I522354

(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本 **(11)證書號數：TW I522354 B**

(45)公告日： 中華民國 105 (2016) 年 02 月 21 日

(21)申請案號：099117810 (22)申請日： 中華民國 99 (2010) 年 06 月 02 日

(51)Int. Cl.： ***C07D417/14 (2006.01)*** ***C07D405/14 (2006.01)***
A61K31/496 (2006.01) ***A61K31/5377 (2006.01)***
A61P35/00 (2006.01)

(71)申請人：艾伯維有限公司 (美國) ABBVIE INC. (US)
美國

(72)發明人：布朗克 米蘭 BRUNCKO, MILAN (US)；丁宏 DING, HONG (CN)；朵爾堤 喬治A DOHERTY, GEORGE A. (US)；艾爾莫 史帝芬W ELMORE, STEVEN W. (US)；哈斯瓦德 莉沙 HASVOLD, LISA (US)；海克斯麥 萊拉 HEXAMER, LAURA (US)；肯薩 艾倫 KUNZER, AARON (US)；曼堤 羅伯特A MANTEI, ROBERT A. (US)；麥可里蘭 威廉J MCCLELLAN, WILLIAM J. (US)；帕克 江H PARK, CHANG H. (US)；朴哲民 PARK, CHEOL-MIN (KR)；皮多斯 安佐M PETROS, ANDREW M. (US)；宋劭宏 SONG, XIAOHONG (CN)；索爾斯 安德魯J SOUERS, ANDREW J. (US)；蘇利文 吉雷德M SULLIVAN, GERARD M. (US)；陶志福 TAO, ZHI-FU (CN)；王 蓋瑞T WANG, GARY T. (US)；王蕾 WANG, LE (US)；王錫祿 WANG, XILU (US)；溫特 麥可D WENDT, MICHAEL D. (US)；漢森 陶德M HANSEN, TODD M. (US)

(74)代理人：陳長文

(56)參考文獻：

US 2005/0159427A1

Cheol-Min Park et al., Discovery of an orally bioavailable small molecule inhibitor of prosurvival B-cell lymphoma 2 proteins, Journal of medicinal chemistry, American chemical society, vol.51, 2008, pp. 6902-6915

審查人員：陳成寶

申請專利範圍項數：6 項 圖式數：0 共 1073 頁

(54)名稱

用於治療癌症及免疫疾病之ＢＣＬ－２－選擇性細胞凋亡誘發劑

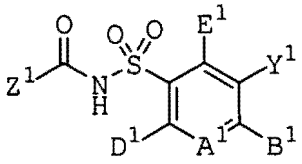
BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE DISEASES

(57)摘要

本發明揭示抑制抗細胞凋亡 Bcl-2 或 Bcl-xL 蛋白活性之化合物、含有該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡 Bc1-2 蛋白之疾病之方法。

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

特徵化學式：



(I)

六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於選擇性抑制抗細胞凋亡Bcl-2族蛋白活性之化合物、含有該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病之方法。

本申請案為2009年12月4日申請之美國專利申請案第12/631,404號之部分接續申請案，其主張2008年12月5日申請之美國臨時申請案第61/120,275號及2009年5月26日申請之美國臨時申請案第61/181,180號之優先權，該等文獻均以全文引用的方式併入本文中。

【先前技術】

抗細胞凋亡Bcl-2族蛋白與許多疾病相關且作為可能之治療性藥物目標被加以研究。介入療法之此等目標包括例如Bcl-2族蛋白Bcl-2、Bcl-X_L及Bcl-w。近來，共同擁有之PCT/US/2004/36770(公開為WO 2005/049593)及PCT/US/2004/367911(公開為WO 2005/049594)中已報導Bcl-2族蛋白之抑制劑。雖然此項技術教示與目標蛋白質高度結合之抑制劑，但化合物結合親和力僅為許多待考慮參數之一。一個目的為製備相對於一種蛋白質優先結合於另一種蛋白質，亦即相對於一種蛋白質對另一種蛋白質具有選擇性之化合物。為展現此選擇性，熟知化合物不僅展示對特定蛋白質之高結合親和力，亦展示對另一成員之較低結合親和力。

抗細胞凋亡蛋白質抑制劑之結合親和力之典型量度為蛋

白質與抑制劑之間的結合與解離過程之間的平衡(K_i)。抑制常數(K_i)為酶-抑制劑複合物或蛋白質/小分子複合物之解離常數，其中該小分子抑制一種蛋白質與另一種蛋白質之結合。因此，K_i值大指示結合親和力低，而K_i值小指示結合親和力高。

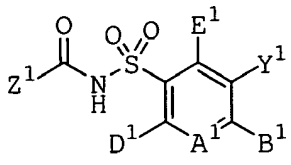
抗細胞凋亡蛋白質抑制劑之細胞活性之典型量度為引起50%細胞效應之濃度(EC_{50})。

因此，本發明者發現，雖然此項技術中教示之化合物適用於治療各種癌症及免疫疾病，但其並不相對於抗細胞凋亡Bcl-X_L蛋白對抗細胞凋亡Bcl-2蛋白具選擇性，且因此很有可能產生特徵為抑制抗細胞凋亡Bcl-X_L蛋白之副作用，諸如血小板減少症。

因此，本發明包含一系列化合物，該等化合物顯示關於以下之出乎意料之特性：其對抗細胞凋亡Bcl-2蛋白優先於抗細胞凋亡Bcl-X_L蛋白之結合及活性抑制之選擇性顯著高於PCT/US/2004/36770及PCT/US/2004/367911中所教示化合物。

【發明內容】

因此，本發明之一實施例係關於適用作一種或一種以上抗細胞凋亡蛋白家族成員之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(I)



(I)，

其中：

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、

$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或

與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個

CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

Z^1為R^{26}或R^{27}，其各自經R^{28}、R^{29}或R^{30}取代，R^{28}、R^{29}或R^{30}各自經以下取代：F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$；

R^{26}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之苯基；

R^{27}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之雜芳烴；

R^{28}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{28A}稠合之苯基；R^{28A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{29}為雜芳基或R^{29A}；R^{29A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}

為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH

部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^{26}及R^{27}表示之部分進一步經一個或兩個或三個獨立地選自R^{50A}、OR^{50A}、SR^{50A}、$S(O)R^{50A}$、SO_2R^{50A}或NHR^{50A}之取代基取代；

R^{50A}為R^{51A}、R^{52A}、R^{53A}或R^{54A}；

R^{51A}為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{51AA}稠合之苯基，

其中R^{51AA}為環烷、環烯或雜環烷、雜環烯，

R^{52A}為雜芳基；

R^{53A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基；其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53AA}稠合；

其中R^{53AA}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54A}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55AA}、OR^{55AA}、SR^{55AA}、$S(O)R^{55AA}$、SO_2R^{55AA}、NHR^{55AA}、$N(R^{55AA})_2$、$C(O)R^{55AA}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55AA}$、$NHC(O)R^{55AA}$、$NHSO_2R^{55AA}$、$NHC(O)OR^{55AA}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55AA}、$SO_2N(R^{55AA})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55AA}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55AA}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56A}；

R^{56A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換；

其中由R^2、R^3、R^4、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{10}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{34}、R^{36}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、R^{47}、R^{48}及R^{49}表示之部分獨立地未經取代、未

經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、

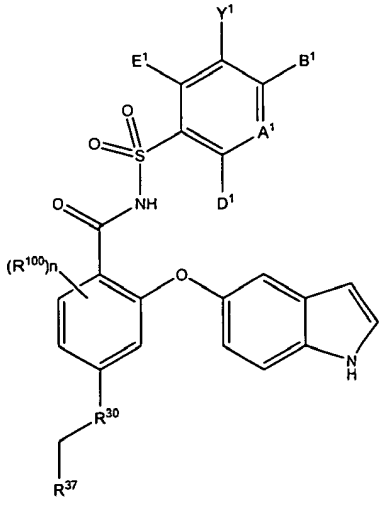
$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

本發明之另一實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(II)



(II)，

其中：

R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述；

n為0、1、2或3；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

R^{6C}為氮丙啶-1-基、氮雜環丁-1-基、吡咯啶-1-基或哌

啶-1-基，其各自具有一個CH_2部分未經置換或經O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH置換；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷

或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、

$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；其各自經F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$取代；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}

為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、

$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

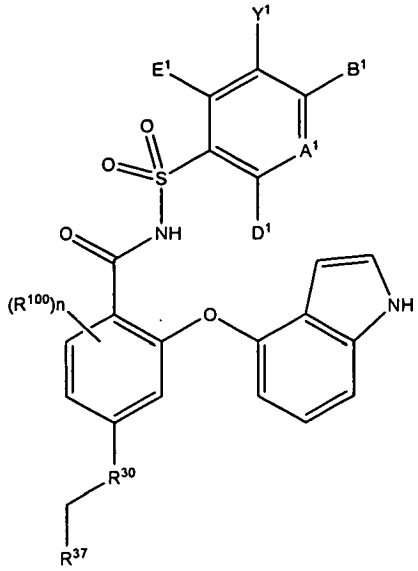
R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個

CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

本發明之另一實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(III)



(III)，

其中：

R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述；

n為0、1、2或3；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地

選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未

稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠

合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；其各自經F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$取代；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜

芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH

部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

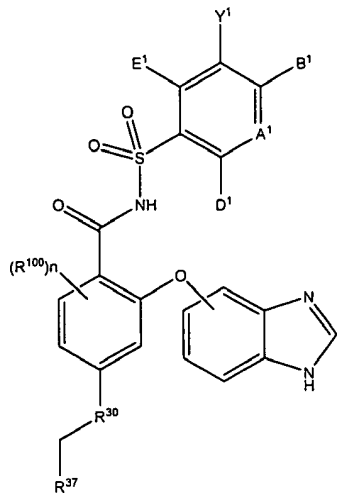
R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

本發明之另一實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(IV)



(IV)，

其中：

R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述；

n為0、1、2或3；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、

$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、

NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、

NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；其各自經F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$取代；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個

CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、

R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或

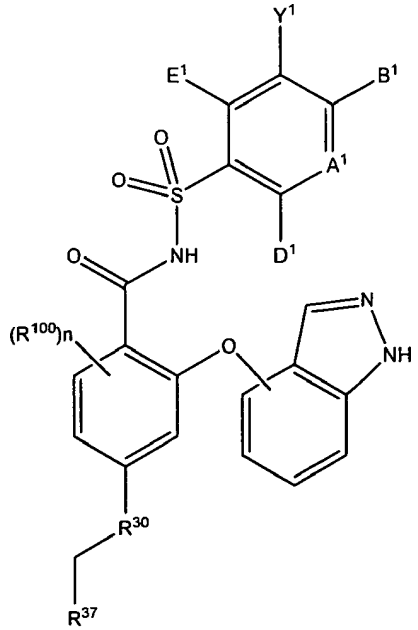
兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

本發明之另一實施例係關於適用作抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(V)



(V)，

其中：

R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述；

n為0、1、2或3；

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、

$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠

合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；

R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；其各自經F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$取代；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{37}為R^{38}、R^{39}或R^{40}，其各自經F、Cl、Br、I、R^{41}、

OR^{41}、NHR^{41}、$N(R^{41})_2$、$NHC(O)OR^{41}$、SR^{41}、$S(O)R^{41}$或SO_2R^{41}取代；

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、

(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、

$C(O)NHOH$、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、$C(O)H$、$C(O)OH$、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

另一實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之化合物，其中A^1為$C(A^2)$；且A^2為H。

另一實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之化合物，其中A^1為$C(A^2)$或N；A^2為H；且B^1為NHR^1。

另一實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之化合物，其中A^1為$C(A^2)$或N；A^2為H；B^1為NHR^1；且D^1為H。

另一實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之化合物，其中A^1為$C(A^2)$或N；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；且E^1為H。

另一實施例係關於式(I)、式(II)、式(III)、式(IV)或式(V)之化合物，其中A^1為$C(A^2)$或N；A^2為H；B^1為NHR^1；D^1為H；E^1為H；且Y^1為NO_2。

另一實施例關於如下式I化合物：

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-(苯甲氧基)-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯硫基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯亞磺醯

基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(2-苯乙基)苯甲醯胺；

2-(苯甲基胺基)-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯胺基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯胺基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯

甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌

喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-環戊基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)-3-異丁基哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(2,4-二側氧基-3-氮雜雙環(3.2.0)庚-3-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-甲基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫噠嗪-3-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3,3-二甲基-2-側氧基氮雜環丁-1-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-硝基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((2-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-((((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)羰基)-4-甲氧苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-萘氧基)-

N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-萘氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-萘氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二

甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(異喹啉-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-7-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(異喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-

基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-甲氧苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-甲苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯氧基甲基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎

啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氰基-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二

甲胺基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(異丙基(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-

(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((1-(2,2,2-三氟

乙基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

5-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺；

5-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)

苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺

基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌

喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二異丙胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲

基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯

基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(二甲胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯

胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(苯磺醯基)吡啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(喹啉-8-基磺醯基)吡啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((1-(苯磺醯基)吡啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((1-(喹啉-8-基磺醯基)吡啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1S)-3-(二甲胺基)-1-噻吩-2-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((噻吩-2-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(吡啶-2-基氧基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-吡啶-4-基乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氰基-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((1-四氫-2*H*-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-(1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((4-(((4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-[4-({4'-氯-3-[3-(二甲胺基)丙基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙-1-炔基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌

嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-4-

基甲基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲

哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-{4-[(1R)-1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-

吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(甲磺醯基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-

(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-

3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基]胺基}-

3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲

氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯；

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌

喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S)-1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

N-[(4-{[2-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(2-側氧基吡

咯啶-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1S)-1-苯乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯

基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔

基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡

啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-

烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

胺；

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(2-四氫呋喃-2-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-

3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}

苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-亞甲基茚-5-基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯亞甲基)哌啶-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-

基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺

醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌

喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

2-{[(4-{[2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-

4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-

烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡

啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

另一實施例係關於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B

細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌之組合物，該組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病之方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病之方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該方法包含向患者投與治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上之額外治療劑。

【實施方式】

本文之可變部分由識別符(有數值及/或字母上標之大寫字母)表示且可特定體現。

應瞭解，所有部分及其組合均維持適當價數，具有一個以上原子之單價部分由左至右延伸且經由其左端連接，且二價部分亦由左至右延伸。

亦應瞭解，本文可變部分之特定實施例可能與具有相同識別符之另一特定實施例相同或不同。

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

術語「伸烯基」意謂源自具有2至4個碳原子之直鏈或分支鏈烴之二價基團且含有至少一個碳碳雙鍵。術語「C_x-C_y伸烷基」意謂源自含有至少一個碳碳雙鍵且含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈烴鏈之二價基團。伸烯基之代表性實例包括(但不限於)-CH=CH-及-CH_2CH=CH-。

如本文所用之術語「烷基」意謂含有1至10個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴鏈。術語「C_x-C_y烷基」意謂含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。舉例而言，「C_1-C_6烷基」意謂含有2至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。烷基之代表性實例包括(但不限於)甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、正戊基、異

戊基、新戊基、正己基、3-甲基己基、2,2-二甲基戊基、2,3-二甲基戊基、正庚基、正辛基、正壬基及正癸基。

術語「伸烷基」意謂源自具有1至10個碳原子(例如1至4個碳原子)之直鏈或分支鏈飽和烴鏈之二價基團。術語「C_x-C_y伸烷基」意謂源自含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴之二價基團。舉例而言，「C_2-C_6伸烷基」意謂含有2至6個碳原子之直鏈或分支鏈飽和烴。伸烷基之代表性實例包括(但不限於)-CH_2-、-CH_2CH_2-、-$CH_2CH_2CH_2$-、-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-及-$CH_2CH(CH_3)CH_2$-。

如本文所用之術語「炔基」意謂含有2至10個碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。術語「C_x-C_y炔基」意謂含有x至y個碳原子之直鏈或分支鏈烴基。舉例而言，「C_3-C_6炔基」意謂含有3至6個碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基。炔基之代表性實例包括(但不限於)乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、3-丁炔基、2-戊炔基及1-丁炔基。

如本文所用之術語「伸炔基」意謂源自含有2至10個碳原子且含有至少一個碳碳參鍵之直鏈或分支鏈烴基之二價基團。

如本文所用之術語「芳基」意謂苯基。

如本文所用之術語「環狀部分」意謂苯、苯基、伸苯基、環烷、環烷基、伸環烷基、環烯、環烯基、伸環烯基、環炔、環炔基、伸環炔基、雜芳烴、雜芳基、雜環烷、雜環烷基、雜環烯、雜環烯基及螺烷基。

如本文所用之術語「伸環烷基」或「環烷基」或「環烷」意謂單環或橋式烴環系統。單環環烷基為含有3至10個碳原子、0個雜原子及0個雙鍵之碳環系統。單環系統之實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基及環辛基。單環可含有一或兩個伸烷基橋，各自由1、2或3個碳原子組成，各自鍵聯環系統之兩個不相鄰碳原子。該等橋式環烷基環系統之代表性實例包括(但不限於)雙環[3.1.1]庚烷、雙環[2.2.1]庚烷、雙環[2.2.2]辛烷、雙環[3.2.1]辛烷、雙環[3.2.2]壬烷、雙環[3.3.1]壬烷、雙環[4.2.1]壬烷、三環[3.3.1.$0^{3,7}$]壬烷(八氫-2,5-甲橋幷環戊二烯或降金剛烷)及三環[3.3.1.$1^{3,7}$]癸烷(金剛烷)。單環及橋式環烷基可經由環系統內所含之任何可取代原子連接至母分子部分。

如本文所用之術語「伸環烯基」或「環烯基」或「環烯」意謂單環或橋式烴環系統。單環環烯基具有4至10個碳原子及0個雜原子。4員環系統具有一個雙鍵，5或6員環系統具有一或兩個雙鍵，7或8員環系統具有一個、兩個或三個雙鍵，9或10員環具有一個、兩個、三個或四個雙鍵。單環環烯基之代表性實例包括(但不限於)環丁烯基、環戊烯基、環己烯基、環庚烯基及環辛烯基。單環環烯基環可含有一或兩個伸烷基橋，各自由1、2或3個碳原子組成，各自鍵聯環系統之兩個不相鄰碳原子。橋式環烯基之代表性實例包括(但不限於)雙環[2.2.1]庚-2-烯、4,5,6,7-四氫-3aH-茚、八氫萘基及1,6-二氫-幷環戊二烯。單環及橋

式環烯基可經由環系統內所含之任何可取代原子連接至母分子部分。

如本文所用之術語「環炔」或「環炔基」或「伸環炔基」意謂單環或橋式烴環系統。單環環炔基具有8個或8個以上碳原子、0個雜原子及一或多個參鍵。單環環炔基環可含有一或兩個伸烷基橋，各自由1、2或3個碳原子組成，各自鍵聯環系統之兩個不相鄰碳原子。單環及橋式環炔基可經由環系統內所含之任何可取代原子連接至母分子部分。

如本文所用之術語「雜芳烴」或「雜芳基」或「伸雜芳基」意謂具有至少一個碳原子及一個或一個以上獨立地選自氮、氧或硫原子之原子的5員或6員芳環。本發明之雜芳烴經由環中之任何相鄰原子連接，其限制條件為維持適當價數。雜芳基之代表性實例包括(但不限於)呋喃基(包括(但不限於)呋喃-2-基)、咪唑基(包括(但不限於)1H-咪唑-1-基)、異噁唑基、異噻唑基、噁二唑基、1,3-噁唑基、吡啶基(例如吡啶-4-基、吡啶-2-基、吡啶-3-基)、噠嗪基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、吡咯基、四唑基、噻二唑基、1,3-噻唑基、噻吩基(包括(但不限於)噻吩-2-基、噻吩-3-基)、三唑基及三嗪基。

如本文所用之術語「雜環烷」或「雜環烷基」或「伸雜環烷基」意謂含有至少一個獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子及0個雙鍵之單環或橋式3、4、5、6、7或8員環。單環及橋式雜環烷經由環內所含之任何可取代碳原子

或任何可取代氮原子連接至母分子部分。雜環中之氮及硫雜原子可視情況氧化，且氮原子可視情況四級化。雜環烷基之代表性實例包括(但不限於)8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、3-氮雜雙環[3.2.2]壬烷、嗎啉基、四氫哌喃基、吡咯啶基、哌啶基、二氧雜環戊烷基、四氫呋喃基、硫代嗎啉基、1,4-二氧雜環己烷基、四氫噻吩基、四氫硫代哌喃基、氧雜環丁烷基、哌嗪基、咪唑啶基、吖丁啶、氮雜環庚烷基、氮丙啶基、二氮雜環庚烷基、二硫喃基、二噻烷基、異噁唑啶基、異噻唑啶基、噁二唑啶基、噁唑啶基、吡唑啶基、四氫噻吩基、噻二唑啶基、噻唑啶基、硫代嗎啉基、三噻烷基及三噻烷基。

如本文所用之術語「雜環烯」或「雜環烯基」或「伸雜環烯基」意謂含有至少一個獨立地選自由O、N及S組成之群的雜原子及一或多個雙鍵之單環或橋式3、4、5、6、7或8員環。單環及橋式雜環烯經由環內所含之任何可取代碳原子或任何可取代氮原子連接至母分子部分。雜環中之氮及硫雜原子可視情況氧化，且氮原子可視情況四級化。雜環烯基之代表性實例包括(但不限於)1,4,5,6-四氫噠嗪基、1,2,3,6-四氫吡啶基、二氫哌喃基、咪唑啉基、異噻唑啉基、噁二唑啉基、異噁唑啉基、噁唑啉基、哌喃基、吡唑啉基、吡咯啉基、噻二唑啉基、噻唑啉基及硫代哌喃基。

如本文所用之術語「伸苯基」意謂由自苯基移除氫原子所形成之二價基團。

如本文所用之術語「螺烷基」意謂兩端連接至同一碳原子之伸烷基，且例如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螺烷基及其類似基團。

如本文所用之術語「螺雜烷基」意謂具有一或兩個CH_2部分經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換之螺烷基。

如本文所用之術語「螺雜烯基」意謂具有一或兩個CH_2部分經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換之螺烯基，且亦意謂具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分經N置換之螺烯基。

如本文所用之術語「螺環」意謂同一碳原子上之兩個取代基連同其所連接之碳原子一起形成環烷、雜環烷、環烯或雜環烯環。

如本文所用之術語「C_2-C_5螺烷基」意謂C_2螺烷基、C_3螺烷基、C_4螺烷基及C_5螺烷基。

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

如本文所用之術語「C_3螺烷基」意謂兩端置換同一CH_2部分之氫原子的1,3-伸丙基。

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

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

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

如本文所用之術語「NH保護基」意謂三氯乙氧羰基、三溴乙氧羰基、苯甲氧羰基、對硝基苯甲羰基、鄰溴苯甲氧羰基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、苯乙醯基、甲醯基、乙醯基、苯甲醯基、第三戊氧羰基、第三丁氧羰基、對甲氧基苯甲氧羰基、3,4-二甲氧基苯甲基-氧羰基、4-(苯偶氮基)苯甲氧羰基、2-呋喃甲基-氧羰基、二苯基甲氧羰基、1,1-二甲基丙氧基-羰基、異丙氧羰基、酞醯基、丁二醯基、丙胺醯基、白胺醯基、1-金剛烷氧羰基、8-喹啉基氧羰基、苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、2-硝基苯硫基、甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、N,N-二甲胺基亞甲基、苯亞甲基、2-羥基苯亞甲基、2-羥基-5-氯苯亞甲基、2-羥基-1-萘基-亞甲基、3-羥基-4-吡啶基亞甲基、亞環己基、2-乙氧羰基亞環己基、2-乙氧羰基亞環戊基、2-乙醯基亞環己基、3,3-二甲基-5-氧基亞環己基、二苯基磷醯基、二苯甲基磷醯基、5-甲基-2-側氧基-2H-1,3-間二氧雜環戊烯-4-基-甲基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基及三苯基矽烷基。

如本文所用之術語「C(O)OH保護基」意謂甲基、乙

基、正丙基、異丙基、1,1-二甲基丙基、正丁基、第三丁基、苯基、萘基、苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、對硝基苯甲基、對甲氧基苯甲基、雙(對甲氧苯基)甲基、乙醯基甲基、苯甲醯基甲基、對硝基苯甲醯基甲基、對溴苯甲醯基甲基、對甲烷磺醯基苯甲醯基甲基、2-四氫哌喃基、2-四氫呋喃基、2,2,2-三氯乙基、2-(三甲基矽烷基)乙基、乙醯氧基甲基、丙醯氧基甲基、特戊醯氧基甲基、鄰苯二醯亞胺基甲基、丁二醯亞胺基甲基、環丙基、環丁基、環戊基、環己基、甲氧基甲基、甲氧基乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、苯甲氧基甲基、甲硫基甲基、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、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯甲基矽烷基及第三丁基甲氧苯基矽烷基。

如本文所用之術語「OH或SH保護基」意謂苯甲氧羰基、4-硝基苯甲氧羰基、4-溴苯甲氧羰基、4-甲氧基苯甲氧羰基、3,4-二甲氧基苯甲氧羰基、甲氧羰基、乙氧羰基、第三丁氧羰基、1,1-二甲基丙氧羰基、異丙氧羰基、異丁氧羰基、二苯基甲氧羰基、2,2,2-三氯乙氧羰基、2,2,2-三溴乙氧羰基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基羰基、2-(苯磺醯基)乙氧羰基、2-(三苯磷鎓基)乙氧羰基(2-(triphenylphosphonio)ethoxycarbonyl)、2-呋喃甲氧羰基、1-金剛烷氧羰基、乙烯氧羰基、烯丙氧羰基、S-苯甲基硫

羰基、4-乙氧基-1-萘氧羰基、8-喹啉氧羰基、乙醯基、甲醯基、氯乙醯基、二氯乙醯基、三氯乙醯基、三氟乙醯基、甲氧基乙醯基、苯氧基乙醯基、特戊醯基、苯甲醯基、甲基、第三丁基、2,2,2-三氯乙基、2-三甲基矽烷基乙基、1,1-二甲基-2-丙烯基、3-甲基-3-丁烯基、烯丙基、苯甲基(benzyl/phenylmethyl)、對甲氧基苯甲基、3,4-二甲氧基苯甲基、二苯甲基、三苯甲基、四氫呋喃基、四氫哌喃基、四氫硫代哌喃基、甲氧基甲基、甲硫基甲基、苯甲氧基甲基、2-甲氧基乙氧基甲基、2,2,2-三氯-乙氧基甲基、2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲基、1-乙氧基乙基、甲烷磺醯基、對甲苯磺醯基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、三異丙基矽烷基、二乙基異丙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基、二苯甲基矽烷基及第三丁基甲氧基矽烷基。

化合物

本發明化合物可能出現幾何異構體。本發明化合物可含有呈E或Z組態之碳-碳雙鍵或碳-氮雙鍵，其中術語「E」表示較高次序取代基在碳-碳或碳-氮雙鍵之相反側，而術語「Z」表示較高次序取代基在碳-碳或碳-氮雙鍵之同一側，其係根據坎-殷高-普利洛優先法則(Cahn-Ingold-Prelog Priority Rule)決定。本發明化合物亦可呈「E」及「Z」異構體之混合物形式存在。環烷基或雜環烷基周圍之取代基稱作順式或反式組態。此外，本發明涵蓋由金剛烷環系統周圍之取代基佈置產生之各種異構體及其混合

物。在金剛烷環系統內之單環周圍之兩個取代基稱作Z或E相對組態。舉例而言，參見C. D. Jones, M. Kaselj, R. N. Salvatore, W. J. le Noble *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 2758-2760；及E. L. Eliel,及S. H. Wilen. (1994) *Stereochemistry of Organic Compounds*. New York, NY: John Wiley & Sons, Inc。

在R或S組態中，本發明化合物含有經不對稱取代之碳原子，其中術語「R」及「S」係如IUPAC 1974 Recommendations (E部)，Fundamental Stereochemistry, Pure Appl. Chem. (1976) 45, 13-10所定義。具有經不對稱取代之碳原子呈等量R及S組態之化合物在彼等碳原子處為外消旋性。原子之一種組態比另一種組態過量時，該原子歸為該較高量之組態，較佳過量約85%-90%，更佳過量約95%-99%，且甚至更佳過量超過約99%。因此，本發明包括外消旋混合物、相對及絕對立體異構體及相對及絕對立體異構體之混合物。

含有NH、C(O)OH、OH或SH部分之本發明化合物可連接至其前藥形成部分。前藥形成部分藉由代謝過程移除，且活體內釋放具有游離羥基、胺基或羧酸之化合物。前藥適用於調節化合物之藥物動力學特性，諸如溶解性及/或疏水性、胃腸道之吸收、生物可用性、組織穿透及清除速率。

增濃或標記同位素之化合物

本發明化合物可以含有原子質量或質量數不同於自然界

中最常見之原子質量或質量數之一或多個原子的同位素標記或增濃之形式存在。同位素可為放射性或非放射性同位素。諸如氫、碳、磷、硫、氟、氯及碘之原子的同位素包括(但不限於)^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl及^{125}I。含有此等及/或其他原子之其他同位素之化合物在本發明之範疇內。

在另一實施例中，同位素標記之化合物含有氘(^{2}H)、氚(^{3}H)或^{14}C同位素。同位素標記之本發明化合物可藉由一般熟習此項技術者熟知之一般方法來製備。該等同位素標記之化合物宜藉由進行本文所示之實例及流程中所揭示之程序藉由用容易獲得之同位素標記之試劑取代未標記之試劑來製備。在一些情況下，化合物可用同位素標記之試劑處理以使正常原子交換為其同位素，例如可在諸如D_2SO_4/D_2O之含氘酸作用下用氘交換氫。除上述之外，相關程序及中間物揭示於例如Lizondo, J等人，*Drugs Fut*, 21(11), 1116 (1996)；Brickner, S J等人，*J Med Chem*, 39(3), 673 (1996)；Mallesham, B等人，*Org Lett*, 5(7), 963 (2003)；PCT公開案WO 1997010223、WO 2005099353、WO 1995007271、WO 2006008754；美國專利第7538189號；第7534814號；第7531685號；第7528131號；第7521421號；第7514068號；第7511013號；及美國專利申請公開案第20090137457號；第20090131485號；第20090131363號；第20090118238號；第20090111840號；第20090105338號；第20090105307號；第20090105147

號；第20090093422號；第20090088416號及第20090082471號中，該等方法以引用的方式併入本文中。

同位素標記之本發明化合物可用作結合分析法中測定Bcl-2抑制劑之有效度的標準物。含有同位素之化合物已用於醫藥研究中以藉由評估非同位素標記之母化合物之作用機制及代謝路徑來研究化合物之活體內代謝歸宿(Blake等人，*J. Pharm. Sci.* 64, 3, 367-391 (1975))。該等代謝研究在安全有效之治療藥物之設計中具重要性，此係因為投與患者之活體內活性化合物或因為由母化合物產生之代謝物經證明為有毒或致癌的(Foster等人，Advances in Drug Research第14卷，第2-36頁，Academic press, London, 1985；Kato等人，J. *Labelled Comp. Radiopharmaceut.*, 36(10):927-932 (1995)；Kushner等人，*Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 77, 79-88 (1999))。

另外，含非放射性同位素之藥物(諸如稱為「重藥」之氘化藥物)可用於治療與Bcl-2活性相關之疾病及病狀。使化合物中存在之同位素之量增加至其天然豐度以上稱為增濃。增濃量之實例包括約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至約100 mol %。在哺乳動物(包括齧齒動物及犬)中已實現用重同位素置換多達約15%之正常原子且維持數天至數週之時間，觀測到極少不良反應(Czajka D M及Finkel A J, Ann. N.Y. Acad. Sci. 1960 84: 770；Thomson J F, Ann. New York

Acad. Sci 1960 84: 736；Czakja D M等人，Am. J. Physiol. 1961 201: 357)。發現人類體液中高達15%-23%之氘急速置換不會產生毒性(Blagojevic N等人，「Dosimetry & Treatment Planning for Neutron Capture Therapy」，Zamenhof R, Solares G及Harling O編，1994. Advanced Medical Publishing, Madison Wis.第125-134頁；Diabetes Metab. 23: 251 (1997))。

藥物之穩定同位素標記可改變其物理化學特性，諸如pKa及脂溶性。若同位素取代影響配位體-受體相互作用所涉及之區域，則此等作用及改變可影響藥物分子之藥效反應。雖然穩定同位素標記之分子之一些物理特性不同於未標記分子之特性，但化學及生物特性相同，其中一個重要例外為：因為重同位素之質量增加，所以涉及重同位素及另一原子之鍵強於輕同位素與彼原子之間的相同鍵。因此，相對於無同位素化合物，在代謝或酶轉化位點併入同位素將減緩該等反應，從而可能改變藥物動力學概況或功效。

醯胺、酯及前藥

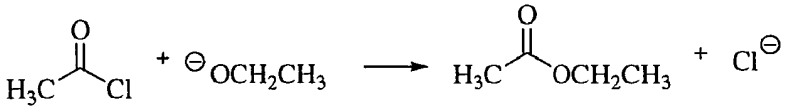
前藥為設計用以改善一些確定為不良之物理或生物特性之活性藥物衍生物。物理特性通常為相關之溶解性(脂溶性或水溶性過高或不足)或穩定性，而有問題之生物特性包括本身可能與物理化學性特有關之過快代謝或不良生物可用性。

前藥通常藉由以下來製備：a)形成活性藥物之酯、半

酯、碳酸酯、硝酸酯、醯胺、異羥肟酸、胺基甲酸酯、亞胺、曼尼希鹼(Mannich base)、磷酸鹽、磷酸酯及烯胺，b)用偶氮、糖苷、肽及醚官能基使藥物官能化，c)使用縮醛胺、半縮醛胺、聚合物、鹽、複合物、磷醯胺、縮醛、半縮醛及縮酮形式之藥物。舉例而言，參見Andrejus Korolkovas's,「Essentials of Medicinal Chemistry」, John Wiley-Interscience Publications, John Wiley and Sons, New York (1988)，第97-118頁，其以全文引用的方式併入本文中。

酯可由含有羥基或羧基之式(I)之基質藉由熟習此項技術者已知之一般方法來製備。此等化合物之典型反應為使一雜原子置換為另一原子之取代反應，例如：

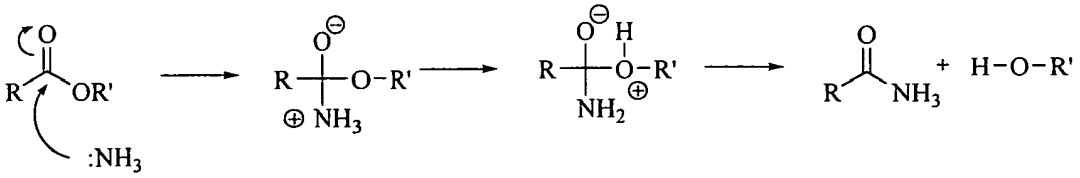
流程1



醯基氯　　醇鹽　　酯

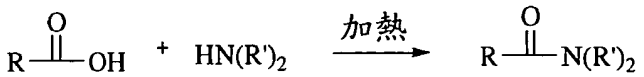
醯胺可由含有胺基或羧基之式(I)之基質以類似方式製備。酯亦可與胺或氨反應以形成醯胺。

流程2



由式(I)化合物製備醯胺之另一方式為將羧酸及胺一起加熱。

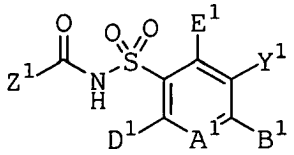
流程3



在以上流程2及流程3中，R及R'獨立地為式(I)之基質、烷基或氫。

獨立地選擇適於式(I)化合物中之A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1及Z^1之基團。可組合所述本發明實施例。該組合涵蓋於且處於本發明之範疇內。舉例而言，預期A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1及Z^1中之任一者之實施例可與針對A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1及Z^1中之任何其他一者所定義之實施例組合。

因此，本發明之一實施例係關於適用作一種或一種以上抗細胞凋亡蛋白家族成員之選擇性抑制劑的化合物或其治療上可接受之鹽、前藥或前藥之鹽，該等化合物具有式(I)



(I)，

其中：

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

Y^1為H、CN、NO_2、C(O)OH、F、Cl、Br、I、CF_3、

OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、R^{17}、OR^{17}、$C(O)R^{17}$、$C(O)OR^{17}$、SR^{17}、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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩

個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH

部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH

部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

Z^1為R^{26}或R^{27}，其各自經R^{28}、R^{29}或R^{30}取代，R^{28}、R^{29}或R^{30}各自經以下取代：F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$；

R^{26}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之苯基；

R^{27}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之雜芳烴；

R^{28}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{28A}稠合之苯基；R^{28A}

為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{29}為雜芳基或R^{29A}；R^{29A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環

烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^{26}及R^{27}表示之部分進一步經一個或兩個或三個獨立地選自R^{50A}、OR^{50A}、SR^{50A}、$S(O)R^{50A}$、SO_2R^{50A}或NHR^{50A}之取代基取代，

R^{50A}為R^{51A}、R^{52A}、R^{53A}或R^{54A}；

R^{51A}為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{51AA}稠合之苯基，

其中R^{51AA}為環烷、環烯或雜環烷、雜環烯，

R^{52A}為雜芳基；

R^{53A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基；其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53AA}稠合；

其中R^{53AA}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54A}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55AA}、OR^{55AA}、SR^{55AA}、$S(O)R^{55AA}$、SO_2R^{55AA}、NHR^{55AA}、$N(R^{55AA})_2$、$C(O)R^{55AA}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55AA}$、$NHC(O)R^{55AA}$、$NHSO_2R^{55AA}$、$NHC(O)OR^{55AA}$、SO_2NH_2、

SO_2NHR^{55AA}、$SO_2N(R^{55AA})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55AA}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55AA}為烷基、烯基、炔基、苯基或雜芳基或R^{56A}；

R^{56A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、

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

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；且

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、

$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

本發明之另一實施例係關於式(I)化合物，其中：

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、

$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠

合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；

R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

Z^1為R^{26}或R^{27}，其各自經R^{28}、R^{29}或R^{30}取代，R^{28}、R^{29}或R^{30}各自經以下取代：F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$；

R^{26}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之苯基；

R^{27}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之雜芳烴；

R^{28}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{28A}稠合之苯基；R^{28A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{29}為雜芳基或R^{29A}；R^{29A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個

CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^{26}及R^{27}表示之部分進一步經OR^{50A}取代；

R^{50A}為R^{51A}；

R^{51A}為與雜芳烴稠合之苯基；

其中由R^2、R^{2A}、R^3、R^{3A}、R^4、R^{4A}、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、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^{27}、R^{28}、R^{28A}、R^{29}、R^{29A}、R^{30}、R^{30A}、R^{34}、R^{34A}、R^{36}、R^{36A}、R^{38}、R^{38A}、R^{39}、R^{39A}、R^{40}、R^{40A}、R^{42}、R^{42A}、R^{43}、R^{43A}、R^{44}、R^{44A}、R^{47}、R^{47A}、R^{48}、R^{48A}、R^{49}及R^{49A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；且

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NR^1C(O)NHR^1$、$NR^1C(O)N(R^1)_2$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CN、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；且

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

B^1及Y^1連同其所連接之原子一起為咪唑或三唑；且

A^2、D^1及E^1中之一者或兩者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、$S(O)R^1$、SO_2R^1、$C(O)R^1$、$C(O)OR^1$、$OC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$、$C(O)NHR^1$、$C(O)N(R^1)_2$、$NHC(O)R^1$、$NHC(O)OR^1$、$NHC(O)NHR^1$、$N(CH_3)C(O)N(CH_3)R^1$、SO_2NHR^1、$SO_2N(R^1)_2$、$NHSO_2R^1$、$NHSO_2NHR^1$或$N(CH_3)SO_2N(CH_3)R^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br、I、CF_3、C(O)OH、$C(O)NH_2$或$C(O)OR^{1A}$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^{1A}為C_1-C_6烷基、C_3-C_6烯基或C_3-C_6炔基；

R^2為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{2A}稠合之苯基；R^{2A}為環烷或雜環烷；

R^3為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{3A}稠合之雜芳基；R^{3A}為環烷或雜環烷；

R^4為環烷基、環烯基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^5為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、$NC(R^{6A})(R^{6B})$、R^7、OR^7、SR^7、$S(O)R^7$、SO_2R^7、NHR^7、$N(R^7)_2$、$C(O)R^7$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^7$、$NHC(O)R^7$、$NHSO_2R^7$、$NHC(O)OR^7$、SO_2NH_2、SO_2NHR^7、$SO_2N(R^7)_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^7$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NH_2$、$NHC(O)CH(CH_3)NHC(O)CH(CH_3)NHR^1$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、$N_3$、CN、$NH_2$、$CF_3$、$CF_2CF_3$、F、Cl、Br或I取代基；

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

R^{6A}及R^{6B}係獨立地選自烷基，或連同其所連接之N一起為R^{6C}；

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

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^9為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{9A}稠合之雜芳基；R^{9A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、

$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{10A}稠合；R^{10A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{11}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{12}、OR^{12}、NHR^{12}、$N(R^{12})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{12}$、$C(O)N(R^{12})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{12}為R^{13}、R^{14}、R^{15}或R^{16}；

R^{13}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{13A}稠合之苯基；R^{13A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{14}為雜芳基，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{14A}稠合；R^{14A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{15}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯，其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{15A}稠合；R^{15A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{16}為烷基、烯基或炔基；

R^{17}為R^{18}、R^{19}、R^{20}或R^{21}；

R^{18}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{18A}稠合之苯基；R^{18A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{20}為C_3-C_{10}環烷基或C_4-C_{10}環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、

$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{20A}稠合；R^{20A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{22}、OR^{22}、NHR^{22}、$N(R^{22})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{22}$、$C(O)N(R^{22})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{22}為R^{23}、R^{24}或R^{25}；

R^{23}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{23A}稠合之苯基；R^{23A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{24}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{24A}稠合之雜芳烴；R^{24A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{25}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{25A}稠合；R^{25A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

Z^1為R^{26}或R^{27}，其各自經R^{28}、R^{29}或R^{30}取代，R^{28}、R^{29}或R^{30}各自經以下取代：F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}、$CH(R^{31})(R^{37})$、$C(R^{31})(R^{31A})(R^{37})$、$C(O)R^{37}$、$OR^{37}$、$SR^{37}$、$S(O)R^{37}$、$SO_2R^{37}$、$NHR^{37}$或$N(R^{32})R^{37}$；

R^{26}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之苯基；

R^{27}為未稠合或與芳烴或雜芳烴稠合之雜芳烴；

R^{28}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{28A}稠合之苯基；R^{28A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{29}為雜芳基或R^{29A}；R^{29A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{30}為環烷基或環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換一或兩個未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{30A}稠合；R^{30A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{31}及R^{31A}獨立地為F、Cl、Br或烷基，或連在一起且為C_2-C_5螺烷基；

R^{32}為R^{33}、$C(O)R^{33}$或$C(O)OR^{33}$；

R^{33}為R^{34}或R^{35}；

R^{34}為未稠合或與芳基、雜芳基或R^{34A}稠合之苯基；R^{34A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{35}為未經取代或經R^{36}取代之烷基；

R^{36}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{36A}稠合之苯基；R^{36A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

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

R^{38}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{38A}稠合之苯基；R^{38A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{39}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{39A}稠合之雜芳基；

R^{39A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{40A}稠合；R^{40A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{41}為R^{42}、R^{43}、R^{44}或R^{45}；

R^{42}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{42A}稠合之苯基；R^{42A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{43}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{43A}稠合之雜芳基；R^{43A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{45}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個獨立地選自以下之取代基取代：R^{46}、OR^{46}、NHR^{46}、$N(R^{46})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{46}$、$C(O)N(R^{46})_2$、OH、(O)、C(O)OH、N_3、CN、NH_2、CF_3、CF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{46}為R^{47}、R^{48}或R^{49}；

R^{47}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{47A}稠合之苯基；R^{47A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{48}為雜芳基或R^{48A}；R^{48A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{49}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{49A}稠合；R^{49A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

其中由R^{26}及R^{27}表示之部分進一步經一個或兩個或三個獨立地選自R^{50A}、OR^{50A}、SR^{50A}、$S(O)R^{50A}$、SO_2R^{50A}或NHR^{50A}之取代基取代；

R^{50A}為R^{51A}、R^{52A}、R^{53A}或R^{54A}；

R^{51A}為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{51AA}稠合之苯基，

其中R^{51AA}為環烷、環烯或雜環烷、雜環烯，

R^{52A}為雜芳基；

R^{53A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基；其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53AA}稠合；

其中R^{53AA}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54A}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55AA}、OR^{55AA}、SR^{55AA}、$S(O)R^{55AA}$、SO_2R^{55AA}、NHR^{55AA}、$N(R^{55AA})_2$、$C(O)R^{55AA}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55AA}$、

$NHC(O)R^{55AA}$、$NHSO_2R^{55AA}$、$NHC(O)OR^{55AA}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55AA}、$SO_2N(R^{55AA})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55AA}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55AA}為烷基、烯基、炔基、苯基或雜芳基或R^{56A}；

R^{56A}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換；

其中由R^2、R^3、R^4、R^6、R^{6C}、R^8、R^{8A}、R^9、R^{10}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、R^{18}、R^{19}、R^{20}、R^{23}、R^{24}、R^{25}、R^{26}、R^{27}、R^{28}、R^{29}、R^{30}、R^{34}、R^{36}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{42}、R^{43}、R^{44}、R^{47}、R^{48}及R^{49}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50AA}、R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、$OC(O)R^{50}$、$OC(O)OR^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$N(R^{50})_2$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{50}$、$C(O)N(R^{50})_2$、C(O)NHOH、$C(O)NHOR^{50}$、$C(O)NHSO_2R^{50}$、$C(O)NR^{50}SO_2R^{50}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{50}、$SO_2N(R^{50})_2$、CF_3、CF_2CF_3、C(O)H、C(O)OH、$C(N)NH_2$、$C(N)NHR^{50}$、$C(N)N(R^{50})_2$、OH、(O)、CN、N_3、NO_2、CF_3、CF_2CF_3、OCF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50AA}為螺環基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}、R^{53}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{53B}稠合；

其中R^{53B}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{54}為烷基、烯基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、SR^{55}、$S(O)R^{55}$、SO_2R^{55}、NHR^{55}、$N(R^{55})_2$、$C(O)R^{55}$、$C(O)NH_2$、$C(O)NHR^{55}$、$NHC(O)R^{55}$、$NHSO_2R^{55}$、$NHC(O)OR^{55}$、SO_2NH_2、SO_2NHR^{55}、$SO_2N(R^{55})_2$、$NHC(O)NH_2$、$NHC(O)NHR^{55}$、OH、(O)、C(O)OH、(O)、N_3、CN、NH_2、CF_3、OCF_3、CF_2CF_3、OCF_2CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{55}為烷基、烯基、炔基、苯基、雜芳基或R^{56}；

其中烷基、烯基、炔基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_6環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一或兩個CH

部分未經置換或經N置換。

在式(I)之一實施例中，

A^1為N或$C(A^2)$；

A^2、B^1、D^1及E^1中之一者或兩者或三者或各者係獨立地選自R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$，且其餘各者係獨立地選自H、F、Cl、Br或I；

Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$；

R^1為R^2、R^3、R^4或R^5；

R^2為苯基；

R^3為雜芳基；

R^4為環烷基、雜環烷基或雜環烯基，其各自未稠合或與R^{4A}稠合；R^{4A}為環烷；

R^5為烷基或炔基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^6為C_2-C_5螺烷基；

R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}；

R^8為未稠合或與R^{8A}稠合之苯基；

R^{8A}為雜環烷；

R^9為雜芳基；

R^{10}為C_3-C_{10}環烷基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、S(O)、SO_2或NH之基團置換及一

或兩個CH部分未經置換或經N置換；且其各自未稠合或與雜芳烴稠合；

R^{11}為烷基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基之取代基取代；

R^{12}為R^{16}；

R^{16}為烷基；

R^{17}為R^{19}或R^{21}；

R^{19}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{19A}稠合之雜芳基；R^{19A}為環烷、環烯、雜環烷或雜環烯；

R^{21}為炔基；

Z^1為R^{26}，其各自經R^{30}取代，R^{30}各自經F、Cl、Br、I、CH_2R^{37}或$CH(R^{31})(R^{37})$取代；

R^{26}為苯基；

R^{30}為環烷基，其各自具有兩個CH_2部分未經置換或經NH置換；

R^{31}及R^{31A}獨立地為烷基；

R^{37}為R^{38}、R^{39}或R^{40}，其各自經F、Cl、Br、I、NHR^{41}或R^{41}取代；

R^{38}為苯基；

R^{39}為雜芳基；

R^{40}為C_3-C_8環烷基或C_4-C_8環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O、C(O)、CNOH、$CNOCH_3$、S、S(O)、SO_2或NH之基團置換；

R^{41}為R^{42}、R^{43}或R^{44}；

R^{42}為苯基；

R^{43}為雜芳基；

R^{44}為C_3-C_9環烷基或C_4-C_7環烯基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換，且其各自未稠合或與R^{44A}稠合；R^{44A}為環烷；

其中由R^{26}表示之部分進一步經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{50A}、OR^{50A}、SR^{50A}、$S(O)R^{50A}$、SO_2R^{50A}或NHR^{50A}；

R^{50A}為R^{51A}、R^{52A}或R^{54A}；

R^{51A}為未稠合或與苯、雜芳烴或R^{51AA}稠合之苯基；

其中R^{51AA}為雜環烷；

R^{52A}為雜芳基；

R^{54A}為烷基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自R^{55AA}或OR^{55AA}之取代基取代；

R^{55AA}為苯基；

其中由R^2、R^3、R^4、R^{4A}、R^6、R^8、R^{8A}、R^9、R^{10}、R^{19}、R^{26}、R^{30}、R^{38}、R^{39}、R^{40}、R^{42}、R^{43}、R^{44}及R^{44A}表示之部分獨立地未經取代、未經進一步取代、經一個或兩個或三個或四個或五個獨立地選自以下之取代基取代或進一步取代：R^{50}、OR^{50}、SR^{50}、$S(O)R^{50}$、SO_2R^{50}、$C(O)R^{50}$、$CO(O)R^{50}$、NH_2、NHR^{50}、$C(O)NH_2$、$C(O)N(R^{50})_2$、SO_2NH_2、OH、(O)、CN、CF_3、OCF_3、F、Cl、Br或I取代基；

R^{50}為R^{51}、R^{52}或R^{54}；

R^{51}為未稠合或與芳烴、雜芳烴或R^{51B}稠合之苯基；R^{51B}為雜環烷；

R^{52}為雜芳基；

R^{53}為C_3-C_6環烷基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自O之基團置換，及一或兩個CH部分未經置換或經N置換；

R^{54}為烷基，其各自未經取代或經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代：R^{55}、OR^{55}、$N(R^{55})_2$、OH、CN、F、Cl、Br或I取代基；且

R^{55}為烷基或苯基；

其中烷基未經取代或經OCH_3取代；且

R^{56}為C_3-C_8環烷基，其各自具有一或兩個CH_2部分未經置換或經獨立地選自NH之基團置換及一或兩個CH部分未經置換或經N置換。

在式(I)之一實施例中，A^1為N。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(I)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(I)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(I)之另一實施例中，B^1為

OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(I)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(I)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(I)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，Y^1為Cl。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在式(I)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(I)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(I)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(I)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(I)之一實施例中，R^1為R^4。在式(I)之另一實施例

中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(I)之一實施例中，R^1為R^5。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(I)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(I)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠合之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。

在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基。在式(I)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(I)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(I)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(I)之另一實施

例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(I)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(I)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例關於如下式I化合物：

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-(苯甲氧基)-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯硫基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎

啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯亞磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(2-苯乙基)苯甲醯胺；

2-(苯甲基胺基)-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯胺基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-

((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-苯胺基-4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-環戊基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)-3-異丁基哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(2,4-二側氧基-3-氮雜雙環(3.2.0)庚-3-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-甲基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫噠嗪-3-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3,3-二甲基-2-側氧基氮雜環丁-1-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(4-硝

基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((2-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-((((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)胺基)羰基)-4-甲氧苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-萘氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-萘氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-萘氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(異喹啉-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-6-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-7-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(異喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-甲氧苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-甲苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-2-

(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基

丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(苯氧基甲基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氰基-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(異丙基(甲基)胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

5-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺；

5-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌

嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)

哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌

嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)

哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二異丙胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-

吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((2-(二甲胺基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二

甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((4-(二甲胺基)丁基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(苯磺醯基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((1-(苯磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1S)-3-(二甲胺基)-1-噻吩-2-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-

((噻吩-2-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-(吡啶-2-基氧基)乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((2-吡啶-4-基乙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯

基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氰基-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((1-四氫-2*H*-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-(1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((4-(((4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己

基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-[4-({4'-氯-3-[3-(二甲胺基)丙基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-

哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-

基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙-1-炔基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌

喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(三氟甲氧

基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(甲磺醯基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(三氟甲氧

基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-

基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯；

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

N-{[5-溴-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯

基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S)-1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲氧苯基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(4-{[2-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1S)-1-苯乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺

醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫呋喃-3-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環

己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(2-四氫呋喃-2-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)

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

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

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺；

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-亞甲基茚-5-基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯亞甲基)哌啶-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-

二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]

壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

N-[(5-氰-6-{[反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基]甲氧基}吡啶-3-

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

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

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

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

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

N-({5-氯-6-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺

醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

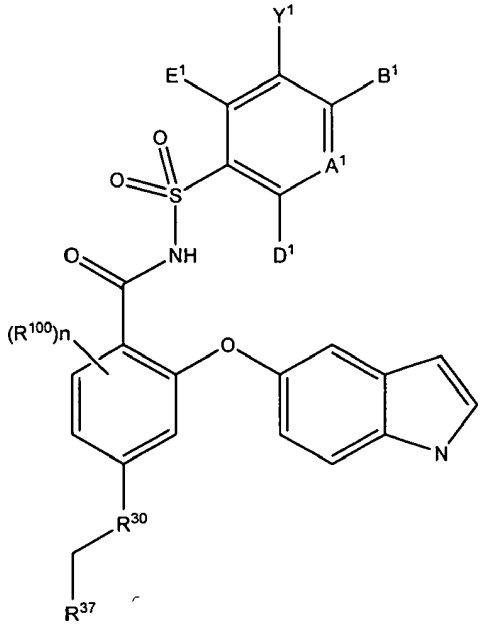
4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(II)化合物



(II)

及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、R^{30}及R^{37}係如本文中針對式(I)所述，n為0、1、2或3；其描述R^{26}上取代基之數目，且R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述。

在式(II)之一實施例中，A^1為N。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(II)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(II)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(II)之另一實施例中，B^1為

NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(II)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(II)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(II)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，Y^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在式(II)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(II)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(II)

之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(II)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(II)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(II)之一實施例中，R^1為R^4。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(II)之一實施例中，R^1為R^5。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(II)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(II)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠合之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、

1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I

取代基。在式(II)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(II)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(II)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(II)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(II)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(II)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例關於如下式II化合物：

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((1-環戊基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

N-((3-((氯(二氟)甲基)磺醯基)-4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-

1-基)-N-((4-(((4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-

1H-吲哚-5-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-(三氟甲基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-氰基-4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((1-四氫-2*H*-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-5-基氧基)-*N*-((4-((4-甲基哌嗪-1-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-3-氟-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

1-基)-N-{[4-({[4-(二甲胺基)四氫-2H-哌喃-4-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基吡

咯啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-嗎啉-4-基-3-硝基苯基)

磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

1-基)-N-({4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-

基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-({5-溴-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺

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

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

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

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

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

4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯；

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

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S)-1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

N-[(4-{[2-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1S)-1-苯乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

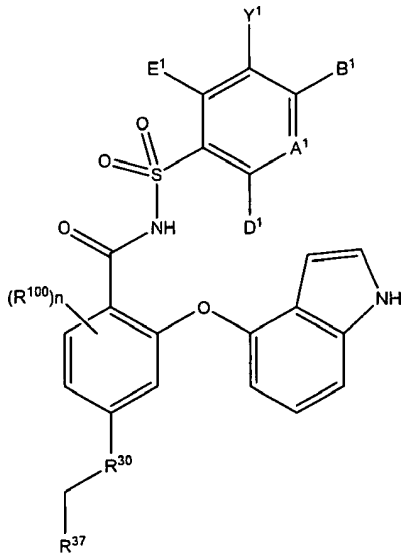
4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(III)化合物



(III)

及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、R^{30}及R^{37}係如本文中針對式(I)所述，n為0、1、2或3；其描述R^{26}上之取代基之數目，且R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述。

在式(III)之一實施例中，A^1為N。在式(III)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(III)之另一實施例中，A^1為

$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(III)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(III)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(III)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(III)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，Y^1為Cl。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在

式(III)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(III)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(III)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(III)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(III)之一實施例中，R^1為R^4。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(III)之一實施例中，R^1為R^5。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(III)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(III)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠

合之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式

(III)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基。在式(III)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(III)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(III)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(III)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(III)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(III)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例係關於如下式(III)化合物：

4-(4-((4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基

氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-((3-(二甲胺基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-嗎啉-4-基丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-

基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基

丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-(((1-甲基哌啶-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯基)磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((四氫-2H-哌

喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((3-硝基-4-((3-吡咯啶-1-基丙基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯

基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-((4-((1-甲基哌啶-4-基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-(1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺；

N-((4-(((4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-[4-({4'-氯-3-[3-(二甲胺基)丙基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-

基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙-1-炔基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌

嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

4-{4-[(1S)-1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺

基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(甲磺醯基)丙基]胺

基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

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

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

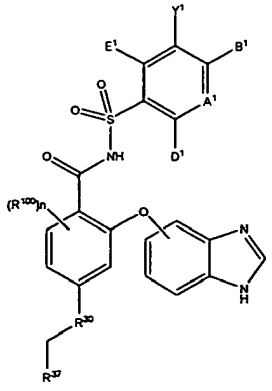
4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

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

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

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(IV)化合物



(IV)

及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、R^{30}及R^{37}係如本文中針對式(I)所述，n為0、1、2或3；其描述R^{26}上之取代基之數目，且R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述。

在式(IV)之一實施例中，A^1為N。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(IV)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(IV)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(IV)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(IV)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(IV)之另

一實施例中，Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，Y^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在式(IV)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(IV)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(IV)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(IV)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(IV)之一實施例中，R^1為R^4。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(IV)之一實施例中，R^1為R^5。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(IV)之另一實施

例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(IV)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(IV)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠合之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(IV)之另一實施例中，

R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基。在式(IV)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(IV)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(IV)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(IV)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(IV)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(IV)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例係關於如下式(IV)化合物：

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

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

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

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基環己

基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

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

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

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基

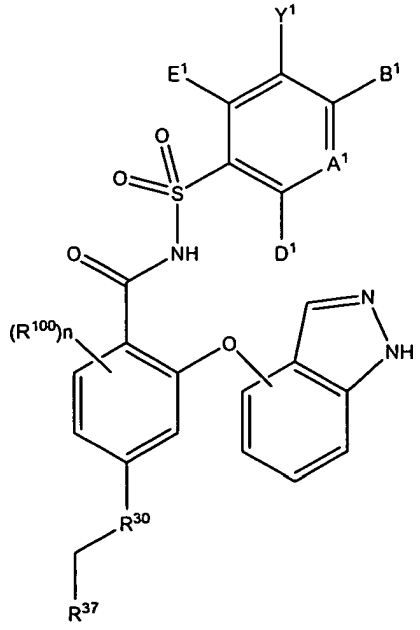
環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(V)化合物



(V)

及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、R^{30}及R^{37}係如本文中針對式(I)所述，n為0、1、2或3；其描述R^{26}上之取代基之數目，且R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述。

在式(V)之一實施例中，A^1為N。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(V)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(V)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(V)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(V)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(V)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，Y^1為Cl。

在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在式(V)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(V)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(V)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(V)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(V)之一實施例中，R^1為R^4。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(V)之一實施例中，R^1為R^5。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、

$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(V)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(V)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠合之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代

嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基。在式(V)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(V)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(V)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(V)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(V)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(V)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例係關於如下式(V)化合物：

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基

苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氟-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫呋喃-3-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯

基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

反-N-({5-氯-6-[(4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-

基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-({4-氰-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(2-四氫呋喃-2-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-{[5-氰基-6-(2-四氫-2*H*-哌喃-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1*H*-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({6-[(反-4-胺甲醯基環己基)甲氧基]-5-氯吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[3-氯-4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

5-氯-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

5-氯-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氰-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-[(5-氰-6-{[反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡

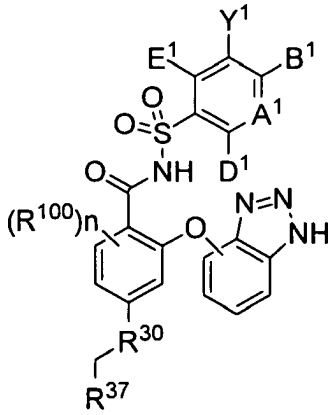
啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

在另一態樣中，本發明提供式(VI)化合物



(VI)

及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物，

其中A^1、B^1、D^1、E^1、Y^1、R^{30}及R^{37}如本文中針對式(VI)所述，n為0、1、2或3；其描述R^{26}上之取代基之數目，且R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述。

在式(VI)之一實施例中，A^1為N。在式(VI)之另一實施例中，A^1為$C(A^2)$。在式(VI)之另一實施例中，A^1為

$C(A^2)$，且A^2為H。

在式(VI)之一實施例中，B^1為R^1、OR^1、SR^1、SO_2R^1、$NHC(O)R^1$、NHR^1、$N(R^1)_2$或$C(O)NHR^1$。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，且A^2為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，且A^2為H。

在式(VI)之一實施例中，D^1及E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，且D^1及E^1為H。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，且D^1及E^1為H。

在式(VI)之一實施例中，Y^1為H、CN、NO_2、F、Cl、Br、I、CF_3、R^{17}、$NHC(O)R^{17}$或$C(O)NH_2$。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，Y^1為Cl。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，B^1為NHR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為NO_2。在式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。在

式(VI)之另一實施例中，B^1為OR^1，且A^1為$C(A^2)$或N，A^2為H，D^1及E^1為H，且Y^1為Cl。

在式(VI)之一實施例中，R^1為R^2、R^3、R^4或R^5。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^2，且R^2為苯基。

在式(VI)之一實施例中，R^1為R^3，且R^3為雜芳基。在式(VI)之另一實施例中，R^3為三唑基。

在式(VI)之一實施例中，R^1為R^4。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為環己基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷、吖丁啶基、哌啶基、哌嗪基、吡咯啶基、嗎啉基、四氫哌喃基或四氫噻吩基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為雜環烯基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^4，且R^4為四氫噠嗪基。

在式(VI)之一實施例中，R^1為R^5。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為烷基或炔基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為未經取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：R^6、R^7、OR^7、SR^7、SO_2R^7、$N(R^7)_2$、OH、CN、CF_3、F、Cl、Br或I取代基。在式(VI)之另一實施例中，R^1為R^5且R^5為經R^7取代之烷基。

在式(VI)之一實施例中，R^7為R^8、R^9、R^{10}或R^{11}。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合或與R^{8A}稠合

之苯基，且R^{8A}為雜環烷。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^8，且R^8為未稠合之苯基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為雜芳基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為呋喃基、咪唑基、異噻唑基、異噁唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、噁唑基、吡嗪基、吡唑基、噠嗪基、吡啶基、嘧啶基、吡咯基、四唑基、噻唑基、噻吩基、三嗪基或1,2,3-三唑基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^9，且R^9為吡啶基、噻唑基、咪唑基及1,2,3-三唑基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3-C_{10}環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為C_3、C_6、C_7或C_{10}環烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為環丙基、環己基、雙環[2.2.1]庚基或金剛烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、哌喃基、吡啶-1(H)-基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{10}，且R^{10}為嗎啉基、哌嗪基、哌啶基、四氫-2H-哌喃基、1,2-二氫吡啶基、吡咯啶基、氧雜環丁烷基、硫代嗎啉基、咪唑啶基、四氫噻吩基、二氧雜環戊烷基、四氫硫代哌喃基、二氧雜環己烷基、5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶基或四氫呋喃基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代或經取代之烷基。在式(VI)之另一

實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為未經取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經取代之烷基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{11}，且R^{11}為經一個或兩個或三個獨立地選自以下之取代基取代之烷基：OR^{12}、F、Cl、Br或I取代基。在式(VI)之另一實施例中，R^7為R^{11}，R^{11}為經OR^{12}取代之烷基，R^{12}為R^{16}，且R^{16}為烷基。

在式(VI)之一實施例中，R^{17}為R^{19}或R^{21}。在式(VI)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為雜芳基。在式(VI)之另一實施例中，R^{17}為R^{19}，且R^{19}為噻唑基。在式(VI)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為炔基。在式(VI)之另一實施例中，R^{17}為R^{21}，且R^{21}為乙炔基。

另一實施例係關於如下式(V)化合物：

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；及其治療上可接受之鹽、前藥、前藥之鹽及代謝物。

醫藥組合物、組合療法、治療方法及投藥

另一實施例包含含有式(I)化合物及賦形劑之醫藥組合物。

另一實施例包含治療哺乳動物之癌症的方法，該等方法包含向該哺乳動物投與治療上可接受量之式(I)化合物。

另一實施例包含治療哺乳動物之自體免疫疾病的方法，該等方法包含向該哺乳動物投與治療上可接受量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡

性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物。

另一實施例係關於治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的組合物，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療患者之表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病的方法，該等方法包含向該患者投與治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療以下疾病之組合物：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、

慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等組合物包含賦形劑及治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

另一實施例係關於治療患者之以下疾病的方法：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該等方法包含向患者投與治療有效量之式(I)化合物及治療有效量之一種額外治療劑或一種以上額外治療劑。

由活體外或活體內代謝過程產生之式I化合物代謝物亦可用於治療與抗細胞凋亡Bcl-2蛋白相關之疾病。

某些可在活體外或活體內經代謝形成式I化合物之前驅化合物亦可用於治療與表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白相關之疾病。

式I化合物可以酸加成鹽、鹼加成鹽或兩性離子形式存在。該等化合物之鹽在分離化合物期間或純化化合物之後製得。化合物之酸加成鹽為由化合物與酸反應而得到之鹽。舉例而言，如本發明所包含，涵蓋化合物及其前藥之乙酸鹽、己二酸鹽、海藻酸鹽、碳酸氫鹽、檸檬酸鹽、天冬胺酸鹽、苯甲酸鹽、苯磺酸鹽、硫酸氫鹽、丁酸鹽、樟腦酸鹽、樟腦磺酸鹽、二葡糖酸鹽、甲酸鹽、反丁烯二酸

鹽、甘油磷酸鹽、麩胺酸鹽、半硫酸鹽、庚酸鹽、己酸鹽、鹽酸鹽、氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、乳糖酸鹽、乳酸鹽、順丁烯二酸鹽、均三甲苯磺酸鹽、甲磺酸鹽、萘磺酸鹽、菸鹼酸鹽、草酸鹽、雙羥萘酸鹽、果膠酸鹽、過氧硫酸鹽、磷酸鹽、苦味酸鹽、丙酸鹽、丁二酸鹽、酒石酸鹽、硫氰酸鹽、三氯乙酸鹽、三氟乙酸鹽、對甲苯磺酸鹽及十一烷酸鹽。化合物之鹼加成鹽為由化合物與諸如鋰、鈉、鉀、鈣及鎂之陽離子之氫氧化物、碳酸鹽或碳酸氫鹽反應而得到之鹽。

式I化合物可例如經頰、經眼、經口、滲透性、非經腸(肌肉內、腹膜內、胸骨內、靜脈內、皮下)、直腸、局部、經皮或經陰道投與。

式I化合物之治療有效量視接受治療者、所治療之病症及其嚴重程度、含有該化合物之組合物、投藥時間、投藥途徑、治療持續時間、化合物效能、其清除速率及是否共同投與另一種藥物而定。用以製備欲每天以單次劑量或分次劑量投與患者之組合物的本發明式I化合物之量為每公斤體重約0.03至約200 mg。單次劑量組合物含有此等量或其整除數量(submultiple)之組合。

可在存在或不存在賦形劑之情況下投與式I化合物。賦形劑包括例如囊封材料或添加劑，諸如吸收促進劑、抗氧化劑、黏合劑、緩衝劑、塗佈劑、著色劑、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、增量劑、填充劑、調味劑、保濕劑、潤滑劑、香料、防腐劑、推進劑、脫模劑、滅菌劑、甜味劑、

增溶劑、濕潤劑及其混合物。

用於製備欲以固體劑型經口投與之包含式I化合物之組合物的賦形劑包括例如瓊脂、海藻酸、氫氧化鋁、苯甲醇、苯甲酸苯甲酯、1,3-丁二醇、卡波姆(carbomer)、蓖麻油、纖維素、醋酸纖維素、可可脂、玉米澱粉、玉米油、棉籽油、交聯聚維酮、二酸甘油酯、乙醇、乙基纖維素、月桂酸乙酯、油酸乙酯、脂肪酸酯、明膠、胚芽油、葡萄糖、甘油、落花生油、羥丙基甲基纖維素、異丙醇、等張生理食鹽水、乳糖、氫氧化鎂、硬脂酸鎂、麥芽糖、甘露糖醇、單酸甘油酯、橄欖油、花生油、磷酸鉀鹽、馬鈴薯澱粉、聚維酮、丙二醇、林格氏溶液(Ringer's solution)、紅花子油、芝麻油、羧甲基纖維素鈉、磷酸鈉鹽、月桂基硫酸鈉、山梨糖醇鈉、大豆油、硬脂酸、反丁烯二酸硬脂醯基酯、蔗糖、界面活性劑、滑石、黃耆膠、四氫糠醇、三酸甘油酯、水及其混合物。用於製備欲以液體劑型經眼或經口投與之包含本發明式I化合物之組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、乙醇、脫水山梨糖醇之脂肪酸酯、胚芽油、落花生油、甘油、異丙醇、橄欖油、聚乙二醇、丙二醇、芝麻油、水及其混合物。用於製備欲滲透性投與之包含本發明式I化合物之組合物的賦形劑包括例如氯氟烴、乙醇、水及其混合物。用於製備欲非經腸投與之包含本發明式I化合物之組合物的賦形劑包括例如1,3-丁二醇、蓖麻油、玉米油、棉籽油、右旋糖、胚芽油、落花生油、脂質體、油酸、橄欖油、花

生油、林格氏溶液、紅花子油、芝麻油、大豆油(U.S.P.)或等張氯化鈉溶液、水及其混合物。用於製備欲經直腸或經陰道投與之包含本發明式I化合物之組合物的賦形劑包括例如可可脂、聚乙二醇、蠟及其混合物。

式(I)化合物應適用於與以下物質一起使用：烷基化劑、血管生成抑制劑、抗體、抗代謝物、抗有絲分裂劑、抗增生劑、抗病毒劑、極光激酶(aurora kinase)抑制劑、其他細胞凋亡促進劑(例如Bcl-xL、Bcl-w及Bfl-1)抑制劑、死亡受體路徑活化劑、Bcr-Abl激酶抑制劑、BiTE(雙特異性T細胞應答劑)抗體、抗體藥物結合物、生物反應調節劑、週期素依賴性激酶抑制劑、細胞週期抑制劑、環加氧酶-2抑制劑、DVD、白血病病毒致癌基因同源物(ErbB2)受體抑制劑、生長因子抑制劑、熱休克蛋白(HSP)-90抑制劑、組蛋白脫乙醯基酶(HDAC)抑制劑、激素治療劑、免疫藥物、細胞凋亡蛋白抑制劑(IAP)之抑制劑、嵌入抗生素、激酶抑制劑、驅動蛋白抑制劑、Jak2抑制劑、哺乳動物雷帕黴素標靶抑制劑(mammalian target of rapamycin inhibitor)、微核糖核酸(microRNA)、有絲分裂原活化之細胞外信號調節激酶抑制劑、多價結合蛋白、非類固醇消炎藥(NSAID)、聚ADP(二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制劑、鉑化學治療劑、polo-樣激酶(polo-like kinase，Plk)抑制劑、磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑、蛋白體抑制劑、嘌呤類似物、嘧啶類似物、受體酪胺酸激酶抑制劑、類視黃素/類維生素D(deltoid)、植物鹼、小型抑制性核糖核酸

