

一种抗凋亡蛋白 BCL-2 抑制剂、药物组合物及其应用

技术领域

本发明属于医药合成技术领域，具体涉及一类可抑制抗凋亡 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 抗凋亡蛋白 BCL-2 抑制剂、药物组合物及其应用。

背景技术

细胞凋亡又称程序性细胞死亡，是由外部通路和内部通路共同调控。细胞凋亡与许多人类疾病的发生发展密切相关，抑制凋亡与肿瘤等疾病的产生有关。

Bcl-2 家族蛋白包括抗凋亡蛋白如 BCL-2、BCL-XL 和 MCL-1 等，和促进凋亡蛋白，如 Bid、Bim、Bad、Bak 和 Bax 等。在一些恶性肿瘤中，抗凋亡 Bcl-2 家族成员被发现出现上调，并与疾病分期和预后相关。因此，Bcl-2 蛋白被作为潜在药物治疗靶点进行研究，是近年来抗肿瘤药物研究的热点。

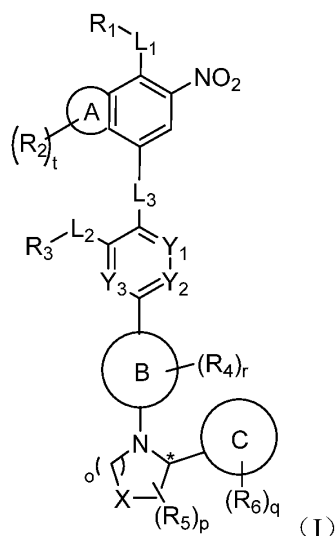
已知，Bcl-2 蛋白表达可作为肿瘤如慢性淋巴性白血病(CLL)、前列腺癌和小细胞肺癌(SCLC)不良预后的独立指标。在另一些肿瘤，如结肠癌中，Bcl-2 抑制剂 Venetoclax(ABT-199)已经被 FDA 批准上市，也有很多文献或专利报道了 Bcl-2 抑制剂如 Nature Medicine (2013),19(2),202-210; WO2021208963A / WO2021173523A/ WO2020140005A2/ WO2019210828A1 等。但随着 BCL-2 抑制剂的使用，部分患者接受 Bcl-2 抑制剂治疗后出现耐药。BCL-2 的基因出现 G101V 突变和 D103Y 突变，降低 BCL-2 抑制剂的疗效(Cancer Discov. 2019, 9, 342-353)。亟需寻找更加适合 BCL-2 抑制剂耐药患者的治疗。

因此，亟需开发疗效更好、稳定性更高、安全性更优异，且对突变细胞株更加有效的新型 Bcl-2 抑制剂。

发明内容

本发明的目的是提供一种新颖的、未见文献报道的具有可抑制抗凋亡 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 家族蛋白的化合物或其光学异构、立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐的药物组合物，以及制备治疗从抑制抗凋亡 B 细胞淋巴瘤-2(Bcl-2) 中获益的疾病（比如过度增殖性疾病，如癌症和炎症，以及免疫和自身免疫疾病）、障碍或病症的药物中的应用。

本发明的第一方面，提供了如式 I 所示的化合物，或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐，



*标注的 C 为 R 构型或者 S 构型；

环 A 选自：不存在、3-10 元环烷基、4-10 元环烯基、5-10 元环炔基、4-10 元杂环基、6-10 元芳环、5-10 元杂芳环；所述的杂环基、杂芳环含有 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子；

R₂ 选自：氢、氘、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、-C₁-C₈ 烷氧基、环烷基、4-10 元杂环基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、氨基、氧代、氰基、硝基、-OR_g、-SR_g、-S(O)R_g、-SO₂R_g、-C(O)R_g、-C(O)OR_g、-C(O)NR_hR_i、-OC(O)R_g、-NR_hR_i、-NR_hC(O)R_i、-NR_hC(O)NR_iR_h、-NR_hC(O)OR_g、-NR_hS(O)NR_iR_h、-NR_hSO₂NR_iR_h、-P(O)R_hR_i、卤代的 C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷氧基、卤代的 C₁-C₈ 环烷基、羟基取代的 C₁-C₈ 烷基、羟基取代的 C₁-C₈ 烷氧基；当 2 个 R₂ 在同一个原子上时可以成 3-6 元螺环，在相邻原子上可以成 3-8 元并环；

Y₁、Y₂、Y₃ 各自独立的选自 CR₇、N；

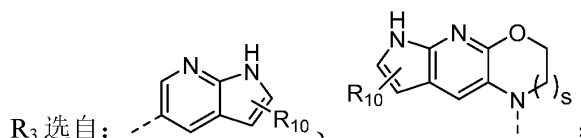
R₇ 选自：H、卤素（优选为 F）、C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷基、环烷基、烷氧基；

L₂ 选自：化学键、-NR_a-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR_a-、-NR_aC(O)-；

L₃ 选自：-C(O)NR₈SO₂-；

R₈ 选自：H、C₁-C₈ 烷基、-R_pOC(O)R_q、-R_pOC(O)OR_q、-R_pOC(O)NR_qR_s、-R_pCOOR_q；

R_p、R_q、R_s 各自独立的选自：H、C₁-C₈ 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基；所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基可进一步的被 C₁-C₈ 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、芳基、5-10 元杂芳基取代；



R₁₀ 选自：氢、氘、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、卤代的烷基；其中，R₁₀ 可取代在碳或氮原子上；

环 B 选自: 5-12 元的螺杂环基;

环 C 选自: 环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基;

X 选自: CR_bR_c 、 NR_b ;

o 选自 0、1、2、3、4;

p 选自 0、1、2、3;

q 选自 0、1、2、3;

r 选自 0、1、2、3;

s 选自 0、1、2、3;

t 选自 0、1、2、3;

R_a 、 R_b 、 R_c 各自独立的选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基; 所述的烷基、环烷基、杂芳基、芳基可以进一步被一个或者多个 R_d 取代基取代;

R_d 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合双环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、稠合双环基可以进一步被一个或者多个 R_e 取代基取代, 当 2 个 R_e 在同一个原子上可以成 3-6 元螺环, 在相邻原子上可以成 3-8 元并环;

R_e 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、卤代烷基、卤代烷氧基、甲磺基、芳基、杂芳基; 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基可进一步被一个或者多个 R_m 取代; 当 2 个 R_m 在同一个原子上可以成 3-6 元螺环, 在相邻原子上可以成 3-8 元并环;

R_4 选自: H、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基;

R_5 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_6 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

L_1 选自: 化学键、 NR_f 、O;

R_f 选自: H、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_1 选自: 氢、氘、烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、烷基- R_g 、 $\text{NH}(\text{CH})\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}_g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}_g$ 、 $-\text{NR}_h\text{R}_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_h)\text{R}_i$ 、 $-\text{N}(\text{R}_h)\text{C}(\text{O})\text{R}_i$ 、 $-\text{NR}_h\text{C}(\text{O})\text{NR}_i\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_h\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{NR}_h\text{S}(\text{O})\text{NR}_i\text{R}_h$ 、 $-\text{NR}_h\text{SO}_2\text{NR}_i\text{R}_h$ 、 $-\text{P}(\text{O})\text{R}_h\text{R}_i$, 所述的烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_j 取代;

R_g 、 R_h 、 R_i 、 R_j 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、螺环基、烯基、炔基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、羧基、酰胺、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂

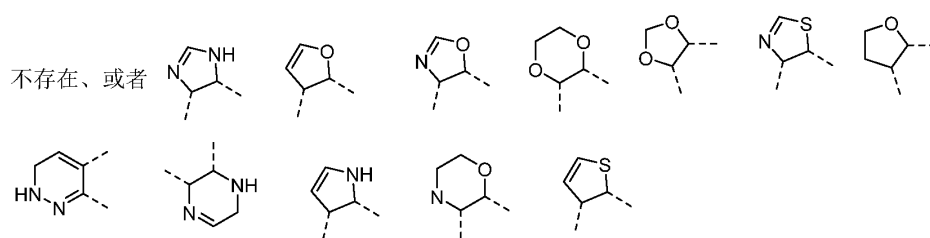
环基、芳基或者杂芳基，所述的烷基、螺环基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_m 取代；

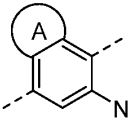
R_m 选自：氢、氘、 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、杂环基，所述的烷基、环烷基、杂环基可进一步被 1 个或者多个 R_f 取代；

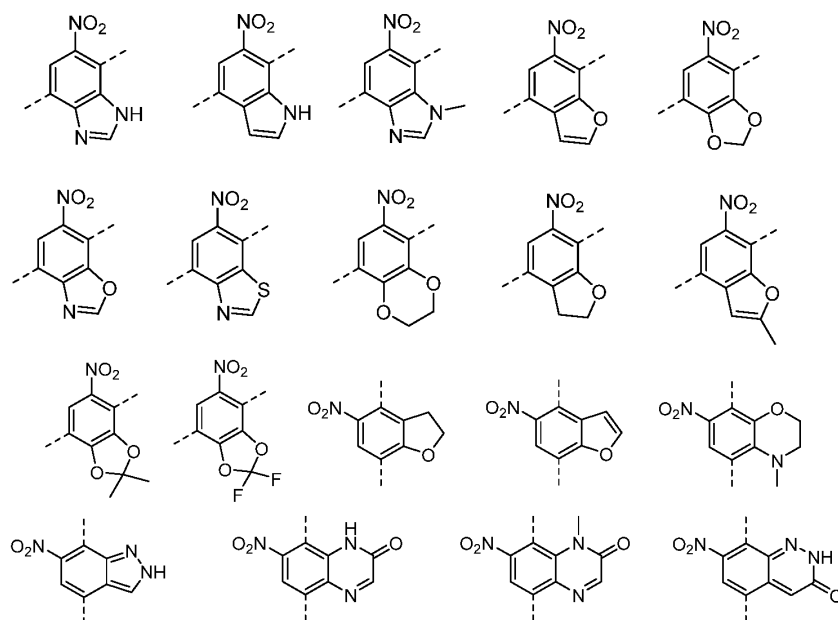
R_f 选自：氢、氘、 C_1-C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、氧代、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷基羰基、杂环基、烷氨基、烷羰基、烷氧羰基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、卤代烷基、环烷基、螺环基、烯基、炔基、硝基、羧基、酰胺、环烯基、桥环、芳基或者杂芳基；

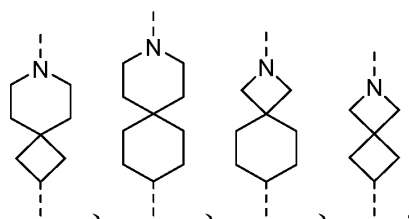
当环 A 选自不存在时，

X 选自 NR_b ，且 $Y_1/Y_2/Y_3$ 至少一个选自 N 或 CR_7 ，且 R_7 不为 H。一些实施方案中，所述环 A 优选为：



进一步地，在一些实施方案中，所述的  优选自：





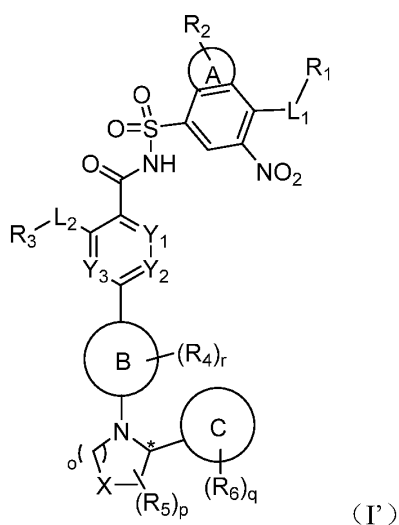
一些实施方案中, 所述环 B 优选为: 、 、 、 。

一些实施方案中, 所述环 C 优选为: 芳环、杂芳环。

一些实施方案中, 当环 A 选自 4-10 元杂环基、5-10 元杂芳环时, Y_2 为 N 或 CH、CF; 当环 A 选自不存在时, Y_2 为 N 或 CF;

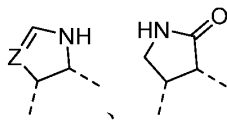
X 选自 NR_b , 且 $Y_1/Y_2/Y_3$ 至少一个选自 N 或 CR_7 , 且 R_7 不为 H。

进一步地, 本发明优选的化合物具有通式 I' 的结构:



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐;

*标注的 C 为 R 构型或者 S 构型;



环 A 选自: 不存在、 、 、 6-10 元杂环、6-10 芳环、6-10 元杂芳环;

Z 选自: N、CH;

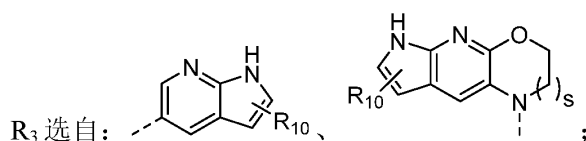
R_2 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、卤代的 C_1 - C_8 烷基;

Y_1 、 Y_2 、 Y_3 各自独立的选自 CR_7 、N;

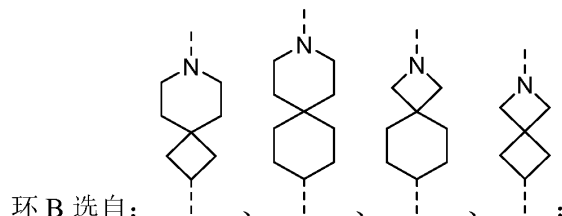
R_7 选自: H、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基;

当环 A 选自不存在时, 且, 当 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 其中两个为 CH 时,

另一个 $Y_1/Y_2/Y_3$ 为 N 或 CR_7 , 且 R_7 不为 H;



R_{10} 选自: 氢、氘、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、卤代的烷基; R_{10} 可取代碳或氮原子上;



o 选自 0、1、2、3、4;

p 选自 0、1、2、3;

q 选自 0、1、2、3;

r 选自 0、1、2、3;

s 选自 0、1、2、3;

L_2 选自: 化学键、 NR_a 、 O ;

X 选自: CR_bR_c 、 NR_b ;

R_a 、 R_b 、 R_c 各自独立的选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基; 所述的烷基、环烷基、杂芳基、芳基可以进一步被一个或者多个 R_d 取代基取代;

R_d 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合双环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、稠合双环基可以进一步被一个或者多个 R_e 取代基取代, 当 2 个 R_e 在同一个碳上可以成 3-6 元螺环, 在相邻碳上可以成 3-8 元并环;

R_e 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、卤代烷基、卤代烷氧基、甲磺基;

R_4 选自: H、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基;

R_5 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_6 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

环 C 选自: 环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基;

L_1 选自: NR_f 、 O ;

R_f 选自: H、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_1 选自: 选自氢、氘、烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、 OR_g 、 SR_g 、烷基 $-R_g$ 、

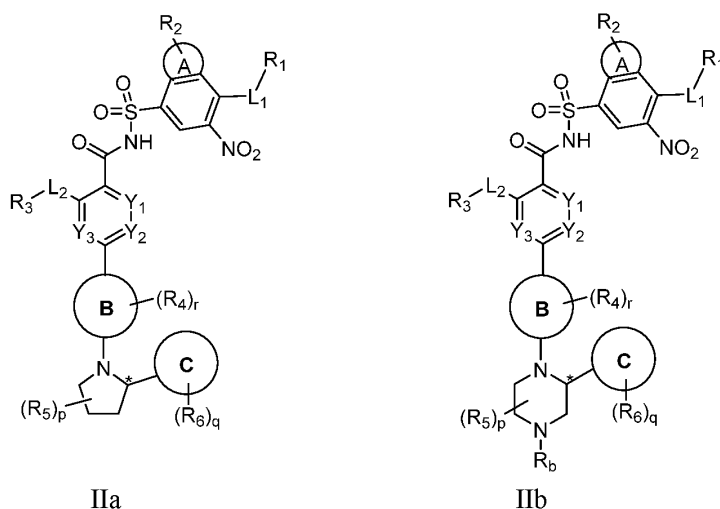
NH(CH) R_g、C(O) R_g、S(O) R_g、SO₂R_g、C(O)OR_g、OC(O)R_g、NR_hR_i、C(O)N(R_h)R_i、N(R_h)C(O)R_i、-P(O)R_hR_i，所述的烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_j 取代；

R_g、R_h、R_i、R_j 选自：氢、氘、C₁-C₈ 烷基、螺环基、烯基、炔基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、羧基、酰胺、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基，所述的烷基、螺环基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_m 取代；

R_m 选自：氢、氘、C₁-C₈ 烷基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、杂环基，所述的烷基、环烷基、杂环基可进一步被 1 个或者多个 R_r 取代；

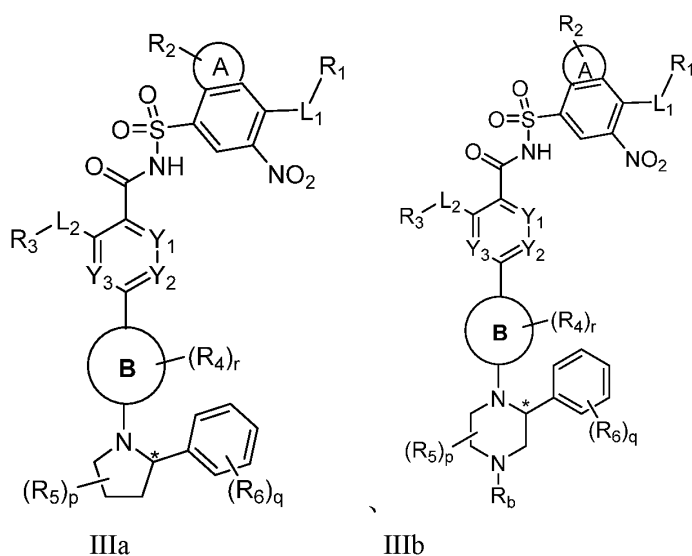
R_r 选自：氢、氘、C₁-C₈ 烷基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、杂环基、烷氨基、烷羰基、烷氧羰基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、卤代烷基、环烷基、螺环基、烯基、炔基、硝基、羧基、酰胺、环烯基、桥环、芳基或者杂芳基；

进一步，本发明优选的化合物具有通式 IIa、IIb 所示的结构：



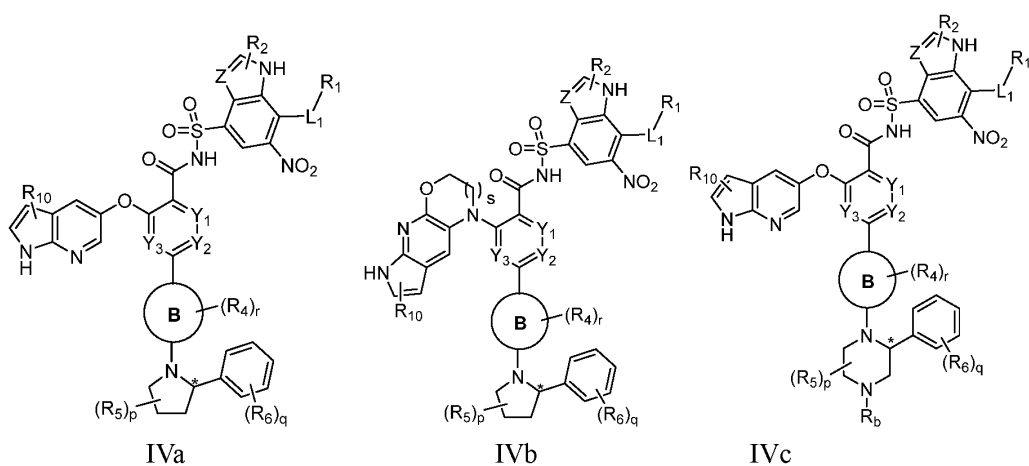
或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

进一步，本发明优选的化合物具有通式 IIIa、IIIb 所示的结构：



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

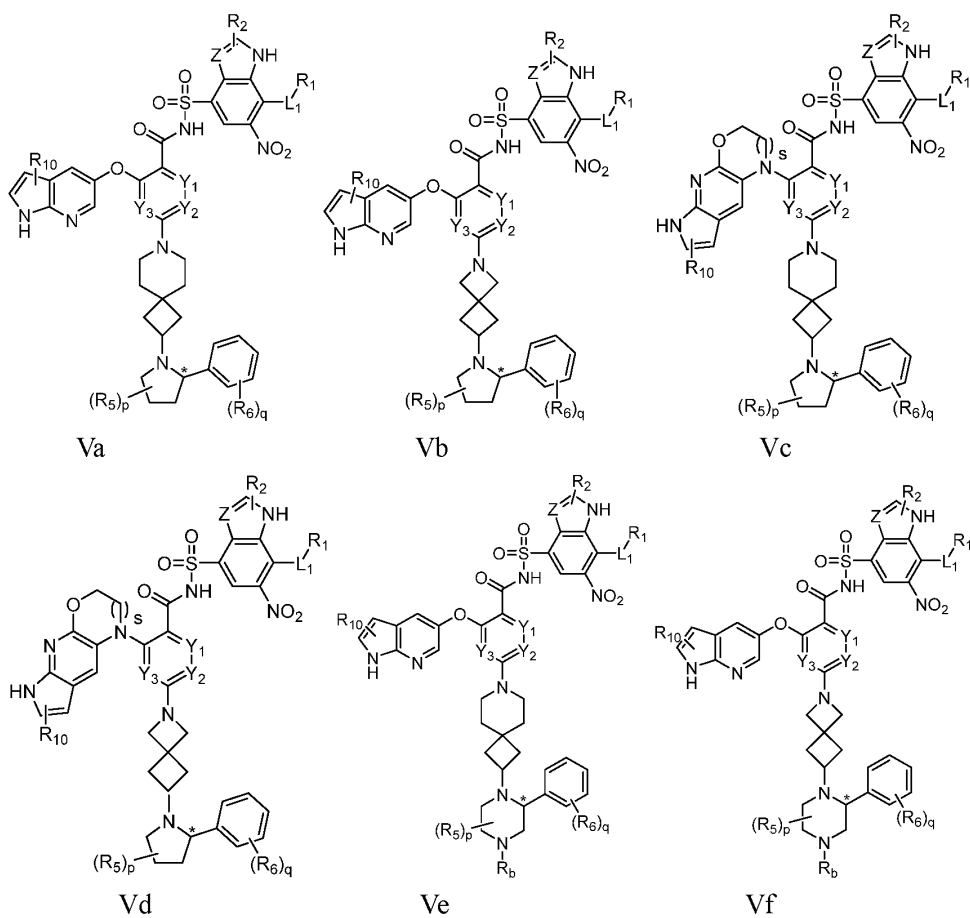
进一步，本发明优选的化合物，具有通式 IVa、IVb、IVc 所示的结构：



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

R_2 选自：氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、卤代的 C_1 - C_8 烷基； R_2 可以取代在碳或氮上。

进一步，本发明优选的化合物，具有通式 Va~Vf 所示的结构：

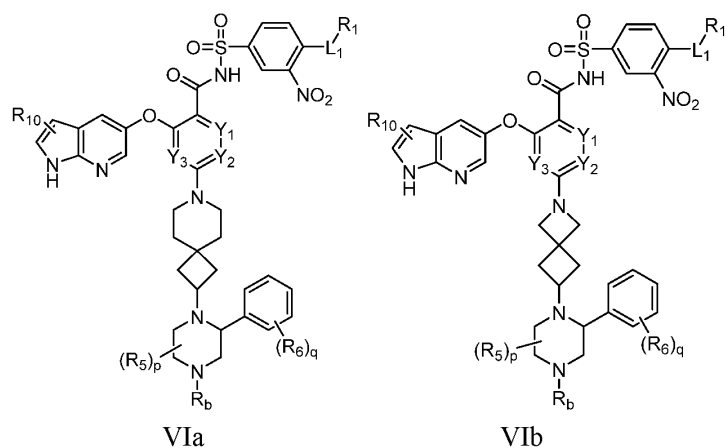


或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

R_{10} 选自：氢、氘、烷基、环烷基、卤素、硝基、氰基、卤代的烷基；

R_2 选自：氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、卤代的 C_1 - C_8 烷基； R_2 可以取代在碳或氮上。

进一步，本发明优选的化合物，具有通式 VIa、VIb 所示的结构：



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

当 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 其中两个为 CH 时，另一个 $Y_1/Y_2/Y_3$ 为 N 或 CR_7 ；

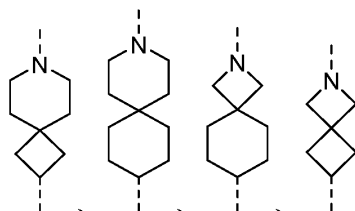
R_7 选自：卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基。

进一步，本发明优选的化合物：

环 A 选自：4 元杂环、5 元杂环、5 元杂芳基；

L_3 选自：-C(O)NHSO₂-；

环 C 选自：芳基或者杂芳基；进一步优选地，环 C 优选自苯环；



环 B 选自： 、 、 、 ，其中氮连接在含 $Y_1/Y_2/Y_3$ 的环上；

进一步，本发明优选的化合物及其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐：

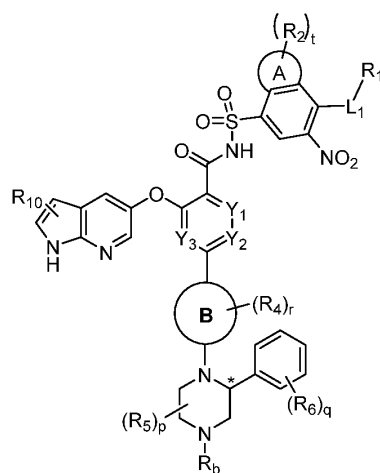
X 选自： CR_bR_c ；

R_b 、 R_c 各自独立的选自：H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基；

o 选自：0、1、2；

L_2 选自：化学键、-NH-、-O-；

进一步，本发明优选的化合物，具有如下通式 (VII) 的结构：



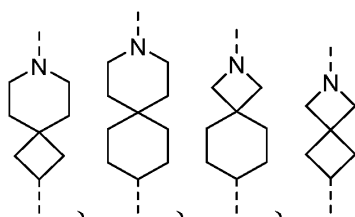
(VII)

或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

其中：

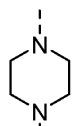
Y_1 、 Y_2 、 Y_3 各自独立的选自 CR_7 、N；

R_7 选自：H、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基。

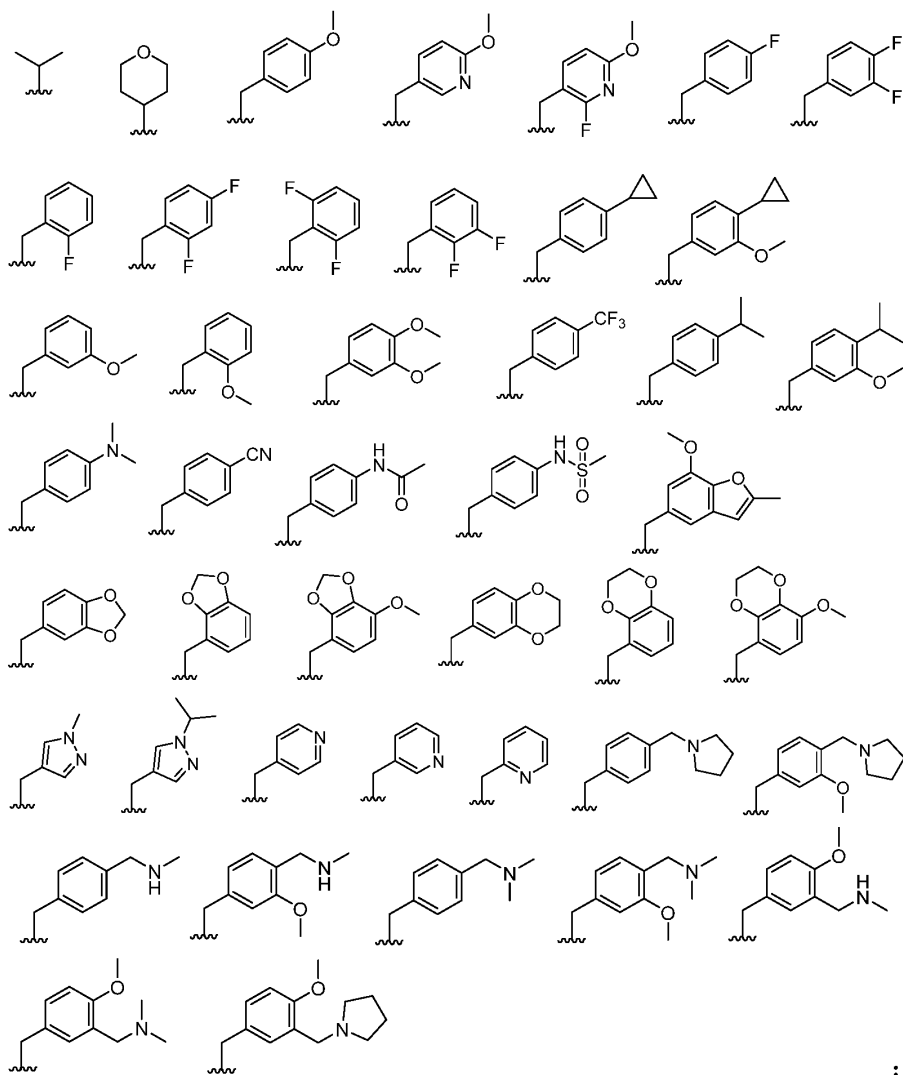


环 B 选自： 、 、 、 。

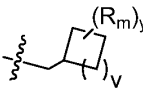
在一些实施方案中，通式 (I)、(I') II(b)、III(b)、IV(c)、Ve~Vf、VIa~VIb、VII



中的片段 R_b ，所述 R_b 优选自：



;

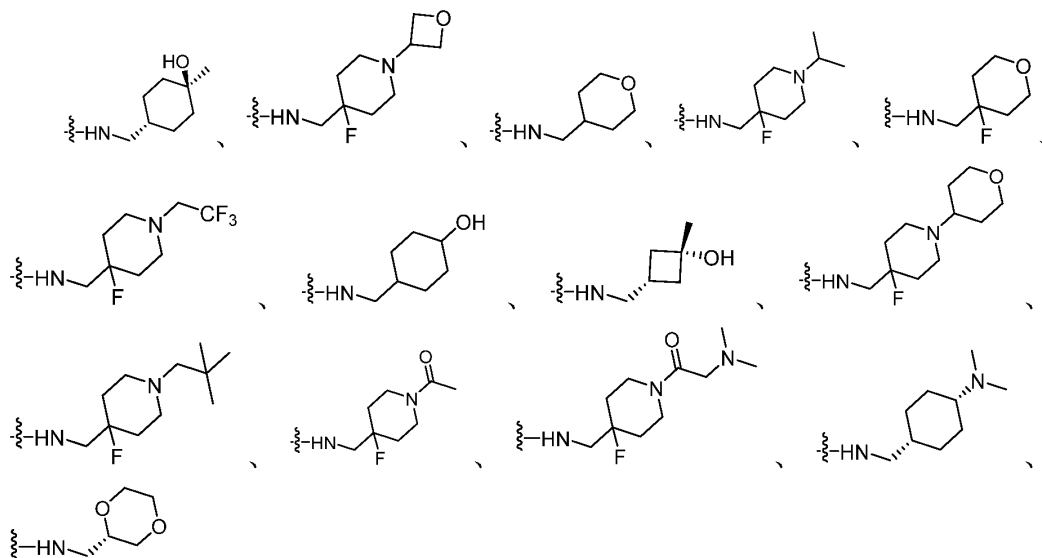
在一些实施方案中， R_1 选自：，其环上的任意碳原子可被一个

或多个 N 或 O 取代；

y 选自 0、1、2、3、4；

v 选自 0、1、2、3。

在一些实施方案中，通式 I、I'、IIa-IIb、IIIa-IIIb、IVa-IVc、Va-Vf、VIa、VIb、VII 中-L₁-R₁ 的片段选自：



作为优先，所述的化合物或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐，选自下列化合物：

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 **001**

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 **002**

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 **003**

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 **004**

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基

基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 005

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 006

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-1-甲基-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 007

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-甲基-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 008

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-吡啶-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 009

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-吡啶-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 010

2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 011

(*S*)-*N*-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 012

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 013

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 014

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 015

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-羟基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 016

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*S*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-

氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 017

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((1*S*,3*S*)-3-羟基-3-甲基环丁基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 018

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 019

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 020

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 021

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 022

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基))哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 023

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-(四氢-2*H*-吡喃-4-基))哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 024

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-新戊基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 025

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-新戊基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 026

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1-乙酰基-4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 027

(*S*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1-乙酰基-4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 028

(*S*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1-(二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 029

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1-(二甲基甘氨酸)-4-氟哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 030

(S)-4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 031

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-(2,2,2-三氟乙基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 032

4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1S,4S)-4-(二甲氨基)环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 033

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1S,4S)-4-(二甲氨基)环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-5-氟-4-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 034

4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 035

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-1-甲基-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 036

4-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 037

(S)-5-氟-N-((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 038

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 039

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌啶-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 040

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(4-异丙基-2-(2-异丙基苯基)哌啶-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 041

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基

基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(4-异丙基-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 042

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 043

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 044

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 045

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 046

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 047

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 048

2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 049

N-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 050

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 051

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)烟酰胺 052

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 053

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((4-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-

基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)烟酰胺 054

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 055

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 056

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 057

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 058

4-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(四氢-2*H*-吡喃-4-基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 059

5-氟-2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 060

N-((4-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 061

5-氟-N-((4-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 062

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)烟酰胺 063

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)苯甲酰胺 064

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 065

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 066

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 067

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)烟酰胺 068

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 069

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)烟酰胺 070

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 071

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 072

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 073

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(6-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-2-氮杂螺[3.3]庚烷-2-基)苯甲酰胺 074

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)烟酰胺 075

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 076

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 077

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 078

2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟

基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 079

(*S*)-2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-(((7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 080

4-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-(((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 081

2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-5-氟-*N*-(((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 082

(*S*)-4-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-(((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 083

(*S*)-2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-5-氟-*N*-(((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 084

2-(3,4-二氢-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7*H*)-基)-*N*-(((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 085

(*S*)-2-(3,4-二氢-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7*H*)-基)-*N*-(((7-(((4-氟-1-异丙基哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 086

(*S*)-2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 087

(*S*)-2-(3,4-二氢-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7*H*)-基)-*N*-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 088

2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-*N*-(((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 089

2-(3,4-二氢-2*H*-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7*H*)-基)-*N*-(((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 090

2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-*b*][1,4]恶嗪-1(6*H*)-基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯

基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 091

2-(3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7H)-基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 092

2-(2,3-二氢吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]恶嗪-1(6H)-基)-N-(((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 093

2-(3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷-1(7H)-基)-N-(((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 094

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 095

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 096

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 097

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]噻唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 098

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((8-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 099

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 100

(*S*)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 101

(*S*)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 102

(*S*)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲

基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 103

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]噻唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 104

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 105

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 106

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 107

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]噻唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 108

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 109

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((8-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 110

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2-甲基-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 111

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 112

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 113

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 114

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)

哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 115

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]噻唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 116

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-2-甲基-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 117

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((8-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 118

2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 119

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 120

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 121

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[*d*]噻唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 122

N-(((7-(((*S*)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 123

N-(((7-(((*S*)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 124

N-(((7-(((*S*)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]噻唑-4-基)磺酰基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 125

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 126

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 127

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]噻唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 128

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 129

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(4-((2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 130

(*R*)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(4-((2-氟-6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 131

(*R*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 132

(*R*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 133

(*R*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]噻唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 134

(*R*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 135

(*R*)-4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((8-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 136

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-6-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 137

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[*d*]恶唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 138

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-基)磺酰基)-6-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 139

4-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-((7-(((1*r*, 4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)

氨基)-6-硝基苯并[d]噻唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 140

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((8-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-7-硝基-3-氧基-2,3-噁唞-5-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 141

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5-硝基-2,3-二氢苯并呋喃-7-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 142

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-5-硝基苯并呋喃-7-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 143

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((8-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1-甲基-7-硝基-2-氧基-1,2-二氢噻唞-5-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 144

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 145

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-硝基-8-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)苯甲酰胺 146

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 147

N-((7-(((S)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 148

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 149

(R)-4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)烟酰胺 150

N-((7-(((S)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 151

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮

杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 152

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 153

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((2R,5S)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 154

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((2R,5R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)-5-甲基哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 155

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-((4-氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 156

N-((7-(((S)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 157

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 158

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 159

(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-((4-氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 160

N-((7-(((S)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 161

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2,2-二甲基-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 162

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-2,2-二甲基-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 163

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((2,2-二氟-7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 164

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((2,2-二氟-7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 165

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 166

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 167

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(3,4-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 168

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(2,4-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 169

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(2,6-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 170

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((7-甲氧基-2-甲基苄基并呋喃-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 171

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-环丙基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 172

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-环丙基-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 173

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 174

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 175

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(3,4-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 176

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(2,6-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)

哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 177

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-环丙基苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 178

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-环丙基-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 179

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苄基)-4-((7-甲氧基-2-甲基苄基并呋喃-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 180

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((8-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 181

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((8-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)氨基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 182

N-((8-(((S)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-7-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)磺酰基)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 183

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 184

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(2-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 185

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(4-(4-氟苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苯甲酰胺 186

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(4-(2-氟苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苯甲酰胺 187

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 188

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(2,3-二氟苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)

基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 189

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(3,4-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 190

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(2,4-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 191

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(2,6-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 192

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(4-(4-异丙基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 193

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(4-(4-异丙基-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 194

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-环丙基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 195

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-环丙基-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 196

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 197

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-(二甲氨基)苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 198

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-氰基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 199

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-乙酰氨基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 200

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-(甲基磺酰氨基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 201

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((7-甲氧基-2-甲基苯并呋喃-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 202

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊-5-基甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 203

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 204

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((7-甲氧基苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 205

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 206

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-6-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 207

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 208

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 209

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(4-((1-异丙基-1H-吡唑-4-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 210

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 211

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 212

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 213

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-氰基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌

嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 214

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((R)-4-(4-氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 215

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-(三氟甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 216

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(2,6-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 217

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(2,3-二氟苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 218

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-环丙基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 219

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(4-环丙基-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 220

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 221

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(苄并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 222

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((7-甲氧基苄并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 223

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(苄并[d][1,3]二氧杂环戊-5-基甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 224

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((7-甲氧基-2-甲基苄并呋喃-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 225

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-((2,3-二氢苄并[b][1,4]二恶烷-6-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-

羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 226

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-((2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 227

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((8-甲氧基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶烷-5-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 228

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 229

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-4-((1-异丙基-1H-吡啶-4-基)甲基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 230

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 231

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-3-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 232

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(吡啶-2-基甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 233

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 234

5-氟-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 235

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 236

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-((R)-4-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 237

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 238

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苄基)磺酰基)苯甲酰胺 239

(R)-5-氟-2-((3-氟-1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)苄基)磺酰基)苯甲酰胺 240

N-((4-(((*S*)-1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 241

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 242

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 243

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-((二甲氨基)甲基)苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苯甲酰胺 244

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 245

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(3-甲氧基-4-((甲基氨基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 246

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-((二甲氨基)甲基)-3-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苯甲酰胺 247

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 248

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-甲氧基-3-((甲基氨基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 249

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(3-((二甲氨基)甲基)-4-甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苯甲酰胺 250

(R)-2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲

基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基-3-(吡咯烷-1-基甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 251

(R)-5-氟-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 252

(R)-4-(2-(4-(3,4-二甲氧基苄基)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)苯甲酰胺 253

(R)-5-氟-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 254

(R)-5-氟-2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 255

4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 256

(R)-4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((3-硝基-4-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯基)磺酰基)烟酰胺 257

(R)-4-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 258

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 259

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 260

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 261

2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((7-(((1r,4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((R)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 262

(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-((6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基

基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)苯甲酰胺 263

(*R*)-2-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-*N*-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺 264

(*R*)-2-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((7-硝基-8-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-2,3-二氢苯并[*b*][1,4]二恶英-5-基)磺酰基)苯甲酰胺 265

4-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-((*R*)-2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 266

(*R*)-4-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-*N*-((6-硝基-7-(((四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)烟酰胺 267

(*R*)-4-(((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-*N*-(((7-(((4-氟四氢-2*H*-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[*d*]咪唑-4-基)磺酰基)-6-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)烟酰胺 268

术语说明

除非另有定义，本发明使用的所有技术和科学术语与该领域专业人员通常理解的含义相同。除非另有说明，本发明参考的所有专利文献、公开披露的资料等全文纳入参考文献。如本发明中同一术语有多个定义，以本节中的定义为准。

需要理解的是，前文的一般描述和后文的详细描述仅仅是示范性的和解释性的，对任何权利要求都无限制性。需要注意的是，说明书和所附权利要求书中，除非文中另有说明，单数形式指代如“一”、“一个”、“这个”，包含复数指代。还需注意的是，除非另有说明，“或”代表“和/或”。此外，“包含”、“包括”等类似术语不是限制性的。

“取代”是指氢原子被取代基取代。需要注意的是，特定原子上的取代基是被其价态限制的。在定义部分，“C_i-C_j”是指包括起点和终点的范围，其中*i*和*j*都是整数，表示碳原子的数目。例如，C₁-C₄，C₁-C₈，C₃-C₈等。

本发明所述基团和化合物中所涉及的 C、H、O、S、N、F、Cl、Br、I 等均包括它们的同位素情况。同时，本发明所述基团和化合物中所涉及的 C、H、O、S、N、F、Cl、Br、I 可任选的被一个或多个它们对应的同位素取代，包括但不限于碳的同位素 ¹²C、¹³C、¹⁴C，氢的同位素氕(H)、氘(D)、氚(T)，氧的同位素 ¹⁶O、¹⁷O、¹⁸O，硫的同位素 ³²S、³³S、³⁴S、³⁶S，氮的同位素 ¹⁴N、¹⁵N，氟的同位素 ¹⁷F、¹⁹F，氯的同位素 ³⁵Cl、³⁷Cl，溴的同位素 ⁷⁹Br、⁸¹Br 等。

本发明所用术语“烷基”是指含有 1 至 8 个碳原子的直链或支链的饱和烃基，包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、特戊基、正己基、异己基、新己基、庚烷基、异庚烷基、新庚烷基、

辛基、异辛基等。烷基可被一个或者多个取代基取代，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为 D（氘）、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₃-C₁₂ 环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基、C₃-C₁₂ 杂环基。

本发明所用术语“烯基”是指含有 1 至 8 个碳原子且含至少一个 C=C 双键的直链或支链的烃链基团，包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基、3-丁烯基、1-戊烯基、2-戊烯基、3-戊烯基、4-戊烯基、1-甲基-1-丁烯基、1-甲基-2-丁烯基、1-己烯基、2-己烯基、3-己烯基、4-己烯基、5-己烯基、1-甲基-1-戊烯基、2-甲基-1-戊烯基、1-庚烯基、2-庚烯基、3-庚烯基、1-甲基-2-己烯基、2-甲基-2-己烯基、2-甲基-3-己烯基、3,5-二甲基-2-己烯基、3,3-二甲基-1-戊烯基、3-甲基-2-乙基-1-丁烯基、1-辛烯基、2-辛烯基等。烯基可被一个或者多个取代基取代，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为 D、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、卤代羟烷基、烷氨基、卤代烷氨基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、氨基烷基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基。

本发明所用术语“炔基”是指含有 1 至 8 个碳原子且含至少一个 C≡C 叁键的直链或支链的烃链基团，包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基、3-丁炔基、1-戊炔基、2-戊炔基、3-戊炔基、4-戊炔基、3-甲基-1-丁炔基、4-甲基-1-丁炔基、2-甲基-3-丁炔基、1-甲基-4-丁炔基、1-己炔基、2-己炔基、3-己炔基、4-己炔基、1-甲基-2-戊炔基、1-甲基-3-戊炔基、1-甲基-4-戊炔基、2-甲基-3-戊炔基、2,2-二甲基-4-戊炔基、1-庚炔基、2-庚炔基、3-庚炔基、4-庚炔基、5-庚炔基、2-甲基-3-己炔基、3-甲基-1-己炔基、3,3-二甲基-1-己炔基、4-甲基-1-己炔基等。炔基可被一个或者多个取代基取代，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为 D、烷基、卤代烷基、烷氧基、卤代烷氧基、羟烷基、卤代羟烷基、烷氨基、卤代烷氨基、环烷基、卤代环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羟基、卤素、氰基、硝基、氨基、氨基烷基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基。

