



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103380115 A

(43) 申请公布日 2013. 10. 30

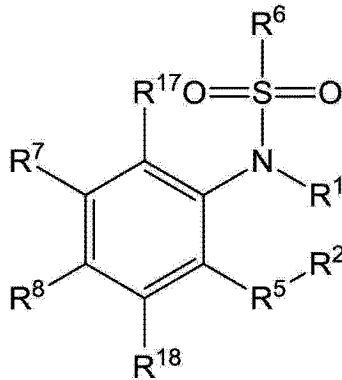
(21) 申请号	201180067536. X	<i>C07D 233/64</i> (2006. 01)
(22) 申请日	2011. 12. 09	<i>C07D 307/18</i> (2006. 01)
(30) 优先权数据		<i>C07D 307/82</i> (2006. 01)
	61/423, 940 2010. 12. 16 US	<i>C07D 333/34</i> (2006. 01)
		<i>C07D 407/12</i> (2006. 01)
(85) PCT申请进入国家阶段日		<i>C07D 417/12</i> (2006. 01)
	2013. 08. 14	<i>A61K 31/343</i> (2006. 01)
(86) PCT申请的申请数据		<i>A61P 31/00</i> (2006. 01)
	PCT/US2011/064233 2011. 12. 09	<i>C07C 311/00</i> (2006. 01)
(87) PCT申请的公布数据		
	W02012/082566 EN 2012. 06. 21	
(71) 申请人	阿勒根公司	
	地址 美国加利福尼亚	
(72) 发明人	袁海卿 R·L·比尔德 刘晓霞	
	J·E·多纳罗 V·维斯瓦纳斯	
	M·E·贾斯特	
(74) 专利代理机构	北京北翔知识产权代理有限公司 11285	
	代理人 张广育 姜建成	
(51) Int. Cl.		
	<i>C07D 213/34</i> (2006. 01)	
	<i>C07D 213/62</i> (2006. 01)	

权利要求书22页 说明书148页

(54) 发明名称
作为趋化因子受体调节剂的硫衍生物

(57) 摘要
本发明涉及新的硫衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们作为趋化因子受体的调节剂的药物的用途。

1. 一种具有式 I 的化合物, 其对映异构体、非对映异构体、水合物、溶剂化物、晶型及单独的同分异构体、互变异构体或其药学上可接受的盐:



式 I

其中:

R^1 是 H;

R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或是取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基;

R^5 是 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$;

R^6 是取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或是取代或未取代的 C_{6-10} 芳基;

R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{19}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 或羟基;

R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{22}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 或羟基;

R^7 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或是取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基;

R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基或羟基;

R^{19} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{20} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{21} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{22} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{23} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

R^{24} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;且包括以下化合物:

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

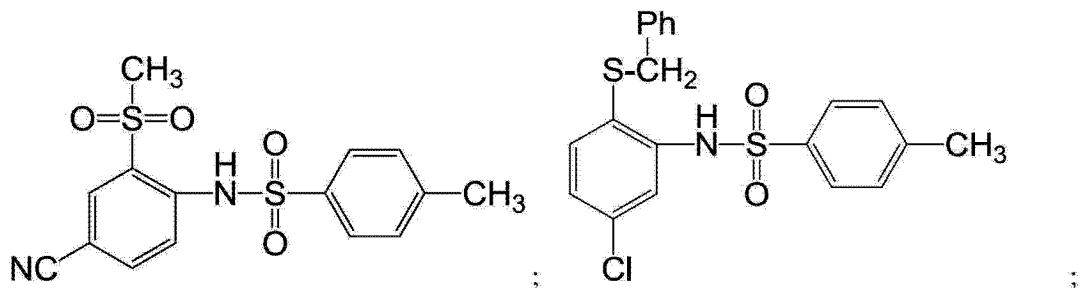
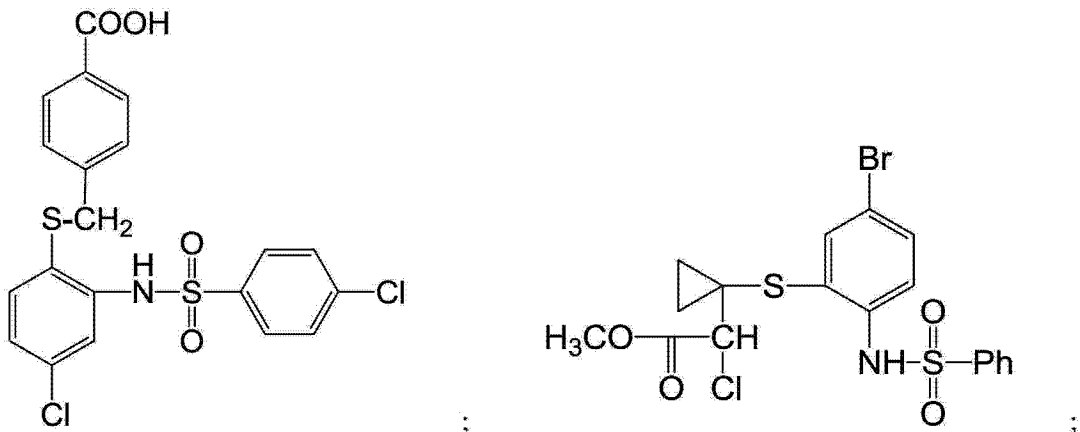
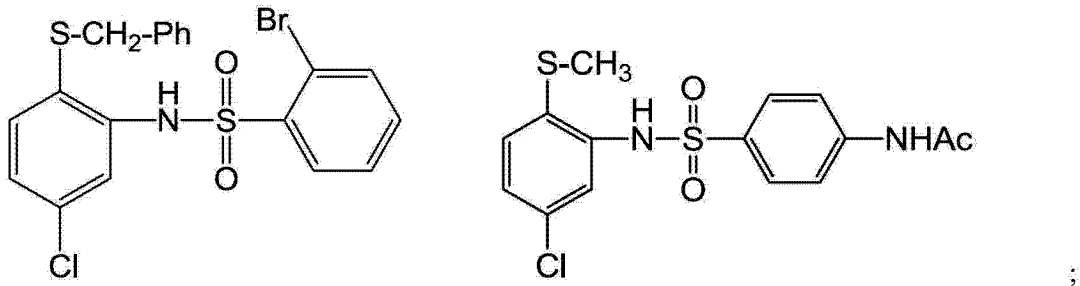
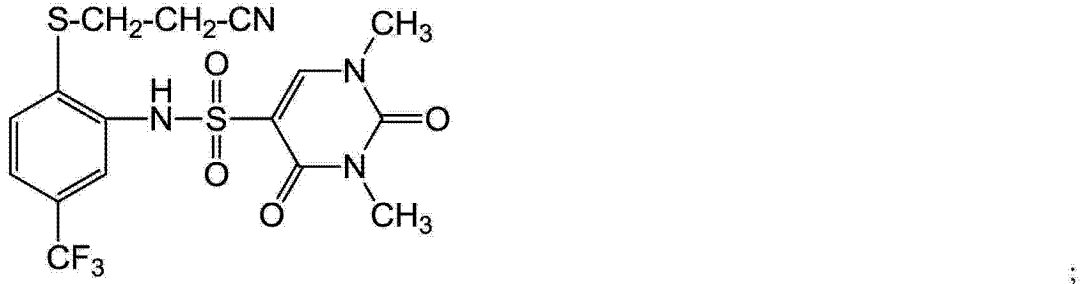
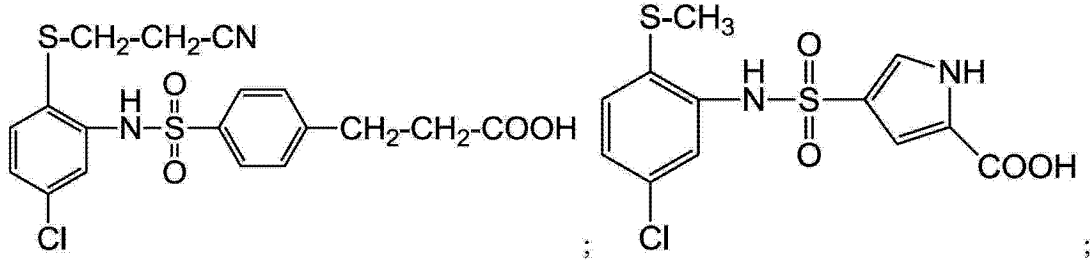
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