(siRNA)、拓撲異構酶抑制劑、泛素連接酶抑制劑及其類似物，及與一或多種此等藥劑之組合。

BiTE抗體為藉由同時結合T細胞與癌細胞來引導T細胞攻擊癌細胞之雙特異性抗體。T細胞接著攻擊標靶癌細胞。BiTE抗體之實例包括阿達木單抗(adecatumumab，Micromet MT201)、布林莫單抗(blinatumomab)(Micromet MT103)及其類似物。不受理論限制，T細胞引起標靶癌細胞出現細胞凋亡之機制之一在於胞外分泌包括穿孔素(perforin)及顆粒酶(granzyme)B在內之細胞溶解性顆粒組分。就此而言，Bcl-2已展示其會削弱穿孔素與顆粒酶B對細胞凋亡之誘發作用。此等資料表明，抑制Bcl-2可增強T細胞在靶向癌細胞時所引起之細胞毒性作用(V.R. Sutton, D.L. Vaux及J.A. Trapani, *J. of Immunology* **1997**, 158 (12), 5783)。

siRNA為具有內源性RNA鹼基或經化學修飾之核苷酸的分子。該等修飾不但不會消除細胞活性，反而會增強穩定性及/或增強細胞效能。化學修飾之實例包括硫代磷酸酯基、2'-去氧核苷酸、含有2'-OCH_3之核糖核苷酸、2'-F-核糖核苷酸、2'-甲氧基乙基核糖核苷酸、其組合及其類似物。siRNA可具有不同長度(例如10-200 bp)及結構(例如髮夾型、單/雙股、膨脹環、缺口/間隙、錯配)且在細胞中經加工以使活性基因沉默。雙股siRNA(dsRNA)之各股(鈍端)或不對稱端(突出物)上可具有相同數目之核苷酸。具有1-2個核苷酸之突出物可存在於正義及/或反義股上，以及存

在於指定股之5'端及/或3'端上。舉例而言，靶向Mcl-1之siRNA已展示其可增強ABT-263(亦即N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺)或ABT-737(亦即N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺)在多種腫瘤細胞株中之活性(Tse等人，*Cancer Research* **2008**, 68 (9), 3421及其中之參考文獻)。

多價結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之結合蛋白。多價結合蛋白經工程改造以具有三個或三個以上抗原結合位點且一般不為天然存在之抗體。術語「多特異性結合蛋白」意謂能夠結合兩個或兩個以上相關或不相關標靶之結合蛋白。雙可變域(DVD)結合蛋白為包含兩個或兩個以上抗原結合位點之四價或多價結合蛋白。該等DVD可具單特異性(亦即能夠結合一種抗原)或多特異性(亦即能夠結合兩種或兩種以上抗原)。包含兩個重鏈DVD多肽及兩個輕鏈DVD多肽之DVD結合蛋白稱為DVD Ig。每一半DVD Ig皆包含一個重鏈DVD多肽、一個輕鏈DVD多肽及兩個抗原結合位點。各結合位點包含重鏈可變域及輕鏈可變域，其中每個抗原結合位點具有總共6個參與抗原結合之CDR。多特異性DVD包括結合DLL4與VEGF、或C-met與EFGR、或ErbB3與EGFR之DVD結合蛋白。

烷基化劑包括六甲蜜胺(altretamine)、AMD-473、AP-

5280、阿紮吖醌(apaziquone)、苯達莫司汀(bendamustine)、布斯利辛(brostallicin)、白消安(busulfan)、卡波醌(carboquone)、卡莫司汀(carmustine，BCNU)、苯丁酸氮芥(chlorambucil)、CLORETAZINE®(拉莫司汀(laromustine)，VNP 40101M)、環磷醯胺(cyclophosphamide)、達卡巴嗪(decarbazine)、雌莫司汀(estramustine)、福莫司汀(fotemustine)、葡磷醯胺(glufosfamide)、異環磷醯胺(ifosfamide)、KW-2170、洛莫司汀(lomustine)(CCNU)、馬磷醯胺(mafosfamide)、美法侖(melphalan)、二溴甘露醇(mitobronitol)、二溴衛矛醇(mitolactol)、尼莫司汀(nimustine)、氮芥N-氧化物、雷莫司汀(ranimustine)、替莫唑胺(temozolomide)、噻替派(thiotepa)、TREANDA®(苯達莫司汀)、曲奧舒凡(treosulfan)、曲磷胺(rofosfamide)及其類似物。

血管生成抑制劑包括內皮特異性受體酪胺酸激酶(Tie-2)抑制劑、表皮生長因子受體(EGFR)抑制劑、胰島素生長因子-2受體(IGFR-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-2(MMP-2)抑制劑、基質金屬蛋白酶-9(MMP-9)抑制劑、血小板衍生生長因子受體(PDGFR)抑制劑、凝血栓蛋白類似物、血管內皮生長因子受體酪胺酸激酶(VEGFR)抑制劑及其類似物。

抗代謝物包括ALIMTA®(培美曲塞二鈉(pemetrexed disodium)，LY231514，MTA)、5-阿紮胞苷(5-azacitidine)、XELODA®(卡西他濱(capecitabine))、卡莫氟(carmofur)、LEUSTAT®(克拉屈濱(cladribine))、氯法拉濱

(clofarabine)、阿糖胞苷(cytarabine)、阿糖胞苷十八烷基磷酸鹽(cytarabine ocfosfate)、胞嘧啶阿拉伯糖(cytosine arabinoside)、地西他濱(decitabine)、去鐵胺(deferoxamine)、去氧氟尿苷(doxifluridine)、依氟鳥胺酸(eflornithine)、EICAR(5-乙炔基-1-β-D-呋喃核糖基咪唑-4-甲醯胺)、依諾他濱(enocitabine)、乙炔胞嘧啶核苷(ethnylcytidine)、氟達拉濱(fludarabine)、單獨或與甲醯四氫葉酸(leucovorin)組合之5-氟尿嘧啶(5-fluorouracil)、GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))、羥基脲(hydroxyurea)、ALKERAN®(美法侖)、巰嘌呤(mercaptopurine)、6-巰嘌呤核糖苷、甲胺喋呤(methotrexate)、黴酚酸(mycophenolic acid)、奈拉濱(nelarabine)、諾拉曲特(nolatrexed)、十八烷基磷酸鹽、培利曲索(pelitrexol)、噴司他汀(pentostatin)、雷替曲賽(raltitrexed)、病毒唑(Ribavirin)、三安平(triapine)、三甲曲沙(trimetrexate)、S-1、噻唑呋林(tiazofurin)、喃氟啶(tegafur)、TS-1、阿糖腺苷(vidarabine)、UFT及其類似物。

抗病毒劑包括利托那韋(ritonavir)、羥氯奎(hydroxychloroquine)及其類似物。

極光激酶抑制劑包括ABT-348、AZD-1152、MLN-8054、VX-680、極光A特異性激酶抑制劑、極光B特異性激酶抑制劑及全極光激酶抑制劑及其類似物。

Bcl-2蛋白抑制劑包括AT-101((-)棉子酚)、

GENASENSE®(G3139或奧利默森(oblimersen)(靶向Bcl-2之反義寡核苷酸))、IPI-194、IPI-565、N-(4-(4-((4'-氯(1,1'-聯苯)-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺(ABT-737)、N-(4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基-1-環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)-4-(((1R)-3-(嗎啉-4-基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-((三氟甲基)磺醯基)苯磺醯胺(ABT-263)、GX-070(奧巴拉西(obatoclax))及其類似物。

Bcr-Abl激酶抑制劑包括DASATINIB®(BMS-354825)、GLEEVEC®(伊馬替尼(imatinib))及其類似物。

CDK抑制劑包括AZD-5438、BMI-1040、BMS-032、BMS-387、CVT-2584、夫拉平度(flavopyridol)、GPC-286199、MCS-5A、PD0332991、PHA-690509、司利昔布(seliciclib)(CYC-202，R-羅斯維汀(R-roscovitine))、ZK-304709及其類似物。

COX-2抑制劑包括ABT-963、ARCOXIA®(依他昔布(etoricoxib))、BEXTRA®(伐地昔布(valdecoxib))、BMS347070、CELEBREX®(塞內昔布(celecoxib))、COX-189(羅美昔布(lumiracoxib))、CT-3、DERAMAXX®(德拉昔布(deracoxib))、JTE-522、4-甲基-2-(3,4-二甲基苯基)-1-(4-胺磺醯基苯基-1H-吡咯)、MK-663(依他昔布)、NS-398、帕瑞昔布(parecoxib)、RS-57067、SC-58125、SD-8381、SVT-2016、S-2474、T-614、VIOXX®(羅非昔布(rofecoxib))及其類似物。

EGFR抑制劑包括ABX-EGF、抗EGFR免疫微脂囊、EGF疫苗、EMD-7200、ERBITUX®(西妥昔單抗(cetuximab))、HR3、IgA抗體、IRESSA®(吉非替尼(gefitinib))、TARCEVA®(埃羅替尼(erlotinib)或OSI-774)、TP-38、EGFR融合蛋白、TYKERB®(拉帕替尼(lapatinib))及其類似物。

ErbB2受體抑制劑包括CP-724-714、CI-1033(卡拉替尼(canertinib))、HERCEPTIN®(曲妥珠單抗(trastuzumab))、TYKERB®(拉帕替尼)、OMNITARG®(2C4，帕妥珠單抗(petuzumab))、TAK-165、GW-572016(洛那法尼(ionafarnib))、GW-282974、EKB-569、PI-166、dHER2(HER2疫苗)、APC-8024(HER-2疫苗)、抗HER/2neu雙特異性抗體、B7.her2IgG3、AS HER2三功能雙特異性抗體、mAB AR-209、mAB 2B-1及其類似物。

組蛋白脫乙醯基酶抑制劑包括縮肽、LAQ-824、MS-275、曲泊辛(trapoxin)、辛二醯苯胺異羥肟酸(SAHA)、TSA、丙戊酸(valproic acid)及其類似物。

HSP-90抑制劑包括17-AAG-nab、17-AAG、CNF-101、CNF-1010、CNF-2024、17-DMAG、格爾德黴素(geldanamycin)、IPI-504、KOS-953、MYCOGRAB®(抗HSP-90之人類重組抗體)、NCS-683664、PU24FCl、PU-3、根赤殼菌素(radicicol)、SNX-2112、STA-9090 VER49009及其類似物。

細胞凋亡蛋白質抑制劑之抑制劑包括HGS1029、GDC-

0145、GDC-0152、LCL-161、LBW-242及其類似物。

抗體藥物結合物包括抗CD22-MC-MMAF、抗CD22-MC-MMAE、抗CD22-MCC-DM1、CR-011-vcMMAE、PSMA-ADC、MEDI-547、SGN-19Am、SGN-35、SGN-75及其類似物。

死亡受體路徑活化劑包括TRAIL、靶向TRAIL或死亡受體(例如DR4及DR5)之抗體或其他藥劑，諸如阿撲單抗(Apomab)、康納木單抗(conatumumab)、ETR2-ST01、GDC0145、來沙木單抗(lexatumumab)、HGS-1029、LBY-135、PRO-1762及曲妥珠單抗。

驅動蛋白(Kinesin)抑制劑包括Eg5抑制劑，諸如AZD4877、ARRY-520；CENPE抑制劑，諸如GSK923295A及其類似物。

JAK-2抑制劑包括CEP-701(來沙替尼(lesaurtinib))、XL019及INCB018424及其類似物。

MEK抑制劑包括ARRY-142886、ARRY-438162、PD-325901、PD-98059及其類似物。

mTOR抑制劑包括AP-23573、CCI-779、依維莫司(everolimus)、RAD-001、雷帕黴素、西羅莫司脂化物(temsirolimus)、ATP競爭性TORC1/TORC2抑制劑(包括PI-103、PP242、PP30、Torin 1)及其類似物。

非類固醇消炎藥包括AMIGESIC®(雙水楊酸酯(salsalate))、DOLOBID®(二氟尼柳(diflunisal))、MOTRIN®(布洛芬(ibuprofen))、ORUDIS®(酮洛芬

(ketoprofen))、RELAFEN®(萘丁美酮(nabumetone))、FELDENE®(吡羅昔康(piroxicam))、布洛芬乳膏、ALEVE®(萘普生(naproxen))及NAPROSYN®(萘普生)、VOLTAREN®(雙氯芬酸(diclofenac))、INDOCIN®(吲哚美辛(indomethacin))、CLINORIL®(舒林酸(sulindac))、TOLECTIN®(托美丁(tolmetin))、LODINE®(依託度酸(etodolac))、TORADOL®(酮洛酸(ketorolac))、DAYPRO®(噁丙嗪(oxaprozin))及其類似物。

PDGFR抑制劑包括C-451、CP-673、CP-868596及其類似物。

鉑化學治療劑包括順鉑(cisplatin)、ELOXATIN®(奧沙利鉑(oxaliplatin))、依鉑(eptaplatin)、洛鉑(lobaplatin)、奈達鉑(nedaplatin)、PARAPLATIN®(卡鉑(carboplatin))、賽特鉑(satraplatin)、吡鉑(picoplatin)及其類似物。

Polo-樣激酶抑制劑包括BI-2536及其類似物。

磷酸肌醇-3激酶(PI3K)抑制劑包括渥曼青黴素(wortmannin)、LY294002、XL-147、CAL-120、ONC-21、AEZS-127、ETP-45658、PX-866、GDC-0941、BGT226、BEZ235、XL765及其類似物。

凝血栓蛋白類似物包括ABT-510、ABT-567、ABT-898、TSP-1及其類似物。

VEGFR抑制劑包括AVASTIN®(貝伐單抗(bevacizumab))、ABT-869、AEE-788、ANGIOZYME™(一種抑制血管生成之核糖核酸酶(Ribozyme Pharmaceuticals(Boulder, CO.)

及 Chiron(Emeryville, CA)))、阿西替尼(axitinib)(AG-13736)、AZD-2171、CP-547,632、IM-862、MACUGEN(哌加他尼(pegaptamib))、NEXAVAR®(索拉非尼(sorafenib)，BAY43-9006)、帕佐泮尼(pazopanib)(GW-786034)、瓦他拉尼(vatalanib)(PTK-787、ZK-222584)、SUTENT®(舒尼替尼(sunitinib)，SU-11248)、VEGF捕獲劑、ZACTIMA™(凡德他尼(vandetanib)，ZD-6474)、GA101、奧法木單抗(ofatumumab)、ABT-806(mAb-806)、ErbB3特異性抗體、BSG2特異性抗體、DLL4特異性抗體及C-met特異性抗體及其類似物。

抗生素包括嵌入抗生素阿柔比星(aclarubicin)、放線菌素D(actinomycin D)、胺柔比星(amrubicin)、安納黴素(annamycin)、阿黴素(adriamycin)、BLENOXANE®(博萊黴素(bleomycin))、道諾黴素(daunorubicin)、CAELYX®或MYOCET®(脂質小紅莓(liposomal doxorubicin))、依沙蘆星(elsamitrucin)、表柔比星(epirbucin)、格拉比星(glarbuicin)、ZAVEDOS®(伊達比星(idarubicin))、絲裂黴素C(mitomycin C)、奈莫柔比星(nemorubicin)、新制癌菌素(neocarzinostatin)、培洛黴素(peplomycin)、吡柔比星(pirarubicin)、蝴蝶黴素(rebeccamycin)、司替拉姆(stimalamer)、鏈脲黴素(streptozocin)、VALSTAR®(伐柔比星(valrubicin))、淨司他丁(zinostatin)及其類似物。

拓撲異構酶抑制劑包括阿柔比星、9-胺基喜樹鹼(9-aminocamptothecin)、胺萘非特(amonafide)、安吖啶

(amsacrine)、貝克咔林(becatecarin)、貝洛替康(belotecan)、BN-80915、CAMPTOSAR®(伊立替康鹽酸鹽(irinotecan hydrochloride))、喜樹鹼(camptothecin)、CARDIOXANE®(右雷佐生(dexrazoxine))、二氟替康(diflomotecan)、艾特咔林(edotecarin)、ELLENCE®或PHARMORUBICIN®(表柔比星(epirubicin))、依託泊苷(etoposide)、依喜替康(exatecan)、10-羥喜樹鹼、吉馬替康(gimatecan)、勒托替康(lurtotecan)、米托蒽醌(mitoxantrone)、奧拉熱星(orathecin)、吡柔比星(pirarbucin)、匹蒽醌(pixantrone)、盧比替康(rubitecan)、索布佐生(sobuzoxane)、SN-38、塔呋泊苷(tafluposide)、拓朴替康(topotecan)及其類似物。

抗體包括AVASTIN®(貝伐單抗)、CD40特異性抗體、chTNT-1/B、狄諾塞麥(denosumab)、ERBITUX®(西妥昔單抗(cetuximab))、HUMAX-CD4®(紮木單抗(zanolimumab))、IGF1R特異性抗體、林妥珠單抗(lintuzumab)、PANOREX®(依決洛單抗(edrecolomab))、RENCAREX®(WX G250)、RITUXAN®(利妥昔單抗(rituximab))、替西單抗(ticilimumab)、曲妥珠單抗(trastuzimab)、I型及II型CD20抗體及其類似物。

激素治療劑包括ARIMIDEX®(阿那曲唑(anastrozole))、AROMASIN®(依西美坦(exemestane))、阿佐昔芬(arzoxifene)、CASODEX®(比卡魯胺(bicalutamide))、CETROTIDE®(西曲瑞克(cetrorelix))、地加瑞克

(degarelix)、地洛瑞林(deslorelin)、DESOPAN®(曲洛司坦(trilostane))、地塞米松(dexamethasone)、DROGENIL®(氟他胺(flutamide))、EVISTA®(雷洛昔芬(raloxifene))、AFEMA™(法屈唑(fadrozole))、FARESTON®(托瑞米芬(toremifene))、FASLODEX®(氟維司群(fulvestrant))、FEMARA®(來曲唑(letrozole))、福美司坦(formestane)、糖皮質激素、HECTOROL®(度骨化醇(doxercalciferol))、RENAGEL®(碳酸司維拉姆(sevelamer carbonate))、拉索昔芬(lasofoxifene)、醋酸亮丙瑞林(leuprolide acetate)、MEGACE®(甲地孕酮(megesterol))、MIFEPREX®(米非司酮(mifepristone))、NILANDRON™(尼魯米特(nilutamide))、NOLVADEX®(檸檬酸他莫昔芬(tamoxifen citrate))、PLENAXIS™(阿倍瑞克(abarelix))、潑尼松(prednisone)、PROPECIA®(非那雄安(finasteride))、利洛司坦(rilostane)、SUPREFACT®(布舍瑞林(buserelin))、TRELSTAR®(促黃體素釋放激素(LHRH))、VANTAS®(組胺瑞林植入物(Histrelin implant))、VETORYL®(曲洛司坦或莫達司坦(modrastane))、ZOLADEX®(福司瑞林(fosrelin)、戈舍瑞林(goserelin))及其類似物。

類維生素D及類視黃素包括西奧骨化醇(seocalcitol)(EB1089、CB1093)、來沙骨化三醇(lexacalcitrol)(KH1060)、芬維A胺(fenretinide)、PANRETIN®(亞利崔托寧(aliretinoin))、ATRAGEN®(脂質維甲酸(liposomal tretinoin))、TARGRETIN®(貝沙羅汀(bexarotene))、LGD-

1550及其類似物。

PARP抑制劑包括ABT-888(維利帕尼(veliparib))、奧拉帕尼(olaparib)、KU-59436、AZD-2281、AG-014699、BSI-201、BGP-15、INO-1001、ONO-2231及其類似物。

植物鹼包括(但不限於)長春新鹼(vincristine)、長春鹼(vinblastine)、長春地辛(vindesine)、長春瑞濱(vinorelbine)及其類似物。

蛋白酶體抑制劑包括VELCADE®(硼替佐米(bortezomib))、MG132、NPI-0052、PR-171及其類似物。

免疫藥物之實例包括干擾素及其他免疫增強劑。干擾素包括干擾素α、干擾素α-2a、干擾素α-2b、干擾素β、干擾素γ-1a、ACTIMMUNE®(干擾素γ-1b)或干擾素γ-n1，其組合及其類似物。其他藥劑包括ALFAFERONE®(IFN-α)、BAM-002(氧化型麩胱甘肽)、BEROMUN®(他索納明(tasonermin))、BEXXAR®(托西莫單抗(tositumomab))、CAMPATH®(阿侖單抗(alemtuzumab))、CTLA4(細胞毒性淋巴細胞抗原4)、達卡巴嗪、地尼白介素(denileukin)、依帕珠單抗(epratuzumab)、GRANOCYTE®(來格司亭(lenograstim))、香菇多糖(lentinan)、白血球α干擾素、咪喹莫特(imiquimod)、MDX-010(抗CTLA-4)、黑素瘤疫苗、米妥莫單抗(mitumomab)、莫拉司亭(molgramostim)、MYLOTARG™(吉妥珠單抗奧唑米星(gemtuzumab ozogamicin))、NEUPOGEN®(非格司亭(filgrastim))、OncoVAC-CL、OVAREX®(奧戈伏單抗(oregovomab))、潘

妥莫單抗(pemtumomab)(Y-muHMFG1)、PROVENGE®(西普亮塞T(sipuleucel-T))、沙格司亭(sargaramostim)、裂皺菌素(sizofilan)、替西白介素(teceleukin)、THERACYS®(卡介苗(Bacillus Calmette-Guerin))、烏苯美司(ubenimex)、VIRULIZIN®(免疫治療劑，Lorus Pharmaceuticals)、Z-100(丸山之特異物質(Specific Substance of Maruyama，SSM))、WF-10(四氯十氧化物(TCDO))、PROLEUKIN®(阿地白介素(aldesleukin))、ZADAXIN®(胸腺法新(thymalfasin))、ZENAPAX®(達利珠單抗(daclizumab))、ZEVALIN®(90Y替伊莫單抗(90Y-Ibritumomab tiuxetan))及其類似物。

生物反應調節劑為調節活有機體之防禦機制或組織細胞之生物反應(諸如存活、生長或分化)以引導組織細胞具有抗腫瘤活性的藥劑，且包括雲芝多醣(krestin)、香菇多糖、西佐喃(sizofiran)、畢西巴尼(picibanil)、PF-3512676(CpG-8954)、烏苯美司及其類似物。

嘧啶類似物包括阿糖胞苷(ara C或阿拉伯糖苷C)、胞嘧啶阿拉伯糖苷、去氧氟尿苷、FLUDARA®(氟達拉濱(fludarabine))、5-FU(5-氟尿嘧啶)、氮尿苷(floxuridine)、GEMZAR®(吉西他濱(gemcitabine))、TOMUDEX®(雷替曲賽)、TROXATYL™(三乙醯尿苷曲沙他濱(triacetyluridine troxacitabine))及其類似物。

嘌呤類似物包括LANVIS®(硫鳥嘌呤(thioguanine))及PURI-NETHOL®(巰嘌呤)。

抗有絲分裂劑包括巴他布林(batabulin)、埃博黴素D(epothilone D)(KOS-862)、N-(2-((4-羥基苯基)胺基)吡啶-3-基)-4-甲氧基苯磺醯胺、伊沙匹隆(ixabepilone)(BMS 247550)、太平洋紫杉醇(paclitaxel)、TAXOTERE®(多烯紫杉醇(docetaxel))、PNU100940(109881)、帕妥匹隆(patupilone)、XRP-9881(泰索帝(larotaxel))、長春氟寧(vinflunine)、ZK-EPO(合成埃博黴素)及其類似物。

泛素連接酶抑制劑包括MDM2抑制劑(諸如努特林(nutlin))、NEDD8抑制劑(諸如MLN4924)及其類似物。

本發明化合物亦可用作增強放射療法功效之放射增敏劑。放射療法之實例包括外粒子束放射療法、遠隔療法、近接療法及密封型、非密封型放射源放射療法及其類似療法。

另外，式(I)化合物可與其他化學治療劑組合，該等化學治療劑諸如ABRAXANE™(ABI-007)、ABT-100(法尼基轉移酶抑制劑(farnesyl transferase inhibitor))、ADVEXIN®(Ad5CMV-p53疫苗)、ALTOCOR®或MEVACOR®(洛伐他汀(lovastatin))、AMPLIGEN®(poly I:poly C12U，合成核糖核酸)、APTOSYN®(依昔舒林(exisulind))、AREDIA®(帕米膦酸(pamidronic acid))、阿加來濱(arglabin)、L-天冬醯胺酶(L-asparaginase)、阿他美坦(atamestane)(1-甲基-3,17-二酮-雄固-1,4-二烯)、AVAGE®(他紮羅汀(tazarotene))、AVE-8062(康普瑞汀衍生物(combreastatin derivative))、BEC2(米妥莫單抗

(mitumomab))、惡病質素(cachectin)或惡病質(cachexin)(腫瘤壞死因子)、康維辛(canvaxin)(疫苗)、CEAVAC®(癌症疫苗)、CELEUK®(西莫白介素(celmoleukin))、CEPLENE®(組織胺二鹽酸鹽(histamine dihydrochloride))、CERVARIX®(人類乳頭狀瘤病毒疫苗)、CHOP®(C：CYTOXAN®(環磷醯胺)；H：ADRIAMYCIN®(羥基小紅莓(hydroxydoxorubicin))；O：長春新鹼(ONCOVIN®)；P：潑尼松)、CYPAT™(醋酸環妊酮(cyproterone acetate))、康普瑞丁A4P(combrestatin A4P)、DAB(389)EGF(經由His-Ala連接子融合於人類表皮生長因子之白喉毒素(diphtheria toxin)之催化及轉運結構域)或TransMID-107R™(白喉毒素)、達卡巴嗪、放線菌素D、5,6-二甲基二苯并哌喃酮-4-乙酸(DMXAA)、恩尿嘧啶(eniluracil)、EVIZON™(角鯊胺乳酸酯(squalamine lactate))、DIMERICINE®(T4N5脂質體洗劑)、迪斯德莫來(discodermolide)、DX-8951f(甲磺酸依喜替康(exatecan mesylate))、恩紮妥林(enzastaurin)、EPO906(埃博黴素B)、GARDASIL®(四價人類乳頭狀瘤病毒(6、11、16、18型)重組疫苗)、GASTRIMMUNE®、GENASENSE®、GMK(神經結苷脂結合疫苗)、GVAX®(前列腺癌疫苗)、鹵夫酮(halofuginone)、組胺瑞林(histerelin)、羥基脲、伊班膦酸(ibandronic acid)、IGN-101、IL-13-PE38、IL-13-PE38QQR(辛曲德開貝舒托(cintredekin besudotox))、IL-13假單胞菌外毒素、干擾素α、干擾素γ、JUNOVAN™或MEPACT™(米伐木肽

(mifamurtide))、洛那法尼(lonafarnib)、5,10-亞甲基四氫葉酸、米替福新(miltefosine)(十六烷基磷酸膽鹼(hexadecylphosphocholine))、NEOVASTAT®(AE-941)、NEUTREXIN®(葡萄糖醛酸三甲曲沙(trimetrexate glucuronate)、NIPENT®(噴司他汀)、ONCONASE®(核糖核酸酶)、ONCOPHAGE®(黑素瘤疫苗治療)、ONCOVAX®(IL-2疫苗)、ORATHECIN™(魯比替康)、OSIDEM®(基於抗體之細胞藥物)、OVAREX® MAb(鼠類單株抗體)、太平洋紫杉醇、PANDIMEX™(得自人參之包含20(S)原人參二醇(aPPD)及20(S)原人參三醇(aPPT)之糖苷配基皂素)、盤尼圖單抗(panitumumab)、PANVAC®-VF(研究中之癌症疫苗)、培門冬酶(pegaspargase)、PEG干擾素A、苯妥帝爾(phenoxodiol)、丙卡巴肼(procarbazine)、瑞馬司他(rebimastat)、REMOVAB®(卡妥索單抗(catumaxomab))、REVLIMID®(來那度胺(lenalidomide))、RSR13(乙丙昔羅(efaproxiral))、SOMATULINE® LA(蘭瑞肽(lanreotide))、SORIATANE®(阿曲汀(acitretin))、星形孢菌素(staurosporine)(鏈黴菌星狀孢子(Streptomyces staurospores))、塔拉司他(talabostat)(PT100)、TARGRETIN®(貝沙羅汀(bexarotene))、TAXOPREXIN®(DHA-太平洋紫杉醇)、TELCYTA®(堪佛司非米德(canfosfamide)，TLK286)、特米利芬(temilifene)、TEMODAR®(替莫唑胺(temozolomide))、替米利芬(tesmilifene)、沙立度胺(thalidomide)、THERATOPE®(STn-KLH)、賽米他

(thymitaq)(2-胺基-3,4-二氫-6-甲基-4-側氧基-5-(4-吡啶基硫基)喹唑啉二鹽酸鹽)、TNFERADE™(腺病毒載體：含有腫瘤壞死因子α基因之DNA載體)、TRACLEER®或ZAVESCA®(波生坦(bosentan))、維甲酸(瑞汀A(Retin-A))、漢防己鹼(tetrandrine)、TRISENOX®(三氧化二砷)、VIRULIZIN®、伍克蘭(ukrain)(得自白屈菜植物之生物鹼之衍生物)、維他欣(vitaxin)(抗αvβ3抗體)、XCYTRIN®(莫特沙芬釓(motexafin gadolinium))、XINLAY™(阿曲生坦(atrasentan))、XYOTAX™(聚麩胺酸太平洋紫杉醇(paclitaxel poliglumex))、YONDELIS®(曲貝替定(trabectedin))、ZD-6126、ZINECARD®(右雷佐生)、ZOMETA®(唑來膦酸(zolendronic acid))、左柔比星(zorubicin)及其類似物。

資料

使用時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析法來測定式I化合物作為抗細胞凋亡Bcl-2蛋白及Bcl-xL蛋白之結合劑及抑制劑的效用。Tb-抗GST抗體購自Invitrogen(目錄號：PV4216)。

探針合成

除非另作說明，否則所有試劑皆以自供應商獲得之原樣使用。包括二異丙基乙胺(DIEA)、二氯甲烷(DCM)、N-甲基吡咯啶酮(NMP)、六氟磷酸2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲鎓(HBTU)、N-羥基苯并三唑(HOBt)及哌啶之肽合成試劑自Applied Biosystems, Inc.(ABI)(Foster City,

CA)或American Bioanalytical(Natick, MA)獲得。預負載之9-芴基甲氧羰基(Fmoc)胺基酸筒(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、Fmor-Gln(Trt)-OH、Fmoc-Arg(Pbf)-OH、Fmoc-Ser(tBu)-OH、Fmoc-Thr(tBu)-OH、Fmoc-Val-OH、Fmoc-Trp(Boc)-OH、Fmoc-Tyr(tBu)-OH)自ABI或Anaspec(San Jose, CA)獲得。肽合成樹脂(Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂)及Fmoc-Lys(Mtt)-OH自Novabiochem(San Diego, CA)獲得。單一異構體6-羧基螢光素丁二醯亞胺基酯(6-FAM-NHS)自Anaspec獲得。三氟乙酸(TFA)自Oakwood Products(West Columbia, SC)獲得。硫代苯甲醚、苯酚、三異丙基矽烷(TIS)、3,6-二氧雜-1,8-辛二硫醇(DODT)及異丙醇自Aldrich Chemical Co.(Milwaukee, WI)獲得。在Applied Biosystems Voyager DE-PRO MS上記錄基質輔助雷射脫附離子化質譜(MALDI-MS)。在Finnigan SSQ7000(Finnigan Corp., San Jose, CA)上以正離子及負離子模式記錄電噴質譜(ESI-MS)。

固相肽合成(SPPS)之一般程序

在ABI 433A肽合成儀上，使用至多250 μmol之預負載之王氏樹脂(Wang resin)/容器，進行250 μmol規模之Fastmoc™偶合循環來合成肽。含有1 mmol標準Fmoc-胺基酸(除了螢光團之連接位置)之預負載筒用於傳導性反饋監

測，其中將1 mmol Fmoc-Lys(Mtt)-OH置放於筒中。藉由在標準偶合條件下於筒中使用1 mmol乙酸來達成N末端乙醯化。

自離胺酸移除4-甲基三苯甲基(Mtt)

用二氯甲烷洗滌合成儀之樹脂三次，且保持濕潤。使150 mL 95:4:1之二氯甲烷：三異丙基矽烷：三氟乙酸經30分鐘流經樹脂床。混合物變為深黃色，接著褪成淺黃色。使100 mL DMF經15分鐘流經該床。接著用DMF洗滌樹脂三次，且過濾。茚三酮測試展示一級胺之強信號。

用6-羧基螢光素-NHS(6-FAM-NHS)標記樹脂

用含2當量6-FAM-NHS之1% DIEA/DMF處理樹脂，且在環境溫度下攪拌或震盪隔夜。完成時，排乾樹脂，用DMF洗滌三次，用1% DCM及1%甲醇洗滌三次，且乾燥，得到茚三酮測試呈陰性之橙色樹脂。

結合樹脂之肽裂解及脫除保護基之一般程序

藉由在由80% TFA、5%水、5%硫代苯甲醚、5%苯酚、2.5% TIS及2.5% EDT組成之裂解混合液(每0.1 g樹脂1 mL)中於環境溫度下震盪3小時，自樹脂裂解肽。藉由過濾且用TFA沖洗兩次來移除樹脂。自濾液中蒸發出TFA，且用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)使產物沈澱，藉由離心來回收，用乙醚(每0.1 g樹脂10 mL)洗滌兩次，且乾燥，得到粗肽。

肽純化之一般程序

在執行Unipoint®分析軟體之Gilson製備型HPLC系統

(Gilson, Inc., Middleton, WI)上，在含有2個填充有100 Å微孔尺寸之Delta-Pak™ C18 15 μm粒子之25×100 mm區段徑向壓縮管柱上，用下文所列之梯度方法之一溶離來純化粗肽。每次注射純化一至兩毫升粗肽溶液(於90% DMSO/水中10 mg/mL)。彙集各次操作所產生之含產物之峰且凍乾。所有製備型操作皆以20毫升/分鐘進行，溶離劑為緩衝液A:0.1% TFA-水以及緩衝液B:乙腈。

分析型HPLC之一般程序

在具有二極體陣列偵測器及Hewlett-Packard 1046A螢光偵測器且執行HPLC 3D ChemStation軟體版本A.03.04之Hewlett-Packard 1200系列系統(Hewlett-Packard. Palo Alto, CA)上，在填充有120 Å微孔尺寸之ODS-AQ 5 μm粒子之4.6×250 mm YMC管柱上，在起始條件下預平衡7分鐘後，用下文所列之梯度方法之一溶離來進行分析型HPLC。溶離劑為緩衝液A:0.1% TFA-水以及緩衝液B:乙腈。所有梯度之流速為1毫升/分鐘。

F-Bak：肽探針：乙醯基-(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK

(6-FAM)-(SEQ ID NO: 2)INR-NH_2

使用一般肽合成程序擴展Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂，得到經保護之結合樹脂之肽(1.020 g)。如上文所述，移除Mtt基團，經6-FAM-NHS標記，且裂解並脫除保護基，得到呈橙色固體狀之粗產物(0.37 g)。藉由RP-HPLC純化此產物。藉由分析型RP-HPLC來測試跨越主峰之溶離份，且分離純溶離份並凍乾，其中主峰提供呈黃色固體狀之標題

化合物(0.0802 g)；MALDI-MS m/z=2137.1 [$(M+H)^+$]。

肽探針F-Bak：乙醯基--(SEQ ID NO: 1)GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)-(SEQ ID NO:2)INR-NH_2之替代合成

在Applied Biosystems 433A自動肽合成儀上，在0.25 mmol Fmoc-Rink醯胺MBHA樹脂(Novabiochem)上，使用預負載之1 mmol胺基酸筒(除了螢光素(6-FAM)標記之離胺酸)，進行Fastmoc™偶合循環來組裝經保護之肽，其中稱取1 mmol Fmoc-Lys(4-甲基三苯甲基)放入筒中。藉由如上文所述，將1 mmol乙酸放入筒中且偶合以將N端乙醯基併入。藉由使95:4:1 DCM:TIS:TFA(v/v/v)溶液經15分鐘流經樹脂，接著用二甲基甲醯胺流淬滅來選擇性移除4-甲基三苯甲基。使單一異構體6-羧基螢光素-NHS與離胺酸側鏈在1% DIEA之DMF溶液中反應，且藉由茚三酮測試確定反應完成。自樹脂裂解肽，且藉由用80:5:5:5:2.5:2.5 TFA：水：苯酚：硫代苯甲醚：三異丙基矽烷：3,6-二氧雜-1,8-辛二硫醇(v/v/v/v/v/v)處理來脫除側鏈之保護基，且藉由用乙醚使粗肽沈澱來回收粗肽。藉由逆相高效液相層析來純化粗肽，且藉由分析型逆相高效液相層析及質輔助雷射脫附離子化質譜分析來確定其純度及身分(m/z=2137.1 ($(M+H)^+$))。

時差式螢光共振能量轉移(TR-FRET)分析法

以50 μM(2×起始濃度；10% DMSO)開始，用二甲亞碸(DMSO)連續稀釋代表化合物，且10 μL轉移至384孔板中。接著10 μL蛋白質/探針/抗體混合物以表1中所列之最

終濃度添加至各孔中。

表1.用於TR-FRET分析法之蛋白質、探針及抗體

蛋白質	探針	蛋白質 (nM)	探針 (nM)	抗體	抗體 (nM)
GST-Bcl-2	F-Bak (SEQ ID NO. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID NO. 2) INR-醯胺)	1	100	Tb-抗GST	1
GST-Bcl-X_L	F-Bak (SEQ. ID. No. 1) (GQVGRQLAIIGDK(6-FAM) (SEQ ID No.2)INR-醯胺)	1	100	Tb-抗GST	1

6-FAM=6-羧基螢光素；Tb=鋱；GST=麩胱甘肽S-轉移酶

接著在震盪器上混合樣品1分鐘且在室溫下再培育3小時。對於各分析法，在各分析板上包括探針/抗體及蛋白質/探針/抗體分別作為陰性對照及陽性對照。在Envision(Perkin Elmer)上，使用340/35 nm激發濾光片及520/525 nm(F-Bak肽)及495/510 nm(Tb標記之抗組胺酸抗體)發射濾光片量測螢光。

本發明化合物及ABT-737之抑制常數(K_i)及各者之結合選擇性比(Bcl-X_L K_i:Bcl-2 K_i)展示於下表2中。抑制常數(K_i)為酶-抑制劑複合物或蛋白質/小分子複合物之解離常數，其中該小分子抑制一種蛋白質與另一種蛋白質或肽之結合。若化合物之K_i表示為「>」(大於)某一數值，則意謂結合親和力值(例如對於Bcl-X_L)大於所用分析法之偵測極限。若化合物之結合選擇性比表示為「>」(大於)某一數值，則意謂特定化合物對Bcl-2優先於Bcl-X_L之選擇性至少與所示數值一樣。若化合物之K_i表示為「<」(小於)某一數

值，則意謂結合親和力值(例如對於Bcl-X_L)小於所用分析法之偵測極限。

抑制常數(K_i)係使用王氏方程式(Wang's equation)(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)來測定。

表2. TR-FRET結合親和力

實例	Bcl-2 K_i，(μM)	Bcl-X_L K_i (μM)	結合選擇性比 (Bcl-X_L K_i/Bcl-2 K_i)
ABT-737	0.000088	0.00008	0.9
1	0.006773	0.57833	85.4
18	0.000238	0.008131	34.2
19	0.000847	0.020027	23.6
20	0.002365	0.077593	32.8
21	0.005428	0.19038	35.1
22	0.006218	0.1253	20.2
23	0.006639	0.16782	25.3
24	0.000194	>0.66	>3402.1
25	0.00005	0.20519	4103.8
26	0.00014	>0.66	>4714.3
28	0.033705	>0.66	>19.6
29	0.011911	>0.66	>55.4
30	0.10292	>0.66	>6.4
31	0.036614	>0.66	>18.0
32	0.061123	>0.66	>10.8
33	0.006684	0.33339	49.9
34	0.001986	0.088007	44.3
36	0.000796	0.008995	11.3
37	0.000464	0.044422	95.7
40	0.000534	>0.66	>1236.0

42	0.000048	0.003841	80
45	0.000828	>0.66	>797.1
46	0.000159	0.018958	119.2
47	0.00663	0.10428	15.7
50	0.000471	0.090073	191.2
51	0.000252	0.015646	62.1
52	0.000239	0.079805	333.9
53	0.000081	0.004845	59.8
54	0.000757	0.082015	108.3
55	0.000196	0.02488	126.9
56	0.000268	0.012924	48.2
57	0.000068	0.004674	68.7
58	0.001085	0.28807	265.5
59	0.000672	1.255	1867.6
60	0.01893	>0.66	>34.9
61	0.05221	>0.66	>12.6
62	0.003516	0.5711	162.4
64	0.000523	0.040334	77.1
65	0.004558	0.021805	4.8
67	0.28867	>0.66	>2.3
68	0.001227	0.013969	11.4
69	0.001245	0.092074	74
70	0.001192	0.074407	62.4
71	0.006233	>0.66	>105.9
72	0.003022	0.052359	17.3
73	0.001697	0.016885	9.9
74	0.00002	0.025249	1262.5
75	0.000125	0.10653	852.2
76	0.000051	0.003288	64.5
78	0.11251	>0.66	>5.9
79	0.00205	0.0972	47.4
85	0.000236	0.011521	48.8
86	0.000212	0.010522	49.6
87	0.000762	0.40679	533.8

88	0.000069	0.004642	67.3
89	0.000129	0.007453	57.8
90	0.002134	0.28384	133
91	0.000193	0.010191	52.8
92	0.004375	0.34857	79.7
93	0.000231	0.013861	60
94	0.00007	0.002317	33.1
95	0.00006	0.015699	261.7
96	0.000047	0.008781	186.8
97	0.000027	0.002611	96.7
98	0.000013	>0.66	>50769.2
99	0.00004	0.00553	138.3
100	0.000116	0.008288	71.4
101	0.000092	0.011152	121.2
102	0.000035	0.002242	64.1
103	0.000056	0.11738	2096.1
104	0.000077	0.049106	637.7
105	0.00008	0.005016	62.7
107	0.002087	0.13041	62.5
108	0.002342	0.059639	25.5
109	0.000161	>0.66	>4099.4
114	0.000096	0.014325	149.2
115	0.000176	0.027527	156.4
116	0.000036	0.008305	230.7
117	0.002299	>0.66	>287.1
118	0.000769	>0.66	>858.3
119	0.000622	0.23029	370.2
120	0.000443	0.099593	224.8
121	0.000001	0.000388	388
122	0.000058	0.012144	209.4
123	0.000015	0.001372	91.5
124	0.000335	0.073725	220.1
125	0.000003	0.011637	3879
126	0.000012	0.1629	13575

127	0.000459	>0.66	>1437.9
128	0.000051	0.363	7117.6
129	0.000056	>0.66	>11785.7
130	0.00014	>0.66	>4714.3
131	0.000106	0.24297	2292.2
132	0.000553	0.31529	570.1
133	0.000009	0.000281	31.2
134	0.000052	0.01805	347.1
135	0.000008	0.006239	779.9
136	0.000259	0.061863	238.9
137	0.000305	0.015977	52.4
138	0.000009	0.005174	574.9
139	0.000101	0.010416	103.1
140	0.004726	>0.66	>139.7
141	0.000673	0.028642	42.6
142	0.003664	0.10184	27.8
143	0.002232	0.075383	33.8
144	0.053902	>0.66	>12.2
145	0.00003	0.012029	401
146	0.044184	>0.66	>14.9
147	0.000514	>0.66	>1284.0
148	0.00289	>0.66	>228.4
149	0.000265	>0.66	>2490.6
150	0.000014	0.009338	667
151	0.000162	>0.66	>4074.1
152	0.000026	0.000412	15.8
153	0.000265	0.093006	351
154	0.000133	0.005375	40.4
155	0.000484	0.037667	77.8
156	0.000116	0.006155	53.1
157	0.004454	>0.66	>148.2
158	0.06478	>0.66	>10.2
161	0.00171	>0.66	>386.0
162	0.001348	0.16692	123.8

163	0.005616	>0.66	>117.5
164	0.000963	0.13795	143.3
165	0.000823	0.036585	44.5
166	0.000459	0.00327	7.1
169	0.00097	0.088637	91.4
170	0.000126	0.003802	30.2
171	0.002942	0.052053	17.7
172	0.002048	0.06569	32.1
173	0.000108	0.022102	204.6
174	0.000105	0.062087	591.3
175	0.0001	>0.660	>6600
176	0.00018	0.032	177.8
177	0.000165	0.132	799.7
178	0.000226	>0.660	>2915.8
179	0.000181	>0.660	>3642.4
180	0.000192	>0.660	>3438.6
181	0.000291	>0.660	>2271.9
182	0.000087	>0.660	>7595.8
183	0.000039	0.009428	240.5
184	0.000281	>0.660	>2345.3
185	0.000228	0.082582	361.5
186	0.00001	0.011199	1069.2
187	0.000329	>0.660	>2003.9
188	0.000102	0.11529	1135.4
189	0.000144	0.051724	358.6
190	0.000512	0.097064	189.6
191	0.000073	0.009162	125.2
194	0.000151	0.032029	212.4
195	0.000039	0.00671	170.2
196	0.000032	>0.660	>20552.4
197	0.000025	0.004837	193
198	0.003966	>0.660	>166.4
199	0.000014	0.005231	369.8
200	0.0001	>0.660	>6588.8

201	0.000125	0.024585	196.6
202	0.000052	0.005073	97.1
203	0.000031	0.004305	139.5
204	0.000145	0.042341	291.3
205	0.000005	0.003573	658.6
206	0.000083	>0.660	>7916.4
207	0.000218	>0.660	>3021.3
208	0.000589	>0.660	>1120.6
209	0.000267	>0.660	>2476.0
210	0.000624	>0.660	>1057.6
211	0.000009	0.005612	651.1
212	0.000737	>0.660	>895.1
213	< 0.00001	>0.660	>66000
214	0.000082	0.064044	776.6
215	0.000503	0.060768	120.8
216	0.000615	>0.660	>1073.2
217	0.000262	0.044761	171.1
218	0.000131	0.096873	738.2
219	0.000236	0.029861	126.8
220	0.000192	0.031387	163.7
221	0.000057	0.1701	3005.2
222	0.000107	0.13661	1275.3
223	0.000169	0.097266	574.1
224	<0.00001	0.000999	>99.9
225	0.00001	0.003482	>348.2
226	0.000017	0.009928	577.7
227	0.006831	>0.660	>96.6
228	0.004669	>0.660	>141.4
229	0.049413	>0.660	>13.4
230	0.008819	>0.660	>74.8
231	0.000918	>0.660	>718.8
232	0.00046	0.19749	429.1
233	0.000243	>0.660	>2714.3
234	0.000369	0.024503	66.3

235	0.000252	0.058196	231.4
236	0.000369	>0.660	>1787.6
237	0.000401	0.268	668.3
238	0.00043	>0.660	>1534.3
239	0.000252	0.10842	430.9
240	0.00083	>0.660	>795.4
241	0.006091	>0.660	>108.3
242	0.001796	>0.660	>367.6
243	0.00028	>0.660	>2357.6
244	0.00016	>0.660	>4136.9
245	0.001617	>0.660	>408.2
246	0.000783	0.38418	490.9
247	0.000188	0.027265	145.3
248	0.000013	0.15503	12079.6
249	0.00009	>0.660	>7302.0
250	0.000266	0.21547	811
251	0.000328	0.47166	1438.5
252	0.000077	>0.660	>8570.3
253	0.000142	>0.660	>4663.3
254	0.000126	0.053315	421.7
255	0.007834	>0.660	>84.2
256	0.00012	>0.660	>5519.8
257	0.000171	0.017126	100.2
258	0.000048	0.004085	86
259	0.001995	>0.660	>330.9
260	0.001087	>0.660	>607.2
261	0.000088	>0.660	>7530.1
262	0.003001	>0.660	219.9
263	0.000316	>0.660	>2090.0
264	0.000235	>0.660	>2808.4
265	0.001698	>0.660	>388.8
266	0.000183	>0.660	>3607.7
267	0.000454	>0.660	>1453.3
268	0.000092	0.14465	1563.9

269	nd	nd	nd
270	0.003314	>0.660	>199.1
271	0.006156	>0.660	>107.2
272	0.000011	>0.660	>58011.8
273	0.000076	0.18104	2396.1
274	0.000135	0.032908	244.6
275	0.000097	>0.660	>6832.4
276	0.000144	0.38147	2650.8
277	0.029684	>0.660	>22.2
278	0.00071	>0.660	>929.4
279	0.000095	>0.660	>6923.2
280	0.000178	0.19477	1097.2
281	0.000076	0.11925	1558.9
282	0.000164	0.56153	3434.4
283	0.047464	>0.660	>13.9
284	0.001552	>0.660	>425.2
285	0.006994	>0.660	>94.4
286	0.000567	>0.660	>1165.0
287	nd	nd	nd
288	0.000177	>0.660	>3730.9
289	0.000112	>0.660	>5917.7
290	0.000365	>0.660	>1808.5
291	0.00056	>0.660	>1179.1
292	0.000598	>0.660	>1104.2
293	0.000516	0.2604	505.1
294	0.000258	0.065126	252
295	0.000183	0.10971	599.4
296	0.000651	>0.660	>1014.4
297	0.000128	0.28281	2209.5
298	0.000315	0.44593	1415.7
299	0.000425	0.24551	577.7
300	nd	>0.660	nd
301	0.000291	>0.660	>2268.0
302	0.000504	>0.660	>1309.5

303	0.00148	>0.660	>445.9
304	0.000678	>0.660	>973.5
305	0.003684	>0.660	>179.2
306	0.000077	0.047895	622
307	0.003727	>0.660	>177.1
308	0.057376	>0.660	>11.5
309	0.004417	>0.660	>149.4
310	0.000049	>0.660	>13469.4
311	0.00026	>0.660	>2538.5
312	0.00034	>0.660	>1941.2
313	0.000044	0.066	1500
314	0.003066	>0.660	>215.3
315	0.003461	>0.660	>190.7
316	0.000149	0.079528	533.7
317	0.002798	>0.660	>235.9
318	0.001468	0.15067	102.6
319	0.000413	0.20791	503.4
320	0.001243	0.12873	103.6
321	0.000689	>0.660	>957.9
322	0.000184	>0.660	>3591.4
323	0.000949	>0.660	>695.2
324	0.001481	>0.660	>445.7
325	0.002331	>0.660	>283.1
326	0.000116	>0.660	>5708.8
327	0.000031	0.095575	3035.4
328	0.001859	>0.660	>355.0
329	0.000285	>0.660	>2319.5
330	0.074915	>0.660	>8.8
331	0.008266	>0.660	>79.8
332	0.012582	>0.660	>52.5
333	0.000089	>0.660	>7415.7
334	0.000179	>0.660	>3697.5
335	0.000438	>0.660	>1508.2
336	0.000105	0.24152	2301.3

337	0.000535	>0.660	>1233.3
338	0.000403	>0.660	>1637.7
339	0.014136	>0.660	>46.7
340	0.007593	>0.660	>86.9
341	0.012998	>0.660	>50.8
342	0.025752	>0.660	>25.6
343	0.000576	>0.660	>1145.9
344	0.000284	0.44708	1576.9
345	0.001146	>0.660	>575.9
346	0.000018	0.20364	11405.2
347	0.000243	0.30556	1256.7
348	0.000302	0.029266	97.1
349	0.000467	0.024235	51.9
350	0.00597	>0.660	>110.6
351	0.001576	>0.660	>418.7
352	0.006825	>0.660	>96.7
353	0.000292	>0.660	>2260.0
354	0.000036	0.00541	148.8
355	0.00012	>0.660	>5489.5
356	0.005015	>0.660	>131.6
357	0.001336	>0.660	>493.9
358	0.005417	>0.660	>121.8
359	0.013481	>0.660	>49.0
360	0.000228	0.14423	633.9
361	0.007128	>0.660	>92.6
362	0.000082	0.28999	3548.2
363	0.00018	>0.660	>3670.5
364	0.000006	0.07596	12197.3
365	0.001077	>0.660	>612.9
366	0.005457	>0.660	>121.0
367	0.004608	>0.660	>143.2
368	>1.195	>0.660	nd
369	0.8382	>0.660	>0.8
370	0.000904	>0.660	>729.9

371	0.008376	>0.660	>78.8
372	>1.195	>0.660	nd
374	0.002266	>0.660	>291.2
375	0.011254	>0.660	>58.6
376	0.022405	>0.660	>29.5
377	0.00014	0.32457	2317.4
378	0.063003	>0.660	>10.5
379	0.25595	>0.660	>2.6
380	0.000083	0.17491	2107.3
381	0.000054	0.024207	448.3
382	0.00115	>0.660	>573.9
383	0.00217	>0.660	>304.1
384	0.000076	>0.660	>8684.2
385	0.000062	0.12998	2096.5
386	0.000239	0.11818	494.5
387	0.000162	0.27983	1723.4
388	0.000188	0.034845	185.1
389	0.000098	0.067181	685.5
390	0.000341	0.11581	339.6
391	0.00354	>0.660	>186.4
392	0.00038	0.121691	320.2
393	0.000083	0.0921	1109.6
394	0.002507	> 660	> 263262.9
395	0.000798	0.018843	23.6
396	0.11567	> 660	>5705.9
397	0.022972	> 660	>28730.6
398	0.001233	0.083449	67.7
399	0.002923	> 660	> 225764.5
400	< 0.00001	0.036438	> 3643.8
401	< 0.00001	0.001621	> 162.1
402	0.00003	0.004152	137.4
403	0.000003	0.024340	8250.6
404	0.000012	0.030268	2423.5
405	0.000040	0.055325	1394.8

406	0.000035	0.044553	1263.8
407	0.000015	0.074556	4930.6
408	0.000002	0.028131	13701.7
409	< 0.000010	0.017485	1748.5
410	0.000055	0.101630	1838.6
411	0.000003	0.007453	2352.3
412	0.000021	0.135210	6545.5
413	0.000120	0.096802	803.8
414	0.000007	0.095640	13930.5
415	0.000002	0.026900	17326.9
416	0.000023	0.059112	2569.0
417	0.000046	0.003986	87.1
418	0.000004	0.001566	404.7
419	0.000197	0.211240	1070.8
420	0.000063	0.072108	1153.3
421	0.000026	0.054039	2089.5
422	0.000071	0.289500	4073.4
423	< 0.000010	0.007566	756.6
424	< 0.000010	0.007825	782.5
425	0.000003	0.003995	1282.2
426	0.000007	0.004311	604.2
427	0.000002	0.085636	34408.6
428	0.000003	0.015643	5832.2
429	< 0.000010	0.001407	140.7
430	< 0.000010	0.000998	99.8
431	< 0.000010	0.006774	677.4
432	0.000023	0.009298	408.8
433	< 0.000010	0.002286	228.55
434	0.000052	0.075474	1459.4
435	0.000017	0.032896	1935.1
436	0.000011	0.006500	590.9
437	< 0.000010	0.000514	51.4
438	< 0.000010	0.000345	34.5
439	< 0.000010	0.014968	1496.8

440	< 0.000010	0.045491	4549.1
441	< 0.000010	0.024219	2421.9
442	< 0.000010	0.033589	3358.9
443	< 0.000010	0.019357	1935.7
444	0.000112	0.081494	727.6
445	0.000028	0.013557	484.2
446	0.000038	0.019318	508.4
447	0.000028	0.065838	2373.1
448	0.000005	0.014610	3119.3
449	0.000240	0.017841	74.4
450	0.000299	0.032065	107.3
451	< 0.000010	0.003599	359.9
452	< 0.000010	0.006004	600.4
453	< 0.000010	0.003630	363.0
454	0.000026	0.018906	735.2
455	0.000004	0.000619	139.4
456	< 0.000010	0.000540	54.0
457	0.000045	0.330930	7413.6
458	< 0.000010	0.002372	237.2
459	< 0.000010	0.005416	541.6
460	0.000049	0.028982	586.5
461	0.000093	0.003650	39.4
462	0.000026	0.018425	710.8
463	0.000007	0.043884	6042.9
464	0.000081	0.521110	6431.8
465	0.000025	0.037216	1472.4
467	0.000080	0.13291	1653.0
473	0.079276	0.19124	2.4
474	0.0081	nd	nd
475	nd	nd	nd
476	nd	nd	nd
477	0.0085	nd	nd
478	nd	nd	nd
479	nd	nd	nd

480	nd	nd	nd
481	nd	nd	nd
482	0.000064	0.349890	5442.9
483	< 0.000010	0.005630	>563.0
484	< 0.000010	0.034339	>3433.9
485	0.000167	0.054207	324.0
486	0.000328	0.025460	77.6
487	0.000033	0.075419	2287.2
488	< 0.000010	0.023459	>2345.9
490	0.001144	0.106070	92.7
491	0.000017	0.077183	4600.5
492	< 0.000010	0.045096	>4509.6
493	< 0.000010	0.041883	>4188.3
494	< 0.000010	0.015566	>1556.6
496	0.000078	0.043348	558.9
497	0.000082	0.124230	1517.4
498	< 0.000010	0.124910	>12491.0
499	< 0.000010	0.104150	>10415.0
500	< 0.000010	0.147340	>14734.0
501	0.000027	0.162530	6025.7
502	0.000025	0.144860	5754.1
503	0.000062	0.146640	2356.5
504	< 0.000010	0.005499	>549.9
505	< 0.000010	0.004861	>486.1
506	< 0.000010	0.004457	>445.7
507	< 0.000010	0.033347	>3334.7
508	< 0.000010	0.043152	>4315.2
509	0.006300	0.229180	36.4
510	0.000674	0.173870	257.8
511	< 0.000010	0.021592	>2159.2
512	< 0.000010	0.017338	>1733.8
513	< 0.000010	0.006462	>646.2
514	< 0.000010	0.010413	>1041.3
515	< 0.000010	0.139940	>13994.0

516	< 0.000010	0.004823	>482.3
517	< 0.000010	0.006077	>607.7
518	< 0.000010	0.002546	>254.6
519	0.000012	0.310940	25935.4
520	< 0.000010	0.015378	>1537.8
521	< 0.000010	0.004669	>466.9
522	< 0.000010	0.002079	>207.9
523	< 0.000010	0.049444	>4944.4
524	< 0.000010	0.022184	>2218.4
525	< 0.000010	0.018984	>1898.4
526	< 0.000010	0.004679	>467.9
527	< 0.000010	0.004219	>421.9
528	< 0.000010	0.003669	>366.9
529	< 0.000010	0.008284	>828.4
530	< 0.000010	0.076660	>7666.0
531	< 0.000010	0.012578	>1257.8
532	< 0.000010	0.009812	>981.2
533	< 0.000010	0.010443	>1044.3
534	< 0.000010	0.046039	>4603.9
535	< 0.000010	0.002505	>250.5
536	0.000025	0.022152	886.1
538	< 0.000010	0.008001	>800.1
539	< 0.000010	0.040843	>4084.3
540	< 0.000010	0.001247	>124.7
541	< 0.000010	0.001382	>138.2
542	0.000023	0.124230	5359.8
543	< 0.000010	0.150470	>15047.0
544	< 0.000010	0.067003	>6700.3
545	< 0.000010	0.003566	>356.6
546	< 0.000010	0.006699	>669.9
547	0.000015	0.062949	4287.5
548	0.000014	0.028544	2111.7
549	< 0.000010	0.014820	>1482.0
550	0.000016	0.027218	1738.4

551	< 0.000010	0.016246	>1624.6
552	< 0.000010	0.010447	>1044.7
553	< 0.000010	0.013383	>1338.3
554	0.000034	0.057243	1674.6
555	< 0.000010	0.006298	>629.8
556	0.000034	0.091831	2730.2
557	0.000069	0.013166	189.8
538	0.000064	0.349890	5442.9
539	< 0.000010	0.005630	>563.0
540	< 0.000010	0.034339	>3433.9
541	0.000167	0.054207	324.0
542	0.000328	0.025460	77.6
543	0.000033	0.075419	2287.2
544	< 0.000010	0.023459	>2345.9
545	0.0001749	0.13811	789.7
546	0.001144	0.106070	92.7
547	0.000017	0.077183	4600.5
548	< 0.000010	0.045096	>4509.6
549	< 0.000010	0.041883	>4188.3
550	< 0.000010	0.015566	>1556.6
551	0.000078	0.043348	558.9
552	0.000082	0.124230	1517.4
553	< 0.000010	0.124910	>12491.0
554	< 0.000010	0.104150	>10415.0
555	< 0.000010	0.147340	>14734.0
556	0.000027	0.162530	6025.7
557	0.000025	0.144860	5754.1
558	nd	nd	nd

nd=未測出

表2展示式I化合物功能上抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之效用。亦令人驚奇地表明此等化合物對抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白之親和力相對較小，由此產生在>2至> 250,000之範圍內

之高結合選擇性比(Bcl-xL K_i/Bcl-2 K_i)。如表2中ABT-737所例示，對Bcl-2蛋白之此選擇性顯著大於先前PCT US 2004/36770及PCT US 2004/367911中所示之化合物。

對於一些化合物(例如192及193)而言，在FRET分析法之實驗描述中，在上述條件下，該分析法未偵測出對Bcl-2或Bcl-XL之任何活性。如熟習此項技術者所瞭解，分析法中偵測之上限及下限受分析條件影響，且特定針對FRET分析法而言，受所用探針的濃度影響。因為在所用分析形式中由實例192及實例193表示之化合物展示大於偵測極限之K_i值，所以表明其對Bcl-2及Bcl-XL之親和力小於分析法偵測之上限。然而，其還可對一種或兩種蛋白質具有親和力，且本發明者預期其亦對Bcl-2具有選擇性。

血小板細胞生存力分析法

在37℃下將富含血小板之血漿(PRP)(根據習知技術內部製備)用各種濃度之ABT-737(4-(4-((4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-((4-(((1R)-3-(二甲胺基)-1-((苯硫基)甲基)丙基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)苯甲醯胺)或本發明化合物培育5小時。培育之後，使血小板平衡至室溫歷時20分鐘，接著添加相等體積之Cell Titer Glo試劑(Promega Corporation)。混合樣品2分鐘，接著再在室溫下平衡10分鐘。使用LJL分析員板讀取器測定由樣品產生之發光。IC_{50}值為抑制細胞生存力50%所需之化合物之濃度。

FL5.12/Bcl-2細胞生存力分析法

FL5.12為IL-3依賴性前淋巴細胞性鼠細胞株，其在由於

上調促凋亡Bcl-2蛋白(諸如Bim及Puma)所引起之IL-3中斷下經歷細胞凋亡。抗細胞凋亡Bcl-2蛋白(FL5.12/Bcl-2)之穩定過度表現防止歸因於Bim及Puma螯合之IL-3中斷所引發之細胞凋亡。[參看Harada等人，*PNAS* **101**, 15313 (2004)；Certo等人，*Cancer Cell* **9**, 351 (2006)。] 化合物在IL-3中斷下殺死FL5.12/Bcl-2細胞之能力為化合物抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白功能之能力的直接量度。

將過度表現穩定轉染物之野生型FL5.12/Bcl-2於補充有2 mM L-麩胺醯胺、10% FBS、1 mM丙酮酸鈉、2 mM HEPES、1%青黴素/鏈黴素(Invitrogen)、57 μM β-ME及10% WEHI-3B條件培養基(IL-3來源)之RPMI-1640中培養且維持於37℃及5% CO_2下。用1×PBS洗滌每毫升1×10^6個細胞，且再懸浮於未補充10% WEHI-3B之培養基中48小時，之後進行細胞毒性分析法。接著在各種濃度之所示化合物存在下，再處理細胞24小時。根據製造商之建議，藉由CellTitre Glo分析法(Promega Corp.)評估細胞生存力。

使用GraphPad Prism 4.0進行數據分析，且結果展示於下表3中。

表3.細胞活性

	FL5.12/Bcl-2	犬血小板	選擇性比
	EC_{50}(μM)	EC_{50} (μM)	(血小板EC_{50}/ FL5.12/Bcl-2 EC_{50})
ABT-737	0.025	0.282	11
18	0.123	29.69	241
21	1.01	>50	>49
22	0.825	>50	>61

23	1.44	>50	>35
24	0.055	>50	>906
25	0.049	>50	>1020
26	0.035	>50	>1429
40	0.165	>50	>303
45	0.139	>50	>360
46	0.041	30	725
52	0.016	>50	>3164
53	0.011	18.325	1697
54	0.064	>50	>785
55	0.022	36	1614
56	0.049	27	554
57	0.016	16.8	1077
68	0.044	>50	>1144
69	0.075	>50	>666
70	0.111	>50	>450
71	0.46	>50	>107
72	0.154	>50	>325
73	0.14	23.22	166
74	0.008	16.71	1989
75	0.022	17.73	821
76	0.039	8.66	221
86	0.074	36.27	489
88	0.032	19.87	613
89	0.065	31.95	495
94	0.04	23.85	590
96	0.011	22.27	2043
97	0.013	14.1	1052
98	0.004	17.94	4849
99	0.009	21.72	2440
100	0.015	31.25	2029
102	0.02	20.21	996
103	0.014	31.35	2305
104	0.021	>50	>2392

105	0.013	30.31	2262
106	0.009	15.24	1657
109	0.036	>50	>1404
120	0.319	>50	>157
121	0.038	0.309	8
122	0.04	>50	>1259
123	0.087	2.81	32
125	0.01	44.83	4719
126	0.031	>50	>1618
128	0.025	>50	>2000
129	0.021	>50	>2415
130	0.197	>50	>254
131	0.031	>50	>1597
132	0.042	>50	>1196
133	0.02	0.095	5
134	0.048	4.72	98
135	0.042	4.55	108
136	0.19	>50	>263
137	0.281	>50	>178
138	0.029	17.75	616
139	0.046	38.5	841
140	2.13	>50	>23
141	0.076	>50	>661
142	0.27	>50	>185
143	0.199	>50	>251
144	0.046	40.02	864
145	0.004	3.21	730
146	0.152	21.97	145
147	0.009	17.62	1895
148	0.071	19.77	278
149	0.013	16.74	1298
150	0.006	2.9	509
151	0.049	31.4	642
152	0.009	2.66	283

154	0.085	29	343
155	0.421	>50	>119
166	0.153	>50	>327
170	0.015	7.35	507
171	0.276	>50	>181
172	0.194	>50	>257
173	0.011	>50	>4587
174	0.011	19.5	1857
175	0.0062	nd	nd
176	0.0585	nd	nd
177	0.01966	nd	nd
178	0.0186	nd	nd
179	0.02346	nd	nd
180	0.02047	nd	nd
181	0.03353	nd	nd
182	0.01242	nd	nd
183	0.03077	nd	nd
184	0.02698	nd	nd
185	0.06335	nd	nd
186	0.02036	nd	nd
187	0.34128	nd	nd
188	0.02466	nd	nd
189	0.01489	nd	nd
190	0.02421	nd	nd
191	0.01172	nd	nd
192	> 0.5	nd	nd
193	> 0.5	nd	nd
194	0.02697	nd	nd
195	0.01124	nd	nd
196	0.01236	nd	nd
197	0.00618	nd	nd
198	nd	nd	nd
199	0.02854	nd	nd
200	0.00629	nd	nd

201	0.0174	nd	nd
202	0.01383	nd	nd
203	0.0223	nd	nd
204	0.02738	nd	nd
205	0.03753	nd	nd
206	0.00501	nd	nd
207	0.1199	nd	nd
208	0.26403	nd	nd
209	0.13896	nd	nd
210	0.25691	nd	nd
211	0.01713	nd	nd
212	> 0.5	nd	nd
213	0.43216	nd	nd
214	0.01569	nd	nd
215	0.11576	nd	nd
216	0.03985	nd	nd
217	0.02083	nd	nd
218	0.033	nd	nd
219	0.02296	nd	nd
220	0.02403	nd	nd
221	0.14872	nd	nd
222	0.02366	nd	nd
223	0.03713	nd	nd
224	0.02116	nd	nd
225	0.02989	nd	nd
226	0.02301	nd	nd
227	> 0.5	nd	nd
228	> 0.5	nd	nd
229	> 0.5	nd	nd
230	0.17755	nd	nd
231	0.0509	nd	nd
232	0.01228	nd	nd
233	nd	nd	nd
234	nd	nd	nd

235	nd	nd	nd
236	nd	nd	nd
237	nd	nd	nd
238	0.05896	nd	nd
239	0.01764	nd	nd
240	0.20943	nd	nd
241	nd	nd	nd
242	0.16457	nd	nd
243	0.028	nd	nd
244	0.02025	nd	nd
245	0.07244	nd	nd
246	0.048	nd	nd
247	0.01607	nd	nd
248	0.04981	nd	nd
249	0.0412	nd	nd
250	0.07951	nd	nd
251	0.07812	nd	nd
252	0.00662	nd	nd
253	0.00758	nd	nd
254	0.01693	nd	nd
255	> 0.5	nd	nd
256	0.00889	nd	nd
257	0.00934	nd	nd
258	0.00911	nd	nd
259	> 0.5	nd	nd
260	0.05944	nd	nd
261	0.01701	nd	nd
262	0.17622	nd	nd
263	0.02835	nd	nd
264	0.02571	nd	nd
265	0.24417	nd	nd
266	0.01148	nd	nd
267	0.05643	nd	nd
268	0.06822	nd	nd

269	nd	nd	nd
270	0.42893	nd	nd
271	> 0.5	nd	nd
272	0.19406	nd	nd
273	0.07001	nd	nd
274	0.15519	nd	nd
275	0.03801	nd	nd
276	0.06218	nd	nd
277	> 0.5	nd	nd
278	0.15272	nd	nd
279	0.01623	nd	nd
280	0.24715	nd	nd
281	0.06022	nd	nd
282	0.09216	nd	nd
283	> 0.5	nd	nd
284	> 0.5	nd	nd
285	> 0.5	nd	nd
286	0.27896	nd	nd
287	nd	nd	nd
288	0.06432	nd	nd
289	0.02736	nd	nd
290	0.04468	nd	nd
291	0.05801	nd	nd
292	0.06916	nd	nd
293	0.06806	nd	nd
294	0.05981	nd	nd
295	0.04634	nd	nd
296	0.18237	nd	nd
297	0.01321	nd	nd
298	0.01948	nd	nd
299	0.07725	nd	nd
300	0.06215	nd	nd
301	0.05945	nd	nd
302	0.03238	nd	nd

303	> 0.5	nd	nd
304	0.41529	nd	nd
305	> 0.5	nd	nd
306	0.00716	nd	nd
307	> 0.5	nd	nd
308	> 0.5	nd	nd
309	> 0.5	nd	nd
310	0.00451	nd	nd
311	0.0334	nd	nd
312	0.01924	nd	nd
313	0.08289	nd	nd
314	0.24014	nd	nd
315	> 0.5	nd	nd
316	0.06749	nd	nd
317	0.08309	nd	nd
318	0.07695	nd	nd
319	0.03141	nd	nd
320	0.04158	nd	nd
321	0.02909	nd	nd
322	0.04445	nd	nd
323	0.09208	nd	nd
324	0.13417	nd	nd
325	0.25639	nd	nd
326	0.03509	nd	nd
327	0.00657	nd	nd
328	> 0.5	nd	nd
329	0.12652	nd	nd
330	> 0.5	nd	nd
331	> 0.5	nd	nd
332	> 0.5	nd	nd
333	0.10932	nd	nd
334	0.06592	nd	nd
335	0.03897	nd	nd
336	0.00749	nd	nd

337	0.12389	nd	nd
338	0.07113	nd	nd
339	> 0.5	nd	nd
340	> 0.5	nd	nd
341	> 0.5	nd	nd
342	> 0.5	nd	nd
343	0.05489	nd	nd
344	0.07147	nd	nd
345	> 0.5	nd	nd
346	0.01747	nd	nd
347	0.04681	nd	nd
348	0.0872	nd	nd
349	0.14571	nd	nd
350	0.31119	nd	nd
351	0.34452	nd	nd
352	0.15632	nd	nd
353	0.05828	nd	nd
354	0.0056	nd	nd
355	> 0.5	nd	nd
356	> 0.5	nd	nd
357	> 0.5	nd	nd
358	> 0.5	nd	nd
359	> 0.5	nd	nd
360	0.10622	nd	nd
361	> 0.5	nd	nd
362	0.17126	nd	nd
363	0.08692	nd	nd
364	0.18474	nd	nd
365	> 0.5	nd	nd
366	> 0.5	nd	nd
367	> 0.5	nd	nd
368	> 0.5	nd	nd
369	> 0.5	nd	nd
370	0.26334	nd	nd

