R^7)_2, CN, OH, F, Cl, Br$ 或I;

[2312] R^7 是 R^8, R^9, R^{10} 或 R^{11} ;

[2313] R^8 是苯基;

- [2314] R^9 是杂芳基;
- [2315] R^{10} 是环烷基,环烯基或杂环烷基;其每个是未稠合的或与 R^{10A} 稠合, R^{10A} 是杂芳烃;
- [2316] R^{11} 是烷基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{12} , OR^{12} 或 CF_3 ;
- [2317] R^{12} 是 R^{14} 或 R^{16} ;
- [2318] R^{14} 是杂芳基;
- [2319] R^{16} 是烷基;
- [2320] R^{17} 是 R^{21} ;
- [2321] R^{21} 是烷基或炔基,其每个是未取代的或被一或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: R^{22} , F, Cl, Br或I;
- [2322] R^{22} 是 R^{25} ;
- [2323] R^{25} 是杂环烷基;
- [2324] 其中用 Y^1 和 B^1 一起, R^4 , R^8 , R^{10} 和 R^{25} 代表的环状部分独立地是未取代的、进一步未取代的、或被一个或两个或三个或四个或五个独立地选自下列的取代基取代或进一步取代: R^{57A} , R^{57} , OR^{57} , SO_2R^{57} , $C(O)R^{57}$, $CO(O)R^{57}$, $C(O)N(R^{57})_2$, NH_2 , NHR^{57} , $N(R^{57})_2$, $NHC(O)R^{57}$, $NHS(O)_2R^{57}$, OH , CN , (O) , F, Cl, Br或I;
- [2325] R^{57A} 是螺烷基或螺杂烷基;
- [2326] R^{57} 是 R^{58} , R^{60} 或 R^{61} ;
- [2327] R^{58} 是苯基;
- [2328] R^{60} 是环烷基或杂环烷基;
- [2329] R^{61} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基取代: R^{62} , OR^{62} , $N(R^{62})_2$, $C(O)OH$, CN , F, Cl, Br或I;
- [2330] R^{62} 是 R^{65} 或 R^{66} ;
- [2331] R^{65} 是环烷基或杂环烷基;
- [2332] R^{66} 是未取代的或被 OR^{67} 取代的烷基;
- [2333] R^{67} 是烷基;
- [2334] 其中 R^{57A} , R^{58} 和 R^{60} 代表的环状部分独立地是未取代的或被一个或两个或三个或四个独立地选自下列的取代基取代: R^{68} , F, Cl, Br或I;
- [2335] R^{68} 是 R^{71} 或 R^{72} ;
- [2336] R^{71} 是杂环烷基;和
- [2337] R^{72} 是烷基,其是未取代的或被一个或两个氟取代。
- [2338] 另一实施方案涉及具有式(VI)的化合物,其是
- [2339] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;
- [2340] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺};
- [2341] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺;

[2342] 和其治疗上可接受的盐,和代谢物。

[2343] 药物组合物、组合疗法、治疗方法和给药另一个实施方案包括药物组合物,其包含具有式(I)的化合物和赋形剂。

[2344] 还另一个实施方案包括治疗哺乳动物的癌症的方法,该方法包括:给予其治疗可接受数量的具有式(I)的化合物。

[2345] 还另一个实施方案包括治疗哺乳动物的自身免疫性疾病的方法,该方法包括:给予其治疗可接受数量的具有式(I)的化合物。

[2346] 还另一个实施方案涉及治疗疾病的组合物,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达,所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的具有式(I)的化合物。

[2347] 还另一个实施方案涉及治疗患者的疾病的方法,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达,所述方法包括:给予患者治疗有效量的具有式(I)的化合物。

[2348] 还另一个实施方案涉及治疗下列的组合物:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌,所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的具有式(I)的化合物。

[2349] 还另一个实施方案涉及在患者中治疗下列的方法:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌,所述方法包括给予患者治疗有效量的具有式(I)的化合物。

[2350] 还另一个实施方案涉及治疗疾病的组合物,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达,所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的具有式(I)的化合物和治疗有效量的一种额外治疗剂或多于一种的额外治疗剂。

[2351] 还另一个实施方案涉及治疗患者疾病的方法,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达,所述方法包括:给予患者治疗有效量的具有式(I)的化合物和治疗有效量的一种额外治疗剂或多于一种的额外治疗剂。

[2352] 还另一个实施方案涉及治疗下列的组合物:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小细胞肺癌或脾癌,所述组合物包含赋形剂和治疗有效量的具有式(I)的化合物和治疗有效量的一种额外治疗剂或多于一种的额外治疗剂。

[2353] 还另一个实施方案涉及在患者中治疗下列的方法:膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、慢性淋巴细胞性白血病、骨髓瘤、前列腺

癌、小细胞肺癌或脾癌,所述方法包括给予患者治疗有效量的具有式(I)的化合物和治疗有效量的一种额外治疗剂或多于一种的额外治疗剂。

[2354] 通过体外或体内代谢过程产生的、具有式(I)的化合物的代谢物也可以具有治疗与抗凋亡Bcl-2蛋白有关的疾病的实用性。

[2355] 可以体外或体内代谢形成具有式(I)的化合物的某些前体化合物也可以具有治疗与抗凋亡Bcl-2蛋白的表达有关的疾病的实用性。

[2356] 具有式(I)的化合物可以以酸加成盐、碱加成盐或两性离子形态存在。化合物的盐是在化合物的分离期间或纯化之后制备的。化合物的酸加成盐是衍生自化合物与酸反应的那些盐。例如,本发明包括化合物和其前体药物的乙酸盐,己二酸盐,藻酸盐,碳酸氢盐,柠檬酸盐,天冬氨酸盐,苯甲酸盐,苯磺酸盐,硫酸氢盐,丁酸盐,樟脑酸盐,樟脑磺酸盐,二葡萄糖酸盐,甲酸盐,富马酸盐,甘油磷酸盐,谷氨酸盐,半硫酸盐,庚酸盐,己酸盐,盐酸盐,氢溴酸盐,氢碘酸盐,乳糖酸盐,乳酸盐,马来酸盐,均三甲苯磺酸盐,甲磺酸盐,萘磺酸盐,烟酸盐,草酸盐,双羟萘酸盐,果胶酯酸盐,过硫酸盐,磷酸盐,苦味酸盐,丙酸盐,琥珀酸盐,酒石酸盐,硫氰酸盐,三氯乙酸盐,三氟乙酸盐,对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。化合物的碱加成盐是衍生自化合物与锂,钠,钾,钙和镁等的阳离子的氢氧化物、碳酸盐或碳酸氢盐反应的那些盐。

[2357] 可以给予具有式(I)的化合物,例如,经颊、眼部、口服、渗透、胃肠外(肌肉内,腹膜内,胸骨内,静脉内,皮下)、直肠、局部、透皮或阴道给予。

[2358] 具有式(I)的化合物的治疗有效量取决于所治疗的接受者、所治疗的病症和其严重程度、含有化合物的组合物、给药时间、给药途径、治疗持续期间、化合物效能、其廓清率和是否共同给予另一种药物。用于制备以单剂量或分开剂量形式每日给予患者的组合物的具有式(I)的本发明化合物的量是大约0.03至大约200mg/kg体重。单剂量组合物含有这些数量或其次多剂量的组合。

[2359] 具有式(I)的化合物可以在有或者没有赋形剂的条件给予。赋形剂包括,例如,封入胶囊的物质或添加剂,例如吸收促进剂,抗氧化剂,粘合剂,缓冲剂,包覆剂,着色剂,稀释剂,崩解剂,乳化剂,膨胀剂,填料,调味剂,保湿剂,润滑剂,香料,防腐剂,推进剂,防粘剂,杀菌剂,甜味剂,增溶剂,湿润剂和其混合物。

[2360] 制备包含具有式(I)化合物的、以固体剂型口服给予的组合物的赋形剂包括,例如,琼脂,海藻酸,氢氧化铝,苯甲醇,苯甲酸苄酯,1,3-丁二醇,卡波姆,蓖麻油,纤维素,醋酸纤维素,可可脂,玉米淀粉,玉米油,棉籽油,交联聚维酮,甘油二酯,乙醇,乙基纤维素,月桂酸乙酯,油酸乙酯,脂肪酸酯,明胶,胚芽油,葡萄糖,甘油,花生油,羟基丙基甲基纤维素,异丙醇,等渗盐水,乳糖,氢氧化镁,硬脂酸镁,麦芽,甘露糖醇,甘油一酯,橄榄油,花生油,磷酸钾盐,马铃薯淀粉,聚维酮,丙二醇,林格溶液,红花油,芝麻油,羧甲基纤维素钠,磷酸钠盐,月桂基磺酸钠,山梨糖醇钠,大豆油,硬脂酸,十八烷基富马酸盐,蔗糖,表面活性剂,滑石粉,黄芪胶,四氢糠醇,甘油三酯,水和其混合物。制备包含具有式(I)的本发明化合物的、以液体剂型通过眼部或口服给予的组合物的赋形剂包括,例如,1,3-丁二醇,蓖麻油,玉米油,棉籽油,乙醇,脱水山梨糖醇的脂肪酸酯,胚芽油,花生油,甘油,异丙醇,橄榄油,聚乙二醇类,丙二醇,芝麻油,水和其混合物。制备包含具有式(I)的本发明化合物的、以渗透形式给药的组合物的赋形剂包括,例如,氯氟代烃,乙醇,水和其混合物。制备包含具有式(I)

的本发明化合物的、胃肠外给药的组合物的赋形剂包括,例如,1,3-丁二醇,蓖麻油,玉米油,棉籽油,右旋糖,胚芽油,花生油,脂质体,油酸,橄榄油,花生油,林格溶液,红花油,芝麻油,大豆油,U.S.P.或等渗氯化钠溶液,水和其混合物。制备包含具有式(I)的本发明化合物的、以直肠或阴道形式给药的组合物的赋形剂包括,例如,可可脂,聚乙二醇,蜡和其混合物。

[2361] 当与下列一起使用时,认为具有式(I)的化合物是有效的:烷基化剂,血管生成抑制剂,抗体,代谢拮抗剂,抗有丝分裂剂,抗增殖剂,抗病毒剂,极光激酶抑制剂,其它细胞程序死亡促进剂(例如,Bcl-xL,Bcl-w和Bfl-1)抑制剂,死亡受体途径的活化剂,Bcr-Abl激酶抑制剂,BiTE(Bi特异性T细胞接合器(Engager))抗体,抗体药物共轭物,生物反应改性剂,依赖细胞周期蛋白的激酶抑制剂,细胞周期抑制剂,环加氧酶-2抑制剂,DVDs,白血病病毒癌基因同系物(ErbB2)受体抑制剂,生长因子抑制剂,热休克蛋白(HSP)-90抑制剂,组蛋白脱乙酰基酶(HDAC)抑制剂,激素治疗剂,免疫制剂,细胞程序死亡蛋白的抑制剂(IAPs),插入抗生素,激酶抑制剂,驱动蛋白抑制剂,Jak2抑制剂,雷帕霉素抑制剂的温血动物靶向,微小RNA,分裂素-活化的胞外信号调节激酶抑制剂,多价结合蛋白,非甾体抗炎药(NSAIDs),聚ADP(腺苷二磷酸)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂,铂化学治疗, polo样激酶(Plk)抑制剂,磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制剂,蛋白体抑制剂,嘌呤类似物,嘧啶类似物,受体酪氨酸激酶抑制剂,酒石酸麦角胺生物碱(etinoids)/三棱(deltoids)植物生物碱,小的抑制性核糖核酸(siRNAs),拓扑异构酶抑制剂,泛素连接酶抑制剂,等,和一或多种这些药剂的组合。

[2362] BiTE抗体是双特异性抗体,其通过同时结合两个细胞,引导T细胞攻击癌细胞。然后T细胞攻击靶向癌细胞。BiTE抗体的例子包括adecatumumab(Micromet MT201), blinatumomab(Micromet MT103)等。没有理论限制,T细胞引起靶向癌细胞的细胞程序死亡的机理之一是溶细胞颗粒组分的胞吐作用,该组分包括穿孔素和粒酶B。在这方面,已经证明,通过穿孔素和粒酶B这两者,Bcl-2可以减弱细胞程序死亡的诱导。这些数据说明,当靶向癌细胞时,抑制Bcl-2可以提高T细胞引起的细胞毒素效果(V.R.Sutton,D.L.Vaux和J.A.Trapani,J.of Immunology1997,158(12),5783)。

[2363] siRNAs是具有内源RNA碱基或化学修饰的核苷酸的分子。变体不会消除细胞活性,而是赋予增加的稳定性和/或增加的细胞效能。化学修饰的例子包括硫代磷酸酯基团,2'-脱氧核苷酸,含有2'-OCH₃-的核糖核苷酸,2'-F-核糖核苷酸,2'-甲氧基乙基核糖核苷酸,其组合等。siRNA可以具有改变的长度(例如,10-200bps)和结构(例如,发夹结构,单/双链,突起,缺口/空位,错配),并且在细胞中加工,以便提供活性基因沉默。双链siRNA(dsRNA)可以在每个链(钝端)上或不对称端(突出)具有相同数目的核苷酸。1-2个核苷酸的突出可以存在于有义和/或反义链上,以及存在于所给定链的5'-和/或3'-端。例如,已经证明,靶向Mcl-1的siRNAs可以在许多肿瘤细胞系中提高ABT-263(即,N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺)或ABT-737(即,N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺)的活性(Tse等CancerResearch2008,68(9),3421和其中的参考文献)。

[2364] 多价结合蛋白是含两个或更多个抗原结合部位的结合蛋白。多价结合蛋白被设计而具有三个或更多个抗原结合部位并且一般地不是天然存在的抗体。术语“多特异性结合蛋白”是指能结合两个或更多个相关或不相关靶体的结合蛋白。双可变域(DVD/Dual variable domain)结合蛋白是四价或多价结合蛋白结合蛋白,其含两个或更多个抗原结合部位。这样的DVDs可以是单特异性的(即,能结合一个抗原)或多特异性的(即,能结合两个或更多个抗原)。含两个重链DVD多肽和两个轻链DVD多肽的DVD结合蛋白被称为DVD Ig's。DVD Ig的每一半包含重链DVD多肽、轻链DVD多肽和两个抗原结合部位。每个结合部位包含重链可变域和轻链可变域,具有总共6个抗原结合中涉及的CDRs/每抗原结合部位。

[2365] 烷基化剂包括:六甲蜜胺,AMD-473,AP-5280,apaziquone,苯达莫司汀, brostallicin,白消安,卡波醌,卡莫司汀(BCNU),苯丁酸氮芥,CLORETAZINE®(拉莫司汀(laromustine),VNP40101M),环磷酰胺,去氯羟嗪,雌莫司汀,福莫司汀,葡磷酰胺,异环磷酰胺,KW-2170,环己亚硝脲(CCNU),马磷酰胺(mafosfamide),苯丙氨酸氮芥,二溴甘露醇,二溴卫矛醇,嘧啶亚硝脲,氮芥N-氧化物,雷莫司汀(Ranimustine),替莫唑胺,硫替派,TREANDA®(苯达莫司汀),曲奥舒凡(treosulfan),rofosfamide等。

[2366] 血管生成抑制剂包括:内皮-特异性受体酪氨酸激酶(Tie-2)抑制剂,表皮生长因子受体(EGFR)抑制剂,胰岛素生长因子-2受体(IGFR-2)抑制剂,基质金属蛋白酶-2(MMP-2)抑制剂,基质金属蛋白酶-9(MMP-9)抑制剂,血小板衍生生长因子受体(PDGFR)抑制剂,凝血栓蛋白类似物,血管内皮生长因子受体酪氨酸激酶(VEGFR)抑制剂等。

[2367] 抗代谢剂包括ALIMTA®(培美曲塞二钠,LY231514,MTA),5-阿扎胞苷,XELODA®(卡培他滨),卡莫氟,LEUSTAT®(克拉屈滨),clofarabine,阿糖胞苷,阿糖胞苷ocfosfate,阿糖胞苷,地西他滨,去铁胺,去氧氟尿苷,依氟鸟氨酸,EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑)-4-甲酰胺),依诺他滨,ethnycytidine,氟达拉滨,单独或与亚叶酸结合的5-氟尿嘧啶,GEMZAR®(吉西他滨),羟基脲,ALKERAN®(美法仑),巯嘌呤,6-巯基嘌呤核糖核苷,甲氨蝶呤,麦考酚酸,奈拉滨,诺拉曲塞,ocfosfate,pelitrexol,喷司他丁,雷替曲塞,利巴韦林,triapine,三甲曲沙,S-1,噻唑咪林,替加氟,TS-1,阿糖腺苷,UFT等。

[2368] 抗病毒剂包括利托那韦,羟氯喹等。

[2369] 极光激酶抑制剂包括ABT-348,AZD-1152,MLN-8054,VX-680,极光A-特异性激酶抑制剂,极光B-特异性激酶抑制剂和泛极光激酶抑制剂等。

[2370] Bcl-2蛋白抑制剂包括AT-101((-)棉酚),GENASENSE®(G3139或oblimersen(Bcl-2-靶向反义寡核苷酸)),IPI-194,IPI-565,N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-联苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(二甲基氨基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺)(ABT-737),N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-环己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)-4-(((1R)-3-(吗啉-4-基)-1-((苯基硫基)甲基)丙基)氨基)-3-((三氟甲基)磺酰基)苯磺酰胺(ABT-263),GX-070(obatoclox)等。

[2371] Bcr-Abl激酶抑制剂包括DASATINIB®(BMS-354825),GLEEVEC®(伊马替尼(imatinib))等。

[2372] CDK抑制剂包括AZD-5438,BMI-1040,BMS-032,BMS-387,CVT-2584,flavopyridol,GPC-286199,MCS-5A,PD0332991,PHA-690509,seliciclib(CYC-202,R-

roscovitine), ZK-304709等。

[2373] COX-2抑制剂包括ABT-963, ARCOXIA®(艾托考昔), BEXTRA®(伐地考昔(valdecocixib)), BMS347070, CELEBREX®(塞来考昔), COX-189(lumiracoxib), CT-3, DERAMAXX®(地拉考昔), JTE-522, 4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-氨基磺酰苯基)-1H-吡咯, MK-663(艾托考昔), NS-398, 帕瑞考昔, RS-57067, SC-58125, SD-8381, SVT-2016, S-2474, T-614, VIOXX®(罗非昔布(rofecoxib))等。

[2374] EGFR抑制剂包括ABX-EGF, 抗EGFR免疫脂质体, EGF-疫苗, EMD-7200, ERBITUX®(西妥昔单抗(cetuximab)), HR3, IgA抗体, IRESSA®(吉非替尼(gefitinib)), TARCEVA®(埃洛替尼(erlotinib)或OSI-774), TP-38, EGFR融合蛋白, TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib))等。

[2375] ErbB2受体抑制剂包括CP-724-714, CI-1033(canertinib), HERCEPTIN®(曲妥单抗), TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib)), OMNITARG®(2C4, pertuzumab), TAK-165, GW-572016(ionafarnib), GW-282974, EKB-569, PI-166, dHER2(HER2疫苗), APC-8024(HER-2疫苗), 抗HER/2neu双特异性抗体, B7.her2IgG3, AS HER2三功能双特异性抗体, mAB AR-209, mAB 2B-1等。

[2376] 组蛋白脱乙酰基酶抑制剂包括缩酚酸肽, LAQ-824, MS-275, trapoxin, 辛二酰苯胺异羟肟酸(suberoylanilide hydroxamic acid)(SAHA), TSA, 丙戊酸等。

[2377] HSP-90抑制剂包括17-AAG-nab, 17-AAG, CNF-101, CNF-1010, CNF-2024, 17-DMAG, 格尔德霉素, IPI-504, KOS-953, MYCOGRAB®(HSP-90的人重组体抗体), NCS-683664, PU24FC1, PU-3, 根赤壳菌素, SNX-2112, STA-9090 VER49009等。

[2378] 细胞凋亡蛋白质的抑制剂的抑制剂包括HGS1029, GDC-0145, GDC-0152, LCL-161, LBW-242等。

[2379] 抗体药物缀合物包括抗CD22-MC-MMAF, 抗CD22-MC-MMAE, 抗CD22-MCC-DM1, CR-011-vcMMAE, PSMA-ADC, MEDI-547, SGN-19Am SGN-35, SGN-75等。

[2380] 死亡受体途径的活化剂包括TRAIL, 靶向TRAIL或死亡受体(例如DR4和DR5)的抗体或其它药剂, 如Apomab, conatumumab, ETR2-ST01, GDC0145, (lexatumumab), HGS-1029, LBY-135, PRO-1762和曲妥单抗。

[2381] 驱动蛋白抑制剂包括Eg5抑制剂, 如AZD4877, ARRY-520; CENPE抑制剂如GSK923295A等。

[2382] JAK-2抑制剂包括CEP-701(lesaurtinib), XL019和INCB018424等。

[2383] MEK抑制剂包括ARRY-142886, ARRY-438162PD-325901, PD-98059等。

[2384] mTOR抑制剂包括AP-23573, CCI-779, 依维莫司, RAD-001, 雷帕霉素(rapamycin), temsirolimus, ATP-竞争性TORC1/TORC2抑制剂, 包括PI-103, PP242, PP30, Torin1等。

[2385] 非类固醇抗炎药物包括AMIGESIC®(双水杨酯), DOLOBID®(二氟尼柳), MOTRIN®(布洛芬), ORUDIS®(酮洛芬(ketoprofen)), RELAFEN®(萘丁美酮), FELDENE®(吡罗昔康), 布洛芬乳膏, ALEVE®(萘普生)和NAPROSYN®(萘普生), VOLTAREN®(双氯芬酸), INDOCIN®(吲哚美辛), CLINORIL®(舒林酸), TOLECTIN®(托美丁), LODINE®(依托度酸), TORADOL®(酮咯酸), DAYPRO®(奥沙普秦)等。

[2386] PDGFR抑制剂包括C-451, CP-673, CP-868596等。

[2387] 铂化疗药物包括顺铂, ELOXATIN®(奥沙利铂) 依他铂, 洛铂, 奈达铂, PARAPLATIN®(卡铂), 沙铂, picoplatin等。

[2388] polo样激酶抑制剂包括BI-2536等。

[2389] 磷酸肌醇-3激酶(PI3K) 抑制剂包括渥曼青霉素, LY294002, X1-147, CAL-120, ONC-21, AEZS-127, ETP-45658, PX-866, GDC-0941, BGT226, BEZ235, XL765等。

[2390] 凝血栓蛋白同型物包括ABT-510, ABT-567, ABT-898, TSP-1等。

[2391] VEGFR抑制剂包括AVASTIN®(贝伐单抗), ABT-869, AEE-788, ANGIOZYME™(抑制血管生成的核糖酶(Ribozyme Pharmaceuticals (Boulder, CO.) 和Chiron, (Emeryville, CA)), axitinib (AG-13736), AZD-2171, CP-547, 632, IM-862, MACUGEN (pegaptamib), NEXAVAR®(索拉非尼 (sorafenib), BAY43-9006), pazopanib (GW-786034), 瓦他拉尼 (vatalanib) (PTK-787, ZK-222584), SUTENT®(舒尼替尼 (Sunitinib), SU-11248), VEGF拮, ZACTIMA™ (vandetanib, ZD-6474), 等。

[2392] 抗生素包括插入抗生素阿柔比星, 放线菌素D, 氨柔比星, annamycin, 多柔比星, BLENOXANE®(争光霉素), 柔红霉素, CAELYX®或 MYOCET®(多柔比星脂质体), 依沙芦星, epirubicin, glarubicin, ZAVEDOS®(伊达比星), 丝裂霉素C, 奈莫柔比星, 新制癌菌素, 培洛霉素, 吡柔比星, rebeccamycin, stimalamer, 链佐星, VALSTAR®(戊柔比星), 净司他丁等。

[2393] 拓扑异构酶抑制剂包括阿柔比星, 9-氨基喜树碱, amonafide, amsacrine, becatecarin, belotecan, BN-80915, CAMPTOSAR®(伊立替康盐酸盐), 喜树碱, CARDIOXANE®(右旋丙亚胺), diflomotecan, edotecarin, ELLENCE®或 PHARMORUBICIN®(表柔比星), 依托泊苷, 依沙替康, 10-羟喜树碱, gimatecan, 勒托替康, 米托蒽醌, orathecin, pirarubicin, pixantrone, 卢比替康, 索布佐生, SN-38, tafluposide, 托泊替康等。

[2394] 抗体包括 AVASTIN®(贝伐单抗), CD40-特异性抗体, chTNT-1/B, denosumab, ERBITUX®(西妥昔单抗 (cetuximab)), HUMAX-CD4®(zanolimumab), IGF1R-特异性抗体, 林妥珠单抗, PANOREX®(依决洛单抗), RENCAREX®(WX G250), RITUXAN®(利妥昔单抗), ticilimumab, trastuzimab, I和II型CD20抗体等。

[2395] 激素治疗剂包括 ARIMIDEX®(阿那曲唑), AROMASIN®(依西美坦), 阿佐昔芬 (arxoxifene), CASODEX®(比卡鲁胺), CETROTIDE®(西曲瑞克), 地盖瑞利 (degarelix), 地洛瑞林, DESOPAN®(曲洛司坦), 地塞米松, DROGENIL®(氟他胺), EVISTA®(雷诺昔酚), AFEMA™(法屈唑), FARESTON®(枸橼酸托瑞米芬), FASLODEX®(氟维司群), FEMARA®(来曲唑), 福美坦, 糖皮质激素, HECTOROL®(度骨化醇 (doxercalciferol)), RENAGEL®(碳酸司维拉姆 (sevelamer)), 拉索昔芬, 乙酸亮丙瑞林, MEGACE®(甲地孕酮), MIFEPREX®(美服培酮), NILANDRON™(尼鲁米特), NOLVADEX®(枸橼酸它莫西芬), PLENAXIS™(阿倍瑞克 (abarelix)), 脱氢可的松, PROPECIA®(非那雄胺), 曲洛司坦 (rilostane), SUPREFACT®(布舍瑞林), TRELSTAR®(促黄体素释放激素 (促黄体素释放激素)), VANTAS®(组氨瑞林 (Histrelin) 植入物), VETORYL®(曲洛司坦或modrastane), ZOLADEX®(fosreltin, 戈舍瑞林) 等。

[2396] Deltoids和retinoids (维甲酸类) 包括西奥骨化醇 (EB1089, CB1093),

lexacalcitrol (KH1060), 芬维A胺, PANRETIN® (aliretinoin), ATRAGEN® (脂质体维A酸), TARGRETIN® (贝沙罗汀), LGD-1550等。

[2397] PARP抑制剂包括ABT-888 (veliparib), olaparib, KU-59436, AZD-2281, AG-014699, BSI-201, BGP-15, INO-1001, ONO-2231等。

[2398] 植物生物碱包括但不限于长春新碱, 长春碱, 长春地辛, 长春瑞滨等。

[2399] 蛋白酶体 (Proteasome) 抑制剂包括 VELCADE® (bortezomib), MG132, NPI-0052, PR-171等。

[2400] 免疫制剂的实例包括干扰素和其它提高免疫性的药剂。干扰素包括干扰素 α , 干扰素 α -2a, 干扰素 α -2b, 干扰素 β , 干扰素 γ -1a, ACTIMMUNE® (干扰素 γ -1b) 或干扰素 γ -n1, 其组合等。其他的药剂包括 ALFAFERONE®, (IFN- α), BAM-002 (氧化谷胱甘肽), BEROMUN® (他索纳明), BEXXAR® (托西莫单抗), CAMPATH® (阿仑单抗 (alemtuzumab)), CTLA4 (细胞毒素淋巴细胞抗原4), 氨烯咪胺, 地尼白介素, 依帕珠单抗, GRANOCYTE® (来格司亭), 蘑菇多糖, 白血球 α 干扰素, 咪喹莫特, MDX-010 (抗-CTLA-4), 黑素瘤疫苗, 米妥莫单抗, 莫拉司亭, MYLOTARG™ (吉姆单抗奥佐米星), NEUPOGEN® (非格司亭), OncoVAC-CL, OVAREX® (oregovomab), pemtumomab (Y- μ HMF1), PROVENGE® (sipuleucel-T), sargaramostim, sizofilan, 替西白介素, THERACYS® (卡介苗), 乌苯美司, VIRULIZIN® (immunotherapeutic, Lorus Pharmaceuticals), Z-100 (Maruyama的特异性物质 (SSM)), WF-10 (Tetrachlorodecaoxide (TCDO)), PROLEUKIN® (阿地白介素), ZADAXIN® (胸腺法新), ZENAPAX® (西利珠单抗), ZEVALIN® (90Y-替伊莫单抗) 等。

[2401] 生物反应调节剂是修饰生物机体的防卫机制或生物学反应的药剂, 例如, 组织细胞的存活、生长或分化, 从而使它们具有抗肿瘤活性, 并且包括云芝素 (krestin), 蘑菇多糖, 西佐喃, 溶链菌制剂 (picibanil) PF-3512676 (CpG-8954), 乌苯美司等。

[2402] 嘧啶类似物包括阿糖胞苷 (ara C 或阿拉伯糖苷 C), 阿糖胞苷 (cytosine arabinoside), 去氧氟尿苷, FLUDARA® (氟达拉滨), 5-FU (5-氟尿嘧啶), 氮尿苷, GEMZAR® (吉西他滨), TOMUDEX® (ratitrexed), TROXATYL™ (三乙酰尿苷曲沙他滨 (troxacitabine)) 等。

[2403] 嘌呤类似物包括 LANVIS® (硫鸟嘌呤) 和 PURI-NETHOL® (巯基嘌呤)。

[2404] 抗有丝分裂剂包括 batabulin, 埃坡霉素 D (KOS-862), N-(2-((4-羟基苯基)氨基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺酰胺, 伊沙匹隆 (ixabepilone) (BMS247550), 太平洋紫杉醇, TAXOTERE® (多西他赛), PNU100940 (109881), 帕妥匹隆 (patupilone), XRP-9881 (larotaxel), 长春氟宁, ZK-EPO (合成埃坡霉素) 等。

[2405] 泛素连接酶抑制剂包括 MDM2 抑制剂, 例如 nutlins, NEDD8 抑制剂, 例如 MLN4924 等。

[2406] 本发明的化合物还可以用作增加放射治疗效果的放射致敏剂。放射治疗的例子包括外束放射治疗、远距治疗、近距治疗和密封、非密封源放射治疗等。

[2407] 另外, 具有式 (I) 的化合物可以与其它化疗剂组合, 例如 ABRAXANE™ (ABI-007), ABT-100 (法尼基转移酶抑制剂), ADVEXIN® (Ad5CMV-p53 疫苗), ALTOCOR® 或 MEVACOR® (洛伐他汀), AMPLIGEN® (poly I:poly C12U, 合成 RNA), APTOSYN® (exisulind), AREDIA® (帕米膦酸), arglabin, 左天冬酰胺酶, 阿他美坦 (1-甲基-3,17-二酮-雄烷-1,4-

二烯), AVAGE[®] (维生素A酸 (tazarotene)), AVE-8062 (combrestatin衍生物) BEC₂ (米妥莫单抗 (mitumomab)), 恶液质素或cachexin (肿瘤坏死因子), canvaxin (疫苗), CEAVAC[®] (癌症疫苗), CELEUK[®] (西莫白介素), CEPLENE[®] (二盐酸组胺), CERVARIX[®] (人乳头瘤病毒疫苗), CHOP[®] (C: CYTOXAN[®] (环磷酰胺); H: ADRIAMYCIN[®] (羟基多柔比星); O: 长春花新碱 (ONCOVIN[®]); P: 脱氢可的松), CYPAT[™] (乙酸赛普龙), combrestatinA4P, DAB (389) EGF (通过 His-Ala连接基与人表皮生长因子耦合的白喉毒素的催化和转移区域) 或TransMID-107R[™] (白喉毒素), 达卡巴嗪, 放线菌素, 5,6-二甲基咕吨酮-4-乙酸 (DMXAA), 恩尿嘧啶, EVIZON[™] (乳酸角鲨胺 (squalamine)), DIMERICINE[®] (T4N5脂质体洗剂), discodermolide, DX-8951f (甲磺酸依沙替康 (exatecan)), enzastaurin, EP0906 (epithilone B), GARDASIL[®] (四价人乳头瘤病毒 (类型6、11、16、18) 重组体疫苗), GASTRIMMUNE[®], GENASENSE[®], GMK (神经节糖苷共轭物疫苗), GVAX[®] (前列腺癌症疫苗), 卤夫酮 (halofuginone), histerelin, 羟基脲, 依班膦酸, IGN-101, IL-13-PE38, IL-13-PE38QQR (cintredekin besudotox), IL-13-假单胞菌属外毒素, 干扰素- α , 干扰素- γ , JUNOVAN[™] 或 MEPACT[™] (米伐木肽 (mifamurtide)), 洛那法尼 (lonafarnib), 5,10-亚甲基四氢叶酸, 米特福辛 (十六烷基磷酸胆碱), NEOVASTAT[®] (AE-941), NEUTREXIN[®] (三甲曲沙葡萄糖醛酸盐), NIPENT[®] (喷司他丁), ONCONASE[®] (核糖核酸酶), ONCOPHAGE[®] (黑素瘤疫苗治疗), ONCOVAX[®] (IL-2疫苗), ORATHECIN[™] (鲁比替康), OSIDEM[®] (基于抗体的细胞药物), OVAREX[®] MAb (鼠的单克隆抗体), 太平洋紫杉醇, PANDIMEX[™] (得自于人参的糖苷配基皂苷, 包括20(S) 原人参萜二醇 (aPPD) 和20(S) 原人参萜三醇 (aPPT)), 帕尼单抗 (panitumumab), PANVAC[®]-VF (调查研究的癌症疫苗), 培加帕酶, PEG干扰素A, 苯氧二醇 (phenoxodiol), 普鲁苄肼, 瑞马司他 (rebimastat), REMOVAB[®] (卡妥索单抗 (catumaxomab)), REVLIMID[®] (来那度胺 (lenalidomide)), RSR¹³ (乙丙昔罗 (efaproxiral)), SOMATULINE[®] LA (兰瑞肽), SORIATANE[®] (阿维A), 星孢菌素 (链霉菌星状孢子), talabostat (PT100), TARGRETIN[®] (贝沙罗汀 (bexarotene)), TAXOPREXIN[®] (DHA - 太平洋紫杉醇), TELCYTA[®] (canfosfamide, TLK₂86), temilifene, TEMODAR[®] (替莫唑胺), 替米利芬 (tesmilifene), 反应停, THERATOPE[®] (STn-KLH), thymitaq (2-氨基-3,4-二氢-6-甲基-4-氧代-5-(4-吡啶基硫基) 喹唑啉二盐酸盐), TNFERADE[™] (adenovector: 含有肿瘤坏死因子- α 的基因的DNA载体), TRACLEER[®] 或 ZAVESCA[®] (波生坦), 维甲酸 (全反维生素A酸), 汉防己碱, TRISENOX[®] (三氧化二砷), VIRULIZIN[®], ukrain (得自于白屈菜植物的生物碱的衍生物), vitaxin (抗 α phavbeta3抗体), XCYTRIN[®] (莫特沙芬 (motexafin) 钆), XINLAY[™] (阿曲生坦 (atrasentan)), XYOTAX[™] (聚谷氨酸紫杉醇), YONDELIS[®] (trabectedin), ZD-6126, ZINECARD[®] (右雷佐生), ZOMETA[®] (唑来膦酸), 佐柔比星等。

[2408] 数据测定具有式(I)的化合物作为抗凋亡Bcl-2蛋白的结合剂和抑制剂的实用性是使用时间分辨的荧光共振能量转移 (TR-FRET) 试验进行的。Tb-抗-GST抗体购买于 Invitrogen (目录号 PV4216)。

[2409] 探针合成除非另作说明, 否则, 所有试剂如从供应商获得的那样使用。肽合成试剂包括二异丙基乙胺 (DIEA), 二氯甲烷 (DCM), N-甲基吡咯烷酮 (NMP), 2-(1H-苯并三唑-1-

基)-1,1,3,3-四甲基脒六氟磷酸盐 (HBTU), N-羟基苯并三唑 (HOBt) 和哌啶, 得自于 Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA 或 American Bioanalytical, Natick, MA。预加载的 9-芴甲氧羰基 (Fmoc) 氨基酸筒 (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys (Trt) -OH, Fmoc-Asp (tBu) -OH, Fmoc-Glu (tBu) -OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His (Trt) -OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys (Boc) -OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn (Trt) -OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln (Trt) -OH, Fmoc-Arg (Pbf) -OH, Fmoc-Ser (tBu) -OH, Fmoc-Thr (tBu) -OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp (Boc) -OH, Fmoc-Tyr (tBu) -OH) 得自于 ABI 或 Anaspec, San Jose, CA。肽合成树脂 (Fmoc-Rink 酰胺 MBHA 树脂) 和 Fmoc-Lys (Mtt) -OH 得自于 Novabiochem, San Diego, CA。单异构体 6-羧基荧光素琥珀酰亚胺基酯 (6-FAM-NHS) 得自于 Anaspec。三氟乙酸 (TFA) 得自于 Oakwood Products, West Columbia, SC。茴香硫醚、苯酚、三异丙基硅烷 (TIS)、3,6-二氧杂-1,8-辛二硫醇 (DODT) 和异丙醇得自于 Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI。基质辅助激光解吸离子化质谱 (MALDI-MS) 记录在 Applied Biosystems Voyager DE-DE-PRO MS 上。电喷雾质谱 (ESI-MS) 以正反两种离子模式记录在 Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San Jose, CA) 上。

[2410] 固相肽合成 (SPPS) 的一般程序在 ABI433A 肽合成仪上, 使用 250 μmol 规模的 Fastmoc™ 偶合循环, 用至多 250 μmol 预加载的王氏树脂/容器合成肽。含有 1 mmol 标准 Fmoc-氨基酸的预加载柱 (荧光团的连接位置除外), 其中 1 mmol Fmoc-Lys (Mtt) -OH 放在柱中, 和电导反馈监控一起使用。使用 1 mmol 乙酸, 在柱中, 在标准偶合条件下, 完成 N-端乙酰化。

[2411] 从赖氨酸上除去 4-甲基三苯甲基 (Mtt)

[2412] 用 DCM 将得自于合成器中的树脂洗涤三次, 并保持湿润。使 150 mL 95:4:1 二氯甲烷:三异丙基硅烷:三氟乙酸在 30 分钟内流过树脂层。该混合物变成深黄色, 然后退色为浅黄色。使 100 mL 的 DMF 在 15 分钟内流过床。然后用 DMF 洗涤树脂三次, 过滤。茚三酮试验显示了伯胺的强信号。

[2413] 用 6-羧基荧光素-NHS (6-FAM-NHS) 示踪的树脂在 1% DIEA/DMF 中, 用 2 当量 6-FAM-NHS 处理树脂, 并在室温下搅拌或摇动过夜。当完成时, 将树脂沥干, 用 DMF 洗涤三次, 用 (1 \times DCM 和 1 \times 甲醇) 洗涤三次, 干燥, 提供橙色树脂, 茚三酮试验证明其为阴性。

[2414] 树脂结合的肽的裂解和脱保护的一般程序在环境温度下, 在由 80% TFA、5% 水、5% 茴香硫醚、5% 苯酚、2.5% TIS 和 2.5% EDT (1 mL/0.1g 树脂) 组成的裂解混合物中, 通过摇动 3 小时, 使肽从树脂上断裂。过滤除去树脂, 用 TFA 冲洗两次。从滤液中蒸发出 TFA, 用醚 (10 mL/0.1g 树脂) 沉淀产物, 离心回收, 用醚 (10 mL/0.1g 树脂) 洗涤两次, 干燥, 得到粗品肽。

[2415] 纯化肽的一般程序在运行 Unipoint® 分析软件 (Gilson, Inc., Middleton, WI) 的 Gilson 制备 HPLC 系统上, 在包括两个 25 \times 100 mm 柱段 (填充 Delta-Pak™ C18 15 μm 颗粒, 具有 100 \AA 孔径) 的径向压力柱上, 用下列梯度法之一进行洗脱, 将粗品肽纯化。每次注射纯化一至两毫升粗品肽溶液 (10 mg/ml, 在 90% DMSO/水中)。将每次操作中的含有产物的峰合并, 并冷冻干燥。以 20 mL/min 运行所有的制备操作, 洗脱液为: 缓冲液 A: 0.1% TFA-水, 缓冲液 B: 乙腈。

[2416] 分析 HPLC 的一般程序预先平衡之后, 在起始条件 7 分钟时, 在带有二极管阵列检测器和 Hewlett-Packard 1046A 荧光检测器 (运行 HPLC3D ChemStation 软件版本 A.03.04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA)) 的 Hewlett-Packard 1200 系列系统上、在 4.6 \times 250 mm

YMC柱上进行分析HPLC,用下列梯度法之一进行洗脱,所述YMC柱填充了ODS-AQ 5 μ m颗粒,颗粒具有120 \AA 孔径。洗脱液是:缓冲液A:0.1%TFA-水,和缓冲液B:乙腈。所有梯度的流速是1mL/min。

[2417] F-Bak:肽探针乙酰基-GQVGRQLAIIGDK (6-FAM) INR-NH₂ (SEQ ID NO:1)

[2418] 使用常规肽合成方法,将Fmoc-Rink酰胺MBHA树脂延长,以提供保护的树脂-结合的肽 (1.020g)。除去Mtt基团,用6-FAM-NHS示踪,并按照上文所描述的方法进行断裂和脱保护,提供粗品橙色固体 (0.37g)。用RP-HPLC纯化该产物。用分析RP-HPLC来检验整个主要峰的馏份,并将纯馏份分离,冷冻干燥,主要峰提供作为黄色固体的标题化合物 (0.0802g);MALDI-MS $m/z=2137.1$ [(M+H)⁺]。

[2419] 肽探针F-Bak的备选合成:乙酰基-GQVGRQLAIIGDK (6-FAM) INR-NH₂ (SEQ ID NO:1)

[2420] 使用预载1mmol氨基酸筒,在运行FastmocTM偶联循环的Applied Biosystems 433A自动肽合成仪上在0.25mmol Fmoc-Rink酰胺MBHA树脂 (Novabiochem) 上组装被保护的肽,例外是荧光素 (6-FAM) -标记的赖氨酸,其中1mmol Fmoc-Lys (4-甲基三苯甲基) 被称重到筒中。通过如上文所述将1mmol乙酸装入筒中并且偶联,引入N-末端乙酰基。通过在15分钟内使 95:4:1DCM:TIS:TFA (v/v/v) 溶液流过树脂,随后流过二甲基甲酰胺来进行猝灭,实现4-甲基三苯甲基基团的选择性脱除。在1% DIEA/N,N-二甲基甲酰胺中单-异构体6-羧基荧光素-NHS 与赖氨酸侧链反应并且经茚三酮测试证实完成。将肽从树脂中断裂并且通过用 80:5:5:5:2.5:2.5TFA/水/苯酚/茴香硫醚/三异丙基甲硅烷:3,6-二氧杂-1,8-辛烷双硫醇 (v/v/v/v/v/v) 处理使侧链去保护,通过用二乙醚沉淀来回收粗制的肽。通过反相高效液相层析提纯粗制的肽,其纯度和定性被分析反相高效液相层析和基质-辅助激光-解吸质谱证实 ($m/z=2137.1$ ((M+H)⁺))。

[2421] 时间分辨的-荧光共振能量传递 (TR-FRET) 分析以50 μ M (2 \times 起始浓度;10%DMSO) 开始,将代表性化合物顺序地在二甲亚砜 (DMSO) 中稀释,并且将10 μ L转移到384-孔板中。然后,以表1中所列的最后浓度,将10 μ L的蛋白/ 探针/抗体混合物添加到每个孔。然后,在振荡器上混合样品1分钟并且在室温下额外培养3 小时。对于每个试验,在每个分析板上分别作为阴性和阳性对照包括探针/抗体和蛋白/探针/ 抗体。在Envision (Perkin Elmer) 上测定荧光,使用340/35nm激发滤片和520/525 (F-Bak肽) 和495/510nm (Tb-示踪的抗组氨酸抗体) 发射滤片。抑制常数 (K_i) 示于下面表2中,并使用 Wang's 方程式测定 (Wang Z.-X. An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett.1995,360:111-4)。

[2422] 表1. 用于TR-FRET分析的蛋白,探针和抗体

蛋白	探针	蛋白 (nM)	探针(nM)	抗体	抗体 (nM)
[2423] GST-Bcl-2	F-Bak 肽探针乙酰基 - GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH ₂ (SEQ ID NO: 1)	1	100	Tb-抗 - GST	1

[2424] 6-FAM=6-羧基荧光素;Tb=铽;GST=谷胱甘肽S-转移酶。

[2425] 然后将样品在振荡器上混合1分钟,并在室温培养额外的3小时。对于每次检测,在

每个检测板上分别包含探针/抗体和蛋白质/探针/抗体作为阴性对照和阳性对照。在使用了 340/35nm 激发滤波片和 520/525 (F-Bak 肽) 和 495/510nm (Tb- 标记的抗组氨酸抗体) 发射滤波器的 Envision (Perkin Elmer) 上测量荧光性。

[2426] 本发明化合物的抑制常数 (K_i) 示于下表 2。其中化合物的 K_i 作为“<” (小于) 特定数值来表现的, 是指结合亲和力值 (例如对于 Bcl-2) 低于所用试验的检测限。使用 Wang' s 方程来确定抑制常数 (Wang Zx, .An Exact Mathematical Expression For Describing Competitive Binding Of Two Different Ligands To A Protein Molecule. FEBS Lett. 1995, 360:111-4)。

[2427] 表 2. TR-FRET Bcl-2 结合 K_i (μM)

实施例 #	K_i	实施例 #	K_i
1	0.000225	190	0.000026
2	< 0.000010	191	< 0.000010
3	0.000013	192	< 0.000010
4	< 0.000010	193	< 0.000010
5	< 0.000010	194	< 0.000010
6	0.000018	195	< 0.000010
7	0.00492	196	< 0.000010
8	0.000153	197	< 0.000010
9	< 0.000010	198	< 0.000010
10	< 0.000010	199	< 0.000010
11	0.000016	200	< 0.000010
12	< 0.000010	201	0.000014
13	< 0.000010	202	< 0.000010
14	0.002798	203	< 0.000010
15	< 0.000010	204	< 0.000010
16	0.000219	205	< 0.000010

[2428]

[2429]

17	0.00009	206	0.000036
18	0.000017	207	0.00003
19	0.000226	208	0.000104
20	0.000181	209	< 0.000010
21	0.000912	210	0.000011
22	0.000291	211	0.000058
23	0.000083	212	0.0001330
24	< 0.000010	213	< 0.000010
25	< 0.000010	214	< 0.000010
26	0.000011	215	< 0.000010
27	0.000134	216	< 0.000010
28	< 0.000010	217	< 0.000010
29	< 0.000010	218	0.000013
30	< 0.000010	219	0.001192
31	< 0.000010	220	0.000988
32	< 0.000010	221	0.000049
33	< 0.000010	222	0.000938
34	0.00001	223	0.000053
35	< 0.000010	224	< 0.000010
36	0.000017	225	0.000196
37	< 0.000010	226	0.000139
38	0.0003	227	< 0.000010
39	0.000012	228	0.026761
40	< 0.000010	229	0.002109
41	< 0.000010	230	0.000031
42	0.000439	231	0.000770
43	0.000012	232	0.001631
44	< 0.000010	233	0.001654
45	< 0.000010	234	0.000115
46	0.000935	235	0.000023
47	< 0.000010	236	0.000033
48	< 0.000010	237	0.000024
49	0.000074	238	< 0.000010
50	0.000021	239	0.000026
51	< 0.000010	240	< 0.000010
52	0.000114	241	< 0.000010
53	< 0.000010	242	0.000057
54	0.002071	243	0.000546
55	< 0.000010	244	0.000281
56	0.000037	245	0.000015
57	0.000063	246	0.000144
58	< 0.000010	247	0.000019
59	0.000203	248	0.000029
60	< 0.000010	250	0.000412
61	0.000091	251	0.000571
62	< 0.000010	252	< 0.000010
63	< 0.000010	253	0.000052
64	< 0.000010	254	< 0.000010
65	< 0.000010	255	< 0.000010
66	< 0.000010	256	< 0.000010
67	< 0.000010	257	0.000052
68	0.000012	258	< 0.000010
69	0.001157	259	< 0.000010
70	0.003964	260	0.000016
71	0.00001	261	0.000134

[2430]

72	< 0.000010	262	< 0.000010
73	< 0.000010	263	0.000156
74	0.000029	264	0.000036
75	< 0.000010	265	< 0.000010
76	0.000196	266	< 0.000010
77	0.000213	267	0.000035
78	< 0.000010	268	< 0.000010
79	< 0.000010	269	0.000016
80	< 0.000010	270	< 0.000010
81	< 0.000010	271	0.000039
82	0.000328	272	0.000031
83	0.000071	273	0.000035
84	0.000123	274	0.000040
85	0.000391	275	< 0.000010
86	0.000498	276	< 0.000010
87	0.000618	277	< 0.000010
88	0.000672	278	0.000252
89	0.000073	279	0.000035
90	0.000013	280	0.000071
91	0.000487	281	0.000145
92	0.000128	282	< 0.000010
93	0.003461	283	< 0.000010
94	0.000678	284	0.000024
95	0.000014	285	< 0.000010
96	0.000014	286	< 0.000010
97	0.000017	287	0.000081
98	< 0.000010	288	0.000251
99	0.000233	289	0.000090
100	< 0.000010	290	< 0.000010
101	0.000021	291	< 0.000010
102	0.000094	292	0.000190
103	< 0.000010	293	0.000093
104	0.000016	294	0.000046
105	< 0.000010	295	< 0.000010
106	0.000895	296	0.000512
107	0.000035	297	0.000174
108	< 0.000010	298	< 0.000010
109	0.000127	299	0.000039
110	0.000557	300	0.001627
111	< 0.000010	301	0.002065
112	< 0.000010	302	0.000332
113	< 0.000010	303	0.000044
114	< 0.000010	304	nd
115	< 0.000010	305	0.000033
116	< 0.000010	306	0.002067
117	< 0.000010	307	0.000130
118	< 0.000010	308	0.000141
119	< 0.000010	309	0.000023
120	< 0.000010	310	0.000165
121	< 0.000010	311	< 0.000010
122	< 0.000010	312	< 0.000010
123	< 0.000010	313	0.001102
124	< 0.000010	314	0.000042
125	< 0.000010	315	0.000052
126	< 0.000010	316	0.000601

[2431]

127	< 0.000010	317	< 0.000010
128	< 0.000010	318	< 0.000010
129	0.000002	319	< 0.000010
130	< 0.000010	320	< 0.000010
131	< 0.000010	321	< 0.000010
132	< 0.000010	322	< 0.000010
133	< 0.000010	323	0.000104
134	< 0.000010	324	< 0.000010
135	< 0.000010	325	< 0.000010
136	< 0.000010	326	< 0.000010
137	< 0.000010	327	< 0.000010
138	< 0.000010	328	< 0.000010
139	< 0.000010	329	0.000030
140	< 0.000010	330	< 0.000010
141	< 0.000010	331	0.001086
142	0.00013	332	0.000621
143	< 0.000010	333	0.000511
144	< 0.000010	334	0.000572
145	< 0.000010	335	0.000150
146	< 0.000010	336	0.000198
147	< 0.000010	337	< 0.000010
148	< 0.000010	338	0.000013
149	< 0.000010	339	0.000036
150	< 0.000010	340	< 0.000010
151	0.000017	341	< 0.000010
152	< 0.000010	342	< 0.000010
153	< 0.000010	343	< 0.000010
154	< 0.000010	344	< 0.000010
155	0.000059	345	< 0.000010
156	< 0.000010	346	0.000042
157	< 0.000010	347	0.000013
158	< 0.000010	348	0.000034
159	< 0.000010	349	0.000023
160	< 0.000010	350	< 0.000010
161	< 0.000010	351	< 0.000010
162	< 0.000010	352	0.000014
163	< 0.000010	353	< 0.000010
164	< 0.000010	354	0.000010
165	< 0.000010	355	0.000014
166	< 0.000010	356	0.000039
167	< 0.000010	357	< 0.000010
168	< 0.000010	358	< 0.000010
169	0.000021	359	< 0.000010
170	0.000022	360	< 0.000010
171	< 0.000010	361	< 0.000010
172	< 0.000010	362	0.000016
173	< 0.000010	363	0.000017
174	< 0.000010	364	< 0.000010
175	0.000119	365	< 0.000010
176	0.000023	366	0.000024
177	0.000111	367	nd
178	0.000076	368	nd
179	< 0.000010	369	< 0.000010
180	< 0.000010	370	0.000285
181	0.000017	371	< 0.000010

[2432]	182	0.000068	372	nd
	183	< 0.000010	373	< 0.0000010
	184	< 0.000010	374	< 0.0000010
	185	0.000022	375	0.00010999
	186	0.000047	376	< 0.0000010
	187	0.00008	377	< 0.0000010
	188	< 0.000010	378	< 0.0000010
	189	0.000018		

[2433] nd=不能确定。

[2434] 抑制常数 (K_i) 是酶-抑制剂复合物或蛋白/小分子复合物的离解常数,其中小分子抑制一种蛋白与另一种蛋白或肽的结合。因此, K_i 值大表明低的结合亲合性, K_i 值小表明高的结合亲合性。

[2435] 表2显示了Bak BH3肽探针抑制Bcl-2蛋白的抑制常数,并且表明,本发明的化合物对于抗凋亡Bcl-2蛋白具有高度结合亲合性。因此期望该化合物具有治疗疾病的实用性,在该疾病期间,抗凋亡Bcl-2蛋白被表达。

[2436] RS4;11细胞活力检测急性淋巴细胞白血病(ALL)细胞系RS4;11被用作初代人细胞系,以评价Bcl-2选择剂在体外的细胞活性,以及它们在体内的功效。之前的研究通过BH3结构(BH3profiling),将内源性凋亡通路中的阻滞分类的线粒体试验,已经表明RS4;11细胞较高地依赖于Bcl-2而存活,并对于Bcl-2家族成员抑制剂ABT-737敏感(Blood,2008, Vol.111,2300-2309)。RS4;11中Bcl-2与凋亡前体BH3蛋白Bim复合的普遍性暗示这些细胞通过对抗它们赖以生存的抗凋亡蛋白Bcl-2而对于细胞死亡是“预先准备好的(primed)”或更为敏感的。

[2437] RS4;11在添加有2mM L-谷酰胺,10%FBS,1mM丙酮酸钠,2mM HEPES,1%青霉素/链霉素(Invitrogen),4.5g/L葡萄糖的RPMI-1640中培养,并在含有5%CO₂的环境于37°C保持。为了试验在体外化合物的细胞活性,在具有5%CO₂的潮湿的室内,将细胞在96-孔微量滴定板中以每孔50,000细胞、在10%人血清的存在下处理48小时。细胞毒性EC₅₀值按照生产商的推荐使用CellTiter Glo(Promega)进行评价。该EC₅₀值由处理之后有活力的细胞相对于未处理的对照细胞的百分比来确定。

[2438] 表3.RS4;11EC₅₀值(μM)

实施例 #	EC50	实施例 #	EC50
1	0.712	190	0.55068
2	0.783	191	0.00691
3	0.0142	192	0.00241
4	0.01854	193	0.00076
5	0.01241	194	0.00819
6	0.03487	195	0.00207
7	0.192	196	0.00172

[2439]

[2440]

8	0.158	197	0.0125
9	0.01476	198	0.03619
10	0.05202	199	0.00506
11	0.01393	200	0.01099
12	0.03471	201	0.59132
13	0.0232	202	0.0438
14	3.8947	203	0.02208
15	0.01276	204	0.16475
16	1.2098	205	0.01059
17	0.475	206	0.05291
18	0.086	207	0.00376
19	0.465	208	0.12121
20	0.191	209	0.0045
21	0.062	210	0.06022
22	0.085	211	0.3073
23	0.045	212	0.01283
24	0.00983	213	0.0060976
25	0.007	214	0.0043751
26	0.05888	215	0.00056038
27	0.33237	216	0.68263
28	0.0419	217	0.0015528
29	0.02047	218	0.0072907
30	0.01529	219	> 1
31	0.01565	220	> 1
32	0.08147	221	0.094771
33	0.00711	222	> 1
34	0.00748	223	0.18208
35	0.29147	224	0.013887
36	0.18137	225	0.56001
37	0.00118	226	0.1178
38	3.5092	227	0.0073566
39	0.01974	228	> 1
40	0.09974	229	> 1
41	0.05801	230	0.052821
42	0.53412	231	0.52301
43	0.27208	232	> 1
44	0.05309	233	> 1
45	0.00992	234	0.13532
46	> 5	235	0.03232
47	0.03265	236	0.04292
48	0.00333	237	0.05316
49	0.35161	238	0.10303
50	0.31264	239	0.023699
51	0.02308	240	0.017266
52	0.19964	241	0.11377
53	0.06674	242	0.22275
54	1.9158	243	0.80718
55	0.0132	244	0.79378
56	0.08654	245	0.083614
57	0.42611	246	0.40218
58	> 5	247	0.092976
59	0.7215	248	0.099588
60	0.05948	250	> 1
61	0.18337	251	0.91782
62	0.02506	252	0.003475

[2441]

63	0.00751	253	0.049586
64	0.00025	254	0.019908
65	0.00025	255	0.009004
66	0.01893	256	0.017997
67	0.04954	257	0.026002
68	0.10846	258	0.00055345
69	1.7243	259	0.00038795
70	> 5	260	0.0054323
71	0.09165	261	0.18366
72	0.00751	262	0.016346
73	0.02369	263	> 1
74	0.057	264	0.68866
75	0.01509	265	0.0071718
76	0.51131	266	0.0072924
77	0.76196	267	0.06944
78	0.01252	268	0.048792
79	0.0649	269	0.0072346
80	0.06863	270	0.0025216
81	0.04814	271	0.43657
82	0.68383	272	0.84006
83	0.197	273	0.20925
84	0.158	274	0.21418
85	1.95	275	0.14303
86	1.02	276	0.0035006
87	1.18	277	0.0081845
88	0.447	278	0.79393
89	0.06446	279	0.22492
90	0.06299	280	0.45923
91	0.18296	281	0.65371
92	0.08089	282	0.032187
93	> 5	283	0.013096
94	1.6946	284	0.16213
95	0.02954	285	0.057413
96	0.04356	286	0.034464
97	0.05557	287	0.59312
98	0.0229	288	0.39042
99	1.3923	289	0.6687
100	0.13666	290	0.10663
101	0.2991	291	0.016079
102	0.62178	292	0.88938
103	0.03917	293	0.28715
104	0.07125	294	0.12525
105	0.05357	295	0.014803
106	0.82639	296	0.76869
107	0.06117	297	0.59157
108	0.02407	298	0.070305
109	0.18339	299	0.067981
110	0.53638	300	0.76334
111	0.01451	301	> 1
112	0.02063	302	0.38106
113	0.00136	303	0.04776
114	0.01078	304	0.29755
115	0.01184	305	0.032539
116	0.02853	306	0.55348
117	0.0182	307	0.12767

[2442]

118	0.01294	308	0.257
119	0.01138	309	0.052421
120	0.00147	310	> 1
121	0.05972	311	0.035835
122	0.00185	312	0.016178
123	0.00333	313	> 1
124	0.21224	314	0.66006
125	0.00838	315	0.21027
126	0.05359	316	> 1
127	0.00975	317	0.013313
128	0.00589	318	0.011566
129	0.01484	319	0.0044972
130	0.01059	320	0.050974
131	0.01266	321	0.0188
132	0.02209	322	0.012367
133	0.03186	323	0.71689
134	0.00251	324	0.0045254
135	0.00237	325	0.012319
136	0.00296	326	0.023133
137	0.01272	327	0.0027224
138	0.00152	328	0.0098808
139	0.01681	329	0.42369
140	0.01275	330	0.0097843
141	0.02044	331	0.92638
142	0.34531	332	0.45738
143	0.01914	333	0.46292
144	0.0212	334	> 1
145	0.004	335	0.26951
146	0.01916	336	0.35134
147	0.02618	337	0.001759
148	0.00938	338	0.003399
149	0.01347	339	0.45016
150	0.05103	340	0.05646
151	0.03372	341	0.031652
152	0.02037	342	0.050891
153	0.01723	343	0.12664
154	0.02647	344	0.0066616
155	0.59421	345	0.0092536
156	0.00805	346	0.19003
157	0.01086	347	0.018849
158	0.01793	348	0.050263
159	0.01179	349	0.023086
160	0.08363	350	0.0058378
161	0.03465	351	0.0020618
162	0.01297	352	0.0011961
163	0.00432	353	0.0050512
164	0.01476	354	0.053231
165	0.0051	355	0.018771
166	0.01185	356	0.026623
167	0.00093	357	0.013235
168	0.08867	358	0.0038131
169	0.07626	359	0.0059243
170	0.12515	360	0.0098968
171	0.05272	361	0.00053755
172	0.02053	362	0.031726

	173	0.00516	363	0.02643
	174	0.12621	364	0.011244
	175	> 1	365	0.0030168
	176	0.13353	366	0.016548
	177	0.15936	367	nd
	178	0.20234	368	nd
	179	0.04273	369	0.0079974
	180	0.0118	370	nd
[2443]	181	0.10612	371	0.007165
	182	0.1234	372	nd
	183	0.01753	373	nd
	184	0.02323	374	0.015475
	185	0.02747	375	0.56013
	186	0.06443	376	0.008765
	187	0.21494	377	0.002377
	188	0.01638	378	0.006764
	189	0.14397		

[2444] nd=不能确定。

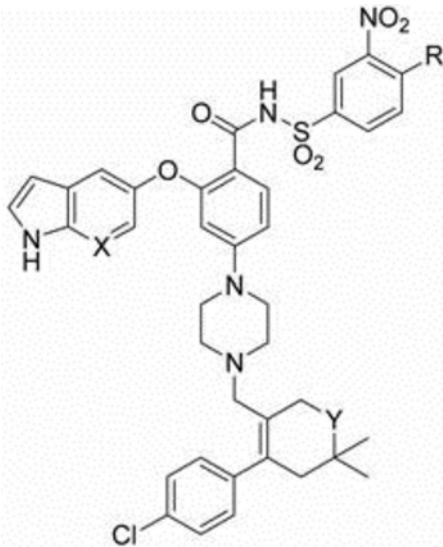
[2445] 表3表明了具有式I的化合物对于功能地抑制在细胞环境中的抗凋亡Bcl-2蛋白具有实用性。通过BH3结构(BH3profiling)、将内源性凋亡通路中的阻断分类的线粒体试验,已经表明急性淋巴细胞性白血病(ALL)细胞系RS4;11较高地依赖于Bcl-2而存活,并对于Bcl-2家族成员抑制剂ABT-737敏感(Blood, 2008, Vol. 111, 2300-2309)。化合物杀死RS4;11细胞的能力是化合物抗凋亡Bcl-2蛋白抑制作用的能力的直接测量。如低EC₅₀值所表明的那样,式I的化合物在杀死RS4;11细胞方面是有效的。

[2446] 在美国专利申请No. 12/631404(标题为“BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS- INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER和IMMUNE DISEASES”, 2009年12月4日申请)中教导的化合物由于其对抗Bcl-2家族蛋白、更具体地对抗Bcl-2的活性,而具有治疗各种癌症和自身免疫疾病的实用性。在12/631404记载的基于FRET的检测中,这些化合物以高的亲和力结合在Bcl-2上。向例如RS4;11B-细胞白血病人肿瘤细胞系等的依赖于Bcl-2或Bcl-2家族蛋白存活的细胞给予这些化合物中的一种或多种,导致凋亡,也作为程序性细胞死亡而被人们知道。由化合物的给予所导致的凋亡的量通过在细胞活性检测中由EC50来表示,其是在给予化合物之后活细胞的测量数值。

[2447] 表4鉴别了具有由R, X和Y所阐述的那样定义的不同取代基的确定化合物(在下面实施例19, 20, 23和92中记载,以及在12/631404中更充分地记载,其公开在本文中作为参考而结合)。由表4可知,这些化合物显示出下述趋势:增加了对于Bcl-2的结合亲和力(K_i),在Bcl-2依赖性的癌症细胞系RS4;11中提高了细胞凋亡或细胞死亡的程度。在此基础上,发明人预期与表4中所示的那些化合物相比、对于Bcl-2具有更大亲和力的化合物将表现相似的趋势,当给予依赖于Bcl-2存活的细胞时,可能引发更大程度的凋亡。

[2448] 表4. 在美国专利申请No. 12/631404中选择的化合物

[2449]



[2450]

实施例	R	X	Y	Bcl-2 FRET K_i (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(23)		C	O	0.000083	0.045
(92)		C	C	0.000128	0.081
(20)		C	C	0.000181	0.191
(19)		C	C	0.000226	0.465

[2451] 为了这个目的,将本发明化合物的结合亲和力和细胞活性与结构相似的吲哚化合物进行比较。特别地,将本发明的、在与杂芳基环稠合的杂芳烃中的特定位置含有氮的化合物与相应的吲哚化合物进行比较,后者的化合物仅缺少该含在本发明化合物中的特定的氮取代。

[2452] 由表5可知,具有特定的氮取代的本发明化合物(即,实施例1,2,3,4,5,6,9,10,11,12,13,15,16和17的化合物,其中 $Z=N$),与缺少特定氮取代的相应结构的类似物(即,分别是在9696USL2中指出的实施例87,88,89,90,91,19,20,21,92,22,23,93和94,其中 $Z=C$,其公开在本文中作为参考而结合)相比,在给予依赖于Bcl-2存活的细胞时实际上表现出相对更大水平的凋亡,且对于Bcl-2具有增加的亲和力。

[2453] 特别地,表5的第7列中,将本发明的化合物(在被空白行隔离的每一对行的上行中由指定取代基识别的化合物)的结合亲和力与缺少所述氮取代的相应化合物进行比较。在各自的对比中,本发明的化合物(被空白行隔离的每一对行的上行)与相应的类似物(被空白行隔离的每一对行的下行)相比,以对Bcl-2更大的亲和力与Bcl-2结合。

[2454] 进一步地,表5的第8列中,将使用本发明化合物(还是在被空白行隔离的每一对行的上行中由指定取代基识别的化合物)实现的在Bcl-2依赖性的RS4;11细胞系中的凋亡量与使用实施例87,88,89,90,91,19,20,21,92,22,23,93和94的化合物(其中 $Z=C$)所实现的该凋亡量进行比较。在各自的对比中,本发明的化合物(被空白行隔离的每一对行的上行)

与相应的类似物(被空白行隔离的每一对行的下行)相比,可在Bcl-2依赖性的RS4;11细胞中实现更大程度的凋亡。

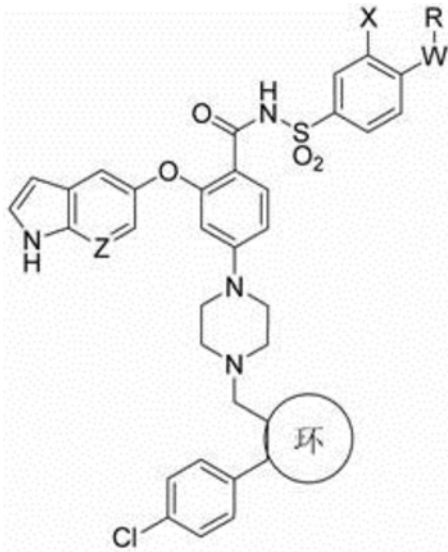
[2455] 在本发明的化合物和相应的类似物之间结合亲和力的增加从2.7x至大于100x的范围变化,在RS4;11细胞中增加的效力从1.65x增加至大于10x增加的范围变化。

[2456] 如以下具体所述的那样,氮原子对于碳原子的特定取代导致对于抗凋亡Bcl-2的结合亲和力有预料不到的增加,以及导致在评价Bcl-2依赖性的细胞系凋亡的细胞活力检测中效力的增加。