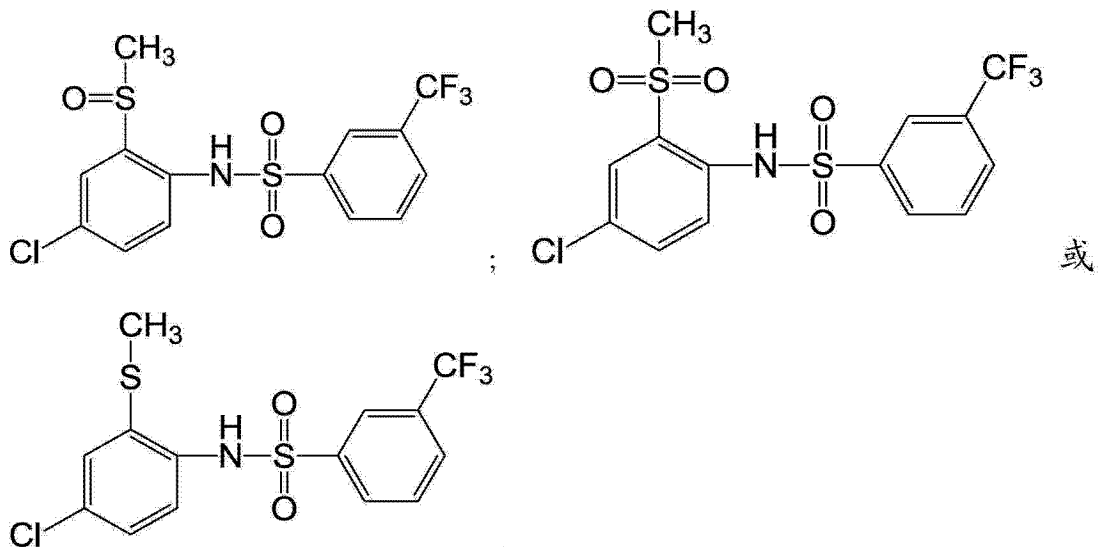
N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;和

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;以及

附带条件是

- a). R^7 、 R^8 、 R^{17} 和 R^{18} 不能同时均为 H；
 b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；
 c). 该化合物不具有下列结构：





2. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 S。
3. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 -S(O)-。
4. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 -S(O)₂-。
5. 根据权利要求 1 所述的化合物, 其中:
R¹ 是 H;
R² 是取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基或取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基;
- R⁵ 是 -S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-;
- R⁶ 是取代或未取代的杂环或是取代或未取代的苯基;
- R¹⁷ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或卤素;
- R¹⁸ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或卤素;
- R⁷ 是卤素、CN、-OC₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基; 且
- R⁸ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或卤素。
6. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 -S-。
7. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 -S(O)-。
8. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中:
R⁵ 是 -S(O)₂-。
9. 根据权利要求 5 所述的化合物, 其中:
R¹ 是 H;
R² 是取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基;
- R⁵ 是 -S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-;
- R⁶ 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的苯基;

R^{17} 是 H；

R^{18} 是 H；

R^7 是卤素、CN、 $-OC_{1-6}$ 烷基；且

R^8 是 H。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^5 是 -S。

11. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^5 是 -S(O)。

12. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^5 是 -S(O)₂。

13. 根据权利要求 9 所述的化合物，其中：

R^1 是 H；

R^2 是甲基、异丙基、2-羟基乙基、甲基丙酸酯、2-甲基吡啶、乙酸乙酯、N,N-二甲基丙酰胺、N-异丙基丙酰胺、丙酰胺、-羟基环戊基、乙基、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基乙酰胺、2-氨基乙基、H-咪唑-2-基甲基、1H-咪唑-4-基甲基、2-[(氨基羰基)氨基]乙基、吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯、6-氨基吡啶-2-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基-甲基、2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基、3-氨基丙基、N,N-二甲基丁酰胺、1H-吡啶-3-基甲基、甲基-1,3-噻唑-2-基-乙酰胺、1,3-噻唑-2-基-氨基甲酸叔丁酯、2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基、3-甲基吡啶、3-硝基苄基、3-甲氧基苄基、5-硝基-1H-吡啶-3-基-甲基、5-氨基-1H-吡啶-3-基-甲基、1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基、1-氧代吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯、3-羟基苄基、5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-(1H-吡啶-4-基)乙基、2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基、(2-氟吡啶-3-基)甲基、三氟甲基、苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基或噻啶-2-基甲基；

R^5 是 -S(O)₂、S 或 -S(O)-；

R^6 是 4-氯-3-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲基-3-硝基苯基、4-氯苯基、4-氯-3-甲基苯基、硝基-3-三氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-异丙基苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、3-氯苯基、2-苯并呋喃、5-甲基-2-呋喃、2-呋喃或苯基；

R^7 是氯、氰基、甲氧基或氟；

R^{17} 是 H；

R^{18} 是 H；且

R^8 是 H。

14. 根据权利要求 1 所述的化合物，选自：

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

- 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]丙酸甲酯；
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}乙酸乙酯；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基]-N-异丙基丙酰胺；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]-N-异丙基丙酰胺；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；
3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]丙酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基乙酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]硫基]-N-甲基乙酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基乙酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基乙酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]亚磺酰基]-N-甲基乙酰胺；
2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]磺酰基]-N-甲基乙酰胺；
N-{2-[(2-氨基乙基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
N-{2-[(2-氨基乙基)磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
N-{2-[(2-氨基乙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)-N,N-二甲基丙酰胺;

3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺;

3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺;

N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

{6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(6-氨基-1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[3-(二甲基亚硝叉基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]磺酰基)乙基)乙酰胺;

N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基)乙基)乙酰胺;

N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃

喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,6-二氧化-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基丙基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基丙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基丙基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺；

4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺；

5-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

5-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)甲基]-1,3-噁唑-2-基}乙酰胺；

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]-1,3-噁唑-2-基}乙酰胺；

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)甲基]-1,3-噁唑-2-基}乙酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺；

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺；

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基} 硫基) 甲基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基} 亚磺酰基) 甲基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基} 磺酰基) 甲基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基) 硫基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基) 硫基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基) 亚磺酰基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基) 甲基] 亚磺酰基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基) 磺酰基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基) 甲基] 磺酰基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基) 硫基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基) 硫基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基) 甲基] 硫基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基) 甲基] 亚磺酰基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基) 甲基] 硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基) 甲基] 亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基) 甲基] 磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 硫基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 亚磺酰基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 磺酰基) 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基) 亚磺酰基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基) 磺酰基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基)甲基]-1-氧代吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
N-(2-[(2-氨基-1-氧代吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

3-[[4-氯-2-[(4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基]氨基]苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺;

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺;

N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;; 2,4-三

N-(2-[(5-氨基-4H-1-唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺;

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺;

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺;

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺;

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺;

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-[2-(苄基硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-[2-(苄基磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(2-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(4-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(2-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{2-[(2-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{2-[(2-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-[2-(苄基硫基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；和
 N-[2-(苄基磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺。

15. 一种药物组合物,包含作为活性成分的治疗有效量的根据权利要求1所述的化合物和药学上可接受的佐剂、稀释剂或载体。

16. 根据权利要求15所述的药物组合物,其中所述化合物选自:

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基亚磺酰基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-[(2-羟基乙基)亚磺酰基]苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苄基]磺酰基}氨基)苄基]亚磺酰基]丙酸甲酯；
 4-氯-N-[5-氯-2-[(吡啉-2-基甲基)硫基]苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
 4-氯-N-[5-氯-2-[(吡啉-3-基甲基)硫基]苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}乙酸乙酯；

3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N-异丙基丙酰胺；

3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N,N-二甲基丙酰胺；

3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N-异丙基丙酰胺；

3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N,N-二甲基丙酰胺；

3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}丙酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；

4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(乙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺；

2-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N,N-二甲基乙酰胺；

2-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N-甲基乙酰胺；

2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基)苯基}亚磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺;

2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基)苯基}磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺;

2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基)苯基}亚磺酰基}-N-甲基乙酰胺;

2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基)苯基}磺酰基}-N-甲基乙酰胺;

N-{2-[(2-氨基乙基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]呋喃-2-磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(2-氨基乙基)磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

3-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

3-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺;

N-{2-[(2-氨基乙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)-N,N-二甲基丙酰胺；
3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺；
3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺；
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
{6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(2-[(6-氨基-1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基亚硝叉基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]磺酰基)乙基)乙酰胺；
N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基)乙基)乙酰胺；
N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基丙基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基丙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{2-[(3-氨基丙基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺;

4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺;

5-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

5-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-(5-氯-2-[(2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺;

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-碘苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺;

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺;

4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺;

N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺;

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯;

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺

酰胺；

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯；

N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}

氨基甲酸叔丁酯；

4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基]甲基]-1-氧代吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯；

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(2-氨基-1-氧代吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺；