371	> 0.5	nd	nd
372	> 0.5	nd	nd
374	> 0.5	nd	nd
375	> 0.5	nd	nd
376	> 0.5	nd	nd
377	0.08573	nd	nd
378	> 0.5	nd	nd
379	> 0.5	nd	nd
380	0.06849	nd	nd
381	0.07185	nd	nd
382	> 0.5	nd	nd
383	> 0.5	nd	nd
384	0.10121	nd	nd
385	0.05636	nd	nd
386	0.15353	nd	nd
387	0.08652	nd	nd
388	0.08288	nd	nd
389	0.02812	nd	nd
390	0.04118	nd	nd
391	> 0.5	nd	nd
392	nd	nd	nd
393	nd	nd	nd
394	nd	nd	nd
395	nd	nd	nd
396	> 0.5	nd	nd
397	nd	nd	nd
398	0.33382	nd	nd
399	> 0.5	nd	nd
400	0.00847	nd	nd
401	0.00538	nd	nd
402	0.01336	nd	nd
403	0.00292	nd	nd
404	0.00234	nd	nd
405	0.01162	nd	nd

406	0.02046	nd	nd
407	0.0081	nd	nd
408	0.00239	nd	nd
409	0.0012	nd	nd
410	0.01386	nd	nd
411	0.01145	nd	nd
412	0.00948	nd	nd
474	0.0934	nd	nd
475	0.223	nd	nd
477	>1.67	nd	nd
478	>5.0	nd	nd

nd=未測出

表3展示在細胞環境中式I化合物功能上抑制抗細胞凋亡Bcl-3蛋白之效用。FL5.12為IL-3依賴性前淋巴細胞性鼠細胞株，其在由於上調促凋亡Bcl-2族蛋白(諸如Bim及Puma)所引起之IL-3中斷下經歷細胞凋亡。抗細胞凋亡Bcl-2蛋白(FL5.12/Bcl-2)之穩定過度表現防止歸因於Bim及Puma螯合之IL-3中斷所引發之細胞凋亡。(參看Harada等人，*PNAS* **2004**, 101, 15313；Certo等人，*Cancer Cell* **2006**, 9, 351。)化合物在IL-3中斷下殺死FL5.12/Bcl-2細胞之能力為化合物抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白功能之能力的直接量度。如低EC_{50}值所表明，式I化合物在IL-3中斷下殺死FL5.12/Bcl-2細胞極其有效。

本發明化合物以高親和力結合於抗細胞凋亡Bcl-2蛋白，且有效抑制抗細胞凋亡Bcl-2蛋白在細胞環境中之功能，且因此預期其適用於治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白質之疾病。

別處(*Cell* **2007年3月23日**，128, 1173-1176)已揭示抗細胞凋亡Bcl-xL蛋白為動物循環中血小板存活率之主要調節劑。降低Bcl-xL蛋白穩定性及半衰期之Bcl-xL蛋白遺傳突變導致帶有此等突變之小鼠的血小板存活率及壽命降低。Bcl-xL之有效藥理學抑制劑ABT-737在注射至C57BL/6小鼠中或比格犬(beagle canine)中後引起循環中血小板發生快速濃度依賴性降低(*Cell* **2007年3月23日**，128, 1173-1176.；*Cell Death Differ.* **2007年5月**;14(5), 943-51)。因此，不受理論限制，可預期對Bcl-xL具有低親和力之本發明化合物相較於先前報導之具有較高Bcl-xL親和力之化合物展示較低程度之血小板細胞凋亡。

化合物對血小板存活率之影響可藉由檢驗在各種濃度之化合物存在下分離之犬血小板之生存力來進行直接離體評價。如ABT-737所例示，表3中之數據展示相較於先前PCT US 2004/36770及PCT US 2004/367911中所示之化合物，式I化合物對分離之犬血小板之離體生存力之影響顯著較小甚至無影響(較高EC_{50}值)。此外，如ABT-737所例示，式I化合物之功能選擇性比(犬血小板EC_{50}：FL5.12/Bcl-2 EC_{50})在32至4849之範圍內，其顯著高於先前PCT US 2004/36770及PCT US 2004/367911所示之化合物。

因為式I化合物結合於抗細胞凋亡Bcl-2蛋白同時相對較弱結合於抗細胞凋亡Bcl-X_L蛋白，所以化合物適用作治療癌症及自體免疫及免疫疾病之藥劑，同時血小板減少症之副作用減少(亦即其具循環中血小板節省作用)。*Cell* **2007**

年3月23日，128, 1173-1176中揭示Bcl-X_L與血小板減少症有關。如此處及別處所述，Bcl-X_L之有效抑制劑ABT-737在注射至C57BL/6小鼠中或犬中後引起循環中血小板發生劑量依賴性降低(*Cell Death Differ.* **2007**年**5**月;14(5), 943-51)。Bcl-X_L親和力降低之化合物展現循環中血小板實質上較少降低甚至無降低。因此，不受理論限制，可預期對Bcl-X_L具有低親和力之本發明化合物相較於先前報導之具有較高Bcl-X_L親和力之化合物展示較低程度之血小板細胞凋亡。表2中之EC_{50}數據展示與ABT-737相比投與本發明化合物對犬血小板之影響。

在共同擁有之PCT US 2004/36770(公開為WO 2005/049593)及PCT US 2004/37911(公開為WO 2005/024636)中描述Bcl-2蛋白與以下癌症有關：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌、慢性淋巴細胞白血病、骨髓瘤、前列腺癌、脾癌及其類似癌症。

在以下文獻中描述Bcl-2蛋白與免疫及自體免疫疾病有關：*Current Allergy and Asthma Reports* **2003**, 3, 378-384；*British Journal of Haematology* **2000**, 110(3), 584-90；*Blood* **2000**, 95(4), 1283-92；及*New England Journal of Medicine* **2004**, 351(14), 1409-1418。

在共同擁有之美國臨時專利申請案第60/988,479號中揭示Bcl-2蛋白與關節炎有關。

在共同擁有之美國專利申請案第11/941,196號(目前為美國公開申請案20080182845A1)中揭示Bcl-2蛋白與骨髓移植排斥反應有關。

在各種癌症及免疫系統病症中Bcl-2蛋白之過度表現與對化學療法之抗性、臨床結果、疾病進展、總體預後或其組合相關聯。癌症包括(但不限於)血液科及實體腫瘤類型，諸如聽神經瘤；急性白血病；急性淋巴母細胞白血病；急性骨髓性白血病(單核細胞性、骨髓母細胞性、腺癌、血管肉瘤、星形細胞瘤、骨髓單核細胞性及前髓細胞性)；急性T細胞白血病；基底細胞癌；膽管癌；膀胱癌；腦癌；乳癌(包括雌激素受體陽性乳癌)；支氣管癌；伯基特氏淋巴瘤(Burkitt's lymphoma)；子宮頸癌；軟骨肉瘤；脊索瘤；絨膜癌；慢性白血病；慢性淋巴細胞白血病；慢性髓細胞性(粒細胞性)白血病；慢性骨髓性白血病；結腸癌；結腸直腸癌；顱咽管瘤；囊腺癌；增殖異常改變(發育不良及化生)；胚胎癌；子宮內膜癌；內皮肉瘤；室管膜瘤；上皮癌；紅白血病；食道癌；雌激素受體陽性乳癌；原發性血小板增多症；尤文氏腫瘤(Ewing's tumor)；纖維肉瘤；胃癌；生殖細胞睾丸癌；妊娠滋養細胞疾病；神經膠母細胞瘤；頭頸癌；重鏈病；血管母細胞瘤；肝癌；肝細胞癌；激素不敏感性前列腺癌；平滑肌肉瘤；脂肉瘤；肺癌(包括小細胞肺癌及非小細胞肺癌)；淋巴管內

皮細胞肉瘤；淋巴管肉瘤；淋巴母細胞白血病；淋巴瘤(包括彌漫性大B細胞淋巴瘤、濾泡性淋巴瘤、霍奇金氏淋巴瘤(Hodgkin's lymphoma)及非霍奇金氏淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma)之淋巴瘤)；膀胱、乳房、結腸、肺、卵巢、胰腺、前列腺、皮膚及子宮之惡性病及過度增生病症；T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病；白血病；髓性癌；神經管胚細胞瘤；黑素瘤；腦膜瘤；間皮瘤；多發性骨髓瘤；骨髓性白血病；骨髓瘤；黏液肉瘤；神經母細胞瘤；少枝膠質瘤；口腔癌；骨原性肉瘤；卵巢癌；胰腺癌；乳頭狀腺癌；乳頭狀癌；周邊T細胞淋巴瘤；鬆果腺瘤；真性紅細胞增多症；前列腺癌(包括激素不敏感性(難治性)前列腺癌)；直腸癌；腎細胞癌瘤；視網膜母細胞瘤；橫紋肌肉瘤；肉瘤；皮脂腺癌；精原細胞瘤；皮膚癌；小細胞肺癌；實體腫瘤(癌瘤及肉瘤)；胃癌；鱗狀細胞癌；滑膜瘤；汗腺癌；睾丸癌(包括生殖細胞睾丸癌)；甲狀腺癌；瓦爾登斯特倫巨球蛋白血症(Waldenström's macroglobulinemia)；睾丸腫瘤；子宮癌；威爾姆斯氏腫瘤(Wilms'tumor)及其類似癌症。

亦預期式I化合物抑制源自包括以下之兒科癌症或贅瘤的表現Bcl-2蛋白之細胞的生長：胚胎性橫紋肌肉瘤、兒科急性淋巴母細胞白血病、兒科急性骨髓性白血病、兒科腺泡狀橫紋肌肉瘤、兒科多形性室管膜瘤、兒科多形性大細胞淋巴瘤、兒科多形性神經管胚細胞瘤、兒科中樞神經系統非典型畸胎樣/橫紋肌樣腫瘤、兒科雙表型急性白血

病、兒科伯基特氏淋巴瘤、尤文氏腫瘤家族(Ewing's family of tumors)之兒科癌症(諸如原始神經外胚層瘤)、兒科彌漫性多形性威爾姆斯氏腫瘤、兒科預後良好組織型威爾姆斯氏腫瘤、兒科神經膠母細胞瘤、兒科神經管胚細胞瘤、兒科神經母細胞瘤、兒科由神經母細胞瘤引發之髓細胞組織增生、兒科前B細胞癌(諸如白血病)、兒科骨肉瘤、兒科橫紋肌樣腎腫瘤、兒科橫紋肌肉瘤及兒科T細胞癌症(諸如淋巴瘤)及皮膚癌及其類似癌症。

自體免疫病症包括後天免疫缺乏疾病症候群(AIDS)、自體免疫淋巴增生症候群、溶血性貧血、發炎疾病及血小板減少症、與器官移植相關之急性或慢性免疫疾病、艾迪森氏病(Addison's disease)、過敏疾病、禿髮、斑禿、動脈粥樣化疾病/動脈硬化、動脈粥樣硬化、關節炎(包括骨關節炎、青少年慢性關節炎、敗血性關節炎、萊姆關節炎(Lyme arthritis)、牛皮癬性關節炎及反應性關節炎)、自體免疫大皰性疾病、無β脂蛋白血症、後天免疫缺乏相關疾病、與器官移植相關之急性免疫疾病、後天手足發紺、急性及慢性寄生或感染過程、急性胰腺炎、急性腎衰竭、急性風濕熱、急性橫貫性脊髓炎、腺癌、心房異位搏動、成人(急性)呼吸窘迫症候群、AIDS癡呆綜合症、酒精性肝硬化、酒精誘發性肝損傷、酒精誘發性肝炎、過敏性結膜炎、過敏性接觸性皮炎、過敏性鼻炎、過敏及哮喘、同種異體移植排斥反應、α-l-抗胰蛋白酶缺乏症、阿茲海默氏症(Alzheimer's disease)、肌萎縮性側索硬化、貧血、心絞

痛、僵直性脊椎炎相關性肺病、前角細胞退化、抗體介導之細胞毒性、抗磷脂症候群、抗受體過敏反應、主動脈瘤及周邊動脈瘤、主動脈夾層(aortic dissection)、動脈性高血壓、動脈硬化、動靜脈瘺、關節病、無力、哮喘、運動失調、異位性過敏症、心房纖維性顫動(持續性或陣發性)、心房撲動、房室傳導阻滯、萎縮性自體免疫甲狀腺功能低下、自體免疫溶血性貧血、自體免疫肝炎、1型自體免疫肝炎(典型自體免疫或類狼瘡性肝炎)、自體免疫介導之低血糖症、自體免疫嗜中性白血球減少症、自體免疫血小板減少症、自體免疫甲狀腺病、B細胞淋巴瘤、骨移植排斥反應、骨髓移植(BMT)排斥反應、阻塞性細支氣管炎、束支傳導阻滯(bundle branch block)、燒傷、惡病質、心律不整、心臟頓抑症候群(cardiac stun syndrome)、心臟腫瘤、心肌病、心肺繞通炎症反應(cardiopulmonary bypass inflammation response)、軟骨移植排斥反應、小腦皮質退化、小腦病症、紊亂性或多灶性房性心動過速、化學療法相關病症、披衣菌(chlamydia)、膽汁淤積、慢性酒精中毒、慢性活動性肝炎、慢性疲勞症候群、與器官移植相關之慢性免疫疾病、慢性嗜伊紅血球肺炎、慢性發炎性病變、慢性黏膜與皮膚性念珠菌病、慢性阻塞性肺病(COPD)、慢性水楊酸鹽中毒、一般變異型免疫缺乏症(一般變異型低丙種球蛋白血症)、結膜炎、結締組織病相關性間質性肺病、接觸性皮炎、庫姆氏陽性溶血性貧血(Coombs positive haemolytic anaemia)、肺原性心臟病(cor pulmonale)、庫賈氏症(Creutzfeldt-Jakob disease)、隱性自

體免疫肝炎、隱性纖維性肺泡炎、培養陰性敗血症、囊腫纖維化、細胞激素療法相關病症、克羅恩氏病(Crohn's disease)、拳擊員癡呆(Dementia pugilistica)、髓鞘脫失病、出血性登革熱(dengue hemorrhagic fever)、皮炎、硬皮病、皮膚病狀、皮肌炎/多發性肌炎相關性肺病、糖尿病(diabetes)、糖尿病性動脈硬化疾病、糖尿病(diabetes mellitus)、泛發性路易體疾病(Diffuse Lewy body disease)、擴張型心肌病、擴張型充血性心肌病、盤狀紅斑狼瘡、基底神經節病症、散播性血管內凝血、中年唐氏症候群(Down's Syndrome in middle age)、藥物誘發性間質性肺病、藥物誘發性肝炎、由阻斷CNS多巴胺受體之藥物誘發之藥物誘發性運動障礙、藥物過敏、濕疹、腦脊髓炎、心內膜炎、內分泌病、腸病性滑膜炎、會厭炎、埃-巴二氏病毒感染(Epstein-Barr virus infection)、肢端紅痛症、錐體外及小腦病症、家族性噬血淋巴組織細胞瘤病(familial hematophagocytic lymphohistiocytosis)、胎兒胸腺植入物排斥反應、弗里德賴希氏運動失調(Friedreich's ataxia)、功能性周邊動脈病症、女性不孕症、纖維化、纖維變性肺病、真菌性敗血症、氣性壞疽、胃潰瘍、巨細胞性動脈炎、腎小球腎炎、絲球體腎炎、古德帕斯徹氏症候群(Goodpasture's syndrome)、甲狀腺腫性自體免疫甲狀腺功能低下(橋本氏病(Hashimoto's disease))、痛風性關節炎、任何器官或組織之移植排斥反應、移植物抗宿主疾病、革蘭氏陰性敗血症(gram negative sepsis)、革蘭氏陽性敗血症、由細胞內生物體所致之肉芽腫、B群鏈球菌

(group B streptococci，GBS)感染、格雷氏病(Grave's disease)、含鐵血黃素沈著症相關性肺病(haemosiderosis associated lung disease)、毛細胞白血病、毛細胞白血病、哈-施二氏病(Hallerrorden-Spatz disease)、橋本氏甲狀腺炎(Hashimoto's thyroiditis)、枯草熱、心臟移植排斥反應、血色病、造血性惡性病(白血病及淋巴瘤)、溶血性貧血、溶血性尿毒癥症候群/血栓性血小板減少性紫癜、出血、亨偌-絲奇恩賴紫癜(Henoch-Schoenlein purpurea)、A型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、HIV感染/HIV神經病、霍奇金氏病(Hodgkin's disease)、副甲狀腺功能低下、亨廷頓氏舞蹈病(Huntington's chorea)、過動性運動障礙、過敏反應、過敏性肺炎、甲狀腺機能亢進症、運動功能減退性運動障礙、下丘腦-垂體-腎上腺軸評價、特發性艾迪森氏病、特發性白血球減少症、特發性肺纖維化、特發性血小板減少症、特異體質性肝病、嬰兒脊髓肌肉萎縮、傳染病、主動脈炎症、發炎性腸病、胰島素依賴型糖尿病、間質性肺炎、虹膜睫狀體炎/葡萄膜炎/視神經炎、局部缺血-再灌注損傷、局部缺血性中風、青少年惡性貧血、青年類風濕性關節炎、青少年脊髓肌肉萎縮、卡波西氏肉瘤(Kaposi's sarcoma)、川崎氏病(Kawasaki's disease)、腎移植排斥反應、退伍軍人桿菌(legionella)、利什曼體病(leishmaniasis)、麻風、皮質脊髓系統病變、線性IgA疾病、脂性水腫(lipidema)、肝移植排斥反應、萊姆病(Lyme disease)、淋巴水腫、淋巴細胞浸潤性肺病、瘧疾、特發性或NOS型男性不孕症、惡性組織細胞增多症、惡性黑素

瘤、腦膜炎、腦膜炎球菌血症、腎顯微性血管炎、偏頭痛、粒線體多系統病症、混合結締組織病、混合結締組織病相關性肺病、單株γ球蛋白病、多發性骨髓瘤、多系統退化(曼切、代哲因-托馬斯、史德爾格及馬查多-約瑟夫(Mencel Dejerine-Thomas Shi-Drager and Machado-Joseph))、肌痛腦炎/皇家自由病(Royal Free Disease)、重症肌無力、腎顯微性血管炎、鳥胞內分枝桿菌(mycobacterium avium intracellulare)、結核分枝桿菌(mycobacterium tuberculosis)、骨髓發育不良症候群、心肌梗塞、心肌缺血病症、鼻咽癌、新生兒慢性肺病、腎炎、腎病、腎病症候群、神經退化性疾病、I型神經原性肌肉萎縮、中性白血球減少性發熱、非酒精性脂肝炎、腹主動脈及其分支閉塞、閉塞性動脈病症、器官移植排斥反應、睾丸炎/副睾炎、睾丸炎/輸精管重新接合術、內臟增大、骨關節病、骨質疏鬆症、卵巢功能衰竭、胰腺移植排斥反應、寄生蟲病、副甲狀腺移植排斥反應、帕金森氏症(Parkinson's disease)、骨盆發炎性疾病、尋常天疱瘡、落葉狀天疱瘡、類天疱瘡、常年性鼻炎、心包病、周邊動脈粥樣硬化疾病、周邊血管病症、腹膜炎、惡性貧血、晶狀體原性葡萄膜炎、肺炎肺囊蟲肺炎(pneumocystis carinii pneumonia)、肺炎、POEMS症候群(多發性神經病、內臟增大、內分泌病、單株γ球蛋白病及皮膚變化症候群)、灌注後症候群、泵後症候群(post pump syndrome)、MI心切開術後症候群、感染後間質性肺病、卵巢早衰、原發性膽汁性肝硬化、原發性硬化性肝炎、原發性黏液水腫、原發

性肺循環血壓過高、原發性硬化性膽管炎、原發性血管炎、進行性核上麻痺、牛皮癬、1型牛皮癬、2型牛皮癬、牛皮癬性關節病、結締組織疾病繼發之肺循環血壓過高、結節性多動脈炎之肺部表現、炎症後間質性肺病、放射性纖維化、放射療法、雷諾氏現象及疾病(Raynaud's phenomenon and disease)、雷夫蘇姆氏病(Refsum's disease)、規則窄QRS心跳過速、萊特爾氏病(Reiter's disease)、NOS型腎病、腎血管性高血壓、再灌注損傷、限制性心肌病、類風濕性關節炎相關性間質性肺病、類風濕性脊椎炎、類肉瘤病、施密特氏症候群(Schmidt's syndrome)、硬皮病、老年性舞蹈病、路易體型老年性癡呆、敗血症症候群、敗血性休克、血清反應陰性之關節病、休克、鐮狀細胞貧血、休格連氏病相關性肺病(Sjörgren's disease associated lung disease)、休格連氏症候群(Sjörgren's syndrome)、皮膚同種異體移植排斥反應、皮膚變化症候群、小腸移植排斥反應、精子自體免疫症、多發性硬化症(所有亞型)、脊髓性運動失調、脊髓小腦退化、脊椎關節病、偶發性I型多腺體分泌不足症、偶發性II型多腺體分泌不足症、斯蒂爾氏病(Still's disease)、鏈球菌性肌炎、中風、小腦結構病變、亞急性硬化性全腦炎、交感性眼炎、暈厥、心血管系統梅毒、全身性過敏反應、全身性發炎性反應症候群、全身性發作青少年類風濕性關節炎、全身性紅斑狼瘡、全身性紅斑狼瘡相關性肺病、全身性硬化、全身性硬化相關性間質性肺病、T細胞或FAB ALL、高安氏病(Takayasu's disease)/動脈炎、毛細血管擴

張、Th2型及Th1型介導之疾病、血栓閉塞性脈管炎、血小板減少症、甲狀腺炎、毒性、中毒性休克症候群、移植、創傷/出血、2型自體免疫肝炎(抗LKM抗體肝炎)、伴有黑棘皮病之B型胰島素抗性、III型過敏反應、IV型過敏、潰瘍性結腸性關節病、潰瘍性結腸炎、不穩定型心絞痛、尿毒癥、尿膿毒病、蕁麻疹、葡萄膜炎、心臟瓣膜疾病、靜脈曲張、血管炎、血管炎彌漫性肺病、靜脈疾病、靜脈栓塞、心室纖維性顫動、白斑病、急性肝病、病毒及真菌感染、病毒性腦炎/無菌性腦膜炎、病毒相關性噬血細胞症候群(viral-associated hemaphagocytic syndrome)、韋格納氏肉芽腫病(Wegener's granulomatosis)、韋尼克-科爾薩科夫症候群(Wernicke-Korsakoff syndrome)、威爾遜氏病(Wilson's disease)、任何器官或組織之異種移植排斥反應、耶氏桿菌(yersinia)及沙門氏菌(salmonella)相關性關節病及其類似疾病。

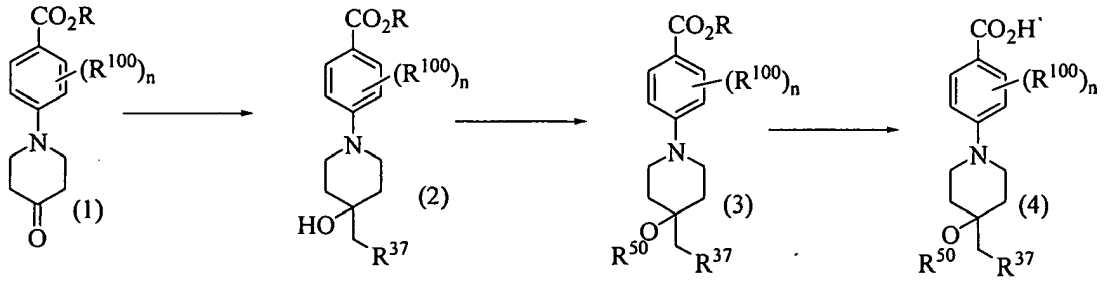
流程及實驗

提出以下流程以提供對本發明程序及概念態樣之咸信最有用且易於理解之描述。本發明化合物可藉由合成化學方法來製備，其實例展示於本文中。應瞭解，方法中步驟之次序可改變，可用試劑、溶劑及反應條件取代特定提及之彼等試劑、溶劑及反應條件，且可根據需要對易損部分加以保護及脫除保護基。

以下縮寫具有所示含義。ADDP意謂1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶；AD-混合-β意謂$(DHQD)_2PHAL$、$K_3Fe(CN)_6$、K_2CO_3及K_2SO_4之混合物；9-BBN意謂9-硼雙環(3.3.1)壬烷；Boc

意謂第三丁氧羰基；$(DHQD)_2PHAL$意謂氫化奎尼丁1,4-酞嗪二基二乙基醚；DBU意謂1,8-二氮二環(5.4.0)十一碳-7-烯；DIBAL意謂氫化二異丁基鋁；DIEA意謂二異丙基乙胺；DMAP意謂N,N-二甲胺基吡啶；DMF意謂N,N-二甲基甲醯胺；dmpe意謂1,2-雙(二甲基膦基)乙烷；DMSO意謂二甲亞碸；dppb意謂1,4-雙(二苯膦基)-丁烷；dppe意謂1,2-雙(二苯膦基)乙烷；dppf意謂1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵；dppm意謂1,1-雙(二苯膦基)甲烷；EDAC·HCl意謂1-(3-二甲胺基丙基)-3-乙基碳化二亞胺鹽酸鹽；Fmoc意謂芴基甲氧羰基；HATU意謂六氟磷酸O-(7-氮雜苯并三唑-1-基)-N,N'N'N'-四甲基鎓；HMPA意謂六甲基磷醯胺；IPA意謂異丙醇；$MP\text{-}BH_3$意謂大孔甲基聚苯乙烯氰基硼氫化三乙基銨；TEA意謂三乙胺；TFA意謂三氟乙酸；THF意謂四氫呋喃；NCS意謂N-氯代丁二醯亞胺；NMM意謂N-甲基嗎啉；NMP意謂N-甲基吡咯啶；PPh_3意謂三苯膦。

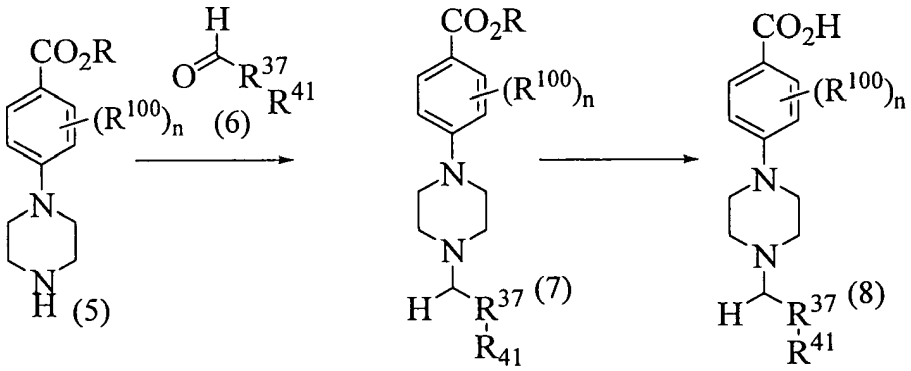
流程1



式(4)化合物可如流程1所示製備，且可如流程7中所述用以製備代表本發明化合物之式(I)化合物。可在諸如(但不限於)乙醚或四氫呋喃之溶劑中使用$R^{37}CH^2MgX^1$將式(1)化合物(其中R為烷基，R^{100}係如針對R^{26}上之取代基所述且

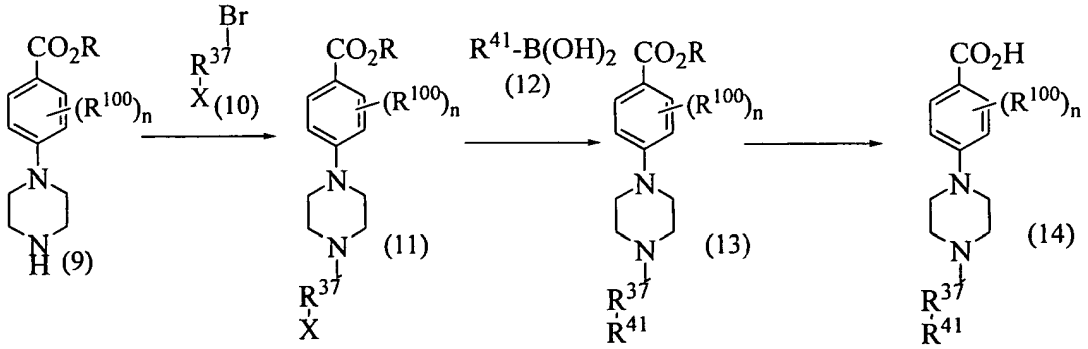
n為1、2或3)轉化為式(2)化合物(其中X^1為鹵化物)。可使用諸如NaH及$R^{50}X^2$之強鹼(其中X^2為鹵基且R^{50}係如本文所述)由式(2)化合物製備式(3)化合物。當用NaOH或LiOH水溶液處理式(3)化合物時將提供式(4)化合物。

流程2



如流程2所示，式(5)化合物可與式(6)化合物及還原劑反應得到式(7)化合物。還原劑之實例包括硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、聚合物負載之氰基硼氫化物及其類似物。該反應通常在諸如(但不限於)甲醇、四氫呋喃及二氯甲烷或其混合物之溶劑中進行。式(8)化合物可如流程1所述由式(7)化合物來製備，且可如流程7所述用於製備式(I)化合物。

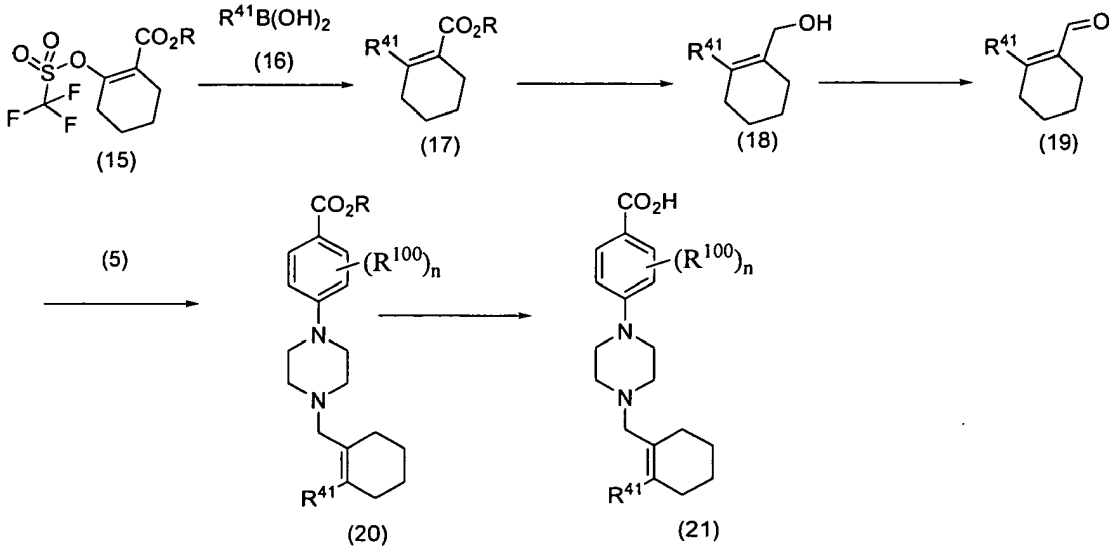
流程3



式(9)化合物當與式(10)化合物(其中X為鹵基或三氟甲磺

酸酯基)及鹼反應時得到式(11)化合物。適用於該反應之鹼包括三乙胺、二異丙基乙胺及其類似物。可使用熟習此項技術者已知且文獻中易獲得之鈴木偶合(Suzuki coupling)條件由式(11)化合物及式(12)化合物製備式(13)化合物(其中R^{41}係如本文針對R^{37}上之取代基所述)。式(14)化合物可如流程1所述由式(13)化合物製備，且可如流程7所述用於製備式(I)化合物。

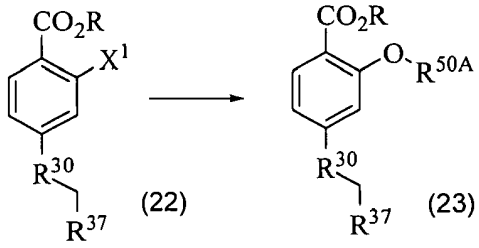
流程4



如流程4所示，可使用熟習此項技術者已知且文獻中易獲得之鈴木偶合條件由式(15)化合物及式(16)化合物(其中R為烷基且R^{41}係如本文所述)製備式(17)化合物。可在諸如(但不限於)乙醚或THF之溶劑中使用諸如$LiAlH_4$之還原劑將式(17)化合物還原成為式(18)化合物。可使用戴斯-馬丁高碘烷(Dess-Martin periodinane)或熟習此項技術者已知且文獻中易獲得之斯文氧化條件(Swern oxidation condition)由式(18)化合物製備式(19)化合物。式(19)化合物可與式

(5)化合物及還原劑反應得到式(20)化合物。還原劑之實例包括硼氫化鈉、氰基硼氫化鈉、三乙醯氧基硼氫化鈉、聚合物負載之氰基硼氫化物及其類似物。該反應通常在諸如(但不限於)甲醇、四氫呋喃、1,2-二氯乙烷及二氯甲烷或其混合物之溶劑中進行。式(21)化合物可如流程1所述由式(20)化合物來製備，且可如流程7所述用於製備式(I)化合物。

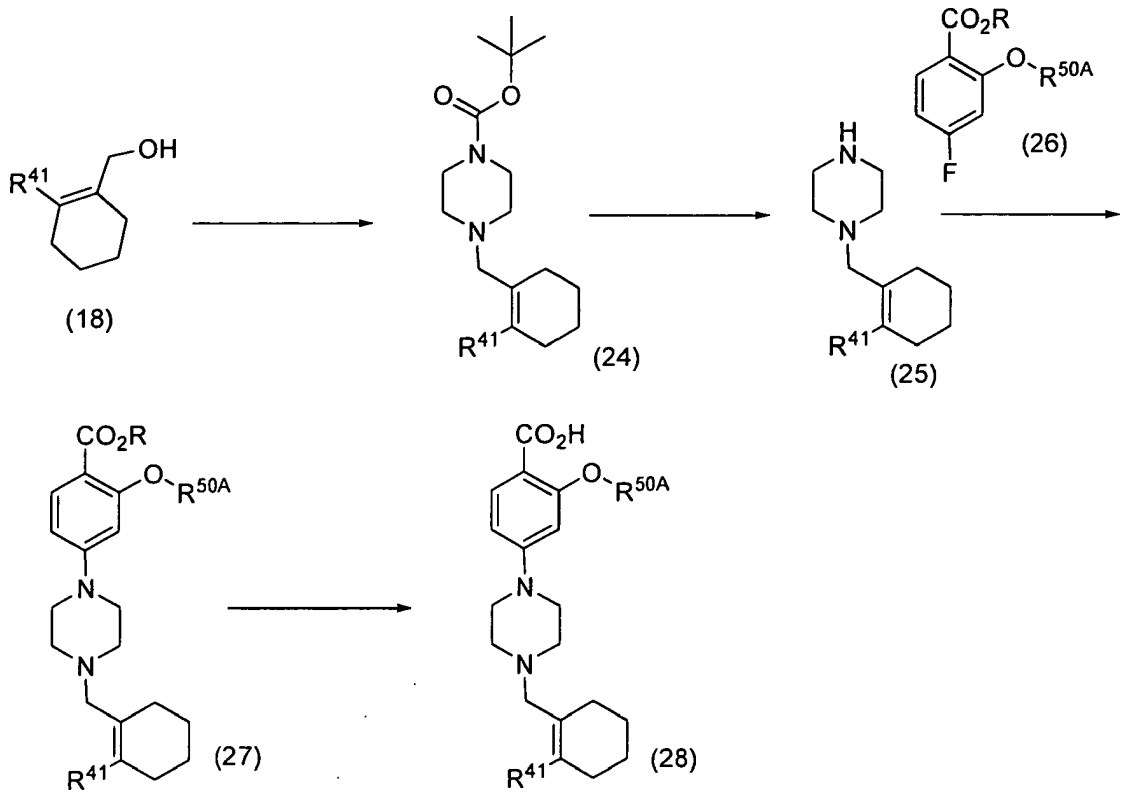
流程5



如流程5所示，式(22)化合物(其中R為烷基)可藉由在存在或不存在第一鹼之情況下，使式(22)化合物(其中X^1為Cl、Br、I或CF_3SO_3-)及式R^{50A}-OH化合物與催化劑反應轉化為式(23)化合物。催化劑之實例包括三氟甲磺酸銅(I)甲苯錯合物、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$及$Pd_2(dba)_3$。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、Cs_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4及其混合物。

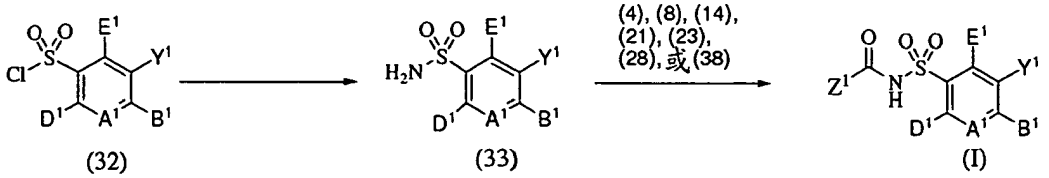
式(22)化合物亦可藉由使式(22)化合物(其中X^1為Cl、F或NO_2)及式R^{50A}-OH化合物與第一鹼反應而轉化為式(23)化合物。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、Cs_2CO_3、Na_2CO_3、K_3PO_4及其混合物。

流程6



式(18)化合物可與甲磺醯氯及諸如(但不限於)三乙胺之鹼，之後與N-第三丁氧羰基哌嗪反應得到式(24)化合物。式(25)化合物可藉由使式(24)化合物與三乙基矽烷及三氟乙酸反應來製備。式(25)化合物可在諸如(但不限於)二甲亞碸之溶劑中與式(26)化合物及HK_2PO_4反應得到式(27)化合物。式(28)化合物可如流程1所述由式(27)化合物製備，且可如流程7所述用於製備式(I)化合物。

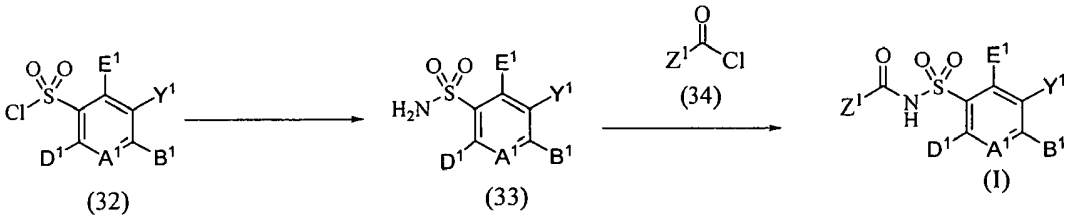
流程7



如流程7所示，可如本文所述製備之式(32)化合物可藉由使該式(32)化合物與氨反應而轉化為式(33)化合物。式

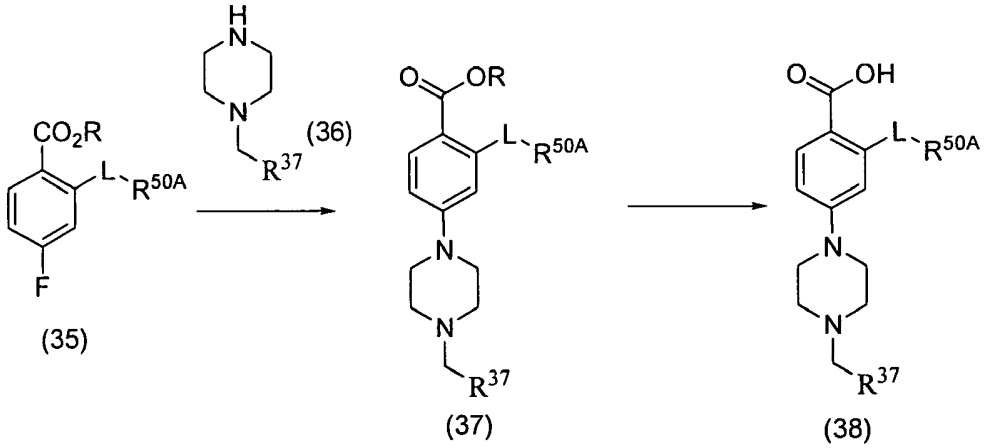
(33)化合物可藉由在存在或不存在第一鹼之情況下使該式(33)化合物與式(4)、(8)、(14)、(21)、(23)、(28)或(38)之化合物及偶合劑反應而轉化為式(I)化合物。偶合劑之實例包括1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽、1,1'-羰基二咪唑及六氟磷酸苯并三唑-1-基-氧基三吡咯啶基鏻。第一鹼之實例包括三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、4-(二甲胺基)吡啶及其混合物。

流程8



如流程7所述製備之式(33)化合物亦可藉由使該式(33)化合物及式(34)化合物及第一鹼反應而轉化為式(I)化合物。第一鹼之實例包括(但不限於)氫化鈉、三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、4-(二甲胺基)吡啶及其混合物。

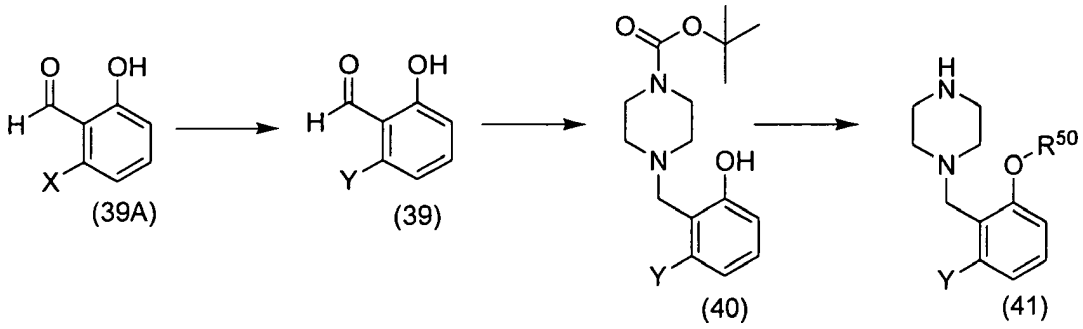
流程9



如流程9所示，式(35)化合物(其中L為一鍵、烷基、O、S、S(O)、$S(O)_2$、NH等)可與式(36)化合物反應得到式(37)

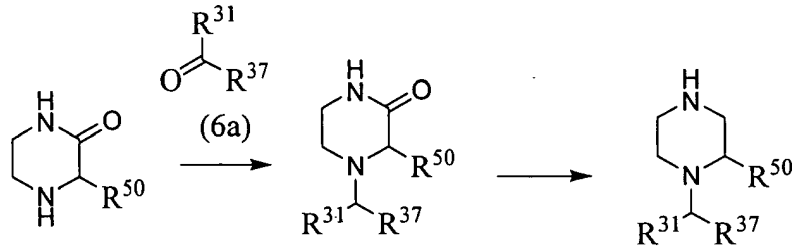
化合物。該反應通常在高溫下在諸如(但不限於)二甲亞碸之溶劑中進行，且可能需要使用諸如(但不限於)磷酸鉀、碳酸鉀及其類似物之鹼。式(38)化合物可如流程1所述由式(37)化合物製備，且可如流程7所述用於製備式(I)化合物。

流程10



可使用熟習此項技術者已知且文獻中易獲得之鈴木偶合條件，由式(39A)化合物(其中X為鹵基或三氟甲磺酸酯基)及Y-B(OH)$_2$來製備式(39)化合物(其中Y係如本文針對R^{37}上之取代基所述)。式(39)化合物可與哌嗪-1-甲酸第三丁酯及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑反應得到式(40)化合物。該反應通常在諸如(但不限於)二氯甲烷之溶劑中進行。式(41)化合物可由式(40)化合物藉由在諸如N,N-二甲基甲醯胺之溶劑中使式(40)化合物與R^{50}X(其中X為鹵基)及NaH反應，接著可用含三乙基矽烷及三氟乙酸之二氯甲烷處理所得物質來製備。可如流程9(其中CH_2R^{37}係如式(41)所示)所述使用式(41)化合物。

流程11



(42) (43)

如流程11所示，經取代之哌嗪-2-酮(其中R^{50}為烷基)可在二氯甲烷中與式(6a)化合物及諸如三乙醯氧基硼氫化鈉之還原劑反應得到式(42)化合物。可在諸如(但不限於)四氫呋喃之溶劑中使用諸如(但不限於)氫化鋰鋁之還原劑將式(42)化合物還原成為式(43)化合物。可如流程9(其中CH_2R^{37}係如式(43)所示)所述使用式(43)化合物。

提出以下實例以提供對本發明程序及概念態樣之咸信最有用且易於理解之描述。例示化合物係使用ACD/ChemSketch 5.06版(2001年6月5日，Advanced Chemistry Development Inc., Toronto, Ontario)、ACD/ChemSketch 12.01版(2009年5月13日)或ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)命名。中間物係使用ChemDraw® 9.0.5版(CambridgeSoft, Cambridge, MA)命名。

實例1

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例1A

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在CH_2Cl_2(60 mL)中組合4'-氯聯苯-2-甲醛(實例27C)(4.1 g)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(4.23 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(5.61 g)，攪拌24小時。用甲醇淬滅反應物且傾入乙醚中。用水及鹽水洗滌溶液，濃縮且用2%-25%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例1B

1-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪

於CH_2Cl_2(30 mL)及三氟乙酸(30 mL)中攪拌實例1A(3.0 g)及三乙基矽烷(1 mL)2小時，且濃縮反應物，接著溶解於乙醚中且再濃縮。產物未經進一步純化即使用。

實例1C

4-氟-2-苯氧基苯甲酸甲酯

在110℃下於甲苯(12 mL)中攪拌2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(1 g)、苯酚(0.565 g)、碳酸銫(1.96 g)、三氟甲磺酸銅(I)甲苯錯合物(0.087 g)及乙酸乙酯(0.034 mL)24小時。冷卻反應物且用5%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例1D

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

在125℃下於二甲亞碸中攪拌實例1C(630 mg)、實例1B及K_2CO_3(707 mg)5小時。冷卻反應物且用10%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例1E

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

在60℃下於25 mL 2:1二噁烷/1 M NaOH中攪拌實例1D(600 mg)24小時。冷卻溶液且用NaH_2PO_4溶液及濃HCl調節至pH 4，且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌萃取物且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。

實例1F

3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

於四氫呋喃(30 mL)中攪拌4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.18 g)、(四氫哌喃-4-基)甲胺(1.14 g)及三乙胺(1 g)24小時。用乙酸乙酯稀釋溶液，用NaH_2PO_4溶液及鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。由乙酸乙酯濕磨產物。

實例1G

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

於CH_2Cl_2(4 mL)中攪拌實例1E(90 mg)、實例1F(45 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(65 mg)及4-二甲胺基吡啶(22 mg)24小時。冷卻反應物且用20%-100%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (brs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46 (m, 6H), 7.35 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.86 (br d, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.37 (br s, 2H),

3.15 (br s, 4H), 2.34 (br s, 4H), 1.91 (br s, 4H), 1.64 (br d, 2H), 1.29 (m, 3H)。

實例2

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例2A

4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

於四氫呋喃(300 mL)及乙酸(15 mL)中攪拌4-胺基苯磺醯胺(6.80 g)、四氫哌喃-4-甲醛(4.96 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(16.74 g)24小時。濃縮反應物且溶解於乙酸乙酯中。用水及鹽水洗滌所得溶液，濃縮且用50%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例2B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例2A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 8H), 7.36 (m, 4H), 7.24 (d, 1H), 7.13 (dd, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.55 (d, 2H), 6.30 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (t, 2H), 3.10 (br s, 4H), 2.96 (d, 2H), 2.32 (br s, 4H), 1.76 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例3

2-(苯甲氧基)-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-

基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例3A

2-(苯甲氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

於N,N-二甲基甲醯胺(50 mL)中攪拌4-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(2.00 g)、苯甲基溴(1.54 mL)及碳酸銫(4.60 g)24小時。將反應物溶解於乙醚中且用1 M NaOH溶液(3次)及鹽水洗滌，接著濃縮得到純產物。

實例3B

2-(苯甲氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例3A替代實例1C來製備標題化合物。

實例3C

2-(苯甲氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例3B替代實例1D來製備標題化合物。

實例3D

2-(苯甲氧基)-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例3C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.90 (br s, 1H),

8.66 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.33-7.55 (m, 12H), 7.18-7.27 (m, 3H), 6.61 (s, 1H), 6.56 (d, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.86 (br d, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 (m, 8H), 2.34 (br s, 4H), 1.91 (br s, 2H), 1.64 (br d, 2H), 1.29 (m, 3H)。

實例4

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺

實例4A

4-氟-2-苯乙氧基苯甲酸甲酯

在0℃下將4-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(1.00 g)及苯乙醇(0.64 mL)添加至含三苯膦(1.54 g)及偶氮二甲酸二異丙酯(1.04 mL)之四氫呋喃(20 mL)中，且在室溫下攪拌反應物24小時。用5%乙酸乙酯/己烷對混合物進行矽膠層析。

實例4B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯乙氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例4A替代實例1C來製備標題化合物。

實例4C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯乙氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例4B替代實例1D來製備標題化合物。

實例4D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(2-苯基乙氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例4C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.75 (br s, 1H), 8.66 (m, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.20-7.40 (m, 8H), 6.53 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 4.35 (t, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.85 (br d, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.25 (m, 8H), 3.13 (t, 2H), 2.36 (br s, 4H), 2.21 (br s, 2H), 1.62 (br d, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.17 (m, 1H)。

實例5

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺

實例5A

4-氟-2-(苯硫基)苯甲酸甲酯

在50℃下於二噁烷(15 mL)中攪拌5-氟-2-(甲氧羰基)苯基硼酸(1.00 g)、2-(苯硫基)異吲哚啉-1,3-二酮(0.86 g)及(2-羥基-3,5-二異丙基苯甲醯氧基)銅(0.29 g)24小時。用5%乙酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。

實例5B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯硫基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例5A替代實例1C來製備標題化合

物。

實例5C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯硫基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例5B替代實例1D來製備標題化合物。

實例5D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例5C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.95 (br s, 1H), 8.59 (m, 2H), 7.93 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.15-7.50 (m, 14H), 6.73 (d, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.36 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 2.94 (br s, 4H), 2.30 (br s, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例6

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(苯硫基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例5C替代實例1E且用實例2A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 7.65 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.33-7.48 (m, 12H), 7.24 (m, 2H), 6.73 (d, 1H), 6.66 (d, 2H), 6.17 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 2.98 (d, 2H),

2.92 (br s, 4H), 2.25 (br s, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例7

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺

實例7A

4-(3-(N-嗎啉基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-(N-嗎啉基)-1-丙胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例7B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(苯硫基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例5C替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.20 (br s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.95 (dd, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.31-7.51 (m, 10H), 7.12-7.26 (m, 3H), 6.68 (dd, 1H), 6.07 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (m, 4H), 3.50 (m, 2H), 3.32 (m, 6H), 2.88 (m, 4H), 2.27 (m, 4H), 1.91 (m, 2H)。

實例8

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯磺醯

基)苯甲醯胺

實例8A

4-氟-2-(苯磺醯基)苯甲酸甲酯

在60℃下於乙酸(40 mL)中攪拌實例5A(0.30 g)及$KMnO_4$(1.80 g)24小時。經由矽膠塞過濾反應混合物，濃縮且用50%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例8B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯磺醯基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例8A替代實例1C來製備標題化合物。

實例8C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯磺醯基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例8B替代實例1D來製備標題化合物。

實例8D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例8C替代實例1E來製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.95 (br s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (m,

2H), 6.67 (dd, 1H), 6.62 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.39 (m, 6H), 3.19 (m, 6H), 2.37 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例9

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯亞磺醯基)苯甲醯胺

實例9A

4-氟-2-(苯亞磺醯基)苯甲酸甲酯

經1小時將OXONE® (Dupont)(5.60 g)逐份添加至含實例5A(1.00 g)之乙酸(30 mL)、水(30 mL)及CH_2Cl_2(20 mL)之混合物中，且再攪拌反應物1小時。將反應混合物溶解於乙酸乙酯中，用$Na_2S_2O_3$溶液、水及鹽水洗滌，濃縮且用5%-25%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例9B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯亞磺醯基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例9A替代實例1C來製備標題化合物。

實例9C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯亞磺醯基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例9B替代實例1D來製備標題化合物。

實例9D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯亞磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例9C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 8.51 (s, 1H), 7.85 (dd, 2H), 7.64 (d, 2H), 7.48 (m, 8H), 7.32 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.35 (d, 2H), 3.34 (m, 6H), 3.27 (t, 2H), 2.74 (br s, 4H), 1.93 (m, 1H), 1.64 (d, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例10

2-苯甲基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例10A

2-苯甲基-4-氟苯甲酸甲酯

在60℃下於四氫呋喃(20 mL)中攪拌5-氟-2-(甲氧羰基)苯基硼酸(1.00 g)、苯甲基溴(0.50 mL)、K_2CO_3(1.75 g)及[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)($PdCl_2$(dppf))(0.17 g)24小時。用2%乙酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。

實例10B

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例10A替代實例1C來製備標題化合物。

實例10C

2-苯甲基-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例10B替代實例1D來製備標題化合物。

實例10D

2-苯甲基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例10C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 8.55 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.38-7.56 (m, 10H), 7.25 (m, 2H), 6.96 (d, 2H), 6.83 (s, 2H), 6.75 (d, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.37 (d, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.44 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例11

2-苯甲基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例10C替代實例1E且用實例2A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 7.48 (m, 6H), 6.88 (m, 6H), 6.62 (m, 6H), 6.42 (dd, 2H), 3.83 (dd, 4H), 3.24 (m, 6H), 2.96 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.63 (m, 3H), 1.18 (m, 4H)。

實例12

2-苯甲基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例10C替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 8.80 (m, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.48 (m, 7H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 2H), 6.97 (dd, 2H), 6.86 (m, 2H), 6.76 (d, 1H), 4.04 (m, 5H), 3.72 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 3.40 (m, 8H), 3.21 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 1.98 (m, 2H)。

實例13

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(2-苯乙基)苯甲醯胺

實例13A

4-氟-2-苯乙基苯甲酸甲酯

在90℃下於二噁烷(17 mL)中攪拌2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(1.00 g)、(E)-苯乙烯基硼酸(0.89 g)、肆(三苯膦)鈀(0)(0.50 g)及K_3PO_4(2.28 g)24小時。用1%-5%乙酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。將產物之甲醇溶液(10 mL)添加至耐壓瓶中20 wt%新鮮乾燥5% Pd-C中且在H_2下攪拌4天。接著經由耐綸膜(nylon membrane)過濾混合物且濃縮。

實例13B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯乙基苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例13A替代實例1C來製備標題化合物。

實例13C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯乙基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例13B替代實例1D來製備標題化合物。

實例13D

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-苯乙基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例13C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 8.62 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.35-7.52 (m, 6H), 7.19 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (m, 4H), 6.83 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.80 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 3.11 (br s, 4H), 2.91 (t, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.38 (br s, 4H), 1.81 (m, 1H), 1.54 (d, 2H), 1.23 (m, 2H)。

實例14

2-(苯甲基胺基)-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例14A

2-(苯甲基胺基)-4-氟苯甲酸甲酯

於CH_2Cl_2(20 mL)中攪拌2-胺基-4-氟苯甲酸甲酯(0.90 g)、苯甲醛(0.54 mL)、三乙醯氧基硼氫化鈉(1.58 g)及乙酸(0.3 mL)3小時。用甲醇淬滅反應物，濃縮且用5%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例14B

2-(苯甲基胺基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例14A替代實例1C來製備標題化合物。

實例14C

2-(苯甲基胺基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例14B替代實例1D來製備標題化合物。

實例14D

2-(苯甲基胺基)-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例14C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 8.58 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.59 (d, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.43 (m, 4H), 7.20-7.29 (m, 8H), 6.15 (d, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.27 (m,

2H)。

實例15

2-苯胺基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例15A

4-氟-2-(苯胺基)苯甲酸甲酯

在90℃下於甲苯(12 mL)中攪拌2-溴-4-氟苯甲酸甲酯(1.00 g)、苯胺(0.47 mL)、乙酸鈀(II)(0.048 g)、2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(0.214 g)及Cs_2CO_3(2.08 g)24小時。濃縮反應物且用5%-50%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例15B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯胺基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例15A替代實例1C來製備標題化合物。

實例15C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯胺基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例15B替代實例1D來製備標題化合物。

實例15D

2-苯胺基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例15C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 8.56 (m, 2H), 7.92 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.47 (m, 6H), 7.25 (m, 4H), 7.12 (d, 2H), 6.95 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.38 (dd, 1H), 3.81 (dd, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.12 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.61 (br d, 2H), 1.23 (m, 4H)。

實例16

2-苯胺基-4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例15C替代實例1E且用實例2A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (m, 6H), 7.36 (m, 3H), 7.27 (m, 3H), 7.11 (m, 2H), 6.90 (m, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 4.46 (s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.05 (br s, 4H), 2.93 (d, 2H), 2.37 (br s, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.20 (m, 2H)。

實例17

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲氧基-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例17A

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯甲酸甲酯

在80℃下於1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)中攪拌4-溴-2-甲氧基苯甲酸(700 mg)、實例1B(983 mg)、K_3PO_4(909 mg)、參

(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(78 mg)及2-(二第三丁基膦基)聯苯(102 mg)24小時。用20%-50%乙酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。

實例17B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-甲氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例17A替代實例1D來製備標題化合物。

實例17C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-甲氧基-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例17B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.81 (br s, 1H), 8.64 (m, 2H), 7.96 (d, 1H), 7.20-7.54(m, 10H), 6.52 (d, 1H), 6.46 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.40 (m, 4H), 3.27 (br s, 4H), 2.39 (br s, 4H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (br d, 2H), 1.27 (m, 4H)。

實例18

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例18A

4,4-二甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中用己烷洗滌

之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮(38.5 g)。攪拌30分鐘之後，冷卻混合物至-78℃且添加三氟甲烷磺酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮得到產物。

實例18B

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

將含實例18A(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯膦)鈀(0)(2 g)之2:1 1,2-二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)加熱至70℃，維持24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)且過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液得到產物。

實例18C

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

經由注射器向LiBH4(13 g)、實例18B(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下，用1 N HCl淬滅反應物。用水稀釋混合物且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥萃取物且濃縮。用0%-30%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例18D

2-溴-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用哌嗪替代實例1B且用2-溴-4-氟苯甲酸甲酯替代實例1C來製備標題化合物。

實例18E

2-溴-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌

嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在0℃下經由注射器向含實例18C(29.3 g)及三乙胺(30 mL)之CH_2Cl_2(500 mL)中添加MsCl(7.5 mL)，且攪拌混合物1分鐘。添加實例18D(25 g)且在室溫下攪拌反應物24小時。用鹽水洗滌懸浮液，乾燥且濃縮。用10%-20%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例18F

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

在105℃下於甲苯(2 mL)中攪拌實例18E(500 mg)、苯酚(195 mg)、Cs_2CO_3(674 mg)、1-萘甲酸(356 mg)、三氟甲磺酸銅(I)-甲苯錯合物(45 mg)、乙酸乙酯(0.016 mL)及4Å分子篩(50 mg)24小時。冷卻反應物且溶解於乙酸乙酯(100 mL)及水(40 mL)中。分離各層且用Na_2CO_3溶液(2次)及鹽水洗滌有機層，乾燥且濃縮。用20%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例18G

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例18F替代實例1D來製備標題化合物。

實例18H

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例18G替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.76 (m, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.06 (dd, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.34 (s, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.46 (m, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.22 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.06 (m, 7H), 0.94 (s, 3H)。

實例19

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例19A

5,5-二甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

藉由在實例18A中用4,4-二甲基-2-甲氧羰基環己酮替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例19B

2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

藉由在實例18B中用實例19A替代實例18A來製備標題化合物。

實例19C

(2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例19B替代實例18B來製備標題化

合物。

實例19D

2-溴-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18E中用實例19C替代實例18C來製備標題化合物。

實例19E

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例18F用實例19D替代實例18E來製備標題化合物。

實例19F

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例19E替代實例1D來製備標題化合物。

實例19G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例19F替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.10 (d,

2H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47 (t, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.08 (m, 4H), 0.95 (s, 3H)。

實例20

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例20A

2-(1H-吲唑-5-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯

在110℃下於二乙二醇二甲醚(12 mL)中攪拌2,4-二氟苯甲酸乙酯(1.14 g)、K_3PO_4(1.30 g)及5-羥基吲唑(0.90 g)24小時。冷卻反應物且傾入乙醚中。用1 M NaOH溶液(3次)及鹽水洗滌、且乾燥。接著濃縮溶液，且用20%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例20B

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例18E中用N-第三丁氧羰基哌嗪替代實例18D來製備標題化合物。

實例20C

1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

藉由在實例1B中用實例20B替代實例1A來製備此實例。

實例20D

2-(1H-吲唑-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

在140℃下於二甲亞碸(5 mL)中攪拌實例20A(330 mg)、實例20C(335 mg)及HK_2PO_4(191 mg)24小時。用乙酸乙酯稀釋反應物，用水洗滌三次，用鹽水洗滌，乾燥且濃縮。用30%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例20E

2-(1H-吲唑-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例20D替代實例1D來製備標題化合物。

實例20F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例20E替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (br s, 1H), 11.25 (br s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.96 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.18 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (d, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例21

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例21A

4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用4-胺基-N-甲基哌啶替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例21B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例20E替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.80 (br s, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 3.35 (m, 4H), 3.18 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.80 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.99 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.54 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.09 (s, 6H)。

實例22

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

實例22A

4-氟-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20A中用5-羥基-1,2,3,4-四氫喹啉替代5-羥基吲唑來製備標題化合物。

實例22B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例22A替代實例20A來製備標題化合物。

實例22C

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例22B替代實例1D來製備標題化合物。

實例22D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例22C替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.95 (br s, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.60(d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.62 (m, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.11 (d, 1H), 5.61 (br s,

1H), 4.02 (m, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.48 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.19 (m, 4H), 1.97 (m, 4H), 1.79 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 1.17 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例23

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例22C替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (br s, 1H), 8.71(m, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (dd, 2H), 7.10 (d, 2H), 6.96 (dd, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.70 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.61 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.44 (m, 4H), 2.21 (m, 4H), 1.96 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.47 (t, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.08 (m, 4H), 0.95 (s, 3H)。

實例24

4-(4-{[4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例24A

5-甲醯基-2-(三氟甲磺醯氧基)苯甲酸甲酯

在0℃下將三氟甲磺酸酐(7.74 mL)添加至含5-甲醯基-2-羥基苯甲酸甲酯(7.5 g)之150 mL CH_2Cl_2中，且攪拌反應物

且使其經3小時升溫至室溫。用CH_2Cl_2(150 mL)稀釋反應物，用鹽水洗滌三次，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。產物未經進一步純化即使用。

實例24B

4'-氯-4-甲醯基聯苯-2-甲酸甲酯

在70℃下攪拌實例24A(14.5 g)、4-氯苯基硼酸(6.88 g)、CsF(12.2 g)及肆(三苯膦)鈀(0)24小時。冷卻反應物，過濾且濃縮。將粗產物溶解於乙酸乙酯(250 mL)中，用1 M NaOH(三次)及鹽水洗滌，濃縮且用10%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例24C

4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)聯苯-2-甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例24B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用吡咯啶替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例24D

(4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)聯苯-2-基)甲醇

在0℃下將DIBAL之己烷溶液(1 M，5.9 mL)添加至含實例24C(650 mg)之CH_2Cl_2(30 mL)中，且攪拌反應物20分鐘。藉由緩慢添加甲醇(2 mL)及1 M NaOH(10 mL)淬滅反應物，且用乙酸乙酯萃取所得溶液兩次。用鹽水洗滌萃取物、經Na_2SO_4乾燥且濃縮。產物未經進一步純化即使用。

實例24E

4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)聯苯-2-甲醛

在室溫下將戴斯-馬丁高碘烷(1.30 g)添加至含實例

24D(770 mg)之CH_2Cl_2(30 mL)中且攪拌反應物24小時。濃縮反應混合物且用含1%三乙胺之25%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例24F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

藉由在實例20A中用4-羥基吲哚替代5-羥基吲唑且用2,4-二氟苯甲酸甲酯替代2,4-二氟苯甲酸乙酯來製備標題化合物。

實例24G

4-(3-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例20D中用實例24F替代實例20A且用哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代實例20C來製備標題化合物。

實例24H

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1B中用實例24G替代實例1A來製備標題化合物。

實例24I

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例24E替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例24H替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例24J

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)聯

苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例24I替代實例1D來製備標題化合物。

實例24K

4-(4-{[4'-氯-4-(吡咯啶-1-基甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例24J替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.52 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.61 (dd, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (br s, 1H), 7.66 (d, 2H), 7.54 (m, 3H), 7.36 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.24 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.35 (m, 2H), 6.26 (s, 1H), 4.38 (m, 3H), 3.85 (dd, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例25

4-(4-{[4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例25A

4'-氯-4-(2-側氧基乙基)聯苯-2-甲酸甲酯

在-78℃下向氧化(甲氧基甲基)二苯膦(1.62 g)於40 mL四氫呋喃之溶液中添加二異丙基胺基鋰(2 M，3.3 mL)，且

在攪拌3分鐘之後，添加實例24B(1.57 g)，且將溶液升溫至室溫。添加NaH(230 mg)及40 mL N,N-二甲基甲醯胺，且將混合物加熱至60℃，維持1小時。冷卻反應物且傾入NaH_2PO_4溶液中。用乙醚萃取所得溶液兩次，且用水(兩次)及鹽水洗滌經合併之萃取物，且濃縮。將烯醇醚之粗混合物溶解於1 M HCl(50 mL)及二噁烷(50 mL)中，且在60℃下攪拌3小時。冷卻反應物且傾入$NaHCO_3$溶液中。用乙醚萃取所得溶液兩次，且用水及鹽水洗滌經合併之萃取物，且濃縮。產物未經進一步純化即使用。

實例25B

4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)聯苯-2-甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例25A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用吡咯啶替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例25C

(4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)聯苯-2-基)甲醇

藉由在實例24D中用實例25B替代實例24C來製備標題化合物。

實例25D

4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)聯苯-2-甲醛

藉由在實例24E中用實例25C替代實例24D來製備標題化合物。

實例25E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例25D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例24H替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例25F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例25E替代實例1D來製備標題化合物。

實例25G

4-(4-{[4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例25F替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.47 (t, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.22 (m, 3H), 7.10 (d, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.68 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.26 (s, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.10-3.24 (m, 11H), 2.97 (m, 4H), 2.31 (m, 4H), 1.89 (m, 4H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例26

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例26A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯

藉由在實例20A中用5-羥基吲哚替代5-羥基吲唑來製備標題化合物。

實例26B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例26A替代實例20A來製備標題化合物。

實例26C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例26B替代實例1D來製備標題化合物。

實例26D

4-(1-環戊基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用1-環戊基哌啶-4-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例26E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環戊基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例26D替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.13 (br s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.04 (m, 4H), 6.80 (d,

1H), 6.61 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.85 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.50-1.70 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例27

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]-3-異丁基哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例27A

2-溴-4-甲基戊酸甲酯

向含濃HBr(48%)(20 mL)之水(214 mL)中添加KBr(17.6 g)，冷卻至0℃，接著立刻添加亞硝酸鈉(5.2 g)，接著分數份添加DL-白胺酸(5.2 g)。在0℃下機械攪拌反應物1.5小時，接著用200 mL乙酸乙酯萃取兩次。用鹽水洗滌經合併之有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，將所得油狀物溶解於CH_2Cl_2/甲醇中且在室溫下用2.0*M* (TMS)CHN_2之乙醚溶液(30 mL)處理10分鐘。濃縮反應物接著藉由急驟層析使用97.5/2.5己烷/乙酸乙酯來純化。

實例27B

3-異丁基哌嗪-2-酮

經2.5小時之時間將含實例27A(2.2 g)之乙醇(15 mL)逐滴添加至乙-1,2-二胺(13.2 mL)於乙醇(60 mL)中之經攪拌之回流溶液中。再持續加熱2.5小時，接著添加NaOEt之乙醇溶液(21 wt%，4.0 mL)，且再加熱90分鐘。接著冷卻反應

物且濃縮。用乙醚濕磨之後，標題化合物未經純化即使用。

實例27C

4'-氯聯苯-2-甲醛

向含2-溴苯甲醛(2.3 mL)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.35 g)之甲苯(50 mL)中添加4-氯苯基硼酸(4.0 g)及2 M Na_2CO_3(70 mL)。在回流下加熱反應混合物，維持1小時。冷卻反應物，用水稀釋且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層且用乙酸乙酯反萃取經合併之水層。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層。藉由急驟層析使用97.5/2.5己烷/乙酸乙酯純化粗物質。

實例27D

4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-3-異丁基哌嗪-2-酮

藉由在實例1A中用實例27B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例27E

1-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-2-異丁基哌嗪

向實例27D於四氫呋喃中之溶液(3.6 mL)中添加甲硼烷-甲硫醚複合物(10 M四氫呋喃溶液)(0.24 mL)。在回流下加熱反應物16小時，接著在冰/水浴中冷卻。小心添加甲醇(5 mL)，且冷攪拌混合物75分鐘。接著添加4 *N* HCl之二噁烷溶液(0.65 mL)，且在回流下加熱反應物60分鐘。冷卻至室溫之後，添加1 N NH_4OH(2.6 mL)且攪拌反應物15分鐘。接著濃縮反應物，再溶解於甲醇中，濃縮，再溶解於甲苯

中且濃縮。將粗固體於$CHCl_3$/甲醇中調成漿狀物，且濾出固體，且濃縮濾液得到標題化合物。

實例27F

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-3-異丁基哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例27E替代實例1B來製備標題化合物。

實例27G

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)-3-異丁基哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例27F替代實例1D來製備標題化合物。

實例27H

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]-3-異丁基哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

於CH_2Cl_2(1 mL)中攪拌實例27G(13 mg)、實例1F(7 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(8 mg)及4-二甲胺基吡啶(5 mg)24小時。藉由製備型HPLC使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化產物，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39

(m, 3H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.40 (br s, 1H), 4.70及4.15 (皆為v br s, 總共1H), 3.85 (dd, 2H), 3.60 (v br s, 1H), 3.32, 3.27, 3.24, 3.06 (皆為m, 總共11H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (m, 3H), 1.30 (m, 4H), 0.70 (br m, 6H)。

實例28

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-(2,4-二側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-(2,4-二側氧基-3-氮雜雙環[3.2.0]庚-3-基)苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.87 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.71 (br s, 1H), 7.54 (m, 7H), 7.35 (m, 5H), 7.10 (dd, 1H), 6.89 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.43 (m, 4H), 3.22, 3.00, 2.85 (皆為v br s, 總共6H), 2.62 (m, 2H), 2.18 (m, 2H)。

實例29

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-(4-甲基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫噠嗪-3-基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-(4-甲基-6-側氧基-1,4,5,6-四氫噠嗪-3-基)苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.87

(br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.90 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.08 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.60 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (皆為br s, 總共6H), 2.75 (dd, 1H), 2.28 (d, 1H), 1.08 (d, 3H)。

實例30

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-(3,3-二甲基-2-側氧基氮雜環丁-1-基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-(3,3-二甲基-2-側氧基氮雜環丁-1-基)苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 7.80 (d, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 7.08 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (皆為br s, 總共6H), 1.32 (s, 6H)。

實例31

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-(4-硝基-2H-1,2,3-三唑-2-基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-(4-硝基-2*H*-1,2,3-三唑-2-基)苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.21 (d, 2H), 8.05 (d, 2H),

7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.21, 3.00, 2.84 (皆為br s, 總共6H)。

實例32

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-{[2-(2-哌啶-1-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用2-(2-(哌啶-1-基)乙氧基)苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 9.77 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.23 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.40 (m, 3H), 3.80 (br s, 1H), 3.40, 3.20 3.00, 2.90 (皆為v br m, 總共13H), 1.63 (m, 5H), 1.27 (v br s, 1H)。

實例33

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[3-({[(1-乙基吡咯啶-2-基)甲基]胺基}羰基)-4-甲氧基苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用*N*-((1-乙基吡咯啶-2-基)甲基)-2-甲氧基-5-胺磺醯基苯甲醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 9.25 (br s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50

(m, 5H), 7.40 (m, 2H), 7.10 (m, 5H), 7.09 (dd, 1H), 6.85 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.39 (br s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 3.60 (m, 4H), 3.55-2.80 (包絡線, 10H), 2.12 (m, 1H), 2.00 (m, 1H), 1.85 (m, 2H), 1.23 (t, 3H)。