[2457] 因此本发明包含了一系列化合物,这些化合物与相应的类似化合物相比,可以更大程度地结合到抗凋亡Bcl-2蛋白上并抑制其活性,表现出预料不到的性质。

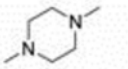
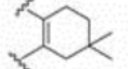
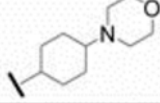
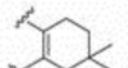
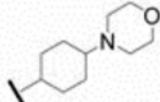
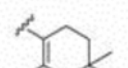
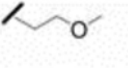
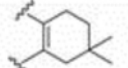
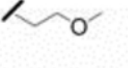
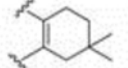
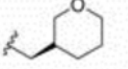
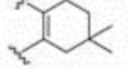
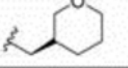
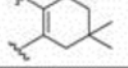
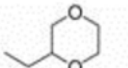
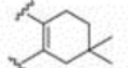
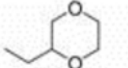
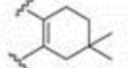
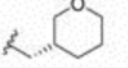
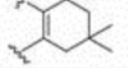
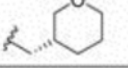
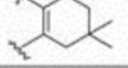
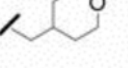
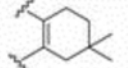
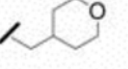
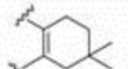
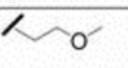
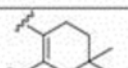
[2458] 表5. 本发明的化合物与相应的类似物的直接比较

[2459]

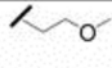
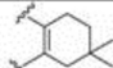
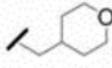
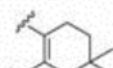
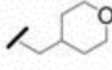
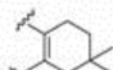


实施例	R	W	X	环	Z	Bcl-2 FRET ki (μM)	RS4;11 EC50 (μM)
(1)		NH	NO ₂		N	0.000225	0.712
(87)		NH	NO ₂		C	0.000618	1.180
(2)		NH	NO ₂		N	< 0.000010	0.783
(88)		NH	NO ₂		C	0.672	0.447
(3)		NH	NO ₂		N	0.000013	0.0142
(89)		NH	NO ₂		C	0.000074	0.064
(4)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.019
(90)		NH	NO ₂		C	0.000013	0.063
(5)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.012
(18)		NH	NO ₂		C	0.000017	0.086
(6)		NH	NO ₂		N	0.000018	0.035

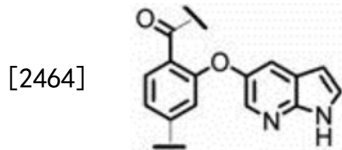
[2460]

(91)		NH	NO ₂		C	0.000487	0.183
(9)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.015
(19)		NH	NO ₂		C	0.000226	0.465
(10)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.052
(20)		NH	NO ₂		C	0.000181	0.191
(11)		NH	NO ₂		N	0.000016	0.014
(21)		NH	NO ₂		C	0.000912	0.062
(12)		O	NO ₂		N	< 0.00001	0.035
(92)		O	NO ₂		C	0.000128	0.081
(13)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.023
(22)		NH	NO ₂		C	0.000291	0.085
(15)		NH	NO ₂		N	< 0.00001	0.013
(23)		NH	NO ₂		C	0.000083	0.045
(16)		NH	SO ₂ CF ₃		N	0.000219	1.210

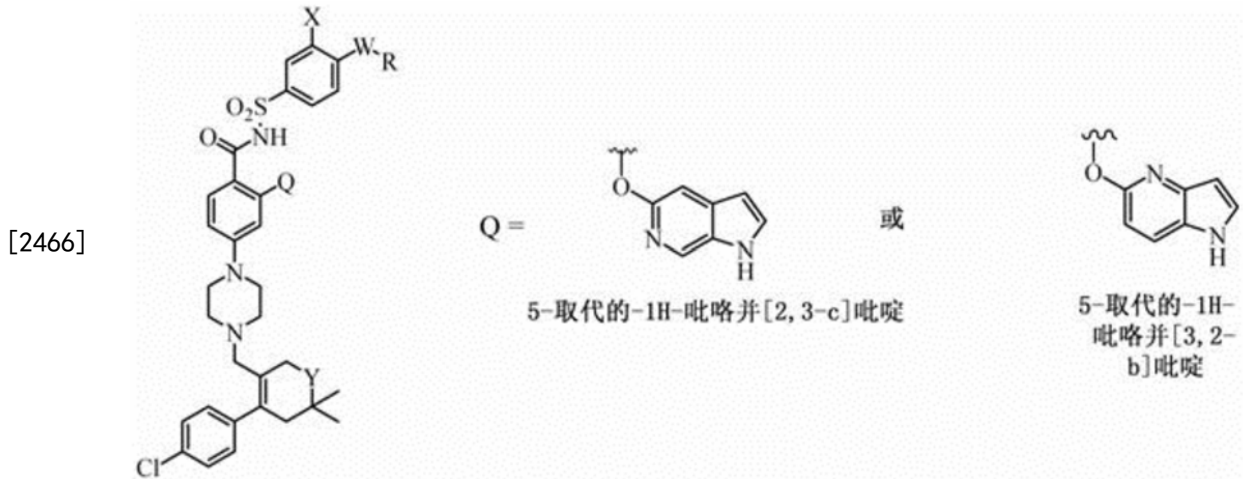
[2461]

	(93)		NH	SO ₂ CF ₃		C	0.035	> 5.000
[2462]	(17)		NH	SO ₂ CF ₃		N	0.000090	0.475
	(94)		NH	SO ₂ CF ₃		C	0.000678	1.690

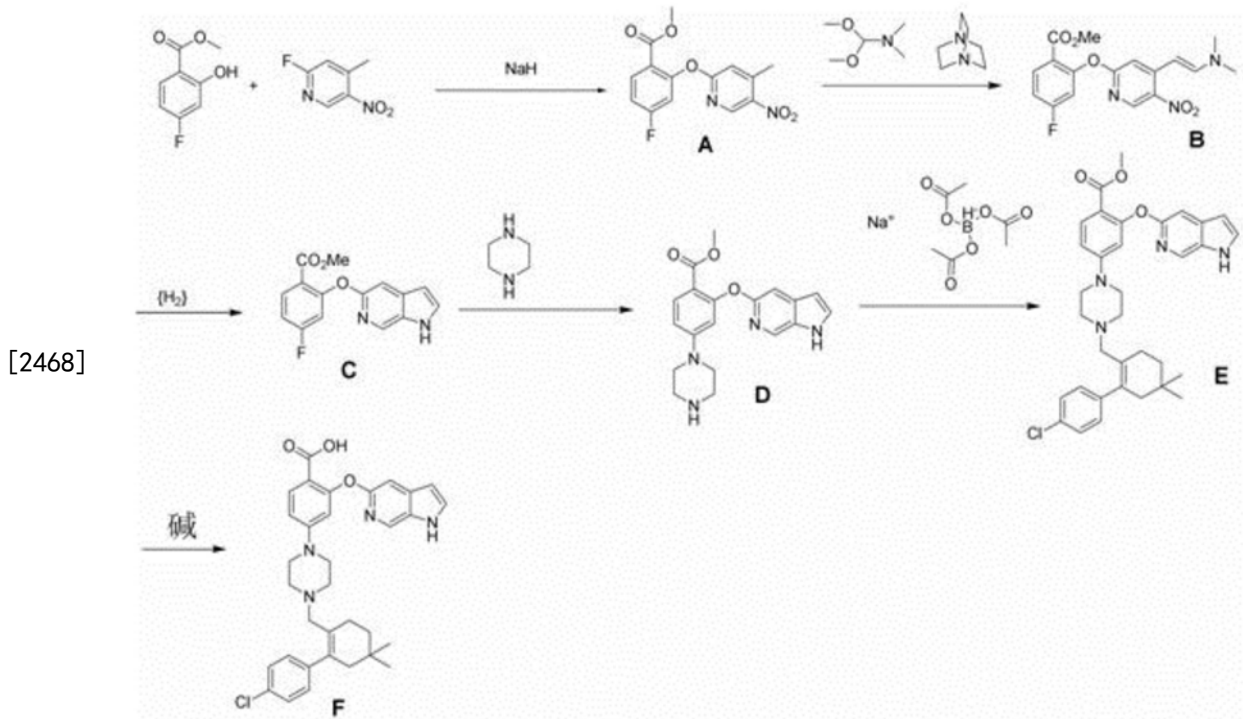
[2463] 更具体地,本发明的化合物含有下式 所示的取代结构。



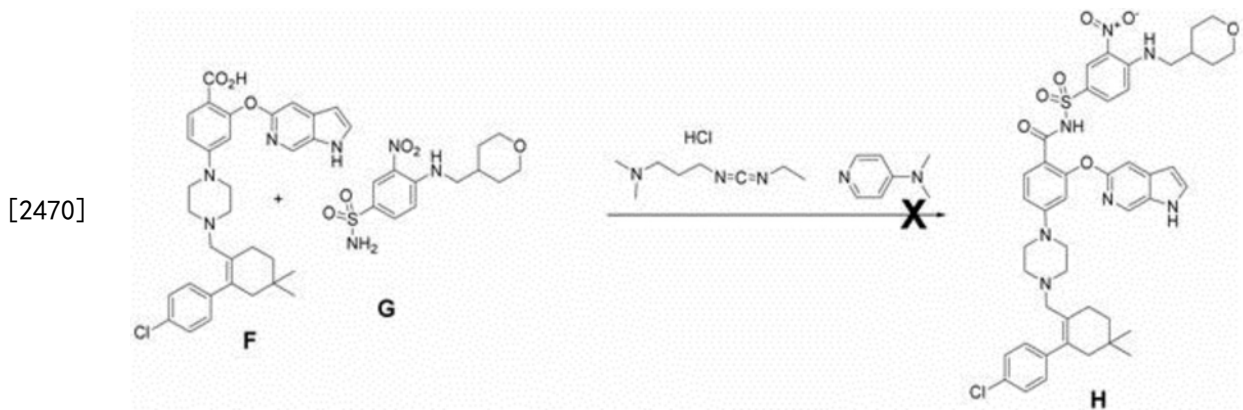
[2465] 其它化合物由于不稳定而被放弃,所述其它化合物含有以上所示的同分异构环系统,例如如下所示的、含有在环中靠近氧化的碳的氮的那些环系统。



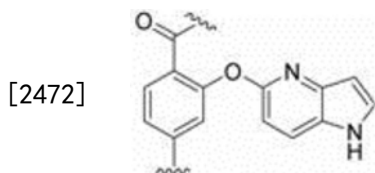
[2467] 特别地,这被本发明人在下述化合物制备中所发现。刚好在不稳定化合物的终产物之前的中间体结构F根据下述路线而制备。所有的中间体A-F是稳定的,并可用本领域公知的技术分离。



[2469] 使用本领域技术人员公知的标准偶合条件使上述反应路线中所示的中间体F与中间体G反应。通过HPLC/MS分析反应混合物来监视对应于化合物H的峰的形成。当该峰在起始下述反应的时期形成时,在生产(workup)和色谱分离期间该峰逐渐消失,直至其不再存在。该推定存在的化合物的稳定性的缺乏源自于在上述稠合的环系统中氮的位置。在如下所示并如上所述的5-取代的-1H-吡咯并[2,3-c]吡啶环系统中邻近于具有氧的碳的这个位置使化合物H不稳定。



[2471] 含有以下稠合的5-取代的-1H-吡咯并[3,2-b]吡啶环系统的化合物由于氮的位置在环中接近于具有氧的碳,从而预期是类似不稳定的。



[2473] 因此,具有5-取代的-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶的化合物与同分异构化合物相比是优选的。

[2474] 可以预期,由于具有式(I)的化合物结合在Bc1-2上,因此它们作为对于下述抗调

亡蛋白的结合剂也具有实用性,所述抗凋亡蛋白是对Bcl-2具有相近的结构同源性的抗凋亡蛋白,例如抗凋亡Bcl-X_L,Bcl-w,Mcl-1和Bfl-1/A1蛋白。

[2475] 在膀胱癌、脑癌、乳腺癌、骨髓癌、宫颈癌、慢性淋巴细胞性白血病、结肠直肠癌、食道癌、肝细胞癌、原始淋巴细胞性(lymphoblastic)白血病、滤泡性淋巴瘤,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤、黑色素瘤、粒细胞性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小细胞肺癌、前列腺癌、小细胞肺癌、脾癌等中Bcl-2蛋白的参与描述在共同拥有的PCT US 2004/36770(公开为WO 2005/049593)和PCT US 2004/37911(公开为WO 2005/024636)中。

[2476] 在免疫和自身免疫疾病中Bcl-2蛋白的参与描述于以下文献中:Current Allergy and Asthma Reports 2003,3,378-384;British Journal of Haematology 2000,110(3),584-90;Blood 2000,95(4),1283-92;和New England Journal of Medicine 2004,351(14),1409-1418。

[2477] 在关节炎中Bcl-2蛋白的参与公开在共同拥有的美国临时专利申请60/988,479中。

[2478] 在骨髓移植排斥中Bcl-2蛋白的参与公开在共同拥有的美国专利申请11/941,196中。

[2479] Bcl-2蛋白的超量表达与在各种癌症和免疫系统的失调中的耐化疗性、临床结果、疾病发展、总预后(overall prognosis)或其组合有关。癌症包括但不限于血液和实体肿瘤类型如听神经瘤,急性白血病,急性淋巴细胞白血病,急性骨髓性白血病(单核细胞白血病,成髓细胞白血病,腺癌,血管肉瘤,星细胞瘤,髓单核细胞白血病和早幼粒细胞白血病),急性T细胞白血病,

[2480] 皮肤基底细胞癌,胆管癌,膀胱癌,脑癌,乳腺癌(包括雌激素-受体阳性乳腺癌),支气管癌,伯基特氏淋巴瘤,子宫颈癌,软骨肉瘤,脊索瘤,绒毛膜癌,慢性白血病,慢性淋巴细胞性白血病,慢性髓细胞性(粒细胞性)白血病,慢性粒性白血病,结肠癌,结肠直肠癌,颅咽管瘤,胰腺癌,异常增生性变化(发育异常和组织变形),胚胎性癌,子宫内膜癌,内皮肉瘤,室管膜瘤,上皮癌,红白血病,食道癌,雌激素-受体阳性乳腺癌,特发性血小板增多症,尤因瘤,纤维肉瘤,胃癌,生殖细胞睾丸癌,妊娠性滋养层细胞病,恶性胶质瘤,头和颈部癌,重链病,成血管细胞瘤,肝细胞瘤,肝细胞癌,激素非敏感性前列腺癌,平滑肌肉瘤,脂肉瘤,肺癌(包括小细胞肺癌和非小细胞肺癌),淋巴管内皮-肉瘤,淋巴管肉瘤,淋巴细胞性白血病,淋巴瘤(淋巴瘤,包括弥漫性大B细胞淋巴瘤,滤泡性淋巴瘤,霍杰金淋巴瘤和非霍杰金淋巴瘤),膀胱、乳房、结肠、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮肤和子宫的恶性肿瘤和超增生性病征,T细胞或B细胞源的淋巴恶性肿瘤,白血病,髓样癌,成神经管细胞瘤,黑色素瘤,脑膜瘤,间皮瘤,多发性骨髓瘤,髓细胞性白血病,骨髓瘤,粘液肉瘤,成神经细胞瘤,寡枝神经胶质细胞瘤,口腔癌,骨原性肉瘤,卵巢癌,胰腺癌,乳头状腺癌,乳头状癌,外围T细胞淋巴瘤,松果体瘤,瓦凯氏病,前列腺癌(包括激素非敏感性(难治疗的)前列腺癌),直肠癌,肾细胞癌,成视网膜细胞瘤,横纹肌肉瘤,肉瘤,皮脂腺癌,精原细胞瘤,皮肤癌,小细胞肺癌,实体瘤(癌和肉瘤),胃癌,鳞状细胞癌,滑膜瘤,汗腺癌,睾丸癌(包括生殖细胞睾丸癌),甲状腺癌,瓦尔登斯特伦巨球蛋白血症,睾丸瘤,子宫癌,维尔姆斯肿瘤等。

[2481] 还期望的是具有式(I)的化合物将抑制表达源自小儿癌或瘤的Bcl-2蛋白的细胞的生长,所述小儿癌或瘤包括胚胎性横纹肌肉瘤,小儿急性淋巴母细胞性白血病,小儿急性

骨髓性白血病,小儿腺泡状横纹肌肉瘤,小儿退行发育性室管膜瘤,小儿退行发育性大细胞淋巴瘤,小儿退行发育性成神经管细胞瘤,中枢神经系统的小儿非典型性畸胎/杆状瘤,小儿双表型(biphenotypic)急性白血病,小儿伯基特氏淋巴瘤,尤因族瘤的小儿癌如原发性神经外胚层瘤(neuroectodermal tumors),小儿扩散退行发育性维尔姆斯瘤,小儿良好组织型维尔姆斯瘤,小儿恶性胶质瘤,小儿成神经管细胞瘤,小儿成神经细胞瘤,小儿成神经细胞瘤源的髓细胞组织增生,小儿前B细胞癌(如白血病),小儿骨肉瘤(psteosarcoma),小儿杆状肾瘤,小儿横纹肌肉瘤,和小儿T细胞癌如淋巴瘤和皮肤癌等。

[2482] 自身免疫病症包括获得性免疫缺陷病综合征(AIDS),自身免疫淋巴组织增生综合征,溶血性贫血,炎性疾病,和血小板减少,与器官移植有关的急性或慢性免疫性疾病,艾迪生氏病,变态反应性疾病,脱发,局限性脱发,动脉粥样病/动脉硬化,动脉粥样硬化,关节炎(包括骨关节炎,青少年慢性关节炎,脓毒性关节炎,莱姆关节炎,牛皮癣关节炎和反应性关节炎),自身免疫大疱病,无 β 脂蛋白血症(abetalipoproteinemia),获得性免疫缺陷相关的疾病,与器官移植有关的急性免疫性疾病,获得性手足发绀,急性和慢性寄生或传染过程,急性胰腺炎,急性肾衰竭,急性风湿热,急性横贯性脊髓炎,腺癌,心房(aerial)异位搏动,成年(急性)呼吸困难综合征,AIDS痴呆复合征,酒精性肝硬变,酒精引起的肝损伤,酒精引起的肝炎,变应性结膜炎,变应性接触性皮炎,变应性鼻炎,变应性和哮喘,同种异体移植排斥, α -1-抗胰蛋白酶缺乏,阿尔茨海默氏病,肌萎缩性侧索硬化,贫血,心绞痛,强直性脊椎炎相关的肺病,前角细胞退化,抗体介导的细胞毒性,抗磷脂综合征,抗受体超敏性反应,主动脉和周围动脉瘤,主动脉壁夹层形成,高血压,动脉硬化,动静脉瘘,关节病,虚弱,哮喘,共济失调,特异反应性过敏,心房颤动(持续性或突发性),心房扑动,房室传导阻滞,萎缩性自身免疫甲状腺机能减退,自身免疫性溶血性贫血,自身免疫性肝炎,I型自身免疫性肝炎(传统的自身免疫或狼疮样肝炎),自身免疫介导的低血糖,自身免疫嗜中性白血球减少症,自身免疫血小板减少(thrombocytopenia),自家免疫性甲状腺病,B细胞淋巴瘤,移植骨排斥,骨髓移植(BMT)排斥,闭塞性细支气管炎,束支阻滞,烧伤,恶病质,心脏心律不齐,心脏顿抑综合征,心脏肿瘤,心肌病,凡肺分流术炎症响应,软骨移植排斥,小脑皮质退化,小脑病症,紊乱性或多源性房性心动过速,化疗相关的病症,衣原体,胆汁淤滞(choleostasis),慢性醇中毒,慢性活动型肝炎,慢性疲劳综合征,与器官移植有关的慢性免疫性疾病,慢性嗜酸细胞性肺炎,慢性炎性病变,慢性皮肤粘膜念珠菌病,慢性阻塞性肺病(COPD),慢性水杨酸盐中毒,结肠直肠常见变异的免疫缺陷(常见变异型低丙种球蛋白血症),结膜炎,结缔组织病相关的间质性肺病,接触性皮炎,Coombs阳性溶血性贫血,肺原性心脏病,克罗伊茨费尔特-雅各布氏病,隐发性自身免疫性肝炎,隐发性纤维性肺泡炎,培养阴性脓毒症,囊性纤维化,细胞因子治疗相关病症,克罗恩病,拳击员痴呆,脱髓鞘疾病,登革热出血热,皮炎,皮炎硬皮病,皮肤状况,皮肌炎/多肌炎相关的肺病,糖尿病,糖尿病性动脉硬化病,糖尿病,扩散性Lewy体病,扩张性心肌病,扩张充血性心肌病,盘状红斑狼疮,基底神经节的病症,弥漫性血管内凝血,中年唐氏综合征,药物引起的间质性肺病,药物引起的肝炎,由阻断CNS多巴胺的药物引起的药物引起的运动病症,受体,药物过敏性,湿疹,脑脊髓炎,心内膜炎,内分泌病,肠病性滑膜炎,会厌炎,埃-巴二氏病毒感染,红斑性肢痛病,锥体束外和小脑病症,家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生症(familial hemato-phagocytic lymphohistiocytosis),胎儿胸腺移植排斥,弗里德赖希氏共济失调,功能性周围动脉病

症,母畜不孕,纤维化,纤维化肺病,真菌性脓毒症,气性坏疽,胃溃疡,颞动脉炎,肾小球性肾炎,肾小球肾炎,古德帕斯彻氏综合征,甲状腺肿自身免疫甲状腺机能减退(桥本氏病),痛风性关节炎,任何器官或组织的移植排斥,移植物抗宿主疾病,革兰氏阴性脓毒症,革兰氏阳性脓毒症,由于胞内生物体造成的肉芽瘤,B组链球菌 (GBS) 感染,格雷夫症,含铁血黄素沉着病相关的肺病,毛细白细胞白血病,毛细白细胞白血病, Hallerrorden-Spatz病,桥本氏甲状腺炎,花粉热,心脏移植排斥,血色素沉着,造血恶性肿瘤(白血病和淋巴瘤),溶血性贫血,溶血性尿毒症/溶解血栓性血小板减少性紫癜,出血, Henoch-Schoenlein紫癜 (purpura),甲型肝炎,乙型肝炎,丙型肝炎,HIV感染/HIV神经病,何杰金氏病,甲状旁腺机能减退,亨廷顿氏舞蹈病,高动力性运动障碍,过敏性反应,过敏性肺炎,甲状腺机能亢进,运动功能减退性运动障碍,下丘脑-垂体-肾上腺轴评估,特发性艾迪生氏病,特发性白细胞减少症,特发性肺纤维化,特发性血小板减少 (thrombocytopaenia),特异质肝病,婴儿脊髓性肌萎缩,传染病,主动脉炎症,炎症性肠病,胰岛素依赖型糖尿病,间质性肺炎,虹膜睫状体炎/葡萄膜炎/视神经炎,缺血-再灌注损伤,缺血性中风,青少年恶性贫血,青年类风湿性关节炎,青少年脊髓性肌萎缩,卡波济病,川崎(氏)病,肾移植排斥,军团杆菌 (legionella),利什曼病,麻风病,皮质脊髓系统的损伤,线性IgA病,脂肪水肿,肝移植排斥,莱姆(氏)病,淋巴水肿,淋巴细胞渗透性肺病,疟疾,男性不孕症特发性或NOS,恶性组织细胞增多症,恶性黑色素瘤,脑膜炎,脑膜炎球菌血症,肾的显微血管炎,偏头痛,线粒体多系统病症,混合结缔组织病,混合结缔组织病相关的肺病,单株丙种球蛋白病,多发性骨髓瘤,多系统退化 ((Mencel Dejerine- Thomas Shi-Drager和Machado-Joseph),肌痛性脑炎/Royal Free Disease,重症肌无力,肾的显微血管炎,鸟胞内分枝杆菌,结核分枝杆菌,脊髓发育不良 (myelodysplastic) 综合征,心肌梗塞,心肌缺血性病症,鼻咽癌,初生儿慢性肺病,肾炎,肾变病,肾病综合征,神经变性疾病,神经原性I肌肉萎缩,中性粒细胞减少性发烧,非酒精性脂肪性肝炎,腹主动脉和它的分支的闭塞,闭塞性动脉病症,器官移植排斥,睾丸炎/附睾炎 (epididymitis),睾丸炎/输精管切除术输精管切除,器官巨大症,骨关节病,骨质疏松,卵巢衰竭,胰脏移植排斥,侵袭性病害,甲状旁腺移植排斥,帕金森氏病,盆腔炎,寻常天疱疮,落叶状天疱疮,类天疱疮,常年性鼻炎,心包疾病,周围性动脉粥样硬化 (atherosclerotic) 病,周围性血管病症,腹膜炎,恶性贫血,晶状体溶解性葡萄膜炎,卡氏肺囊虫病,肺炎,POEMS综合征 (多神经病,器官巨大症,内分泌病,单株丙种球蛋白病,和皮肤变化综合征),灌注后综合征,泵送后综合征,MI心切开术后综合征,感染后间质性肺病,卵巢早衰,夏科氏肝硬变,原发性硬化引起性肝炎,原发性粘液水肿,原发性肺动脉高压,原发性硬化性胆管炎,原发性血管炎,进行性核上性眼肌麻痹,牛皮癣,I型牛皮癣,II型牛皮癣,牛皮癣关节病,继发性至结缔组织病的肺性高血压症,结节性动脉周围炎的肺表现,炎症后间质性肺病,放射后肺纤维化,放射治疗,雷诺氏现象和病,Raynaud病,雷夫叙姆病,规则性窄QRS心动过速,莱特尔氏病,肾病NOS,肾血管高血压,再灌注损伤,限制性心肌病,类风湿性关节炎相关的间质性肺病,类风湿性脊椎炎,结节病,施密特氏综合征,硬皮病,老年性舞蹈病,Lewy体类型的老年性痴呆,脓毒症综合征,脓毒性休克,血清反应阴性关节病,休克,镰刀形红细胞贫血病,干燥综合征相关的肺病,干燥综合征,同种移植皮排斥反应,皮肤变化综合征,小肠移植排斥,精液自体免疫,多发性硬化 (全部亚型),脊髓性共济失调,脊髓小脑退化,脊椎关节病,脊椎关节病 (spondyloarthopathy),散发性,I型多腺缺乏散发性,

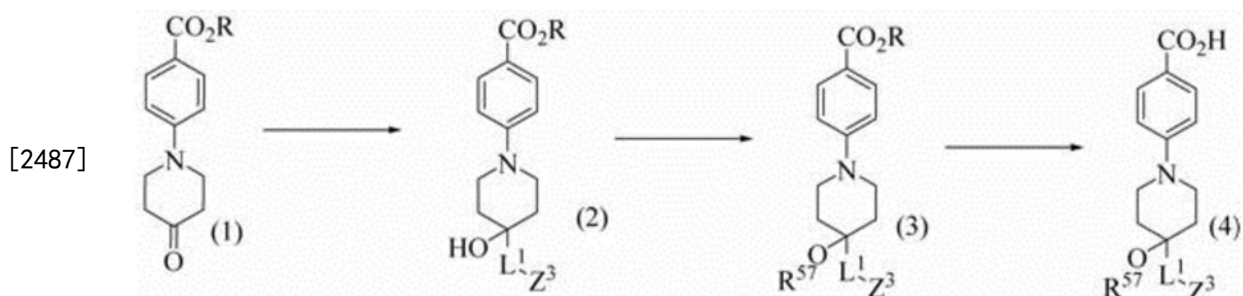
II型多腺缺乏,斯提耳病,链球菌性肌炎,中风,小脑的结构损害,亚急性硬化性全脑炎,交感性眼炎,晕厥,心血管系统的梅毒,全身过敏,全身炎症反应综合征,全身发作性青年类风湿性关节炎,系统性红斑狼疮,系统性红斑狼疮-相关的肺病,系统性硬化,系统性硬化-相关的间质性肺病,T细胞或FAB ALL,Takayasu病/动脉炎,毛细血管扩张,Th2型和Th1型介导的疾病,血栓闭塞性脉管炎,血小板减少,甲状腺炎,毒性,中毒性休克综合征,移植,外伤/出血,II型自身免疫肝炎(抗-LKM抗体肝炎),具有黑棘皮病的B型胰岛素耐受,III型过敏反应,IV型过敏性,溃疡性结肠炎(colitic)关节病,溃疡性结肠炎,不稳定心绞痛,尿毒症,尿脓毒病,风疹,葡萄膜炎,瓣膜性心脏病,曲张静脉,血管炎,血管炎扩散性肺病,静脉疾病,静脉血栓形成,心室纤维性颤动,白癫风急性肝病,病毒和真菌感染,病毒性脑炎(viral encephalitis)/无菌性脑膜炎,病毒(viral)相关的噬血细胞(hemaphagocytic)综合征,韦格纳肉芽肿病,Wernicke-Korsakoff综合征,血铜蓝蛋白缺乏病,任何器官或组织的异种移植排斥,耶尔森氏菌和沙门氏菌-相关的关节病等。

[2483] 方案和实验

[2484] 以下缩写具有所指出的含义。ADDP是指1,1'- (偶氮二羰基) 二哌啶;AD-mix-β是指(DHQD)₂PHAL,K₃Fe(CN)₆,K₂CO₃,和K₂SO₄的混合物;9-BBN是指9-硼杂双环(3.3.1)壬烷;Boc是指叔丁氧羰基;(DHQD)₂PHAL是指氢化奎尼定1,4-酞嗪二基二乙醚;DBU是指1,8-二氮杂二环[5.4.0]十一碳-7-烯;DIBAL是指氢化二异丁基铝;DIEA是指二异丙基乙胺;DMAP是指N,N-二甲基氨基吡啶;DMF是指N,N-二甲基甲酰胺;dmpe是指1,2-双(二甲基膦基)乙烷;DMSO是指二甲基亚砜;dppb是指1,4-双(二苯基膦基(二苯基膦基))-丁烷;dppc是指1,2-双(二苯基膦基(二苯基膦基))乙烷;dppf是指1,1'-双(二苯基膦基(二苯基膦基))二茂铁;dppm是指1,1-双(二苯基膦基(二苯基膦基))甲烷;EDAC·HCl是指1-(3-二甲氨基丙基)-3-乙基碳二亚胺盐酸盐;Fmoc是指芴基甲氧基羰基;HATU是指O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐;HMPA是指六甲基磷酰胺;IPA是指异丙醇;MP-BH₃是指大孔的三乙胺甲基聚苯乙烯氨基硼氢化物;TEA是指三乙胺;TFA是指三氟乙酸;THF是指四氢呋喃;NCS是指N-氯琥珀酰亚胺;NMM是指N-甲基吗啉;NMP是指N-甲基吡咯烷;PPh₃是指三苯膦。

[2485] 提供下述方案,以便对本发明的方法和概念方面提供相信是最有用和容易理解的说明。本发明的化合物可以用合成化学方法制备,本文给出了其实例。应该理解,可以改变方法中的步骤的顺序,试剂、溶剂和反应条件可以代替具体提及的试剂、溶剂和反应条件,可以根据需要将易损坏的部分(vulnerable moieties)进行保护和脱保护。

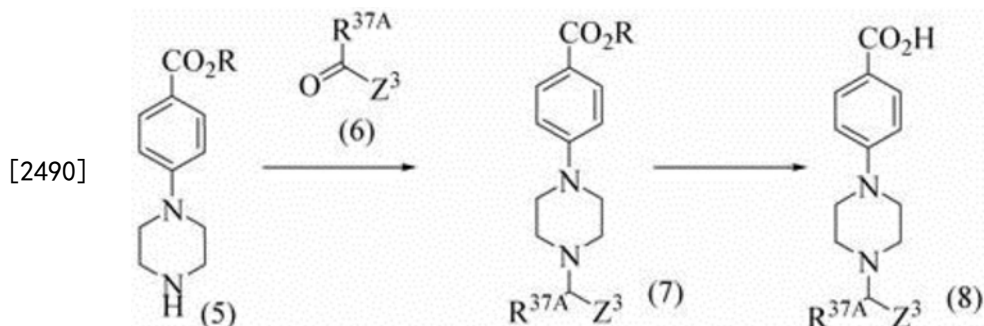
[2486] 反应路线1



[2488] 式(4)化合物,可以如反应路线1所示制备,并且可以如反应路线8中所述的那样使

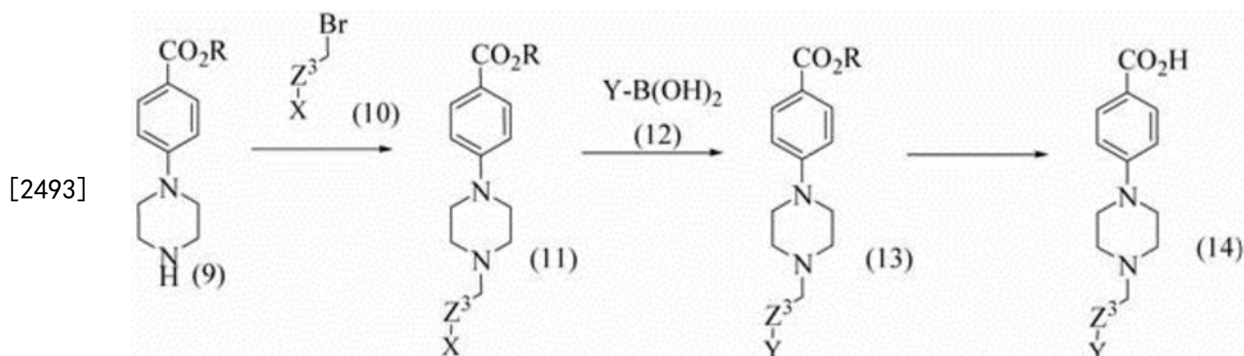
用来制备式 (I) 的化合物,其是本发明的代表性化合物。在溶剂、例如但不限于醚或四氢呋喃中,可使用 $Z^3L^1MgX^1$ 、其中 X^1 是卤化物,将式 (1) 化合物、其中R是烷基,转化为式 (2) 化合物。使用强碱如NaH和 $R^{57}X^2$ 、其中 X^2 是卤化物和 R^{57} 如本文中所述,可以由式 (2) 化合物制备式 (3) 化合物。当用NaOH或者LiOH水溶液处理时,式 (3) 化合物将提供式 (4) 化合物。

[2489] 反应路线2



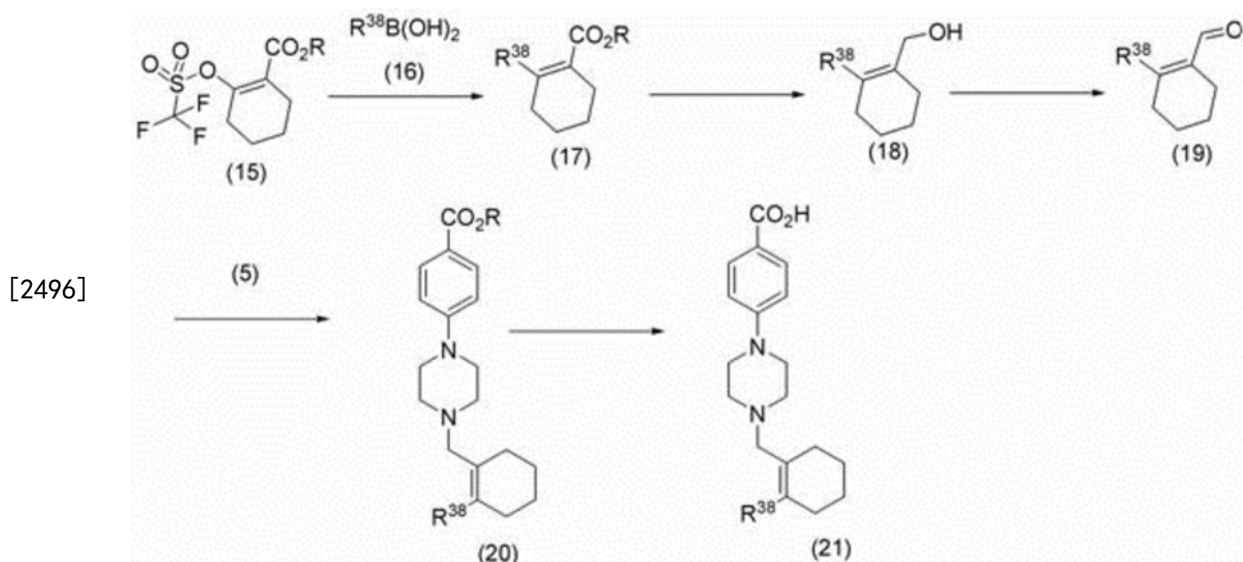
[2491] 如反应路线2所示,式 (5) 的化合物可以与式 (6) 的化合物和还原剂反应,提供式 (7) 的化合物。还原剂的例子包括硼氢化钠,氰基硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,聚合物承载的氰基氢硼化物等。反应典型地在溶剂中进行,该溶剂例如但不局限于:甲醇,四氢呋喃和二氯甲烷或其混合物。式 (8) 的化合物如反应路线1所述可以由式 (7) 的化合物制备,并且可以按照反应路线8所述来使用,以制备式 (I) 的化合物。

[2492] 反应路线3



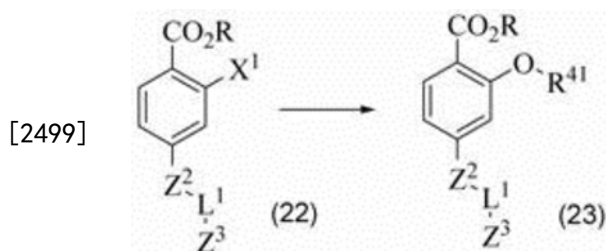
[2494] 式 (9) 化合物,当与式 (10) 化合物和碱反应时,其中X是卤化物或三氟甲基磺酸盐,可提供式 (11) 的化合物。可用于反应的碱包括三乙胺,二异丙基乙胺等。式 (13) 的化合物,其中Y如本文对于 Z^3 上的取代基的描述,可以使用本领域技术人员已知的和文献容易得到的Suzuki 偶合条件,由式 (11) 的化合物和式 (12) 的化合物来制备。式 (14) 的化合物可以如反应路线1所述由式 (13) 的化合物制备,并且可以按照反应路线8所述来使用,以制备式 (I) 的化合物。

[2495] 反应路线4



[2497] 如反应路线4所示,使用本领域技术人员已知的和文献中容易获得的Suzuki偶合条件,式(17)的化合物可以由式(15)的化合物和式(16)的化合物制备,其中R是烷基, R^{38} 如本文所描述。使用例如 $LiAlH_4$ 等的还原剂,在例如但不限于二乙醚或THF的溶剂中,式(17)的化合物可以还原成式(18)的化合物。使用本领域技术人员已知的和文献中容易获得的Dess-Martin氧化(periodinane)或Swern氧化条件,式(19)的化合物可以由式(18)的化合物制备。可以使式(19)的化合物与式(5)的化合物和还原剂反应,提供式(20)的化合物。还原剂的例子包括硼氢化钠,氰基硼氢化钠,三乙酰氧基硼氢化钠,聚合物承载的氰基硼氢化物等。反应典型地在溶剂中进行,该溶剂例如但不限于:甲醇,四氢呋喃,1,2-二氯乙烷和二氯甲烷或其混合物。式(21)的化合物如反应路线1所述可以由式(20)的化合物制备,并且可以按照反应路线8所述来使用,以制备式(I)的化合物。

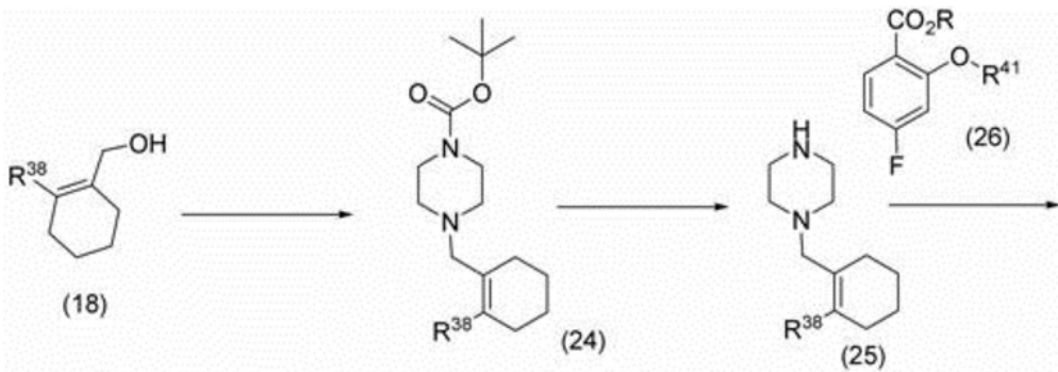
[2498] 反应路线5



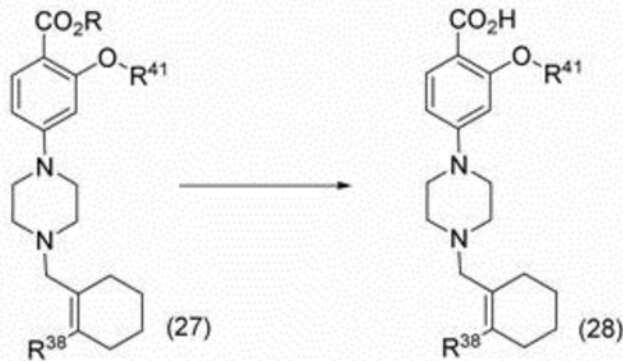
[2500] 如反应路线5所示,式(22)的化合物,其中R是烷基,通过在有或者没有第一碱的条件下使前者(其中 X^1 是Cl、Br、I或 $CF_3SO_3^-$)与式 $R^{41}-OH$ 的化合物和催化剂进行反应,可以转变为式(23)的化合物。催化剂的例子包括三氟甲磺酸铜(I)甲苯复合物, $PdCl_2$, $Pd(OAc)_2$ 和 $Pd_2(dba)_3$ 。第一碱的例子包括三乙胺,N,N-二异丙基乙胺, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 和其混合物。

[2501] 对于式(22)的化合物,当 X^1 是Cl、F或 NO_2 时,通过前者和式 $R^{41}-OH$ 的化合物与第一碱进行反应,也可以转变为式(23)的化合物。第一碱的例子包括三乙胺,N,N-二异丙基乙胺, Cs_2CO_3 , Na_2CO_3 , K_3PO_4 和其混合物。

[2502] 反应路线6

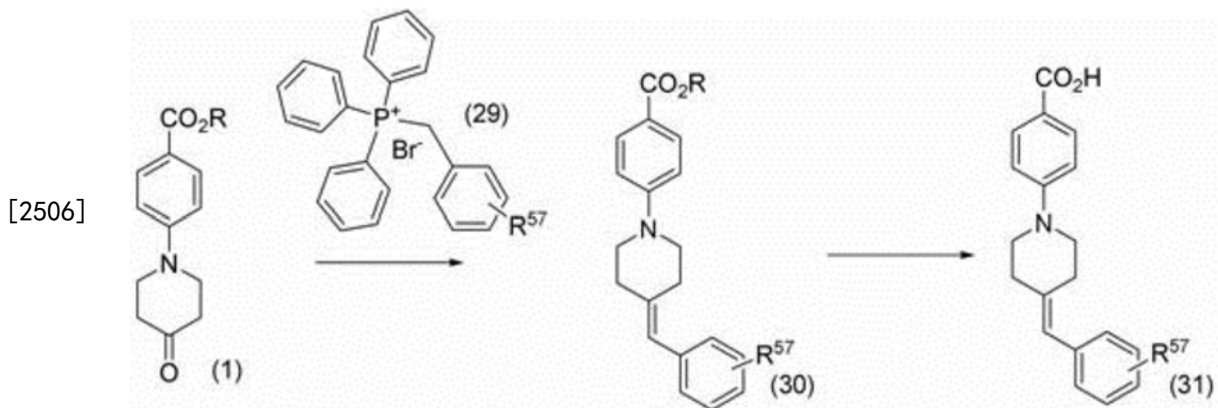


[2503]



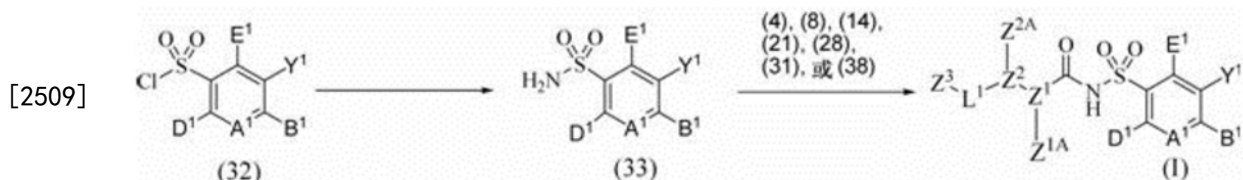
[2504] 可以使式(18)的化合物与甲磺酰氯和例如但不限于三乙胺的碱反应,随后与N-叔丁氧基羰基哌嗪反应,提供式(24)的化合物。式(25)的化合物可以通过式(24)的化合物与三乙基甲硅烷和三氟乙酸反应来制备。在例如但不限于二甲亚砷的溶剂中,可以使式(25)的化合物与式(26)的化合物和 HK_2PO_4 反应,提供式(27)的化合物。式(28)的化合物可以如反应路线1所述由式(27)的化合物制备,并且可以按照反应路线8所述来使用,以制备式(I)的化合物。

[2505] 反应路线7



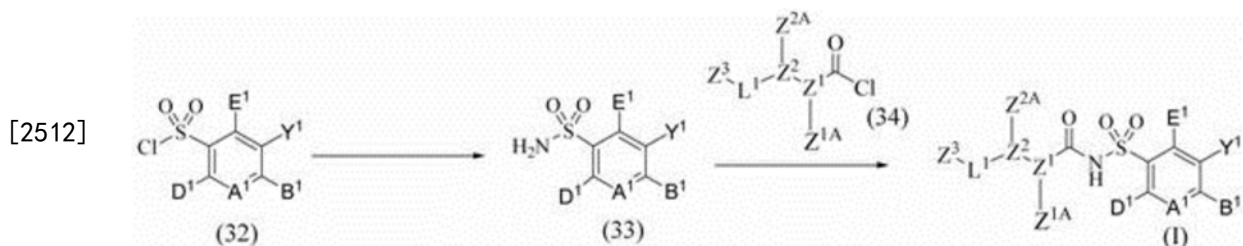
[2507] 如反应路线7所示,可以使式(1)的化合物与合适的式(29)的三苯基溴化磷和例如但不限于氢化钠或正丁基锂的碱反应,提供式(30)的化合物。反应典型地在溶剂中进行,例如THF或DMSO。式(31)的化合物可以如反应路线1所述由式(30)的化合物制备,并且可以按照反应路线8所述来使用,以制备式(I)的化合物。

[2508] 反应路线8



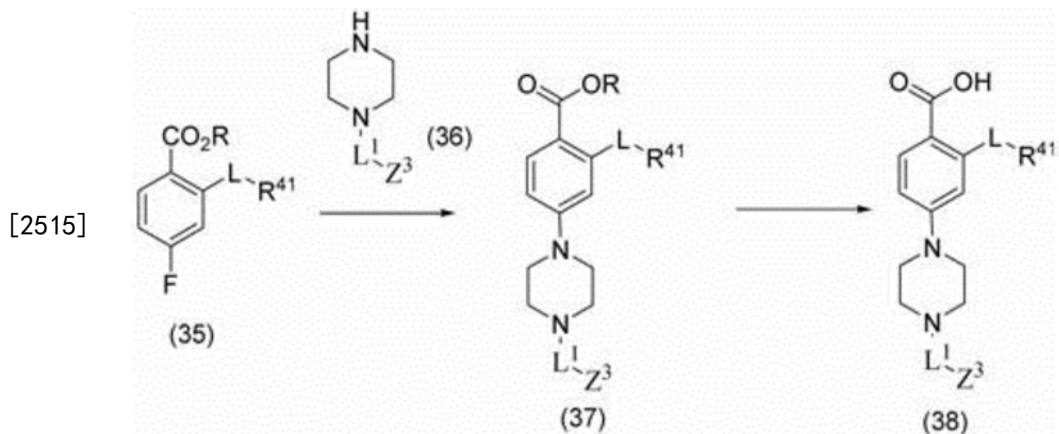
[2510] 如反应路线8所示,式(32)的化合物,其可以如本文所述来制备,可以通过前者与氨的反应,转变为式(33)的化合物。式(33)的化合物,通过在有或者没有第一碱的条件下使前者和式(4)、(8)、(14)、(21)、(28)、(31)或(38)的化合物与偶合剂进行反应,可以转变为式(I)的化合物。偶合剂的例子包括1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸盐、1,1'-羰二咪唑,和苯并三唑-1-基-氧基三吡咯烷基磷六氟磷酸盐。第一碱的例子包括三乙胺、N,N-二异丙基乙胺、4-(二甲基氨基)吡啶和其混合物。

[2511] 反应路线9



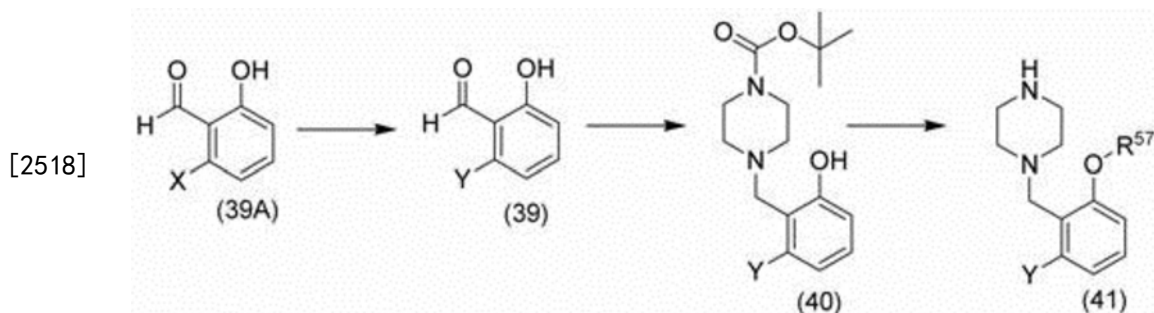
[2513] 如反应路线8所述制备的式(33)的化合物,通过使前者、式(34)的化合物与第一碱反应,也可以转变为式(I)的化合物。第一碱的例子包括但不限于:氢化钠,三乙胺,N,N-二异丙基乙胺,4-(二甲基氨基)吡啶和其混合物。

[2514] 反应路线10



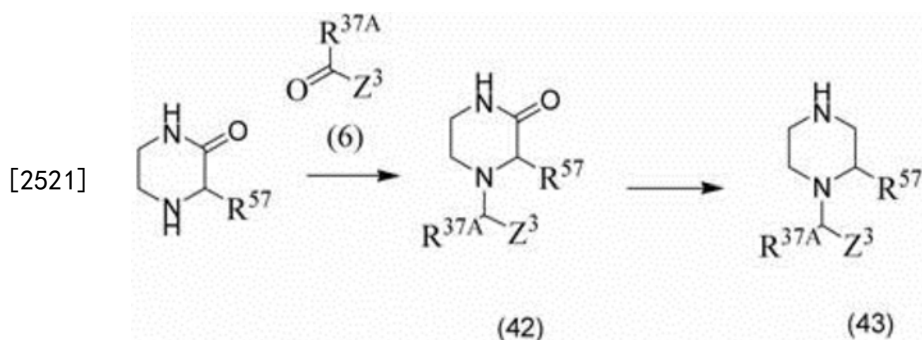
[2516] 如反应路线10所示,式(35)的化合物,其中L是键,烷基,0,S,S(O),S(O)₂,NH,等,可以与式(36)的化合物反应,提供式(37)的化合物。反应典型地在升温下在例如但不限于二甲基亚砷的溶剂中进行,并且可能需要使用例如但不限于磷酸钾、碳酸钾等的碱。式(38)化合物可以如反应路线1所述由式(37)化合物制备,并且如反应路线8中所述,可以用于制备式(I)的化合物。

[2517] 反应路线11



[2519] 式(39)的化合物,其中Y如本文关于 Z^3 上的取代基的描述,可以使用本领域技术人员已知的和文献中容易得到的Suzuki偶合条件,由式(39A)的化合物和 $Y-B(OH)_2$ 来制备,其中X是卤化物或三氟甲基磺酸盐。可以使式(39)的化合物与哌嗪-1-甲酸叔丁基酯和例如三乙酰氧基硼氢化钠等的还原剂反应,提供式(40)的化合物。反应典型地在溶剂中进行,例如但不限于二氯甲烷。式(41)化合物可以由式(40)化合物制备,其通过使后者在溶剂如N,N-二甲基甲酰胺中与 $R^{57}X$,其中X是卤化物,和NaH反应来实现,并且然后可将所得的材料在二氯甲烷中用三乙基甲硅烷与三氟乙酸处理。式(41)的化合物可以按照反应路线10所描述的方式使用,其中 L^1-Z^3 如式(41)中所示。

[2520] 反应路线12



[2522] 如反应路线12所示,取代的哌嗪-2-酮,其中 R^{57} 是烷基,可以在二氯甲烷中与式(6)的化合物和例如三乙酰氧基硼氢化钠等的还原剂反应,来提供式(42)的化合物。可使用例如但不限于氢化锂铝的还原剂在例如但不限于四氢呋喃的溶剂中,将式(42)的化合物还原成式(43)的化合物。式(43)的化合物可以按照反应路线10所描述的方式使用,其中 L^1-Z^3 如式(43)中所示。

[2523] 呈现以下实施例以便提供据信是本发明的程序和概念方面的最有用的且易于理解的描述的内容。使用ACD/ChemSketch版本5.06(2001年6月5日,Advanced Chemistry Development Inc.,Toronto,Ontario)、ACD/ChemSketch版本12.01(2009年5月13日),Advanced Chemistry Development Inc.,Toronto,Ontario),或ChemDraw®版本9.0.5(CambridgeSoft,Cambridge,MA)来命名所举例的化合物。使用ChemDraw®版本9.0.5(CambridgeSoft,Cambridge,MA)来命名中间体。

[2524] 实施例

[2525] 实施例1

[2526] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基} -N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2527] 实施例1A

[2528] 4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2529] 将4'-氯联苯-2-甲醛(4.1g)、哌嗪-1-甲酸叔丁酯(4.23g)和三乙酰氧基硼氢化钠(5.61g)在 CH_2Cl_2 (60mL)中搅拌24小时。用甲醇猝灭反应并倒入醚中。将该溶液用水和盐水洗涤、浓缩,并用2-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2530] 实施例1B

[2531] 1-((4'-氯联苯-2-基)甲基)哌嗪

[2532] 将实施例1A(3.0g)和三乙基甲硅烷(1mL)在 CH_2Cl_2 (30mL)和三氟乙酸(30mL)中搅拌2小时,并将反应浓缩,然后吸收到醚中,进行再浓缩。将该物质吸收到二氯甲烷(200mL)和 NaHCO_3 溶液(100mL)中,进行分配。用 Na_2SO_4 干燥有机层并进行浓缩而得到标题化合物。

[2533] 实施例1C

[2534] 4-(4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-氟苯甲酸叔丁酯

[2535] 将4-溴-2-氟苯甲酸叔丁酯(14.0g)、实施例1B(16.05g)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (三(二亚苄基丙酮)二钯(0))(1.40g)、2-(二叔丁基膦基)联苯(1.82g)和 K_3PO_4 (16.2g)在1,2-二甲氧基乙烷(300mL)中、于80℃搅拌24小时。冷却反应并进行浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2536] 实施例1D

[2537] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸叔丁酯

[2538] 将1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇(167mg)、实施例1C(500mg)和 Cs_2CO_3 (508mg)在二甲基亚砜(5mL)中、于130℃搅拌24小时。冷却该混合物,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤三次,并进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩。将粗产物用25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2539] 实施例1E

[2540] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2541] 将实施例1D(200mg)和三乙基甲硅烷(1mL)在二氯甲烷(15mL)和三氟乙酸(15mL)中搅拌1小时。将该混合物浓缩,并吸收在乙酸乙酯中,用 NaH_2PO_4 和盐水洗涤两次,进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩。

[2542] 实施例1F

[2543] 3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[2544] 将4-氟-3-硝基苯磺酰胺(2.18g)、1-(四氢吡喃-4-基)甲胺(1.14g)和三乙胺(1g)在四氢呋喃(30mL)中搅拌24小时。用乙酸乙酯稀释该溶液,用 NaH_2PO_4 溶液和盐水洗涤,进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩。用乙酸乙酯磨碎产物。

[2545] 实施例1G

[2546] 4-{4-[4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[四氢-2H-吡喃-4-基甲基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2547] 将实施例1E(115mg)、实施例1F(67mg)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸化物(82mg)和4-二甲基氨基吡啶(26mg)在 CH_2Cl_2 (3mL)中搅拌24小时。冷却该反应,用0-5%甲醇/乙酸乙酯在硅胶上进行色谱分离。

[2548] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.48 (br s, 1H), 8.34 (br s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.46 (m, 4H), 7.35 (m, 2H), 7.21 (dd, 1H), 6.76 (m, 4H), 6.28 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.89 (m, 4H), 2.80 (m, 4H), 2.40 (m, 3H), 1.59 (m, 2H), 1.25 (m, 4H), 0.87 (m, 2H)。

[2549] 实施例2

[2550] 4- {4- [(4'-氯-1,1'-联苯-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基} -N- ({4- [(3-吗啉-4-基丙基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2551] 实施例2A

[2552] 4- (3-吗啉代丙基氨基) -3-硝基苯磺酰胺

[2553] 通过在实施例1F中用3- (N-吗啉基) -丙胺代替1- (四氢吡喃-4-基) 甲胺来制备该实施例。

[2554] 实施例2B

[2555] 4- {4- [(4'-氯-1,1'-联苯-2-基) 甲基] 哌嗪-1-基} -N- ({4- [(3-吗啉-4-基丙基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2556] 通过在实施例1G中用实施例2A代替实施例1F来制备该实施例。

[2557] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.33 (m, 2H), 7.23 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.85 (m, 2H), 6.32 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 10H), 2.40 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

[2558] 实施例3

[2559] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(1-四氢-2H-吡喃-4-基) 哌啶-4-基] 氨基} 苯基) 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2560] 实施例3A

[2561] 4,4-二甲基-2- (三氟甲基磺酰基氧基) 环己-1-烯甲酸甲酯

[2562] 向用己烷洗过的NaH (17g) 在二氯甲烷 (700mL) 中的悬浮液中于0°C滴加5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮 (38.5g)。搅拌30分钟后,将该混合物冷却至-78°C,加入三氟甲磺酸酐 (40mL)。将该反应混合物加热至室温,搅拌24小时。将有机层用盐水洗涤,进行干燥 (Na_2SO_4)、过滤和浓缩,得到产物。

[2563] 实施例3B

[2564] 2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[2565] 将在2:1二甲氧基乙烷/甲醇 (600mL) 中的实施例3A (62.15g)、4-氯苯基硼酸 (32.24g)、 CsF (64g) 和四 (三苯基膦) 钯 (0) (2g) 加热至70°C,保持24小时。将该混合物浓缩。加入醚 (4x 200mL),过滤该混合物。将醚溶液浓缩,得到产物。

[2566] 实施例3C

[2567] (2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲醇

[2568] 利用注射器向 LiBH_4 (13g)、实施例3B (53.8g) 和醚 (400mL) 的混合物中缓慢加入甲醇 (25 mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。在冰冷冷却下用1N HCl猝灭该反应。将混合物用水稀释,并用醚 (3x100mL) 萃取。将该萃取物干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用0-

30%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2569] 实施例3D

[2570] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2571] 通过注射器将甲磺酰氯(7.5mL)在0℃加入到实施例3C(29.3g)和三乙胺(30mL)在CH₂Cl₂(500mL)的溶液中,将该混合物搅拌1分钟。加入N-叔丁氧基羰基哌嗪(25g),并将混合物在室温搅拌24小时。用盐水洗涤悬浮液,干燥(Na₂SO₄),进行过滤和浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2572] 实施例3E

[2573] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪

[2574] 将实施例3D(1g)在二氯甲烷(10mL),三氟乙酸(10mL),和三乙基甲硅烷(1mL)中搅拌1小时。将该混合物浓缩,并吸收到二氯甲烷(100mL)和Na₂CO₃饱和水溶液(20mL)的混合物中,搅拌10分钟。分离层,用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到产物。

[2575] 实施例3F

[2576] 5-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2577] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4g)在四氢呋喃(250mL)中的混合物中加入1M六甲基二硅基胺基锂/四氢呋喃(86mL),10分钟后,加入TIPS-Cl(三异丙基氯硅烷)(18.2mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用醚稀释该反应,将得到的溶液用水洗涤两次。将提取物干燥(Na₂SO₄),进行过滤和浓缩。将粗产物用10%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2578] 实施例3G

[2579] 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

[2580] 向实施例3F(24.3g)在四氢呋喃(500mL)中的混合物中于-78℃加入2.5M BuLi(30.3mL)。2分钟后,加入硼酸三甲酯(11.5mL)。将该混合物用1小时加热至室温。将该反应注入水中,用乙酸乙酯萃取三次,将混合的萃取物用盐水洗涤,进行浓缩。将粗品在0℃吸收到四氢呋喃(200mL)中,并加入1M NaOH(69mL),随后加入30%H₂O₂(8.43mL),将该溶液搅拌1小时。加入Na₂S₂O₃(10g),将pH用浓HCl和固体NaH₂PO₄调节至4-5。将该溶液用乙酸乙酯萃取两次,将混合的萃取物用盐水洗涤,进行干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩。将粗产物用5-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2581] 实施例3H

[2582] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[2583] 将实施例3G(8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05g)和K₃PO₄(9.32g)在二甘醇二甲醚(40mL)中的混合物于115℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(600mL)稀释,用水和盐水洗涤两次,进行浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2584] 实施例3I

[2585] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[2586] 将实施例3H(1.55g)、实施例3E(2.42g)和HK₂PO₄(1.42g)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物于135℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(400mL)稀释,用3x1M NaOH、和盐水洗涤,进行浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2587] 实施例3J

[2588] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2589] 将在二噁烷(10mL)和1M NaOH(6mL)中的实施例3I(200mg)于50℃搅拌24小时。冷却该反应,加到NaH₂PO₄溶液中,并用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤混合的萃取物,进行浓缩,得到纯产物。

[2590] 实施例3K

[2591] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[2592] 将哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯(45.00g,225mmol)和二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(24.74g,247 mmol)加到二氯甲烷(1000mL)中。加入三乙酰氧基硼氢化钠(61.90g,292mmol),将该溶液在室温搅拌16小时。用1M氢氧化钠萃取该溶液,用无水硫酸钠干燥。过滤该溶液并进行浓缩,且通过在硅胶上用10%甲醇(二氯甲烷中)增加至20%甲醇(二氯甲烷中)来进行快速柱层析而纯化。

[2593] 实施例3L

[2594] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺二盐酸化物

[2595] 将实施例3K(52.57g,185mmol)的二氯甲烷(900mL)溶液用4M HCl水溶液(462mL)处理,将该溶液在室温剧烈混合16小时。在真空下除去溶剂,得到作为二盐酸化物的粗产物,其在不进行进一步纯化的情况下使用。

[2596] 实施例3M

[2597] 3-硝基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氨基)苯磺酰胺

[2598] 将实施例3L(22.12g,86mmol)加入到1,4-二噁烷(300mL)和水(43mL)中。加入三乙胺(43.6mL,31.6g,313mmol),将该混合物在室温搅拌,直至实施例3L完全溶解。加入4-氯-3-硝基苯磺酰胺,将该混合物在90℃加热16小时。冷却该混合物,在真空下除去溶剂。加入10%甲醇(二氯甲烷中),将该溶液在室温剧烈搅拌,直至得到微悬浮体。通过真空过滤分离固体,并用二氯甲烷洗涤,得到纯产物。

[2599] 实施例3N

[2600] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2601] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例3M代替实施例1F来制备该实施例。

[2602] ¹H NMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.65(brs,1H),8.53(br s,1H),8.18(m,1H),8.00(brs,1H),7.63(m,1H),7.49(m,3H),7.34(d,2H),7.12(m,1H),7.04(d,2H),6.67(dd,1H),6.37(d,1H),6.20(d,1H),3.95(m,2H),3.05(m,10H),2.73(m,4H),2.17(m,10H),1.95(m,2H),1.80(m,2H),1.63(m,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[2603] 实施例4

[2604] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2605] 实施例4A

[2606] 4-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2607] 通过在实施例1F中用4-氨基-N-甲基哌啶代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备该实施例。

[2608] 实施例4B

[2609] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2610] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例4A代替实施例1F来制备该实施例。

[2611] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.09 (m, 8H), 2.77 (m, 2H), 2.05-2.30 (m, 10H), 1.95 (s, 3H), 1.39 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2612] 实施例5

[2613] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2614] 实施例5A

[2615] 3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[2616] 将4-氟-3-硝基苯磺酰胺(2.18g)、1-(四氢吡喃-4-基)甲胺(1.14g)和三乙胺(1g)在四氢呋喃(30mL)中的混合物搅拌过夜,用浓HCl中和,并进行浓缩。将残余物悬浮在乙酸乙酯中,收集沉淀物,用水洗涤,并进行干燥,得到标题化合物。

[2617] 实施例5B

[2618] 4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺酰基氧基)环己-1-烯甲酸甲酯

[2619] 向用己烷洗过的NaH(17g)在二氯甲烷(700mL)中的悬浮液中于0°C滴加5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮(38.5g)。搅拌30分钟后,将该混合物冷却至-78°C,加入三氟甲磺酸酐(40mL)。将该反应混合物加热至室温,搅拌24小时。将有机层用盐水洗涤,进行干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩,得到产物。

[2620] 实施例5C

[2621] 2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[2622] 将在2:1二甲氧基乙烷/甲醇(600mL)中的实施例5B(62.15g)、4-氯苯基硼酸(32.24g)、CsF(64g)和四(三苯基膦)钯(0)(2g)加热至70°C,保持24小时。将该混合物浓缩。加入醚(4x 200mL),过滤该混合物。将醚溶液浓缩,得到产物。

[2623] 实施例5D

[2624] (2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲醇

[2625] 通过注射器向 LiBH_4 (13g)、实施例5C(53.8g)和醚(400mL)的混合物中缓慢加入甲醇(25 mL)。在室温将该混合物搅拌24小时。在冰冷下用1N HCl猝灭该反应。用水稀释混合物,并用醚(3x100mL)萃取。将萃取物干燥(Na_2SO_4)、过滤和浓缩。将粗产物用0-30%乙酸

乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2626] 实施例5E

[2627] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[2628] 通过注射器将甲磺酰氯(7.5mL)在0℃加入到在CH₂Cl₂(500mL)中的实施例5D(29.3g)和三乙胺(30mL)中,将该混合物搅拌1分钟。加入N-叔丁氧基羰基哌嗪(25g),将该混合物在室温搅拌24小时。用盐水洗涤悬浮液,进行干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2629] 实施例5F

[2630] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪

[2631] 将实施例5E(200mg)和三乙基甲硅烷(1mL)在二氯甲烷(15mL)和三氟乙酸(15mL)中搅拌1小时。将该混合物浓缩,并吸收到乙酸乙酯中,用NaH₂PO₄和盐水洗涤两次,进行干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩。

[2632] 实施例5G

[2633] 5-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[2634] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4g)在四氢呋喃(250mL)中的混合物中加入1M六甲基二硅基胺基锂/四氢呋喃(86mL),10分钟后,加入TIPS-Cl(三异丙基氯硅烷)(18.2mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用醚稀释反应,将所得的溶液用水洗涤两次。将提取物进行干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩。将粗产物用10%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2635] 实施例5H

[2636] 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

[2637] 向实施例5G(24.3g)在四氢呋喃(500mL)中的混合物中于-78℃加入2.5M BuLi(30.3mL)。2分钟后,加入硼酸三甲酯(11.5mL),将该混合物用1小时加热至室温。将该反应注入到水中,用乙酸乙酯萃取三次,将混合的萃取物用盐水洗涤,并进行浓缩。使该粗产物在0℃吸收至四氢呋喃(200mL)中,加入1M NaOH(69mL),随后加入30%H₂O₂(8.43mL),并将该溶液搅拌1小时。加入Na₂S₂O₃(10g),用浓HCl和固体NaH₂PO₄将pH调节至4-5。将该溶液用乙酸乙酯萃取两次,将混合的萃取物用盐水洗涤,进行干燥(Na₂SO₄)、过滤和浓缩。将粗产物用5-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2638] 实施例5I

[2639] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[2640] 将实施例5H(8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05g)和K₃PO₄(9.32g)在二甘醇二甲醚(40mL)中的混合物于115℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(600mL)稀释,用水和盐水洗涤两次,进行浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2641] 实施例5J

[2642] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[2643] 将实施例5I(1.55g)、实施例5F(2.42g)和HK₂PO₄(1.42g)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物于135℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(400mL)稀释,用3x1M NaOH、和盐水洗涤,进行浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2644] 实施例5K

[2645] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2646] 将二噁烷(10mL)和1M NaOH(6mL)中的实施例5J(200mg)在50℃搅拌24小时。冷却该反应,加入到NaH₂PO₄溶液中,用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的萃取物,并进行浓缩,得到纯产物。