N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺；

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；

3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃

喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃

喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(三氟甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[2-(苄基硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-[2-(苄基磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(2-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(4-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{5-氯-2-[(2-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(2-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(2-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺；

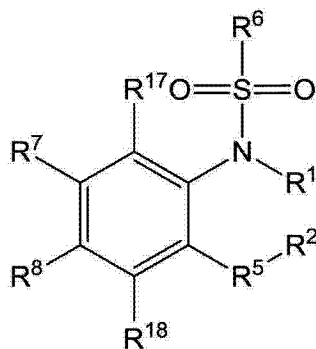
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
 N-[2-(苄基硫基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
 N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；和
 N-[2-(苄基磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺。

17. 一种治疗与趋化因子受体调节相关的病症的方法,所述方法包括向有此需要的哺乳动物施用包含治疗有效量的至少一种式 I 化合物的药物组合物



式 I

其中：

R¹ 是 H；

R² 是取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基或是取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基；

R⁵ 是 -S-、-S(O)- 或 -S(O)₂-；

R⁶ 是取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基、取代或未取代的 C₃₋₈ 环烯基或是取代或未取代的 C₆₋₁₀ 芳基；

R¹⁷ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、取代或未取代的 -OC₁₋₆ 烷基、CN、C(O)R¹⁹、NR²⁰R²¹ 或羟基；

R¹⁸ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、取代或未取代的 -OC₁₋₆ 烷基、CN、C(O)R²²、

NR²³R²⁴ 或羟基；

R⁷ 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 -OC₁₋₆ 烷基、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基或是取代或未取代的 C₃₋₈ 环烷基；

R⁸ 是 H、取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基、卤素、取代或未取代的 -OC₁₋₆ 烷基或羟基；

R¹⁹ 是 H、OH 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²⁰ 是 H 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²¹ 是 H 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²² 是 H、OH 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²³ 是 H 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；

R²⁴ 是 H 或取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基；且包括以下化合物：

N-{2-[(3-氨基苄基) 硫基] 苄基}-1- 苯并咪喃-2- 磺酰胺；

N-{2-[(3-硝基苄基) 亚磺酰基] 苄基}-1- 苯并咪喃-2- 磺酰胺；

N-{2-[(3-氨基苄基) 亚磺酰基] 苄基}-1- 苯并咪喃-2- 磺酰胺；

N-{2-[(3-硝基苄基) 磺酰基] 苄基}-1- 苯并咪喃-2- 磺酰胺；和

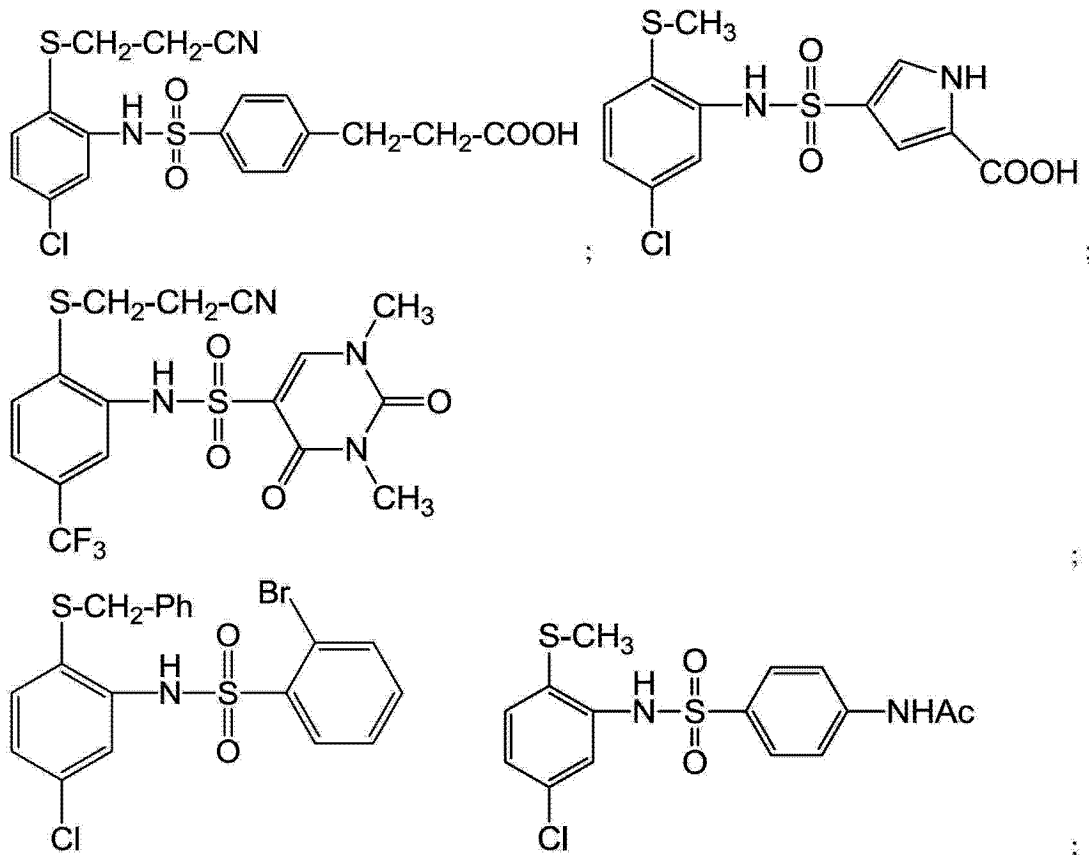
N-{2-[(3-氨基苄基) 磺酰基] 苄基}-1- 苯并咪喃-2- 磺酰胺；以及