實例34

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1-萘氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例34A

2-溴-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用2-溴-4-氟苯甲酸甲酯替代實例1C來製備標題化合物。

實例34B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(萘-1-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用1-萘酚替代苯酚來製備標題化合物。

實例34C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(萘-1-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例34B替代實例1D來製備標題化合物。

實例34D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1-萘氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例34C替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.82 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 8H), 7.38 (m, 4H), 7.20 (dd, 1H), 6.82 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.27 (m, 6H), 3.22, 3.02, 2.85 (皆為br s, 總共6H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例35

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2-萘氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例35A

1-(二氟甲磺醯基)-2-氟苯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用2-萘酚替代苯酚來製備標題化合物。

實例35B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(萘-2-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例35A替代實例1D來製備標題化合物。

實例35C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2-萘氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例35B替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.50 (t, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.69 (br s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.37 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.27 (m, 6H), 3.22, 3.02, 2.85 (皆為br s, 總共6H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例36

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例35B替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.80 (br s, 1H), 9.61 (br s, 2H), 8.57 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.83 (m, 2H), 7.66 (m, 2H), 7.50 (m, 6H), 7.40 (m, 5H), 7.18 (dd, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 8H), 3.30-2.80 (包絡線, 10H), 1.92 (m, 2H)。

實例37

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2-萘氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例35B替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.82 (br s, 1H), 9.58 (br s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.69 (br s, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.50 (m, 7H), 7.36 (m, 3H), 7.18 (m, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.81 (dd, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.56 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.23 (m, 4H), 3.22, 3.02, 2.85 (皆為br s, 總共6H), 3.15 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.22 (m, 2H)。

實例38

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺

實例38A

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用喹啉-7-醇替代苯酚來製備標題化合物。

實例38B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例38A替代實例1D來製備標題化合物。

實例38C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例38B替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.80 (d, 1H), 8.48 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (m, 4H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.71 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.30-2.80 (包絡線, 12H), 1.84 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例39

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

實例39A

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用喹啉-6-醇替代苯酚來製備標題化合物。

實例39B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例39A替代實例1D來製備標題化合物。

實例39C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例39B替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.46 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.45 (dd, 1H), 7.37 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.40-2.80 (包絡線 12H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例40

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例40A

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吲哚-5-醇

用含NaH(135 mg)及氯化三異丙基矽烷(1.0 g)之四氫呋喃處理5-苯甲氧基-吲哚(1.0 g)1小時，藉由急驟層析(98/2

乙酸乙酯/己烷)純化，接著於乙醇(35 mL)中使用帕爾曼氏催化劑(Pearlman's catalyst)(0.19 g)及氫氣球脫除苯甲基。

實例40B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用實例40A替代苯酚來製備標題化合物。在此實例中，在純化之前使用含氟化四丁基銨之四氫呋喃/水(95/5)使得自醚形成之粗物質脫除矽烷基。

實例40C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例40B替代實例1D來製備標題化合物。

實例40D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例40C替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 4.30 (br s, 1H), 3.84 (dd,

2H), 3.70 (br s, 1H), 3.30 (m, 6H), 3.20, 2.95, 2.80 (皆為br s, 總共6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例41

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(異喹啉-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例41A

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-5-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用異喹啉-5-醇替代苯酚來製備標題化合物。

實例41B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-5-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例41A替代實例1D來製備標題化合物。

實例41C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(異喹啉-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例41B替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 9.55 (v br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.47 (m, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (m,

6H), 7.29 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.38 (br s, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.78 (br s, 1H), 3.24 (m, 6H), 3.22,3.00, 2.85 (皆為br s, 總共6H), 1.87 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例42

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(異喹啉-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例41B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.90 (br s, 1H), 9.38 (v br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.29 (m, 4H), 6.80 (m, 2H), 6.60 (m, 2H), 4.23 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.08 (m, 2H), 2.72, 2.70 (皆為s, 總共6H), 1.87 (m, 2H)。

實例43

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(喹啉-6-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例39B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.96 (br s, 1H), 9.38 (v br s, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.51 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.05 (d,1H), 7.90 (d, 1H),

7.70 (br s, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.38 (m, 5H), 6.98 (d, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.81, 2.79 (皆為s, 總共6H), 1.93 (m, 2H)。

實例44

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例40C替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.30 (v br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (m, 4H), 7.30 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (皆為s, 總共6H), 1.95 (m, 2H)。

實例45

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例45A

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吲哚-4-醇

用含NaH(135 mg)及氯化三異丙基矽烷(1.0 g)之四氫呋

喃處理4-苯甲氧基-吲哚(1.0 g)1小時，藉由急驟層析(98/2乙酸乙酯/己烷)純化，接著於乙醇(35 mL)中使用帕爾曼氏催化劑(0.19 g)及氫氣球脫除苯甲基。

實例45B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用實例45A替代苯酚來製備標題化合物。此處，在純化之前使用含氟化四正丁基銨之四氫呋喃/水(95/5)使得自醚形成之粗物質脫除矽烷基。

實例45C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例45B替代實例1D來製備標題化合物。

實例45D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例45C替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.30 (m, 4H), 7.15 (d, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.92 (dd, 1H), 6.75 (dd,

1H), 6.33 (m, 2H), 6.23 (s, 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 (皆為 br s, 總共 6H), 1.86 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.25 (m, 2H)。

實例 46

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例 27H 中用實例 45C 替代實例 27G 且用實例 154A 替代實例 1F 來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (v br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.30 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.148 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (皆為 s, 總共 6H), 1.95 (m, 2H)。

實例 47

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-6-基氧基)苯甲醯胺

實例 47A

1-(三異丙基矽烷基)-1H-吲哚-6-醇

用含 NaH(135 mg)及氯化三異丙基矽烷(1.0 g)之四氫呋喃處理 6-苯甲氧基-吲哚(1.0 g)1 小時，藉由急驟層析(98/2

乙酸乙酯/己烷)純化，接著於乙醇(35 mL)中使用帕爾曼氏催化劑(0.19 g)及氫氣球脫除苯甲基。

實例47B

2-(1H-吲哚-6-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用實例47A替代苯酚來製備標題化合物。在此實例中，在純化之前使用含氟化四丁基銨之四氫呋喃/水(95/5)使得自醚形成之粗物質脫除矽烷基。

實例47C

2-(1H-吲哚-6-基氧基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例47B替代實例1D來製備標題化合物。

實例47D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-6-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例47C替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (v br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.39 (m, 2H), 7.30 (m, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.42 (m, 1H),

6.30 (s, 1H), 4.35 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.78, 2.76 (皆為s, 總共6H), 1.95 (m, 2H)。

實例48

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(異喹啉-7-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例48A

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用異喹啉-7-醇替代苯酚來製備此實例。

實例48B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(異喹啉-7-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例48A替代實例1D來製備此實例。

實例48C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(異喹啉-7-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例48B替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.98 (v br s, 1H), 9.70 (v br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.70 (d,

1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (包絡線, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.92 (m, 2H)。

實例49

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(異喹啉-7-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例48B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.98 (v br s, 1H), 9.40 (br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.40 (d, 2H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.70 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.35-2.80 (包絡線, 8H), 3.15 (m, 2H), 2.81, 2.79 (皆為s, 總共6H), 1.93 (m, 2H)。

實例50

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例50A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例40B中用實例19D替代實例34A來製備標題化

合物。

實例50B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例50A替代實例1D來製備標題化合物。

實例50C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例50B替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.98 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.70 (v br s, 1H), 9.35 (v br s, 1H), 8.71 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.12 (m, 4H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.50, 3.40, 3.30 (皆為m, 總共12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.23 (br m, 2H), 1.97 (br m, 2H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H)。

實例51

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例50B替代實例27G且用實例154A

替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.40 (v br s, 1H), 9.30 (v br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.61 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.60 (br s, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (皆為s, 總共6H), 2.70 (br s, 1H), 2.12 (br m, 2H), 1.97 (m, 4H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H)。

實例52

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例26C替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.25 (v br s, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.50, 3.40, 3.30 (皆為m, 總共12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.18 (br m, 2H), 2.00 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例53

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例55B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.41 (br s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.35 (v br s, 2H), 8.66 (t, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.18 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (皆為s, 總共6H), 2.70 (br s, 1H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H)。

實例54

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例54A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例45B中用實例19D替代實例34A來製備標題化合物。

實例54B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例54A替代實例1D來製備標題化合物。

實例54C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例54B替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.12 (d, 2H), 7.10 (d, 2H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.60, 3.50, 3.40 (皆為m, 總共12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.23 (br m, 2H), 1.97 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H)。

實例55

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例55A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例45A替代苯酚來製備標題化合物。此處，在純化之前使用含氟化四丁基銨之四氫呋喃/

水(95/5)使得自醚形成之粗物質脫除矽烷基。

實例55B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例55A替代實例1D來製備標題化合物。

實例55C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例55B替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.60, 3.50, 3.40 (皆為m, 總共12H), 3.19 (m, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.75 (br s, 2H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (br m, 4H), 1.43 (br t, 2H), 0.98 (s, 6H)。

實例56

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例54B替代實例27G且用實例154A

替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.27 (s, 1H), 9.40 (v br s, 1H), 9.35 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (皆為s, 總共6H), 2.70 (br s, 1H), 2.22 (br m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H)。

實例57

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例55B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 9.20 (v br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.30 (dd, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.46 (d,1H), 6.30 (s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.35 (br s, 2H), 3.13 (m, 3H), 3.00 (br m, 2H), 2.78, 2.77 (皆為s, 總共6H), 2.70 (br s, 1H), 2.20 (br m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.42 (br t, 2H), 0.97 (s, 6H)。

實例58

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例45C替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.50 (br s, 1H), 11.24 (s, 1H), 9.50 (v br s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.30 (dd, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.96 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (包絡線, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.95 (m, 2H)。

實例59

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例40C替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 9.60 (v br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 5H), 7.12 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.38 (br s, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.80 (br s, 1H), 3.40 (m, 4H), 3.30-2.80 (包絡線, 10H), 3.20 (m, 4H), 1.96 (m, 2H)。

實例60

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-甲氧苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-甲氧基苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (s, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.35 (m, 6H), 7.10 (t, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H)。

實例61

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-甲苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例1E替代實例27G且用4-甲苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.50 (m, 5H), 7.38 (m, 2H), 7.32 (m, 6H), 7.11 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.36 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H), 2.37 (s, 3H)。

實例62

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例40C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲

亞碸-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.68 (br s, 1H), 7.50 (m, 5H), 7.36 (m, 6H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.21 (br s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 7H), 2.93 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)。

實例63

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例45C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.58 (s, 1H), 11.27 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.52 (m, 5H), 7.32 (m, 5H), 7.18 (d, 1H), 6.96 (m, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (m, 7H), 2.93 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.54 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)。

實例64

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例40C及實例170A替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.21 (d, 1H),

7.98 (dd, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.41 (m, 5H), 7.29 (br s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.32 (br s, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.77 (d, 6H), 1.88 (m, 2H)。

實例65

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例65A

4-(3-(N-嗎啉基)丙胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中分別用實例159C及3-(N-嗎啉基)丙-1-胺替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺及(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例65B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例40C及實例65A替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.50 (m, 6H), 7.41 (m, 5H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.48 (br s, 1H), 6.25 (m, 1H), 4.29 (br s, 2H), 4.01 (m, 2H),

3.59 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 3.05 (m, 10H), 2.58 (m, 2H), 1.91 (m, 2H)。

實例66

N-[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例66A

(二氟甲基)(2-氟苯基)硫烷

用氯二氟甲烷使含粉末狀NaOH(31.2 g)、參(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)胺(5 mL)及2-氟苯硫醇(33.6 mL)之苯(400 mL)飽和，在80℃下攪拌30分鐘且經由矽藻土(Celite®)過濾。用飽和$NaHCO_3$洗滌濾液，且用乙醚萃取水層。合併萃取物且乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。

實例66B

1-(二氟甲磺醯基)-2-氟苯

在25℃下用$NaIO_4$(164.6 g)及$RuCl_3 \cdot xH_2O$(534 mg)處理含實例66A(46 g)之1:1:2 CCl_4/CH_3CN/水(1.2 L)，攪拌18小時，用二氯甲烷稀釋且經由矽藻土(Celite®)過濾。用飽和$NaHCO_3$洗滌濾液且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。經由矽膠過濾濃縮物。

實例66C

1-(氯二氟甲磺醯基)-2-氟苯

在-78℃下經1小時用雙(三甲基矽烷)胺基鋰(178.5 mL)處理含實例66B(25 g)及N-氯代丁二醯亞胺(17.55 g)之四氫呋

喃(690 mL)，攪拌1小時且用氯化銨淬滅。用乙酸乙酯萃取混合物，且用鹽水洗滌萃取物且乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。用0%-5%乙酸乙酯/己烷對濃縮物進行矽膠層析。

實例66D

3-(氯二氟甲磺醯基)-4-氟苯-1-磺醯氯

在120℃下於氯磺酸(36.7 mL)中攪拌實例66C(44 g)18小時，冷卻至25℃，用吸液管吸至碎冰上且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌萃取物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。

實例66E

3-(氯二氟甲磺醯基)-4-氟苯磺醯胺

在-78℃下經1小時用氨水(90 mL)處理含實例66D(22 g)之異丙醇(690 mL)，再攪拌1小時，用6 M HCl(300 mL)淬滅，升溫至25℃且濃縮。使濃縮物與水混合且用乙酸乙酯萃取。乾燥($MgSO_4$)萃取物，過濾且濃縮。自己烷/乙酸乙酯中再結晶濃縮物。

實例66F

3-(氯二氟甲磺醯基)-4-(3-(二甲胺基)丙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中分別用實例66E及N,N-二甲基丙-1,3-二胺替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺及(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例66G

N-[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-

烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例54B及實例66F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (m,1H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.84 (m, 6H), 2.67 (m, 5H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.77 (br s, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例67

N-[(3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例26C及實例66F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.28 (m,1H), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.21 (m, 3H), 7.09 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.28 (m, 4H), 3.05 (m, 2H), 2.96 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 3H), 2.19 (m, 2H), 2.01 (br s, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例68

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-

基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例68A

(2-溴-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

將N,N-二甲基甲醯胺(18.41 mL)溶解於氯仿(64 mL)中且於冰浴中冷卻所得溶液。經15分鐘逐滴添加三溴化磷(20.18 mL)。接著將所得懸浮液加熱至70℃，維持30分鐘。經30分鐘逐滴添加3,3-二甲基環己酮(10 g)於氯仿(21 mL)中之溶液。在70℃下再攪拌混合物2小時。接著使混合物冷卻至室溫。將溶液小心傾倒於冰上。添加固體碳酸氫鈉以中和酸。用乙醚萃取混合物三次，且用水及鹽水洗滌萃取物且乾燥($MgSO_4$)。真空移除溶劑，且經由矽石塞用乙醚作為溶離劑清洗粗物質。濃縮之後，將粗物質溶解於甲醇中。小心添加硼氫化鈉(1.757 g)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，且用乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌混合物且乾燥($MgSO_4$)。真空移除溶劑，且藉由急驟層析用20%乙酸乙酯/己烷至100%乙酸乙酯溶離來純化殘餘物。

實例68B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中分別用實例24F及哌嗪替代實例1C及實例1B來製備標題化合物。

實例68C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-溴-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18E中分別用實例68A及實例68B替代實例

18C及實例18D來製備標題化合物。

實例68D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

於二甲氧基乙烷(0.9 mL)及甲醇(0.4 mL)中組合實例68C(142 mg)、4-甲氧苯基硼酸(45.6 mg)、二氯雙(三苯膦)鈀(II)(8.7 mg)及氟化銫(114 mg)且加熱至90℃，維持2小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物且傾入水中。用水及鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。用甲醇濕磨所得固體且過濾。

實例68E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例68D替代實例1D來製備標題化合物。

實例68F

3-硝基-4-(3-(吡咯啶-1-基)丙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例68G

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-甲氧苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例68E及實例68F替代實例

27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (brs, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.74 (m, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.62 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.22 (m, 4H), 2.99 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 6H), 1.84 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例69

4-[4-({4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例69A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用4-(三氟甲基)苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例69B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例69A替代實例1D來製備標題化合物。

實例69C

4-[4-({4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲

基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例69B及實例68F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.29 (m, 3H), 7.19 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.36 (br s, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例70

4-[4-({4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例70A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用4-(三氟甲氧基)苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例70B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(4-(三氟甲氧基)苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例70A替代實例1D來製備標題化合

物。

實例70C

4-[4-({4,4-二甲基-2-[4-(三氟甲氧基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例70B及實例68F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例71

4-[4-({4,4-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例71A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用3-(三氟甲基)苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例71B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4,4-二甲基-2-(3-(三氟甲基)

苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例71A替代實例1D來製備標題化合物。

實例71C

4-[4-({4,4-二甲基-2-[3-(三氟甲基)苯基]環己-1-烯-1-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例71B及實例68F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.58 (m, 7H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例72

4-(4-{[2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例72A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用3-氟苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來

製備標題化合物。

實例72B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例72A替代實例1D來製備標題化合物。

實例72C

4-(4-{[2-(3-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例72B及實例68F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.55 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.58 (m, 7H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 3H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例73

4-(4-{[2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例73A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用4-氟苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例73B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例73A替代實例1D來製備標題化合物。

實例73C

4-(4-{[2-(4-氟苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中分別用實例73B及實例68F替代實例27G及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (br s, 1H), 11.26 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 3.62 (m, 4H), 3.52 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.19 (m, 2H), 2.02 (m, 6H), 1.82 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例74

N-({3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-

基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例74A

3-(氯二氟甲磺醯基)-4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中分別用實例66E及1-甲基哌啶-4-胺替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺及(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例74B

N-({3-{[氯(二氟)甲基]磺醯基}-4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中分別用實例26C及實例74A替代實例1E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.67 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例75

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例75A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯基)甲

基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中分別用實例149D及實例150A替代4'-氯聯苯-2-甲醛及哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例75B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例75A替代實例1D來製備標題化合物。

實例75C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中分別用實例75B及實例21A替代實例1E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.72 (m, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.69 (s, 2H), 2.59 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.11 (m, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.62 (m, 4H)。

實例76

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例76A

4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中分別用實例159C及1-甲基哌啶-4-胺替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺及(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例76B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中分別用實例26C及實例76A替代實例1E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.89 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.05 (m, 3H), 6.98 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.60 (m, 2H), 6.36 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.67 (br s, 1H), 2.97 (m, 6H), 2.71 (s, 3H), 2.63 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例77

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(苯氧基甲基)苯甲醯胺

實例77A

5-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)異苯并呋喃-1(3H)-酮

將5-溴異苯并呋喃-1(3H)-酮(400 mg)、實例1B(646 mg)

及磷酸三鉀(558 mg)添加至1,2-二甲氧基乙烷(10 mL)中。將該溶液真空脫氣且用氮氣清洗三次。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(51.6 mg)及2-(二第三丁基膦基)聯苯(67.2 mg)且將溶液加熱至80℃，維持16小時。冷卻溶液，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析用30%乙酸乙酯/己烷來純化。

實例77B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(羥甲基)苯甲酸

將實例77A(256 mg)及單水合氫氧化鋰(154 mg)添加至1,4-二噁烷(4 mL)及水(1 mL)中。將溶液加熱至65℃，維持16小時，冷卻，真空濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析用乙酸乙酯來純化。隨後用無水硫酸鈉乾燥溶液得到純度足以供後續使用之粗產物。

實例77C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(羥甲基)苯甲酸甲酯

將三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M乙醚溶液，0.214 mL)添加至溶解於乙酸乙酯(2 mL)及甲醇(2 mL)中之實例77B(170 mg)中。將溶液混合5分鐘，此後真空移除溶劑得到純度足以供後續使用之粗產物。

實例77D

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯氧基甲基)苯甲酸甲酯

將三苯膦(93 mg)添加至四氫呋喃(3 mL)中且冷卻至

0℃。添加偶氮二甲酸二乙酯(40%溶液，0.161 mL)，且在0℃下攪拌溶液15分鐘。添加苯酚(33.3 mg)及實例77C(145 mg)，且使溶液升溫至室溫且混合16小時。真空濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析用30%乙酸乙酯(己烷)遞增至50%乙酸乙酯(己烷)來純化。

實例77E

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(苯氧基甲基)苯甲酸

藉由在實例77B中用實例77D替代實例77A來製備標題化合物。

實例77F

藉由在實例1G中用實例77E替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.52 (m, 2H), 7.88 (dd, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 3H), 7.37 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 6.87 (t, 1H), 6.83-6.75 (m, 3 H), 5.22 (寬單峰, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.41-3.10 (m, 10H), 2.39 (寬單峰, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.32-1.18 (m, 2H)。

實例78

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例78A

N-(4-胺磺醯基苯基)丙烯醯胺

將4-胺基苯磺醯胺(1.00 g)及吡啶(1.41 mL)添加至1,4-二

噁烷(30 mL)中。逐滴添加丙烯醯氯(0.49 mL)且在室溫下攪拌溶液3小時。添加1 M HCl，且用乙酸乙酯萃取溶液。使用鹽水及無水硫酸鈉乾燥萃取物，且移除溶劑得到純度足以供後續使用之粗產物。

實例78B

3-(N-嗎啉基)-N-(4-胺磺醯基苯基)丙醯胺

將實例78A(359 mg)及嗎啉(1.38 mL)添加至乙腈(10 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)中且在室溫下混合物16小時。真空濃縮溶液，且藉由矽膠急驟管柱層析用5%甲醇/二氯甲烷來純化。

實例78C

4-(3-(N-嗎啉基)丙胺基)苯磺醯胺

將實例78B(268 mg)添加至四氫呋喃(4 mL)中。緩慢添加甲硼烷(1 M四氫呋喃溶液，4.28 mL)，且在室溫下混合該溶液16小時。緩慢地用甲醇淬滅反應物。添加N,N-二異丙基乙胺樹脂(3.42 mmol胺)，且在室溫下混合該溶液15分鐘。過濾溶液，真空濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析用10%甲醇/乙酸乙酯來純化。

實例78D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例78C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (寬單峰, 1H), 7.51-7.44 (m, 9H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.26-7.21 (m,

1H), 7.13 (tt, 1H), 6.94 (dd, 2H), 6.75 (dd, 1H), 6.66 (t, 1H), 6.54 (d, 2H), 6.32 (d, 1H), 3.57 (t, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.16-3.04 (m, 6H), 2.35 (m, 10H), 1.60 (m, 2H)。

實例79

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺

實例79A

4-溴-2-氟苯甲酸甲酯

將4-溴-2-氟苯甲酸(5.00 g)添加至乙酸乙酯(35 mL)及甲醇(35 mL)中。緩慢添加三甲基矽烷基重氮甲烷(2 M乙醚溶液，12.56 mL)且在室溫下混合溶液30分鐘。真空移除溶劑，且將粗物質溶解於乙酸乙酯中。用0.5 M氫氧化鈉萃取該溶液，且依序用鹽水及無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，真空移除溶劑得到純度足以供後續使用之粗產物。

實例79B

4-溴-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯

將實例79A(500 mg)、吡啶-3-醇(204 mg)及碳酸鉀(385 mg)添加至N,N-二甲基乙醯胺(18 mL)中且將混合物加熱至145℃，維持2小時，接著在130℃下維持16小時。冷卻溶液，添加至水(100 mL)中，用70%乙酸乙酯/己烷萃取且用無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，真空濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析用50%-70%乙酸乙酯/己烷來純化。

實例79C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲酸甲酯

將實例79B(367 mg)、實例1B(410 mg)及磷酸三鉀(379 mg)添加至1,2-二甲氧基乙烷(6 mL)中。將該溶液真空脫氣且用氮氣清洗三次。添加參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(32.7 mg)及2-(二第三丁基膦基)聯苯(42.6 mg)，且將該溶液加熱至80℃，維持16小時。冷卻溶液，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析用50%-70%乙酸乙酯/己烷來純化。

實例79D

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例79C替代實例1D來製備標題化合物。

實例79E

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例79D替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.72 (寬單峰, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.15 (t, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.52-7.44 (m, 6H), 7.37 (m, 2H), 7.26-7.10 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.38-3.24 (m, 4H), 3.19 (寬單峰, 4H), 2.37 (寬單峰, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例80

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(吡啶-3-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例79D替代實例1E且用實例2A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 8.27 (dd, 2H), 7.51-7.44 (m, 8H), 7.41-7.29 (m, 3H), 7.27-7.19 (m, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.72 (t, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.44 (d, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.29-3.22 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.96 (t, 2H), 2.34 (m, 4H), 1.77 (m, 1H), 1.66 (d, 2H), 1.21 (m, 2H)。

實例81

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-({(1R)-3-(二甲胺基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

實例81A

(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-羥基丁酸第三丁酯

將Fmoc-D-Asp(OtBu)-OH(9.0 g)及N,N-二異丙基乙胺(4.6 mL)添加至四氫呋喃(100 mL)中且冷卻至-40℃。添加氯甲酸異丁酯(3.1 mL)，且經30分鐘將溶液逐漸升溫至0℃。使溶液冷卻至-20℃，且向其中小心添加硼氫化鈉(1.64 g，43.6 mmol)及甲醇(10 mL)。經2小時使溶液逐漸升溫至室溫，用乙酸乙酯(200 mL)稀釋，用水(100 mL)及鹽水(50 mL)洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮得到

純度足以供後續使用之粗產物。

實例81B

(R)-3-(((9H-芴-9-基)甲氧基)羰胺基)-4-(苯硫基)丁酸第三丁酯

將三正丁基膦(90 μL)及1,1'-(偶氮二羰基)二哌啶(91 mg)添加至四氫呋喃(4 mL)中，用實例81A(90 mg)及苯硫酚(21 mg)處理，且在室溫下攪拌18小時。濃縮溶液且藉由矽膠層析用50%乙酸乙酯/己烷來純化。

實例81C

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)-4-(苯硫基)丁酸第三丁酯

將實例81B(600 mg)、4-氟-3-硝基苯磺醯胺(298 mg)及N,N-二異丙基乙胺(3 mL)添加至N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中且在60℃下攪拌12小時。用乙酸乙酯(100 mL)稀釋反應混合物，用水(45 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用無水硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析用30%乙酸乙酯/二氯甲烷來純化殘餘物。

實例81D

(R)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)-4-(苯硫基)丁酸

在50℃下攪拌實例81C(468 mg)及4 M HCl之1,4-二噁烷溶液(10 mL)5小時。濃縮溶液得到純度足以供後續使用之粗產物。

實例81E

(R)-N,N-二甲基-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)-4-(苯硫基)丁醯胺

藉由在實例1G中用實例81D替代實例1E且用二甲胺(2 M四氫呋喃溶液)替代實例1F來製備標題化合物。

實例81F

(R)-4-(4-(二甲胺基)-1-(苯硫基)丁-2-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例81E(4.06 g)中添加甲硼烷(1 M四氫呋喃溶液，20.0 mL)。在室溫下攪拌溶液16小時。緩慢地用甲醇(5.0 mL)淬滅反應物且添加濃氯化氫水溶液(2.0 mL)。在80℃下攪拌溶液3小時，冷卻至室溫，小心地用4 M碳酸鈉鹼化，用乙酸乙酯(150 mL)稀釋，用水(50 mL)及鹽水(10 mL)洗滌，用無水硫酸鎂乾燥且過濾。濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析用20%甲醇/二氯甲烷來純化。

實例81G

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-({(1R)-3-(二甲胺基)-1-[(苯硫基)甲基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例81F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (d, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.50-7.43 (m, 4H), 7.37-7.14 (m, 11H), 6.90 (t, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.33-3.30 (m, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.53 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 2.04 (m, 2H)。

實例82

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺

實例82A

4-溴-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲酸甲酯

將實例79A(800 mg)、吡啶-4-醇(359 mg)及碳酸鉀(617 mg)添加至N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中且加熱混合物至125℃，維持16小時。在48℃下真空濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析用20%甲醇/二氯甲烷來純化。

實例82B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例79C中用實例82A替代實例79B來製備標題化合物。

實例82C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例82B替代實例1D來製備標題化合物。

實例82D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例82C替代實例1E來製備標題化合

物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.40 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 7.47 (s, 3H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.88 (d, 1H), 5.91 (d, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.34-3.25 (m, 4H), 3.19 (寬單峰, 4H), 2.39 (寬單峰, 4H), 1.92 (m, 1H), 1.65 (d, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例83

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例79D替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.73 (t, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (t, 2H), 7.73 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.25-7.17 (m, 3H), 7.07 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 3.65 (t, 4H), 3.47 (q, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.57 (br s, 4H), 2.36 (br s, 4H), 1.84 (m, 2H)。

實例84

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(吡啶-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例82C替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞

碸-d_6) δ 8.55 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.54-7.43 (m, 5H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.01 (d, 1H), 6.91 (dd, 1H), 6.66 (d, 1H), 5.90 (d, 2H), 3.60 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.18 (br s, 4H), 2.38 (m, 10H), 1.80 (t, 2H)。

實例85

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例85A

4-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例85B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例85A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.61 (t, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26-7.15 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.75 (dd, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.45 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.10 (t, 4H), 2.79 (寬單峰, 4H), 2.68 (t, 2H), 2.60 (寬單峰, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, 4H)。

實例86

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例86A

4-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例86B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例86A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50-7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.27-7.15 (m, 3H), 6.98 (d, 2H), 6.91 (t, 1H), 6.73 (dd, 2H), 6.70 (dd, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.82 (寬單峰, 4H), 2.56 (寬單峰, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 1.79 (t, 2H)。

實例87

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[[3-(二甲胺基)丙基](甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例87A

4-((3-(二甲胺基)丙基)(甲基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例68F中用N^1,N^1,N^3-三甲基丙-1,3-二胺替代3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺來製備標題化合物。

實例87B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[[3-(二甲胺基)丙基](甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例87A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.01 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26-7.13 (m, 3H), 6.93 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.74 (dd, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.46 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.83 (t, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.60 (s, 6H), 2.36 (t, 4H), 1.86 (m, 2H)。

實例88

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例88A

4-((1-甲基哌啶-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例68F中用(1-甲基哌啶-4-基)甲胺替代3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺來製備標題化合物。

實例88B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例88A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.44 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.34 (m, 4H), 3.07 (t, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.36 (t, 4H), 1.90-1.82 (m, 3H), 1.47-1.31 (m, 2H)。

實例89

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.38 (t, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.73(m, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.52-7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.83 (m, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 3.36 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.80 (m, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.36 (t, 4H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 2H)。

實例90

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-氰基-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例90A

3-氰基-4-氟苯磺醯胺

使濃氫氧化銨(28%水溶液，3.17 mL)冷卻至0℃且添加3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯(1.00 g)。在0℃下混合溶液4分鐘。緩慢添加4 M HCl(10 mL)且用乙酸乙酯萃取溶液。經鹽水及無水硫酸鈉乾燥萃取物且真空移除溶劑。

實例90B

3-氰基-4-(3-(二甲胺基)丙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例68F中用實例90A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用N^1,N^1-二甲基丙-1,3-二胺替代3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺來製備標題化合物。

實例90C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-氰基-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例90B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.51-7.44 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 3H), 6.98 (t, 2H), 6.77 (dd, 2H), 6.70 (d, 2H), 6.33 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.27 (q, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.82 (t, 2H), 2.54 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 1.82 (m, 2H)。

實例91

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.49 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50-7.43 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.90 (t, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 3.47 (q, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (寬單峰, 8H), 2.35 (寬單峰, 4H), 1.95-1.83 (m, 6H)。

實例92

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

實例92A

4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

藉由在實例90A中用4-氟-3-(三氟甲基)苯-1-磺醯氯替代3-氰基-4-氟苯-1-磺醯氯來製備標題化合物。

實例92B

4-(3-(二甲胺基)丙胺基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例92A替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用N^1,N^1-二甲基丙-1,3-二胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例92C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例92B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 7.77 (s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.29-7.21 (m, 3H), 6.99 (t, 1H), 6.82-6.68 (m, 5H), 6.32 (d, 1H), 3.36 (s, 2H), 3.28 (q, 2H), 3.09 (t, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.48 (s, 6H), 2.35 (t, 4H), 1.79 (m, 2H)。

實例93

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-({3-[異丙基(甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

實例93A

甲基(3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)丙基)胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例68F中用3-胺基丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯替代3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺來製備標題化合物。

實例93B

3-(4-(N-(4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯胺基)丙基(甲基)胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例1G中用實例93A替代實例1F來製備標題化合物。

實例93C

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(3-(甲胺基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

將實例93B(112 mg)及三乙基矽烷(0.082 mL)添加至二氯

甲烷(2 mL)中。添加三氟乙酸(0.198 mL)，在室溫下攪拌溶液1小時，且真空移除溶劑。

實例93D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-{[4-({3-[異丙基(甲基)胺基]丙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-苯氧基苯甲醯胺

將實例93C(128 mg)、丙酮(0.014 mL)及氰基硼氫化鈉樹脂(2.15 mmol/g，66 mg)添加至四氫呋喃(0.9 mL)及乙酸(0.3 mL)中，且在室溫下攪拌溶液16小時。再添加丙酮(0.014 mL)及氰基硼氫化鈉樹脂(66 mg)，且攪拌溶液24小時。藉由矽膠急驟管柱層析用1%乙酸及10%甲醇/二氯甲烷來純化溶液。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.93 (寬單峰, 3H), 8.53 (寬單峰, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.51-7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.25-7.16 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.74 (d, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.32 (d, 1H), 3.47 (m, 4H), 3.36 (s, 2H), 3.09 (t, 4H), 3.01 (寬單峰, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.35 (t, 4H), 1.94 (m, 1H), 1.18-1.14 (m, 6H)。

實例94

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例94A

4-(3-(二甲胺基)丙氧基)-3-硝基苯磺醯胺

將三苯膦(1.398 g)添加至四氫呋喃(20 mL)中且冷卻至

0℃。添加偶氮二甲酸二乙酯(40%溶液，2.428 mL)，且在0℃下攪拌溶液15分鐘。添加4-羥基-3-硝基苯磺醯胺(1.163 g)及3-(二甲胺)丙-1-醇(0.567 mL)，且使溶液升溫至室溫且攪拌16小時。真空移除溶劑且使用20%甲醇(二氯甲烷)再結晶該物質。用二氯甲烷洗滌再結晶之固體，溶解於甲醇/二氯甲烷中，用三乙胺(0.13 mL，0.924 mmol)處理，且藉由矽膠急驟管柱層析用10%-20%甲醇/二氯甲烷來純化。

實例94B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例94A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.06 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.52-7.45 (m, 5H), 7.36 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 2H), 7.18 (td, 2H), 6.89 (t, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.68 (d, 2H), 6.32 (d, 1H), 4.25 (t, 2H), 3.36 (s, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.08 (t, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.36 (t, 4H), 2.11 (m, 2H)。

實例95

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例85A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞

碸-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.67 (t, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.42 (q, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.70-2.48 (m, 10H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例96

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例86A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.40 (q, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.67 (寬單峰, 4H), 2.55-2.40 (m, 6H), 2.39 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例97

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例68F替

代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.58 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.95 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 2.97 (寬單峰, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.90-1.80 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例98

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37-7.31 (m, 4H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.05-2.95 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.01 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例99

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例86A替

代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.95 (d, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.23 (m, 2H), 3.41 (q, 2H), 2.98 (t, 4H), 2.71 (寬單峰, 6H), 2.52-2.42 (m, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例100

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例94A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.03 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36-7.29 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.33 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.22-2.02 (m, 8H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例101

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例85A替

代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.73 (dd, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.23 (m, 2H), 3.43 (q, 2H), 2.99 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.65 (m, 6H), 2.56 (m, 4H), 2.42 (s, 3H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例102

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.54 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (t, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.98-6.89 (m, 2H), 6.62 (dd, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.44 (q, 2H), 3.10-2.91 (m, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.92-1.79 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例103

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例21A替

代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.93 (t, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.08-2.93 (m, 6H), 2.71 (s, 2H), 2.70-2.56 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例104

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例88A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.32 (t, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.30 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.28-3.19 (m, 2H), 2.93 (t, 4H), 2.83 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.68-2.50 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.24-2.10 (m, 6H), 1.95 (寬單峰, 2H), 1.68 (d, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.32-1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例105

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例88A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.44 (t, 1H), 8.41 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.11-7.02 (m, 3H), 6.98-6.90 (m, 2H), 6.61 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.20 (m, 2H), 2.95 (t, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.62-2.49 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.86-1.78 (m, 3H), 1.42-1.31 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例106

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例94A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.91 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.23 (t, 1H), 6.20 (d, 1H), 4.23 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 2.95 (t, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.67 (s, 6H), 2.17 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例107

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例107A

4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例68F中用1-甲基哌嗪替代3-(吡咯啶-1-基)丙-1-胺來製備標題化合物。

實例107B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(4-甲基哌嗪-1-基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例107A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.96 (t, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.01 (t, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.66 (寬單峰, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.18 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例108

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例108A

3-硝基-4-(1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

將4-氯-3-硝基苯磺醯胺(1.300 g)、1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺鹽酸鹽(1.201 g)及三乙胺(2.30 mL)添加至1,4-二噁烷(50 mL)及水(5 mL)且在90℃下加熱16小時。真空濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析用乙酸乙酯遞增至5%甲醇/乙酸乙酯來純化。

實例108B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例108A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.71 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.23(q, 2H), 3.06 (寬單峰, 4H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.25-2.11 (m, 6H), 1.98-1.85 (m, 4H), 1.64 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例109

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例109A

4-((4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例108A中用4-(胺基甲基)-N,N,1-三甲基哌啶-4-胺替代1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例109B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(二甲胺基)-1-甲基哌啶-4-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例109A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.56 (寬單峰, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.36-7.31 (m, 4H), 7.08-7.02 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.34 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.50 (d, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.96 (t, 4H), 2.87 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.28 (s, 6H), 2.16 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例110

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例110A

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例18F中用實例34A替代實例18E且用2,3-二氫

苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-醇替代苯酚來製備標題化合物。

實例110B

4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫苯并[b][1,4]二氧雜環己烯-5-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例110A替代實例1D來製備標題化合物。

實例110C

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2,3-二氫-1,4-苯并二氧雜環己烯-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例110B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 11.40 (s, 1 H), 8.65 (t, 1 H), 8.55 (d, 1 H), 7.83 (dd, 1 H), 7.46 (m, 6 H), 7.36 (m, 2 H), 7.23 (m, 2 H), 6.77 (d, 1 H), 6.70 (dd, 1 H), 6.42 (m, 2 H), 6.27 (d, 1 H), 4.20 (s, 4 H), 3.85 (dd, 2 H), 3.37 (m, 4 H), 3.25 (m, 2 H), 3.13 (m, 4 H), 2.35 (m, 4 H), 1.90 (m, 1 H), 1.62 (dd, 2 H), 1.27 (m, 2 H)。

實例111

5-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺

實例111A

5-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)聯苯-2-甲酸甲酯

用苯基硼酸(36.6 mg，0.3 mmol)、參(二苯亞甲基丙酮)二鈀(0)(9.2 mg，0.01 mmol)、四氟硼酸三第三丁基鏻(5.8 mg，0.02 mmol)及氟化銫(91 mg，0.6 mmol)處理含實例34A(100 mg，0.2 mmol)之四氫呋喃(1.5 mL)，用氮氣清洗且在環境溫度下攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物、用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠管柱層析以0%至3%甲醇/CH_2Cl_2之梯度溶離來純化濃縮物，得到產物。

實例111B

5-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)聯苯-2-甲酸

藉由在實例1E中用實例111A替代實例1D來製備標題化合物。

實例111C

5-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-1,1'-聯苯-2-甲醯胺

藉由在實例27H中用實例111B替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.52 (m, 4H), 7.35 (dd, 5H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.88 (m, 3H), 3.42 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 1.95 (m, 1H), 1.67 (m, 2H), 1.31 (m, 2H)。

實例112

5-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-1,1'-聯苯-2-甲醯胺

藉由在實例27H中用實例111B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 12.09 (s, 1H), 8.74 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.40 (m, 8H), 7.27 (m, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 4H), 6.91 (dd, 1H), 6.77 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.55 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 3.03 (m, 2H), 2.80 (m, 6H), 1.98 (m, 2H)。

實例113

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例113A

2-苯氧基-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用哌嗪替代實例1B來製備標題化合物。

實例113B

4-(4-(2-溴-5-羥基苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用2-溴-5-羥基苯甲醛替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例113A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例113C

4-(4-(2-溴-5-(2-(二甲胺基)乙氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

將實例113B(170 mg)、2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(80 mg)及碳酸銫(278 mg)之混合物懸浮於無水N,N-二甲基甲醯胺(3 mL)中。在50℃下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機相，且經無水Na_2SO_4乾燥。真空移除溶劑得到油性殘餘物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

實例113D

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例113C替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例113E

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例113D替代實例1D來製備標題化合物。

實例113F

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例113E替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (br s,

1H), 9.87 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34-7.23 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.60-3.41 (m, 10H), 3.34 (t, 4H), 3.28(m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例114

4-(4-{[4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例114A

4-(4-(2-溴-5-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例113C中用1-(3-氯丙基)哌啶鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例114B

4-(4-((4'-氯-4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例114A替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例114C

4-(4-((4'-氯-4-(3-(哌啶-1-基)丙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例114B替代實例1D來製備標題化合物。

實例114D

4-(4-{[4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例114C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.69 (br s, 1H), 9.18 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.33-7.21 (m, 6H), 7.15 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.60-3.38 (m, 10H), 3.34 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.85 (m, 3H), 1.64 (m, 6H), 1.29 (m, 2H)。

實例115

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例115A

4-(4-(2-溴-5-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例113C中用4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例115B

4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例115A替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例115C

4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例115B替代實例1D來製備標題化合物。

實例115D

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例115C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.87 (m, 6H), 3.60-3.38 (m, 12H), 3.36-3.25 (m, 8H), 1.91 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例116

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例116A

4-(4-(2-溴-5-(3-(二甲胺基)丙氧基)苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯

氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例113C中用3-氯-N,N-二甲基丙-4-胺鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例116B

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例116A替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例116C

4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例116B替代實例1D來製備標題化合物。

實例116D

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例116C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 4H), 7.14 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.78 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.50-3.36 (m, 8H), 3.28 (m, 8H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.29 (m,

2H)。

實例117

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例115C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 7H), 7.10 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.38 (m, 2H), 3.84 (m, 4H), 3.55 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 10H), 3.28 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例118

4-(4-{[4'-氯-4-(3-哌啶-1-基丙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例114C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 9.06 (br s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.20 (m, 7H), 7.06 (m, 3H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.10 (t, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.40-3.05 (m, 16H), 2.90 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.84 (m, 3H), 1.60 (m, 6H), 1.41 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例119

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例116C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.36-7.26 (m, 7H), 7.06 (m, 3H), 6.84 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 4.09 (t, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.50-3.24 (m, 14H), 3.10 (m, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例120

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例113E替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.90 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.38-7.25 (m, 7H), 7.11 (d, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.37 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.55 (m, 2H), 3.29 (m, 8H), 3.10 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)。

實例121

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例113E替代實例27G且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.95 (br s, 1H), 9.73 (br s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.34 (m, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.16 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.70 (m, 6H), 3.54 (m, 8H), 3.21 (m, 4H), 3.19 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.97 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)。

實例122

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例122A

4-(4-(2-溴-6-羥基苯甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用2-溴-6-羥基苯甲醛替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例113A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例122B

4-(4-((4'-氯-3-羥基聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例122A替代實例68C且用4-氯苯

基醚酸替代4-甲氧苯基醚酸來製備標題化合物。

實例122C

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

將實例122B(100 mg)及2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽(30 mg)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)與50%氫氧化鈉水溶液(0.5 mL)之混合溶劑中，之後添加碘化四丁銨(15 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，且用水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機相且濃縮。用0%-5%甲醇/二氯甲烷進行急驟管柱純化得到產物。

實例122D

4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例122C替代實例1D來製備標題化合物。

實例122E

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例122D替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.20 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 3H), 7.23 (m, 3H), 7.12 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.78 (d, 2H), 6.76 (dd,

1H), 6.43 (s, 1H), 4.43 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.62 (m, 4H), 3.35-3.15 (m, 12H), 2.90 (s, 6H), 1.90 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例123

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例122C替代實例1E且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.01 (br s, 1H), 9.63 (br s, 1H), 9.32 (br s, 1H), 8.69(t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.43 (m, 4H), 3.56-3.51 (m, 8H), 3.20 (m, 4H), 3.10 (m, 6H), 2.91 (s, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)。

實例124

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例122C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 9.14 (br s, 1H), 8.11(d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.20 (m, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (m,

1H), 6.95 (m, 1H), 6.83 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 8H), 3.06 (m, 2H), 2.91 (s, 6H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例125

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例125A

4'-氯-4-羥基聯苯-2-甲醛

藉由在實例68D中用2-溴-5-羥基苯甲醛替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例125B

4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-甲醛

藉由在實例122C中用實例125A替代實例122B來製備標題化合物。

實例125C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例125B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例125D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例125C替代實例1D來製備標題化合物。

實例125E

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例125D替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.46 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.80 (br s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.48(d, 1H), 7.65 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.28 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.36 (m, 2H), 6.26 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例126

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例126A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例125B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例126B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例126A替代實例1D來製備標題化合物。

實例126C

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例126B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.35 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.85 (br s, 1H), 8.61 (t, 1H) 8.57(d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 4H), 7.09 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 4.35 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例127

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例127A

4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-甲醛

藉由在實例122C中用實例125A替代實例122B且用4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製

備標題化合物。

實例127B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例127A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例127C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例127B替代實例1D來製備標題化合物。

實例127D

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例127C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.35 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (m, 4H), 7.09 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 10H), 3.31 (m, 8H), 3.06 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例128

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例128A

4'-氯-3-羥基聯苯-2-甲醛

藉由在實例68D中用2-溴-6-羥基苯甲醛替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例128B

4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-甲醛

藉由在實例122C中用實例128A替代實例122B來製備標題化合物。

實例128C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例128B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例128D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例128C替代實例1D來製備標題化合物。

實例128E

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-

2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例128D替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.47 (t, 1H) 8.45 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.42 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.35 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.54 (m, 10H), 3.40 (m, 6H), 3.30 (s, 6H), 3.02 (m, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.28 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例129

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例129A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例128B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例129B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例129A替代實例1D來製備標題化合物。

實例129C

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例129B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.38 (br s, 1H), 11.19 (s, 1H), 10.00(br s, 1H), 8.61 (t, 1H) 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.19 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.85 (m, 8H), 3.58 (m, 2H), 3.27 (m, 6H), 3.06 (m, 2H), 2.89 (s, 6H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例130

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例130A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例127A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例130B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例130A替代實例1D來製備標題化合物。

實例130C

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例130B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.47(br s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.59 (t, 1H) 8.47 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.27 (m, 6H), 7.13 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.39 (t, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.54 (m, 10H), 3.26 (m, 10H), 1.88 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例131

4-(4-{[4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例131A

4'-氯-3-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-甲醛

藉由在實例122C中用實例128A替代實例122B且用4-(2-氯乙基)嗎啉鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例131B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(N-嗎啉基)乙氧

基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例131A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例131C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例131B替代實例1D來製備標題化合物。

實例131D

4-(4-{[4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例131C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.49 (br s, 1H), 11.25 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.24 (m, 1H), 4.43(t, 2H), 3.85 (m, 10H), 3.61 (m, 6H), 3.27 (m, 8H), 3.02 (m, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例132

4-(4-{[4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例132A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例131A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例132B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例132A替代實例1D來製備標題化合物。

實例132C

4-(4-{[4'-氯-3-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例132B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.39 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.40 (m, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.48 (m, 8H), 3.27 (m, 10H), 3.06 (m, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.27(m, 2H)。

實例133

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)

哌嗪-1-基]-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例113D替代實例27G且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.34 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.14 (m, 3H), 7.09 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.30 (d, 1H), 4.16 (t, 2H), 3.07 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.35 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

實例134

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例129B替代實例27G且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.34 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.53 (d, 2H), 7.41 (m, 6H), 7.15 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.16 (d, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.50 (m, 12H), 3.17 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.88 (s, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)。

實例135

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯

啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例126B替代實例27G且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.29 (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.56 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.32 (m, 3H), 7.24 (m, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.33 (t, 2H), 3.50 (m, 12H), 3.17 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.85 (m, 2H)。

實例136

4-(4-{[4'-氯-4-(2-嗎啉-4-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例127C替代實例27G且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.29 (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 9.54 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.31(d, 2H), 7.23 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.84 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.50 (m, 8H), 3.17 (m, 10H), 2.98 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.85 (m, 2H)。

實例137

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-[(3-硝基-4-{[1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基]

胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例113E替代實例27G且用實例108A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 8.46(d, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.30 (m, 4H), 7.21(m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.77 (m, 3H), 6.43 (s, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.23 (m, 6H), 2.95 (m, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.68 (m, 2H)。

實例138

4-(4-{[4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例138A

4-(4-((4'-氯-4-羥基聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例68D中用實例113B替代實例68C且用4-氯苯基硼酸替代4-甲氧苯基硼酸來製備標題化合物。

實例138B

4-(4-((4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例113C中用實例138A替代實例113B且用1-(2-氯乙基)吡咯啶鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例138C

4-(4-((4'-氯-4-(2-(吡咯啶-1-基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例138B替代實例1D來製備標題化合物。

實例138D

4-(4-{[4'-氯-4-(2-吡咯啶-1-基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例138C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.64 (br s, 1H), 9.98 (br s, 1H), 8.62(d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75(dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.26 (m, 6H), 7.14 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.77 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 4.36 (t, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.62 (m, 8H), 3.28 (m, 8H), 3.10 (m, 4H), 2.04 (m, 2H), 1.90(m, 3H), 1.65 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例139

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二異丙胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例139A

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二異丙胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

藉由在實例113C中用實例138A替代實例113B且用氯化

2-二異丙基胺基乙烷鹽酸鹽替代2-氯-N,N-二甲基乙胺鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例139B

4-(4-((4'-氯-4-(2-(二異丙胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例139A替代實例1D來製備標題化合物。

實例139C

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二異丙胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例139B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.65 (br s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.31 (m, 4H), 7.23 (m, 2H), 7.13 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.79 (m, 3H), 6.44 (m, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.86 (dd, 2H), 3.62 (m, 10H), 3.28 (m, 6H), 1.91(m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.32(m, 14H)。

實例140

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

在室溫下攪拌實例40D(22.57 mg)及氰基硼氫化鈉(25 mg)於乙酸(5 mL)中之懸浮液2小時。將產物分配於二氯甲

烷與水之間。分離有機層，經Na_2SO_4乾燥且濃縮。藉由RP HPLC(C8，30-100%乙腈/水/0.1%三氟乙酸)純化粗產物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.56 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46-7.60 (m, 5H), 7.29-7.42 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.32 (bs, 2H), 3.85 (dd, 4H), 3.59 (t, 4H), 3.35 (t, 2H), 3.27 (t, 2H), 3.02 (t, 4H), 1.80-1.99 (m, 1H), 1.62 (d, 2H), 1.15-1.36 (m, 2H)。

實例141

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例141A

(Z)-2-(三氟甲磺醯氧基)環庚-1-烯甲酸甲酯

藉由在實例18A中用2-側氧基環庚烷甲酸甲酯替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例141B

(Z)-2-(4-氯苯基)環庚-1-烯甲酸甲酯

藉由在實例18B中用實例141A替代實例18A來製備標題化合物。

實例141C

(Z)-(2-(4-氯苯基)環庚-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例141B替代實例18B來製備標題

化合物。

實例141D

(Z)-2-(4-氯苯基)環庚-1-烯甲醛

藉由在實例143D中用實例141C替代實例143C來製備標題化合物。

實例141E

(Z)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例141D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例141F

(Z)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例141E替代實例143E來製備標題化合物。

實例141G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例141F替代實例1E且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.45 (m, 1H), 10.03 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 7.26 (m, 11H), 6.25 (m, 2H), 3.14 (m, 12H), 2.73 (m, 5H), 1.94 (m, 12H), 1.54 (m, 5H)。

實例142

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例142A

(Z)-2-(三氟甲磺醯氧基)環辛-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18A中用2-側氧基環辛烷甲酸乙酯替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例142B

(Z)-2-(4-氯苯基)環辛-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18B中用實例142A替代實例18A來製備標題化合物。

實例142C

(Z)-(2-(4-氯苯基)環辛-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例142B替代實例18B來製備標題化合物。

實例142D

(Z)-2-(4-氯苯基)環辛-1-烯甲醛

藉由在實例143D中用實例142C替代實例143C來製備標題化合物。

實例142E

(Z)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例142D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用

實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例142F

(Z)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環辛-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例142E替代實例143E來製備標題化合物。

實例142G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例142F替代實例1E且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.51 (m, 1H), 10.01 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.26 (m, 12H), 6.35 (m, 2H), 3.14 (m, 13H), 2.73 (m, 5H), 1.88 (m, 7H), 1.45 (m, 10H)。

實例143

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例143A

2-(三氟甲磺醯氧基)環戊-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18A中用2-側氧基環戊烷甲酸乙酯替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例143B

2-(4-氯苯基)環戊-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18B中用實例143A替代實例18A來製備標題化合物。

實例143C

(2-(4-氯苯基)環戊-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例143B替代實例18B來製備標題化合物。

實例143D

2-(4-氯苯基)環戊-1-烯甲醛

在-78℃下向乙二醯氯(1.1 g)於二氯甲烷(30 mL)中之溶液中添加二甲亞碸(6.12 mL)。在-78℃下攪拌混合物30分鐘，接著添加實例143C(1.2 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液。在-78℃下攪拌混合物2小時，之後添加三乙胺(10 mL)。攪拌混合物隔夜且使溫度上升至室溫。用乙醚(300 mL)稀釋混合物且用水、鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑且管柱純化(5%乙酸乙酯/己烷)得到產物。

實例143E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例143D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例143F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環戊-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

向實例143E(254 mg)於四氫呋喃(4 mL)、甲醇(2 mL)及水(2 mL)中之溶液中添加$LiOH-H_2O$(126 mg)。攪拌混合物隔夜。接著用5% HCl中和混合物且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋。用鹽水洗滌之後，經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑得到產物。

實例143G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3-吡咯啶-1-基丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例143F替代實例1E且用實例68F替代實例1F來製備標題化合物。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ ppm 11.41 (m, 1H), 10.19 (m, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.26 (m, 14H), 6.33 (m, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.13 (m, 12H), 2.69 (m, 5H), 1.95 (m, 7H)。

實例144

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例144A

4,4-二甲基-2-側氧基環戊烷甲酸甲酯

根據WO 2006/035061(第53頁)製備此化合物。

實例144B

4,4-二甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)環戊-1-烯甲酸甲酯

藉由在實例18A中用2-側氧基環戊烷甲酸乙酯替代5,5-二

甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例144C

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18B中用實例144B替代實例18A來製備標題化合物。

實例144D

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例144C替代實例18B來製備標題化合物。

實例144E

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯甲醛

藉由在實例143D中用實例144D替代實例143C來製備標題化合物。

實例144F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例144E替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例144G

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例144F替代實例143E來製備標題化合物。

實例144H

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環戊-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例144G替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.59 (m, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.53 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.26 (m, 7H), 6.95 (m, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.87 (m, 10H), 2.28 (m, 12H), 1.11 (m, 6H)。

實例145

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例145A

6,6-二甲基-4-側氧基四氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

向NaH(0.72 g，60%)於四氫呋喃(30 mL)中用己烷洗滌之懸浮液中添加2,2-二甲基二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(2.0 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液。攪拌懸浮液30分鐘。經由注射器逐滴添加碳酸二甲酯(6.31 mL)。將混合物加熱至回流，維持4小時。用5% HCl酸化混合物且用二氯甲烷(100 mL)萃取三次且用水、鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。蒸發之後，將粗產物裝載於管柱上且用10%乙酸乙酯/己烷溶離得到產物。

實例145B

6,6-二甲基-4-(三氟甲磺醯氧基)-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

藉由在實例18A中用實例145A替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例145C

4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲酸甲酯

藉由在實例18B中用實例145B替代實例18A來製備標題化合物。

實例145D

(4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲醇

藉由在實例18C中用實例145C替代實例18B來製備標題化合物。

實例145E

4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-甲醛

藉由在實例143D中用實例145D替代實例143C來製備標題化合物。

實例145F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例145E替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例145G

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-

二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例145F替代實例143E來製備標題化合物。

實例145H

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例145G替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.56 (m, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.52 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (m, 4H), 6.96 (m, 2H), 6.74 (d, 1H), 6.39 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.85 (m, 3H), 2.93 (m, 10H), 2.10 (m, 7H), 1.22 (s, 6H)。

實例146

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環辛-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例142F替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.59 (s, 1H), 11.25 (s, 1H), 9.36 (m, 2H), 8.50 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.14 (m, 5H), 6.96 (t, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.38 (m, 2H), 6.23 (s, 1H), 2.91 (m, 14H), 2.27 (m, 6H),

1.49 (m, 11H)。

實例147

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例141F替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.60 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.32 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.14 (m, 4H), 6.97 (t, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 2.94 (m, 17H), 2.27 (m, 4H), 1.80 (m, 4H), 1.55 (m, 5H)。

實例148

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環戊-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例143F替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.60 (s, 1H), 11.26 (s, 1H), 9.47 (m, 2H), 8.51 (m, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.20 (m, 6H), 6.96 (t, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.41 (m, 2H), 6.24 (s, 1H), 2.93 (m, 17H), 2.01 (m, 8H)。

實例149

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-

(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例149A

2-(三氟甲磺醯氧基)環己-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18A中用2-側氧基環己烷甲酸乙酯替代5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮來製備標題化合物。

實例149B

2-(4-氯苯基)環己-1-烯甲酸乙酯

藉由在實例18B中用實例149A替代實例18A來製備標題化合物。

實例149C

(2-(4-氯苯基)環己-1-烯基)甲醇

藉由在實例18C中用實例149B替代實例18B來製備標題化合物。

實例149D

2-(4-氯苯基)環己-1-烯甲醛

藉由在實例143D中用實例149C替代實例143C來製備標題化合物。

實例149E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例1A中用實例149D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例149F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例149E替代實例143E來製備標題化合物。

實例149G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例149F替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.14 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.01 (m, 5H), 6.63 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.03 (m, 7H), 2.67 (m, 5H), 2.07 (m, 11H), 1.67 (m, 7H)。

實例150

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例150A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1D中用實例26A替代實例1C且用哌嗪替代實例1B來製備標題化合物。

實例150B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-

二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例145E替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例150C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例150B替代實例143E來製備標題化合物。

實例150D

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例150C替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.00 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 5.85 (m, 3H), 4.11 (s, 2H), 3.00 (m, 8H), 2.82 (s, 2H), 2.73 (m, 3 H), 2.23 (m, 8H), 1.57 (m, 2H), 1.18 (s, 6H)。

實例151

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例151A

(Z)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例141D替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例151B

(Z)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)環庚-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例143F中用實例151A替代實例143E來製備標題化合物。

實例151C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)環庚-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例151B替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d6) δ 11.06 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.01 (m, 4H), 6.76 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.96 (m, 6H), 2.71 (m, 2H), 2.36 (m, 8H), 2.21 (s, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.63 (m, 8H)。

實例152

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯

基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例18G替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備此化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.43 (m, 1H) 8.18 (d, 1H) 7.82 (dd, 1H) 7.52 (d, 1H) 7.40 (m, 2H) 7.22 (m, 3H) 7.11 (m, 2H) 7.01 (t, 1H) 6.79 (m, 3H) 6.45 (d, 1H) 3.06 (m, 14H) 2.20 (m, 4H) 2.04 (s, 3H) 1.85 (m, 2H) 1.47 (m, 2H) 0.96 (s, 6H)。

實例153

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例153A

4-(2-(二甲胺基)乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用N,N-二甲基乙二胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例153B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[2-(二甲胺基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例153A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.78 (br s, 1H), 9.44 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.31 (m, 6H), 3.15 (m, 2H),

3.04 (m, 2H), 2.85 (s, 6H)。

實例154

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例154A

4-(3-(二甲胺基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用N,N-二甲基-1,3-丙二胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例154B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例154A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 8.66 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 3.12 (m, 6H), 2.78 (s, 6H), 1.95 (m, 2H)。

實例155

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例7A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞

碸-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.72 (br s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.37 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.76 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.28 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 3.06 (m, 4H), 2.88 (m, 4H), 1.99 (m, 2H)。

實例156

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[4-(二甲胺基)丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例156A

4-(4-(二甲胺基)丁胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用N,N-二甲基-1,4-丁二胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例156B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[4-(二甲胺基)丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例156A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.34 (br s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.39 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.01 (dd, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.45 (m, 10H), 3.10 (m, 4H), 2.85 (s, 6H), 1.66 (m, 4H)。

實例157

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[1-(苯磺醯基)吡啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例157A

4-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1F中用1-Boc-胺基哌啶替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例157B

3-硝基-4-(哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1B中用實例157A替代實例1A來製備標題化合物。

實例157C

3-硝基-4-(1-(苯磺醯基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

攪拌實例157B(84 mg)、苯磺醯氯(46 mg)及三乙胺(101 mg)於CH_2Cl_2(2 mL)中之混合物1小時。用25%乙酸乙酯/己烷對產物進行矽膠層析。

實例157D

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[1-(苯磺醯基)吡啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例157C替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.68 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.42 (s, 1H),

8.19 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.70 (m, 4H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.19 (m, 3H), 6.94 (dd, 1H), 6.75 (m, 3H), 6.44 (s, 1H), 4.28 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.50 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.74 (m, 2H)。

實例158

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例158A

3-硝基-4-(1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

藉由在實例157C中用喹啉-8-磺醯氯替代苯磺醯氯來製備標題化合物。

實例158B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例158A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.66 (br s, 1H), 9.10 (dd, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.32 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.78 (dd, 2H), 7.72 (d, 2H), 7.48 (m, 4H), 7.39 (dd, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (m, 3H), 6.95 (dd, 1H), 6.76 (m, 3H), 6.42 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.90 (d, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.34 (m, 6H),

2.99 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.65 (m, 2H)。

實例159

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-{[1-(苯磺醯基)吡啶-4-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例159A

(2-氟苯基)(三氟甲基)硫烷

在25℃下用三氟碘甲烷使含巴拉刈(methyl viologen)鹽酸鹽(1.17 g)之N,N-二甲基甲醯胺(80 mL)飽和，用2-氟苯硫醇(9.7 mL)及三乙胺(20 mL)處理，攪拌24小時，用水(240 mL)稀釋且用乙醚萃取。用1 M NaOH、飽和氯化銨及鹽水洗滌萃取物且濃縮。

實例159B

1-氟-2-(三氟甲磺醯基)苯

在25℃下用過碘酸鈉(56.8 g)及水合氯化釕(III)(183 mg)處理含實例159A(17.346 g)之1:1:2四氯化碳:乙腈：水(800 mL)，攪拌18小時，用二氯甲烷(100 mL)稀釋且經由矽藻土(Celite®)過濾。用飽和碳酸氫鈉洗滌濾液且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌萃取物且乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。經由矽膠過濾濃縮物。

實例159C

4-氟-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

在120℃下於氯磺酸(32.8 mL)中攪拌實例159B(37.3 g)18小時，冷卻至25℃且用吸液管吸至碎冰上。用乙酸乙酯萃

取混合物，且用水及鹽水洗滌萃取物且乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。在-78℃下將粗產物溶解於異丙醇(706 mL)中，經1小時用氫氧化銨(98 mL)處理，攪拌1小時，用6 M HCl(353 mL)淬滅，升溫至25℃且濃縮。使濃縮物與水混合且用乙酸乙酯萃取。萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。自乙酸乙酯/己烷中再結晶濃縮物。

實例159D

4-(4-胺磺醯基-2-(三氟甲磺醯基)苯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1F中用1-Boc-4-胺基哌啶替代(四氫哌喃-4-基)甲胺且用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例159E

4-(哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1B中用實例159D替代實例1A來製備標題化合物。

實例159F

4-(1-(苯磺醯基)哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例157C中用實例159E替代實例157B來製備標題化合物。

實例159G

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-{[1-(苯磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例159F替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.72 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.67-7.82 (m, 7H), 7.52 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.24 (dd, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.72 (m, 2H), 6.44 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.17 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.64 (m, 2H)。

實例160

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-{[1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例160A

4-(1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例157C中用實例159E替代實例157B且用喹啉-8-磺醯氯替代苯磺醯氯來製備標題化合物。

實例160B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-{[1-(喹啉-8-基磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例160A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.74 (br s, 1H), 9.50 (br s, 1H), 9.08 (dd, 1H),

8.55 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (dd, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.40 (dd, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.99 (dd, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.75 (m, 4H), 3.34 (m, 6H), 3.05 (m, 4H), 1.93 (m, 2H), 1.55 (m, 2H)。

實例161

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[(1S)-3-(二甲胺基)-1-噻吩-2-基丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例161A

(S)-3-(苯甲氧基羰胺基)-3-(噻吩-2-基)丙酸

在0℃下於2 M NaOH(8 mL)及二噁烷(26 mL)中攪拌(S)-3-胺基-3-(噻吩-2-基)丙酸(0.894 g)及苯甲氧碳醯氯(0.980 g)24小時。用濃氯化氫水溶液酸化反應混合物，用乙酸乙酯萃取兩次，且萃取物經$MgSO_4$乾燥，過濾，濃縮且用50%乙酸乙酯/己烷進行矽膠層析。

實例161B

(S)-3-(二甲胺基)-3-側氧基-1-(噻吩-2-基)丙基胺基甲酸苯甲酯

藉由在實例1G中用實例161A替代實例1E且用二甲胺替代實例1F來製備標題化合物。

實例161C

(S)-N^1,N^1-二甲基-3-(噻吩-2-基)丙-1,3-二胺

攪拌實例161B(400 mg)及甲硼烷之四氫呋喃溶液(1 M，2.5 mL)於四氫呋喃(6 mL)中之溶液24小時。用甲醇淬滅反應物，溶解於pH 7之緩衝溶液中，且用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之萃取物且濃縮。將粗產物溶解於含HBr之乙酸(1.1 mL)中且攪拌2小時。將反應物傾入CH_2Cl_2(50 mL)中且用1 M NaOH溶液洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮。

實例161D

(S)-4-(3-(二甲胺基)-1-(噻吩-2-基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例161C替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例161E

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[(1S)-3-(二甲胺基)-1-噻吩-2-基丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例161D替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 11.72 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.32 (m, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (m, 3H), 7.06 (d, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.75 (d, 3H), 6.44 (d, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.54 (m, 8H), 3.20 (m, 2H), 3.07 (m, 2H), 2.80 (s, 6H), 2.35 (m, 2H)。

實例162

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(噻吩-2-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例162A

3-硝基-4-(噻吩-2-基甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用N,N-噻吩甲胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例162B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(噻吩-2-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例162B替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6/D_2O) δ 11.67 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 9.11 (t, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.51 (m, 4H), 7.38 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.15 (m, 4H), 7.02 (d, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.74 (d, 3H), 6.44 (d, 1H), 4.87 (m, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.34 (m, 8H), 3.03 (m, 2H)。

實例163

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例163A

4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例163B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例163A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.37 (m, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.35 (m, 8H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.26 (m, 2H)。

實例164

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

實例164A

4-(2-羥基乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2-胺基乙醇替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例164B

4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

於CH_2Cl_2(17 mL)中攪拌實例164A(131 mg)、氯化第三丁基二甲基矽烷(75 mg)及咪唑(68 mg)24小時。用10%乙

酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。

實例164C

N-(4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙胺基)-3-硝基苯磺醯基)-4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例164B替代實例1F來製備標題化合物。

實例164D

4-甲基苯磺酸2-(4-(N-(4-(4-((4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯胺基)乙酯

於四氫呋喃(1 mL)及甲醇(1 mL)中攪拌實例164C(150 mg)及濃氯化氫水溶液(0.020 mL)1小時。經由短矽膠管柱過濾混合物。將產物溶解於CH_2Cl_2(1 mL)中且向其中添加三乙胺(0.074 mL)及對甲苯磺酸酐(58 mg)且攪拌反應物24小時。用10%乙酸乙酯/己烷對反應混合物進行矽膠層析。

實例164E

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[2-(1H-1,2,3-三唑-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

於N,N-二甲基甲醯胺(0.2 mL)中攪拌實例164D(30 mg)、1,2,3-三唑(7 mg)及碳酸銫(55 mg)24小時。用氯化銨淬滅反應物且用乙酸乙酯萃取兩次。經$MgSO_4$乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水

溶液之梯度溶離來純化產物，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 8.66 (dd, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.36 (m, 3H), 7.19 (dd, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.93 (dd, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.45 (s, 1H), 4.70 (t, 2H), 3.93 (dt, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.84 (m, 2H)。

實例165

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[2-(2H-1,2,3-三唑-2-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

以與實例164E相同之反應製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.75 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.67 (dd, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.18 (dd, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.92 (dd, 1H), 6.75 (d, 2H), 6.46 (s, 1H), 4.76 (t, 2H), 3.93 (dt, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.84 (m, 2H)。

實例166

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(2-萘氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例35B替代實例27G且用實例154A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲

亞碸-d_6) δ 11.83 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 4H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.57 (d, 1H), 4.27 (m, 1H), 3.62 (m, 6H), 3.39 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.80-3.25 (m, 6H), 2.79 (s, 6H), 1.91 (m, 2H)。

實例167

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基吡啶-1(2H)-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例164E中用吡啶-2-醇替代1,2,3-三唑來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.70 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.72 (d, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.77 (d, 3H), 6.46 (s, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.21 (t, 1H), 4.31 (m, 1H), 4.17 (t, 2H), 3.74 (dt, 2H), 3.60 (m, 6H), 3.20 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.87 (m, 2H)。

實例168

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-[(3-硝基-4-{[2-(吡啶-2-基氧基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例164E中用吡啶-2-醇替代1,2,3-三唑來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.65 (br s, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.19 (d,

1H), 7.74 (m, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (m, 3H), 7.20 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.92 (t, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 4.56 (t, 2H), 4.31 (m, 1H), 3.81 (dt, 2H), 3.71 (m, 6H), 3.23 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.89 (m, 2H)。

實例169

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例169A

3-硝基-4-(2-(吡啶-4-基)乙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1E中用2-(吡啶-4-基)乙胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例169B

4-{4-[(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例169A替代實例1F且用實例1E替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.71 (br s, 1H), 9.70 (br s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.72 (d, 3H), 7.51 (m, 5H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.75 (d, 1H), 6.44 (d, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.76 (dt, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.13 (t, 2H), 2.76-3.24 (m, 6H)。

實例170

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例170A

4-(3-(二甲胺基)丙胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用N,N-二甲基-1,3-丙二胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺且用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例170B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例170A替代實例1F且用實例26C替代實例27G來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.42 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.37 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.19 (d, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.55 (m, 8H), 3.04 (m, 4H), 2.77 (s, 6H), 2.72 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例171

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例26C替代實例27G且用實例92B

替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (br s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.20 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.88 (dd, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.57 (m, 6H), 3.33 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例172

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[3-(二甲胺基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例26C替代實例27G且用實例90B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (br s, 1H), 9.38 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 4H), 7.20 (s, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (dd, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.57 (m, 6H), 3.31 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例173

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌

喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例173A

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

用三乙醯氧基硼氫化鈉(61.9 g)處理哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯(45 g)及二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(24.74 g)於二氯甲烷(1000 mL)中之混合物，在室溫下攪拌16小時，用1 M氫氧化鈉洗滌且用無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用10-20%甲醇/二氯甲烷對濃縮物進行矽膠急驟管柱層析。

實例173B

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-胺

用4 M HCl(462 mL)處理實例173A(52.57 g)於二氯甲烷(900 mL)中之溶液，在室溫下用力混合16小時且濃縮。

實例173C

3-硝基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

在室溫下攪拌實例173B(22.12 g)、水(43 mL)及三乙胺(43.6 mL)於1,4-二噁烷(300 mL)中之混合物，直至實例173B完全溶解。用4-氯-3-硝基苯磺醯胺處理溶液，在90℃下加熱16小時，冷卻且濃縮。添加10%甲醇之二氯甲烷溶液，且在室溫下用力攪拌溶液直至存在微細懸浮液且過濾混合物。