[2647] 实施例5L

[2648] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2649] 将实施例5K(3.39g)、实施例5A(1.87g)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸化物(2.39g)和4-二甲基氨基吡啶(1.09g)在CH₂Cl₂(40mL)中搅拌24小时。冷却该反应,在硅胶上用25-100%乙酸乙酯/己烷进行色谱分离,然后用10%甲醇/具有1%乙酸的乙酸乙酯进行色谱分离,得到作为白色固体的产物(1.62g,32%)。

[2650] ¹H NMR(300MHz,二甲基亚砷-d₆) 11.65(br s,1H),8.55(br s,1H),8.04(d,1H),7.89(dd,1H),7.51(m,3H),7.33(d,2H),7.08(m,1H),7.04(d,2H),6.68(dd,1H),6.39(d,1H),6.19(d,1H),3.84(m,1H),3.30(m,4H),3.07(m,4H),2.73(m,2H),2.18(m,6H),1.95(m,2H),1.61(dd,2H),1.38(m,2H),1.24(m,4H),0.92(s,6H)。

[2651] 实施例6

[2652] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2653] 实施例6A

[2654] 4-(4-甲基哌嗪-1-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2655] 向50mL圆底烧瓶中装入在二噁烷(10mL)中的4-氯-3-硝基苯磺酰胺(1g,4.23mmol)、4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物(1g,5.32mmol)和N¹,N¹,N²,N²-四甲基乙烷-1,2-二胺(3mL,20.01mmol)。将反应混合物回流12小时。之后将该反应混合物冷却至室温,通过布氏漏斗滤去盐,在真空中除去溶剂。将粗产物加到硅胶柱(Analox, SF65-200g)上,通过用0-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱来纯化。

[2656] 实施例6B

[2657] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2658] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例6A代替实施例1F来制备该实施例。

[2659] ¹H NMR(300MHz,二甲基亚砷-d₆) δ11.65(brs,1H),9.09(br s,1H),8.47(d,1H),8.24(dd,1H),7.99(d,1H),7.50(m,4H),7.34(d,2H),7.04(d,2H),6.64(dd,1H),6.35(d,1H),6.20(d,1H),3.04(m,4H),2.89(m,4H),2.73(m,2H),2.34(s,3H),2.17(m,6H),1.95(brs,2H),1.38(t,2H),1.05(m,4H),0.93(s,6H)。

[2660] 实施例7

[2661] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2662] 实施例7A

[2663] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯

[2664] 通过在实施例3H中用2,4-二氟苯甲酸乙酯代替2,4-二氟苯甲酸甲酯、且用4-羟基咪唑代替实施例3G来制备该实施例。

[2665] 实施例7B

[2666] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯通过在实施例3I中用实施例7A代替实施例3H来制备该实施例。

[2667] 实施例7C

[2668] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸通过在实施例3J中用实施例7B代替实施例3I来制备该实施例,其中的区别是反应一结束,加入水和2N HCl来将pH调节至2,并用CHCl₃/CH₃OH萃取产物的盐酸盐。

[2669] 实施例7D

[2670] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2671] 通过在实施例1G中用实施例7C代替实施例1E、且用实施例4A代替实施例1F来制备该实施例,其中的区别有使用制备HPLC进行纯化,该制备HPLC使用C18柱,250x50mm,10 μ,并用20-100%CH₃CN对三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度进行洗脱,得到作为双三氟乙酸盐的产物。

[2672] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.82 (br s, 1H), 11.40 (s, 1H), 9.70, 9.40 (both vbr s, total 2H), 8.40 (d, 1H), 8.10 (br d, 1H), 7.90 (br d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.22 (m, 2H), 7.07 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.97 (m, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.60, 3.30, 3.10, 2.80 (all br m, total 11H), 2.20, 2.10, 2.00 (all br m, total 8H), 1.78 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2673] 实施例8

[2674] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2675] 实施例8A

[2676] 3-硝基-4-(3-(吡咯烷-1-基)丙基氨基)苯磺酰胺

[2677] 通过在实施例1F中用3-(吡咯烷-1-基)丙-1-胺代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备该实施例。

[2678] 实施例8B

[2679] 2-(9H-咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯烷-1-基丙基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2680] 通过在实施例1G中用实施例7C代替实施例1E、且用实施例8A代替实施例1F来制备该实施例,其中的区别有使用制备HPLC进行纯化,该制备HPLC使用了C18柱,250x50mm, 10

μ ,并用20-100%CH₃CN对三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度进行洗脱,得到作为双三氟乙酸盐的产物。

[2681] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.80 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 9.50, 9.25 (both v br s, total 2H), 8.58 (br t, 1H), 8.43 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.70, 3.60, 3.20, 3.00 (all br m, total 18H), 2.18 (br m, 2H), 2.00-1.80 (envelope, 8H), 1.42 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2682] 实施例9

[2683] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2684] 实施例9A

[2685] 反式-4-吗啉代环己基氨基甲酸叔丁酯

[2686] 将4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(20.32g, 95mmol)、二(2-溴乙基)醚(14.30ml, 114mmol)和三乙胺(33.0ml, 237mmol)的N,N-二甲基甲酰胺(200ml)溶液在70°C搅拌16小时。将反应混合物冷却至室温,进行浓缩,并将产物用乙酸乙酯萃取。用碳酸钠溶液洗涤有机层(15% aq.),进行干燥和浓缩。在不纯化的情况下将该产物用于下一步骤。

[2687] 实施例9B

[2688] 反式-4-吗啉代环己胺二盐酸化物

[2689] 向反式-4-吗啉代环己基氨基甲酸叔丁酯(19.2g, 67.5mmol)的二氯甲烷(100ml)溶液中加入 HCl(100ml, 400mmol)(在二噁烷中为4M),将反应混合物在室温搅拌16小时。用醚稀释反应混合物,滤去固体盐,在烘箱中干燥。

[2690] 实施例9C

[2691] 反式-4-(4-吗啉代环己基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2692] 将反式-4-吗啉代环己胺二盐酸化物(5g, 19.44mmol)、4-氟-3-硝基苯磺酰胺(4.32g, 19.63 mmol)和三乙胺(20ml, 143mmol)的四氢呋喃(60ml)溶液在室温搅拌16小时。滤去固体产物,用四氢呋喃、醚、二氯甲烷(3x)洗涤,并在真空下干燥。

[2693] 实施例9D

[2694] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2695] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例9C代替实施例1F来制备该实施例。

[2696] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.61 (br s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.38 (m, 6H), 1.15 (m, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[2697] 实施例10

[2698] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2699] 实施例10A

[2700] 4-(2-甲氧基乙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2701] 通过在实施例1F中用2-甲氧基乙胺代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备该实施例。

[2702] 实施例10B

[2703] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2704] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例10A代替实施例1F来制备该实施例。

[2705] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (brs, 1H), 8.58-8.49 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.61-3.51 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2706] 实施例11

[2707] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2708] 实施例11A

[2709] (S)-3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺和

[2710] (R)-3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[2711] 通过在实施例1F中用(四氢-2H-吡喃-3-基)甲胺代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备该实施例。

[2712] 实施例11B

[2713] (S)-3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[2714] 通过在AD柱(21mm i.d. \times 250mm长度)上使用在15分钟内10-30% 0.1% 二乙胺甲醇/ CO_2 的梯度(烘箱温度:40 $^\circ\text{C}$;流速:40mL/分钟)的手性SFC拆分实施例11A的外消旋混合物,得到标题化合物。

[2715] 实施例11C

[2716] (R)-3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[2717] 通过在AD柱(21mm i.d. \times 250mm长度)上使用在15分钟内10-30% 0.1% 二乙胺甲醇/ CO_2 的梯度(烘箱温度:40 $^\circ\text{C}$;流速:40mL/分钟)的手性SFC拆分实施例11A的外消旋混合物,得到标题化合物。

[2718] 实施例11D

[2719] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基氧基) 苯甲酰胺

[2720] 向实施例3J (59.8mg, 0.105mmol)、实施例11B (33mg, 0.105mmol) 和N,N-二甲基吡啶-4-胺 (38.4mg, 0.314mmol) 在二氯甲烷 (5ml) 中的混合物中加入1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳二亚胺盐酸化物 (24.07mg, 0.13mmol)。将反应混合物在室温搅拌过夜, 进行浓缩。该残余物通过在C18柱上使用了40-60%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度的反相HPLC 进行纯化, 得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷 (6mL) 中, 用50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄将该有机层干燥, 进行浓缩而得到标题化合物。

[2721] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.68 (s, 1H), 11.40 (s, br, 1H), 8.53- 8.58 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02- 7.09 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.09- 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.25-1.34 (m, 1H), 0.92 (s, 6H)。

[2722] 实施例12

[2723] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2724] 实施例12A

[2725] 4-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[2726] 将四氢呋喃 (30ml) 中的 (1,4-二噁烷-2-基) 甲醇 (380mg, 3.22mmol) 用氢化钠 (60%) (245mg, 6.13mmol) 在室温处理30分钟。在冰浴中冷却反应混合物, 并加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (675mg, 3.06mmol)。将得到的混合物在室温搅拌2小时, 并加入另一部分氢化钠 (60%) (245mg, 6.13mmol)。将反应混合物搅拌过夜, 用冰水 (3ml) 猝灭。将浑浊的混合物过滤, 并浓缩滤液。用甲醇磨碎该残余物, 得到标题化合物。

[2727] 实施例12B

[2728] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2729] 通过在实施例11D中用实施例12A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2730] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.67 (s, 1H), 11.42 (s, br, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.05-3.17 (m, 4H), 2.83 (s, br, 2H), 2.27 (s, br, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2 H), 0.93 (s, 6H)。

[2731] 实施例13

[2732] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基氧基) 苯甲酰胺

[2733] 通过在实施例11D中用实施例11C代替实施例11B来制备标题化合物。实施例13和实施例 11D的质子NMR谱是相同的。

[2734] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.40 (s, br, 1H), 8.53- 8.58 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02- 7.09 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.22-3.37 (m, 3H), 3.16-3.21 (m, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.09- 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.86-1.93 (m, 1H), 1.79-1.85 (m, 1H), 1.58-1.64 (m, 1 H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.25-1.34 (m, 1H), 0.92 (s, 6H)。

[2735] 实施例14

[2736] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(2-萘基磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2737] 通过在实施例11D中用萘-2-磺酰胺(47mg, 0.227mmol)代替实施例11B来制备标题化合物。

[2738] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.82 (s, 1H), 11.69 (s, 1H), 8.51 (s, 1 H), 8.08 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.97 (dd, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.66-7.71 (m, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.10-2.20 (m, 6 H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2739] 实施例15

[2740] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2741] 实施例15A

[2742] 6,6-二甲基-4-氧代四氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯

[2743] 向用己烷洗过的NaH(0.72g, 在矿物油中为60%) 在二氯甲烷(700mL) 中的悬浮液中加入 2,2-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(2.0g) 的四氢呋喃(20mL) 溶液。将该悬浮液在室温搅拌 30分钟。通过注射器滴加碳酸二甲酯(6.31mL)。将混合物加热至回流, 保持4小时。LC/MS 表明期望的产物为主产物。将混合物用5% HCl酸化, 并用二氯甲烷(100mLx3) 萃取, 用水、盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。蒸发后, 将粗产物加载在柱子上, 用10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到产物。

[2744] 实施例15B

[2745] 6,6-二甲基-4-(三氟甲基磺酰基氧基)-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯

[2746] 向NaH(0.983g, 在矿物油中为60%) 在醚(50mL) 中的冷(0°C) 的搅拌悬浮液中加入实施例 15A(3.2g)。在加入 Tf_2O (4.2mL) 前将该混合物在0°C 搅拌30分钟。然后将该混合物在室温搅拌过夜。用醚(200mL) 稀释混合物, 并用5% HCl、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后, 蒸发溶剂, 得到粗产物, 其不经过进一步纯化而用于下一步骤。

[2747] 实施例15C

[2748] 4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-甲酸甲酯

[2749] 向实施例15B(2.88g)、4-氯苯基硼酸(1.88g) 和 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.578g) 的甲苯(40mL)

和乙醇 (10mL) 溶液中加入 2N Na_2CO_3 (10mL)。将该混合物在回流下搅拌过夜。用醚 (300mL) 稀释混合物,用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。在蒸发溶剂后,将残余物加载上柱子上,用 3% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到产物。

[2750] 实施例 15D

[2751] 4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基) 甲醇

[2752] 向实施例 15C (1.6g) 的醚 (20mL) 溶液中加入 LiAlH_4 (1.2g)。将该混合物搅拌 4 小时。小心地用 5% HCl 酸化该混合物,并用乙酸乙酯 (100mLx3) 萃取,用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。浓缩后,将粗产物加载在柱子上,并用 10% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到产物。

[2753] 实施例 15E

[2754] 4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基) 甲醛

[2755] 在 -78°C 向草酰氯 (1.1g) 的二氯甲烷 (30mL) 溶液中加入二甲基亚砷 (6.12mL)。将混合物在该温度搅拌 30 分钟,然后加入实施例 15D (1.2g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液。在加入三乙胺 (10mL) 前将该混合物在 -78°C 搅拌 2 小时。将该混合物搅拌过夜,使得温度升至室温。用醚 (300mL) 稀释混合物,用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。进行溶剂的浓缩和柱纯化 (5% 乙酸乙酯的己烷溶液) 来得到产物。

[2756] 实施例 15F

[2757] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯

[2758] 将实施例 3H (20.5g) 和哌嗪 (37.0g) 在二甲基亚砷 (200mL) 中的混合物加热至 110°C ,保持 24 小时,将混合物冷却至室温。将该混合物注入水 (1L) 中,用二氯甲烷萃取三次,将混合的萃取物用 2x 水、和盐水洗涤,进行过滤和浓缩,得到纯产物。

[2759] 实施例 15G

[2760] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯

[2761] 向实施例 15E (100mg) 和实施例 15F (177mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (154mg)。将该混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯 (200mL) 稀释,并用 2% NaOH、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后,将该混合物过滤,在真空下将溶剂蒸发。将残余物加载到柱子上,用 30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到纯产物。

[2762] 实施例 15H

[2763] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸

[2764] 向实施例 15G (254mg) 在四氢呋喃 (4mL)、甲醇 (2mL) 和水 (2mL) 中的溶液中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (126mg)。将该混合物搅拌过夜。将混合物用 5% HCl 中和,并用乙酸乙酯 (200mL) 稀释。在用盐水洗涤后,将其用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到产物。

[2765] 实施例 15I

[2766] 4-(4-{{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2767] 通过在实施例 15G 中用实施例 15H 代替实施例 15E 来制备标题化合物。

[2768] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 11.42 (s, 1H), 8.60 (m, 1H),

8.57 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 6H), 3.07 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.14 (m, 5H), 1.92 (m, 1H), 1.42 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.10 (s, 6H)。

[2769] 实施例16

[2770] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2771] 实施例16A

[2772] 4-(2-甲氧基乙基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[2773] 将4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(1.536g, 5mmol)、2-甲氧基乙胺(0.376g, 5mmol)和三乙胺(1.939g, 15mmol)在无水四氢呋喃(30mL)中的溶液于55℃加热3小时。用乙酸乙酯稀释该溶液,用水和盐水洗涤,并进行干燥(Na_2SO_4),过滤,将滤液浓缩。在不进行进一步纯化的情况下将该粗品用于下一步骤。

[2774] 实施例16B

[2775] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2776] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例16A代替实施例1F来制备该实施例。

[2777] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (brs, 1H), 8.14 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2778] 实施例17

[2779] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2780] 实施例17A

[2781] 4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[2782] 通过在实施例16A中用1-(四氢吡喃-4-基)甲胺代替2-甲氧基乙胺来制备该实施例。

[2783] 实施例17B

[2784] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2785] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例17A代替实施例1F来制备该实施例。

[2786] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.70 (brs, 1H), 8.15 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H),

6.18 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2787] 实施例18

[2788] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2789] 实施例18A

[2790] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[2791] 将5-羟基吡啶(8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05g)和 K_3PO_4 (9.32g)在二甘醇二甲醚(40mL)中的混合物于115℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(600mL)稀释,用水和盐水洗涤两次,进行浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2792] 实施例18B

[2793] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯将实施例18A(1.7g)、实施例3E(1.8g)和 HK_2PO_4 (1.21g)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物于135℃搅拌24小时。冷却反应,用醚(400mL)稀释,且用3x1M NaOH、和盐水洗涤,并浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[2794] 实施例18C

[2795] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[2796] 将在二噁烷(10mL)和1M NaOH(6mL)中的实施例18B(200mg)于50℃搅拌24小时。冷却该反应,加入到 NaH_2PO_4 溶液中,用乙酸乙酯萃取三次。将合并的萃取物用盐水洗涤,进行浓缩,得到纯产物。

[2797] 实施例18D

[2798] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2799] 通过在实施例11D中分别用实施例18C代替实施例3J、且用实施例1F代替实施例11B来制备标题化合物。

[2800] 1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.18 (s, 2H), 8.59-8.64 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 5H), 1.68-1.94 (m, 3H), 1.61 (d, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2801] 实施例19

[2802] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2803] 通过在实施例11D中分别用实施例9B代替实施例11B、且用实施例18C代替实施例3J来制备标题化合物。

[2804] 1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.29 (s, 1H), 9.29 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.32 (dd, $J=9.3, 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.39-

7.47 (m, 3H), 7.10 (dd, J=8.7, 2.3Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.5Hz, 1H), 6.74 (dd, J=9.0, 2.3Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.55 (d, J=2.4Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 4H), 2.05 (d, J=11.9Hz, 2H), 1.97 (d, J=1.8Hz, 2H), 1.87 (d, J=11.6Hz, 2H), 1.19-1.42 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

[2805] 实施例20

[2806] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[2807] 通过在实施例11D中分别用实施例10A代替实施例11B、且用实施例18C代替实施例3J来制备标题化合物。

[2808] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.20 (br. s, 1H) 11.15 (s, 1H) 8.59 (m, 2H) 7.81 (dd, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.36 (m, 4H) 7.08 (m, 4H) 6.85 (dd, 1H) 6.65 (dd, 1H) 6.38 (m, 1H) 6.14 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.03 (m, 4H) 2.73 (s, 2H) 2.15 (m, 6H) 1.96 (s, 2H) 1.38 (t, 2H) 0.92 (s, 6H)

[2809] 实施例21

[2810] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺

[2811] 通过在实施例11D中用实施例18C代替实施例3J来制备标题化合物。

[2812] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.53-8.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.09-2.23 (m, 6H), 1.78-1.98 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.37 (t, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H), 0.92 (s, 6H)。

[2813] 实施例22

[2814] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-四氢-2H-吡喃-3-基甲基]氨基]苯基)磺酰基]苯甲酰胺

[2815] 通过在实施例11D中分别用实施例11C代替实施例11B、且用实施例18C代替实施例3J来制备标题化合物。

[2816] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.53-8.65 (m, 2H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.82-6.92 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.68-3.82 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.09-2.23 (m, 6H), 1.78-1.98 (m, 4H), 1.56-1.66 (m, 1H), 1.43-1.51 (m, 1H), 1.37 (t, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H), 0.92 (s, 6H)。

[2817] 实施例23

[2818] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

- [2819] 实施例23A
- [2820] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯
- [2821] 通过在实施例15F中用实施例18A代替实施例3H来制备标题化合物。
- [2822] 实施例23B
- [2823] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯
- [2824] 通过在实施例15G中用实施例23A代替实施例15F来制备标题化合物。
- [2825] 实施例23C
- [2826] 2-(1H-吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸
- [2827] 通过在实施例15H中用实施例23B代替实施例15G来制备标题化合物。
- [2828] 实施例23D
- [2829] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺
- [2830] 通过在实施例11D中分别用实施例1F代替实施例11B、且用实施例23C代替实施例3J来制备标题化合物。
- [2831] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.13 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.61 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.17 (s, 6H)。
- [2832] 实施例24
- [2833] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [2834] 实施例24A
- [2835] 3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺
- [2836] 将在四氢呋喃 (20mL) 中的 (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇 (2.0g) 用60%NaH (1.377g) 处理。将该溶液在室温搅拌20分钟。向该溶液中分批加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (2.84g)。将该反应另外搅拌2小时。将该混合物注入水中, 用10% HCl 中和, 并用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤混合的有机层, 用 MgSO_4 干燥、过滤和浓缩。将该残余物通过在硅胶上用20-60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化。
- [2837] 实施例24B
- [2838] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[3-硝基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [2839] 通过在实施例11D中用实施例24A代替实施例11B来制备标题化合物。
- [2840] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.34-7.36 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.21 (s,

1H), 4.06 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.52-1.55 (m, 1H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[2841] 实施例25

[2842] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2843] 实施例25A

[2844] 4-((1,4-二噁烷-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2845] 通过在实施例1F中用(1,4-二噁烷-2-基)甲胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[2846] 实施例25B

[2847] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2848] 通过在实施例11D中用实施例25A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2849] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.53-8.59 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.75-3.86 (m, 3H), 3.58-3.68 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.35-3.43 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[2850] 实施例26

[2851] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺 实施例26A

[2852] 3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙基氨基)苯磺酰胺

[2853] 通过在实施例1F中用2,2,2-三氟乙胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[2854] 实施例26B

[2855] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2856] 通过在实施例11D中用实施例26A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2857] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.48 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.61 (dd, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.32 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2858] 实施例27

[2859] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯

甲酰胺

[2860] 实施例27A

[2861] 3-硝基-4-(3,3,3-三氟丙基氨基)苯磺酰胺

[2862] 通过在实施例1F中用3,3,3-三氟丙-1-胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[2863] 实施例27B

[2864] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2865] 通过在实施例11D中用实施例27A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2866] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.47 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.29 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.39 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 3.59 (q, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (m, 6H)。

[2867] 实施例28

[2868] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2869] 实施例28A

[2870] (S)-4-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[2871] 在SFC手性AD柱上拆分实施例12A的外消旋混合物,得到标题化合物。

[2872] 实施例28B

[2873] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2874] 通过在实施例11D中用实施例28A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2875] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18-2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2876] 实施例29

[2877] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2878] 实施例29A

[2879] 顺式-4-((4-甲氧基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2880] 将4-氟-3-硝基苯磺酰胺(1.098g)和实施例34A(1g)/四氢呋喃(20mL)用N,N-二异丙基乙胺(0.871mL)处理一夜。将反应混合物浓缩,将残余物通过用25分钟内40%至55%

乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度洗脱的反相色谱法进行纯化,得到顺式异构体实施例29A和反式异构体实施例34B。

[2881] 实施例29B

[2882] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2883] 通过在实施例11D中用实施例29A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2884] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.53-8.63 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.00-7.12 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.64-1.74 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23-1.42 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[2885] 实施例30

[2886] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2887] 实施例30A

[2888] (R)-4-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[2889] 在SFC手性AD柱上拆分实施例12A的外消旋混合物,得到标题化合物。

[2890] 实施例30B

[2891] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二噁烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2892] 通过在实施例11D中用实施例30A代替实施例11B来制备标题化合物。

[2893] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.48-7.57 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.19-4.30 (m, 2H), 3.85-3.92 (m, 1H), 3.73-3.85 (m, 2H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.18-2.39 (m, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2894] 实施例31

[2895] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二噁烷-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2896] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例25A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[2897] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (m, 1H), 8.54 (m, 2H), 8.45 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.12 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.79 (m, 4H), 3.51 (m, 6H), 3.05 (m, 4H), 2.17 (m,

3H), 1.17 (s, 6H)。

[2898] 实施例32

[2899] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2900] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例12A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[2901] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.63 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.24 (m, 6H), 1.20 (m, 6H)。

[2902] 实施例33

[2903] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2904] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例9C代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[2905] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.63 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.64 (m, 4H), 2.17 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.43 (m, 6H), 1.17 (m, 6H)。

[2906] 实施例34

[2907] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2908] 实施例34A

[2909] (4-甲氧基环己基)甲胺

[2910] 将在乙醇(10ml)中的(4-甲氧基苯基)甲胺(1g, 1.29mmol)用5%Rh- Al_2O_3 (99.8mg, 0.048 mmol)在 H_2 氛围(500psi)下于50°C处理16小时。加入额外的5%Rh- Al_2O_3 (0.4g)。将所得混合物在 H_2 氛围(500psi)下于60°C搅拌2小时。滤去不溶物,浓缩滤液,得到油状的顺式和反式产物的混合物,其在不进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[2911] 实施例34B

[2912] 反式-4-((4-甲氧基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2913] 将在四氢呋喃(20mL)中的4-氟-3-硝基苯磺酰胺(1.098g)和实施例34A(1g)用N,N-二异丙基乙胺(0.871mL)处理一夜。将该反应混合物浓缩,将残余物通过反相色谱法纯化,并用25分钟内40-55%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液进行洗脱。

[2914] 实施例34C

[2915] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-

5-基氧基) 苯甲酰胺

[2916] 通过在实施例11D中用实施例34B代替实施例11B来制备标题化合物。

[2917] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.52-8.62 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.21-3.27 (m, 5H), 3.02-3.12 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.20 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.93-2.04 (m, 4H), 1.79 (d, 2 H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.97-1.12 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[2918] 实施例35

[2919] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2920] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例36C代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[2921] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.31 (d, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.11 (m, 5H), 2.16 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.19 (s, 6H)。

[2922] 实施例36

[2923] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2924] 实施例36A

[2925] 将在甲醇(20mL)中的5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯(8.2g)冷却至0℃。向该溶液中加入7N NH_3 / 甲醇(80mL)。将反应混合物搅拌过夜。在低温下除去溶剂,将残余物在乙酸乙酯和水之间分配。将水层用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤该混合的有机层,进行干燥(MgSO_4)、过滤和浓缩。将该固体通过在硅胶上使用了20-100%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[2926] 实施例36B

[2927] 通过在实施例24A中用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[2928] 实施例36C

[2929] 将实施例36B(0.702g)、二氧化锌(0.129g)和四(三苯基膦)钯(0)(0.231g)在N,N-二甲基甲酰胺(2mL)中的混合物通过真空/氮循环脱气三次。将该反应混合物在120℃加热3小时。冷却后,将其注入水中,用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将该残余物通过在硅胶上用20-60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[2930] 实施例36D

[2931] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2932] 通过在实施例11D中用实施例36C代替实施例11B来制备标题化合物。

[2933] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34-7.35 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.01-2.05 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.33-1.40 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[2934] 实施例37

[2935] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2936] 实施例37A

[2937] 1,6-二氧杂螺[2.5]辛烷-2-腈

[2938] 将四氢吡喃-4-酮(10mL)和氯乙腈(6.4mL)在叔丁醇(10mL)中的混合物搅拌10分钟。40分钟内在室温向该溶液中加入叔丁醇钾(12.11g)的200mL叔丁醇溶液。将该反应混合物搅拌16小时,用水稀释,用1N HCl缓慢猝灭。通过旋转蒸发器将溶剂部分除去。然后用醚(5x 200mL)萃取。用盐水洗涤合并的萃取物,并用 MgSO_4 干燥,进行过滤,将该过滤物进行浓缩,并通过在硅土上使用了3:7-1:1的乙酸乙酯:己烷的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[2939] 实施例37B

[2940] 2-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)-2-羟基乙腈

[2941] 在聚丙烯瓶中,将在二氯甲烷(40mL)中的实施例37A(11.5g)于0°C通过滴加70%氟化氢-吡啶(10.4mL)进行处理。3小时内使得该溶液加热至室温,且另外搅拌1.5小时。用乙酸乙酯(200mL)稀释反应混合物,并注入到饱和 NaHCO_3 水溶液中。小心地使用额外的固体 NaHCO_3 ,直至起泡结束。分离该有机层,且用额外的乙酸乙酯萃取水层三次(每次150mL)。用5% HCl(每次50mL,两次)、盐水洗涤该合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩,得到所需的产物,其直接用于下一步骤。

[2942] 实施例37C

[2943] (4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇

[2944] 将2-丙醇(150mL)和水(37.5mL)中的实施例37B(11.7g, 74mmol)冷却至0°C。向该溶液中加入 NaBH_4 (4.20g, 111mmol)。搅拌该溶液,3小时内使得温度加热至室温。用丙酮对其进行猝灭,另外搅拌1小时。通过倾析使澄清的溶液与固体分离。使用额外的乙酸乙酯(2x 100mL)洗涤固体,将该混合物倾析。将合并的有机溶液浓缩。将该残余物通过使用了1:1的乙酸乙酯:己烷的快速层析进行纯化。

[2945] 实施例37D

[2946] 4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[2947] 通过在实施例24A中用实施例37C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[2948] 实施例37E

[2949] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-

[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]-3-硝基苯基] 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2950] 通过在实施例11D中用实施例37D代替实施例11B来制备标题化合物。

[2951] ^1H NMR (二甲基亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.00-8.01 (m, 2H), 7.39-7.57 (m, 4H), 7.33 (d, $J=8.24\text{Hz}$, 2H), 7.03 (d, $J=8.54\text{Hz}$, 2H), 6.65 (dd, $J=9, 1.98\text{Hz}$, 1H), 6.37-6.38 (m, 1H), 6.19 (d, $J=1.53\text{Hz}$, 1H), 4.35 (d, $J=20.75\text{Hz}$, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.07 (br, 4H), 2.80 (br, 2H), 2.25 (br, 4H), 2.13 (br, 2H), 1.81-1.94 (m, 6H), 1.38 (t, $J=6.26\text{Hz}$, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[2952] 实施例38

[2953] N- {[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2954] 实施例38A

[2955] 3-氰基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) 苯磺酰胺

[2956] 通过在实施例24A中用3-氰基-4-氟苯磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[2957] 实施例38B

[2958] 5-氨基磺酰-2-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) 苯甲酰胺

[2959] 向实施例38A (0.455g) 的乙醇 (3mL) 和四氢呋喃 (1mL) 溶液中加入过氧化氢 (水中为30%, 2mL), 随后加入1N NaOH水溶液 (1.024ml), 并加热至35°C, 保持3小时。将该反应注入二氯甲烷 (50mL) 和1N HCl水溶液 (25mL) 中。用二氯甲烷 (3x50mL) 萃取水层。通过过滤收集含在合并的有机层中的沉淀物, 得到标题化合物。

[2960] 实施例38C

[2961] N- {[3-(氨基羰基)-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2962] 通过在实施例1G中用实施例38B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[2963] ^1H NMR (300mHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.79-11.70 (m, 1H), 11.66-11.54 (m, 1H), 9.29-9.08 (m, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 7.76-7.72 (m, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.03 (d, 6H), 3.74-3.52 (m, 4H), 3.33 (s, 4H), 3.11-2.90 (m, 2H), 2.01 (s, 4H), 1.79-1.58 (m, 2H), 1.24 (s, 5H), 0.94 (s, 6H)。

[2964] 实施例39

[2965] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[2966] 实施例39A

[2967] 顺式-4-吗啉代环己基氨基甲酸叔丁酯

[2968] 将吗啉 (4.08g) 和4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯 (10g) 在异丙醇胺 (IV) (27.5mL) 中于室温搅拌24小时,加入甲醇 (10mL),随后小心地加入硼氢化钠 (3.55g)。用水/NaOH溶液猝灭反应混合物,用醚萃取,用硫酸镁干燥,并过滤和浓缩。将产物与反式异构体分离,并通过快速层析(硅胶,50%-100%丙酮的己烷溶液)进行纯化,得到标题化合物。

[2969] 实施例39B

[2970] 顺式-4-吗啉代环己胺二(2,2,2-三氟乙酸盐)

[2971] 向实施例39A (2.43g) 的二氯甲烷 (15ml) 溶液中加入三氟乙酸 (5ml),并将该反应混合物在室温搅拌16小时。将该反应混合物浓缩,不进行纯化而使用该粗产物。

[2972] 实施例39C

[2973] 4-(顺式-4-吗啉代环己基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[2974] 将实施例39B (0.40g)、4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (0.478g) 和三乙胺 (2mL) 在四氢呋喃 (10mL) 中的溶液于室温搅拌3天。将该反应混合物进行浓缩,并通过快速层析(硅胶,0-30%甲醇/二氯甲烷)进行纯化,得到产物。

[2975] 实施例39D

[2976] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2977] 通过在实施例11D中用实施例39C代替实施例11B来制备标题化合物。

[2978] ^1H NMR (500MHz,吡啶- d_5) δ 13.07 (s,1H), 9.30 (d,1H), 8.64 (d,1H), 8.43 (d,1H), 8.38 (dd,1H), 8.11 (d,1H), 7.67 (t,2H), 7.44 (d,2H), 7.06 (d,2H), 6.91 (d,1H), 6.74 (dd,1H), 6.48-6.55 (m,2H), 3.65-3.73 (m,5H), 3.02-3.09 (m,4H), 2.76 (s,2H), 2.41-2.48 (m,4H), 2.25 (t,2H), 2.09-2.16 (m,5H), 1.97 (s,2H), 1.77-1.86 (m,2H), 1.55-1.63 (m,6H), 1.39 (t,2H), 0.93 (s,6H)。

[2979] 实施例40

[2980] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2981] 实施例40A

[2982] 5,6-二氯吡啶-3-磺酰胺

[2983] 通过在实施例36A中用5,6-二氯吡啶-3-磺酰氯代替5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰氯来制备标题化合物。

[2984] 实施例40B

[2985] 5-氯-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[2986] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[2987] 实施例40C

[2988] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2989] 通过在实施例11D中用实施例40B代替实施例11B来制备标题化合物。

[2990] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砒- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.35 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[2991] 实施例41

[2992] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[2993] 通过在实施例11D中用实施例15H代替实施例3J、且用实施例40B代替实施例11B来制备标题化合物。

[2994] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砒- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.50 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.10 (v br s, 4H), 2.90 (v br s, 2H), 2.27 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.64 (d, 2H), 1.35 (ddd, 2H), 0.97 (s, 6H)。

[2995] 实施例42

[2996] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}苯甲酰胺

[2997] 实施例42A

[2998] 4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[2999] 将4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰胺 (1.056g)、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺 (0.5g) 和N,N-二异丙基乙胺 (1.68g) 在无水二甲基亚砒 (15mL) 溶液中的混合物于90°C加热过夜。将该反应混合物冷却至室温,并用乙酸乙酯稀释。用水、盐水洗涤有机相,并用无水硫酸钠干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3000] 实施例42B

[3001] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{[4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}苯甲酰胺

[3002] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例42A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[3003] ^1H NMR (300mHz, 二甲基亚砒- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.19 (m, 5H), 3.05 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.20 (m, 7H), 1.85 (m, 1H), 1.56 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

[3004] 实施例43

[3005] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三

氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)苯甲酰胺

[3006] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例17A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[3007] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.48 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.37 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.23 (m, 5H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.25 (m, 3H), 1.18 (s, 6H)。

[3008] 实施例44

[3009] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-吗啉-4-基环己基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3010] 实施例44A

[3011] 反式-4-(4-吗啉代环己基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[3012] 通过在实施例16A中用实施例9B代替2-甲氧基乙胺来制备标题化合物。

[3013] 实施例44B

[3014] 反式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-吗啉-4-基环己基]氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3015] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例44A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[3016] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.54 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.57 (m, 3H), 2.24 (m, 6H), 1.91 (m, 5H), 1.34 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。

[3017] 实施例45

[3018] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3019] 实施例45A

[3020] 4-(1-甲基哌啶-4-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[3021] 通过在实施例16A中用1-甲基-4-氨基哌啶代替2-甲氧基乙胺来制备标题化合物。

[3022] 实施例45B

[3023] 4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3024] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例45A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[3025] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.39 (m, 3H), 7.14 (d, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.65 (dd, 2H), 6.36 (dd, 1H),

6.22 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 2.98 (m, 5H), 2.88 (m, 5H), 2.67 (s, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.68 (m, 1H), 1.18 (s, 6H)。

[3026] 实施例46

[3027] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺

[3028] 5-氨磺酰-2-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)烟酰胺

[3029] 向乙醇(1mL)和四氢呋喃(1mL)中的实施例36C(0.025g)中加入过氧化氢(水中为30%, 0.5 mL), 随后加入1M氢氧化钠水溶液(0.056ml), 然后加入1mL四氢呋喃。将该反应加热至 45°C, 保持2小时, 冷却, 用1N HCl水溶液(5mL)猝灭, 将产物萃取到二氯甲烷(10mL)中。用硫酸镁干燥有机层, 进行过滤和浓缩, 得到标题化合物。

[3030] 实施例46B

[3031] 5-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)烟酰胺

[3032] 通过在实施例1G中用实施例46A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3033] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.31-10.09 (m, 1H), 9.09 (s, 2H), 8.93-8.81 (m, 1H), 8.28-8.18 (m, 1H), 8.03-7.87 (m, 1H), 7.77-7.68 (m, 1H), 7.59-7.51 (m, 1H), 7.48-7.41 (m, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.59-6.48 (m, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.50 (d, 2H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.45 (s, 4H), 3.13-2.99 (m, 4H), 2.82-2.68 (m, 2H), 2.19 (s, 4H), 1.86 (s, 5H), 1.61-1.35 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

[3034] 实施例47

[3035] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3036] 实施例47A

[3037] 5-溴-6-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3038] 向四氢呋喃(2mL)中的(1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.109g)中加入氢化钠(0.136g)。30分钟后, 将实施例36A(0.230g)作为四氢呋喃(1mL)的溶液加入, 并将反应加热至50°C。4小时后, 冷却该反应, 并注入到水(10mL)和二氯甲烷(50mL)中, 调节至pH~8。用二氯甲烷(3x50mL)萃取水层, 并合并有机层, 用盐水(30mL)洗涤, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩, 得到标题化合物。

[3039] 实施例47B

[3040] N-({5-溴-6-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3041] 通过在实施例1G中用实施例47A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3042] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.51 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.33 (dd, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.40 (s, 4H), 3.01 (s, 4H), 2.73 (d, $J=8.2$, 5H), 2.20 (s, 6H), 1.93 (d, 4H), 1.54 (s, 1H), 1.39 (s, 2H), 1.24 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3043] 实施例48

[3044] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3045] 实施例48A

[3046] 4-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3047] 通过在实施例24A中用(1-甲基哌啶-4-基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[3048] 实施例48B

[3049] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3050] 通过在实施例1G中用实施例48A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3051] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.40-7.00 (m, 7H), 6.70-6.56 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.02 (s, 6H), 2.72 (d, 5H), 2.21 (s, 6H), 1.96 (s, 5H), 1.70-1.48 (m, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3052] 实施例49

[3053] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3054] 实施例49A

[3055] 6-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)-5-溴吡啶-3-磺酰胺

[3056] 通过在实施例24A中用(1,4-二噁烷-2-基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3057] 实施例49B

[3058] 6-((1,4-二噁烷-2-基)甲氧基)-5-氰基吡啶-3-磺酰胺

[3059] 通过在实施例36C中用实施例49A代替实施例36B来制备标题化合物。

[3060] 实施例49C

[3061] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([5-氰基-6-(1,4-二噁烷-2-基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3062] 通过在实施例11D中用实施例49B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3063] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3064] 实施例50

[3065] N- {[5-溴-6-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3066] 通过在实施例11D中用实施例49A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3067] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.34 (m, 2H), 3.88 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3068] 实施例51

[3069] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3070] 实施例51A

[3071] 通过在实施例12A中用(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替(1,4-二噁烷-2-基)甲醇来制备标题化合物。

[3072] 实施例51B

[3073] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3074] 通过在实施例11D中用实施例51A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3075] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 2H), 8.35 (s, 2H), 8.03 (d, 4H), 7.47-7.58 (m, 6H), 7.31-7.42 (m, 6H), 7.04 (d, 4H), 6.68 (dd, 2H), 6.40 (s, 2H), 6.20 (d, 2H), 3.96-4.09 (m, 2H), 3.54-3.68 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.09-2.37 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19 (m, 8H), 0.92 (s, 6H)。

[3076] 实施例52

[3077] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3078] 实施例52A

[3079] 3-氰基-4-氟苯磺酰胺

[3080] 将在1,4-二噁烷(10mL)中的3-氰基-4-氟苯-1-磺酰氯(1.1g)通过于0°C滴加7M氨水溶液/ 甲醇(3.57mL)进行处理,搅拌30分钟。通过过滤将少量的固体除去并丢弃。将滤液浓缩,用乙酸乙酯稀释,并用水和盐水洗涤,进行干燥(MgSO_4),过滤,浓缩,用二乙醚磨碎,得到产物。

[3081] 实施例52B

[3082] 3-氰基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[3083] 通过在实施例6A中用实施例52A代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[3084] 实施例52C

[3085] 3-氯-5-氰基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[3086] 将在乙腈(5mL)中的实施例52B(0.148g)用N-氯代琥珀酰亚胺(0.080g)处理,在60℃加热3小时,过滤以除去少量固体。将滤液浓缩,在硅胶上用3-15%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。将得到的固体在水中打浆,过滤,用额外的水冲洗,并在真空下干燥,得到产物。

[3087] 实施例52D

[3088] N-({3-氯-5-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3089] 通过在实施例11D中用实施例52C代替实施例11B来制备标题化合物。

[3090] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.70(s,1H),11.41(br s,1H),8.07(d,1H),7.89(s,2H),7.61(m,1H),7.53(m,2H),7.35(d,2H),7.18(m,1H),7.05(d,2H),6.69(m,1H),6.42(dd,1H),6.18(dd,1H),3.83(m,2H),3.55(t,2H),3.23(m,3H),3.06(m,4H),2.15(m,4H),1.92(m,4H),1.60(m,2H),1.40(m,2H),1.19(m,4H),0.93(s,6H)。

[3091] 实施例53

[3092] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3093] 实施例53A

[3094] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3095] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用4-氯-3-硝基苯磺酰胺代替实施例1F来制备标题化合物。

[3096] 实施例53B

[3097] N-({4-[(1-乙酰基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3098] 向5mL圆底烧瓶中装入在二噁烷(2mL)中的实施例53A(120mg)、1-乙酰基哌啶-4-胺(28 mg)和三乙胺(0.064mL)。将该反应混合物加热至90℃,保持24小时。将反应混合物冷却至室温,加到硅胶柱上,通过用0-5%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱来纯化。

[3099] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.66(br s,1H),8.65(d,1H),8.24(d,1H),8.03(d,1H),7.83(dd,1H),7.54-7.46(m,3H),7.35(d,2H),7.19(d,1H),7.04(d,2H),6.68(dd,1H),6.39(m,1H),6.20(d,1H),4.28(d,1H),3.97-3.75(m,2H),3.07(br s,4H),2.87-2.70(m,4H),2.29-2.10(m,6H),2.02(s,3H),2.00-1.89(m,4H),1.66-1.54(m,2H),1.39

(t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3100] 实施例54

[3101] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3102] 实施例54A

[3103] 2-氯-5-氟-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[3104] 通过在实施例6A中用2-氯-4,5-二氟苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[3105] 实施例54

[3106] N-({2-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3107] 通过在实施例11D中用实施例54A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3108] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砒- d_6) δ 11.76 (s, 1H), 11.31 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.05 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3109] 实施例55

[3110] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3111] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例2A代替实施例1F来制备标题化合物。

[3112] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砒- d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54-7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.61 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.47 (br s, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3113] 实施例56

[3114] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3115] 实施例56A

[3116] 5-溴-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3117] 通过在实施例24A中用实施例37C代替四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3118] 实施例56B

[3119] 通过在实施例36C中用实施例56A代替实施例36B来制备标题化合物。

[3120] 实施例56C

[3121] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3122] 通过在实施例11D中用实施例56B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3123] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35-7.37 (m, 3H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.76-3.80 (s, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.01-3.10 (m, 4H), 2.14-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.87 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3124] 实施例57

[3125] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3126] 实施例57A

[3127] 5-溴-6-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3128] 通过在实施例24A中用2-吗啉代乙醇代替四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3129] 实施例57B

[3130] 5-氰基-6-(2-吗啉代乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3131] 通过在实施例36B中用实施例57A代替实施例36A来制备标题化合物。

[3132] 实施例57C

[3133] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-氰基-6-(2-吗啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3134] 通过在实施例11D中用实施例57B代替实施例11B来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 4.59 (t, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.65 (s, 4H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3135] 实施例58

[3136] N-[(3-氯-4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3137] 实施例58A

[3138] 3-氯-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基硫代) 苯磺酰胺

[3139] 在25mL微波管中加入在四氢呋喃(10mL)中的氢化钠(0.6g), 形成悬浮液。缓慢加入2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫醇(1g)。搅拌30分钟后, 缓慢加入溶解在10mL四氢呋喃中的3-氯-4-氟苯磺酰胺(1.54g)。在Biotage创造的微波反应器中将该混合物于110°C加热30分

钟。加入水,用醚(20mL x3)萃取该产物,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤,并将溶剂在减压下除去。将该粗产物通过在硅土上使用了0-25%乙酸乙酯/己烷的快速层析进行纯化。

[3140] 实施例58B

[3141] 3-氯-4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基磺酰基)苯磺酰胺

[3142] 将实施例58A(0.15g)悬浮在乙酸(3mL)中。缓慢加入过醋酸(0.4mL)。将该混合物在室温搅拌一夜,然后注入到 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 溶液中,使产物沉淀。在过滤并用水洗涤后,在真空下将产物干燥。

[3143] 实施例58C

[3144] N-[(3-氯-4- {[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}苯基)磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3145] 通过在实施例11D中用实施例58B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3146] ^1H NMR(500mHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.52(s,1H),7.92(d,1H),7.84(m,2H),7.68(m,1H),7.62(d,1H),7.42(t,1H),7.35(d,2H),7.29(m,1H),7.05(d,2H),6.62(dd,1H),6.32(m,1H),6.26(d,1H),3.74(t,2H),3.68(t,2H),3.24(m,2H),3.06(m,5H),3.01(m,4H),2.74(s,2H),2.19(m,6H),1.96(s,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[3147] 实施例59

[3148] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4- {[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3149] 实施例59A

[3150] 4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基硫代)-3-硝基苯磺酰胺

[3151] 通过在实施例58A中用4-氟-3-硝基苯磺酰胺代替3-氯-4-氟苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3152] 实施例59B

[3153] 4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基磺酰基)-3-硝基苯磺酰胺

[3154] 通过在实施例58B中用实施例59A代替实施例58A来制备标题化合物。

[3155] 实施例59C

[3156] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4- {[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]磺酰基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3157] 通过在实施例11D中用实施例59B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3158] ^1H NMR(500mHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.51(s,1H),8.17(m,1H),7.94(m,3H),7.64(d,1H),7.42(m,1H),7.35(d,2H),7.28(d,1H),7.05(d,2H),6.62(m,1H),6.28(m,2H),3.83(m,4H),3.16(m,2H),3.08(s,3H),3.01(m,4H),2.73(s,2H),2.18(m,6H),1.96(m,4H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)

[3159] 实施例60

[3160] 反式-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺实施例60A

[3161] 反式-4-(4-氨基环己基氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3162] 向4-羟基环己基氨基甲酸叔丁酯(0.250g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氯化钠(0.186g)。搅拌15分钟后,加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(0.256g)的四氢呋喃(1mL)溶液。将该反应加热至60℃,保持1.5小时,冷却,并注入到二氯甲烷(100mL)和水(25mL)的混合物中。用1N HCl水溶液将水层调节至pH~4,将有机层分离,用盐水(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。将残余物加载在硅胶(GraceResolv 40g)上,使用30分钟内0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱。将该固体用HCl(在二噁烷中为4.0M,5mL)在室温处理1小时,并浓缩,得到标题化合物。

[3163] 实施例60B

[3164] 4-(反式-4-吗啉代环己基氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3165] 向在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中的实施例60A(0.220g)和1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.177g)中加入三乙胺(0.338mL),并将该反应加热至70℃,保持5小时。冷却该反应,通过过滤除去得到的沉淀物。将该反应浓缩,并加载在硅胶上,使用0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,得到标题化合物。

[3166] 实施例60C

[3167] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺通过在实施例1G中用实施例60B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3168] $^1\text{H NMR}$ (300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.62(s,1H),8.23(s,1H),7.99(s,1H),7.96-7.88(m,1H),7.54(d,1H),7.48(s,2H),7.34(d,3H),7.04(d,2H),6.72-6.58(m,1H),6.37(s,1H),6.21(s,1H),4.69-4.47(m,1H),3.66(s,4H),3.05(s,4H),2.76(s,6H),2.22(s,9H),1.96(s,4H),1.39(s,6H),0.92(s,6H)。

[3169] 实施例61

[3170] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3171] 实施例61A

[3172] 5-溴-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[3173] 将实施例36A(1.0g)、实施例3L(0.95g)和三乙胺(3.08mL)在无水二噁烷(20mL)中的混合物于110℃加热一夜。在真空下除去有机溶剂。将该残余物通过在硅胶上用2-8%甲醇/二氯甲烷洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[3174] 实施例61B

[3175] N-({5-溴-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3176] 通过在实施例11D中用实施例61A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3177] $^1\text{H NMR}$ (400MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.59(s,1H),8.35(s,1H),8.00(s,2H),7.55

(d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.49 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.94 (d, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.01 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.57 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (t, 2H), 0.90 (s, 6H)。

[3178] 实施例62

[3179] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3180] 实施例62A

[3181] 4-(2-氰乙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3182] 通过在实施例39C中用3-氨基丙腈代替实施例39B来制备标题化合物。

[3183] 实施例62B

[3184] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3185] 通过在实施例11D中用实施例62A代替实施例11B来制备标题化合物。¹H NMR (501MHz, 吡啶-d₅) δ13.04 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.04 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (ddd, 2H), 7.07 (ddd, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.83 (q, 2H), 3.07 (d, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 2H), 2.11-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3186] 实施例63

[3187] 顺式-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3188] 通过在实施例11D中用实施例15H代替实施例3J、且用实施例39C代替实施例11B来制备标题化合物。

[3189] ¹H NMR (501MHz, 吡啶-d₅) δ13.09 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (dt, 2H), 7.46 (ddd, 2H), 7.12 (ddd, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.69-3.73 (m, 4H), 3.68 (s, 1H), 2.95-3.02 (m, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.40-2.46 (m, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.08-2.15 (m, 5H), 1.76-1.84 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 6H), 1.29 (s, 6H)。

[3190] 实施例64

[3191] 反式-N-({4-({4-[二(环丙基甲基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3192] 实施例64A

[3193] (反式)-4-(二(环丙基甲基)氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[3194] 通过在实施例1A中用环丙烷甲醛代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用(反式)-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3195] 实施例64B

[3196] (反式)-N¹,N¹-二(环丙基甲基)环己烷-1,4-二胺二盐酸化物

[3197] 向实施例64A (1.4g) 的二氯甲烷 (10ml) 溶液中加入氯化氢 (10ml, 在二噁烷中为 4M), 并将该反应在室温搅拌16小时。用醚稀释反应混合物, 过滤纯产物。

[3198] 实施例64C

[3199] 反式-4-(4-(二(环丙基甲基)氨基)环己基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3200] 通过在实施例39C中用实施例64B代替实施例39B来制备标题化合物。

[3201] 实施例64D

[3202] 反式-N-{{4-({4-[二(环丙基甲基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3203] 通过在实施例11D中用实施例64C代替实施例11B来制备标题化合物。

[3204] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.41 (dd, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.87-2.94 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.47 (d, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.11-2.16 (m, 4H), 2.08 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.26-1.35 (m, 4H), 0.90-0.98 (m, 8H), 0.50-0.56 (m, 4H), 0.18-0.23 (m, 4H)。

[3205] 实施例65

[3206] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3207] 实施例65A

[3208] 4-((1-甲基哌啶-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3209] 通过在实施例1F中用4-氨基甲基-1-甲基哌啶代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3210] 实施例65B

[3211] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3212] 通过在实施例130D中用实施例65A代替实施例130C来制备标题化合物。

[3213] ^1H NMR (500MHz, 二氯甲烷- d_2) δ 9.57 (bs, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.95 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 3.02 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21-2.17 (m, 6H), 2.16-2.02 (m, 3H), 1.97 (br. s, 2H), 1.78 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3214] 实施例66

[3215] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3216] 实施例66A

[3217] 3-((2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3218] 通过在实施例1F中用3-(氨基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3219] 实施例66B

[3220] 3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3221] 通过在实施例1F中用实施例66A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物,其中的区别是将产物在用4%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶柱上进行纯化。

[3222] 实施例66C

[3223] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-3-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3224] 将实施例66B的50%三氟乙酸和二氯甲烷混合物溶液在环境温度搅拌2小时。将溶剂蒸发,且将该残余物通过使用了20-80%乙腈/含有10mM乙酸铵的水的梯度的反相HPLC进行纯化。

[3225] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.52 (bs, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.76 (d, 1H), 3.55-3.46 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.91 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3226] 实施例67

[3227] 4-(4-{{4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3228] 通过在实施例1G中分别用实施例15H和实施例6A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[3229] ^1H NMR (300mHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.85 (m, 5H), 2.29 (m, 4H), 2.18 (m, 6H), 1.20 (s, 6H)。

[3230] 实施例68

[3231] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3232] 实施例68A

[3233] 4-吗啉代丁-2-炔-1-醇

[3234] 向吗啉(4.36g)的甲苯(15mL)溶液中加入在甲苯(5mL)中的4-氯丁-2-炔-1-醇

(2.09g)。将该溶液在85℃搅拌3小时。冷却后,滤去固体。将滤液进行真空蒸馏,得到纯的标题化合物。

[3235] 实施例68B

[3236] 4-(4-吗啉代丁-2-炔基氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3237] 通过在实施例24A中用实施例68A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[3238] 实施例68C

[3239] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3240] 通过在实施例11D中用实施例68B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3241] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.47-7.53 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.52-3.55 (m, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.23-2.40 (m, 6H), 2.12-2.18 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3242] 实施例69

[3243] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3244] 实施例69A

[3245] 6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-5-((三异丙基甲硅烷基)乙炔基)吡啶-3-磺酰胺

[3246] 将实施例36B (0.176g)、双(三苯基膦)氯化钯(II) (0.176g)、碘化铜(I) (0.010g)、N,N-二甲基乙酰胺 (2.5mL) 和三乙胺 (0.105mL) 混合,用氮气吹扫并搅拌2分钟。加入(三异丙基甲硅烷基)乙炔 (0.135mL),并将反应混合物再次用氮气吹扫,在60℃加热过夜,用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,进行干燥(MgSO_4)、过滤,浓缩,并在硅胶上用10-30%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离,得到产物。

[3247] 实施例69B

[3248] 5-乙炔基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3249] 将四氢呋喃 (3mL) 中的实施例69A (0.205g) 在环境温度下用四丁基氟化铵(在四氢呋喃中为 1M, 0.906mL) 处理,并在环境温度下搅拌4小时。加入额外的四丁基氟化铵(在四氢呋喃中为 1M, 1.8mL),将该混合物在40℃加热45分钟。加入四丁基氟化铵固体 (0.253g),继续加热30分钟。将反应混合物浓缩,然后在硅胶上使用0-2%甲醇/二氯甲烷作为洗脱液进行色谱分离,得到产物。

[3250] 实施例69

[3251] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[5-乙炔基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3252] 通过在实施例11D中用实施例69B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3253] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.29 (m, 5H), 2.04 (m, 3H), 1.64 (dd, 2H), 1.34 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[3254] 实施例70

[3255] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3256] 实施例70A

[3257] 4-氨基-3-氰基苯磺酰胺

[3258] 将3-氰基-4-氟苯-1-磺酰氯 (1.1g) 溶解在二噁烷 (4mL) 中。将该溶液冷却至0℃, 加入7mL 氨(甲醇中为7N) 溶液。在添加结束后, 除去冰浴, 在室温将该反应搅拌24小时。在将反应混合物浓缩后, 将该粗品通过用30-100%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱的快速层析进行纯化。

[3259] 实施例70B

[3260] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-氨基-3-氰基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[3261] 通过在实施例1G中用实施例70A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3262] 实施例70C

[3263] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-氨基-3-氨基甲酰基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[3264] 向实施例70B (90mg) 的乙醇 (2mL) 溶液中加入四氢呋喃 (2mL)、过氧化氢 (30%, 1mL) 和1M 氢氧化钠溶液 (0.48mL), 随后加入额外的2mL四氢呋喃。将反应加热至45℃, 保持30分钟, 冷却, 然后用5% HCl 溶液猝灭, 用二氯甲烷萃取两次。将萃取物合并, 进行浓缩, 得到产物。

[3265] 实施例70D

[3266] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-氧代-3,4-二氢喹啉-6-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3267] 将实施例70C (80mg) 与原甲酸三甲酯 (2.3mL) 和三氟乙酸 (0.03mL) 混合, 并将所得的溶液在室温搅拌4小时。将该混合物通过用3-10% 甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱的快速层析进行纯化。

[3268] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 12.61 (s, 1H), 11.71 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (br s, 1H), 3.61 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3269] 实施例71

[3270] 反式-4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3271] 实施例71A

[3272] 8-氯螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

[3273] 向N,N-二甲基甲酰胺(2.81mL)的二氯甲烷(40mL)溶液中于0℃滴加POCl₃(2.78mL)。将该反应混合物加热至室温,滴加在二氯甲烷(5mL)中的螺[4.5]癸-8-酮(3.95g)。将该混合物搅拌过夜。用冷的醋酸钠水溶液猝灭,将所得的混合物用醚萃取,用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3274] 实施例71B

[3275] 8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

[3276] 向实施例71A(3g)在水(50mL)中的悬浮液中加入4-氯苯基硼酸(2.83g)、四丁基铵(4.87g)、碳酸钾(6.26g)和乙酸钡(II)(0.169g)。将反应混合物在45℃搅拌5小时,用二氯甲烷萃取。将该有机层浓缩,并将残余物加载到硅胶柱上,用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[3277] 实施例71C

[3278] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[3279] 向实施例71B(274mg)的二氯乙烷(3.5mL)溶液中加入实施例15F(387mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(317mg)。将该反应混合物搅拌过夜。加入氰基硼氢化钠(37.6mg),将所得的混合物搅拌过夜。用水猝灭反应并用二氯甲烷稀释。将该混合物用水充分洗涤,并用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3280] 实施例71D

[3281] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[3282] 通过在实施例3J中用实施例71C代替实施例3I来制备标题化合物。

[3283] 实施例71E

[3284] 反式-4-(4-{{8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-吗啉-4-基环己基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3285] 通过在实施例11D中分别使用实施例71D和实施例9C代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3286] ¹H NMR(500MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.64(s,1H),8.51(s,1H),8.15(d,1H),8.01(d,1H),7.76(d,1H),7.44-7.53(m,3H),7.34(d,2H),7.07(d,3H),6.66(dd,1H),6.37(dd,1H),6.20(d,1H),3.50-3.70(m,5H),3.04(s,4H),2.55-2.76(m,5H),2.34-2.39(m,1H),2.20(d,6H),2.03(s,4H),1.91(s,2H),1.61(q,4H),1.51(t,2H),1.36-1.46(m,8H)。

[3287] 实施例72

[3288] 顺式-4-(4-{{4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-3-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{(4-甲氧基环己基)甲基}氨基}-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3289] 通过在实施例11D中分别使用实施例15H和实施例29A代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3290] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.45 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.35-6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.07 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.81 (dd, 2H), 1.64-1.73 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23-1.41 (m, 4H), 1.18 (s, 6H)。

[3291] 实施例73

[3292] 4-(4-{{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3293] 通过在实施例11D中分别使用实施例71D和实施例37D代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3294] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.98-8.11 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.54-3.64 (m, 2H), 3.44 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.58-2.89 (m, 2H), 2.13-2.35 (m, 4H), 2.04 (s, 2H), 1.78-1.93 (m, 4H), 1.57-1.65 (m, 4H), 1.52 (t, 2H), 1.36-1.47 (m, 4H)。

[3295] 实施例74

[3296] 反式-4-(4-{{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[[4-[(4-甲氧基环己基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3297] 通过在实施例11D中分别使用实施例71D和实施例34B代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3298] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.06 (s, 5H), 2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 1.94-2.06 (m, 4H), 1.79 (d, 2H), 1.57-1.65 (m, 5H), 1.51 (t, 2H), 1.39 (t, 4H), 0.95-1.11 (m, 4H)。

[3299] 实施例75

[3300] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3301] 实施例75A

[3302] 5,5-二甲基-2-(三氟甲基磺酰基氧基)环己-1-烯甲酸甲酯

[3303] 通过在实施例3A中用4,4-二甲基-2-甲氧羰基环己酮代替5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮来制备标题化合物。

[3304] 实施例75B

[3305] 2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[3306] 通过在实施例3B中用实施例75A代替实施例3A来制备标题化合物。

[3307] 实施例75C

[3308] (2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯基)甲醇

[3309] 通过在实施例3C中用实施例75B代替实施例3B来制备标题化合物。

[3310] 实施例75D

[3311] 2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯甲醛

[3312] 向实施例75C (2.8g) 的二氯甲烷 (50mL) 溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (5.68g)。将反应混合物在室温搅拌3小时,用醚稀释,并用5%NaOH和盐水洗涤。将有机层用Na₂SO₄干燥,进行过滤和浓缩。将该残余物通过使用了20%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[3313] 实施例75E

[3314] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[3315] 通过在实施例1A中用实施例75D代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例15F代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3316] 实施例75F

[3317] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[3318] 通过在实施例15H中使用实施例75E代替实施例15G来制备标题化合物。

[3319] 实施例75G

[3320] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3321] 通过在实施例11D中分别使用实施例75F和实施例1F代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3322] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.67-2.78 (m, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.82-1.98 (m, 3H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17-1.33 (m, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[3323] 实施例76

[3324] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-([5-氰基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3325] 通过在实施例11D中分别使用实施例75F和实施例36C代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3326] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.62 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.12 (d, 4H), 2.21 (s, 2H), 2.00-2.11 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (dd, 2H), 1.27-1.46 (m, 4H), 0.95 (s, 6H)。

[3327] 实施例77

[3328] 3-([4-([4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3329] 实施例77A

[3330] 3-((2-硝基-4-氨磺酰苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3331] 通过在实施例12A中分别使用3-(羟甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(1,4-二噁烷-2-基)甲醇来制备标题化合物。

[3332] 实施例77B

[3333] 3-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3334] 通过在实施例11D中使用实施例77A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3335] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 2H), 7.47-7.61 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.41-4.52 (m, 2H), 4.15-4.28 (m, 1H), 3.59-3.95 (m, 3H), 3.51 (d, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.10 (s, 5H), 2.84 (s, 2H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.20-1.45 (m, 12H), 0.92 (s, 6H)。

[3336] 实施例78

[3337] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(吗啉-3-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3338] 将在二氯甲烷(10mL)中的实施例77B(100mg)于0°C用三氟乙酸(5mL)处理20分钟。将反应混合物浓缩。该残余物通过在C18柱上使用了35-60%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度的反相HPLC进行纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷(10mL)中,用50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄将该有机层干燥,进行浓缩而得到标题化合物。

[3339] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.31-7.37 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.01-7.09 (m, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.29-6.37 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.17-4.31 (m, 2H), 3.90-4.05 (m, 1H), 3.77-3.85 (m, 1H), 3.45-3.59 (m, 4H), 2.94-3.13 (m, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3340] 实施例79

[3341] 4-(4-{[8-(4-氯苯基)螺[4.5]癸-7-烯-7-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3342] 通过在实施例11D中分别使用实施例71D和实施例1F代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3343] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04-7.13 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.07 (s, 4H),

2.71 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03 (s, 2H), 1.81-1.94 (m, 1H), 1.56-1.68 (m, 6H), 1.51 (t, 2H), 1.34-1.45 (m, 4H), 1.20-1.33 (m, 2H)。

[3344] 实施例80

[3345] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3346] 通过在实施例53B中使用1-(甲基磺酰基)哌啶-4-胺代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3347] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.08 (br s, 4H), 2.95 (td, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 6H), 2.07-1.93 (m, 4H), 1.70 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3348] 实施例81

[3349] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3350] 实施例81A

[3351] 1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-胺

[3352] 在耐压瓶中将N-苄基-1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-胺 (2.00g) 加入到乙醇 (40mL) 中。加入氢氧化钡/碳 (0.587g), 将该溶液在室温、30psi氢气的条件下搅拌2小时。将该混合物通过尼龙膜过滤, 并在真空下除去溶剂。

[3353] 实施例81B

[3354] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1,1-二氧化四氢-2H-硫代吡喃-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3355] 通过在实施例53B中使用实施例81A代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3356] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.22-3.00 (m, 8H), 2.79 (br s, 2H), 2.31-2.11 (m, 10H), 1.96 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3357] 实施例82

[3358] N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3359] 通过在实施例1G中使用实施例3J代替实施例1E、且用4-氯-3-硝基苯磺酰胺代替实施例1F 来制备标题化合物。

[3360] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.60 (br s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.39-7.35 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 3.31 (br s, 2H), 3.17 (br s, 8H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (br

s, 2H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3361] 实施例83

[3362] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3363] 实施例83A

[3364] 3-硝基-4-[1-(2,2,2-三氟-乙基)-哌啶-4-基氨基]-苯磺酰胺

[3365] 通过在实施例6A中用1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺盐酸化物代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3366] 实施例83B

[3367] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3368] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例82A代替实施例1F来制备标题化合物。

[3369] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.75 (br s, 2H), 2.29-2.12 (m, 8H), 1.97-1.86 (m, 4H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3370] 实施例84

[3371] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3372] 实施例84A

[3373] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-醇

[3374] 将哌啶-4-醇(7.8g)和二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(5.0g)溶解在异丙醇钛(IV)(30mL)中,并将该溶液在室温搅拌过夜。加入甲醇(40mL),冷却该反应至0°C。然后在一小时内分批加入 NaBH_4 (3.8g)。2小时后加入1NNaOH水溶液,随后加入乙酸乙酯。在通过硅藻土过滤后,分离层,用乙酸乙酯萃取水层,将合并的有机层用 Na_2SO_4 干燥。将粗品通过使用具有5-10%7NNH₃/甲醇的二氯甲烷的柱层析进行纯化。

[3375] 实施例84B

[3376] 5-溴-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3377] 通过在实施例24A中用实施例84A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3378] 实施例84C

[3379] 5-氰基-6-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3380] 通过在实施例36C中用实施例84B代替实施例36B来制备标题化合物。

[3381] 实施例84D

[3382] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基)氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3383] 通过在实施例11D中用实施例84C代替实施例11B来制备标题化合物。

[3384] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.28 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.95 (dd, 2H), 3.30 (m, 5H), 3.02 (br s, 4H), 2.95 (br s, 2H), 2.24 (br s, 4H), 2.17 (br m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.90 (brm, 4H), 1.60 (brm, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3385] 实施例85

[3386] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3387] 实施例85A

[3388] 5-异丙基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3389] 将实施例36B (0.176g)、2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (0.041g) 和乙酸铷 (II) (0.011g) 在 10mL 用烤箱干燥的烧瓶中混合。加入四氢呋喃 (1mL), 将该混合物用氮气吹扫, 并在环境温度下搅拌5分钟。加入2-丙基溴化锌溶液 (在四氢呋喃中为0.5M) (1.5mL), 在氮氛围下继续搅拌过夜。加入额外的2-2-二环己基膦基-2',6'-二甲氧基联苯 (0.041g) 和乙酸铷 (II) (0.011g)。将混合物用氮气吹扫, 并在环境温度下搅拌5分钟。加入2-丙基溴化锌溶液 (四氢呋喃中为0.5M) (1.5mL), 并在氮氛围下继续搅拌2.5天。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 进行干燥 (MgSO_4), 过滤和浓缩, 用0-3% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液在硅胶上进行色谱分离。将所得的物质再次用10-40% 乙酸乙酯的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液在硅胶上进行色谱分离, 用二乙醚磨碎, 并在真空下于45°C 进行干燥, 得到产物。

[3390] 实施例85B

[3391] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({[5-异丙基-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3392] 通过在实施例11D中用实施例85A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3393] ^1H NMR (500mHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.19 (m, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.05 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.21 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 2.03 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.34 (m, 4H), 1.12 (d, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[3394] 实施例86

[3395] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3396] 实施例86A

- [3397] 3-氟-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺
- [3398] 通过在实施例6A中用3,4-二氟苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。
- [3399] 实施例86B
- [3400] 3-氯-5-氟-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺
- [3401] 通过在实施例52C中用实施例86A代替实施例52B来制备标题化合物。
- [3402] 实施例86C
- [3403] N-({3-氯-5-氟-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [3404] 通过在实施例11D中用实施例86B代替实施例11B来制备标题化合物。
- [3405] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.72 (m, 1H), 1.53 (d, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。
- [3406] 实施例87
- [3407] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吡咯-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺
- [3408] 实施例87A
- [3409] 2-(1H-吡咯-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯
- [3410] 通过在实施例3H中用5-羟基吡咯代替实施例3G来制备标题化合物。
- [3411] 实施例87B
- [3412] 2-(1H-吡咯-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯通过在实施例3I中用实施例87A代替实施例3H来制备标题化合物。
- [3413] 实施例87C
- [3414] 2-(1H-吡咯-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸通过在实施例3J中用实施例87B代替实施例3I来制备标题化合物。
- [3415] 实施例87D
- [3416] 4-{4-[(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吡咯-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺
- [3417] 通过在实施例1G中用实施例87C代替实施例1E来制备标题化合物, 其中的区别有使用制备 HPLC进行纯化, 该制备HPLC使用了250x50mm的C18柱, 并用20-100%CH₃CN对三氟乙酸的0.1%水溶液进行洗脱, 得到作为三氟乙酸盐的产物。
- [3418] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (vbr s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20, 2.95, 2.80 (all br s, total 6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。
- [3419] 实施例88