本发明所用术语“卤素”、“卤代”是指氟、氯、溴和碘，优选氟、氯和溴。

本发明所用术语“烷氧基”是指烷基-O-，其中烷基如上所定义。本发明所用“烷氧基”的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、戊氧基、2-戊氧基、异戊氧基、新戊氧基、己氧基、2-己氧基、3-己氧基、3-甲基戊氧基等。“烷氧基”还包括取代烷氧基，其取代基可为 D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳

基。

本发明所用术语“羟烷基”是指-烷基-OH，其中烷基如上所定义。本发明所用“羟烷基”的实例包括但不限于羟甲基、羟乙基、羟丙基、羟异丙基、羟丁基、羟戊基等。“羟烷基”还包括取代羟烷基，其取代基可为D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基。

本发明所用术语“氨基烷基”是指NH₂-烷基-，其中烷基如上所定义。本发明所用“氨基烷基”的实例包括但不限于氨基甲基、氨基乙基、氨基丙基、氨基异丙基、氨基丁基、氨基戊基等。“氨基烷基”还包括取代氨基烷基，其取代基可为D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基，其取代基可以取代在烷基上也可以取代在N上。

本发明所用术语“烷氨基”是指烷基-NH-，其中烷基如上所定义。本发明所用“烷氨基”的实例包括但不限于甲氨基、乙氨基、丙氨基、异丙氨基、丁氨基、戊氨基等。“烷氨基”还包括取代烷氨基，其取代基可为D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、C₃-C₁₂杂环基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基，其取代基可以取代在烷基上也可以取代在N上。

本发明所用术语“环烷基”是指具有3至12个碳原子的单环或多环（两个单环之间用化学键连接或桥环或螺环或稠合）的非芳香性单价烃基，且可有一个或多个化学键为双键或三键。“环烷基”包括但不限于环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、八氢茚环基、十氢萘环基、双环[1.1.0]丁烷基、双环[2.1.0]戊烷基、双环[2.2.0]己烷基、双环[3.2.0]庚烷基、双环[4.2.0]辛烷基、双环[1.1.1]戊烷基、双环[2.1.1]己烷基、双环[3.1.1]庚烷基、双环[2.2.1]庚烷基、双环[4.1.1]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[3.2.1]辛烷基、双环[5.1.1]壬烷基、双环[4.2.1]壬烷基、双环[4.3.1]壬烷基、双环[3.2.2]壬烷基、双环[5.2.1]癸烷基、双环[4.2.2]癸烷基、螺环[2.2]戊烷基、螺环[2.3]己烷基、螺环[2.4]庚烷基、螺环[2.5]辛烷基、螺环[2.6]壬烷基、螺环[3.5]壬烷基、螺环[3.4]辛烷基、螺环[3.3]庚烷基、螺环[4.5]癸烷基、螺环[4.4]壬烷基等。环烷基可被一个或多个取代基取代，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为D（氘）、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砜基、烷基酰胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、卤代C₃-C₁₂环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳

基、C₃-C₁₂ 杂环基。

本发明所用术语“环烯基”是指具有 3 至 12 个碳原子且至少含有一个 C=C 双键的单环或多环(两个单环之间用化学键连接或桥环或螺环或稠合)的非芳香性单价烃基,包括但不限于环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、环烯基、螺[2.2]戊-1-烯基、螺[2.2]戊-1,4-二烯基、螺[2.3]己-1-烯基、螺[2.3]己-1,4-二烯基、螺[3.3]庚-1-烯基、螺[3.3]庚-1,5-二烯基、螺[3.4]辛-1-烯基、螺[3.4]辛-1,6-二烯基、螺[3.4]辛-5-烯基、螺[3.4]辛-6-烯基、螺[3.4]辛-1-烯基、双环[2.1.1]己-1-烯基、双环[2.1.1]己-2-烯基、双环[3.1.1]庚-1-烯基、双环[3.1.1]庚-2-烯基、双环[2.2.1]庚-1-烯基、双环[2.2.1]庚-2-烯基等。环烯、环烯基可被一个或多个取代基取代,多取代时取代基可以相同也可以不同;所述取代基独立为 D(氘)、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₃-C₁₂ 环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₂ 杂芳基、C₃-C₁₂ 杂环基。

本发明所用术语“杂环基”是指具有 3 至 12 个环原子的单环或多环(两个单环之间用化学键连接或桥环或螺环或稠合)的非芳香性环基,具有一个及以上选自 N、O、S 的杂原子,且可有一个或多个化学键为双键或三键。杂环基包括但不限于吡喃基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、二氧六环基、氧杂环丙基、氧杂环丁基、氧杂环己基、氧杂环庚基、氧杂环辛基、氮杂环丙基、氮杂环丁基、氮杂环戊基、氮杂环庚基、氮杂环辛基、硫杂环丁烷基、硫杂环丙烷基、氮杂环辛烷基、氧氮杂草基、二氮杂草基、硫氮杂草基、二氢呋喃基、二氢噻吩基、二氢吡喃基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡喃基、四氢噻喃基、四氢噻唑基、四氢咪唑基、六氢哒嗪基、六氢嘧啶基、1-氮杂螺[2.2]戊烷基、1-氮杂螺[2.3]己烷基、4-氮杂螺[2.3]己烷基、5-氮杂螺[2.3]己烷基、2-氮杂螺[3.3]庚烷基、2,6-二氮杂螺[3.3]庚烷基、2-氧杂-6-氮杂螺[3.3]庚烷、1-氮杂螺[2.5]辛烷基、2-氮杂螺[3.4]辛烷基、6-氮杂螺[3.4]辛烷基、2,6-二氮杂螺[3.4]辛烷基、2-氮杂螺[3.5]壬烷基、6-氮杂螺[3.5]壬烷基、7-氮杂螺[3.5]壬烷基、2,7-二氮杂螺[3.5]壬烷基、2-氧杂-7-氮杂螺[3.5]壬烷基、1-氮杂螺[4.4]壬烷基、2-氮杂螺[4.4]壬烷基、8-氮杂螺[4.5]癸烷基、2,8-二氮杂螺[4.5]癸烷基、1-氧杂螺[2.2]戊烷基、1-氧杂螺[2.3]己烷基、4-氧杂螺[2.3]己烷基、5-氧杂螺[2.3]己烷基、2-氧杂螺[3.3]庚烷基、1-氧杂螺[2.5]辛烷基、2-氧杂螺[3.4]辛烷基、6-氧杂螺[3.4]辛烷基、2-氧杂螺[3.5]壬烷基、6-氧杂螺[3.5]壬烷基、7-氧杂螺[3.5]壬烷基、1-氧杂螺[4.4]壬烷基、2-氧杂螺[4.4]壬烷基、8-氧杂螺[4.5]癸烷基、十氢喹啉基、十氢异喹啉基、2-氮杂双环[1.1.1]戊烷基、2-氧杂双环[1.1.1]戊烷基、氮杂双环[2.1.1]己烷基、氧杂双环[2.1.1]己烷基、氮杂双环[3.1.1]庚烷基、氧杂双环[3.1.1]庚烷基、氮杂双环[2.2.1]庚烷基、氮杂双环[4.1.1]辛烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基、氮杂双环[3.2.1]辛烷基等。杂环基可被一个或多个取代基取代,多取代时取代基可以相同也可以不同;所述取代基独立为 D(氘)、氧代、卤素、氰基、硝

基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₃-C₁₂ 环烷基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基、C₃-C₁₂ 杂环基。

本发明所用术语“芳基”是指具有 6 到 12 个碳原子的全碳单环或稠合多环的芳香性环基（稠和多环时其中一个稠合环可以部分饱和），包括但不限于苯环、萘环、蒽环、茚环、二氢茚基（茚满基）、二氢萘环、四氢萘环等。芳基可以是无取代或取代的，可以是单取代（比如邻位、间位、对位取代），也可以是双取代或者三取代等，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为 D（氘）、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、酰基、酰胺基、烷基酰胺基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₃-C₁₂ 环烷基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基、C₃-C₁₂ 杂环基。

本发明所用术语“杂芳基”指具有 5 到 14 个环原子的单环或稠合多环的芳香性环基（稠和多环时其中一个稠合环可以部分饱和），相当于上述“芳基”中一个或多个碳被杂原子例如 N、O、S 等置换。杂芳环可以是单环，也可以是双环，即通过两个环稠合而成。杂芳基包括但不限于吡啶基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、三嗪基、异恶唑基、异噻唑基、吡唑基、噻唑基、噻吩基、呋喃基、三唑基、恶唑基、咪唑基、吡唑基、吡啶基、二氢吡啶基、异吡啶基、喹啉基、异喹啉基、喹喔啉基、喹唑啉基、二氢喹唑啉基、四氢喹唑啉基、二氢异喹啉基、二氢异喹啉基、四氢异喹啉基、噌啉基、蝶啶基、嘌呤基、苯并咪唑基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并噻唑基、苯并三唑基、苯并三嗪基、苯并噁二唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、咪唑并吡啶基、咪唑并噻唑基、吡咯并吡啶基、噻吩并吡咯基、噻吩并噻吩基、噻吩并吡啶基、噻吩并嘧啶基、吡唑并嘧啶基、吡咯并吡咯基、吡咯并嘧啶基、吡咯并哒嗪基、吡咯并吡嗪基、咪唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、咪唑并哒嗪基、吡唑并吡啶基、吡唑并哒嗪基、吡唑并吡嗪基、嘧啶并吡啶基、嘧啶并吡嗪基、嘧啶并哒嗪基、嘧啶并嘧啶基、吡啶并吡啶基、吡啶并吡嗪基、吡啶并哒嗪基、哒嗪并哒嗪基、哒嗪并吡嗪基、吡嗪并吡嗪基等。杂芳基可以是无取代或单取代或多取代的，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为 D（氘）、卤素、氰基、硝基、氨基、氨基烷基、羟基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、烷基酰胺基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、卤代 C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基。

本发明所用术语“螺环”、“螺环基”是指一种多环结构，在这种多环结构中至少有 2 个环存在共用一个原子（一般为 C 原子）的情况，在这种多环结构中可以有 1 个或多个

个化学键是双键或者三键，且可以有一个或多个杂原子存在。螺环基包括但不限于环丁基螺氮杂环丁基、环丁基螺氮杂环戊基、环丁基螺氮杂环己基、环戊基螺氮杂环丁基、环戊基螺氮杂环戊基、环戊基螺氮杂环己基、环己基螺氮杂环丁基、环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、氮杂环丁基螺氮杂环丁基、氮杂环丁基螺氮杂环戊基、氮杂环丁基螺氮杂环己基、氮杂环戊基螺氮杂环丁基、氮杂环戊基螺氮杂环戊基、氮杂环戊基螺氮杂环己基、氮杂环己基螺氮杂环丁基、氮杂环己基螺氮杂环戊基、环己基螺氮杂环己基、环丁基螺哌啶、环戊基螺哌啶、环己基螺哌啶、氮杂环丁基螺哌啶、氮杂环戊基螺哌啶、氮杂环己基螺哌啶等。该螺环基可以是无取代或单取代或多取代的，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为D（氘）、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、卤代C₃-C₁₂环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基、C₃-C₁₂杂环基。

本发明所用术语“桥环基”是指一种多环结构，在这种多环结构中至少有2个环存在在共用2个或2个以上原子的情况，在这种多环结构中可以有多个化学键是双键或者三键，且可以有一个或多个杂原子存在。该桥环基可以是无取代或单取代或多取代的，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为D（氘）、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、卤代C₃-C₁₂环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基、C₃-C₁₂杂环基。

本发明所用术语“稠和双环基”是指由5到14个碳原子组成的双环基，其中两个环之间用化学键连接，在这种双环结构中可以有多个化学键是双键或者三键，且可以有一个或多个杂原子存在，杂原子包括但不限于N、O、S等。“稠和双环基”可以是无取代或单取代或多取代的，多取代时取代基可以相同也可以不同；所述取代基独立为D（氘）、氧代、卤素、氰基、硝基、羟基、氨基、氨基烷基、烯基、炔基、羧基、羧酸酯基、酰基、酰胺基、甲砒基、烷基酰胺基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氨基、C₃-C₁₂环烷基、卤代C₃-C₁₂环烷基、环烯基、环炔基、烷氧羰基、烷硫基、烷基磺酰基、羟烷基酰胺基、磺酰胺基、C₆-C₁₂芳基、C₅-C₁₄杂芳基、C₃-C₁₂杂环基。

本发明所用术语“烷基羰基”、“烷羰基”是指烷基-C(O)-，其中烷基如上所定义。“烷基羰基”还包括取代烷基羰基，其取代基可为D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈烷基、C₁-C₈羟烷基、C₁-C₈烷氧基、C₁-C₈烷氨基、卤代C₁-C₈烷基、卤代C₁-C₈羟烷基、卤代C₁-C₈烷氧基、卤代C₁-C₈

烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基。其中“C(O)”代表 C=O。

本发明所用术语“烷氧羰基”是指烷基-O-C(O)-，其中烷基如上所定义。“烷氧羰基”还包括取代烷氧羰基，其取代基可为 D、卤素、氧代、氨基、羟基、氰基、硝基、羧基、酰胺基、磺酰胺基、螺烷基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 羟烷基、C₁-C₈ 烷氧基、C₁-C₈ 烷氨基、卤代 C₁-C₈ 烷基、卤代 C₁-C₈ 羟烷基、卤代 C₁-C₈ 烷氧基、卤代 C₁-C₈ 烷氨基、C₃-C₁₂ 环烷基、C₃-C₁₂ 杂环基、C₆-C₁₂ 芳基、C₅-C₁₄ 杂芳基。其中“C(O)”代表 C=O。

本发明所用术语“烷硫基”是指烷基-S-，其中烷基如上所定义。烷硫基包括但不限于甲硫基、乙硫基、丙硫基、丁硫基等。

本发明所用术语“烷酰基”是指烷基-C(O)-，其中烷基如上所定义。

本发明所用术语“烷基磺酰基”是指烷基-S(O)₂-，其中烷基如上所定义。

本发明所用术语“卤代烷基”是指被卤素（优选为氟、氯、溴、碘）取代的直链或支链烷基，其中“烷基”如上所定义。本发明所用“卤代烷基”的实例包括但不限于氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、氯甲基、二氯甲基、三氯甲基、2,2,2-三氟乙基、2-氟乙基、2-氯乙基、四氟乙基、五氟乙基、氟丙基、二氟丙基、三氟丙基、氯丙基、氟丁基等。“卤代烷基”可被卤素取代一次或多次。

本发明所用术语“卤代羟烷基”是指被卤素（优选为氟、氯、溴、碘）取代的羟烷基基团，其中羟烷基如上所定义。“卤代羟烷基”可被卤素取代一次或多次。

本发明所用术语“卤代烷氧基”是指被卤素（优选为氟、氯、溴、碘）取代的羟烷基基团，其中烷氧基如上所定义。“卤代烷氧基”可被卤素取代一次或多次。

本发明所用术语“卤代烷氨基”是指被卤素（优选为氟、氯、溴、碘）取代的烷氨基基团，其中烷氨基如上所定义。“卤代烷氨基”可被卤素取代一次或多次。

本发明所用术语“药学上可接受的盐”是指本发明化合物与酸或碱所形成的适合用作药物的盐。药学上可接受的盐包括无机盐和有机盐。一类优选的盐是本发明化合物与酸形成的盐。适合形成盐的酸包括但不限于：盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、硫酸、硝酸、磷酸、碳酸等无机酸，甲酸、乙酸、三氟乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富马酸、马来酸、乳酸、苹果酸、酒石酸、柠檬酸、苦味酸、甲磺酸、对甲苯磺酸、乙磺酸、苯磺酸、樟脑磺酸、枸杞酸、异烟酸、水杨酸、抗坏血酸、龙胆酸、葡萄糖酸、丙酮酸、萘磺酸、硬脂酸、苯乙酸、对氨基苯磺酸、羟乙磺酸、双羟萘酸、丹宁酸等有机酸；以及天冬氨酸、谷氨酸等酸性氨基酸。一类优选的盐是本发明化合物与碱形成的盐。适合形成盐的碱包括但不限于：氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸钠、碳酸氢钠、磷酸钠等无机碱，氨水、三乙胺、二乙胺、哌嗪、胍、二乙醇胺等有机碱。

本发明的第二个目的是提供一种药物组合物，包括上述任意一项技术方案所述的化合物中的一种或多种。本发明所述的药物组合物可以是上述任意一项技术方案所述的化合物中的一种或多种与其他化合物组成，或者上述任意一项技术方案所述的化合物中的一种或多种组成。

另一方面，本发明提供的是使用本文公开的通式 I-通式 VII 所述的化合物在制备

单独或与其他药物联合应用治疗从 BCL-2 活性的抑制中获益的疾病、障碍或病症的药物中的应用。

另一方面，本发明所述化合物或药学可接受的盐可单独使用，或与其他治疗剂联合使用。

另一方面，本发明所述化合物与其他治疗剂合用，给药途径可与其他药物相同，或由于物理和化学性质不同，给药途径可以不相同。因此本文描述的化合物与另一治疗剂可同时、先后或分别给药。

另一方面，本发明提供的是使用本文公开的通式 I~通式 VII 所述的化合物或药学可接受的盐，与如下一种或多种药物合用预期有效：烷化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗代谢物、抗有丝分裂、抗增殖、抗病毒剂、aurora 激酶抑制剂、其他细胞凋亡的启动子(例如，Bcl-xL、Bcl-w 和 Bfl-1) 抑制剂、死亡受体途径活化剂、Bcr-Abl 激酶抑制剂、BiTE(双特异性 T 细胞衔接器)的抗体、抗体药物偶联物、生物反应调节剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环氧合酶-2 抑制剂、DVDs、白血病病毒癌基因同源基因(ErbB2) 受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白(HSP) -90 抑制剂、组蛋白乙酰化酶(HDAC)抑制剂、激素疗法、免疫制剂、细胞凋亡蛋白抑制剂的抑制剂(IAPs)、嵌入抗生素、激酶抑制剂、驱动蛋白抑制剂、Jak2 抑制剂、针对哺乳动物的雷帕霉素抑制剂、微 RNA、丝裂原活化的细胞外信号调节的激酶抑制剂、多价结合蛋白、非类固醇类抗炎药(NSAIDs)、聚 ADP (二磷酸腺苷)-核糖聚合酶(PARP)抑制剂、铂类化疗药物、polo 样激酶(Plk)抑制剂、磷酸肌醇 3 激酶(PI3K)抑制剂、BTK 抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧啶类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视黄醇/deltoid 植物生物碱、小干扰 RNA(siRNAs)、拓扑异构酶抑制剂、泛素连接酶抑制剂和类似物。

特定的，其中所述病症、障碍或病灶包括但不限于感染性疾病、免疫性疾病、炎性疾病或细胞增殖异常疾病。

特定的，其中所述的感染性疾病、免疫性疾病、炎性疾病包括但不限于哮喘、由中性粒细胞趋化性导致的疾病(例如，心肌梗死和中风的再灌注损伤和炎症性关节炎)、感染性休克、T 细胞介导的疾病、免疫抑制相关疾病(如预防器官移植排斥、移植物抗宿主病、红斑狼疮、多发性硬化和类风湿关节炎)、胰腺炎、与血管发生或血管生成相关疾病(例如急性和慢性炎症性疾病如类风湿性关节炎、炎性肠病、皮肤病如银屑病、湿疹和硬皮病)；肺慢性阻塞性疾病(COPD)和其他疾病。

特定的，其中所述细胞增殖异常疾病包括癌性增殖性疾病、非癌性增殖性疾病，包括但不限于所述疾病为血液性疾病和/或实体瘤；其中，所述血液性肿瘤优选为急性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓纤维化、骨髓增殖异常综合征、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、T 细胞淋巴瘤中的一种或多种；所述实体瘤优选为骨肉瘤、皮肤癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、卵巢癌、胰腺癌、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、表皮样癌、血管

瘤、肺癌或胃癌，再狭窄和良性前列腺肥大(BPH)、黑色素瘤中的一种或多种。

本发明所述化合物可以以药物组合物形式给药，可以通过任何常规途径给药；本发明所述的化合物可以形成固体、半固体、液体或气体形态的药物制剂，比如片剂、胶囊、注射剂、混悬液、洗剂、凝胶剂、软膏剂、乳膏剂、栓剂、吸入剂等形式。

本发明所述化合物可以以游离碱或药学可接受盐型的化合物与至少一种药学可接受的载体或稀释剂的药物组合物，可以常规方式通过混合、制粒、包衣、溶解或冷冻干燥流程来制造。

通过实验证实，本发明化合物具有强效的 BCL-2/BAK 阻断活性和体外抗肿瘤细胞增殖抑制活性。可应用于在单独或与其他药物联合应用治疗从抗凋亡蛋白 BCL-2 抑制中获益的感染性疾病、免疫性疾病、炎症性疾病或细胞增殖异常等。

通过实验证实，本发明化合物具有强效的 BCL2(G101V)抑制活性。

通过实验证实，本发明化合物具有强效的 BCL2(D103Y)抑制活性。

通过实验证实，本发明化合物对 RS4;11 细胞具有明显的增殖抑制活性。

通过实验证实，本发明化合物对血小板无明显毒性。

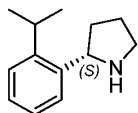
通过实验证实，本发明化合物对 CYP3A4 无抑制作用。

通过实验证实，本发明化合物具有良好的药代动力学性质。

通过实验证实，本发明化合物具有高效的体内抗肿瘤药效。

具体实施方式

中间体 1: (S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷



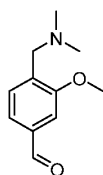
合成步骤 1: (S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(中间体 1-1)

将(S)-2-(2-溴苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯(4.5 g, 13.85 mmol)和异丙基硼酸(3.1 g, 35.22 mmol)溶解于 15 mL 1,4-环氧六环和 3 mL 水的混合溶剂中，在氮气保护下加入碳酸钾(6 g, 43.40 mmol)，Pd(dppf)₂Cl₂(0.9 g)，加热至回流反应过夜。反应完毕后降至室温，加入 EA，分别用水/饱和食盐水洗涤，分离有机相，干燥过滤，减压浓缩，所得粗品经硅胶柱层析纯化得到产物(S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-羧酸叔丁基酯 3.4 g，收率 85%，ESI-MS(M+H)⁺=290.2。

合成步骤 2: (S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷(中间体 1)

将中间体 1-1(3 g, 10.40 mmol)溶解于 18 mL 二氯甲烷中，加入 9 mL TFA，在室温下搅拌反应过夜。反应完毕后，减压浓缩，得到中间体 1 无色油状产物 1.92 g，收率 97%，ESI-MS(M+H)⁺=190.2。

中间体 2: 4-((二甲氨基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛



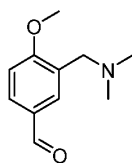
合成步骤 1: 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺(中间体 2-1)

将 4-溴-2-甲氧基苯甲醛(3 g, 13.95 mmol)溶解于 50 mL DCM 中, 加入 2 mol/L 的二甲胺的四氢呋喃溶液(8.4 mL, 16.74 mmol), 于室温搅拌 30min, 再加入 STAB(3.85 g, 18.14 mmol), 室温反应 4h。反应完毕, 加入饱和碳酸氢钠水溶液萃取, 分离 DCM 相, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得产物 1-(4-溴-2-甲氧基苯基)-N,N-二甲基甲胺 1.8 g, 收率 53%。ESI-MS(M+H)⁺ = 244.0。

合成步骤 2: 4-((二甲氨基)甲基)-3-甲氧基苯甲醛(中间体 2)

将中间体 2-1(1.8 g, 7.39 mmol)溶解于 30 mL 无水 THF 中, 将体系冷却至-70°C 后, 缓慢滴加 2.5 mol/L 的正丁基锂的己烷溶液(3.6 mL, 8.87 mmol), 于-70°C 保温反应 1h, 然后加入无水 DMF(1 mL, 14.78 mmol), 继续保温反应 1h 后, 转移至室温, 加水淬灭反应, 加入 EA 萃取(100ml*2), 分离合并有机相, 经无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 2 产物 871 mg, 收率: 61%, ESI-MS(M+H)⁺ = 194.1。

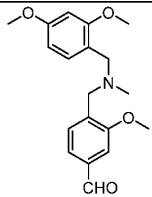
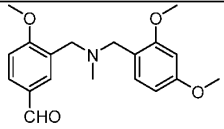
中间体 3: 3-甲氧基-4-(吡咯烷-1-基甲基)苯甲醛



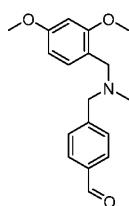
参考中间体 2 的合成路线和方法, 把合成步骤 1 中的 4-溴-2-甲氧基苯甲醛替换为 5-溴-2-甲氧基苯甲醛, 合成得到中间体 3, ESI-MS(M+H)⁺ = 194.1。

参考中间体 2~3 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

中间体编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
4		220.1
5		220.1

6		330.2
7		330.2

中间体 8: 4-(((2,4-二甲氧基苄基)(甲基氨基)甲基)苄基)苯甲醛



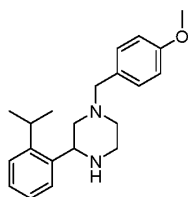
合成步骤 1: N-(4-(二乙氧基甲基)苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-N-甲基甲胺(中间体 8-1)

将 4-(二乙氧基甲基)苯甲醛(500 mg, 2.4 mmol)溶解于 20 mL DCM 中, 依次加入 1-(2,4-二甲氧基苄基)-N-甲基甲胺(522 mg, 2.88 mmol), STAB(1.5g, 7.2mmol), 于室温反应 10h。TLC 监测反应完毕, 加入水萃取分液, 分离 DCM 相, 无水硫酸钠干燥, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 N-(4-(二乙氧基甲基)苄基)-1-(2,4-二甲氧基苄基)-N-甲基甲胺 600 mg, 收率 67%。ESI-MS(M+H)⁺=374.2。

合成步骤 2: 4-(((2,4-二甲氧基苄基)(甲基氨基)甲基)苄基)苯甲醛(中间体 8)

将中间体 8-1(600 mg, 1.6 mmol)溶解于 10 mL THF 中, 加入 2N HCl 水溶液 10 mL, 于室温搅拌 1h 后浓缩 THF, 加入 EA 和水萃取, 分离有机相相, 无水硫酸钠干燥, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 8 产物 426.3 mg, 收率 89%, ESI-MS(M+H)⁺=300.2。

中间体 9: 3-(2-异丙基苄基)-1-(4-甲氧基苄基)哌嗪



合成步骤 1: (2-异丙基苄基)硼酸(中间体 9-1)

将 1-溴-2-异丙基苯(20 g, 0.10 mol)溶解于 200 mL THF 中, 于 -80°C 搅拌 10min, 然后滴加 n-BuLi(44 mL, 0.11 mol), 滴加完毕后于 -80°C 保温 1h。向体系中滴加 50 mL 溶有硼酸三异丙酯的 THF, 继续保持 -80°C 保温 1h, 然后转移至 20°C 搅拌反应 1h, 同时滴加 HCl 水溶液(150 mL, 0.15 mol, 1N)并继续搅拌 1h。反应完毕后, 加入 EA 萃取, 分离有机相, 用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到粗品(2-异丙基苄基)硼酸直接用于下一步反应。ESI-MS(M+H)⁺=165.1。

合成步骤 2: 2-(2-异丙基苯基)吡嗪(中间体 9-2)

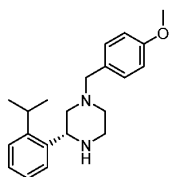
向中间体 9-1(16.5 g, 0.10 mol)中加入 150 mL 二恶烷和 150 mL 水, 搅拌溶清后向体系中依次加入 2-氯吡嗪(13.80 g, 0.12 mol)、Pd(PPh₃)₄(1.74 g, 1.50 mmol)、Na₂CO₃(21.20 g, 0.20 mol), 于 90°C 反应 12h。反应完毕后冷却至室温, 过硅藻土, 加入 EA 萃取, 分离有机相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到无色油状产物 2-(2-异丙基苯基)吡嗪 13 g, 收率 65%, ESI-MS(M+H)⁺ = 199.1。

合成步骤 3: 2-(2-异丙基苯基)哌嗪(中间体 9-3)

向中间体 9-2(10.2 g, 51.55 mmol)中加入 150 mL 无水乙醇和 10 mL 冰醋酸, 搅拌溶清后向反应液中加入 Pd/C(5 g), 之后将体系置于 60°C 的氢气(4 atm)环境下反应 10h。反应完毕, 过滤除去硅藻土, 分别用甲醇(300 mL)和水(100 mL)洗涤。减压浓缩除去大部分甲醇, 用 EA 萃取, 分离水相, 用 10% NaOH 水溶液调节 PH 为 13-14, 然后用 DCM 萃取, 分离有机相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化后得到产物 2-(2-异丙基苯基)哌嗪 9.66 g, 收率 91%, ESI-MS(M+H)⁺ = 205.2。

合成步骤 4: 3-(2-异丙基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)哌嗪(中间体 9)

将中间体 9-3(2.00 g, 9.80 mmol)、4-甲氧基苯甲醛(1.20 mL, 9.80 mmol)溶解于 40 mL DCM 中, 加入 STAB(6.20 g, 29.40 mmol), 于室温下反应 3h。反应完毕, 加入 DCM 萃取, 分离有机相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到中间体 9 固体产物 1.7g, 收率 53%, ESI-MS(M+H)⁺ = 325.2。

中间体 10: (R)-3-(2-异丙基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)哌嗪**合成步骤 1: (R)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪(中间体 10-1)**

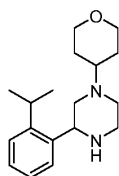
将中间体 9-3(2 g, 9.8 mmol)溶解于 650 mL MeOH/EA(V/V=1:10)的混合溶剂中, 加入 N-乙酰基-D-亮氨酸(17 g, 98 mmol)回流反应 1h 直至溶液溶清, 然后使体系自然冷却至室温并搅拌反应 16h。反应完毕, 过滤, 滤饼经乙酸乙酯漂洗后置于 45°C 减压浓缩 1h 得到粗品约 15g。粗品用 DCM/1N NaOH 水溶液(V/V=3:2)萃取分液三次(100 mL*3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥过滤浓缩得到(R)-2-(2-异丙基苯基)哌嗪 5.3 g, 收率 26.5%, ESI-MS(M+H)⁺ = 205.2。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.55 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.30 – 7.10 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 10.1, 2.7 Hz, 1H), 3.31 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 3.16 – 3.07 (m, 1H), 3.04 – 2.83 (m, 4H), 2.69 (dd, *J* = 12.1, 10.0 Hz, 1H), 1.23 (dd, *J* = 6.9, 1.9 Hz, 6H)。

合成步骤 2: (R)-3-(2-异丙基苯基)-1-(4-甲氧基苄基)哌嗪(中间体 10)

将中间体 10-1(5 g, 24.5 mmol)溶解于 50 mL DCM 中, 加入 4-甲氧基苯甲醛(3.33 g, 24.5 mmol), 于 0°C 搅拌 30 min 后加入 STAB(7.8 g, 36.7 mmol)均匀搅拌反应, 继续于 0°C 反应 16h。反应完毕, 加入 DCM 和水萃取分液, 有机相减压浓缩, 所得粗品

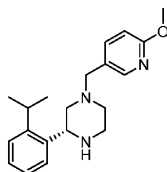
经柱层析纯化得到中间体 10 固体产物 6.9 g, 收率 87%。ESI-MS(M+H)⁺ = 325.2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.53 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 4H), 7.15 (ddd, *J* = 7.7, 6.5, 2.2 Hz, 1H), 6.87 – 6.80 (m, 2H), 4.33 (dd, *J* = 10.5, 2.7 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.57 (d, *J* = 1.8 Hz, 2H), 3.24 – 3.06 (m, 3H), 2.91 (td, *J* = 12.2, 11.2, 2.3 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 1H), 2.23 (dd, *J* = 11.8, 10.5 Hz, 1H), 1.22 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H)。

中间体 11: 3-(2-异丙基苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-4-基)哌嗪



参考中间体 9 的合成路线和方法, 把合成步骤 4 中的 4-甲氧基苯甲醛替换为四氢-4H-吡喃-4-酮, 合成得到中间体 11。ESI-MS(M+H)⁺ = 289.2。

中间体 12: (R)-3-(2-异丙基苯基)-1-((6-甲氧基吡啶-3-基)甲基)哌嗪



参考中间体 10 合成路线和方法, 把合成步骤 2 中的 4-甲氧基苯甲醛替换为 6-甲氧基烟醛, 合成得到中间体 12。ESI-MS(M+H)⁺ = 326.2。

参考中间体 9~12 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

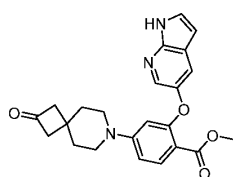
中 间 体 编 号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺	中 间 体 编 号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
13		247.2	34		369.2
14		325.2	35		353.2

15		325.2	36		353.2
16		355.2	37		383.2
17		326.2	38		379.2
18		344.2	39		299.2
19		313.2	40		327.2
20		313.2	41		296.2
21		331.2	42		296.2
22		331.2	43		296.2
23		331.2	44		352.3

24		331.2	45		378.3
25		335.2	46		382.3
26		363.2	47		408.3
27		337.3	48		382.3
28		338.3	49		408.3
29		320.2	50		367.3
30		352.2	51		365.3
31		388.2	52		488.3

32		339.2	53		518.3
33		339.2	54		518.3

中间体 55: 2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯



合成步骤 1: 7-氮杂螺[3.5]壬烷-2-酮三氟乙酸盐(中间体 55-1)

将 2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-羧酸叔丁酯(5 g, 20.6 mmol)溶于 40 mL DCM 中, 加入 TFA(14 mL, 206 mmol), 于 25°C 搅拌反应 2h。反应完全, 浓缩除去溶剂及 TFA, 无需进一步纯化, 直接用于下一步反应。

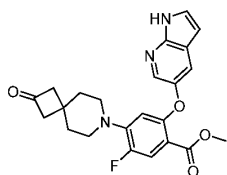
合成步骤 2: 2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯(中间体 55-2)

将 2,4-二氟苯甲酸甲酯(3.5 g, 20.6 mmol)溶解于 100 mL DMF 中, 依次加入中间体 55-1(5.2 g, 20.6 mmol)、碳酸钠(6.5 g, 61.8 mmol), 于 80°C 反应 10h。TLC 显示反应完毕, 浓缩除去 DMF, 加入 EA 和水萃取, 分离合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 2-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯 4.7 g, 产率 78%, ESI-MS($M+H$)⁺ = 292.1。

合成步骤 3: 2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯(中间体 55)

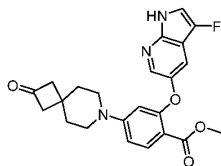
将中间体 55-2(4.7 g, 16.17 mmol)和 1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-醇(2.17 g, 16.17 mmol)溶于 100 mL 二乙二醇二乙醚中, 加入磷酸钾(6.9 g, 32.34 mmol), 于 130°C 封管反应 8h。TLC 显示反应完毕, 油泵拉干, 粗品经柱层析纯化, PE 打浆, 得到中间体 55 固体产物 1.3 g, 收率 20%, ESI-MS($M+H$)⁺ = 406.2。

中间体 56: 2-((1*H*-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯



参考中间体 55 的合成路线和方法, 把合成步骤 2 中的 2,4-二氟苯甲酸甲酯替换为 2,4,5-三氟苯甲酸甲酯, 合成得到中间体 56。ESI-MS(M+H)⁺=424.2。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.09 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 2.6, 0.4 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 2.5, 0.6 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 3.5, 2.4 Hz, 1H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.79 (s, 4H), 1.87 – 1.78 (m, 4H)。

中间体 57: 2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯



合成步骤 1: 5-溴-3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(中间体 57-1)

将 5-溴-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(20 g, 101.50 mmol)溶于 400 mL 乙腈和 100 mL 醋酸的溶液中, 加入 1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮杂双环[2.2.2]辛烷二(四氟硼酸)盐(54 g, 152.25 mmol), 于 90°C 反应 16h。TLC 显示反应完毕, 浓缩除去乙腈和醋酸, 残余物加入 EA 溶解, 再缓慢加入饱和碳酸氢钠水溶液中和, 调节水相 PH 为 8-9, 分离合并 EA 相, 干燥浓缩, 所得粗品经柱层析得到产物 5-溴-3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 5.2 g, 产率 24%, ESI-MS(M+H)⁺=215.0。

合成步骤 2: 3-氟-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶(中间体 57-2)

将中间体 57-1(5.2 g, 24.18 mmol)溶于 100 mL 无水 DMF 中, 室温下加入溴化亚铜(6.9 g, 48.36 mmol)、甲醇钠(3.9 g, 72.54 mmol), 然后升温至 130°C 反应 3h。TLC 显示反应完毕, 冷却至室温, 缓慢加入冰水淬灭反应, 加入 EA(60 mL*3)萃取, 分离合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 3-氟-5-甲氧基-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶 1.4g, 收率 36%, ESI-MS(M+H)⁺=167.1。

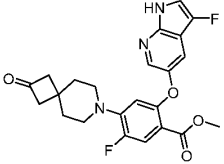
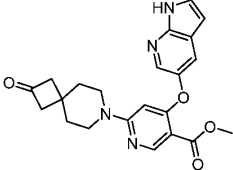
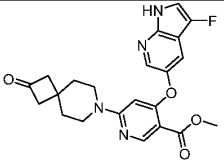
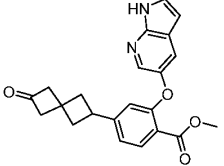
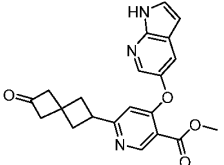
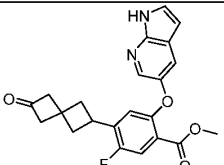
合成步骤 3: 3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-醇(中间体 57-3)

将中间体 57-2(1.4 g, 8.43 mmol)溶于 30 mL DCM 中, 将体系冷却至 -20°C, 缓慢滴加三溴化硼的 DCM 溶液(6.4 g, 25.29 mmol,), 保持内温在 -20°C 至 -10°C 之间, 滴加完毕后继续在 -20°C 环境下保温 1h。反应完毕, 将反应液缓慢倾倒入冰水中, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和 PH 为 7-9 之间, 加入 EA 萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-醇 743 mg, 收率 58%, ESI-MS(M+H)⁺=153.0。

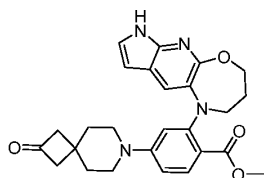
合成步骤 4: 2-((3-氟-1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯(中间体 57)

参考中间体 55 的合成路线和方法, 把合成步骤 3 中的 1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-醇替换为中间体 57-3, 合成得到目标中间体 57, ESI-MS(M+H)⁺ = 424.2。

参考中间体 55~57 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

中间体编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
58		442.2
59		407.2
60		425.2
118		377.1
119		378.1
120		395.1

中间体 61: 2-(3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚-1(7H)-基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯



合成步骤 1: 5-溴-6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡

啖(中间体 61-1)

将 5-溴-6-氟-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶(10 g, 46.50 mmol)溶解于 200 mL DMF 中, 加入含量 60%的 NaH(846.4 mg, 51.16 mmol), 于室温下搅拌 30min, 然后加入 SEMCl(10.08 g, 60.45 mmol), 继续室温反应 3h。反应完毕, 加入水和 EA 萃取, 分离 EA 相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到产物 5-溴-6-氟-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶 13 g, 收率 80%, ESI-MS(M+H)⁺= 345.0。

合成步骤 2: N-(3-((5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙基)-4-甲基苯磺酰胺(中间体 61-2)

将 N-(3-羟丙基)-4-甲基苯磺酰胺(10.62 g, 46.32 mmol)溶解于 400 mL THF 中, 冷却至 0 摄氏度, 分批加入含量为 60%的 NaH(2.3 g, 57.90 mmol)并反应 1h, 然后加入中间体 61-1(8 g, 23.16 mmol), 于室温反应过夜。反应完毕, 加入氯化铵饱和溶液淬灭反应, 加入 EA 和水萃取, 分离 EA 相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到产物 N-(3-((5-溴-1-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-6-基)氧基)丙基)-4-甲基苯磺酰胺 5.8 g, 收率: 45%, ESI-MS(M+H)⁺= 554.1。

合成步骤 3: 1-甲磺酰基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷(中间体 61-3)

将中间体 61-2(5.04 g, 9.1 mmol)溶解于 100 mL DMSO 中, 依次加入 2-吡啶甲酸(900 mg, 7.3 mmol)、碘化亚铜(2.1 g, 10.92 mmol)、碳酸钾(3.8 g, 27.3 mmol), 于 140°C 反应过夜。反应完毕, 加入 EA 和水萃取, 分离 EA 相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 1-甲磺酰基-7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷 2.1 g, 收率: 48.6%, ESI-MS(M+H)⁺= 474.2。

合成步骤 4: 7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷(中间体 61-4)

将中间体 61-3(1.9 g, 4 mmol)溶解于 100 mL 无水甲醇中, 加入镁粉(2.9 g, 120 mmol), 回流 1h 后加入饱和氯化铵水溶液淬灭反应。加入 EA 和水萃取, 分离 EA 相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到产物 7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-1,3,4,7-四氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚烷 1.1 g, 收率 86%, ESI-MS(M+H)⁺= 320.2。

合成步骤 5: 4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚-1(7H)-基)苯甲酸甲酯(中间体 61-5)

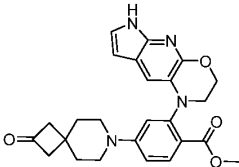
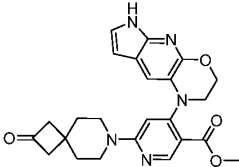
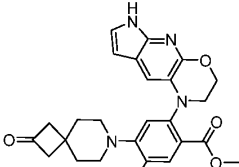
将中间体 55-2(669 mg, 2.3 mmol)溶解于 70 mL 甲苯中, 依次加入中间体 61-4(500 mg, 1.57 mmol)、碳酸铯(1.53 g, 4.7 mmol)、XantPhos(700 mg, 0.80 mmol)、Pd(dba)₂(144 mg, 0.16 mmol), 充氮气保护, 于 110°C 反应过夜。反应完毕, 冷却至室温, 加入 EA 和水萃取, 分离 EA 相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得

到产物 4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-2-(7-((2-(三甲基甲硅烷基)乙氧基)甲基)-3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4] 氧杂氮杂环庚-1(7H)-基)苯甲酸甲酯 471 mg, 收率 51%, ESI-MS(M+H)⁺ = 591.3。

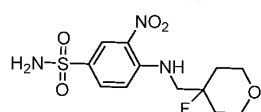
合成步骤 6: 2-(3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4]氧杂氮杂环庚-1(7H)-基)-4-(2-氧代-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯(中间体 61)

将中间体 61-5(471 mg, 0.80 mmol)溶解于 20 mL THF 中, 加入 30 mL TBAF 溶液(1mol/L 的 THF 溶液), 加热回流过夜后冷却至室温, 加入 EA 和水萃取, 分离 EA 相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 61 固体产物 326 mg, 收率: 89% , ESI-MS(M+H)⁺ = 461.2。

参考中间体 61 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

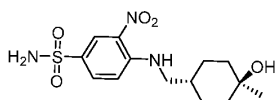
中间体编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
62		447.2
63		448.2
121		465.2