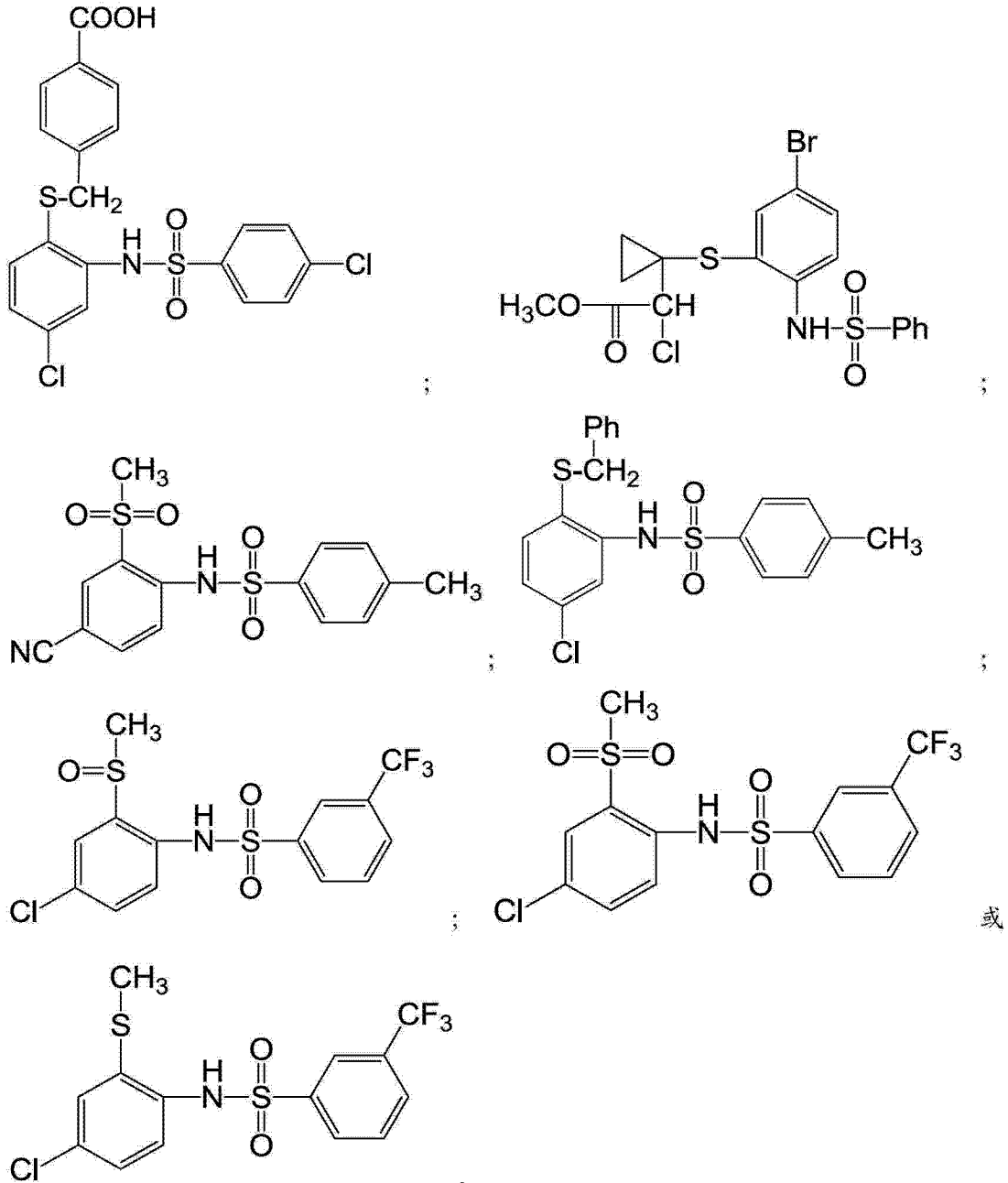
附带条件是

a). R⁷、R⁸、R¹⁷ 和 R¹⁸ 不能同时均为 H；

b). 当 R⁸ 是取代或未取代的 C₁₋₆ 烷基时，该烷基不含有直接与苄基环连接的羰基；

c). 该化合物不具有下列结构：





18. 如权利要求 17 所述的方法,其中向所述哺乳动物施用所述药物组合物以治疗眼部炎症性疾病或皮肤炎症性疾病。

作为趋化因子受体调节剂的硫衍生物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求于 2011 年 12 月 16 日提交的美国临时专利申请序列号 61/423,940 的权益,其公开内容在此通过引用整体并入本文。

发明领域

[0003] 本发明涉及新的硫衍生物、它们的制备方法、含有它们的药物组合物和它们作为趋化因子受体的调节剂的药物的用途。本发明具体涉及这些化合物及其药物组合物治疗与趋化因子受体 (CCR) 调节相关的病症的用途。

[0004] 发明背景

[0005] 趋化因子是一组在炎症期间组织白细胞募集和迁移中起重要作用的 7- 至 14-kd 的肽,并因此表示抗炎症治疗的重要靶点 (Wells 等人,2006)。它们可以通过结合 7 次跨膜的 G 蛋白偶联受体,即趋化因子受体而起作用。趋化因子系统是复杂的,具有在人中鉴定的约 50 个趋化因子和 20 个趋化因子受体,通常以冗余方式起作用,使得很难选择特异性拮抗剂 (Gerard 和 Rollins,2001)。基因敲除策略已证明趋化因子作为免疫功能调节剂的重要性,而特异性趋化因子的缺失仅仅在炎症反应中导致特异的和相对轻微的缺陷,进一步强调了系统的复杂冗余性。选择性对于趋化因子受体拮抗剂在牵涉趋化因子受体系统的全身性疾病例如动脉粥样硬化 (atherosclerosis) 中的使用是至关重要的,在动脉粥样硬化中巨噬细胞 / 单核细胞系统是主要参与者以使得能够精细且特异性地控制免疫功能 (Weisberg 等人,2006 ;Feria 和 Diaz Gonzalez 等人,2006)。

[0006] 许多眼部病症的特征在于将细胞如白细胞和内皮细胞不适当地迁移和浸润到眼睛中并且对眼部结构具有有害影响 (Wallace 等人,2004)。趋化因子在此类疾病中已被鉴定并且趋化因子系统的错误调节在角膜移植排斥、糖尿病性视网膜病变、年龄相关性黄斑变性 (ARMD)、慢性炎症性疾病例如葡萄膜炎、干眼病等中是明显的。缺乏 CCR2 或 MCP-1 的小鼠随着年龄增加产生 ARMD 的特征,包括玻璃疣沉积、脉络膜新生血管形成和光感受器萎缩,表明这种趋化因子及其受体信号传导的关键作用 (Amabati 等人,2003)。因此,CCR2 受体特异性抑制剂可能在眼部疾病例如 ARMD 中具有潜在治疗益处。相反,多种人和动物研究已经鉴定了几种趋化因子,葡萄膜炎,产生两种不同形式的定居和渗透单元,这强烈提示这些分子主要作用的用于在其发病机理。葡萄膜炎的大鼠和小鼠模型中的研究已经表明上调单核细胞化学引诱物蛋白 -1 (MCP-1)、巨噬细胞炎症性蛋白 -1 (MIP-1)、RANTES、基质细胞衍生因子 -1 (SDF-1),它们为单核细胞和 T 细胞的有效化学引诱物 (Fang 等人,2004 ;Keino 等人,2003)。已经在患有急性前葡萄膜炎 (AAU) 即最常见的人葡萄膜炎形式的患者的外周血单核细胞中报道了相似的发现 (Klitgaard 等人,2004)。MCP-1 敲除的小鼠和 CCR5 敲除的小鼠显示出降低的内毒素诱导的葡萄膜炎,这为 AAU 的动物模型 (Takeuchi 等人,2005 ; Tuallion 等人,2002)。还已经证明通过使用 NF- κ B 阻滞剂来阻断趋化因子系统上游对显著削弱大鼠中的实验 AAU (Yang 等人,2005)。阻断 NF- κ B 导致多种趋化因子的转录抑制。由于葡萄膜炎发病机理的复杂性,单一疗法中选择性抑制趋化因子受体将不可能提供治疗

益处。多个趋化因子的类似作用已显示与糖尿病性视网膜病和干眼病中的疾病临床分期相关 (Meleth 等人, 2005 ; Yamagami 等人, 2005)。在这些眼科疾病中, 抑制多种趋化因子功能的广谱性趋化因子受体抑制剂可能是有益的。

[0007] 待报道的第一广谱性趋化因子抑制剂 (BSCI) 被称为 Peptide 3, 它衍生自人趋化因子 MCP-1 的序列, 并且显示响应于 MCP-1、MIP-1、RANTES 和 SDF-1 而阻断单核细胞的迁移 (Reckles 和 Grainger. 1999)。观察到称为 NR58-3. 14. 3 的由反向序列中的 D- 氨基酸构建的环状逆向反转类似物 Peptide3 是更有效的趋化因子抑制剂 (Beech 等人, 2001)。NR58-3. 14. 3 已经被用于测试动脉粥样硬化、肺部炎症、过敏性肠易激综合征等动物模型中的抗炎活性 (Beech 等人, 2001 ; Grainger 和 Reckless. 2003 ; Tokuyama 等人, 2005)。然而, 使用这些 BSCI 作为长期治疗策略存在多个缺点。已知的 BSCI 肽具有相对较低的效力、较差的药物动力学, 并且在体内是不稳定的。此外, 广谱性趋化因子受体抑制剂的全身性使用由于其全身性抗炎活性而可能导致有害的副作用。然而, 在眼部疾病中, 局部或表面施用可防止广谱性抑制剂被全身吸收。数种趋化因子受体的小分子抑制剂的鉴定可以用于治疗炎症性眼部疾病是非常有用的。由于在数种眼部疾病和这些结果中的多种趋化因子的作用的证据, 我们认为使用小分子和大分子的广谱性趋化因子受体抑制剂将可用于眼部炎症性疾病的局部治疗, 所述眼部炎症性疾病包括但不限于葡萄膜炎、干眼病、糖尿病视网膜病变、眼色素层炎、变应性眼病和增殖性视网膜病变。因此, 操作多个趋化因子代表一种新的治疗眼部疾病的治疗方法。

[0008] WO2008008374 公开了 CCR2 抑制剂及其使用方法。

[0009] W003/099773 公开了 CCR9 抑制剂及其使用方法。

[0010] US7622583 公开了作为 CCR2 受体拮抗剂的杂芳基磺酰胺。

[0011] US2008/0293720 公开了吡啶基磺酰胺趋化因子受体调节剂。

[0012] US7393873 公开了芳基磺酰胺衍生物。

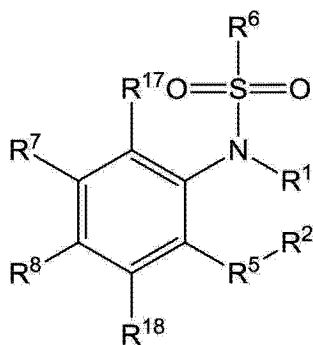
[0013] 发明概述

[0014] 目前, 我们已经发现了作为有效的和选择性的趋化因子受体调节剂的一组新的硫衍生物。因此, 本文中所述的化合物可用于治疗许多种与趋化因子受体的调节相关的病症。本文中所述的术语“调节剂”包括但不限于: 受体激动剂、拮抗剂、反向激动剂、逆向激动剂、部分激动剂、部分拮抗剂。

[0015] 本发明描述了具有趋化因子受体生物活性的式 I 化合物。因此, 根据本发明的化合物可用于医学, 例如用于治疗患有可通过 CCR 调节得以缓解的疾病和疾患的人。