[3420] 4- {4- [(4'-氯-1,1'-联苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基} -2- (1H-吡啶-5-基氧基) -N- ({4- [(3-吗啉-4-基丙基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基) 苯甲酰胺

[3421] 通过在实施例1G中用实施例87C代替实施例1E、且用实施例2A代替实施例1F来制备标题化合物,其中的区别有使用制备HPLC来进行纯化,该制备HPLC使用了250x50mm的C18柱,并用20-100%CH₃CN对三氟乙酸的0.1%水溶液进行洗脱,得到作为三氟乙酸盐的产物。

[3422] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.40 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.60 (vbr s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (envelope, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.96 (m, 2H)。

[3423] 实施例89

[3424] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡啶-5-基氧基) -N- ({3- 硝基-4- [(1-四氢-2H-吡喃-4-基) 哌啶-4-基] 氨基} 苯基} 磺酰基) 苯甲酰胺

[3425] 通过在实施例1G中用实施例87C代替实施例1E、且用实施例3M代替实施例1F来制备该实施例。

[3426] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.15 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.02 (m, 8H), 2.79 (m, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.20-2.02 (m, 8H), 1.85 (m, 6H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3427] 实施例90

[3428] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡啶-5-基氧基) -N- ({4- [(1-甲基哌啶-4-基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基) 苯甲酰胺

[3429] 通过在实施例1G中用实施例87C代替实施例1E、且用实施例4A代替实施例1F来制备标题化合物。

[3430] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3431] 实施例91

[3432] 4- (4- { [2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡啶-5-基氧基) -N- ({4- [(4-甲基哌嗪-1-基) 氨基]-3-硝基苯基} 磺酰基) 苯甲酰胺

[3433] 通过在实施例11D中用实施例6A代替实施例11B、且用实施例87C代替实施例3J来制备标题化合物。

[3434] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3435] 实施例92

[3436] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二噁烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3437] 通过在实施例11D中分别使用实施例87C和实施例12A代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3438] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3439] 实施例93

[3440] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[3441] 通过在实施例11D中用实施例87C代替实施例3J、且用实施例16A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3442] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3443] 实施例94

[3444] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[3445] 通过在实施例11D中用实施例87C代替实施例3J、且用实施例17A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3446] $^1\text{HNMR}$ (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.25 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3447] 实施例95

[3448] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3449] 实施例95A

[3450] 1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-胺

[3451] 将哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯 (0.212g)、1,3-二氟丙-2-酮 (0.149g) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (0.337g) 在二氯乙烷中于室温下一起搅拌。搅拌一夜后,用水 (10mL) 猝灭该反

应,并萃取到二氯甲烷(2x20mL)中。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩。将残余物用氯化氢(在二噁烷中为4.0M,1.323ml)处理1小时,在浓缩后得到作为盐酸盐的标题化合物。

[3452] 实施例95B

[3453] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺将实施例95A(0.057g)和实施例53A(0.162g)悬浮在二噁烷(3mL)中,加热至105℃,保持一夜。将反应浓缩,加载在硅胶(GraceResolv12g)上,用0.5%至4%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱。将含有产物的部分浓缩,并加载在C18(SF25-75g analogix柱)上,用30%至60%乙腈/水的梯度洗脱。该产物分配在二氯甲烷(20mL)和NaHCO₃饱和水溶液(20mL)之间。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3454] ¹H NMR (300MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H), 8.88 (d, 2H), 8.45 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.91 (d, 3H), 6.53 (d, 2H), 5.98 (d, 1H), 4.64 (dd, 4H), 3.68-3.50 (m, 1H), 3.01 (d, 6H), 2.72 (d, 4H), 2.19 (s, 11H), 1.69 (s, 2H), 1.41 (s, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3455] 实施例96

[3456] N-({5-氯-6-[4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3457] 实施例96A

[3458] 5-氯-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3459] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例37C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[3460] 实施例96B

[3461] N-({5-氯-6-[4-(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3462] 通过在实施例11D中用实施例96A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3463] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.12 (v br s, 4H), 2.93 (v br s, 2H), 2.38 (v br s, 4H), 2.17 (br m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3464] 实施例97

[3465] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{{1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3466] 实施例97A

[3467] 4-(2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3468] 通过在实施例6A中用4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[3469] 实施例97B

[3470] 3-硝基-4-(哌啶-4-基氨基)苯磺酰胺

[3471] 将4-(2-硝基-4-氨基磺酰苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯溶解在二氯甲烷(3mL)中,用1N HCl/醚(4mL)处理。将该反应搅拌过夜,然后浓缩,得到标题化合物。

[3472] 实施例97C

[3473] 4-(1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3474] 将3-硝基-4-(哌啶-4-基氨基)苯磺酰胺盐酸化物(0.100g)、1,1-二氟-2-碘乙烷(0.063mL)和二异丙胺(0.156mL)一起在N,N-二甲基甲酰胺(3mL)中搅拌,加热至85°C。用二氯甲烷(50mL)稀释该反应,用水(50mL)、盐水(50mL)洗涤,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。将该残余物加载在硅胶(GraceResolve12g)上,用在30分钟内0.5%甲醇/二氯甲烷至3%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,得到标题化合物。

[3475] 实施例97D

[3476] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二氟乙基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3477] 通过在实施例1G中用实施例97B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3478] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.67(s,1H),11.54-11.27(m,1H),8.55(d,1H),8.24(d,1H),8.03(d,1H),7.81(d,1H),7.50(dd,3H),7.34(d,2H),7.13(d,1H),7.04(d,2H),6.68(d,1H),6.38(dd,1H),6.15(dt,2H),3.64(s,1H),3.07(s,4H),2.79(ddd,6H),2.41(t,2H),2.17(d,6H),1.92(d,4H),1.61(d,2H),1.38(s,2H),0.92(s,6H)。

[3479] 实施例98

[3480] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3481] 通过在实施例53B中使用4-氨基-1-环丙基哌啶代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3482] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.65(s,1H),8.54(d,1H),8.22(d,1H),8.02(d,1H),7.80(dd,1H),7.49(m,3H),7.34(d,2H),7.11(d,1H),7.04(d,2H),6.67(dd,1H),6.38(dd,1H),6.19(d,1H),3.69(m,1H),3.06(m,4H),2.92(m,2H),2.74(s,2H),2.23(m,7H),1.93(m,5H),1.77(m,1H),1.55(m,3H),1.38(t,2H),0.92(s,6H),0.43(m,4H)。

[3483] 实施例99

[3484] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-[(4-{[(1-吗啉-4-基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3485] 通过在实施例53B中使用1-(4-吗啉代)环己烷甲胺代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3486] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.70(s,1H),9.06(s,1H),8.59(d,1H),8.06(d,1H),7.83(dd,1H),7.57(d,1H),7.50(m,2H),7.34(m,3H),7.19(d,1H),7.04(d,2H),

6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.56 (m, 6H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.57 (m, 5H), 2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.45 (m, 6H), 1.23 (m, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[3487] 实施例100

[3488] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3489] 实施例100A

[3490] 反式-4-(二环丙基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[3491] 将反式-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(1g)、分子筛3A(1g)、乙酸(2.67ml)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(3.74ml)和氰基硼氢化钠(0.880g)在干的甲醇(10ml)中的悬浮液在回流下加热3小时。滤出不溶物,将所得溶液用NaOH水溶液(6M)碱化至pH14,用醚萃取。用盐水洗涤合并的萃取物,用Na₂SO₄干燥,进行过滤和浓缩。将该残余物通过快速层析(硅胶80g,30-100%丙酮/己烷)进行纯化,得到标题化合物。

[3492] 实施例100B

[3493] (反式)-N¹,N¹-二环丙基环己烷-1,4-二胺二(2,2,2-三氟乙酸盐)

[3494] 通过在实施例39B中用实施例100A代替实施例39A来制备标题化合物。

[3495] 实施例100C

[3496] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[4-(二环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3497] 将实施例53A(0.14g)、实施例100B(0.112g)和N,N-二异丙基乙胺(0.310mL)在二噁烷(10mL)中的悬浮液于100℃搅拌3天。浓缩该产物,通过RP HPLC(C8,30%-100%CH₃CN/水/0.1%三氟乙酸)纯化。

[3498] ¹H NMR(500MHz,吡啶-d₃) δ13.07 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.41-8.45 (m, 2H), 8.37 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48-6.51 (m, 1H), 3.43 (ddd, 1H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.72-2.79 (m, 3H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.11-2.16 (m, 4H), 2.10 (s, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (s, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.62-1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.19-1.29 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.48 (d, 8H)。

[3499] 实施例101

[3500] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3501] 实施例101A

[3502] 2-羟基-6,6-二甲基环己-1-烯甲酸乙酯

[3503] 在500mL火焰干燥圆底烧瓶中加入在醚(200mL)中的碘化铜(I)(18g),形成悬浮液。冷却至-5℃后,滴加甲基锂(120mL,在醚中为1.6M)。在-5℃搅拌1小时后,滴加在15mL醚中的3-甲基环己-2-烯酮(5.15mL),将该混合物在-5℃搅拌1小时。冷却至-78℃后,滴加六甲基磷酰胺(60mL)。加入氰基甲酸乙酯(23.74mL)。在-78℃搅拌20分钟后,将混合物加热至室温,搅拌1小时。将该混合物注入到冷水中,分离层。用醚(3x20mL)萃取水层。将合并的有

机层用饱和 NH_4Cl 水溶液 (3x20mL) 洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 进行过滤, 在真空下干燥。将粗产物加到硅胶柱上, 通过用0-10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱来纯化。

[3504] 实施例101B

[3505] 6,6-二甲基-2-(三氟甲基磺酰基氧基)环己-1-烯甲酸乙酯

[3506] 向500mL圆底烧瓶中加入在二氯甲烷 (100mL) 中的用己烷洗过的氢化钠 (0.5g), 形成悬浮液。冷却至 -5°C 后, 加入实施例101A (2.0g)。在 -5°C 搅拌30分钟后, 将该混合物冷却至 -78°C 。加入三氟甲烷磺酸酐 (2.2mL)。将该混合物加热至室温, 搅拌过夜。缓慢向该混合物中加入水, 然后通过二氯甲烷 (2x20mL) 萃取水层。用饱和 NH_4Cl 和盐水洗涤合并的有机层, 用 Na_2SO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。

[3507] 实施例101C

[3508] 2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯甲酸乙酯

[3509] 在25mL微波管中, 在1,2-二甲氧基乙烷/甲醇 (2:1, 10mL) 中加入实施例101B (2.9g)、4-氯苯基硼酸 (2.2g) 和四(三苯基膦)钼 (0.05g), 形成溶液。然后加入氟化铯 (4g)。在Biotage创造的微波反应器中将反应混合物在 (100W) 下于 150°C 搅拌30分钟。除去溶剂后, 加入水, 用乙酸乙酯 (2x) 萃取该混合物。将合并的有机层用 MgSO_4 干燥。过滤后, 通过用50-100%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液洗脱的反相色谱法纯化粗产物。

[3510] 实施例101D

[3511] (2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯基) 甲醇

[3512] 在100mL圆底烧瓶中放入在醚 (20mL) 中的氢化铝锂 (1g), 形成悬浮液。通过注射器缓慢加入溶解在醚 (5mL) 中的实施例101C (1g)。将该混合物在室温搅拌过夜。冷却至 0°C 后, 用水猝灭反应。使用醚 (2x10mL) 来萃取产物。

[3513] 将该粗产物通过在硅土上用0-15%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速层析进行纯化。

[3514] 实施例101E

[3515] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[3516] 向实施例101D (0.43g) 的二氯甲烷 (5mL) 0°C 溶液中加入三乙胺 (1mL)。然后缓慢加入甲烷磺酰氯 (0.134mL)。5分钟后, 加入实施例15F (0.61g)。将该混合物在室温搅拌过夜。将该粗产物通过在硅土上使用了0-25%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化, 得到标题化合物。

[3517] 实施例101F

[3518] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[3519] 在5mL微波管中加入在二噁烷/水 (2:1) (2mL) 中的氢氧化锂水合物 (15mg) 和实施例101E (45 mg), 形成悬浮液。将该混合物在Biotage创造的微波反应器中加热至 130°C , 保持20分钟, 冷却并用 HCl 中和后, 将粗产物加到制备HPLC柱上, 并用20-80%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液洗脱。

[3520] 实施例101G

[3521] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-6,6-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝

基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基] 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3522] 通过在实施例11D中用实施例101F代替实施例3J、且用实施例1F代替实施例11B来制备标题化合物。

[3523] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.47 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.31 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.70 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.26 (m, 3H), 1.16 (m, 6H)。

[3524] 实施例102

[3525] N-({5-溴-6-[(4-乙基吗啉-3-基) 甲氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3526] 实施例102A

[3527] (4-乙基吗啉-3-基) 甲醇

[3528] 将在N,N-二甲基甲酰胺中的吗啉-3-基甲醇(500mg)和碘代乙烷(666mg)用 K_2CO_3 (1.1g)处理一夜。用水稀释该反应混合物,并用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3529] 实施例102B

[3530] 5-溴-6-((4-乙基吗啉-3-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[3531] 通过在实施例12A中分别使用5-溴-6-氟吡啶-3-磺酰胺和实施例102A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺和(1,4-二噁烷-2-基) 甲醇来制备标题化合物。

[3532] 实施例102C

[3533] N-({5-溴-6-[(4-乙基吗啉-3-基) 甲氧基] 吡啶-3-基} 磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3534] 通过在实施例11D中使用实施例102B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3535] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.39-4.50 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 1H), 3.67-3.77 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.59-3.00 (m, 4H), 2.20-2.39 (m, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.99-1.11 (m, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[3536] 实施例103

[3537] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基) 甲氧基]-3-硝基苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3538] 实施例103A

[3539] 4-((4-乙基吗啉-3-基) 甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3540] 通过在实施例12A中使用实施例102A代替(1,4-二噁烷-2-基) 甲醇来制备标题化合物。

[3541] 实施例103B

[3542] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-乙基吗啉-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3543] 通过在实施例11D中使用实施例103A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3544] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.99-8.06 (m, 2H), 7.47-7.57 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.42 (dd, 1H), 4.23 (dd, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.69 (d, 1H), 3.49 -3.63 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.92 (s, 1H), 2.81 (s, 4H), 2.54 (s, 1H), 2.25 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.00 (t, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[3545] 实施例104

[3546] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3547] 将在二氯乙烷 (2mL) 中的实施例78 (20mg) 和二氢-2H-吡喃-4 (3H)-酮 (10mg) 用 NaCNBH_3 (9.74mg) 处理一夜。加入额外的二氢-2H-吡喃-4 (3H)-酮 (20mg) 和异丙醇钛 (IV) (0.05mL)。将所得混合物在室温搅拌过夜, 并浓缩。该残余物通过在C18柱上使用了35-60% 乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度的反相HPLC进行纯化, 得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷 (6mL), 用50% NaHCO_3 水溶液洗涤。用无水 Na_2SO_4 将该有机层干燥, 进行浓缩而得到标题化合物。

[3548] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.44-7.58 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 3.85 (d, 2H), 3.71 (d, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 5H), 2.54-2.96 (m, 5H), 2.06-2.42 (m, 5H), 1.96 (s, 2H), 1.77 (d, 1H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.29-1.51 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[3549] 实施例105

[3550] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3551] 实施例105A

[3552] (S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[3553] 通过在实施例1A中用(S)-哌啶-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用二氢-2H-吡喃-4 (3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[3554] 实施例105B

[3555] (S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-3-胺

[3556] 通过在实施例1B中用实施例105A代替实施例1A来制备标题化合物。

[3557] 实施例105C

[3558] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-3-基]氨基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-

b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3559] 通过在实施例53B中用实施例105B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3560] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 8.68 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.65 (m, 5H), 1.50 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3561] 实施例106

[3562] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3563] 实施例106A

[3564] 5-溴-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[3565] 通过在实施例61A中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替实施例3L来制备标题化合物。

[3566] 实施例106B

[3567] 5-氰基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[3568] 通过在实施例36C中用实施例106A代替实施例36B来制备标题化合物。

[3569] 实施例106C

[3570] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3571] 通过在实施例11D中用实施例106B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3572] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.25 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[3573] 实施例107

[3574] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3575] 实施例107A

[3576] 3-硝基-4-(4-氨基硫代吗啉-1,1-二氧化物)苯磺酰胺

[3577] 通过在实施例1F中用4-氨基硫代吗啉-1,1-二氧化物代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3578] 实施例107B

[3579] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧化硫代吗啉-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3580] 通过在实施例11D中用实施例107A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3581] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.48 (m, 4H), 3.23 (m, 4H), 3.05 (s, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3582] 实施例108

[3583] N-[4-{{(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3584] 实施例108A

[3585] 4-((4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3586] 通过在实施例1F中用4-氨基甲基四氢-2H-吡喃-4-胺代替(四氢-2H-吡喃-4-基)胺来制备标题化合物。

[3587] 实施例108B

[3588] N-[4-{{(4-氨基四氢-2H-吡喃-4-基)甲基}氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3589] 通过在实施例11D中用实施例108A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3590] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.45 (s, 2H), 7.95 (d, 1H), 7.75-7.77 (m, 1H), 7.57 (d, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, $J=8.85\text{Hz}$, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.59-3.71 (m, 6H), 3.01 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.15-2.19 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.71-1.74 (m, 2H), 1.59-1.61 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3591] 实施例109

[3592] 反式-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[4-吗啉-4-基环己基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3593] 实施例109A

[3594] 反式-5-溴-6-(4-吗啉代环己基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3595] 通过在实施例61A中用实施例9B代替实施例3L来制备标题化合物。

[3596] 实施例109B

[3597] 反式-5-氰基-6-(4-吗啉代环己基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[3598] 通过在实施例36C中用实施例109A代替实施例36B来制备标题化合物。

[3599] 实施例109C

[3600] 反式-4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[4-吗啉-4-基环己基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3601] 通过在实施例11D中用实施例109B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3602] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.00 (m, 1H), 3.65 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 4H), 2.16 (m,

6H), 1.90 (m, 6H), 1.40 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

[3603] 实施例110

[3604] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3605] 通过在实施例11D中用实施例52B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3606] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.12 (t, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3607] 实施例111

[3608] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3609] 实施例111A

[3610] (1S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊基氨基甲酸苄基酯

[3611] 将(1S,3R)-3-(叔丁氧基羰基氨基)环戊烷甲酸(1.03g)、叠氮磷酸二苄酯(DPPA, 1.00mL)、三乙胺(0.929mL)和苄醇(0.931mL)并入甲苯(10mL)中,并在100°C搅拌24小时。冷却该溶液,并在硅胶上使用10%乙酸乙酯/己烷进行色谱分离,得到纯品。

[3612] 实施例111B

[3613] (1S,3R)-3-氨基环戊基氨基甲酸苄基酯

[3614] 通过在实施例1B中用实施例111A代替实施例1A来制备标题化合物。

[3615] 实施例111C

[3616] (1S,3R)-3-吗啉代环戊基氨基甲酸苄基酯

[3617] 将实施例111B(400mg)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.246mL)和三乙胺(0.595mL)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)溶液在70°C搅拌24小时。将该溶液冷却,并注入到乙酸乙酯(200mL)中。用3x水萃取溶液,用盐水洗涤,浓缩,并在硅胶上用10%甲醇/乙酸乙酯进行色谱分离,得到粗产物。

[3618] 实施例111D

[3619] (1S,3R)-3-吗啉代环戊胺

[3620] 在50mL耐压瓶中将实施例111C(300mg)和乙醇(20ml)加入到湿的20%Pd(OH)₂-C(60.0mg)中,在30psi搅拌8小时。将混合物通过尼龙膜过滤,并浓缩,得到产物。

[3621] 实施例111E

[3622] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S,3R)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3623] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例111D代替实施例1F来制备标题化合物。

[3624] ^1H NMR (二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br S, 3H), 2.48 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.07 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3625] 实施例112

[3626] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3627] 实施例112A

[3628] (1R,3S)-3-氨基环戊基氨基甲酸叔丁酯

[3629] 通过在实施例111D中用实施例111A代替实施例111C来制备标题化合物。

[3630] 实施例112B

[3631] (1R,3S)-3-吗啉代环戊基氨基甲酸叔丁酯

[3632] 通过在实施例111C中用实施例112A代替实施例111B来制备标题化合物。

[3633] 实施例112C

[3634] (1R,3S)-3-吗啉代环戊胺

[3635] 通过在实施例1B中用实施例112B代替实施例1A来制备标题化合物。

[3636] 实施例112D

[3637] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,3S)-3-吗啉-4-基环戊基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3638] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例112C代替实施例1F来制备标题化合物。

[3639] ^1H NMR (二甲基亚砜- d_6) δ 11.35 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.02 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.11 (m, 1H), 3.61 (br s, 4H), 3.06 (br s, 4H), 2.73 (br S, 3H), 2.50 (m, 4H), 2.28 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.06 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3640] 实施例113

[3641] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3642] 实施例113A

[3643] 2-((2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3644] 通过在实施例1F中用2-(氨基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(四氢吡喃-4-基)胺来制备标题化合物。

[3645] 实施例113B

[3646] 2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-

二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[3647] 通过在实施例1G中用实施例113A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物,其中的区别有将产物在用4%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的硅胶柱上进行纯化。

[3648] 实施例113C

[3649] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(吗啉-2-基甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3650] 通过在实施例66C中用实施例113B代替实施例66B来制备标题化合物。

[3651] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.55 (br, s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (dd, 1H), 3.91 (m, 1H), 3.70 (t, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.16 (d, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.98 (td, 1H), 2.86 (t, 1H), 2.73 (s, 2H), 2.20-2.12 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3652] 实施例114

[3653] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3654] 实施例114A

[3655] 3-硝基-4-((四氢呋喃-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[3656] 通过在实施例1F中用3-氨基甲基-四氢呋喃代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3657] 实施例114B

[3658] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢呋喃-3-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3659] 通过在实施例130D中用实施例114A代替实施例130C来制备标题化合物。

[3660] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.42 (bs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.71 (t, 1H), 3.62 (dd, 1H), 3.50 (dd, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.25-2.00 (m, 6H), 1.98 (m, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3661] 实施例115

[3662] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺实施例115A

[3663] 顺式-1-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯

[3664] 通过在实施例84A中用哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯代替哌啶-4-醇、且用3-氟二氢-

2H-吡喃-4(3H)-酮(用US2005/0101628A1中记载的方法制备)代替二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮)来制备作为顺式非对映异构体的外消旋物的标题化合物。

[3665] 实施例115B

[3666] 顺式-1-(3-氟四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-胺

[3667] 将实施例115A(0.29g)溶解在 CH_2Cl_2 (9mL)中,然后加入在HCl在二噁烷(4mL)中的4N溶液,将该反应在室温搅拌16小时。用 CH_2Cl_2 (30mL)稀释反应,然后加入4N NaOH水溶液(5mL)。在摇动并分层后,用固体NaCl使水层饱和,用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层。在过滤和浓缩后,在没有进一步纯化的情况下使用该胺。

[3668] 实施例115C

[3669] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[顺式-3-氟四氢-2H-吡喃-4-基]哌啶-4-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3670] 通过在实施例53B中用实施例115B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3671] ^1H NMR(500MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.64(s,1H),8.54(d,1H),8.43(br d,1H),8.03(d,1H),7.80(dd,1H),7.50(m,3H),7.35(d,2H),7.11(d,1H),7.05(d,2H),6.66(dd,1H),6.38(m,1H),6.20(d,1H),4.92(d,1H),3.95(m,2H),3.70(v br m,1H),3.50,3.40,3.30(all m,total5H),3.05,3.00(both v br m,total5H),2.74(s,2H),2.55(v br m,1H),2.18(br m,6H),1.95(m,4H),1.88(ddd,1H),1.63(v br m,3H),1.38(t,2H),0.92(s,6H)。

[3672] 实施例116

[3673] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3674] 实施例116A

[3675] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-胺

[3676] 将氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.46g)、二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.29g)和三乙酰氧基硼氢化钠(0.85g)在二氯甲烷(5mL)中一起搅拌一夜。将反应注入到二氯甲烷(50mL)和饱和 NaHCO_3 水溶液(25mL)中。将有机层分离,用盐水(25mL)洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。进行用在20分钟内0.75%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱的硅胶色谱分离(GraceResolv12g),得到Boc保护的中间体。用HCl(在二噁烷中为4.0M,2mL)和甲醇(1mL)处理1小时,在浓缩后得到作为二盐酸盐的标题化合物。

[3677] 实施例116B

[3678] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢-2H-吡喃-4-基氮杂环丁烷-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3679] 将2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-氯-3-硝基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺(0.180g)、1-(四氢-2H-吡喃-4-基)氮杂环丁烷-3-胺(0.078g)和三乙胺(0.159mL)在二噁烷(2mL)中的悬浮液用氮气脱气30秒,然后密封。将该反应加热至110℃。搅拌16小时后,加入更多的三乙胺(总

计10当量)和二甲基亚砜 (1mL),将该反应在110℃额外搅拌18小时。冷却该反应,用水 (50mL)稀释,且用二氯甲烷 (2x150mL)萃取。用硫酸镁干燥该有机层,进行过滤和浓缩。进行用0.75%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度(流速=36mL/min)洗脱的硅胶色谱分离(GraceResolv12g),得到标题化合物。

[3680] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.47 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.90-6.78 (m, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.47-4.23 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (s, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (s, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.38 (s, 2H), 1.24 (s, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[3681] 实施例117

[3682] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3683] 实施例117A

[3684] 1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-胺

[3685] 将氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯 (0.550g)、二氢呋喃-3(2H)-酮 (0.412g) 和三乙酰氧基硼氢化钠 (1.015g) 在二氯甲烷 (5mL) 中一起搅拌。搅拌一夜后,将反应注入到饱和 NaHCO_3 水溶液 (25mL) 中,用二氯甲烷 (50mL) 萃取。用盐水 (25mL) 洗涤有机层,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。进行用在30分钟内0.5%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱的硅胶色谱分离(GraceResolv12g),得到1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯。将该得到的物质用HCl/二噁烷处理1小时,然后浓缩,得到标题化合物。

[3686] 实施例117B

[3687] 3-硝基-4-(1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-基氨基)苯磺酰胺

[3688] 将在四氢呋喃 (3mL) 中的4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (0.084g)、1-(四氢呋喃-3-基)氮杂环丁烷-3-胺 (0.090g) 和三乙胺 (0.266ml) 加热至60℃。搅拌4小时后,冷却反应,除去四氢呋喃,将残余物在二氯甲烷 (200mL) 和水 (20mL) 之间分配。分离该有机层,用盐水 (25mL) 洗涤,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3689] 实施例117C

[3690] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3691] 通过在实施例1G中用实施例117B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3692] ^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 10.39-9.79 (m, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.87 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.15 (dd, 2H), 7.94 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.23 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.69 (d, 1H), 6.54 (dd, 2H), 5.99 (d, 1H), 4.29 (d, 1H), 4.01-3.73 (m, 4H), 3.66 (d, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.76 (s, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.64 (s, 2H), 1.42 (d, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3693] 实施例118

[3694] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{3-硝

基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3695] 实施例118A

[3696] (R)-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[3697] 通过在实施例1A中用(S)-吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[3698] 实施例118B

[3699] (R)-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)甲胺

[3700] 通过在实施例1B中用实施例118A代替实施例1A来制备标题化合物。

[3701] 实施例118C

[3702] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-{{[3-硝基-4-({[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3703] 通过在实施例53B中用实施例118B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3704] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.90 (br s, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 3.90 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (m, 3H), 2.59 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.94 (s, 6H)。

[3705] 实施例119

[3706] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3707] 通过在实施例11D中分别用实施例75F和实施例37D代替实施例3J和实施例11B来制备标题化合物。

[3708] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.41-7.59 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.37-6.43 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.73-3.82 (m, 2H), 3.54-3.63 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.16-2.39 (m, 5H), 1.94 (s, 2H), 1.79-1.93 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3709] 实施例120

[3710] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[3711] 实施例120A

[3712] 反式-4-氨基甲基环己醇

[3713] 将在二氯甲烷(10mL)中的((1r,4r)-4-羟基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1g)在0℃用三氟乙酸(5mL)处理10分钟,并在室温处理30分钟。浓缩该反应混合物,并在真空下干燥,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[3714] 实施例120B

[3715] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[3716] 将实施例53A (211mg)、实施例120A (104mg) 和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺 (0.3mL) 在二甲基亚砜 (2mL) 中的混合物在Biotage创造的微波合成器中于150℃加热1.5小时,并浓缩。该残余物通过在C18柱上使用了40-60%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度的反相HPLC进行纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷 (30mL) 中,用50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄将该有机层干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3717] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.53-8.58 (m, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.76-7.83 (m, 1H), 7.47-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.82-4.99 (m, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.23 (t, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.10-2.28 (m, 6H), 2.05 (dd, 1H), 1.95 (s, 2H), 1.84 (t, 2H), 1.52-1.76 (m, 2H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.95-1.25 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[3718] 实施例121

[3719] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[3720] 实施例121A

[3721] (4-甲氧基环己基) 甲醇

[3722] 将在四氢呋喃 (20mL) 中的4-甲氧基环己烷羧酸 (7g) 用1m (在四氢呋喃中) 硼烷-四氢呋喃复合物 (100mL) 处理一夜。将该混合物浓缩,并将残余物溶解在甲醇 (100mL) 和浓HCl (10mL) 中。将所得混合物搅拌1小时,并浓缩。将该残余物溶解在二氯甲烷中,用水洗涤。用Na₂SO₄干燥该有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3723] 实施例121B

[3724] 4-((4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3725] 通过在实施例12A中用实施例121A代替(1,4-二噁烷-2-基) 甲醇来制备标题化合物。

[3726] 实施例121C

[3727] 4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3728] 在反相HPLC (在25分钟内40至55%乙腈/TFA的0.1%水溶液的梯度) 上进行实施例121B的顺式和反式混合物的分离,得到标题化合物。

[3729] 实施例121D

[3730] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[3731] 通过在实施例11D中用实施例121C代替实施例11B来制备标题化合物。

[3732] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.69 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-

8.07 (m, 2H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.39 (s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.09 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.09-2.34 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.78-1.86 (m, 3H), 1.54 (dd, 2H), 1.28-1.46 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[3733] 实施例122

[3734] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[4-(环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3735] 实施例122A

[3736] 顺式-4-(环丙基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[3737] 通过在实施例1A中用4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用环丙胺代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3738] 实施例122B

[3739] 顺式-N¹-环丙基环己烷-1,4-二胺二(2,2,2-三氟乙酸盐)

[3740] 通过在实施例39B中用实施例122A代替实施例39A来制备标题化合物。

[3741] 实施例122C

[3742] 顺式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4-{[4-(环丙基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3743] 通过在实施例100C中用实施例122B代替实施例100B来制备标题化合物。

[3744] ¹H NMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ13.06 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 2H), 7.43 (t, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.56-3.63 (m, 1H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.16 (m, 4H), 2.06 (ddd, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.74-1.82 (m, 2H), 1.61-1.71 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.39-0.44 (m, 4H)。

[3745] 实施例123

[3746] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3747] 实施例123A

[3748] 反式-4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[3749] 通过在实施例1A中用反式-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[3750] 实施例123B

[3751] 反式-N1-(四氢-2H-吡喃-4-基)环己烷-1,4-二胺二(2,2,2-三氟乙酸盐)

[3752] 通过在实施例39B中用实施例123A代替实施例39A来制备标题化合物。

[3753] 实施例123C

[3754] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(四氢-2H-吡喃-4-基氨基)环己基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3755] 通过在实施例100C中用实施例123B代替实施例100B来制备标题化合物。

[3756] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.67-7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.01 (d, 2H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.37-3.43 (m, 2H), 3.01-3.09 (m, 5H), 2.85 (t, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (t, 2H), 2.13-2.18 (m, 4H), 2.05 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (d, 2H), 1.52-1.60 (m, 2H), 1.44-1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25-1.34 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3757] 实施例124

[3758] 反式-N-({5-溴-6-[4-吗啉-4-基环己基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3759] 实施例124A

[3760] 反式-4-吗啉代环己醇

[3761] 将反式-4-氨基环己醇(0.5g)、1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(1.07g)和三乙胺(2.42mL)溶解在无水乙腈(20mL)中。将反应混合物在60°C加热过夜。在真空下除去该有机溶剂。将该残余物通过在硅胶上用7%-10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[3762] 实施例124B

[3763] 反式-5-溴-6-(4-吗啉代环己基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[3764] 通过在实施例24A中用实施例124A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[3765] 实施例124C

[3766] 反式-N-({5-溴-6-[4-吗啉-4-基环己基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3767] 通过在实施例11D中用实施例124B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3768] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3769] 实施例125

[3770] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-甲氧基环己基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3771] 实施例125A

[3772] 4-(((反式)-4-甲氧基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3773] 在反相HPLC上进行实施例121B的顺式和反式混合物的分离,得到标题化合物。

[3774] 实施例125B

[3775] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3776] 通过在实施例11D中用实施例125A代替实施例11B来制备标题化合物。

[3777] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.96-8.09 (m, 2H), 7.51 (dd, 3H), 7.32-7.39 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.00-3.15 (m, 5H), 2.83 (s, 2H), 2.09-2.36 (m, 6H), 2.03 (d, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.73 (s, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.02-1.17 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[3778] 实施例126

[3779] 4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3780] 实施例126A

[3781] 4-氟-4-(羟甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3782] 将在四氢呋喃(5mL)中的1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-二甲酸酯(1.0g)于0°C用1.0N $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$ (2.54mL)处理。将反应混合物在室温搅拌2小时。向反应混合物中滴加水(0.6 mL),随后滴加2N NaOH水溶液(0.2mL)。将该反应另外搅拌1小时。通过经由了一包硅藻土的过滤除去固体,用乙酸乙酯洗涤。将滤液用盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩,得到产物。

[3783] 实施例126B

[3784] 4-氟-4-((2-硝基-4-氨磺酰苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3785] 通过在实施例24A中用实施例126A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[3786] 实施例126C

[3787] 叔丁基4-{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基}磺酰基)-2-硝基苯氧基]甲基}-4-氟哌啶-1-甲酸酯基]氧基]苯甲酰胺

[3788] 通过在实施例11D中用实施例126B代替实施例11B来制备标题化合物。

[3789] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.02-8.06 (m, 2H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.83-3.85 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.27-2.32 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.83-1.92 (m, 2H), 1.67-1.75 (m, 2H), 1.38-1.41 (m, 11H), 0.92 (s, 6H)。

[3790] 实施例127

[3791] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3792] 通过在实施例1B中用实施例126C代替实施例1A来制备标题化合物。

[3793] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.10-3.13 (m, 2H), 2.91-3.00 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 1.96-2.02 (m, 4H), 1.77-1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3794] 实施例128

[3795] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基)环己基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺实施例128A

[3796] 4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[3797] 通过在实施例39A中用哌嗪-1-甲酸叔丁酯代替吗啉、且用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4-氧代环己基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3798] 实施例128B

[3799] 1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪二盐酸化物

[3800] 向实施例128A (3.92g) 的醚溶液中加入HCl (25ml, 在醚中为2M), 将反应混合物在室温搅拌16小时。将固体产物滤出, 干燥, 在不进行进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[3801] 实施例128C

[3802] 反式-4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)环己基氨基甲酸叔丁酯

[3803] 通过在实施例39A中用实施例128B代替吗啉来制备标题化合物。

[3804] 实施例128D

[3805] 反式-4-(4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)环己胺三(2,2,2-三氟乙酸盐)

[3806] 通过在实施例39B中用实施例128C代替实施例39A来制备标题化合物。

[3807] 实施例128E

[3808] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[3-硝基-4-{[4-(4-四氢-2H-吡喃-4-基哌嗪-1-基)环己基]氨基}苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3809] 通过在实施例100C中用实施例128D代替实施例100B来制备标题化合物。

[3810] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.28-9.32 (m, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.34-8.39 (m, 2H), 8.10-8.14 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (t, 1H), 6.73-6.77 (m, 1H), 6.52-6.55 (m, 1H), 6.49-6.52 (m, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.62 (s, 8H), 2.24-2.29 (m, 3H), 2.10-2.16 (m, 5H), 2.05 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.70 (d, 2H), 1.57 (td, 2H), 1.34-1.43 (m, 4H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3811] 实施例129

[3812] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基]甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺实施例129A

[3813] (1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲醇

[3814] 将哌啶-4-基甲醇 (0.250g)、三乙酰氧基硼氢化钠 (0.690g) 和1,3-二氟丙-2-酮 (0.245g) 在二氯甲烷中的悬浮液一起搅拌。搅拌过夜后, 将反应注入到 NaHCO_3 饱和水溶液

(10mL)中,搅拌15分钟。用二氯甲烷(3x25mL)萃取该反应,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。通过用0.75%至3%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离(GraceResolv12g),得到标题化合物。

[3815] 实施例129B

[3816] 4-((1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3817] 向(1-(1,3-二氟丙-2-基)哌啶-4-基)甲醇(0.068g)的四氢呋喃(1mL)溶液中加入氢化钠(0.056g),将该反应在室温搅拌30分钟。一次性加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(0.077g),继续搅拌1小时。将该反应注入到水(20mL)中,用二氯甲烷萃取。将水层调节至pH~8,并用二氯甲烷(50mL)萃取。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[3818] 实施例129C

[3819] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3820] 通过在实施例1G中用实施例129B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[3821] ^1H NMR(300mHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.67(s,1H),11.47-10.98(m,1H),8.33(d,1H),8.03(d,2H),7.50(dd,3H),7.36(t,3H),7.04(d,2H),6.67(d,1H),6.39(dd,1H),6.20(s,1H),4.62(dd,4H),4.06(d,2H),3.18-2.71(m,11H),2.20(d,6H),1.96(s,2H),1.73(d,3H),1.35(d,4H),0.92(s,6H)。

[3822] 实施例130

[3823] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3824] 实施例130A

[3825] (R)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[3826] 通过在实施例1A中用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3827] 实施例130B

[3828] (R)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-胺

[3829] 将实施例130A(550mg)的二氯甲烷(25mL)溶液在氮气下、在冰浴中冷却。加入2,2,2-三氟乙酸(8.333mL),将该搅拌2小时。通过浓缩和高真空干燥来得到产物。

[3830] 实施例130C

[3831] (R)-3-硝基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺

[3832] 通过在实施例1F中用实施例130B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3833] 实施例130D

[3834] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3835] 向实施例3J (90mg)、实施例130C (64.2mg)、三乙胺 (0.077ml)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (38.5mg) 在二氯甲烷 (5ml) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.5ml) 的混合物中而成的溶液中加入N¹-((乙亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙-1,3-二胺、盐酸 (60.4mg), 将该混合物搅拌18小时。在高度真空下将其浓缩, 用乙酸铵缓冲液/乙腈通过反相色谱法将该粗品进行纯化。

[3836] ¹H NMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.35 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.73-2.80 (m, 4H), 2.68-2.72 (m, 1H), 2.36 (q, 1H), 2.11-2.30 (m, 9H), 1.97 (m, 2H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.48-1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3837] 实施例131

[3838] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3839] 实施例131A

[3840] (3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[3841] 通过在实施例1A中用2,2-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[3842] 实施例131B

[3843] (3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-胺

[3844] 通过在实施例130B中用实施例131A代替实施例130A来制备标题化合物。

[3845] 实施例131C

[3846] 4-((3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3847] 通过在实施例1F中用实施例131B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[3848] 实施例131D

[3849] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3850] 通过在实施例130D中用实施例131C代替实施例130C来制备标题化合物。

[3851] ¹H NMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.32-1.49 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[3852] 实施例132

[3853] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3854] 实施例132A

- [3855] (S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯
- [3856] 通过在实施例1A中用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。
- [3857] 实施例132B
- [3858] (S)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-胺
- [3859] 通过在实施例130B中用实施例132A代替实施例130A来制备标题化合物。
- [3860] 实施例132C
- [3861] (S)-3-硝基-4-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺
- [3862] 通过在实施例1F中用实施例132B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [3863] 实施例132D
- [3864] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基]磺酰基})-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [3865] 通过在实施例130D中用实施例132C代替实施例130C来制备标题化合物。
- [3866] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.04 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.98 (d, 2H), 3.36 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.68-2.80 (m, 5H), 2.36 (m, 1H), 2.09-2.29 (m, 9H), 1.97 (s, 2H), 1.62-1.72 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [3867] 实施例133
- [3868] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基})-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [3869] 实施例133A
- [3870] (3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯
- [3871] 通过在实施例1A中用2,2-二甲基二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。
- [3872] 实施例133B
- [3873] (3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-胺
- [3874] 通过在实施例130B中用实施例133A代替实施例130A来制备标题化合物。
- [3875] 实施例133C
- [3876] 4-(3S)-(1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [3877] 通过在实施例1F中用实施例133B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [3878] 实施例133D
- [3879] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{[(3S)-1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基})-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [3880] 通过在实施例130D中用实施例133C代替实施例130C来制备标题化合物。

[3881] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (d, 1H), 9.28 (m, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.08 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.71-2.82 (m, 5H), 2.37-2.44 (m, 2H), 2.19-2.29 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.66 (m, 2H), 1.33-1.48 (m, 4H), 1.28 (d, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[3882] 实施例134

[3883] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-甲基吗啉-2-基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3884] 实施例134A

[3885] 4-(吗啉-2-基甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3886] 将实施例113A (0.8g) 的二氯甲烷 (10mL) 和三氟乙酸 (10mL) 溶液在室温搅拌2小时。将溶剂蒸发, 将残余物用二乙醚磨碎。将得到的固体溶解在5%碳酸钠水溶液 (20mL) 中。将该溶液浓缩至干燥, 将所得固体用10%甲醇的二氯甲烷溶液磨碎几次。蒸发有机溶剂, 得到标题化合物。

[3887] 实施例134B

[3888] 4-((4-甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3889] 向实施例134A (158mg) 的无水N,N-二甲基甲酰胺 (4mL) 溶液中加入碳酸钠 (64mg) 和甲基碘 (78mg)。在室温搅拌过夜后, 将该混合物蒸发至干燥。然后将粗产物吸附到硅胶 (6g) 上, 并在硅胶柱上用10%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱来进行纯化, 得到标题化合物。

[3890] 实施例134C

[3891] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-甲基吗啉-2-基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3892] 通过在实施例130D中用实施例134B代替实施例130C来制备标题化合物。

[3893] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 2.49 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.14 (m, 4H), 2.03 (dt, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3894] 实施例135

[3895] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3896] 实施例135A

[3897] 4-((4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3898] 通过在实施例134B中用2-甲氧基乙基溴化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[3899] 实施例135B

[3900] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-

({[4-(2-甲氧基乙基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3901] 通过在实施例130D中用实施例135A代替实施例130C来制备标题化合物。

[3902] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.70 (dt, 1H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.27-2.07 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3903] 实施例136

[3904] N-[4- {[(4-乙酰基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基] 磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3905] 实施例136A

[3906] 4-((4-乙酰基吗啉-2-基) 甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3907] 通过在实施例134B中用乙酸酐代替甲基碘来制备标题化合物。

[3908] 实施例136B

[3909] N-[4- {[(4-乙酰基吗啉-2-基) 甲基] 氨基} -3-硝基苯基] 磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3910] 通过在实施例130D中用实施例136A代替实施例130C来制备标题化合物。

[3911] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.73 (dd, 1H), 3.93-3.65 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.12 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.57 (t, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.27-2.07 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3912] 实施例137

[3913] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[4-{[反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基] 甲氧基} -3-硝基苯基] 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[3914] 实施例137A

[3915] 4-氟丁-2-烯酸乙酯

[3916] 将在 CH_2Cl_2 (200mL) 中的2-氟乙酸乙酯 (21.0g) 于 -78°C 通过在45分钟内滴加1.0M二异丁基氢化铝的 CH_2Cl_2 (200mL) 溶液进行处理, 保持内部温度在 -70°C 之下。在 -78°C 持续搅拌30分钟, 然后将(乙氧甲酰基亚甲基) 三苯基膦 (70.0g) 一次全部加入。使反应混合物缓慢达到室温, 同时搅拌一夜。然后用甲醇猝灭, 进行过滤和浓缩, 得到作为异构体的混合物的产物 (E/Z=3:1)。

[3917] 实施例137B

[3918] 反式-1-苄基-4-(氟甲基) 吡咯烷-3-甲酸乙酯

[3919] 将N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲硅烷基) 甲基) 甲胺 (4.5g) 和实施例137A

(2.5g) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混合物冷却至 $^{\circ}\text{C}$, 逐滴加入三氟乙酸 (0.15mL) 进行处理, 在 0°C 搅拌4小时, 用饱和 Na_2CO_3 水溶液中中和。将该混合物注入到分离漏斗中, 分离层。用水和盐水洗涤有机层, 干燥 (MgSO_4), 进行过滤、浓缩, 在硅胶上用0-20% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离, 得到产物的顺式和反式异构体这两者。仅将反式非对映异构体继续用于下面的步骤。

[3920] 实施例137C

[3921] 反式-4-(氟甲基)吡咯烷-3-甲酸乙酯

[3922] 将乙醇 (9mL) 中的实施例137B (0.83g) 用10% Pd/C (0.208g) 和甲酸铵 (1.97g) 处理, 回流1.5 小时, 进行浓缩并溶解在二氯甲烷中, 通过一块用二氯甲烷冲洗的硅藻土进行过滤, 并进行浓缩, 得到产物。

[3923] 实施例137D

[3924] 反式-1-苄基3-乙基4-(氟甲基)吡咯烷-1,3-二甲酸酯

[3925] 将在二噁烷 (4mL) 和水 (4mL) 中的实施例137C (0.44g) 于 0°C 依次用 Na_2CO_3 (0.89g) 和氯甲酸苄酯 (0.48mL) 进行处理。将反应混合物在 0°C 搅拌3小时, 然后在1.5小时内缓慢加热至室温。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 进行干燥 (MgSO_4)、过滤, 浓缩, 并在硅胶上用10-25% 乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离, 得到产物。

[3926] 实施例137E

[3927] 反式-1-(苄氧基羰基)-4-(氟甲基)吡咯烷-3-甲酸

[3928] 通过在实施例15H中用实施例137D代替实施例15G来制备标题化合物。

[3929] 实施例137F

[3930] 反式-3-(氟甲基)-4-(羟甲基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯

[3931] 将在四氢呋喃 (10mL) 中的实施例137E (0.563g) 于 0°C 通过滴加1m 硼烷的四氢呋喃 (4mL) 溶液进行处理, 搅拌3小时, 然后用饱和 NH_4Cl 水溶液缓慢猝灭。用乙酸乙酯稀释反应混合物, 用水和盐水洗涤, 进行干燥 (MgSO_4)、过滤和浓缩, 得到产物。

[3932] 实施例137G

[3933] 反式-3-(氟甲基)-4-((2-硝基-4-氨基磺酰苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸苄基酯

[3934] 通过在实施例24A中用实施例137F代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[3935] 实施例137H

[3936] 反式-4-((4-(氟甲基)吡咯烷-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3937] 将乙酸 (2.5ml) 中的实施例137G (0.232g) 在环境温度下用氢溴酸 (在乙酸中为33wt%) (0.875 mL) 处理, 搅拌1小时并进行浓缩。使用 MEGA BE-SCX 柱, 并以 1:1 CH_2Cl_2 /甲醇作为对于氢溴酸和乙酸的洗脱液而使产物成为游离碱。用10% (7M氨/甲醇) 的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液将产物从柱子上释放。

[3938] 实施例137I

[3939] 反式-4-((4-(氟甲基)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[3940] 通过在实施例1A中用实施例137H代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[3941] 实施例137J

[3942] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[反式-4-(氟甲基)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3943] 通过在实施例11D中用实施例137I代替实施例11B来制备标题化合物。

[3944] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.03 (m, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.37 (m, 3H), 7.04 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.45 (m, 6H), 4.21 (d, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.72 (m, 5H), 2.31 (m, 9H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3945] 实施例138

[3946] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3947] 实施例138A

[3948] (4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基甲烷磺酸酯

[3949] 将实施例37C (1.4g)、甲磺酰氯 (1.054mL)、三乙胺 (2.99mL) 和4-二甲基氨基吡啶 (0.051g) 在二氯甲烷 (20mL) 中的混合物于0°C时搅拌2小时, 浓缩并在硅胶, 用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到产物。

[3950] 实施例138B

[3951] 2-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)异吲哚啉-1,3-二酮

[3952] 将实施例138A (1.8g) 和邻苯二甲酰亚胺钾 (2.356g) 在N,N-二甲基甲酰胺 (30mL) 中的混合物于150°C加热一夜, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 干燥 (MgSO_4), 进行过滤、浓缩, 并在硅胶上用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱进行色谱分离, 得到产物。

[3953] 实施例138C

[3954] (4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺

[3955] 将实施例138B (1.4g) 和胼 (1.548mL) 在甲醇 (40mL) 中的混合物于70°C加热一夜, 冷却至室温, 用二氯甲烷 (200mL) 打浆并通过过滤除去固体。浓缩滤液并在硅胶上用100:5:1乙酸乙酯/甲醇/ NH_4OH 洗脱, 得到产物。

[3956] 实施例138D

[3957] 4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[3958] 将4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (0.44g)、实施例138C (0.266g) 和三乙胺 (1.11mL) 在四氢呋喃 (10 mL) 中的混合物于70°C加热一夜, 用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 进行干燥 (MgSO_4)、过滤和浓缩, 并在硅胶上用50%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱进行色谱分离, 得到产物。

[3959] 实施例138E

[3960] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3961] 通过在实施例11D中用实施例138D代替实施例11B来制备标题化合物。

[3962] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.70-3.77 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H), 1.76-1.84 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[3963] 实施例139

[3964] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3965] 实施例139A

[3966] 4-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[3967] 通过在实施例53B中用4-氨基-哌啶-1-甲酸叔丁基酯代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3968] 实施例139B

[3969] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌啶-4-基氨基)苯磺酰)苯甲酰胺

[3970] 向实施例139A (960mg) 的二氯甲烷 (10mL) 冷却溶液 (0°C) 中逐滴加入三氟乙酸 (5mL)。将混合物在该温度下搅拌3小时。然后将混合物在真空下浓缩,并将残余物溶于二氯甲烷 (200mL) 中,用NaHCO₃水溶液和盐水洗涤。在用Na₂SO₄干燥后,将该混合物过滤,将溶剂从滤液中蒸发,得到标题化合物。

[3971] 实施例139C

[3972] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3973] 向实施例139B (120mg) 的四氢呋喃 (3mL) 和乙酸 (1mL) 溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮 (50.8mg) 和MP-氰基硼氢化合物 (2.15mmol/g, 150mg)。将该混合物在室温下搅拌一夜。浓缩滤液,并将残余物加载在硅胶芯子上,用5-10%NH₃的7N甲醇溶液/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物。

[3974] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (t, 2H), 3.66 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.12 (m, 11H), 1.61 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (m, 6H)。

[3975] 实施例140

[3976] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3977] 通过在实施例139C中用环丁酮代替氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[3978] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.97 (d,

1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.02 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.74 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.15 (m, 15H), 1.67 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[3979] 实施例141

[3980] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,2-二甲基四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3981] 通过在实施例139C中用2,2-二甲基四氢吡喃-4-酮代替氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[3982] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.15 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.65 (m, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.56 (d, 3H), 3.89 (m, 3H), 3.67 (m, 6H), 3.45 (m, 2H), 3.04 (m, 3H), 2.75 (m, 3H), 2.14 (m, 3H), 1.71 (m, 5H), 1.16 (s, 9H)。

[3983] 实施例142

[3984] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3985] 实施例142A

[3986] (S)-叔丁基1-环丙基吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[3987] 将(S)-叔丁基吡咯烷-3-基氨基甲酸酯(415mg)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(1.8mL)和分子筛(500mg)混合于甲醇中(4.5mL)。加入乙酸(1.3mL),接着加入氰基硼氢化钠(420 mg)。所得混合物加热至回流保持4小时。滤出不可溶物质,并用6M NaOH水溶液使反应达到pH为14的碱性。将溶液用二乙醚萃取3次,并用 MgSO_4 干燥合并的萃取物,进行过滤和浓缩,得到油状物,其通过快速层析纯化,首先用100%二氯甲烷洗脱,接着用5%甲醇/二氯甲烷和10%甲醇/二氯甲烷洗脱。

[3988] 实施例142B

[3989] (S)-1-环丙基吡咯烷-3-胺

[3990] 通过在实施例1B中用实施例142A代替实施例1A来制备标题化合物。

[3991] 实施例142C

[3992] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3993] 通过在实施例53B中用实施例142B代替乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[3994] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.51 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (br s, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 4.19 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.78 (br s, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H)。

[3995] 实施例143

[3996] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基]氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[3997] 通过在实施例139C中用3-氧代四氢呋喃代替氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[3998] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.29 (m, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.09 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.05 (m, 8H), 1.68 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[3999] 实施例144

[4000] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4001] 实施例144A

[4002] (R)-1-环丙基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯

[4003] 通过在实施例142A中用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯代替(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁基酯来制备标题化合物。

[4004] 实施例144B

[4005] (R)-1-环丙基吡咯烷-3-胺

[4006] 通过在实施例1B用实施例144A代替实施例1A来制备标题化合物。

[4007] 实施例144C

[4008] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-环丙基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4009] 通过在实施例53B中用实施例144B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4010] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.53 (d, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (m, 1H), 3.00 (m, 5H), 2.74 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.74 (br s, 1H), 1.66 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.39 (m, 4H)。

[4011] 实施例145

[4012] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-({[(3S)-1-四氢-2H-吡喃-4-基]吡咯烷-3-基]甲基)氨基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4013] 实施例145A

[4014] (S)-(1-(四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[4015] 通过在实施例1中用(R)-吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4016] 实施例145B

- [4017] (S) - (1 - (四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)甲胺
- [4018] 通过在实施例1B中用实施例145A代替实施例1A来制备标题化合物。
- [4019] 实施例145C
- [4020] (S) - 2 - (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) - 4 - (4 - ((2 - (4-氯苯基) - 4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基) - N - (3-硝基-4 - ((1 - (四氢-2H-吡喃-4-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺
- [4021] 通过在实施例53B中用实施例145B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。
- [4022] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.61 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.37 (br s, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.38 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.02 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 2.05 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4023] 实施例146
- [4024] 4 - (4 - {[2 - (4-氯苯基) - 4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) - N - ({4 - [(3-羟基-2,2-二甲基丙基)氨基] - 3-硝基苯基}磺酰基) - 2 - (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4025] 通过在实施例120B中用3-氨基-2,2-二甲基丙-1-醇代替实施例120A来制备标题化合物。
- [4026] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.35 (s, 1H), 8.96 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.46-7.56 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.29 (d, 1H), 3.24 (d, 1H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (d, 12H)。
- [4027] 实施例147
- [4028] 4 - (4 - {[2 - (4-氯苯基) - 4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) - N - {[4 - ({[1 - (甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基}氨基) - 3-硝基苯基}磺酰基) - 2 - (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4029] 实施例147A
- [4030] 叔丁基(1 - (甲基磺酰基)哌啶-3-基)甲基氨基甲酸酯
- [4031] 将哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg)溶解在无水二氯甲烷(10mL)中,并加入甲磺酰氯(0.181mL),接着加入三乙胺(1.3mL)。将该反应混合物在室温搅拌一夜。在真空下除去有机溶剂。将该残余物通过在硅胶上用0-70%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。
- [4032] 实施例147B
- [4033] (1 - (甲基磺酰基)哌啶-3-基)甲胺
- [4034] 将实施例147A(400mg)悬浮在4N HCl/二噁烷(10mL)中,接着加入无水甲醇(1mL)。将清澈的溶液在室温搅拌2小时。在真空下除去有机溶剂。将固体残余物在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [4035] 实施例147C
- [4036] 4 - (4 - {[2 - (4-氯苯基) - 4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基) - N - {[4 -

({[1-(甲基磺酰基)哌啶-3-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4037] 将实施例53A (50mg)、实施例147B (26mg) 和三乙胺 (0.088mL) 溶解在无水二噁烷 (1mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.2mL) 中。将反应瓶在Biotage创造的微波反应器中于130℃加热25分钟。在真空下除去溶剂。将该残余物通过在C18柱上使用了20-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液的梯度的反相HPLC进行纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷 (6mL) 中,用50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层,并浓缩,得到标题化合物。

[4038] ¹H NMR (400MHz, 二甲亚砜-d₆) δ11.65 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.75 (m, 2H), 2.75 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 3H), 1.76 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4039] 实施例148

[4040] N-[4- {[(1-乙酰基哌啶-3-基) 甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4041] 实施例148A

[4042] (1-乙酰基哌啶-3-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[4043] 通过在实施例147中用乙酰氯代替甲磺酰氯来制备标题化合物。

[4044] 实施例148B

[4045] 1-(3-(氨基甲基)哌啶-1-基) 乙酮

[4046] 通过在实施例147B中用实施例148A代替实施例147A来制备标题化合物。

[4047] 实施例148C

[4048] N-[4- {[(1-乙酰基哌啶-3-基) 甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4049] 通过在实施例147C中用实施例148B代替实施例147B来制备标题化合物。

[4050] ¹H NMR (400MHz, 二甲亚砜-d₆) δ11.67 (s, 1H), 8.56 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.80 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4051] 实施例149

[4052] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[4- {[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4053] 实施例149A

[4054] (R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[4055] 通过在实施例147A中用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4056] 实施例149B

[4057] (R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-胺

[4058] 通过在实施例147B中用实施例149A代替实施例147A来制备标题化合物。

[4059] 实施例149C

[4060] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4061] 通过在实施例147C中用实施例149B代替实施例147B来制备标题化合物。

[4062] $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 3H), 3.06 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.76 (m, 2H), 2.27 (m, 8H), 1.93 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4063] 实施例150

[4064] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4065] 实施例150A

[4066] 2-羟基-3,3-二甲基环己-1-烯甲酸乙酯

[4067] 向500mL圆底烧瓶中加入在醚(200mL)中的二异丙基胺(3.5mL)。冷却至-30°C后,缓慢加入丁基锂(16mL)(己烷中为1.6M)。搅拌30分钟后,将其温度冷却至-5°C。缓慢加入2,2-二甲基环己酮(3g)。将混合物加热至0°C并搅拌1小时。冷却至-5°C,加入六甲基磷酰胺(8 mL)和氰基甲酸乙酯(2.5mL)。在-5°C搅拌20分钟,加热至室温,将反应搅拌1小时。将混合物注入到冷水中,分离层。用醚(3x20mL)萃取水层。用 NH_4Cl 饱和水溶液(3x20mL)洗涤合并的有机层。在用 Na_2SO_4 干燥后,将混合物过滤,浓缩滤液。将该粗产物通过在硅土上使用了0-10%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4068] 实施例150B

[4069] 3,3-二甲基-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸乙酯

[4070] 通过在实施例101B中用实施例150A代替实施例101A来制备标题化合物。

[4071] 实施例150C

[4072] 2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯甲酸乙酯

[4073] 通过在实施例101C中用实施例150B代替实施例101B来制备标题化合物。

[4074] 实施例150D

[4075] (2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯基)甲醇

[4076] 在200mL圆底烧瓶中,在醚(20mL)中加入实施例150C(0.97g)和硼氢化锂(0.47g),形成悬浮液。缓慢加入甲醇(2.2mL)。将混合物回流一夜。然后冷却该反应,加入甲醇以猝灭反应。然后加入1N HCl水溶液,直至 $\text{pH}<7$,使用醚(3x30mL)来萃取产物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,进行过滤和浓缩。将该粗产物通过在硅土上使用了0-25%乙酸乙酯的己烷溶液的

快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4077] 实施例150E

[4078] 2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯甲醛

[4079] 向100mL圆底烧瓶中加入在二氯甲烷(10mL)中的实施例150D(0.3g)和戴斯-马丁氧化剂(0.6g),形成悬浮液。将混合物在室温搅拌一夜。过滤后,将混合物用NaHCO₃饱和水溶液(2x20mL)洗涤,并用Na₂SO₄干燥,进行过滤和浓缩。将该粗产物通过在硅土上使用了0-25%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4080] 实施例150F

[4081] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[4082] 通过在实施例1A中用实施例150E代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例15F代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4083] 实施例150G

[4084] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[4085] 通过在实施例101F中用实施例150F代替实施例101E来制备标题化合物。

[4086] 实施例150H

[4087] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-3,3-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4088] 通过在实施例11D中用实施例150G代替实施例3J、且用实施例1F代替实施例11B来制备标题化合物。

[4089] ¹HNMR(500MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.50(s,1H),8.36(m,1H),8.32(m,1H),7.91(d,1H),7.59(m,2H),7.40(t,1H),7.35(d,2H),7.25(m,1H),6.94(d,2H),6.79(d,1H),6.60(m,1H),6.29(m,1H),6.24(d,1H),3.83(m,2H),3.25(m,4H),2.98(m,4H),2.42(s,2H),2.14(m,6H),1.60(m,6H),1.25(m,3H),0.86(s,6H)。

[4090] 实施例151

[4091] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4092] 实施例151A

[4093] 1-(1,3-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-胺

[4094] 向氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(0.256g)和1,3-二氟丙-2-酮(0.154g)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.473g),将该反应在室温下搅拌。16小时后,用NaHCO₃饱和溶液(10mL)猝灭反应,并萃取到二氯甲烷(25mL)中。干燥有机层并浓缩。通过用0.5%至3.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离(GraceResolv12g),接着用HCl(在二噁烷中为4.0M,3mL)和甲醇(0.5mL)处理2小时,浓缩后得到标题化合物。

[4095] 实施例151B

[4096] 4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4097] 向4-氯-3-硝基苯磺酰胺(0.225g)和1-(1,3-二氟丙-2-基)氮杂环丁烷-3-胺(0.193g)在二噁烷(5mL)中的悬浮液中加入二异丙基胺(0.832mL)。将反应进行超声处理,然后加热至100℃。搅拌过夜后,将该反应浓缩,并加载在硅胶(GraceResolv12g)上,用0.5%至3.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,得到标题化合物。

[4098] 实施例151C

[4099] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4100] 通过在实施例1G中用实施例151B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4101] ^1H NMR(300MHz,二甲亚砜- d_6) δ 11.66(s,1H),11.54-11.28(m,1H),8.54(d,1H),8.45(s,1H),8.01(d,1H),7.82(d,1H),7.48(d,3H),7.34(d,2H),7.04(d,2H),6.90(d,1H),6.67(d,1H),6.37(s,1H),6.20(s,1H),4.64-4.23(m,6H),3.81(s,2H),3.08(s,4H),2.75(s,3H),2.15(s,7H),1.95(s,2H),1.38(s,2H),0.92(s,6H)。

[4102] 实施例152

[4103] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4104] 实施例152A

[4105] (1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[4106] 通过在实施例147A中用吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4107] 实施例152B

[4108] (1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基)甲胺

[4109] 通过在实施例147B中用实施例152A代替实施例147A来制备标题化合物。

[4110] 实施例152C

[4111] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({1-(甲基磺酰基)吡咯烷-3-基}甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4112] 通过在实施例147C中用实施例152B代替实施例147B来制备标题化合物。

[4113] ^1H NMR(400MHz,二甲亚砜- d_6) δ 11.60(s,1H),8.49(m,2H),7.99(s,1H),7.73(m,1H),7.53(d,1H),7.47(s,1H),7.42(m,1H),7.34(d,2H),7.04(m,3H),6.65(m,1H),6.35(s,1H),6.22(s,1H),3.41(m,4H),3.22(m,2H),3.03(m,4H),2.89(s,3H),2.73(m,2H),2.59(m,1H),2.17(m,6H),2.00(m,4H),1.68(m,1H),1.38(t,2H),0.92(s,6H)。

[4114] 实施例153

[4115] N-[(4-{{(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基]-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4116] 实施例153A

- [4117] (1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯
- [4118] 通过在实施例147A中用吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯、且用乙酰氯代替甲磺酰氯来制备标题化合物。
- [4119] 实施例153B
- [4120] 1-(3-(氨基甲基)吡咯烷-1-基)乙酮
- [4121] 通过在实施例147B中用实施例153A代替实施例147A来制备标题化合物。
- [4122] 实施例153C
- [4123] N-[4-{[(1-乙酰基吡咯烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4124] 通过在实施例147C中用实施例153B代替实施例147B来制备标题化合物。
- [4125] ^1H NMR (400MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (t, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.42 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.23 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.93 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。
- [4126] 实施例154
- [4127] N-[4-{[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4128] 实施例154A
- [4129] (R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯
- [4130] 通过在实施例147A中用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌啶-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯、且用乙酰氯代替甲磺酰氯来制备标题化合物。
- [4131] 实施例154B
- [4132] (R)-1-(3-氨基吡咯烷-1-基)乙酮
- [4133] 通过在实施例147B中用实施例154A代替实施例147A来制备标题化合物。
- [4134] 实施例154C
- [4135] N-[4-{[(3R)-1-乙酰基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4136] 通过在实施例147中用实施例154B代替实施例147B来制备标题化合物。
- [4137] ^1H NMR (400MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.19 (m, 9H), 1.96 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4138] 实施例155
- [4139] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[3-甲氧基-2,2-二甲基丙基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4140] 通过在实施例120B中用3-甲氧基-2,2-二甲基丙-1-胺代替实施例120A来制备标题化合物。

[4141] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.32 (s, 1H), 8.92 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.36-6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25-3.30 (m, 5H), 3.19 (s, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[4142] 实施例156

[4143] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4144] 实施例156A

[4145] 4-(((1R,3R)-3-羟基环戊基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4146] 通过在实施例1F中用(1R,3R)-3-羟基环戊基)甲胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4147] 实施例156B

[4148] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4149] 通过在实施例130D中用实施例156A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4150] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

[4151] 实施例157

[4152] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4153] 实施例157A

[4154] 4-(((1S,3S)-3-羟基环戊基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4155] 通过在实施例1F中用(1S,3S)-3-羟基环戊基)甲胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4156] 实施例157B

[4157] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4158] 通过在实施例130D中用实施例157A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4159] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd,

1H), 6.55 (s, 1H), 6.49 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.19 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.20-2.07 (m, 6H), 2.00 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 1.34 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

[4160] 实施例158

[4161] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4162] 实施例158A

[4163] 4-(((1S,3R)-3-羟基环戊基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4164] 通过在实施例1F中用(1S,3R)-3-羟基环戊基)甲胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4165] 实施例158B

[4166] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1S,3R)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4167] 通过在实施例130D中用实施例158A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4168] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.94 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.98 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4169] 实施例159

[4170] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4171] 实施例159A

[4172] 4-(((1R,3S)-3-羟基环戊基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4173] 通过在实施例1F中用(1R,3S)-3-羟基环戊基)甲胺代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4174] 实施例159B

[4175] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(1R,3S)-3-羟基环戊基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4176] 通过在实施例130D中用实施例158A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4177] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.02 (s, 1H), 9.28 (d, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.74 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.34 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 3H), 2.19-2.10 (m, 5H), 1.97 (m, 3H), 1.85-1.66 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4178] 实施例160

[4179] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝

基-4- {[(3S) -2-氧代哌啶-3-基]氨基} 苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4180] 通过在实施例53B中用(S)-3-氨基哌啶-2-酮代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4181] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (brs, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.41 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.35-2.09 (m, 8H), 1.96 (brs, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4182] 实施例161

[4183] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4184] 实施例161A

[4185] 3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氮磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁基酯

[4186] 将在二噁烷(3mL)中的实施例82(305mg)、3-(氨基甲基)氮杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯(86mg)和二异丙胺(0.202mL)加热至110°C。搅拌过夜后,浓缩该反应。用0.5%至3%甲醇/二氯甲烷(流速为36ml/min)的梯度洗脱进行硅胶色谱分离(Reveleris, 12g),得到标题化合物。

[4187] 实施例161B

[4188] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(氮杂环丁烷-3-基甲基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[4189] 向实施例161A(0.257g)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入三氟乙酸(0.211mL),30分钟后再次加入0.2ml三氟乙酸。3小时后,浓缩该反应,得到标题化合物。

[4190] 实施例161C

[4191] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4192] 将实施例161B(0.118g)、三乙酰氧基硼氢化钠(0.035g)和1,3-二氟丙-2-酮(0.012g)一起在二氯甲烷(1mL)中搅拌过夜。用 NaHCO_3 饱和水溶液(10mL)猝灭反应,并萃取到二氯甲烷(30mL)中。将有机层干燥,并进行浓缩。通过用30分钟内0.5%至3.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱(流速=36ml/min)进行硅胶色谱分离(Reveleris 12g),得到标题化合物。