中间体 64: 4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺



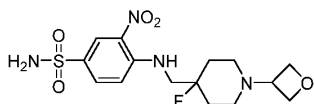
将(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(0.5 g, 5 mmol)溶于 15 mL THF 中, 加入 4-氟-3-硝基苯磺酰胺(1.1 g, 5 mmol), 三乙胺(4 g, 40 mmol), 于室温下反应 8h。TLC 显示反应完毕, 浓缩反应液, 加入 DCM/H₂O 萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到中间体 64 固体产物 1.23 g, 收率 74%。ESI-MS(M+H)⁺ = 334.1。

中间体 65: 4-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺



参考中间体 64 的合成路线和方法, 把(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺替换为(1r, 4r)-4-(氨基甲基)-1-甲基环己-1-醇, 合成得到中间体 65。ESI-MS(M+H)⁺= 344.1。

中间体 66: 4-((4-氟-1-(氧杂环-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺



合成步骤 1: 4-氟-4-(((2-硝基-4-氨磺酰基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体 66-1)

参考中间体 64 的合成路线和方法, 把(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺替换为 4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯, 合成得到 4-氟-4-(((2-硝基-4-氨磺酰基苯基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, ESI-MS(M+H)⁺=433.1。

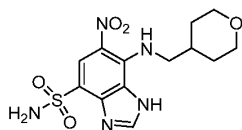
合成步骤 2: 4-((4-氟-1-(氧杂环-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯磺酰胺(中间体 66)

将中间体 66-1(2 g, 4.62 mmol)溶于 30 mL DCM 中, 加入 15 mL TFA, 于室温下反应 4h, TLC 显示反应完毕, 直接旋干反应液得到黄色粘稠液体 1.96 g。将所得黄色液体产物溶于 20 mL DCM 中, 加入 3-氧杂环丁酮(475 mg, 6.58 mmol), 于室温搅拌 30min 后, 加入 STAB(1.39g, 6.58mmol), 于室温下继续反应 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 DCM 和水萃取, 分离有机相, 干燥过滤, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 66 黄色固体产物 1.61 g, 收率: 63%。ESI-MS(M+H)⁺=389.1。

参考中间体 64~66 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

中间体编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
67		316.1
68		318.1
69		375.1

中间体 70: 6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-磺酰胺



合成步骤 1: 4,7-二溴-1H-苯并[d]咪唑(中间体 70-1)

将 3,6-二溴苯-1,2-二胺(4.5 g, 16.92 mmol)溶于 100 mL THF 中, 加入原甲酸三甲酯(2.70 g, 25.38 mmol), 搅拌 5min 后加入对甲苯磺酸(291 mg, 1.69 mmol), 将体系置于室温下反应 1h。TLC 显示反应完毕, 抽滤, 固体用母液洗涤, 然后送入 60°C 烘箱烘干, 得到黄色固体产物 4,7-二溴-1H-苯并[d]咪唑 4.3 g, 收率 93%, ESI-MS(M+H)⁺=274.9。

合成步骤 2: 4,7-二溴-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑(中间体 70-2)

在 0°C 下, 将中间体 70-1(4.30 g, 15.58 mmol)溶于 45 mL 浓硫酸中, 搅拌 5min 后缓慢滴加 HNO₃(830 mL, 18.70 mmol), 控制体系温度在 0-10°C 之间, 滴加完毕后继续置于 0°C 搅拌 1h。反应完毕, 将反应液缓慢倒入冰的氨水中淬灭, 淬灭完毕后 PH 为 8 左右, 抽滤, 固体用水洗涤, 然后送入 60°C 烘箱烘干并得到黄色固体产物 4,7-二溴-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑 4 g, 收率 80%, ESI-MS(M+H)⁺=319.9。

合成步骤 3: 4-溴-6-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(中间体 70-3)

将中间体 70-2(3 g, 9.35 mmol)溶于 20 mL 二恶烷中, 依次加入(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(1.62 g, 14.03 mmol), K₂CO₃(3.9 g, 28.05 mmol), 于 120°C 封管反应 48h。TLC 显示反应完毕, 浓缩除去二恶烷, 加入水和 EA 萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到黄色固体产物 4-溴-6-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺 2.9 g, 收率 88%。ESI-MS(M+H)⁺=355.0。

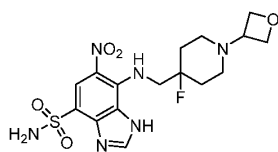
合成步骤 4: 4-(苄硫基)-6-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺(中间体 70-4)

将中间体 70-3(2.9 g, 8.23 mmol)溶于 30 mL 甲苯中, 依次加入苄硫醇 (2.04 g, 16.46 mmol), Xantphos(952 mg, 1.65 mmol), Pd₂(dba)₃(754 mg, 0.823 mmol), DIPEA(3.2 g, 24.69 mmol), 于 110°C 封管反应 16h。LCMS 显示反应完毕, 加入水和 EA 萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到黄色固体产物 4-(苄硫基)-6-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)-1H-苯并[d]咪唑-7-胺 1.26 g, 收率 38.5%。ESI-MS(M+H)⁺=399.1。

合成步骤 5: 6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-1H-苯并[d]咪唑-4-磺酰胺(中间体 70)

向单口瓶中依次加入中间体 70-4(1.26 g, 3.17 mmol), MeCN(14 mL), H₂O(1.4 mL), AcOH(0.7 mL), 将反应体系降至 0°C, 分批加入 NCS(1.27g, 9.51mmol), 于 0°C 搅拌 1h 后转至室温继续反应 1h, 然后将反应液滴加至冰的 25%的氨水溶液中(22.5 ml, 158.45 mmol), 继续室温搅拌反应 1h。反应完毕, 加水稀释, 水相用 10%乙醇的乙酸乙酯溶液萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 70 黄色固体产物 338 mg, 收率 30%。ESI-MS(M+H)⁺=356.1。

中间体 71: 7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-磺酰胺



合成步骤 1: 4-氟-4-(((6-硝基-4-磺酰基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯(中间体 71-1)

参考中间体 70 的合成路线和方法, 把合成步骤 3 中的(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺替换为 4-(氨基甲基)-4-氟哌啶-1-羧酸叔丁酯, 合成得到 4-氟-4-(((6-硝基-4-磺酰基-1H-苯并[d]咪唑-7-基)氨基)甲基)哌啶-1-羧酸叔丁酯, ESI-MS(M+H)⁺ = 473.2。

合成步骤 2: 7-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-磺酰胺(中间体 71)

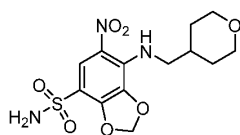
将中间体 71-1(190 mg, 0.40 mmol)溶解于 10 mL DCM 中, 加入 2 mL 三氟乙酸, 在室温反应 6h, TLC 显示反应完毕, 浓缩反应液, 得到黄色油状物。将上述产物溶于 10 mL DCM 中, 加入 3-氧杂环丁酮(44 mg, 0.60 mmol), 在室温搅拌 30 min 后, 加入 STAB(128 mg, 0.60 mmol), 室温继续反应 2h。TLC 显示反应完毕, 加入 DCM 和水萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到中间体 71 黄色固体产物 145 mg, 收率: 85%。ESI-MS(M+H)⁺ = 429.1。

参考中间体 70~71 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

中间体 编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
72		384.1
73		415.1
74		374.1
75		455.1
76		457.2

77		443.2
78		370.1
79		356.1
80		398.1
81		429.2
82		443.1
83		415.1
84		458.2
85		397.2

中间体 **86**: 6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-磺酰胺



合成步骤 1: 2-溴-6-甲氧基-3-硝基苯酚(中间体 **86-1**)

将 2-甲氧基-5-硝基苯酚(100g, 591.2 mmol)溶解于 500 mL 冰醋酸中, 室温滴加

30 mL Br₂, 在室温下反应 14h。反应完毕后加入饱和亚硫酸钠淬灭反应,加水析出固体,过滤,滤饼用水漂洗,50°C减压干燥,得到褐色固体粗品 2-溴-6-甲氧基-3-硝基苯酚 99 g, 收率: 67.51%。ESI-MS(M+H)⁺=247.9。

合成步骤 2: 3-溴-4-硝基苯-1,2-二醇(中间体 86-2)

将中间体 86-1(99 g, 399.15 mmol)溶解于 1000 mL 二氯甲烷中,加入无水 AlCl₃ 固体(243 g, 1.82 mol),升温至 40°C回流反应 13h。反应完毕,将反应液倾倒入冰水中,加入乙酸乙酯萃取,分离浓缩有机相,所得粗品经柱层析分离的得到产物 3-溴-4-硝基苯-1,2-二醇 82 g, 收率:87.8%。ESI-MS(M+H)⁺=233.9。

合成步骤 3: 4-溴-5-硝基苯并[d][1,3]二氧戊环(中间体 86-3)

将中间体 86-2(10 g, 42.74 mmol)溶解于 100 mL DMAC 中,加入溴氯甲烷(3.32 mL, 51.20 mmol),碳酸铯(27.86 g, 85.48 mmol),于 110°C反应 16h。反应完毕,将反应液冷却至室温,加入乙酸乙酯(500ml*3)和水萃取,分离合并有机相,干燥浓缩,所得粗品经柱层析纯化得到产物 4-溴-5-硝基苯并[d][1,3]二氧戊环 7.3 g, 收率: 69.4%。ESI-MS(M+H)⁺=245.9。

合成步骤 4: 5-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-胺(中间体 86-4)

将中间体 86-3(2.5 g, 10.2 mmol)溶解于 35 mL 四氢呋喃中,依次加入(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(3.5 g, 30.6 mmol),BINAP(635 mg, 1.02 mmol),Pd₂(dba)₃(934 mg, 1.02 mmol),碳酸铯(6.6 g, 20.4 mmol),在室温下回流反应 16h。反应完毕,将反应液过硅藻土,浓缩四氢呋喃,加入乙酸乙酯和水萃取,分离有机相,干燥浓缩,所得粗品经柱层析纯化得产物 5-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-胺 650 mg, 收率: 22.7%。ESI-MS(M+H)⁺=281.1。

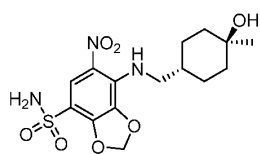
合成步骤 5: 7-溴-5-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-胺(中间体 86-5)

将中间体 86-4(650 mg, 2.32 mmol)溶解于 7 mL 无水 DMF 中,缓慢加入 NBS(413 mg, 2.32 mmol),于室温反应 4h。反应完毕,加入乙酸乙酯(20 mL*3)和水萃取,分离合并有机相,无水硫酸钠干燥,过滤浓缩,所得粗品经柱层析纯化得到产物 7-溴-5-硝基-N-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-胺 300 mg, 收率: 36%。ESI-MS(M+H)⁺=359.0。

合成步骤 6: 6-硝基-7-(((四氢-2H-吡喃-4-基)氨基)苯并[d][1,3]二氧戊环-4-磺酰胺(中间体 86)

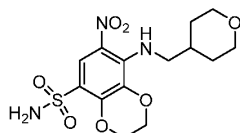
参考中间体 70 合成步骤 4 和 5 的合成路线和方法,把合成步骤 4 中的中间体 70-3 替换为中间体 86-5,合成得到中间体 86 黄色固体 80 mg。ESI-MS(M+H)⁺=360.1。

中间体 87: 7-(((1r, 4r)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d][1,3]二氧戊环-4-磺酰胺



参考中间体 86 的合成路线和方法, 把合成步骤 4 中的(四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺替换为(1r, 4r)-4-(氨基甲基)-1-甲基环己-1-醇, 合成得到中间体 87。ESI-MS($M+H$)⁺= 388.1。

中间体 88: 5,8-二溴-6-硝基-2,3-二氢苯并[b][1,4]二恶英



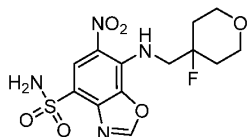
参考中间体 86 的合成路线和方法, 把合成步骤 3 中的溴氯甲烷替换为 1-溴-2-氯乙烷, 合成得到中间体 88, ESI-MS($M+H$)⁺=374.1。

参考中间体 86~88 的合成路线和方法, 合成得到如下中间体结构:

中间体 编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) m/z [$M+H$] ⁺
89		378.1
90		362.1
91		392.1
92		402.1
93		376.1
94		406.1

95		416.1
96		414.1
97		424.1

中间体 98: 7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-磺酰胺



合成步骤 1: 7-溴苯并[d]恶唑-4-胺(中间体 98-1)

将苯并[d]恶唑-4-胺(2 g, 14.92 mmol)溶解于 20 mL DMF 中, 降温至 0°C, 加入 NBS(2.65 g, 14.92 mmol)进行选择性的溴化, 反应 1h 后结束, 加入水和乙酸乙酯萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到产物 7-溴苯并[d]恶唑-4-胺 2.2g, 收率 71%。ESI-MS(M+H)⁺ = 213.0。

合成步骤 2: 7-溴苯并[d]恶唑-4-磺酰氯(中间体 98-2)

将中间体 98-1(1.1 g, 5.29 mmol)悬浮于 11 mL 的 6N 硫酸溶液中, 将体系降温至 0°C, 加入亚硝酸钠(474 mg, 6.88 mmol), 悬浮物逐渐溶解, 于 0°C 反应 1 小时后, 加入 20 mL 饱和的二氧化硫醋酸溶液, 然后转移至室温反应 2h。反应完毕, 将反应液倾倒入冰水中, 同时加入乙酸乙酯搅拌萃取, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 所得粗品经过柱层析纯化得到产物 7-溴苯并[d]恶唑-4-磺酰氯 639 mg, 收率 41%。ESI-MS(M+H)⁺ = 295.9。

合成步骤 3: 7-溴-6-硝基苯并[d]恶唑-4-磺酰胺(中间体 98-3)

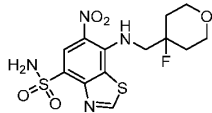
将中间体 98-2(639 mg, 2.16 mmol)加入至 0°C 的 10 mL 浓硫酸中搅拌, 随后加入 0.2 mL 68% 的浓硝酸, 升温至 80°C 反应 1h 后将反应液倾倒入 50 mL 冰的氨水溶液中继续搅拌 1h。反应完毕, 加入水稀释, 同时加入乙酸乙酯(100 mL*2)萃取, 分离合并有机相, 干燥浓缩, 所得粗品经柱层析分离纯化得到产物 7-溴-6-硝基苯并[d]恶唑-4-磺酰胺 332 mg, 收率 48%。ESI-MS(M+H)⁺ = 321.9。

合成步骤 4: 7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-磺酰胺(中间体 98)

将中间体 98-3(332 mg, 1.03 mmol)溶解于 10 mL 1,4-二氧六环溶液中, 依次加入碳酸钾(285 mg, 2.06 mmol)、(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺(179 mg, 1.34 mmol), 封

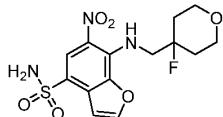
管 120°C 反应 9h。反应完毕，将体系冷却至室温，加入乙酸乙酯(30 mL*2)和水萃取，分离合并有机相，干燥浓缩，所得粗品经柱层析分离纯化得到中间体 98 固体产物 300 mg，收率 78%。ESI-MS(M+H)⁺=375.1。

中间体 99: 7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]噻唑-4-磺酰胺



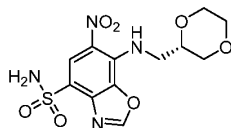
参考中间体 98 的合成路线和方法，把合成步骤 1 中的苯并[d]噻唑-4-胺替换为苯并[d]噻唑-4-胺，合成得到中间体 99，ESI-MS(M+H)⁺=391.0。

中间体 100: 7-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并呋喃-4-磺酰胺



参考中间体 98 的合成路线和方法，把合成步骤 1 中的苯并[d]噻唑-4-胺替换为苯并呋喃-4-胺，合成得到中间体 100，ESI-MS(M+H)⁺=374.1。

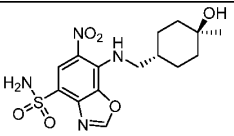
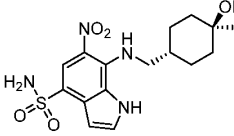
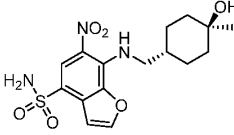
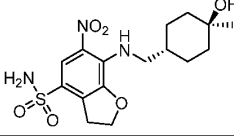
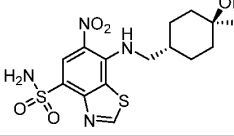
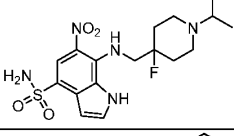
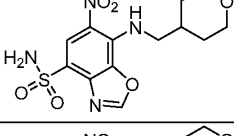
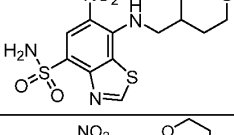
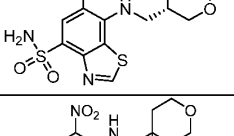
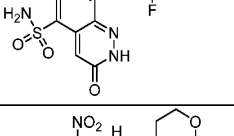
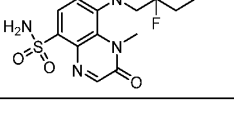
中间体 101: (S)-7-(((1,4-二恶烷-2-基)甲基)氨基)-6-硝基苯并[d]恶唑-4-磺酰胺



参考中间体 98 的合成路线和方法，把合成步骤 4 中的(4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲胺替换为(S)-(1,4-二恶烷-2-基)甲胺，合成得到中间体 101，ESI-MS(M+H)⁺=359.1。

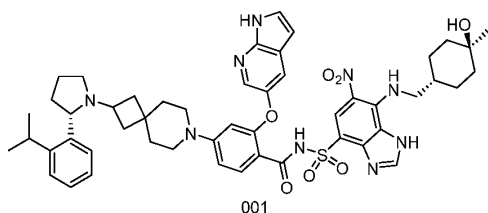
参考中间体 98~101 的合成路线和方法，合成得到如下中间体结构：

中间体 编号	中间体结构	LC-MS (ESI-MS) <i>m/z</i> [M+H] ⁺
102		374.1
103		376.1
104		376.1

105		385.1
106		383.1
107		384.1
108		386.1
109		401.1
110		414.2
111		357.1
112		373.1
113		375.0
114		402.1
115		416.1

116		388.1
117		398.1

实施例 1: 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(001)



合成步骤 1: (S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯(001-1)

将中间体 55(772 mg, 1.902 mmol)、中间体 1(300 mg, 1.585 mmol)溶于 30 mL DCM 中, 搅拌并缓慢加入 STAB(1007 mg, 4.755 mmol), 于室温反应 3h。LCMS 显示反应完毕, 加水淬灭, 加入 DCM 和水萃取, 分离合并有机相, 减压浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到产物(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酸甲酯 587 mg, 收率 64%, ESI-MS(M+H)⁺=579.3。

合成步骤 2: (S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯甲酸(001-2)

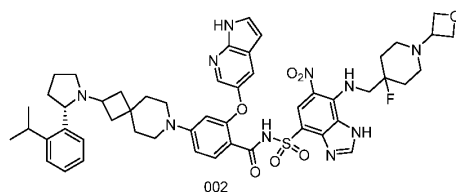
将化合物 001-1(587 mg, 1.014 mmol)溶于 6 mL THF 中, 依次加入 6 mL 3N NaOH、6 mL MeOH, 在室温下反应 2h。LCMS 显示反应完毕, 加 2N HCl 调节 PH 至 6~7, 浓缩除去甲醇与四氢呋喃, 加入 2-甲基四氢呋喃与水萃取, 分离合并有机相, 干燥浓缩, 所得粗品用 MTBE 打浆, 过滤, 固体在 60°C 烘干 3h, 得到产物(S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬-7-基)苯甲酸 418 mg, 产率 73%, ESI-MS(M+H)⁺=565.3。

合成步骤 3: 2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-((7-(((1*r*,4*r*)-4-羟基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1*H*-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((*S*)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(001)

在反应瓶 1 中加入中间体 72(228 mg, 0.595 mmol), 加入 15 mL DCM 中形成悬浆, 再加入 DMAP(145 mg, 1.19 mmol)和 EDCI(171 mg, 0.893 mmol), 室温下搅拌 5min。

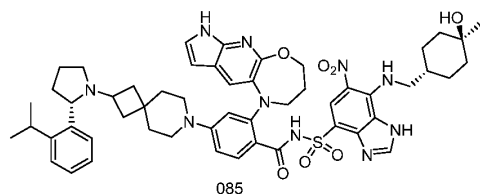
在反应瓶 2 中加入化合物 001-2(336 mg, 0.595mmol), 加入 15 mL DCM, 再加入三乙胺(151 mg, 1.49mmol), 室温下搅拌 5min。将反应瓶 2 中的反应液缓慢滴加至反应瓶 1 中, 持续 1h, 滴加完毕后继续于室温反应 14h。反应完毕, 加入水和 DCM 萃取, 分液浓缩 DCM 相, 所得粗品经柱层析纯化后得到化合物 001 黄色固体产物 385 mg, 收率 56%。ESI-MS(M+H)⁺=930.4。

实施例 2: (S)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-N-(((4-氟-1-(氧杂环丁烷-3-基)哌啶-4-基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(002)



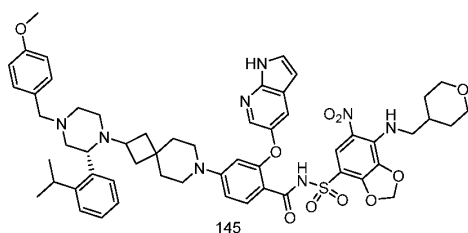
参考实施例 1 的合成路线和方法, 把合成步骤 3 中的中间体 72 替换为中间体 71, 合成得到目标化合物 002, ESI-MS(M+H)⁺=975.4。 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 11.26 (s, 1H), 9.53 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.47 – 7.41 (m, 1H), 7.20 (s, 3H), 6.54 – 6.46 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.58 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.48 (m, 1H), 3.21 (s, 2H), 2.95 – 2.82 (m, 5H), 2.58 – 2.47 (m, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 4H), 2.04 – 1.89 (m, 4H), 1.52 – 1.36 (m, 6H), 1.24 – 1.21 (m, 5H), 1.19 – 1.08 (m, 6H)。

实施例 3: 2-(3,4-二氢-2H-吡咯并[3',2':5,6]吡啶并[2,3-b][1,4] 氧杂氮杂环庚烷-1(7H)-基)-N-(((4-硝基-4-甲基环己基)甲基)氨基)-6-硝基-1H-苯并[d]咪唑-4-基)磺酰基)-4-(2-((S)-2-(2-异丙基苯基)吡咯烷-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(085)



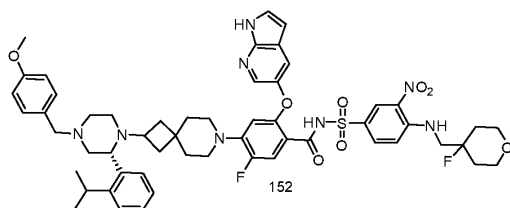
参考实施例 1 的合成路线和方法, 把合成步骤 1 中的中间体 55 替换为中间体 61, 合成得到目标化合物 085, ESI-MS(M+H)⁺=985.5。

实施例 4: (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-N-(((6-硝基-7-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)苯并[d][1,3]二氧杂环戊-4-基)磺酰基)苯甲酰胺(145)



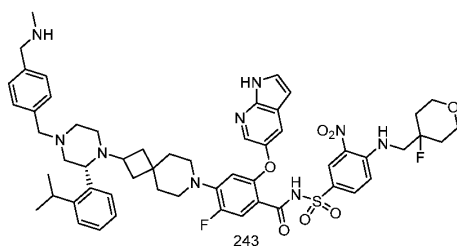
参考实施例 1 的合成路线和方法, 把合成步骤 1 中的中间体 1 替换为中间体 10, 把合成步骤 3 中的中间体 72 替换为中间体 86, 合成得到目标化合物 145, ESI-MS(M+H)⁺=1041.4。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.22 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.14 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.52 (q, *J* = 3.4 Hz, 2H), 5.96 (s, 2H), 3.98 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 2H), 3.76 – 2.62 (m, 4H), 3.54 – 3.27 (m, 9H), 3.01 – 2.82 (m, 9H), 2.64 (s, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 3H), 2.03 – 1.96 (m, 1H), 1.18 – 1.13 (m, 5H), 1.10 – 0.85 (m, 12H)。

实施例 5: (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-甲氧基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(152)



参考实施例 1 的合成路线和方法, 把合成步骤 1 中的中间体 1 替换为中间体 10, 中间体 55 替换为中间体 56, 把合成步骤 3 中的中间体 72 替换为中间体 64, 合成得到目标化合物 152, ESI-MS(M+H)⁺=1033.4。¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.45 (s, 1H), 8.87 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 8.14 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 6.84 – 6.78 (m, 2H), 6.52 (dd, *J* = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.03 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 2H), 3.77 (s, 4H), 3.74 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 3.56 – 3.53 (m, 1H), 3.42 – 3.38 (m, 3H), 3.30 – 3.28 (m, 1H), 3.02 – 2.62 (m, 6H), 2.25 – 2.18 (m, 4H), 1.98 – 1.57 (m, 4H), 1.39 – 1.31 (m, 4H), 1.28 – 1.23 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 6H)。

实施例 6: (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-*b*]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-(((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苯基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苯基)-4-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苯甲酰胺(243)



合成步骤 1: (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基)甲基)苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苄甲酰胺(243-1)

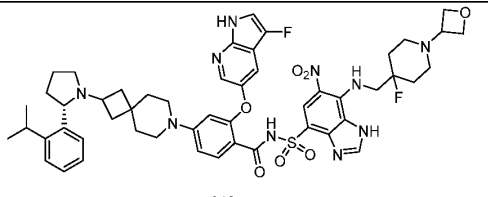
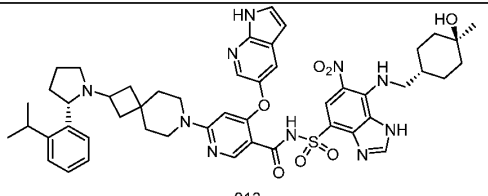
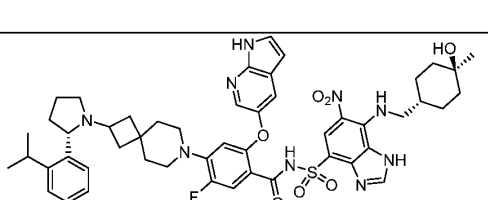
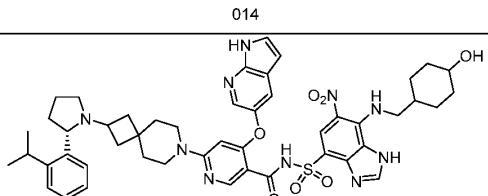
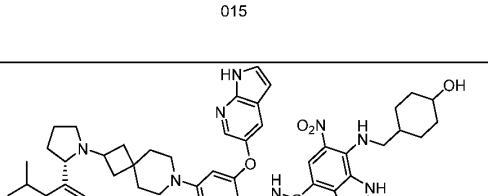
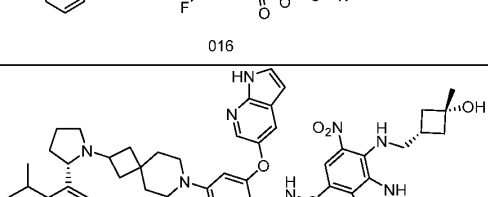
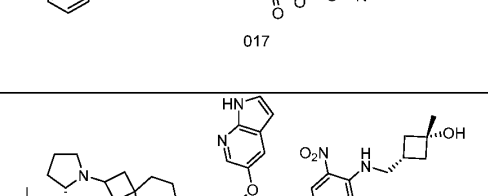
参考实施例 1 的合成路线和方法,把合成步骤 1 中的中间体 55 替换为中间体 56, 中间体 1 替换为中间体 52, 把合成步骤 3 中的中间体 72 替换为中间体 64, 合成得到产物(R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-4-(2-(4-(4-((2,4-二甲氧基苄基)(甲基)氨基)甲基)苄基)-2-(2-异丙基苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)-5-氟-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)苄甲酰胺, ESI-MS(M+H)⁺=1196.5。

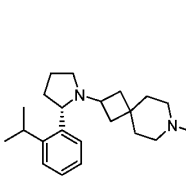
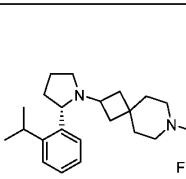
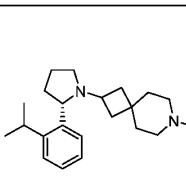
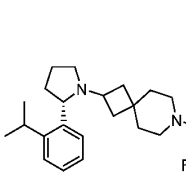
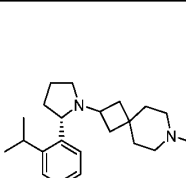
合成步骤 2: (R)-2-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)氧基)-5-氟-N-((4-((4-氟四氢-2H-吡喃-4-基)甲基)氨基)-3-硝基苄基)磺酰基)-4-(2-(2-(2-异丙基苄基)-4-(4-((甲基氨基)甲基)苄基)哌嗪-1-基)-7-氮杂螺[3.5]壬烷-7-基)苄甲酰胺(243)

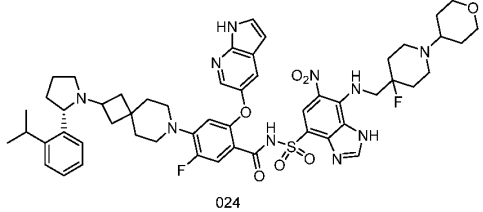
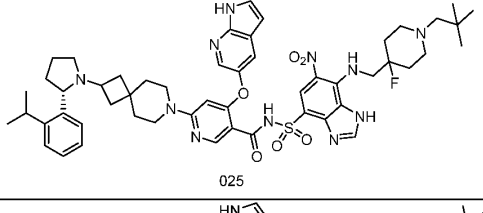
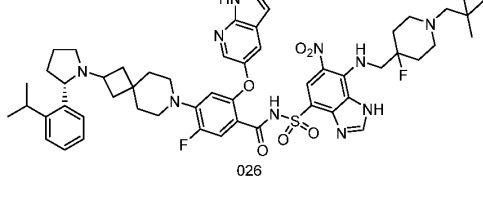
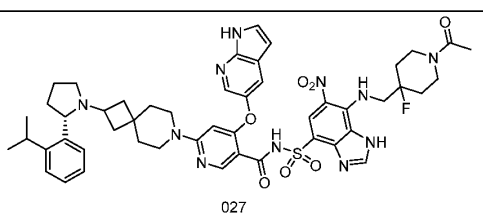
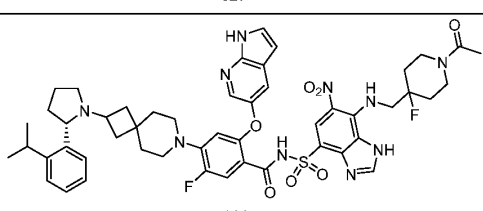
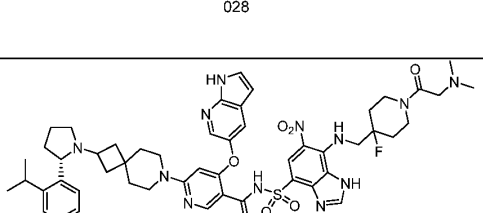
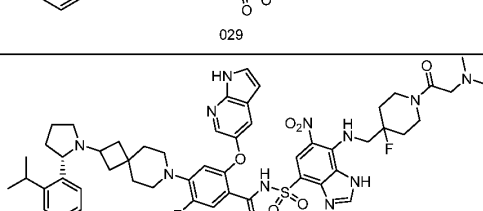
将化合物 243-1(408 mg, 0.35 mmol)溶于 20 mL DCM 中, 加入 10 mL TFA 回流反应 18h。反应完毕, 浓缩除去反应液, 加入饱和碳酸氢钠水溶液中和 PH 为 8-9 之间, 加入二氯甲烷萃取, 分离有机相, 浓缩, 所得粗品经柱层析纯化得到化合物 243 固体产物 125 mg, 收率 34%, ESI-MS(M+H)⁺=1046.5。

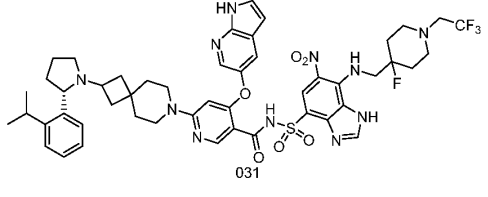
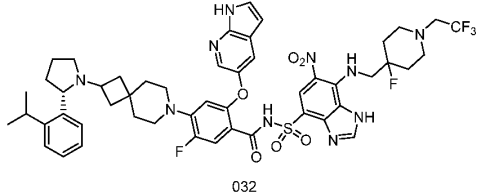
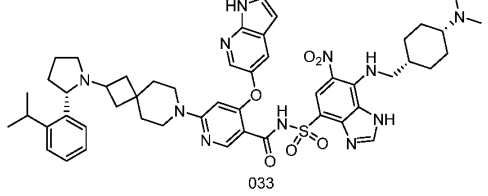
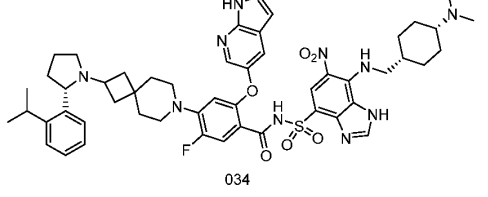
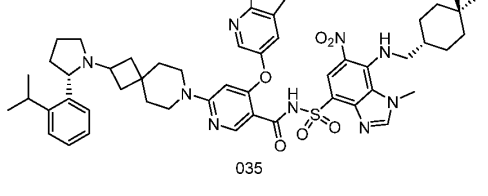
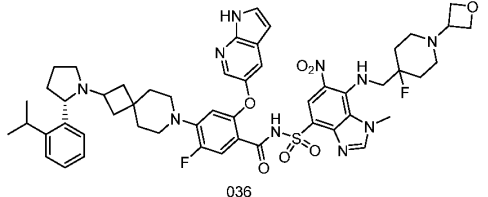
参考实施例 1~6 的合成路线和方法, 合成得到如下目标化合物:

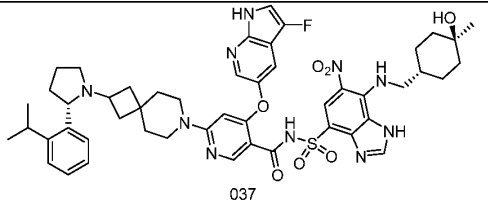
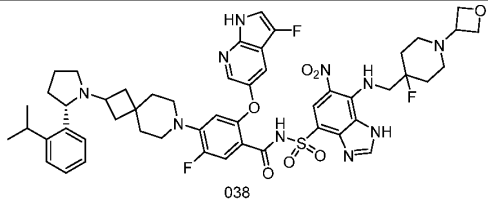
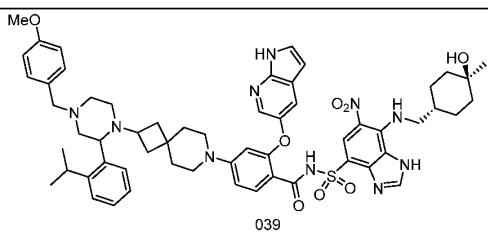
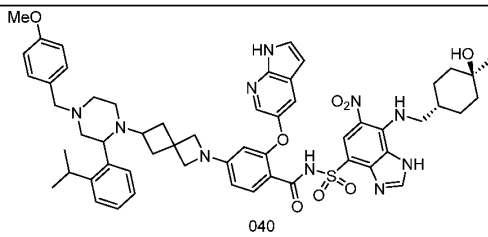
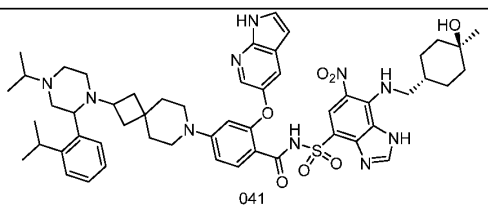
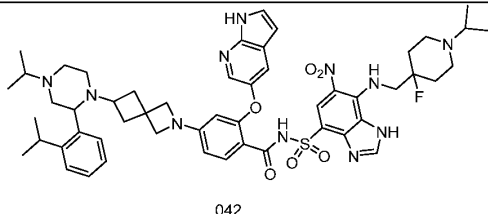
实施例	化合物结构式	表征数据
7	 003	ESI-MS(M+H) ⁺ =902.4
8	 004	ESI-MS(M+H) ⁺ =961.4

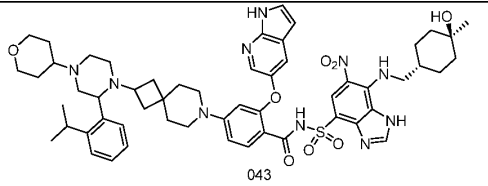
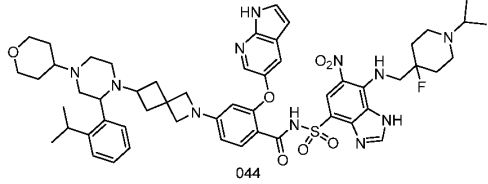
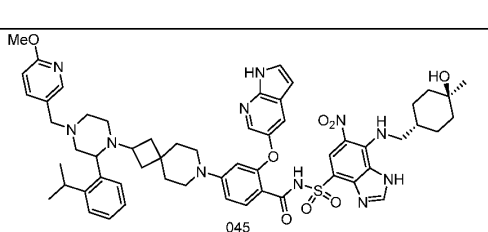
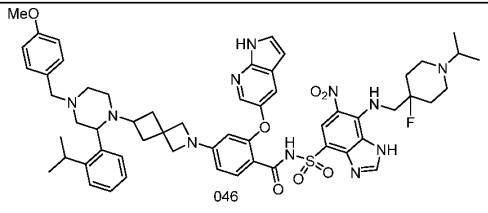
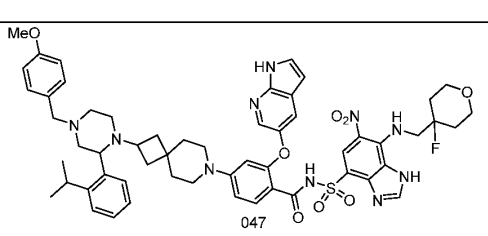
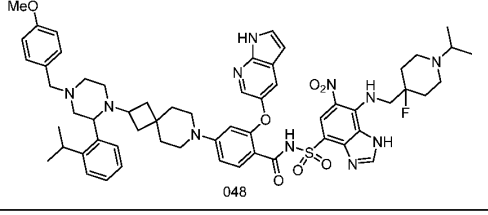
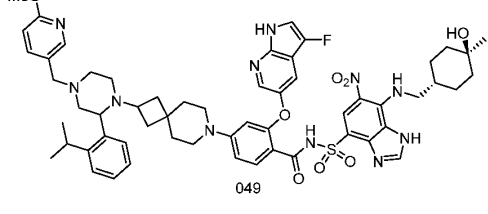
16	 012	ESI-MS(M+H) ⁺ =993.4
17	 013	ESI-MS(M+H) ⁺ =931.4
18	 014	ESI-MS(M+H) ⁺ =948.4
19	 015	ESI-MS(M+H) ⁺ =917.4
20	 016	ESI-MS(M+H) ⁺ =934.4
21	 017	ESI-MS(M+H) ⁺ =903.4
22	 018	ESI-MS(M+H) ⁺ =920.4

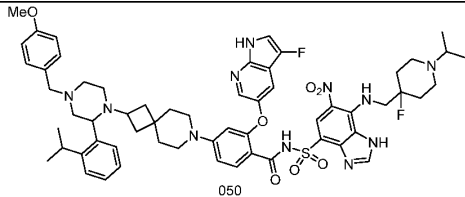
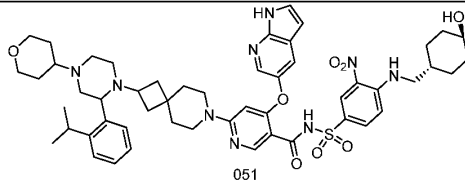
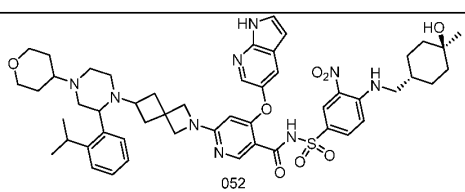
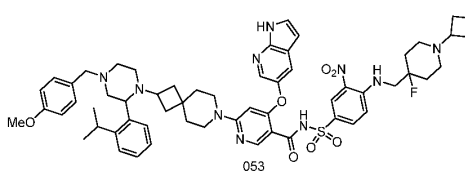
23	 019	ESI-MS(M+H)⁺=976.4 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 11.23 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 32.8 Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.51 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.86 – 4.74 (m, 2H), 4.67 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 3H), 4.58 – 4.31 (m, 4H), 3.56 – 3.48 (m, 4H), 3.42 – 3.13 (m, 4H), 3.02 (s, 1H), 2.84 (s, 2H), 2.59 (s, 1H), 2.37 – 2.34 (m, 2H), 2.16 – 2.13 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 4H), 1.40 – 1.31 (m, 4H), 1.18 – 1.01 (m, 9H).
24	 020	ESI-MS(M+H)⁺=993.4
25	 021	ESI-MS(M+H)⁺=962.4
26	 022	ESI-MS(M+H)⁺=979.4
27	 023	ESI-MS(M+H)⁺=1004.5

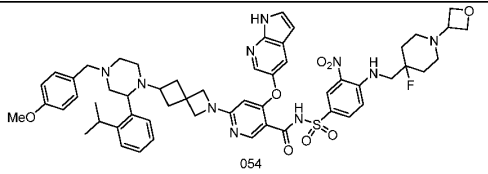
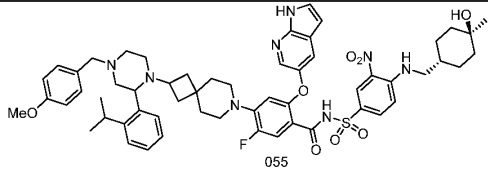
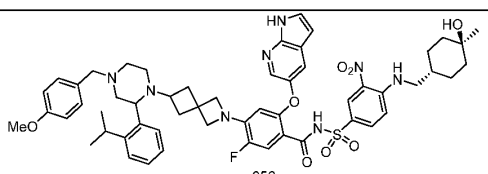
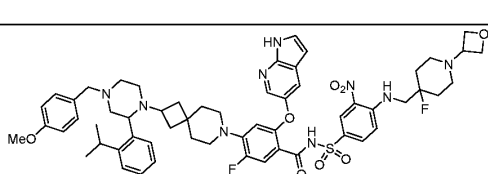
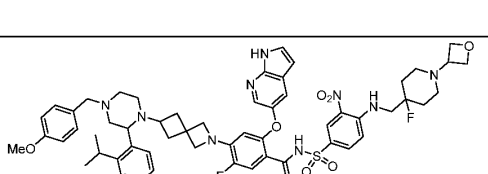
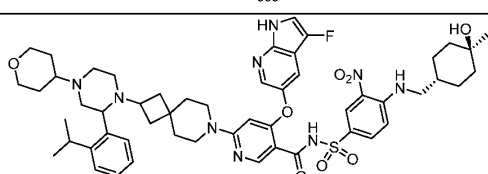
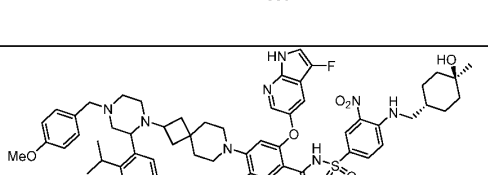
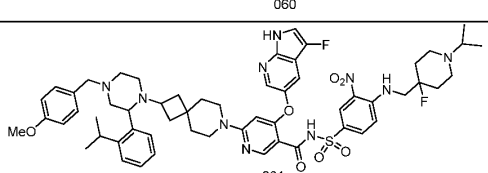
28	 024	ESI-MS(M+H) ⁺ =1021.4
29	 025	ESI-MS(M+H) ⁺ =990.5
30	 026	ESI-MS(M+H) ⁺ =1007.5
31	 027	ESI-MS(M+H) ⁺ =962.4
32	 028	ESI-MS(M+H) ⁺ =979.4
33	 029	ESI-MS(M+H) ⁺ =1005.4
34	 030	ESI-MS(M+H) ⁺ =1022.4