[0016] 一方面, 本发明提供具有式 I 的化合物或其药学上可接受的盐或其立体异构形式、或其单独的几何异构体、对映异构体、非对映异构体、互变异构体、两性离子及药学上可接受的盐:

[0017]



式 I

[0018] 其中：

[0019] R^1 是 H

[0020] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或是取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0021] R^5 是 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0022] R^6 是取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或是取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；

[0023] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{19}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 或羟基；

[0024] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{22}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 或羟基；

[0025] R^7 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或是取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

[0026] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基或羟基；

[0027] R^{19} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基

[0028] R^{20} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0029] R^{21} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0030] R^{22} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基

[0031] R^{23} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0032] R^{24} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；且包括以下化合物：

[0033] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0034] N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0035] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0036] N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；和

[0037] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；以及

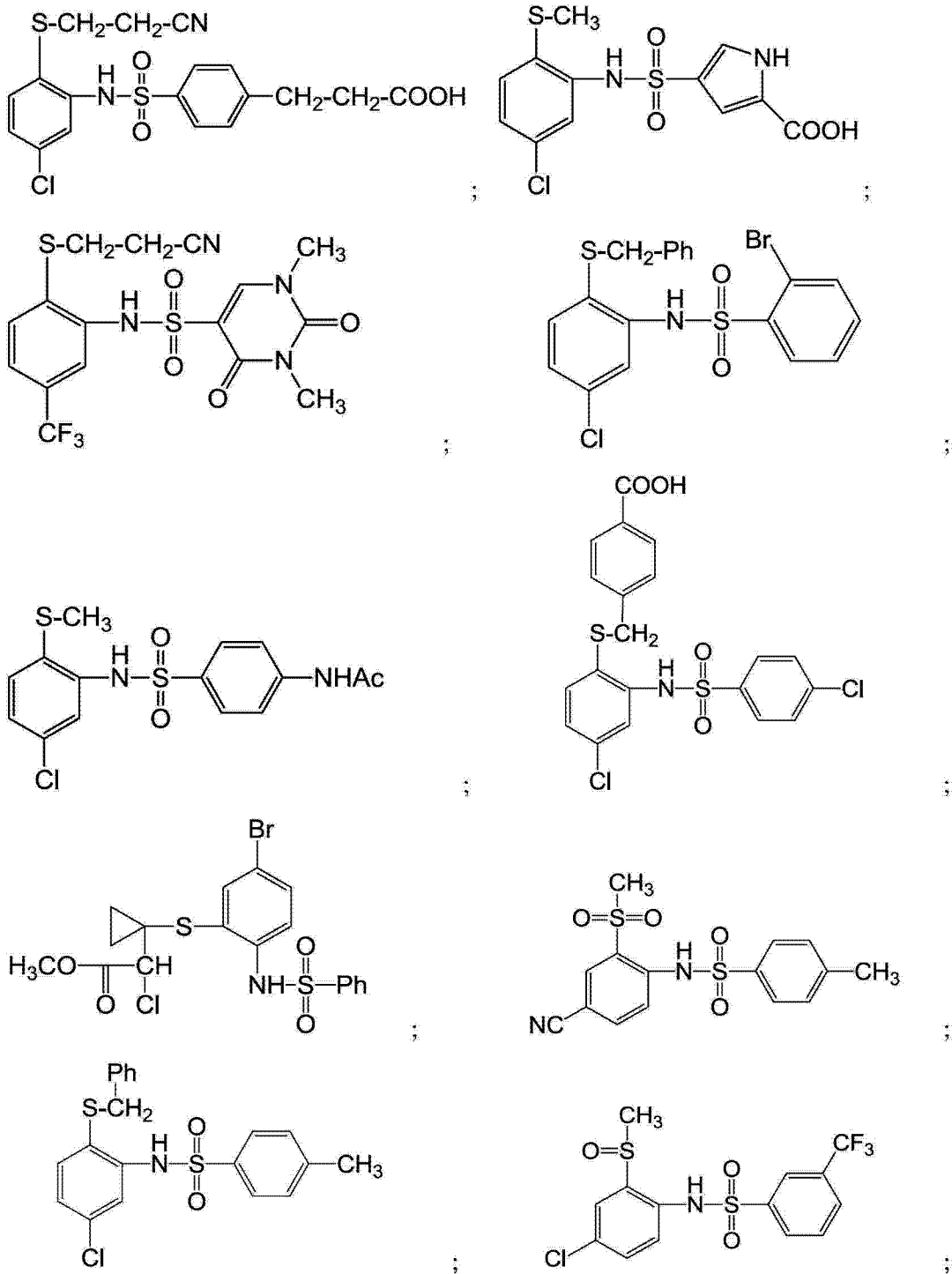
[0038] 附带条件是

[0039] a). R^7 、 R^8 、 R^{17} 和 R^{18} 不能同时均为 H；

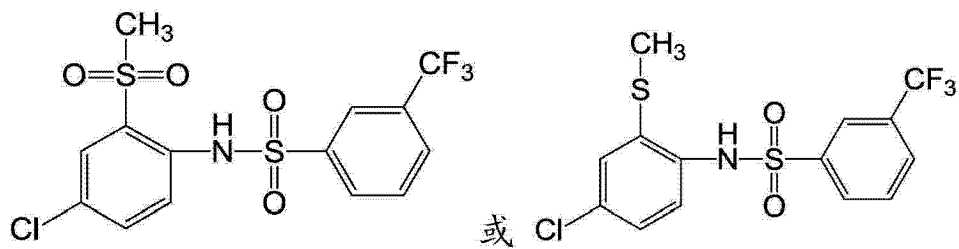
[0040] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；

[0041] c). 该化合物不具有下列结构：

[0042]

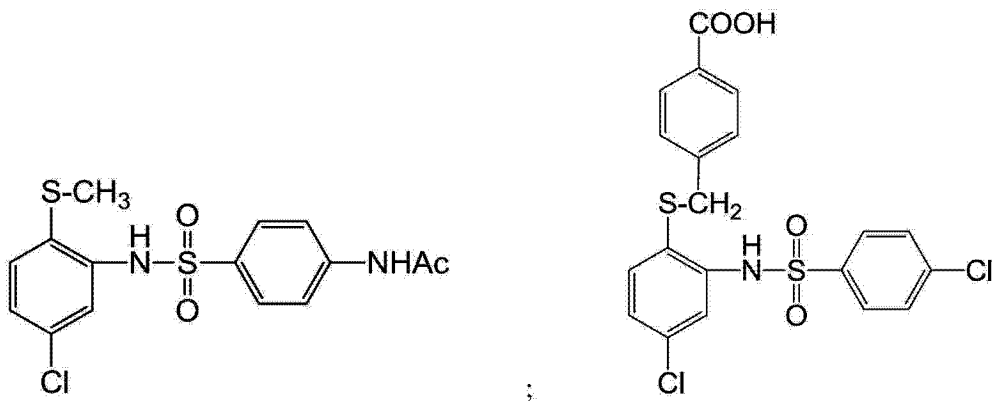
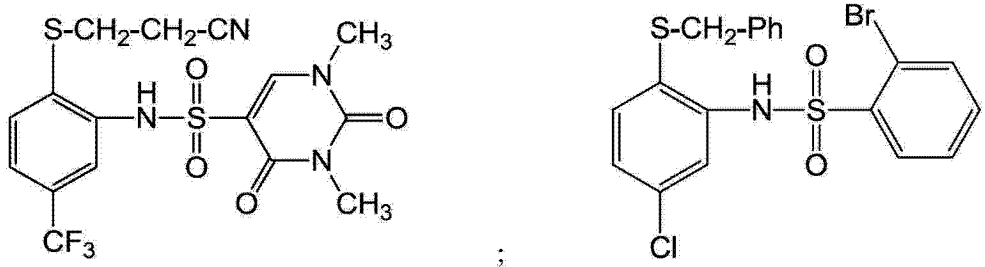
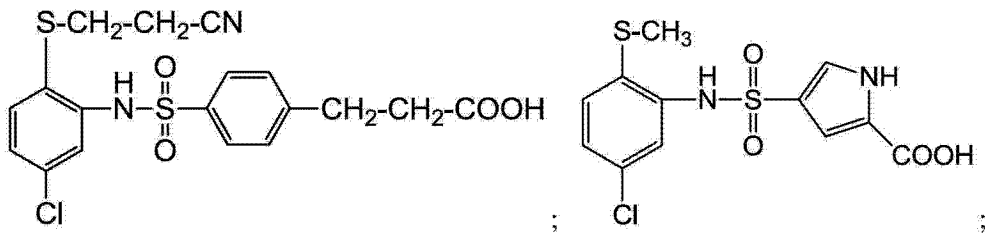