實例173D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

在35℃下攪拌實例26C(3.95 g)、實例173C(2.66 g)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(2.66 g)及4-二甲胺基吡啶(0.846 g)於二氯甲烷(70 mL)及乙腈(20 mL)中之混合物24小時，冷卻且用0%-10%甲醇/乙酸乙酯，接著於1:1乙酸乙酯/二氯甲烷中之10%甲醇進行矽膠層析。濃縮經合併之溶離份，溶解於5%甲醇/乙酸乙酯(1.5 L)中，且用飽和NaH_2PO_4溶液及鹽水洗滌溶液且經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮至300 mL，冷卻且過濾。濃縮剩餘溶液至一半且再過濾以分離更多產物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (brs, 1H), 10.70 (br s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.20 (br d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.97 (m, 4H), 3.44 (m, 4H), 3.04 (m, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.14 (m, 8H), 1.95 (m, 6H), 1.66 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例174

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例174A

4-(4-甲基哌嗪-1-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

將4-氯-3-硝基苯磺醯胺(1 g)、4-甲基哌嗪-1-胺二鹽酸鹽(1 g)及N^1,N^1,N^2,N^2-四甲基乙-1,2-二胺(3 mL)於二噁烷(10 mL)中之混合物回流12小時，冷卻至環境溫度且過

濾。將濾液添加至矽膠管柱(Analogix，SF65-200 g)且藉由用1%-5%甲醇/二氯甲烷溶離來純化。

實例174B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

在環境溫度下攪拌實例26C(0.108 g)、實例174A(64 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(0.08 g)及4-二甲胺基吡啶(0.08 g)於二氯甲烷(3 mL)中之混合物隔夜且濃縮。將濃縮物添加至製備型HPLC管柱中且用20%-100%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離。用$NaHCO_3$中和三氟乙酸鹽溶液且用二氯甲烷萃取。用飽和$NaHCO_3$洗滌此溶液，經Na_2SO_4乾燥，且過濾且濃縮。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.12 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.62 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 5.76 (s, 2H), 2.85 (m, 12H), 2.35 (m, 4H), 2.14 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例175

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例175A

1-(4'-氯聯苯-2-基)乙酮

在100℃下加熱1-(2-溴苯基)乙酮(3.1 g，15.57 mmol)、4-氯苯基硼酸(2.92 g)、$(Ph_3P)_2PdCl_2$(二氯雙(三苯膦)鈀(II))(1.202 g)及Na_2CO_3(3.30 g)於二甲氧基乙烷-乙醇-水(7:2:3，50 mL)中之混合物3小時且濃縮。將濃縮物懸浮於二氯甲烷(30 mL)中且藉由過濾移除不溶物質。將濾液裝載於矽膠管柱上，用0%-50%二氯甲烷/己烷溶離，得到標題化合物。

實例175B

4-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

將實例175A(1.9 g)溶解於二氯甲烷(3 mL)中且添加氯化鈦(IV)(9.06 mL，9.06 mmol)。使溶液冷卻至0℃且添加哌嗪-1-甲酸第三丁酯(3.07 g)。在環境溫度下攪拌所得混合物3小時且添加含$NaCNBH_3$(0.828 g)之甲醇(5 mL)。在室溫下攪拌所得混合物隔夜，且用NaOH水溶液中和，接著濃縮。向濃縮物中添加乙酸乙酯且濾出不溶物質。用水洗滌有機層且濃縮。將濃縮物溶解於甲醇-三氟乙酸-二甲亞碸之混合物中，裝載於逆相C18管柱上，且用經70分鐘0%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離。

實例175C

1-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪

在0℃下向實例175B(650 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(6 mL)。在0℃下攪拌反應混合物50分鐘且濃縮。將濃縮物溶解於二氯甲烷中，用$NaHCO_3$水溶液洗

滌且經Na_2SO_4乾燥有機層，且濃縮。

實例175D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

在135℃下用磷酸氫鉀(168 mg)處理含實例175C(193 mg)及2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯(211 mg)之二甲亞碸(15 mL)隔夜且冷卻。用二氯甲烷稀釋反應混合物且用水洗滌。濃縮有機層。將濃縮物溶解於二氯甲烷中，裝載於矽膠管柱上，用0%-10% 10 M氨之甲醇溶液/二氯甲烷來溶離。

實例175E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸

在50℃下用10% NaOH(3 mL)處理含實例175D(200 mg)之四氫呋喃(10 mL)及甲醇(10 mL)且用HCl中和。濃縮混合物且將濃縮物溶解於水中，且用二氯甲烷萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮。

實例175F

4-(4-(1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-*N*-((3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基甲基)胺基)苯基)磺醯基)苯甲醯胺

向實例175E(66 mg)、3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺(75 mg)及4-二甲胺基吡啶(58.4 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之混合物中添加1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙

基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(45.8 mg)。在環境溫度下攪拌混合物隔夜且濃縮。藉由RP HPLC(10%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液/70分鐘)純化濃縮物。濃縮所需溶離份移除乙腈且用二氯甲烷稀釋濃縮物且用$NaHCO_3$水溶液中和。二氯甲烷層經Na_2SO_4乾燥且濃縮得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 11.31 (1 H, s), 11.25 (1 H, s), 8.62 (1 H, t), 8.50 (1 H, d), 7.68 (1 H, dd), 7.53 (2 H, d), 7.46 (2 H, d), 7.37 (1 H, t), 7.24-7.31 (4 H, m), 7.17 (1 H, d), 7.12 (1 H, dd), 7.07 (1 H, d), 6.96 (1 H, t), 6.69 (1 H, dd), 6.42 (1 H, d), 6.26 (2 H, s), 3.85 (2 H, dd), 3.21-3.33 (5 H, m), 3.01 (4 H, s), 2.29-2.39 (2 H, m), 2.15-2.22 (2 H, m), 1.83-1.94 (1 H, m), 1.57-1.68 (2 H, m), 1.22-1.31 (2 H, m), 1.17 (3 H, d)。

實例176

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例176A

4-((4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在110℃下加熱4-氯-3-硝基苯磺醯胺、4-(胺基甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺雙鹽酸鹽及三乙胺於二噁烷(10 mL)中之混合物隔夜。冷卻之後，用水(10 mL)稀釋反應混合物，且過濾固體得到標題化合物。

實例176B

N-((4-(((4-胺基四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲基)胺基)-3-硝基苯基)磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1H中用實例55B替代實例1F且用實例176A(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺)替代實例1G來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=9.0, 1.98 Hz, 1H), 7.59 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.24 Hz, 2H), 7.22 (t, J=2.59 Hz, 1H), 7.11-7.12 (m, 2H), 7.04 (d, J=8.54 Hz, 2H), 6.93 (t, J=7.78 Hz, 1H), 6.62 (dd, J=9.0, 1.98 Hz, 1H), 6.34 (d, J=7.63 Hz, 1H), 6.20-6.23 (m, 2H), 3.55-3.70 (m, 6H), 2.96 (m, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.70-1.74 (m, 2H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.37-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例177

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

用CH_2Cl_2(20 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)處理實例26C(2.85 g，10 mmol)、實例1F(1.577 g，5 mmol)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(1.917 g，10 mmol)、4-(二甲胺基)吡啶(1.222 g，10 mmol)及三乙胺(2.8 mL，20 mmol)之混合物。攪拌反應混合物隔夜。移除溶劑，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。用1% HCl洗

滌有機層兩次，接著用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用40%-60%乙腈/0.1% TFA水溶液之梯度純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。將TFA鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 8.59-8.64 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d,1H), 7.03 (d, 2H), 6.8 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.32 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 5H), 1.68-1.94 (m, 3H), 1.61 (d, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.24-1.27 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例178

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例178A

反-4-(4-(N-嗎啉基)環己胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用4-胺基-N-嗎啉基哌啶替代1-(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備此實例。

實例178B

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己

基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

如實例177藉由用實例178A替換實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.29 (s, 1H), 9.29 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.37 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.32 (dd, J=9.3, 2.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.10 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.05-7.08 (m, 2H), 6.90 (d, J=9.5 Hz, 1H), 6.74 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.59-6.63 (m, 1H), 6.55 (d, J=2.4 Hz, 1H), 3.72-3.78 (m, 4H), 3.33-3.43 (m, 1H), 2.99-3.09 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.46-2.54 (m, 4H), 2.16-2.29 (m, 3H), 2.09-2.14 (m, 4H), 2.05 (d, J=11.9 Hz, 2H), 1.97 (d, J=1.8 Hz, 2H), 1.87 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.19-1.42 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例179

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例179A

4-(2-甲氧基乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2-甲氧基乙胺替代1-(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備此實例。

實例179B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

如實例177藉由用實例179A替換實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.20 (br. s, 1H) 11.15 (s, 1H) 8.59 (m, 2H) 7.81 (dd, 1H) 7.50 (d, 1H) 7.36 (m, 4H) 7.08 (m, 4H) 6.85 (dd, 1H) 6.65 (dd, 1H) 6.38 (m, 1H) 6.14 (m, 1H) 3.58 (m, 4H) 3.30 (s, 3H) 3.03 (m, 4H) 2.73 (s, 2H) 2.15 (m, 6H) 1.96 (s, 2H) 1.38 (t, 2H) 0.92 (s, 6H)。

實例180

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例180A

(R)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺基)苯磺醯胺及(S)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用(四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺替代1-(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備此實例。

實例180B

(S)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由對掌性SFC，在AD管柱(內徑21 mm×長度250 mm)上，使用經15分鐘10%-30% 0.1%二乙胺之甲醇溶液/CO_2之梯度(烘箱溫度：40℃；流速：40毫升/分鐘)解析實例180A之外消旋混合物，得到標題化合物。

實例180C

(R)-3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-3-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由對掌性SFC，在AD管柱(內徑21 mm×長度250 mm)上，使用經15分鐘10%-30% 0.1%二乙胺之甲醇溶液/CO_2之梯度(烘箱溫度：40℃；流速：40毫升/分鐘)解析實例180A之外消旋混合物，得到標題化合物。

實例180D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(3S)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

如實例177藉由用實例180B替換實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 2 H), 8.53-8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2 H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68-3.82 (m, 2 H), 3.22-3.32 (m, 2 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09-2.23 (m, 6 H), 1.78-1.98 (m, 4 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22-1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例181

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(3R)-四氫-2H-哌喃-3-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

如實例177藉由用實例180C替換實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.17 (s, 2 H), 8.53-8.65 (m, 2 H), 7.80 (d, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.38-7.44 (m, 2

H), 7.33 (d, 2 H), 7.15 (s, 1 H), 7.02-7.09 (m, 3 H), 6.82-6.92 (m, 1 H), 6.65 (d, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.14 (s, 1 H), 3.68-3.82 (m, 2 H), 3.22-3.32 (m, 2 H), 3.13-3.22 (m, 1 H), 3.03 (s, 4 H), 2.72 (s, 2 H), 2.09-2.23 (m, 6 H), 1.78-1.98 (m, 4 H), 1.56-1.66 (m, 1 H), 1.43-1.51 (m, 1 H), 1.37 (t, 2 H), 1.22-1.33 (m, 1 H), 0.92 (s, 6 H)。

實例182

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

如實例177藉由用實例150C替換實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 11.17(s, 1H), 8.63 (t, 1 H), 8.59 (d, 1 H), 7.79 (dd, 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.36 (m, 3 H), 7.13 (m, 2 H), 6.86 (dd, 1 H), 6.66 (dd, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 6.15 (d, 1 H), 4.10 (s, 2 H), 3.85 (m, 3 H), 3.50 (m, 2 H), 3.42 (m, 2 H), 3.24 (m, 4 H), 3.02 (m, 4 H), 2.82 (m, 2 H), 2.16 (m, 2 H), 1.61 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.17 (s, 6 H)。

實例183

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例183A

4-((4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用4-(胺基甲基)-1-甲基哌啶-4-醇替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例183B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例183A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.46-8.48 (m, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32-7.34 (m, 5H), 6.97-7.05 (m, 5H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.55-6.57 (m, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.10 (s, 1H), 3.14-3.17 (m, 2H), 2.95 (br, 5H), 2.71 (br, 2H), 2.14-2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.70 (br, 4H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.24-1.26 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例184

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-3-氟-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例184A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-3,4-二氟苯甲酸乙酯

藉由在實例20A中用2,3,4-三氟苯甲酸乙酯替代2,4-二氟苯甲酸乙酯且用5-羥基吲哚替代5-羥基吲唑來製備標題化合物。

實例184B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例184A替代實例20A來製備標題化合物。

實例184C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-3-氟苯甲酸

藉由在實例1E中用實例184B替代實例1D來製備標題化合物。

實例184D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-3-氟-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例184C替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.78 (m, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.74 (dd, 2H), 3.39 (m, 4H), 3.06 (m, 3H), 2.97 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.29 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例185

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-3-氟-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-

2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例184C替代實例1E且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (br s, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.26 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.77 (dd, 2H), 6.67 (m, 2H), 6.22 (s, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.57 (m, 5H), 3.30 (dd, 2H), 3.06 (m, 3H), 2.94 (m, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.18 (m, 2H), 1.98 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例186

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例183A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.73-7.75 (m, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.01-7.05 (m, 3H), 6.92 (t, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.95 (br s, 6H), 2.71 (br s, 2H), 2.62 (br, 3H), 2.16 (br s, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.72 (br, 4H), 1.37-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例187

N-[(4-{[(3S,4R)-1-苯甲基-3-羥基哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例187A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-(4-氯-3-硝基苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用4-氯-3-硝基苯磺醯胺替代1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。

實例187B

N-[(4-{[(3S,4R)-1-苯甲基-3-羥基哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

在100℃下加熱實例187A(0.158 g)、(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽(0.049 g)及三乙胺(0.1 mL)於二噁烷(2 mL)中之混合物隔夜。移除溶劑，且將殘餘物再溶解於1:1甲醇:二甲亞碸(3 mL)中。接著藉由逆相製備型HPLC純化。藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用20%-80%乙腈/0.1% TFA水溶液之梯度來純化殘餘物。收集所需溶離份，且在減壓下部分移除有機溶劑。用飽和$NaHCO_3$水溶液混合物處理所得混合物。接著用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮得到所需產物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H),

7.29-7.41 (m, 9H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.13 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.21-5.22 (br s, 1H), 3.82 (m, 2H), 3.62 (br s, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.71-2.82 (m , 4H), 2.12-2.15 (m, 7H), 1.94 (br s, 2H), 1.81 (br s, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例188

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4-(胺基甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.60 (br s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 7.03-7.05 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.61-3.70 (m, 4H), 3.53 (br s, 2H), 2.97 (br, 4H), 2.71 (br, 2H), 2.16 (br s, 6H), 1.94 (br s, 2H), 1.67-1.72 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例189

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例189A

4-[1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺基]-3-硝基-苯磺醯胺

將1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺(2.01 g)及三乙胺(3.24 mL，2.35 g)添加至1,4-二噁烷(60 mL)中。添加4-氯-3-硝基苯磺醯胺(2.50 g)，且加熱混合物至90℃，維持16小時。冷卻混合物且藉由矽膠急驟管柱層析使用10%甲醇/二氯甲烷來純化該物質。

實例189B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例189A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.31 (m, 4H), 7.08-7.05 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.61, (dd, 1H), 6.36 (t, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.99 (m, 6H), 2.71 (br s, 4H), 2.16 (m, 6H), 2.02-1.90 (m, 6H), 1.65 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例190

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例174A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.45 (d, 1H),

7.71 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.87 (m, 5H), 2.72 (m, 2H), 2.33 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例191

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2-羥乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例191A

4-(4-(N-(2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-4-(-4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯胺基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例157A替代實例1F來製備標題化合物，其中改用5%-7%甲醇/CH_2Cl_2進行層析。

實例191B

2-(1*H*-吲哚-4-基氧基)-N-(4-(1-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)-4-(-4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

將實例191A(400 mg)溶解於CH_2Cl_2(2.5 mL)及4N HCl之二噁烷溶液(2.5 mL)中，接著在室溫下攪拌30分鐘。濃縮反應物，接著分配於CH_2Cl_2與飽和$NaHCO_3$水溶液之間。用鹽水洗滌有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，將

所得粗胺於CH_2Cl_2(2.5 mL)中調成漿狀物，且添加(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙醛(73 mg)。攪拌15分鐘之後，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(400 mg)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。用CH_2Cl_2稀釋反應物，且用飽和$NaHCO_3$水溶液洗滌。用鹽水洗滌有機層且經Na_2SO_4乾燥。使用管柱層析，使用1.0%-2.5%甲醇/CH_2Cl_2來純化產物。

實例191C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2-羥乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

將實例191B(46 mg)溶解於四氫呋喃(0.8 mL)中，接著添加1.0 M氟化四丁基銨於95/5四氫呋喃/H_2O中之溶液(0.075 mL)且在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應物，且用管柱層析，使用2%-6%甲醇/CH_2Cl_2來純化。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (br s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.13 (br d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.93 (dd, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.75 (br s, 1H), 3.61 (br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 3.10 (br s, 2H), 2.98 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (br m, 6H), 2.00 (br d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.72 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例194

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[1-(2-甲氧基乙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例189A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07-7.02 (m, 3H), 6.94 (t, 1H), 6.66, (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (t, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.00 (m, 6H), 2.79 (m, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.04-1.93 (m, 6H), 1.68 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例195

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-羥丙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例195A

4-(1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

將實例157B(300 mg)、(3-溴丙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(304 mg)及碳酸銫(967 mg)之混合物懸浮於無水N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。在70℃下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。使用急驟管柱純化，用3%-10%甲醇/二氯甲烷來純化粗物質，得到標題化

合物。

實例195B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-(4-(1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例195A替代實例1F來製備標題化合物。

實例195C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-羥丙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

在室溫下攪拌實例195B(180 mg)於無水四氫呋喃(1 mL)及氟化四丁基銨(0.5 mL，1 M四氫呋喃溶液)中之混合物2小時。真空移除溶劑。藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度來純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.34 (d, 1H), 6.22 (m, 2H), 3.74 (m, 2H), 3.47 (m, 4H), 3.14 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.74 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.17 (m, 4H), 1.97 (m, 4H),

1.69 (m, 4H), 1.40 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例196

4-[4-({4'-氯-3-[3-(二甲胺基)丙基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例196A

4'-氯-3-羥基聯苯-2-甲醛

藉由如實例175A所述，用2-溴-6-羥基苯甲醛替換1-(2-溴苯基)乙酮來製備標題化合物。

實例196B

4-((4'-氯-3-羥基聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由如實例1A所述，用實例196A替換4'-氯聯苯-2-甲醛來製備標題化合物。

實例196C

4-((4'-氯-3-(三氟甲磺醯氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在0℃下向實例196B(390 mg)於吡啶(5 mL)中之混合物中逐滴添加三氟甲烷磺酸酐(0.326 mL)。於冰浴中攪拌反應混合物1小時，且用乙酸乙酯稀釋。用鹽水充分洗滌所得混合物，且經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例196D

4-((4'-氯-3-(3-(二甲胺基)丙-1-炔基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向實例196C(380 mg)、N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(0.227 mL)、肆(三苯膦)鈀(0)(123 mg)及三乙胺(0.492)於N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)中之混合物中添加碘化銅(I)(27.1 mg)及^{t}BuNI(394 mg)。在100℃下加熱反應混合物4小時，冷卻且用乙酸乙酯稀釋。經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析，用甲醇、二氯甲烷及三乙胺之混合物溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例196E

4-((4'-氯-3-(3-(二甲胺基)丙基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在H_2氛圍下用氧化鉑(IV)(29.1 mg)處理含實例196D(200 mg)之甲醇(8 mL)隔夜。濾出不溶物質且濃縮濾液得到標題化合物。

實例196F

3-(4'-氯-2-(哌嗪-1-基甲基)聯苯-3-基)-N,N-二甲基丙-1-胺

藉由如實例175C所述，用實例196E替換實例175B來製備標題化合物。

實例196G

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(3-(二甲胺基)丙基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由如實例175D所述，用實例196F替換實例175C來製備標題化合物。

實例196H

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(3-(二甲胺基)丙基)聯

苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由如實例175E所述，用實例196G替換實例175D來製備標題化合物。

實例196I

4-[4-({4'-氯-3-[3-(二甲胺基)丙基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例196H替換實例175E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.38-8.44 (m, 2H), 7.68 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.19-7.29 (m, 5H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.87-6.93 (m, 2H), 6.59 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 6.23 (s, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.22-3.29 (m, 4H), 2.87 (s, 6H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.59 (s, 5H), 2.14 (s, 4H), 1.83-1.92 (m, 3H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 4H), 0.81-0.90 (m, 1H)。

實例197

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-羥丙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例197A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-(4-(1-(3-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)丙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例195A替代實例1F來製備標題化合物。

實例197B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-羥丙基)吡啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例195C中用實例197A替代實例195B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (bs, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.02 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.46 (m, 4H), 3.16 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.97 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例198

4-{4-[(4'-氯-4-嗎啉-4-基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例198A

4-((4'-氯-4-羥基聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用實例125A替代4'-氯聯苯-2-甲醛來製備標題化合物。

實例198B

4-((4'-氯-4-(三氟甲磺醯氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸

第三丁酯

在室溫下攪拌實例198A(3.0 g)、三氟甲烷磺酸酐(3.14 g)於無水吡啶(50 mL)中之混合物隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。

實例198C

4-((4'-氯-4-(N-嗎啉基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在50℃下加熱實例198B(500 mg)、嗎啉(80 mg)、乙酸鈀(II)(22 mg)、聯苯-2-基二-第三丁基膦(50 mg)及碳酸銫(427 mg)於無水四氫呋喃(6 mL)中之懸浮液。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱純化，用30%-50%乙酸乙酯/己烷來純化粗物質，得到標題化合物。

實例198D

4-(4'-氯-2-(哌嗪-1-基甲基)聯苯-4-基)嗎啉

藉由在實例1B中用實例198C替代實例1A來製備標題化合物。

實例198E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(N-嗎啉基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例20D中用實例24F替代實例20A且用實例198D替代實例20C來製備標題化合物。

實例198F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(N-嗎啉基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例198E替代實例1D來製備標題化合物。

實例198G

4-{4-[(4'-氯-4-嗎啉-4-基-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例198F替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (bs, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.02 (m, 6H), 6.73 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.30 (m, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.24 (m, 6H), 3.10 (m, 8H), 2.29 (m, 4H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.28 (m, 2H)。

實例199

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例199A

4-((4'-氯-3-羥基聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由如實例1A所述，用實例196A替換實例27C來製備標題化合物。

實例199B

4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

向實例199A(1.5 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物中添加60%氫化鈉(0.596 g)。在室溫下攪拌混合物30分鐘，且添加氯化二甲基胺基乙烷鹽酸鹽(1.073 g)。攪拌所得混合物隔夜之後，再添加60%氫化鈉(0.596 g)及氯化二甲基胺基乙烷鹽酸鹽(1.073 g)。進一步攪拌反應混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋且用水、飽和$NaHCO_3$及鹽水洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例199C

2-(4'-氯-2-(哌嗪-1-基甲基)聯苯-3-基氧基)-N,N-二甲基乙胺

在0℃下向實例199B(2 g)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物中添加三氟乙酸(10 mL)。在室溫下攪拌反應混合物30分鐘且濃縮。將殘餘物裝載於C18管柱上，且用0%-50% 0.1%三氟乙酸水溶液/乙腈溶離。獲得呈三氟乙酸鹽標題化合物。

實例199D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由如實例175D所述，用實例199C替換實例175C來製備標題化合物。

實例199E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-3-(2-(二甲胺基)乙氧基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由如實例175E所述，用實例199D替換實例175D來製備標題化合物。

實例199F

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例199E及實例173C替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.06 (dd, 2H), 6.89-6.97 (m, 2H), 6.84 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.24 (dd, 2H), 4.14 (t, 2H), 3.90 (dd, 2H), 3.53-3.73 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 2.34-2.46 (m, 7H), 2.29 (s, 5H), 1.97 (d, 2H), 1.73 (d, 2H), 1.41-1.62 (m, 4H)。

實例201

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例201A

4-(4-(二乙胺基)環己胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用N^1,N^1-二乙基環己-1,4-二胺替代1-

(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例201B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例201A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ ppm 12.28 (s, 1H), 9.29 (d, 1H), 8.29-8.38 (m, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.52-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.31-3.42 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.54-2.61 (m, 1H), 2.51 (q, 4H), 2.21-2.28 (m, 2H), 2.08-2.15 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (d, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.17-1.28 (m, 2H), 1.05 (t, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例202

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二甲胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例202A

4-(4-(二甲胺基)環己胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用N^1,N^1-二甲基環己-1,4-二胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例202B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二甲胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例202A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ ppm 12.45 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.72-6.81 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 3.31-3.41 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.31 (s, 6H), 2.25 (t, 2H), 2.20-2.25 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 4H), 2.00-2.07 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.88 (d, 2H), 1.39 (t, 3H), 1.34 (d, 2H), 1.15-1.28 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例203

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(二乙胺基)環己基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例201A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.44 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.11 (t, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.73-6.81 (m, 3H), 6.67 (d, 1H), 3.32-3.40 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.49 (q, 4H), 2.25 (t, 2H),

2.09-2.16 (m, 4H), 2.04 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.79 (d, 2H), 1.29-1.42 (m, 4H), 1.16-1.28 (m, 2H), 1.04 (t, 6H), 0.92-0.95 (m, 6H)。

實例204

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例204A

反-4-(4-(N-嗎啉基)環己胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用反-4-(N-嗎啉基)環己胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例204B

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例204A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.45 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.12 (t, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.73-6.81 (m, 3H), 6.68 (d, 1H), 3.71-3.78 (m, 2H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.00-3.06 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.44-2.52 (m, 4H), 2.25 (t, 2H), 2.16-2.23 (m, 2H), 2.09-2.16 (m, 4H), 2.06 (d, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17-1.35 (m, 6H), 0.94 (s, 6H)。

實例205

4-[4-({4'-氯-3-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例199E及實例21A替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二氯甲烷-d_2) δ 8.70 (d, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.24-7.35 (m, 5H), 7.15 (t, 1H), 6.90 (dd, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 4.05 (t, 2H), 3.58 (s, 1H), 3.32 (s, 2H), 2.95-3.02 (m, 4H), 2.66-2.80 (m, 4H), 2.30-2.35 (m, 4H), 2.24-2.29 (m, 9H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.05 (d, 2H), 1.63-1.73 (m, 2H)。

實例206

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例175E及實例21A替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二氯甲烷-d_2) δ 8.70 (d, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (t, 4H), 7.21-7.27 (m, 2H), 7.10-7.19 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.52-3.63 (m, 1H), 3.36 (q, 1H), 2.96-3.07 (m, 4H), 2.72-2.79

(m, 2H), 2.33-2.41 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14-2.27 (m, 4H), 2.00-2.09 (m, 2H), 1.63-1.74 (m, 2H), 1.19 (d, 3H)。

實例207

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(二甲胺基)四氫-2H-哌喃-4-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4-(胺基甲基)-N,N-二甲基四氫-2H-哌喃-4-胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.17-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (dd, Hz, 1H), 6.64 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.72-3.75 (m, 2H), 3.34-3.57 (m, 4H), 3.02 (br, 4H), 2.71 (br, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.16 (br s, 6H), 1.94 (br s, 2H), 1.78-1.85 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例208

N-({4-[(2-胺基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例208A

藉由在實例187B中用2-胺基環己基胺基甲酸第三丁酯替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。

實例208B

N-({4-[(2-胺基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

在微波條件(200℃，1小時)下加熱含實例208A(0.1 g)之二甲亞碸(4 mL)。藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用30%-70%乙腈/0.1% TFA水溶液之梯度來純化殘餘物。收集所需溶離份，且在減壓下部分移除有機溶劑。用飽和$NaHCO_3$水溶液混合物處理所得混合物。接著用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.79-7.81 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.30-7.34 (m, 4H), 6.98-7.06 (m, 4H), 6.73 (d, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.64-3.70 (m, 1H), 2.93 (br, 4H), 2.71 (br, 2H), 2.14-2.16 (br s, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.67-1.73 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例209

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙-1-炔基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例209A

4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在100℃下加熱實例198B(800 mg)、N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺(373 mg)、碘化銅(I)(57 mg)、肆(三苯膦)鈀(0)(259 mg)、三乙胺(757 mg)及碘化第三丁基銨(829 mg)於無水N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中之懸浮液5小時。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱純化，用0%-3%甲醇/二氯甲烷來純化粗物質，得到標題化合物。

實例209B

3-(4'-氯-2-(哌嗪-1-基甲基)聯苯-4-基)-N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺

藉由在實例1B中用實例209A替代實例1A來製備標題化合物。

實例209C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例20D中用實例24F替代實例20A且用實例209B替代實例20C來製備標題化合物。

實例209D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4'-氯-4-(3-(二甲胺基)丙-1-炔基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例209C替代實例1D來製備標題化合物。

實例209E

4-[4-({4'-氯-4-[3-(二甲胺基)丙-1-炔基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例209D替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.23 (bs, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 5H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.71 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.27 (d, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.23 (m, 6H), 3.04 (m, 4H), 2.35 (s, 6H), 2.28 (m, 4H), 1.88 (m, 1H), 1.58 (m, 2H), 1.24 (m, 2H)。

實例210

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例210A

3-硝基-4-(1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯胺

組合實例157B(600 mg)與含1,1,1-三氟-4-碘丁烷(595 mg)及碳酸鉀(829 mg)之乙腈(15 mL)。加熱反應物至70℃隔夜。濃縮反應物，接著溶解於乙醚中且再濃縮。產物未經進一步純化即用於下一步驟。

實例210B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟

丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例210A替代實例1F且用實例55B替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54 (d,1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.95 (t, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.38 (d, 1H), 6.25 (s, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.24 (br s, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例211

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[2-(4-羥基-1-甲基哌啶-4-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4-(2-胺基乙基)-1-甲基哌啶-4-醇替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.32-7.34 (m, 4H), 7.04 (d, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.90 (d, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.43-3.46 (m, 2H), 2.95-3.01 (br, 8H), 2.71 (br, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.12-2.16 (br s, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.67-1.71 (m, 4H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例212

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4-(2-胺基乙基)-1-甲基哌啶-4-醇替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.87-3.90 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 3.04 (br, 4H), 2.73 (br, 2H), 2.11-2.17 (m, 5H), 1.95 (br s, 2H), 1.71-1.75 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例213

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例213A

4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-4'-氯聯苯-2-甲醛

將實例125A(0.5 g)、(2-溴乙氧基)(第三丁基)二甲基矽烷(0.771 g)及碳酸銫(1.4 g)之混合物懸浮於無水N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)中。在70℃下加熱反應混合物隔夜。使反

應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟管柱純化，用0%-5%乙酸乙酯/己烷純化粗物質得到標題化合物。

實例213B

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例213A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例213C

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例213B替代實例1D來製備標題化合物。

實例213D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例213C替代實例1E來製備標題化合物。

實例213E

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例195C中用實例213D替代實例195B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (m, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.67 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.37 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.90 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 4.82 (t, 1H), 3.99 (t, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.71 (m, 2H), 3.26 (m, 6H), 2.66 (m, 2H), 2.31 (m, 5H), 1.89 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.27 (m, 2H)。

實例214

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(環丙基甲基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例214A

1-(環丙基甲基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用環丙烷甲醛替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯替代哌啶-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例214B

1-(環丙基甲基)哌啶-4-胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

藉由在實例1B中用實例214A替代實例1A來製備標題化合物。

實例214C

4-(1-(環丙基甲基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用實例214B替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例214D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(環丙基甲基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例214C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.28 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.45-3.56 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 4H), 2.87 (d, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.19 (d, 4H), 2.09-2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 4H), 1.63-1.73 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.84-0.91 (m, 1H), 0.43-0.50 (m, 2H), 0.11 (q, H)。

實例215

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例215A

4-(4-甲基哌嗪-1-基胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用4-甲基哌嗪-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺且用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例215B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例215A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21 (br s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.24 (m, 2H), 2.87 (m, 13H), 2.38 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例216

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(4,4,4-三氟丁基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例210A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (d,1H), 7.34 (m, 4H), 7.07 (m, 4H), 6.83 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 1.24 (br s, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例217

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例175E及實例174A替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.43-7.56 (m, 5H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 4H), 7.10-7.16 (m, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.24 (dd, 2H), 2.80-3.02 (m, 10H), 2.28-2.39 (m, 5H), 2.14-2.24 (m, 2H), 1.16 (d, 3H)。

實例218

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例218A

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛

藉由在實例143D中用實例18C替代實例143C來製備標題化合物。

實例218B

4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用實例218A替代實例27C且用3-(羥甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例218C

(1-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-2-基)甲醇

藉由在實例1B中用實例218B替代實例1A來製備標題化合物。

實例218D

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例218C替代實例20C且用實例26A替代實例20A來製備標題化合物。

實例218E

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)-3-(羥甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例218D替代實例1D來製備標題化合物。

實例218F

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例218E替代實例26C且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.45 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32-7.35 (m, 4H), 6.99-7.05 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.58-6.59 (m, 1H), 6.34 (s,

1H), 6.14 (d, 1H), 4.42-4.44 (m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.10-3.25 (m, 6H), 3.00 (br, 2H), 2.58-2.69 (m, 6H), 1.82-2.01 (m, 6H), 1.70 (br, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例219

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例218E替代實例26C且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 8.20 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32-7.38 (m, 4H), 7.03-7.07 (m, 4H), 6.81 (dd,, 1H), 6.58-6.60 (m, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.44 (s, 1H), 3.92 (dd, 2H), 3.71 (br s, 1H), 3.41-3.43 (m, 2H), 3.02-3.06 (m, 4H), 2.55-2.72 (m, 6H), 2.18-2.24 (m, 2H), 1.91-2.00 (m, 8H), 1.76-1.80 (m, 2H), 1.63-1.65 (m, 2H), 1.49-1.51 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例220

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例215A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H),

8.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.50 (t, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 2.92 (m, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例221

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例221A

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(2-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)乙氧基)-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例213C替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。

實例221B

4-(4-{[4'-氯-4-(2-羥基乙氧基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例195中用實例221A替代實例195B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.21 (m, 1H), 7.06 (m, 4H), 6.90 (m, 2H), 6.65 (m, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.23 (m, 2H), 4.84 (t, 1H), 4.00

(t, 2H), 3.71 (m, 3H), 3.24 (m, 4H), 3.02 (m, 6H), 2.66 (m, 2H), 2.32 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.69 (m, 2H)。

實例222

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例222A

3-硝基-4-[3-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-丙胺基]-苯磺醯胺

將4-(3-胺基-丙基)-哌嗪-2-酮(3.45 g)及三乙胺(5.18 mL，3.76 g)添加至1,4-二噁烷(100 mL)及N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)中且混合直至溶解。添加4-氯-3-硝基苯磺醯胺(4.00 g)，且加熱混合物至90℃，維持16小時。冷卻混合物且真空移除溶劑。藉由自20%甲醇/二氯甲烷中再結晶來純化物質，隨後用10%甲醇/二氯甲烷洗滌再結晶固體，之後用100%二氯甲烷洗滌。

實例222B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例222A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (br s, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.74 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.86 (dd,

1H), 6.65, (d, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.43 (q, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.95 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.47 (t, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例223

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(3-側氧基哌嗪-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例222A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (br s, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.68 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.29-6.23 (m, 2H), 3.43 (q, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.48 (t, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例224

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例224A

2-氯-5-羥基環己-1-烯甲醛

將氧氯化磷(4.08 mL)添加至冷(-10℃)N,N-二甲基甲醯胺

(20 mL)中。維持溫度低於0℃。再持續攪拌30分鐘，之後添加4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)環己酮(10 g)。接著在室溫下攪拌混合物2小時，之後用乙酸乙酯(300 mL)稀釋且用水(3次)、鹽水洗滌且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，粗產物未經進一步純化即直接用於下一反應。

實例224B

2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯甲醛

向4-氯苯基硼酸(6.88 g)、實例224A(4.65 g)、乙酸鈀(II)(131 mg)、K_2CO_3(18.24 g)及溴化四丁基銨(14.18 g)之混合物中添加水(200 mL)。在50℃下攪拌混合物4小時，冷卻且用乙酸乙酯(400 mL)稀釋且用水(3次)及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，將殘餘物裝載於管柱上且用5%-20%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。

實例224C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例224B(0.8 g)及實例150A(1.2 g)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.2 g)。攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋混合物且用2% NaOH、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥之後，真空蒸發溶劑且將殘餘物裝載於管柱上且用5%-10%甲醇/二氯甲烷溶離，得到標題化合物。

實例224D

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-

烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

向實例224C(1.78 g)於四氫呋喃(30 mL)、甲醇(10 mL)及水(10 mL)中之混合物中添加$LiOH·H_2O$(0.262 g)。攪拌混合物隔夜。接著用5%氯化氫水溶液中和混合物，且用乙酸乙酯萃取(3次)，且用鹽水洗滌經合併之有機層且經Na_2SO_4乾燥。蒸發溶劑得到標題化合物。

實例224E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例224D替代實例1E且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.04 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.59 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.03 (m, 7H), 2.68 (m, 3H), 2.41 (m, 4H), 2.17 (m, 7H), 2.00 (m, 3H), 1.71 (m, 3H)。

實例225

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例224D替代實例1E且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.92

(s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.90 (dd, 2H), 3.70 (m, 1H), 3.01 (m, 8H), 2.71 (m, 6H), 2.56 (m, 8H), 2.19 (m, 4H), 1.94 (m, 3H), 1.56 (m, 3H)。

實例226

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例224D替代實例1E且用實例174A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.13 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.53 (t, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.09 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.61 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.75 (m, 1H), 2.81 (m, 12H), 2.27 (m, 12H), 1.79 (m, 4H)。

實例227

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例227A

4-(1-茚滿-2-基-哌啶-4-基胺基)-3-硝基-苯磺醯胺

將2-胺基茚滿(12.84 g)及三乙胺(15.04 mL，10.92 g)添加至1,4-二噁烷(150 mL)中且攪拌混合物直至固體溶解。添加4-氯-3-硝基苯磺醯胺(12.77 g)，且加熱混合物至

90℃，維持16小時。冷卻混合物且真空過濾沈澱，用20%甲醇/二氯甲烷洗滌，且用100%二氯甲烷洗滌。

實例227B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例227A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26-7.21 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 2H), 7.09-7.02 (m, 3H), 6.95 (t, 2H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.74 (m, 1H), 3.18-2.80 (m, 13H), 2.72 (br s, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.03 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.68 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例228

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(2,3-二氫-1H-茚-2-基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例227A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (br s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41-7.31 (m, 4H), 7.22 (m, 2H), 7.16-7.09 (m, 3H), 7.07-7.01 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.37 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.16-2.82

(m, 13H), 2.71 (br s, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例229

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1-嗎啉-4-基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用(1-(N-嗎啉基)環己基)甲胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.60 (s, 4H), 3.42-3.43 (m, 2H), 3.01 (br s, 4H), 2.72 (br s, 2H), 2.57 (br s, 4H), 2.12-2.16 (m, 7H), 1.94 (br s, 2H), 1.46-1.60 (m, 12H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例230

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例230A

1-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用噻唑-2-甲醛替代實例27C且用哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例230B

1-(噻唑-2-基甲基)哌啶-4-胺

藉由在實例1B中用實例230A替代實例1A來製備標題化合物。

實例230C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-2-基甲基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用實例230B替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.76-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.91-2.96 (m, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 6H), 1.95-1.99 (m, 4H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例231

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-4-基甲基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例231A

1-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-基胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用噻唑-4-甲醛替代實例27C且用哌啶-

4-基胺基甲酸第三丁酯替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例231B

1-(噻唑-4-基甲基)哌啶-4-胺

藉由在實例1B中用實例231A替代實例1A來製備標題化合物。

實例231C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[1-(1,3-噻唑-4-基甲基)哌啶-4-基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用實例231B替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 4H), 7.13 (d, 2H), 7.03-7.07 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.23 (s, 2H), 2.99 (s, 4H), 2.89-2.94 (m, 2H), 2.71 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 6H), 1.95-1.99 (m, 4H), 1.47-1.51 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例232

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-4-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用(4-(胺基甲基)四氫-2H-哌喃-4-基)

甲醇替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 9.10 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.16-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.22 (t, 1H), 3.51-3.62 (m, 6H), 3.19 (d, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.45-1.49 (m, 4H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例233

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例233A

4-(4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2-(4-胺基哌嗪-1-基)乙醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例233B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(2-羥乙基)哌嗪-1-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例233A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.13 (m, 1H), 7.03 (m, 2H),

6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.12 (m, 1H), 4.57 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 2.95 (m, 10H), 2.71 (s, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例234

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例234A

(S)-1-甲基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三酯

向(S)-1-甲基吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(438 mg)於甲醇(10 mL)中之混合物中添加37%甲醛於水中之混合物(0.53 mL)及硼氫化鈉(267 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜接著濃縮。將殘餘物溶解於氯仿(15 mL)中，用鹽水及$NaHCO_3$溶液洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。標題化合物未經進一步純化即用於下一步驟。

實例234B

(S)-1-甲基吡咯啶-3-胺

藉由在實例1B中用實例234A替代實例1A來製備標題化合物。

實例234C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(3S)-1-甲基吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例234B替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例310B替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.29 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.14 (br s, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.71 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.24 (br s, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例235

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-氟丙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例235A

4-(1-(3-氟丙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例210A中用1-氟-3-碘丙烷替代1,1,1-三氟-4-碘丁烷來製備標題化合物。

實例235B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[1-(3-氟丙基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例235A替代實例1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 10.89 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.152

(d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (d,1H), 7.34 (m, 4H), 7.03 (m, 4H), 6.83 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.71 (br s, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 5H), 1.83 (m, 1H), 1.68 (m, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.24 (br s, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例236

4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例218E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.46 (m, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.17-3.25 (m, 8H), 2.76 (br s, 2H), 2.58 (br s. 2H), 1.89-2.01 (m, 6H), 1.80 (br, 2H), 1.29-1.38 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例237

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例237A

4-((4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用4-(胺基甲基)四氫-2H-哌喃-4-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例237B

N-[(4-{[(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-[4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}-3-(羥甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例218E替代實例26C且用實例237A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.51-8.55 (m, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.88 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.32-7.43 (m, 5H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.81-3.82 (m, 2H), 3.70-3.72 (m, 4H), 3.10 (br s, 2H), 2.02-2.09 (m, 2H), 1.60-1.85 (m, 2H), 1.66-1.73 (m, 2H), 1.35-1.38 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例238

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用1-(胺基甲基)環己醇替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.69 (t,

1H), 8.60 (d, 1H), 7.80 (dd, , 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.12-2.18 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.54-1.58 (m, 4H), 1.36-1.43 (m, 7H), 0.92 (s, 6H)。

實例239

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例179A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (s, 2H), 8.57 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.26 (m, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例240

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例240A

4-(4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用(4-胺基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替代(四氫哌喃-4-基)甲胺且用4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例240B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例240A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.39-7.43 (m, 2H), 7.33-7.34 (m, 3H), 7.18 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.72 (br, 2H), 2.12-2.16 (m, 6H), 1.94-2.01 (m, 3H), 1.81-1.85 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 1.24 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例241

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[4-(羥甲基)四氫-2H-哌喃-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例240A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (s, 2H), 8.55 (d, J=2.14 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27-7.29

(m, 2H), 7.19 (d, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.99 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.67-3.72 (m, 4H), 3.56 (t, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.12-2.17 (m, 6H), 1.95-2.01 (m, 5H), 1.80-1.85 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.24 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例242

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-羥基-1-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用2-胺基-2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 5.03 (t, 1H), 3.83-3.87 (m, 2H), 3.56-3.73 (m, 4H), 3.26 (t, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.12-2.17 (br s, 4H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例243

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({1-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]哌啶-4-基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例243A

4-(1-(2-(1H-吡唑-1-基)乙基)哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例210A中用1-(2-溴乙基)-1H-吡唑替代1,1,1-三氟-4-碘丁烷來製備標題化合物。濃縮反應混合物之後，藉由過濾醚漿狀物來收集標題化合物。

實例243B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({1-[2-(1H-吡唑-1-基)乙基]哌啶-4-基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例243A替代實例1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (br s, 1H), 11.14 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.74 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.22 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.24 (t, 2H), 3.65 (br s, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.78 (m, 6H), 2.27 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.94 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (br s, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例244

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (s, 2H),

8.61 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.04 (t, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.25-3.31 (m, 6H), 3.05 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.14-2.18 (m, 6H), 1.87-1.90 (m, 2H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例245

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例245A

4-(甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用甲胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例245B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例245A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (m, 2H), 8.54 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.06 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 6.63 (d, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.01 (m, 4H), 2.96 (d, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例246

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(甲胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例245A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.32 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.94 (t, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.67 (m, 1H), 6.37 (m, 1H), 6.25 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.97 (d, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例247

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例175E替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ ppm 12.45 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 8.96 (t, 1H), 8.26 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (m, 5H), 7.35 (t, 1H), 7.30 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 6.86 (d, 1H), 6.79 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.61 (d, 1H), 3.78 (t, 4H), 3.41 (q, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.34 (m, 6H), 2.24 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

實例248

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-羥基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例224D替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.60 (m, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.11 (m, 4H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.59 (d, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 2.18 (m, 3H), 1.87 (m, 3H), 1.53 (m, 5H), 1.26 (m, 7H)。

實例249

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-嗎啉-4-基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例249A

8-氯-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

藉由在實例224A中用1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮替代4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)環己酮來製備標題化合物。

實例249B

8-(4-氯苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-甲醛

藉由在實例224B中用實例249A替代實例224A來製備標題化合物。

實例249C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例224C中用實例249B替代實例224B來製備標題化合物。

實例249D

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例224D中用實例249C替代實例224C來製備標題化合物。

實例249E

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((8-(4-氯苯基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-7-烯-7-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例249D替代實例1E來製備標題化合物。

實例249F

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-側氧基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

於微波中加熱實例249E(20 mg)及對甲苯磺酸吡錠(16.8 mg)於丙酮/H_2O(1:1，3 mL)中之混合物至135℃，維持8分鐘。用二氯甲烷(100 mL)稀釋混合物且用水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾且蒸發溶劑得到產物。

實例249G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-嗎啉-4-基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

向實例249F(120 mg)於二氯甲烷(2 mL)及甲醇(0.5 mL)中之混合物中添加嗎啉(37 mg)及2-甲基吡啶甲硼烷複合物(15.04 mg)。攪拌混合物隔夜。接著用二氯甲烷(200 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。在蒸發溶劑之後，將殘餘物溶解於二氯甲烷中且用0%-10%含7 N NH_3之5%甲醇之二氯甲烷溶液來層析，得到標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.58 (m, 2H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.35 (m, 4H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.58 (m, 5H), 3.01 (m, 5H), 2.63 (m, 6H), 2.10 (m, 14H), 1.61 (m, 3H), 1.26 (m, 3H)。

實例250

N-[(4-{[(1-胺基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用1-(胺基甲基)環己胺二鹽酸鹽替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.31-7.34 (m, 4H), 6.99-7.08 (m, 4H), 6.73 (dd, 1H), 6.65

(dd, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.55 (d, 2H), 2.94 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.14-2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.50-1.64 (m, 8H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例251

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基吡咯啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用1-(2-胺基乙基)吡咯啶-2-酮替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.58-8.60 (m, 2H), 7.84 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.53-3.56 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.39 (t, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.11-2.18 (m, 8H), 1.94 (s, 2H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例252

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例252A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由如實例175D所述，用實例26A替換2-(1H-吲哚-4-基

氧基)-4-氟苯甲酸乙酯來製備標題化合物。

實例252B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(1-(4'-氯聯苯-2-基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由如實例175E所述，用v 252A替換實例175D來製備標題化合物。

實例252C

4-{4-[1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例252B替換實例175E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.25-7.29 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.00 (s, 4H), 2.33 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.84-1.95 (m, 1H), 1.56-1.66 (m, 2H), 1.21-1.31 (m, 3H), 1.16 (d, 3H)。

實例253

4-(4-{1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]乙基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例253A

1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙醇

在-78℃下向實例218A(3.52 g)於四氫呋喃(30 mL)中之混合物中緩慢添加氯化甲基鎂(3 M四氫呋喃溶液，7.08 mL)。添加完成之後，在0℃下攪拌反應混合物30分鐘且添加冰水。用二氯甲烷萃取所得混合物且經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析，用0%-100%二氯甲烷/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例253B

1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙酮

向實例253A(1.18 g)於二氯甲烷(20 mL)中之混合物中緩慢添加戴斯-馬丁高碘烷(2.457 g)。在室溫下攪拌反應混合物3小時，且用乙醚稀釋。用NaOH水溶液及水洗滌所得混合物。經Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮。藉由急驟層析，用0%-100%二氯甲烷/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例253C

4-(1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在環境溫度下用異丙醇鈦(IV)(4.59 mL)處理實例253B(2.06 g)及哌嗪-1-甲酸第三丁酯(2.92 g)24小時。添加含氰基硼氫化鈉(0.493 g)之甲醇(10 mL)。攪拌反應混合物隔夜且添加NaOH水溶液。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋所得混合物。濾出沈澱且用乙酸乙酯洗滌。分離有機層且用鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二

氯甲烷中且裝載於矽膠管柱上，用0%-25%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離，得到標題化合物。

實例253D

1-(1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙基)哌嗪

藉由如實例175C所述，用實例253C替換實例175B來製備標題化合物。

實例253E

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由如實例175D所述，分別用實例26A及實例253D替換2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-氟苯甲酸乙酯及實例175C來製備標題化合物。

實例253F

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(1-(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)乙基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由如實例175E所述，用實例253E替換實例175D來製備標題化合物。

實例253G

4-(4-{1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]乙基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，用實例253F替換實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 8.62 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H),

7.38-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.22-3.31 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.57-2.73 (m, 1H), 2.23 (s, 4H), 1.78-2.15 (m, 5H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.19-1.31 (m, 2H), 1.01 (d, 3H), 0.91 (d, 6H)。

實例254

4-(4-{1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]乙基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例253F及實例174A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.12 (d, 1H), 2.81-3.04 (m, 10H), 2.58-2.67 (m, 1H), 2.29-2.45 (m, 5H), 2.15-2.28 (m, 4H), 1.92-2.13 (m, 3H), 1.82 (d, 1H), 1.29-1.41 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.91 (d, 6H)。

實例255

4-{4-[(1R)-1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由經對掌性HPLC分離實例175F之外消旋混合物獲得

標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.31 (1H, s), 11.25 (1H, s), 8.62 (1H, t), 8.50 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.53 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.24-7.31 (4H, m), 7.17 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.96 (1H, t), 6.69 (1H, dd), 6.42 (1H, d), 6.26 (2H, s), 3.85 (2H, dd), 3.21-3.33 (5H, m), 3.01 (4H, s), 2.29-2.39 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.22-1.31 (2H, m), 1.17 (3H, d)。

實例256

4-{4-[(1S)-1-(4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)乙基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由經對掌性HPLC分離實例175F之外消旋混合物獲得標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.31 (1H, s), 11.25 (1H, s), 8.62 (1H, t), 8.50 (1H, d), 7.68 (1H, dd), 7.53 (2H, d), 7.46 (2H, d), 7.37 (1H, t), 7.24-7.31 (4H, m), 7.17 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.96 (1H, t), 6.69 (1H, dd), 6.42 (1H, d), 6.26 (2H, s), 3.85 (2H, dd), 3.21-3.33 (5H, m), 3.01 (4H, s), 2.29-2.39 (2H, m), 2.15-2.22 (2H, m), 1.83-1.94 (1H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 1.22-1.31 (2H, m), 1.17 (3H, d)。

實例257

4-(4-{1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]乙基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)

胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例253F及實例7A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.79 (t, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 7.01 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.60 (t, 4H), 3.43 (q, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.63 (d, 1H), 2.33-2.47 (m, 6H), 2.22 (d, 4H), 1.94-2.15 (m, 3H), 1.75-1.86 (m, 3H), 1.32-1.40 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.90 (s, 3H)。

實例258

4-(4-{1-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]乙基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例253F及實例173C替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 6.99-7.12 (m, 4H), 6.81 (dd, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.92 (dd, 2H), 3.72 (s, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 2.98 (s, 6H), 2.77 (s, 1H), 2.54-2.66 (m, 3H), 2.15-2.30 (m, 4H), 1.94-2.14 (m, 5H), 1.73-1.87 (m, 3H), 1.57-1.68 (m, 2H), 1.44-1.54 (m, 2H), 1.31-1.40 (m, 2H), 1.00 (d, 3H), 0.91 (d, 2H)。

實例259

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(環己基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例259A

4-(環己基甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用環己基甲胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例259B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(環己基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例259A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.52 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.32, (d, 1H), 7.31 (dd, 1H), 7.26 (d, 2H), 7.08 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 3.18 (t, 2H), 2.96 (br m, 4H), 2.65 (d, 2H), 2.06 (br m, 6H), 1.87 (s, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 1.30 (t, 2H), 1.11 (m, 2H), 0.91 (m, 3H), 0.85 (s, 6H)。

實例260

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(嗎啉-4-基胺基)-3-硝

基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例260A

4-((N-嗎啉基)胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用嗎啉-4-胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例260B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(嗎啉-4-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例260A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d5) δ 9.28 (s, 1H), 9.25 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.40-7.46 (m, 3H), 7.09 (dd, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.74 (d, 2H), 3.00-3.08 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.24 (t, 2H), 2.08-2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例261

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例180A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.45-8.70 (m, 2H),

7.80 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.79 (dd, 1H), 3.68-3.75 (m, 1H), 3.23-3.38 (m, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.07-2.21 (m, 6H), 1.79-1.96 (m, 4H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.41-1.51 (m, 1H), 1.37 (t, 2H), 1.22-1.33 (m, 1H), 0.92 (s, 6H)。

實例262

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(嗎啉-4-基胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例260A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.45 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.17 (d, 1H), 8.27 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.71-6.81 (m, 3H), 6.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.61-3.78 (m, 2H), 2.99-3.08 (m, 4H), 2.89 (d, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例263

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例187B中用四氫-2H-哌喃-4-胺鹽酸鹽替代

(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, 2H), 7.12-7.16 (m, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.85-3.87 (m, 2H), 3.45 (t, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.11-2.16 (m, 7H), 1.87-1.93 (m 4H), 1.58-1.62 (m, 2H), 1.36 (t, 2H), 0.90 (s, 6H)。

實例264

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 2H), 8.67 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.36-7.39 (m, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.12-7.14 (m, 2H), 7.02 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.44 (d, 2H), 4.30 (d, 2H), 3.55 (d, 2H), 3.01 (s, 4H), 2.70 (s, 2H), 2.11-2.15 (m, 7H), 1.93 (s 3H), 1.36 (t, 2H), 0.90 (s, 6H)。

實例265

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲氧基環己基)胺

基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4-甲氧基環己胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.83 (d, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.10-7.14 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.24-3.25 (m, 5H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.14-2.17 (m, 8H), 1.92 (m 3H), 1.63-1.65 (m,2 H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例266

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用4-(3-胺基丙基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.12 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.78 (t, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例267

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基吡啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用1-(2-胺基乙基)吡啶-2-酮替代1-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.81 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.28 (t, 2H), 3.00 (m, 4H), 2.71 (m, 2H), 2.17 (m, 8H), 1.94 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例268

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(2-側氧基咪唑啶-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用1-(2-胺基乙基)-2-咪唑啉酮替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (m, 1H), 6.39 (m, 2H), 6.15 (m, 1H), 3.51 (m, 2H), 3.39 (t, 2H),

3.30 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.93 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例269

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2-吡啶-4-基乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用4-(2-胺基乙基)吡啶替代1-(2-甲氧基乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物，其中改由製備型HPLC，在Phenomenex Luna C8(2) 5 μm 100Å AXIA管柱(30 mm×75 mm)上純化物質。以50毫升/分鐘之流速使用乙腈及0.1%三氟乙酸水溶液之梯度(0-0.5分鐘為10%乙腈，0.5-6.0分鐘為10%-100%乙腈線性梯度，6.0-7.0分鐘為100%乙腈，7.0-8.0分鐘為100%-10%乙腈線性梯度)分離呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.45 (br s, 1H), 11.18 (br s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.61 (t, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.84 (d, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.77 (q, 2H), 3.68-3.54 (m, 4H), 3.27 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.01 (d, 2H), 1.45 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例270

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-嗎啉-4-基-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用嗎啉替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物，其中改由製備型HPLC，使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化粗物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。將該鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.69 (t, 4H), 3.13 (t, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.19 (br s, 4H), 2.14 (br t, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例271

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(4-甲氧基哌啶-1-基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用4-甲氧基-哌啶替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物，其中改由製備型HPLC，使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙

酸水溶液之梯度溶離來純化粗物質，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。將該鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.00 (m, 6H), 2.73 (s, 2H), 2.18 (br s, 4H), 2.13 (br t, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例272

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-吡咯啶-1-基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例249G中用吡咯啶替代嗎啉來製備標題化合物。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.04 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.42 (m, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.00 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.32 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.83 (m, 3H), 3.06 (m, 15H), 2.23 (m, 6H), 1.84 (m, 6H), 1.62 (m, 4H), 1.24 (m, 3H)。

實例273

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例273A

3-硝基-4-[2-(3-側氧基-哌嗪-1-基)-乙胺基]-苯磺醯胺

將4-(2-胺基-乙基)-哌嗪-2-酮(5.51 g)及三乙胺(9.07 mL，6.59 g)添加至1,4-二噁烷(100 mL)、N,N-二甲基乙醯胺(20 mL)及水(10 mL)中且混合直至溶解。添加4-氯-3-硝基苯磺醯胺(7.00 g)，且加熱混合物至90℃，維持16小時。冷卻混合物且真空移除溶劑。藉由自20%甲醇/二氯甲烷中再結晶來純化粗物質，隨後用10%甲醇/二氯甲烷洗滌再結晶固體，之後用100%二氯甲烷洗滌。

實例273B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例273A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (br s, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.06-7.01 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.38 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.48 (q, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 6H), 2.72 (br s, 2H), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例274

4-[4-({4'-氯-4-[2-(二甲胺基)乙氧基]-1,1'-聯苯-2-基}甲基)哌嗪-1-基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例125D替代實例26C且用實例174A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.62 (s, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.55 (d, 1H), 8.49 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.55 (m, 5H), 7.35 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (dd, 2H), 6.96 (m, 2H), 6.73 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.37 (m, 2H), 3.53 (m, 8H), 3.30 (m, 8H), 3.23 (m, 4H), 2.90 (s, 6H), 2.84 (s, 3H)。

實例275

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲胺鹽酸鹽替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.55 (t, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.05 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (m, 3H),

2.27 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例276

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (bs, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.63 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例277

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例277A

4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

在90℃下加熱4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯胺(1.056 g)、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(0.5 g)及N,N-二異丙基乙胺(1.68 g)

於無水二甲亞碸(15 mL)溶液中之混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水、鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。

實例277B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-(三氟甲基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例277A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11. 22 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.88 (m, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.58 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.83 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.02 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.44 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例278

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

在室溫下攪拌實例187A(0.079 g)、二環己基(2',6'-二甲氧基聯苯-2-基)膦(0.016 g)及乙酸鈀(0.0045 g)於四氫呋喃(1 mL)中之混合物5分鐘。向此混合物中添加溴化(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)鋅(II)(0.6 mL)。攪拌反應混合物

隔夜。移除溶劑，且藉由逆相製備型HPLC來純化殘餘物。合併所需溶離份，且部分移除有機溶劑。用飽和$NaHCO_3$水溶液處理所得混合物，用乙酸乙酯萃取，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.55 (br s., 1H), 7.52 (d, 1H), 7.33-7.39 (m, 4H), 7.08 (br s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.85 (t, 1H), 3.87-3.89 (m, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.91-2.94 (m, 2H), 2.11-2.15 (m, 4H), 1.88-1.91 (s, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例279

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例279A

3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

用60% NaH(1.377 g)處理含(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(2.0 g)之四氫呋喃(20 mL)。在室溫下攪拌混合物20分鐘。向此混合物中逐份添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(2.84 g)。再攪拌反應物2小時。將混合物傾入水中，用10% HCl中和，且用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用20%-60%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物。

實例279B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例279A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.04 (s, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.12-2.22 (m, 4H), 1.95 (br s, 2H), 1.64 (dd, 2H), 1.36-1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例280

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(3-側氧基哌嗪-1-基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例273A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (br s, 1H), 8.72 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 2H), 6.70 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.28-6.23 (m, 2H), 3.48 (q, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.04 (m, 6H), 2.70 (br s, 2H), 2.68-2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 8H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例281

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基-5-側氧基吡咯啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用4-胺基-1-甲基吡咯啶-2-酮鹽酸鹽替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物，其中改由製備型HPLC，使用C18管柱，250×50 mm，10 μ，且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化粗產物，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。將該鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.34 (br d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.83 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.02 (br s, 4H), 2.81 (dd, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.71 (s, 2H), 2.40 (dd, 1H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例282

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基-6-側氧基哌啶-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用5-胺基-1-甲基哌啶-2-酮鹽酸鹽替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物，其中改由製備型

HPLC，使用C18管柱，250×50 mm，10 μ，且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化粗產物，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。將該鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.31 (br d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.57 (dd, 1H), 3.02 (br s, 4H), 2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.72 (s, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.05 (m, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例283

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例283A

3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用哌啶-1-胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例283B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例283A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.27 (brs, 1H), 11.33 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.52 (t, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (m, 6H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.67 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例284

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(哌啶-1-基胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例283A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.11 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.35 (m, 4H), 7.07 (m, 3H), 6.82 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 2.99 (m, 4H), 2.75 (m, 6H), 2.16 (m, 6H), 1.99 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.64 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例285

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例285A

4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛

於5 mL水中一起攪拌4-溴-1-甲基-1H-吡唑-5-甲醛(0.500 g)、4-氯苯基硼酸(0.455 g)、溴化四丁基銨(0.853 g)、碳酸鉀(0.914 g)及乙酸鈀(0.030 g)且加熱至45℃。攪拌2.5小時之後，用乙酸乙酯(75 mL)稀釋反應物且用水(25 mL)、鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到粗物質。經由矽膠(SF40-80)，使用經30分鐘5%至25%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離對固體進行層析。

實例285B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例285A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例285C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例285B替代實例1D來製備標題化合物。

實例285D

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-甲基-1H-吡唑-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例285C替代實例1E來製備標題化

合物。^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 8.85 (d, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.36-7.22 (m, 6H), 6.97 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 6.53 (d, 2H), 6.08 (s, 1H), 4.08-3.98 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.08 (s, 4H), 2.38 (s, 4H), 1.98 (d, 1H), 1.72 (s, 2H), 1.52-1.33 (m, 2H)。

實例286

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例286A

4-((3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例279A中用(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例286B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-甲基氧雜環丁烷-3-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例286A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.25 (m, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.91 (m, 1H), 6.76 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.35 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.47 (d, 1H),

4.29 (d, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.36 (m, 5H), 0.93 (s, 6H)。

實例287

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例287A

3-硝基-4-((四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用(四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲胺鹽酸鹽替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例287B

3-硝基-4-((1-氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

將實例287A(150 mg)懸浮於甲醇(5 mL)中。使反應混合物冷卻至0℃，之後添加含Oxone®(220 mg)之水(3 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時。過濾沈澱且用$Na_2S_2O_3$溶液及水洗滌。於真空烘箱中乾燥固體隔夜，且未經進一步純化即用於下一步驟。

實例287C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1-氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例287B替代實例1F來製備標題化

合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.38 (m, 4H), 3.05 (m, 6H), 2.73 (m, 2H), 2.11 (m, 8H), 1.95 (m, 3H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.90 (s, 6H)。

實例288

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1,3-噻唑-5-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用噻唑-5-基甲胺鹽酸鹽替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 2H), 9.13 (t, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.42 (, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.91 (d, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.12-2.18 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例289

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例279A替代實例1F且用實例55B

替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.21 (d, J=2.14 Hz, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.27-6.29 (m, 2H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 2.12-2.16 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例290

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例290A

2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯甲醛

藉由如實例253B所述，用實例19C替換實例253A來製備標題化合物。

實例290B

4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由如實例1A所述，用實例290A替換實例27C來製備標題化合物。

實例290C

1-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪

藉由如實例1B所述，用實例290B替換實例1A來製備標

題化合物。

實例290D

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由如實例20D所述，分別用實例26A及實例290C替換實例20A及實例20C來製備標題化合物。

實例290E

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由如實例1E所述，用實例290D替換實例1D來製備標題化合物。

實例290F

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，用實例290E替換實例175E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.07 (d, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.23-3.31 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.85-1.95 (m, 3H), 1.61 (d, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.20-1.30 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例291

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例291A

3-硝基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙胺基)苯磺醯胺

藉由如實例1F所述，用2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙胺替換(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例291B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例291A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.53 (t, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.01-7.05 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.41 (q, 2H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.08-2.21 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.52-1.67 (m, 5H), 1.37 (t, 2H), 1.14-1.25 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例292

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例292A

3-硝基-4-(2-(三氟甲氧基)乙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用哌啶-1-胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例292B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例292A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.36 (m, 2H), 7.72 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.91 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 6.21 (m, 3H), 4.28 (t, 2H), 3.72 (q, 2H), 2.94 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例293

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例293A

4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2-(2-甲氧基乙氧基)乙胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例293B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例293A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.96 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.26 (m, 2H), 3.67 (t, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例294

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(甲磺醯基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例294A

4-(3-(甲硫基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-(甲硫基)丙-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例294B

4-(3-(甲磺醯基)丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

將實例294A(150 mg)懸浮於無水二氯甲烷(5 mL)中且在0℃下添加間氯過氧苯甲酸(848 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。過濾混濁懸浮液。用$Na_2S_2O_3$水溶液、飽和

$NaHCO_3$水溶液及水洗滌固體。乾燥固體且未經進一步純化即用於下一步驟。

實例294C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[3-(甲磺醯基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例294B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (m, 1H), 8.65 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.97 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.26 (m, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.23 (t, 2H), 3.05 (t, 4H), 2.98 (s , 3H), 2.76 (m, 2H), 2.18 (m, 6H), 2.02 (m, 2H), 1.96 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例295

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例337A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用4-(3-胺基丙基)硫代嗎啉-1,1-二氧化物替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.23 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.99 (m, 4H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H),

6.24 (m, 2H), 3.42 (q, 2H), 3.11 (m, 4H), 3.01 (m, 4H), 2.90 (m, 4H), 2.72 (m, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例296

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例296A

溴化(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙基)鋅(II)

在120℃下乾燥25 mL圓底燒瓶6小時。用乾燥N_2流冷卻該燒瓶。將鋅(0.508 g)饋入此燒瓶中。在70℃下在高真空下加熱燒瓶30分鐘。用N_2回填之後，添加碘(0.033 g)及N,N-二甲基乙醯胺(5.2 mL)，且攪拌所得混合物直至碘之紅色褪去。接著，經由注射器將4-(2-溴甲基)四氫-2H-哌喃(1.0 g)添加至以上混合物中。在70℃下攪拌反應混合物12小時。冷卻之後，將反應混合物直接用於下一步。

實例296B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例278中用實例296A替代溴化(2-(1,3-二氧雜環戊烷-2-基)乙基)鋅(II)來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.34 (d,

2H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.24-3.29 (m, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.83-2.86 (m, 3H), 2.27 (br s, 2H), 2.12-2.14 (m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.46-1.62 (m, 6H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例297

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例297A

4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(60%)(245 mg)處理含(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇(380 mg)之四氫呋喃(30 mL)30分鐘。於冰浴中冷卻反應混合物且添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(675 mg)。在室溫下攪拌所得混合物2小時且添加另一份氫化鈉(60%，245 mg)。攪拌反應混合物隔夜且用冰水(3 mL)淬滅。過濾混濁混合物且濃縮濾液。用甲醇濕磨殘餘物得到標題化合物。

實例297B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例297A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500

MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例298

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例293A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 11.15 (s, 1H), 8.59 (m, 2H), 7.80 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例299

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例337A替代4-氯-3-硝基苯磺醯

胺且用1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.35 (s, 1H), 11.23 (s, 1H), 8.49 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.97 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.26 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 3.64 (dd, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例300

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[2-(三氟甲氧基)乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例292A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (m, 2H), 8.64 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.31 (t, 2H), 3.78 (q, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6 H)。

實例301

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲

醯胺

實例301A

3-硝基-4-((1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例294B中用實例287A替代實例294A來製備標題化合物。

實例301B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫-2H-硫代哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例301A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.68 (t, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.46 (d, 1H), 6.26 (m, 2H), 3.38 (t, 2H), 3.09 (m, 8H), 2.75 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.07 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例302

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例302A

4-(2,2-二氟乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2,2-二氟乙胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例302B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二氟乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例302A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.05 (s, 1H), 8.46 (m, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.05 (m, 4H), 6.76 (m, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.34 (m, 1H), 6.14 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例303

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (m, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.01 (m, 4H), 6.70 (dd, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.27 (m, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.26 (t, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.16 (m, 6H),

1.95 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例304

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例163A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.46 (s, 1H), 11.20 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 4H), 7.33 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.57 (m, 4H), 3.26 (m, 6H), 3.00 (m, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例305

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4,4-二氟環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例187B中用4,4-二氟環己胺鹽酸鹽替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.50 (d, 2H), 7.39-7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15-7.18 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d,

1H), 3.86 (d, 1H), 3.04 (s, 4H), 2.74 (s, 2H), 1.95-2.18 (m, 14H), 1.69-1.73 (m, 2H), 1.38 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例306

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氰四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例306A

1,6-二氧雜螺[2.5]辛-2-甲腈

經20分鐘用1.0 N第三丁醇鉀(100 mL)逐滴處理二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(10.0 g)及2-氯乙腈(7.55 g)於第三丁醇(10 mL)中之混合物。在室溫下攪拌反應混合物16小時。用水(10 mL)及10% HCl(20 mL)稀釋。將反應混合物濃縮至其原始體積之三分之一，且用乙醚萃取四次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用20%-40%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例306B

2-(4-氰四氫-2H-哌喃-4-基)-2-羥基乙腈

將實例306A(11.5 g)溶解於聚丙烯瓶中之二氯甲烷(40 mL)中。使瓶子冷卻至0℃。向此混合物中緩慢添加70%氟化氫-吡啶(10.31 mL)。經3小時使混合物升溫至室溫且攪拌24小時。用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物且傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中。使用額外固體$NaHCO_3$小心中和混合物，直至鼓泡中止。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水

層三次(每次150 mL)。用1% HCl、鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到所需化合物，其直接用於下一反應。

實例306C

(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

使含實例306B(11.78 g)之2-丙醇(150 mL)及水(37.5 mL)冷卻至0℃。向此混合物中添加硼氫化鈉(4.2 g)。攪拌混合物且經3小時使其升溫至室溫。用丙酮淬滅反應物，且再攪拌1小時。藉由傾析分離澄清液與固體。再用乙酸乙酯洗滌固體，且傾析。濃縮經合併之有機溶液。用矽膠急驟管柱層析，用20%-40%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例306D

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例279A中用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例306E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例306D替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.98 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.17

(d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.26-6.28 (m, 2H), 4.38 (d, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.24 (br s, 2H), 2.15-2.25 (m, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.82-1.89 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例307

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例307A

4-(4-氯苯基)-2-氟-5-甲基吡啶

在回流下加熱2-氟-4-碘-5-甲基吡啶(1.9 g)、4-氯苯基硼酸(1.504 g)、肆(三苯膦)鈀(0)(0.463 g)及碳酸鈉(2.55 g)於乙醇(20 mL)、水(10 mL)及甲苯(10 mL)中之混合物6小時。使該反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用5%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例307B

5-(溴甲基)-4-(4-氯苯基)-2-氟吡啶

在回流下加熱實例307A(1.2 g)、*N*-溴丁二醯亞胺(1.06 g)及AIBN(偶氮二異丁腈)(0.178 g)於CCl_4(30 mL)中之混合物6小時。冷卻之後，濾出固體。濃縮濾液且裝載於矽膠

管柱上，用3%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。

實例307C

4-((4-(4-氯苯基)-6-氟吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌實例307B(1.24 g)、哌嗪-1-甲酸第三丁酯(0.768 g)及碳酸鉀(0.570 g)於N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中之混合物2小時。使該反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用10%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例307D

4-((4-(4-氯苯基)-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在80℃下加熱實例307C(1.6 g)及5% HCl(20 mL)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物隔夜。移除溶劑至乾燥。再溶解此固體且添加至四氫呋喃(50 mL)中。向此混合物中添加BOC_2O(二碳酸二第三丁酯)(1.118 g)、三乙胺(0.72 mL)及4-二甲胺基吡啶(1.4 g)。移除溶劑，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。攪拌反應混合物隔夜。乾燥(Na_2SO_4)有機層，過濾且濃縮。藉由製備型HPLC，用20%-100%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例307E