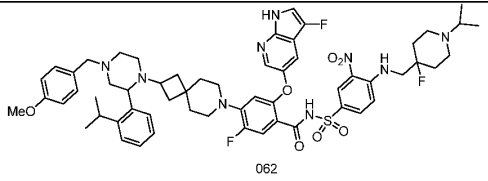
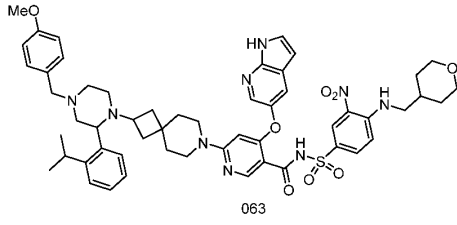
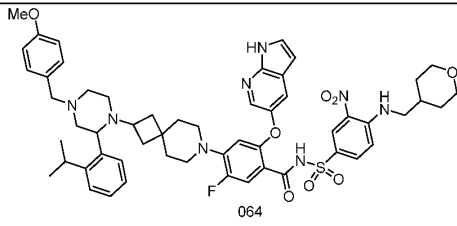
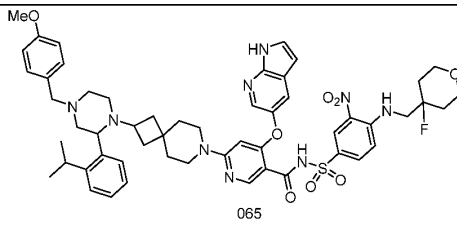
35	 031	ESI-MS(M+H) ⁺ =1002.4
36	 032	ESI-MS(M+H) ⁺ =1019.4
37	 033	ESI-MS(M+H) ⁺ =944.5
38	 034	ESI-MS(M+H) ⁺ =961.4
39	 035	ESI-MS(M+H) ⁺ =945.4
40	 036	ESI-MS(M+H) ⁺ =1007.4

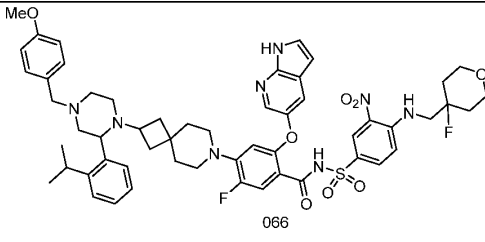
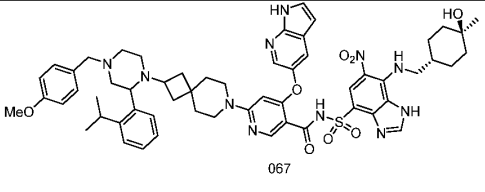
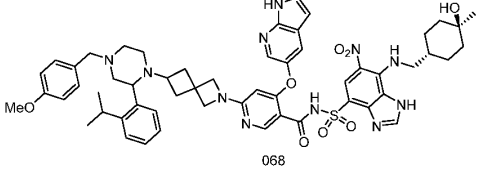
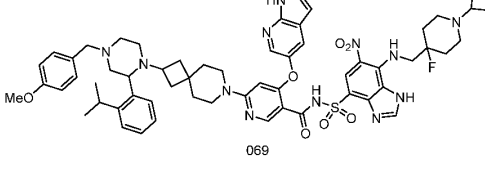
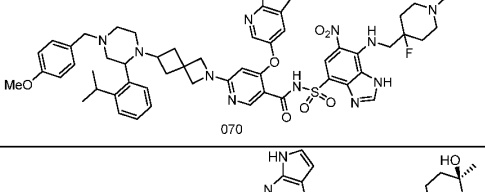
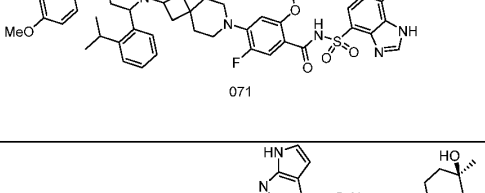
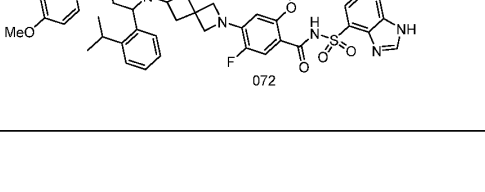
41	 037	ESI-MS(M+H) ⁺ =949.4
42	 038	ESI-MS(M+H) ⁺ =1011.4
43	 039	ESI-MS(M+H) ⁺ =1065.5
44	 040	ESI-MS(M+H) ⁺ =1037.5
45	 041	ESI-MS(M+H) ⁺ =987.5
46	 042	ESI-MS(M+H) ⁺ =990.5

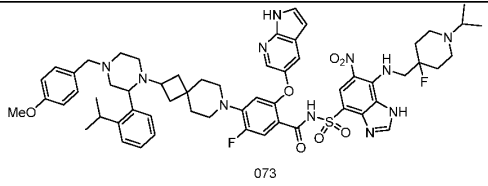
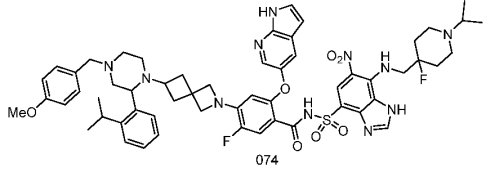
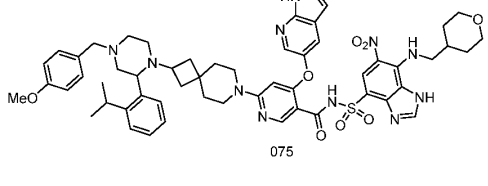
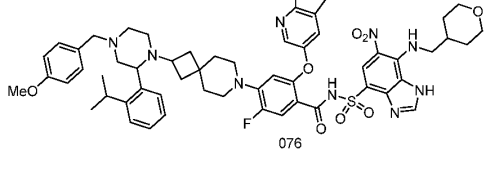
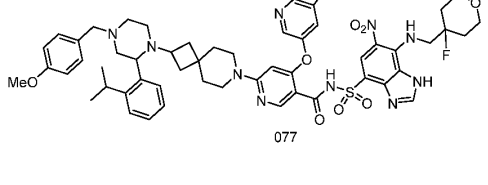
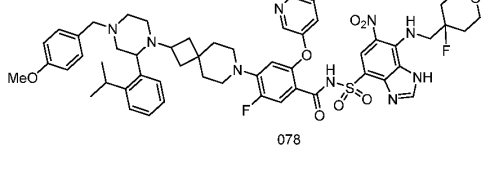
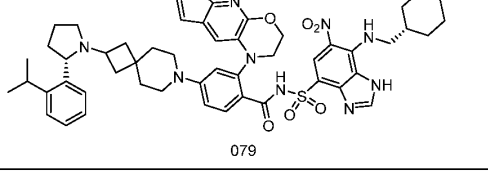
47	 043	ESI-MS(M+H) ⁺ =1029.5
48	 044	ESI-MS(M+H) ⁺ =1032.5
49	 045	ESI-MS(M+H) ⁺ =1066.5
50	 046	ESI-MS(M+H) ⁺ =1068.5
51	 047	ESI-MS(M+H) ⁺ =1055.5
52	 048	ESI-MS(M+H) ⁺ =1096.5
53	 049	ESI-MS(M+H) ⁺ =1084.5

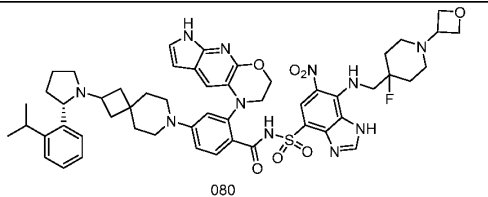
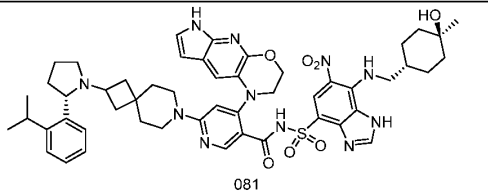
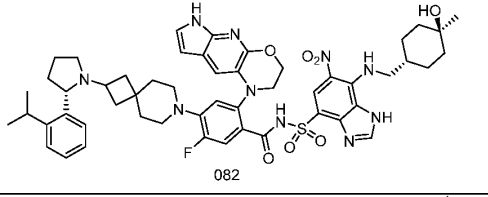
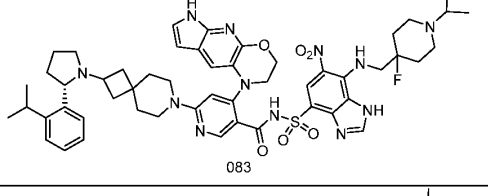
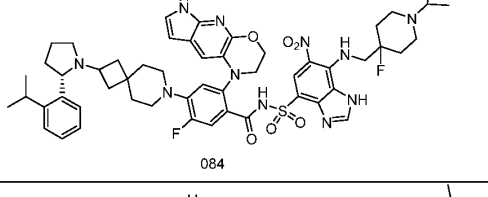
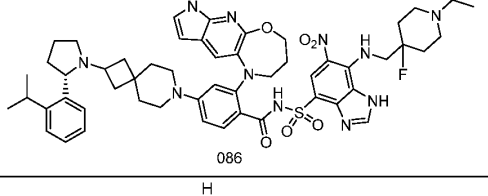
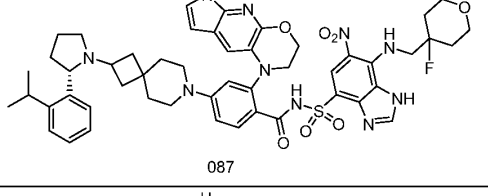
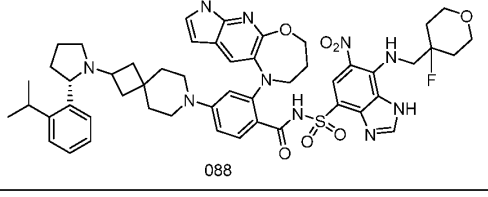
54	 050	ESI-MS(M+H) ⁺ =1114.5
55	 051	ESI-MS(M+H) ⁺ =990.5
56	 052	ESI-MS(M+H) ⁺ =962.5
57	 053	ESI-MS(M+H)⁺=1071.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.51 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.67 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.20 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.5 Hz, 2H), 7.20 – 7.13 (m, 4H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.68 – 4.62 (m, 2H), 4.59 – 4.51 (m, 2H), 3.75 (s, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.59 – 3.39 (m, 6H), 3.19 – 3.11 (m, 2H), 2.91 – 2.90 (m, 2H), 2.61 – 2.58 (m, 3H), 2.33 – 2.11 (m, 4H), 2.09 – 1.96 (m, 4H), 1.78 – 1.53 (m, 4H), 1.38 – 1.22 (m, 4H), 1.17 – 1.11 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 5H).

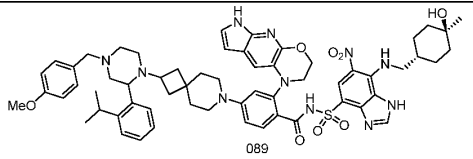
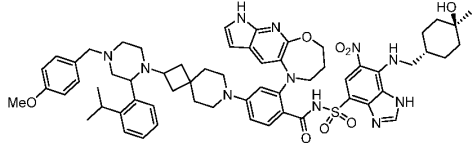
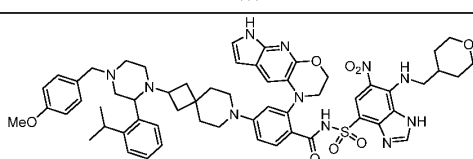
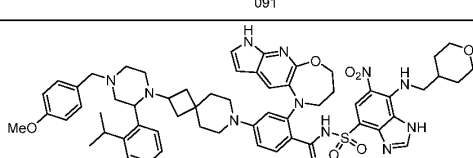
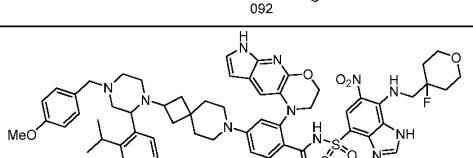
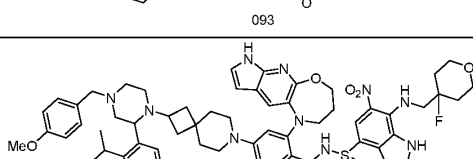
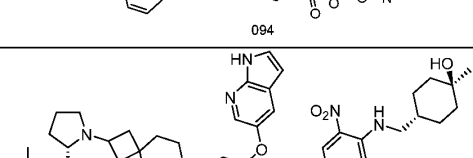
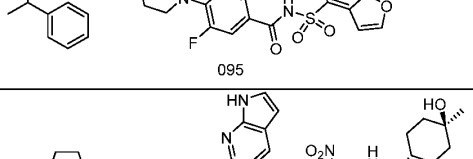
58	 054	ESI-MS(M+H) ⁺ =1043.5
59	 055	ESI-MS(M+H) ⁺ =1043.5
60	 056	ESI-MS(M+H) ⁺ =1015.4
61	 057	ESI-MS(M+H) ⁺ =1088.5
62	 058	ESI-MS(M+H) ⁺ =1060.4
63	 059	ESI-MS(M+H) ⁺ =1008.5
64	 060	ESI-MS(M+H) ⁺ =1061.5
65	 061	ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.5

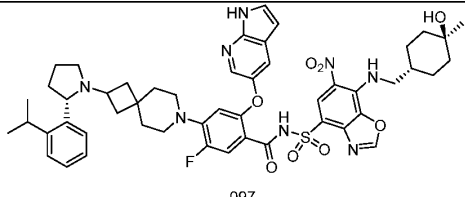
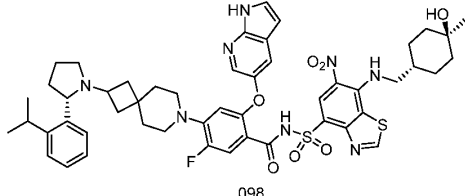
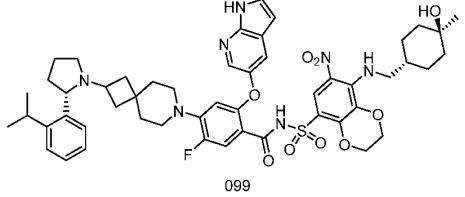
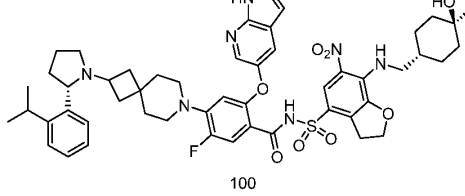
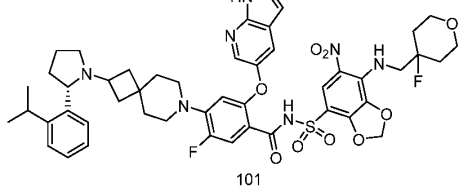
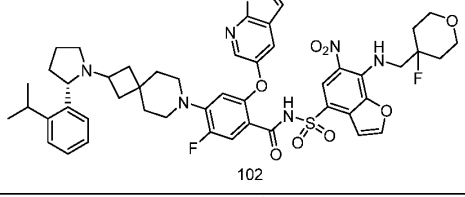
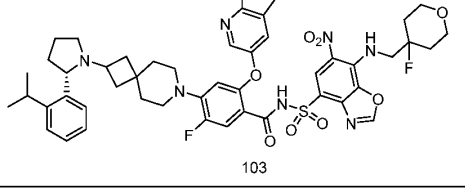
66	 062	ESI-MS(M+H) ⁺ =1092.5
67	 063	ESI-MS(M+H) ⁺ =998.5 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.41 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (t, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.38 (m, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.06 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.56 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.06 – 3.97 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 4H), 3.34 – 3.09 (m, 4H), 2.98 – 2.78 (m, 3H), 2.63 – 2.61 (m, 1H), 2.31 – 2.06 (m, 3H), 1.97 – 1.92 (m, 2H), 1.78 – 1.56 (m, 5H), 1.49 – 1.35 (m, 3H), 1.29 – 1.23 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 4H), 1.09 – 1.01 (m, 5H).
68	 064	ESI-MS(M+H) ⁺ =1015.4
69	 065	ESI-MS(M+H) ⁺ =1016.4

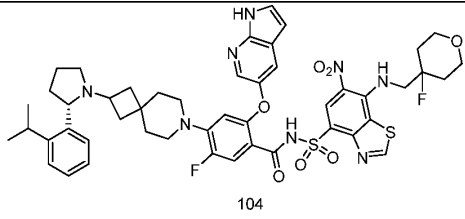
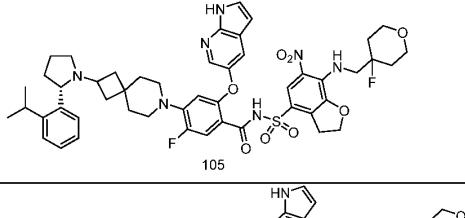
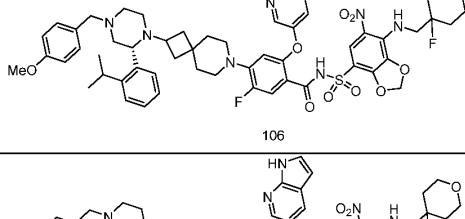
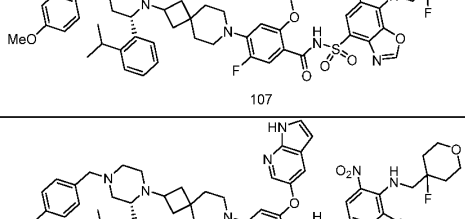
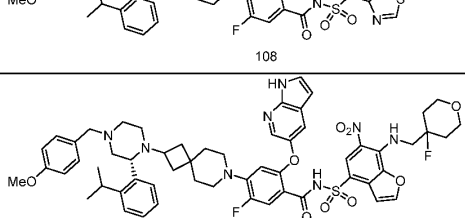
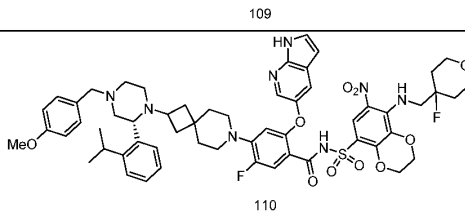
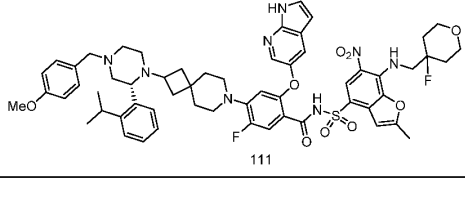
70	 066	ESI-MS(M+H) ⁺ =1033.4
71	 067	ESI-MS(M+H) ⁺ =1066.5
72	 068	ESI-MS(M+H) ⁺ =1038.5
73	 069	ESI-MS(M+H) ⁺ =1097.5
74	 070	ESI-MS(M+H) ⁺ =1069.5
75	 071	ESI-MS(M+H) ⁺ =1083.5
76	 072	ESI-MS(M+H) ⁺ =1055.5

77	 073	ESI-MS(M+H) ⁺ =1114.5
78	 074	ESI-MS(M+H) ⁺ =1086.5
79	 075	ESI-MS(M+H) ⁺ =1038.5
80	 076	ESI-MS(M+H) ⁺ =1055.5
81	 077	ESI-MS(M+H) ⁺ =1056.4
82	 078	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.4
83	 079	ESI-MS(M+H) ⁺ =971.5

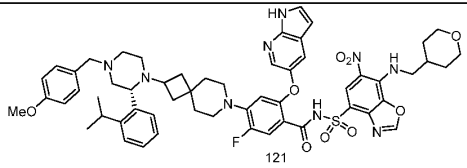
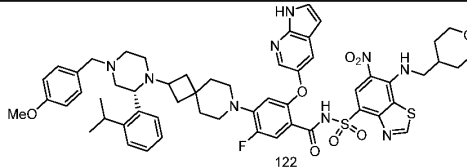
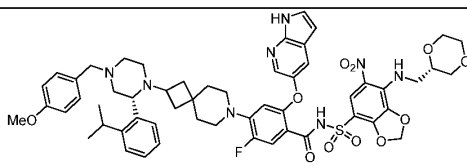
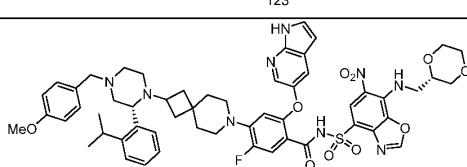
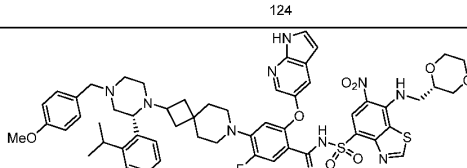
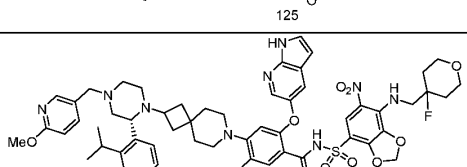
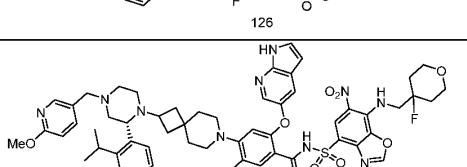
84	 080	ESI-MS(M+H) ⁺ =1016.5
85	 081	ESI-MS(M+H) ⁺ =972.4
86	 082	ESI-MS(M+H) ⁺ =989.4
87	 083	ESI-MS(M+H) ⁺ =1003.5
88	 084	ESI-MS(M+H) ⁺ =1020.5
89	 086	ESI-MS(M+H) ⁺ =1016.5
90	 087	ESI-MS(M+H) ⁺ =961.4
91	 088	ESI-MS(M+H) ⁺ =975.4

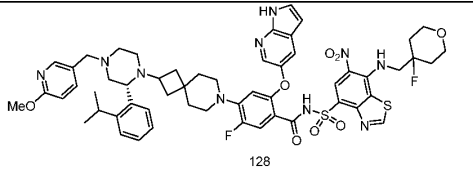
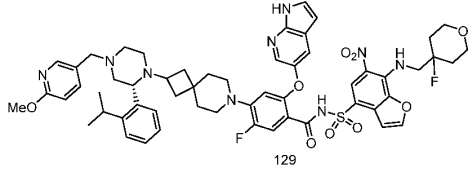
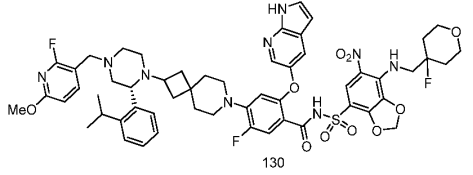
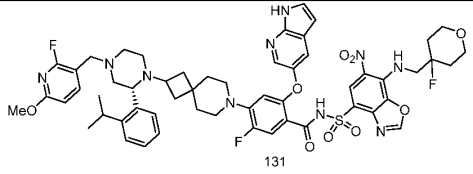
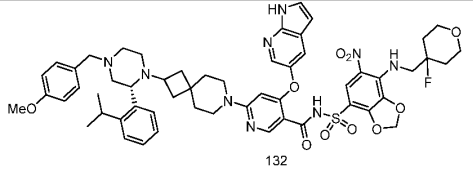
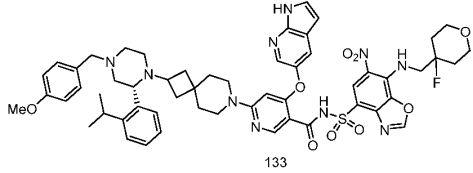
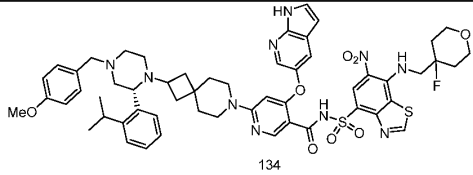
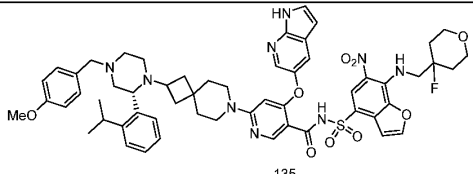
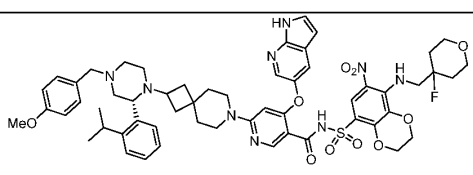
92	 089	ESI-MS(M+H) ⁺ =1106.5
93	 090	ESI-MS(M+H) ⁺ =1120.5
94	 091	ESI-MS(M+H) ⁺ =1078.5
95	 092	ESI-MS(M+H) ⁺ =1092.5
96	 093	ESI-MS(M+H) ⁺ =1096.5
97	 094	ESI-MS(M+H) ⁺ =1110.5
98	 095	ESI-MS(M+H) ⁺ =948.4
99	 096	ESI-MS(M+H) ⁺ =952.4

100	 097	ESI-MS(M+H) ⁺ =949.4
101	 098	ESI-MS(M+H) ⁺ =965.4
102	 099	ESI-MS(M+H) ⁺ =966.4
103	 100	ESI-MS(M+H) ⁺ =950.4
104	 101	ESI-MS(M+H) ⁺ =942.4
105	 102	ESI-MS(M+H) ⁺ =938.4
106	 103	ESI-MS(M+H) ⁺ =939.4

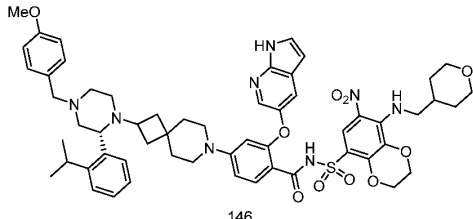
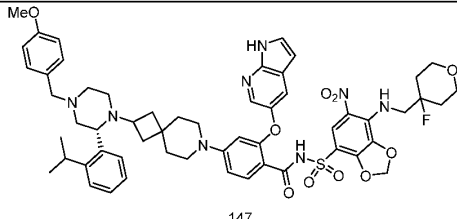
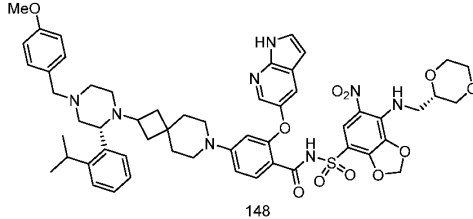
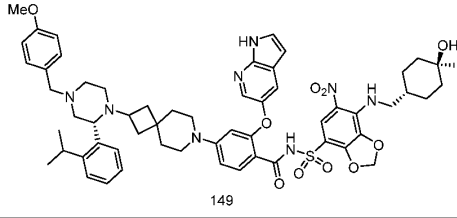
107	 104	ESI-MS(M+H) ⁺ =955.3
108	 105	ESI-MS(M+H) ⁺ =940.4
109	 106	ESI-MS(M+H) ⁺ =1077.4
110	 107	ESI-MS(M+H) ⁺ =1074.4
111	 108	ESI-MS(M+H) ⁺ =1090.4
112	 109	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.4
113	 110	ESI-MS(M+H) ⁺ =1091.4
114	 111	ESI-MS(M+H) ⁺ =1087.5

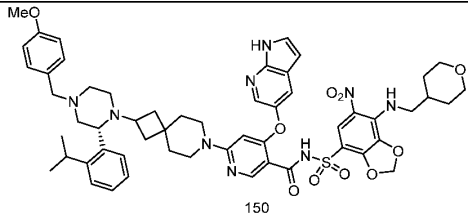
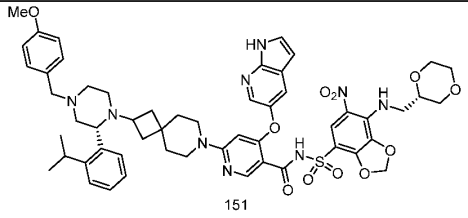
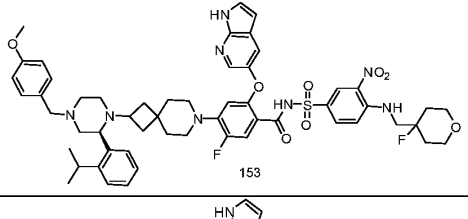
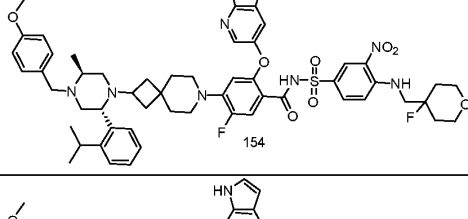
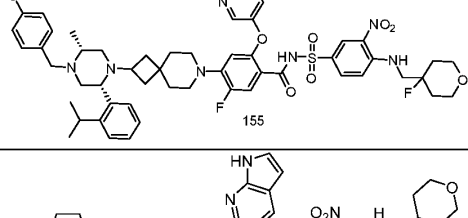
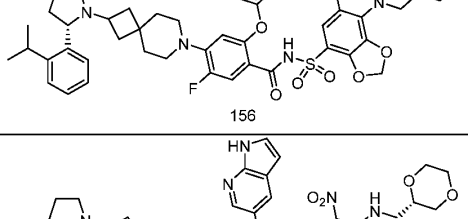
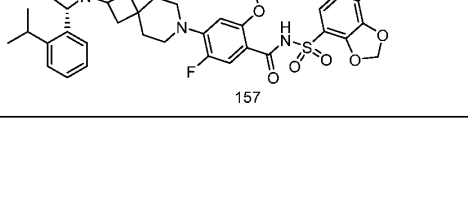
115	 112	ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.5
116	 113	ESI-MS(M+H) ⁺ =1087.5
117	 114	ESI-MS(M+H) ⁺ =1084.5
118	 115	ESI-MS(M+H) ⁺ =1083.5
119	 116	ESI-MS(M+H) ⁺ =1100.5
120	 117	ESI-MS(M+H) ⁺ =1097.5
121	 118	ESI-MS(M+H) ⁺ =1101.5
122	 119	ESI-MS(M+H) ⁺ =1085.5
123	 120	ESI-MS(M+H) ⁺ =1059.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.46 –

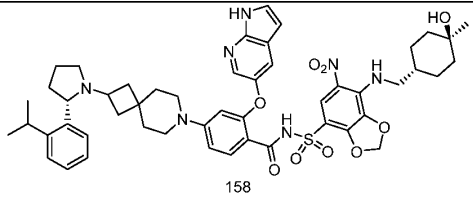
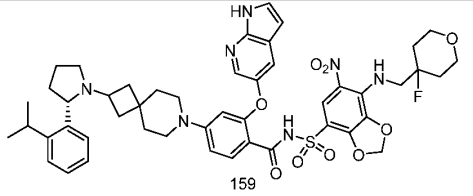
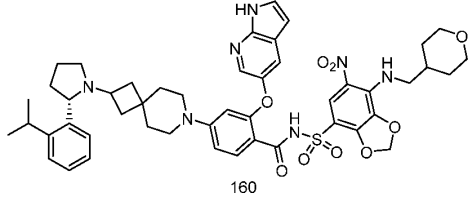
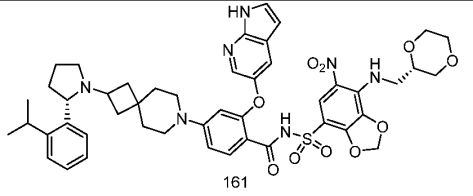
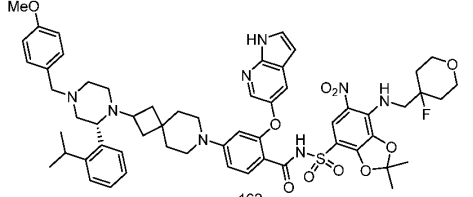
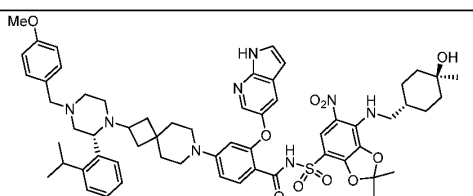
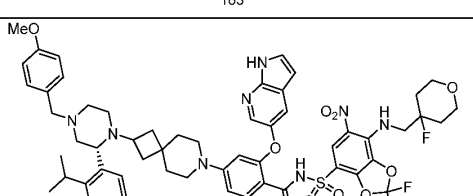
		7.40 (m, 2H), 6.81 – 6.78 (m, 2H), 6.54 – 6.50 (m, 1H), 6.05 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 5.94 (s, 2H), 3.98 – 3.90 (m, 2H), 3.76 – 3.60 (m, 4H), 3.49 – 3.44 (m, 6H), 3.36 – 3.18 (m, 4H), 2.95 – 2.79 (m, 4H), 2.76 – 2.73 (m, 3H), 2.64 – 2.24 (s, 4H), 1.20 – 1.13 (m, 6H), 1.11 – 1.02 (m, 6H), 0.97 – 0.83 (m, 9H).
124		ESI-MS(M+H) ⁺ =1056.4
125		ESI-MS(M+H) ⁺ =1072.4
126		ESI-MS(M+H) ⁺ =1061.4
127		ESI-MS(M+H) ⁺ =1058.4
128		ESI-MS(M+H) ⁺ =1074.4
129		ESI-MS(M+H) ⁺ =1078.4
130		ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.4

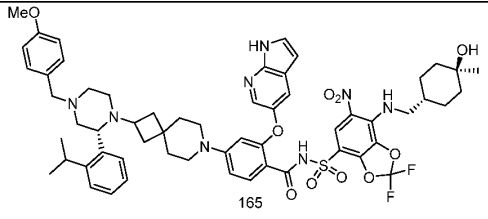
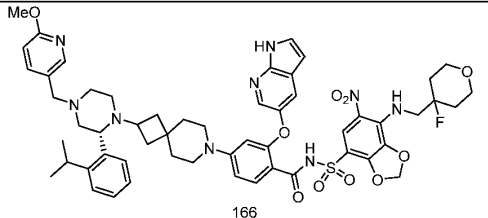
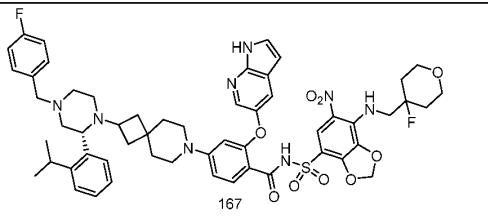
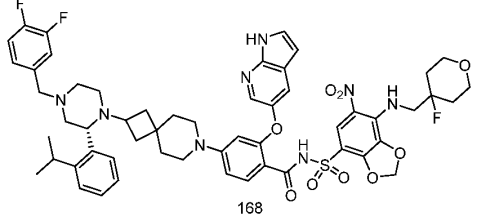
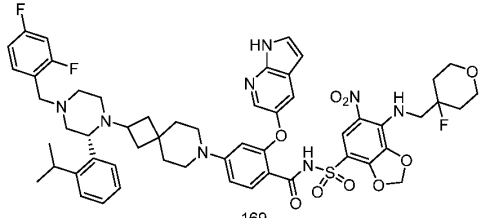
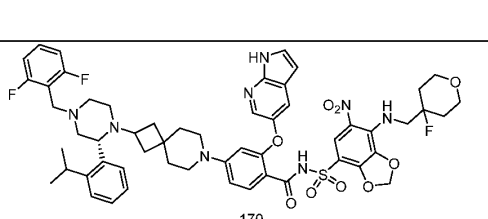
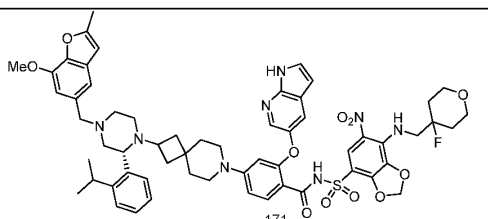
131	 128	ESI-MS(M+H) ⁺ =1091.4
132	 129	ESI-MS(M+H) ⁺ =1074.4
133	 130	ESI-MS(M+H) ⁺ =1096.4
134	 131	ESI-MS(M+H) ⁺ =1093.4
135	 132	ESI-MS(M+H) ⁺ =1060.4
136	 133	ESI-MS(M+H) ⁺ =1057.4
137	 134	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.4
138	 135	ESI-MS(M+H) ⁺ =1056.4
139	 136	ESI-MS(M+H) ⁺ =1074.5

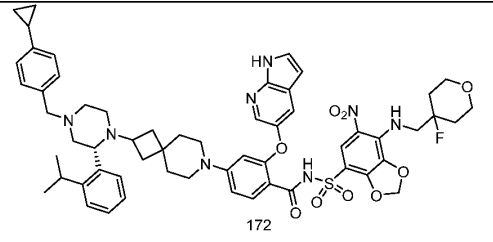
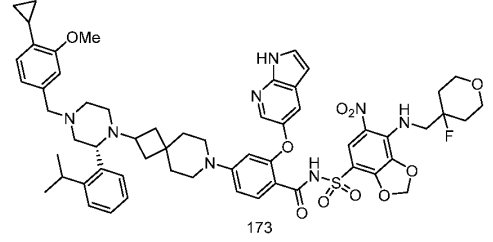
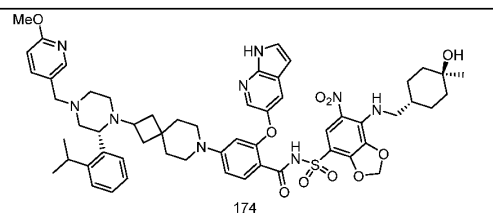
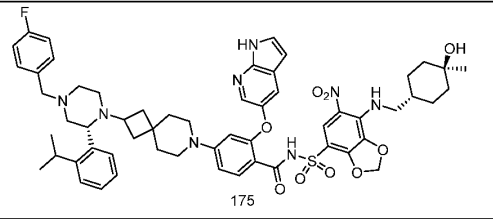
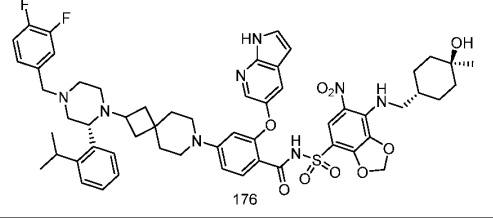
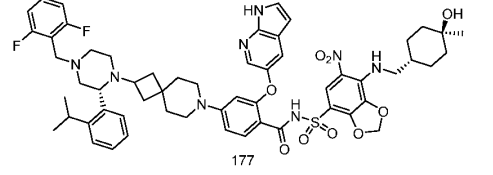
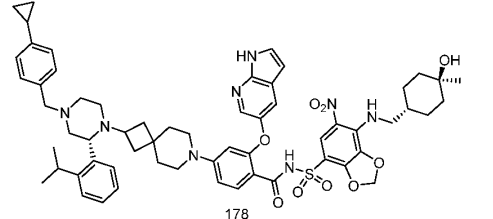
140	 137	ESI-MS(M+H) ⁺ =1070.5
141	 138	ESI-MS(M+H) ⁺ =1067.5
142	 139	ESI-MS(M+H) ⁺ =1066.5
143	 140	ESI-MS(M+H) ⁺ =1083.5
144	 141	ESI-MS(M+H) ⁺ =1101.4
145	 142	ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.4
146	 143	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.4
147	 144	ESI-MS(M+H) ⁺ =1115.5

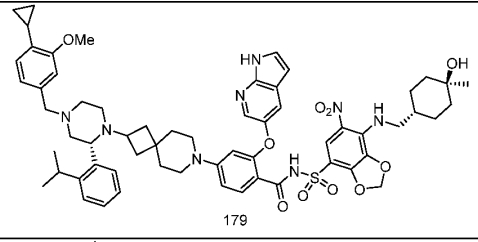
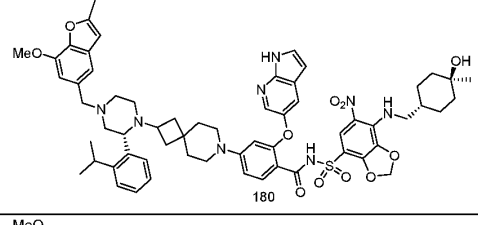
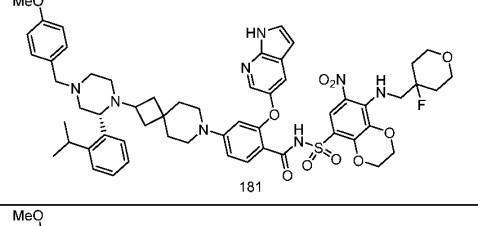
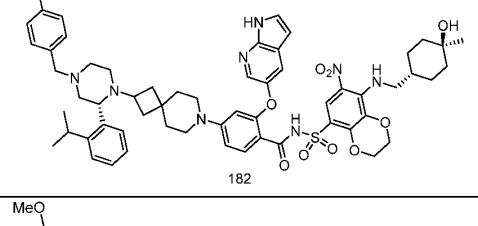
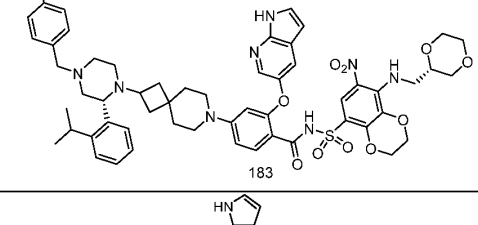
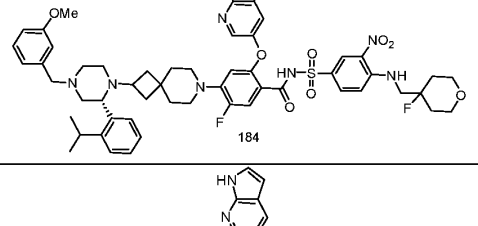
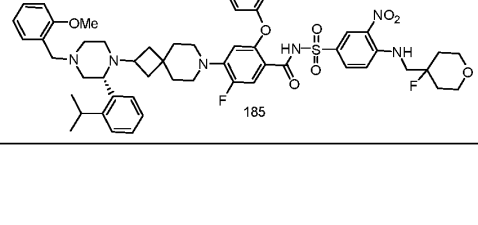
148	 146	ESI-MS(M+H)⁺=1055.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.49 (t, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.52 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.5 Hz, 2H), 7.19 – 7.16 (m, 3H), 7.07 (td, <i>J</i> = 7.2, 6.5, 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.7 Hz, 2H), 6.50 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.0 Hz, 2H), 5.97 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.08 – 4.01 (m, 4H), 3.96 – 3.89 (m, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 3H), 3.55 – 3.50 (m, 3H), 3.48 – 3.29 (m, 5H), 3.02 – 2.79 (m, 8H), 2.63 (s, 1H), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 2.13 – 2.11 (m, 1H), 1.65 – 1.41 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 7H), 1.18 – 1.10 (m, 8H).
0149	 147	ESI-MS(M+H) ⁺ =1059.4
150	 148	ESI-MS(M+H) ⁺ =1043.4
151	 149	ESI-MS(M+H) ⁺ =1069.5