[0043]

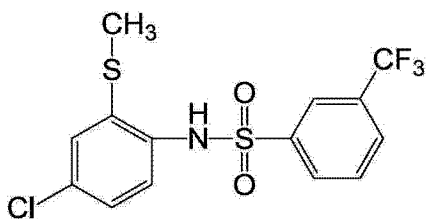
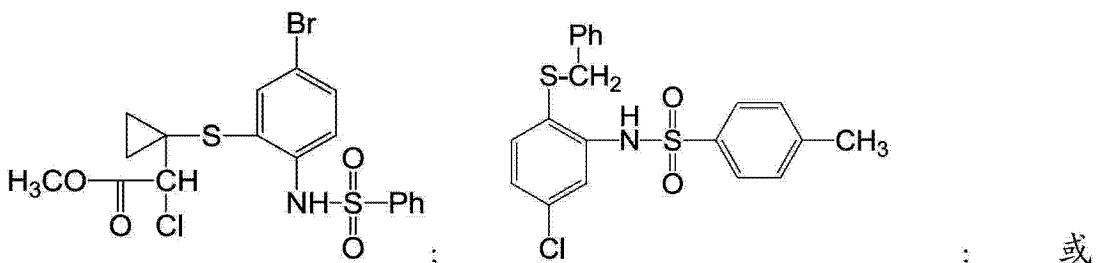


[0044] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中

- [0045] R^1 是 H；
- [0046] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基；
- [0047] R^5 是 S；
- [0048] R^6 是取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0049] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{19}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 或羟基；
- [0050] R^{18} 是 H、 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{22}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 或羟基；
- [0051] R^7 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；
- [0052] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基或羟基；
- [0053] R^{19} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0054] R^{20} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0055] R^{21} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0056] R^{22} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0057] R^{23} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；和
- [0058] R^{24} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；以及
- [0059] 附带条件是
- [0060] a). R^7 、 R^8 、 R^{17} 和 R^{18} 不能同时均为 H；
- [0061] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；
- [0062] c). 该化合物不具有下列结构：
- [0063]



[0064]



[0065] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0066] R^1 是 H;[0067] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基;[0068] R^5 是 $-S(O)-$;[0069] R^6 是取代或未取代的杂环、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基;

[0070] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{19}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 或羟基；

[0071] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{22}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 或羟基；

[0072] R^7 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

[0073] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基或羟基；

[0074] R^{19} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0075] R^{20} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0076] R^{21} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0077] R^{22} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0078] R^{23} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；和

[0079] R^{24} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；以及

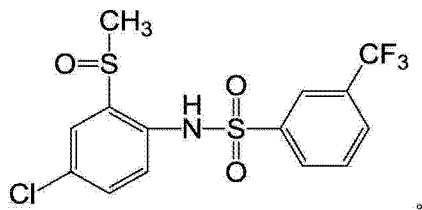
[0080] 附带条件是

[0081] a). R^7 、 R^8 、 R^{17} 和 R^{18} 不能同时均为 H；

[0082] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；

[0083] c). 该化合物不具有下列结构：

[0084]



[0085] 在另一方面，本发明提供具有式 I 的化合物，其中：

[0086] R^1 是 H；

[0087] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0088] R^5 是 $-S(O)_2-$ ；

[0089] R^6 是杂环、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；

[0090] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{19}$ 、 $NR^{20}R^{21}$ 或羟基；

[0091] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、CN、 $C(O)R^{22}$ 、 $NR^{23}R^{24}$ 或羟基；

[0092] R^7 是 H、卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

[0093] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、卤素、 $-OC_{1-6}$ 烷基或羟基；

[0094] R^{19} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0095] R^{20} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0096] R^{21} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0097] R^{22} 是 H、OH 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；

[0098] R^{23} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；和

[0099] R^{24} 是 H 或取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；以及

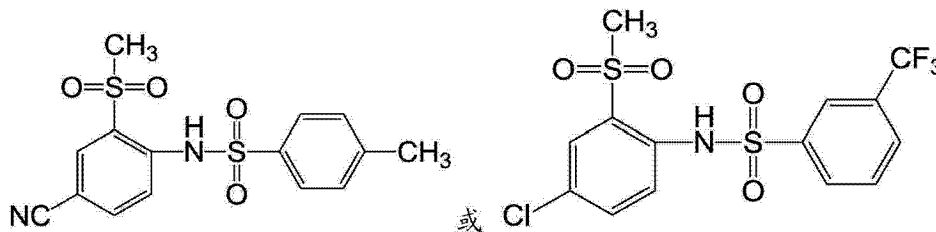
[0100] 附带条件是

[0101] a). R^7 、 R^8 、 R^{17} 和 R^{18} 不能同时均为 H；

[0102] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；

[0103] c). 该化合物不具有下列结构：

[0104]



[0105] 在另一方面，本发明提供具有式 I 的化合物，其中：

[0106] R^1 是 H；

[0107] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基；

[0108] R^5 是 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

[0109] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；

[0110] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；

[0111] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；

[0112] R^7 是卤素、CN、 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；

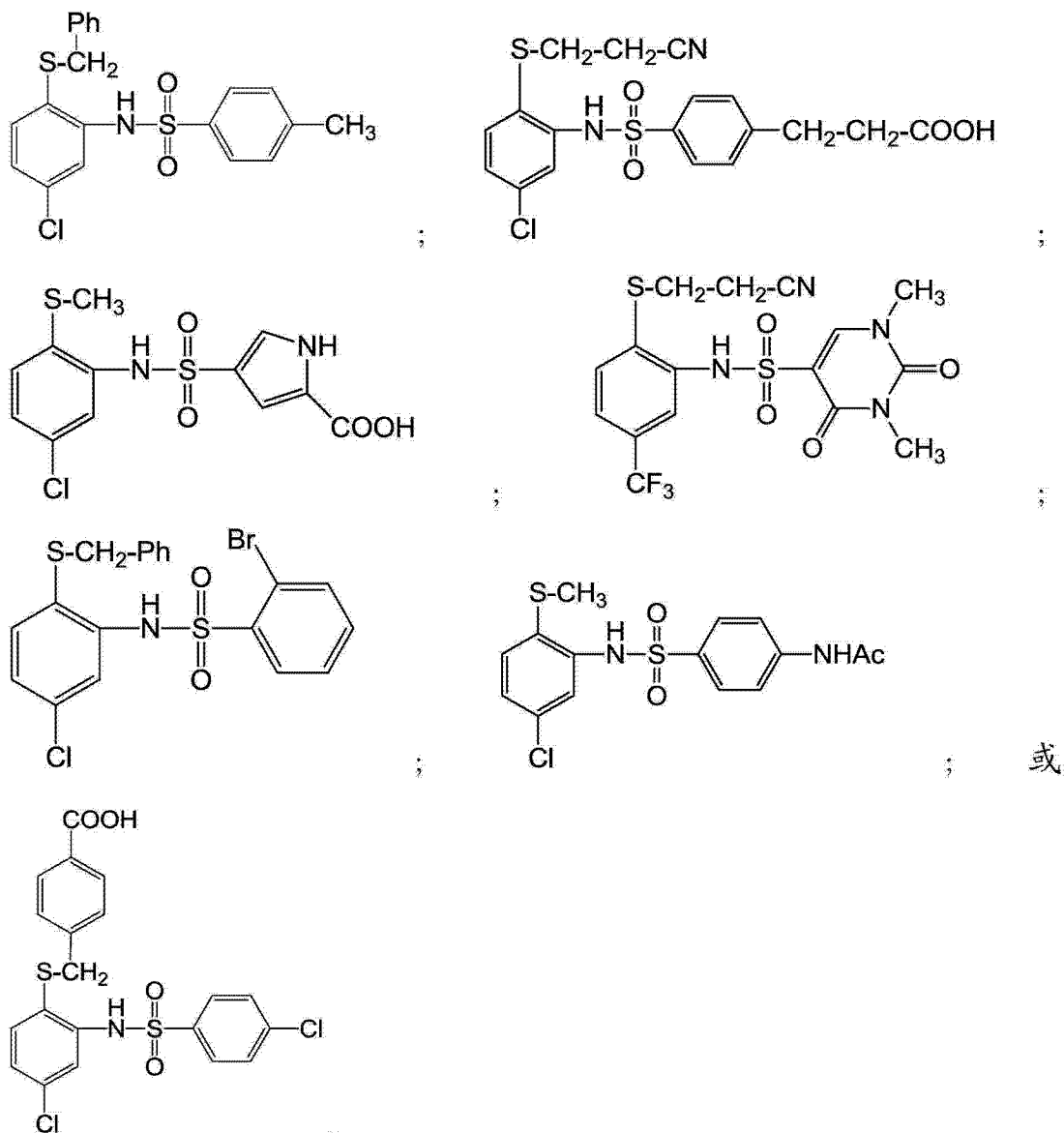
[0113] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；以及