4-((4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲

基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在室溫下用60%氫化鈉(0.24 g)處理含實例307D(0.404 g)之N,N-二甲基甲醯胺(5 mL)。向此混合物中添加2-碘丙烷(0.204 g)。攪拌混合物隔夜。使該反應混合物分配於乙酸乙酯與水之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用10%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到實例307E及實例307F。

實例307F

4-((4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

在製備實例307E期間分離作為副產物之此化合物。

實例307G

4-(4-氯苯基)-1-異丙基-5-(哌嗪-1-基甲基)吡啶-2(1H)-酮

藉由在實例1B中用實例307E替代實例1A來製備標題化合物。

實例307H

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例307G替代實例20C且用實例26A替代實例20A來製備標題化合物。

實例307I

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例307H替代實例1D來製備標題化合物。

實例307J

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-異丙基-6-側氧基-1,6-二氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例307I替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52-7.53 (m, J 3H), 7.38-7.45 (m, 4H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.01-5.06 (m, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.31 (m, 6H), 3.09 (s, 2H), 3.00 (s, 4H), 2.26 (m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.30 (d, 6H)。

實例308

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例308A

4-胺磺醯基-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)苯甲醯胺

於乙腈中組合4-胺磺醯基苯甲酸(201 mg)、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(144 mg)、水合1-羥基苯并三唑(230 mg)及1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(288 mg)。在室溫下攪拌混合物隔夜。濾出固體且濃縮反應混合物。

藉由急驟層析，用2%甲醇/二氯甲烷至10%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化粗物質。

實例308B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例308A替代實例1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.57 (t, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.42 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.16 (t, 2H), 3.03 (br s, 4H), 2.74 (br s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.79 (m, 1H), 1.59 (d, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.19 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例309

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例309A

4-(2-甲氧基乙胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用2-甲氧基乙胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例309B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例309A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (t, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.99 (m, 3H), 6.70 (dd, 1H), 6.44 (d, , 1H), 6.27 (m, 2H), 3.52 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例310

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例310A

4-(胺基甲基)環己醇

藉由如實例311A所述，用(4-羥基苯基)甲胺替換(4-甲氧苯基)甲胺來製備標題化合物。

實例310B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-(4-氯-3-硝基苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由如實例1G所述，用實例26C及4-氯-3-硝基苯磺醯胺替換實例1E及實例1F來製備標題化合物。

實例310C

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

在100℃下加熱實例310B(100 mg)、三乙胺(0.2 mL)及實例310A(35 mg)於二噁烷(5 mL)中之混合物20小時且濃縮。藉由RP-HPLC(10%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液/70分鐘)來純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.14 (d, 1H), 7.04-7.09 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.50-3.68 (m, 3H), 3.20-3.27 (m, 3H), 2.93-3.07 (m, 2H), 2.66-2.82 (m, 2H), 2.13-2.22 (m, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.83 (d, 2H), 1.67-1.77 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.44 (s, 2H), 0.96-1.17 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例311

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例311A

(4-甲氧基環己基)甲胺

在H_2(500 psi)下在60℃下用5%無水Rh-Al_2O_3(0.5 g)處理含(4-甲氧苯基)甲胺(1 g)之乙醇(10 mL)6小時，接著在125℃下處理26小時。濾出不溶物質且濃縮濾液得到標題化合物。

實例311B

4-(((反-4-甲氧基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺(28.5 mL)處理含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(15 g)及實例311A(11.71 g)之四氫呋喃(200 mL)隔夜。濃縮反應物且將殘餘物裝載於C18管柱上，且用40%-55%乙腈水溶液溶離，得到標題化合物。

實例311C

4-(((順-4-甲氧基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

此化合物由亦產生實例311B之同一程序製成。

實例311D

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例311B替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.55-8.62 (m, 2H), 7.78 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.43 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.01-7.08 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.22 (s,

3H), 3.00-3.10 (m, 5H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (d, 6H), 2.00 (d, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.78 (d, 2H), 1.53-1.65 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.96-1.12 (m, 4H), 0.92 (s, 6H)。

實例312

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-羥基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

在純化實例310C期間，獲得標題化合物(三氟乙酸鹽)。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.39 (s, 1H), 11.18 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.61 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 5H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (t, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.69 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 3.77 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 2.91-3.07 (m, 2H), 2.60-2.81 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.57-1.72 (m, 4H), 1.43 (t, 7H), 0.94 (s, 6H)。

實例313

順-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例311C替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.60 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd,

1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (d, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.81 (dd, 2H), 1.63-1.73 (m, 1H), 1.48 (dd, 2H), 1.23-1.41 (m, 6H), 0.92 (s, 6H)。

實例314

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例314A

3-硝基-4-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)苯磺醯胺

藉由在實例279A中用2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例314B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-四氫-2H-哌喃-4-基乙氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例314A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.28 (m, 2H), 4.26 (t, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.70 (m, 3H), 1.60 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.22 (m, 2H), 0.93 (s,

6H)。

實例315

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-甲氧基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例309A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.51 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例316

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例316A

4-(3-(甲硫基)丙氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例279A中用3-(甲硫基)丙-1-醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例316B

4-(3-(甲磺醯基)丙氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例294B中用實例316A替代實例294A來製備標題化合物。

實例316C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[3-(甲磺醯基)丙氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例316B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.29 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.29 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 3.27 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.81 (s, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例317

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例317A

4-(3-甲氧基丙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-甲氧基丙-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例317B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例317A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d5) δ 12.24 (s, 1H), 9.30 (d, 1H), 8.88 (t, 1H), 8.28 (dd, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.51-7.56 (m, 2H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 3H), 6.78 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.55 (d, 1H), 3.40 (t, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.01-3.08 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.06-2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.78-1.86 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例318

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-甲氧基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例317A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.39 (s, 1H), 9.21 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.15-8.24 (m, 2H), 7.42-7.50 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 3H), 6.73-6.81 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 3.39 (t, 2H), 3.32 (q, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.96-3.07 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.07-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例319

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-

(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例319A

4-(2-氰基乙胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3-胺基丙腈替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例319B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例319A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (d, 1H), 9.06 (t, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.04-7.11 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.83 (q, *J*=6.7 Hz, 2H), 3.01-3.08 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.07-2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例320

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2-氰基乙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用實例319A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.41 (s, 1H), 9.16 (d, 1H), 9.05 (t, 1H), 8.31 (dd,

1H), 8.17 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.05-7.13 (m, 3H), 6.99 (d, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.72-6.76 (m, 2H), 6.66 (d, 1H), 3.83 (q, 2H), 3.01-3.07 (m, 4H), 2.98 (t, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (t, 2H), 2.08-2.16 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例321

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(3R)-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例310C所述，用5-胺基甲基-金剛烷-2-醇替換實例310A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.51 (t, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.11-7.16 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.63 (d, 1H), 3.13 (d, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.11-2.21 (m, 6H), 2.04 (d, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.78-1.86 (m, 3H), 1.49-1.60 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 1.29 (d, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例322

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[順-4-羥基-1-金剛烷基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例310C所述，用5-胺基甲基-金剛烷-2-醇替換實例310A來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞

碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.57 (d, 1H), 8.52 (t, 1H), 7.71-7.80 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.61 (d, 1H), 3.61 (d, 1H), 3.08 (d, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.09-2.21 (m, 6H), 1.82-1.96 (m, 7H), 1.55-1.69 (m, 4H), 1.49 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.19-1.27 (m, 3H), 0.92 (s, 6H)。

實例323

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例323A

3-硝基-4-(3,3,3-三氟丙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用3,3,3-三氟丙-1-胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例323B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例323A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.34 (s, 1H), 11.19 (s, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 6.99 (m, 4H), 6.67 (d, 1H), 6.36 (d,

1H), 6.24 (m, 2H), 3.65 (q, 2H), 3.01 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例324

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(3,3,3-三氟丙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例323A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.44 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.02 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.63 (q, 2H), 2.97 (m, 4H), 2.68 (m, 4H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例325

N-({5-溴-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例325A

5-溴-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)吡啶-3-磺醯胺

在110℃下加熱實例329A(93 mg)、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(40 mg)及三乙胺(0.144 mL)於無水二噁烷(4 mL)中之混合物隔夜。真空移除有機溶劑。將殘餘物懸浮於二氯甲烷中。過濾固體且乾燥得到標題化合物。

實例325B

N-({5-溴-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例325A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.32 (m, 4H), 7.22 (d, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.71 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.27 (m, 2H), 3.82 (dd, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.23 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例326

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例337A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺且用(1,1-二氧離子基四氫噻吩-3-基)甲胺鹽酸鹽替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.72 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.26 (dd, 2H), 3.55 (t, 2H), 3.27 (m, 2H), 3.04 (m, 5H), 2.91 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.28 (m, 1H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.85 (m, 1H), 1.38

(t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例327

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例306D替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.41 (d, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.39-7.46 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.56-3.61 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.12-2.23 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.80-1.89 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例328

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-(甲胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例328A

4-(甲胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用甲胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例328B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-(甲胺基)-3-[(三氟甲基)

磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例328A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.87 (m, 2H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.91 (d, 3H), 2.73 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例329

N-{[5-溴-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例329A

5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯胺

使含5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯(8.2 g)之甲醇(20 mL)冷卻至0℃。向此混合物中添加7 N NH_3之甲醇溶液(80 mL)。攪拌反應混合物隔夜。低溫移除溶劑，且使殘餘物分配於乙酸乙酯與水之間。用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用10%-50%乙酸乙酯/己烷來純化固體，得到標題化合物。

實例329B

5-溴-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

用60%氫化鈉(0.895 g)處理含(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇

(0.65 g)之四氫呋喃(20 mL)。攪拌反應混合物10分鐘。向此混合物中添加實例329A(1.519 g)。攪拌反應混合物隔夜。將其傾入水中，用10%氯化氫水溶液中和，且用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用20%-60%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例329C

N-{[5-溴-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例329B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.25 (s, 4H), 2.12-2.14 (m, 4H), 1.95 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.37-1.40 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例330

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例330A

1-((4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪

藉由在實例1B中用實例307F替代實例1A來製備標題化合物。

實例330B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸乙酯

藉由在實例20D中用實例330A替代實例20C且用實例26A替代實例20A來製備標題化合物。

實例330C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例330B替代實例1D來製備標題化合物。

實例330D

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6-異丙氧基吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例330C替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21, (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.54-7.56 (m, 3H), 7.47 (d, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.68 (dd, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 5.23-5.28 (m, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.31 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.29 (s, 4H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.61-1.63 (m, 2H), 1.28 (d, 6H)。

實例331

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

實例331A

6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-(噻唑-2-基)吡啶-3-磺醯胺

在90℃下加熱實例329B(0.070 g)、2-(三丁基錫烷基)噻唑(0.090 g)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.069 g)於二噁烷(2 mL)中之混合物4小時。冷卻之後，將混合物裝載於矽膠管柱上且用1:3乙酸乙酯:己烷溶離得到標題化合物。

實例331B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)-5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例331A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.14 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.37-7.38 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.84 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.37 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.46 (d, 2H), 3.91 (dd, 2H), 3.36-3.39 (m, 4H), 3.02 (s, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.12-2.20 (s, 8H), 1.94 (s, 2H), 1.45-1.47 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例332

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例332A

N-(2-甲氧基乙基)-4-胺磺醯基苯甲醯胺

藉由在實例308A中用2-甲氧基乙胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例332B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(2-甲氧基乙基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例332A替代實例1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 7.94 (m, 4H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.42 (t, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.45 (m, 4H), 3.27 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (br s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (br s, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例333

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例333A

5-氰基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

經由真空/氮氣循環使實例329B(0.702 g)、二氰化鋅(0.129 g)及肆(三苯膦)鈀(0)(0.231 g)於N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之混合物脫氣三次。在120℃下加熱反應混合物3小時。冷卻之後，傾入水中且用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。用矽膠急驟管柱層析，用20%-60%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例333B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例333A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38-7.41 (m, 4H), 7.12 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.31 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.54 (br s, 2H), 3.02 (br s, 4H), 2.76 (br s, 2H), 2.18(s, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.49 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例334

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-乙醯基哌啶-4-胺替代1-(2-甲氧

基-乙基)-吡啶-4-基胺且用實例310B替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (br s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.19 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.96-3.77 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.65-1.44 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例335

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[1-(甲磺醯基)吡啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-(甲磺醯基)吡啶-4-胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-吡啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (br s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.82 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.14 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.95 (m, 2H), 2.92 (br s, 3H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (m, 6H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例336

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例336A

4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由如實例1F所述，用(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲胺替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例336B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例336A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d$_6$) δ 11.16 (s, 2H), 8.54-8.63 (m, 2H), 7.82 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 3.76-3.82 (m, 3H), 3.57-3.68 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H), 3.36-3.42 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.73 (d, 2H), 2.10-2.22 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例337

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例337A

藉由在實例1G中用實例55B替代實例1E且用4-氯-3-硝基苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。

實例337B

N-({4-[(1-乙醯基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-乙醯基哌啶-4-胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例337A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24 (br s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.04 (t, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.24 (t, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.97-3.78 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.72 (br s, 2H), 2.15 (m, 6H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (br s, 2H), 1.66-1.44 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例338

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[1-(甲磺醯基)哌啶-4-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-(甲磺醯基)哌啶-4-胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例337A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-

d_6) δ 11.24 (br s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.24 (t, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.95 (br s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例339

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例339A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(2-溴-4-(三氟甲基)苯甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用4-三氟甲基-2-溴苯甲醛替代實例27C且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例339B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-5-(三氟甲基)聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例307A中用實例339A替代2-氟-4-碘-5-甲基吡啶來製備標題化合物。

實例339C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((4'-氯-5-(三氟甲基)聯苯-2-基)

甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例339B替代實例1D來製備標題化合物。

實例339D

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例339C替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.24, (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.63 (t, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 8H), 7.15 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.24-3.31 (m, 6H), 3.04 (s, 4H), 2.29 (s, 4H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 2H)。

實例340

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例339C替代實例26C且用實例279A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.40, (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.41 (d, 1H), 8.07 (dd, 1H), 7.70-7.74 (m, 2H), 7.38-7.53 (m, 8H), 7.16 (d, 1H), 6.87 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.09 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.05 (s, 4H),

2.30 (s, 4H), 2.00-2.05 (m, 1H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.31-1.37 (m, 2H)。

實例341

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例341A

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-(2-溴-4-第三丁基苯甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用4-第三丁基-2-溴苯甲醛替代實例27C且用實例150A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例341B

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((5-第三丁基-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例307A中用實例341A替代2-氟-4-碘-5-甲基吡啶來製備標題化合物。

實例341C

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-4-(4-((5-第三丁基-4'-氯聯苯-2-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例341B替代實例1D來製備標題化合物。

實例341D

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-

2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例341C替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.22, (s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.62 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34-7.44 (m, 8H), 7.18 (s, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.67 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.24-3.30 (m, 6H), 3.04 (s, 4H), 2.29 (s, 4H), 1.86-1.91 (m, 1H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

實例342

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例341C替代實例26C且用實例279A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25, (br s, 1H), 11.16 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.35-7.46 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.08 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.32 (s, 4H), 1.64 (dd, 2H), 1.32-1.37 (m, 2H), 1.28 (s, 9H)。

實例343

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例343A

3-硝基-4-(2,2,2-三氟乙胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用2,2,2-三氟乙胺替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例343B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例343A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 7.75 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.06 (m, 3H), 6.93 (m, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.32 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例344

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(2,2,2-三氟乙基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例343A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.05 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.77 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.34 (d, 2H),

7.18 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.88 (t, 1H), 6.58 (dd, 1H), 6.22 (m, 3H), 4.33 (m, 2H), 2.93 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例345

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-{[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例345A

3-胺磺醯基-N-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)苯甲醯胺

藉由在實例308A中用3-胺磺醯基苯甲酸替代4-胺磺醯基苯甲酸來製備標題化合物。

實例345B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-{[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]羰基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例345A替代實例1F且用實例26C替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.28 (br s, 1H), 11.18 (s, 1H), 8.75 (t, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.10 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.60 (t, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.83 (dd, 1H), 6.42 (t, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.19 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.73 (m, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.94 (br s, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.58 (dd, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例346

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例346A

(R)-4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

經SFC對掌性AD管柱解析實例297A之外消旋混合物，得到標題化合物。

實例346B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2R)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例346A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例347

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基

苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例347A

(S)-4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

經SFC對掌性AD管柱解析實例297A之外消旋混合物，得到標題化合物。

實例347B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2S)-1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例347A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.16 (s, 2H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.34 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 4.20-4.28 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.82 (dd, 1H), 3.74-3.78 (m, 1H), 3.59-3.69 (m, 2H), 3.40-3.51 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.23 (s, 4H), 2.14 (s, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例348

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例348A

4-(3-(N-嗎啉基)丙胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用3-(N-嗎啉基)丙-1-胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例348B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

5-基氧基)-N-({4-(甲胺基)-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例348A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.59 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.40 (m, 6H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例349

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例348A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.25 (s, 1H), 11.08 (m, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (d,

1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (m, 2H), 6.69 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.25 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.38 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.43 (m, 6H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例350

N-({5-溴-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例325A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (s, 1H), 11.02(s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (m, 5H), 7.25 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.54 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.17 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例351

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例351A

4-(2-(N-嗎啉基)乙胺基)-3-(三氟甲磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例159C替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用2-(N-嗎啉基)乙胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標

題化合物。

實例351B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(2-嗎啉-4-基乙基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例351A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 11.17 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.92 (dd, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (m, 1H), 3.57 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.58 (t, 2H), 2.42 (m, 4H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例352

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例352A

5-氰基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例333A中用實例325A替代實例329B來製備標題化合物。

實例352B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-

3-基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例352A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.18 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (d, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.88 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.12 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (t, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.89 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.19 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例353

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例353A

4-(1-甲基哌啶-4-基氧基)-3-硝基苯磺醯胺

在0℃下向1-甲基哌啶-4-醇(0.542 g)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物中添加NaH(60%礦物油分散液)(0.753 g)。攪拌15分鐘之後，添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.036 g)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液。自冰浴移除反應物，使其升溫至室溫。1小時之後，將反應物傾入水中且用1 N氯化氫水溶液將pH值調節至約為7。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取反應物，用鹽水洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使產物懸浮於二氯甲烷(mL)中，音波處理接著過濾，得到標題化合物。

實例353B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例353A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸) δ 11.03 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (dd, 4H), 7.25 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.79 (s, 1H), 2.96 (s, 6H), 2.72 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.18 (s, 6H), 1.94 (m, 6H), 1.39 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例354

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例354A

4-((1-甲基哌啶-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例353A中用(1-甲基哌啶-4-基)甲醇替代1-甲基哌啶-4-醇來製備標題化合物。

實例354B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例354A替

代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸) δ 11.01 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39-7.26 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.05 (d, 2H), 2.95 (s, 4H), 2.89-2.59 (m, 7H), 2.17 (s, 6H), 2.00-1.78 (m, 5H), 1.53 (s, 2H), 1.37 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例355

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例355A

4-氯-3-甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

在0℃下向N,N-二甲基甲醯胺(3.87 mL)中逐滴添加氧氯化磷(3.73 mL)，維持溫度低於5℃。用二氯甲烷(15 mL)稀釋所得混合物，且在室溫下攪拌1.5小時。接著於冰浴中冷卻反應物。添加4-側氧基哌啶-1-甲酸第三丁酯(4.98 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液，且在室溫下攪拌反應物1小時。將反應混合物傾倒於冰及固體乙酸鈉上，攪拌15分鐘且用二氯甲烷萃取。用水及鹽水充分洗滌萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，獲得標題化合物。

實例355B

4-(4-氯苯基)-3-甲醯基-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

於水中組合實例355A(6.14 g)、4-氯苯基硼酸(4.10 g)及

乙酸鈀(II)(0.112 g)，得到懸浮液。添加碳酸鉀(8.98 g)及溴化四丁基銨(4.03 g)。在45℃下攪拌所得混合物隔夜，冷卻且用乙酸乙酯(200 mL)稀釋反應混合物，以溶解任何不溶物質，接著用水充分洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由急驟層析，用10%乙酸乙酯/己烷至40%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離來純化粗物質。

實例355C

3-((4-(3-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(甲氧羰基)苯基)哌嗪-1-基)甲基)-4-(4-氯苯基)-5,6-二氫吡啶-1(2H)-甲酸第三丁酯

藉由在實例1A中用實例355B替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例68B替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例355D

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1B中用實例355C替代實例1A來製備標題化合物。

實例355E

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

於乙腈中組合實例355D(539 mg)、3-溴丙-1-醇(83 mg)及三乙胺(0.42 mL)。將混合物加熱至60℃隔夜，濃縮接著用乙醚濕磨且過濾，得到標題化合物。

實例355F

2-(1H-吲哚-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-

1,2,5,6-四氫吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例355E替代實例1D來製備標題化合物。

實例355G

4-(4-{[4-(4-氯苯基)-1-(3-羥丙基)-1,2,5,6-四氫吡啶-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例355F替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.24 (m, 1H), 7.13 (m, 3H), 6.98 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 6.86 (dd, 1H), 6.36 (m, 1H), 6.24 (m, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.47 (t, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.99 (br s, 4H), 2.80 (m, 3H), 2.44 (m, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.86 (m, 1H), 1.73 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.26 (m, 5H), 1.17 (m, 2H)。

實例356

4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

實例356A

4-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

藉由如實例1F所述，用4-(胺基甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例356B

4-({[4-({[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯基]胺基}磺醯基)-2-硝基苯基]胺基}甲基)哌啶-1-甲酸苯甲酯

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例356A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.63 (t, 1H), 8.58 (d, 1H), 7.79 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.30-7.42 (m, 8H), 7.16 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.02 (d, 2H), 3.29-3.34 (m, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.70-2.88 (m, 4H), 2.08-2.23 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.71 (d, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.07-1.16 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例357

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例357A

3-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向含(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇(0.206 g)之四氫呋喃(5 mL)中添加氫化鈉(0.284 g)，且在室溫下攪拌反應物20分鐘。使反應物冷卻至0℃且逐滴添加含3-氰基-4-氟苯磺醯胺(0.355 g)之四氫呋喃(2 mL)，且使反應物升溫至室溫。3小時之後，將反應物傾入水中，用1 N HCl使其成為酸性(pH=1)且用二氯甲烷(2×75 mL)萃取。合併有機層，用鹽

水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例357B

5-胺磺醯基-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯甲醯胺

將實例357A(0.455 g)於乙醇(3 mL)及四氫呋喃(1 mL)中之混合物添加至過氧化氫(30%，2 mL)中，之後添加至NaOH(1.024 mL)中，且加熱至35℃，維持3小時。將混合物傾入二氯甲烷(50 mL)及1 N氯化氫水溶液(25 mL)中，接著形成沈澱。將標題化合物萃取至二氯甲烷(3×50 mL)中。藉由過濾收集含有固體之有機層且乾燥，得到標題化合物。

實例357C

N-{[3-(胺基羰基)-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例357B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz, CDCL3) δ 10.35 (s, 1H), 8.80 (d, 1H), 8.35 (dd, 2H), 7.91 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.22 (d, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (dd, 1H), 6.93-6.87 (m, 2H), 6.58 (s, 1H), 6.48 (dd, 1H), 6.06 (d, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.05 (dd, 4H), 3.46 (dd, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.19 (m, 7H), 1.96 (s, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.43 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例358

4-(4-{[4'-氯-5-(三氟甲基)-1,1'-聯苯-2-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例339C替代實例26C且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.44-7.54 (m, 7H), 7.36-7.38 (m, 2H), 7.04-7.07 (m, 2H), 6.87 (dd, 1H), 6.63 (dd, J=8.7, 1.68 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.16 (d, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.75 (br s, 2H), 3.41 (s, 2H), 3.01-3.07 (m, 6H), 2.66-2.68 (m, 2H), 2.30 (s, 4H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H)。

實例359

4-{4-[(5-第三丁基-4'-氯-1,1'-聯苯-2-基)甲基]哌嗪-1-基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例341C替代實例26C且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.11, (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 8H), 7.19 (s, 1H), 7.04-7.07 (m, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.74-3.75 (m, 2H), 3.01-3.07 (m, 6H), 2.64-2.67 (m, 2H), 2.29 (s, 4H), 1.99-2.03 (m, 4H), 1.77-1.80 (m, 2H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.28

(s, 9H)。

實例360

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例187B中用(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲胺替代(3S,4R)-4-胺基-1-苯甲基哌啶-3-醇鹽酸鹽來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.81 (t, 1H), 8.59 (d, 1H), 7.83 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.39-7.42 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16-7.17 (m, 2H), 7.03 (d, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.66 (d, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.02 (s, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.12-2.16 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例361

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例361A

4-((N-嗎啉基)磺醯基)苯磺醯胺

藉由在實例66E中用4-((N-嗎啉基)磺醯基)苯-1-磺醯氯替代實例66D來製備標題化合物。

實例361B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(嗎啉-4-基磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例361A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.57 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.28 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.31 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 3.60 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.79 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.18 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例362

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例362A

4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯胺

藉由在實例1F中用4-胺基硫代嗎啉-1,1-二氧化物替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例362B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,1-二氧離子基硫代嗎啉-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例362A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (s, 1H),

11.17 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.86 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (d, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.37 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例363

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例363A

順-4-(N-嗎啉基)環己基胺基甲酸第三丁酯

向嗎啉(4.08 mL)及4-側氧基環己基胺基甲酸第三丁酯(10 g)於異丙醇鈦(IV)(27.5 mL)中之在室溫下攪拌24小時之混合物中添加甲醇(10 mL)，之後小心添加硼氫化鈉(3.55 g)。用水淬滅反應混合物，用乙醚(2×100 mL)萃取，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。藉由FC(矽膠200 g，30%-100%丙酮/己烷)來純化粗產物，得到兩種產物，即標題化合物及反-4-(N-嗎啉基)環己基胺基甲酸酯。

實例363B

順-4-(N-嗎啉基)環己胺雙(2,2,2-三氟乙酸鹽)

藉由在實例1B中用實例363A替代實例1A來製備標題化合物。

實例363C

4-(順-4-(N-嗎啉基)環己胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例363B替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例363D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[順-(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例363C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 12.28 (s, 1H), 9.31 (d, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.34 (dd, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.03-7.12 (m, 3H), 6.89 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 3.69-3.75 (m, 4H), 3.67 (s, 1H), 3.00-3.07 (m, 4H), 2.75 (s, 2H), 2.41-2.47 (m, 4H), 2.24 (t, 2H), 2.07-2.16 (m, 5H), 1.97 (s, 2H), 1.76-1.85 (m, 2H), 1.54-1.65 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例364

N-{[5-溴-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例329B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.89 (m,

1H), 6.67 (dd, 1H), 6.27 (m, 3H), 4.29 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.35 (m, 4H), 3.09 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.17 (s, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.36 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例365

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-5-(1,3-噻唑-2-基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例331A中用實例325B替代實例329B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.22 (s, 1H), 9.76 (t, 1H), 9.12 (m, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.96 (m, 1H), 6.74 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.33 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.52 (t, 6H), 3.29 (m, 4H), 2.99 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.88 (m, 1H), 1.62 (m, 2H), 1.45 (t, 2H), 1.28 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例366

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例366A

3-氰基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

在80℃下加熱含3-氰基-4-氟苯磺醯胺(500 mg)、(四氫哌

喃-4-基)甲胺(288 mg)及N,N-二異丙基乙胺(1.3 mL)之四氫呋喃(15 mL)隔夜。用乙酸乙酯稀釋混合物、用$NaHCO_3$溶液及鹽水洗滌且乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。由乙酸乙酯濕磨產物。

實例366B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例366A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.30 (s, 1H), 11.08 (m, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.22 (d, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.02 (m, 3H), 6.79 (d, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.47 (d, 1H), 6.28 (m, 2H), 3.84 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.73 (s, 2H), 2.15 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.59 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.20 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例367

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例366A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.74 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H),

7.44 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (m, 2H), 7.04 (d, 2H), 6.89 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.94 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.57 (m, 2H), 1.37 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例368

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3,3-二甲基丁基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用3,3-二甲基丁胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例369

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1S)-1-(羥甲基)-3-甲基丁基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用L-亮胺醇替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例370

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(2R)-四氫呋喃-2-基甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用(R)-(-)-四氫糠胺替代1-(2-甲氧基-

乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例371

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1R)-1-(羥甲基)-2-甲基丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用D-纈胺醇替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例372

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-甲氧苯基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用4-茴香胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例373

N-[(4-{[2-(1,3-苯并間二氧雜環戊烯-5-基)乙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用2-苯并[1,3]間二氧雜環戊烯-5-基-乙胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例374

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[3-(2-側氧基吡咯啶-1-基)丙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-(3-胺基-丙基)-吡咯啶-2-酮替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例375

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-羥基苯基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用4-胺基苯酚替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例376

N-{[4-({2-[4-(胺基磺醯基)苯基]乙基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用4-(2-胺基乙基)苯磺醯胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例377

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[3-(1H-咪唑-1-基)丙基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用1-(3-胺基丙基)咪唑替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例378

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(3-硝基-4-{[(1S)-1-苯乙基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例189A中用(S)-(-)-1-苯乙胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例379

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例379A

2-氯-5-氟-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯胺

在65℃下加熱2-氯-4,5-二氟苯磺醯胺(0.683 g)、(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(0.346 g)、N,N-二異丙基乙胺(0.681 mL)及二噁烷(10 mL)2.5天。再添加(四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺(0.346 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.681 mL)且在70℃下持續加熱1.5天。濃縮反應混合物且用0%-3%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進行矽膠管柱層析。用二氯甲烷濕磨所獲得之固體，得到標題化合物。

實例379B

N-({2-氯-5-氟-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例379A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 11.23 (s, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.95 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 6.67 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.09 (d, 1H), 3.82 (dd, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.03 (m, 6H), 2.72 (m, 2H), 2.14 (m, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.37 (t, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例380

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例380A

4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫基)-3-硝基苯磺醯胺

在100 mL圓底燒瓶中添加含氫化鈉(0.6 g)之四氫呋喃(10 mL)，得到懸浮液。緩慢添加2-(2-甲氧基乙氧基)乙硫醇(1 g)。攪拌混合物30分鐘之後，緩慢添加含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.616 g)之10 mL四氫呋喃。攪拌混合物隔夜之後，緩慢添加水且使用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取產物。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層。過濾混合物且濃縮之後，將粗產物添加至矽膠管柱中且用0%-10%甲醇/二氯甲烷溶離

來純化。

實例380B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例380A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 10.99 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34 (m, 5H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.55 (dd, 1H), 6.30 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.67 (t, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.21 (m, 5H), 2.95 (m, 4H), 2.71 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例381

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-[(4-{[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]硫基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例380A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.06 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.80 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.18 (t, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.87 (t, 1H), 6.60 (dd, 1H), 6.22 (m, 3H), 3.68 (t, 2H), 3.55 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.22 (m, 5H), 2.94 (m, 4H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例382

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用4-(甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.05 (m, 4H), 7.51 (d, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.05 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例383

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)-N-{[4-(甲磺醯基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用4-(甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.26 (s, 1H), 7.96 (m, 4H), 7.54 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.97 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.37 (d, 1H), 6.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.08 (m, 4H), 2.84 (m, 2H), 2.26 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例384

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例384A

藉由如實例297A所述，用(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替換(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇來製備標題化合物。

實例384B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(2,2-二甲基四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例175F所述，分別用實例26C及實例384A替換實例175E及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 2H), 8.38 (d, 1H), 8.05 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.31-7.43 (m, 5H), 7.15 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.65 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.15 (d, 1H), 3.98-4.07 (m, 2H), 3.54-3.67 (m, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.09-2.31 (m, 7H), 1.95 (s, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.08-1.27 (m, 8H), 0.92 (s, 6H)。

實例385

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例385A

5-溴-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例385B

5-氰基-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例333A中用實例385A替代實例329B來製備標題化合物。

實例385C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例385B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.34-7.38 (m, 4H), 7.04-7.06 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.62 (dd, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.17 (d, 1H), 4.28 (d, 2H), 3.76-3.79 (m, 2H), 3.56-3.62 (m, 2H), 3.07 (br s, 4H), 2.12-2.17(m, 4H), 1.96 (s, 2H), 1.80-1.84 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例386

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例335A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.20 (s, 1H), 8.67 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.57

(d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.90 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.31 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.12 (br s, 4H), 2.96 (br s, 2H), 2.40 (br s, 4H), 2.16 (br m, 2H), 2.06 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.41 (t, 2H), 1.36 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例387

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例387A

5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329A中用5,6-二氯吡啶-3-磺醯氯替代5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯來製備標題化合物。

實例387B

5-氯-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例387C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例387B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲

亞碸-d_6) δ 11.24 (s, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.95 (t, 1H), 6.71 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.30 (d, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.09 (br s, 4H), 2.85 (br s, 2H), 2.30 (br s, 4H), 2.15 (br m, 2H), 2.07 (m, 1H), 1.96 (s, 2H), 1.65 (d, 2H), 1.41 (t, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例388

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

實例388A

5-溴-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用2-(N-嗎啉基)乙醇替代(四氫-NH-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例388B

5-氰基-6-(2-(N-嗎啉基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例335A中用實例388A替代實例329B來製備標題化合物。

實例388C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例388B替代實例1F來製備標題化

合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.09 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34-7.36 (m, 4H), 7.04-7.06 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 4.61 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.05 (br s, 4H), 2.89 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H), 2.32-2 (br s, 2H), 2.15 (br s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例389

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例389A

1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-醇

將哌啶-4-醇(7.8 g)及二氫-2H-哌喃-4(3H)-酮(5.0 g)溶解於異丙醇鈦(IV)(30 mL)中且在室溫下攪拌反應物隔夜。添加甲醇(40 mL)且冷卻反應物至0℃。經1小時分數份添加$NaBH_4$(3.8 g)。兩小時之後，添加1 N NaOH水溶液，之後添加乙酸乙酯。經由矽藻土過濾之後，分離各層，用乙酸乙酯萃取水層，且經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層。藉由管柱層析，使含5%-10% 7 N NH_3之甲醇溶液/CH_2Cl_2來純化粗物質。

實例389B

3-硝基-4-(1-(四氫-2H-哌喃-4-基)哌啶-4-基氧基)苯磺醯胺

將實例389A(370 mg)溶解於四氫呋喃(10 mL)中且添加95% NaH(200 mg)。攪拌10分鐘之後，添加4-氟-3-硝基苯

磺醯胺(420 mg)且在室溫下攪拌反應物隔夜。藉由管柱層析，使用6%-10% 7 N NH_3之甲醇溶液/CH_2Cl_2來純化反應物，之後於乙醚中調成漿狀物且濾出固體產物。

實例389C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)氧基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例389B替代實例1F來製備標題化合物，其中此處改用5%-7%甲醇/CH_2Cl_2進行層析。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 5H), 7.04 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.85 (s, 1H), 3.93 (dd, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.98 (br m, 7H), 2.72 (s, 2H), 2.16 (m, 6H), 2.04 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例390

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例390A

4-(N-嗎啉基)丁-2-炔-1-醇

向嗎啉(4.36 g)於甲苯(15 mL)中之混合物中添加含4-氯丁-2-炔-1-醇(2.09 g)之甲苯(5 mL)。在85℃下攪拌混合物3

小時。冷卻之後，濾出固體。對濾液進行真空蒸餾，得到標題化合物。

實例390B

4-(4-(N-嗎啉基)丁-2-炔氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例279A中用實例390A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例390C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基丁-2-炔基)氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例390B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.49-7.53 (m, 2H), 7.39-7.42 (m, 4H), 7.34 (d, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.04 (d, J=8.54 Hz, 2H), 6.85 (dd, 1H), 6.64 (dd, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.14 (d, 1H), 5.15 (s, 2H), 3.52-3.54 (m, 4H), 3.04 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.37-2.39 (m, 4H), 2.12-2.20 (br s, 6H), 1.95 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例391

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

實例391A

6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-5-((三異丙基矽烷基)乙炔

基)吡啶-3-磺醯胺

組合實例329B(0.176 g)、氯化雙(三苯膦)鈀(II)(0.176 g)、碘化銅(I)(0.010 g)、二甲基乙醯胺(2.5 mL)及三乙胺(0.105 mL)，用氮氣清洗且攪拌2分鐘。添加(三異丙基)乙炔(0.135 mL)且再用氮氣清洗反應混合物，在60℃下加熱隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且用10%-30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例391B

5-乙炔基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在環境溫度下用氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液)(0.906 mL)處理含實例391A(0.205 g)之四氫呋喃(3 mL)且在環境溫度下攪拌4小時。再添加氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液)(1.8 mL)且在40℃下加熱混合物45分鐘。添加固態氟化四丁基銨(0.253 g)，且持續加熱30分鐘。濃縮反應混合物接著使用0%-2%甲醇/二氯甲烷作為溶離劑進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例391C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-乙炔基-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例391B替代實例1F來製備標題化合物。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ ppm 11.23 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.09 (d, 1H),

7.56 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.70 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.27 (m, 2H), 4.55 (s, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.87 (dd, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.06 (m, 4H), 2.81 (m, 1H), 2.20 (m, 6H), 2.04 (m, 1H), 1.96 (m, 2H), 1.65 (dd, 2H), 1.35 (m, 5H), 0.92 (m, 6H)。

實例392

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰基-6-(2-嗎啉-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例388B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.15 (s, 1H), 10.99 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.66 (dd, 1H), 6.26 (m, 3H), 4.59 (t, 2H), 3.58 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.87 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.24 (m, 6H), 1.98 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例393

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例55B替代實例26C且用實例385B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲

亞碸-d_6) δ 11.17 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.89 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.27 (m, 3H), 4.60 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.78 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.09 (m, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例394

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(3-羥基-4-甲氧苯基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用5-胺基-2-甲氧基苯酚替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例187A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例395

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(2,3-二氫-1H-吲哚-4-基氧基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

於乙酸(10 mL)中組合實例103(676 mg)及$NaCNBH_3$(49 mg)且在室溫下攪拌隔夜。用水稀釋反應物且用95/5 CH_2Cl_2/甲醇萃取。濃縮有機層且藉由製備型HPLC使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度溶離來純化粗物質，得到呈雙三氟乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.57 (br s, 1H), 9.70, 9.50 (皆為v br s, 總共2H),

8.57 (d, 1H), 8.20 (br d, 1H), 7.85 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.75 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.94 (d, 1H), 4.00, 3.70 (皆為v br m，總共8H), 3.55 (v br m, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.37 (v br m, 1H), 3.10 (br m, 2H), 2.80 (m, 6H), 2.20 (br m, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.82 (br m, 2H), 1.46 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例396

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲醯胺

實例396A

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲酸甲酯

用N_2使實例18E(500 mg)、碳酸銫(429 mg)、乙酸鈀(II)(21 mg)、外消旋-2,2'-雙(二苯膦基)-1,1'-聯萘(58.5 mg)及甲苯(6.4 mL)之溶液脫氣。在115℃下攪拌混合物5分鐘。冷卻至室溫之後，添加吡啶-3-胺(106 mg)且再用N_2使反應混合物脫氣且在115℃下攪拌45分鐘。冷卻混合物至室溫，用乙酸乙酯稀釋且用H_2O、鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析，用CH_2Cl_2/1%甲醇溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

實例396B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-

基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲酸二鹽酸鹽

藉由在實例224D中用實例396A替代實例224C來製備標題化合物。

實例396C

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例396B替代實例26C且用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.32-11.40 (br s, 1H), 9.21-9.39 (br s, 1H), 8.51 (d, 1H), 8.33 (d, 1H), 8.09 (dd, 1H), 7.98-8.07 (m, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.52-7.58 (m, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 6.53 (d, 1H), 6.33 (dd, 1H), 3.81-3.96 (br s, 2H), 3.02-3.12 (br s, 6H), 2.67-2.80 (m, 5H), 2.07-2.32 (m, 8H), 1.98 (s, 3H), 1.70-1.85 (br s, 1H), 1.41 (t, 3H), 0.95 (s, 6H)。

實例397

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基胺基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例396B替代實例26C且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 9.10-9.33 (br s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 8.00-8.07 (m, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.80

(d, 1H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.36 (m, 1H), 4.28-4.75 (br s, 1H), 3.90-4.09 (m, 8H), 3.51-3.61 (m, 2H), 3.35 (m, 8H), 3.01-3.18 (br s, 4H), 2.15-2.26 (m, 1H), 1.88-2.09 (m, 5H), 1.56-1.86 (m, 4H), 1.44 (t, 2H), 0.96 (s, 6 H)。

實例398

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(吡啶-3-基氧基)苯甲醯胺

實例398A

4-氟-2-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸甲酯

藉由在實例20A中用2,4-二氟苯甲酸甲酯替代2,4-二氟苯甲酸乙酯且用3-羥基吡啶替代5-羥基吲唑來製備標題化合物。

實例398B

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸甲酯

藉由在實例20D中用實例398A替代實例20A來製備標題化合物。

實例398C

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-(吡啶-3-基氧基)-苯甲酸

藉由在實例1E中用實例398B替代實例1D來製備標題化合物。

實例398D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(吡啶-3-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例398C替代實例1E且用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.36 (d, 1H), 8.11 (t, 1H), 8.08 (t, 2H), 7.70 (dd, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.15 (dd, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 7.00 (dd, 1H), 6.73 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 3.99-3.93 (m, 3H), 3.86 (m, 1H), 3.13 (m, 6H), 2.78 (br s, 2H), 2.30-2.05 (m, 10H), 1.98 (br s, 2H), 1.92-1.67 (m, 6H), 1.57 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例399

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基氧基)苯甲醯胺

實例399A

5-羥基-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

在室溫下攪拌1,2,3,4-四氫異喹啉-5-醇鹽酸鹽(1.0 g)、二碳酸二第三丁酯(1.27 g)及1.0 N NaOH(14.5 mL)於二噁烷(20 mL)中之混合物16小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。用5% HCl中和水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例399B

5-(2-(乙氧羰基)-5-氟苯氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

藉由在實例20A中用實例399A替代5-羥基吲唑來製備標題化合物。

實例399C

5-(5-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(乙氧羰基)苯氧基)-3,4-二氫異喹啉-2(1H)-甲酸第三丁酯

藉由在實例20D中用實例399B替代實例20A來製備標題化合物。

實例399D

2-(2-(第三丁氧羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例399C替代實例1D來製備標題化合物。

實例399E

2-(2-(第三丁氧羰基)-1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺酸酐

藉由在實例177中用實例399D替代實例26C來製備標題化合物。

實例399F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-(1,2,3,4-四氫異喹啉-5-基氧基)苯甲醯胺

攪拌實例399E(0.058 g)及三氟乙酸(1 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之混合物2小時。移除溶劑且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。接著用飽和$NaHCO_3$、鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.36 (t, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.07 (d, 2H) 6.93-6.97 (m, 2H), 6.73 (d 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.33(d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.85 (dd, 2H), 3.05-3.09 (m, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.17-2.24 (m, 6H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例400

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例400A

4-羥基-吲唑-1-甲酸第三丁酯及4-羥基-吲唑-2-甲酸第三丁酯

將4-羥基吲唑(3.94 g)添加至四氫呋喃(250 mL)中且使用冰浴冷卻至0℃。添加氫化鈉(60%礦物油分散液，1.23 g)，且在0℃下攪拌混合物5分鐘。使混合物溫至室溫且再攪拌20分鐘。使用冰浴使混合物再冷卻至0℃，且添加第

三丁基二甲基氯矽烷(4.65 g)。使混合物溫至室溫且攪拌16小時。真空縮減溶劑體積，經矽膠墊真空過濾殘餘物且用乙酸乙酯洗滌，且真空移除溶劑。向殘餘物中添加乙腈(200 mL)、二碳酸二第三丁酯(7.06 g)及4-(二甲胺基)吡啶(0.359 g)。在室溫下攪拌反應混合物3小時且真空移除溶劑。向殘餘物中添加四氫呋喃(200 mL)及氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液，82 mL)。在室溫下攪拌混合物4天，真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用飽和氯化銨水溶液萃取混合物，用鹽水萃取且經無水硫酸鈉乾燥。經矽膠真空過濾混合物，且真空移除溶劑，得到兩種產物之混合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

實例400B

4-氟-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-苯甲酸甲酯

將實例400A(5.56 g)添加至二乙二醇二甲醚(200 mL)中，且添加第三丁醇鉀(1 M四氫呋喃溶液，30.8 mL)。在室溫下混合混合物15分鐘，添加2,4-二氟苯甲酸甲酯，且在115℃下加熱混合物16小時。冷卻混合物，真空移除溶劑，將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且添加三氟乙酸(22.6 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時，真空移除溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液混合物洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥有機層。藉由矽膠急驟管柱層析，使用30%乙酸乙酯(己烷)遞增至40%乙酸乙酯(己烷)來純化物質。

實例400C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯

將實例400B(2.00 g)及哌嗪(2.71 g)添加至二甲亞碸(60 mL)中且加熱至100℃，維持1小時。冷卻混合物，添加至二氯甲烷中，用水洗滌兩次，用飽和碳酸氫鈉水溶液混合物洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，真空移除溶劑。

實例400D

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例218A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例400C替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物。

實例400E

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-苯甲酸

藉由在實例1E中用實例400D替代實例1D來製備標題化合物。

實例400F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.16-7.05 (m, 4H), 6.99 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.19 (dd, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.25-

3.12 (m, 6H), 2.78 (m, 2H), 2.30-2.16 (m, 6H), 1.97 (br s, 2H), 1.90 (m, 1H), 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 1.29 (m, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例401

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例401A

N-[(4-氯-3-硝基苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用4-氯-3-硝基苯磺醯胺替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66-7.61 (m, 2H), 7.38 (d, 2H), 7.11-7.01 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 3.38-3.05 (m, 8H), 2.73 (br s, 2 H), 2.19 (m, 2H), 2.00 (br s, 2H), 1.44 (t, 2H), 0.95 (s, 6H)。

實例401B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用實例173B替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例401A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製

備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.05 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.52 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.11-7.03 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.48 (d, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.69-3.52 (m, 4H), 3.12 (m, 6H), 2.76 (br s, 2H), 2.67 (m, 4H), 2.28-2.16 (m, 6H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.50-1.38 (m, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例402

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例189A中用反-4-嗎啉-4-基-環己胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例401A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.02 (br s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.12 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.10-7.03 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 6.76 (dd, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.17 (t, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.10 (m, 6H), 2.75 (br s, 2H), 2.28-2.14 (m, 8H), 2.06 (m, 2H), 1.97 (br s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.71 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例403

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-

哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例403A

4-氟-2-(3-氟-2-硝基苯氧基)苯甲酸甲酯

向4-氟-2-羥基苯甲酸甲酯(3.0 g)於四氫呋喃(65 mL)中之溶液中逐份添加第三丁醇鉀(1.979 g)。在環境溫度下攪拌所得溶液30分鐘，且逐滴添加1,3-二氟-2-硝基苯(2.338 g)於四氫呋喃(15 mL)中之溶液。1小時之後，在回流下加熱反應物18小時。用水(10 mL)淬滅反應物，用鹽水(75 mL)稀釋且用二氯甲烷(2×75 mL)萃取。藉由濃縮分離粗產物且用10%、20%、50%乙酸乙酯/己烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403B

2-(3-(雙(4-甲氧苯基)甲胺基)-2-硝基苯氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

向實例403A(3.82 g)及雙(4-甲氧苯基)甲胺(4.51 g)於N-甲基-2-吡咯啶酮(65 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(4.30 mL)，且在100℃下加熱該混合物24小時。藉由濃縮分離粗產物，用10%、25%及65%乙酸乙酯/己烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403C

2-(2-胺基-3-(雙(4-甲氧苯基)甲胺基)苯氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

向含實例403B(2.76 g)於四氫呋喃(125 mL)中之溶液之不鏽鋼耐壓瓶中添加鎳催化劑(2.76 g)。在30 psi氫氣下且

在環境溫度下攪拌混合物1小時。經由耐綸膜過濾混合物以移除催化劑，且濃縮得到產物。

實例403D

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-氟苯甲酸甲酯

向實例403C(1.25 g)於原甲酸三乙酯(30 mL)中之溶液中添加濃鹽酸(0.75 mL)。攪拌混合物18小時，藉由緩慢添加50%飽和碳酸鈉水溶液(100 mL)淬滅且用乙酸乙酯(2×100 mL)萃取。藉由濃縮分離粗產物且用25%、50%及70%乙酸乙酯/己烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403E

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在100℃下加熱實例403D(500 mg)及哌嗪(420 mg)於二甲亞碸(9 mL)中之溶液3小時。藉由濃縮分離粗產物，且在水性處理之後，用5%及10%甲醇/二氯甲烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403F

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例403E(430 mg)及實例218A(259 mg)於二氯甲烷(13 mL)中之溶液中逐份添加三乙醯氧基硼氫化鈉(323 mg)。

攪拌42小時之後，用飽和碳酸氫鈉水溶液(80 mL)緩慢淬滅反應物且用二氯甲烷(2×70 mL)萃取。藉由濃縮分離粗產物且用0%、2%、10%甲醇/二氯甲烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403G

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

向實例403F(545 mg)於甲醇(7.50 mL)與四氫呋喃(7.50 mL)之混合物中之溶液中添加氫氧化鈉(269 mg)於水(3.0 mL)中之溶液。在50℃下加熱反應混合物18小時接著濃縮。將殘餘物與水(100 mL)混合且用1 M鹽酸水溶液將pH值調節至約7。用10%甲醇/二氯甲烷(10×50 mL)萃取混合物，且濃縮經合併之有機層，得到標題化合物。

實例403H

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(3-硝基-4-((四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

向實例403G(200 mg)、實例1F(99 mg)、三乙胺(0.122 mL)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(77 mg)於二氯甲烷(8 mL)與N,N-二甲基甲醯胺(1 mL)之混合物中之溶液中添加N^1-((乙亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙-1,3-二胺鹽酸鹽(96 mg)。攪拌反應混合物18小時接著濃縮。用80%及100%乙酸乙酯/

己烷之階段梯度對粗產物進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例403I

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

於冰浴中冷卻實例403H(174 mg)及二氯甲烷(25 mL)之溶液，且緩慢地逐滴添加2,2,2-三氟乙酸(25 mL)。在氮氣下攪拌反應混合物30分鐘，且移除冰浴。攪拌反應物18小時接著濃縮。藉由逆相層析，用含乙酸銨緩衝液之乙腈純化粗產物，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.30 (d, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.72-6.66 (m, 2H), 5.53 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 3.18 (t, 2H), 2.03 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.60 (m, 2H), 1.40-1.29 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例404

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例404A

5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例404B

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例404A替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.03-7.10 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.50 (d, 2H), 3.76-3.81 (m, 2H), 3.57-3.63 (m, 2H), 3.04 (br s, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例405

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例404A替代實例1F且用實例55B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.21 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.27 (t, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.04 (d, 2H), 6.93 (t, 1H), 6.69 (dd, 1H), 6.36 (d, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.73-3.79 (m, 2H), 3.55-3.61 (m,

2H), 3.08 (br s, 4H), 2.86 (br s, 2H), 2.31 (br s, 2H), 2.18 (m, 2H), 1.95 (s, 2H), 1.79-1.90 (m, 4H), 1.36 (t, 2H), 0.92 (s, 6H)。

實例406

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例385B替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.07 (d, 1H), 4.55 (d, 2H), 3.77-3.81 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.19 (br s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.85-1.92 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例407

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例407A

(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

向(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)、1,1-二氟-2-碘乙烷(618 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(6 mL)中之溶液中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.403 mL)，且在70℃下攪拌反應物72小時。濃縮反應混合物且用0%、2%及5%甲醇/

二氯甲烷之階段梯度溶離對粗產物進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例407B

(*R*)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-胺

向實例407A(525 mg)於二氯甲烷(3 mL)與甲醇(2.0 mL)之混合物中之溶液中添加氯化氫(4 M二噁烷溶液，5.24 mL)。攪拌反應物3小時，且濃縮得到標題化合物。

實例407C

(*R*)-4-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例407B(468 mg)於四氫呋喃(20 mL)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(2.193 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液中添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(473 mg)且攪拌反應混合物72小時。藉由濃縮分離粗產物，且用0.5%、2.5%及5%甲醇/二氯甲烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，獲得標題化合物。

實例407D

(*R*)-2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-硝基苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403H中用實例407C替代實例1F來製備標題化合物。

實例407E

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(2,2-二氟

乙基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例403I中用實例407D替代實例403H來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (d, 1H), 8.60-8.55 (m, 2H), 8.39 (m, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.00-6.33 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 4.09 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.96-2.86 (m, 4H), 2.81-2.74 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.26 (m, 3H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例408

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例408A

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(4-((4-氟四氫-2*H*-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403H中用實例306D替代實例1F來製備標題化合物。

實例408B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403I中用實例408A替代實例403H來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.01 (d, 1H), 8.57 (m, 2H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.73-6.70 (m, 2H), 5.35 (m, 2H), 4.36 (s, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.07-192 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例409

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例409A

甲烷磺酸(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲酯

在0℃下攪拌實例306C(1.4 g)、甲烷磺醯氯(1.054 mL)、三乙胺(2.99 mL)及4-(二甲胺基)吡啶(0.051 g)於CH_2Cl_2(20 mL)中之混合物2小時，濃縮且用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析，得到產物。

實例409B

2-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基)異吲哚啉-1,3-二酮

在150℃下加熱實例409A(1.8 g)及鄰苯二甲醯亞胺鉀(2.356 g)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且用30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析，得

到產物。

實例409C

(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺

在70℃下加熱實例409B(1.4 g)及肼(1.548 mL)於乙醇(40 mL)中之混合物隔夜，冷卻至室溫，用CH_2Cl_2(200 mL)調成漿狀物且藉由過濾移除固體。濃縮濾液且用100:5:1乙酸乙酯/甲醇/NH_4OH作為溶離劑進行矽膠層析，得到產物。

實例409D

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在70℃下加熱4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.44 g)、實例409C(0.266 g)及三乙胺(1.11 mL)於四氫呋喃(10 mL)中之混合物隔夜，用乙酸乙酯稀釋，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且用50%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析，得到產物。

實例409E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例409D替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.59 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.04-7.13 (m, 5H), 6.79 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 3.70-3.79 (m, 4H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H),

2.32 (br s, 4H), 2.17 (br s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.75-1.83 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例410

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例410A

5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶-2-醇

在0℃下將3-(三氟甲基)吡啶-2-醇(2.3 g)添加至濃硫酸(15 mL)中。在0℃下攪拌混合物5分鐘。經5分鐘向此溶液中逐滴添加硝酸(發煙)(6 mL)。在室溫下攪拌反應混合物2小時，且在50℃下加熱3小時。冷卻之後，將反應混合物傾入冰(200 g)中，且用乙酸乙酯萃取混合物三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮，得到標題化合物。

實例410B

2-氯-5-硝基-3-(三氟甲基)吡啶

在90℃下加熱實例410A(1.69 g)、五氯化磷(2.03 g)及磷醯氯(0.97 mL)之混合物3小時。冷卻之後，將反應混合物傾入冰中，且用乙酸乙酯萃取三次。用鹽水洗滌萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用1:9乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例410C

在室溫下攪拌鐵(1.5 g)及氯化銨(2.38 g)於水(40 mL)中之混合物5分鐘。向此懸浮液中添加實例410B之甲醇溶液(40 mL)。在室溫下攪拌反應混合物1小時。另外添加鐵(1.8 g)至反應混合物中，且再攪拌3小時。自反應混合物濾出固體，且使濾液分配於水與乙酸乙酯之間。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用1:4乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例410D

6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯氯

在冰冷卻下，經20分鐘將亞硫醯氯(4 mL)逐滴添加至水(27 mL)中。攪拌混合物隔夜維持12小時，得到含有SO_2之溶液。另外，在0℃下將含實例410C(1.14 g)之二噁烷(5 mL)添加至濃鹽酸(20 mL)中。攪拌溶液5分鐘。在0℃下向此混合物中逐滴添加含亞硝酸鈉(0.44 g)之水(6 mL)。在0℃下攪拌溶液3小時。在此期間，用玻璃棒搗碎所形成之任何固體，確保實例410C完全反應。向含有SO_2之溶液中添加氯化銅(I)(0.115 g)。接著，在0℃下向此溶液中添加重氮化實例410C。攪拌溶液30分鐘。用乙酸乙酯萃取反應混合物。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且減壓濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，用1:20乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例410E

6-氯-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329A中用實例410D替代5-溴-6-氯吡啶-3-磺醯氯來製備標題化合物。

實例410F

藉由在實例329B中用實例410E替代實例329A且用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例410G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例410F替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.00-7.08 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.77-3.80 (m, 2H), 3.57-3.62 (m, 2H), 3.18 (br s, 2H), 2.32 (br s, 4H), 2.18 (br s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.81-1.90 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例411

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例432A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.81

(s, 1H), 7.56 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 3H), 7.11-7.07 (m, 3H), 6.97 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.24-3.10 (m, 6H), 2.93 (d, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.73 (s, 2H), 2.34-2.10 (m, 8H), 1.97 (bs, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.47-0.26 (m, 4H)。

實例412

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例412A

(4,4-二氟環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

於二氯甲烷中(100 mL)攪拌(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(5 g)及三氟化二乙基胺基硫(7.45 g)24小時。用pH 7緩衝液(100 mL)淬滅混合物，且傾入乙醚(400 mL)中。分離所得溶液，且用水洗滌有機層兩次，且用鹽水洗滌一次，接著濃縮，得到比率為3:2之粗產物及氟烯烴。將粗產物溶解於四氫呋喃(70 mL)及水(30 mL)中，且添加N-甲基嗎啉-N-氧化物(1.75 g)及OsO_4(2.5 wt%第三丁醇溶液)，且攪拌混合物24小時。接著添加$Na_2S_2O_3$(10 g)，且攪拌混合物30分鐘。接著用乙醚(300 mL)稀釋混合物，且分離所得溶液，且用水沖洗兩次且用鹽水沖洗一次，且濃縮。使用5%-10%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例412B

(4,4-二氟環己基)甲胺

攪拌實例412A(3 g)於二氯甲烷(35 mL)、三氟乙酸(15 mL)及三乙基矽烷(1 mL)中之溶液2小時。濃縮溶液，接著自甲苯濃縮，且在高真空下靜置24小時。將半固體溶解於乙醚/己烷中且過濾，得到呈三氟乙酸鹽形式之產物。

實例412C

4-((4,4-二氟環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用實例412B替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例412D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例412C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 11.70 (br s, 1H), 8.65 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.61 (dd, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.02-7.20 (m, 4H), 6.88 (dd, 1H), 6.58 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.20-2.35 (m, 7H), 2.14 (s, 2H), 2.10 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 3H), 1.00 (s, 6H)。

實例413

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-

基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例413A

藉由在實例1F中用實例387A替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用實例409C替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例413B

N-[(5-氯-6-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例413A替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.08-7.17 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.70-3.78 (m, 4H), 3.43-3.54 (m, 2H), 3.18 (br s, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.26 (br s, 4H), 2.17 (br s, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.64-1.80 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例414

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例414A

順-(4-甲氧基環己基)甲醇及反-(4-甲氧基環己基)甲醇

在0℃下用1.0 N $LiAlH_4$之THF溶液(2 mL)處理含4-甲氧基環己烷甲酸乙酯(1 g)之四氫呋喃(10 mL)。攪拌反應物2小時。依序用水(0.6 mL)、2.0 N NaOH水溶液(0.2 mL)淬滅反應物。再攪拌混合物20分鐘，且濾出固體。將濾液溶解於乙酸乙酯中，用鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到呈順式及反式異構體之混合物的標題化合物。

實例414B

5-氯-6-((反-4-甲氧基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用實例414A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。藉由矽膠急驟管柱層析分離反式異構體。

實例414C

反-N-({5-氯-6-[(4-甲氧基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例414B替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-7.10 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (m, 4H), 3.07-3.10 (m, 2H), 2.93 (br s, 2H), 2.39 (s, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.98-2.02 (m, 4H), 1.70-1.86 (m, 3H), 1.42 (t, 2H), 1.08-1.17 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例415

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例415A

2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

藉由在實例1F中用2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備此實例。

實例415B

4-(嗎啉-2-基甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

在室溫下攪拌實例415A(0.8 g)於二氯甲烷(10 mL)及三氟乙酸(10 mL)中之溶液2小時。蒸發溶劑且用EtOAc濕磨殘餘物。將所得固體溶解於5%碳酸鈉水溶液(20 mL)中。蒸發溶液至乾燥且用10%甲醇於二氯甲烷中之溶液濕磨所得固體若干次。蒸發有機溶液得到標題化合物。

實例415C

4-((4-(2,2-二氟乙基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例415B(633 mg)於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(254 mg)及碘化2,2-二氟乙烷(422 mg)。在110℃下攪拌48小時之後，濃縮混合物。使殘餘物與水(20 mL)混合且用乙酸乙酯萃取。在矽膠管柱上，用10%甲醇/二氯甲烷溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

實例415D

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-{[4-({[4-(2,2-二氟乙

基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例415C替代實例428D來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.31, 6.20, 6.09 (tt, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.86 (d, 1H), 3.68 (dt, 1H), 3.54-3.41 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.97 (d, 1H), 2.83-2.75 (m, 4H), 2.69 (d, 1H), 2.35 (dt, 1H), 2.27-2.23 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例416

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例416A

5-溴-3-氟-2-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶

藉由在實例279A中用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用5-溴-2,3-二氟吡啶替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例416B

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

在含二噁烷(10.7 mL)之20 mL小瓶中組合實例416A (0.658 g)、胺基甲酸第三丁酯(0.300 g)、乙酸鈀(II)(0.024

g)、4,5-雙(二苯膦基)-9,9-二甲基二苯并哌喃(0.093 g)及碳酸銫(1.044 g)。用氮氣清洗小瓶，加蓋且在100℃下攪拌隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析。

實例416C

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯氯

在冰冷卻下，經20分鐘將亞硫醯氯(1.563 mL)逐滴添加至水(9 mL)中。攪拌混合物12小時，得到含有SO_2之溶液。另外，在0℃下將實例416B(0.295 g)添加至二噁烷(3.2 mL)與濃鹽酸(8 mL)之混合物中。攪拌溶液15分鐘，在0℃下逐滴用亞硝酸鈉(0.065 g)於水(2 mL)中之溶液處理且在0℃下攪拌3小時。使含有SO_2之溶液冷卻至0℃，依序用氯化銅(I)(0.042 g)及重氮化混合物處理，且攪拌30分鐘。接著用乙酸乙酯萃取反應混合物，且乾燥($MgSO_4$)有機層，過濾且濃縮。用5%-10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對濃縮物進行矽膠層析。

實例416D

5-氟-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在0℃下用氫氧化銨(1.70 mL)處理含實例416C(0.08 g)之異丙醇(2 mL)且攪拌隔夜。濃縮反應混合物至乾燥，於水中調成漿狀物，過濾，用水清洗且真空乾燥，得到標題化合物。

實例416E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例416D替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 14.67 (s, 1H), 8.84 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.56 (d, 2H), 3.80 (m, 4H), 3.18 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.86 (m, 4H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例417

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例417A

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(3-硝基-4-(1-(四氫-2*H*-哌喃-4-基)哌啶-4-基胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403H中用實例173C替代實例1F來製備標題化合物。

實例417B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(1-四氫-

2H-哌喃-4-基哌啶-4-基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403I中用實例417A替代實例403H來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.27 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.34 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.42 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.98 (m, 4H), 1.67-1.52 (m, 6H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例418

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例418A

2-(1-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-*N*-(4-(1-甲基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403H中用實例21A替代實例1F來製備標題化合物。

實例418B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-甲基哌啶-4-基)

胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例403I中用實例418A替代實例403H來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (m, 2H), 8.02 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 5.52 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.14 (m, 6H), 1.97-1.90 (m, 4H), 1.67 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例419

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例419A

4-氟-4-(羥甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

在0℃下用1 N $LiAlH_4$於四氫呋喃中之溶液(2.54 mL)處理含4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.0 g)之四氫呋喃(10 mL)，在室溫下攪拌2小時，依序逐滴用水(0.2 mL)及2 N NaOH水溶液(0.6 mL)處理，且攪拌1小時。藉由經由矽藻土墊過濾，用乙酸乙酯沖洗來移除固體。用水及鹽水洗滌濾液，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例419B

4-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)-4-氟哌啶-1-甲酸

第三丁酯

藉由在實例279A中用實例419A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例419C

5-氯-6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺二-三氟乙酸鹽

藉由在實例1B中用實例419B替代實例1A來製備標題化合物。

實例419D

5-氯-6-((1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

用2-氯乙腈(0.027 g)及碳酸鈉(0.064 g)處理含實例419C(0.166 g)之乙腈(3.00 mL)，在60℃下加熱隔夜，冷卻至室溫且用0%至3%甲醇/CH_2Cl_2作為溶離劑進行矽膠層析。將所獲得之固體於水中調成漿狀物，過濾，用水及乙醚沖洗，且在真空烘箱中在80℃下乾燥，得到標題化合物。

實例419E

N-[(5-氯-6-{[1-(氰基甲基)-4-氟哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例419D替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，

吡啶-d_5) δ 14.70 (s, 1H), 8.91 (d, 1H), 8.39 (d, 2H), 8.10 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.49 (d, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.72 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 2.06 (m, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例420

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫呋喃-3-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例420A

5-氯-6-((四氫呋喃-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用(四氫呋喃-3-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例420B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫呋喃-3-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例420B替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-7.09 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 4.25-4.37 (m, 2H),

3.77-3.81 (m, 2H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.54-3.57 (m, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.89 (br s, 2H), 2.68-2.71 (m, 1H), 2.33 (m, 3H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.98-2.01 (m, 3H), 1.66-1.71 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例421

反-N-({5-氯-6-[(4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例421A

6-((反-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)環己基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用反-4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)環己基甲醇(根據WO 2008/124878(第100頁)中所報導之程序合成)替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例421B

反-N-({5-氯-6-[(4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例421A替代實例1F且用實例400E替代實例26C，在用三氟乙酸移除第三丁基二甲基矽烷基之後製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.07-7.13 (m, 4H), 6.83 (dd, 1H), 6.56 (s,

1H), 6.17 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.22 (br s, 4H), 2.36-2.40 (m, 3H), 2.20-2.24 (m, 2H), 2.02-2.03 (m, 2H), 1.75-1.89 (m, 5H), 1.45 (t, 2H), 1.11-1.21 (m, 4H), 0.98 (s, 6H)。

實例422

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例422A

(R)-3-(3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例387B中用(R)-3-羥基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例422B

(R)-5-氯-6-(吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺鹽酸鹽

將實例422A(480 mg)溶解於無水四氫呋喃(10 mL)中，之後添加氯化氫之二噁烷溶液(4 M，2.5 mL)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空移除溶劑得到標題化合物。

實例422C

(R)-5-氯-6-(1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

在80℃下加熱實例422B(353 mg)、1,1-二氟-2-碘乙烷(268 mg)及Na_2CO_3(283 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙

酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥且濃縮。用2.5%-3%甲醇/二氯甲烷來純化粗物質，得到標題化合物。

實例422D

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例422C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.73 (m, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.10 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 2.92 (m, 11H), 2.56 (m, 2H), 2.24 (m, 7H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.39 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例423

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例423A

(*S*)-2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

藉由在實例387B中用(*S*)-2-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代4-羥甲基-四氫哌喃來製備此實例。

實例423B

(*S*)-5-氯-6-(嗎啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例415B中用實例423A替代實例415A來製備此實例。

實例423C

(*S*)-5-氯-6-((4-(2-(二甲胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例423B(0.32 g)於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(0.165 g)及2-(二甲胺基)乙醯氯鹽酸鹽(0.40 g)。在環境溫度下攪拌隔夜之後，濃縮混合物至乾燥。使殘餘物與5% Na_2CO_3水溶液(20 mL)混合且用乙酸乙酯萃取。在矽膠管柱上，用由氨水飽和之10%甲醇/二氯甲烷溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

實例423D

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-*N*-[(5-氯-6-{[(2*S*)-4-(*N*,*N*-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例423C替代實例428D來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.08 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.86-4.36 (m, 4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.62-3.18 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.87 (t, 1H), 2.77 (s,

2H), 2.33 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例424

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例424A

(*R*)-2-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

藉由在實例387B中用(*R*)-2-(羥甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代4-羥甲基-四氫哌喃來製備此實例。

實例424B

(R)-5-氯-6-(嗎啉-2-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例415B中用實例424A替代實例415A來製備此實例。

實例424C

(*R*)-5-氯-6-((4-(2-(二甲胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例423C中用實例424B替代實例423B來製備此實例。

實例424D

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-*N*-[(5-氯-6-{[(2*R*)-4-(*N*,*N*-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-

{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例424C替代實例428D來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.08 (d, 1H), 8.60 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.73-6.69 (m, 2H), 4.86-4.36 (m, 4H), 4.05-3.90 (m, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.62-3.18 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.87 (t, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.33 (m, 6H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例425

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例423C替代實例1F來製備此實例，且藉由逆相HPLC，使用Waters製備型LC4000系統，用Phenomenex Luna C18管柱及用乙酸銨緩衝之水-乙腈移動相來純化。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 8.87 (dd, 1H), 8.40 (t, 2H), 8.13 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.84-4.46 (m, 4H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60-3.33 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 6H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.32-2.23 (m,

12H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

1250969實例426 Gary Wang

N-[(5-氯-6-{[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例424C替代實例1F來製備此實例，且藉由逆相HPLC，使用Waters製備型LC4000系統，用Phenomenex Luna C18管柱及用乙酸銨緩衝之水-乙腈移動相來純化。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 8.87 (dd, 1H), 8.40 (t, 2H), 8.13 (dd, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.15-7.10 (m, 3H), 6.87 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.50 (dd, 1H), 4.84-4.46 (m, 4H), 4.02-3.90 (m, 1H), 3.88 (m, 1H), 3.60-3.33 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 6H), 2.89-2.84 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.32-2.23 (m, 12H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例427

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例387B替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-7.10 (m, 4H), 6.79

(dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.27 (d, 2H), 3.88 (dd, 2H), 3.19 (br s, 4H), 2.91 (br s, 2H), 2.36-2.40 (br, 3H), 2.18 (m, 2H), 2.05 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.64-1.68 (m, 2H), 1.34-1.43 (m, 4H), 1.11-1.21 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例428

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例428A

8-{4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基甲基]哌嗪-1-基}-6-氧雜-2,11a-二氮雜二苯并[c,d,g]蒽-11-酮

在冰浴中冷卻實例403G(4.5 g)於無水二氯甲烷(100 mL)中之溶液且添加催化N,N-二甲基甲醯胺。此後逐滴添加草醯氯(1.231 mL)於無水二氯甲烷(5 mL)中之溶液。移除冰浴且攪拌反應物1小時，同時升溫至環境溫度。藉由添加冰(150 mL)及飽和碳酸氫鈉溶液(100 mL)來淬滅反應物。用碳酸氫鈉溶液(200 mL)及二氯甲烷(200 mL)進一步稀釋混合物。用0%、10%、25%及100%乙酸乙酯/二氯甲烷之階段梯度溶離來對有機層進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例428B

(*R*)-3-(2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

向(R)-3-胺基吡咯啶-1-甲酸第三丁酯(1.0 g)、四氫呋喃(50 mL)、N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(5.61 mL)及N,N-二甲基

甲醯胺(10 mL)之溶液中添加4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.212 g)且攪拌混合物18小時。藉由濃縮分離粗產物且用30%、50%及75乙酸乙酯/己烷之階段梯度溶離來對該物質進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例428C

(*R*)-3-硝基-4-(吡咯啶-3-基胺基)苯磺醯胺

在冰浴中冷卻實例428B(2.018 g)於無水二氯甲烷(25 mL)中之懸浮液，且添加2,2,2-三氟乙酸(20 mL)。攪拌15分鐘之後，移除冰浴且經2小時使反應物達到環境溫度。濃縮反應混合物且將殘餘物溶解於水中且用碳酸鈉水溶液鹼化。用10%甲醇/二氯甲烷反覆萃取混合物且濃縮有機層，得到標題化合物。

實例428D

(*R*)-4-(1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向實例428C(440 mg)於無水N,N-二甲基甲醯胺(10 mL)中之溶液中添加碳酸鈉(132 mg)。向所得懸浮液中添加2-溴乙腈(0.077 mL)且在60℃下加熱混合物18小時。藉由濃縮分離粗物質，且用0.5%、2.5%及5%甲醇/二氯甲烷之階段梯度溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例428E