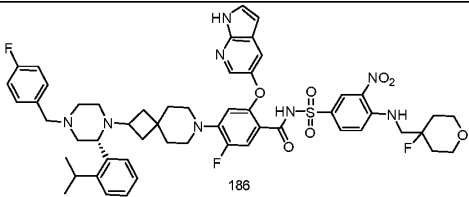
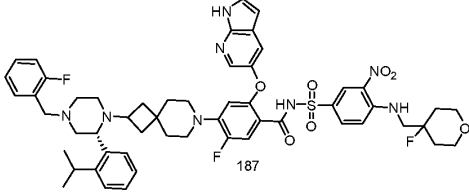
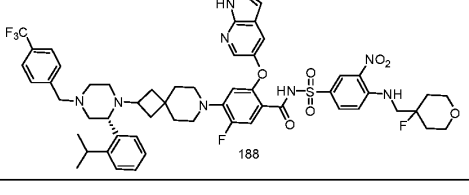
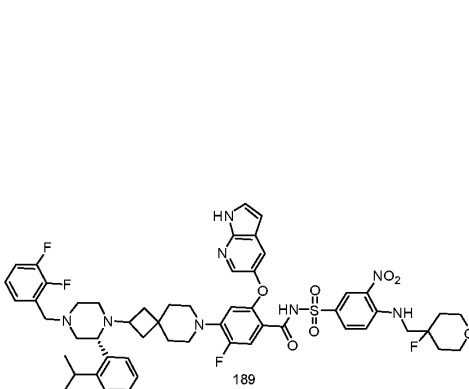
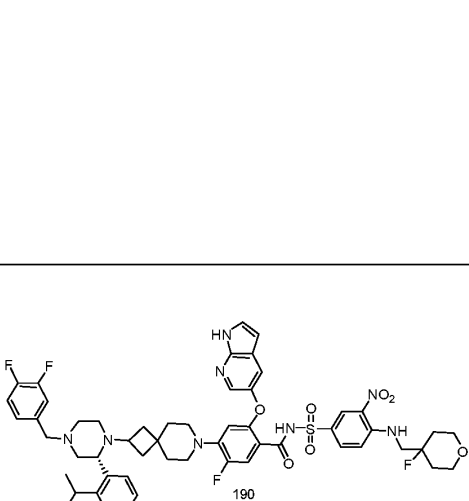
152	 150	ESI-MS(M+H) ⁺ =1042.4
153	 151	ESI-MS(M+H) ⁺ =1044.4
154	 153	ESI-MS(M+H) ⁺ =1033.4
155	 154	ESI-MS(M+H) ⁺ =1047.5
156	 155	ESI-MS(M+H) ⁺ =1047.5
157	 156	ESI-MS(M+H) ⁺ =924.4
158	 157	ESI-MS(M+H) ⁺ =926.3

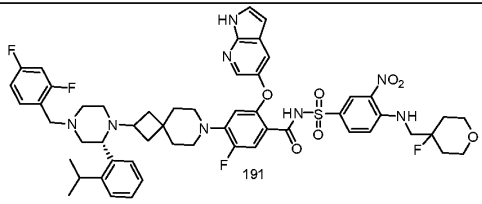
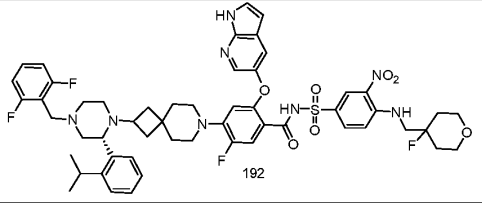
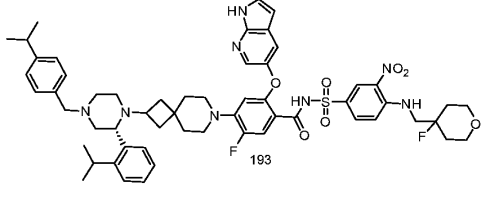
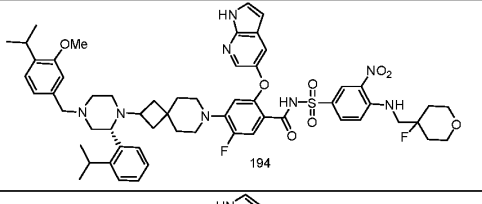
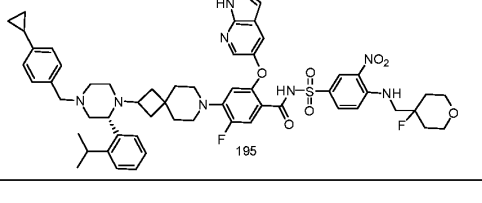
159	 158	ESI-MS(M+H) ⁺ =934.4
160	 159	ESI-MS(M+H) ⁺ =924.4
161	 160	ESI-MS(M+H) ⁺ =906.4
162	 161	ESI-MS(M+H) ⁺ =908.4
163	 162	ESI-MS(M+H) ⁺ =1087.5
164	 163	ESI-MS(M+H) ⁺ =1097.5
165	 164	ESI-MS(M+H) ⁺ =1095.4

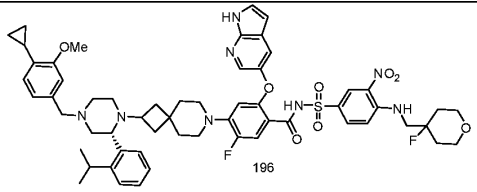
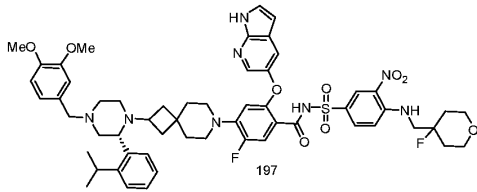
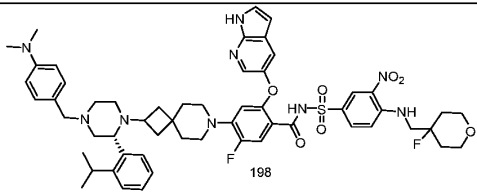
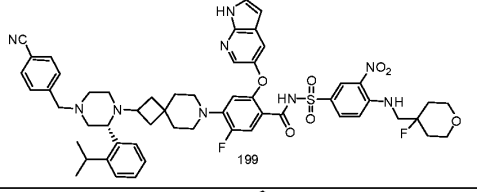
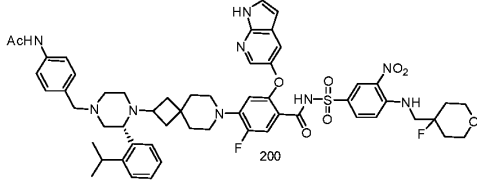
166	 165	ESI-MS(M+H) ⁺ =1105.5
167	 166	ESI-MS(M+H) ⁺ =1060.4
168	 167	ESI-MS(M+H) ⁺ =1047.4
169	 168	ESI-MS(M+H) ⁺ =1065.4
170	 169	ESI-MS(M+H) ⁺ =1065.4
171	 170	ESI-MS(M+H) ⁺ =1065.4
172	 171	ESI-MS(M+H) ⁺ =1113.4

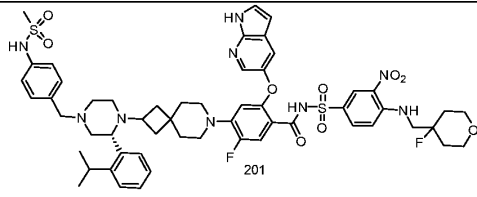
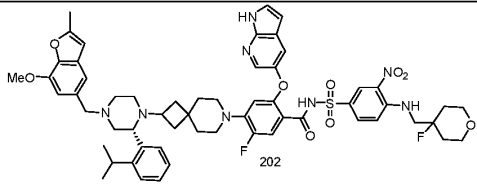
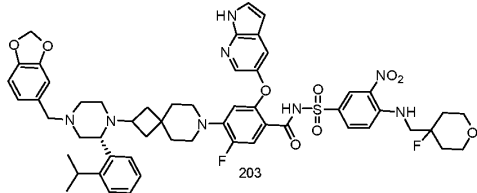
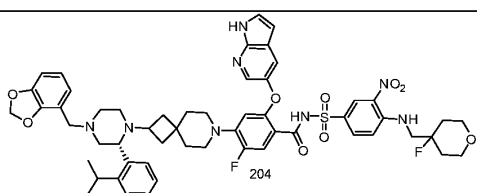
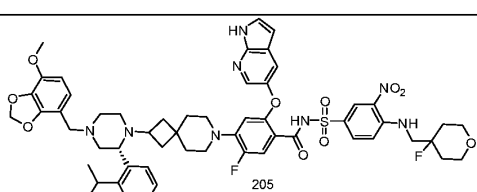
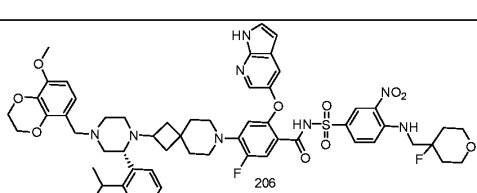
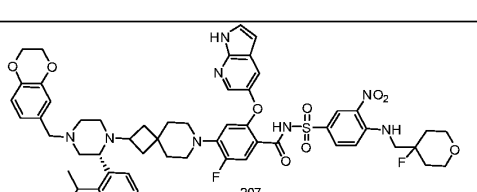
173	 172	ESI-MS(M+H) ⁺ =1069.5
174	 173	ESI-MS(M+H) ⁺ =1099.5
175	 174	ESI-MS(M+H) ⁺ =1070.5
176	 175	ESI-MS(M+H) ⁺ =1057.5
177	 176	ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.4
178	 177	ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.4
179	 178	ESI-MS(M+H) ⁺ =1079.5

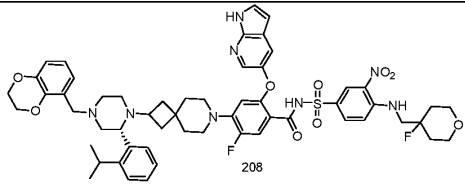
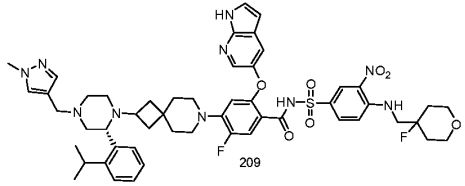
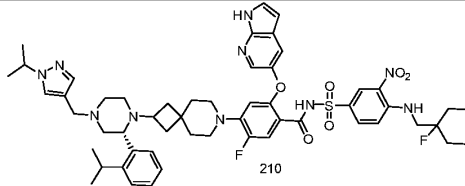
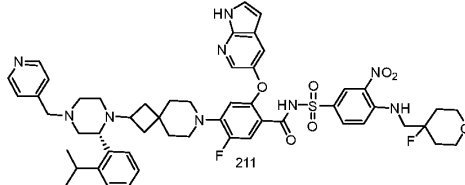
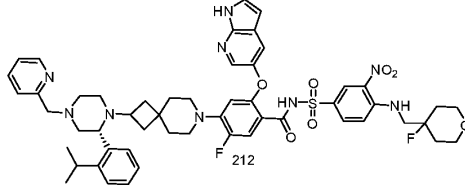
180	 179	ESI-MS(M+H) ⁺ =1109.5
181	 180	ESI-MS(M+H) ⁺ =1123.5
182	 181	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.5
183	 182	ESI-MS(M+H) ⁺ =1083.5
184	 183	ESI-MS(M+H) ⁺ =1057.4
185	 184	ESI-MS(M+H) ⁺ =1033.4
186	 185	ESI-MS(M+H) ⁺ =1033.4

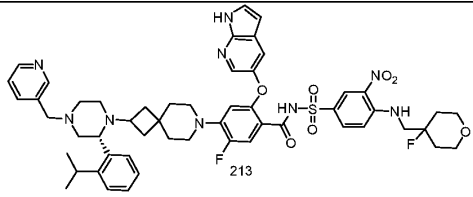
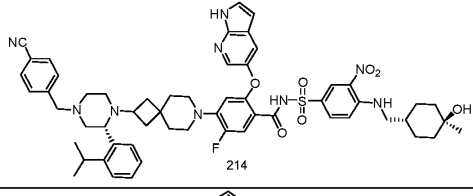
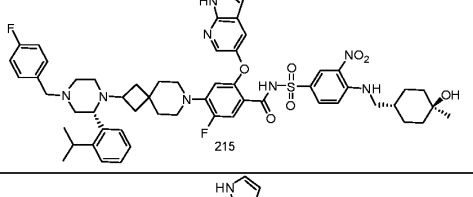
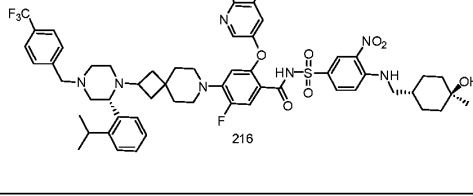
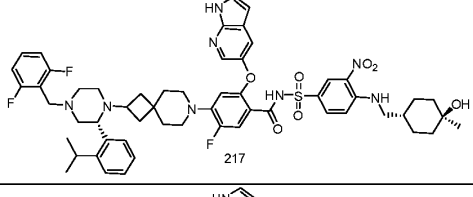
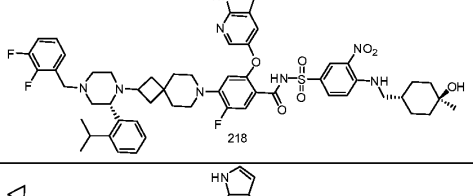
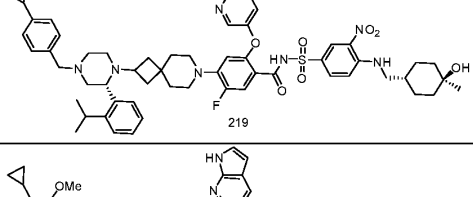
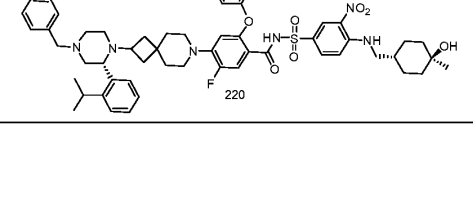
187		ESI-MS(M+H) ⁺ =1021.4
188		ESI-MS(M+H) ⁺ =1021.4
189		ESI-MS(M+H) ⁺ =1071.4
190		ESI-MS(M+H) ⁺ =1039.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.37 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (td, <i>J</i> = 5.2, 4.4, 2.2 Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.5 Hz, 2H), 7.20 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (q, <i>J</i> = 3.9, 3.4 Hz, 2H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.49 (m, 6H), 2.91 – 2.78 (m, 5H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 2.63 – 2.25 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 6H), 1.96 – 1.82 (m, 6H), 1.41 – 1.18 (m, 6H), 1.10 – 0.95 (m, 5H).
191		ESI-MS(M+H) ⁺ =1039.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.31 (s, 1H), 8.86 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.14 (dd, <i>J</i> = 8.7, 2.4 Hz, 2H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.44 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.5 Hz, 2H), 7.22 – 7.11 (m, 4H), 6.96 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 6.52 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.86 – 3.75 (m, 4H), 3.64 – 3.49 (m, 6H), 2.91 – 2.78 (m, 5H), 2.73 – 2.69 (m, 2H), 2.63 – 2.25 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 6H), 1.96 – 1.82 (m, 6H), 1.41 – 1.18 (m, 6H), 1.10 – 0.95 (m, 5H).

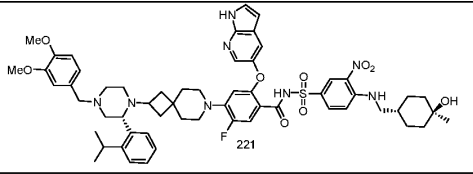
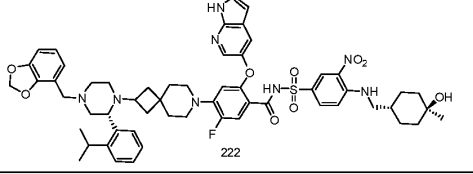
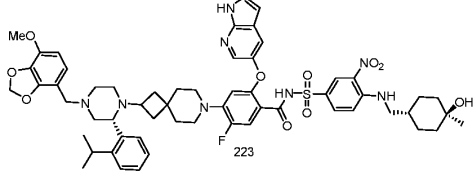
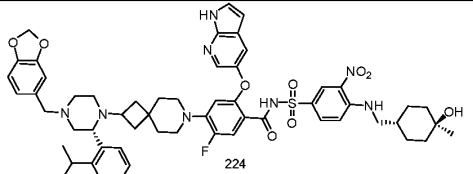
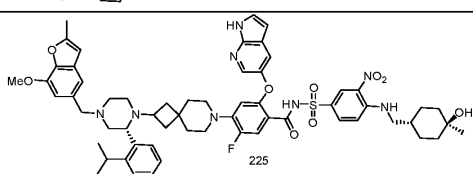
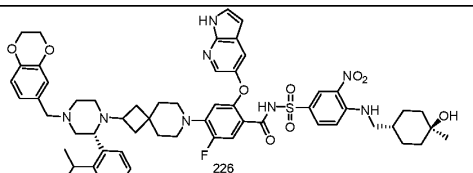
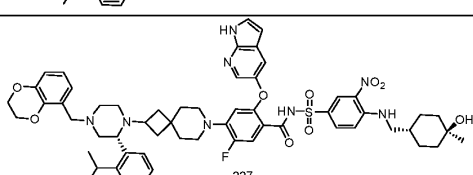
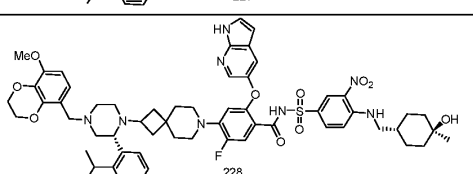
		9.3 Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 3.6$, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.85 (m, 2H), 3.75 (dd, $J = 11.7$, 2.4 Hz, 2H), 3.55 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.50 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 3.42 (s, 2H), 2.93 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 6H), 2.57 – 2.25 (m, 3H), 1.95 – 1.83 (m, 4H), 1.38 – 1.23 (m, 8H), 1.19 – 1.08 (m, 9H).
192		ESI-MS(M+H) ⁺ =1039.4
193		ESI-MS(M+H) ⁺ =1039.4
194		ESI-MS(M+H) ⁺ =1045.5
195		ESI-MS(M+H) ⁺ =1075.5
196		ESI-MS(M+H) ⁺ =1043.5

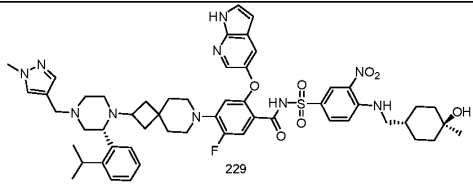
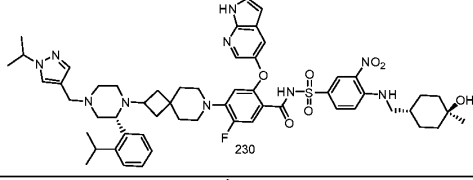
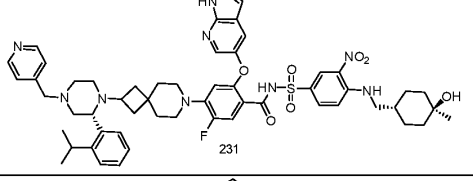
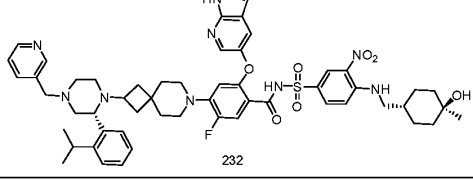
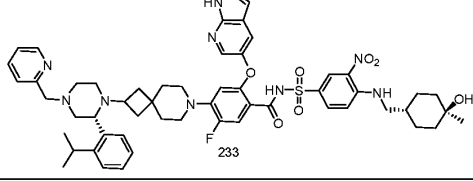
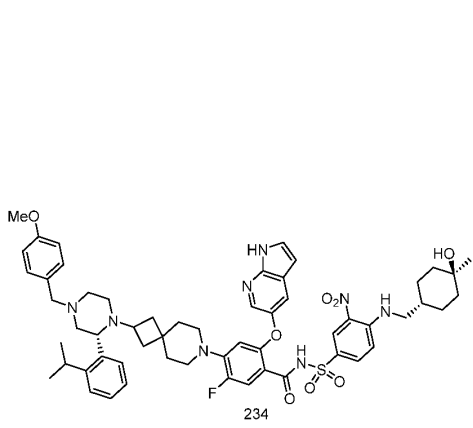
197	 196	ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.5
198	 197	ESI-MS(M+H) ⁺ =1063.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.32 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.13 (dd, <i>J</i> = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.5 Hz, 2H), 7.17 (dd, <i>J</i> = 5.7, 1.7 Hz, 2H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.77 – 6.74 (m, 2H), 6.51 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.90 – 3.81 (m, 11H), 3.73 – 3.65 (m, 3H), 3.57 – 3.45 (m, 5H), 2.77 – 2.40 (m, 5H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.95 – 1.81 (m, 6H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.24 – 1.18 (m, 7H), 1.15 – 1.02 (m, 5H).
199	 198	ESI-MS(M+H) ⁺ =1046.5
200	 199	ESI-MS(M+H) ⁺ =1028.4
201	 200	ESI-MS(M+H) ⁺ =1060.4

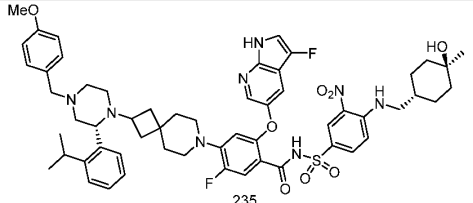
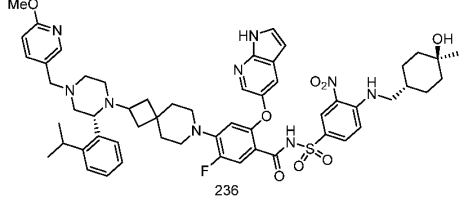
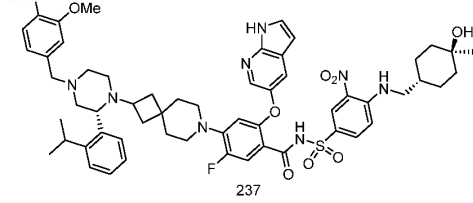
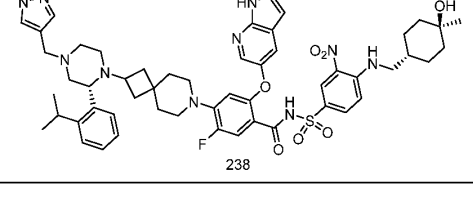
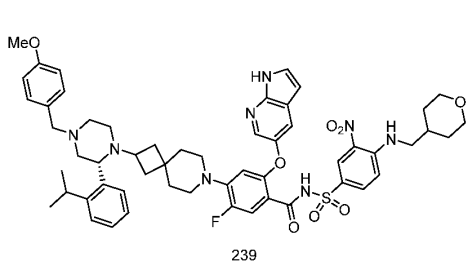
202		ESI-MS(M+H) ⁺ =1096.4
203		ESI-MS(M+H) ⁺ =1087.4
204		ESI-MS(M+H) ⁺ =1047.4
205		ESI-MS(M+H) ⁺ =1047.4
206		ESI-MS(M+H) ⁺ =1077.4
207		ESI-MS(M+H) ⁺ =1091.4
208		ESI-MS(M+H) ⁺ =1061.4

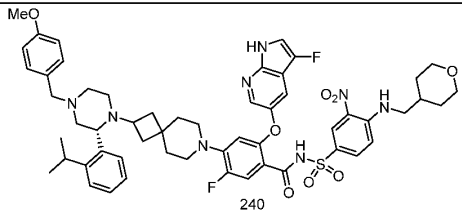
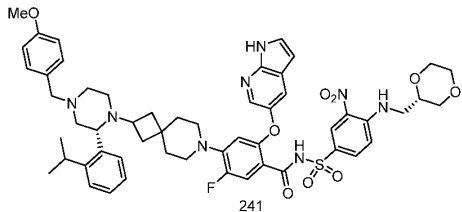
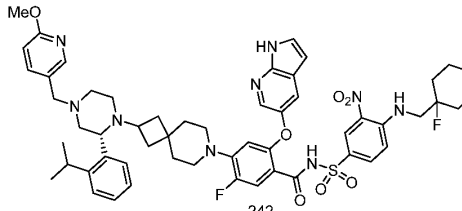
209		ESI-MS(M+H) ⁺ =1061.4
210		ESI-MS(M+H) ⁺ =1007.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.38 (s, 1H), 8.85 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.65 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.09 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.51 (d, <i>J</i> = 3.5 Hz, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 3.88 – 3.82 (m, 6H), 3.73 – 3.53 (m, 6H), 3.45 – 3.30 (m, 2H), 2.95 – 2.76 (m, 7H), 2.27 – 2.10 (m, 3H), 1.98 – 1.80 (m, 6H), 1.24 – 1.14 (m, 13H).
211		ESI-MS(M+H) ⁺ =1035.5
212		ESI-MS(M+H) ⁺ =1004.4
213		ESI-MS(M+H) ⁺ =1004.4

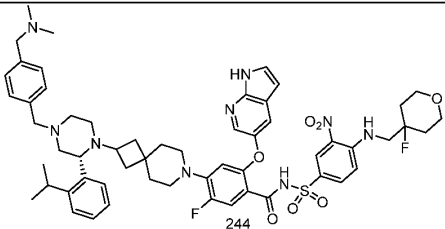
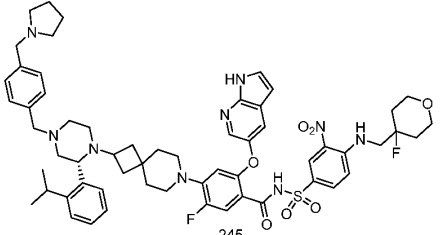
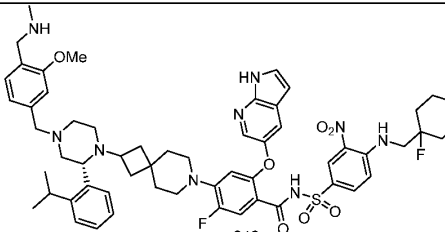
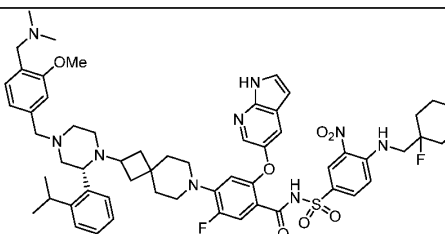
214		ESI-MS(M+H) ⁺ =1004.4
215		ESI-MS(M+H) ⁺ =1038.5
216		ESI-MS(M+H) ⁺ =1031.5
217		ESI-MS(M+H) ⁺ =1081.5
218		ESI-MS(M+H) ⁺ =1049.4
219		ESI-MS(M+H) ⁺ =1049.4
220		ESI-MS(M+H) ⁺ =1053.5
221		ESI-MS(M+H) ⁺ =1083.5

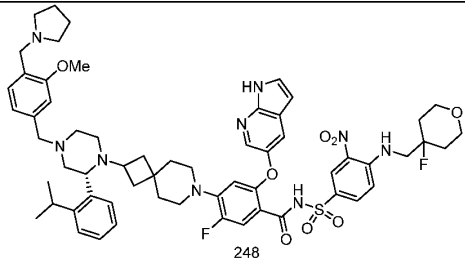
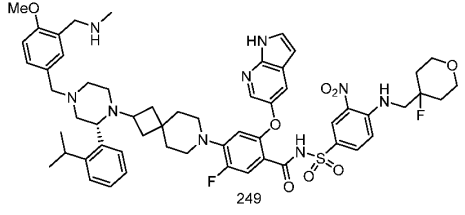
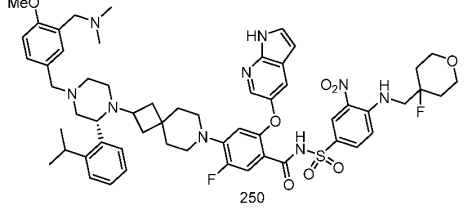
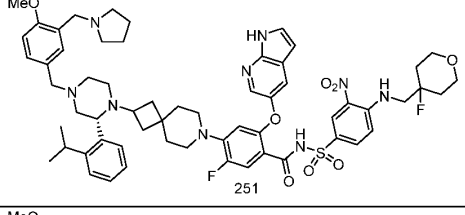
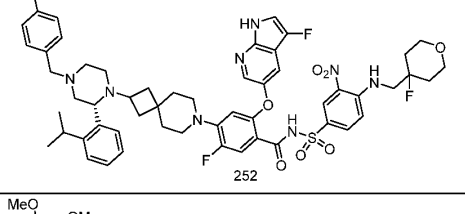
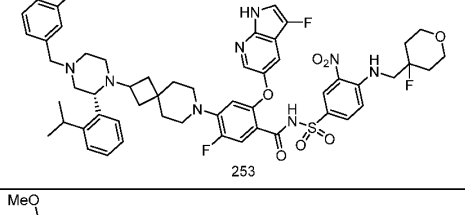
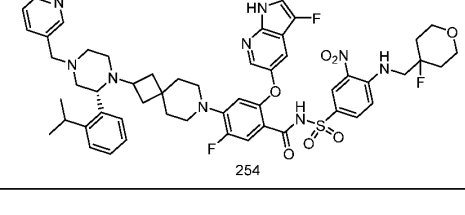
222		ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.5
223		ESI-MS(M+H) ⁺ =1057.5
224		ESI-MS(M+H) ⁺ =1087.5
225		ESI-MS(M+H) ⁺ =1057.5
226		ESI-MS(M+H) ⁺ =1097.5
227		ESI-MS(M+H) ⁺ =1071.5
228		ESI-MS(M+H) ⁺ =1071.5
229		ESI-MS(M+H) ⁺ =1101.5

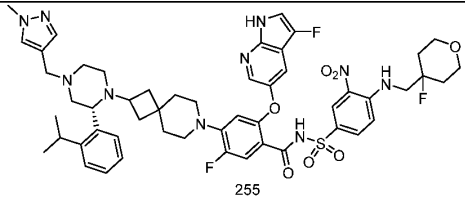
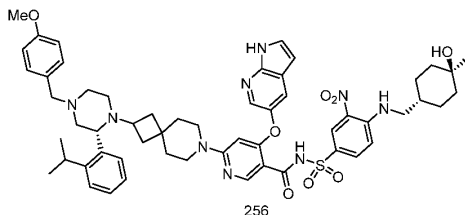
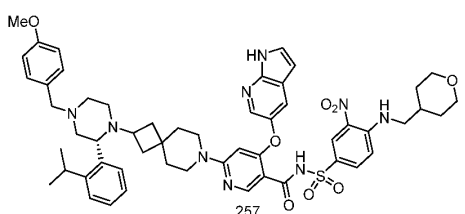
230	 229	ESI-MS(M+H) ⁺ =1017.5
231	 230	ESI-MS(M+H) ⁺ =1045.5
232	 231	ESI-MS(M+H) ⁺ =1014.5
233	 232	ESI-MS(M+H) ⁺ =1014.5
234	 233	ESI-MS(M+H) ⁺ =1014.5
235	 234	ESI-MS(M+H) ⁺ =1043.5 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.77 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.11 (m, 2H), 8.07 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 13.8 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 2H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.85 – 6.73 (m, 2H), 6.51 – 6.44 (m, 1H), 6.40 (dd, <i>J</i> = 3.4, 1.5 Hz, 1H), 6.18 (d, <i>J</i> = 7.1 Hz, 1H), 3.77 (s, 4H), 3.62 (s, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 3H), 3.32 (s, 1H), 3.20 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 3.03 – 2.97

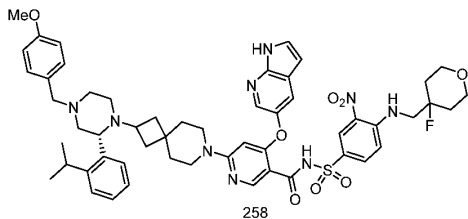
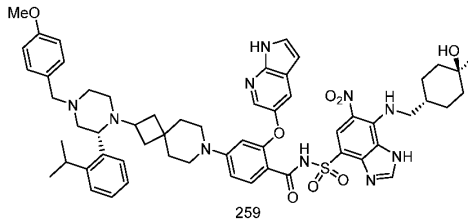
		(m, 2H), 2.94 – 2.90 (m, 3H), 2.85 – 2.78 (m, 3H), 2.75 (s, 1H), 2.64 – 2.58 (m, 2H), 2.31 – 2.19 (m, 3H), 2.15 – 2.12 (s, 1H), 1.84 – 1.81 (m, 2H), 1.79 – 1.60 (m, 2H), 1.56 – 1.36 (m, 2H), 1.26 – 1.21 (m, 4H), 1.19 – 1.13 (m, 4H), 1.11 – 1.02 (m, 7H).
236		ESI-MS(M+H) ⁺ =1061.5
237		ESI-MS(M+H) ⁺ =1044.5
238		ESI-MS(M+H) ⁺ =1073.5
239		ESI-MS(M+H) ⁺ =1017.5
240		ESI-MS(M+H) ⁺ =1015.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.32 (s, 1H), 8.84 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.51 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.12 (dd, <i>J</i> = 9.5, 2.4 Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.44 (t, <i>J</i> = 3.0 Hz, 2H), 7.21 – 7.12 (m, 4H), 7.08 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.89 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m,

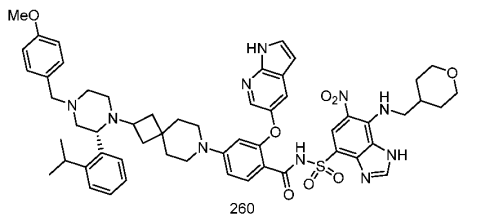
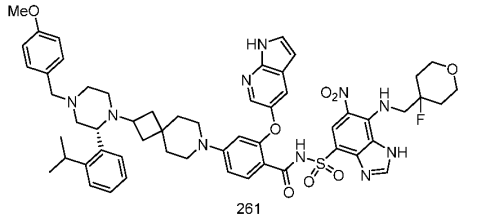
		2H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 1.9$ Hz, 1H), 6.02 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.02 – 3.99 (m, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 4H), 3.63 (s, 1H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.35 – 3.17 (m, 4H), 3.03 – 2.57 (m, 3H), 2.31 – 2.08 (m, 2H), 2.05 – 1.87 (m, 4H), 1.79 – 1.54 (m, 6H), 1.49 – 1.29 (m, 4H), 1.17 – 1.11 (m, 5H), 1.09 – 1.01 (m, 6H).
241	 240	ESI-MS(M+H) ⁺ =1033.4
242	 241	ESI-MS(M+H) ⁺ =1017.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.52 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.58 (q, $J = 8.8, 7.0$ Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 2H), 7.69 – 7.56 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.20 – 7.16 (m, 4H), 7.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.85 – 6.78 (m, 3H), 6.54 – 6.45 (m, 1H), 6.03 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.85 – 3.78 (m, 3H), 3.76 – 3.68 (m, 5H), 3.64 – 3.58 (m, 2H), 3.51 – 3.44 (m, 3H), 3.34 – 3.18 (m, 3H), 2.89 – 2.85 (m, 3H), 2.83 – 2.70 (m, 5H), 2.27 – 2.09 (m, 2H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 4H), 1.24 – 1.19 (m, 2H), 1.17 – 1.09 (m, 7H).
243	 242	ESI-MS(M+H) ⁺ =1034.4 ¹ H NMR (400 MHz, Chloroform- <i>d</i>) δ 9.35 (s, 1H), 8.85 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.65 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.13 (dt, $J = 5.9, 2.7$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.68 – 7.60 (m,

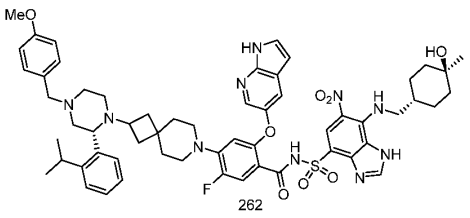
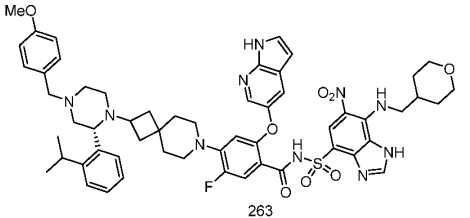
		2H), 7.56 – 7.50 (m, 1H), 7.43 (dd, $J = 3.5, 2.4$ Hz, 2H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.96 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H), 6.66 (dd, $J = 8.5, 0.7$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 3.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.90 – 3.84 (m, 6H), 3.78 – 3.67 (m, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 3H), 3.42 – 3.30 (m, 2H), 2.87 – 2.77 (m, 4H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.60 – 1.82 (m, 7H), 1.42 – 1.34 (m, 4H), 1.27 – 1.23 (m, 5H), 1.17 – 1.09 (m, 6H).
244		ESI-MS(M+H) ⁺ =1060.5
245		ESI-MS(M+H) ⁺ =1086.5
246		ESI-MS(M+H) ⁺ =1076.5
247		ESI-MS(M+H) ⁺ =1090.5

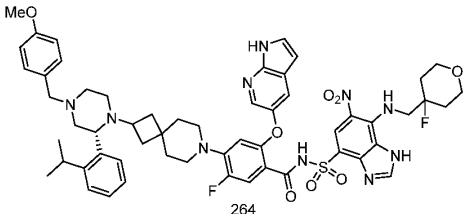
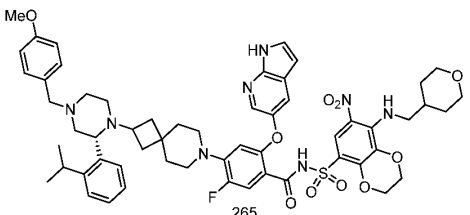
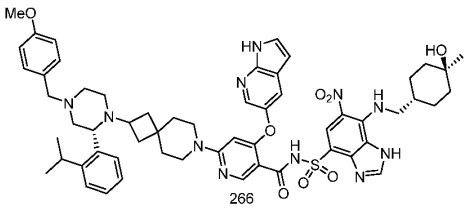
248		ESI-MS(M+H) ⁺ =1116.5
249		ESI-MS(M+H) ⁺ =1076.5
250		ESI-MS(M+H) ⁺ =1090.5
251		ESI-MS(M+H) ⁺ =1116.5
252		ESI-MS(M+H) ⁺ =1051.4
253		ESI-MS(M+H) ⁺ =1081.4
254		ESI-MS(M+H) ⁺ =1052.4

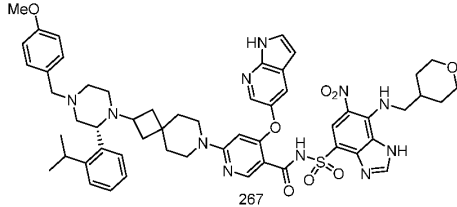
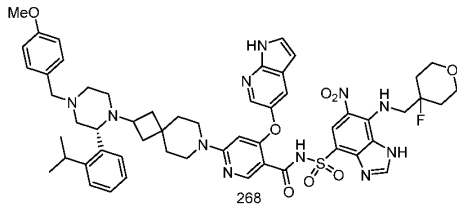
255	 255	ESI-MS(M+H) ⁺ =1025.4
256	 256	ESI-MS(M+H)⁺=1026.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.01 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.18 – 7.11 (m, 6H), 7.07 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.80 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.76 – 3.68 (m, 4H), 3.46 – 3.39 (m, 3H), 3.31 – 3.13 (m, 4H), 2.88 – 2.79 (m, 4H), 2.64 – 2.61 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 4H), 2.00 – 1.91 (m, 4H), 1.86 – 1.81 (m, 3H), 1.74 – 1.61 (m, 3H), 1.29 – 1.20 (m, 3H), 1.10 – 1.01 (m, 8H).
257	 257	ESI-MS(M+H)⁺=998.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.34 (s, 1H), 8.89 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.53 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 3H), 7.17 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 3H), 6.56 (t, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.34 (t, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.02 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.4 Hz, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 14.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 4H), 3.35 – 3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.99 – 2.78

		(m, 3H), 2.63 – 2.52 (m, 2H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 1.99 – 1.87 (m, 5H), 1.73 – 1.66 (m, 2H), 1.62 – 1.50 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 2H), 1.09 – 1.02 (m, 6H).
258	 Chemical structure of compound 258: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 4-nitrophenyl group, and a 4-(2-fluoroethoxy)phenyl group. It also contains a 4-(2-methylphenyl)piperazine ring and a 4-(2-methylphenyl)piperazine ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1016.4 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.52 (s, 1H), 8.90 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.68 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.21 (dd, <i>J</i> = 9.1, 2.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 3.6, 2.5 Hz, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 6.84 – 6.76 (m, 2H), 6.56 (s, 1H), 3.76 – 3.66 (m, 4H), 3.59 – 3.41 (m, 6H), 3.20 – 2.98 (m, 6H), 2.88 – 2.71 (m, 3H), 2.62 – 2.55 (m, 4H), 2.35 – 1.95 (m, 4H), 1.91 – 1.52 (m, 4H), 1.39 – 1.21 (m, 4H), 1.18 – 1.13 (m, 4H), 1.10 – 1.01 (m, 5H).
259	 Chemical structure of compound 259: A complex molecule featuring a central pyridine ring substituted with a 4-methoxyphenyl group, a 4-nitrophenyl group, and a 4-(2-hydroxyethoxy)phenyl group. It also contains a 4-(2-methylphenyl)piperazine ring and a 4-(2-methylphenyl)piperazine ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1065.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.64 (s, 1H), 9.35 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 – 7.34 (m, 2H), 7.30 – 7.02 (m, 2H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 6.59 (d, <i>J</i> = 9.1 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 17.2, 10.7 Hz, 4H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.59 – 3.51 (m, 2H), 2.89 – 2.86 (m, 2H), 2.67 – 2.63 (m, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 3H), 1.53 – 1.46 (m, 2H), 1.40 – 1.27 (m, 4H), 1.23 – 1.19 (m, 2H), 1.17 – 1.13 (m, 8H), 1.08 – 1.04 (m, 8H), 1.02 – 0.93 (m, 10H).

260	 Chemical structure of compound 260, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a methoxy group, a piperidine ring, and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a pyrazole ring and a morpholine ring. The molecule is labeled 260.	ESI-MS(M+H)⁺=1037.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 11.42 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 9.46 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.50 – 7.35 (m, 2H), 7.17 (tt, <i>J</i> = 5.5, 2.3 Hz, 3H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 6.83 – 6.73 (m, 2H), 6.53 – 6.42 (m, 2H), 5.88 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.24 – 4.13 (m, 2H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.62 (s, 1H), 3.52 – 3.34 (m, 5H), 3.29 (s, 1H), 3.04 – 2.75 (m, 4H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.19 – 2.12 (m, 4H), 1.99 – 1.92 (m, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.45 – 1.39 (m, 3H), 1.36 – 1.20 (m, 3H), 1.16 – 1.11 (m, 4H), 1.08 – 1.01 (m, 6H).
261	 Chemical structure of compound 261, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a methoxy group, a piperidine ring, and a sulfonamide group. The sulfonamide group is further substituted with a pyrazole ring and a morpholine ring. The molecule is labeled 261.	ESI-MS(M+H)⁺=1055.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.62 (s, 1H), 9.35 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.57 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.46 – 7.42 (m, 2H), 7.23 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 4H), 7.13 (s, 1H), 6.87 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 9.0, 2.3 Hz, 1H), 6.36 – 6.28 (m, 1H), 6.11 (d, <i>J</i> = 2.3 Hz, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 21.7, 6.3 Hz, 2H), 3.71 – 3.59 (m, 9H), 3.53 – 3.38 (m, 5H), 2.88 – 7.05 (m, 6H), 2.69 – 2.67 (m, 1H), 1.91 – 1.68 (m, 5H), 1.61 – 1.59 (m, 1H), 1.30 – 1.13 (m, 10H), 1.04 – 0.96 (m, 4H).

262	 Chemical structure of compound 262, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a sulfonamide group, and a pyrazole ring. The sulfonamide group is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a hydroxyl group and a cyclohexyl ring. The pyrazole ring is also linked to a piperazine ring, which is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 1-methyl-2-phenylethyl group.	ESI-MS(M+H)⁺=1083.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.55 (s, 1H), 9.31 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 5H), 7.35 – 7.19 (m, 8H), 7.16 (s, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 6.28 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H), 4.24 (s, 2H), 4.17 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H), 3.71 – 3.58 (m, 5H), 3.04 – 2.91 (m, 5H), 2.67 – 2.48 (m, 4H), 1.67 – 1.58 (m, 4H), 1.53 – 1.49 (m, 2H), 1.33 – 1.21 (m, 4H), 1.16 – 1.10 (m, 4H), 1.06 – 1.01 (m, 6H).
263	 Chemical structure of compound 263, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a sulfonamide group, and a pyrazole ring. The sulfonamide group is linked to a pyrazole ring, which is further substituted with a hydroxyl group and a cyclohexyl ring. The pyrazole ring is also linked to a piperazine ring, which is substituted with a 4-methoxyphenyl group and a 1-methyl-2-phenylethyl group.	ESI-MS(M+H)⁺=1055.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 11.22 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.46 (t, <i>J</i> = 6.1 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.11 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 3H), 7.51 – 7.35 (m, 2H), 7.22 – 7.13 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.86 – 6.75 (m, 3H), 6.47 (dd, <i>J</i> = 3.5, 1.9 Hz, 1H), 6.01 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.24 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.05 – 3.95 (m, 2H), 3.75 – 3.71 (m, 2H), 3.52 (s, 1H), 3.27 – 3.13 (m, 2H), 2.95 – 2.90 (m, 1H), 2.86 – 2.78 (m, 2H), 2.72 – 2.68 (m, 2H), 2.32 – 2.30 (m, 2H), 2.27 – 2.13 (m, 3H), 2.02 – 1.91 (m, 2H), 1.65 – 1.61 (m, 2H), 1.51 – 1.39 (m, 3H), 1.35 – 1.33 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 4H), 1.15 – 1.11 (m, 4H), 1.08 – 1.02 (m, 6H).