[0114] 附带条件是

[0115] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时，该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基；

[0116] c). 该化合物不具有下列结构：

[0117]



[0118] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0119] R^1 是 H

[0120] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基;

[0121] R^5 是 -S-;

[0122] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基;

[0123] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0124] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0125] R^7 是卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基;

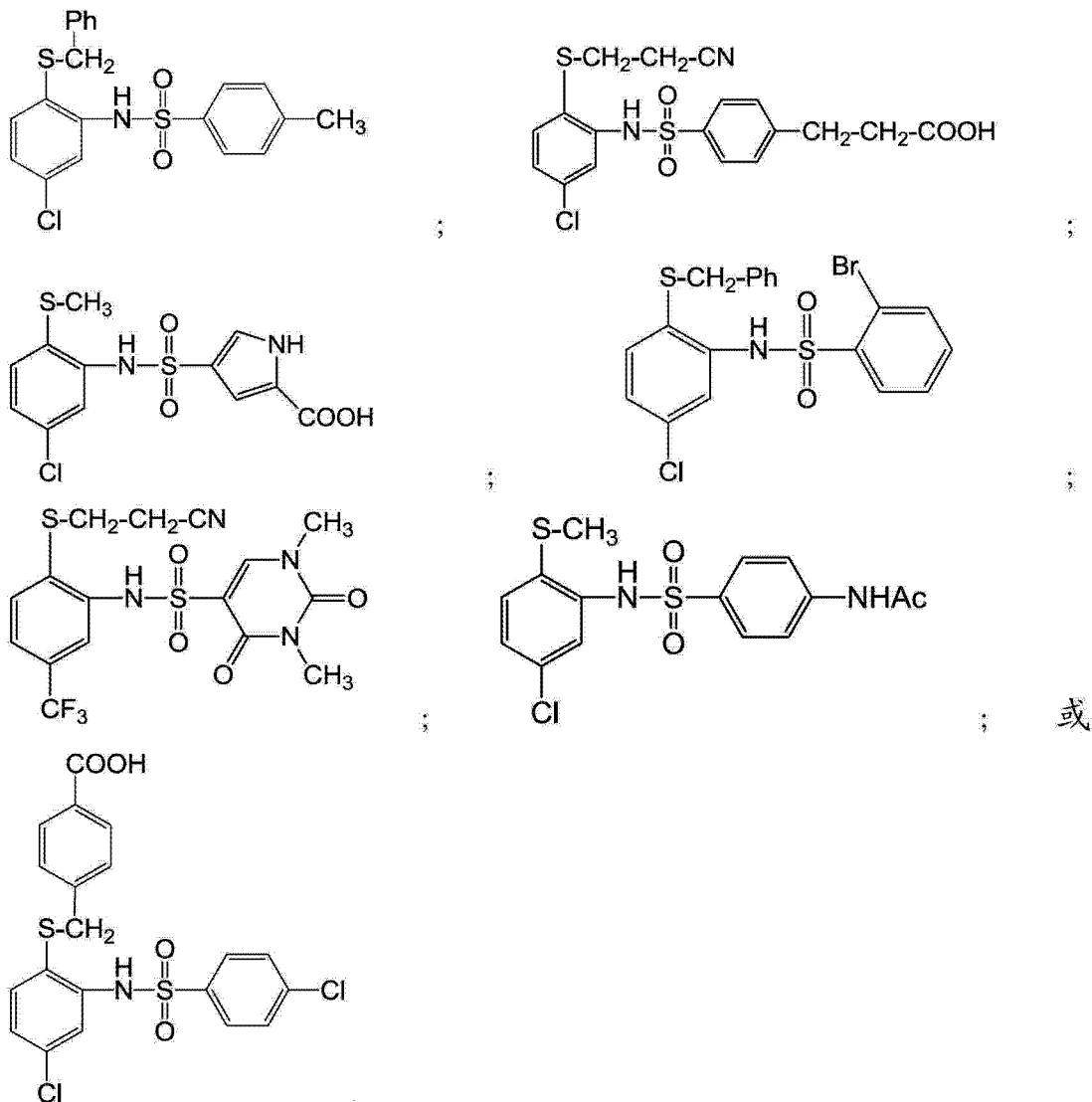
[0126] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;以及

[0127] 附带条件是

[0128] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时,该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基;

[0129] c). 该化合物不具有下列结构:

[0130]



[0131] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0132] R^1 是 H;

[0133] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基;

[0134] R^5 是 $-S(O)-$;

[0135] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基;

[0136] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0137] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;

[0138] R^7 是卤素、CN、 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基;

[0139] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素;以及

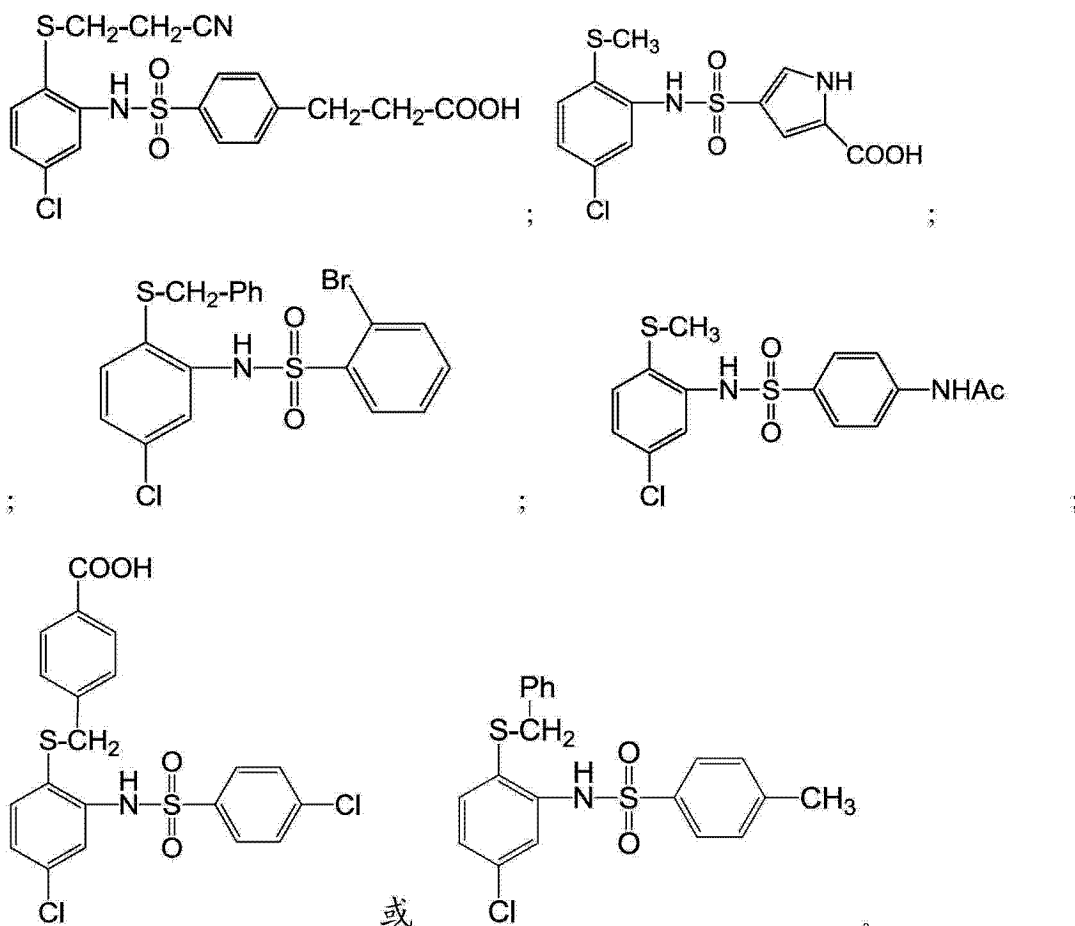
[0140] 附带条件是

[0141] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时,该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基。

[0142] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0143] R^1 是 H;