[4193] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.47-11.21 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54-7.45 (m, 3H), 7.33 (s, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.43 (dt, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.12 (m, 6H),

2.74 (m, 3H), 2.17 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4194] 实施例162

[4195] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基氮杂环丁烷-3-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4196] 通过在实施例161C中用氧杂环丁烷-3-酮代替1,3-二氟丙-2-酮来制备标题化合物。

[4197] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.51-11.03 (m, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.43-4.35 (m, 2H), 3.82 (s, 1H), 3.59 (t, 2H), 3.44 (t, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4198] 实施例163

[4199] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4200] 实施例163A

[4201] 4-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4202] 通过在实施例53B中用4-(氨基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4203] 实施例163B

[4204] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌啶-4-基甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4205] 通过在实施例1B用实施例163A代替实施例1A来制备标题化合物。

[4206] 实施例163C

[4207] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基哌啶-4-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4208] 通过在实施例161C中用实施例163B代替实施例161B、且用氧杂环丁烷-3-酮代替1,3-二氟丙-2-酮来制备标题化合物。

[4209] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.46 (t, 2H), 3.52 (br s, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (d, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (m, 3H), 1.72 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4210] 实施例164

[4211] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-

{[(1-环丙基哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4212] 通过在实施例142A中用实施例163B代替(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4213] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 11.62 (br s, 1H), 8.50 (m, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.94 (m, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.28 (m, 3H), 3.04 (m, 5H), 2.72 (s, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.64 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.16 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.68 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.18 (m, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.35 (m, 3H)。

[4214] 实施例165

[4215] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4216] 实施例165A

[4217] 4-((4-(2-氟乙基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4218] 通过在实施例134B中用2-氟乙基溴化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[4219] 实施例165B

[4220] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(2-氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4221] 通过在实施例130D中用实施例165A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4222] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 4.63, 4.51 (dt, 2H), 3.95-3.85 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H), 3.43-3.37 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.92 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.17-2.08 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4223] 实施例166

[4224] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4225] 实施例166A

[4226] 4-((4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4227] 通过在实施例134B中用2,2-二氟乙基溴化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[4228] 实施例166B

[4229] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4230] 通过在实施例130D中用实施例166A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4231] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H),

8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.31, 6.20, 6.09 (tt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.67 (dt, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (d, 1H), 2.82-2.75 (m, 4H), 2.69 (d, 1H), 2.33 (dt, 1H), 2.27-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4232] 实施例167

[4233] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4234] 实施例167A

[4235] 4-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4236] 通过在实施1A中用实施例173A代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氮杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4237] 实施例167B

[4238] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4239] 通过在实施例11D中用实施例167A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4240] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.48 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.17 (m, 6H), 1.88 (m, 6H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4241] 实施例168

[4242] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基]吡咯烷-2-基}甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4243] 实施例168A

[4244] (S)-4,4-二氟吡咯烷-2-甲酸甲酯

[4245] 将 CH_2Cl_2 (1mL) 中的 (S)-1-叔丁基-2-甲基-4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯 (0.472g) 用三氟乙酸 (1.4mL) 处理, 在环境温度下搅拌4小时, 并浓缩。使用 MEGA BE-SCX 柱, 并以 1:1 CH_2Cl_2 /甲醇作为对于三氟乙酸的洗脱液而使产物成为游离碱。用 5% (7M 氨/甲醇) 的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液将产物从柱子上释放。

[4246] 实施例168B

[4247] (S)-4,4-二氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-甲酸甲酯

[4248] 通过在实施例1A中用实施例168A代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氮杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4249] 实施例168C

[4250] (S)-4,4-二氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-基)甲醇

[4251] 将四氢呋喃 (3mL) 中的实施例168B (0.180g) 依次用氯化钙 (0.245g) 的乙醇 (3mL) 溶液和 NaBH_4 (0.167g) 处理, 然后在环境温度下搅拌7小时。用饱和 NH_4Cl 水溶液猝灭该反

应,并用乙酸乙酯萃取。将合并的萃取物用盐水洗涤,进行干燥(MgSO₄)、过滤和浓缩,在硅胶上用50%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离,得到产物。

[4252] 实施例168D

[4253] (S)-4-((4,4-二氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4254] 通过在实施例24A中用实施例168C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[4255] 实施例168E

[4256] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(2S)-4,4-二氟-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4257] 通过在实施例11D中用实施例168D代替实施例11B来制备标题化合物。

[4258] ¹H NMR(300MHz,二甲亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),8.38(s,1H),8.06(m,2H),7.49(m,4H),7.35(d,2H),7.05(d,2H),6.68(dd,1H),6.40(m,1H),6.21(s,1H),4.54(m,3H),4.43(t,1H),4.23(m,1H),4.12(m,2H),3.44(m,2H),3.12(m,7H),2.58(m,1H),2.29(m,7H),1.97(s,2H),1.40(t,2H),0.93(s,6H)。

[4259] 实施例169

[4260] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4261] 实施例169A

[4262] 3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基)磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[4263] 通过在实施例53B用3-(氨基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4264] 实施例169B

[4265] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(吗啉-3-基甲基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4266] 通过在实施例139B中用实施例169A代替实施例139A来制备标题化合物。

[4267] 实施例169C

[4268] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氢-2H-吡喃-4-基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4269] 通过在实施例139C中分别用实施例169B和四氢吡喃-4-酮代替实施例139B和氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[4270] ¹H NMR(300MHz,二甲亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),8.77(m,1H),8.57(d,1H),8.05(d,1H),7.84(dd,1H),7.52(m,3H),7.34(m,2H),7.03(m,3H),6.68(dd,1H),6.40(dd,1H),6.18(d,1H),3.86(m,2H),3.72(m,2H),3.11(m,6H),2.74(m,4H),2.20(m,6H),1.95(m,3H),

1.51 (m, 7H), 0.92 (s, 6H)。

[4271] 实施例170

[4272] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-环丁基吗啉-3-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4273] 通过在实施例139C中用实施例169B和环丁酮代替实施例139B和氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[4274] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.47 (m, 3H), 3.10 (m, 6H), 2.72 (m, 6H), 2.25 (m, 8H), 1.95 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4275] 实施例171

[4276] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-四氢呋喃-3-基吗啉-3-基)甲基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4277] 通过在实施例139C中分别用实施例169B和3-氧代四氢呋喃代替实施例139B和氧杂环丁烷-3-酮来制备标题化合物。

[4278] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.68 (m, 8H), 3.05 (m, 6H), 2.85 (m, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.25 (m, 6H), 1.91 (m, 3H), 1.37 (m, 3H), 0.95 (m, 6H)。

[4279] 实施例172

[4280] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4281] 通过在实施例1A中用实施例163B代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用1,3-二氟丙-2-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4282] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.63 (d, 2H), 4.53 (d, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.89 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.67 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[4283] 实施例173

[4284] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4285] 实施例173A

[4286] 4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4287] 通过在实施例1B中用实施例126B代替实施例1A来制备标题化合物。

[4288] 实施例173B

[4289] 4-((1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4290] 向甲醇(3mL)中的实施例173A(0.24g)中加入3Å分子筛(0.1g),接着依次加入乙酸(0.31 mL)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷(0.64mL)和氰基硼氢化钠(0.148g)。将反应在回流下加热一夜。冷却后,将反应混合物加载在硅胶柱上。干燥后,将柱子用100:2:0.2乙酸乙酯/甲醇/NH₄OH洗脱,得到标题化合物。

[4291] 实施例173C

[4292] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4293] 通过在实施例11D中用实施例173B代替实施例11B来制备标题化合物。

[4294] ¹HNMR(500MHz,二甲亚砜-d₆) δ11.65(s,1H),8.33(s,1H),8.01(m,2H),7.53(d,1H),7.48-7.49(m,2H),7.34-7.38(m,3H),7.04(d,2H),6.66(dd,1H),6.38(dd,1H),6.21(d,1H),4.32(d,2H),3.70-3.77(m,2H),3.07(s,4H),2.92(s,2H),2.80(s,2H),2.58(s,2H),2.25(s,4H),2.13-2.16(m,2H),1.38(t,2H),0.92(s,6H),0.40-0.49(m,4H)。

[4295] 实施例174

[4296] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4297] 在Biotage创造的微波反应器中,将实施例53A(120mg),(4-甲氧基苯基)甲胺(31mg)和N,N-二异丙基乙基胺(Hunig'sBase)(0.159mL)在二甲亚砜(2mL)中的悬浮液于150℃加热2小时。将反应混合物用甲醇(2mL)稀释,并用反相HPLC(C8,30%-100%CH₃CN/水/0.1%三氟乙酸)纯化。

[4298] ¹HNMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.07(s,1H),9.32(d,1H),9.17(t,1H),8.43(d,1H),8.28(dd,1H),8.08(d,1H),7.64-7.68(m,2H),7.44(d,2H),7.38(d,2H),7.07(d,2H),6.97-7.02(m,2H),6.90(d,1H),6.74(dd,1H),6.52(d,1H),6.49(dd,1H),4.55(d,2H),3.68(s,3H),3.03-3.09(m,4H),2.77(s,2H),2.26(t,2H),2.10-2.17(m,4H),1.97(s,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[4299] 实施例175

[4300] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(三氟甲氧基)苄基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4301] 通过在实施例174中用(3-三氟甲氧基苯基)甲胺代替(4-甲氧基苯基)甲胺来制备标题化合物。

[4302] ¹HNMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.06(s,1H),9.38(t,1H),9.31(d,1H),8.42(d,1H),8.28(dd,1H),8.08(d,1H),7.65(ddd,2H),7.41-7.46(m,3H),7.36-7.40(m,2H),7.07(d,2H),6.88(d,1H),6.74(dd,1H),6.52(d,1H),6.49(d,1H),4.73(d,2H),3.02-3.08(m,4H),2.77(s,2H),2.22-2.28(m,2H),2.09-2.16(m,4H),1.97(s,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[4303] 实施例176

[4304] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-甲氧基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4305] 通过在实施例174中用(3-甲氧基苄基)甲胺代替(4-甲氧基苄基)甲胺来制备标题化合物。

[4306] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.27-9.32 (m, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.64-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.32 (t, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.48-6.50 (m, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.03-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4307] 实施例177

[4308] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[4-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4309] 通过在实施例174中用(4-二氟甲氧基苄基)甲胺代替(4-甲氧基苄基)甲胺来制备标题化合物。

[4310] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.28 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.44 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.03-3.10 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.11-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4311] 实施例178

[4312] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-(1,4-二氧杂螺[4.5]dec-8-基氨基)-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4313] 通过在实施例53B中用1,4-二氧杂-螺[4.5]dec-8-基胺代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4314] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.89 (s, 4H), 3.78 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.28-2.11 (m, 6H), 2.00-1.88 (m, 4H), 1.75-1.57 (m, 4H), 1.54-1.35 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[4315] 实施例179

[4316] 反式-N-([4-{[4-(乙酰基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4317] 实施例179A

[4318] 叔丁基反式-4-乙酰氨基环己基氨基甲酸酯

[4319] 将(反式)-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯(1.500g)和三乙胺(2.93mL, 2.125g)加到二氯甲烷中,进行搅拌,直至(反式)-4-氨基环己基氨基甲酸叔丁酯完全溶解。缓慢加入

乙酰氯 (0.577g), 将该反应在室温搅拌16小时。除去溶剂, 并将残余物吸收至乙酸乙酯中, 用pH4 缓冲液洗涤, 用盐水洗涤, 并用无水硫酸钠干燥, 进行过滤。在真空下浓缩滤液。

[4320] 实施例179B

[4321] N-(反式-4-氨基环己基) 乙酰胺

[4322] 通过在实施例1B中用实施例179A代替实施例1A来制备标题化合物。

[4323] 实施例179C

[4324] 反式-N-[(4-{[4-(乙酰基氨基)环己基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4325] 通过在实施例53B中用实施例179B代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4326] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.67 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82-7.76 (m, 2H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.03-1.94 (m, 4H), 1.83 (d, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.55-1.24 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[4327] 实施例180

[4328] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4329] 实施例180A

[4330] (R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[4331] 向(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯(500mg)和1,1-二氟-2-碘代乙烷(618mg)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)溶液中加入N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.403ml), 将该混合物在70℃搅拌72小时。将该反应混合物浓缩, 并用甲醇/二氯甲烷在硅胶上纯化粗产物。

[4332] 实施例180B

[4333] (R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-胺

[4334] 向在二氯甲烷(3mL)和甲醇(4.0mL)混合物中溶解实施例180A(525mg)而成的溶液中加入二噁烷(5.24mL)中为4M的氯化氢, 将该反应搅拌1.5小时。浓缩该反应并将粗品吸收在二氯甲烷中, 使溶剂蒸发, 然后吸收到醚中, 使溶剂蒸发, 然后在高真空下干燥。

[4335] 实施例180C

[4336] (R)-4-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4337] 通过在实施例1F中用实施例180B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4338] 实施例180D

[4339] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4340] 通过在实施例130D中用实施例180C代替实施例130C来制备标题化合物。

[4341] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83-

2.95 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4342] 实施例181

[4343] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4344] 实施例181A

[4345] (S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[4346] 通过在实施例180A中用1-氟-2-碘代乙烷代替1,1-二氟-2-碘代乙烷、且用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4347] 实施例181B

[4348] (S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-胺

[4349] 通过在实施例180B中用实施例181A代替实施例180A来制备标题化合物。

[4350] 实施例181C

[4351] (S)-4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4352] 通过在实施例1F中用实施例181B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4353] 实施例181D

[4354] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4355] 通过在实施例130D中用实施例181C代替实施例130C来制备标题化合物。

[4356] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.51 (t, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.20-2.29 (m, 3H), 2.15 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4357] 实施例182

[4358] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4359] 实施例182A

[4360] (S)-叔丁基1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯

[4361] 通过在实施例180A中用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4362] 实施例182B

[4363] (S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-胺

[4364] 通过在实施例180B中用实施例182A代替实施例180A来制备标题化合物。

[4365] 实施例182C

[4366] (S)-4-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

- [4367] 通过在实施例1F中用实施例182B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [4368] 实施例182D
- [4369] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3S)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4370] 通过在实施例130D中用实施例182C代替实施例130C来制备标题化合物。
- [4371] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.02 (m, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.04-6.29 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.83-2.95 (m, 4H), 2.74-2.82 (m, 3H), 2.47 (m, 1H), 2.09-2.30 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。
- [4372] 实施例183
- [4373] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4374] 实施例183A
- [4375] (R)-叔丁基1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基甲酸酯
- [4376] 通过在实施例180A中用1-氟-2-碘代乙烷代替1,1-二氟-2-碘代乙烷来制备标题化合物。
- [4377] 实施例183B
- [4378] (R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-胺
- [4379] 通过在实施例180B中用实施例183A代替实施例180A来制备标题化合物。
- [4380] 实施例183C
- [4381] (R)-4-(1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [4382] 通过在实施例1F中用实施例183B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [4383] 实施例183D
- [4384] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2-氟乙基)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4385] 通过在实施例130D中用实施例183C代替实施例130C来制备标题化合物。
- [4386] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (m, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.63-7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.60 (t, 1H), 4.50 (t, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.66-2.79 (m, 6H), 2.39 (q, 1H), 2.19-2.28 (m, 3H), 2.14 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.66 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4387] 实施例184
- [4388] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基)苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4389] 实施例184A

[4390] (S)-叔丁基3-((2-硝基-4-氨磺酰苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸酯

[4391] 向(S)-叔丁基3-(羟基甲基)吡咯烷-1-甲酸酯(0.300g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢化钠(0.238g)。搅拌15分钟后,加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(0.295g),并在室温搅拌该反应。1小时后,反应在水(25mL)和二氯甲烷(50mL)之间分配,用1N HCl水溶液(5.96mL)猝灭该反应。将有机层分离,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。通过用30分钟内0.2%至2%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离(Reveleris12g)(流速=36m/min),得到标题化合物。

[4392] 实施例184B

[4393] (S)-3-硝基-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲氧基)苯磺酰胺

[4394] 向(S)-3-((2-硝基-4-氨磺酰苯氧基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯(0.433g)中加入氯化氢(二噁烷中为4.0M,1.0mL)。搅拌1小时后,将该反应浓缩,并在二氯甲烷(50mL)和饱和NaHCO₃水溶液(50mL)之间分配。将水层分离并浓缩。用甲醇(100mL)磨碎残余物,进行过滤和浓缩,用氰基硼氢化钠(0.068g)和环丁酮(0.078g)处理,并搅拌过夜。将该反应在二氯甲烷(50mL)、水(25mL)和NaHCO₃饱和水溶液(10mL)之间分配。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[4395] 实施例184C

[4396] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4397] 通过在实施例1G中用实施例184B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4398] ¹H NMR (300MHz, 二甲亚砜-d₆) δ 11.64 (s, 1H), 11.45-11.01 (m, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.98 (dd, 2H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.33 (t, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.74-6.59 (m, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.49 (td, 2H), 4.33 (s, 1H), 4.13 (dd, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.44 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.74 (d, 6H), 2.19 (d, 6H), 1.98 (d, 2H), 1.74-1.52 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4399] 实施例185

[4400] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-羟基苄基)氨基]-3-硝基苄基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4401] 通过在实施例174中用(4-羟基苄基)甲胺代替(4-甲氧基苄基)甲胺来制备标题化合物。

[4402] ¹H NMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.32 (d, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65-7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22-2.29 (m, 2H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.97 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4403] 实施例186

[4404] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羟基苄基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4405] 通过在实施例174中用(3-羟基苄基)甲胺代替(4-甲氧基苄基)甲胺来制备标题化合物。

[4406] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 11.67 (bs, 1H), 9.27-9.32 (m, 2H), 8.43 (d, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (dd, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.64 (d, 2H), 3.02-3.09 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.22-2.28 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4407] 实施例187

[4408] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[3-(二氟甲氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4409] 通过在实施例174中用(3-二氟甲氧基苄基)甲胺代替(4-甲氧基苄基)甲胺来制备标题化合物。

[4410] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.34 (t, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (ddd, 2H), 7.40-7.45 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.69 (d, 2H), 3.02-3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4411] 实施例188

[4412] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({[顺式-3-吗啉-4-基环戊基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4413] 实施例188A

[4414] 顺式-3-吗啉代环戊烷甲酸甲酯

[4415] 通过在实施例1A中用3-氧代环戊烷甲酸甲酯代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用吗啉代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4416] 实施例188B

[4417] 顺式-3-吗啉代环戊基)甲醇

[4418] 通过在实施例101D中用实施例188A代替实施例101C来制备标题化合物。

[4419] 实施例188C

[4420] 4-((顺式-3-吗啉代环戊基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4421] 通过在实施例12A中用实施例188B代替(1,4-二噁烷-2-基)甲醇来制备标题化合物。

[4422] 实施例188D

[4423] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({[顺式-3-吗啉-4-基环戊基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4424] 通过在实施例11D中用实施例188C代替实施例11B来制备标题化合物。

[4425] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.19 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4426] 实施例189

[4427] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(4-{[4-(甲基磺酰基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4428] 实施例189A

[4429] 反式-(4-甲磺酰基氨基环己基)-氨基甲酸叔丁酯

[4430] 通过在实施例179A中用甲磺酰氯代替乙酰氯来制备标题化合物。

[4431] 实施例189B

[4432] 反式-N-(4-氨基环己基)-甲烷磺酰胺

[4433] 通过在实施例1B中用实施例189A代替实施例1A来制备标题化合物。

[4434] 实施例189C

[4435] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(4-{[4-(甲基磺酰基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4436] 通过在实施例53B中用实施例189B代替1-乙酰基哌啉-4-胺来制备标题化合物。

[4437] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.07 (br s, 4H), 2.93 (s, 3H), 2.75 (brs, 2H), 2.28-2.10 (m, 6H), 2.05-1.90 (m, 6H), 1.55-1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[4438] 实施例190

[4439] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啉-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4440] 实施例190A

[4441] 4-(1-环丙基哌啉-4-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基) 苯磺酰胺

[4442] 通过在实施例17A中用4-氨基-1-环丙基哌啉代替(四氢吡喃-4-基) 甲胺来制备标题化合物。

[4443] 实施例190B

[4444] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-环丙基哌啉-4-基)氨基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4445] 通过在实施例1G中分别用实施例3J和实施例190A代替实施例1E和实施例1F来制备标题化合物。

[4446] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 2.73 (m, 5H), 2.22 (m, 6H), 1.92 (m, 5H), 1.70 (m, 1H), 1.41 (m, 5H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

[4447] 实施例191

[4448] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4449] 实施例191A

[4450] 3-硝基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯磺酰胺

[4451] 向4-(羟基甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(0.300g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢氧化钠(0.223g)。搅拌15分钟后,加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(0.276g),将反应在室温搅拌。1小时后,反应在水(25mL)和二氯甲烷(50mL)之间分配,用1N HCl水溶液(5.57mL)猝灭反应。分离有机层,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。用HCl(在二氯甲烷中为4.0M, 2mL)和甲醇(2mL)处理1小时,接着进行浓缩,用二氯甲烷磨碎并进行过滤,得到标题化合物。

[4452] 实施例191B

[4453] 3-硝基-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[4454] 向3-硝基-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯磺酰胺(0.100g)和环丁酮(0.030g)在甲醇(1mL)中的悬浮液中加入氰基硼氢化钠(0.027g)。搅拌过夜后,用饱和 NaHCO_3 (5mL)猝灭反应,并萃取到二氯甲烷(2x10mL)中。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[4455] 实施例191C

[4456] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4457] 通过在实施例1G中用实施例191B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4458] ^1H NMR (300MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 11.46-10.46 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.00 (d, 2H), 7.61-7.41 (m, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.67-4.40 (m, 4H), 4.08 (d, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.78 (s, 4H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.39 (s, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[4459] 实施例192

[4460] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺 实施例192A

[4461] 4-((4-氟-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4462] 将实施例173A(0.4g)、二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮(0.179g)、氰基硼氢化钠(0.112g)

和乙酸(0.5 mL)在四氢呋喃(3mL)中的混合物搅拌过夜。在减压下除去溶剂。将该残余物通过在硅胶上用100:5:0.5乙酸乙酯/甲醇/ NH_4OH 洗脱的快速柱层析进行纯化,得到所需的产物。

[4463] 实施例192B

[4464] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟-1-四氢-2H-吡喃-4-基哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4465] 通过在实施例11D中用实施例192A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4466] ^1H NMR(500MHz,二甲亚砜- d_6) δ 11.58(s,1H),8.25(s,1H),7.96(d,1H),7.93(d,1H),7.57(d,1H),7.45(t,1H),7.34-7.37(m,3H),7.26(d,1H),7.05(d,2H),6.64(dd,1H),6.34(dd,1H),6.23(d,1H),4.34(d,2H),3.93(dd,2H),3.03(s,6H),2.76(s,4H),2.09-2.22(m,6H),1.96(s,2H),1.52-1.27(m,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[4467] 实施例193

[4468] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟-1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4469] 实施例193A

[4470] 4-((4-氟-1-(四氢呋喃-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4471] 通过在实施例192A中用二氢呋喃-3(2H)-酮代替二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮来制备标题化合物。

[4472] 实施例193B

[4473] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-氟-1-四氢呋喃-3-基哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4474] 通过在实施例11D中用实施例193A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4475] ^1H NMR(500MHz,二甲亚砜- d_6) δ 11.63(s,1H),8.31(s,1H),7.99-8.00(m,2H),7.54(d,1H),7.46-7.48(m,2H),7.34-7.35(m,3H),7.05(d2H),6.66(dd,1H),6.37(dd,1H),6.21(d,1H),4.34(d,2H),3.76-3.83(m,3H),3.62-3.65(m,2H),3.03(s,4H),2.79(s,4H),2.24(s,2H),2.15(s,2H),1.84-1.99(m,8H),1.52-1.27(m,2H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[4476] 实施例194

[4477] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4478] 实施例194A

[4479] 4-((4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4480] 将实施例173A(0.4g)、甲磺酰氯(0.113g)和三乙胺(0.64mL)在二氯甲烷(5mL)中的混合物搅拌过夜。将反应混合物加载在硅胶柱上,用100:1乙酸乙酯:甲醇洗脱,得到干净的产物。

[4481] 实施例194B

[4482] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-氟-1-(甲基磺酰基)哌啶-4-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4483] 通过在实施例11D中用实施例194A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4484] ^1H NMR (500MHz, 二甲亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.53 (m, 3H), 7.42 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38-6.39 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.40 (d, 2H), 3.51-3.54 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.96-3.01 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.82 (s, 2H), 2.25-2.34 (m, 4H), 2.13-2.16 (m, 6H), 2.01-2.07 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4485] 实施例195

[4486] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-({[(3R)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基}氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺 实施例195A

[4487] (R)-3-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4488] 通过在实施例53B中用(R)-3-(氨基甲基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替1-乙酰基哌啶-4-胺来制备标题化合物。

[4489] 实施例195B

[4490] (S)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(吡咯烷-3-基甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4491] 通过在实施例1B中用实施例195A代替实施例1A来制备标题化合物。

[4492] 实施例195C

[4493] (R)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4494] 通过在实施例1A中用实施例195B代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用氧杂环丁烷-3-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4495] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) 11.67 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.57 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.74 (m, 3H), 2.56 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.18 (m, 5H), 1.95 (m, 3H), 1.58 (m, 1H), 1.36 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4496] 实施例196

[4497] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4498] 实施例196A

[4499] 反式-4-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4500] 通过在实施例12A中用反式-(4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲醇(根据WO 2008/124878中的步骤制造)代替(1,4-二噁烷-2-基)甲醇来制备标题化合物。

[4501] 实施例196B

[4502] 反式-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(((1r,4r)-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[4503] 通过在实施例1G中用实施例196A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4504] 实施例196C

[4505] 反式-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(4-羟基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4506] 将在二氯甲烷(5mL)和甲醇(2mL)中的实施例196B(150mg)用10% HCl水溶液(3mL)处理1小时,并浓缩。该残余物通过在C18柱上使用了40-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液的梯度的反相HPLC进行纯化,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷(30mL)中,用50% NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄将该有机层干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[4507] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),11.27(s,1H),8.34(d,1H),7.95-8.08(m,2H),7.47-7.55(m,3H),7.32-7.40(m,3H),7.01-7.07(m,2H),6.68(dd,1H),6.39(dd,1H),6.20(d,1H),4.54(d,1H),3.96-4.06(m,2H),3.10(s,4H),2.84(s,2H),2.05-2.39(m,6H),1.96(s,2H),1.46-1.93(m,5H),1.39(t,2H),0.98-1.29(m,4H),0.92(s,6H)。

[4508] 实施例197

[4509] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4510] 实施例197A

[4511] 3-(4-氨基苯氧基)-N,N-二甲基丙-1-胺

[4512] 将甲醇(20mL)中的4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄腈(300mg)用拉内镍(湿品,1.5g)在H₂(30 psi)下处理4小时。滤出不溶解的物质,将滤液浓缩,得到标题化合物。

[4513] 实施例197B

[4514] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({4-[3-(二甲基氨基)丙氧基]苄基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4515] 通过在实施120B中用实施例197A代替实施例120A来制备标题化合物。

[4516] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.56(s,1H),8.80(t,1H),8.42(d,1H),7.93(d,1H),7.52-7.61(m,2H),7.41-7.47(m,1H),7.26-7.36(m,5H),7.03-7.08(m,2H),6.89(d,2H),6.73(d,1H),6.61(dd,1H),6.31(dd,1H),6.22(d,1H),4.52(d,2H),3.99(t,2H),2.90-3.05(m,7H),2.72(s,2H),2.61(s,6H),2.09-2.24(m,6H),1.89-2.04(m,5H),1.38

(t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4517] 实施例198

[4518] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4519] 实施例198A

[4520] (4-(2-吗啉代乙氧基)苄基)甲胺

[4521] 通过在实施例197A中用4-(2-吗啉代乙氧基)苄胺代替4-(3-(二甲基氨基)丙氧基)苄胺来制备标题化合物。

[4522] 实施例198B

[4523] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-{[4-(2-吗啉-4-基乙氧基)苄基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4524] 通过在实施例120B中用实施例198A代替实施例120A来制备标题化合物。

[4525] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 9.00 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.27-7.36 (m, 4H), 7.01-7.07 (m, 2H), 6.89-6.95 (m, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 4.07 (t, 2H), 3.54-3.61 (m, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.71-2.78 (m, 4H), 2.07-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4526] 实施例199

[4527] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4528] 实施例199A

[4529] 4-[(E)-4-羟基-金刚烷-1-基甲基]-氨基]-3-硝基-苯磺酰胺

[4530] 将在四氢呋喃 (10mL) 中的4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (0.5g) 和5-氨基基金刚烷-2-醇 (0.6g) 用三乙胺 (1mL) 处理一夜。浓缩反应混合物, 并将该残余物通过使用40-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相HPLC进行纯化, 得到两种异构体, 分别暂时被指定为实施例199A和实施例199B。

[4531] 实施例199B

[4532] 4-[(Z)-4-羟基-金刚烷-1-基甲基]-氨基]-3-硝基-苯磺酰胺

[4533] 将在四氢呋喃 (10mL) 中的4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (0.5g) 和5-氨基基金刚烷-2-醇 (0.6g) 用三乙胺 (1mL) 处理一夜。浓缩反应混合物, 并将该残余物通过使用40-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相HPLC进行纯化, 得到两种异构体, 分别暂时被指定为实施例199A和实施例199B。

[4534] 实施例199C

[4535] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({(E)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4536] 通过在实施例11D中用实施例199A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4537] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46-7.54 (m, 3H), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.02-3.16 (m, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.76-1.88 (m, 3H), 1.49-1.61 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 1.29 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4538] 实施例200

[4539] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-({(Z)-4-羟基-1-金刚烷基]甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4540] 通过在实施例11D中用实施例199B代替实施例11B来制备标题化合物。

[4541] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.39 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.31-7.37 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.08 (d, 6H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.79-1.99 (m, 7H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.22 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4542] 实施例201

[4543] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4544] 实施例201A

[4545] 4-((1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4546] 通过在实施例12A中用(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲醇代替(1,4-二噁烷-2-基)甲醇来制备标题化合物。

[4547] 实施例201B

[4548] N-({4-[(1S,4S)-双环[2.2.1]庚-5-烯-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4549] 通过在实施例11D中用实施例201A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4550] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.95-8.10 (m, 2H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.92-6.23 (m, 3H), 3.65-4.39 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 4H), 2.76-2.98 (m, 4H), 2.28 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.71-1.91 (m, 1H), 1.33-1.47 (m, 3H), 1.20-1.32 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.50-0.66 (m, 1H)。

[4551] 实施例202

[4552] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基-5-氧代吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4553] 将实施例82 (140mg) 溶解在二噁烷 (3.0mL) 中, 加入4-氨基-1-甲基吡咯烷-2-酮盐

酸盐 (30 mg) 和三乙胺 (0.100mL)。将反应混合物在110℃加热40小时。浓缩该反应,将粗品通过使用C18柱、250x50mm、10 μ ,并用20-100%CH₃CN对0.1%三氟乙酸水溶液的梯度洗脱的制备HPLC来进行纯化,得到作为三氟乙酸盐的产物。将该盐溶解在二氯甲烷 (6mL) 中,用50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层,进行浓缩,得到标题化合物。

[4554] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.37 (brd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.81 (dd, 1H), 3.38 (dd, 1H), 3.08 (br m, 4H), 2.82 (dd, 1H), 2.75 (s, 5H), 2.43 (dd, 1H), 2.21 (brm, 4H), 2.16 (brt, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4555] 实施例203

[4556] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4557] 实施例203A

[4558] 4-(((1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4559] 向实施例201A (340mg) 的四氢呋喃 (10mL) 和水 (1mL) 溶液中加入N-甲基吗啉N-氧化物 (184mg) 和OsO₄ (以2.5%的浓度含在2-甲基-2-丙醇中) (1.05mL)。将该反应混合物搅拌过夜,并通过反相HPLC进行纯化,得到两种异构体,分别暂时被指定为实施例203A和实施例203B。

[4560] 实施例203B

[4561] 4-(((1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[4562] 向实施例201A (340mg) 的四氢呋喃 (10mL) 和水 (1mL) 溶液中加入N-甲基吗啉N-氧化物 (184mg) 和OsO₄ (以2.5%的浓度含在2-甲基-2-丙醇中) (1.05mL)。将该反应混合物搅拌过夜,并通过反相HPLC进行纯化,得到两种异构体,分别暂时被指定为实施例203A和实施例203B。

[4563] 实施例203C

[4564] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5R,6S)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4565] 通过在实施例11D中用实施例203A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4566] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.97-8.07 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.07-4.19 (m, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09-2.34 (m, 8H), 2.04-2.09 (m, 2H), 1.93-2.01 (m, 3H), 1.62-1.77 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.67-0.76 (m, 1H)。

[4567] 实施例204

[4568] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R,4R,5S,6R)-5,6-二羟基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4569] 通过在实施例11D中用实施例203B代替实施例11B来制备标题化合物。

[4570] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.98-8.07 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.02-7.07 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.58 (dd, 2H), 4.13 (dd, 2H), 3.82 (t, 1H), 3.51 (t, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.09-2.35 (m, 8H), 2.07 (s, 2H), 1.93-2.02 (m, 3H), 1.61-1.80 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.11 (d, 1H), 0.92 (s, 6H), 0.66-0.78 (m, 1H)。

[4571] 实施例205

[4572] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4573] 实施例205A

[4574] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-7-甲酸甲酯

[4575] 向三甲基甲硅烷基三氟甲烷磺酸酯(0.034mL)的干的二氯甲烷(5mL)溶液中加入1,2-二(三甲基甲硅烷氧基)乙烷(4.55mL),随后加入3-氧代环己烷甲酸甲酯(2.9g)。将反应混合物在-78℃搅拌3小时。用干的吡啶(0.5mL)猝灭反应混合物,并注入NaHCO₃饱和水溶液中,用醚萃取。用Na₂CO₃/Na₂SO₄干燥醚层。浓缩反应混合物,通过在硅土上使用了5-30%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4576] 实施例205B

[4577] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-基甲醇

[4578] 通过在实施例101D中用实施例205A代替实施例101C来制备标题化合物。

[4579] 实施例205C

[4580] 3-硝基-4-((3-氧代环己基)甲氧基)苯磺酰胺

[4581] 向250mL圆底烧瓶中加入在四氢呋喃(10mL)中的氢化钠(0.5g),然后加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸-7-基甲醇(0.5g)。将该混合物在室温搅拌20分钟后,加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺(0.65g)。将该混合物在室温搅拌过夜。缓慢加入水(20mL)。用二氯甲烷(3x20mL)萃取水层。用Na₂SO₄干燥合并的有机层。过滤后,浓缩滤液,将该残余物通过使用30-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相HPLC进行纯化。

[4582] 实施例205D

[4583] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-氧代环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4584] 通过在实施例11D中用实施例205C代替实施例11B来制备标题化合物。

[4585] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.07 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.20 (m, 8H), 1.96 (m, 4H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4586] 实施例206

[4587] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4588] 实施例206A

[4589] 2-氯-5,5-二甲基环己-1,3-二烯甲醛

[4590] 在250mL圆底烧瓶中,加入二氯甲烷(30mL)中的N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL),将该混合物冷却至-10℃。滴加磷酰三氯(4mL),将该溶液加热至室温。然后缓慢加入4,4-二甲基环己-2-烯酮(5.5mL),将该混合物加热至回流,保持一夜。冷却反应混合物,用乙酸钠(50mL 水中含有25g)的0℃溶液猝灭。用二乙醚(200mL x3)萃取水层。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,进行过滤和浓缩,得到产物。

[4591] 实施例206B

[4592] 2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯甲醛

[4593] 向1L圆底烧瓶中加入在水(100mL)中的实施例206A(6.8g)、4-氯苯基硼酸(6.5g)和乙酸铍(II)(0.2g),形成悬浮液。加入碳酸钾(15g)和四丁基溴化铵(10g)。脱气后,将混合物在45℃搅拌4小时。冷却并通过漏斗中的硅胶过滤后,使用二乙醚(4x200mL)萃取产物。用Na₂SO₄干燥合并的有机层,并过滤。将滤液浓缩,通过在硅土上使用了0-10%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4594] 实施例206C

[4595] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[4596] 通过在实施例1A中用实施例206B代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例15F代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[4597] 实施例206D

[4598] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[4599] 通过在实施例101F中用实施例206C代替实施例101E来制备标题化合物。

[4600] 实施例206E

[4601] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基环己-1,3-二烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺

[4602] 通过在实施例11D中用实施例206D代替实施例3J、且用实施例1F代替实施例11B来制备标题化合物。

[4603] ¹HNMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.61(s,1H),8.49(m,2H),7.99(m,1H),7.72(m,1H),7.53(d,1H),7.41(m,4H),7.12(d,2H),6.99(m,1H),6.66(dd,1H),6.35(m,1H),6.23(d,1H),5.74(d,1H),5.58(d,1H),3.84(m,2H),3.26(m,4H),3.06(m,4H),2.88(s,2H),2.24(m,6H),1.61(m,2H),1.26(m,3H),1.00(s,6H)。

[4604] 实施例207

[4605] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯烷-3-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啉-5-基氧基)苯甲酰胺

[4606] 实施例207A

- [4607] (R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-胺
- [4608] 通过在实施例151A中用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替氮杂环丁烷-3-基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。
- [4609] 实施例207B
- [4610] (R)-4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [4611] 通过在实施例151B中用实施例207A代替实施例151A来制备标题化合物。
- [4612] 实施例207C
- [4613] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-((3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4614] 通过在实施例1G中用实施例207B代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。
- [4615] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.52-11.24 (m, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.57-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.67 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.70 (d, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.23 (s, 1H), 3.11-2.87 (m, 7H), 2.74 (dd, 4H), 2.35-2.13 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (s, 1H), 1.39 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。
- [4616] 实施例208
- [4617] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4618] 实施例208A
- [4619] 2-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-5-碘代-3-(三氟甲基)吡啶
- [4620] 将实施例37C (0.537g)、5-碘代-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇 (1.156g) 和三苯基膦 (1.574g) 在四氢呋喃 (20mL) 中的混合物冷却至0°C。向该溶液中加入(E)-二氮烯-1,2-二甲酸二叔丁酯 (0.921g)。将该反应混合物搅拌过夜。除去溶剂,将残余物通过在硅胶上用4:1己烷/乙酸乙酯洗脱的快速柱层析进行纯化,得到期望的产物。
- [4621] 实施例208B
- [4622] 6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺
- [4623] 用 CH_3CN /干冰的冷浴将在四氢呋喃 (10mL) 中的实施例207A (1.3g) 冷却至-42°C。在5分钟内向该溶液中滴加2.0M异丙基氯化镁 (1.6mL)。将该反应混合物在-42°C搅拌30分钟,然后在10分钟内加热至0°C。将反应混合物再次冷却至-42°C,使 SO_2 通过进行10分钟的起泡。将反应混合物另外搅拌30分钟。向该溶液中加入硫酰二氯 (0.433g)。一加热至室温,即加入浓 NH_4OH (10mL),并将反应混合物另外搅拌2小时。使反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。用额外的乙酸乙酯萃取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用3:1己烷/乙酸乙酯洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。
- [4624] 实施例208C
- [4625] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并

[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4626] 通过在实施例11D中用实施例208B代替实施例11B来制备标题化合物。

[4627] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.75-3.79 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.32-2.37 (m, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.79-1.86 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4628] 实施例209

[4629] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4630] 实施例209A

[4631] (S)-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[4632] 通过在实施例1A中用(R)-吡咯烷-3-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4633] 实施例209B

[4634] (S)-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲胺

[4635] 通过在实施例168A中用实施例209A代替(S)-1-叔丁基2-甲基4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯来制备标题化合物。

[4636] 实施例209C

[4637] (S)-3-硝基-4-((1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[4638] 通过在实施例6A中用4-氟-3-硝基苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例209B代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[4639] 实施例209D

[4640] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]甲基)氨基]苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4641] 通过在实施例11D中用实施例209C代替实施例11B来制备标题化合物。

[4642] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 9.02 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (dd, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 4.82 (t, 1H), 4.75 (t, 1H), 4.67 (t, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.24 (t, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 (m, 3H), 2.57 (dd, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.36 (t, 1H), 2.26 (s, 2H), 2.18 (m, 5H), 1.93 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4643] 实施例210

[4644] 反式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4645] 实施例210A

[4646] (4-甲氧基环己基)甲醇

[4647] 通过在实施例126A中用4-甲氧基环己烷羧酸代替1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-

二甲酸酯来制备标题化合物。

[4648] 实施例210B

[4649] 反式-5-氯-6-((4-甲氧基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[4650] 通过在实施例24A中用实施例210A代替四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[4651] 实施例210C

[4652] 反式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4653] 通过在实施例11D中用实施例210C代替实施例11B来制备标题化合物。

[4654] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.06-3.09 (m, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96-2.03 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.04-1.13 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[4655] 实施例211

[4656] 顺式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4657] 实施例211A

[4658] 顺式-5-氯-6-((4-甲氧基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[4659] 在实施例210B的合成中将标题化合物作为副产物分离。

[4660] 实施例211B

[4661] 顺式-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4662] 通过在实施例11D中用实施例211A代替实施例11B来制备标题化合物。 ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.49-7.54 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.06 (s, 4H), 2.15-2.37 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.50-1.54 (m, 2H), 1.34-1.44 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

[4663] 实施例212

[4664] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4665] 实施例212A

[4666] (S)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[4667] 通过在实施例1A中用(S)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4668] 实施例212B

- [4669] (S)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-胺
- [4670] 通过在实施例168A中用实施例212A代替(S)-1-叔丁基2-甲基4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯来制备标题化合物。
- [4671] 实施例212C
- [4672] (S)-3-硝基-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺
- [4673] 通过在实施例6A中用4-氟-3-硝基苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例212B代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。
- [4674] 实施例212D
- [4675] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{{[(3S)-1-氧杂环丁烷-3-基吡咯烷-3-基]氨基}苯基]磺酰基})-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4676] 通过在实施例11D中用实施例212C代替实施例11B来制备标题化合物。
- [4677] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 4.09 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.62 (dd, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。
- [4678] 实施例213
- [4679] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4680] 实施例213A
- [4681] 4-((4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [4682] 通过在实施例134B中用2-(2'-甲氧基乙氧基)乙基溴化物代替甲基碘来制备标题化合物。
- [4683] 实施例213B
- [4684] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-({4-[(4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吗啉-2-基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4685] 通过在实施例130D中用实施例213A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [4686] $^1\text{HNMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.96-3.86 (m, 2H), 3.72 (dd, 1H), 3.67-3.61 (m, 4H), 3.51 (t, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.60 (t, 2H), 2.30-2.05 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4687] 实施例214
- [4688] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-{{[4-({4-氰甲基吗啉-2-基}甲基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基})-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

- [4689] 实施例214A
- [4690] 4-((4-氰甲基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [4691] 通过在实施例134B中用2-溴乙腈代替甲基碘来制备标题化合物。
- [4692] 实施例214B
- [4693] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-氰甲基吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4694] 通过在实施例130D中用实施例214A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [4695] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.87 (d, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.65 (dt, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.87 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.60 (d, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.38 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4696] 实施例215
- [4697] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4698] 实施例215A
- [4699] 4-((4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [4700] 通过在实施例134B中用2-二甲基氨基乙酰氯盐酸化物代替甲基碘来制备标题化合物。
- [4701] 实施例215B
- [4702] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [4703] 通过在实施例130D中用实施例215A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [4704] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [4705] 实施例216
- [4706] (2-{{[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基]磺酰基}-2-硝基苯基)氨基]甲基}吗啉-4-基)乙酸
- [4707] 实施例216A
- [4708] 2-(2-((2-硝基-4-氨基磺酰苯基氨基)甲基)吗啉代)乙酸叔丁酯
- [4709] 通过在实施例134B中用2-溴代乙酸叔丁酯代替甲基碘来制备标题化合物。
- [4710] 实施例216B

[4711] 2-(2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基磺酰)-2-硝基苯基氨基)甲基)吗啉代)乙酸叔丁酯

[4712] 通过在实施例130D中用实施例216A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4713] 实施例216C

[4714] (2-[[4-[[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰]-2-硝基苯基]氨基]甲基)吗啉-4-基)乙酸

[4715] 通过用50%三氟乙酸的二氯甲烷溶液处理实施例216B来制备标题化合物。

[4716] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.97 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.30 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.47 (m, 1H), 4.05-4.00 (m, 1H), 3.91 (d, 1H), 3.79 (dt, 1H), 3.50 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.13 (d, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.88 (d, 1H), 2.78 (s, 2H), 2.57 (dt, 1H), 2.43 (t, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4717] 实施例217

[4718] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基)甲基)氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4719] 实施例217A

[4720] 通过在实施例1A中用实施例134A代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4721] 实施例217B

[4722] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[3-硝基-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基)甲基)氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4723] 通过在实施例130D中用实施例217A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4724] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[4725] 实施例218

[4726] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-(环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4727] 实施例218A

[4728] 4-((4-环丙基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4729] 通过在实施例173B中用实施例134A代替实施例173A来制备标题化合物。

[4730] 实施例218B

[4731] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-[[4-(环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4732] 通过在实施例130D中用实施例218A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4733] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

[4734] 实施例219

[4735] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4736] 实施例219A

[4737] 5-甲硫基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[4738] 将实施例36B (0.1g) 和甲硫醇钠 (0.04g) 在N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 中的混合物于80°C加热过夜。冷却后, 该反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层, 用额外的乙酸乙酯将水层萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用了10-50%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化, 得到标题化合物。

[4739] 实施例219B

[4740] 5-(甲基磺酰基)-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[4741] 将实施例219A (0.15g) 和75%间氯过氧苯甲酸 (0.217g) 在氯仿 (4mL) 中的混合物于室温下搅拌。将反应混合物搅拌过夜。然后使反应混合物在乙酸乙酯和水之间分配。分离有机层, 用额外的乙酸乙酯萃取水层三次。将合并的有机层用盐水洗涤, 用 MgSO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用了10-50%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化, 得到标题化合物。

[4742] 实施例219C

[4743] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[5-(甲基磺酰基)-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4744] 通过在实施例11D中用实施例219B代替实施例11B来制备标题化合物。

[4745] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.49-7.50 (m, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.36-2.38 (m, 2H), 2.03-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 3H), 1.66-1.69 (m, 2H), 1.38-1.402 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[4746] 实施例220

[4747] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-((4-

[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -3- [(三氟甲基) 磺酰基] 苯基] 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4748] 实施例220A

[4749] 4- ((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) -3- (三氟甲基磺酰基) 苯磺酰胺

[4750] 向实施例37C (0.500g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液中加入氢化钠 (0.596g)。加入额外的四氢呋喃 (25mL), 并将该混合物搅拌30分钟, 然后加入4-氟-3- (三氟甲基磺酰基) 苯磺酰胺 (1.145g) 的四氢呋喃 (5mL) 溶液。搅拌2小时后, 使反应混合物在1N HCl水溶液 (50mL) 和二氯甲烷 (200mL) 之间分配。用硫酸镁干燥有机层, 进行过滤和浓缩。将得到的固体通过在硅胶 (Reveleris 80g) 上用30分钟内0.5%至7.5% 甲醇/二氯甲烷的梯度 (流速 = 40mL/min) 洗脱进行色谱分离, 得到标题化合物。

[4751] 实施例220B

[4752] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -3- [(三氟甲基) 磺酰基] 苯基] 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例220A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4753] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35-8.22 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.49 (d, 4H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.42 (d, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.10 (s, 6H), 2.15 (s, 6H), 2.02-1.74 (m, 6H), 1.40 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4754] 实施例221

[4755] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -3- 硝基苯基] 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4756] 实施例221A

[4757] 4- ((4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) -3- 硝基苯磺酰胺

[4758] 通过在实施例24A中用 (4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇代替 (四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇来制备标题化合物。

[4759] 实施例221B

[4760] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- ({4- [(4-甲基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] -3- 硝基苯基] 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4761] 通过在实施例11D中用实施例221A代替实施例11B来制备标题化合物。

[4762] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.06 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.53-3.58 (m, 2H), 3.09 (s, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.27 (s, 2H), 2.15 (s, 2H), 1.58-1.63 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.30-1.34 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[4763] 实施例222

[4764] 4- (4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -

2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯
[4765] 实施例222A

[4766] 4-(2-硝基-4-氨磺酰苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯

[4767] 通过在实施例1F中用哌嗪-1-甲酸乙酯代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4768] 实施例222B

[4769] 4-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)哌嗪-1-甲酸乙酯

[4770] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例222A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4771] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.52 (br. s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.07 (q, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.17 (d, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.20 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[4772] 实施例223

[4773] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4774] 实施例223A

[4775] 通过在实施例1F中用4-(哌啶-4-基)吗啉代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4776] 实施例223B

[4777] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[4-(吗啉-4-基)哌啶-1-基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4778] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例223A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4779] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.53 (br. s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.76 (s, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.32 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (m, 3H), 1.82 (m, 2H), 1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[4780] 实施例224

[4781] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-[(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基]氨基)苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4782] 实施例224A

[4783] (R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯

[4784] 通过在实施例1A中用(R)-吡咯烷-3-基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、

且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4785] 实施例224B

[4786] (R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-胺

[4787] 通过在实施例168A中用实施例224A代替(S)-1-叔丁基2-甲基4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯来制备标题化合物。

[4788] 实施例224C

[4789] (R)-3-硝基-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺

[4790] 通过在实施例6A中用4-氟-3-硝基苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例224B代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[4791] 实施例224D

[4792] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{(3R)-1-(氧杂环丁烷-3-基)吡咯烷-3-基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4793] 通过在实施例11D中用实施例224C代替实施例11B来制备标题化合物。

[4794] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.67 (m, 4H), 3.58 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.28 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4795] 实施例225

[4796] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4797] 实施例225A

[4798] (R)-4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[4799] 向在四氢呋喃(5mL)中的实施例207A(0.217g)和4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(0.281 g)中加入二异丙基乙胺(0.559mL),并使得反应在室温下搅拌1小时,然后加热至50°C,保持1小时。浓缩该反应,将残余物加载到硅胶(Reveleris 40g)上,用0.75%甲醇/二氯甲烷至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,得到标题化合物。

[4800] 实施例225B

[4801] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基}氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4802] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例225A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4803] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.52-11.23 (m, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.53-7.50 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.10-6.97 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.60 (dd, 4H), 4.20 (s, 1H), 3.11-2.63 (m, 12H), 2.19 (d, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.58 (s, 1H), 1.40 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4804] 实施例226

[4805] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4806] 实施例226A

[4807] 4-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基氨基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4808] 向实施例82(800mg)和4-氨基哌啶-1-甲酸叔丁酯(203mg)的二噁烷(10mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙基胺(1mL)。将该混合物在120℃搅拌过夜。用乙酸乙酯(200mL)稀释该混合物,用水、盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥。在进行过滤和溶剂的蒸发后,将残余物加载到硅胶芯子上,用3%甲醇的二氯甲烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[4809] 实施例226B

[4810] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌啶-4-基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4811] 向实施例226A(902mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(5mL)。将该混合物在室温搅拌3小时。在真空下浓缩该混合物,并用二氯甲烷共同浓缩两次,得到粗产物,其在没有进一步纯化的情况下用于下一步骤。

[4812] 实施例226C

[4813] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-异丙基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4814] 向实施例226B(79mg)的四氢呋喃(3mL)和乙酸(1mL)溶液中加入丙酮(54mg)和MP-氰基硼氢化物(150mg, 2.25mmol/g)。将该混合物搅拌过夜。过滤该混合物。将滤液浓缩,并将残余物加载到硅胶芯子上,用5-10%NH₃的7N甲醇溶液/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物。

[4815] ¹HNMR(300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ12.09(s, 1H), 8.34(m, 1H), 7.93(m, 2H), 7.66(m, 4H), 7.35(d, 2H), 7.06(d, 2H), 6.89(m, 1H), 6.74(dd, 1H), 6.59(dd, 1H), 6.50(d, 1H), 3.11(m, 6H), 2.73(m, 4H), 2.26(m, 9H), 1.97(s, 3H), 1.40(t, 2H), 1.23(s, 8H), 0.94(s, 6H)。

[4816] 实施例227

[4817] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4818] 实施例227A

[4819] 1-叔丁基哌啶-4-胺

[4820] 向1-叔丁基哌啶-4-酮(5.0g)的甲醇(100mL)和水(10mL)溶液中加入甲酸铵(20.3g)和0.5g Pd/C(10%)。将该混合物搅拌过夜。过滤该混合物,并将滤液在真空下浓缩,用乙酸乙酯(500mL)稀释残余物,用水和盐水洗涤。在用Na₂SO₄干燥后,进行过滤,在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[4821] 实施例227B

[4822] 4-(1-叔丁基哌啶-4-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4823] 向4-氟-3-硝基苯磺酰胺(2.2g)和实施例227A(1.56g)在四氢呋喃(20mL)中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺(6mL)。将该混合物搅拌3天。用乙酸乙酯(300mL)和水(100mL)稀释该混合物,进行搅拌,直至固体消失在溶液中。将层分离,用水和盐水洗涤有机相,用Na₂SO₄干燥,并过滤。将合并的水层再次用乙酸乙酯萃取,用Na₂SO₄干燥合并的有机相。过滤后,蒸发溶剂,得到标题化合物。

[4824] 实施例227C

[4825] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4826] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例227B代替实施例1F来制备标题化合物。

[4827] ¹H NMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.51(s,1H),8.43(d,1H),8.04(m,1H),7.93(d,1H),7.72(m,1H),7.56(dd,1H),7.42(m,1H),7.34(m,3H),7.05(d,2H),6.93(dd,1H),6.62(dd,1H),6.28(m,1H),3.04(m,6H),2.73(s,3H),2.25(m,9H),1.95(s,2H),1.68(m,2H),1.32(m,9H),0.93(s,6H)。

[4828] 实施例228

[4829] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-([1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4830] 实施例228A

[4831] 3-((2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[4832] 通过在实施例1F中用3-氨基甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4833] 实施例228B

[4834] 3-硝基-4-(哌啶-3-基甲基氨基)苯磺酰胺

[4835] 通过在实施例134A中用实施例228A代替实施例113A来制备标题化合物。

[4836] 实施例228C

[4837] 4-((1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4838] 通过在实施例134B中用实施例228B代替实施例134A、且用2-甲氧基乙基溴化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[4839] 实施例228D

[4840] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-([1-(2-甲氧基乙基)哌啶-3-基]甲基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4841] 通过在实施例130D中用实施例228C代替实施例130C来制备标题化合物。

[4842] ¹H NMR(500MHz,吡啶-d₅,90°C) δ12.40(s,1H),8.52(s,1H),8.43(s,1H),8.20(m,2H),7.95(bs,1H),7.80(s,1H),7.46(d,1H),7.36(d,2H),7.07(d,2H),7.05(s,1H),6.75(d,1H),6.59(s,1H),6.47(s,1H),3.65-3.50(m,5H),3.20(s,3H),3.04(m,5H),2.81(s,

3H), 2.74 (m, 1H), 2.24 (m, 7H), 2.06 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.75 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.42 (t, 2H), 1.15 (m, 1H), 0.95 (s, 6H)。

[4843] 实施例229

[4844] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-氰甲基哌啶-3-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4845] 实施例229A

[4846] 4-((1-氰甲基哌啶-3-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4847] 通过在实施例134B中用实施例228B代替实施例134A、且用2-溴乙腈代替甲基碘来制备标题化合物。

[4848] 实施例229B

[4849] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[1-氰甲基哌啶-3-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4850] 通过在实施例130D中用实施例229A代替实施例130C来制备标题化合物。

[4851] ¹HNMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ13.06 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.08 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.51 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.43 (d, 1H), 3.13 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.71-2.65 (m, 3H), 2.52 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.50 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07-0.99 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

[4852] 实施例230

[4853] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4854] 实施例230A

[4855] 4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺

[4856] 向(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇(0.315g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢化钠(0.342g)。搅拌15分钟后,加入4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺(0.658g)的四氢呋喃(2mL)溶液,接着加入额外的四氢呋喃(5mL)。搅拌1小时后,将该反应注入到二氯甲烷(50mL)和水(25 mL)中,将水层的pH调节至8。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩。将所得油状物通过在硅胶(Reveleris 40g)上、用20分钟内1.0%至10%NH₃的7N甲醇溶液/二氯甲烷的梯度、然后以10%NH₃的7N甲醇溶液/二氯甲烷保持5分钟(流速=30mL/min)洗脱来进行色谱分离,得到标题化合物。

[4857] 实施例230B

[4858] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4859] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例230A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4860] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.63-11.57 (m, 1H), 8.40-8.36 (m, 1H), 8.28-8.17 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.50-7.32 (m, 5H), 7.05 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.68-6.61 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.55-4.40 (m, 2H), 3.06 (s, 8H), 2.79 (s, 4H), 2.06 (d, 13H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4861] 实施例231

[4862] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4863] 实施例231A

[4864] (R)-5-氯-6-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[4865] 向在二噁烷(5mL)中的实施例207A(0.051g)和实施例40A中加入二异丙基乙胺(0.131 mL),将该反应加热至75°C,保持1小时,然后加热至85°C,保持2天。浓缩该反应,加载到硅胶(Reveleris12g)上,并用0.75%甲醇/二氯甲烷至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,得到标题化合物。

[4866] 实施例231B

[4867] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氨基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4868] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例231A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4869] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.44-11.11 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.52 (dd, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.77-4.39 (m, 5H), 3.19-2.63 (m, 11H), 2.19 (s, 7H), 1.91 (d, 3H), 1.38 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4870] 实施例232

[4871] 4-[[4-[[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰]-2-硝基苯基]氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4872] 实施例232A

[4873] 4-亚硝基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4874] 在500mL圆底烧瓶中,将6N HCl水溶液(30mL)冷却至-10°C,加入哌嗪-1-甲酸叔丁酯(10g)。缓慢加入溶解在35ml水中的硝酸钠(4.5g)。使用NaOH(在20mL水中含有10g)中和该溶液。使用二氯甲烷(3x50mL)萃取产物。在用 Na_2SO_4 干燥冰过滤后,浓缩该溶液。将粗品加在硅胶柱(Analogix, SF65-400g)上,通过用0-30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱来进行纯化。

[4875] 实施例232B

[4876] 4-氨基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4877] 在100mL圆底烧瓶中加入在水/甲醇(1:1, 10mL)中的实施例232A(0.15g)和锌(1g),形成悬浮液。将该混合物冷却至0°C。缓慢加入12N HCl水溶液(2ml),将该混合物在0°C搅拌30分钟。使用2N NaOH水溶液将混合物调节至碱性pH。过滤该混合物,用醚(3x30mL)

萃取。在用 Na_2SO_4 干燥后,进行过滤和浓缩,将粗品加到硅胶柱(Analogix, SF15-12g,)上,通过用0-25%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱来进行纯化。

[4878] 实施例232C

[4879] 4-(2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4880] 通过在实施例1F中用实施例232B代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[4881] 实施例232D

[4882] 4-[4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基]氨基]哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[4883] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例232C代替实施例1F来制备标题化合物。

[4884] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.47 (br. s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.27 (m, 2H), 2.99 (m, 5H), 2.76 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.41 (m, 11H), 1.24 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[4885] 实施例233

[4886] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟- λ ~6~-硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4887] 实施例233A

[4888] 2-(5-溴-2-硝基苯基)五氟化硫

[4889] 向3-溴代苯基五氟化硫(2.18g)在浓 H_2SO_4 (5mL)中的溶液中加入 KNO_3 (780mg)。将该混合物搅拌过夜。用二乙醚(100mL)稀释该混合物,并用水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥并过滤后,在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[4890] 实施例233B

[4891] 2-(5-溴-2-氨基苯基)五氟化硫

[4892] 在50mL耐压瓶中,将实施例233A(6.4g)和四氢呋喃(300mL)加入到Ra-Ni,(12.80g)中,将该混合物在30psi、室温下搅拌2小时。将该混合物通过尼龙膜过滤,在真空下浓缩该滤液,得到标题化合物。

[4893] 实施例233C

[4894] 4-溴-2-五氟硫基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)苯胺

[4895] 向实施例233B(4.4g)在甲醇(50mL)中的溶液中加入四氢-2H-吡喃-4-甲醛(1.68g)和癸硼烷(1.1g)。将该混合物搅拌,并通过薄层色谱来监控。将更多的四氢-2H-吡喃-4-甲醛(500mg)加入到该搅拌的混合物中,以使反应完成。在真空下浓缩该反应混合物,加入乙酸乙酯(500mL)和盐水(200mL)。用 Na_2SO_4 干燥有机相。进行过滤和溶剂的蒸发,并用快速层析(20%乙酸乙酯的己烷溶液)得到标题化合物。

[4896] 实施例233D

[4897] 4-硫代乙酰氧基-2-五氟硫基-N-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)苯胺

[4898] 向实施例233C (456mg) 和硫代乙酸钾 (197mg) 的二噁烷 (4mL) 溶液中加入三(二苯亚甲基丙酮)二钨 (0) (27mg) 和4,5-双二苯基磷-9,9-二甲基氧杂蒽 (33mg), 接着加入N,N-二异丙基乙胺 (0.5mL)。将该混合物用氩净化, 密封, 并在微波照射下于120℃搅拌60分钟。将该混合物溶解在乙酸乙酯 (300mL) 和水 (100mL) 中。用盐水洗涤有机相, 用Na₂SO₄干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 接着进行快速层析 (20%乙酸乙酯的己烷溶液), 得到标题化合物。

[4899] 实施例233E

[4900] 3-五氟硫基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基磺酰胺

[4901] 将N-氯代琥珀酰亚胺 (527mg) 加入到2N HCl水溶液 (1.5mL) 和乙腈 (12mL) 的混合物中, 然后冷却至0℃。将实施例233D (386mg) 的乙腈 (3mL) 溶液加入到上述混合物中, 然后将其在0℃搅拌2小时, 然后用乙酸乙酯 (300mL) 稀释, 并用盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥。在过滤并蒸发溶剂后, 将残余物溶解在异丙醇 (20mL) 中, 并在搅拌下冷却至0℃。然后, 将氢氧化铵 (conc. 10mL) 加入到混合物中。搅拌2小时后, 将混合物在真空下浓缩, 将残余物加入到乙酸乙酯 (400mL) 和水 (150mL) 中。用盐水洗涤有机层, 用Na₂SO₄干燥。在过滤并蒸发溶剂后, 将残余物通过快速层析 (20%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液) 纯化, 得到标题化合物。

[4902] 实施例233F

[4903] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-(五氟-λ~6~-硫烷基)-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4904] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例233E代替实施例1F来制备标题化合物。

[4905] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.71 (s, 1H), 11.33 (m, 1H), 8.12 (m, 2H), 7.72 (d, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 7.02 (m, 3H), 6.67 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.21 (m, 8H), 1.97 (m, 3H), 1.29 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[4906] 实施例234

[4907] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4908] 实施例234A

[4909] 4-乙烯基四氢-2H-吡喃-4-醇

[4910] 将无水乙醚 (50mL) 中的二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮 (8.01g) 在0℃用1.0M乙烯基溴化镁 (104 mL) 处理20分钟。将反应混合物在室温搅拌过夜。用饱和NH₄Cl猝灭反应, 分离有机层。用额外的乙醚将水层萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 进行干燥, 过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用20%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化, 得到标题化合物。

[4911] 实施例234B

[4912] 4-甲氧基-4-乙烯基四氢-2H-吡喃

[4913] 向实施例234A (9.4g) 的四氢呋喃 (150mL) 溶液于0℃分批加入60%氢化钠 (5.28g)。在添加结束后, 将溶液在回流下加热3小时。冷却后, 向该悬浮液中缓慢加入硫酸

二甲酯 (8.41 mL)。将该溶液在回流下加热过夜,冷却至室温,并用冷的 NH_4Cl 饱和水溶液水解。在用二乙醚萃取几次后,用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用1-10%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[4914] 实施例234C

[4915] 4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-甲醛

[4916] 将在四氢呋喃 (200mL) 和水 (67mL) 中的实施例234B (4.3g) 用四氧化锇在水 (9.24mL) 中的 4% 溶液处理。2小时内分批向该溶液中加入高碘酸钾 (13.91g)。将该溶液在室温搅拌过夜。将水加入到该混合物中,接着用二乙醚进行重复萃取。用 MgSO_4 干燥合并的有机层,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[4917] 实施例234D

[4918] (4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇

[4919] 将2-丙醇 (28mL) 和水 (7mL) 中的实施例234C (1.8g) 冷却至 0°C 。向该溶液中加入硼氢化钠 (0.709g)。将该溶液搅拌,并在3小时内使其加热至室温。用丙酮猝灭该反应,另外搅拌1 小时。通过倾泻将该澄清液体与固体分离。使用额外的乙酸乙酯洗涤固体,倾析该混合物。浓缩该合并的有机溶液。将残余物通过在硅胶上使用1:1乙酸乙酯:己烷洗脱的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[4920] 实施例234E

[4921] 4-((4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) -3-硝基苯磺酰胺

[4922] 通过在实施例24A中用实施例234D代替(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇来制备标题化合物。

[4923] 实施例234F

[4924] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲氧基四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4925] 通过在实施例11D中用实施例234E代替实施例11B来制备标题化合物。

[4926] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04-8.07 (m, 2H), 7.50-7.53 (m, 3H), 7.45 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.65-3.67 (m, 2H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.61-1.74 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4927] 实施例235

[4928] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基) 吡咯烷-3-基]氧基]-3-硝基苯基) 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4929] 实施例235A

[4930] (R) -3-(2-硝基-4-氨磺酰苯氧基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4931] 通过在实施例24A中用(R) -3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(四氢-2H-吡喃-4-

基) 甲醇来制备标题化合物。

[4932] 实施例235B

[4933] (R) -3-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基磺酰)-2-硝基苯氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[4934] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例235A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4935] 实施例235C

[4936] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4937] 向实施例235B (0.230g) 的二氯甲烷 (3mL) 溶液中加入三氟乙酸 (0.377mL)。搅拌4小时后, 浓缩该反应, 然后溶解到二氯甲烷 (3mL) 中, 并用1,3-二氟丙-2-酮 (0.028g) 处理, 接着用三乙酰氧基硼氢化钠 (0.078g) 处理。搅拌4小时后, 通过添加NaHCO₃饱和水溶液和二氯甲烷 (5mL) 猝灭该反应。用二氯甲烷 (250mL) 稀释反应, 并加入NaHCO₃饱和水溶液 (100mL)。分离有机层, 用盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩。用乙腈磨碎, 得到标题化合物。

[4938] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.67 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.52 (d, 3H), 7.35 (d, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.75-6.60 (m, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.17-5.06 (m, 1H), 4.60 (d, 4H), 2.98 (d, 12H), 2.37-2.02 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.39 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[4939] 实施例236

[4940] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4941] 实施例236A

[4942] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(哌嗪-1-基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4943] 通过在实施例1B中用实施例232D代替实施例1A来制备标题化合物。

[4944] 实施例236B

[4945] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[4-(氧杂环丁烷-3-基)哌嗪-1-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4946] 通过在实施例1A中用实施例236A代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用氧杂环丁烷-3-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4947] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.67 (br. s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.09 (m, 11H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[4948] 实施例237

[4949] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{{4-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪-1-基}氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4950] 通过在实施例1A中用实施例236A代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用二氢-2H-吡喃-4(3H)-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4951] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (br. s, 1H), 9.27 (d, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 8.12 (d, 1H), 7.68 (m, 3H), 7.44 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (m, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.39 (m, 7H), 0.93 (s, 6H)。

[4952] 实施例238

[4953] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4954] 实施例238A

[4955] (R)-3-硝基-4-(四氢呋喃-3-基氨基)苯磺酰胺

[4956] 通过在实施例6A中用(R)-四氢呋喃-3-胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[4957] 实施例238B

[4958] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3R)-四氢呋喃-3-基氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4959] 通过在实施例1G中用实施例238A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4960] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.76 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.04 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.33 (m, 1H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[4961] 实施例239

[4962] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{(4,4-二氟环己基)甲基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4963] 实施例239A

[4964] (4,4-二氟环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[4965] 将(4-氧代环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(5g)和三氟化二乙氨基硫(7.45g)在二氯甲烷(100mL)中搅拌24小时。用pH7缓冲液(100mL)猝灭该混合物,并注入到醚(400mL)中。分离得到的溶液,用水将有机层洗涤两次,用盐水洗涤1次,然后浓缩,以3:2的比例得到粗产物和副产物氟烯烃。将该粗品吸收至四氢呋喃(70mL)和水(30mL)中,加入N-甲基吗啉-N-氧化物(1.75g)和 OsO_4 (在叔丁醇中的2.5wt%溶液),将该混合物搅拌24小时。然后加入