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(氰基甲基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

向實例428D(82.6 mg)於四氫呋喃(7 mL)中之溶液中添加

2,3,4,6,7,8,9,10-八氫嘧啶并[1,2-a]氮呯(0.063 mL)。在環境溫度下攪拌混合物45分鐘且添加實例428A(117 mg)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液。攪拌18小時之後，藉由濃縮分離粗產物且藉由逆相層析用乙酸銨緩衝液/乙腈來純化，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.27 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (m, 2H), 5.73 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.96-287. (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例429

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例429A

(*R*)-4-(1-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例428D中用1-溴-2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷替代2-溴乙腈來製備標題化合物。

實例429B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例429A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (d, 1H), 8.58 (m, 2H), 8.38 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.71-6.69 (m, 2H), 5.33 (m, 2H), 4.05 (m, 1H), 3.63 (m, 4H), 3.54 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.86 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.27-2.18 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例430

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例430A

(*R*)-4-(1-(2-(二甲胺基)乙醯基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例428D中用2-(二甲胺基)乙醯氯替代2-溴乙腈來製備標題化合物。

實例430B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(3R)-1-(N,N-二甲基甘胺醯基)吡咯啶-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例430A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (m, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.47-8.35 (m, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.16-6.92 (m, 4H), 6.71 (m, 2H), 5.55 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84-3.63 (m, 3H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.43 (m, 6H), 2.25 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 2.03-1.83 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例431

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例431A

4-((4-(氰基甲基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在環境溫度下在實例415C中用2-溴-乙腈替代碘化2,2-二氟乙烷來製備此實例。

實例431B

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-{[4-({[4-(氰基甲基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例431A替代實例428D來製備此

實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.66 (dt, 1H), 3.53-3.42 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.90 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.61 (d, 1H), 2.51 (dt, 1H), 2.40 (t, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例432

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例432A

4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

回流實例415B(0.633 g)及(1-乙氧基環丙氧基)三甲基矽烷(1.601 mL)於無水甲醇(15 mL)及乙酸(1.7 mL)中之溶液30分鐘且使其冷卻至室溫。接著添加氰基硼氫化鈉(0.377 g)且在環境溫度下攪拌混合物隔夜。濃縮反應混合物至乾燥。使殘餘物與5% Na_2CO_3水溶液(25 mL)混合且用乙酸乙酯萃取。在矽膠管柱上，用5%及10%甲醇/二氯甲烷溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

實例432B

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(4-{[(4-環丙基嗎啉-2-

基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例432A替代實例428D來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.89 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.90-3.83 (m, 2H), 3.60 (dt, 1H), 3.55-3.41 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.96 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.35 (dt, 1H), 2.26-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.47-0.37 (m, 4H)。

實例433

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-硝基-4-{[(4-氧雜環丁烷-3-基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例433A

3-硝基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例432A中用氧雜環丁-3-酮替代(1-乙氧基環丙氧基)-三甲基矽烷來製備此實例。

實例433B

2-(1*H*-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-[(3-硝基-4-{[(4-氧雜環丁烷-3-基嗎啉-2-基)甲基]胺基}苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例433A替代實例428D來製備此

實例。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 4H), 3.98-3.88 (m, 2H), 3.69 (dt, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.87 (t, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例434

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例434A

(R)-5-氯-6-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基氧基)吡啶-3-磺醯胺

將實例422B(278 mg)及1,3-二氟丙-2-酮(94 mg)懸浮於二氯乙烷(10 mL)中。逐滴添加N,N-二甲基甲醯胺(1.5 mL)，直至形成白色乳狀懸浮液。在室溫下攪拌反應混合物15分鐘，之後添加三乙醯氧基硼氫化鈉(424 mg)。在室溫下攪拌反應混合物隔夜。真空移除溶劑，且用2.5%-5%甲醇/二氯甲烷純化粗物質，得到標題化合物。

實例434B

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}氧

基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例434A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.96 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.72 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.09 (dd, 3.05 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 4.66 (t, 2H), 4.54 (t, 2H), 2.91 (m, 12H), 2.23 (m, 7H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例435

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例435A

(R)-1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-胺

向(R)-吡咯啶-3-基胺基甲酸第三丁酯(0.500 g)及1,3-二氟丙-2-酮(0.278 g)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉(0.853 g)。攪拌1小時之後，用飽和$NaHCO_3$水溶液(5 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(25 mL)萃取混合物，且經無水硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。用HCl(4.0 M 1,4-二噁烷溶液，4 mL)及甲醇(1 mL)處理所得殘餘物，且攪拌1小時。濃縮混合物得到標題化合物。

實例435B

(R)-4-(1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向含4-氟-3-硝基苯磺醯胺(0.272 g)及實例435A(0.195 g)之四氫呋喃(3.0 mL)中添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(0.512 mL)且在室溫下攪拌反應物。攪拌6小時之後，濃縮反應物，裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上且使用經30分鐘25%-100%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離產物，得到標題化合物。

實例435C

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲酸甲酯

將實例400D(1000 mg)溶解於N,N-二甲基甲醯胺(12 mL)中且添加氫化鈉(60%礦物油分散液，45 mg)。在室溫下攪拌溶液15分鐘，添加氯化2-(三甲基矽烷基)乙氧基甲烷(299 mg)，且在室溫下攪拌溶液45分鐘。將溶液添加至水中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾，濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析，使用30%-50%乙酸乙酯/己烷純化。

實例435D

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲酸

藉由在實例1E中用實例435C替代實例1D來製備標題化合物。

實例435E

N-{4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲醯基}-4-[(R)-1-(2-氟-1-氟甲基-乙基)-吡咯啶-3-基胺基]-3-硝基-苯磺醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例435B替代實例1F來製備標題化合物。

實例435F

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

將實例435E(103 mg)溶解於三氟乙酸(1.8 mL)及水(0.2 mL)中且在室溫下攪拌90分鐘。真空移除溶劑，將殘餘物溶解於1,4-二噁烷(2 mL)中且用1 M氫氧化鈉(1 mL)處理，且在室溫下攪拌溶液30分鐘。將溶液添加至飽和碳酸氫鈉水溶液中且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且真空移除溶劑。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (bs, 1H), 8.37 (m, 2H), 7.84 (d, 1H), 7.58-7.45 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.17-7.03 (m, 4H), 6.95 (dd, 1H), 6.84-6.76 (m, 1H), 6.53 (dd, 1H), 6.17 (t, 1H), 4.72 (d, 2H), 4.56 (d, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 3.12-3.03 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 4H), 2.40-2.14 (m, 6H), 1.97 (bs, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例436

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例436A

4-(1-環丙基-哌啶-4-基胺基)-3-硝基-苯磺醯胺

藉由在實例189A中用1-環丙基-哌啶-4-基胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備標題化合物。

實例436B

N-{4-{4-[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲醯基}-4-(1-環丙基-哌啶-4-基胺基)-3-硝基-苯磺醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例436A替代實例1F來製備標題化合物。

實例436C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例436B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.05 (bs, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.77 (bs, 1H), 7.57 (td, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.09-7.03 (m, 4H), 6.98 (d, 1H), 6.77 (dd, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.17 (m, 1H), 3.66 (m, 1H), 3.12

(bs, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.76 (bs, 2H), 2.21 (m, 8H), 1.97 (bs, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.46 (d, 2H), 0.35 (bs, 2H)。

實例437

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例437A

(*R*)-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

藉由在實例1F中用(*R*)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代(四氫哌嗪-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例437B

(*S*)-4-(嗎啉-2-基甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例415B中用實例437A替代實例415A來製備標題化合物。

實例437C

(*R*)-4-((4-(2-(二甲胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例423C中用實例437B替代實例423B來製備標題化合物。

實例437D

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2R)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例437C替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.75, 4.50 (dd, 1H), 4.33, 4.02 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27-2.25 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例438

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例438A

(*S*)-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯

藉由在實例1F中用(*S*)-2-(胺基甲基)嗎啉-4-甲酸第三丁酯替代(四氫哌喃-基)甲胺來製備標題化合物。

實例438B

(*R*)-4-(嗎啉-2-基甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例415B中用實例438A替代實例415A來製備標題化合物。

實例438C

(*S*)-4-((4-(2-(二甲胺基)乙醯基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例423C中用實例438B替代實例423B來製備標題化合物。

實例438D

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-(N,N-二甲基甘胺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例438C替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (s, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (t, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (dd, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.75, 4.50 (dd, 1H), 4.33, 4.02 (dd, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.85-3.70 (m, 1H), 3.65-3.40 (m, 3H), 3.33 (dd, 1H), 3.25-3.10 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.27-2.25 (m, 8H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例439

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋

喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例439A

3-硝基-4-((四氫呋喃-3-基)甲胺基)苯磺醯胺

藉由在實例1F中用(四氫呋喃-3-基)甲胺替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例439B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫呋喃-3-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例439A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (d, 1H), 8.70 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.93-3.89 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.83-3.68 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.00-1.93 (m, 3H), 1.65-1.58 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例440

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例311B替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.29 (d, 1H),

8.67 (t, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.97 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.14 (t, 2H), 3.02 (m, 5H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 2.07 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.57 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H), 0.94(s, 6H)。

實例441

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例409D替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.27 (d, 1H), 8.84 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.70 (m, 2H), 6.49 (m, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.76-3.69 (m, 3H), 3.65 (d, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.92-1.76 (m, 4H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例442

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例416D替代實例428D來製備標

題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.02 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.35 (m, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.84 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.89-3.74 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.16 (m, 4H), 2.02-1.81 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例443

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例404A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.12 (d, 1H), 8.68 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.73-6.69 (m, 3H), 6.56 (m, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 3.91-3.76 (m, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.99-1.85 (m, 6H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例444

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例444A

(R)-5-氯-6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)吡咯啶-3-基)甲氧基)吡

啶-3-磺醯胺

藉由在實例434A中用實例445B替代實例422B來製備標題化合物。

實例444B

N-{[5-氯-6-({(3R)-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]吡咯啶-3-基}甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例444A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.73 (dd, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.10 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.54 (d, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.89 (s, 2H), 2.74 (m, 4H), 2.56 (m, 2H), 2.20 (m, 6H), 1.98 (m, 4H), 1.54 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.91 (s, 6H)。

實例445

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例445A

(R)-3-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)吡咯啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例387B中用(R)-3-(羥甲基)吡咯啶-1-甲酸第三

丁酯替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例445B

(R)-5-氯-6-(吡咯啶-3-基甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例422B中用實例445A替代實例422A來製備標題化合物。

實例445C

(R)-5-氯-6-((1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例422C中用實例445B替代實例422B來製備標題化合物。

實例445D

N-[(5-氯-6-{[(3R)-1-(2,2-二氟乙基)吡咯啶-3-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例445C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.98 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.05 (m, 4H), 6.72 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.10 (m, 2H), 4.23 (m, 2H), 3.07 (s, 4H), 2.82 (m, 5H), 2.62 (m, 3H), 2.24 (s, 4H), 2.17 (s, 2H), 1.94 (m, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例446

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)

甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例446A

2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-甲氧基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例311B替代實例1F來製備標題化合物。

實例446B

反-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-[(4-{[(4-甲氧基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例446A替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.08 (bs, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.79 (m, 1H), 6.51 (dd, 1H), 6.18 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.17-3.00 (m, 5H), 2.78 (bs, 2H), 2.30-2.13 (m, 8H), 2.02 (m, 2H), 1.97, (bs, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 1.07 (m, 4H), 0.93 (s, 6H)。

實例447

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例447A

N-{4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲醯基}-4-([1,4]二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例297A替代實例1F來製備標題化合物。

實例447B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例447A替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.04 (bs, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.78 (t, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.48 (bs, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.20 (t, 2H), 3.92-3.76 (m, 3H), 3.65 (m, 2H), 3.48 (td, 2H), 3.14 (bs, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.38-2.13 (m, 6H), 1.97 (bs, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例448

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例448A

5-氯-6-(1-環丙基-哌啶-4-基胺基)-吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例189A中用1-環丙基-哌啶-4-基胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺且用實例387A替代4-氯-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例448B

5-氯-6-(1-環丙基-哌啶-4-基胺基)-吡啶-3-磺酸4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-[1-(2-三甲基矽烷基-乙氧基甲基)-1H-吲唑-4-基氧基]-苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例448A替代實例1F來製備標題化合物。

實例448C

N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例448B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (bs, 1H), 8.18 (d, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.65-7.58 (m, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.10 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.74 (dd, 1H), 6.43 (bs, 1H), 6.19 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 2.75 (bs, 2H), 2.37-2.10 (m, 9H), 1.97 (bs, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.42 (d, 2H), 0.33 (bs, 2H)。

實例449

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例449A

5-氯-6-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)吡啶-3-磺醯胺

在100℃下加熱實例387A(0.4 g)、1-環丙基哌啶-4-胺(0.3 g)及N,N-二異丙基乙胺(0.37 mL)於二噁烷(3 mL)中之混合物18小時。藉由濃縮分離粗產物且用乙酸乙酯溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例449B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例449A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.22 (m, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 5.35 (m, 2H), 4.22 (m, 1H), 3.04-2.95 (m, 6H), 2.77 (s, 2H), 2.29-2.24 (m, 4H), 2.14 (m, 4H), 2.03 (m, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.52 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.35 (m, 4H)。

實例450

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1,4-二氧雜環己

烷-2-基甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例336A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-$d_5$5) δ 9.24 (m, 1H), 8.81 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.21 (m, 1H), 7.11 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.92 (d, 1H), 6.71 (m, 2H), 5.33 (m, 2H), 3.94 (m, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.73-3.66 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.51-3.36 (m, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例451

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例451A

4-(1-環丙基哌啶-4-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

向4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.26 g)及1-環丙基哌啶-4-胺(0.802 g)於四氫呋喃(20 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(2.22 g)及4-二甲胺基吡啶(35 mg)。在回流下加熱混合物18小時且在冷卻之後，用乙酸乙酯(200 mL)及$NaHCO_3$水溶液稀釋。藉由濃縮有機層分離粗產物且用5%甲醇氨溶液/二氯甲烷溶離進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例451B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基

環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(1-環丙基哌啶-4-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例451A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.26 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.42 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.72-6.67 (m, 2H), 5.48 (m, 2H), 3.54 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.90 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.98-1.91 (m, 4H), 1.56 (m, 3H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.42 (m, 4H)。

實例452

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-嗎啉-4-基環己基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例204A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.27 (m, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 8.42 (dd, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.01 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.43 (d, 2 H), 7.25 (m, 1 H), 7.17 (m, 1 H), 7.07 (d, 2 H), 6.95 (d, 1 H), 6.71 (d, 2 H), 6.33 (m, 2 H), 3.76 (m, 4 H), 3.40 (m, 1 H), 3.03 (m, 4 H), 2.76 (s, 2 H), 2.52 (m, 4 H), 2.25 (m, 3 H), 2.14 (m, 4 H), 2.07 (m, 2 H), 1.97 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.42-1.21 (m, 6 H), 0.94 (s, 6 H)。

實例453

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-甲基哌嗪-1-基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例174A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.44 (m, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, 2H), 6.72-6.67 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 2.02 (m, 4H), 2.93 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.74-2.61 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 2.16-2.10 (m, 4H), 1.97 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例454

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(1-甲基哌啶-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例88A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.28 (m, 1H), 8.66 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.89 (d, 1H), 6.73-6.69 (m, 2H), 5.86 (m, 2H), 3.17 (t, 2H), 3.01-3.04 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 5H), 2.14 (m, 4H), 1.96-1.97 (s, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 1.48-1.37 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例455

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例455A

(*R*)-4-((4-(2-(2-甲氧基乙氧基)乙基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例415C中用實例437B替代實例415B且用溴化2-(2-甲氧基乙氧基)乙烷替代碘化2,2-二氟乙烷來製備標題化合物。

實例455B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[({(2R)-4-[2-(2-甲氧基乙氧基)乙基]嗎啉-2-基}甲基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例455A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.24 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.36 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.93-3.86 (m, 2H), 3.72-3.61 (m, 5H), 3.53 (m, 2H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (d, 1H), 2.69 (t, 2H), 2.27-2.10 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t,

2H), 0.94 (s, 6H)。

實例456

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4,4-二氟環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例412C替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.29 (d, 1H), 8.73 (t, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.42 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 3.22 (t, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.85-1.70 (m, 5H), 1.38 (t, 2H), 1.36-1.33 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例457

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例457A

4-((4-乙醯基嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用冰浴冷卻實例415B(145 mg)及*N*-乙基-*N*-異丙基丙-2-胺(120 μL)於無水二氯甲烷(5 mL)及N,N-二甲基甲醯胺(2 mL)中之溶液，且逐滴添加乙酸酐(56 μL)。在室溫下攪拌混合物3小時，且濃縮至乾燥。用水濕磨殘餘物。真空乾燥所得固體得到標題化合物。

實例457B

N-[(4-{[(4-乙醯基嗎啉-2-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例457A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.24 (d, 1H), 8.83 (t, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (dd, 1H), 6.72 (m, 2H), 3.89 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 4H), 3.06 (m, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.26 (m, 2H), 2.18-2.13 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例458

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例458A

4-((4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例457A中用甲烷磺醯氯替代乙酸酐來製備標題化合物。

實例458B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[4-(甲磺醯基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例458A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.23 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.15 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.72 (m, 2H), 4.00-3.90 (m, 3H), 3.68-3.59 (m, 3H), 3.58-3.48 (m, 1H), 3.06-3.02 (m, 7H), 2.98-2.89 (m, 2H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例459

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-({4-氰-1-[2-氟-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例459A

4-氟-4-((5-胺磺醯基-3-(三氟甲基)吡啶-2-基氧基)甲基)哌啶-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例329B中用實例410E替代實例329A且用實例419A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例459B

6-((4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例422B中用實例459A替代實例422A來製備標題化合物。

實例459C

6-((1-(1,3-二氟丙-2-基)-4-氟哌啶-4-基)甲氧基)-5-(三氟甲

基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例434A中用實例459B替代實例422B來製備標題化合物。

實例459D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[6-({4-氰-1-[2-氰-1-(氟甲基)乙基]哌啶-4-基}甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例459C替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.94 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.99 (d, 2H), 6.71 (dd, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.06 (t, 1H), 4.67 (d, 2H), 4.55 (d, 2H), 4.47 (d, 2H), 3.07 (m, 5H), 2.74 (m, 6H), 2.19 (m, 6H), 1.90 (m, 6H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例460

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由如實例177所述，用實例18G替換實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.87 (s, 1H), 11.60 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81-7.91 (m, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.59-7.66 (m, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.00-7.11 (m, 5H), 6.73 (dd, 1H),

6.67 (dd, 1H), 6.08 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 3.20-3.30 (m, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.17 (d, 6H), 1.96 (s, 2H), 1.81-1.92 (m, 1H), 1.55-1.66 (m, 2H), 1.39 (t, 2H), 1.17-1.32 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例461

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(2-四氫呋喃-2-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例461A

5-氯-6-(2-(四氫呋喃-2-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用2-(四氫呋喃-2-基)乙醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例461B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(2-四氫呋喃-2-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177C中用實例461A替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.27 (d, J=2.17 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.83 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.85 Hz, 1H), 7.36 (d, J=8.54 Hz, 2H), 7.03-7.10 (m, 4H), 6.79 (dd, J=9, 2.29 Hz, 1H), 6.54 (d, J=1.53 Hz, 1H), 6.13 (d, J=7.02 Hz, 1H), 4.41-4.47 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H),

3.71-3.80 (m, 1H), 3.56-3.63 (m, 2H), 3.25 (br s, 2H), 2.33 (br s, 2H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.92-2.01 (m, 5H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.42 (t, J=6.26 Hz, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例462

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例462A

2-(反-4-胺基甲基環己基)乙腈

在0℃下向(反-4-(氰基甲基)環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(3 mL)。使混合物升溫至室溫，攪拌1小時。藉由濃縮獲得標題化合物。

實例462B

4-((反-4-氰基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例1F中用實例462A替代(四氫哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。

實例462C

反-2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例462B替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.29 (d, 1H),

8.67 (t, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 5.24 (m, 2H), 3.13 (t, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.99-1.94 (m, 4H), 1.77 (m, H), 1.59 (m, 1H), 1.46 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.99-0.90 (m, 8H)。

實例463

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例463A

(4,4-二氟環己基)甲醇

向氫化鋰鋁(0.24 g)於乙醚(15 mL)中之漿狀物中逐滴添加含4,4-二氟環己烷甲酸乙酯(1.0 g)之乙醚(2 mL)。在回流下在氮氣下加熱反應物4小時。使反應物冷卻至0℃，之後小心添加水(0.24 mL)、4 N NaOH水溶液(0.24 mL)及水(0.72 mL)。用乙醚(40 mL)稀釋反應物且與硫酸鈉一起攪拌30分鐘。經由矽藻土過濾混合物且濃縮濾液得到標題化合物。

實例463B

5-氯-6-((4,4-二氟環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例463A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例463C

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例463B替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.15 (d, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (m, 2H), 5.45(m, 2H), 4.22 (d, 2H), 3.04 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.16-2.08 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.86-1.68 (m, 5H), 1.47-1.36 (m, 4H), 0.94 (m, 6H)。

實例464

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例464A

3-氯-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由在實例329B中用3,4-二氯苯磺醯胺替代實例329A且用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例464B

N-(3-氯-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例464A替代實例1F來製備標題化合物。

實例464C

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例464B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 11.74-11.31 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.62-7.49 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.22-7.09 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (d, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.26 (d, 2H), 3.79 (d, 2H), 3.62 (dd, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.77 (d, 2H), 2.22 (d, 6H), 1.88 (dd, 6H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例465

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例465A

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例400C替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯且用實例145E替代實例27C來製備標題化合物。

實例465B

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲

基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例435C中用實例465A替代實例400D來製備標題化合物。

實例465C

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例175E中用實例465B替代實例175D來製備標題化合物。

實例465D

N-(5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例465C替代實例27G且用實例404A替代實例1F來製備標題化合物。

實例465E

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例465D替代實例435E來製備標題化合物，其中此處改由製備型HPLC，使用C18管柱，250×50 mm，10 μ且用20%-100% CH_3CN/0.1%三氟乙酸水

溶液之梯度溶離來純化最終化合物，之後用98/2二氯甲烷/甲醇溶離進行管柱層析。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.82 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.52 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.20 (v br m, 4H), 2.98 (v br s, 2H), 2.35 (v br m, 4H), 2.18 (s, 2H), 1.87 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。

實例466

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-{[5-氰基-6-(2-四氫-2*H*-哌喃-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1*H*-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例466A

5-溴-6-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例466B

5-氰基-6-(2-(四氫-2H-哌喃-4-基)乙氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例333A中用實例466A替代實例329A來製備標題化合物。

實例466C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-*N*-{[5-氰基-6-(2-四氫-2*H*-哌喃-4-基乙氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1*H*-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177C中用實例466B替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 6.76 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.08 (d, 1H), 4.47 (t, 2H), 3.81-3.85 (m, 2H), 3.71-3.80 (m, 1H), 2.18 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 5H), 1.42 (t, 2H), 1.23 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例467

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例467A

4-((1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例189A中用(1R,3R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-胺替代1-(2-甲氧基-乙基)-哌啶-4-基胺來製備此實例。

實例467B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲哚-5-基氧基)-N-[(4-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例26C替代實例1E且用實例467A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸 -

d_6) δ 11.47 (br s, 1H), 11.17 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.62 (d, 1H), 7.90 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 7.06 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.68 (m, 1H), 6.39 (t, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.91 (m, 2H), 3.58 (m, 3H), 3.01 (m, 3H), 2.73 (m, 5H), 2.32 (m, 6H), 2.16 (m, 6H), 2.0 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例468

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

實例468A

2-苯氧基-4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸甲酯

在125℃下於二甲亞碸(25 mL)中攪拌1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(1.18 g)、4-氟-2-苯氧基苯甲酸甲酯(1.85 g)及K_2CO_3(1.14 g)24小時。冷卻混合物，傾入300 mL水中，用乙醚萃取三次且合併乙醚萃取物，用水(三次)及鹽水沖洗，且濃縮。使用10%-30%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對殘餘物進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例468B

4-(4-側氧基哌啶-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

將實例468A(23.7 g)於乙酸(30 mL)、四氫呋喃(40 mL)及水(30 mL)之混合物中之溶液加熱至80℃，維持24小時。冷卻混合物且濃縮。使用25%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對粗

產物進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例468C

2-苯氧基-4-(4-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基胺基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

在迪安-斯達克分水器(Dean-Stark trap)下於200 mL甲醇中回流實例468B(0.99 g)及(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-胺(0.51 mL)24小時。蒸去溶劑至體積為75 mL，且使混合物冷卻至室溫。添加$NaBH_4$(0.115 g)，且攪拌混合物30分鐘。用10 mL水淬滅反應物，部分濃縮，且使用1%三乙胺/乙酸乙酯作為溶離劑進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例468D

2-苯氧基-4-(4-(3-苯基-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基)丙基醯胺基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

於二氯甲烷(15 mL)中攪拌實例468C(320 mg)、3-苯基丙醯氯(0.113 mL)及三乙胺(0.116 mL)24小時。部分濃縮反應混合物且使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對殘餘物進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例468E

2-苯氧基-4-(4-(3-苯基-N-((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基)丙基醯胺基)哌啶-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例468D替代實例1D來製備此實例。

實例468F

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例468E替代實例1E來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.32 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.11-7.29 (m, 6H), 6.95 (dd, 1H), 6.89 (dd, 1H), 6.70 (m, 3H), 6.32 (m, 1H), 3.85 (m, 3H), 3.70 (m, 3H), 2.91 (m, 6H), 2.65-2.80 (m, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.61 (m, 4H), 1.16-1.36 (m, 4H), 1.11 (m, 6H), 0.95 (m, 4H), 0.87 (d, 2H)。

實例469

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例468E替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (m, 6H), 1.75-2.10 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.19 (m, 6H), 1.01 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.88 (d, 2H)。

實例470

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例468E替代實例1E且用實例7B替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.72 (m, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.12-7.28 (m, 6H), 7.05 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.34 (m, 1H), 3.77 (m, 2H), 3.63 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.78 (m, 6H), 1.75-2.10 (m, 8H), 1.55 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.19 (m, 6H), 1.01 (m, 2H), 0.95 (m, 2H), 0.88 (d, 2H)。

實例471

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙醯基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

實例470A

2-苯氧基-4-(4-((3-苯丙基)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基)胺基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

於二氯甲烷(15 mL)中攪拌實例468C(320 mg)、3-苯丙醛(111 mL)及$NaBH(OAc)_3$(205 mg)24小時。使用20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對反應混合物進行矽膠層析，得到標題化合物。

實例470B

2-苯氧基-4-(4-((3-苯丙基)((1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基)胺基)哌啶-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例470A替代實例1D來製備此實例。

實例470C

N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例470B替代實例1E來製備此實例。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.57 (m, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.12-7.31 (m, 7H), 6.99 (dd, 1H), 6.81 (m, 3H), 6.37 (d, 1H), 4.44 (t, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.37 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.70 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 1.82 (m, 2H), 1.77 (m, 4H),

1.52-1.71 (m, 8H), 1.25 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 0.95 (d, 2H), 0.93 (s, 3H), 0.74 (d, 2H)。

實例471

N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基-4-(4-{(3-苯丙基)[(1S,2S,3S,5R)-2,6,6-三甲基雙環[3.1.1]庚-3-基]胺基}哌啶-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例470B替代實例1E且用實例7A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.68 (m, 1H), 8.40 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.11-7.29 (m, 7H), 7.01 (dd, 1H), 6.95 (dd, 1H), 6.76 (d, 2H), 6.34 (m, 1H), 3.75 (m, 2H), 3.61 (m, 4H), 3.43 (m, 4H), 3.05 (m, 6H), 2.75 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.41 (m, 4H), 2.15 (m, 1H), 1.82 (m, 4H), 1.69 (m, 2H), 1.51 (m, 1H), 1.18 (m, 8H), 0.96 (m, 1H), 0.94 (s, 3H)。

實例472

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例472A

將4-氟-2-苯氧基苯甲酸乙酯(600 mg)及哌嗪(596 mg)溶解於無水二甲亞碸中且在130℃下加熱隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例472B

將實例472A(400 mg)、1-(溴甲基)-2-硝基苯(277 mg)及碳酸鈉(408 mg)懸浮於無水N,N-二甲基甲醯胺(20 mL)中。在室溫下攪拌反應混合物4小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物。用水及鹽水洗滌有機相，經無水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用10%-40%乙酸乙酯/己烷進行急驟管柱純化得到標題化合物。

實例472C

將實例472B(0.6 g)於甲醇(20 mL)中之溶液添加至含用溶劑洗滌之Ra-Ni(0.480 g)之250 mL耐壓瓶中且在30 psi下在室溫下攪拌3小時。經由耐綸膜過濾混合物且濃縮得到產物。

實例472D

藉由在實例1A中用(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-酮替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例472C替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備此實例。

實例472E

藉由在實例175E中用實例472D替代實例175D來製備此實例。

實例472F

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例472E替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞

碸-d_6) δ 11.66 (bs, 1H), 9.90 (bs, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.01 (m, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.47 (s, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.65 (d, 6H), 3.54 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.19 (m, 8H), 2.68 (d, 3H), 2.34 (m, 2H), 2.25 (m, 4H), 1.99 (m, 4H)。

實例473

4-[4-(2-{[(1R,5S)-8-甲基-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-3-基]胺基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例472E替代實例27G來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.61 (bs, 1H), 9.38 (bs, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.75 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.23 (t, 3H), 7.15 (d, 2H), 6.98 (t, 1H), 6.82 (d, 3H), 6.47 (s, 2H), 3.85 (m, 6H), 3.31 (m, 12H), 2.68 (d, 3H), 2.06 (m, 9H), 1.62 (m, 2H), 1.29 (m, 2H)。

實例474

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例474A

將2-氟苯甲醛(264 mg)、(1S,5S)-3-氮雜雙環[3.2.2]壬烷(500 mg)及碳酸鈉(846 mg)懸浮於無水二甲亞碸(3 mL)中。在135℃下加熱反應混合物隔夜。使反應混合物冷卻至室溫且用乙酸乙酯稀釋。用水及鹽水洗滌有機相，經無

水硫酸鈉乾燥，過濾且濃縮。用0%-10%乙酸乙酯/己烷進行急驟管柱純化得到標題化合物。

實例474B

藉由在實例1A中用實例474A替代4'-氯聯苯-2-甲醛且用實例113A替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備此實例。

實例474C

藉由在實例175E中用實例474B替代實例175D來製備此實例。

實例474D

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例474C替代實例27G來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.74 (bs, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.47 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (m, 3H), 7.15 (d, 1H), 6.98 (t, 1H), 6.83 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 4.45(bs, 2H), 3.87 (m, 4H), 3.30 (m, 6H), 3.06 (m, 8H), 1.89 (m, 7H), 1.64 (m, 6H), 1.29 (m, 2H)。

實例475

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]-3-[(三氟甲基)磺醯基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例474C替代實例27G且用實例163A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲

亞碸-d_6) δ 11.78 (bs, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.86 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.44 (d, 2H), 7.28 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 4.46 (m, 2H), 3.86 (m, 4H), 3.28 (m, 6H), 3.10 (m, 4H), 2.98 (d, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.84 (m, 5H), 1.64 (m, 6H), 1.26 (m, 2H)。

實例476

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-2-苯氧基-N-({4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例474C替代實例27G且用實例2A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.19 (bs, 1H), 9.83 (bs, 1H), 7.52 (m, 6H), 7.33 (m, 3H), 7.12 (t, 1H), 6.93 (d, 2H), 6.83 (m, 1H), 6.56 (d, 2H), 6.47 (d, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.85 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.96 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.81 (m, 6H), 1.64 (m, 7H), 1.22 (m, 2H)。

實例477

4-{4-[2-(3-氮雜雙環[3.2.2]壬-3-基)苯甲基]哌嗪-1-基}-N-({4-[(3-嗎啉-4-基丙基)胺基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例474C替代實例27G且用實例7A替代實例1F來製備此實例。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.77 (bs, 1H), 10.04 (bs, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.50 (d, 1H), 7.81 (dd, 1H), 7.55 (d, 2H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (m,

3H), 7.15 (d, 1H), 7.01 (t, 1H), 6.84 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.54 (m, 6H), 3.39 (m, 4H), 3.19 (m, 8H), 2.97 (d, 4H), 1.99 (m, 4H), 1.83 (m, 4H), 1.64 (m, 4H)。

實例478

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-亞甲基茚-5-基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例478A

4-(4-甲氧羰基-3-苯氧基-苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1D中用哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代實例1B來製備此實例。

實例478B

4-(4-羧基-3-苯氧基-苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1E中用實例478A替代實例1D來製備此實例。

實例478C

4-(4-{3-硝基-4-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-很磺醯胺基羰基}-3-苯氧基-苯基)-哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1G中用實例478B替代實例1E來製備此實例。

實例478D

3-硝基-N-(2-苯氧基-4-哌嗪-1-基-苯甲醯基)-4-[(四氫-哌喃-4-基甲基)-胺基]-苯磺醯胺

藉由在實例1B中用實例478C替代實例1A來製備此實例，分離呈單三氟乙酸鹽形式之標題化合物。

實例478E

三氟甲烷磺酸(4R,7S)-(2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-甲橋-茚-5-基)酯

將(4R,7R)-八氫-4,7-甲橋-茚-5-酮(2.00 g)溶解於四氫呋喃(25 mL)中且使用異丙醇/乾冰浴冷卻至-78℃。緩慢添加雙(三甲基矽烷基)胺基鈉(1 M四氫呋喃溶液，14.65 mL)。使溶液升溫至室溫，攪拌1小時，使用異丙醇/乾冰浴冷卻至-78℃，且添加N-苯基三氟甲烷磺醯亞胺(5.23 g)。使溶液升溫至室溫且攪拌16小時。添加己烷且在室溫下攪拌溶液1小時，過濾且真空移除溶劑。

實例478F

(4R,7S)-2-(2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-甲橋-茚-5-基)-苯甲醛

將實例478E(941 mg)、2-甲醯基苯基硼酸(600 mg)及磷酸三鉀(1416 mg)添加至四氫呋喃(20 mL)中。將溶液脫氣且用氮氣清洗三次。添加肆(三苯膦)鈀(0)(244 mg)且在60℃下加熱溶液16小時。冷卻溶液，添加至水中，且用50%乙酸乙酯(己烷)萃取。用鹽水洗滌萃取物，經無水硫酸鈉乾燥，濃縮且藉由矽膠急驟管柱層析，使用10%乙酸乙酯(己烷)來純化。

實例478G

4-(4-{2-[(4R,7S)-2,3,3a,4,7,7a-六氫-1H-4,7-亞甲基茚-5-

基]苯甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

將實例478D(200 mg)、實例478F(74 mg)及氰基硼氫化鈉樹脂(2.15 mmol/g，144 mg)添加至四氫呋喃(3 mL)及乙酸(0.7 mL)中且在室溫下攪拌16小時。真空濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析，使用5%甲醇(二氯甲烷)來純化，得到呈單乙酸鹽形式之標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.94 (bs, 1H), 8.64 (t, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.27-7.18 (m, 5H), 7.16 (d, 1H), 6.99 (tt, 1H), 6.83 (dt, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.41 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.50 (m, 2H), 3.34 (t, 2H), 3.21 (bs, 4H), 2.73 (bs, 1H), 2.63 (bs, 1H), 2.46 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.91 (s, 3H), 1.66-1.52 (m, 6H), 1.28 (m, 2H), 1.02 (m, 2H), 0.85 (m, 1H)。

實例479

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例479A

4-(4-(甲氧羰基)-3-苯氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1D中用哌嗪-1-甲酸第三丁酯替代實例1B來製備此實例。

實例479B

4-(4-(第三丁氧羰基)哌嗪-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例1E中用實例479A替代實例1D來製備此實例。

實例479C

4-(4-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基胺甲醯基)-3-苯氧基苯基)哌嗪-1-甲酸第三丁酯

藉由在實例1G中用實例479B替代實例1E來製備此實例。

實例479D

N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-苯氧基-4-(哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例1B中用實例479C替代實例1A來製備此實例。

實例479E

2-((4-(4-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基胺甲醯基)-3-苯氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基硼酸

將實例479D(213 mg)、2-甲醯基苯基硼酸(54 mg)及氰基硼氫化鈉樹脂(2.38 mmol/g，252 mg)添加至四氫呋喃(3.5 mL)及乙酸(1.1 mL)中，且在室溫下攪拌溶液16小時。藉由矽膠急驟管柱層析，用1%乙酸及10%甲醇/二氯甲烷來純化溶液。

實例479F

8-((5-溴噻吩-2-基)甲基)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽

藉由在實例1A中用5-溴噻吩-2-甲醛替代4'-氯聯苯-2-甲

醛且用8-氮雜雙環[3.2.1]辛烷鹽酸鹽替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備此實例。

實例479G

4-(4-(2-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)噻吩-2-基)苯甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

於含二甲氧基乙烷(1.6 mL)、甲醇(0.5 mL)及水(0.7 mL)之混合物之微波瓶中組合實例479E(80 mg)、實例479F(42.5 mg)、二氯雙(三苯膦)鈀(II)(7.7 mg)及氫氧化鋰(10.5 mg)。在CEM Discover微波反應器中在150℃下加熱反應混合物15分鐘。藉由急驟層析，用1%甲醇/二氯甲烷至5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離來純化粗物質。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.33 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.12 (m, 3H), 6.90 (m, 2H), 6.85 (t, 1H), 6.68 (m, 3H), 6.30 (d, 1H), 3.83 (dd, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.17 (m, 4H), 3.08 (m, 4H), 2.45 (m, 6H), 1.92 (m, 2H), 1.62 (m, 4H), 1.54 (m, 3H), 1.28 (m, 6H)。

實例480

4-[4-(2-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯亞甲基)哌啶-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例480A

2-苯氧基-4-(1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸-8-基)苯甲酸甲酯

於含二甲亞碸(12 mL)之250 mL圓底燒瓶中組合4-氟-2-苯氧基苯甲酸甲酯(2 g)及1,4-二氧雜-8-氮雜螺[4.5]癸烷(1.279 g)。添加碳酸鈉(1.291 g)。密封反應燒瓶且加熱至130℃隔夜。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水充分洗滌，且經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到所需產物。

實例480B

4-(4-側氧基哌啶-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

將實例480A溶解於乙酸(30%，20 mL)及四氫呋喃(10 mL)中。將反應混合物加熱至75℃隔夜。真空縮減體積且用氫氧化鈉溶液中和殘餘物，且用乙酸乙酯萃取。用水及鹽水洗滌萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮，獲得所需產物。

實例480C

4-(4-(2-溴苯亞甲基)哌啶-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯

加熱含氫化鈉(0.332 g)之二甲亞碸(22.88 mL)至70℃，維持1小時，接著冷卻至室溫，且分數份添加溴化(2-溴苯甲基)三苯基鏻(3.40 g)，接著在室溫下攪拌1小時。接著添加4-(4-側氧基哌啶-1-基)-2-苯氧基苯甲酸甲酯(1.8 g)於二甲亞碸(5.20 mL)中之溶液且經週末加熱反應物至70℃。用1 M氯化氫水溶液酸化反應物且用乙醚萃取。用水及鹽水充分洗滌經合併之萃取物，經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。藉由急驟層析，用0%-20%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物。

實例480D

2-苯氧基-4-(4-(2-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼烷-2-基)苯亞甲基)哌啶-1-基)苯甲酸甲酯

於二甲亞碸(2.7 mL)中組合實例480C(259 mg)、雙(頻哪醇根基)二硼(206 mg)、[1,1'-雙(二苯膦基)二茂鐵]二氯鈀(II)二氯甲烷(22 mg)及乙酸鉀(159 mg)。加熱反應物至90℃，維持36小時。用乙酸乙酯稀釋反應混合物，用水及鹽水充分洗滌，且經$MgSO_4$乾燥，過濾且真空濃縮。用己烷及己烷/乙醚(2:1)洗滌粗固體獲得所要產物。

實例480E

4-(4-(2-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)噻吩-2-基)苯亞甲基)哌啶-1-基)-2-苯氧基苯甲酸

藉由在實例479G中用實例480D替代實例479E來製備此實例。

實例480F

4-(4-(2-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)噻吩-2-基)苯亞甲基)哌啶-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例480E替代實例1E來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸 -d_6) δ 11.54 (s, 1H), 9.36 (br s, 1H), 8.48 (d, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.25 (m, 4H), 7.16 (d, 1H), 7.00 (t, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.81 (dd, 1H), 6.44 (d, 1H), 6.37 (br s, 1H), 4.36 (d, 2H), 3.85 (m, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.28 (m, 6H), 2.36 (m, 3H), 2.23 (m, 4H), 1.90 (m, 3H), 1.81 (m, 2H), 1.62 (m,

5H), 1.47 (m, 1H), 1.29 (m, 2H)。

實例481

4-[4-(3-{5-[(1R,5S)-8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基]噻吩-2-基}苯甲基)哌嗪-1-基]-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

實例481A

3-((4-(4-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基胺甲醯基)-3-苯氧基苯基)哌嗪-1-基)甲基)苯基硼酸

藉由在實例479E中用3-甲醯基苯基硼酸替代2-甲醯基苯基硼酸來製備此實例。

實例481B

4-(4-(3-(5-(8-氮雜雙環[3.2.1]辛-8-基甲基)噻吩-2-基)苯甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-苯氧基苯甲醯胺

藉由在實例479G中用實例481A替代實例479E來製備此實例。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 11.76 (br s, 1H), 9.55 (br s, 1H), 8.55 (t, 1H), 8.46 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.97 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.55 (m, 1H), 4.41 (d, 2H), 3.88 (m, 6H), 3.43 (m, 3H), 3.30 (m, 6H), 3.06 (m, 6H), 1.90 (m, 4H), 1.65 (m, 5H), 1.30 (m, 3H)。

實例482

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-

1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例482A

(4,4-二氟環己基)甲醇

將氫化鋰鋁(0.24 g)於乙醚(15 mL)中調成漿狀物，逐滴添加含4,4-二氟環己烷甲酸乙酯(1.0 g)之乙醚(2 mL)，且在回流下在氮氣下攪拌反應物4小時。使反應物冷卻至0℃，之後小心添加水(0.24 mL)、4 *N NaOH*水溶液(0.24 mL)及水(0.72 mL)。添加Na_2SO_4及乙醚(40 mL)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。經由矽藻土過濾且濃縮濾液，得到標題化合物，其未經純化即使用。

實例482B

5-氯-6-((4,4-二氟環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例482A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例482C

N-(5-氯-6-((4,4-二氟環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例482B替代實例1F且用實例435D替代實例27G來製備標題化合物。

實例482D

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例482C替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.12 (br s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.08 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.55 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 3.24 (br s, 4H), 3.00 (v br s, 2H), 2.45 (v br s, 4H), 2.20 (br m, 2H), 2.05 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.90 (m, 4H), 1.42 (t, 2H), 1.38 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例483

N-({6-[(反-4-胺甲醯基環己基)甲氧基]-5-氯吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例483A

反-N-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-4-(羥甲基)環己烷甲醯胺

向雙(4-甲氧苯基)甲胺(846 mg)、反-4-(羥甲基)環己烷甲酸(500 mg)及三乙胺(1.322 mL)於N,N-二甲基甲醯胺(30 mL)中之溶液中添加六氟磷酸苯并三唑-1-基氧基參(二甲胺基)鏻試劑(1.677 g)。攪拌所得混合物3小時，用乙酸乙酯稀釋，用水、NaOH水溶液及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且裝載於矽膠筒上，用0%-100%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。

實例483B

(1r,4r)-N-(雙(4-甲氧苯基)甲基)-4-((3-氯-5-胺磺醯基吡啶-2-基氧基)甲基)環己烷甲醯胺

用NaH(60%，0.51 g)處理含實例483A(1.2 g)及實例387A(0.711 g)之四氫呋喃(30 mL)隔夜。用NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用稀氯化氫水溶液將混合物之pH值調節至4-5。用二氯甲烷萃取所得混合物。用鹽水洗滌二氯甲烷層且濃縮。藉由矽膠層析，用20%-30%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例483C

N-(6-((反-4-(雙(4-甲氧苯基)甲基胺甲醯基)環己基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例435D及實例483B替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。

實例483D

N-({6-[(反-4-胺甲醯基環己基)甲氧基]-5-氯吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

用水(1 mL)及三氟乙酸(5 mL)處理含實例483C(500 mg)之二氯甲烷(10 mL)2小時。濃縮反應混合物且藉由逆相Gilson HPLC，用經40分鐘40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物。濃縮所需溶離份以移除乙腈，用

$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。經無水Na_2SO_4乾燥二氯甲烷層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.03-7.12 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.14-3.26 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.30-2.47 (m, 3H), 2.18 (s, 2H), 2.02-2.09 (m, 1H), 1.98 (s, 2H), 1.71-1.89 (m, 5H), 1.31-1.46 (m, 4H), 1.03-1.16 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例484

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例484A

反-4-(胺基甲基)環己烷甲腈

在0℃下向(反-4-氰基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(500 mg)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中緩慢添加三氟乙酸(2 mL)。使反應混合物升溫至室溫，攪拌1小時且濃縮，得到標題化合物。

實例484B

4-((反-4-氰基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺(1.4 mL)處理4-氟-3-硝基苯磺醯胺(347 mg)及實例484A(300 mg)於四氫呋喃(20 mL)中之混合物隔夜且濃縮。用乙酸乙酯濕磨殘餘物得到標題化合物。

實例484C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

攪拌4-二甲胺基吡啶(115.0 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(51.4 mg)、實例435D(165 mg)及實例484B(96 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物隔夜。向此混合物中添加三氟乙酸(5 mL)且攪拌所得混合物2小時且濃縮。藉由逆相Gilson HPLC，用經40分鐘40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物。濃縮所需溶離份以移除乙腈，用$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。經Na_2SO_4乾燥二氯甲烷層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.02-7.14 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.19 (d, 1H), 3.25 (t, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.21 (d, 6H), 1.94-2.08 (m, 4H), 1.74-1.84 (m, 2H), 1.58-1.71 (m, 1H), 1.36-1.54 (m, 4H), 0.98-1.12 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例485

N-({5-氯-6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例485A

藉由在實例329B中用2-(1H-咪唑-1-基)乙醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例485B

N-(6-(2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基)-5-氯吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例485A替代實例1F且用實例435D替代實例1E來製備標題化合物。

實例485C

N-({5-氯-6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例485B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.28 (m, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.01-7.03 (m, 2H), 6.76 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.10 (dd, 1H), 4.65 (t, 2H), 4.50 (t, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.88 (bs, 2H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.17-2.19 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 1.14-1.23 (m, 4H), 0.94 (s, 6H)。

實例486

N-({5-氯-6-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯

基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例486A

5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例486B

N-(5-氯-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例486A替代實例1F且用實例435D替代實例1E來製備標題化合物。

實例486C

N-({5-氯-6-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例486B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.04-7.07 (m, 4H), 6.77 (dd, 1H), 6.49 (d, 1H), 6.12 (dd, 1H), 5.46 (s, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.15 (s, 54H), 2.87 (bs, 2H), 2.32-2.36 (m, 4H), 2.17-2.19 (m, 2H),

1.98 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例487

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例487A

5-溴-3-氟-2-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶

藉由在實例279A中用5-溴-2,3-二氟吡啶替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例487B

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基胺基甲酸第三丁酯

藉由在實例416B中用實例487A替代實例416A來製備標題化合物。

實例487C

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯氯

藉由在實例416C中用實例487B替代實例416B來製備標題化合物。

實例487D

5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例416D中用實例487C替代實例416C來製備標題化合物。

實例487E

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-

基)-N-(5-氟-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例487D替代實例1F來製備標題化合物。

實例487F

用三氟乙酸(2.311 mL)處理實例487E(0.195 g)且在環境溫度下攪拌3小時。濃縮反應混合物，溶解於二噁烷(3.0 mL)中，用1 N NaOH(2.0 mL)處理且攪拌3天。添加4 N NaOH(1.0 mL)且持續攪拌4小時。添加飽和$NaHCO_3$溶液且用CH_2Cl_2萃取混合物。合併有機層，用飽和NH_4Cl溶液洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾，濃縮且用0%至4%甲醇/CH_2Cl_2作為溶離劑進行矽膠層析。將產物溶解於CH_3CN中，濃縮且在真空烘箱中在80℃下乾燥。^1H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 14.70 (s, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.88 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.96 (dd, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.83 (s, 2H), 2.31 (t, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.95 (m, 3H), 1.57 (dd, 2H), 1.38 (m, 4H), 0.96 (s, 6H)。

實例488

N-{[5-氯-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例488A

6-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例488B

N-(6-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-5-氯吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例488A替代實例1F且用實例435D替代實例1E來製備標題化合物。

實例488C

N-{[5-氯-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例488B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.02-7.09 (m, 4H), 6.76-6.79 (m, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.11 (d, 1H), 4.35-4.37 (m, 2H), 3.75-3.92 (m, 4H), 3.59-3.68 (m, 2H), 3.41-3.54 (m, 4H), 3.17 (s, 54H), 2.89 (s, 2H), 2.34 (bs, 4H), 2.17-2.19 (m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例490

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例490A

1,1-二氟-4-亞甲基環己烷

在0℃下將丁基鋰(12.32 mL，2.5 M己烷溶液)添加至氯化甲基三苯基鏻(9.63 g)於四氫呋喃(50 mL)中之溶液中，且攪拌反應物5分鐘。接著添加含4,4-二氟環己酮(3.76 g)之二噁烷(150 mL)且攪拌反應物30分鐘。添加水(3 mL)，接著緩慢添加己烷(150 mL)，過濾反應物且溶液繼續用於下一步驟。

實例490B

4,4-二氟-1-(羥甲基)環己醇

向得自實例490A之溶液中添加水(75 mL)，接著添加N-甲基嗎啉-N-氧化物(6.4 mL，50%水溶液)及OsO_4(14.2 g，2.5 wt%第三丁醇溶液)，且在50℃下攪拌反應物96小時。使溶液冷卻至室溫，用飽和$Na_2S_2O_3$水溶液(100 mL)處理30分鐘，接著用濃氯化氫水溶液酸化。接著用乙酸乙酯萃取溶液三次，且合併有機層，用1 M氯化氫水溶液及鹽水洗滌，且濃縮。依序使用10%-100%乙酸乙酯/己烷及5%甲醇/乙酸乙酯對粗混合物進行矽膠層析得到產物。

實例490C

5-氯-6-((4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例490B替代四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例490D

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

攪拌4-二甲胺基吡啶(28 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(62 mg)、實例435D(108 mg)及實例490C(55 mg)於二氯甲烷(4 mL)中之混合物隔夜。依序使用50%-100%乙酸乙酯/己烷及5%甲醇/乙酸乙酯作為溶離劑對混合物進行矽膠層析得到經保護之產物。將此物質溶解於1 M氟化四丁基銨(8 mL)中且在50℃下攪拌所得混合物4天且濃縮。用$NaHCO_3$中和殘餘物且用二氯甲烷萃取。濃縮二氯甲烷層且依序使用50%-100%乙酸乙酯/己烷及5%甲醇/乙酸乙酯作為溶離劑進行矽膠層析得到產物。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.05 (br s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.35 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.05 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.13 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.77 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 2.17 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.74 (m, 4H), 1.60 (m, 2H), 1.40 (m, 2H), 1.31 (m, 1H), 0.94 (s, 3H), 0.91 (m, 2H)。

實例491

N-({5-氯-6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例491A

5-氯-6-((2,2-二氟環丙基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用(2,2-二氟環丙基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例491B

N-(5-氯-6-((2,2-二氟環丙基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例491A替代實例1F來製備標題化合物。

實例491C

N-({5-氯-6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

用氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液)(2.000 mL)處理實例491B(0.196 g)，在50℃下加熱隔夜，冷卻至室溫，接著用1 N NaOH水溶液(2.0 mL)處理。在環境溫度下攪拌混合物5小時，接著用CH_2Cl_2萃取。合併萃取物，用鹽水洗滌，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度來純

化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。將三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷中，用飽和$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌，乾燥(Na_2SO_4)，過濾，濃縮，於CH_3CN中調成漿狀物，再濃縮且於真空烘箱中在80℃下乾燥隔夜得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 14.62 (s, 1H), 8.88 (d, 1H), 8.37 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.11 (m, 3H), 6.87 (m, 2H), 6.48 (d, 1H), 4.53 (m, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.17 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.27 (m, 7H), 1.99 (s, 2H), 1.56 (m, 1H), 1.38 (m, 3H), 0.96 (s, 6H)。

實例492

N-({5-氯-6-[(反-4-氟基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

於冰水浴中冷卻實例483D(50 mg)於二噁烷(12 mL)及吡啶(1.2 mL)中之溶液。藉由移除冰浴使混合物略升溫，接著添加三氟乙酸(0.3 mL)。攪拌反應物1小時且用甲醇及NaOH水溶液淬滅。攪拌所得混合物1小時且濃縮。藉由逆相HPLC，且用經40分鐘40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物。濃縮所需溶離份以移除乙腈，用$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。二氯甲烷層經Na_2SO_4乾燥，過濾，濃縮且乾燥，得到標題化合物。^1H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.02-7.11 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.19 (d, 2H),

3.22 (s, 4H), 2.97 (s, 2H), 2.59-2.71 (m, 1H), 2.41 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 2.05 (dd, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.79-1.90 (m, 3H), 1.47-1.62 (m, 2H), 1.42 (t, 2H), 1.04-1.19 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例493

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例493A

4-(羥甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用3 M氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液(6.24 mL)處理含4-(羥甲基)環己酮(800 mg)之四氫呋喃(15 mL)。經2小時使反應物升溫至室溫且用甲醇及水淬滅。濃縮所得混合物且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。濾出沈澱，且濃縮濾液。藉由層析，用0%-100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例493B

5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(1.8 g，60%)處理含實例493A(970 mg)及實例387A(1.6 g)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)2天。用水淬滅反應物。用稀氯化氫水溶液中和所得混合物，且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由逆相層析，且用30%-45%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例493C

5-氯-6-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(1.8 g，60%)處理含實例493A(970 mg)及實例387A(1.6 g)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)2天。用水淬滅反應物。用稀氯化氫水溶液中和所得混合物，且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由逆相層析，且用30%-45%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例493D

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

攪拌4-二甲胺基吡啶(175.0 mg)、1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(82 mg)、實例435D(251 mg)及實例493C(120 mg)於二氯甲烷(6 mL)中之混合物隔夜。將殘餘物溶解於1 M單水合氟化四丁基銨四氫呋喃溶液(11 mL)中且使所得溶液回流9小時且濃縮。藉由逆相HPLC，用經40分鐘40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物。濃縮所需溶離份以移除乙腈，用$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。經Na_2SO_4乾燥二氯甲烷層，過濾，濃縮且乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.96 (s,

1H), 3.21 (s, 4H), 2.86-3.05 (m, 1H), 2.40 (s, 2H), 2.18 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.50-1.62 (m, 4H), 1.36-1.49 (m, 4H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例494

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例494A

4-羥基-吲唑-1-甲酸第三丁酯及4-羥基-吲唑-2-甲酸第三丁酯

將4-羥基吲唑(3.94 g)添加至四氫呋喃(250 mL)中且使用冰浴冷卻至0℃。添加氫化鈉(60%礦物油分散液，1.23 g)，且在0℃下攪拌混合物5分鐘。使混合物升溫至室溫且再攪拌20分鐘。再使用冰浴使混合物冷卻至0℃，且添加第三丁基二甲基氯矽烷(4.65 g)。使混合物升溫至室溫且攪拌16小時。真空縮減溶劑體積，經矽膠墊真空過濾殘餘物且用乙酸乙酯洗滌，且真空移除溶劑。向殘餘物中添加乙腈(200 mL)、二碳酸二第三丁酯(7.06 g)及4-(二甲胺基)吡啶(0.359 g)。在室溫下攪拌反應混合物3小時且真空移除溶劑。向殘餘物中添加四氫呋喃(200 mL)及氟化四丁基銨(1 M四氫呋喃溶液，82 mL)。在室溫下攪拌混合物4天，真空移除溶劑，且將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。用飽和氯化銨水溶液萃取混合物，用鹽水萃取且經無水硫酸鈉

乾燥。經矽膠真空過濾混合物，且真空移除溶劑，得到兩種產物之混合物，其未經進一步純化即用於下一步驟。

實例494B

4-氟-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-苯甲酸甲酯

將實例494A(5.56 g)添加至二乙二醇二甲醚(200 mL)中，且添加第三丁醇鉀(1 M四氫呋喃溶液，30.8 mL)。在室溫下攪拌混合物15分鐘，添加2,4-二氟苯甲酸甲酯，且在115℃下加熱混合物16小時。冷卻混合物，真空移除溶劑，將殘餘物溶解於二氯甲烷(100 mL)中且添加三氟乙酸(22.6 mL)。在室溫下攪拌混合物16小時，真空移除溶劑，將殘餘物溶解於乙酸乙酯中且用飽和碳酸氫鈉水溶液混合物洗滌，且用無水硫酸鈉乾燥有機層。藉由矽膠急驟管柱層析，使用30%乙酸乙酯(己烷)遞增至40%乙酸乙酯(己烷)來純化物質。

實例494C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-哌嗪-1-基-苯甲酸甲酯

將實例494B(2.00 g)及哌嗪(2.71 g)添加至二甲亞碸(60 mL)中且加熱至100℃，維持1小時。冷卻混合物，添加至二氯甲烷中，用水洗滌兩次，用飽和碳酸氫鈉水溶液混合物洗滌且經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，真空移除溶劑。

實例494D

4,4-二甲基-2-(三氟甲磺醯氧基)環己-1-烯甲酸甲酯

在0℃下向NaH(17 g)於二氯甲烷(700 mL)中用己烷洗滌之懸浮液中逐滴添加5,5-二甲基-2-甲氧羰基環己酮(38.5

g)。攪拌30分鐘之後，冷卻混合物至-78℃且添加三氟甲烷磺酸酐(40 mL)。使反應混合物升溫至室溫且攪拌24小時。用鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮得到產物。

實例494E

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲酸甲酯

將含實例494D(62.15 g)、4-氯苯基硼酸(32.24 g)、CsF(64 g)及肆(三苯膦)鈀(0)(2 g)之2:1 1,2-二甲氧基乙烷/甲醇(600 mL)加熱至70℃，維持24小時。濃縮混合物。添加乙醚(4×200 mL)且過濾混合物。濃縮經合併之乙醚溶液得到產物。

實例494F

(2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲醇

經由注射器向$LiBH_4$(13 g)、實例494E(53.8 g)及乙醚(400 mL)之混合物中緩慢添加甲醇(25 mL)。在室溫下攪拌混合物24小時。在冰冷卻下，用1 N氯化氫水溶液淬滅反應物。用水稀釋混合物且用乙醚(3×100 mL)萃取。乾燥(Na_2SO_4)萃取物且濃縮。用0%-30%乙酸乙酯/己烷對粗產物進行矽膠層析。

實例494G

2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯甲醛

在0℃下向實例494F於二氯甲烷(120 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(17.7 g)且使反應物升溫至室溫。用二氯甲烷(200 mL)稀釋反應物，用飽和$NaHCO_3$水溶液(兩次)

及鹽水洗滌，經Na_2SO_4乾燥，過濾且濃縮。經由矽膠塞過濾粗產物得到標題化合物。

實例494H

4-{4-[2-(4-氯-苯基)-4,4-二甲基-環己-1-烯基甲基]-哌嗪-1-基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-苯甲酸甲酯

向二氯甲烷(60 mL)中添加實例494C(2.500 g)及實例494G(2.029 g)。在室溫下攪拌溶液30分鐘，添加三乙醯氧基硼氫化鈉(1.804 g)且在室溫下攪拌溶液16小時。用乙酸乙酯稀釋溶液，用飽和碳酸氫鈉水溶液洗滌，用鹽水洗滌且經無水硫酸鈉乾燥有機層。過濾之後，濃縮溶液且藉由矽膠急驟管柱層析，用20%-50%乙酸乙酯/己烷來純化。

實例494I

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

將實例494H(300 mg)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中，冷卻至0℃，接著添加三乙胺(0.22 mL)及三苯甲基氯(145 mg)。使反應物升溫至室溫隔夜。將反應混合物直接置於矽膠管柱上且用10%-30%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。

實例494J

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

將實例494I(0.591 g)溶解於四氫呋喃(6 mL)及甲醇(2 mL)中且向所得溶液中添加1 M LiOH水溶液(2.14 mL)且將

反應物加熱至60℃，維持5小時。冷卻反應物且用二氯甲烷(100 mL)及水(10 mL)稀釋，接著用1 N氯化氫水溶液(2 mL)淬滅。分離有機層，用鹽水(25 mL)洗滌且濃縮。用經30分鐘1%至4%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)得到標題化合物。

實例494K

4-(羥甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用3 M氯化甲基鎂之四氫呋喃溶液(6.24 mL)處理含4-(羥甲基)環己酮(800 mg)之四氫呋喃(15 mL)。經2小時使反應物升溫至室溫且用甲醇及水淬滅。濃縮所得混合物且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。濾出沈澱，且濃縮濾液。藉由層析，用0%-100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例494L

5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺

在0℃下向5,6-二氯吡啶-3-磺醯氯(32.16 g)於異丙醇(300 mL)中之溶液中添加30% NH_4OH水溶液(50.8 mL)。攪拌隔夜之後，減少溶劑至原始體積之1/3。使其分配於水與乙酸乙酯之間。再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。對殘餘物進行矽膠層析。接著將物質於1:9乙酸乙酯/己烷中調成漿狀物，過濾且真空乾燥，得到標題化合物。

實例494M

5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下用氫化鈉(1.8 g，60%)處理含實例494K(970 mg)及實例494L(1.6 g)之N,N-二甲基甲醯胺(8 mL)2天。用水淬滅反應物。用稀氯化氫水溶液中和所得混合物，且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由逆相層析，用30%-45%乙腈/0.1%三氟乙酸/水溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例494N

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

攪拌實例494J(3.4 g)、實例494M(1.539 g)、N,N-二甲基吡啶-4-胺(2.043 g)及N^1-((乙亞胺基)亞甲基)-N^3,N^3-二甲基丙-1,3-二胺鹽酸鹽(1.042 g)於二氯甲烷(65 mL)中之混合物隔夜。添加水(5 mL)。於冰浴中冷卻所得混合物接著緩慢添加三氟乙酸(5 mL)。攪拌混合物，同時由0℃升溫至室溫，接著在室溫下攪拌2小時。在不加熱下濃縮反應混合物且將殘餘物懸浮於二甲亞碸與甲醇之混合物(1:1，40 mL)中。濾出沈澱。將濾液裝載於C18管柱上，用40%-70%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離。濃縮所需溶離份以移除乙腈，用$NaHCO_3$中和且用二氯甲烷萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾，濃縮且乾燥，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.03-7.12 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.14 (d, 1H),

4.18-4.31 (m, 3H), 3.15-3.26 (m, 4H), 2.96 (s, 2H), 2.28-2.48 (m, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.69-1.82 (m, 3H), 1.56 (d, 2H), 1.34-1.45 (m, 4H), 1.16-1.27 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例496

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例496A

3-氯-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由在實例329B中用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用3-氯-4-氟苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例496B

N-(3-氯-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例27H中用實例496A替代實例1F且用實例435D替代實例27G來製備標題化合物。

實例496C

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例496B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 11.62 (v br s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.59 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.39 (d, 2H), 7.15 (m, 5H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.17 (br m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.25 (br m, 4H), 2.16 (s, 2H), 1.90 (m, 4H), 1.20 (s, 6H)。

實例497

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例497A

4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯磺醯胺

藉由在實例329B中用實例306C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用4-氟-3-(三氟甲基)苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例497B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-(三氟甲基)苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例497A替代實例1F來製備標題化合物。

實例497C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

在0℃下用三氟乙酸(1.041 mL)逐滴處理含實例497B(0.1557 g)之二氯甲烷(1.5 mL)，攪拌1小時，用CH_2Cl_2稀釋且用飽和$NaHCO_3$溶液鹼化。分離各層且用水及鹽水洗滌有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且濃縮。用0%至4%甲醇/CH_2Cl_2作為溶離劑對濃縮物進行矽膠層析。^1H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.59 (s, 1H), 8.58 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.17 (t, 1H), 7.09 (m, 3H), 6.85 (dd, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.21 (d, 2H), 3.86 (m, 2H), 3.78 (td, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.81 (s, 2H), 2.29 (t, 2H), 2.21 (m, 4H), 1.95 (m, 6H), 1.41 (t, 2H), 0.95 (s, 6H)。

實例498

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例498A

3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由在實例329B中用3-氯-4-氟苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例498B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-

基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

將實例400D(300 mg)溶解於二氯甲烷(1.5 mL)中，冷卻至0℃，接著添加三乙胺(0.22 mL)及三苯甲基氯(145 mg)。使反應物達到室溫隔夜。將反應混合物直接置於矽膠管柱上且用10%-30%乙酸乙酯/己烷溶離，得到標題化合物。

實例498C

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例175E中用實例498B替代實例175D來製備標題化合物。

實例498D

N-(3-氯-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例498A替代實例1F來製備標題化合物。

實例498E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

將實例498D(150 mg)溶解於二氯甲烷(3.5 mL)及三氟乙酸(3.5 mL)中。在室溫下攪拌30分鐘之後，將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中且用二氯甲烷萃取。用鹽水洗滌有

機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，藉由逆相HPLC，在C18管柱上，使用40%-60%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液之梯度純化殘餘物，得到呈三氟乙酸鹽形式之標題化合物。將該三氟乙酸鹽溶解於二氯甲烷(6 mL)中且用50% $NaHCO_3$水溶液洗滌。經無水Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮，得到標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.16 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.57 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.35 (m, 3H), 7.04 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.22 (d, 1H), 3.97 (d, 2H), 3.88 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.18 (br m, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.27 (br m, 4H), 2.18 (br m, 2H), 2.04 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.40 (m, 4H) 0.93 (s, 6H)。

實例499

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例496A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 8.58 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.26 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.26 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 2.03-1.95 (m, 6H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例500

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氰-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例387B替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.16 (d, 1H), 8.72 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.21 (d, 2H), 3.99 (dd, 2H), 3.33 (dt, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.98 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.60 (d, 2H), 1.43 (m, 2H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例501

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例501A

3-氰基-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由在實例329B中用(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用3-氰基-4-氟苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例501B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)苯磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧

基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例501A替代實例1F且用實例435D替代實例1E來製備標題化合物。

實例501C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例501B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s, 1H), 7.85 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.05 (d, 2H), 6.78 (dd, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 2.17 (m, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例502

N-{[3-氯-4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例502A

4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-氯苯磺醯胺

藉由在實例329B中用(1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲醇替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用3-氯-4-氟苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例502B

N-(4-((1,4-二氧雜環己烷-2-基)甲氧基)-3-氯苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例502A替代實例1F且用實例435D替代實例1E來製備標題化合物。

實例502C

N-{[3-氯-4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例502B替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.02 (s, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.63 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.11 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.15 (m, 1H), 4.06 (m, 2H), 3.83 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.07 (m, 4H), 2.75 (m, 2H), 2.21 (m, 6H), 1.97 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.23 (m, 1H), 0.93 (s, 6H)。

實例503

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例503A

(S)-5-氯-6-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例432A中用實例423B替代實例415B來製備標題化合物。

實例503B

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例503A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 9.08 (d, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.71 (m, 2H), 6.51 (m, 1H), 5.86 (m, 1H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.52-4.48 (m, 1H), 3.99 (m, 1 H), 3.84 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.04 (m, 5H), 2.77 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.39 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.48-0.36 (m, 4H)。

實例504

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例503A替代實例1F且用實例400E替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 8.86 (d, 1H), 8.38 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.13-7.10 (m, 3H), 6.88-6.85 (m, 2H),

6.49 (d, 1H), 5.41 (m, 2H), 4.62-4.57 (m, 1H), 4.51-4.47 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.84 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.16 (m, 4H), 3.02 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.38-2.27 (m, 4H), 2.24 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (m, 6H), 0.48-0.36 (m, 4H)。

實例505

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯

實例505A

2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)嗎啉-4-甲酸甲酯

藉由在實例457A中用氯甲酸甲酯替代乙醯氯來製備標題化合物。

實例505B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例505A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.58 (bs, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.87-6.82 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 4.29, 4.03 (bd, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.14 (m, 4H), 2.96 (dt, 1H),

2.85 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例506

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

實例506A

N-乙基-N-甲基-2-((2-硝基-4-胺磺醯基苯胺基)甲基)嗎啉-4-甲醯胺

藉由在實例457A中用N-乙基-N-甲基-胺甲醯氯替代乙醯氯來製備標題化合物。

實例506B

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例506A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.58 (bs, 1H), 9.07 (d, 1H), 8.82 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.13 (m, 2H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.83-6.79 (m, 2H), 6.54 (d, 1H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.62 (dt, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.14 (m, 4H), 3.00 (dt, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.76 (s, 3H), 2.30 (m, 2H), 2.23 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.41 (t, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.96 (s, 6H)。

實例507

2-{[(4-{[2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺

藉由在實例428E中用實例506A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.86 (t, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.96-3.85 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 3.64 (dt, 1H), 3.53 (m, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.21 (q, 2H), 3.03 (m, 5H), 2.92 (dd, 1H), 2.90 (d, 1H), 2.76 (s, 5H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.38 (t, 2H), 1.06 (t, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例508

N-({5-氯-6-[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例508A

1-乙基-4-(羥甲基)環己醇

在0℃下用1 M溴化乙基鎂之四氫呋喃溶液(28.6 mL)處理含4-(羥甲基)環己酮(1.22 g)之四氫呋喃(20 mL)。經4小時使反應物升溫至室溫且用甲醇(2 mL)及水(2 mL)淬滅。濃縮所得混合物且將殘餘物懸浮於乙酸乙酯中。濾出沈澱且

濃縮濾液，且藉由急驟層析，用0%-100%乙酸乙酯/己烷溶離來純化，得到標題化合物。

實例508B

5-氯-6-((反-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由如實例493B所述，用實例508A替換實例493A來製備標題化合物。

實例508C

5-氯-6-((順-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由如實例493B所述，用實例508A替換實例493A來製備標題化合物。

實例508D

N-({5-氯-6-[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例400E及實例508B替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.47 (d, 2H), 7.14-7.21 (m, 4H), 6.89 (dd, 1H), 6.63 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.34 (d, 2H), 4.11 (s, 1H), 3.24-3.33 (m, 4H), 3.02 (d, 2H), 2.46 (s, 4H), 2.28 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.77-1.96 (m, 3H), 1.61-1.76 (m, 3H), 1.48-1.60 (m, 4H), 1.21-1.47 (m, 5H), 1.04 (s, 6H), 0.91 (t, 3H)。

實例509

N-({5-氯-6-[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例400E及實例508C替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.03-7.11 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.12-6.15 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.11-3.24 (m, 4H), 2.88 (s, 2H), 2.24-2.41 (m, 3H), 2.18 (s, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.71 (s, 1H), 1.55 (d, 5H), 1.18-1.49 (m, 9H), 0.94 (s, 6H), 0.83 (t, 3H)。

實例510

5-氯-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例510A

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-5-氯-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

在室溫下攪拌實例400D(0.5 g)及1-氯吡咯啶-2,5-二酮(0.126 g)於乙腈(10 mL)中之混合物4小時。移除溶劑，且藉由矽膠急驟管柱層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例510B

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-5-氯-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例435C替代實例1D來製備標題化合物。

實例510C

5-氯-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例404A替代實例1F且用實例510B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.22 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.19-7.26 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.60 (d, 2H), 3.88-3.93 (m, 2H), 3.70-3.73 (m, 2H), 3.15 (br s, 4H), 2.86 (br s, 2H), 2.30 (bs, 2H), 2.13 (s, 2H), 1.94-2.05 (m, 4H), 1.55 (t, 2H), 1.06 (s, 6H)。

實例511

5-氯-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例409D替代實例1F且用實例510B替代實例26C來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.62 (m, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.06-7.11 (m, 5H), 6.69 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 3.67-3.77 (m, 4H), 3.50-3.55 (m, 2H), 2.89 (br s, 6H), 2.14 (bs, 2H), 1.97 (s, 2H), 1.76-1.82 (m, 4H), 1.39 (t, 2H), 0.92 (s,