264	 Chemical structure of compound 264, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a sulfonamide group, and a pyridine ring. It also includes a morpholine ring, a p-methoxyphenyl group, and a 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoxazole ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1073.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.54 (s, 1H), 9.31 (t, <i>J</i> = 6.3 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 – 7.83 (m, 1H), 7.42 (s, 3H), 7.28 (s, 5H), 6.91 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 2H), 6.33 – 6.22 (m, 2H), 4.75 (dd, <i>J</i> = 21.9, 6.3 Hz, 2H), 3.71 – 3.62 (m, 8H), 3.57 – 3.47 (m, 4H), 2.67 – 2.58 (m, 6H), 1.89 – 1.69 (m, 6H), 1.38 – 1.29 (m, 5H), 1.21 – 1.13 (m, 7H), 1.06 – 0.94 (m, 5H).
265	 Chemical structure of compound 265, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a sulfonamide group, and a pyridine ring. It also includes a morpholine ring, a p-methoxyphenyl group, and a 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoxazole ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1073.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 9.77 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.10 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 7.69 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.18 – 7.15 (m, 3H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 6.53 – 6.47 (s, 1H), 6.08 (d, <i>J</i> = 7.0 Hz, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 4.5 Hz, 2H), 4.04 – 3.95 (m, 4H), 3.75 – 3.69 (m, 3H), 3.55 – 3.48 (m, 2H), 3.45 – 3.40 (m, 2H), 3.37 – 3.21 (m, 3H), 2.84 – 2.80 (m, 4H), 2.76 – 2.70 (m, 2H), 2.65 (s, 1H), 2.28 – 2.21 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.70 – 1.60 (m, 4H), 1.42 – 1.32 (m, 6H), 1.30 – 1.22 (m, 5H), 1.17 – 1.09 (m, 7H).
266	 Chemical structure of compound 266, featuring a complex molecule with a central benzene ring substituted with a fluorine atom, a sulfonamide group, and a pyridine ring. It also includes a morpholine ring, a p-methoxyphenyl group, and a 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzoxazole ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1066.5 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.74 (s, 1H), 9.34 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 52.4 Hz, 2H), 7.75 – 7.33 (m, 3H), 7.34 – 7.01 (m, 7H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.1 Hz, 3H), 6.40 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.20 (dd, <i>J</i> = 13.3, 7.1 Hz, 4H), 3.71 – 3.68

		(m, 6H), 3.07 – 2.91 (m, 4H), 1.62 – 1.51 (m, 10H), 1.38 – 1.26 (m, 5H), 1.17 – 1.10 (m, 4H), 1.08 – 1.01 (m, 11H).
267	 Chemical structure of compound 267, featuring a complex molecule with a methoxy group (MeO), a piperazine ring, a cyclobutane ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, a sulfonamide group, and a fluorinated cyclohexane ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1038.5 ¹H NMR (400 MHz, Chloroform-<i>d</i>) δ 11.20 (s, 1H), 9.49 (t, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 2.5 Hz, 1H), 7.50 – 7.37 (m, 2H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 7.07 (d, <i>J</i> = 7.3 Hz, 1H), 6.83 – 6.76 (m, 2H), 6.55 (dd, <i>J</i> = 3.5, 2.0 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.34 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), 4.26 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 4.00 (dt, <i>J</i> = 11.6, 2.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 4H), 3.61 (s, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 2H), 3.20 – 3.09 (m, 3H), 2.97 – 2.76 (m, 4H), 2.63 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 2.27 – 2.16 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.77 – 1.70 (m, 3H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.51 – 1.40 (m, 2H), 1.29 – 1.21 (m, 3H), 1.17 – 1.11 (m, 3H), 1.09 – 1.01 (m, 6H).
268	 Chemical structure of compound 268, featuring a complex molecule with a methoxy group (MeO), a piperazine ring, a cyclobutane ring, a pyridine ring, a pyrazole ring, a sulfonamide group, and a fluorinated cyclohexane ring.	ESI-MS(M+H)⁺=1056.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 11.73 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.51 (t, <i>J</i> = 38.8 Hz, 4H), 7.14 (s, 2H), 6.89 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 6.39 (s, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.77 (dd, <i>J</i> = 21.8, 6.3 Hz, 2H), 3.72 – 3.63 (m, 9H), 3.57 – 3.47 (m, 6H), 3.11 – 3.02 (m, 7H), 1.78 – 1.63 (m, 6H), 1.18 – 1.09 (m, 7H), 1.05 – 0.93 (m, 6H).

实施例 269 抗凋亡蛋白 BCL2 的分子水平活性测试

抗凋亡蛋白 BCL2 与凋亡促凋亡蛋白 Bim 结合能力的检测是通过时间均相分辨荧光技术进行。该方法的反应是在 384 白色浅孔板中，反应总体积是 10 μ L。具体包括 2 μ L 待测化合物（2% DMSO）、4 μ L His-tagged 重组蛋白和 4 μ L Biotin-tagged BIM 蛋白多肽，反应 1 小时后，分别加入用检测缓冲液稀释的 Anti-His 和 streptavidin-tagged XL665 抗体稀释液各 5 μ L，室温孵育 4 小时后利用 Envision 多功能微孔板酶标仪进行读值，从而检测待测化合物对 BCL2 与 Bim 蛋白多肽的结合能力的影响。Envision 参数设置是激发光 320 nm，发射光 615 nm 和 665 nm。通过 665 nm 和 615 nm 的信号比值间接反映抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力。反应中设置不加 BCL2 的背景孔和不含化合物的重组蛋白与 Bim 蛋白多肽全结合活性孔。

化合物抑制抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力的 IC₅₀ 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式： $Y=100/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 计算获得。

表 1 本发明化合物对 BCL2 的抑制活性

化合物 编号	BCL2 nM	化合物 编号	BCL2 nM	化合物 编号	BCL2 nM	化合物 编号	BCL2 nM
001	+	068	+	135	+	202	+
002	+	069	+	136	+	203	+
003	+	070	+	137	+	204	+
004	+	071	+	138	+	205	+
005	+	072	+	139	+	206	+
006	+	073	+	140	+	207	+
007	+	074	+	141	+	208	+
008	+	075	+	142	+	209	+
009	+	076	+	143	+	210	+
010	+	077	+	144	+	211	+
011	+	078	+	145	+	212	+
012	+	079	+	146	+	213	+
013	+	080	+	147	+	214	+
014	+	081	+	148	+	215	+
015	+	082	+	149	+	216	+
016	+	083	+	150	+	217	+
017	+	084	+	151	+	218	+
018	+	085	+	152	+	219	+
019	+	086	+	153	+	220	+
020	+	087	+	154	+	221	+
021	+	088	+	155	+	222	+
022	+	089	+	156	+	223	+
023	+	090	+	157	+	224	+
024	+	091	+	158	+	225	+

025	+	092	+	159	+	226	+
026	+	093	+	160	+	227	+
027	+	094	+	161	+	228	+
028	+	095	+	162	+	229	+
029	+	096	+	163	+	230	+
030	+	097	+	164	+	231	+
031	+	098	+	165	+	232	+
032	+	099	+	166	+	233	+
033	+	100	+	167	+	234	+
034	+	101	+	168	+	235	+
035	+	102	+	169	+	236	+
036	+	103	+	170	+	237	+
037	+	104	+	171	+	238	+
038	+	105	+	172	+	239	+
039	+	106	+	173	+	240	+
040	+	107	+	174	+	241	+
041	+	108	+	175	+	242	+
042	+	109	+	176	+	243	+
043	+	110	+	177	+	244	+
044	+	111	+	178	+	245	+
045	+	112	+	179	+	246	+
046	+	113	+	180	+	247	+
047	+	114	+	181	+	248	+
048	+	115	+	182	+	249	+
049	+	116	+	183	+	250	+
050	+	117	+	184	+	251	+
051	+	118	+	185	+	252	+
052	+	119	+	186	+	253	+
053	+	120	+	187	+	254	+
054	+	121	+	188	+	255	+
055	+	122	+	189	+	256	+
056	+	123	+	190	+	257	+
057	+	124	+	191	+	258	+
058	+	125	+	192	+	259	+
059	+	126	+	193	+	260	+
060	+	127	+	194	+	261	+
061	+	128	+	195	+	262	+
062	+	129	+	196	+	263	+
063	+	130	+	197	+	264	+
064	+	131	+	198	+	265	+

065	+	132	+	199	+	266	+
066	+	133	+	200	+	267	+
067	+	134	+	201	+	268	+

+: $IC_{50} < 10nM$; ++: $10nM < IC_{50} < 100nM$; +++: $100nM < IC_{50} < 1000nM$; ++++: $1000nM < IC_{50}$

表 1 结果表明，本发明化合物具有强效的 BCL2 抑制活性。

实施例 270 抗凋亡蛋白 BCL2(G101V)的分子水平活性测试

抗凋亡蛋白 BCL2(G101V)与促凋亡蛋白 Bim 结合能力的检测是通过时间均相分辨荧光技术进行。该方法的反应是在 384 白色浅孔板中，反应总体积是 10 μ L。具体包括 2 μ L 待测化合物（2% DMSO）、4 μ L His-tagged 重组蛋白和 4 μ L Biotin-tagged BIM 蛋白多肽，反应 1 小时后，分别加入用检测缓冲液稀释的 Anti-His 和 streptavidin-tagged XL665 抗体稀释液各 5 μ L，室温孵育 4 小时后利用 Envision 多功能微孔板酶标仪进行读值，从而检测待测化合物对 BCL2(G101V) 与 Bim 蛋白多肽的结合能力的影响。Envision 参数设置是激发光 320 nm，发射光 615 nm 和 665 nm。通过 665 nm 和 615 nm 的信号比值间接反映抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力。反应中设置不加 BCL2 的背景孔和不含化合物的重组蛋白与 Bim 蛋白多肽全结合活性孔。

化合物抑制抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力的 IC_{50} 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式： $Y=100/(1+10^{((LogIC_{50}-X)*HillSlope)})$ 计算获得。

表 2 本发明化合物对 BCL2(G101V)的抑制活性

化合物编号	BCL-2 (G101V) (nM)	化合物编号	BCL-2 (G101V) (nM)
002	+	242	+
019	+	243	+
053	+	244	+
058	+	245	+
062	+	246	+
063	+	247	+
120	+	248	+
145	+	249	+
146	+	250	+
152	+	251	+
184	+	252	+
185	+	253	+
186	+	254	+
189	+	255	+
190	+	256	+
196	+	257	+
197	+	258	+

203	+	259	+
209	+	260	+
234	+	261	+
235	+	262	+
236	+	263	+
237	+	264	+
238	+	265	+
239	+	266	+
240	+	267	+
241	+	268	+

+: $IC_{50} < 10nM$; ++: $10nM < IC_{50} < 100nM$; +++: $100nM < IC_{50} < 1000nM$; ++++: $1000nM < IC_{50}$

表 2 结果表明，本发明化合物具有强效的 BCL2(G101V)抑制活性。

实施例 271 BCL2(D103Y)分子水平活性试验

抗凋亡蛋白 BCL2(D103Y)与凋亡促凋亡蛋白 Bim 结合能力的检测是通过时间均相分辨荧光技术进行。该方法的反应是在 384 白色浅孔板中，反应总体积是 10 μ L。具体包括 2 μ L 待测化合物(2% DMSO)、4 μ L His-tagged 重组蛋白和 4 μ L Biotin-tagged BIM 蛋白多肽，反应 1 小时后，分别加入用检测缓冲液稀释的 Anti-His 和 streptavidin-tagged XL665 抗体稀释液各 5 μ L，室温孵育 4 小时后利用 Envision 多功能微孔板酶标仪进行读值，从而检测待测化合物对 BCL2(D103Y)与 Bim 蛋白多肽的结合能力的影响。Envision 参数设置是激发光 320 nm，发射光 615 nm 和 665 nm。通过 665 nm 和 615 nm 的信号比值间接反映抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力。反应中设置不加 BCL2 的背景孔和不含化合物的重组蛋白与 Bim 蛋白多肽全结合活性孔。

化合物抑制抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力的 IC_{50} 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式： $Y=100/(1+10^{((\text{Log}IC_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 计算获得。

表 3 本发明化合物对 BCL2(D103Y)的抑制活性

化合物编号	BCL-2 (D103Y) (nM)	化合物编号	BCL-2 (D103Y) (nM)
002	+	246	+
019	+	247	+
053	+	248	+
063	+	249	+
120	+	250	+
145	+	251	+
146	+	252	+
152	+	253	+
189	+	254	+
190	+	255	+

197	+	256	+
209	+	257	+
234	+	258	+
235	+	259	+
236	+	260	+
237	+	261	+
238	+	262	+
240	+	263	+
241	+	264	+
242	+	265	+
243	+	266	+
244	+	267	+
245	+	268	+

+: $IC_{50} < 10nM$; ++: $10nM < IC_{50} < 100nM$; +++: $100nM < IC_{50} < 1000nM$; ++++: $1000nM < IC_{50}$

表 3 结果表明，本发明化合物具有强效的 BCL2(D103Y)抑制活性。

实施例 272 肿瘤增殖抑制活性测试

化合物对 RS4;11 的细胞增殖抑制能力测试采用 MTS 方法进行。MTS 是四氮唑蓝盐化合物，可被活细胞线粒体中的多种脱氢酶还原成各自有色的甲瓚产物，其颜色深浅与某些敏感细胞株的活细胞数在一定范围内呈高度相关。分别培养 RS4;11、RS4;11(BCL-2-G101V)和 MOLT-4 肿瘤细胞并收集，在 96 孔细胞板中每孔加入 180 μ L 细胞悬液，对照细胞孔加入 20 μ L 终浓度为 0.2% 的 DMSO，加 20 μ L 梯度稀释的化合物到细胞孔，处理好的细胞放入 37℃，5%CO₂ 培养箱孵育 3 天。待孵育结束后，按 MTS 试剂盒配制反应液，每孔加入 20 μ L，37℃，5%CO₂ 培养箱孵育 3-4 小时。用酶标板读取 490 nm 吸收光值，并以 690 nm 吸收光值作为背景值，以 OD_{490nm}-OD_{690nm} 为最终原始数据。化合物的抑制率计算公式为：抑制率 = $(OD_{DMSO} - OD_{Compound}) / (OD_{DMSO} - OD_{blank}) \times 100\%$ 。

化合物的增殖抑制 IC₅₀ 由 GraphPad Prism 软件拟合，通过公式： $Y = 100 / (1 + 10^{((\log IC_{50} - X) * HillSlope)})$ 计算获得。

表 4 本发明化合物对 RS4;11 的增殖抑制活性

化合物编号	RS4;11	化合物编号	RS4;11
002	++	246	++
019	++	247	++
053	+	248	++
063	+	249	++
120	++	250	++
145	+	251	++
146	++	252	++

152	+	253	++
189	+	254	++
190	+	255	++
197	+	256	+
209	+	257	+
234	+	258	+
235	++	259	+
236	++	260	+
237	++	261	+
238	++	262	++
239	+	263	++
240	++	264	++
241	+	265	++
242	+	266	+
243	++	267	++
244	++	268	+
245	++		

+: $IC_{50} < 0.5 \text{ nM}$; ++: $0.5 \text{ nM} < IC_{50} < 1 \text{ nM}$; +++: $1 \text{ nM} < IC_{50} < 100 \text{ nM}$; ++++: $100 \text{ nM} < IC_{50}$

表 4 结果表明，本发明化合物对 RS4;11 细胞具有明显的增殖抑制活性。

实施例 273 BCL-XL 酶分子水平活性试验和血小板活力检测的试验方案

(1) BCL-XL 酶分子水平活性试验

在 384 白色浅孔板中，反应总体积是 10 μL 。具体包括 2 μL 待测化合物(2% DMSO)、4 μL His-tagged 重组蛋白和 4 μL Biotin-tagged BIM 蛋白多肽，反应 1 小时后，分别加入用检测缓冲液稀释的 Anti-His 和 streptavidin-tagged XL665 抗体稀释液各 5 μL ，室温孵育 4 小时后利用 Envision 多功能微孔板酶标仪进行读值，从而检测待测化合物对 BCL-XL 与 Bim 蛋白多肽的结合能力的影响。Envision 参数设置是激发光 320 nm，发射光 615 nm 和 665 nm。通过 665 nm 和 615 nm 的信号比值间接反映抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力。反应中设置不加 BCL2 的背景孔和不含化合物的重组蛋白与 Bim 蛋白多肽全结合活性孔。

化合物抑制抗凋亡蛋白与 Bim 蛋白多肽的结合能力的 IC_{50} 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式： $Y=100/(1+10^{((\text{Log}IC_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 计算获得。

(2) 血小板活力检测试验

将 10 mL 富血小板血浆加入 30 mL ACD-A 溶液混合均匀后，1200 g 离心，弃上清；加入 10 mL ACD-A 溶液重悬，混合均匀，1200 g 离心 10 min，弃上清。加入 5 mL 含 1 μM PGE1 和 0.2 U/mL apyrase 的 HEPES-Tyrode's buffer，轻微颠倒后 800 g 离心 5min，弃上清。加入 10 mL 含 1 μM PGE1 和 0.2 U/mL apyrase 的 HEPES-Tyrode's buffer 重悬，1000 g 离心 5 min，弃上清。加入 2 mL 含 1 μM PGE1 的 HEPES-Tyrode's buffer + 10% FBS 重悬血小板，取 200 μL 至离心管，稀释至 2 mL。随后稀释至 1、0.8、0.6、0.4、0.2、0.1、0.08、0.06、0.04、0.02、0.01 倍，体积补齐至 100 μL ，加入 50 μL CTG

试剂检测细胞活力。选择荧光值不超过 108 的最大释倍数进行稀释，90 μL/well 接入化学发光检测 96 孔细胞板。用含 1 μM PGE1 的 HEPES-Tyrode's buffer + 10% FBS 配置化合物并加入细胞内，轻微拍匀，24 h 后加入 50 μL CTG 进行细胞活力检测。

化合物抑制血小板活力的 IC₅₀ 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式：
 $Y=100/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 计算获得。

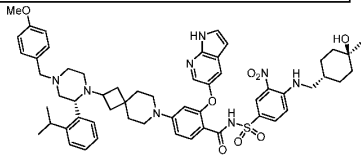
表 5 本发明化合物对 BCL-XL 的抑制活性

编号	BCL-XL	编号	BCL-XL	编号	BCL-XL
002	>500 nM	197	>1 μM	243	>500 nM
019	>1 μM	203	>500 nM	244	>500 nM
058	>1 μM	204	>500 nM	245	>500 nM
062	>1 μM	205	>500 nM	246	>500 nM
063	>1 μM	207	>500 nM	247	>500 nM
066	>500 nM	209	1.9 μM	248	>500 nM
120	1.6 μM	213	>500 nM	249	>500 nM
145	>1 μM	216	>500 nM	250	>500 nM
146	2.7 μM	217	>500 nM	251	>500 nM
152	>1 μM	224	>500 nM	252	>500 nM
184	>500 nM	226	>500 nM	253	>500 nM
185	>500 nM	227	>500 nM	254	>500 nM
186	>500 nM	234	>500 nM	255	>500 nM
187	>500 nM	236	>500 nM	260	>500 nM
188	>500 nM	237	>500 nM	262	>1 μM
189	1.9 μM	238	>500 nM	263	1.3 μM
190	>500 nM	239	>500 nM	265	>20 μM
193	>500 nM	240	>500 nM	267	>500 nM
195	>500 nM	241	>500 nM	268	>500 nM
196	>500 nM	242	>500 nM	化合物 a	233 nM

表 6 本发明化合物对人血小板活力的结果

化合物编号	Human platelet IC ₅₀
152	>5 μM
190	>5 μM
197	>5 μM
209	>5 μM
234	>5 μM
239	>5 μM
241	>5 μM
242	>5 μM
247	>5 μM

252	>5 μM
化合物 a	1050 nM



注：化合物 a 选自 WO2021208963

表 5 和表 6 的结果表明，本发明化合物对 BCL-XL 无抑制活性，对人血小板无毒性作用。

实施例 274 CYP3A4 酶抑制活性

化合物对人源 CYP3A4 酶的抑制活性采用 VIVID™ CYP3A4 GREEN SCRNING KIT 试剂盒进行检测。Vivid™ CYP450 筛选试剂盒包括 Vivid™ 底物、Vivid™ 荧光标准品、反应缓冲液、Vivid™ 再生系统、NADP+ 和 CYP450 BACULOSOMES™ Plus 试剂。按照说明书进行操作，同时设置不加化合物的空白对照组。

化合物抑制人源 CYP3A4 酶的 IC₅₀ 值利用 Graphpad Prism 7.00 软件，通过公式： $Y=100/(1+10^{((\text{LogIC}_{50}-X)*\text{HillSlope}))}$ 计算获得。

表 7 本发明化合物对 CYP3A4 酶抑制作用的结果

化合物编号	CYP3A4 (IC ₅₀)	化合物编号	CYP3A4 (IC ₅₀)
002	>20 μM	256	>20 μM
053	>20 μM	257	>20 μM
063	>20 μM	258	>20 μM
152	>20 μM	259	>20 μM
189	>20 μM	261	>20 μM
190	>20 μM	262	>20 μM
197	>20 μM	263	>20 μM
209	>20 μM	264	>20 μM
234	>20 μM	266	>20 μM
239	>20 μM	268	>20 μM
242	>20 μM	化合物 a	2.55 μM

表 7 结果说明本发明的化合物对 CYP3A4 酶无抑制作用。

实施例 275 大鼠吸收试验

实验方法：以 SD 大鼠为实验动物，灌胃给药 10 mg/kg。灌胃给药的取血时间点为 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 小时。取全血 3mL，离心后取血浆 1mL 采用 LC-MS 进行分析。

表 8 本发明化合物的大鼠吸收试验结果

化合物编号	AUC (h*ng/mL)
152	3326
234	5631

256	1799
261	1212
化合物 b	527

注：化合物 b 选自 CN114478520A 化合物编号 142。

表 8 结果表明，本发明化合物在 SD 大鼠体内具有较好的药代动力学性质，支持口服给药途径。

实施例 276 犬吸收试验

实验方法：以比格犬为实验动物，灌胃给药 5mg/kg。灌胃给药的取血时间点为 0, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 24 小时。取全血 3mL，离心后取血浆 mL 采用 LC-MS 进行分析。

表 9 本发明化合物的犬吸收试验结果

化合物编号	DNAUC
152	13685
234	9103
化合物 a	3790

注：DNAUC 表示 AUC (h*ng/mL) /剂量 (mg/kg)。

表 9 结果表明，本发明化合物在比格犬体内具有较好的药代动力学性质，支持口服给药途径。

实施例 277 体内抗肿瘤药效

采用 NOD/SCID 小鼠皮下接种 RS4;11 细胞建立肿瘤模型，当肿瘤长至 100 mm³ 左右分组给药，给药方式如下：control 组灌胃相应体积的 CMC-Na 溶液；试验组灌胃给予 5mg/kg 受试化合物；每周两次称量老鼠体重和肿瘤大小变化，8 天后考察化合物对 RS4;11 小鼠移植瘤的药效。

相对肿瘤增殖率 T/C% = $T_{RTV}/C_{RTV} \times 100\%$ (T_{RTV} : 治疗组平均 RTV ; C_{RTV} : 阴性对照组平均 RTV) 根据肿瘤测量的结果计算出相对肿瘤体积 (RTV)，计算公式为 $RTV = V_t/V_0$ ，其中 V_0 是分组给药时 (即 D_0) 测量所得肿瘤体积， V_t 为某一次测量时的肿瘤体积， T_{RTV} 与 C_{RTV} 取同一天数据。

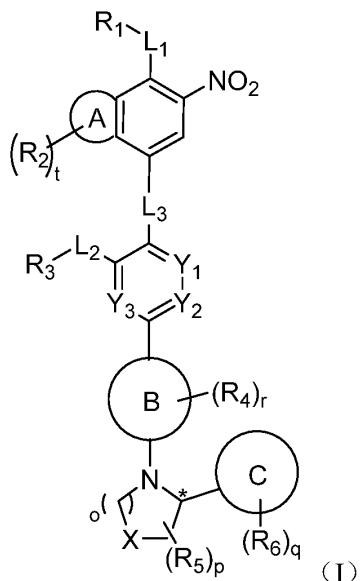
表 10 本发明化合物的体内抗肿瘤活性

化合物编号	T/C %
152 (5mg/kg)	0.35
234 (5mg/kg)	1.26
261 (15 mg/kg)	5.35
266 (5mg/kg)	15.38
化合物 b (15mg/kg)	14.87

注：化合物 b 选自 CN114478520A 化合物编号 142。

表 10 结果表明，本发明化合物具有显著的抑瘤效果，试验期间动物无异常。

1. 一种化合物，其特征在于，具有如下通式 (I) 所示的结构：



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

*标注的 C 为 R 构型或者 S 构型；

环 A 选自：不存在、3-10 元环烷基、4-10 元环烯基、5-10 元环炔基、4-10 元杂环基、6-10 元芳环、5-10 元杂芳环；所述的杂环基、杂芳环含有 1 至 4 个选自 N、O、S 的杂原子；

R₂ 选自：氢、氘、-C₁-C₈ 烷基、-C₂-C₈ 烯基、-C₂-C₈ 炔基、-C₁-C₈ 烷氧基、环烷基、4-10 元杂环基、芳基、杂芳基、卤素、羟基、氨基、氧代、氰基、硝基、-OR_g、-SR_g、-S(O)R_g、-SO₂R_g、-C(O)R_g、-C(O)OR_g、-C(O)NR_hR_i、-OC(O)R_g、-NR_hR_i、-NR_hC(O)R_i、-NR_hC(O)NR_iR_h、-NR_hC(O)OR_g、-NR_hS(O)NR_iR_h、-NR_hSO₂NR_iR_h、-P(O)R_hR_i、卤代的 C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷氧基、卤代的 C₁-C₈ 环烷基、羟基取代的 C₁-C₈ 烷基、羟基取代的 C₁-C₈ 烷氧基；当 2 个 R₂ 在同一个原子上时可以成 3-6 元螺环，在相邻原子上可以成 3-8 元并环；

Y₁、Y₂、Y₃ 各自独立的选自 CR₇、N；

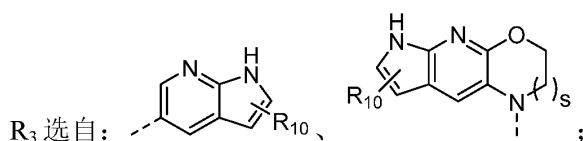
R₇ 选自：H、卤素、C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷基、环烷基、烷氧基；

L₂ 选自：化学键、-NR_a-、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR_a-、-NR_aC(O)-；

L₃ 选自：-C(O)NR₈SO₂-；

R₈ 选自：H、C₁-C₈ 烷基、-R_pOC(O)R_q、-R_pOC(O)OR_q、-R_pOC(O)NR_qR_s、-R_pCOOR_q；

R_p、R_q、R_s 各自独立的选自：H、C₁-C₈ 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、芳基、5-10 杂芳基；所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基可进一步的被 C₁-C₈ 烷基、3-10 元环烷基、4-10 元杂环基、芳基、5-10 杂芳基取代；



R_3 选自: --- ;

R_{10} 选自: 氢、氘、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、卤代的烷基; 其中, R_{10} 可取代在碳或氮原子上;

环 B 选自: 5-12 元的螺杂环基;

环 C 选自: 环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基;

X 选自: CR_bR_c 、 NR_b ;

o 选自 0、1、2、3、4;

p 选自 0、1、2、3;

q 选自 0、1、2、3;

r 选自 0、1、2、3;

s 选自 0、1、2、3;

t 选自 0、1、2、3;

R_a 、 R_b 、 R_c 各自独立的选自: H、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基; 所述的烷基、环烷基、杂芳基、芳基可以进一步被一个或者多个 R_d 取代基取代;

R_d 选自: H、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合双环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基、稠合双环基可以进一步被一个或者多个 R_e 取代基取代, 当 2 个 R_e 在同一个原子上可以成 3-6 元螺环, 在相邻原子上可以成 3-8 元并环;

R_e 选自: H、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、卤代烷基、卤代烷氧基、甲磺基、芳基、杂芳基; 所述的烷基、烷氧基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基可进一步被一个或者多个 R_m 取代; 当 2 个 R_m 在同一个原子上可以成 3-6 元螺环, 在相邻原子上可以成 3-8 元并环;

R_4 选自: H、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、卤代的 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、环烷基、烷氧基;

R_5 选自: H、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_6 选自: H、氘、卤素、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

L_1 选自: 化学键、 NR_f 、O;

R_f 选自: H、 $\text{C}_1\text{-C}_8$ 烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_1 选自: 氢、氘、烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、 $-\text{OR}_g$ 、 $-\text{SR}_g$ 、烷基- R_g 、 $\text{NH}(\text{CH})R_g$ 、 $-\text{C}(\text{O})R_g$ 、 $-\text{S}(\text{O})R_g$ 、 $-\text{SO}_2R_g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{OC}(\text{O})R_g$ 、 $-\text{NR}_hR_i$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}_h)R_i$ 、 $-\text{N}(\text{R}_h)\text{C}(\text{O})R_i$ 、 $-\text{NR}_h\text{C}(\text{O})\text{NR}_iR_h$ 、 $-\text{NR}_h\text{C}(\text{O})\text{OR}_g$ 、 $-\text{NR}_h\text{S}(\text{O})\text{NR}_iR_h$ 、 $-\text{NR}_h\text{SO}_2\text{NR}_iR_h$ 、 $-\text{P}(\text{O})R_hR_i$, 所述

的烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_j 取代；

R_g 、 R_h 、 R_i 、 R_j 选自：氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、螺环基、烯基、炔基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、羧基、酰胺、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基，所述的烷基、螺环基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_m 取代；

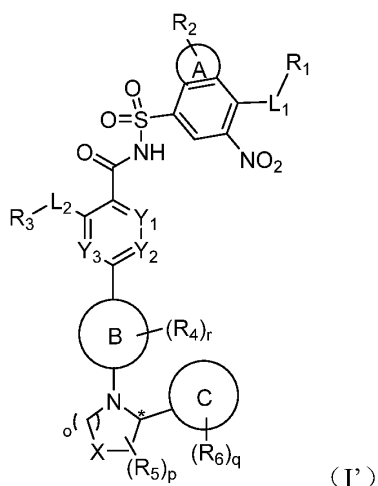
R_m 选自：氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、杂环基，所述的烷基、环烷基、杂环基可进一步被 1 个或者多个 R_r 取代；

R_r 选自：氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、氧代、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷基羰基、杂环基、烷氨基、烷羰基、烷氧羰基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、卤代烷基、环烷基、螺环基、烯基、炔基、硝基、羧基、酰胺、环烯基、桥环基、芳基或者杂芳基；

当环 A 选自不存在时，

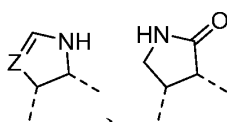
X 选自 NR_b ，且 $Y_1/Y_2/Y_3$ 至少一个选自 N 或 CR_7 ，且 R_7 不为 H。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，具有如下通式 (I') 所示的结构：



或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

*标注的 C 为 R 构型或者 S 构型；



环 A 选自：不存在、, 、6-10 元杂环、6-10 元芳环、6-10 元杂

芳环;

Z 选自: N、CH;

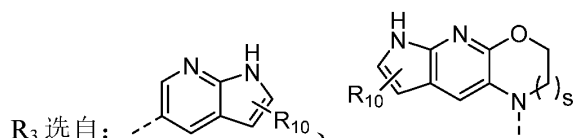
R₂ 选自: 氢、氘、C₁-C₈ 烷基、卤素、卤代的 C₁-C₈ 烷基;

Y₁、Y₂、Y₃ 各自独立的选自 CR₇、N;

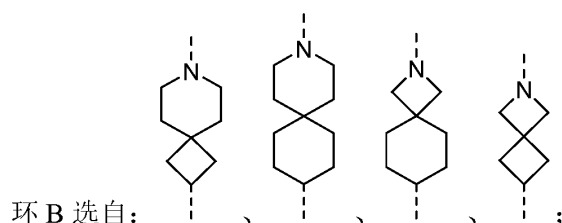
R₇ 选自: H、卤素、C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷基、环烷基、烷氧基;

当环 A 选自不存在时, 且, 当 Y₁、Y₂、Y₃ 其中两个为 CH 时,

另一个 Y₁/Y₂/Y₃ 为 N 或 CR₇, 且 R₇ 不为 H;



R₁₀ 选自: 氢、氘、烷基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基、杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、卤代的烷基; R₁₀ 可取代碳或氮原子上;



o 选自 0、1、2、3、4;

p 选自 0、1、2、3;

q 选自 0、1、2、3;

r 选自 0、1、2、3;

s 选自 0、1、2、3;

L₂ 选自: 化学键、NR_a、O;

X 选自: CR_bR_c、NR_b;

R_a、R_b、R_c 各自独立的选自: H、氘、卤素、C₁-C₈ 烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基; 所述的烷基、环烷基、杂芳基、芳基可以进一步被一个或者多个 R_d 取代基取代;

R_d 选自: H、氘、卤素、C₁-C₈ 烷基、烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、稠合双环基; 所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂烷基、杂芳基、芳基、稠合双环基可以进一步被一个或者多个 Re 取代基取代, 当 2 个 Re 在同一个碳上可以成 3-6 元螺环, 在相邻碳上可以成 3-8 元并环;

Re 选自: H、氘、卤素、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基、氧代、氨基、羟基、氰基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、卤代烷基、卤代烷氧基、甲磺基;

R₄ 选自: H、卤素、C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷基、环烷基、烷氧基;

R₅ 选自: H、氘、卤素、C₁-C₈ 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

R_6 选自: H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

环 C 选自: 环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基;

L_1 选自: NR_f 、O;

R_f 选自: H、 C_1 - C_8 烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基;

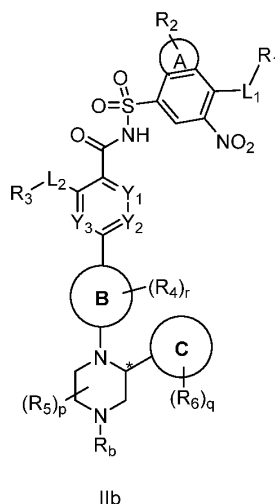
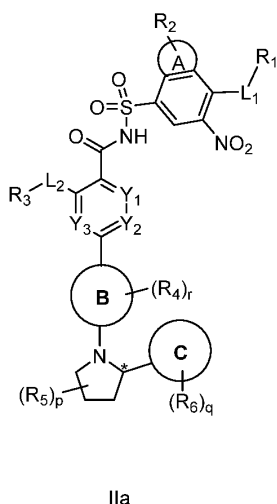
R_1 选自: 选自氢、氘、烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基、卤素、硝基、氧代、氰基、 OR_g 、 SR_g 、烷基、 $-R_g$ 、 $NH(CH)R_g$ 、 $C(O)R_g$ 、 $S(O)R_g$ 、 SO_2R_g 、 $C(O)OR_g$ 、 $OC(O)R_g$ 、 NR_hR_i 、 $C(O)N(R_h)R_i$ 、 $N(R_h)C(O)R_i$ 、 $-P(O)R_hR_i$ ，所述的烷基、桥环基、螺环基、烯基、炔基、环烷基、环烯基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_j 取代;

R_g 、 R_h 、 R_i 、 R_j 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、螺环基、烯基、炔基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、羧基、酰胺、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基，所述的烷基、螺环基、烯基、炔基、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、环烷基、环烯基、桥环基、杂环基、芳基或者杂芳基可进一步被 1 个或者多个 R_m 取代;

R_m 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、硝基、羟基、氧代、烷氧基、卤代烷基、羟烷基、氨基烷基、烷羰基、烷氧羰基、烷氨基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、环烷基、杂环基，所述的烷基、环烷基、杂环基可进一步被 1 个或者多个 R_r 取代;

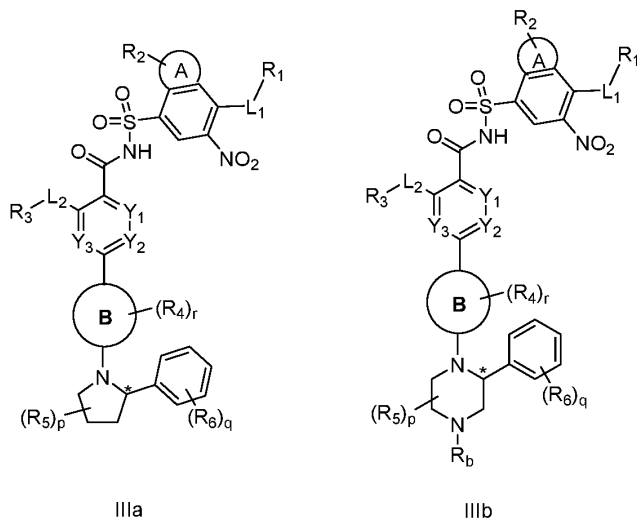
R_r 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、氰基、氨基、羟基、氧代、烷氧基、羟烷基、氨基烷基、烷基羰基、杂环基、烷氨基、烷羰基、烷氧羰基、卤代羟烷基、卤代烷氨基、卤代烷基、环烷基、螺环基、烯基、炔基、硝基、羧基、酰胺、环烯基、桥环、芳基或者杂芳基。

3. 根据权利要求 2 所述的化合物，其特征在于，具有通式 IIa、IIb 所示的结构:



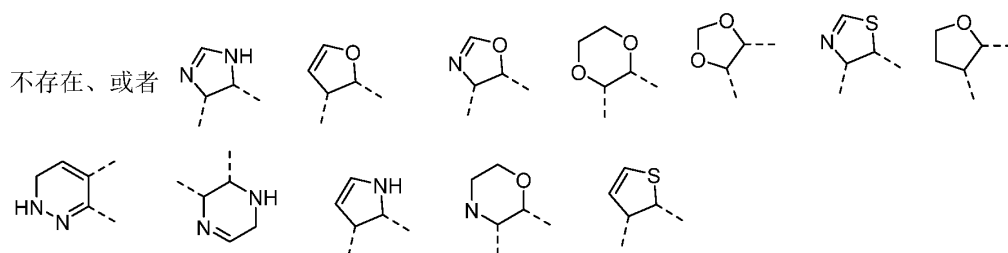
或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐。

4. 根据权利要求3所述的化合物, 其特征在于, 具有通式 IIIa、IIIb 所示的结构:

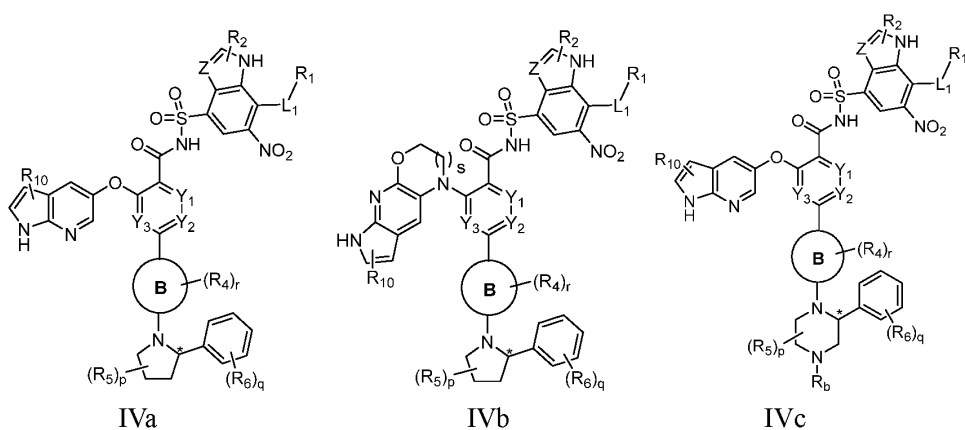


或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐。

5. 根据权利要求1所述的化合物, 其特征在于, 环 A 选自:



6. 根据权利要求4所述的化合物, 其特征在于, 具有通式 IVa、IVb、IVc 所示的结构:

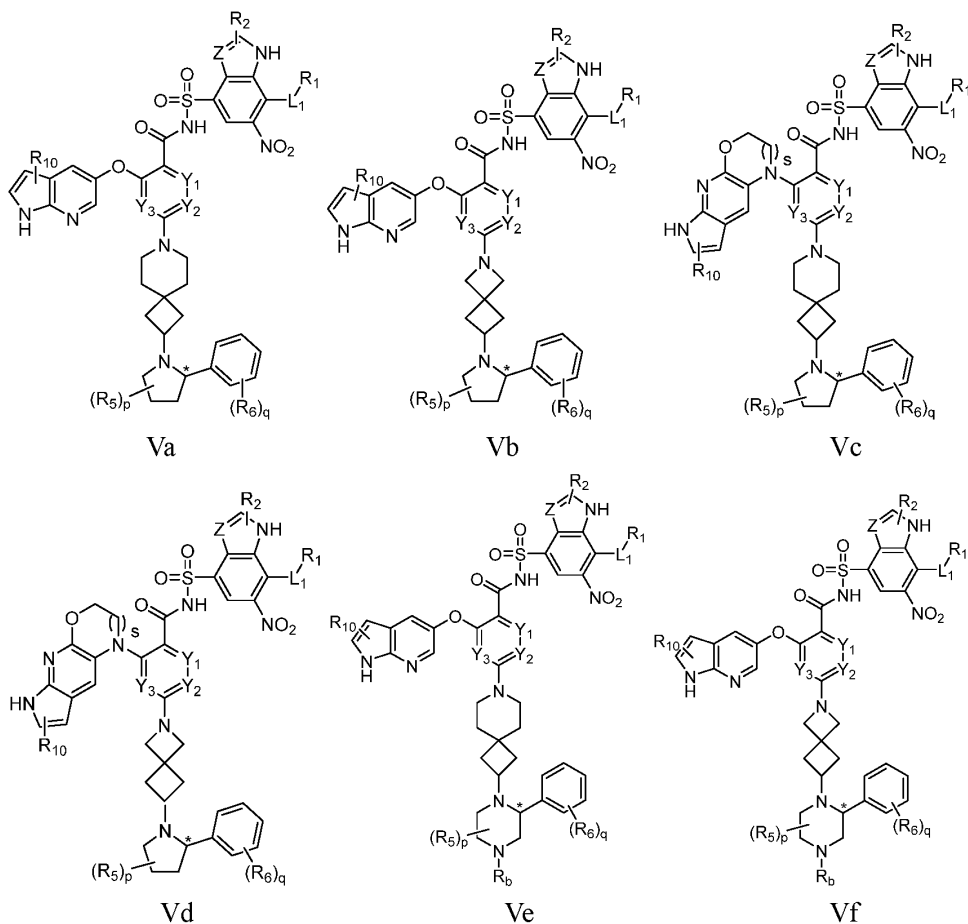


或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐;