Na₂S₂O₃ (10g), 将该混合物搅拌30分钟。然后用醚(300mL) 稀释该混合物, 并将所得的溶液分离, 用水冲洗两次, 用盐水冲洗1次, 进行浓缩。将粗产物在硅胶上使用5-10% 乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离, 得到标题化合物。

[4966] 实施例239B

[4967] (4,4-二氟环己基) 甲胺

[4968] 将实施例239A (3g) 在二氯甲烷 (35mL)、三氟乙酸 (15mL) 和三乙基甲硅烷 (1mL) 中的溶液搅拌2小时。浓缩该溶液, 然后从甲苯中浓缩, 在高真空下放置24小时。将该半固体吸收至醚/己烷中, 进行过滤, 得到作为三氟乙酸盐的标题化合物。

[4969] 实施例239C

[4970] 4-((4,4-二氟环己基) 甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[4971] 通过在实施例1F中用实施例239B代替(四氢吡喃-4-基) 甲胺来制备标题化合物。

[4972] 实施例239D

[4973] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-N-[[4-{{(4,4-二氟环己基) 甲基} 氨基}-3-硝基苯基] 磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4974] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例239C代替实施例1F来制备标题化合物。

[4975] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ12.40 (s, 1H), 11.61 (br s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.37 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.81 (m, 4H), 1.38 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[4976] 实施例240

[4977] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基) 氨基]-3-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基} 磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4978] 实施例240A

[4979] 4-(1-叔丁基哌啶-4-基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基) 苯磺酰胺

[4980] 向4-氟-3-(三氟甲基磺酰基) 苯磺酰胺 (307mg)、实施例227A (156mg) 在四氢呋喃 (4mL) 中的混合物中加入N,N-二异丙基乙基胺 (1mL)。将该混合物搅拌3天。用乙酸乙酯 (300mL) 和水 (100mL) 稀释该混合物, 进行搅拌, 直至固体消失在溶液中。分离层, 用水、盐水洗涤有机相, 用Na₂SO₄干燥。过滤后, 用乙酸乙酯再次萃取合并的水层, 用Na₂SO₄干燥合并的有机相。过滤后, 蒸发溶剂, 得到标题化合物。

[4981] 实施例240B

[4982] N-({4-[(1-叔丁基哌啶-4-基) 氨基]-3-[(三氟甲基) 磺酰基] 苯基} 磺酰基)-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基} 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b] 吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[4983] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例240A代替实施例1F来制备标题化合物。

[4984] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.53 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.86 (m,

1H), 7.55 (d, 2H), 7.44 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (m, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.29 (d, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.05 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 2.19 (m, 8H), 1.96 (s, 3H), 1.27 (m, 12H), 0.92 (s, 6H)。

[4985] 实施例241

[4986] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4987] 实施例241A

[4988] 2-((4-氨磺酰-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[4989] 通过在实施例1F中用2-氨基吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(四氢吡喃-4-基)甲胺、且用4-氟-3-(三氟甲基磺酰基)苯磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[4990] 实施例241B

[4991] 2-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-(三氟甲基磺酰基)苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[4992] 通过在实施例1G中用实施例241A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[4993] 实施例241C

[4994] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(吗啉-2-基甲基氨基)-3-(三氟甲基磺酰基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[4995] 通过在实施例1B中用实施例241B代替实施例1A来制备标题化合物。

[4996] 实施例241D

[4997] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({[4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基}-3-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[4998] 通过在实施例1A中用实施例241C代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用氧杂环丁烷-3-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[4999] ¹HNMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.69 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.51 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (t, 2H), 4.43 (m, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (br s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.56 (d, 1H), 2.21 (br s, 4H), 2.15 (t, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.76 (t, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5000] 实施例242

[5001] N-[(5-氯-6-({[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲基)氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5002] 实施例242A

[5003] 5-氯-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

- [5004] 通过在实施例138D中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。
- [5005] 实施例242B
- [5006] N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5007] 通过在实施例11D中用实施例242A代替实施例11B来制备标题化合物。
- [5008] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.53 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33-7.35 (m, 2H), 7.03-7.05 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.77 (d, 1H), 3.69-3.71 (m, 3H), 3.48-3.53 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.14-2.20 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。
- [5009] 实施例243
- [5010] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5011] 实施例243A
- [5012] 5-氯-6-(1-环丙基哌啶-4-基氨基)吡啶-3-磺酰胺
- [5013] 通过在实施例6A中用实施例40A代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、1-环丙基哌啶-4-胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物、且用N,N-二异丙基乙基胺代替 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -四甲基乙-1,2-二胺来制备标题化合物。
- [5014] 实施例243B
- [5015] N-({5-氯-6-[(1-环丙基哌啶-4-基)氨基]吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5016] 通过在实施例11D中用实施例243A代替实施例11B来制备标题化合物。
- [5017] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.97 (br d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.03 (br m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.42 (br m, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H), 0.47 (m, 2H), 0.40 (br m, 2H)。
- [5018] 实施例244
- [5019] N-[(5-氯-6-{(2S)-4-氰甲基吗啉-2-基}甲氧基)吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5020] 实施例244A
- [5021] (S)-2-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯
- [5022] 通过在实施例24A中用(S)-2-羟甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯代替四氢-2H-吡喃-4-基-甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。
- [5023] 实施例244B

- [5024] (S)-5-氯-6-(吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5025] 通过在实施例134A中用实施例244A代替实施例113A来制备标题化合物。
- [5026] 实施例244C
- [5027] (S)-5-氯-6-((4-氰甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5028] 通过在实施例134B中用实施例244B代替实施例134A、且用2-溴乙腈代替甲基碘来制备标题化合物。
- [5029] 实施例244D
- [5030] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-氰甲基吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5031] 通过在实施例130D中用实施例244C代替实施例130C来制备标题化合物。
- [5032] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [5033] 实施例245
- [5034] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5035] 实施例245A
- [5036] (S)-5-氯-6-((4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5037] 通过在实施例134B中用实施例244B代替实施例134A、且用2-(二甲基氨基)乙酰氯盐酸化物代替甲基碘来制备标题化合物。
- [5038] 实施例245B
- [5039] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5040] 通过在实施例130D中用实施例245A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [5041] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H), 4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [5042] 实施例246
- [5043] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-氰甲基吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5044] 实施例246A

- [5045] (R)-2-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯
- [5046] 通过在实施例24A中用(R)-2-羟甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯代替四氢-2H-吡喃-4-基-甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。
- [5047] 实施例246B
- [5048] (R)-5-氯-6-(吗啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5049] 通过在实施例134A中用实施例246A代替实施例113A来制备标题化合物。
- [5050] 实施例246C
- [5051] (R)-5-氯-6-((4-氰甲基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5052] 通过在实施例134B中用实施例246B代替实施例134A、且用2-溴乙腈代替甲基碘来制备标题化合物。
- [5053] 实施例246D
- [5054] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-氰甲基吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5055] 通过在实施例130D中用实施例246C代替实施例130C来制备标题化合物。
- [5056] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.99 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.85 (d, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.58 (d, 1H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [5057] 实施例247
- [5058] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5059] 实施例247A
- [5060] (R)-5-氯-6-((4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [5061] 通过在实施例134B中用实施例246B代替实施例134A、且用2-(二甲基氨基)乙酰氯盐酸化物代替甲基碘来制备标题化合物。
- [5062] 实施例247B
- [5063] N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [5064] 通过在实施例130D中用实施例247A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [5065] $^1\text{H NMR}$ (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (t, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.85-4.46 (m, 3H), 4.45-3.87 (m, 3H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (dd, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.86 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [5066] 实施例248

[5067] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5068] 实施例248A

[5069] 5-溴-3-氟-2-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶

[5070] 通过在实施例24A中用5-溴-2,3-二氟吡啶代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例37C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5071] 实施例248B

[5072] 5-氟-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[5073] 在装配有磁力搅拌棒的20mL小瓶中将实施例248A(0.308g)、氨基甲酸叔丁酯(0.141g)、乙酸钡(II)(0.011g)、4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.043g)和碳酸铯(0.489g)用二噁烷(5.0mL)合并。用氮气吹扫小瓶,盖上盖子,并在100℃搅拌过夜。加入额外的乙酸钡(II)(0.011g),4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(0.043g)和氨基甲酸叔丁酯(0.141g),继续在100℃加热8小时。将冷的混合物用乙酸乙酯稀释,用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩。将浓缩物在硅胶上用7-25%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5074] 实施例248C

[5075] 5-氟-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰氯在冰冷却下,在20分钟内向水(9mL)中滴加亚硫酸氯(1.563mL)。将该混合物搅拌12小时,得到含有SO₂的溶液。另外,将实施例248B(0.295g)于0℃加入到1,4-二噁烷(3.2mL)和浓HCl(8mL)的混合物中。搅拌15分钟后,滴加硝酸钠(0.065g)的水(2mL)溶液,在0℃继续搅拌3小时。将氯化铜(I)(0.042g)和新制备的重氮化的物质的溶液依次加入到之前制备的含有SO₂的溶液中。将所得溶液搅拌30分钟,然后用乙酸乙酯(2x125mL)萃取。将合并的萃取物进行干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩。将该浓缩物在硅胶上用5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5076] 实施例248D

[5077] 5-氟-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5078] 将在异丙醇(2mL)中的实施例248C(0.08g)在0℃用氢氧化铵(1.697mL)处理,搅拌过夜,然后浓缩至干燥。将得到的固体在水中打浆,进行过滤,用水冲洗,并在高真空下干燥,得到标题化合物。

[5079] 实施例248E

[5080] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5081] 通过在实施例11D中用实施例248D代替实施例11B来制备标题化合物。

[5082] ¹H NMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.05(s,1H),9.03(d,1H),8.44(dd,1H),8.41(d,1H),8.10(d,1H),7.67(m,1H),7.65(d,1H),7.44(m,2H),7.07(m,2H),6.77(dd,1H),6.53(d,1H),6.49(dd,1H),4.55(d,2H),3.80(m,4H),3.08(m,4H),2.77(s,2H),2.26(t,2H),2.14(m,4H),1.97(s,2H),1.88(m,4H),1.39(t,2H),0.94(s,6H)。

[5083] 实施例250

[5084] N-({5-氯-6-[3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5085] 实施例250A

[5086] 5-氯-6-((3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5087] 通过在实施例24A中用(3-甲基氧杂环丁烷-3-基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5088] 实施例250B

[5089] N-({5-氯-6-[3-羟基-2-羟甲基-2-甲基丙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5090] 通过在实施例11D中用实施例250A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5091] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.22 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.43-7.46 (m, 2H), 7.04-7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.45-6.54 (m, 2H), 4.47 (s, 2H), 3.81-3.84 (m, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.03-3.11 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.16 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[5092] 实施例251

[5093] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5094] 实施例251A

[5095] 5-溴-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5096] 通过在实施例24A中用(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用5-溴-6-氯吡啶-3-磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5097] 实施例251B

[5098] 6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5099] 向5-溴-6-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺(200mg)和环己烯(0.549mL)在乙酸乙酯(10mL)中的混悬液中加入10%钨/碳(57.6mg)。将该悬浮液在120°C搅拌60分钟。将反应混合物过滤和浓缩。将产物通过反相快速层析(C18, 150g, 10%-100%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液)纯化。

[5100] 实施例251C

[5101] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5102] 通过在实施例11D中用实施例251B代替实施例11B来制备标题化合物。

[5103] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.66-7.70 (m, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.81-3.89 (m, 2H), 3.70-3.81 (m, 2H), 3.02-3.12 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.10-2.18 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.77-1.94

(m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5104] 实施例252

[5105] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5106] 实施例252A

[5107] (4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[5108] 通过在实施例1A中用1,3-二氟丙-2-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用吗啉-2-基甲基氨基甲酸叔丁酯代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5109] 实施例252B

[5110] (4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基)甲胺

[5111] 将实施例252A (538mg)的二噁烷(4mL)溶液用4.0M HCl/二噁烷溶液(1.8mL)处理。将该反应在室温搅拌过夜。在真空下浓缩反应混合物,并在没有进一步纯化的情况下使用。

[5112] 实施例252C

[5113] 4-((4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5114] 通过在实施例1F中用实施例252B代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[5115] 实施例252D

[5116] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基]甲基)氨基]-3-硝基苯基}磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5117] 通过在实施例1G中用实施例252C代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[5118] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.64 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.69 (t, 2H), 4.57 (t, 2H), 3.85 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.91 (d, 1H), 2.74 (m, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 2.20 (m, 4H), 2.15 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5119] 实施例253

[5120] N-[(5-氯-6-{{[1-氰甲基哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5121] 实施例253A

[5122] 4-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5123] 通过在实施例24A中用4-羟甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5124] 实施例253B

[5125] 5-氯-6-(哌啶-4-基甲氧基)吡啶-3-磺酰胺二(三氟乙酸)

[5126] 通过在实施例39B中用实施例253A代替实施例39A来制备标题化合物。

[5127] 实施例253C

[5128] 5-氯-6-((1-氰甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5129] 将实施例253B (0.061g)、2-氯乙腈 (0.017g)、碳酸钠 (0.025g) 和N,N-二甲基甲酰胺 (1mL) 在4mL小瓶中混合,并在60℃加热过夜。用乙酸乙酯稀释冷却的反应混合物,用水和盐水洗涤,干燥 (MgSO₄),进行过滤和浓缩。将浓缩物在硅胶上用2-10%甲醇的CH₂Cl₂溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5130] 实施例253D

[5131] N-[(5-氯-6-[[1-氰甲基哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5132] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例253C代替实施例1F来制备标题化合物。

[5133] ¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ13.04 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (t, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.77 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.69 (m, 3H), 1.41 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[5134] 实施例254

[5135] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[4-((3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5136] 实施例254A

[5137] (R)-3-(2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[5138] 通过在实施例1F中用(R)-3-氨基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[5139] 实施例254B

[5140] (R)-3-硝基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺

[5141] 通过在实施例134A中用实施例254A代替实施例113A来制备标题化合物。

[5142] 实施例254C

[5143] (R)-4-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5144] 向(R)-3-硝基-4-(吡咯烷-3-基氨基)苯磺酰胺 (440mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中加入碳酸钠 (132mg) 和1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷 (0.155mL)。将该反应混合物在60℃加热18小时,在水处理 (workup) 后,将粗产物在硅胶上用2.5-10%甲醇/二氯甲烷梯度进行纯化,得到标题化合物。

[5145] 实施例254D

[5146] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[4-((3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯烷-3-基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基-氧基)苯甲酰胺

[5147] 通过在实施例130D中用实施例254C代替实施例130C来制备标题化合物。

[5148] ¹H NMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ12.96 (m, 1H), 9.25 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.43 (d, 1H),

8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 5.26 (br s, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.53 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.89-2.81 (m, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.75-2.66 (m, 3H), 2.37 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.24-2.18 (m, 1H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5149] 实施例255

[5150] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酸)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5151] 实施例255A

[5152] (R)-4-(1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5153] 通过在实施例254C中除了将该反应在环境温度下搅拌18小时以外,还用2-(二甲基氨基)乙酰氯、盐酸代替1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷来制备标题化合物。

[5154] 实施例255B

[5155] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘氨酸)吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5156] 通过在实施例130D中用实施例255A代替实施例130C来制备标题化合物。

[5157] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (d, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.46-8.33 (m, 3H), 8.14 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.01-6.89 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.32 (br s, 1H), 4.27-4.14 (m, 1H), 4.05-3.95 (m, 1H), 3.82-3.62 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.34 (2, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87-1.81 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5158] 实施例256

[5159] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5160] 实施例256A

[5161] 3-(2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)氧杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯

[5162] 通过在实施例6A中用3-氨基氧杂环丁烷-1-甲酸叔丁酯代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物来制备标题化合物。

[5163] 实施例256B

[5164] 4-(氮杂环丁烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5165] 通过在实施例168A中用实施例256A代替(S)-1-叔丁基2-甲基4,4-二氟吡咯烷-1,2-二甲酸酯来制备标题化合物。

[5166] 实施例256C

[5167] 3-硝基-4-(1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基氨基)苯磺酰胺

[5168] 通过在实施例1A中用实施例256B代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[5169] 实施例256D

[5170] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)氮杂环丁烷-3-基]氨基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5171] 通过在实施例11D中用实施例256C代替实施例11B来制备标题化合物。

[5172] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.67 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.71 (m, 3H), 3.12 (dd, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5173] 实施例257

[5174] N-[(5-氯-6-{[1-氰甲基-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5175] 实施例257A

[5176] 4-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5177] 通过在实施例24A中用实施例126A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5178] 实施例257B

[5179] 5-氯-6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺二(三氟乙酸)

[5180] 通过在实施例39B中用实施例257A代替实施例39A来制备标题化合物。

[5181] 实施例257C

[5182] 5-氯-6-((1-氰甲基-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5183] 将乙腈(3mL)中的实施例257B(0.166g)用2-氯乙腈(0.027g)和碳酸钠(0.064g)处理,在60°C加热过夜,并冷却至室温,在硅胶上用0-3%甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。将得到的固体在水中打浆,过滤,用水和二乙醚冲洗,并在真空炉中于80°C干燥。

[5184] 实施例257D

[5185] N-[(5-氯-6-{[1-氰甲基-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5186] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例257C代替实施例1F来制备标题化合物。

[5187] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.49 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5188] 实施例258

[5189] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡

咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5190] 实施例258A

[5191] (S)-2-(甲苯磺酰氧基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5192] 向(S)-2-羟甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1g)的二氯甲烷(50mL)溶液中加入三乙胺(1.604mL)和4-甲基苯-1-磺酰氯(1.097g)。将该混合物在氮气下于环境温度搅拌72小时。用二氯甲烷(50mL)和盐水(100mL)稀释该反应。用二氯甲烷(75mL)萃取盐水层。用硫酸钠干燥合并的有机物,进行过滤和浓缩。将粗品在硅胶柱上用15-65%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱来纯化,得到标题化合物。

[5193] 实施例258B

[5194] (S)-2-(叠氮基甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5195] 将实施例258A(1.66g)和叠氮化钠(0.581g)的无水N,N-二甲基甲酰胺(10mL)溶液在90℃搅拌4小时。冷却该混合物,并浓缩至干燥。将残余物吸收至5%碳酸钠水溶液,用二氯甲烷。将有机溶液干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩,得到固体。

[5196] 实施例258C

[5197] (R)-2-氨基吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5198] 该化合物如下述那样得到:通过用10%钯/碳/甲醇在60psi氢气下进行24小时的实施例258B的氢化,随后进行过滤和溶剂的蒸发。

[5199] 实施例258D

[5200] (R)-2-((2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5201] 通过在实施例1F中用实施例258C代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[5202] 实施例258E

[5203] (S)-4-(吗啉-2-基甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5204] 通过在实施例134A中用实施例258D代替实施例113A来制备标题化合物。

[5205] 实施例258F

[5206] (R)-4-((4-(2-(二甲基氨基)乙酰基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5207] 通过在实施例134B中用实施例258E代替实施例134A、且用2-(二甲基氨基)乙酰氯盐酸化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[5208] 实施例258G

[5209] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(([(2R)-4-(N,N-二甲基甘氨酸)吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5210] 通过在实施例130D中用实施例258F代替实施例130C来制备标题化合物。

[5211] ¹H NMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.00(s,1H),9.27(d,1H),8.87(bs,1H),8.43(d,1H),8.34(dd,1H),8.10(dd,1H),7.66(m,2H),7.44(d,2H),7.07(d,2H),6.94(dd,1H),6.75(d,1H),6.54(s,1H),6.48(s,1H),4.55(dd,1H),4.20(dd,1H),3.95-3.76(m,2H),3.60-3.40(m,3H),3.32(dd,1H),3.25-3.12(m,2H),3.07(m,4H),2.80(m,1H),2.77(s,2H),2.26(s,6H),2.23(s,2H),2.14(m,4H),1.97(s,2H),1.39(t,2H),0.94(s,6H)。

[5212] 实施例259

[5213] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-

({[(2S) -4- (N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲基} 氨基) -3-硝基苯基] 磺酰基} -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺实施例259A

[5214] (R) -2- (甲苯磺酰氧基甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5215] 通过在实施例258A中用(R) -2-羟甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(S) -2-羟甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5216] 实施例259B

[5217] (R) -2- (叠氮基甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5218] 通过在实施例258B中用实施例259A代替实施例258A来制备标题化合物。

[5219] 实施例259C

[5220] (S) -2-氨基吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5221] 通过在实施例258C中用实施例259B代替实施例258B来制备标题化合物。

[5222] 实施例259D

[5223] (S) -2- ((2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基) 甲基) 吗啉-4-甲酸叔丁酯

[5224] 通过在实施例1F中实施例259C代替(四氢吡喃-4-基) 甲胺用来制备标题化合物。

[5225] 实施例259E

[5226] (R) -4- (吗啉-2-基甲基氨基) -3-硝基苯磺酰胺

[5227] 通过在实施例134A中用实施例259D代替实施例113A来制备标题化合物。

[5228] 实施例259F

[5229] (S) -4- ((4- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) 吗啉-2-基) 甲基氨基) -3-硝基苯磺酰胺

[5230] 通过在实施例134B中用实施例259E代替实施例134A、且用2- (二甲基氨基) 乙酰氯盐酸化物代替甲基碘来制备标题化合物。

[5231] 实施例259G

[5232] 4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N- {[4- (([(2S) -4- (N,N-二甲基甘氨酸) 吗啉-2-基] 甲基) 氨基) -3-硝基苯基] 磺酰基} -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺通过在实施例130D中用实施例259F代替实施例130C来制备标题化合物。

[5233] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.87 (bs, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.55 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 3.95-3.76 (m, 2H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.32 (dd, 1H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5234] 实施例260

[5235] N- [(5-氯-6- {[1- (N,N-二甲基甘氨酸) 哌啶-4-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基] -4- (4- {[2- (4-氯苯基) -4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5236] 实施例260A

[5237] 5-氯-6- ((1- (2- (二甲基氨基) 乙酰基) 哌啶-4-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[5238] 在4mL小瓶中, 用N,N-二甲基甲酰胺 (2mL) 将实施例253B (0.061g)、2- (二甲基氨基) 乙酰氯、盐酸 (0.061g) 和碳酸钠 (0.032g) 合并。将该混合物在环境温度下搅拌3天。加入

额外的 2-(二甲基氨基)乙酰氯、盐酸(0.037g)、碳酸钠(0.032g)和N,N-二甲基甲酰胺(1mL),并继续搅拌24小时。用乙酸乙酯稀释该反应混合物,并用水和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩,在硅胶上用0-20%甲醇的CH₂Cl₂溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5239] 实施例260B

[5240] N-[(5-氯-6- {[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5241] 通过在实施例11D中用实施例260A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5242] ¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ12.91 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 8.75 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.81 (d, 1H), 4.15 (m, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (s, 2H), 2.53 (m, 1H), 2.29 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.18 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.25 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5243] 实施例261

[5244] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5245] 实施例261A

[5246] (R)-3-(3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[5247] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用(R)-3-羟基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5248] 实施例261B

[5249] (R)-5-氯-6-(吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5250] 通过在实施例252B中用实施例261A代替(4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5251] 实施例261C

[5252] (R)-5-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5253] 将实施例261B(353mg)、1,1-二氟-2-碘代乙烷(268mg)、碳酸钠(283mg)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)中的混合物于80℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,用乙酸乙酯进行稀释。用水、盐水洗涤有机相,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。将残余物加载在硅胶柱上,用0.5至3%甲醇/二氯甲烷溶液的梯度洗脱,得到标题化合物。

[5254] 实施例261D

[5255] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯烷-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5256] 通过在实施例11D中用实施例261C代替实施例11B来制备标题化合物。

[5257] ¹H NMR (400MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.24 (d, 1H), 6.25-5.97 (m, 1H), 5.39 (m, 1H), 2.98 (m, 6H), 2.86 (m, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.24 (m, 7H), 1.96 (s, 2

H), 1.83 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5258] 实施例262

[5259] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-氰甲基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5260] 实施例262A

[5261] (R)-4-(1-氰甲基吡咯烷-3-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5262] 通过在实施例254C中用2-溴乙腈代替1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷来制备标题化合物。

[5263] 实施例262B

[5264] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-氰甲基吡咯烷-3-基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5265] 通过在实施例130D中用实施例262A代替实施例130C来制备标题化合物。

[5266] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.81 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.15 (br s, 1H), 4.10 (m, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93-2.86 (m, 2H), 2.80-2.77 (m, 3H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.75-1.68 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H)。

[5267] 实施例263

[5268] 4-{4-[(4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5269] 实施例263A

[5270] 1-氧杂-6-氮杂螺[2.5]辛-6-甲酸叔丁酯

[5271] 将氢化钠 (6.63g, 在矿物油中为60%) 加入到在二甲基亚砜 (150mL) 和四氢呋喃 (150mL) 中的碘化三甲氧硫鎓 (36.5g) 中, 搅拌30分钟。加入4-氧代哌啶-1-甲酸叔丁酯 (25.4g), 将反应搅拌3小时。将该反应注入到水 (800mL) 中, 用醚萃取三次。用水和盐水洗涤合并的萃取物三次, 用 Na_2SO_4 干燥, 进行过滤和浓缩, 得到粗产物, 将其在没有进一步纯化的情况下使用。

[5272] 实施例263B

[5273] 4-(2-(苄基氧基)苄基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5274] 将(2-(苄基氧基)苄基)溴化镁 (33.8mL, 1M) 在0℃于10分钟内加入到实施例263A (6.0g) 和 CuI (1.07g) 的四氢呋喃 (220mL) 溶液中。用pH7缓冲液 (20mL) 猝灭反应, 用醚萃取两次, 并将合并的萃取物用盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。将粗产物用2-20% 乙酸乙酯的己烷溶液在硅胶上进行色谱分离, 得到标题化合物。

[5275] 实施例263C

[5276] 4-羟基-4-(2-羟基苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5277] 在250mL SS耐压瓶中向拉内镍 (1.150g) 中加入实施例263B (11.5g) 和甲醇

(120mL),在 30psi、氢气下搅拌1小时。将该混合物通过尼龙膜过滤,浓缩该溶液,得到标题化合物。

[5278] 实施例263D

[5279] 4-羟基-4-(2-(三氟甲基磺酰氧基)苄基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5280] 将实施例263C(4.6g)、N-苄基双(三氟甲烷磺酰亚胺)(5.88g)和N,N-二异丙基乙基胺(2.88mL)在二氯甲烷(100mL)中的混合物搅拌24小时。浓缩该混合物,通过在硅胶上用5-50%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5281] 实施例263E

[5282] 4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)-4-羟基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5283] 将实施例263D(4.3g)、4-氯苯基硼酸(1.84g)、 K_3PO_4 (2.91g)和[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钨(II)(0.36g)在2-甲基四氢呋喃(50mL)中的混合物于70℃搅拌24小时。冷却该反应,用水(50mL)猝灭,用醚萃取两次,用盐水洗涤合并的萃取物,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将粗产物在硅胶上用5-30%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5284] 实施例263F

[5285] 4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5286] 将氢氧化钠(0.36g,在矿物油中为60%)加入到实施例263E(4.3g)/四氢呋喃(40mL)中,将该反应搅拌10分钟。加入六甲基磷酰胺(5mL)和 CH_3I (2.34mL),并将该反应在50℃搅拌18小时。冷却该反应,并用水(50mL)猝灭,用醚萃取两次,将合并的萃取物用盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将粗产物在硅胶上用5-25%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5287] 实施例263G

[5288] 4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶

[5289] 通过在实施例1B中用实施例263F代替实施例1A来制备标题化合物。

[5290] 实施例263H

[5291] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[5292] 将实施例263G(1.4g)、实施例3H(1.06g)和N,N-二异丙基乙基胺(0.75mL)的二甲基亚砜(20mL)溶液在120℃搅拌18小时。冷却该反应,用水(200mL)猝灭,用醚萃取三次,将合并的萃取物用水和盐水洗涤三次,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将粗品在硅胶上用5-50%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5293] 实施例263I

[5294] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基)甲基)-4-甲氧基哌啶-1-基)苯甲酸

[5295] 通过在实施例3J中用实施例263H代替实施例3I来制备标题化合物。

[5296] 实施例263J

[5297] 4-{4-[4'-氯联苯-2-基)甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基}-N-({5-氯-6-[4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5298] 通过在实施例1G中用实施例263I代替实施例1E、且用实施例96A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5299] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.58 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.11 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

[5300] 实施例264

[5301] 4- {4- [(4'-氯联苯-2-基) 甲基]-4-甲氧基哌啶-1-基} -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5302] 通过在实施例1G. 中用实施例263I代替实施例1E来制备标题化合物。

[5303] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.40 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.28 (m, 5H), 7.13 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.31 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)。

[5304] 实施例265

[5305] 4- (4- { [9- (4-氯苯基) -3- (1,3-二氟丙-2-基) -3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基] 甲基} 哌啶-1-基) -N- ({3-硝基-4- [(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基) -2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5306] 实施例265A

[5307] 4- (哌啶-1-基亚甲基) 哌啶-1-甲酸苄基酯

[5308] 向4-甲酰基哌啶-1-甲酸苄基酯 (12.5g) 的甲苯 (120mL) 溶液中加入哌啶 (6.46g)。将该混合物在迪安-斯脱克分水器、回流下搅拌过夜。然后将该混合物在真空下浓缩, 并将残余物直接用于下一步骤。

[5309] 实施例265B

[5310] 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳-7-烯-3-甲酸苄基酯

[5311] 向实施例265A (15.88g) 的乙醇 (300mL) 溶液中加入丁-3-烯酮 (3.89g)。将该混合物在回流下搅拌过夜。然后将乙酸 (30mL) 加入到该混合物中, 再次在回流下搅拌过夜。然后在真空下将该混合物浓缩, 用乙酸乙酯 (400mL) 稀释残余物, 用水和盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。在过滤和溶剂的蒸发后, 进行柱纯化, 得到标题化合物。

[5312] 实施例265C

[5313] 9-羟基-3-氮杂螺[5.5]十一烷-3-甲酸苄基酯

[5314] 在250mL耐压瓶中, 将实施例265B (21g) 和四氢呋喃 (160mL) 加入到5%Pt-C湿品 (3.15g) 中, 在30psi和室温下搅拌1小时。将该混合物通过尼龙膜过滤, 在真空下浓缩滤液, 得到标题化合物。

[5315] 实施例265D

[5316] 9-氧代-3-氮杂螺[5.5]十一碳-3-甲酸苄基酯

[5317] 向实施例265C (8.0g) 的二氯甲烷 (200mL) 溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (11.2g)。

将该混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(400mL)稀释混合物,并用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后,进行过滤、溶剂的浓缩,得到粗产物,将其在不进一步纯化的情况下直接用于下一反应。

[5318] 实施例265E

[5319] 9-氯-8-甲酰基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苄基酯

[5320] 将三氯氧磷(2.33mL)滴加到实施例265D(7.5g)在N,N-二甲基甲酰胺(10mL)和二氯甲烷(30mL)中的冷(0°C)的溶液中。将该混合物搅拌过夜,之后用乙酸乙酯(300mL)稀释,并用乙酸钠、水(3x)和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。在过滤和浓缩后,将粗产物在不进一步纯化的情况下直接用于下一反应。

[5321] 实施例265F

[5322] 9-(4-氯苯基)-8-甲酰基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苄基酯

[5323] 向4-氯苯基硼酸(5.94g)、实施例265E(11.01g)、乙酸钡(II)(142mg)、 K_2CO_3 (13.2g)和四丁基溴化铵(10.2g)的混合物中加入水(120mL)。将该混合物在50°C搅拌过夜。用乙酸乙酯(400mL)稀释该混合物,用水(3x)和盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。过滤和浓缩后,将残余物加载到柱子上,用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[5324] 实施例265G

[5325] 8-((4-(3-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-9-(4-氯苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-3-甲酸苄基酯

[5326] 向实施例15F(1.37g)和实施例265F(1.65g)的二氯甲烷(20mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.24g)。将该混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(200mL)稀释该混合物,并用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后,将该混合物过滤,在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[5327] 实施例265H

[5328] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5329] 在50mL耐压瓶中将实施例265G(2g)和四氢呋喃(10mL)加入到20%Pd(OH)₂-C湿品(0.400g)中,在30psi、室温下搅拌16小时。通过尼龙膜过滤该混合物,蒸发溶剂,得到标题化合物。

[5330] 实施例265I

[5331] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5332] 向实施例265H(320mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入1,3-二氟丙酮(139mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(157mg)。将该混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(200mL)稀释该混合物,并用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后,过滤该混合物,在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[5333] 实施例265J

[5334] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[5335] 向实施例265I(320mg)的四氢呋喃(4mL)和甲醇(2mL)溶液中加入LiOH·H₂O

(120mg), 将该溶液搅拌过夜。冷却该反应, 小心用1N HCl水溶液中中和, 用二氯甲烷(3x50mL)萃取。用盐水(25mL)洗涤合并的有机层, 用硫酸钠干燥, 进行过滤, 在真空下浓缩, 得到标题化合物。

[5336] 实施例265K

[5337] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5338] 通过在实施例1G中用实施例265J代替实施例1E来制备标题化合物。

[5339] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.61 (s, 1H), 8.49 (d, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.07 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 4.66 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 3.84 (m, 2H), 3.04 (m, 5H), 2.70 (m, 6H), 2.23 (m, 6H), 2.00 (m, 4H), 1.35 (m, 12H)。

[5340] 实施例266

[5341] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5342] 实施例266A

[5343] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5344] 向实施例265H(320mg)的二氯甲烷(5mL)溶液中加入丙酮(143mg)和三乙酰氧基硼氢化钠(157mg)。将该混合物搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯(200mL)稀释, 并用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。用 Na_2SO_4 干燥后, 将混合物过滤, 在真空下蒸发溶剂, 得到标题化合物。

[5345] 实施例266B

[5346] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[5347] 通过在实施例265J中用实施例266A代替实施例265I来制备标题化合物。

[5348] 实施例266C

[5349] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5350] 通过在实施例1G中用实施例266B代替实施例1E来制备标题化合物。

[5351] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.54 (s, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.39 (m, 4H), 7.09 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.27 (dd, 2H), 3.84 (m, 3H), 3.08 (m, 8H), 2.71 (s, 3H), 2.15 (m, 8H), 1.71 (m, 9H), 1.24 (m, 11H)

[5352] 实施例267

[5353] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(1,3-二氟丙-2-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5354] 通过在实施例1G中用实施例265J代替实施例1E、且用实施例40B代替实施例1F来

制备标题化合物。

[5355] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.56 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (m, 5H), 7.07 (m, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.68 (d, 2H), 4.52 (d, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.08 (m, 8H), 2.71 (m, 6H), 2.10 (m, 12H), 1.42 (m, 7H)。

[5356] 实施例268

[5357] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5358] 通过在实施例1G中用实施例266B代替实施例1E、且用实施例40B代替实施例1F来制备标题化合物。

[5359] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.94 (dd, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.08 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.28 (dd, 2H), 4.18 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.05 (m, 7H), 2.71 (s, 3H), 2.25 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.63 (m, 8H), 1.30 (m, 9H)。

[5360] 实施例269

[5361] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5362] 实施例269A

[5363] 5-氯-6-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5364] 将在N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)中的实施例257B(0.131g)用碘代甲烷(0.043g)和碳酸钠(0.079g)处理,并在环境温度搅拌3天。将N,N-二甲基甲酰胺在高真空下除去,将该浓缩物在胺官能化的硅胶上用0-2%甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5365] 实施例269B

[5366] N-({5-氯-6-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5367] 通过在实施例11D中用实施例269A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5368] $^1\text{H NMR}$ (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.01 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.26 (m, 5H), 2.14 (t, 4H), 1.97 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5369] 实施例270

[5370] N-[(5-氯-6-{[1-(N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5371] 实施例270A

[5372] 5-氯-6-((1-(2-(二甲基氨基)乙酰基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5373] 在5mL小瓶中用N,N-二甲基甲酰胺(3.0mL)将实施例257B(0.131g)、2-(二甲基氨基)乙酰氯、盐酸(0.139g)和碳酸钠(0.048g)合并,在环境温度下搅拌过夜。加入额外的碳

酸钠 (0.048g), 随后加入2-(二甲基氨基)乙酰氯、盐酸(0.139g), 并在第二个晚上继续搅拌一夜。在高真空下浓缩该反应混合物, 在 CH_2Cl_2 中打浆, 进行过滤, 浓缩, 并在胺官能化的硅胶上用0-4%甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5374] 实施例270B

[5375] N-[(5-氯-6- {[1- (N,N-二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基)-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5376] 通过在实施例11D中用实施例270A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5377] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.04 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.66 (d, 1H), 4.52 (dd, 2H), 4.07 (d, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.35 (s, 6H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5378] 实施例271

[5379] 4-{4- [(4'-氯联苯-2-基) 甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5380] 实施例271A

[5381] 4-((4'-氯联苯-2-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5382] 将实施例263E (2.0g) 和三氟化二乙氨基硫 (1.39mL) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液搅拌24小时。用水 (30mL) 猝灭该反应, 用醚萃取两次, 用水和盐水洗涤合并的萃取物, 用 Na_2SO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。将粗产物在硅胶上用5%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离, 得到标题化合物。

[5383] 实施例271B

[5384] 4-((4'-氯联苯-2-基) 甲基)-4-氟哌啶

[5385] 通过在实施例1B中用实施例271A代替实施例1A来制备标题化合物。

[5386] 实施例271C

[5387] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-基) 苯甲酸甲酯通过在实施例263H中用实施例271B代替实施例263G来制备标题化合物。

[5388] 实施例271D

[5389] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯联苯-2-基) 甲基)-4-氟哌啶-1-基) 苯甲酸通过在实施例3J中用实施例271C代替实施例3I来制备标题化合物。

[5390] 实施例271E

[5391] 4-{4- [(4'-氯联苯-2-基) 甲基]-4-氟哌啶-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基) 氨基] 苯基} 磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5392] 通过在实施例1G中用实施例271D代替实施例1E来制备标题化合物。

[5393] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 11.46 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.14 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.31 (m, 9H), 2.95 (d, 2H), 2.81 (m,

2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

[5394] 实施例272

[5395] 4-{4-[4'-(4-氯联苯-2-基)甲基]-4-氟吡啶-1-基}-N-({5-氯-6-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5396] 通过在实施例1G中用实施例271D代替实施例1E、且用实施例96A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5397] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.64 (br s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 4H), 7.15 (m, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.54 (d, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 2.95 (d, 2H), 2.80 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.85 (m, 2H)。

[5398] 实施例273

[5399] 4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-异丙基-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)苯甲酰胺

[5400] 通过在实施例1G中用实施例266B代替实施例1E、且用实施例42A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5401] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.08 (d, 2H), 6.62 (dd, 2H), 6.35 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.82 (m, 3H), 3.06 (m, 9H), 2.72 (m, 3H), 2.25 (m, 8H), 2.09 (m, 2H), 1.56 (m, 9H), 1.20 (m, 10 H)。

[5402] 实施例274

[5403] N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5404] 实施例274A

[5405] (R)-5-氯-6-(1-(3-氟-2-(氟甲基)丙基)吡咯烷-3-基氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5406] 通过在实施例1A中用1,3-二氟丙-2-酮代替4'-(4-氯联苯-2-甲醛)、且用实施例261B代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5407] 实施例274B N-[(5-氯-6-[(3R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯烷-3-基]氧基)吡啶-3-基]磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺通过在实施例11D中用实施例274A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5408] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.52 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.38 (m, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.53 (t, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.94 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.23 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5409] 实施例275

[5410] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺

[5411] 实施例275A

[5412] 3-(2-(苄基氧基)乙氧基)四氢呋喃

[5413] 将在四氢呋喃(15mL)中的四氢呋喃-3-醇(0.881g)用60%氢化钠(0.8g)处理。10分钟后,加入((2-溴代乙氧基)甲基)苯(3.23g)。将该溶液搅拌16小时。将反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离该水层,用额外的乙酸乙酯萃取两次。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用1:1乙酸乙酯:己烷洗脱的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[5414] 实施例275B

[5415] 2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙醇

[5416] 将在乙醇(10mL)中的实施例275A(0.85g)和5%钨/碳(0.1g)用氢气球处理。将该反应搅拌过夜。滤出固体,将滤液浓缩,得到标题化合物。

[5417] 实施例275C

[5418] 3-硝基-4-(2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基)苯磺酰胺

[5419] 通过在实施例24A中用实施例275B代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5420] 实施例275D

[5421] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[2-(四氢呋喃-3-基氧基)乙氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5422] 通过在实施例11D中用实施例275C代替实施例11B来制备标题化合物。

[5423] ¹H NMR(500MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.65(s,1H),8.32(s,1H),8.00-8.02(m,2H),7.49-7.52(m,2H),7.39-7.41(m,1H),7.38(d,2H),7.04(d,2H),6.68(dd,1H),6.39(dd,1H),6.21(d,1H),4.33-4.35(m,2H),4.18-4.21(m,1H),3.62-3.67(m,4H),3.09(s,4H),2.83(s,2H),2.26(s,2H),2.15(s,2H),1.96(s,2H),1.85-1.94(m,2H),1.39(t,2H),0.92(s,6H)。

[5424] 实施例276

[5425] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-氰基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5426] 实施例276A

[5427] 反式-4-氨基甲基环己烷甲腈

[5428] 向(反式-4-氰基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中于0℃缓慢加入三氟乙酸(2mL)。将该反应混合物加热至室温,搅拌1小时,进行浓缩,得到标题化合物。

[5429] 实施例276B

[5430] 4-((反式-4-氰基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5431] 将4-氟-3-硝基苯磺酰胺(347mg)和实施例276A(300mg)在四氢呋喃(20mL)中的混合物用三乙胺(1.4mL)处理一夜,并浓缩。将残余物用乙酸乙酯磨碎,得到标题化合物。

[5432] 实施例276C

[5433] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-氰基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5434] 通过在实施例11D中用实施例276B代替实施例11B来制备标题化合物。

[5435] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.36 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.47-7.54 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.01-7.09 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.57-2.68 (m, 1H), 2.17 (d, 6H), 1.92-2.06 (m, 4H), 1.78 (d, 2H), 1.66 (s, 1H), 1.35-1.53 (m, 4H), 0.96-1.10 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5436] 实施例277

[5437] N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5438] 实施例277A

[5439] 4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸甲酯

[5440] 向用己烷洗过的NaH (17g) 在二氯甲烷 (700mL) 中的悬浮液中于0°C滴加5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮 (38.5g)。搅拌30分钟后,将该混合物冷却至-78°C,加入三氟甲磺酸酐 (40 mL)。将反应混合物加热至室温,搅拌24小时。用盐水洗涤有机层,进行干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩,得到产物。

[5441] 实施例277B

[5442] 2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[5443] 将在2:1二甲氧基乙烷/甲醇 (600mL) 中的实施例277A (62.15g)、4-氯苯基硼酸 (32.24g)、 CsF (64g) 和四(三苯基膦)钼 (0) (2g) 加热至70°C,保持24小时。浓缩该混合物。加入醚 (4x200 mL),过滤该混合物。将合并的醚溶液浓缩,得到产物。

[5444] 实施例277C

[5445] (2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲醇

[5446] 通过注射器向 LiBH_4 (13g)、实施例277B (53.8g) 和醚 (400mL) 的混合物中缓慢加入甲醇 (25 mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用1N HCl在冰冷却下猝灭反应。用水稀释混合物,并用醚 (3x100mL) 萃取。将萃取物干燥 (Na_2SO_4),过滤和浓缩。将粗产物用0-30%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5447] 实施例277D

[5448] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[5449] 将甲磺酰氯 (7.5mL) 通过注射器于0°C加入到在 CH_2Cl_2 (500mL) 中的实施例277C (29.3g) 和三乙胺 (30mL) 中,将该混合物搅拌1分钟。加入N-叔丁氧基羰基哌嗪 (25g),并将该混合物在室温搅拌24小时。用盐水洗涤悬浮液,进行干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5450] 实施例277E

[5451] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪

[5452] 将实施例277D (1g) 在二氯甲烷 (10mL)、三氟乙酸 (10mL) 和三乙基甲硅烷 (1mL) 中搅拌 1小时。浓缩该混合物,并吸收至二氯甲烷 (100mL) 和饱和水溶液 Na_2CO_3 溶液 (20mL) 中,搅拌10分钟。分离层,将有机层用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩,得到产物。

[5453] 实施例277F

[5454] 5-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[5455] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (15.4g) 在四氢呋喃 (250mL) 中的混合物中加入在四氢呋喃 (86 mL) 中的1M六甲基二硅基氨基锂,10分钟后,加入TIPS-Cl (三异丙基氯硅烷) (18.2mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用醚稀释该反应,用水将得到的溶液洗涤两次。将萃取物进行干燥 (Na_2SO_4), 进行过滤和浓缩。将粗产物用10%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5456] 实施例277G

[5457] 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

[5458] 向实施例277F (24.3g) 在四氢呋喃 (500mL) 中的混合物中于 -78°C 加入2.5M BuLi (30.3mL)。2分钟后,加入硼酸三甲酯 (11.5mL),使得该混合物在1小时内加热至室温。将该反应注入到水中,用乙酸乙酯萃取三次,将合并的萃取物用盐水洗涤,进行浓缩。将粗产物在 0°C 吸收至四氢呋喃 (200mL) 中,加入1M NaOH (69mL),接着加入30% H_2O_2 (8.43mL),将该溶液搅拌1小时。加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10g),用浓HCl和固体 NaH_2PO_4 将pH调节至4-5。将该溶液用乙酸乙酯萃取两次,并用盐水洗涤合并的萃取物,进行干燥 (Na_2SO_4), 进行过滤和浓缩。将粗产物用5-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5459] 实施例277H

[5460] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[5461] 将实施例277G (8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯 (7.05g) 和 K_3PO_4 (9.32g) 在二甘醇二甲醚 (40 mL) 中的混合物于 115°C 搅拌24小时。冷却该反应,用醚 (600mL) 稀释,用水和盐水洗涤两次,进行浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5462] 实施例277I

[5463] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5464] 将实施例277H (1.55g)、实施例277E (2.42g) 和 HK_2PO_4 (1.42g) 在二甲基亚砜 (20mL) 中的混合物于 135°C 搅拌24小时。冷却该反应,用醚 (400mL) 稀释,用1M NaOH和盐水洗涤三次,进行浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[5465] 实施例277J

[5466] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[5467] 将二噁烷 (10mL) 和1M NaOH (6mL) 中的实施例277I (200mg) 在 50°C 搅拌24小时。冷却该反应,并加入到 NaH_2PO_4 溶液中,用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的萃取物,进行浓缩,得到纯产物。

[5468] 实施例277K

[5469] 5,6-二氯吡啶-3-磺酰胺

[5470] 向5,6-二氯吡啶-3-磺酰氯 (32.16g) 的异丙醇 (300mL) 溶液中于 0°C 加入 NH_4OH 的

30%水溶液(50.8mL)。搅拌过夜后,使溶剂减少至原体积的1/3。然后在水和乙酸乙酯之间分配。用额外的乙酸乙酯萃取该水层。将合并的有机层用盐水洗涤,并用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩。将残余物在硅胶上进行色谱分离。然后将物质在1:9乙酸乙酯/己烷中打浆,进行过滤,并在真空下干燥,得到标题化合物。

[5471] 实施例277L

[5472] 4-氟-4-羟甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5473] 将在四氢呋喃(5mL)中的1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-二甲酸酯(1.0g)用LiAlH₄的1.0 N四氢呋喃(2.54mL)溶液于0℃进行处理。将该反应混合物在室温搅拌2小时。将水(0.6 mL)滴加到反应混合物中,接着滴加2N NaOH水溶液(0.2mL)。将该反应另外搅拌1小时。通过利用了一包硅藻土的过滤将固体除去,并用乙酸乙酯洗涤。用盐水洗涤滤液,用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩,得到产物。

[5474] 实施例277M

[5475] 4-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5476] 向实施例277L(1g)的四氢呋喃(15mL)溶液中加入NaH(在矿物油中分散60%, 685mg),将该溶液搅拌10分钟。加入实施例227K(1g),将该反应搅拌24小时。将混合物注入到水中,用10%HCl中和,并用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化。

[5477] 实施例277N

[5478] 5-氯-6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺二(三氟乙酸)

[5479] 将实施例277M(13mL)用三氟乙酸(2.363mL)处理,在环境温度下搅拌2小时,进行浓缩和干燥,得到标题化合物。

[5480] 实施例277O

[5481] 5-氯-6-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5482] 将实施例277N(0.088g)和氧杂环丁烷-3-酮(0.014g)在二氯甲烷(2.0mL)和二甲基甲酰胺(1.0mL)中合并,并在环境温度下搅拌45分钟。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.064g)。在环境温度下继续搅拌一夜。加入额外的氧杂环丁烷-3-酮(0.014g),并在加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠(0.064g)之前于环境温度继续搅拌30分钟。将反应混合物在环境温度搅拌72小时,进行浓缩,用0-5%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液在硅胶上进行色谱分离,并在真空炉中于80℃干燥,得到标题化合物。

[5483] 实施例277P

[5484] N-[(5-氯-6-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺在4mL小瓶中用二氯甲烷(1.0mL)将实施例277J(0.063g)、实施例277O(0.042g)、1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳化二亚胺盐酸化物(0.032g)和4-二甲基氨基吡啶(0.027g)合并,并在环境温度搅拌过夜。将反应混合物在没有水处理的情况下直接在硅胶上用0-4%甲醇的二氯甲烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。将含有所需产物的部分浓缩,在乙腈中打浆,进行浓缩,并在真空炉中于80℃干燥过夜,得到标题化合物。

[5485] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.63 (m, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.06 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5486] 实施例278

[5487] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5488] 实施例278A

[5489] 5-溴-6-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5490] 通过在实施例36B中用2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5491] 实施例278B

[5492] 5-氰基-6-(2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5493] 通过在实施例36C中用实施例278A代替实施例36B来制备标题化合物。

[5494] 实施例278C

[5495] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5496] 通过在实施例11D中用实施例278B代替实施例11B来制备标题化合物。

[5497] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.34 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 4.47 (d, 2H), 3.80-3.84 (m, 2H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.16 (s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.61-1.71 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 1.21-1.25 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5498] 实施例279

[5499] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5500] 实施例279A

[5501] 4-(呋喃-3-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[5502] 通过在实施例24A中用呋喃-3-基甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5503] 实施例279B

[5504] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-(3-呋喃基甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5505] 通过在实施例11D中用实施例279A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5506] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.51-7.53 (m, 4H), 7.34-7.36 (m, 2H), 7.04-7.06 (m, 2H), 6.68

(dd, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.32 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5507] 实施例280

[5508] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1- (1,3-二氟丙-2-基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺实施例280A

[5509] (R)-3-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基) 甲基) 吡咯烷-1-甲酸叔丁酯

[5510] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用(R)-3-羟甲基吡咯烷-1-甲酸叔丁酯代替(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇来制备标题化合物。

[5511] 实施例280B

[5512] (R)-5-氯-6-(吡咯烷-3-基甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[5513] 通过在实施例252B中用实施例280A代替(4-(1,3-二氟丙-2-基) 吗啉-2-基) 甲基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5514] 实施例280C

[5515] (R)-5-氯-6-((1-(1,3-二氟丙-2-基) 吡咯烷-3-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[5516] 通过在实施例1A中用1,3-二氟丙-2-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例280B代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5517] 实施例280D

[5518] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1- (1,3-二氟丙-2-基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5519] 通过在实施例11D中用实施例280C代替实施例11B来制备标题化合物。

[5520] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.57 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.64 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.65 (d, 2H), 4.53 (dd, 2H), 2.92 (m, 8H), 2.75 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 1.96 (m, 4H), 1.53 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.89 (s, 6H)。

[5521] 实施例281

[5522] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1- (2,2-二氟乙基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺实施例281A

[5523] (R)-5-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基) 吡咯烷-3-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[5524] 通过在实施例261C中用实施例280B代替实施例261B来制备标题化合物。

[5525] 实施例281B

[5526] N-[(5-氯-6- {[(3R)-1- (2,2-二氟乙基) 吡咯烷-3-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5527] 通过在实施例11D中用实施例281A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5528] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.59 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.35

(dd, 1H), 6.23 (m, 1H), 6.03 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.84 (m, 6H), 2.63 (m, 4H), 2.20 (m, 6H), 1.94 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

[5529] 实施例282

[5530] N-[(5-氯-6-[[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5531] 实施例282A

[5532] 5-氯-6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5533] 将实施例257B (0.088g) 和1,3-二氟丙-2-酮 (0.028g) 并入二氯甲烷 (2mL) 和N,N-二甲基甲酰胺 (0.500mL) 中, 在环境温度搅拌45分钟。分批加入三乙酰氧基硼氢化钠 (0.064g), 然后将反应混合物在环境温度搅拌过夜。加入额外的1,3-二氟丙-2-酮 (0.028g), 接着在30分钟后加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (0.064g)。将该反应混合物在环境温度搅拌72小时。再次加入额外的1,3-二氟丙-2-酮 (0.028g), 接着在30分钟后加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (0.064g)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。再次加入额外的1,3-二氟丙-2-酮 (0.028g), 接着在30分钟后加入更多的三乙酰氧基硼氢化钠 (0.064g)。将反应混合物在环境温度搅拌过夜。在高真空下浓缩反应混合物, 除去N,N-二甲基甲酰胺, 然后在硅胶上用0-4% 甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5534] 实施例282B

[5535] N-[(5-氯-6-[[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基]吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺通过在实施例11D中用实施例282A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5536] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (t, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H), 4.65 (dd, 1H), 4.52 (dd, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (t, 1H), 2.80 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5537] 实施例283

[5538] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5539] 实施例283A

[5540] 3-氯-4-((4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5541] 向(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇 (0.265g) 的四氢呋喃 (2mL) 溶液中加入氢化钠 (0.288g)。15 分钟后, 加入3-氯-4-氟苯磺酰胺 (0.377g) 的四氢呋喃 (1mL) 溶液。将反应搅拌2小时, 用水 (5mL) 猝灭, 用1N HCl水溶液调节至pH~7, 用二氯甲烷 (2x25mL) 萃取。用盐水 (25 mL) 洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩。通过用30分钟内0.1%至10%含有2N NH_3 的甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离 (Reveleris 40g), 得到标题化合物。

[5542] 实施例283B

[5543] N-({3-氯-4-[(4-氟-1-甲基哌啶-4-基) 甲氧基] 苯基} 磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5544] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例283A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5545] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 10.68-9.84 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.04 (d, 3H), 6.64 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.23 (d, 2H), 3.03 (s, 6H), 2.71 (m, 4H), 2.07 (m, 12H), 1.38 (s, 3H), 1.24 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5546] 实施例284

[5547] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5548] 实施例284A

[5549] 3-氰基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基) 苯磺酰胺

[5550] 向(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇(0.258g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢化钠(0.355g),将该反应在室温下搅拌15分钟。加入实施例52A(0.400g),并将该反应另外搅拌1小时。将反应注入到乙酸乙酯(50mL)和1N HCl水溶液(35mL)中。用盐水(35mL)洗涤有机层,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。通过用在30分钟内10%至100%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离(Reveleris 40g),得到标题化合物。

[5551] 实施例284B

[5552] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-{[3-氰基-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基) 苯基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5553] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例284A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5554] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.60-11.16 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.35 (d, $J=8.4$, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.89 (d, 2H), 3.37 (d, 4H), 3.09 (s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.21 (d, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.67 (d, 2H), 1.39 (s, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5555] 实施例285

[5556] N-[(5-氯-6-{[1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5557] 实施例285A

[5558] 5-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[5559] 在20mL小瓶中用N,N-二甲基甲酰胺(6ml)将实施例257B(0.263g)、1,1-二氟-2-iodo乙烷(0.23g)和碳酸钠(0.254g)合并,在70°C搅拌过夜。将反应混合物在高真空下浓缩,然后在硅胶上用0-5%甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[5560] 实施例285B

[5561] N-[(5-氯-6- {[1- (2,2-二氟乙基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5562] 通过在实施例11D中用实施例285A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5563] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 9.12 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.43 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.18 (tt, 2H), 4.51 (d, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 6H), 2.60 (td, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.03 (t, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5564] 实施例286

[5565] N- ({3-氯-4- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5566] 实施例286A

[5567] 3-氯-4- ((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5568] 通过在实施例283A中用实施例37C代替(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5569] 实施例286B

[5570] N- ({3-氯-4- [(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5571] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例286A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5572] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 11.56-11.16 (m, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.64-7.45 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.78 (d, 2H), 3.61 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.87 (dd, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5573] 实施例287

[5574] N- ({5-氯-6- [(4,4-二氟环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5575] 实施例287A

[5576] (4,4-二氟环己基)甲醇

[5577] 向在二乙醚(2mL)中的4,4-二氟环己烷甲酸乙酯(1.0g, 5.20mmol)中滴加在二乙醚(15mL)中的氢化铝锂(0.24g), 在回流下加热4小时。然后将反应冷却至0℃, 加入水(0.24mL), 接着加入5N NaOH水溶液(0.24mL)和水(0.72mL)。然后加入 Na_2SO_4 和更多的二乙醚(40 mL), 将该混合物搅拌30分钟, 然后通过硅藻土过滤。在浓缩后, 将残余物用 CH_2Cl_2 稀释, 加入 Na_2SO_4 , 然后过滤该混合物, 并浓缩, 得到标题化合物。

[5578] 实施例287B

[5579] 5-氯-6-((4,4-二氟环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5580] 通过在实施例24A中用实施例287C实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例287A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5581] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5582] 通过在实施例11D中用实施例287B代替实施例11B来制备标题化合物。

[5583] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.07 (br m, 4H), 2.82 (br s, 2H), 2.30 (br m, 4H), 2.16 (br m, 2H), 2.00, 1.95, 1.85 (all m, total 9H), 1.40 (t, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5584] 实施例288

[5585] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5586] 实施例288A

[5587] 5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇

[5588] 将3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.3g)在0℃加入到浓硫酸(15mL)中。将该混合物在0℃搅拌5分钟。在5分钟内向该溶液中滴加发烟硝酸(6mL)。将反应混合物在室温搅拌2小时,然后在50℃加热3小时。冷却后,将反应混合物注入到冰(200g)上,用乙酸乙酯将该混合物萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤,在减压下浓缩,得到标题化合物。

[5589] 实施例288B

[5590] 2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

[5591] 将实施例288A(1.69g)、五氯化磷(2.03g)和磷酰三氯(0.97mL)在90℃加热3小时。冷却后,将反应混合物注入到冰中,用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤该萃取物,用 MgSO_4 干燥,在减压下进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用10%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[5592] 实施例288C

[5593] 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-胺

[5594] 将铁(1.5g)和氯化铵(2.38g)在水(40mL)中的混合物于室温下搅拌5分钟。向该悬浮液中加入在甲醇(40mL)中的实施例288B。将反应混合物在室温搅拌1小时。向反应混合物中加入更多的铁(1.8g),将其另外搅拌3小时。从反应混合物中滤去固体,使滤液在水和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,在减压下进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[5595] 实施例288D

[5596] 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰氯

[5597] 冰冷却下,在20分钟内向水(27mL)中滴加亚硫酸氯(4mL)。将该混合物搅拌一夜,

保持 12 小时,得到含有SO₂的溶液。另外,将在二噁烷(5mL)中的实施例288C(1.14g)于0℃加入到浓HCl(20mL)中。将该溶液搅拌5分钟。向该悬浮液/溶液中于0℃滴加在水(6mL)中的硝酸钠(0.44g)。将该溶液在0℃搅拌3小时。在此期间,将形成的任何固体用玻璃棍碾碎,以确保实施例288C完全反应。向该含有SO₂的溶液中加入氯化铜(I)(0.115g)。然后于0℃向该溶液中加入重氮化的实施例288C。将该溶液搅拌30分钟。用乙酸乙酯萃取反应混合物。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,在减压下进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用5%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[5598] 实施例288E

[5599] 6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5600] 将实施例288D(2.03g)的二噁烷(20mL)溶液冷却至0℃。滴加氢氧化铵溶液。将反应混合物在0℃搅拌2小时,随后在室温保持一夜。将溶剂部分除去,使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用盐水洗涤有机相,用MgSO₄干燥,进行过滤,在减压下浓缩。将残余物通过在硅胶上用0-3%甲醇的己烷溶液洗脱的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。

[5601] 实施例288F

[5602] 4-氟-4-((5-氨基磺酰-3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5603] 通过在实施例24A中用实施例288E代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例322A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5604] 实施例288G

[5605] 6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5606] 通过在实施例252B中用实施例288F代替(4-(1,3-二氟丙-2-基)吗啉-2-基)甲基氨基甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5607] 实施例288H

[5608] 6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5609] 通过在实施例1A中用1,3-二氟丙-2-酮代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例288G代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物。

[5610] 实施例288I

[5611] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[6-{{[1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5612] 通过在实施例11D中用实施例288H代替实施例11B来制备标题化合物。

[5613] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.50(s,1H),8.57(s,1H),8.27(d,1H),7.91(d,1H),7.58(d,1H),7.40(m,1H),7.35(d,2H),7.28(d,1H),7.05(d,2H),6.61(dd,1H),6.29(dd,1H),6.24(d,1H),4.67(d,2H),4.55(d,2H),4.50(s,1H),4.44(s,1H),3.06(m,5H),2.73(m,6H),2.19(d,6H),1.90(m,7H),1.39(t,2H),0.93(s,6H)。

[5614] 实施例289

[5615] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5616] 实施例289A

[5617] 5-氯-6-(2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5618] 通过在实施例36B中用2-(四氢-2H-吡喃-4-基)乙醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替实施例36A来制备标题化合物。

[5619] 实施例289B

[5620] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氯-6-[2-(四氢呋喃-2-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5621] 通过在实施例11D中用实施例289A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5622] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.39-4.51 (m, 4H), 3.87-3.94 (m, 1H), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.57-3.62 (m, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.33 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.77-2.01 (m, 7H), 1.45-1.54 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5623] 实施例290

[5624] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5625] 实施例290A

[5626] 2-氯-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛

[5627] 向250ml圆底烧瓶中加入在二氯甲烷(30mL)中的N,N-二甲基甲酰胺(3.5mL)。将该混合物冷却至-10℃,滴加磷酰三氯(4mL)。将该溶液加热至室温,缓慢加入3,3-二甲基环己酮(5.5 mL)。将该混合物加热至回流,保持一夜。将反应混合物用0℃乙酸钠(25g/50mL水)溶液猝灭。用醚(3x200mL)萃取该水层。合并有机层,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤,在真空下干燥。

[5628] 实施例290B

[5629] 2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲醛

[5630] 在1L圆底烧瓶中,向水(100mL)中加入实施例290A(6.8g)、4-氯苯基硼酸(6.5g)和乙酸钡(II)(0.2g),形成悬浮液。加入碳酸钾(15g)和四丁基溴化铵(10g)。在真空和氮气下进行脱气之后,将该混合物在45℃搅拌4小时。在通过硅胶过滤后,使用二乙醚(4x200mL)萃取产物。用 Na_2SO_4 干燥合并的有机层,并过滤。将滤液浓缩,并通过在硅土上使用了0-10%乙酸乙酯的己烷溶液的快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[5631] 实施例290C

[5632] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[5633] 向3-甲基哌嗪-1-甲酸叔丁酯(0.256g)和实施例290B(0.350g)的二氯甲烷(2mL)溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(0.406g),将该反应在室温搅拌过夜。用 NaHCO_3 溶液(50mL)猝灭该反应,并用二氯甲烷(50mL)萃取。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩。用0.5%-2.5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱,进行硅胶色谱分离(Reveleris 40g),得到标题化合物。

[5634] 实施例290D

[5635] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)-2-甲基哌嗪

[5636] 将实施例290C (0.298g) 和HCl (在二噁烷中为4.0M, 2mL) 的溶液搅拌1小时。浓缩该反应, 并在二氯甲烷 (100mL) 和NaHCO₃ (100mL) 之间分配。用盐水 (50mL) 洗涤有机层, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩, 得到标题化合物。

[5637] 实施例290E

[5638] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5639] 通过在实施例3I中用实施例290D代替实施例3E来制备标题化合物。

[5640] 实施例290F

[5641] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)-3-甲基哌嗪-1-基)苯甲酸

[5642] 通过在实施例15H中用实施例290E代替实施例15G来制备标题化合物。

[5643] 实施例290G

[5644] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}-3-甲基哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5645] 通过在实施例1G中用实施例290F代替实施例1E来制备标题化合物。

[5646] ¹HNMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.66 (s, 1H), 11.54-11.30 (m, 1H), 8.62-8.53 (m, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.48 (d, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (t, 3H), 6.68 (d, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.84 (d, 2H), 3.23 (s, 4H), 2.75 (s, 4H), 1.64 (s, 8H), 1.62 (d, 2H), 1.42-1.17 (m, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.87 (s, 3H)。

[5647] 实施例291

[5648] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{{3-(环丙基氨基)丙基}氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5649] 实施例291A

[5650] 2-氰乙基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[5651] 向3-(环丙基氨基)丙腈 (5.0g) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (9.91g) 和催化量的4-二甲基氨基吡啶。将该混合物搅拌过夜。将该混合物用乙酸乙酯 (400mL) 稀释, 并用5% HCl 水溶液、水和盐水洗涤。在用Na₂SO₄干燥后, 将混合物过滤, 在真空下蒸发溶剂, 得到标题化合物。

[5652] 实施例291B

[5653] 3-氨基丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[5654] 在250mL耐压瓶中向实施例291A (9.75g) 和7MNH₃-甲醇 (25mL) 中加入Ra-Ni2800、水浆 (19.50g, 332mmol), 在30psi和室温下搅拌2小时。通过尼龙膜将该混合物过滤, 进行溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[5655] 实施例291C

[5656] 环丙基(3-(2-硝基-4-氨磺酰苯基氨基)丙基)氨基甲酸叔丁酯

[5657] 向4-氯-3-硝基苯磺酰胺(2.5g)和实施例291B(2.26g)的二噁烷(20mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(5mL)。将该混合物在回流下搅拌过夜。用乙酸乙酯(400mL)稀释该混合物,并用水和盐水洗涤。在用Na₂SO₄干燥后,将混合物过滤,并在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[5658] 实施例291D

[5659] 3-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨基磺酰)-2-硝基苯基氨基)丙基(环丙基)氨基甲酸叔丁酯

[5660] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例291C代替实施例1F来制备标题化合物。

[5661] 实施例291E

[5662] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(环丙基氨基)丙基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5663] 向实施例291D(2.56g)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(10mL)。将该混合物搅拌2小时。在真空下浓缩该混合物,并将残余物溶解在二氯甲烷(300mL)中,用NaHCO₃水溶液、水和盐水洗涤,用Na₂SO₄干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到粗产物。该标题化合物如下述那样得到:将200mg粗品溶解在二甲基亚砜/甲醇(1:1,10mL)中,并加载到Gilson, C18(100A)250x121.2mm(10微米)上,用在40分钟内30%乙腈至65%乙腈洗脱。

[5664] ¹H NMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.54(s,1H),8.43(m,2H),7.94(d,1H),7.71(dd,1H),7.57(d,1H),7.43(m,1H),7.34(m,3H),7.05(d,2H),6.90(d,1H),6.63(dd,1H),6.29(d,2H),3.43(m,2H),2.96(m,6H),2.73(m,2H),2.22(m,7H),1.87(m,4H),1.38(m,3H),0.94(m,6H),0.62(m,4H)。

[5665] 实施例292

[5666] N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5667] 实施例292A

[5668] 5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5669] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、且用2-甲氧基乙醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5670] 实施例292B

[5671] N-{[5-氯-6-(2-甲氧基乙氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5672] 通过在实施例11D中用实施例292A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5673] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.63(s,1H),8.48(d,1H),8.17(d,1H),8.01(d,1H),7.56(d,1H),7.49(m,2H),7.35(d,2H),7.04(d,2H),6.66(dd,1H),6.37(m,1H),6.21(d,1H),4.52(m,2H),3.70(m,2H),3.28(s,3H),3.13(br m,4H),2.88(br s,2H),2.34(br

m, 4H), 2.16 (brm, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5674] 实施例293

[5675] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5676] 实施例293A

[5677] 通过在实施例24A中用5-溴-2,3-二氟吡啶代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5678] 实施例293B

[5679] 5-氟-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基氨基甲酸叔丁酯

[5680] 通过在实施例248B中用实施例293A代替实施例248A来制备标题化合物。

[5681] 实施例293C

[5682] 5-氟-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰氯

[5683] 通过在实施例248C中用实施例293B代替实施例248B来制备标题化合物。

[5684] 实施例293D

[5685] 5-氟-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5686] 通过在实施例248D中用实施例293C代替实施例248C来制备标题化合物。