6H)。

實例512

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例512A

將1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-酮(6.25 g)之二甲亞碸(40 mL)溶液逐滴添加至三甲基氧化銃碘(8.8 g)及第三丁醇鉀(4.5 g)於二甲亞碸(50 mL)中之溶液中。在室溫下攪拌混合物隔夜。接著將混合物傾倒於冰-水上，且用乙醚(3×200 mL)萃取。用水及鹽水洗滌經合併之有機萃取物，經Na_2SO_4乾燥。過濾且蒸發溶劑得到粗產物。

實例512B

(8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)甲醇

在0℃下將吡啶氫氟酸鹽(4 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液逐滴添加至含實例512A(1.7 g)於二氯甲烷(20 mL)中之溶液之聚乙烯瓶中。在室溫下攪拌混合物隔夜。TLC展示反應完成。將混合物小心傾倒於冰水與Na_2CO_3之混合物上，用乙酸乙酯(2×300 mL)萃取。用水及鹽水洗滌之後，經Na_2SO_4乾燥有機層。過濾且蒸發溶劑得到粗產物。

實例512C

5-氯-6-((8-氟-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在室溫下向實例512B(500 mg)於N,N-二甲基甲醯胺(5

mL)中之溶液中添加NaH(65%礦物油分散液，252 mg)。攪拌混合物30分鐘，接著添加5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺(0.6 g)。在室溫下攪拌混合物隔夜。將混合物傾倒於NH_4Cl水溶液上且用乙酸乙酯(3×100 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且蒸發溶劑之後，將殘餘物裝載於矽膠筒上且用30%乙酸乙酯/己烷溶離，得到純產物。

實例512D

5-氯-6-((1-氟-4-側氧基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例512C(1.6 g)及對甲苯磺酸吡錠(1.2 g)於丙酮(10 mL)中之溶液中添加水(2 mL)，且於CEM Discover微波反應器中在100℃下攪拌混合物10分鐘。用二氯甲烷(300 mL)稀釋混合物且用$NaHCO_3$水溶液、水及鹽水洗滌，且經Na_2SO_4乾燥。過濾且蒸發溶劑得到粗產物。

實例512E

5-氯-6-((順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在0℃下向實例512D(1.2 g)於四氫呋喃(30 mL)中之溶液中逐滴添加溴化甲基鎂(5 mL，3.0 M乙醚溶液)之溶液。添加之後，反應混合物凝固。再添加四氫呋喃(10 mL)至混合物中且持續攪拌1小時。將混合物傾倒於NH_4Cl水溶液上且用乙酸乙酯(3×300 mL)萃取。用水、鹽水洗滌經合併之有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾混合物且蒸發溶劑，且將粗殘餘物溶解於二甲亞碸/甲醇(20 mL，1:1)中且裝載於

HPLC(Gilson, C18(100A) 250×121.2 mm(10微米)，條件：40分鐘內20%乙腈至45%乙腈)上以分離兩種異構體，其中實例512E為順式異構體。

實例512F

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例493D中用實例512E替代實例493C來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (m, 5H), 6.77 (dd, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.49 (d, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.16 (m, 5H), 2.88 (m, 2H), 2.26 (m, 4H), 1.95 (m, 4H), 1.68 (m, 4H), 1.43 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例513

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例513A

5-氯-6-((反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

此化合物亦作為實例512E之產物分離出。

實例513B

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-

3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例513A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.06 (m, 5H), 6.78 (dd, 1H), 6.51 (d, 1H), 6.13 (dd, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.85 (m, 6H), 1.48 (m, 7H), 1.15 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例514

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

實例514A

4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

用60%氫化鈉(0.622 g)處理含1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-醇(2.0 g)之四氫呋喃(30 mL)。10分鐘之後，添加第三丁基氯二甲基矽烷(2.454 g)。攪拌溶液16小時。移除溶劑，且藉由矽膠急驟管柱層析，使用10%-50%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例514B

4-(第三丁基二甲基矽烷基氧基)-1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑

用60%氫化鈉(0.253 g)處理含實例514A(1.5 g)之四氫呋

喃(30 mL)。10分鐘之後，添加(2-(氯甲氧基)乙基)三甲基矽烷(1.1 g)。攪拌溶液2小時。使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析，使用5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來純化殘餘物，得到所需產物。

實例514C

1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-醇

攪拌實例514B(1.32 g)及1.0 N氟化四丁基銨(10.4 mL)於四氫呋喃(15 mL)中之混合物2小時。移除溶劑，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析，使用10%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例514D

4-氟-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例20A中用實例514C替代1H-吲唑-5-醇且用2,4-二氟苯甲酸甲酯替代2,4-二氟苯甲酸乙酯來製備標題化合物。

實例514E

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并

[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例20D中用實例514D替代實例20A來製備標題化合物。

實例514F

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例1E中用實例514E替代實例1D來製備標題化合物。

實例514G

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E且用實例409D替代實例1F來製備標題化合物。

實例514H

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例498E中用實例514G替代實例498D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.58 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.41

(d, 1H), 3.70-3.80 (m, 3H), 3.52-3.58 (m, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.81 (br s, 6H), 2.17-2.32 (m, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.78-1.87 (m, 4H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例515

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例515A

N-(5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E且用實例404A替代實例1F來製備標題化合物。

實例515B

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例498E中用實例515A替代實例498D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.06-7.10 (m, 3H), 6.79 (dd, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.48 (d, 2H), 3.77-3.81 (m, 3H), 3.59-3.64 (m, 3H), 3.23 (br s, 4H), 2.19 (s, 2H), 1.87-1.99 (m, 6H), 1.42 (t, 2H), 0.94 (s,

6H)。

實例516

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例498A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.27 (d, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.40 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.69 (m, 2H), 5.73 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.96-287 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 3H), 2.58 (m, 1H), 2.32-2.23 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例517

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例517A

4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-甲酸乙酯

向4-氟哌啶-1,4-二甲酸1-第三丁酯4-乙酯(1.0 g)中添加HCl(4.0 M二噁烷溶液，4.5 mL)。1小時之後，濃縮反應物且高真空乾燥。將所得固體溶解於二氯甲烷(5 mL)中且用三乙醯氧基硼氫化鈉(1.2 g)及氧雜環丁烷-3-酮(0.26 g)處理且攪拌隔夜。用飽和$NaHCO_3$水溶液(20 mL)淬滅反應物

且萃取至二氯甲烷(2×25 mL)中。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。用經40分鐘0.5%至3.75%甲醇/二氯甲烷之梯度(流速=30毫升/分鐘)溶離進行矽膠層析(Reveleris 80 g)，得到標題化合物。

實例517B

(4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲醇

在0℃下向實例517A(0.59 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.8 mL)。自冰浴移除反應物，且使其升溫至室溫。藉由依序逐滴添加0.6 mL水及0.2 mL 2 N NaOH水溶液淬滅反應物。經由矽藻土過濾反應物，用乙酸乙酯(50 mL)沖洗且濃縮。用經30分鐘0.75%至7.5%甲醇/二氯甲烷之梯度(流速=40毫升/分鐘)溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)得到標題化合物。

實例517C

3-氯-N,N-雙(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-氟苯磺醯胺

向雙(2,4-二甲氧基苯甲基)胺(12 g)及3-氯-4-氟苯-1-磺醯氯(8.66 g)於二氯甲烷(120 mL)中之溶液中添加N,N-二異丙基乙胺(13.5 mL)及催化量之4-二甲胺基吡啶。在室溫下攪拌混合物隔夜。用乙酸乙酯(600 mL)稀釋混合物且用5%氯化氫水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥之後，過濾混合物且真空濃縮濾液得到粗產物，將粗產物裝載於400 g矽膠管柱上且用30%乙酸乙酯/己烷溶離得到標題化合物。

實例517D

3-氯-N,N-雙(2,4-二甲氧基苯甲基)-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向實例517B(0.100 g)於四氫呋喃(3 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.042 g)。攪拌15分鐘之後，整份添加實例517C(0.270 g)且在室溫下攪拌反應物16小時，接著加熱至50℃，維持2小時。冷卻反應物且用水(20 mL)淬滅且萃取至二氯甲烷(2×30 mL)中。合併有機層，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將所得油狀物裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上且使用經30分鐘0.5%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度(流速=40毫升/分鐘)溶離，得到標題化合物。

實例517E

3-氯-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向實例517D(0.258 g)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中逐滴添加三氟乙酸(2 mL)。攪拌反應物1小時，接著藉由添加飽和$NaHCO_3$溶液(20 mL)淬滅。用二氯甲烷(2×50 mL)萃取反應物，濃縮二氯甲烷層，添加乙酸乙酯(20 mL)且過濾所得固體。將有機層稀釋至50 mL，用鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用二氯甲烷處理所得油狀物且濃縮，且用乙酸乙酯濕磨固體且過濾，得到標題化合物。

實例517F

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例517E替代實例1F來製備標題化合物。

實例517G

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例497C中用實例517F替代實例497B來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.14 (d, 1H), 11.61-11.29 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.61-7.56 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.31 (m, 2H), 7.21-7.09 (m, 3H), 7.08-7.01 (m, 2H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.23 (dd, 1H), 4.55 (t, 2H), 4.45 (t, 2H), 4.24 (d, 2H), 3.55-3.41 (m, 1H), 3.16 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.69-2.54 (m, 2H), 2.38-1.67 (m, 14H), 1.40 (s, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例518

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例518A

5-氯-6-((順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

向實例512D(336 mg)於四氫呋喃(10 mL)中之溶液中添加$NaBH_4$(75 mg)。在室溫下將混合物攪拌45分鐘。用乙酸乙酯(300 mL)稀釋混合物且用2 N NaOH水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥之後，過濾混合物且蒸發溶劑，得到粗產物。

實例518B

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例493D中用實例518A替代實例493C來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.94 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.04 (m, 5H), 6.71 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.09 (m, 1H), 4.61 (d, 1H), 4.38 (d, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.17 (d, 1H), 3.06 (m, 4H), 2.74 (m, 2H), 2.24 (m, 5H), 1.99 (m, 5H), 1.56 (m, 7H), 0.92 (m, 6H)。

實例519

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例519A

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E且用實例306D替代實例1F來製備標題化合物。

實例519B

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌

喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例498E中用實例519A替代實例498D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.04 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.35-7.38 (m, 3H), 7.18-7.19 (m, 1H), 7.05-7.09 (m, 3H), 6.78 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.34 (d, 2H), 3.78-3.82 (m, 2H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.23 (br s, 4H), 2.83 (br s, 2H), 2.18-2.30 (m, 6H), 1.82-1.98 (m, 6H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例520

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例520A

(1R,4S)-螺[雙環[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-5-甲酸甲酯

於高壓釜中在100℃下於乙腈(12 mL)中加熱1,4-二氧雜螺[4.4]壬-6-烯(5 g)、丙烯酸甲酯(10.24 g)及氫醌(0.13 g)之混合物3天。冷卻之後，移除溶劑，且藉由矽膠急驟層析，用4:1己烷/乙酸乙酯溶離來純化殘餘物，得到呈兩種5-異構體之混合物之標題化合物。

實例520B

(1R,4S)-螺[雙環[2.2.1]庚烷-2,2'-[1,3]二氧雜環戊烷]-5-基甲醇

使含實例520A(1.0 g)之四氫呋喃冷卻至0℃。向此溶液中逐滴添加1.0 N氫化鋰鋁(2.8 mL)。攪拌反應混合物2小時。依序添加水(0.4 mL)及2 N NaOH水溶液(0.2 mL)。濾出固體，且濃縮濾液。添加甲苯，接著蒸餾以移除痕量之水。標題化合物未經進一步純化即用於下一反應。

實例520C

5-氯-6-(((1S,2R,4R)-5-側氧基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例520B替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。藉由逆相製備型HPLC分離兩種異構體。收集所需溶離份，且在低真空下在60℃下移除溶劑。在此過程中，形成大量固體。接著使其分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮，得到所需酮。

實例520D

5-氯-6-(((1S,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

在0℃下用3.0 M溴化甲基鎂(5.3 mL)處理含實例520C(0.44 g)之四氫呋喃(15 mL)。攪拌混合物16小時。接著使反應混合物分配於乙酸乙酯與0.05 N氯化氫水溶液(20 mL)之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析，使用10%-50%乙酸乙酯/己烷

作為溶離劑來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例520E

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例400E替代實例1E且用實例520D替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.04-7.11 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.41-4.46 (m, 2H), 4.35 (s, 1H), 3.20 (br s, 4H), 2.93 (br s, 2H), 2.31-2.37 (m, 4H), 2.17-2.02 (m, 4H), 1.98-1.99 (m, 2H), 1.89 (d, 1H), 1.68-1.71 (m, 1H), 1.56 (d, 1H), 1.31-1.48 (m, 7H), 1.20 (s, 6H), 0.94 (s, 6H)。

實例521

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例521A

5,5-二氟-2-側氧基環己烷甲酸乙酯

向4,4-二氟庚二酸二乙酯(4.3 g)於甲苯(50 mL)中之溶液中添加2-甲基丙-2-醇鉀(2.87 g)且在室溫下攪拌反應物隔夜。用1 N氯化氫水溶液(100 mL)淬滅反應物且用乙醚(150

mL)萃取。用鹽水(50 mL)洗滌乙醚層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用1%至5%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)，得到標題化合物。

實例521B

5,5-二氟-2-(三氟甲磺醯氧基)環己-1-烯甲酸乙酯

在0℃下向實例521A(2.37 g)於二氯甲烷(40 mL)中之溶液中依序添加N,N-二異丙基乙胺(5.02 mL)及三氟甲烷磺酸酐(2.33 mL)，且使反應物緩慢升溫至室溫。攪拌隔夜之後，依序用10 mL水及1 N氯化氫水溶液(100 mL)淬滅反應物。用二氯甲烷(3×75 mL)萃取反應物，用鹽水(50 mL)洗滌經合併之有機層且濃縮。用1%至25%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)，得到標題化合物。

實例521C

2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯甲酸乙酯

用氮氣使實例521B(3.47 g)、4-氯苯基硼酸(1.925 g)及氟化銫(3.43 g)於30 mL二甲氧基乙烷及15 mL乙醇中之溶液脫氣5分鐘。添加肆(三苯膦)鈀(0)(0.237 g)且加熱反應物至70℃。用乙醚(200 mL)稀釋反應物且用1 N氯化氫水溶液(100 mL)、鹽水(100 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用經40分鐘1%至8%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 40 g)，得到標題化合物。

實例521D

(2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲醇

在0℃下向實例521C(1.84 g)於乙醚(25 mL)中之溶液中添加氫化鋰鋁(1.0 M，4.28 mL)。用逐滴添加水淬滅反應物，接著添加1 N氯化氫水溶液(50 mL)且用乙醚(100 mL)稀釋反應物。分離有機層，用鹽水(50 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮，得到標題化合物。

實例521E

2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯甲醛

向實例521D(1.38 g)於二氯甲烷(25 mL)中之溶液中添加戴斯-馬丁高碘烷(2.489 g)且在室溫下攪拌反應物1小時。用1 N NaOH水溶液(75 mL)淬滅反應物且將產物萃取至二氯甲烷(2×100 mL)中。用鹽水(75 mL)洗滌經合併之有機相，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用經40分鐘1%至10%乙酸乙酯/己烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveris 80 g)，得到標題化合物。

實例521F

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向實例521E(1.05 g)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中依序添加實例400C(1.31 g)及三乙醯氧基硼氫化鈉(1.18 g)，且在室溫下攪拌反應物隔夜。用飽和$NaHCO_3$(50 mL)淬滅反應物且用二氯甲烷(2×100 mL)萃取。經硫酸鎂乾燥經合併之有機層，過濾且濃縮。用經40分鐘0.5%至5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 80 g)，得到標題化合物。

實例521G

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

向實例521F(1.81 g)及三乙胺(0.85 mL)於二氯甲烷(10 mL)中之溶液中添加三苯甲基氯(1.06 g)且在室溫下攪拌反應物。攪拌16小時之後，將反應物裝載於矽膠(Reveleris 80 g)上且使用經40分鐘0.1%至1.5%甲醇/二氯甲烷之梯度(流速=40毫升/分鐘)溶離得到標題化合物。

實例521H

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

向實例521G(2.51 g)於四氫呋喃(30 mL)及甲醇(10 mL)中之溶液中添加氫氧化鋰(1.0 M，10 mL)且將溶液加熱至60℃。4小時之後，冷卻反應物，用二氯甲烷(150 mL)稀釋且用1 N氯化氫水溶液(10 mL)及水(30 mL)淬滅。用鹽水(50 mL)洗滌有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。用經40分鐘0.25%至2.5%甲醇/二氯甲烷之梯度溶離進行矽膠層析(Reveleris 120 g)，得到標題化合物。

實例521I

N-(5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例521H替代實例1E且用實例404A替代實例1F來製備標題化合物。

實例521J

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(5-氯-6-((4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

向實例521I(0.24 g)於二氯甲烷(1 mL)中之溶液中添加三氟乙酸(0.5 mL)。攪拌1小時之後，濃縮反應物，溶解於二氯甲烷(5 mL)中且用飽和$NaHCO_3$(5 mL)淬滅。用水(10 mL)及飽和$NaHCO_3$(15 mL)稀釋反應物且將產物萃取至二氯甲烷(2×25 mL)中。用鹽水(25 mL)洗滌經合併之有機層，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。將殘餘物裝載於矽膠(Reveleris 40 g)上且使用經30分鐘0.5%至3%甲醇/二氯甲烷之梯度(流速=40毫升/分鐘)溶離。收集產物，濃縮，溶解於乙腈中且濃縮，且於真空烘箱中在75℃下乾燥隔夜，得到標題化合物。^1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 12.24-11.44 (m, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (d, 4H), 6.81 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.16 (dd, 1H), 4.52 (d, 2H), 3.79 (dt, 2H), 3.70-3.51 (m, 2H), 3.20 (s, 4H), 2.76 (dd, 4H), 2.49 (m, 8H), 2.02-1.71 (m, 4H)。

實例522

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例522A

5-氯-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例387A替代實例329A且用實例517B替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例522B

N-(5-氯-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例521H替代實例1E且用實例522A替代實例1F來製備標題化合物。

實例522C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(5-氯-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例522B替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.13 (d, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.15 (dd, 1H), 4.53 (d, 6H), 3.60 (s, 1H), 3.18 (s, 4H), 2.74 (dd, 8H), 2.41-1.70 (m, 12H)。

實例523

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-

哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例523A

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E來製備標題化合物。

實例523B

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例498E中用實例523A替代實例498D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.51 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.57-7.59 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 3H), 6.90 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 3.87 (dd, 2H), 3.143 (br s, 4H), 2.78 (br s, 2H), 2.17-2.23 (m, 6H), 1.88-1.97 (m, 3H), 1.63-1.66 (m, 2H), 1.40 (t, 2H), 1.23-1.32 (m, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例524

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺

實例524A

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例521H替代實例1E來製備標題化合物。

實例524B

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-硝基-4-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)苯磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例524A替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (d, 1H), 11.63 (s, 1H), 8.57 (t, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.39 (d, 2H), 7.11 (dd, 4H), 7.00 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.20 (dd, 1H), 3.86 (dd, 2H), 3.29 (d, 4H), 3.16 (s, 4H), 2.83-2.60 (m, 4H), 2.49 (s, 2H), 2.34-2.01 (m, 6H), 1.89 (dd, 1H), 1.63 (d, 2H), 1.27 (qd, 2H)。

實例525

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例525A

(4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

在-78℃下向(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.7 g)於四氫呋喃(40 mL)中之強烈攪拌之溶液中逐滴添加

1.6 M甲基鋰之乙醚溶液(14.02 mL)。添加完成之後，在-78℃下攪拌混合物1.2小時且傾入冷NH_4Cl水溶液中。用二氯甲烷(3×100 mL)萃取所得混合物，且經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且裝載於Analogix純化系統上，且用0%-50%乙酸乙酯/二氯甲烷溶離，得到標題化合物。

實例525B

4-(胺基甲基)-1-甲基環己醇

在0℃下用三氟乙酸(2.1 mL)及幾滴水處理含實例525A(1.3 g)之二氯甲烷(5 mL)1小時。濃縮反應混合物且殘餘物直接用於下一步驟。

實例525C

4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺處理含實例525B(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.1 g)之四氫呋喃(15 mL)隔夜。濃縮反應混合物且藉由逆相層析，用30%-50%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例525D

4-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

用三乙胺處理含實例525B(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.1 g)之四氫呋喃(15 mL)隔夜。濃縮反應混合物且藉由逆相層析，用30%-50%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例525E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例400E及實例525C替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 8.53 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.02-7.11 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 4.25 (s, 1H), 3.26-3.31 (m, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.80 (s, 2H), 2.21 (d, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.60-1.75 (m, 3H), 1.56 (d, 2H), 1.30-1.43 (m, 4H), 1.08-1.19 (m, 5H), 0.93 (s, 6H)。

實例526

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例177所述，分別用實例400E及實例525D替換實例26C及實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (d, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.56 (t, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50-7.55 (m, 2H), 7.33-7.38 (m, 2H), 7.04-7.13 (m, 4H), 6.95 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.17 (d, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.26 (t, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.79 (s, 2H), 2.20 (d, 6H), 1.97 (s, 2H), 1.46-1.61 (m, 5H), 1.35-1.45 (m, 4H), 1.19-1.30 (m, 2H), 1.09

(s, 3H), 0.93 (s, 6H)。

實例527

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例527A

(S)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E且用實例529A替代實例1F來製備標題化合物。

實例527B

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例498E中用實例527A替代實例498D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 2H), 7.34-7.38 (m, 3H), 7.04-7.10 (m, 3H), 6.92 (d, 1H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.38 (d, 1H), 3.84 (d, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.41-3.54 (m, 6H), 3.17 (m, 4H), 2.74-2.94 (m, 6H), 2.15-2.36 (m, 10H), 1.97 (s, 2H), 1.69 (t, 2H), 1.40 (t, 2H), 0.94 (s, 6H), 0.35-0.44 (m, 4H)。

實例528

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例528A

N-(5-氯-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例522A替代實例1F且用實例498C替代實例1E來製備標題化合物。

實例528B

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例528A替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.08 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.07 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.53 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.57 (t, 2H), 4.52 (s, 1H), 4.47 (m, 3H), 3.55 (m, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.94 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.38 (m, 3H), 2.18 (m, 4H), 1.97 (m, 5H), 1.80 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例529

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例529A

(S)-4-((4-環丙基嗎啉-2-基)甲胺基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例432A中用實例438B替代實例415B來製備標題化合物。

實例529B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例529A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.58 (bs, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.16 (dd, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.52 (d, 1H), 3.90-3.81 (m, 2H), 3.57 (dt, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.15 (m, 4H), 2.93 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.31 (dt, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.21 (m, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H), 0.40 (m, 4H)。

實例530

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基

嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例529A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.90 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.37 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.92-3.85 (m, 2H), 3.59 (dt, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.95 (d, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.69 (d, 1H), 2.36 (dt, 1H), 2.20-2.20 (m, 3H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.59 (m, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.41 (m, 4H)。

實例531

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例531A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

向4-側氧基環己烷甲酸乙酯(31.8 g)於甲苯(100 mL)中之溶液中添加乙二醇(36.5 mL)及單水合對甲苯磺酸(0.426 g)。在環境溫度下快速攪拌雙相混合物72小時。用水(900 mL)稀釋反應物且用乙醚(900 mL)萃取。用飽和碳酸氫鈉溶液及鹽水洗滌有機層，接著經無水硫酸鈉乾燥。過濾之後，藉由高真空濃縮濾液獲得標題化合物。

實例531B

1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基甲醇

向氫化鋰鋁(8.19 g)於四氫呋喃(400 mL)中之懸浮液中緩慢逐滴添加實例531A(37.8 g)於四氫呋喃(75 mL)中之溶液。接著在回流下加熱混合物2小時。於冰浴中冷卻反應混合物且用水(8 mL)極緩慢淬滅。接著依序添加4 N氫氧化鈉水溶液(8 mL)、乙醚(200 mL)、水(24 mL)、乙醚(500 mL)及無水硫酸鈉(250 g)。快速攪拌所得混合物2小時接著過濾。藉由濃縮濾液來分離標題化合物。

實例531C

8-(苯甲氧基甲基)-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

向氫化鈉(60%油分散液)(8.86 g)於四氫呋喃(170 mL)中之懸浮液中添加實例531B(30.52 g)於四氫呋喃(100 mL)中之溶液。攪拌此混合物30分鐘且添加苯甲基溴(24 mL)。攪拌72小時之後，用飽和氯化銨水溶液(400 mL)淬滅反應物且用乙醚(500 mL)稀釋。分離各層且用乙醚(2×150 mL)萃取水層。經硫酸鈉乾燥經合併之有機相，過濾且濃縮。用0%、10%、15%、75%乙酸乙酯/己烷之階段梯度溶離來對粗產物進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例531D

4-(苯甲氧基甲基)環己酮

向實例531C(43.02 g)於二噁烷(500 mL)中之溶液中添加水(125 mL)及2 M鹽酸(90 mL)。在85℃下加熱混合物18小時。冷卻之後，用鹽水(1500 mL)、飽和碳酸氫鈉溶液(300 mL)及乙醚(1000 mL)稀釋反應混合物。經硫酸鈉乾燥有機層，過濾且濃縮。用5%、15%、25%、50%乙酸乙酯/己烷

之階段梯度溶離來對粗產物進行矽膠純化，得到標題化合物。

實例531E

反-4-(苯甲氧基甲基)-1-甲基環己醇

向含2,6-二-第三丁基-4-甲基苯酚(83.4 g)之甲苯(1100 mL)中添加2.0 M(己烷溶液)$(CH_3)_3Al$(95 mL)，略加小心以控制甲烷放出及小幅放熱。在環境溫度下在N_2下攪拌反應混合物75分鐘接著冷卻至-77℃。逐滴添加實例531D(14 g)於甲苯(15 mL)中之溶液，保持溫度低於-74℃。接著逐滴添加甲基鋰(1.6 M乙醚溶液)(120 mL)，保持溫度低於-65℃。在-77℃下在N_2下攪拌所得混合物2小時。接著將反應混合物傾入1 N氯化氫水溶液(1600 mL)中，用甲苯沖洗燒瓶。用鹽水洗滌有機層且用乙醚萃取經合併之水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且濃縮。在650 g球形矽膠上，依序使用2.5 L 80/20己烷/乙酸乙酯，3.0 L 75/25己烷/乙酸乙酯及4.0 L 70/30己烷/乙酸乙酯作為溶離劑對濃縮物進行層析，得到標題化合物。

實例531F

反-4-(羥甲基)-1-甲基環己醇

將實例531E(12.6 g)及乙醇(120 mL)添加至含濕潤20% $Pd(OH)_2/C$(1.26 g)之500 mL SS耐壓瓶中。在環境溫度下在30 psi氫氣下攪拌反應混合物。在5分鐘時中止氫氣攝入。經由耐綸膜用乙醇沖洗來過濾混合物。濃縮濾液接著與甲苯(100 mL)共沸以移除任何剩餘乙醇。高真空乾燥濃縮物

40分鐘，得到標題化合物。

實例531G

5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例279A中用實例387A替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺且用實例531F替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例531H

N-(5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例521H替代實例1E且用實例531G替代實例1F來製備標題化合物。

實例531I

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例531H替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 12.05-11.55 (m, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.92-7.78 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.47-7.33 (m, 2H), 7.19-6.98 (m, 4H), 6.82 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.16 (dd, 1H), 4.25 (d, 3H), 3.20 (s, 4H), 2.72 (s, 4H), 2.48-2.40 (m, 2H), 2.41-2.03 (m, 6H), 1.76 (s, 3H), 1.54 (s, 2H), 1.38 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.11 (s, 3H)。

實例532

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例532A

4-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

用60%氫化鈉(1.6 g)處理含實例493A(732 mg)及4-氟-3-硝基苯磺醯胺(1.2 g)之四氫呋喃(40 mL)3天。用水淬滅反應物。用稀氯化氫水溶液中和所得混合物，且用乙酸乙酯萃取。經Na_2SO_4乾燥有機層，過濾且濃縮。藉由逆相層析，用30%-50%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例532B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例532A替代實例1F且用實例498C替代實例1E來製備標題化合物。

實例532C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例532B替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.09 (s,

1H), 8.10 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.17 (dd, 1H), 4.02 (d, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 1.98 (m, 3H), 1.69 (m, 2H), 1.55 (m, 4H), 1.41 (m, 5H), 1.29 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (m, 6H)。

實例533

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例533A

4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例329B中用實例531F替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用4-氟-3-硝基苯磺醯胺替代實例329A來製備標題化合物。

實例533B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-3-硝基苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例533A替代實例1F且用實例498C替代實例1E來製備標題化合物。

實例533C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯

基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例533B替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 8.11 (m, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.06 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.18 (d, 1H), 4.27 (s, 1H), 4.06 (d, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.81 (m, 2H), 2.20 (m, 4H), 1.98 (m, 2H), 1.74 (m, 3H), 1.57 (m, 2H), 1.40 (m, 4H), 1.24 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例534

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例534A

3-氰基-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯胺

向實例517B(0.185 g)於四氫呋喃(5 mL)中之溶液中添加氫化鈉(0.090 g)。30分鐘之後，整份添加3-氰基-4-氟苯磺醯胺(0.178 g)。在室溫下攪拌反應物2小時。用1 N氯化氫水溶液(4 mL)淬滅反應物，用二氯甲烷(30 mL)及飽和$NaHCO_3$水溶液(25 mL)稀釋。經硫酸鎂乾燥有機層，過濾且濃縮。用二氯甲烷濕磨所得固體物質且過濾，得到標題化合物。

實例534B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-4-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例521H替代實例1E且用實例534A替代實例1F來製備標題化合物。

實例534C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例534B替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.11 (s, 1H), 11.64-11.28 (m, 1H), 7.95-7.75 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.44-7.26 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.09 (ddd, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.18 (dd, 1H), 4.51 (dt, 4H), 4.33 (d, 2H), 3.50 (s, 1H), 3.18 (s, 8H), 2.49-1.68 (m, 14H), 1.42 (d, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例535

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例535A

1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8,8-二甲酸二乙酯

將二異丙基胺(16 mL)及四氫呋喃(311 mL)饋入500 mL

圓底燒瓶中。在N_2下使溶液冷卻至-78℃，且添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，44.8 mL)。在-78℃下攪拌反應物30分鐘，且添加呈四氫呋喃溶液(約10 mL)形式之1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(20 g)。在-78℃下攪拌溶液1小時且添加純氯甲酸乙酯(9 mL)。在-78℃下攪拌10分鐘之後，經2小時使反應物升溫至室溫。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用乙醚稀釋。分離各層，用乙醚萃取水層且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相(regular phase)急驟管柱層析(Analogix，0%-65%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例535B

1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8,8-二基二甲醇

向1 L圓底燒瓶中添加實例535A(26.6 g)及四氫呋喃(310 mL)。使溶液冷卻至0℃且經由注射器添加氫化鋰鋁(2 M四氫呋喃溶液，62 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌隔夜。使混合物冷卻回至0℃，用4.7 mL水、4.7 mL 10% NaOH水溶液及14 mL水緩慢淬滅，且攪拌直至形成鹽，接著經由Supelco 90 mm矽膠布赫納漏斗(Buchner funnel)過濾混合物。藉由旋轉蒸發濃縮濾液且藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-80%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例535C

2,8,11-三氧雜二螺[3.2.4.2]十三烷

向1 L圓底燒瓶中添加含實例535B(13 g)之四氫呋喃(321 mL)。在N_2下使溶液冷卻至-78℃，且經由注射器逐滴添加

正丁基鋰(25.7 mL)。添加完成之後，攪拌反應物30分鐘且經由加料漏斗添加甲苯-2-磺醯氯(12.25 g)之四氫呋喃溶液。攪拌反應物隔夜，逐漸升溫至室溫。使反應物再冷卻至-78℃且添加正丁基鋰(25.7 mL)。使反應物升溫至室溫且攪拌3小時。用飽和NH_4Cl水溶液淬滅反應物且用乙醚稀釋。分離各層，用乙醚萃取水層且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-20%丙酮/己烷)來純化殘餘物。

實例535D

2-氧雜螺[3.5]壬-7-酮

向500 mL圓底燒瓶中添加含實例535C(11 g)之80%乙酸(200 mL)。加熱反應物至65℃且攪拌約4小時。藉由旋轉蒸發移除大部分乙酸及水且藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-65%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例535E

7-亞甲基-2-氧雜螺[3.5]壬烷

向250 mL圓底燒瓶中添加含碘化甲基三苯基鏻(4.33 g)之四氫呋喃(35.7 mL)。使懸浮液冷卻至-15℃。逐滴添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，4.28 mL)。在-15℃下攪拌混合物40分鐘且添加呈四氫呋喃溶液(約5 mL)形式之實例535D(1 g)。在-15℃下攪拌混合物約15分鐘且升溫至室溫。1.5小時之後，反應完成且用飽和NH_4Cl水溶液淬滅且用乙醚稀釋。分離各層且用乙醚萃取水層(兩次)。用鹽水洗滌經合併之有機層，乾燥(Na_2SO_4)，過濾且藉由旋轉蒸

發濃縮。藉由正相層析(Analogix，0%-50%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例535F

2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲醇

向25 mL圓底燒瓶中添加實例535E(568 mg)及四氫呋喃(4.11 mL)。添加9-硼雙環[3.3.1]壬烷(0.5 M四氫呋喃溶液，24.7 mL)且在室溫下攪拌反應物2小時。依序添加乙醇(11 mL)及NaOH水溶液(5 M，4.11 mL)，接著添加30%過氧化氫(2.1 mL)。在50℃下加熱反應物2小時。藉由旋轉蒸發移除大部分乙醇及四氫呋喃且用水及乙酸乙酯稀釋殘餘物。用乙酸乙酯萃取水層(三次)，且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-70%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例535G

4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)-3-硝基苯磺醯胺

藉由在實例279A中用實例535F替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備。

實例535H

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

在4 mL小瓶中添加含實例498C(171 mg)及實例535G(75 mg)之二氯甲烷(1052 μL)，得到無色溶液。添加1-乙基-3-[3-(二甲胺基)丙基]-碳化二亞胺鹽酸鹽(64.5 mg)及4-二甲

胺基吡啶(77 mg)且在室溫下攪拌該溶液隔夜。將反應物直接裝載於矽膠上且藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-100%己烷/乙酸乙酯)進行層析。合併溶離份，濃縮，用50%三氟乙酸之二氯甲烷溶液(2 mL)處理且攪拌2小時。藉由氮氣流移除揮發物，將殘餘物溶解於二氯甲烷中，直接裝載於矽膠上且藉由急驟管柱層析(Analogix，0.4%-4%二氯甲烷/甲醇)來純化。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H) 8.11 (d, 1H) 7.76-7.84 (m, 2H) 7.55 (d, 1H) 7.36 (d, 2H) 7.27 (d, 1H) 7.02-7.15 (m, 4H) 6.79 (dd, 1H) 6.52 (d, 1H) 6.18 (dd, 1H) 4.30 (s, 2H) 4.21 (s, 2H) 4.00 (d , 2H) 3.11-3.26 (m, 4H) 2.85 (s, 3H) 2.70-2.75 (m, 1H) 2.22-2.46 (m, 3H) 2.13-2.22 (m, 3H) 2.07 (d, 2H) 1.98 (s, 2H) 1.66-1.77 (m, 3H) 1.36-1.50 (m, 4H) 0.98-1.16 (m, 2H) 0.94 (s, 6H)。

實例536

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例536A

5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯

向50 mL耐壓瓶中置放咪唑并[1,2-a]吡啶-6-甲酸甲酯(0.26 g)、乙酸(10 mL)及濕潤5%鈀/碳(0.052 g)。在30 psi及50℃下攪拌反應混合物16小時。濾出固體，且濃縮濾液。將殘餘物溶解於乙酸乙酯中。接著用飽和碳酸氫鈉、

鹽水洗滌，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例536B

(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲醇

藉由在實例339B中用實例536A替代實例339A來製備標題化合物。

實例536C

5-氯-6-((5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例536B替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例536D

N-(5-氯-6-((5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例435D替代實例1E且用實例536C替代實例1F來製備標題化合物。

實例536E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例435F中用實例536D替代實例435E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 12.97 (s,

1H), 8.20 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.03-7.07 (m, 4H), 6.72 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.09 (dd, 1H), 4.35-4.48 (m, 2H), 4.24-4.28 (m, 1H), 3.84-3.90 (m, 1H), 3.06 (br s, 4H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.09-2.23 (m, 8H), 1.97 (s, 2H), 1.76 (m, 1H), 1.40 (t, 2H), 0.93 (s, 6H)。

實例537

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例493B替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.17 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.57-8.58 (s, 1H), 7.98 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.16 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.70 (m, 2H), 5.94 (m, 3H), 4.30 (d, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.94-1.87 (m, 5H), 1.76 (m, 2H), 1.43-1.28 (m, 7H), 0.94 (m, 6H)。

實例538

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例538A

5-溴-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例517B替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例538B

5-氰基-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例333A中用實例538A替代實例329B來製備標題化合物。

實例538C

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-氰基-6-((4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例538B替代實例1F來製備標題化合物。

實例538D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例538C替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.14-6.94 (m, 3H), 6.77 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.09 (dd, 1H), 4.53 (dt, 6H), 3.60 (s, 3H), 2.84 (dd, 8H), 2.46-1.71 (m, 12H), 1.44 (d, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例539

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例539A

8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯

向500 mL圓底燒瓶中添加含二異丙基胺(7.98 mL)之四氫呋喃(233 mL)。在N_2下使混合物冷卻至-78℃，且添加正丁基鋰(2.5 M己烷溶液，22.40 mL)。攪拌反應物30分鐘且添加1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷-8-甲酸乙酯(10 g)。攪拌反應物1.5小時，接著添加CH_3I(4.38 mL)。在攪拌下使反應物升溫至室溫隔夜。添加水且用乙酸乙酯萃取水層。乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相(normal phase)急驟管柱層析(Analogix，0%-50%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例539B

(8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸-8-基)甲醇

向500 mL圓底燒瓶中添加含氫化鋰鋁(1.772 g)之四氫呋喃(234 mL)。使混合物冷卻至0℃且經由加料漏斗添加實例539A(10.66 g)。在室溫下攪拌反應物隔夜，接著冷卻回至0℃。用1.8 mL水、1.8 mL NaOH水溶液(5 N)及5.6 mL水緩慢淬滅過量氫化鋰鋁。攪拌懸浮液直至鹽轉變為白色，接著經由矽膠塞過濾。藉由旋轉蒸發濃縮濾液且藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-75%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘

物。

實例539C

8-(甲氧基甲基)-8-甲基-1,4-二氧雜螺[4.5]癸烷

向250 mL圓底燒瓶中添加NaH(0.902 g)及四氫呋喃(37.6 mL)。在室溫下添加呈四氫呋喃溶液形式之實例539B(3.8 g)。攪拌懸浮液30分鐘接著添加CH_3I(0.611 mL)。在N_2下攪拌反應物隔夜，用鹽水小心淬滅且用水及乙醚稀釋。用乙醚萃取水層(兩次)，且乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-60%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例539D

4-(甲氧基甲基)-4-甲基環己酮

藉由在實例535D中用實例539C替代實例535C來製備標題化合物。

實例539E

2-氯-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯甲醛

向25 mL圓底燒瓶中添加N,N-二甲基甲醯胺(0.70 mL)及二氯甲烷(3.31 mL)。使溶液冷卻至0℃且在氮氣下逐滴添加$POCl_3$(0.772 mL)。添加完成之後，使溶液升溫至室溫且攪拌35分鐘。接著添加呈二氯甲烷溶液形式之實例539D(1.035 g)，且在室溫下攪拌混合物隔夜。將反應物傾入冰及$NaHCO_3$中，升溫至室溫，且用二氯甲烷萃取(兩次)。用乙醚萃取經合併之水溶液，接著乾燥(Na_2SO_4)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管

柱層析(Analogix，0%-45%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例539F

2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯甲醛

向20 mL小瓶中添加含實例539E(700 mg)及4-氯苯基硼酸(648 mg)之水(3.8 mL)。依序添加溴化四丁基銨(1.1 g)及碳酸鉀(1.2 g)，及乙酸鈀(II)(23.3 mg)。用氮氣使混合物脫氣2分鐘，將小瓶加蓋且在45℃下加熱反應物隔夜。用乙酸乙酯及水稀釋反應混合物且用乙酸乙酯萃取水層(三次)。乾燥(Na_2SO_4)合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0%-60%己烷/乙酸乙酯)來純化殘餘物。

實例539G

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

向20 mL小瓶中添加含實例400C(531 mg)及實例539F(420 mg)之二氯甲烷(8 mL)。添加三乙醯氧基硼氫化鈉(415 mg)。在室溫下攪拌反應物2天，接著用飽和$NaHCO_3$水溶液淬滅。用二氯甲烷萃取水層(三次)，乾燥($MgSO_4$)，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。藉由正相急驟管柱層析(Analogix，0.4%-4%二氯甲烷/甲醇)來純化殘餘物。

實例539H

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

向25 mL圓底燒瓶中添加含實例539G(704 mg)之二氯甲烷(5 mL)。依序添加三乙胺(319 μL)及三苯甲基氯(399 mg)。攪拌反應物隔夜且用水及二氯甲烷稀釋。用二氯甲烷萃取水層(兩次)，且乾燥($MgSO_4$)經合併之有機層，過濾且藉由旋轉蒸發濃縮。將殘餘物溶解於二氯甲烷中且流經預先封裝之Supelco矽膠布赫納漏斗中且用二氯甲烷沖洗掉非極性雜質。用5%甲醇/二氯甲烷溶離產物。藉由旋轉蒸發濃縮殘餘物，且殘餘物未經進一步純化即用於下一步驟。

實例539I

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例175E中用實例539H替代實例175D來製備標題化合物。

實例539J

N-(5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例539I替代實例1E且用實例493B替代實例1F來製備標題化合物。

實例539K

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-

1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例539J替代實例542E來製備標題化合物。1H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H) 8.28 (d, 1H) 7.77-7.91 (m, 2H) 7.58 (d, 1H) 7.37 (d, 2H) 6.99-7.19 (m, 4H) 6.80 (dd, 1H) 6.54 (s, 1H) 6.15 (dd, 1H) 4.10-4.34 (m, 3H) 3.26 (s, 3H) 3.05-3.21 (m, 6H) 2.12-2.29 (m, 4H) 2.09 (s, 1H) 1.85-1.98 (m, 1H) 1.68-1.81 (m, 4H) 1.50-1.63 (m, 4H) 1.31-1.45 (m, 3H) 1.13-1.30 (m, 2H) 1.11 (s, 3H) 0.94 (s, 3H)。

實例540

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

實例540A

(S)-3-硝基-4-((4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基)甲胺基)苯磺醯胺

將實例438B(1.012 g)、無水甲醇(15 mL)及乙酸(2.75 mL)饋入圓底燒瓶中。添加氧雜環丁烷-3-酮(0.461 g)且在室溫下攪拌混合物30分鐘。接著添加氰基硼氫化鈉(0.603 g)且在室溫下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且將殘餘物溶解於5% Na_2CO_3水溶液(15 mL)中。用乙酸乙酯萃取混合物，且濃縮經合併之有機層。在矽膠管柱上，用5%及10%甲醇/CH_2Cl_2溶離來純化粗產物，得到標題化合物。

實例540B

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例540A替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.58 (bs, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.85 (t, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (dd, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.15 (t, 1H), 7.10 (d, 2H), 6.90-6.80 (m, 3H), 6.53 (d, 1H), 4.67-4.61 (m, 4H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.68 (dt, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.44-3.34 (m, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.82 (s, 2H), 2.71 (d, 1H), 2.44 (d, 1H), 2.30 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.95 (dt, 1H), 1.84 (t, 1H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例541

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例540A替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.25 (d, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.38 (dd, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.24 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.97 (d, 1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 4.69-4.62 (m, 4H), 3.97-3.89 (m, 2H), 3.69 (dt, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.47-3.35

(m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.74 (d, 1H), 2.43 (d, 1H), 2.25 (m, 2H), 2.14 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 1.86 (t, 1H), 1.38 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例542

N-[(5-氯-6-{[反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例542A

反-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)環己烷甲酸甲酯

將反-4-(羥甲基)環己烷甲酸甲酯溶解於二氯甲烷(30 mL)中，接著添加咪唑(1.0 g)及第三丁基氯二甲基矽烷(1.6 g)。在室溫下攪拌反應物隔夜。接著濃縮反應混合物，溶解於乙酸乙酯中且用1 N氯化氫水溶液、水及鹽水洗滌。經Na_2SO_4乾燥有機層。過濾且濃縮之後獲得標題化合物。

實例542B

2-(反-4-((第三丁基二甲基矽烷基氧基)甲基)環己基)丙-2-醇

將實例542A(1.4 g)溶解於四氫呋喃(15 mL)中，接著小心添加3.0 M氯化甲基鎂於四氫呋喃中之溶液(3.4 mL)且在室溫下在氮氣下攪拌反應物隔夜。接著將反應物傾入飽和NH_4Cl水溶液中且用乙酸乙酯萃取。用鹽水洗滌有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，藉由矽膠管柱層析，使用9/1己烷/乙酸乙酯來純化產物。

實例542C

2-(反-4-(羥甲基)環己基)丙-2-醇

將實例542溶解於四氫呋喃(10 mL)中，接著添加1.0 M氟化四丁基銨於四氫呋喃中之溶液(17.5 mL)且在室溫下攪拌反應物隔夜。濃縮反應物且藉由矽膠管柱層析，使用50%-70%乙酸乙酯/己烷來純化殘餘物。

實例542D

5-氯-6-((反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例542C替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用5,6-二氯吡啶-3-磺醯胺替代實例329B來製備標題化合物，其中此處使用二甲基甲醯胺替代四氫呋喃。

實例542E

N-(5-氯-6-((反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(2-三苯甲基-2H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例542D替代實例1F來製備標題化合物。

實例542F

N-[(5-氯-6-{[反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

將實例542E(310 mg)溶解於二氯甲烷(2.5 mL)中，且添加單水合對甲苯磺酸(27 mg)。在室溫下攪拌30分鐘之後，將反應物傾入飽和$NaHCO_3$水溶液中且用二氯甲烷萃

取。用鹽水洗滌有機層且經Na_2SO_4乾燥。過濾且濃縮之後，藉由矽膠管柱層析，使用2%-10%甲醇/二氯甲烷來純化殘餘物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.10 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.06 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.13 (d, 1H), 4.19 (d, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.21 (br s, 4H), 2.96 (v br s, 2H), 2.40 (br s, 4H), 2.19 (br m, 2H), 1.98 (s, 2H), 1.83 (br m, 4H), 1.70 (br m, 1H), 1.42 (t, 2H), 1.18 (br m, 1H), 1.02 (br m, 4H), 1.02 (s, 6H), 0.93 (s, 6H)。

實例543

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例543A

3-氰基-4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由在實例534A中用實例531F替代實例517B來製備標題化合物。

實例543B

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(3-氰基-4-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)苯磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例543A替代實例1F來製備此實例。

實例543C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例543B替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.12 (s, 1H), 11.70-11.35 (m, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.81 (t, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.39-7.33 (m, 2H), 7.20-7.10 (m, 3H), 7.09-7.03 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.53 (d, *J*=2.1 Hz, 1H), 6.18 (dd, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.19 (s, 4H), 2.86 (s, 2H), 2.17 (m, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.56 (m, 2H), 1.42 (m, 6H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例544

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例544A

5-溴-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例531F替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例544B

5-氰基-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例333A中用實例544A替代實例329B來製備標題化合物。

實例544C

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-氰基-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例544B替代實例1F來製備標題化合物。

實例544D

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例521J中用實例544C替代實例521I來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.07 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.23-8.12 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.07 (dd, 4H), 6.87-6.72 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.17-6.03 (m, 1H), 4.29 (d, 3H), 3.25-3.11 (m, 4H), 2.19 (s, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.76 (s, 4H), 1.55 (s, 3H), 1.48-1.31 (m, 4H), 1.31-1.14 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例545

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)苯甲醯胺

實例545A

6-胺基-5-硝基吡啶-3-磺酸

在50℃下加熱含6-胺基吡啶-3-磺酸(20 g)之濃H_2SO_4(80

mL)，直至完全溶解。經20分鐘向此溶液中逐滴添加發煙HNO_3。保持緩慢之添加速率，以使內部溫度不超過55℃。添加完成之後，在50℃下加熱反應混合物1小時。混合物冷卻至室溫之後，傾入150 g冰中。再攪拌混合物1小時。使整個燒瓶冷卻至0℃，且在0℃下再保持2小時。藉由過濾收集固體，且依序用冷1:1水/乙醇(20 mL)及乙醚(10 mL)洗滌。在真空烘箱中乾燥固體隔夜，得到標題化合物。

實例545B

6-羥基-5-硝基吡啶-3-磺酸

在0℃下用含亞硝酸鈉(1.19 g)之水(8 mL)逐滴處理含實例545A(4.0 g)之HCl(37%，12 mL)及水(50 mL)。添加完成之後，在0℃下攪拌反應混合物1小時。接著在回流下加熱混合物2小時。蒸餾出水，得到接近乾燥之殘餘物。冷卻至室溫之後，添加1:1乙醇/水之溶液(20 mL)。使所得懸浮液冷卻至0℃，且在0℃下保持1小時。藉由過濾收集固體得到標題化合物。

實例545C

6-氯-5-硝基吡啶-3-磺醯氯

在120℃下加熱實例545B(2.6 g)、PCl_5(5.91 g)及$POCl_3$(10 mL)之混合物4小時。初始懸浮液變為澄清溶液。蒸餾出過量$POCl_3$。冷卻至室溫之後，將殘餘物傾入50 g碎冰中。將固體萃取至乙酸乙酯中。再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮

得到粗產物，其未經進一步純化即用於下一反應。

實例545D

6-氯-5-硝基吡啶-3-磺醯胺

使含實例545C之四氫呋喃(10 mL)冷卻至-10℃。向此溶液中逐滴添加濃氫氧化銨(0.82 mL)。在-10℃下攪拌溶液10分鐘。在壓力下在室溫下移除溶劑。使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。再用乙酸乙酯萃取水層。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟管柱層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例545E

5-硝基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例1F中用實例545D替代4-氟-3-硝基苯磺醯胺來製備標題化合物。

實例545F

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(5-硝基-6-((四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺基)吡啶-3-基磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例545E替代實例1F來製備標題化合物。

實例545G

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例545F替代實例542E來製備標題

化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.03 (s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 7.01-7.07 (m, 4H), 6.79 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (dd, 1H), 3.84 (dd, 2H), 3.51 (t, 1H), 3.23-3.29 (m, 2H), 3.17 (br s, 4H), 2.84 (br s, 2H), 2.16-2.34 (m, 6H), 1.98 (s, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例546

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

實例546A

N-(5-氯-6-(((1r,4r)-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-((2-(三甲基矽烷基)乙氧基)甲基)-1H-苯并[d][1,2,3]三唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例514F替代實例1E且用實例493B替代實例1F來製備標題化合物。

實例546B

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺

用1.0 N氟化四丁基銨(4.3 M)處理含實例546A(0.22 g)之四氫呋喃(10 mL)。在50℃下加熱反應混合物3小時。移除

溶劑，且使殘餘物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統，用Phenomenex製備型管柱(Luna, 5 μ, C18(2)，250×21.20 mm，5Å)，用20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化殘餘物，得到標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 8.24 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.36-7.38 (m, 3H), 7.06-7.09 (m, 3H), 6.81 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.22 (d, 2H), 3.00 (br s, 4H), 2.41 (br s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.99 (s, 2H), 1.73-1.77 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.36-1.43 (m, 4H), 1.12-1.27 (m, 6H), 0.94 (s, 6H)。

實例547

N-({3-氯-4-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例547A

1-氧雜螺[2.5]辛-6-甲腈

在室溫下將4-側氧基環己烷甲腈(1.90 g)於二甲亞碸(8 mL)中之溶液逐滴添加至第三丁醇鉀(2.60 g)及三甲基氧化銃碘(5.09 g)於二甲亞碸(30 mL)中之溶液中。攪拌混合物隔夜，用20%鹽水稀釋且用乙酸乙酯萃取三次。用20%鹽水洗滌經合併之有機層，經Na_2SO_4乾燥，且濃縮。在40 g管柱上，使用ISCO Companion急驟系統，用己烷/乙酸乙

酯(6:4至5:5)溶離來純化粗產物，得到所需產物。

實例547B

順-4-氟-4-(羥甲基)環己烷甲腈

在0℃下將吡啶氫氟酸鹽(2.25 g)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液逐滴添加至含實例547A(0.780 g)於二氯甲烷(8 mL)中之溶液之聚乙烯瓶中。使反應物緩慢升溫至室溫且攪拌43小時。將反應混合物緩慢添加至冰冷飽和Na_2CO_3水溶液中，直至pH=8-9且用乙酸乙酯萃取兩次。經Na_2SO_4乾燥經合併之有機層，濃縮且在80 g矽石管柱上，使用ISCO Companion急驟系統，用己烷/乙酸乙酯(65:35至55:45)溶離來純化，得到所需產物。亦自此反應物分離實例548A。

實例547C

3-氯-4-((順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)-N,N-雙(2,4-二甲氧基苯甲基)苯磺醯胺

藉由如實例329B所述，用實例517C替換實例329A且用實例547B替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例547D

3-氯-4-((順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由如實例517E所述，用實例547C替換實例517D來製備標題化合物。

實例547E

N-(3-氯-4-((順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-

基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例1G所述，用實例498C替換實例1E且用實例547D替換實例1F來製備標題化合物。

實例547F

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(3-氯-4-((順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由如實例497C所述，用實例547E替換實例497B來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 11.18-12.10 (bs, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.48-7.63 (m, 2H), 7.28-7.42 (m, 2H), 7.09-7.24 (m, 3H), 7.05 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.14-6.31 (m, 1H), 4.20 (d, 2H), 3.05-3.26 (m, 4H), 2.69-2.93 (m, 3H), 2.10-2.37 (m, 6H), 1.89-2.11 (m, 7H), 1.50-1.85 (m, 4H), 1.40 (t, 1H), 0.94 (s, 6H)。

實例548

N-({3-氯-4-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例548A

反-4-氟-4-(羥甲基)環己烷甲腈

如實例547B所述製備且分離標題化合物。

實例548B

3-氯-4-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)-N,N-雙(2,4-二甲

氧基苯甲基)苯磺醯胺

藉由如實例329B所述，用實例517C替換實例329A且用實例548A替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例548C

3-氯-4-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯胺

藉由如實例517E所述，用實例548B替換實例517D來製備標題化合物。

實例548D

N-(3-氯-4-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例1G所述，用實例498C替換實例1E且用實例548C替換實例1F來製備標題化合物。

實例548E

N-(3-氯-4-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)苯磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例497C所述，用實例548D替換實例497B來製備標題化合物。^{1}H NMR (300 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.15 (s, 1H), 11.50 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.67 (d, 1H), 7.46-7.64 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.11-7.23 (m, 3H), 7.05 (d, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.23 (d, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.10-3.25 (m, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.09-2.35 (m, 6H), 1.70-2.07 (m,

10H), 1.40 (t, 2H), 0.83-1.02 (m, 6H)。

實例549

N-({5-氯-6-[(順-4-氟基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例549A

5-氯-6-((順-4-氟基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由如實例329B所述，用實例387A替換實例329A且用實例547B替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例549B

N-(5-氯-6-((順-4-氟基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例1G所述，用實例498C替換實例1E且用實例549A替換實例1F來製備標題化合物。

實例549C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(5-氯-6-((順-4-氟基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由如實例497C所述，用實例549B替換實例497B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 8.92 (d, 1H), 8.39 (bs, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 4.50 (m, 2H),

3.17 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.23 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例550

N-({5-氯-6-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例550A

5-氯-6-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由如實例329B所述，用實例387A替換實例329A且用實例548A替換(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例550B

N-(5-氯-6-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由如實例1G所述，用實例498C替換實例1E且用實例550A替換實例1F來製備標題化合物。

實例550C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-(5-氯-6-((反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯胺

藉由如實例497C所述，用實例550B替換實例497B來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，吡啶-d_5) δ 8.92 (d,

1H), 8.39 (bs, 2H), 8.07 (d, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.36 (d, 1H), 7.13 (m, 2H), 6.86 (m, 3H), 6.50 (d, 1H), 4.50 (m, 2H), 3.17 (m, 3H), 3.01 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.24 (m, 3H), 2.23 (m, 4H), 1.97-2.04 (m, 4H), 1.83-1.90 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

實例551

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例551A

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

藉由在實例498B中用實例465A替代實例400D來製備標題化合物。

實例551B

4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例175E中用實例551A替代實例175D來製備標題化合物。

實例551C

N-(5-氯-6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯

甲醯胺

藉由在實例1G中用實例551B替代實例1E且用實例493B替代實例1F來製備標題化合物。

實例551D

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例551C替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (400 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.13 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.08 (m, 2H), 6.80 (dd, 1H), 6.56 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.26 (s, 1H), 4.25 (d, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.20 (br s, 4H), 2.95 (v br s, 2H), 2.31 (br s, 4H), 1.98 (s, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.58 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.20 (s, 6H), 1.10 (s, 3H)。

實例552

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例525C替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.30 (m, 1H), 8.69 (t, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.41 (dd, 1H), 7.99 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.94 (d, 1H), 6.72-6.68 (m, 2H), 5.85 (m, 3H), 3.22 (t,

2H), 3.02 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.92-1.85 (m, 4H), 1.78-1.71 (m, 3H), 1.43-1.36 (m, 5H), 1.33-1.21 (m, 2H), 0.94 (s, 6H)。

實例553

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例553A

2-氯-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯甲醛

在-10℃下用$POCl_3$(1.426 mL)逐滴處理含N,N-二甲基甲醯胺(1.298 mL)之二氯甲烷(2.0 mL)。攪拌混合物5分鐘接著升溫至室溫且攪拌30分鐘。使溶液冷卻至-10℃，用4-甲氧基-4-甲基環己酮(1.74 g)於二氯甲烷(2.5 mL)中之溶液逐滴處理且在環境溫度下攪拌4小時。將反應混合物傾倒於冰與25%乙酸鈉溶液之混合物上。當冰已融化時，將反應混合物傾入分液漏斗中且用乙醚(4×125 mL)萃取。用$NaHCO_3$水溶液及鹽水洗滌乙醚萃取物，乾燥($MgSO_4$)，過濾且濃縮。用0%至5%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑對濃縮物進行矽膠層析。

實例553B

2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯甲醛

於裝有磁性攪拌棒之50 mL圓底燒瓶中組合實例553A(1.55 g)、4-氯苯基硼酸(1.542 g)、乙酸鈀(II)(0.055 g)、K_2CO_3(2.84 g)及溴化四丁基銨(2.65 g)。添加水(9.13

mL)。用氮氣沖洗小瓶，加蓋且在45℃下攪拌14小時。使反應混合物冷卻至室溫且分配於鹽水與乙醚之間。用鹽水洗滌有機層，乾燥($MgSO_4$)，經由矽藻土塞過濾，濃縮且用5%至20%乙酸乙酯/己烷作為溶離劑進行矽膠層析。

實例553C

2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲酸甲酯

藉由在實例1A中用實例553B替代4-氯聯苯-2-甲醛且用實例400C替代哌嗪-1-甲酸第三丁酯來製備標題化合物，其中改將少量二甲亞碸添加至反應混合物中以溶解反應物。

實例553D

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸甲酯

依序用三苯甲基氯(0.667 g)及三乙胺(0.990 mL)處理含實例553C(1.46 g)之二氯甲烷(11.84 mL)且在室溫下攪拌7天。濃縮反應混合物且用0%至4%甲醇/CH_2Cl_2作為溶離劑進行矽膠層析。

實例553E

4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲酸

藉由在實例175E中用實例553D替代實例175D來製備標題化合物。

實例553F

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例553E替代實例1E且用實例531G替代實例1F來製備標題化合物。

實例553G

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例553F替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.62 (s, 1H), 8.95 (d, 1H), 8.39 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.14 (m, 3H), 6.86 (m, 2H), 6.50 (d, 1H), 4.29 (d, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.17 (t, 4H), 2.82 (m, 2H), 2.62 (d, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.25 (m, 6H), 1.88 (m, 6H), 1.75 (m, 2H), 1.64 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.32 (m, 2H), 1.24 (s, 3H)。

實例554

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例554A

1-(噻唑-2-基)哌啶-4-甲酸甲酯

在100℃下加熱哌啶-4-甲酸甲酯(2.045 g)、2-溴噻唑(1.64 g)及Cs_2CO_3(5.86 g)於N,N-二甲基甲醯胺(15 mL)中之混合物隔夜。混合物冷卻至室溫之後，使反應混合物分配於水與乙酸乙酯之間。分離有機層，且再用乙酸乙酯萃取水層三次。用鹽水洗滌經合併之有機層，經$MgSO_4$乾燥，過濾且濃縮。藉由矽膠急驟層析來純化殘餘物，得到標題化合物。

實例554B

(1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲醇

藉由在實例520B中用實例554A替代實例520A來製備標題化合物。

實例554C

5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例554B替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例387A替代實例329A來製備標題化合物。

實例554D

N-(5-氯-6-((1-(噻唑-2-基)哌啶-4-基)甲氧基)吡啶-3-基磺醯基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例554C替代實例1F來製備標題化合物。

實例554E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡

啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例545F中用實例554D替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.17 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.04-7.13 (m, 4H), 6.87 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 6.14 (d, 1H), 4.30 (d, 2H), 3.94-3.99 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 2H), 3.05-3.12 (m, 6H), 2.78 (br s, 2H), 2.25 (s, 2H), 2.04-2.12 (m 4H), 1.86-1.89 (m, 2H), 1.41-1.49 (m, 5H), 0.96 (s, 6H)。

實例555

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例555A

(4-羥基-4-甲基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯

將(4-側氧基環己基)甲基胺基甲酸第三丁酯(1.00 g)溶解於四氫呋喃(20 mL)中形成溶液且冷卻至-78℃。逐滴添加溴化甲基鎂(4.40 mL)。在-78℃下攪拌反應物2小時，接著升溫至0℃且攪拌30分鐘。用水(10 mL)淬滅所得懸浮液，用乙醚(50 mL)稀釋且用氯化銨(25 mL)及鹽水(25 mL)洗滌，經硫酸鎂乾燥，過濾且濃縮。使用經30分鐘5%至50%乙酸乙酯/二氯甲烷之梯度(流速=60毫升/分鐘)溶離進行矽膠層析(Reveleris 80 g)，得到呈順式異構體與反式異構體之約2:1混合物的標題化合物。

實例555B

4-胺基甲基-1-甲基環己醇三氟乙酸鹽

向實例555A(0.75 g)於二氯甲烷(3 mL)中之溶液中添加幾滴水，之後添加三氟乙酸(1.19 mL)，且在室溫下攪拌反應物。攪拌2小時之後，再添加三氟乙酸(0.5 mL)。再過4小時之後，濃縮反應混合物且高真空乾燥。在音波處理下用乙醚濕磨所得油性固體。過濾且用乙醚洗滌得到呈順式異構體與反式異構體之混合物的標題化合物。

實例555C

6-((順-4-羥基-4-甲基環己基)甲胺基)-5-硝基吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例413A中用實例545D替代實例387A且用實例555B替代(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲胺來製備標題化合物。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統，用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5 Å)，用20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來分離兩種異構體。

實例555D

4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)-N-(6-(((1s,4s)-4-羥基-4-甲基環己基)甲胺基)-5-硝基吡啶-3-基磺醯基)-2-(1-三苯甲基-1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例555C替代實例1F來製備標題化合物。

實例555E

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例555D替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.48 (d, 1H), 8.44 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.36 (d, 2H), 6.96-7.07 (m, 4H), 6.80 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 6.11 (dd, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.48 (t, 2H), 3.19 (s, 4H), 2.87 (br s, 2H), 2.30-2.34 (m, 4H), 2.18 (m 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.35-1.55 (m, 10H), 1.20-1.26 (m, 4H), 1.08 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例556

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

實例556A

6-((反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基)-5-(三氟甲基)吡啶-3-磺醯胺

藉由在實例329B中用實例493A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇且用實例410E替代實例329A來製備此實例。藉由逆相Gilson製備型HPLC系統，用Phenomenex製備型管柱(Luna，5 μ，C18(2)，250×21.20 mm，5Å)，用20%-80%乙腈/0.1%三氟乙酸水溶液溶離來純化粗反應產物，得到標

題化合物。

實例556B

藉由在實例1G中用實例498C替代實例1E且用實例556A替代實例1F來製備標題化合物。

實例556C

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺

藉由在實例542F中用實例556B替代實例542E來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，二甲亞碸-d_6) δ 13.06 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.37 (d, 2H), 7.01-7.08 (m, 4H), 6.78 (dd, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.12 (dd, 1H), 4.26-4.30 (m, 3H), 3.18 (s, 4H), 2.91 (br s, 2H), 2.31-2.35 (m, 2H), 2.16-2.18 (m 2H), 1.97-1.99 (m, 2H), 1.68-1.75 (m, 4H), 1.55-1.58 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.10 (s, 3H), 0.94 (s, 6H)。

實例557

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺

藉由在實例428E中用實例525D替代實例428D來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 9.29 (d, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.40 (dd, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 7.07 (d, 2H), 6.91 (d,

1H), 6.73-6.68 (m, 2H), 3.21 (t, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.13 (m, 4H), 1.97 (s, 2H), 1.90-1.79 (m, 4H), 1.70-1.60 (m, 3H), 1.45-1.30 (m, 8H), 0.94 (s, 6H)。

實例558

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺

實例558A

4-氰基哌啶-1-甲醯胺

用冰浴冷卻含有光氣(20 wt%甲苯溶液，3.16 mL)及二氯甲烷(10 mL)之圓底燒瓶。經由注射器逐滴添加N-乙基-N-異丙基丙-2-胺(1.393 mL)及哌啶-4-甲腈(0.441 g)於二氯甲烷(5 mL)中之溶液。在室溫下攪拌混合物隔夜接著濃縮至乾燥。將殘餘物溶解於甲醇(10 mL)及2 mL 7 N NH_3之甲醇溶液中。在50℃下攪拌混合物隔夜。濃縮混合物且使殘餘固體與鹽水(5 mL)混合且用乙酸乙酯(8×25 mL)萃取。乾燥($MgSO_4$)有機溶液、過濾且濃縮。在矽膠管柱上，用5%-10%甲醇/CH_2Cl_2溶離來純化粗物質。

實例558B

4-氰基-N-(2-硝基-4-胺磺醯基苯基)哌啶-1-甲醯胺

藉由在實例279A中用實例558A替代(四氫-2H-哌喃-4-基)甲醇來製備標題化合物。

實例558C

N-(4-(N-(2-(1H-吲唑-4-基氧基)-4-(4-((2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯基)甲基)哌嗪-1-基)苯甲醯基)胺磺醯基)-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺

藉由在實例177中用實例400E替代實例26C且用實例558B替代實例1F來製備標題化合物。^{1}H NMR (500 MHz，吡啶-d_5) δ 14.58 (bs, 1H), 10.43 (s, 1H), 9.05 (d, 1H), 8.56 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.16 (d, 1H), 8.10 (d, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.49 (d, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.98 (m, 1H), 2.82 (s, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.24 (m, 4H), 1.99 (s, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.41 (t, 2H), 0.96 (s, 6H)。

公告本 發明專利說明書

（本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫）

※申請案號：99117810

※申請日：99-06-02

※IPC 分類：C07D 417/14 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

一、發明名稱：（中文/英文）

用於治療癌症及免疫疾病之BCL-2-選擇性細胞凋亡誘發劑

BCL-2-SELECTIVE APOPTOSIS-INDUCING AGENTS FOR THE TREATMENT OF CANCER AND IMMUNE DISEASES

二、中文發明摘要：

本發明揭示抑制抗細胞凋亡Bcl-2或Bcl-xL蛋白活性之化合物、含有該等化合物之組合物及治療表現抗細胞凋亡Bcl-2蛋白之疾病之方法。

三、英文發明摘要：

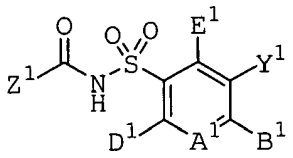
Disclosed are compounds which inhibit the activity of anti-apoptotic Bcl-2 or Bcl-xL proteins, compositions containing the compounds and methods of treating diseases during which are expressed anti-apoptotic Bcl-2 protein.

四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

公告本

(104年4月15日修正本)

七、申請專利範圍：

1. 一種化合物或其治療上可接受之鹽，其中該化合物係選自：

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({6-[(反-4-胺甲醯基環己基)甲氧基]-5-氯吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-氰基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[2-(1H-咪唑-1-基)乙氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(1-甲基-1H-咪唑-5-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氟-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[5-氯-6-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4,4-二氟-1-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(2,2-二氟環丙基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-氰基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-(三氟甲基)苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({3-氯-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-{[3-氯-4-(1,4-二氧雜環己烷-2-基甲氧基)苯基]磺醯基}-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}嗎啉-4-甲酸甲酯；

2-{[(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯

基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

2-{[(4-{[2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)胺基]甲基}-N-乙基-N-甲基嗎啉-4-甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-乙基-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

5-氯-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

5-氯-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-1-氟-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯

-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-氯-4-(四氫-2H-哌喃-4-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-[(3-氯-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-1-氟-4-羥基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[(1R,2R,4R,5R)-5-羥基-5-甲基雙環[2.2.1]庚-2-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-

4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(4-氟四氫-2H-哌喃-4-基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({3-硝基-4-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]苯基}磺醯基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[4-({[(2S)-4-環丙基嗎啉-2-基]甲基}胺基)-3-硝基苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5,5-二氟環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-3-硝基苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(3-氰基-4-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}苯基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-(2-氧雜螺[3.5]壬-7-基甲氧基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[5-氯-6-(5,6,7,8-四氫咪唑并[1,2-a]吡啶-6-基甲氧基)吡啶-3-基]磺醯基}-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氰基-6-{[4-氟-1-(氧雜環丁烷-3-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-(甲氧基甲基)-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲

基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-{[3-硝基-4-({[(2S)-4-(氧雜環丁烷-3-基)嗎啉-2-基]甲基}胺基)苯基]磺醯基}苯甲醯胺；

N-[(5-氯-6-{[反-4-(2-羥基丙-2-基)環己基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({3-氰基-4-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({5-氰基-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)-N-({5-硝基-6-[(四氫-2H-哌喃-4-基甲基)胺基]吡啶-3-基}磺醯基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并三唑-4-基氧基)-N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({3-氯-4-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]苯基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲

基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(順-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-氰基-1-氟環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[4-(4-氯苯基)-6,6-二甲基-5,6-二氫-2H-哌喃-3-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；

N-({5-氯-6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]吡啶-3-基}磺醯基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-5-甲氧基-5-甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(5-氯-6-{[1-(1,3-噻唑-2-基)哌啶-4-基]甲氧基}吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(6-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-

5-硝基吡啶-3-基)磺醯基]-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-({6-[(反-4-羥基-4-甲基環己基)甲氧基]-5-(三氟甲基)吡啶-3-基}磺醯基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯胺；

2-(1H-苯并咪唑-4-基氧基)-4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-N-[(4-{[(順-4-羥基-4-甲基環己基)甲基]胺基}-3-硝基苯基)磺醯基]苯甲醯胺；及

N-(4-{[4-(4-{[2-(4-氯苯基)-4,4-二甲基環己-1-烯-1-基]甲基}哌嗪-1-基)-2-(1H-吲唑-4-基氧基)苯甲醯基]胺磺醯基}-2-硝基苯基)-4-氰基哌啶-1-甲醯胺。

2. 如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽，其係用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。

3. 如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽，其係與一或多種額外治療劑一起用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾

泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。

4. 一種組合物，其係用於治療膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌，該組合物包含賦形劑及治療有效量之如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽。

5. 一種如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽之用途，其係用於製造供治療患者以下疾病之藥劑：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。

6. 一種如請求項1之化合物或其治療上可接受之鹽與一或多種額外治療劑之用途，其係用於製造供治療患者以下疾病之藥劑：膀胱癌、腦癌、乳癌、骨髓癌、子宮頸癌、慢性淋巴細胞白血病、結腸直腸癌、食道癌、肝細胞癌、淋巴母細胞白血病、濾泡性淋巴瘤、T細胞或B細胞起源之淋巴惡性病、黑素瘤、骨髓性白血病、骨髓瘤、口腔癌、卵巢癌、非小細胞肺癌、前列腺癌、小細胞肺癌或脾癌。