R_2 选自: 氢、氘、 C_1 - C_8 烷基、卤素、卤代的 C_1 - C_8 烷基; R_2 可以取代在碳或氮

上。

7. 根据权利要求 6 所述的化合物, 其特征在于, 具有通式 Va~Vf 所示的结构:

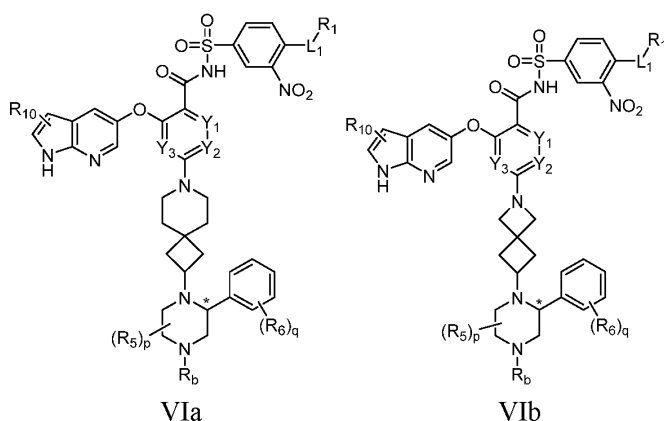


或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐;

R₁₀选自：氢、氘、烷基、环烷基、卤素、硝基、氰基、卤代的烷基；

R₂选自：氢、氘、C₁-C₈烷基、卤素、卤代的C₁-C₈烷基；R₂可以取代在碳或氮上。

8. 根据权利要求 4 所述的化合物, 其特征在于, 具有通式 VIa、VIb 所示的结构:

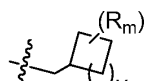


或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

当 Y_1 、 Y_2 、 Y_3 其中两个为 CH 时，另一个 $Y_1/Y_2/Y_3$ 为 N 或 CR_7 ；

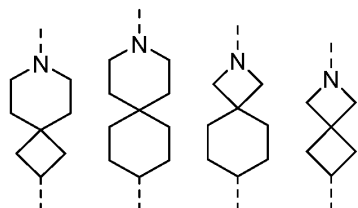
R_7 选自：卤素、 C_1 - C_8 烷基、卤代的 C_1 - C_8 烷基、环烷基、烷氧基。

9. 根据权利要求 1、2 或 8 所述的化合物，其特征在于，

R_1 选自：，其环上的任意碳原子可被一个或多个 N 或 O 取代；
 y 选自 0、1、2、3、4；
 v 选自 0、1、2、3。

10. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，

环 A 选自：4 元杂环、5 元杂环、5 元杂芳基； L_3 选自： $-C(O)NHSO_2-$ ；环 C 选自：芳基或者杂芳基；进一步优选地，环 C 优选自苯环；环 B 选自：



，其中氮连接在含 $Y_1/Y_2/Y_3$ 的环上。

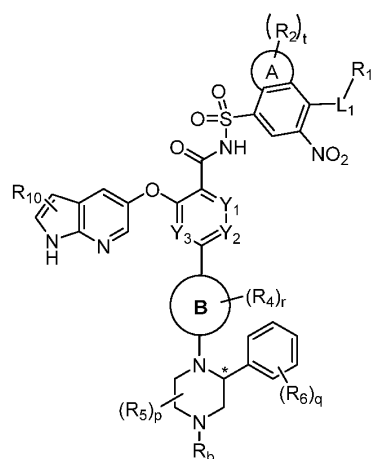
11. 根据权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，X 选自： CR_bR_c ；

R_b 、 R_c 各自独立的选自：H、氘、卤素、 C_1 - C_8 烷基、 C_1 - C_8 烷氧基、环烷基、杂环基、杂芳基、芳基；

O 选自：0、1、2；

L_2 选自：化学键、 $-NH-$ 、 $-O-$ 。

12. 根据权利要求 10 所述的化合物，其特征在于，具有如下通式 (VII) 的结构：



(VII)

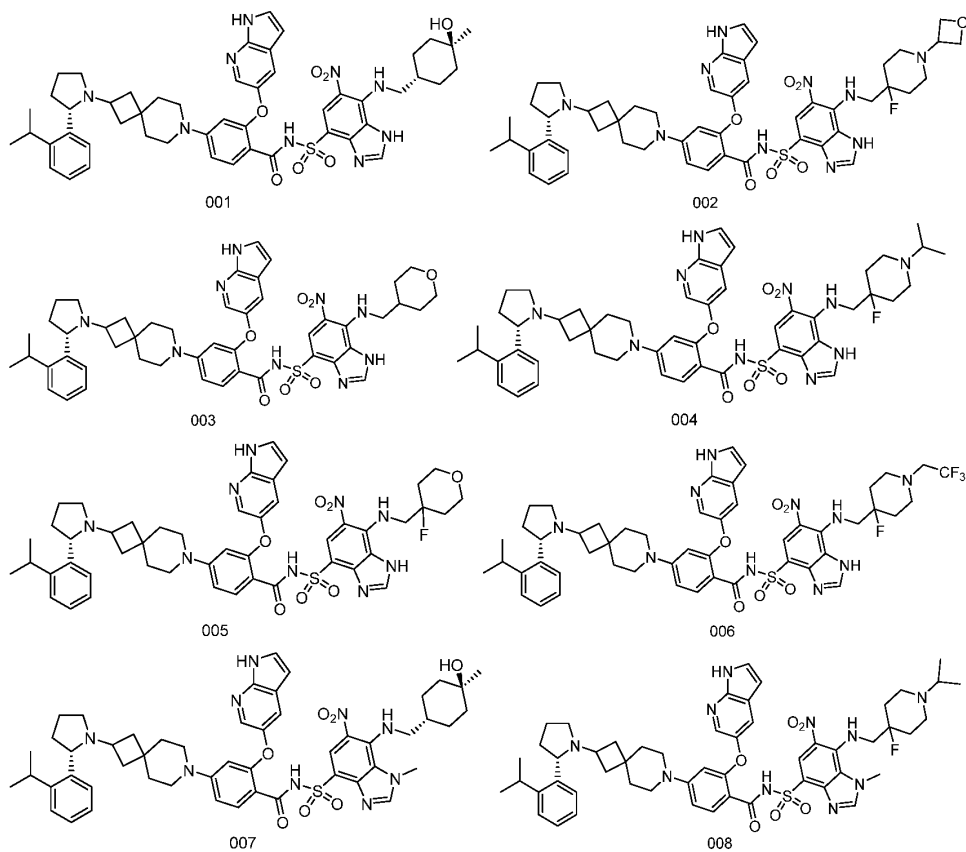
或其立体异构体或其立体异构体混合物或其药学上可接受的盐；

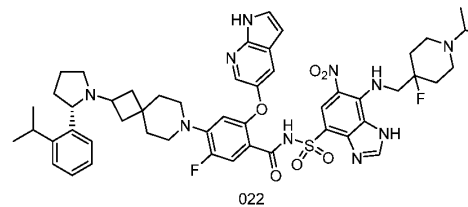
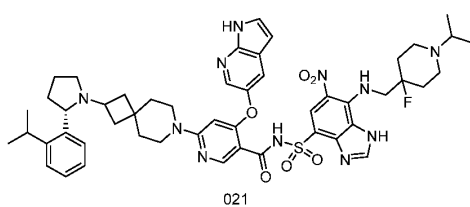
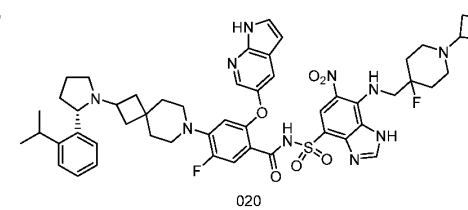
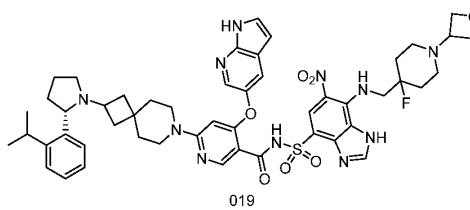
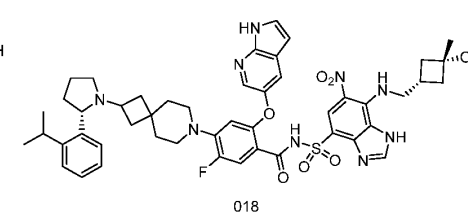
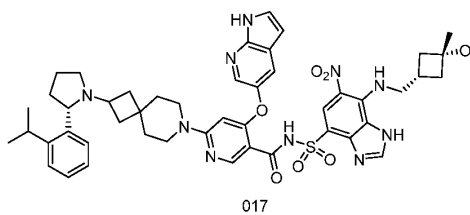
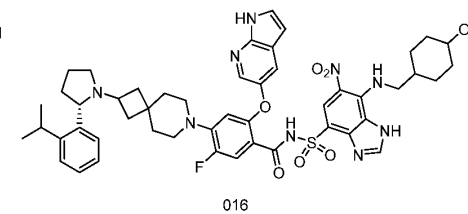
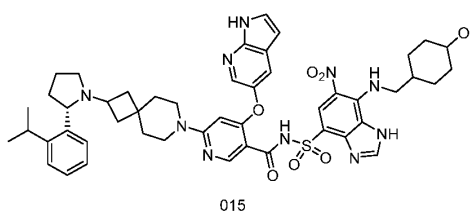
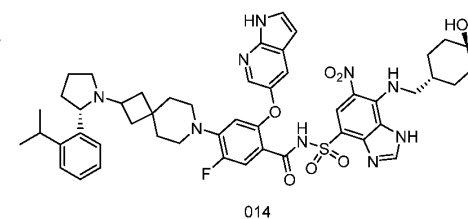
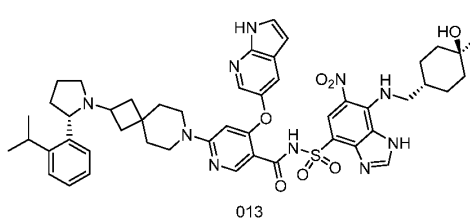
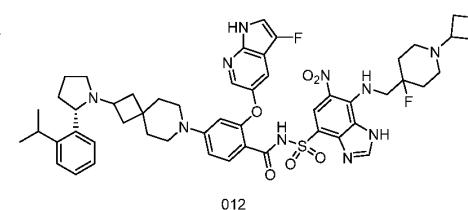
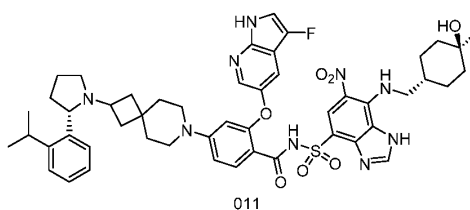
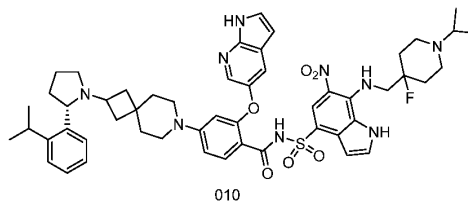
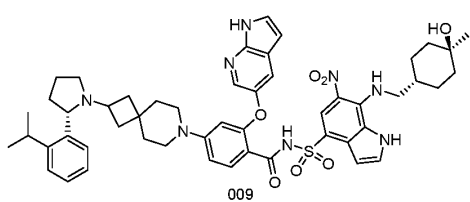
其中：

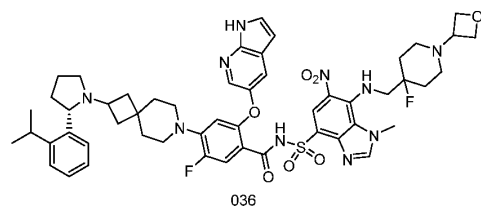
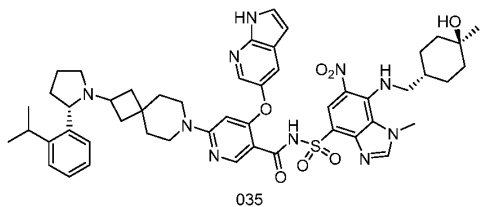
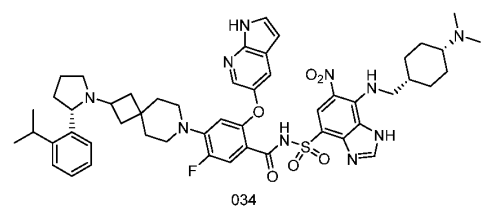
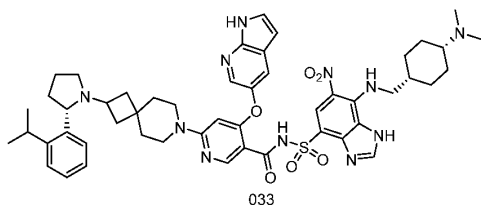
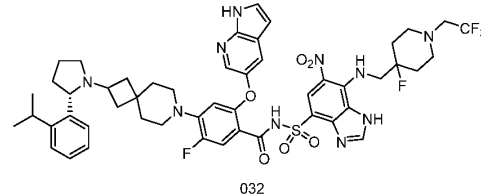
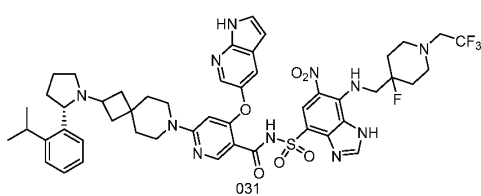
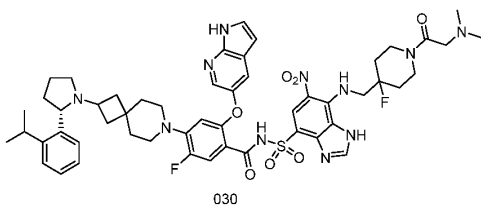
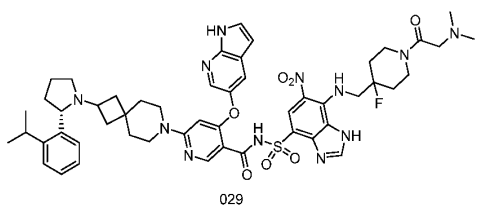
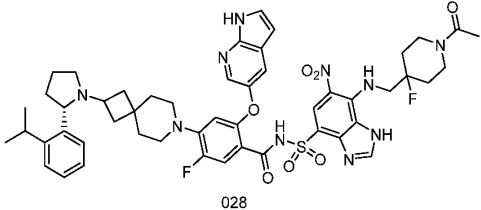
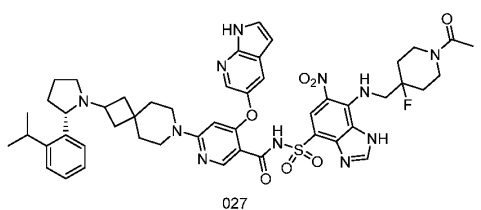
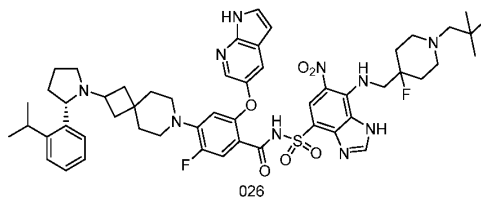
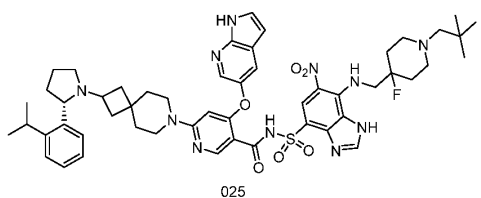
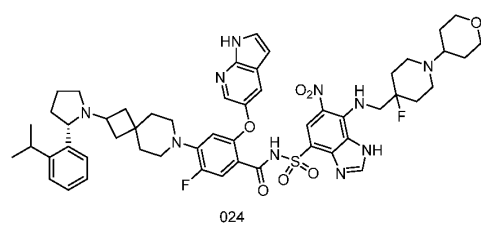
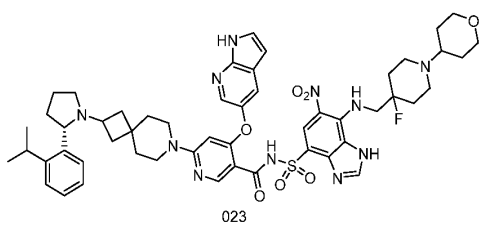
Y_1 、 Y_2 、 Y_3 各自独立的选自 CR₇、N；

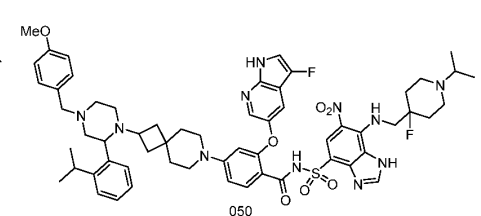
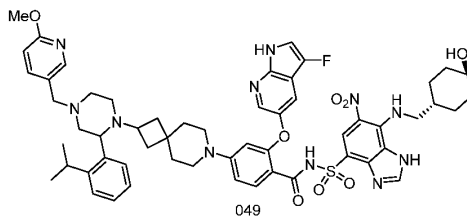
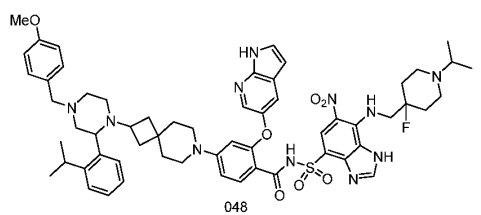
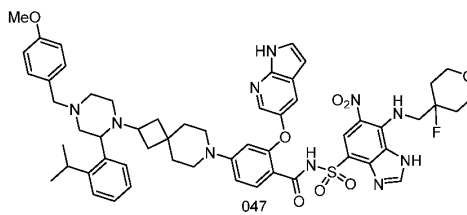
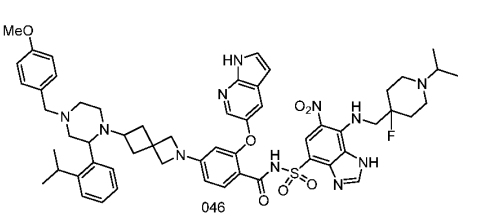
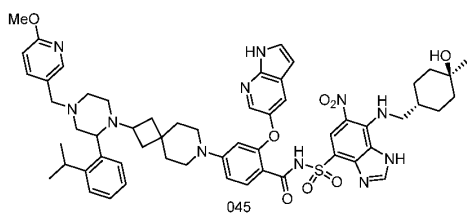
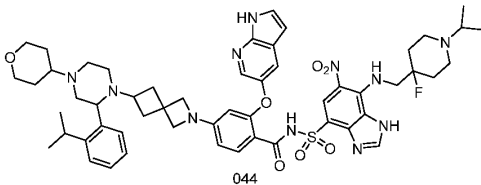
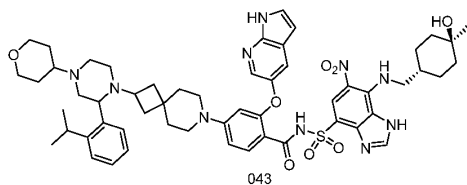
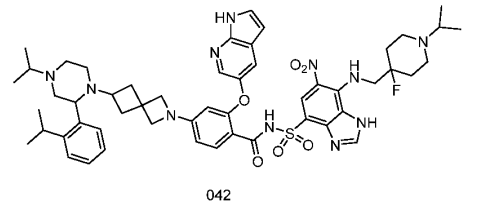
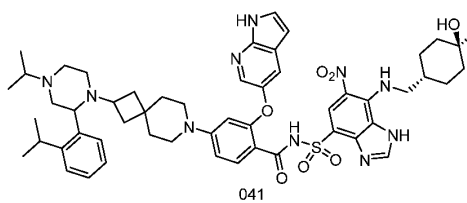
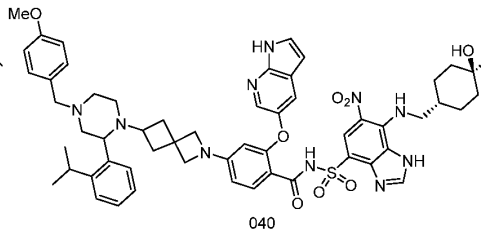
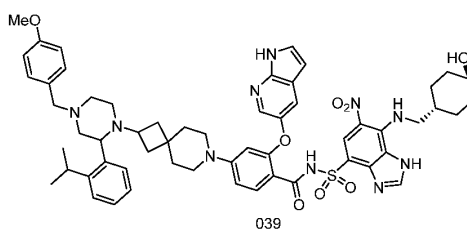
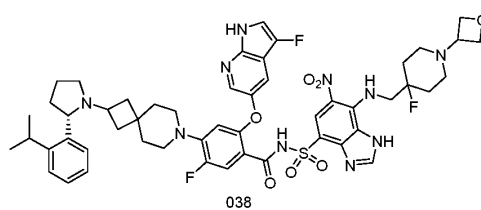
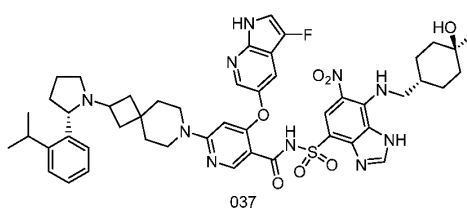
R₇ 选自：H、卤素、C₁-C₈ 烷基、卤代的 C₁-C₈ 烷基、环烷基、烷氧基。

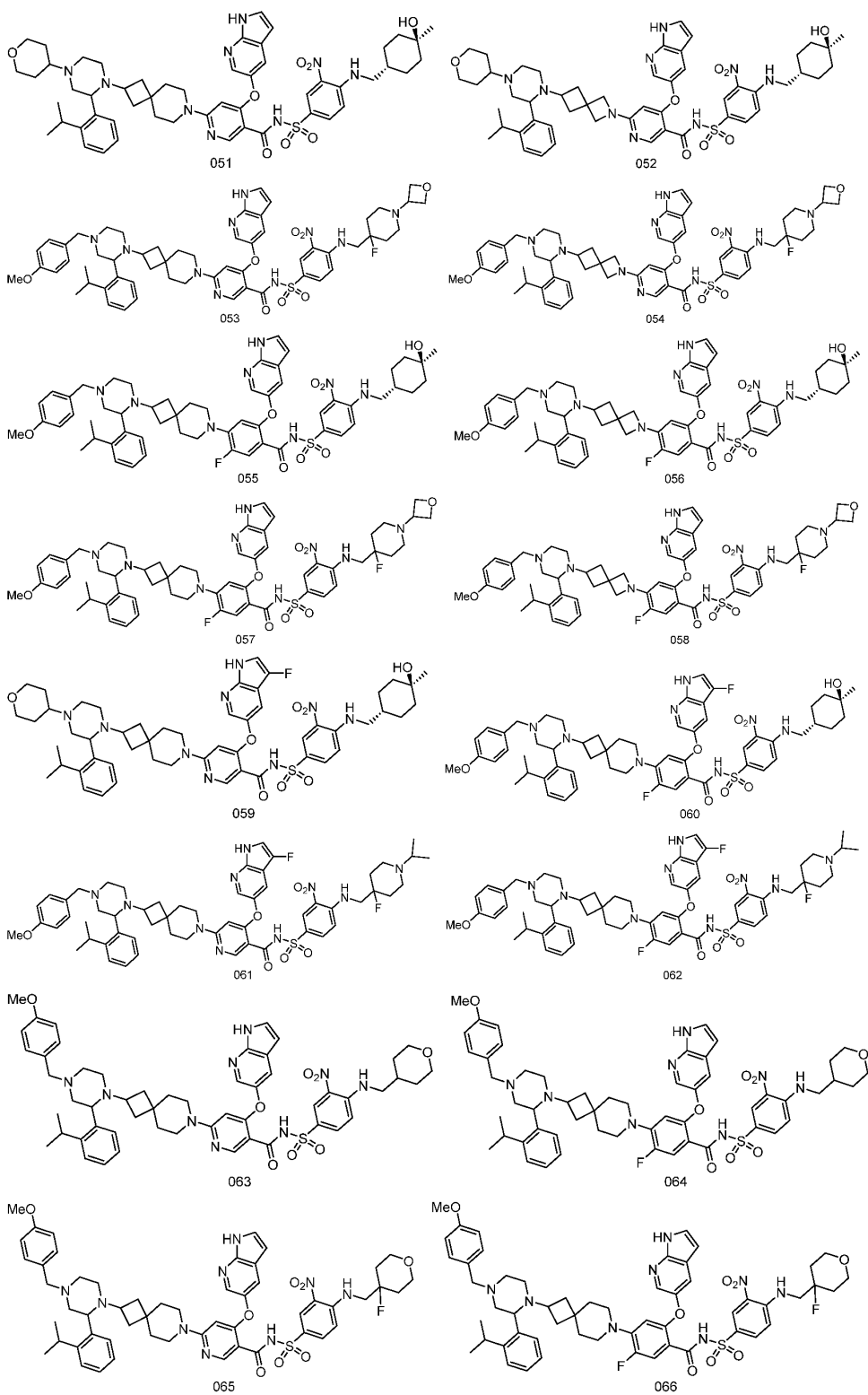
13. 根据权利要求 1 所述的化合物，其特征在于，选自下列化合物：

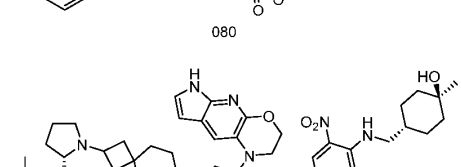
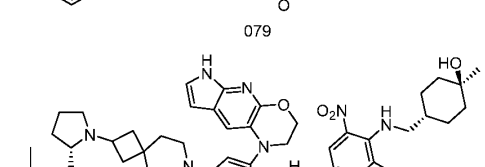
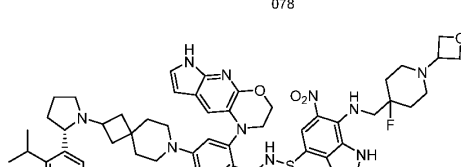
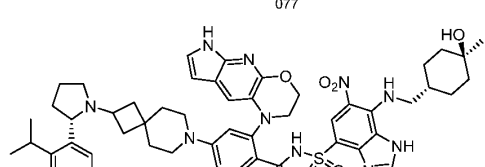
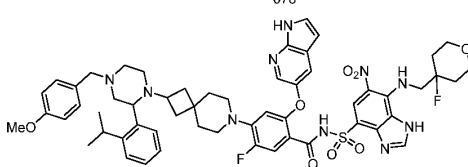
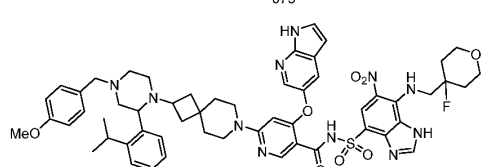
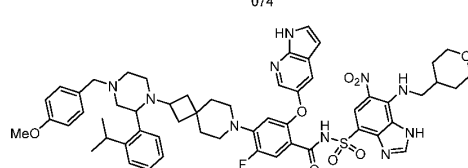
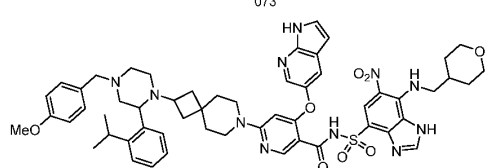
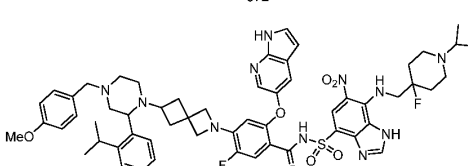
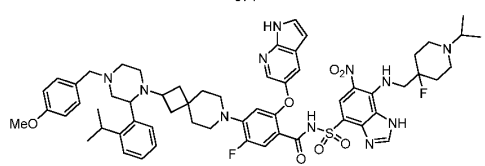
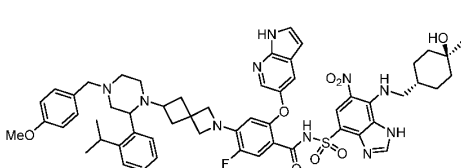
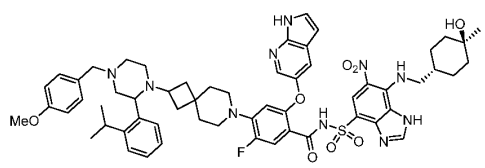
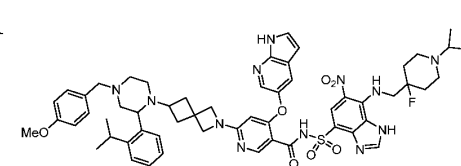
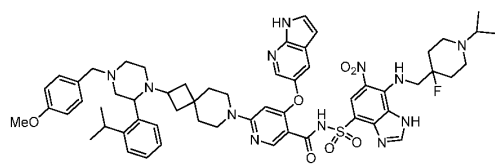
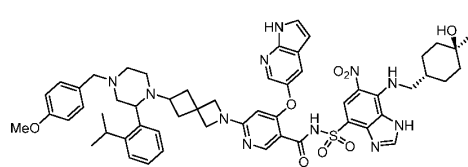
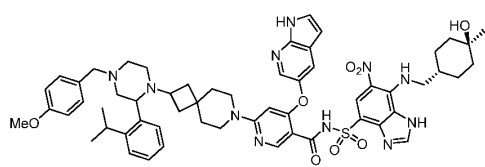


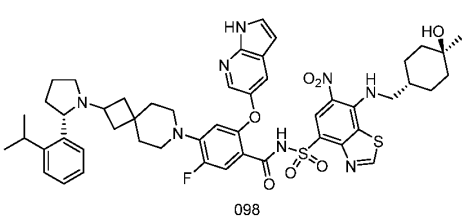
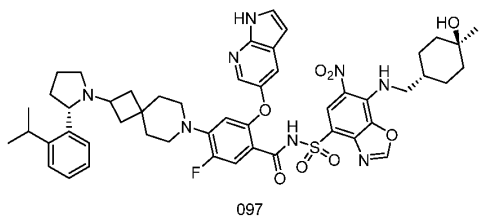
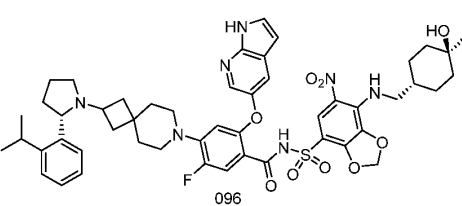
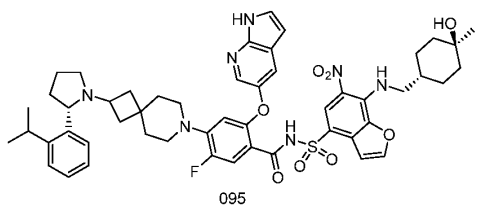
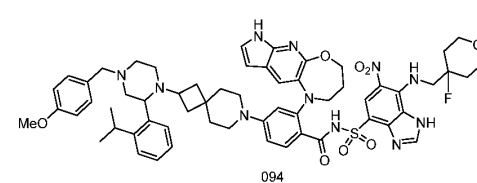
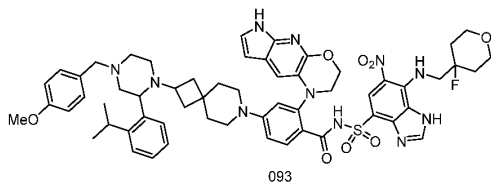
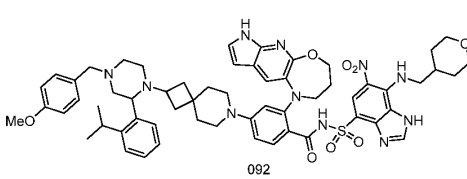
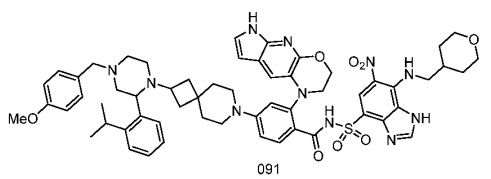
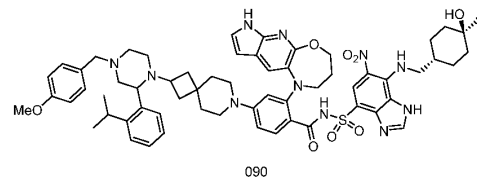
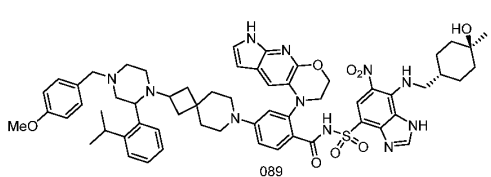
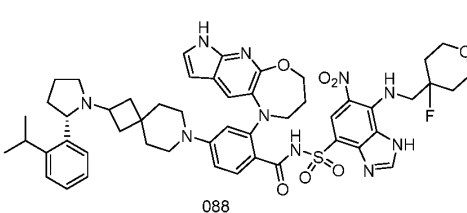
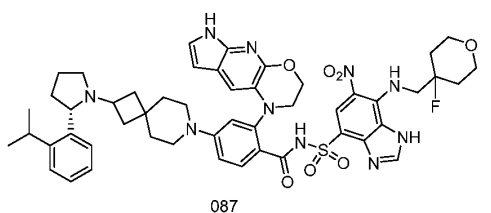
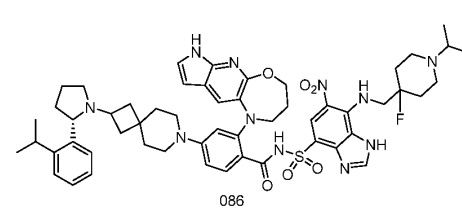
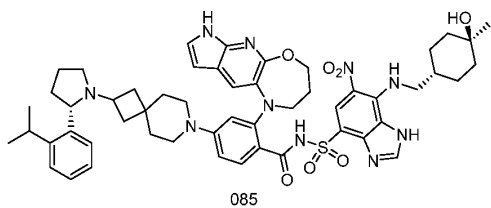
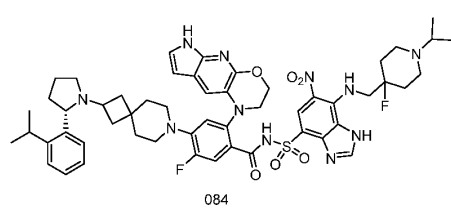
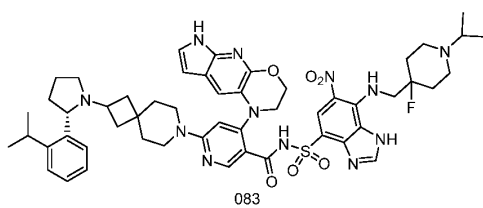


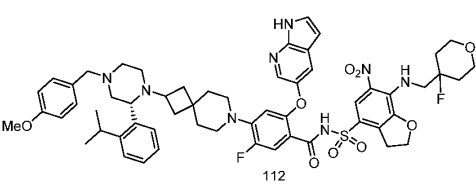
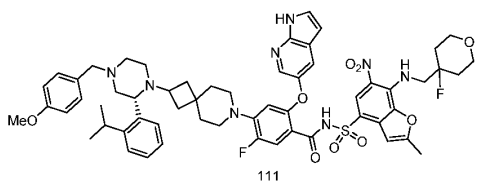
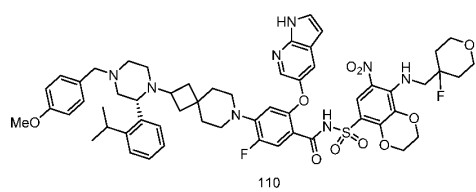
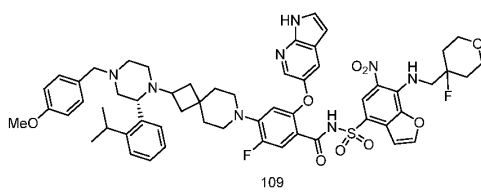
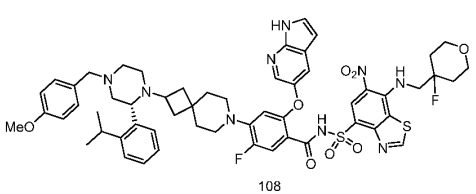
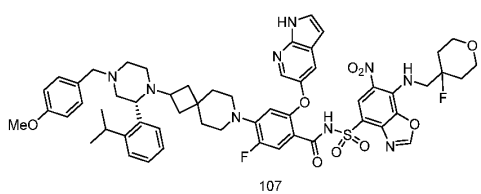
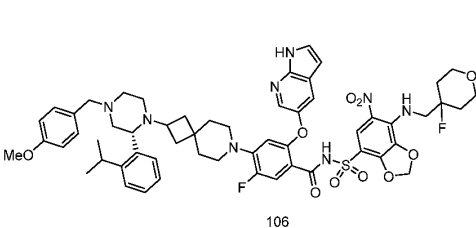
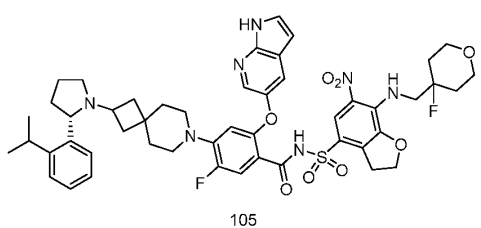
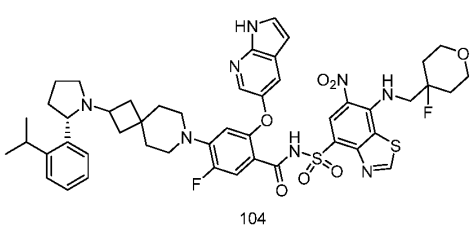
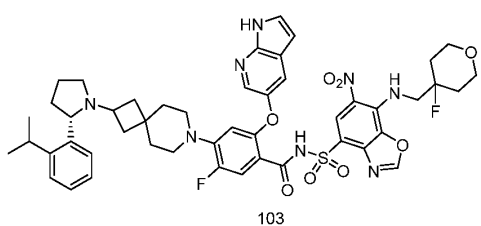
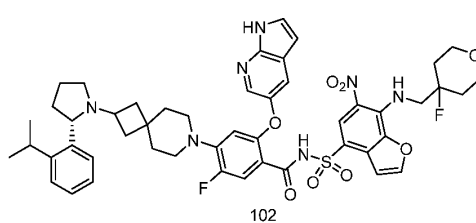
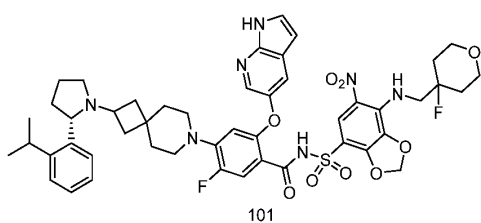
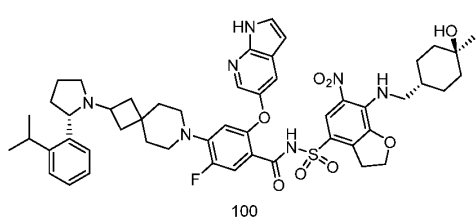
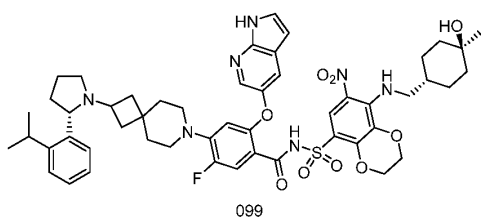


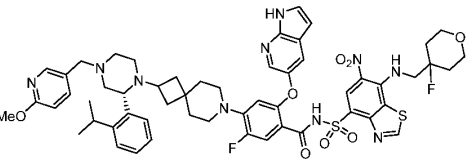
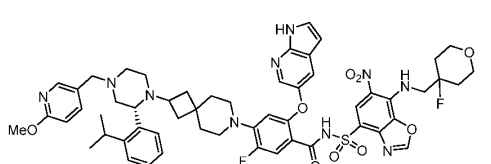
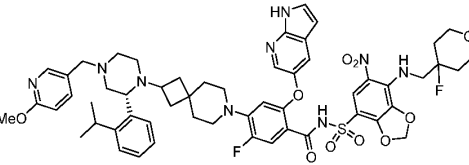
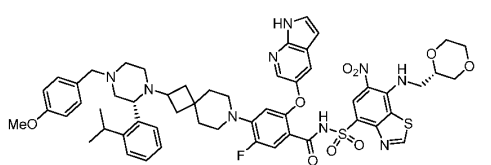
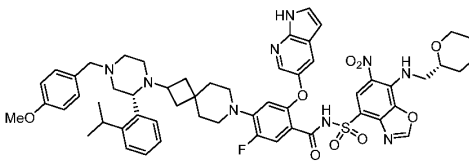
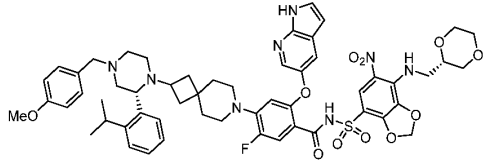
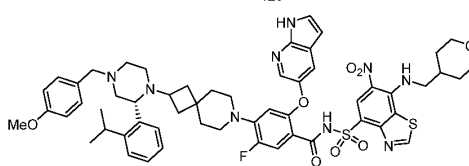
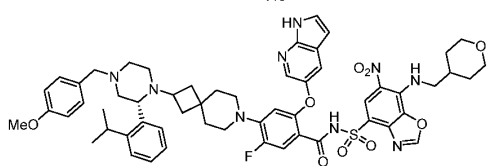
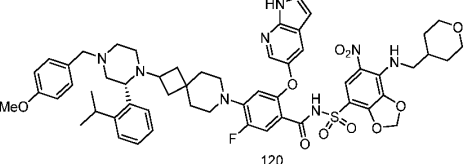
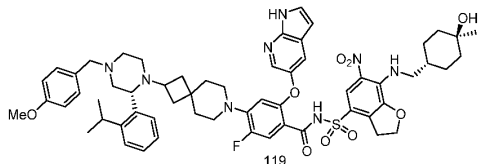
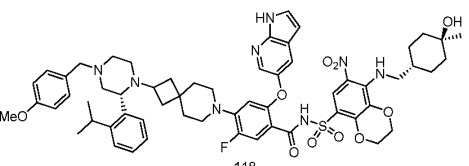
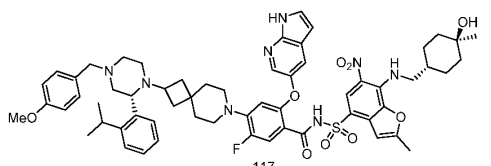
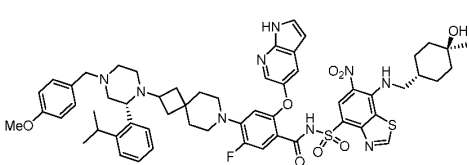
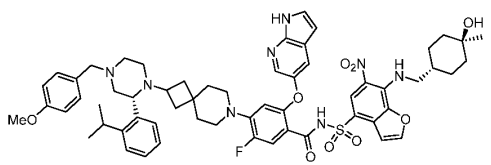
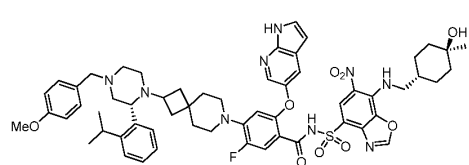
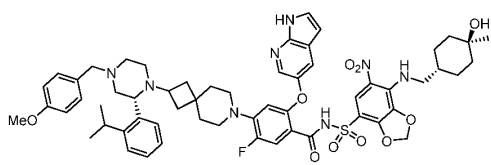