[5687] 实施例293E

[5688] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5689] 通过在实施例11D中用实施例293D代替实施例11B来制备标题化合物。

[5690] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.44 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.31 (td, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (m, 3H), 1.58 (dd, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

[5691] 实施例294

[5692] N-[(3-氯-4-{[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5693] 实施例294A

[5694] 4-((2-氯-4-氨磺酰苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5695] 通过在实施例283A中用4-羟甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯代替(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5696] 实施例294B

[5697] 4-((4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-氯苯氧基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5698] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例294A代替实施例1F来制

备标题化合物。

[5699] 实施例294C

[5700] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(3-氯-4-(哌啶-4-基甲氧基)苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酰胺

[5701] 向在二氯甲烷(3mL)中的实施例294B(0.286g)中加入三氟乙酸(1mL),将该反应在室温搅拌。3小时后,将该反应浓缩,得到标题化合物。

[5702] 实施例294D

[5703] N-[(3-氯-4-[[1-(甲氧基乙酰基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5704] 向实施例294C(0.75g)的二氯甲烷(1mL)溶液中加入N,N-二异丙基乙胺(0.055mL),接着加入2-甲氧基乙酰氯(6 μ l)。搅拌10分钟后,将该反应加载在硅胶(Reveleris 40g)上,用30分钟内0.5%至3.5%甲醇/二氯甲烷的梯度进行洗脱(流速=40mL/min),得到标题化合物。

[5705] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.71(s,1H),11.55-11.24(m,1H),8.06(d,1H),7.88(d,1H),7.78(d,1H),7.57(s,1H),7.51(s,1H),7.48(d,1H),7.34(d,2H),7.21(d,1H),7.04(d,2H),6.67(d,1H),6.42(dd,1H),6.18(s,1H),4.42-4.32(m,1H),4.03(dd,4H),3.86-3.74(m,1H),3.28(s,3H),3.07(s,5H),2.77(s,3H),2.30-1.92(m,9H),1.77(s,2H),1.31(d,4H),0.92(s,6H)。

[5706] 实施例295

[5707] N-[(3-氯-4-[[1-(N,N-二甲基甘氨酸)哌啶-4-基]甲氧基]苯基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5708] 通过在实施例294D中用2-(二甲基氨基)乙酰氯代替2-甲氧基乙酰氯来制备标题化合物。

[5709] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.58(s,1H),10.35-9.94(m,1H),7.96(d,1H),7.74(d,1H),7.55(d,2H),7.45(s,1H),7.41-7.29(m,3H),7.05(d,3H),6.63(d,1H),6.37-6.32(m,1H),6.22(d,1H),4.39(d,1H),3.94(s,6H),3.01(s,6H),2.73(m,4H),2.55(m,5H),2.19(s,6H),1.95(m,2H),1.82(m,2H),1.38(s,4H),0.93(s,6H)。

[5710] 实施例296

[5711] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基]甲基]哌啶-1-基)-N-((3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5712] 实施例296A

[5713] 4-((4,4-二甲基-2-氧代环己基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5714] 将3,3-二甲基环己酮(5.60mL)加入到双(三甲基甲硅烷基)氨基钠(45.3mL,在四氢呋喃中为1M)中,将该反应搅拌1小时。加入在二甲基亚砜(30mL)中的4-(溴甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯(11.1g),并将该反应在50 $^{\circ}$ C搅拌24小时。冷却该反应,并注入到水(300mL)中,用醚萃取三次,用水和盐水洗涤合并的萃取物三次,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将该粗

产物在硅胶上用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5715] 实施例296B

[5716] 4-((2-(4-氯苯基)-2-羟基-4,4-二甲基环己基)甲基)哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5717] 将(4-氯苯基)溴化镁(14.1mL,在醚中为1M)于-78℃加入到在四氢呋喃(40mL)中的实施例 296A(3.25g)中,将该反应搅拌20分钟,然后使其加热至室温,保持一夜。用pH7的缓冲液(20mL)猝灭该反应,用2x醚萃取,用盐水洗涤合并的萃取物,用Na₂SO₄干燥,进行过滤和浓缩。将粗产物在硅胶上用1-20%乙酸乙酯的己烷溶液进行色谱分离,得到标题化合物。

[5718] 实施例296C

[5719] 反式-4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基)甲基)哌啶

[5720] 通过在实施例1B中用实施例296B代替实施例1A来制备标题化合物。

[5721] 实施例296D

[5722] 反式-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[5723] 通过在实施例263H中用实施例296C代替实施例263G来制备标题化合物。

[5724] 实施例296E

[5725] 反式-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[5726] 通过在实施例3J中用实施例296D代替实施例3I来制备标题化合物。

[5727] 实施例296F

[5728] 反式-4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己基}甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5729] 通过在实施例1G中用实施例296E代替实施例1E来制备标题化合物。

[5730] ¹HNMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),11.36(br s,1H),8.60(t,1H),8.55(d,1H),8.03(d,1H),7.78(dd,1H),7.52(m,3H),7.27(d,2H),7.16(d,2H),7.09(m,1H),6.63(dd,1H),6.38(dd,1H),6.11(d,1H),3.83(dd,2H),3.52(m,2H),3.26(m,4H),2.61(m,2H),2.35(m,1H),1.89(m,2H),1.76(m,1H),1.62(m,2H),1.38(m,4H),1.25(m,6H),1.12(m,2H),0.95(m,2H),0.94(s,3H),0.88(s,3H)。

[5731] 实施例297

[5732] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基}苯甲酰胺

[5733] 实施例297A

[5734] 6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5735] 通过在实施例24A中用实施例288E代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5736] 实施例297B

[5737] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-{{6-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-

基]磺酰基} 苯甲酰胺

[5738] 通过在实施例11D中用实施例297A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5739] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.49 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.24 (d, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.30 (m, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.61 (dd, 2H), 1.33 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[5740] 实施例298

[5741] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5742] 实施例298A

[5743] 6-((反式-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-磺酰胺

[5744] 通过在实施例36B中用(反式-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替实施例36A来制备标题化合物。

[5745] 实施例298B

[5746] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5747] 通过在实施例11D中用实施例298A代替实施例11B来制备标题化合物。在反应结束后,除去溶剂,将残余物用1:1三氟乙酸/二氯甲烷处理两小时。除去溶剂,将残余物通过反相 Gilson制备HPLC系统纯化,该系统使用了Phenomenex制备柱(Luna, 5 μ , C18 (2), 250X21.20mm, 5 Å),并用20-80%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液洗脱,得到标题化合物。

[5748] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.53 (t, 1H), 4.18 (d, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.84 (s, 2H), 2.29 (s, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.79-1.83 (m, 5H), 1.39 (t, 2H), 1.08-1.13 (m, 5H), 0.93 (s, 6H)。

[5749] 实施例299

[5750] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5751] 实施例299A

[5752] 3-氰基-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5753] 通过在实施例284A中用实施例37C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5754] 实施例299B

[5755] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5756] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例299A代替实施例1F来制

备标题化合物。

[5757] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 10.24-9.27 (m, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.63-7.46 (m, 3H), 7.45-7.31 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.91-3.73 (m, 2H), 3.68-3.51 (m, 2H), 3.22-2.96 (m, 10H), 2.31-2.12 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.43 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5758] 实施例300

[5759] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5760] 实施例300A

[5761] 6-((反式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5762] 通过在实施例24A中用实施例288E代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例121A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5763] 实施例300B

[5764] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5765] 通过在实施例11D中用实施例300A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5766] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.03 (m, 5H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.98 (m, 5H), 1.80 (m, 3H), 1.39 (t, 2H), 1.09 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[5767] 实施例301

[5768] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5769] 实施例301A

[5770] 6-((顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺酰胺

[5771] 通过在实施例24A中用实施例288E代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例121A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5772] 实施例301B

[5773] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(顺式-4-甲氧基环己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5774] 通过在实施例11D中用实施例301A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5775] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.49 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.00 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (m, 3H), 1.50 (dd, 2H), 1.37 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

[5776] 实施例302

[5777] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5778] 实施例302A

[5779] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌啶

[5780] 将实施例296B(1.0g)在二氯甲烷(15mL)和三氟乙酸(15mL)中于35℃搅拌48小时。将该混合物浓缩,并吸收到二氯甲烷(100mL)中,进行搅拌,缓慢加入饱和的 Na_2CO_3 溶液(20 mL)。分离该溶液,用 Na_2SO_4 干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[5781] 实施例302B

[5782] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

[5783] 通过在实施例263H中用实施例302A代替实施例263G来制备标题化合物。

[5784] 实施例302C

[5785] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌啶-1-基)苯甲酸

[5786] 通过在实施例3J中用实施例302B代替实施例3I来制备标题化合物。

[5787] 实施例302D

[5788] 1,1-二氟4-亚甲基环己烷

[5789] 将丁基锂(12.32mL,在己烷中为2.5M的溶液)在0℃加入到甲基三苯基氯化膦(9.63g)的四氢呋喃(50mL)溶液中,将该反应搅拌5分钟。然后加入在二噁烷(150mL)中的4,4-二氟环己酮(3.76g),将反应搅拌30分钟。加入水(3mL),然后缓慢加入己烷(150mL),将反应过滤,处理该溶液。

[5790] 实施例302E

[5791] 4,4-二氟-1-羟甲基环己醇

[5792] 向实施例302D的溶液中加入水(75mL),然后加入N-甲基吗啉-N-氧化物(6.4mL,50%水溶液)和 OsO_4 (14.2g,2.5wt%的叔丁醇溶液),并在50℃将该反应搅拌96小时。将该溶液冷却至室温,用 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 饱和水溶液(100mL)处理30分钟,然后用浓HCl水溶液酸化。然后用乙酸乙酯将该溶液萃取三次,将有机层合并,用1M HCl和盐水洗涤,并浓缩。将该粗的混合物在硅胶上用10-100%乙酸乙酯的己烷溶液、然后用5%甲醇的乙酸乙酯溶液进行色谱分离,得到产物。

[5793] 实施例302F

[5794] 5-氯-6-((4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5795] 通过在实施例24A中用实施例302E代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备该实施例。

[5796] 实施例302G

[5797] N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5798] 通过在实施例1G中用实施例302C代替实施例1E、且用实施例302F代替实施例1F来制备标题化合物。

[5799] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (br s, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.52 (m, 1H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.91 (m, 2H)。

[5800] 实施例303

[5801] N-[(3-氯-4- {[反式-4-(吗啉-4-基) 环己基] 甲氧基} 苯基) 磺酰基)-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5802] 实施例303A

[5803] 反式-4-吗啉代环己基甲醇

[5804] 向反式-4-羟甲基环己基氨基甲酸叔丁酯(0.500g)中加入氯化氢(在二噁烷中为4.0M, 2.2 mL), 将该反应搅拌1小时, 并浓缩。将得到的固体溶解在乙腈(4mL)中, 用N,N-二异丙基乙胺(1.523mL)处理, 接着用1-溴-2-(2-溴乙氧基)乙烷(0.556g)处理, 加热至60°C。在搅拌过夜后, 将感应浓缩, 加载到硅胶(Reveleris 40g)上, 用在30分钟内1%至10%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱(流速=40mL/min), 得到标题化合物。

[5805] 实施例303B

[5806] 3-氯-4-(((1r,4r)-4-吗啉代环己基)甲氧基)苯磺酰胺

[5807] 通过在实施例283A中用实施例303A代替(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5808] 实施例303C

[5809] N-[(3-氯-4- {[反式-4-(吗啉-4-基) 环己基] 甲氧基} 苯基) 磺酰基)-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5810] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例303B代替实施例1F来制备标题化合物。

[5811] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 10.96-10.59 (m, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.50 (dd, 3H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.15-6.99 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.91 (d, 2H), 3.64 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.73 (s, 7H), 2.18 (s, 6H), 1.93 (m, 6H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.32 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

[5812] 实施例304

[5813] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- {[4- ({3-[环丙基(1,3-噻唑-5-基甲基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5814] 向实施例291E(95mg)的二氯甲烷(2mL)和乙酸(0.5mL)溶液中加入噻唑-5-醛(13mg), 接着加入三乙酰氧基硼氢化钠(35mg)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷(300mL)稀释混合物, 并用 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得

到粗产物,其溶解在二甲基亚砷/甲醇(6mL,1:1)中,并加载在Gilson,C18(100A)250x121.2 mm(10微米)上,用40分钟内30%乙腈至65%乙腈洗脱。

[5815] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砷- d_6) δ 11.67(s,1H),8.95(s,1H),8.57(m,2H),8.03(d,1H),7.78(m,2H),7.49(m,3H),7.35(m,2H),7.02(m,3H),6.67(dd,1H),6.38(dd,1H),6.19(d,1H),4.00(s,2H),3.05(d,4H),2.73(m,2H),2.60(m,2H),2.18(m,7H),1.95(s,2H),1.79(m,3H),1.37(m,3H),0.92(s,6H),0.45(m,4H)。

[5816] 实施例305

[5817] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5818] 实施例305A

[5819] 3-氯-4-((反式-4-羟基环己基)甲氧基)苯磺酰胺

[5820] 将在四氢呋喃(15mL)中的(反式-4-(叔丁基二甲基甲硅烷基氧基)环己基)甲醇(275mg,通过W0 2008/124878中的步骤制备)和3-氯-4-氟苯磺酰胺(259mg)用氢氧化钠(180mg,60%)处理过夜。用水(1mL)猝灭反应,并加入三氟乙酸(4mL)。将所得的混合物搅拌1小时,并浓缩。将残余物用水和甲醇磨碎,得到标题化合物。

[5821] 实施例305B

[5822] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5823] 通过在实施例11D中用实施例305A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5824] ^1H NMR(500MHz,二甲基亚砷- d_6) δ 11.71(s,1H),11.38(s,1H),8.06(d,1H),7.87(d,1H),7.76(dd,1H),7.57(d,1H),7.51-7.55(m,1H),7.49(d,1H),7.34(d,2H),7.18(d,1H),7.04(d,2H),6.67(dd,1H),6.42(dd,1H),6.18(d,1H),4.54(d,1H),3.91(d,2H),3.07(s,4H),2.75(s,2H),2.17(d,6H),1.95(s,2H),1.78-1.90(m,4H),1.63-1.75(m,1H),1.38(t,2H),1.00-1.25(m,4H),0.92(s,6H)。

[5825] 实施例306

[5826] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5827] 实施例306A

[5828] 3-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯磺酰胺

[5829] 通过在实施例6A中用4-氟-3-氯苯磺酰胺代替4-氯-3-硝基苯磺酰胺、(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替4-甲基哌嗪-1-胺二盐酸化物、且用N,N-二异丙基乙基胺代替 $\text{N}^1, \text{N}^1, \text{N}^2, \text{N}^2$ -四甲基乙-1,2-二胺来制备标题化合物。

[5830] 实施例306B

[5831] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氯-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5832] 通过在实施例11D中用实施例306A代替实施例11B来制备标题化合物。

[5833] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.80 (s, 1H), 11.17 (br s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.10 (m, 2H), 3.06 (br m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.17 (br m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.59 (br m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.20 (ddd, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5834] 实施例307

[5835] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5836] 实施例307A

[5837] 4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[5838] 通过在实施例24A中用4-氟-3-(三氟甲基)苯磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例37C代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5839] 实施例307B

[5840] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5841] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例307A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5842] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (s, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.58 (dd, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.78 (td, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[5843] 实施例308

[5844] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5845] 实施例308A

[5846] 4-(3-(环丙基氨基)丙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5847] 向实施例291C (4.14g) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入三氟乙酸 (10mL)。将该混合物搅拌2小时。在真空下浓缩该混合物, 将残余物溶解在二氯甲烷 (300mL) 中, 用 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[5848] 实施例308B

[5849] 4-(3-(环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基)丙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5850] 向实施例308A (314mg) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入2,2,2-三氟乙基三氟甲烷磺酸酯 (255 mg) 和N,N-二异丙基乙胺 (258mg)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷 (300mL) 稀释该混合物, 用 NaHCO_3 水溶液、水、盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[5851] 实施例308C

[5852] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丙基(2,2,2-三氟乙基)氨基]丙基)氨基]-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5853] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例308B代替实施例1F来制备标题化合物。

[5854] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.38 (m, 1H), 8.55 (d, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.05 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.82 (m, 4H), 2.18 (m, 7H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.44 (m, 4H)。

[5855] 实施例309

[5856] N-[(3-氯-4-{[1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5857] 向实施例294B (0.150g) 的二氯甲烷 (2mL) 溶液中加入三氟乙酸 (1mL)。搅拌1小时后,将该反应浓缩,并在高真空下干燥。将残余物溶解在二氯甲烷 (2mL) 中,用三乙酰氧基硼氢化钠 (0.050g) 和氧杂环丁烷-3-酮 (0.017g) 处理,在室温搅拌过夜。将反应用 NaHCO_3 饱和和水溶液 (20mL) 猝灭,并萃取到二氯甲烷 (50mL) 中。分离有机层,用盐水 (25mL) 洗涤,用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。通过用在30分钟内0.5%至5%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱 (流速=40mL/min) 进行硅胶色谱分离 (Reveleris 40g), 得到标题化合物。

[5858] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.42-7.26 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.14-6.97 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.51 (dt, 4H), 3.99 (d, 2H), 3.56-3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 4H), 2.89-2.68 (m, 4H), 2.16 (d, 6H), 2.01-1.69 (m, 7H), 1.50-1.07 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[5859] 实施例310

[5860] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5861] 实施例310A

[5862] 3,5-二氟-4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5863] 将在四氢呋喃 (30mL) 中的实施例37C (0.423g) 用NaH (60%油分散) (0.480g) 处理,在环境温度下搅拌20分钟,用3,4,5-三氟苯磺酰胺 (0.633g) 处理,并搅拌30分钟。加入N,N-二甲基乙酰胺 (15mL) 以增加反应物的溶解性,在环境温度继续搅拌过夜。加入额外的NaH (60%油分散) (0.480g) 和N,N-二甲基乙酰胺 (15mL),将混合物在50°C加热过夜。用 NH_4Cl 饱和和水溶液猝灭反应,然后在 NH_4Cl 饱和和水溶液和乙酸乙酯之间分配。用水和盐水洗涤有机层,干燥 (MgSO_4),进行过滤和浓缩。将该浓缩物在胺官能化的硅胶上用0-2%甲醇的 CH_2Cl_2 溶液作为洗脱液进行色谱分离。将残余物进一步通过在C18柱上使用了10-70%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液的梯度的反相HPLC进行色谱分离,得到标题化合物。

[5864] 实施例310B

[5865] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,5-二氟-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5866] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例310A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5867] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.06 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (m, 2H), 8.08 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.85 (dd, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5868] 实施例311

[5869] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5870] 实施例311A

[5871] 4-(3-(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)丙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5872] 向实施例308A (314mg) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮 (72mg), 接着加入三乙酰氧基硼氢化钠 (318mg)。将该混合物搅拌过夜, 用二氯甲烷 (300mL) 稀释该混合物, 并用 NaHCO_3 、水和盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 蒸发溶剂, 得到标题化合物的粗品。

[5873] 实施例311B

[5874] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5875] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例311A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5876] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 11.37 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.62 (m, 2H), 4.48 (t, 2H), 3.98 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.23 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

[5877] 实施例312

[5878] N-[(3-氯-4-{[1-(1-甲基-L-脯氨酸)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5879] 向实施例294B (0.065g) 中加入氯化氢 (以4.0M的浓度含在二噁烷中, 0.339mL) 和几滴甲醇。30分钟后, 浓缩该反应, 并加入悬浮在二氯甲烷 (0.5mL) 中的(S)-1-甲基吡咯烷-2-甲酸 (0.013g)、 N^1 -((乙亚氨基)亚甲基)- N^3 , N^3 -二甲基丙-1,3-二胺盐酸化物 (0.026g), 接着加入二异丙基乙胺 (0.036mL)。将该混合物在室温下搅拌。搅拌过夜后, 将反应混合物

加载到硅胶 (Reveleris 40g) 上,用30分钟内1%至10%甲醇(含有1N NH₃)/二氯甲烷的梯度(流速=40 mL/min)洗脱,得到标题化合物。

[5880] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ11.51 (s, 1H), 10.00-9.22 (m, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.85 (d, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.17-2.89 (m, 8H), 2.73 (s, 4H), 2.38 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.57 (s, 2H), 1.39 (s, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.96 (m, 6H)。

[5881] 实施例313

[5882] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5883] 实施例313A

[5884] 3,4-二氟-5-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5885] 标题化合物作为在实施例310A中的副产品而得到。

[5886] 实施例313B

[5887] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3,4-二氟-5-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5888] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例313A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5889] ¹H NMR (400MHz, 吡啶-d₅) δ13.05 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.98 (m, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.07 (m, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (dd, 1H), 4.12 (d, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5890] 实施例314

[5891] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5892] 实施例314A

[5893] (S)-5-氯-6-((4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[5894] 将实施例244B (250mg)、无水甲醇 (6mL)、(1-乙氧基环丙氧基)三甲基硅烷 (0.474mL), 和乙酸 (0.509mL) 的溶液在70°C加热30分钟。冷却至环境温度后,加入氰基硼氢化钠 (112 mg), 将该混合物搅拌18小时。加入额外的氰基硼氢化钠 (75mg), 继续搅拌18小时。浓缩该反应, 将残余物在二氯甲烷和碳酸氢钠饱和溶液之间分配。将粗产物从干的二氯甲烷层分离, 通过在硅胶上用1, 2.5, 5, 10%甲醇的二氯甲烷溶液的不连续梯度进行纯化, 得到标题化合物。

[5895] 实施例314B

[5896] N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡

啉-5-基氧基) 苯甲酰胺

[5897] 通过在实施例130D中用实施例314A代替实施例130C来制备标题化合物

[5898] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.09 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66-7.64 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 5.72 (br s, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.85 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.08-3.01 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.39-2.24 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (m, 6H), 0.48-0.3 (m, 4H)。

[5899] 实施例315

[5900] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5901] 通过在实施例1G中用实施例302C代替实施例1E、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[5902] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.70 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.45-7.57 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.53 (m, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.63 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.45 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.27 (m, 1H), 1.23 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[5903] 实施例316

[5904] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({[3-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5905] 实施例316A

[5906] 3-氯-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5907] 通过在实施例283A中用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇代替(4-氟-1-甲基哌啶-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5908] 实施例316B

[5909] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-基)-N-({[3-氯-4-(四氢-2H-吡喃-4-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5910] 通过在实施例1G中用实施例302C代替实施例1E、且用实施例316A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5911] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.77 (s, 1H), 11.35 (br s, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.62 (m, 2H), 2.04 (m, 4H), 1.76 (m, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (m, 2H)。

[5912] 实施例317

[5913] 2-({[4-({[4-({[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌啶-1-

基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基]吗啉-4-甲酸甲酯

[5914] 实施例317A

[5915] 2-((2-硝基-4-氨基磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸甲酯

[5916] 通过在实施例134B中用氯甲酸甲酯代替甲基碘来制备标题化合物。

[5917] 实施例317B

[5918] 2- {[(4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基]吗啉-4-甲酸甲酯

[5919] 通过在实施例130D中用实施例317A代替实施例130C来制备标题化合物。

[5920] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (bs, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.29-4.03 (m, 1H), 3.89-3.70 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.96 (dt, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5921] 实施例318

[5922] 2- {[(4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基]-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[5923] 实施例318A

[5924] N-乙基-N-甲基-2-((2-硝基-4-氨基磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酰胺

[5925] 通过在实施例134B中用N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯代替甲基碘来制备标题化合物。

[5926] 实施例318B

[5927] 2- {[(4- {[4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨基磺酰}-2-硝基苯基)氨基]甲基]-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[5928] 通过在实施例130D中用实施例318A代替实施例130C来制备标题化合物。

[5929] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.75 (d, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.55-3.48 (m, 1H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.99 (dt, 1H), 2.90 (dd, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[5930] 实施例319

[5931] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N- {[4- ([4- (氨基磺酰基)吗啉-2-基]甲基)氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5932] 实施例319A

[5933] 4-((4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5934] 通过在实施例134B中用甲烷磺酰氯代替甲基碘来制备标题化合物。

[5935] 实施例319B

[5936] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(甲基磺酰基)吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5937] 通过在实施例130D中用实施例319A代替实施例130C来制备标题化合物。

[5938] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.32 (dd, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.92-3.88 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.56 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.07 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[5939] 实施例320

[5940] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丁基(环丙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5941] 实施例320A

[5942] 4-(3-(环丁基(环丙基)氨基)丙基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[5943] 向实施例308A (314mg) 的二氯甲烷 (5mL) 溶液中加入环丁酮 (70mg), 接着加入三乙氧基硼氢化钠 (318mg)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷 (300mL) 稀释该混合物, 用 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。过滤后, 蒸发溶剂, 得到标题化合物。

[5944] 实施例320B

[5945] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({3-[环丁基(环丙基)氨基]丙基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5946] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例320A代替实施例1F来制备标题化合物。

[5947] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.03 (m, 3H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.37 (q, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.21 (m, 8H), 1.82 (m, 3H), 1.53 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (m, 6H), 0.41 (m, 4H)。

[5948] 实施例321

[5949] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5950] 实施例321A

[5951] 5,5-二氟-2-氧代环己烷甲酸乙酯

[5952] 向4,4-二氟庚二酸二乙酯 (4.3g) 的甲苯 (50mL) 溶液中加入2-甲基丙-2-醇钾 (2.87g), 将反应在室温搅拌过夜。用1N HCl水溶液 (100mL) 猝灭该反应, 并用二乙醚

(150mL) 萃取。用盐水 (50mL) 洗涤醚层, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩。通过用1%-5%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离 (Reveleris 40g), 得到标题化合物。

[5953] 实施例321B

[5954] 5,5-二氟-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸乙酯

[5955] 向实施例321A (2.37g) 的二氯甲烷 (40mL) 溶液中在0℃加入N,N-二异丙基乙胺 (5.02mL), 接着加入三氟乙烷磺酸酐 (2.33mL), 使得反应缓慢加热至室温。搅拌过夜后, 将反应用10 ml水猝灭, 然后用1N HCl水溶液 (100mL) 猝灭。用二氯甲烷 (3x75mL) 萃取该反应, 并用盐水 (50mL) 洗涤合并的有机层, 进行浓缩。通过用1%-25%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离 (Reveleris 40g), 得到标题化合物。

[5956] 实施例321C

[5957] 2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯甲酸乙酯

[5958] 将实施例321B (3.47g)、4-氯苯基硼酸 (1.925g) 和氟化铯 (3.43g) 在30ml 1,2-二甲氧基乙烷和15ml乙醇中的溶液用氮脱气5分钟。加入四(三苯基膦)钯 (0) (0.237g), 将反应加热至 70℃。用醚 (200mL) 稀释该反应, 并用1N HCl水溶液 (100mL) 和盐水 (100mL) 洗涤, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩。通过用40分钟内1%至8%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离 (Reveleris 40g), 得到标题化合物。

[5959] 实施例321D

[5960] (2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯基) 甲醇

[5961] 向实施例321C (1.84g) 的二乙醚 (25mL) 溶液中于0℃加入氢化铝锂 (1.0M, 4.28mL)。通过滴加水来猝灭反应, 然后加入1N HCl水溶液 (50mL), 用二乙醚 (100mL) 稀释反应。分离有机层, 用盐水 (50mL) 洗涤, 并用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩, 得到标题化合物。

[5962] 实施例321E

[5963] 2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯甲醛

[5964] 向实施例321D (1.38g) 的二氯甲烷 (25mL) 溶液中加入戴斯-马丁氧化剂 (2.489g), 将该反应在室温搅拌1小时。用1N NaOH水溶液 (75mL) 猝灭该反应, 并将产物萃取到二氯甲烷 (2x100mL) 中, 用盐水 (75mL) 洗涤合并的有机物, 用硫酸镁干燥, 进行过滤和浓缩。通过用40分钟内1%至10%乙酸乙酯/己烷的梯度洗脱进行硅胶色谱分离 (Reveleris 80g), 得到标题化合物。

[5965] 实施例321F

[5966] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[5967] 通过在实施例15G中用实施例321E代替实施例15E来制备标题化合物。

[5968] 实施例321G

[5969] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[5970] 通过在实施例15H中用实施例321F代替实施例15G来制备标题化合物。

[5971] 实施例321H

[5972] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基

氧基) 苯甲酰胺

[5973] 通过在实施例1G中用实施例321G代替实施例1E、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[5974] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.74-11.63 (m, 1H), 11.53-11.29 (m, 1H), 8.57 (d, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.38 (d, 2H), 7.16-7.06 (m, 3H), 6.73-6.64 (m, 1H), 6.43-6.36 (m, 1H), 6.21-6.14 (m, 1H), 3.93-3.77 (m, 2H), 3.29 (d, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.79-2.57 (m, 4H), 2.45 (dd, 2H), 2.19 (s, 6H), 1.99-1.80 (m, 1H), 1.70-1.54 (m, 2H), 1.38-1.13 (m, 2H)。

[5975] 实施例322

[5976] N-[(3-氯-4-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5977] 实施例322A

[5978] 4-氟-4-羟甲基哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5979] 将1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-二甲酸酯(2g)吸收至四氢呋喃(20ml)中,在冰浴中冷却。滴加氢化铝锂(在二噁烷中为1.0M,5.09ml)。将该反应在室温搅拌2小时。用水和1M NaOH水溶液猝灭该反应,然后在室温另外搅拌1小时。将该混合物用乙酸乙酯萃取,合并该萃取物,并用水和盐水洗涤,用 MgSO_4 干燥,进行过滤,在真空下浓缩。在不进一步纯化的情况下使用该粗产物。

[5980] 实施例322B

[5981] 4-((2-氯-4-氨磺酰苯氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸叔丁酯

[5982] 通过在实施例24A中用实施例322Af代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用3-氯-4-氟苯磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺来制备标题化合物。

[5983] 实施例322C

[5984] 3-氯-4-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5985] 通过在实施例1B中用实施例322B代替实施例1A来制备标题化合物。

[5986] 实施例322D

[5987] 3-氯-4-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5988] 向实施例322C(830mg)的四氢呋喃(15mL)和乙酸(5mL)溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮(163 mg)和MP-氰基硼氢化物(2.38mmol/g,1.9g)。将该混合物在室温搅拌过夜。然后将该反应过滤,在真空下浓缩滤液。将残余物在醚中打浆,通过过滤收集固体产物。

[5989] 实施例322E

[5990] N-[(3-氯-4-[[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基]苯基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5991] 通过在实施例1G中用实施例322D代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[5992] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.71 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67

(dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.44 (t, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.14 (m, 7H), 1.95 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[5993] 实施例323

[5994] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[5995] 实施例323A

[5996] 3-氯-4-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)苯磺酰胺

[5997] 通过在实施例24A中除了使用二甲基甲酰胺代替四氢呋喃,并将反应在70°C加热两天以外,还用4-氟-3-氯苯磺酰胺代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用(四氢呋喃-3-基)甲醇代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[5998] 实施例323B

[5999] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氢呋喃-3-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6000] 通过在实施例11D中用实施例323A代替实施例11B来制备标题化合物。

[6001] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.73 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.07 (m, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.68 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.10 (br m, 4H), 2.85 (br s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.32 (br m, 4H), 2.17 (br m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[6002] 实施例324

[6003] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6004] 实施例324A

[6005] 4-((反式-4-羟基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6006] 通过在实施例39C中用实施例120A代替实施例39B来制备标题化合物。

[6007] 实施例324B

[6008] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6009] 通过在实施例1G中用实施例321G代替实施例1E、且用实施例324A代替实施例1F来制备标题化合物。

[6010] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.41 (s, 1H), 8.65-8.50 (m, 2H), 8.05 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.60-7.44 (m, 3H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.23 (t, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.70 (d, 4H), 2.44 (s, 2H), 2.33-1.94 (m, 6H), 1.78 (dd, 4H), 1.51 (d, 2H), 1.23 (s, 2H), 1.16-0.92 (m,

2H)。

[6011] 实施例325

[6012] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] 苯基} 磺酰基) -4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6013] 实施例325A

[6014] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸甲酯

[6015] 通过在实施例265G中用氧杂环丁烷-3-酮代替1,3-二氟丙-2-酮来制备标题化合物。

[6016] 实施例325B

[6017] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酸

[6018] 通过在实施例15H中用实施例325A代替实施例15G来制备标题化合物。

[6019] 实施例325C

[6020] N-({3-氯-4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基) 甲氧基] 苯基} 磺酰基) -4-(4-{[9-(4-氯苯基)-3-(氧杂环丁烷-3-基)-3-氮杂螺[5.5]十一碳-8-烯-8-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6021] 通过在实施例1G中用实施例325B代替实施例1E、且用实施例286A代替实施例1F来制备标题化合物。

[6022] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.13 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80-7.70 (m, 1H), 7.59-7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11-7.03 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.50 (dd, 4H), 4.26 (d, 2H), 3.85-3.69 (m, 2H), 3.61 (d, 3H), 3.05 (s, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.37 (s, 4H), 2.17 (s, 6H), 2.04 (s, 2H), 1.87 (d, 4H), 1.49 (d, 6H)。

[6023] 实施例326

[6024] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-环丙基吗啉-2-基] 甲基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6025] 实施例326A

[6026] (R)-4-((4-环丙基吗啉-2-基) 甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6027] 通过在实施例173B中用实施例258E代替实施例173A来制备标题化合物。

[6028] 实施例326B

[6029] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-环丙基吗啉-2-基] 甲基} 氨基)-3-硝基苯基] 磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6030] 通过在实施例130D中用实施例326A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6031] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd,

1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

[6032] 实施例327

[6033] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6034] 实施例327A

[6035] (S)-4-(4-(4-环丙基吗啉-2-基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6036] 通过在实施例173B中用实施例259E代替实施例173A来制备标题化合物。

[6037] 实施例327B

[6038] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-环丙基吗啉-2-基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6039] 通过在实施例130D中用实施例327A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6040] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.84-3.81 (m, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.21 (t, 1H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.45-0.39 (m, 4H)。

[6041] 实施例328

[6042] 4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6043] 实施例328A

[6044] 螺[2.5]辛-5-酮

[6045] 向3-乙氧基环己-2-烯酮(48.1mL)在醚(1000mL)中的溶液中加入异丙醇钛(IV)(110mL),接着在环境温度下加入乙基溴化镁(357mL)。将反应混合物在环境温度下搅拌2小时,然后用水(500mL)猝灭。分离有机层(倾析),用醚萃取水层(3x300mL)。将合并的萃取物部分浓缩至约300mL。加入对甲苯磺酸一水合物(3.0g),并将反应混合物在环境温度下搅拌过夜。然后用 NaHCO_3 饱和水溶液洗涤反应混合物,进行干燥(MgSO_4),进行过滤和浓缩。将浓缩物通过分级蒸馏纯化(第一部分(非产物)在23torr下b.p.27°C,第二部分(产物)在8torr下b.p.75°C)。

[6046] 实施例328B

[6047] 5-氯螺[2.5]辛-5-烯-6-甲醛

[6048] 将在二氯甲烷(3.2ml)中的N,N-二甲基甲酰胺(2.1mL)于-5°C用 POCl_3 (2.33ml)缓慢处理,保持浴温小于0°C。除去该冷浴,将混合物在环境温度搅拌30分钟。将反应混合物返

至冷浴中,向该反应混合物中缓慢加入在二氯甲烷(4mL)中的实施例328A(2.484g)。将反应混合物在45℃加热15小时,冷却至室温,然后注入到冰和乙酸钠饱和水溶液的混合物中。在冰融化后,用二乙醚萃取该混合物。用NaHCO₃饱和水溶液和盐水洗涤该合并的萃取物,干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩。将该浓缩物用0-10%CH₂Cl₂的己烷溶液、然后用25%CH₂Cl₂的己烷溶液和100%CH₂Cl₂作为洗脱液进行色谱分离。

[6049] 实施例328C

[6050] 5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-甲醛

[6051] 在100mL圆底烧瓶中用水(17.0mL)将实施例328B(2.9g)、4-氯苯基硼酸(2.87g)、乙酸钡(II)(0.103g)、K₂CO₃(5.28g)和四丁基溴化铵(4.93g)合并。用氮气吹扫该烧瓶,并在45℃搅拌14小时。该反应混合物在盐水和二乙醚之间分配。用水洗涤有机层,干燥(MgSO₄),通过一块硅藻土过滤,进行浓缩,并在硅胶上用0-2%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[6052] 实施例328D

[6053] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[6054] 通过在实施例1A中用实施例15F代替哌嗪甲酸叔丁酯、且用实施例328C代替4-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。

[6055] 实施例328E

[6056] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸盐氯化物

[6057] 将在四氢呋喃(4.8mL)、甲醇(2.4mL)和水(2.4mL)的混合物中的实施例328D(0.85g)用LiOH·H₂O(0.184g)处理,在50℃加热过夜。将反应混合物冷却至室温,浓缩以除去四氢呋喃和甲醇,用导致产物沉淀的1N HCl水溶液进行酸化。通过过滤收集固体,用水冲洗,在真空炉中于80℃干燥过夜,得到标题化合物。

[6058] 实施例328F

[6059] 4-(4-([5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6060] 通过在实施例1G中用实施例328E代替实施例1E来制备标题化合物。

[6061] ¹HNMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.07(s,1H),9.32(d,1H),8.68(t,1H),8.44(d,1H),8.38(dd,1H),8.10(d,1H),7.68(m,1H),7.66(d,1H),7.43(m,2H),7.10(m,2H),6.91(d,1H),6.75(dd,1H),6.51(m,2H),3.97(dd,2H),3.30(td,2H),3.16(t,2H),3.06(m,4H),2.81(s,2H),2.37(t,2H),2.16(m,4H),2.11(s,2H),1.81(m,1H),1.58(dd,2H),1.45(t,2H),1.32(qd,2H),0.38(s,4H)。

[6062] 实施例329

[6063] N-{[5-氯-6-([4-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]环己基)甲氧基]吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6064] 实施例329A

[6065] 4-(环丙基氨基)环己烷甲酸乙酯

[6066] 向4-氧代环己烷甲酸乙酯(3.4g)的二氯甲烷(30mL)溶液中加入环丙胺(1.14g),接着加入三乙酰氧基硼氢化钠(4.24g)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷(300mL)稀释混合物,并用2N NaOH、水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到标题化合物。

[6067] 实施例329B

[6068] 4-(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己烷甲酸乙酯

[6069] 向实施例329A(1.05g)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入氧杂环丁烷-3-酮(0.358g),接着加入三乙酰氧基硼氢化钠(1.05g)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷(300mL)稀释该混合物,并用2N NaOH水溶液、水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到标题化合物。

[6070] 实施例329C

[6071] (4-(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)甲醇

[6072] 向实施例329B(1.2g)的四氢呋喃(20mL)溶液中加入氢化铝锂(0.681g)。将该混合物搅拌过夜。向该反应混合物中滴加2N NaOH水溶液。然后用乙酸乙酯(300mL)稀释该混合物,用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到标题化合物。

[6073] 实施例329D

[6074] 5-氯-6-((4-(环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基)环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6075] 向实施例329C(706mg)的N,N-二甲基甲酰胺(6mL)溶液中加入NaH(在矿物油为60%,300 mg)。将该混合物搅拌30分钟,然后加入5,6-二氯吡啶-3-磺酰胺(706mg)。将该混合物搅拌过夜。将该混合物注入到 NH_4Cl 水溶液上,用乙酸乙酯(3x200mL)萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层,用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发后,将残余物加载到硅胶芯子上,用5-10% NH_3 的7N甲醇溶液/二氯甲烷洗脱,得到标题化合物。

[6076] 实施例329E

[6077] N-{[5-氯-6-({4-[环丙基(氧杂环丁烷-3-基)氨基]环己基}甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6078] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例329D代替实施例1F来制备标题化合物。

[6079] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.64(s,1H),8.50(m,1H),8.16(s,1H),8.02(d,1H),7.51(m,3H),7.35(d,2H),7.04(d,2H),6.67(dd,1H),6.38(m,1H),6.21(s,1H),4.70(m,2H),4.43(t,3H),4.19(m,2H),3.12(m,4H),2.84(m,2H),2.19(m,6H),1.96(s,3H),1.77(m,3H),1.38(m,7H),0.93(s,6H),0.44(m,4H)。

[6080] 实施例330

[6081] 4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{(4-环丙基吗啉-2-基)甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6082] 通过在实施例11D中用实施例328E代替实施例3J、且用实施例218A代替实施例11B来制备标题化合物。

[6083] ^1H NMR(400MHz,吡啶- d_5) δ 13.01(s,1H),9.26(d,1H),8.88(t,1H),8.43(d,1H),

8.34 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.49 (dd, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (td, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.93 (d, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35 (m, 3H), 2.19 (m, 5H), 2.11 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.45 (t, 2H), 0.42 (m, 8H)。

[6084] 实施例331

[6085] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6086] 实施例331A

[6087] 2-((2-氯-4-氨磺酰苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[6088] 向2-羟甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(0.478g)的无水N,N-二甲基甲酰胺(5mL)溶液中加入氢化钠(0.280g)。将该混合物在室温搅拌30分钟,接着加入3-氯-4-氟代苯磺酰胺(0.419g)。将该混合物于40℃搅拌过夜。用水(10mL)猝灭该反应,将混合物调节至~pH7,用乙酸乙酯萃取。将粗产物通过在硅胶上用60%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱进行纯化,得到标题化合物。

[6089] 实施例331B

[6090] 3-氯-4-(吗啉-2-基甲氧基)苯磺酰胺

[6091] 通过在实施例134A中用实施例331A代替实施例113A来制备标题化合物。

[6092] 实施例331C

[6093] 3-氯-4-((4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基)苯磺酰胺

[6094] 通过在实施例173B中用实施例331B代替实施例173A来制备标题化合物。

[6095] 实施例331D

[6096] N-({3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6097] 通过在实施例130D中用实施例331C代替实施例130C来制备标题化合物。

[6098] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.04 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.20 (dd, 1H), 4.10 (dd, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.58 (dt, 1H), 3.06 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.40-2.20 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

[6099] 实施例332

[6100] N-[(3-氯-4-[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基)苯基]磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6101] 实施例332A

[6102] 2-((2-氯-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[6103] 将3-氯-4-氟苯磺酰胺(1.0g)、2-氨基甲基吗啉-4-甲酸叔丁酯(1.135g)和N-乙基-N-异丙基丙-2-胺(1.246mL)的二甲基亚砷(15mL)溶液在115℃搅拌72小时。将该混合物浓

缩,并将残余物通过在硅胶上用60%乙酸乙酯洗脱来进行纯化,得到标题化合物。

[6104] 实施例332B

[6105] 3-氯-4-(吗啉-2-基甲基氨基)苯磺酰胺

[6106] 通过在实施例134A中用实施例332A代替实施例113A来制备标题化合物。

[6107] 实施例332C

[6108] 通过在实施例173B中用实施例332B代替实施例173A来制备标题化合物。

[6109] 实施例332D

[6110] N-[(3-氯-4-[[4-(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基]苯基)磺酰基]-4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6111] 通过在实施例130D中用实施例332C代替实施例130C来制备标题化合物。

[6112] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.21 (dd, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.94 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.18-2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.55 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

[6113] 实施例333

[6114] 2-[[2-(2-氯-4-[[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰]苯基)氨基]甲基]-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6115] 实施例333A

[6116] 2-((2-氯-4-氨磺酰苯基氨基)甲基)-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6117] 通过在实施例134B中用实施例332B代替实施例134A、且用N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯代替甲基碘来制备标题化合物。

[6118] 实施例333B

[6119] 2-[[2-(2-氯-4-[[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰]苯基)氨基]甲基]-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6120] 通过在实施例130D中用实施例333A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6121] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.05 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.79 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.43 (m, 1H), 3.83 (d, 2H), 3.73 (d, 1H), 3.59 (dt, 1H), 3.41-3.35 (m, 3H), 3.20 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (t, 1H), 2.84 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.04 (t, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[6122] 实施例334

[6123] (2S)-2-[[3-氯-5-[[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰]吡啶-2-基)氧基]甲基]-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6124] 实施例334A

[6125] (S)-2-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氧基)甲基)-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6126] 通过在实施例134B中用实施例244B代替实施例134A、且用N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯代替甲基碘来制备标题化合物。

[6127] 实施例334B

[6128] (2S)-2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}吡啶-2-基)氧基]甲基}-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6129] 通过在实施例130D中用实施例334A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6130] ¹HNMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ12.98 (s, 1H), 9.08 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.58 (dd, 1H), 4.47 (dd, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.63 (dt, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.22 (q, 2H), 3.07 (m, 4H), 3.05-2.95 (m, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.07 (t, 3H), 0.94 (s, 6H)。

[6131] 实施例335

[6132] N-[(5-氯-6-{[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6133] 实施例335A

[6134] 2-((3-氯-5-氨磺酰吡啶-2-基氨基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[6135] 通过在实施例1F中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用2-氨基吗啉-4-甲酸叔丁酯代替(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。

[6136] 实施例335B

[6137] 5-氯-6-(吗啉-2-基甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[6138] 通过在实施例134A中用实施例335A代替实施例113A来制备标题化合物。

[6139] 实施例335C

[6140] 5-氯-6-((4-环丙基吗啉-2-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[6141] 通过在实施例173B中用实施例335B代替实施例173A来制备标题化合物。

[6142] 实施例335D

[6143] N-[(5-氯-6-{[(4-环丙基吗啉-2-基)甲基]氨基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6144] 通过在实施例130D中用实施例335C代替实施例130C来制备标题化合物。

[6145] ¹HNMR (500MHz, 吡啶-d₅) δ13.02 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.65 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.52 (m, 1H), 6.49 (d, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.54 (dt, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.99 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.32 (dt, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.12 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.40 (m, 4H)。

[6146] 实施例336

[6147] 2-{[(3-氯-5-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氮磺酰}吡啶-2-基)氨基]甲基)-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6148] 实施例336A

[6149] 2-((3-氯-5-氮磺酰吡啶-2-基氨基)甲基)-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺

[6150] 通过在实施例134B中用实施例335B代替实施例134A、且用N-甲基-N-乙基氨基甲酰氯代替甲基碘来制备标题化合物。

[6151] 实施例336B

[6152] 2-[[[3-氯-5-[[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氮磺酰}吡啶-2-基)氨基]甲基)-N-乙基-N-甲基吗啉-4-甲酰胺通过在实施例130D中用实施例336A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6153] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.03 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.51 (m, 1H), 6.48 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.59 (dt, 1H), 3.43 (d, 1H), 3.17 (q, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.95 (dt, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.03 (t, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6154] 实施例337

[6155] 4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-N-[[4-[[反式-4-羟基-4-甲基环己基]甲基]氨基]-3-硝基苯基]磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6156] 实施例337A

[6157] 4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸甲酯

[6158] 向用己烷洗过的NaH (17g) 在二氯甲烷 (700mL) 中的悬浮液中在0°C滴加5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮 (38.5g)。搅拌30分钟后,将该混合物冷却至-78°C,加入三氟甲磺酰酐 (40 mL)。将反应混合物加热至室温,搅拌24小时。将有机层用盐水洗涤,干燥 (Na_2SO_4), 进行过滤和浓缩,得到产物。

[6159] 实施例337B

[6160] 2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[6161] 将在2:1二甲氧基乙烷/甲醇 (600mL) 中的实施例337A (62.15g)、4-氯苯基硼酸 (32.24g)、CsF (64g) 和四(三苯基膦)钼 (0) (2g) 加热至70°C,保持24小时。浓缩该混合物。加入醚 (4x 200mL),过滤该混合物。浓缩该合并的醚溶液,得到产物。

[6162] 实施例337C

[6163] (2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲醇

[6164] 通过注射器缓慢向 LiBH_4 (13g)、实施例337B (53.8g) 和醚 (400mL) 的混合物中加入甲醇 (25 mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用1N HCl在冰冷却下猝灭反应。用水稀释该混合物,并用醚 (3x100mL) 萃取。将该萃取物干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用0-30%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6165] 实施例337D

[6166] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[6167] 通过注射器在0℃将甲磺酰氯(7.5mL)加入到在CH₂Cl₂(500mL)中的实施例337C(29.3g)和三乙胺(30mL)中,将该混合物搅拌1分钟。加入N-叔丁氧羰基哌嗪(25g),将该混合物在室温搅拌24小时。用盐水洗涤悬浮液,干燥(Na₂SO₄),进行过滤和浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6168] 实施例337E

[6169] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪

[6170] 将实施例337D(1g)在二氯甲烷(10mL)、三氟乙酸(10mL)和三乙基甲硅烷(1mL)中搅拌1小时。将该混合物浓缩,并吸收至二氯甲烷(100mL)和Na₂CO₃饱和水溶液(20mL)的混合物中,搅拌10分钟。分离层,用Na₂SO₄干燥有机层,进行浓缩,得到产物。

[6171] 实施例337F

[6172] 5-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[6173] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(15.4g)在四氢呋喃(250mL)中的混合物中加入1M六甲基二硅基氨基锂/四氢呋喃(86mL),10分钟后,加入TIPS-Cl(三异丙基氯硅烷)(18.2mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用醚稀释该反应,用水将所得溶液洗涤两次。将该萃取物进行干燥(Na₂SO₄),进行过滤和浓缩。将粗产物用10%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6174] 实施例337G

[6175] 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

[6176] 向实施例337F(24.3g)在四氢呋喃(500mL)中的混合物中于-78℃加入2.5M BuLi(30.3mL)。2分钟后,加入硼酸三甲酯(11.5mL),使该混合物在1小时内加热至室温。将该反应注入到水中,用乙酸乙酯萃取三次,用盐水洗涤合并的萃取物,进行浓缩。将粗产物在0℃吸收至四氢呋喃(200mL)中,加入1M NaOH水溶液(69mL),接着加入30% H₂O₂水溶液(8.43mL),将该溶液搅拌1小时。加入Na₂S₂O₃(10g),用浓HCl和固体NaH₂PO₄将其pH调节至4-5。用乙酸乙酯将该溶液萃取两次,用盐水洗涤合并的萃取物,干燥(Na₂SO₄),进行过滤和浓缩。将粗产物用5-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6177] 实施例337H

[6178] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[6179] 将实施例337G(8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯(7.05g)和K₃PO₄(9.32g)在二甘醇二甲醚(40 mL)中的混合物于115℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(600mL)稀释,用水和盐水洗涤两次,并浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6180] 实施例337I

[6181] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[6182] 将实施例337H(1.55g)、实施例337E(2.42g)和HK₂PO₄(1.42g)在二甲基亚砜(20mL)中的混合物于135℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚(400mL)稀释,用1M NaOH水溶液和盐水洗涤三次,并浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6183] 实施例337J

[6184] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[6185] 将在二噁烷 (10mL) 和1M NaOH水溶液 (6mL) 中的实施例337I (200mg) 于50℃搅拌24小时。冷却该反应, 加入到 NaH_2PO_4 溶液中, 用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的萃取物, 进行浓缩, 得到纯产物。

[6186] 实施例337K

[6187] (4-羟基-4-甲基环己基) 甲基氨基甲酸叔丁酯

[6188] 向(4-氧代环己基) 甲基氨基甲酸叔丁酯 (1.7g) 在四氢呋喃 (40mL) 中剧烈搅拌而成溶液中于-78℃滴加1.6M甲基锂 (14.02mL) /醚。在添加结束后, 将该混合物在-78℃搅拌1.2小时, 并注入到冷的 NH_4Cl 水溶液中。用二氯甲烷 (100mL, 三次) 萃取所得混合物, 用 Na_2SO_4 干燥有机层, 进行过滤和浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中, 并加载到Analogix纯化系统上, 用0-50%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液将其洗脱, 得到标题化合物。

[6189] 实施例337L

[6190] 4-氨基-1-甲基环己醇

[6191] 将在二氯甲烷 (5mL) 中的实施例337K (1.3g) 于0℃用三氟乙酸 (2.1mL) 和几滴水处理1小时。浓缩该反应混合物, 将残余物直接用于下一步骤。

[6192] 实施例337M

[6193] 4-((反式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲基氨基) -3-硝基苯磺酰胺

[6194] 将在四氢呋喃 (15mL) 中的实施例337L (732mg) 和4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (1.1g) 用三乙胺处理过夜。浓缩该反应混合物, 将残余物通过用30%-50%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化, 分离标题化合物。

[6195] 实施例337N

[6196] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6197] 将实施例337J (3.0g)、实施例337M (1.98g)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (1.93g) 和 N^1 -((乙亚氨基)亚甲基)- N^3 , N^3 -二甲基丙-1,3-二胺盐酸化物 (1.31g) 在二氯甲烷 (50mL) 中的混合物搅拌过夜, 并浓缩。将残余物通过用40%-70%乙腈/0.1%TFA水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化。浓缩该所需的部分, 以除去乙腈, 用 NaHCO_3 中和, 并用二氯甲烷萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层, 进行浓缩和干燥, 得到标题化合物。

[6198] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 8.52-8.58 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.30-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.01-7.06 (m, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.25-3.32 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.09-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.50-1.73 (m, 5H), 1.28-1.43 (m, 4H), 1.06-1.18 (m, 5H), 0.92 (s, 6H)。

[6199] 实施例338

[6200] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6201] 实施例338A

[6202] 4,4-二甲基-2-(三氟甲基磺酰氧基)环己-1-烯甲酸甲酯

[6203] 向用己烷洗过的NaH (17g) 在二氯甲烷 (700mL) 中的悬浮液中于0°C滴加5,5-二甲基-2-甲氧羰基环己酮 (38.5g)。搅拌30分钟后,将该混合物冷却至-78°C,加入三氟甲磺酸酐 (40 mL)。将反应混合物加热至室温,搅拌24小时。用盐水洗涤有机层,干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩,得到产物。

[6204] 实施例338B

[6205] 2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯甲酸甲酯

[6206] 将在2:1二甲氧基乙烷/甲醇 (600mL) 中的实施例338A (62.15g)、4-氯苯基硼酸 (32.24g)、CsF (64g) 和四(三苯基膦)钼 (0) (2g) 加热至70°C,保持24小时。浓缩该混合物。加入醚 (4x 200mL),过滤该混合物。将合并的醚溶液浓缩,得到产物。

[6207] 实施例338C

[6208] (2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲醇

[6209] 通过注射器向 LiBH_4 (13g)、实施例338B (53.8g) 和醚 (400mL) 的混合物中缓慢加入甲醇 (25 mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用1N HCl水溶液在冰冷却下猝灭该反应。用水稀释该混合物,用醚 (3x100mL) 萃取。将萃取物干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用0-30%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6210] 实施例338D

[6211] 4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪-1-甲酸叔丁酯

[6212] 通过注射器将甲磺酰氯 (7.5mL) 于0°C加入到在 CH_2Cl_2 (500mL) 中的实施例338C (29.3g) 和三乙胺 (30mL) 中,将该混合物搅拌1分钟。加入N-叔丁氧羰基哌嗪 (25g),并将该混合物在室温搅拌24小时。用盐水洗涤悬浮液,干燥 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用10-20%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6213] 实施例338E

[6214] 1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪

[6215] 将实施例338D (1g) 在二氯甲烷 (10mL)、三氟乙酸 (10mL) 和三甲基甲硅烷 (1mL) 中搅拌 1小时。浓缩该混合物,并吸收至二氯甲烷 (100mL) 和 Na_2CO_3 饱和水溶液 (20mL) 的混合物中,搅拌10分钟。分离层,用 Na_2SO_4 干燥有机层,进行过滤和浓缩,得到产物。

[6216] 实施例338F

[6217] 5-溴-1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶

[6218] 向5-溴-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 (15.4g) 在四氢呋喃 (250mL) 中的混合物中加入1M六甲基二硅基氨基锂/四氢呋喃 (86mL),10分钟后,加入TIPS-Cl (三异丙基氯硅烷) (18.2mL)。将该混合物在室温搅拌24小时。用醚稀释该反应,将所得的溶液用水洗涤两次。干燥萃取物 (Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用10%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6219] 实施例338G

[6220] 1-(三异丙基甲硅烷基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇

[6221] 向实施例338F (24.3g) 在四氢呋喃 (500mL) 中的混合物中于-78°C加入2.5M BuLi (30.3mL)。2分钟后,加入硼酸三甲酯 (11.5mL),使该混合物在1小时内加热至室温。将该反应注入到水中,用乙酸乙酯萃取三次,用盐水洗涤合并的萃取物,并浓缩。将粗品在0°C吸收至四氢呋喃 (200mL) 中,加入1M NaOH (69mL) 水溶液,接着加入30% H_2O_2 (8.43mL) 水溶液,将该

溶液搅拌1小时。加入 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (10g),用浓HCl和固体 NaH_2PO_4 将pH调节至4-5。用乙酸乙酯将该溶液萃取两次,用盐水洗涤合并的萃取物,干燥(Na_2SO_4),进行过滤和浓缩。将粗产物用5-25%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6222] 实施例338H

[6223] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

[6224] 将实施例338G (8.5g)、2,4-二氟苯甲酸甲酯 (7.05g) 和 K_3PO_4 (9.32g) 在二甘醇二甲醚 (40 mL) 中的混合物于115℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚 (600mL) 稀释,并用水和盐水洗涤两次,进行浓缩。将粗产物用2-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6225] 实施例338I

[6226] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[6227] 将实施例338H (1.55g)、实施例338E (2.42g) 和 HK_2PO_4 (1.42g) 在二甲基亚砷 (20mL) 中的混合物于135℃搅拌24小时。冷却该反应,用醚 (400mL) 稀释,用1M NaOH水溶液和盐水洗涤三次,进行浓缩。将粗产物用10-50%乙酸乙酯/己烷在硅胶上进行色谱分离。

[6228] 实施例338J

[6229] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[6230] 将在二噁烷 (10mL) 和1M NaOH (6mL) 中的实施例338I (200mg) 于50℃搅拌24小时。冷却该反应,加入到 NaH_2PO_4 溶液中,用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的萃取物,进行浓缩,得到纯产物。

[6231] 实施例338K

[6232] (4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[6233] 在-78℃向剧烈搅拌的(4-氧代环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯 (1.7g) 的四氢呋喃 (40mL) 溶液中滴加1.6M甲基锂 (14.02mL) /醚。添加结束后,将该混合物于-78℃搅拌1.2小时,注入到冷却的 NH_4Cl 水溶液中。用二氯甲烷 (100mL, 三次) 萃取该得到的混合物,并用 Na_2SO_4 干燥有机层,进行过滤和浓缩。将残余物溶解在二氯甲烷中,并加载到Analogix纯化系统上,对其用0-50%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[6234] 实施例338L

[6235] 4-氨基-1-甲基环己醇

[6236] 将在二氯甲烷 (5mL) 中的实施例338K (1.3g) 于0℃用三氟乙酸 (2.1mL) 和几滴水处理1小时。浓缩该反应混合物,将残余物直接用于下一步骤。

[6237] 实施例338M

[6238] 4-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6239] 将在四氢呋喃 (15mL) 中的实施例338L (732mg) 和4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (1.1g) 用三乙胺处理过夜。浓缩反应混合物,并将残余物通过用30%-50%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化,来分离标题化合物。

[6240] 实施例338N

[6241] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基}-N-[[4-{{[顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]

吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6242] 将实施例338J (144mg)、实施例338M (95mg)、N,N-二甲基吡啶-4-胺 (123mg) 和N¹-((乙亚氨基)亚甲基)-N³,N³-二甲基丙-1,3-二胺盐酸化物 (62.7mg) 在二氯甲烷 (7ml) 中的混合物搅拌过夜,并浓缩。并将残余物通过用40%-70%乙腈/0.1%TFA水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化。将所需的部分浓缩,用NaHCO₃中和,用二氯甲烷萃取。用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤,浓缩和干燥,得到标题化合物。

[6243] ¹HNMR (400MHz, 二甲基亚砷-d₆) δ11.69 (s, 1H), 11.38 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46-7.52 (m, 2H), 7.30-7.38 (m, 2H), 7.00-7.10 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.25 (t, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.10-2.26 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.29-1.62 (m, 8H), 1.16-1.30 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[6244] 实施例339

[6245] N-[(5-氯-6- {[(1R,2R,4R,5R) -5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基] 甲氧基} 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6246] 实施例339A

[6247] (1R,4S)-螺[双环[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5-甲酸甲酯

[6248] 将1,4-二氧杂螺[4.4]壬-6-烯 (5g)、丙烯酸甲酯 (10.24g) 和对苯二酚 (0.13g) 的反应混合物在乙腈 (12mL) 中于100℃加热三天。冷却后,除去溶剂,将残余物通过在硅胶上用4:1己烷/乙酸乙酯洗脱的快速层析进行纯化,得到作为两种异构体的混合物的标题化合物。

[6249] 实施例339B

[6250] (1R,4S)-螺[双环[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧戊环]-5-基甲醇

[6251] 将在四氢呋喃中的实施例339A (1.0g) 冷却至0℃。向该溶液中滴加1.0N氯化铝锂 (2.8 mL)。将反应混合物搅拌2小时。加入水 (0.4mL),接着加入2N NaOH水溶液 (0.2mL)。滤出固体,浓缩滤液。加入甲苯,然后蒸馏,除去任何痕量的水。将标题化合物在没有进一步纯化的情况下用于下一反应。

[6252] 实施例339C

[6253] 5-氯-6-(((1S,2R,4R) -5-氧代双环[2.2.1]庚-2-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[6254] 通过在实施例36B中用实施例339B代替(四氢-2H-吡喃-4-基) 甲醇、且用实施例40A代替实施例36A来制备标题化合物。将5位的两个立体异构体通过用Phenomenex制备柱 (Luna, 5 μ, C18 (2), 250X21.20mm, 5 Å)、并用20-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相Gilson 制备HPLC系统进行分离。收集所需的部分,在减小的真空度下于60℃除去溶剂。在该过程期间,形成许多固体。然后将其在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用额外的乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层,用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[6255] 实施例339D

[6256] 5-氯-6-(((1S,2R,4R,5R) -5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基) 甲氧基) 吡啶-3-磺酰胺

[6257] 将在四氢呋喃 (15mL) 中的实施例339C (0.44g) 于0°C用3.0M甲基溴化镁 (5.3mL) 处理。将该溶液搅拌16小时。然后使反应混合物在乙酸乙酯和0.05N HCl水溶液 (20mL) 之间分配。分离有机层, 将水层用额外的乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层, 用 $MgSO_4$ 干燥, 进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用了10-50%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化, 得到标题化合物。

[6258] 实施例339E

[6259] N-[(5-氯-6- {[(1R, 2R, 4R, 5R) -5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基] 甲氧基) 吡啶-3-基) 磺酰基]-4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6260] 通过在实施例11D中用实施例339D代替实施例11B来制备标题化合物。

[6261] 1H NMR (500MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.40-4.48 (m, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.15-2.33 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.87 (d, 1H), 1.65-1.69 (m, 1H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.36-1.47 (m, 6H), 1.26-1.30 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6262] 实施例340

[6263] 4-(4- {[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基)-N- {[4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6264] 实施例340A

[6265] 4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6266] 向4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (1.4g) 的四氢呋喃 (30mL) 溶液中加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-胺 (1.0g) 和二异丙基乙胺 (5mL)。将该混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该混合物, 用水、盐水洗涤, 用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[6267] 实施例340B

[6268] N-(4-(1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪-1-基) 苯甲酰胺

[6269] 向实施例3J (617mg)、实施例340A (386mg) 的二氯甲烷 (10mL) 溶液中加入1-乙基-3-[3-(二甲基氨基) 丙基]-碳化二亚胺盐酸化物 (288mg) 和4-(二甲基氨基) 吡啶 (183mg)。将该混合物搅拌过夜。将该混合物用二氯甲烷 (300mL) 稀释, 并用洗涤 $NaHCO_3$ 水溶液、水、盐水, 用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[6270] 实施例340C

[6271] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基) 甲基) 哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-(4-氧代环己基氨基) 苯基磺酰基) 苯甲酰胺

[6272] 向实施例340B (386mg) 的丙酮 (10mL) 和水 (5mL) 溶液中加入对甲苯磺酸一水合物 (50 mg)。在Biotage创造的微波反应器中将该混合物于120°C搅拌30分钟。用二氯甲烷 (300 mL) 稀释该混合物, 用 $NaHCO_3$ 水溶液、水、盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[6273] 实施例340D

[6274] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({4-[(2-氰乙基)(环丙基)氨基]环己基}氨基)-3-硝基苯基}磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6275] 向实施例340C (240mg) 和3-(环丙基氨基)丙腈 (62mg) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入乙酸 (2mL) 和MP-氰基硼氢化物 (300mg, 2.15mmol/g)。将该混合物搅拌过夜。过滤该混合物,并在真空下浓缩,将残余物溶解在二甲基亚砜/甲醇 (1:1,10mL) 中,加载到Gilson, C18 (100A) 250x121.2mm (10微米) 上,用40分钟内30%乙腈至65%乙腈洗脱。

[6276] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (t, 2H), 2.65 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 2.00 (m, 7H), 1.51 (m, 6H), 0.92 (s, 6H), 0.42 (m, 4H)。

[6277] 实施例341

[6278] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6279] 实施例341A

[6280] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[6281] 向4-氧代环己烷甲酸乙酯 (31.8g) 的甲苯 (100mL) 溶液中加入乙二醇 (36.5mL) 和对甲苯磺酸一水合物 (0.426g)。将该两相混合物在环境温度下快速搅拌72小时。用水 (900mL) 稀释该反应,并用醚 (900mL) 萃取。将有机层用饱和碳酸氢钠溶液和盐水洗涤,然后用无水硫酸钠干燥。过滤后,通过在高真空下浓缩得到标题化合物。

[6282] 实施例341B

[6283] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基甲醇

[6284] 向氢化铝锂 (8.19g) 在四氢呋喃 (400mL) 中的悬浮液中滴加实施例341A (37.8g) 的四氢呋喃 (75mL) 溶液。然后将该混合物在回流下加热2小时。将反应混合物在冰浴中冷却,非常缓慢地用水 (8mL) 猝灭。然后依次加入4N氢氧化钠 (8mL)、醚 (200mL)、水 (24mL)、醚 (500mL) 和无水硫酸钠 (250g)。将所得的混合物迅速搅拌2小时,并过滤。通过浓缩滤液来分离标题化合物。

[6285] 实施例341C

[6286] 8-(苄氧基甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[6287] 向氢氧化钠 (60%油分散, 8.86g) 在四氢呋喃 (170mL) 中的悬浮液中加入实施例341B (30.52 g) 的四氢呋喃 (100mL) 溶液。将该混合物搅拌30分钟,加入苄基溴 (24mL)。在搅拌72小时后,用饱和氯化铵溶液 (400mL) 猝灭该反应,并用醚 (500mL) 稀释。分离层,用醚 (2x150mL) 萃取水层。用硫酸钠干燥合并的有机物,进行过滤和浓缩。将粗产物通过在硅胶上用0、10、15、75%乙酸乙酯/己烷的不连续梯度进行纯化,得到标题化合物。

[6288] 实施例341D

[6289] 4-(苄氧基甲基)环己酮

[6290] 向实施例341C (43.02g) 的二噁烷 (500mL) 溶液中加入水 (125mL) 和2M盐酸 (90mL)。

将该混合物在85℃加热18小时。在冷却后,即用盐水(1500ml)、碳酸氢钠饱和溶液(300mL)和醚(1000mL)稀释反应混合物。用硫酸钠干燥有机层,进行过滤和浓缩。将粗产物通过在硅胶上用5-50%乙酸乙酯/己烷的不连续梯度进行纯化,得到标题化合物。

[6291] 实施例341E

[6292] 反式-4-(苄氧基甲基)-1-甲基环己醇

[6293] 稍微小心地向在甲苯(1100mL)中的2,6-二叔丁基-4-甲基苯酚(83.4g)中加入2.0M(己烷中)三甲基铝(95mL),以控制甲烷放出和少的放热。将反应混合物在N₂下于环境温度搅拌75分钟,然后冷却至-77℃。滴加实施例341D(14g)的甲苯(15mL)溶液,将温度保持在-74℃之下。然后滴加甲基锂(在二乙醚中为1.6M,120mL),将温度保持在-65℃之下。将所得混合物在N₂下于-77℃搅拌2小时。然后将反应混合物注入到1N HCl水溶液(1600mL)中,用甲苯冲洗烧瓶。用盐水洗涤有机层,并用二乙醚萃取合并的水层。用(Na₂SO₄)干燥该合并的有机层,进行过滤和浓缩。将该浓缩物在650g球状硅胶上使用2.5L80/20己烷/乙酸乙酯、然后使用3.0L75/25己烷/乙酸乙酯、最后使用4.0L70/30己烷/乙酸乙酯作为洗脱液进行色谱分离,得到标题化合物。

[6294] 实施例341F

[6295] 反式-4-羟甲基-1-甲基环己醇

[6296] 在500mL SS耐压瓶中,将实施例341E(12.6g)和乙醇(120ml)加到20%Pd(OH)₂/C,湿品(1.260g)中。将反应混合物在30psi氢气下于环境温度搅拌。氢的摄取在5分钟停止。将该混合物通过尼龙膜过滤,用乙醇冲洗。将该滤液浓缩,然后与甲苯(100mL)共沸,以除去任何剩余的乙醇。将浓缩物在高真空下干燥40分钟,得到标题化合物。

[6297] 实施例341G

[6298] 5-氯-6-((反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6299] 通过在实施例24A中用实施例40A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例341F代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[6300] 实施例341H

[6301] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6302] 通过在实施例11D中用实施例328E代替实施例3J、且用实施例341G代替实施例11B来制备标题化合物。

[6303] ¹H NMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.09(s,1H),9.18(d,1H),8.74(d,1H),8.41(d,1H),8.09(d,1H),7.67(m,2H),7.42(m,2H),7.09(m,2H),6.74(dd,1H),6.52(dd,1H),6.49(d,1H),4.29(d,2H),3.05(m,4H),2.80(s,2H),2.37(t,2H),2.15(m,4H),2.11(s,2H),1.89(m,6H),1.75(m,2H),1.45(t,2H),1.41(s,3H),1.32(m,2H),0.37(m,4H)。

[6304] 实施例342

[6305] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6306] 实施例342A

- [6307] 5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯
- [6308] 在50ml耐压瓶中放置咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.26g)、乙酸(10ml)和湿的5%钨/碳(0.052g)。将反应混合物在30psi和50℃搅拌16小时。滤去固体,浓缩滤液。将残余物吸收至乙酸乙酯中。然后用饱和碳酸氢钠、盐水洗涤,用MgSO₄干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用了10-100%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化,得到标题化合物。
- [6309] 实施例342B
- [6310] (5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇
- [6311] 通过在实施例339B中用实施例342A代替实施例339A来制备标题化合物。
- [6312] 实施例342C
- [6313] 5-氯-6-((5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [6314] 通过在实施例36B中用实施例342B代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替实施例36A来制备标题化合物。
- [6315] 实施例342D
- [6316] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氢咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6317] 通过在实施例11D中用实施例342C代替实施例11B来制备标题化合物。
- [6318] ¹H NMR (500MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.41-7.44 (m, 2H), 7.2-7.36 (m, 4H), 7.05 (d, 2H), 6.63 (dd, 1H), 6.32 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 4.42-4.51 (m, 1H), 4.37-4.40 (m, 1H), 4.29 (dd, 1H), 3.91 (dd, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.90-2.95 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.51-2.52 (m, 1H), 2.07-2.23 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.76-1.82 (m, 1H), 1.65-1.69 (m, 2H), 1.54-1.56 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。
- [6319] 实施例343
- [6320] N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6321] 实施例343A
- [6322] 5-氯-6-(((1S,2S,4R)-5-氧代双环[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [6323] 将标题化合物作为在实施例339C中的另一种异构体分离。
- [6324] 实施例343B
- [6325] 5-氯-6-(((1S,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺
- [6326] 通过在实施例339C中用实施例343A代替实施例339B来制备标题化合物。
- [6327] 实施例343C
- [6328] N-[(5-氯-6-{[(1R,2S,4R,5R)-5-羟基-5-甲基双环[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6329] 通过在实施例11D中用实施例343B代替实施例11B来制备标题化合物。

[6330] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.49-7.55 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.11-4.19 (m, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.96-2.23 (m, 10H), 1.88 (d, 1H), 1.50 (dd, 1H), 1.33-1.44 (m, 2H), 1.13-1.19 (m, 4H), 0.88-0.93 (m, 8H)。

[6331] 实施例344

[6332] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6333] 实施例344A

[6334] 4-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[6335] 将在四氢呋喃(40mL)中的实施例347A(732mg)和4-氟-3-硝基苯磺酰胺(1.2g)用60%氢氧化钠(1.6g)处理3天。用水猝灭该反应。用稀释的HCl水溶液中和所得混合物,并用乙酸乙酯萃取。将有机层用 Na_2SO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过用30-50% $\text{CH}_3\text{CN}/0.1\%$ 三氟乙酸水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化,得到作为单个对映结构体的标题化合物。

[6336] 实施例344B

[6337] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6338] 通过在实施例1G中用实施例344A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[6339] ^1H NMR(400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.10 (br s, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.29 (m, 3H), 2.15 (t, 2H), 1.96 (br s, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.55 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.92 (s, 6H)。

[6340] 实施例345

[6341] N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-4-(4-{[5-(4-氯苯基)螺[2.5]辛-5-烯-6-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6342] 通过在实施例11D中用实施例328E代替实施例3J、且用实施例2770代替实施例11B来制备标题化合物。

[6343] ^1H NMR(500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (s, 1H), 9.13 (d, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.51 (m, 2H), 4.64 (d, 4H), 4.53 (d, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.12 (m, 10H), 1.90 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 0.38 (s, 4H)。

[6344] 实施例346

[6345] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-([4-{[4-(3,3-二氟吡咯烷-1-基)环己基]氨基}-3-硝基苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6346] 通过在实施例340D中用3,3-二氟吡咯烷盐酸化物代替3-(环丙基氨基)丙腈来制备标题化合物。

[6347] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.68 (s, 1H), 11.38 (m, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.02 (s, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.26 (m, 8H), 1.97 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

[6348] 实施例347

[6349] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6350] 实施例347A

[6351] 4-羟甲基-1-甲基环己醇

[6352] 将在四氢呋喃 (15mL) 中的4-羟甲基环己酮 (800mg) 于0℃用3M甲基氯化镁的四氢呋喃 (6.24mL) 溶液处理。在2小时内将反应加热至室温,用甲醇和水猝灭。将得到的混合物浓缩,将残余物悬浮在乙酸乙酯中。滤出沉淀物,将滤液浓缩。将残余物通过用0-100%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱的色谱分离进行纯化,得到标题化合物。

[6353] 实施例347B

[6354] 5-氯-6-((反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6355] 将在N,N-二甲基甲酰胺 (8mL) 中的实施例347A (970mg) 和实施例40A (1.6g) 在室温用氢化钠 (1.8g, 60%) 处理2天。用水猝灭反应。用稀释HCl水溶液中中和得到的混合物,用乙酸乙酯萃取。用 Na_2SO_4 干燥有机层,进行过滤和浓缩。将残余物通过使用30-45%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化,来分离标题化合物。

[6356] 实施例347C

[6357] 5-氯-6-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6358] 如在实施例347B中描述的那样制备和分离标题化合物。

[6359] 实施例347D

[6360] N-({5-氯-6-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6361] 通过在实施例11D中用实施例347B代替实施例11B来制备标题化合物。

[6362] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.48-7.56 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.17-4.34 (m, 3H), 3.11 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.24-2.42 (m, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.66-1.82 (m, 3H), 1.55 (d, 2H), 1.31-1.44 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6363] 实施例348

[6364] N-({5-氯-6-[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6365] 通过在实施例11D中用实施例347C代替实施例11B来制备标题化合物。

[6366] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.47-7.58 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.95 (s, 1H), 3.11 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.33 (d, 4H), 2.15 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.63-1.77 (m, 1H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.35-1.48 (m, 4H), 1.20-1.33 (m, 2H), 1.09 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6367] 实施例349

[6368] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{4-({4-[(2,2-二氟环丙基)氨基]环己基)氨基}-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺通过在实施例340D中用2,2-二氟环丙胺盐酸化物代替3-(环丙基氨基)丙腈来制备标题化合物。

[6369] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.12 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.47 (m, 3H), 7.34 (m, 3H), 7.05 (m, 3H), 6.65 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.25 (m, 4H), 2.01 (m, 4H), 1.38 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

[6370] 实施例350

[6371] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6372] 实施例350A

[6373] 螺[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环己烷]-4'-甲酸乙酯

[6374] 向4-氧代环己烷甲酸乙酯(22.75g)和焦儿茶酚(14.75g)的甲苯(200mL)溶液中加入催化量的对甲苯磺酸一水合物,用迪安-斯脱克分水器在回流下将该混合物搅拌过夜。用二乙醚(600mL)稀释该混合物,用 NaHCO_3 水溶液、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后,过滤该混合物,在真空下蒸发溶剂,得到标题化合物。

[6375] 实施例350B

[6376] 4'-氟代螺[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环己烷]-4'-甲酸乙酯

[6377] 将实施例350A(5.25g)的四氢呋喃(40mL)溶液于0℃滴加到二异丙氨基锂(12mL, 在四氢呋喃/庚烷/乙基苯中含有2.0M)溶液中。将该溶液在0℃搅拌30分钟,然后通过插管转移到N-氟苯磺酰亚胺(7.89g)在干的四氢呋喃(20mL)中的预冷(0℃)的搅拌溶液中。将反应混合物在0℃搅拌30分钟,然后在20℃搅拌18小时。将反应混合物注入到 NH_4Cl 水溶液上,用二乙醚(3x200mL)萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到粗品。

[6378] 实施例350C

[6379] (4'-氟代螺[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环己烷]-4'-基)甲醇

[6380] 向实施例350B(23g)的四氢呋喃(150mL)溶液中加入氢化铝锂(3.11g)。将该混合物搅拌过夜。将2N NaOH 水溶液滴加到反应混合物中。然后用乙酸乙酯(600mL)稀释该混合物,并用水、盐水洗涤,用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到粗品,将其加载到600g类似的柱子上,并用10%-20%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[6381] 实施例350D

[6382] 5-氯-6-((4'-氟代螺[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环己烷]-4'-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺向实施例350C (89mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (3mL) 溶液中加入NaH (在矿物油中为65%, 36 mg)。将该混合物搅拌30分钟, 然后加入5,6-二氯吡啶-3-磺酰胺 (85mg)。将该混合物搅拌过夜。将该混合物注入到NH₄Cl水溶液中, 并用乙酸乙酯 (100mL) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 用Na₂SO₄干燥。在进行过滤和溶剂的蒸发后, 将残余物加载在硅胶芯子上, 用30%乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物。

[6383] 实施例350E

[6384] 5-氯-6-((1-氟-4-氧代环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6385] 向实施例350D (1.6g) 和吡啶鎓对甲苯磺酸盐 (1.2g) 的丙酮 (10mL) 溶液中加入水 (2mL), 将该混合物在微波照射下于100℃搅拌10分钟。用二氯甲烷 (300mL) 稀释该混合物, 并用 NaHCO₃水溶液、水、盐水洗涤, 用Na₂SO₄干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[6386] 实施例350F

[6387] 5-氯-6-((顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6388] 向实施例350E (336mg) 的四氢呋喃 (10mL) 溶液中加入NaBH₄ (75mg)。将该混合物搅拌45分钟。用乙酸乙酯 (300mL) 稀释该混合物, 用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。用 Na₂SO₄干燥后, 过滤该混合物, 蒸发溶剂, 得到粗产物。

[6389] 实施例350G

[6390] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6391] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例350F代替实施例1F来制备标题化合物。

[6392] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.62 (d, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 1H), 2.25 (m, 6H), 1.99 (m, 4H), 1.58 (m, 8H), 0.93 (s, 6H)。

[6393] 实施例351

[6394] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6395] 实施例351A

[6396] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8,8-二甲酸二乙酯

[6397] 在500mL圆底烧瓶中装入二异丙胺 (16mL) 和四氢呋喃 (311mL)。将该溶液在N₂下冷却至-78℃, 加入n-BuLi (在己烷中为2.5M, 44.8mL)。将该反应于-78℃搅拌30分钟, 加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯 (20g) 的四氢呋喃溶液 (ca. 10mL)。将该溶液在-78℃搅拌1小时, 加入纯的氯甲酸乙酯 (9mL)。在-78℃搅拌10分钟后, 在2小时内将反应加热至室温。用NH₄Cl饱和水溶液猝灭反应, 并用二乙醚稀释。分离层, 用二乙醚萃取水层, 将合并

的有机物进行干燥 (Na_2SO_4)，通过旋转蒸发仪进行过滤和浓缩。将残余物通过正相快速柱层析 (Analogix, 0-65% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。

[6398] 实施例351B

[6399] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8,8-二基二甲醇

[6400] 向1L圆底烧瓶中加入实施例351A (26.6g) 和四氢呋喃 (310mL)，形成无色溶液。将该溶液冷却至0℃，通过注射器加入氢化铝锂 (在四氢呋喃中为2M, 62mL)。使得反应加热至室温，并搅拌过夜。将该混合物冷却至0℃，用4.7mL水、4.7mL 10% NaOH水溶液和14mL 水缓慢猝灭。使该混合物搅动，直至形成盐，然后通过Supelco 90mm硅胶布氏漏斗过滤。通过旋转蒸发仪将滤液浓缩，将残余物通过正相快速柱层析 (Analogix, 0-80% 己烷/乙酸乙酯) 浓缩。

[6401] 实施例351C

[6402] 2,8,11-三氧杂-二螺[3.2.4]三癸烷

[6403] 1. 向1L圆底烧瓶中加入在四氢呋喃 (321mL) 中的实施例351B (13g)。将该溶液在 N_2 下冷却至-78℃，通过注射器滴加n-BuLi (25.7mL)。在滴加结束后，将混合物搅拌30分钟，通过滴加漏斗加入4-甲苯磺酰氯 (12.25g) 的四氢呋喃溶液。将该反应搅拌过夜，逐渐加热至室温。将反应混合物冷却至-78℃，加入n-BuLi (25.7mL)。将该混合物加热至室温，并搅拌3小时。用 NH_4Cl 饱和水溶液猝灭该反应，并用二乙醚稀释。分离层，用二乙醚萃取水层，将合并的有机物干燥 (Na_2SO_4)，进行过滤，并通过旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析 (Analogix, 0-20% 丙酮/己烷) 纯化。

[6404] 实施例351D

[6405] 2-氧杂螺[3.5]壬-7-酮

[6406] 向500mL圆底烧瓶中加入在80% 乙酸水溶液 (200mL) 中的实施例351C (11g)。将该反应加热至65℃，并搅拌约4小时。通过旋转蒸发仪除去大部分乙酸和水，将残余物通过正相快速柱层析 (Analogix, 0-65% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。

[6407] 实施例351E

[6408] 7-亚甲基-2-氧杂螺[3.5]壬烷

[6409] 在250mL圆底烧瓶中，在四氢呋喃 (35.7mL) 中加入甲基三苯基碘化磷 (4.33g)，形成悬浮液。将该悬浮液冷却至-15℃。滴加n-BuLi (以2.5M的浓度含在己烷中, 4.28mL)，将混合物在-15℃搅拌40分钟，加入实施例351D (1g) 的四氢呋喃 (ca. 5mL) 溶液。将该混合物在-15℃搅拌约15分钟，加热至室温。1.5小时后，反应完成，用 NH_4Cl 饱和水溶液猝灭并用二乙醚稀释。分离层，用二乙醚萃取 (2x) 水层。用盐水洗涤合并的有机层，进行干燥 (Na_2SO_4)，过滤，并利用旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相色谱法 (Analogix, 80g GracE硅胶柱, 0-50% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。

[6410] 实施例351F

[6411] 2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲醇

[6412] 在25mL圆底烧瓶中加入实施例351E (568mg)、且用实施例351F四氢呋喃 (4.11mL)，形成无色溶液。加入9-Bora双环[3.3.1]壬烷 (在四氢呋喃中为0.5M, 24.7mL)，使得反应在室温搅拌2小时。加入乙醇 (11mL)，随后加入NaOH水溶液 (5M, 4.11mL)，然后加入过氧化氢 (2.1mL)。将反应在50℃加热2小时。将混合物通过旋转蒸发仪浓缩，用水和乙酸乙酯稀释。

用乙酸乙酯(3x)萃取水层,将合并的有机物进行干燥(Na_2SO_4),进行过滤并通过旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析(Analoxix,80g Grace,0-70%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6413] 实施例351G

[6414] 4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[6415] 通过在实施例24A中用实施例351F代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备实施例351G。

[6416] 实施例351H

[6417] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲氧基)-3-硝基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[6418] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例351G代替实施例1F来制备标题化合物。

[6419] ^1H NMR(300MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.67(s,1H)8.34(s,1H)8.03(d,2H)7.45-7.57(m,3H)7.30-7.40(m,3H)7.04(d,2H)6.67(dd,1H)6.39(dd,1H)6.17-6.23(m,1H)4.29(s,2H)4.20(s,2H)4.00(d,2H)3.08(s,4H)2.73-2.90(m,2H)2.72(s,1H)2.01-2.32(m,6H)1.96(s,2H)1.64-1.78(m,4H)1.33-1.50(m,6H)0.96-1.15(m,2H)0.92(s,6H)。

[6420] 实施例352

[6421] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6422] 实施例352A

[6423] 4-((反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[6424] 通过在实施例24A中用实施例341F代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[6425] 实施例352B

[6426] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6427] 通过在实施例1G中用实施例352A代替实施例1F、且用实施例3J代替实施例1E来制备标题化合物。

[6428] ^1H NMR(400MHz,二甲基亚砜- d_6) δ 11.66(s,1H),8.31(br s,1H),8.01(m,2H),7.49(m,3H),7.33(m,3H),7.03(m,2H),6.66(dd,1H),6.37(m,1H),6.19(d,1H),4.27(s,1H),4.05(d,2H),3.40(m,2H),3.17(s,1H),3.07(m,3H),2.79(m,1H),2.24(m,3H),2.14(m,2H),1.94(m,2H),1.71(m,3H),1.52(m,2H),1.38(m,4H),1.22(m,2H),1.09(s,3H),0.91(s,6H)。

[6429] 实施例353

[6430] 4-(4-{{2-(4-氯苯基)-5,5-双(氟甲基)环己-1-烯-1-基}甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6431] 实施例353A

[6432] 1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8,8-二基双(亚甲基)双(4-甲基苯磺酸酯)

[6433] 向500mL圆底烧瓶中加入实施例351B(10g)和二氯甲烷(165mL),得到无色溶液。加入三乙胺(24.1mL)和甲苯-2-磺酰氯(19.8g),接着加入4-二甲基氨基吡啶(0.604g)。将反应回流一夜。加入NH₄Cl饱和水溶液,接着用水和额外的二氯甲烷稀释。将水层用二氯甲烷(2x)萃取,将合并的有机层干燥(MgSO₄),进行过滤并通过旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析(Analogix,0-55%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6434] 实施例353B

[6435] 8,8-二(氟甲基)-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[6436] 向500mL圆底烧瓶中加入实施例353A(20g)。加入叔正丁基氟化铵(以1M的浓度含在四氢呋喃中,200mL),将所得的溶液回流6天。冷却该反应,用二乙醚稀释,用水洗涤(3x)。将该有机物干燥(Na₂SO₄),通过旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析(Analogix,0-30%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6437] 实施例353C

[6438] 4,4-二(氟甲基)环己酮

[6439] 向250mL圆底烧瓶中加入实施例353B(1.1g)和80%乙酸水溶液(50mL)。将该反应在65℃加热3小时,冷却,用旋转蒸发仪浓缩,除去大部分乙酸和水。将残余物通过正相快速柱层析(Analogix,0-50%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6440] 实施例353D

[6441] 2-氯-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯甲醛

[6442] 向100mL梨形烧瓶中加入N,N-二甲基甲酰胺(498μl)和二氯甲烷(8.9mL),形成无色溶液。将该溶液冷却至0℃,滴加POCl₃(550μl),然后将该混合物加热至室温,保持30分钟。同时,在100mL梨形烧瓶中,在二氯甲烷(8941μl)中加入实施例353C(870mg,5.36mmol),形成无色溶液。然后将维尔斯梅尔试剂收纳在注射器中,并在室温滴加到4,4-二(氟甲基)环己酮(870mg)溶液中。将所得的溶液搅拌过夜。将反应注入到NaHCO₃饱和水溶液和冰中,加热至室温,用二氯甲烷(3x30mL)萃取。合并有机层,用MgSO₄干燥,过滤,并利用旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析(Analogix(0-60%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6443] 实施例353E

[6444] 2-(4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯甲醛

[6445] 向20mL小瓶中加入实施例353D(460mg)、4-氯苯基硼酸(414mg)、碳酸钾(762mg)、四丁基溴化铵(711mg)、乙酸钡(II)(14.85mg)和水(2450μl),形成悬浮液,其用N₂脱气2分钟。将该反应在45℃搅拌过夜,冷却,并倾倒在Supelco硅胶布氏漏斗上,用乙酸乙酯洗涤数次。通过旋转蒸发仪浓缩滤液,将残余物通过正相快速柱层析(Analogix,0-60%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6446] 实施例353F

[6447] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[6448] 向20mL小瓶中加入实施例353E(240mg)、实施例15F(297mg)和二氯甲烷(4.2mL)。加入三乙酰氧基硼氢化钠(268mg),将反应在室温搅拌过夜。将该反应直接加载在硅胶上,

通过正相快速柱层析 (Analogix, 0-80% 己烷/乙酸乙酯) 纯化。

[6449] 实施例353G

[6450] 2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4- (4- ((2- (4-氯苯基)-5,5-二(氟甲基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[6451] 通过在实施例15H中用实施例353F代替实施例15G来制备标题化合物。

[6452] 实施例353H

[6453] 2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4- (4- ((2- (4-氯苯基)-5,5-双(氟甲基)环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N- (3-硝基-4- ((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[6454] 通过在实施例11D中用实施例353G代替实施例3J, 且用实施例1F代替实施例11B来制备实施例353H。

[6455] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.69 (s, 1H) 11.44 (s, 1H) 8.48-8.70 (m, 1H) 8.05 (d, 2H) 7.81 (dd, 1H) 7.46-7.59 (m, 3H) 7.35 (d, 2H) 7.12 (d, 2H) 6.68 (dd, 1H) 6.40 (dd, 1H) 6.16 (d, 1H) 4.39-4.49 (m, 2H) 4.23-4.35 (m, 2H) 3.85 (dd, $J=11.87, 2.71\text{Hz}$, 2H) 3.20-3.30 (m, 4 H) 2.98-3.10 (m, 4H) 2.66-2.77 (m, 2H) 2.11-2.30 (m, 6H) 2.02-2.12 (m, 3H) 1.99 (s, 1H) 1.82-1.97 (m, 1H) 1.54-1.67 (m, 4H) 1.20-1.34 (m, 2H)。

[6456] 实施例354

[6457] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4- [(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6458] 实施例354A

[6459] 2- ((2-硝基-4-氨磺酰苯氧基)甲基)吗啉-4-甲酸叔丁酯

[6460] 通过在实施例24A中用2-羟甲基-吗啉-4-甲酸叔丁酯代替四氢-2H-吡喃-4-基-甲醇来制备标题化合物。

[6461] 实施例354B

[6462] 4- (吗啉-2-基甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[6463] 通过在实施例134A中用实施例354A代替实施例113A来制备标题化合物。

[6464] 实施例354C

[6465] 4- ((4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺酰胺

[6466] 通过在实施例173B中用实施例354B代替实施例173A来制备标题化合物。

[6467] 实施例354D

[6468] 4- (4- {[2- (4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N- ({4- [(4-环丙基吗啉-2-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)-2- (1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6469] 通过在实施例130D中用实施例354C代替实施例130C来制备标题化合物。

[6470] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 12.98 (s, 1H), 9.06 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.66 (t, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.31 (dd, 1H), 4.22 (dd, 1H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (d, 1H), 3.56 (dt, 1H), 3.07 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (d, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H),

1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.40 (m, 4H)。

[6471] 实施例355

[6472] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6473] 实施例355A

[6474] 5-氯-6-((反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6475] 向实施例350E (1.2g) 在四氢呋喃 (30mL) 中的冷 (0°C) 的溶液中滴加甲基溴化镁 (5mL, 在醚中为3.0M) 的溶液。在加入后, 反应混合物即固化。将更多的四氢呋喃 (10mL) 加入到混合物中, 并继续搅拌1小时。将该混合物倾倒在NH₄Cl水溶液中, 用乙酸乙酯 (3x150mL) 萃取。用水、盐水洗涤合并的有机层, 并用Na₂SO₄干燥。过滤该混合物, 进行浓缩。将残留物溶解在二甲基亚砜/甲醇 (20mL, 1:1) 中, 并加载到Gilson, C18 (100A) 250x121.2mm (10微米) 上, 用40分钟内30%乙腈至65%乙腈洗脱, 分离两个异构体, 并分离标题化合物。

[6476] 实施例355B

[6477] N-({5-氯-6-[(反式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6478] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例355A代替实施例1F来制备标题化合物。

[6479] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.15 (s, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.25 (m, 6H), 1.96 (s, 3H), 1.83 (m, 4H), 1.44 (m, 6H), 1.14 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6480] 实施例356

[6481] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6482] 实施例356A

[6483] 5-氯-6-((顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6484] 如实施例355A中描述的那样制备标题化合物。

[6485] 实施例356B

[6486] N-({5-氯-6-[(顺式-1-氟-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺酰基)-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6487] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例356A代替实施例1F来制备标题化合物。

[6488] ¹H NMR (300MHz, 二甲基亚砜-d₆) δ 11.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.55 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.89 (d, 2H), 2.27 (m, 5H), 1.93 (m, 4H),

1.66 (m, 4H) , 1.43 (m, 4H) , 1.11 (s, 3H) , 0.93 (s, 6H) 。

[6489] 实施例357

[6490] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6491] 实施例357A

[6492] 4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[6493] 向1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-二甲酸酯(1.000g)中加入HCl(以4.0M的浓度含在二噁烷中,4.54mL)。1小时后,将反应浓缩,并在高真空下干燥。将得到的固体溶解在二氯甲烷(5mL)中,用三乙酰氧基硼氢化钠(1.155g)和氧杂环丁烷-3-酮(0.262g)处理,搅拌过夜。用饱和NaHCO₃溶液(20mL)猝灭该反应,并萃取到二氯甲烷(2x25mL)中。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩。用40分钟内0.5%至3.75%甲醇/二氯甲烷的梯度洗脱(流速=30mL/min)来进行硅胶色谱分离(Reveleris80g),得到标题化合物。

[6494] 实施例357B

[6495] (4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲醇

[6496] 向实施例357A(0.59g)的四氢呋喃(5mL)溶液中加入氢化铝锂(1.80mL)。将该反应从冰浴中移去,使其加热至室温。通过滴加0.6ml水,接着滴加0.2ml 2N NaOH水溶液,猝灭反应。将该反应通过硅藻土过滤,用乙酸乙酯(50mL)冲洗。将混合物和残余物加载在硅胶(Reveleris 40g)上,用30分钟内0.75%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度(流速=40mL/min)洗脱,得到标题化合物。

[6497] 实施例357C

[6498] 3-氰基-4-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺酰胺

[6499] 通过在实施例284A中用实施例357B代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇来制备标题化合物。

[6500] 实施例357D

[6501] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6502] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例357C代替实施例1F来制备标题化合物。

[6503] ¹HNMR(300MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.67(s,1H),11.49-11.14(m,1H),8.17(d,1H),8.03(d,2H),7.51(dd,3H),7.43-7.26(m,3H),7.12-6.96(m,2H),6.67(dd,1H),6.40(dd,1H),6.20(d,1H),4.55(t,2H),4.45(t,2H),4.34(d,2H),3.49(s,1H),3.09(s,8H),2.39-1.66(m,14H),1.39(s,2H),0.92(s,6H)。

[6504] 实施例358

[6505] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6506] 实施例358A

[6507] (4-乙基-4-羟基环己基)甲基氨基甲酸苄酯

[6508] 向(4-氧代环己基)甲基氨基甲酸苄酯(1g)在四氢呋喃(20mL)中剧烈搅拌而得的溶液中于-78℃缓慢加入1M乙基溴化镁(11.48ml,11.48mmol)/醚。在添加结束后,将该混合物在-78℃搅拌2小时,并加热至0℃,在冰浴中搅拌30分钟。用冷的NH₄Cl水溶液猝灭反应。滤出沉淀物,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液浓缩,将残余物溶解在二氯甲烷中,并加载到Analogix纯化系统上,用0-50%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[6509] 实施例358B

[6510] 4-氨基-1-乙基环己醇

[6511] 将实施例358A(500mg)和10%Pd/C(100mg)在四氢呋喃(15mL)中的混合物在H₂下搅拌3小时。通过过滤除去不溶物质,浓缩滤液,得到标题化合物。

[6512] 实施例358C

[6513] 4-((反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6514] 将在四氢呋喃中的实施例358B(270mg)和4-氟-3-硝基苯磺酰胺(417mg)用三乙胺(0.8mL)处理一夜。用水猝灭反应。用稀释的HCl水溶液中和混合物,并用乙酸乙酯萃取。用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤和浓缩。将残余物通过用40-55%乙腈/三氟乙酸的0.1%水溶液洗脱的反相色谱分离进行纯化,分离标题化合物。

[6515] 实施例358D

[6516] 4-((顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6517] 如在实施例358C中描述的那样制备和分离标题化合物。

[6518] 实施例358E

[6519] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6520] 通过在实施例11D中用实施例358C代替实施例11B来制备标题化合物。

[6521] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),11.35(s,1H),8.56(d,2H),8.05(d,1H),7.80(dd,1H),7.45-7.57(m,3H),7.34(d,2H),7.00-7.10(m,3H),6.68(dd,1H),6.39(dd,1H),6.19(d,1H),3.98(s,1H),3.24-3.31(m,4H),3.07(s,4H),2.75(s,2H),2.17(d,6H),1.95(s,2H),1.54-1.73(m,5H),1.35-1.47(m,4H),1.20-1.32(m,2H),1.03-1.18(m,2H),0.92(s,6H),0.81(t,3H)。

[6522] 实施例359

[6523] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(顺式-4-乙基-4-羟基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6524] 通过在实施例11D中用实施例358D代替实施例11B来制备标题化合物。

[6525] ¹H NMR(400MHz,二甲基亚砜-d₆) δ11.69(s,1H),11.34(s,1H),8.60(t,1H),8.56(d,1H),8.05(d,1H),7.80(dd,1H),7.54(d,1H),7.47-7.52(m,2H),7.34(d,2H),7.01-7.10(m,3H),6.68(dd,1H),6.39(dd,1H),6.19(d,1H),3.77(s,1H),3.26(t,2H),3.07(s,4H),2.76(s,2H),2.10-2.26(m,6H),1.95(s,2H),1.46-1.61(m,5H),1.28-1.46(m,6H),1.12-1.24(m,2H),0.92(s,6H),0.82(t,3H)。

[6526] 实施例360

[6527] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6528] 实施例360A

[6529] 8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

[6530] 向500mL圆底烧瓶中加入二异丙胺(7.98mL)/四氢呋喃(233mL),形成无色溶液。将该混合物在N₂下冷却至-78℃,加入n-BuLi(以2.5M的浓度含在己烷中,22.40mL)。将该反应搅拌30分钟,加入1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(10g)。使得该反应搅拌1.5小时,在这段时间加入CH₃I(4.38mL)。在搅拌下将该反应加热至室温,保持一夜。加入水,用乙酸乙酯萃取水层。将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),进行过滤,通过旋转蒸发仪浓缩。将残余物通过正相快速柱层析(Analogix,0-50%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6531] 实施例360B

[6532] (8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-基)甲醇

[6533] 在500mL圆底烧瓶中加入在四氢呋喃(234mL)中的氢化铝锂(1.772g),形成悬浮液。将该悬浮液冷却至0℃,通过添加漏斗加入8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(10.66g)。将该反应在室温搅拌一夜,然后冷却至0℃。用1.8mL水、1.8mL NaOH水溶液(5N)和5.6mL水缓慢猝灭多余的氢化铝锂。搅拌该悬浮液,直至盐变为白色,然后通过一块硅胶过滤。通过旋转蒸发仪浓缩该滤液,并将残余物用正相快速柱层析(Analogix,0-75%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6534] 实施例360C

[6535] 8-(甲氧基甲基)-8-甲基-1,4-二氧杂螺[4.5]癸烷

[6536] 在250mL圆底烧瓶中加入NaH(0.902g)和四氢呋喃(37.6mL),形成悬浮液。在室温下加入实施例360B的四氢呋喃溶液。将该悬浮液搅拌30分钟,然后加入CH₃I(0.611mL)。在N₂下将该反应搅拌过夜,小心地用盐水猝灭,用水和醚稀释。将水层用醚萃取(2x),并将合并的有机物干燥(Na₂SO₄),进行过滤,并通过旋转蒸发仪浓缩。将残留物通过快速柱层析(Analogix,0-60%己烷/乙酸乙酯)纯化。

[6537] 实施例360D

[6538] 4-(甲氧基甲基)-4-甲基环己酮

[6539] 通过在实施例353C中用实施例360C代替实施例353B来制备标题化合物。

[6540] 实施例360E

[6541] 2-氯-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯甲醛

[6542] 通过在实施例353D中用实施例360D代替实施例353C来制备标题化合物。

[6543] 实施例360F

[6544] 2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯甲醛

[6545] 通过在实施例353E中用实施例360E代替实施例353D来制备标题化合物。

[6546] 实施例360G

[6547] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

- [6548] 通过在实施例353F中用实施例360F代替实施例353E来制备标题化合物。
- [6549] 实施例360H
- [6550] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸
- [6551] 通过在实施例15H中用实施例360G代替实施例15G来制备标题化合物。
- [6552] 实施例360I
- [6553] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺
- [6554] 通过在实施例11D中用实施例360H代替实施例3J、且用实施例1F代替实施例11B来制备标题化合物。
- [6555] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.68 (s, 1H) 11.43 (s, 1H) 8.45-8.72 (m, 2H) 8.04 (d, 1H) 7.80 (dd, 1H) 7.44-7.61 (m, 3H) 7.34 (d, 2H) 6.99-7.20 (m, 3H) 6.68 (dd, 1H) 6.39 (dd, 1H) 6.18 (d, 1H) 3.85 (dd, 2H) 3.25-3.30 (m, 4H) 3.24 (s, 3H) 3.02-3.17 (m, 6H) 2.72 (dd, 2H) 2.18 (s, 5H) 2.03-2.13 (m, 2H) 1.81-1.93 (m, 2H) 1.57-1.67 (m, 2H) 1.47-1.56 (m, 1H) 1.17-1.41 (m, 3H) 0.91 (s, 3H)。
- [6556] 实施例361
- [6557] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-(([(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺实施例361A
- [6558] (S)-3-硝基-4-((4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基)甲基氨基)苯磺酰胺
- [6559] 通过在实施例1A中用实施例259E代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯、且用3-氧杂环丁酮代替4'-氯联苯-2-甲醛来制备标题化合物。
- [6560] 实施例361B
- [6561] 4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-N-([3-硝基-4-(([(2S)-4-(氧杂环丁烷-3-基)吗啉-2-基]甲基)氨基)苯基]磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺通过在实施例130D中用实施例361A代替实施例130C来制备标题化合物。
- [6562] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.00 (s, 1H), 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 4.64 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 3.89 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.72 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.85 (t, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。
- [6563] 实施例362
- [6564] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基]苯基}磺酰基)-4-(4-([2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6565] 实施例362A
- [6566] 3-氯-4-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲氧基)苯磺酰胺

[6567] 向实施例341F (300mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (10mL) 溶液中分批加入氢氧化钠 (416mg)。将所得的悬浮液搅拌15分钟。加入3-氯-4-氟苯磺酰胺 (425mg), 继续搅拌72小时。用水猝灭该反应, 将pH调节至ca. 7。将该混合物用盐水 (75mL) 稀释, 用二氯甲烷萃取。通过浓缩将粗产物从干的二氯甲烷层中分离, 并通过在硅胶上用10、25、50% 乙酸乙酯/二氯甲烷的不连续梯度洗脱来进行纯化, 得到标题化合物。

[6568] 实施例362B

[6569] N-({3-氯-4-[(反式-4-羟基-4-甲基环己基) 甲氧基] 苯基} 磺酰基) -4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6570] 通过在实施例130D中用实施例362A代替实施例130C来制备标题化合物。

[6571] ^1H NMR (400MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07 (m, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.31 (dd, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (m, 2H), 5.34 (br s, 2H), 3.82 (d, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97-1.85 (m, 7H), 1.82-1.73 (m, 2H), 1.44-1.32 (m, 7H), 0.94 (m, 6H)。

[6572] 实施例363

[6573] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N-{[4-({4-[(2-氰乙基) (环丙基) 氨基]-1-氟环己基} 甲氧基) -3-硝基苯基} 磺酰基} -2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6574] 实施例363A

[6575] 4-((4'-氟代螺[苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-2,1'-环己烷]-4'-基) 甲氧基) -3-硝基苯磺酰胺

[6576] 向实施例350C (495mg) 的N,N-二甲基甲酰胺 (6mL) 溶液中加入NaH (在矿物油中为65%, 320mg)。将该混合物搅拌30分钟, 然后加入4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (457mg)。将该混合物搅拌过夜。将该混合物注入到 NH_4Cl 水溶液, 用乙酸乙酯 (300mL) 萃取。将合并的有机层用水、盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。在过滤并蒸发溶剂后, 将残余物加载到硅胶芯子, 并用30% 乙酸乙酯的己烷溶液洗脱, 得到标题化合物。

[6577] 实施例363B

[6578] 4-((1-氟-4-氧代环己基) 甲氧基) -3-硝基苯磺酰胺

[6579] 向实施例363A (860mg) 的乙醇 (30mL) 溶液中加入浓HCl (10mL), 将该混合物在100°C 搅拌3小时。用固体 Na_2CO_3 中和该混合物, 并用二氯甲烷 (300mL) 萃取, 用 NaHCO_3 水溶液、水、盐水洗涤, 并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发, 得到标题化合物。

[6580] 实施例363C

[6581] 4-((4-((2-氰乙基) (环丙基) 氨基) -1-氟环己基) 甲氧基) -3-硝基苯磺酰胺

[6582] 向实施例363B (200mg) 的二氯甲烷 (6mL) 溶液中加入3-(环丙基氨基) 丙腈 (64mg), 随后加入三乙酰氧基硼氢化钠 (184mg)。将该混合物搅拌过夜。用二氯甲烷 (400mL) 稀释反应混合物, 并用2N NaOH水溶液、水和盐水洗涤。在用 Na_2SO_4 干燥后, 过滤该混合物, 并蒸发溶剂, 得到标题化合物。

[6583] 实施例363D

[6584] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基] 甲基} 哌嗪-1-基) -N-{[4-

{4-[(2-氰乙基) (环丙基) 氨基]-1-氟环己基} 甲氧基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例363C代替实施例1F来制备标题化合物。

[6585] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.66 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.88 (m, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.09 (m, 10H), 1.49 (m, 9H), 0.93 (s, 6H), 0.45 (m, 4H)。

[6586] 实施例364

[6587] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基)磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基) 苯甲酰胺

[6588] 实施例364A

[6589] 6-氨基-5-硝基吡啶-3-磺酸

[6590] 将在浓 H_2SO_4 (80mL) 中的6-氨基吡啶-3-磺酸 (20g) 于 50°C 加热, 直至其完全溶解。在20分钟内向该溶液中缓慢加入发烟 HNO_3 , 因此内部温度不超过 55°C 。在添加结束后, 将反应混合物在 50°C 加热1小时。将其冷却至室温后, 注入到150g冰中。将该混合物另外搅拌1小时。将烧瓶冷却至 0°C , 在 0°C 另外保持2小时。通过过滤收集固体, 用冷的1:1水/乙醇 (20mL) 洗涤, 接着用二乙醚 (10mL) 洗涤。将该固体在真空炉中干燥过夜, 得到标题化合物。

[6591] 实施例364B

[6592] 6-羟基-5-硝基吡啶-3-磺酸

[6593] 向在 HCl 水溶液 (37%, 12mL) 和水 (50mL) 中的实施例364A (4.0g) 中于 0°C 滴加在水 (8mL) 中的硝酸钠 (1.19g) 进行处理。在添加结束后, 将反应混合物在 0°C 搅拌1小时。将该混合物在回流下加热2小时。将水蒸馏除去, 得到干的残余物。在将残余物冷却至室温后, 加入1:1乙醇/水 (20mL) 的溶液。将所得的悬浮液冷却至 0°C , 并在 0°C 保持1小时。通过过滤收集该固体, 得到标题化合物。

[6594] 实施例364C

[6595] 6-氯-5-硝基吡啶-3-磺酰氯

[6596] 将实施例364B (2.6g)、 PCl_5 (5.91g) 和 POCl_3 (10mL) 的混合物在 120°C 加热4小时。最初的悬浮液变为澄清的溶液。将多余的 POCl_3 馏去。将其冷却至室温后, 将残余物注入到50g粉碎的冰中。将固体萃取到乙酸乙酯中。用额外的乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 进行过滤和浓缩, 得到粗产物, 其不进行进一步纯化而用于下一步骤。

[6597] 实施例364D

[6598] 6-氯-5-硝基吡啶-3-磺酰胺

[6599] 将在四氢呋喃 (10mL) 中的实施例364C冷却至 -10°C 。向该溶液中滴加浓的氢氧化铵 (0.82 mL)。将该溶液在 -10°C 搅拌10分钟。在压力下于室温将溶剂除去。使残余物在水和乙酸乙酯之间分配。用额外的乙酸乙酯萃取水层。用盐水洗涤合并的有机层, 用 MgSO_4 干燥, 进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上使用5-50%乙酸乙酯的己烷溶液的快速柱层析进行纯化, 得到标题化合物。

[6600] 实施例364E

- [6601] 5-硝基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺
- [6602] 通过在实施例138D中用实施例364D代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺代替(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [6603] 实施例364F
- [6604] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-硝基-6-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6605] 通过在实施例11D中用实施例364E代替实施例11B来制备标题化合物。
- [6606] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.35 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.51 (t, 2H), 3.21-3.27 (m, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 1.90-2.27 (m, 12H), 1.58 (dd, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.18-1.28 (m, 2H), 0.88-0.93 (m, 8H)。
- [6607] 实施例365
- [6608] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺
- [6609] 实施例365A
- [6610] 7-(叠氮基甲基)-2-氧杂螺[3.5]壬烷
- [6611] 向250mL圆底烧瓶中加入在四氢呋喃(75.0mL)中的实施例351F(350mg),形成无色溶液。将该溶液冷却至0℃,加入三苯基膦(2.94g)、偶氮二甲酸二异丙酯(2.18mL)和叠氮磷酸二苯酯(2.32mL),将该反应在室温搅拌30分钟。将该混合物浓缩,通过正相快速柱层析(Analoxix, 0-20%己烷/乙酸乙酯)纯化残余物。
- [6612] 实施例365B
- [6613] 2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲胺
- [6614] 向50mL圆底烧瓶中加入10%钨/碳(58.7mg)。用 N_2 吹扫烧瓶,并将实施例365A(400mg)作为甲醇溶液(10.5mL)加入。然后用 H_2 将该烧瓶吹扫几次(通过气球),加热至45℃,保持2小时。将该反应冷却至室温,通过硅藻土过滤,并通过旋转蒸发器浓缩滤液。将残余物在不进一步纯化的情况下用于下一步骤。
- [6615] 实施例365C
- [6616] 4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺
- [6617] 通过在实施例1F中用实施例365B代替1-(四氢吡喃-4-基)甲胺来制备标题化合物。
- [6618] 实施例365D
- [6619] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(4-(2-氧杂螺[3.5]壬-7-基甲基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺
- [6620] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例365C代替实施例1F来制备标题化合物。

[6621] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H) 11.25-11.49 (m, 1H) 8.48-8.66 (m, 2H) 8.03 (d, 1H) 7.79 (dd, 1H) 7.41-7.61 (m, 3H) 7.27-7.40 (m, 2H) 7.05 (t, 3H) 6.67 (dd, 1H) 6.39 (dd, 1H) 6.18 (d, 1H) 4.29 (s, 2H) 4.19 (s, 2H) 3.17-3.27 (m, 2H) 2.99-3.14 (m, 4H) 2.69-2.79 (m, 2H) 2.09-2.28 (m, 6H) 2.04 (d, 2H) 1.95 (s, 2H) 1.66 (d, 2H) 1.49-1.61 (m, 1H) 1.29-1.45 (m, 4H) 0.93-1.05 (m, 2H) 0.92 (s, 6H)。

[6622] 实施例366

[6623] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6624] 实施例366A

[6625] (4-氰基-4-甲基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[6626] 向(4-氰基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(500mg)的四氢呋喃(10mL)的冷却(-78 $^{\circ}\text{C}$)溶液中加入二异丙氨基锂(2.0mL,在庚烷中为2M)。将该混合物在加入 CH_3I (1mL)之前于-78 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌30分钟。然后搅拌该混合物,并使其温度加热至室温。用 NH_4Cl 水溶液猝灭反应,并用乙酸乙酯(300mL)萃取混合物,用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,进行粗品的硅胶色谱分离(40%乙酸乙酯的己烷溶液),得到标题化合物。

[6627] 实施例366B

[6628] 4-氨基-1-甲基环己烷甲腈

[6629] 向实施例366A(480mg)的二氯甲烷(10mL)溶液中加入三氟乙酸(10mL)。将该混合物搅拌3小时。然后在真空下浓缩该混合物,在不进一步纯化的情况下直接用于下一反应。

[6630] 实施例366C

[6631] 4-((4-氰基-4-甲基环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6632] 向4-氟-3-硝基苯磺酰胺(362mg)的四氢呋喃(10mL)溶液中加入实施例366B(250mg)和N,N-二异丙基乙胺(2mL)。将该混合物搅拌过夜。用乙酸乙酯(300mL)稀释该混合物,用水、盐水洗涤,并用 Na_2SO_4 干燥。进行过滤和溶剂的蒸发,得到标题化合物。

[6633] 实施例366D

[6634] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6635] 通过在实施例1G中用实施例3J代替实施例1E、且用实施例366C代替实施例1F来制备标题化合物。

[6636] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.67 (s, 1H), 11.37 (m, 1H), 8.59 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 3.07 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.17 (m, 7H), 1.76 (m, 9H), 1.32 (m, 9H), 0.92 (s, 6H)。

[6637] 实施例367

[6638] {[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基)磺酰基)氨基}甲基三甲基乙酸酯

[6639] 通过在实施例368中用三甲基乙酸氯甲酯代替丁酸氯甲酯来制备该实施例。

[6640] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (br m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.92 (s, 6H)。

[6641] 实施例368

[6642] {[4-(4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基]哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]({4-[(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺酰基)氨基]甲基丁酸酯将实施例37E (500mg) 溶解在乙腈 (3.7mL) 中, 并加入丁酸氯甲酯 (77mg) 和N,N-二异丙基乙基胺 (73mg)。将反应在回流下加热一天。冷却并用二甲基亚砜 (4mL) 稀释后, 通过使用了250×50mm C18柱并用20-100%CH₃CN对三氟乙酸的0.1%水溶液洗脱的制备HPLC 进行纯化, 得到作为三氟乙酸盐的产物。将该三氟乙酸盐溶解在二氯甲烷 (6ml) 中, 用 50%NaHCO₃水溶液洗涤。用无水Na₂SO₄干燥有机层, 过滤和浓缩, 得到标题化合物。

[6643] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.72 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.22 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.36 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.83 (s, 2H), 4.40 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.08 (br m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.18 (m, 8H), 1.96 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.39 (m, 4H), 0.92 (s, 6H), 0.75 (t, 3H)。

[6644] 实施例369

[6645] 4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基] ($^2\text{H}_8$) 哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6646] 实施例369A

[6647] 4-[(2,2,3,3,5,5,6,6- $^2\text{H}_8$) 哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酸甲酯

[6648] 在40mL小瓶中加入在二甲基亚砜 (13mL) 中的实施例3H (1.55g) 和哌嗪- d_8 (2.040g)。将该溶液加热至85°C, 保持2.5小时, 然后冷却至室温, 过夜。将该混合物转移至120mL烧瓶中, 并冷却至5-10°C。加入二氯甲烷 (30mL), 然后通过注射器在5分钟内加入水 (10 mL), 保持温度不高于15°C。分离层, 用 (4x10-15mL) 洗涤有机层, 直至水层的pH为8-9。使有机层通过Na₂SO₄来过滤, 并用二氯甲烷 (5mL) 冲洗, 进行浓缩, 得到标题化合物。

[6649] 实施例369B

[6650] 4-[4-[[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基] ($^2\text{H}_8$) 哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酸甲酯

[6651] 在100mL圆底烧瓶中于室温加入实施例369A (3.4g)、实施例290B (1.321g) 和二氯甲烷 (3 mL)。向分离的50mL三颈圆底烧瓶中加入三乙酰氧基硼氢化钠 (1.330g) 和二氯甲烷 (12 mL), 形成浆液。将50mL圆底烧瓶冷却至18-20°C后, 通过注射器在5分钟内加入哌嗪加合物/醛溶液。该三乙酰氧基硼氢化物逐渐溶解, 在~5分钟后得到清澈的溶液。在额外的10分钟后, 该溶液变得浑浊。16小时后, 将反应冷却至5-10°C。在5分钟内加入NaHCO₃饱和水溶液 (12mL), 保持温度不高于10°C。分离层, 用NaHCO₃饱和水溶液和10%NaCl (12 mL) 洗涤有

机层,然后通过 Na_2SO_4 过滤,用二氯甲烷(4mL)冲洗。在旋转蒸发器(rotovap)上浓缩该溶液,用甲醇(40mL)追加浓缩。将所得溶液冷却至 $5-10^\circ\text{C}$,产物沉淀。将溶液在室温下混合30分钟,然后过滤,用甲醇(5mL)冲洗,将产物进行空气干燥。

[6652] 实施例369C

[6653] 4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}($^2\text{H}_9$)哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酸

[6654] 通过在实施例15H中用实施例369B代替实施例15G来制备标题化合物。

[6655] 实施例369D

[6656] 4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}($^2\text{H}_9$)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6657] 向实施例369C(2.0g)、实施例1F(1.1g)和N,N-二甲基吡啶-4-胺(0.7g)在二氯甲烷(20mL)的混合物中加入1-乙基-3-[3-(二甲基氨基)丙基]-碳化二亚胺盐酸化物(0.8g)。将该反应混合物在室温搅拌过夜。用N,N-二甲基乙-1,2-二胺(0.6g)猝灭反应,在室温搅拌3小时。用20%乙酸水溶液萃取该混合物,用5%NaCl水溶液洗涤。加入甲醇(2mL)和乙酸乙酯(18 mL),通过过滤收集沉淀物,得到标题化合物。

[6658] ^1H NMR(400MHz,二甲基亚砷- d_6) δ 11.71(s,1H),11.37(s,br,1H),8.60(t,1H),8.55(d,1H),8.04(d,1H),7.80(dd,1H),7.47-7.54(m,3H),7.31-7.34(m,2H),7.09(d,1H),7.01-7.03(m,2H),6.67(dd,1H),6.39(dd,1H),6.19(d,1H),3.83(dd,2H),3.21-3.30(m,4H),3.00-3.10(s,4H),2.75(s,2H),2.05-2.24(m,6H),1.95(s,2H),1.80-1.93(m,1H),1.55-1.64(m,2H),1.37(t,2H),1.18-1.31(m,2H),0.90(s,6H)。

[6659] 实施例370

[6660] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-({3-(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-基}磺酰基)苯甲酰胺

[6661] 实施例370A

[6662] 5-氨基-6-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)吡啶-3-磺酰胺

[6663] 将实施例364E(0.16g)和5%钨/碳(0.025g)在乙醇(5mL)中的混合物用氢气球处理。将反应混合物搅拌过夜。滤去固体。将滤液浓缩。将残余物通过快速层析在硅胶上进行纯化,得到标题化合物。

[6664] 实施例370B

[6665] 3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-6-磺酰胺

[6666] 将水(10mL)中的实施例370A(0.085g)用浓缩 H_2SO_4 (0.5mL)处理。将该溶液冷却至 0°C 。向该溶液中滴加在水(1mL)中的 NaNO_2 (0.023g)。将该溶液在 0°C 搅拌1小时。将反应混合物注入到饱和 NaHCO_3 溶液中,并用乙酸乙酯萃取三次。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[6667] 实施例370C

[6668] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-3H-[1,2,3]三唑并[4,5-

b]吡啶-6-基磺酰基)苯甲酰胺

[6669] 通过在实施例11D中用实施例370B代替实施例11B来制备该实施例。

[6670] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.60 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.92 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.66 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.63 (d, 2H), 3.80 (dd, 2H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.19-2.29 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.33-1.41 (m, 6H), 0.93 (s, 2H)。

[6671] 实施例371

[6672] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基]-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6673] 实施例371A

[6674] 6-((反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基)-5-硝基吡啶-3-磺酰胺

[6675] 通过在实施例138D中用实施例364D代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例376B代替实施例138C来制备该实施例。通过使用了Phenomenex制备柱(Luna, 5 μ , C18 (2), 250X21.20 mm, 5 Å)、并用20-80%乙腈/0.1%TFA水溶液洗脱的反相Gilson制备HPLC系统分离该标题化合物。

[6676] 实施例371B

[6677] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基]-5-硝基吡啶-3-基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6678] 通过在实施例11D中用实施例371A代替实施例11B来制备标题化合物。

[6679] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砷- d_6) δ 11.63 (s, 1H), 11.53-10.99 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.61-7.44 (m, 3H), 7.44-7.28 (m, 2H), 7.12-6.97 (m, 2H), 6.76-6.61 (m, 1H), 6.36 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.24 (dd, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.37 (ddd, 11H), 1.07 (s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

[6680] 实施例372

[6681] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6682] 实施例372A

[6683] 4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

[6684] 向1-叔丁基4-乙基4-氟哌啶-1,4-二甲酸酯(1.00g)中加入HCl(在二噁烷中为4.0M, 4.54 mL)。1小时后,将反应浓缩,在高度真空下干燥。将得到的固体溶解到二氯甲烷(5ml)中,用三乙酰氧基硼氢化钠(1.155g)和氧杂环丁烷-3-酮(0.262g)处理,搅拌过夜。用NaHCO₃饱和溶液(20mL)猝灭该反应,并萃取到二氯甲烷(2x25mL)中。用硫酸镁干燥有机层,进行过滤和浓缩。使用40分钟内0.5%至3.75%甲醇/二氯甲烷的梯度(流速=30mL/min)洗脱进行硅胶色谱分离(Reveleris80g),得到标题化合物。

[6685] 实施例372B

[6686] (4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲醇

[6687] 向实施例372A (0.59g) 在四氢呋喃 (5mL) 中的溶液于0℃加入氢化铝锂 (1.80mL)。将反应从冰浴上移去,使其加热至室温。通过滴加0.6mL水来猝灭反应,接着加入0.2ml 2N NaOH水溶液。将反应通过硅藻土来过滤,并用乙酸乙酯 (50mL) 冲洗。浓缩该有机物,加载到硅胶 (Reveleris 40g) 上,使用30分钟内0.75%至7.5%甲醇/二氯甲烷的梯度 (流速=40mL/min) 洗脱来得到标题化合物。

[6688] 实施例372C

[6689] 5-溴-6-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6690] 通过在实施例24A中用实施例372B代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例36A代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺制得该实施例。

[6691] 实施例372D

[6692] 5-氰基-6-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6693] 通过在实施例36C中用实施例372C代替实施例36B来制备该实施例。

[6694] 实施例372E

[6695] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-氰基-6-((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺酰基)苯甲酰胺

[6696] 通过在实施例11D中用实施例372D代替实施例11B来制备标题化合物。

[6697] ^1H NMR (300MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.48-7.30 (m, 4H), 7.06 (d, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.37-6.22 (m, 2H), 4.65-4.40 (m, 6H), 3.58 (s, 1H), 3.12 (s, 6H), 2.84-2.59 (m, 4H), 2.17 (s, 6H), 1.96 (d, 6H), 1.41 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

[6698] 实施例373

[6699] N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰基]氨磺酰}-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺

[6700] 实施例373A

[6701] 吗啉-4-甲酰胺

[6702] 将吗啉-4-碳酰氯 (2.0g) 的甲醇 (10mL) 和7N NH_3 /甲醇 (5mL) 溶液在45℃搅拌过夜。浓缩该混合物,得到在真空下干燥的固体。

[6703] 实施例373B

[6704] N-(2-硝基-4-氨磺酰苯基)吗啉-4-甲酰胺

[6705] 通过在实施例24A中用实施例373A代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇制得该实施例。

[6706] 实施例373C

[6707] N-(4-(N-(2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰基)氨磺酰)-2-硝基苯基)吗啉-4-甲酰胺

[6708] 通过在实施例130D中用实施例373B代替实施例130C制得该实施例。

[6709] ^1H NMR (500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.02 (s, 1H), 10.41 (s, 1H), 9.27 (d, 1H), 8.81 (d, 1H), 8.50 (dd, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.48 (m, 1H), 3.67 (m, 4H), 3.58 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (t, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

[6710] 实施例374

[6711] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{{[4-({[4-(甲氧基甲基)环己基]甲基}氨基)-3-硝基苯基]磺酰基}-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6712] 实施例374A

[6713] (4,4-二乙氧基环己基)甲醇

[6714] 将通过文献记载的方法 (European Journal of Organic Chemistry, 2008, 5, 895) 合成的在四氢呋喃 (60mL) 中的4,4-二乙氧基环己烷甲酸乙酯 (6.67g) 用2M氢化铝锂/四氢呋喃 (14.5mL) 于0℃处理1小时。缓慢加入水 (3mL) 来猝灭反应。滤出沉淀物,并用乙酸乙酯洗涤。将滤液用Na₂SO₄干燥,进行过滤和浓缩,得到标题化合物。

[6715] 实施例374B

[6716] 1,1-二乙氧基-4-(甲氧基甲基)环己烷

[6717] 将在四氢呋喃 (20mL) 中的实施例374A (665mg) 用NaH (394mg) 处理30分钟,然后缓慢加入CH₃I (0.267mL)。将所得混合物搅拌过夜,并用几滴水猝灭该反应。浓缩该混合物,并将残余物悬浮在水中,用二氯甲烷萃取。用Na₂SO₄干燥有机层,进行过滤和浓缩。将残余物通过快速层析进行纯化,用0-15%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱来得到标题化合物。

[6718] 实施例374C

[6719] 4-(甲氧基甲基)环己酮

[6720] 将含有实施例374B (2.2g) 的水 (3mL) 和乙酸 (12mL) 的混合物在65℃加热2小时。浓缩该反应混合物。将残余物与水和NaHCO₃饱和水溶液混合,用二氯甲烷萃取。用Na₂SO₄干燥二氯甲烷层,进行过滤和浓缩来得到标题化合物。

[6721] 实施例374D

[6722] 4-(甲氧基甲基)环己烷甲腈

[6723] 向实施例374C (1.18g) 和甲苯磺酰基甲基肼 (2.268g) 在二甲氧基乙烷 (3mL) 和纯乙醇 (0.1 mL) 中的冷 (-10℃) 溶液中加入 (小部分) 叔丁醇钾 (2.235g)。将反应混合物继续在<5℃的温度搅拌30分钟,加热至室温,在35℃加热30分钟,然后在室温保持2小时。浓缩该反应混合物,并将残余物溶解在水-盐水中,用二氯甲烷萃取。通过快速层析纯化该二氯甲烷层,用5%乙酸乙酯的二氯甲烷溶液洗脱,得到标题化合物。

[6724] 实施例374E

[6725] (4-(甲氧基甲基)环己基)甲胺

[6726] 向实施例374D (460mg) 的四氢呋喃 (15mL) 溶液中缓慢加入2M氢化铝锂的四氢呋喃 (2.252mL) 溶液。将反应混合物在室温搅拌1小时,回流1小时,并冷却。加入2mL的2M NaOH水溶液和水 (5mL)。滤去固体,并用醚洗涤。将滤液浓缩。将残余物与二氯甲烷 (50 mL) 混合,并用Na₂SO₄干燥所得混合物,进行浓缩,得到标题化合物。

[6727] 实施例374F

[6728] 4-((4-(甲氧基甲基)环己基)甲基氨基)-3-硝基苯磺酰胺

[6729] 将四氢呋喃 (10mL) 中的实施例374E (450mg) 和4-氟-3-硝基苯磺酰胺 (693mg) 搅拌过夜。浓缩该反应混合物,并将残余物悬浮在CH₃CN、甲醇和水的混合物中。收集沉淀物,用水洗涤,并进行干燥,得到标题化合物。

[6730] 实施例374G

[6731] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-(甲氧基甲基)环己基)甲基氨基)-3-硝基苯基磺酰基)苯甲酰胺

[6732] 通过在实施例11D中用实施例374F代替实施例11B来制备标题化合物。

[6733] ^1H NMR (400MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.69 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 8.53-8.61 (m, 2H), 8.04 (d, 1H), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.47-7.55 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.02-7.09 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.18-3.27 (m, 5H), 3.04-3.14 (m, 5H), 2.75 (s, 2H), 2.11-2.24 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.69-1.84 (m, 3H), 1.33-1.63 (m, 7H), 0.84-1.05 (m, 9H)。

[6734] 实施例375

[6735] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6736] 实施例375A

[6737] 1-(噻唑-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯

[6738] 将哌啶-4-甲酸甲酯(2.045g)、2-溴代噻唑(1.64g)和 Cs_2CO_3 (5.86g)在二甲基甲酰胺(15mL)中的混合物于100°C加热过夜。将其冷却至室温后,使反应混合物在水和乙酸乙酯之间分配。分离有机层,用额外的乙酸乙酯萃取水层三次。用盐水洗涤合并的有机层,用 MgSO_4 干燥,进行过滤和浓缩。将残余物通过在硅胶上用快速层析进行纯化,得到标题化合物。

[6739] 实施例375B

[6740] (1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲醇

[6741] 通过在实施例339B中用实施例375A代替实施例339A制得该实施例。

[6742] 实施例375C

[6743] 5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺酰胺

[6744] 通过在实施例36B中用实施例375B代替(四氢-2H-吡喃-4-基)甲醇、且用实施例40A代替实施例36A制得该实施例。

[6745] 实施例375D

[6746] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-N-(5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺酰基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酰胺

[6747] 通过在实施例11D中用实施例375C代替实施例11B来制备该实施例。

[6748] ^1H NMR (500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.65 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.48-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.38 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.92 (d, 2H), 2.98-3.10 (m, 6H), 2.86 (s, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.03-2.15 (m, 3H), 1.96 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82-1.86 (m, 2H), 1.33-1.44 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

[6749] 实施例376

[6750] 4-(4-{{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-

{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺实施例376A

[6751] (4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯

[6752] 将(4-氧代环己基)甲基氨基甲酸叔丁酯(1.00g)的溶液溶解在四氢呋喃(20mL)中,并冷却至 -78°C 。滴加甲基溴化镁(4.40mL)。将该反应在 -78°C 搅拌2小时,然后加热至 0°C ,并搅拌30分钟。用水(10mL)猝灭所得悬浮液,用醚(50mL)稀释,用氯化铵(25mL)洗涤,用盐水(25mL)洗涤,用硫酸镁干燥,进行过滤和浓缩。通过使用30分钟内5%至50%乙酸乙酯/二氯甲烷的梯度洗脱(流速=60mL/min)进行硅胶色谱分离(Reveleris80g),得到作为顺式和反式异构体的~2:1混合物的标题化合物。

[6753] 实施例376B

[6754] 4-氨基-1-甲基环己醇

[6755] 向实施例376A(0.75g)的二氯甲烷(3mL)溶液中加入几滴水,随后加入三氟乙酸(1.19 mL),将该反应在室温搅拌。搅拌2小时后,加入额外的三氟乙酸(0.5mL)。在额外的4小时后,浓缩该反应,在高真空下干燥。将所得油状固体用超声处理并用二乙醚磨碎。进行过滤,并用二乙醚洗涤,得到作为三氟乙酸盐的标题化合物,和顺式和反式异构体的混合物。

[6756] 实施例376C

[6757] 6-((顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基氨基)-5-硝基吡啶-3-磺酰胺

[6758] 通过在实施例138D中用实施例364D代替4-氟-3-硝基苯磺酰胺、且用实施例376B代替(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺来制备该实施例。通过使用了Phenomenex制备柱(Luna, 5μ , C18(2), 250X21.20mm, 5 Å)、并用20-80%乙腈/TFA的0.1%水溶液洗脱的反相Gilson制备HPLC系统分离标题化合物。

[6759] 实施例376D

[6760] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(顺式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-5-硝基吡啶-3-基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6761] 通过在实施例11D中用实施例376C代替实施例11B来制备该实施例。

[6762] ^1H NMR(500MHz, 二甲基亚砜- d_6) δ 11.64(s, 1H), 8.91(s, 1H), 8.72(d, 1H), 8.70(d, 1H), 8.01(d, 1H), 7.47-7.54(m, 3H), 7.35(d, 2H), 7.04(d, 2H), 6.68(dd, 1H), 6.36(dd, 1H), 6.21(d, 1H), 3.93(s, 1H), 3.48(t, 2H), 3.10(s, 4H), 2.83(s, 2H), 2.15-2.33(m, 6H), 1.96(s, 1H), 1.34-1.59(m, 9H), 1.17-1.24(m, 2H), 1.07(s, 2H), 0.92(s, 6H)。

[6763] 实施例377

[6764] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反式-4-羟基-4-甲基环己基)甲基]氨基}-3-硝基苯基)磺酰基]-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6765] 通过在实施例1G中用实施例378D代替实施例1E、且用实施例337M代替实施例1F来制备标题化合物。

[6766] ^1H NMR(500MHz, 吡啶- d_5) δ 13.07(s, 1H), 9.31(d, 1H), 8.68(t, 1H), 8.44(d, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.10(d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.66(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.09(m, 2H), 6.92(d,

1H), 6.74 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.50 (dd, 1H), 3.20 (m, 5H), 3.06 (t, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.57 (d, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.17 (m, 6H), 1.86 (m, 5H), 1.69 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.23 (m, 5H)。

[6767] 实施例378

[6768] 4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氢-2H-吡喃-4-基甲基)氨基]苯基}磺酰基)-2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)苯甲酰胺

[6769] 实施例378A

[6770] 2-氯-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯甲醛

[6771] 向在二氯甲烷(2.0mL)中的二甲基甲酰胺(1.298mL)中于-10℃滴加POCl₃(1.426mL)进行处理,得到无色溶液。将该混合物搅拌5分钟,然后加热至室温,并搅拌30分钟。将该溶液冷却至-10℃,滴加4-甲氧基-4-甲基环己酮(1.74g)在二氯甲烷(2.5mL)中的溶液来进行处理,在环境温度下搅拌4小时。反应混合物注入到冰和25%乙酸钠水溶液的混合物上。在冰融化后,将反应混合物注入到分离漏斗中,用二乙醚(4x125mL)萃取。将该二乙醚萃取物用NaHCO₃溶液和盐水洗涤,干燥(MgSO₄),进行过滤和浓缩。将该浓缩物在硅胶上用0-5%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[6772] 实施例378B

[6773] 2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯甲醛

[6774] 将实施例378A(1.55g)、4-氯苯基硼酸(1.542g)、PdOAc₂(0.055g)、K₂CO₃(2.84g)和四丁基溴化铵(2.65g)在带有磁力搅拌棒的50mL圆底烧瓶中合并。加入水(9.13mL)。将该小瓶用氮气吹扫,盖上盖子,在45℃搅拌14小时。将反应混合物冷却至室温,并在盐水和二乙醚之间分配。用盐水洗涤有机层,进行干燥(MgSO₄),通过一块硅藻土过滤,进行浓缩,并在硅胶上用5-20%乙酸乙酯的己烷溶液作为洗脱液进行色谱分离。

[6775] 实施例378C

[6776] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

[6777] 通过在实施例1A中用实施例378B代替4'-氯联苯-2-甲醛、且用实施例15F代替哌嗪-1-甲酸叔丁酯来制备标题化合物,其中的区别有向反应混合物中加入少量DMSO。

[6778] 实施例378D

[6779] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

[6780] 通过在实施例15H中用实施例378C代替实施例15G来制备标题化合物。

[6781] 实施例378E

[6782] 2-(1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基环己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基氨基)苯基磺酰基)苯甲酰胺

[6783] 通过在实施例1G中用实施例378D代替实施例1E来制备标题化合物。

[6784] ¹HNMR(500MHz,吡啶-d₅) δ13.07(s, 1H), 9.31(d, 1H), 8.68(t, 1H), 8.43(d, 1H), 8.37(dd, 1H), 8.09(d, 1H), 7.68(m, 1H), 7.66(d, 1H), 7.41(m, 2H), 7.09(m, 2H), 6.90(d, 1H), 6.74(dd, 1H), 6.52(d, 1H), 6.50(dd, 1H), 3.97(dd, 2H), 3.30(td, 2H), 3.21(s, 3H),

3.15 (m, 2H) , 3.06 (t, 4H) , 2.77 (m, 2H) , 2.57 (d, 1H) , 2.50 (m, 1H) , 2.16 (m, 6H) , 1.81 (m, 2H) , 1.63 (m, 1H) , 1.57 (dd, 2H) , 1.32 (m, 2H) , 1.21 (s, 3H) 。