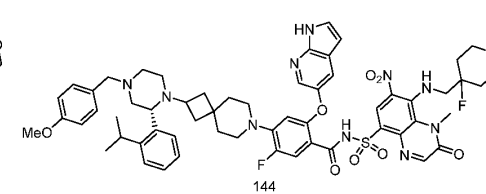
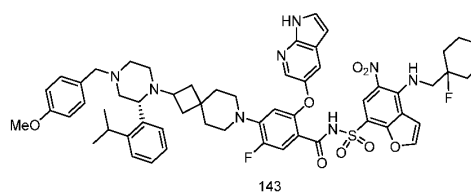
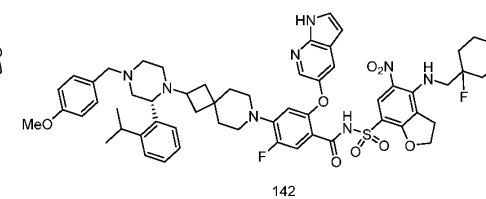
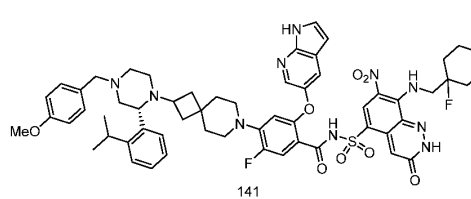
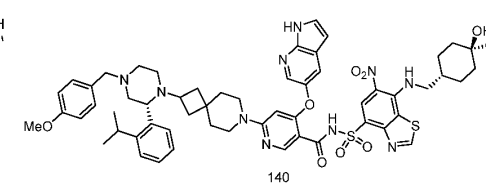
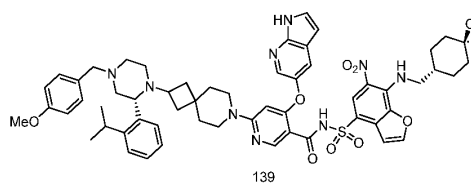
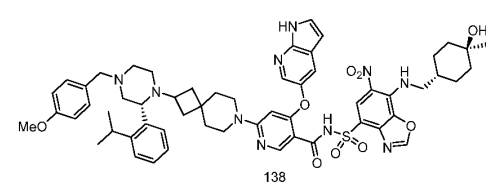
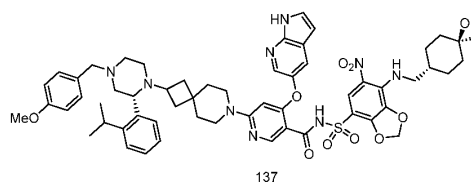
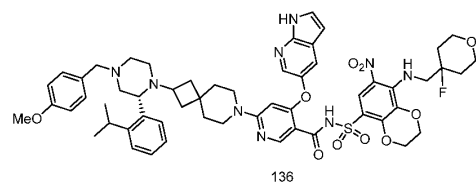
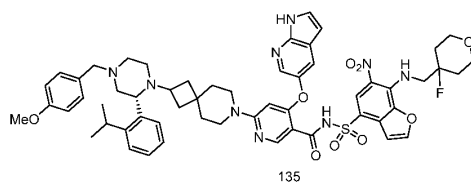
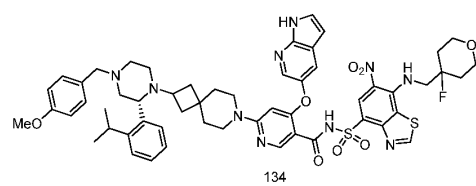
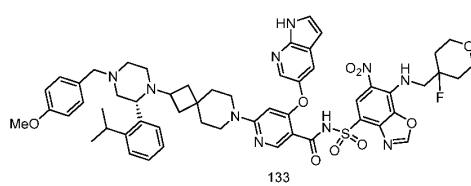
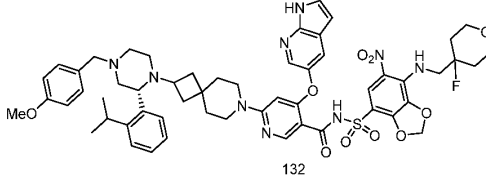
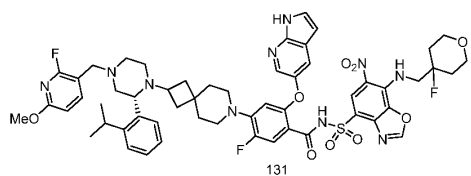
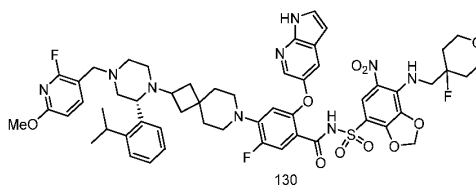
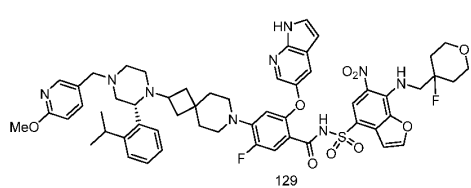


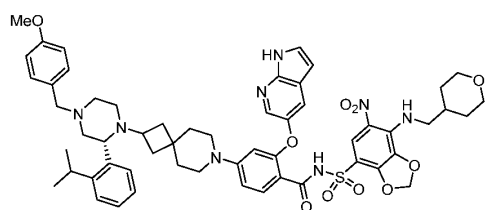




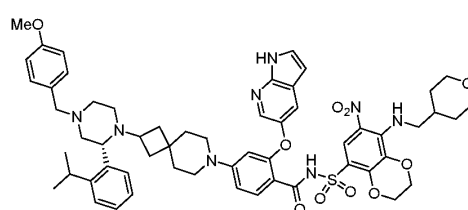




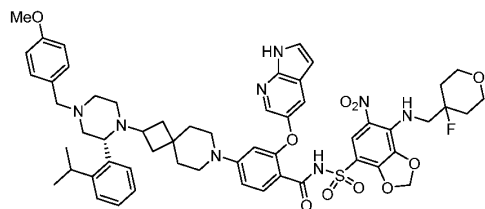




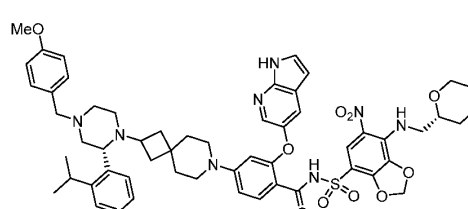
145



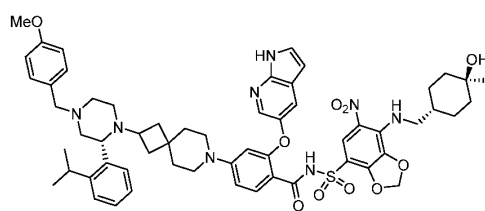
146



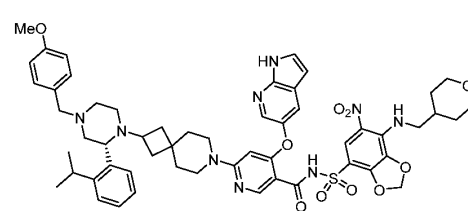
147



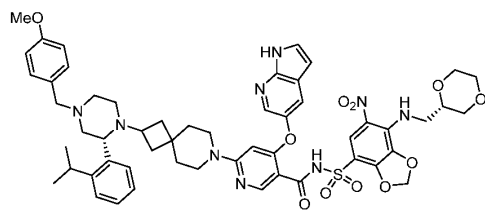
148



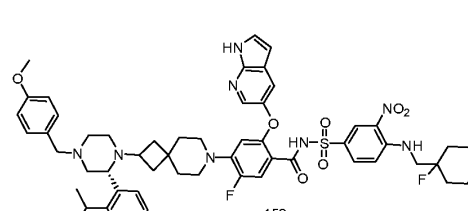
149



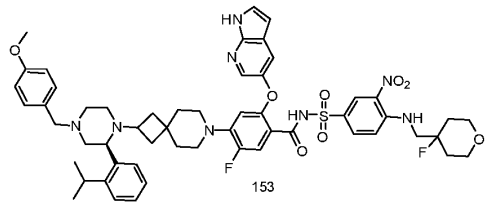
150



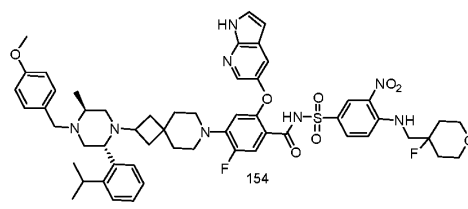
151



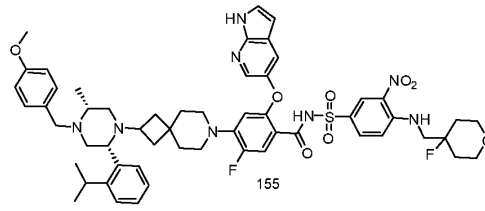
152



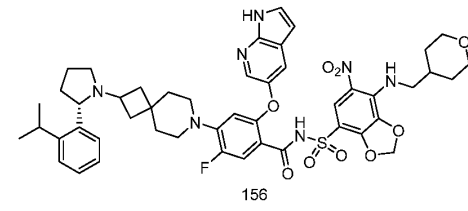
153



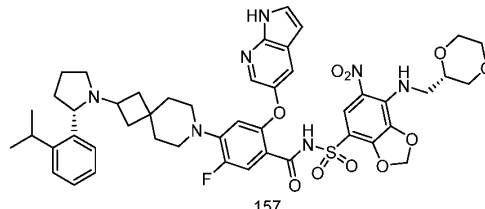
154



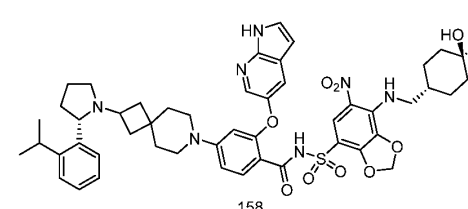
155



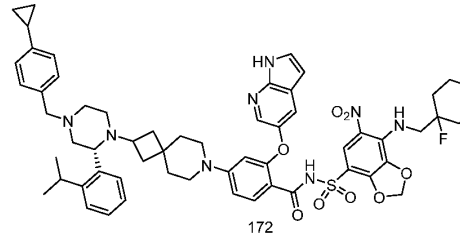
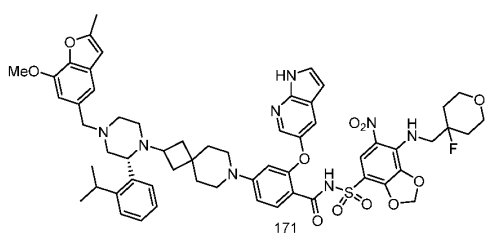
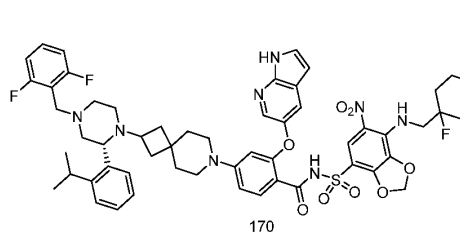
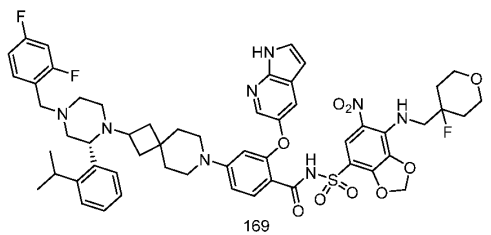
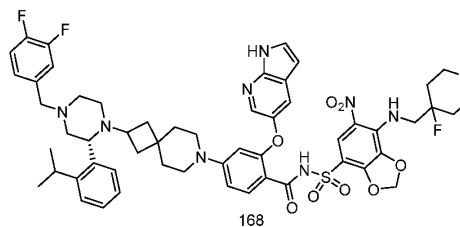
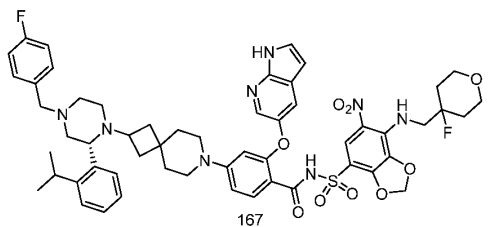
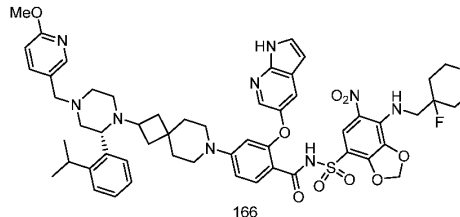
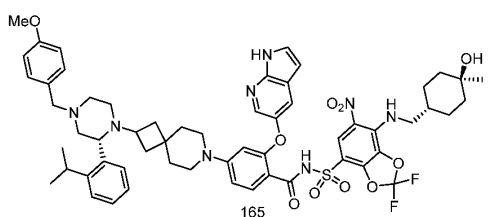
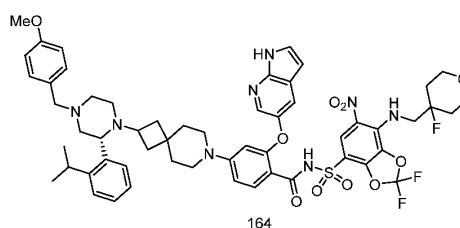
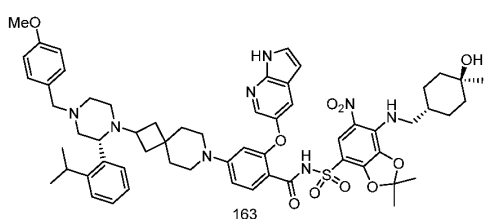
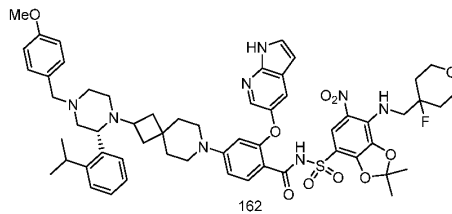
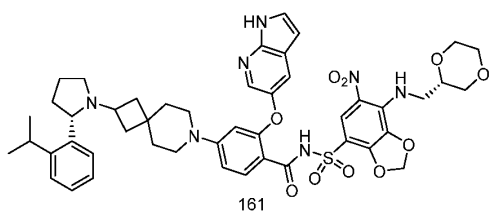
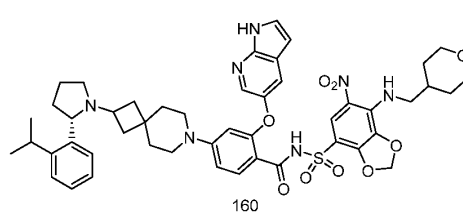
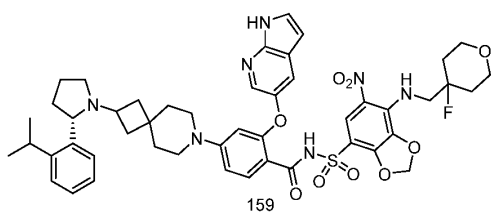
156

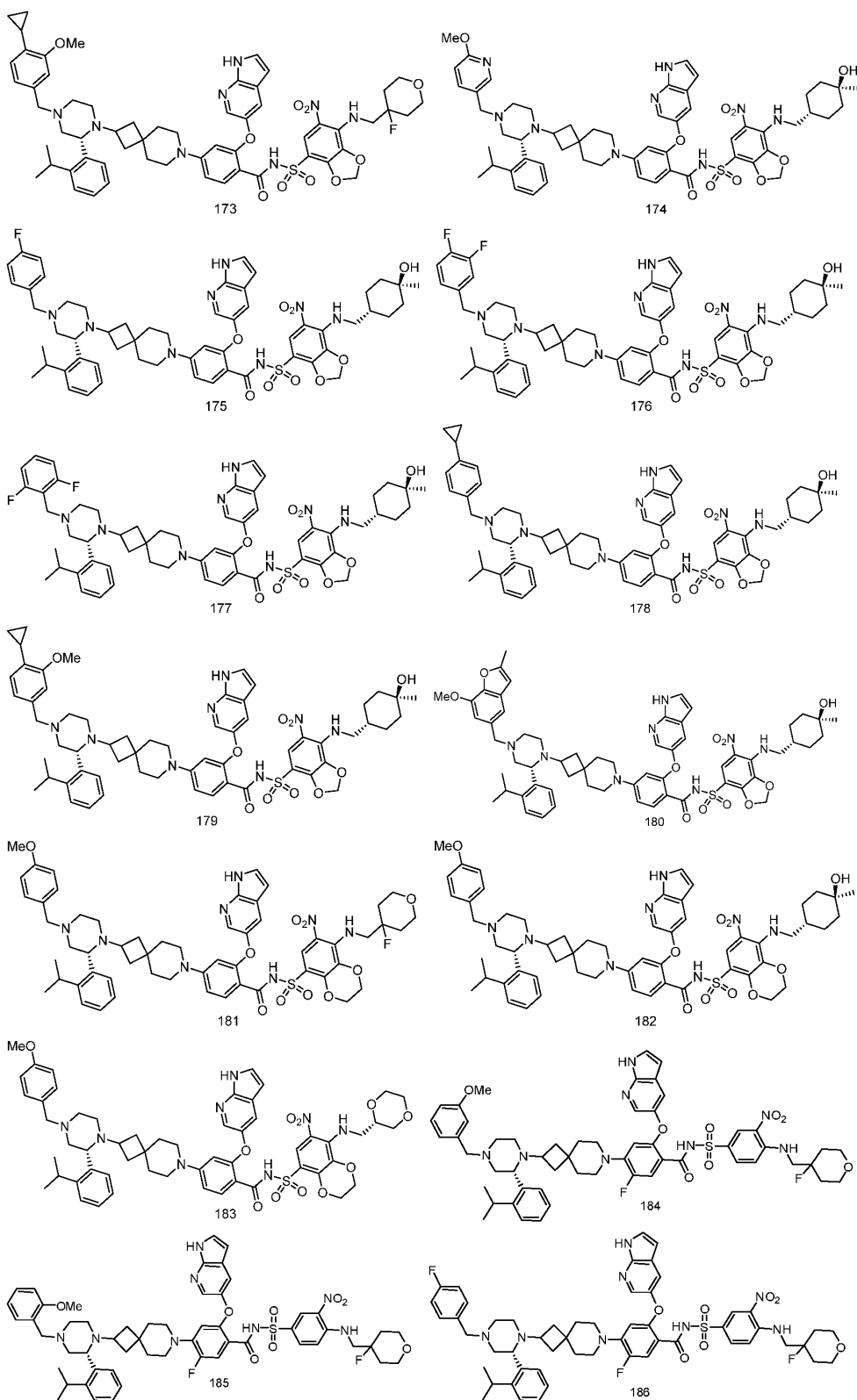


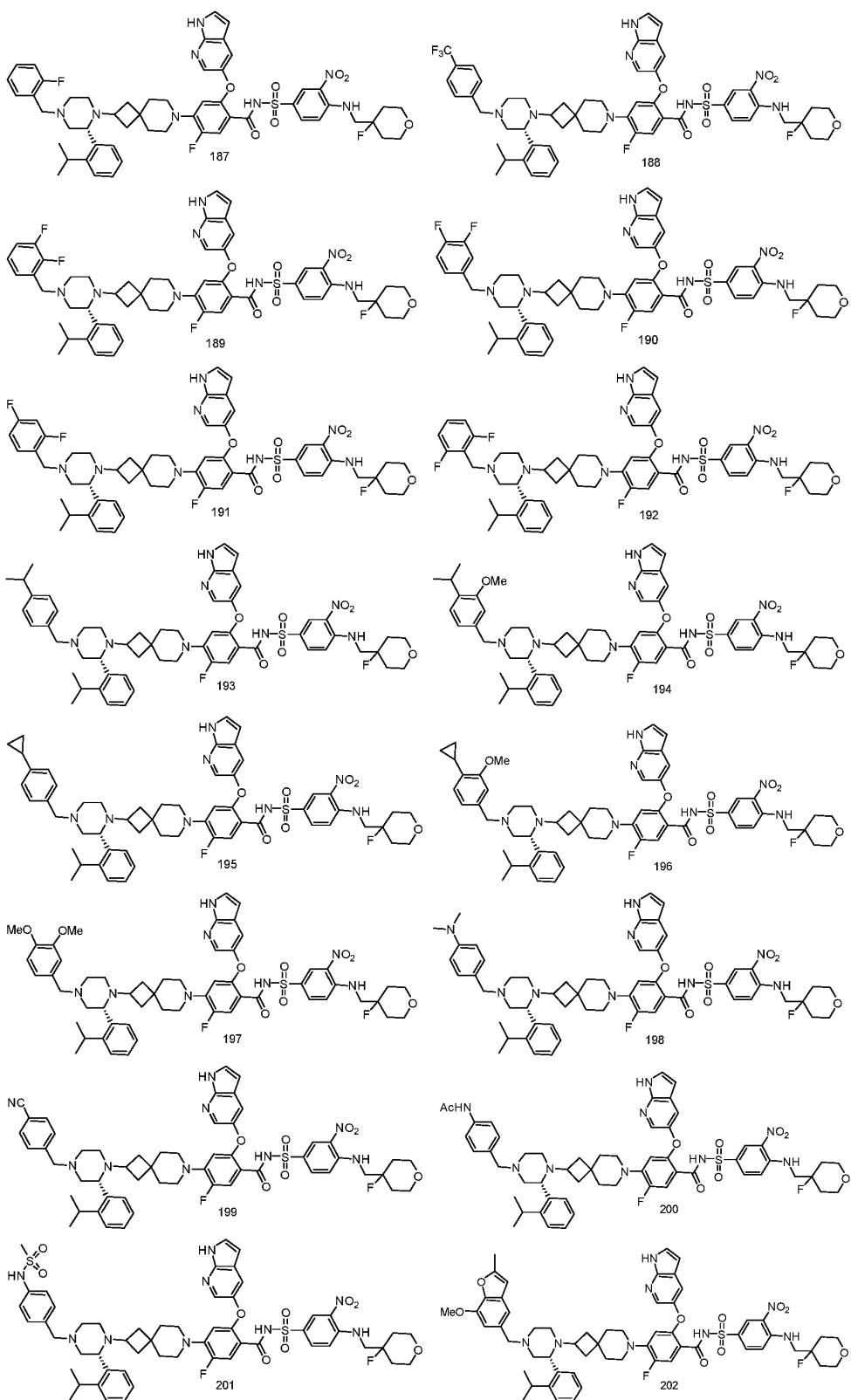
157

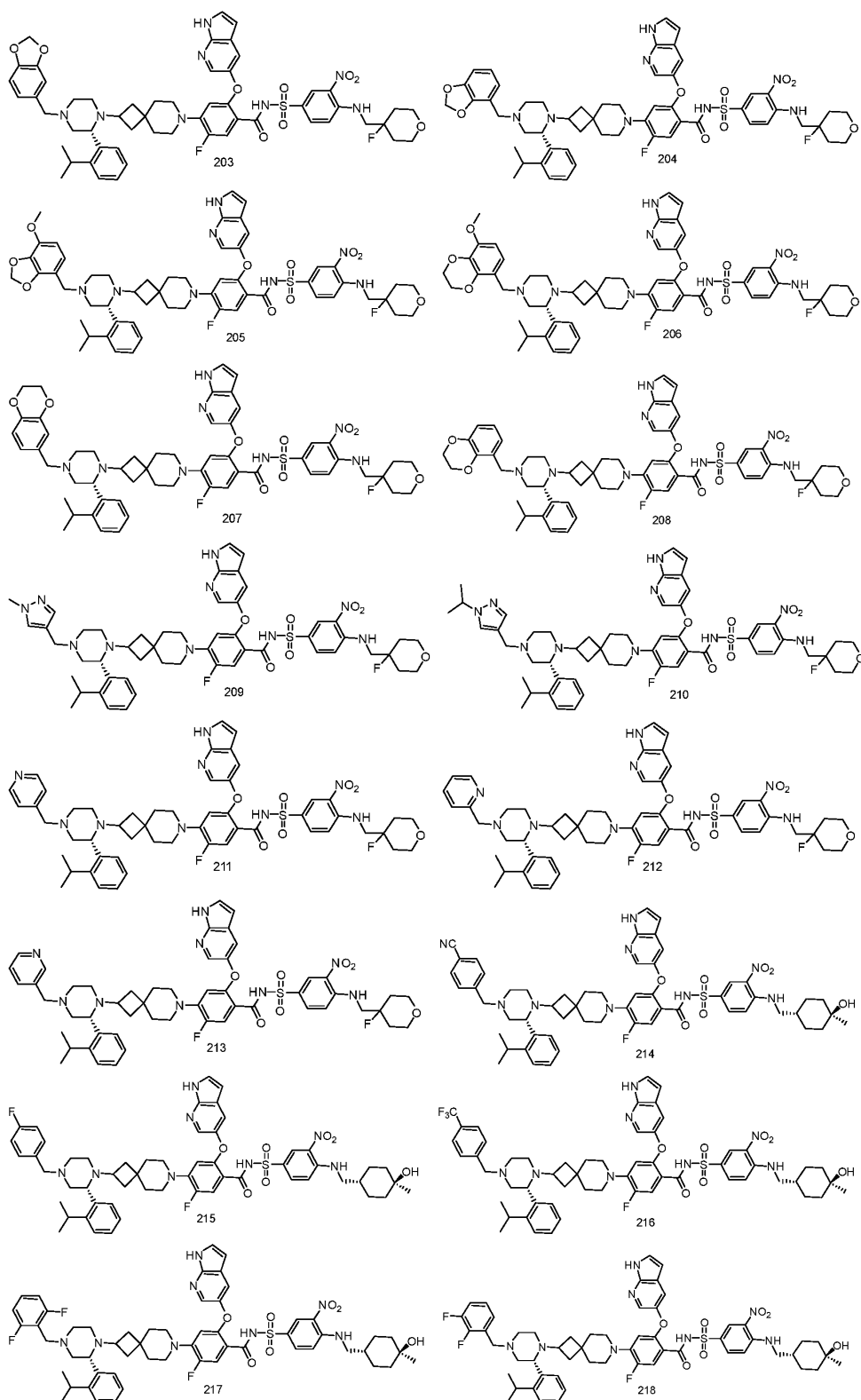


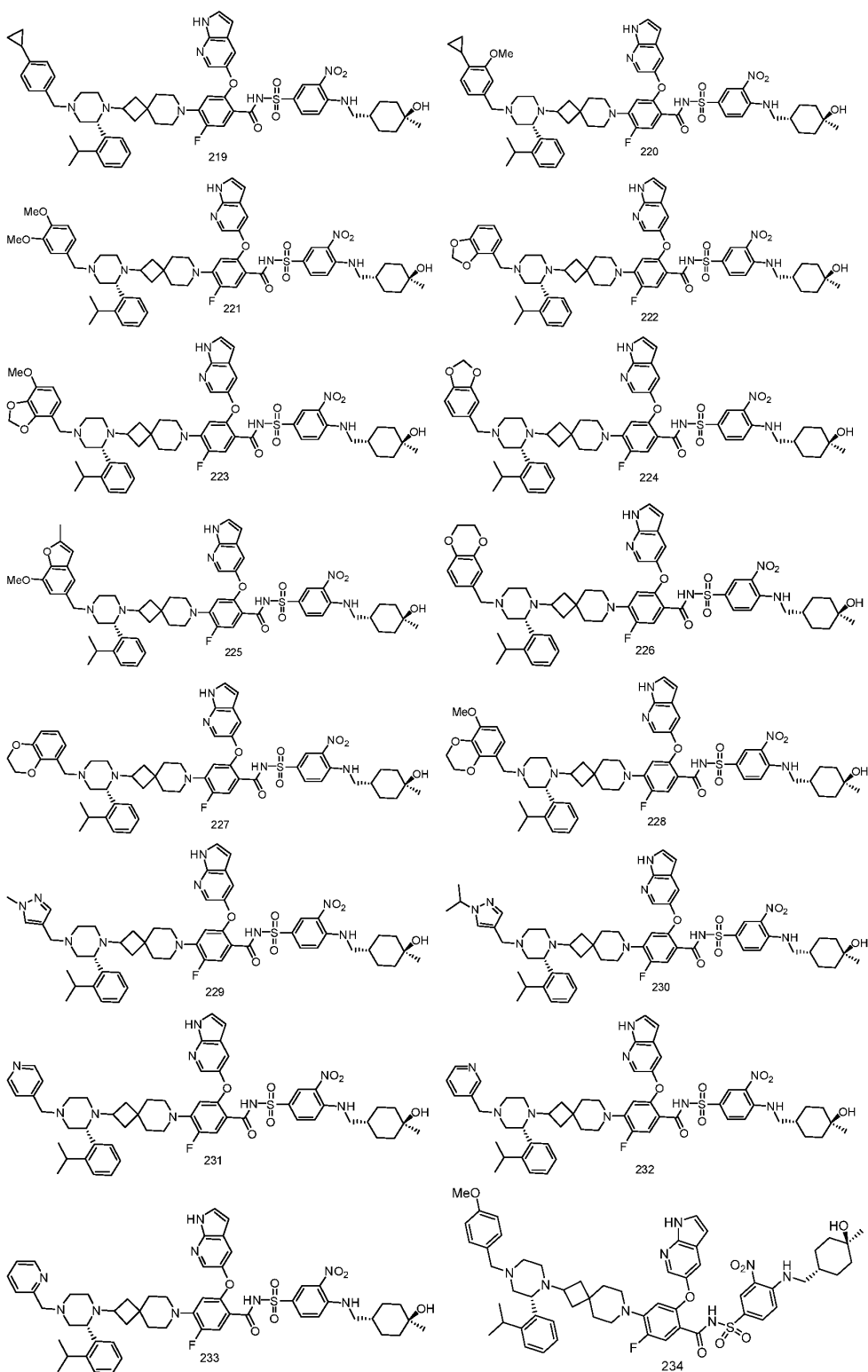
158

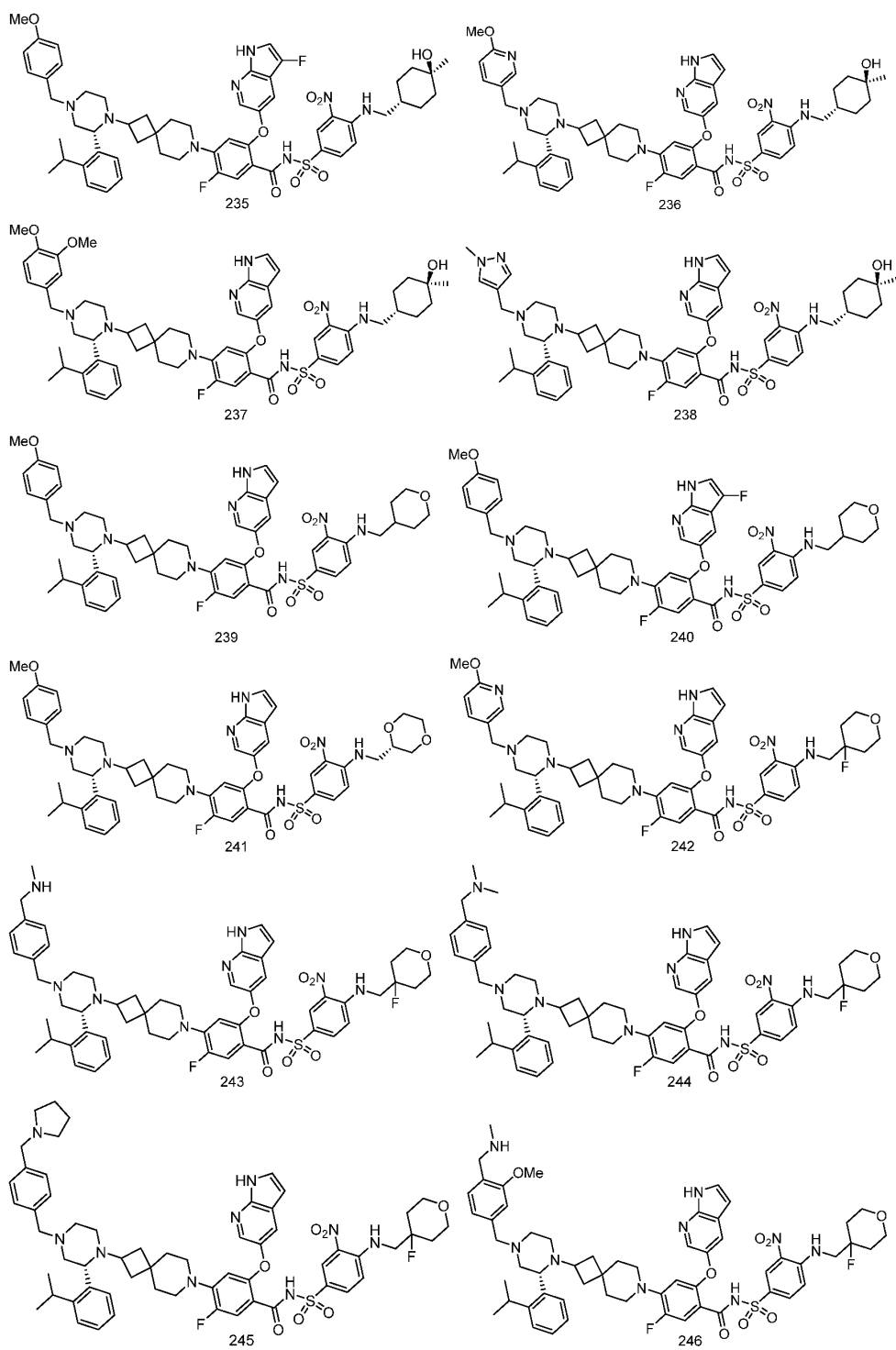


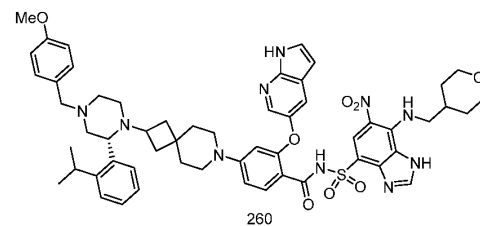
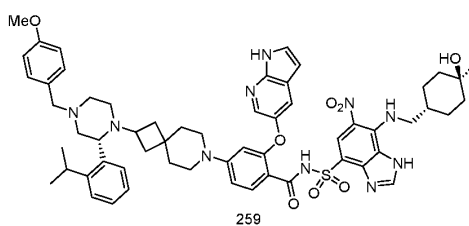
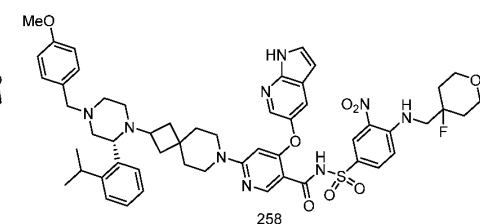
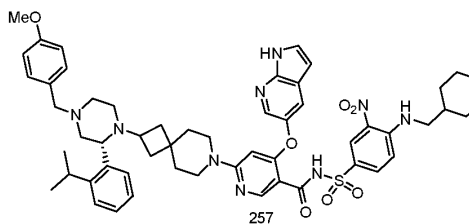
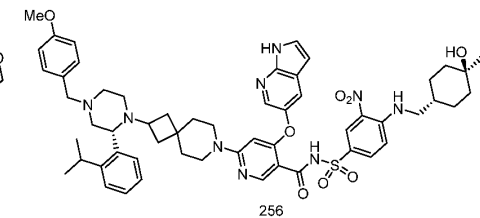
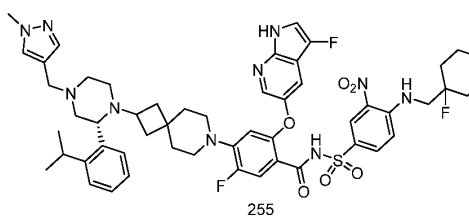
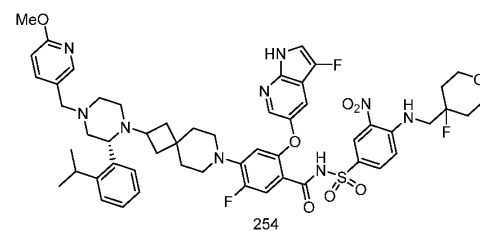
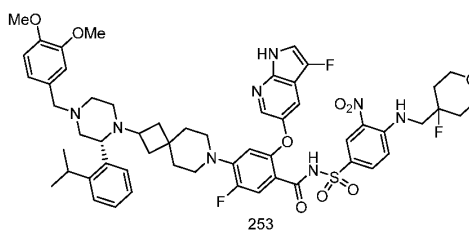
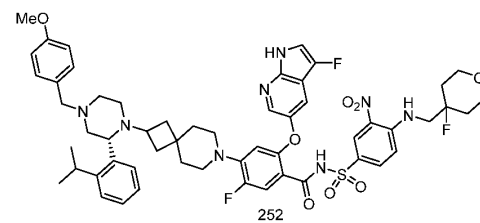
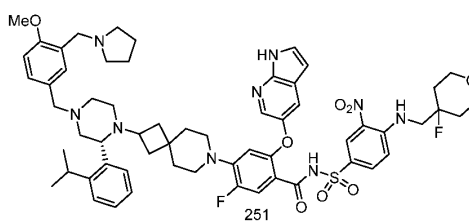
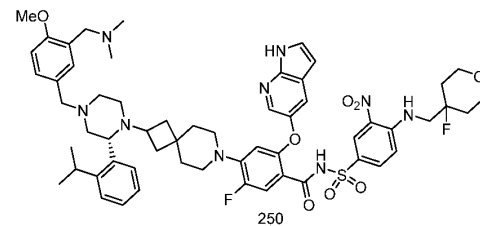
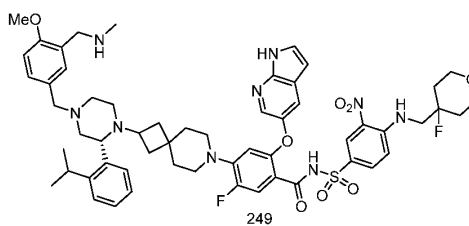
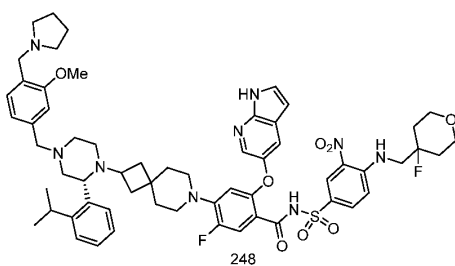
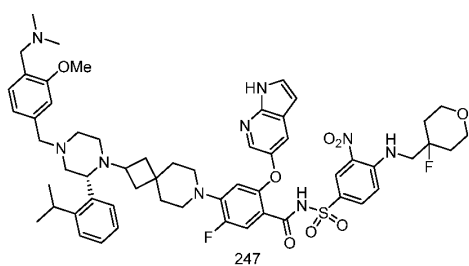


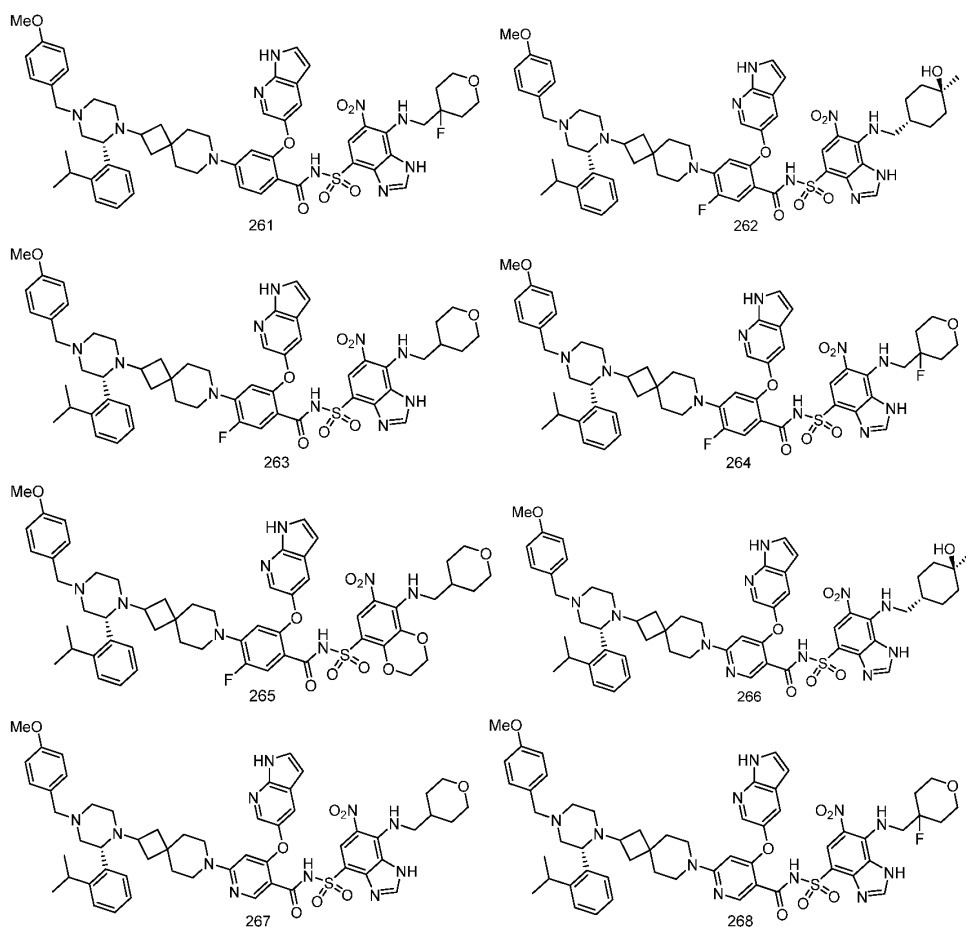












或其立体异构体, 或其立体异构体混合物, 或其药学上可接受的盐。

14. 一种药物组合物, 其特征在于, 包括权利要求 1~13 任一项所述的化合物中的一种或多种。

15. 一种如权利要求 1~14 任一项所述化合物在制备单独或与其他药物联合应用治疗从 BCL-2 活性的抑制中获益的疾病、障碍或病症的药物中的应用。

16. 一种如权利要求 15 所述的应用, 其特征在于, 所述的其他药物选自烷化剂、血管生成抑制剂、抗体、抗代谢物、抗有丝分裂、抗增殖、抗病毒剂、Aurora 激酶抑制剂、其他细胞凋亡的启动子抑制剂、死亡受体途径活化剂、Bcr-Abl 激酶抑制剂、双特异性 T 细胞衔接器的抗体、抗体药物偶联物、生物反应调节剂、细胞周期蛋白依赖性激酶抑制剂、细胞周期抑制剂、环氧合酶-2 抑制剂、DVDs、白血病病毒癌基因同源基因同源物 2 受体抑制剂、生长因子抑制剂、热休克蛋白抑制剂、组蛋白乙酰化酶抑制剂、激素疗法、免疫制剂、细胞凋亡蛋白抑制剂的抑制剂、嵌入抗生素、激酶抑制剂、驱动蛋白抑制剂、JAK2 抑制剂、针对哺乳动物的雷帕霉素抑制剂、微 RNA、丝裂原活化的细胞外信号调节的激酶抑制剂、多价结合蛋白、非类固醇类抗炎药、聚 ADP (二磷酸腺苷)-核糖聚合酶抑制剂、铂类化疗药物、polo 样激酶抑制剂、磷酸肌醇 3 激酶抑制剂、BTK 抑制剂、免疫检查点抑制剂、蛋白酶体抑制剂、嘌呤类似物、嘧

啉类似物、受体酪氨酸激酶抑制剂、类视黄醇/deltoid 植物生物碱、小干扰 RNA、拓扑异构酶抑制剂、泛素连接酶抑制剂和类似物。

17. 一种如权利要求 15 所述的应用，其特征在于，所述疾病、障碍或病灶选自感染性疾病、免疫性疾病、炎性疾病和细胞增殖异常疾病。

18. 根据权利要求 17 所述的应用，其特征在于，所述疾病为血液性疾病和/或实体瘤；其中，所述血液性肿瘤优选为急性髓细胞白血病、急性淋巴细胞白血病、慢性骨髓性白血病、骨髓纤维化、骨髓增殖异常综合征、弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、滤泡性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病、小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、华氏巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤、T 细胞淋巴瘤中的一种或多种；所述实体瘤优选为骨肉瘤、皮肤癌、乳腺癌、肾癌、前列腺癌、结肠直肠癌、甲状腺癌、卵巢癌、胰腺癌、神经胶质瘤、神经母细胞瘤、表皮样癌、血管瘤、肺癌或胃癌，再狭窄和良性前列腺肥大、黑色素瘤中的一种或多种。