- [0144] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基、取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烯基；
- [0145] R^5 是 $-S(O)_2-$ ；
- [0146] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的 C_{6-10} 芳基；
- [0147] R^{17} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；
- [0148] R^{18} 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；
- [0149] R^7 是卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或取代或未取代的 C_{3-8} 环烷基；
- [0150] R^8 是 H、取代或未取代的 C_{1-6} 烷基或卤素；以及附件条件是
- [0151] b). 当 R^8 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基时, 该烷基不含有直接与苯基环连接的羰基。
- [0152] 在另一方面, 本发明提供具有式 I 的化合物, 其中：
- [0153] R^1 是 H；
- [0154] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基；
- [0155] R^5 是 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 或 $-S(O)_2-$ ；
- [0156] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的苯基；
- [0157] R^{17} 是 H；
- [0158] R^{18} 是 H；
- [0159] R^7 是卤素、CN、取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基；
- [0160] R^8 是 H；以及
- [0161] 附带条件是
- [0162] c). 该化合物不具有下列结构：
- [0163]



[0164] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0165] R^1 是 H;

[0166] R^2 是 C_{1-6} 烷基;

[0167] R^5 是 -S;

[0168] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的苯基;

[0169] R^{17} 是 H;

[0170] R^{18} 是 H;

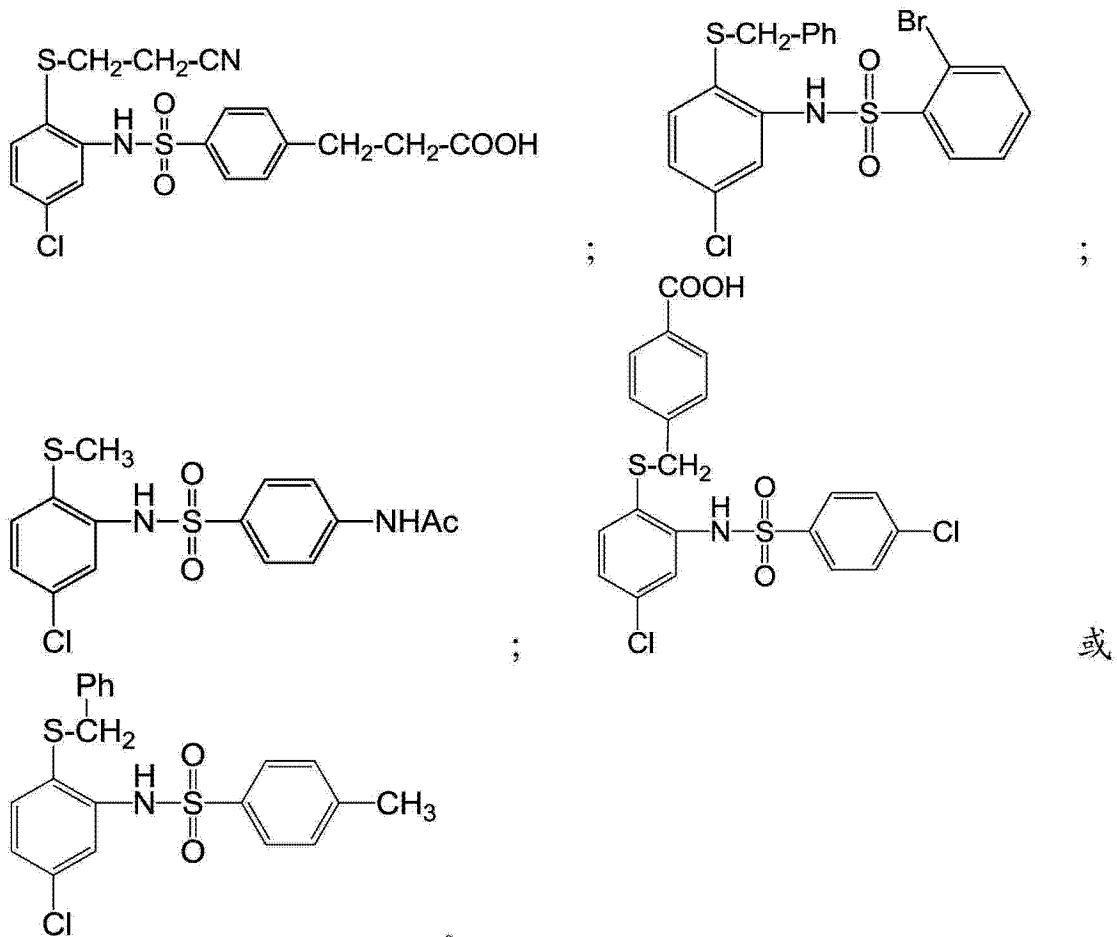
[0171] R^7 是卤素、CN、或取代或未取代的 $-OC_{1-6}$ 烷基;

[0172] R^8 是 H;以及

[0173] 附带条件是

[0174] c). 该化合物不具有下列结构:

[0175]



[0176] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0177] R^1 是 H;

[0178] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0179] R^5 是 $-S(O)$;

[0180] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的苯基;

[0181] R^{17} 是 H;

[0182] R^{18} 是 H;

[0183] R^7 是卤素、CN 或 $-OC_{1-6}$ 烷基;

[0184] R^8 是 H。

[0185] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0186] R^1 是 H;

[0187] R^2 是取代或未取代的 C_{1-6} 烷基;

[0188] R^5 是 $-S(O)_2-$;

[0189] R^6 是取代或未取代的杂环或取代或未取代的苯基;

[0190] R^{17} 是 H;

[0191] R^{18} 是 H;

[0192] R^7 是卤素、CN 或 $-OC_{1-6}$ 烷基;

[0193] R^8 是 H。

[0194] 在另一方面,本发明提供具有式 I 的化合物,其中:

[0195] R^1 是 H；

[0196] R^2 是甲基、异丙基、2-羟基乙基、甲基丙酸酯、2-甲基吡啶、乙酸乙酯、N,N-二甲基丙酰胺、N-异丙基丙酰胺、丙酰胺、羟基环戊基、乙基、N,N-二甲基乙酰胺、N-甲基乙酰胺、2-氨基乙基、H-咪唑-2-基甲基、1H-咪唑-4-基甲基、2-[(氨基羰基)氨基]乙基、吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯、6-氨基吡啶-2-基、2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基-甲基、2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基、3-氨基丙基、N,N-二甲基丁酰胺、1H-吡啶-3-基甲基、甲基-1,3-噻唑-2-基-乙酰胺、1,3-噻唑-2-基-氨基甲酸叔丁酯、2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基、3-甲基吡啶、3-硝基苄基、3-甲氧基苄基、5-硝基-1H-吡啶-3-基-甲基、5-氨基-1H-吡啶-3-基-甲基、1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基、1-氧代吡啶-2-基-氨基甲酸叔丁酯、3-羟基苄基、5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基、2-吡啶-2-基乙基、2-(1H-吡啶-4-基)乙基、2-(3,5-二甲基-1H-吡啶-4-基)乙基、(2-氟吡啶-3-基)甲基、三氟甲基、苄基、3-硝基苄基、4-硝基苄基、2-氨基苄基、3-氨基苄基或嘧啶-2-基甲基；

[0197] R^5 是 $-S(O)_2-$ 、 $-S-$ 或 $-S(O)-$ ；

[0198] R^6 是 4-氯-3-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲基-3-硝基苯基、4-氯苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-硝基-3-三氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-异丙基苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、3-氯苯基、2-苯并呋喃、5-甲基-2-呋喃、2-呋喃或苯基；

[0199] R^7 是氯、氰基、甲氧基或氟；

[0200] R^{17} 是 H；

[0201] R^{18} 是 H；且

[0202] R^8 是 H。

[0203] 本文中所述的“烷基”是指具有直链或直链部分或其组合并且含有 1 至 6 个碳原子的饱和、单价或二价烃部分。烷基的一个亚甲基 ($-CH_2-$) 基团可被氧、硫、羰基、亚砷、氮、磺酰基、或被二价 C_{3-6} 环烷基取代。烷基基团上的氢原子可被以下基团取代，所述基团包括但不限于：卤素、 $-OH$ 、 C_{3-8} 环烷基、非芳族杂环、芳族杂环、 C_{6-10} 芳基、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、胺基团、氨基、 NO_2 、酰胺基团、磺酰胺基团、酯基团、醛基团、羧酸、酮基团。

[0204] 本文中所述的术语“环烷基”是指由饱和环状烃衍生的 3 至 8 个碳原子的单价或二价基团。环烷基可以是单环或多环的。环烷基可以被以下基团取代，所述基团包括但不限于：卤素、 $-OH$ 、 C_{3-8} 环烷基、非芳族杂环、芳族杂环、 C_{6-10} 芳基、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、胺基团、氨基、 NO_2 、酰胺基团、羧酸、磺酰胺基团、酯基团、醛基团、酮基团。

[0205] 本文中所述的术语“环烯基”是指由具有一个或多个双键的饱和环烷基衍生的 3 至 8 个碳原子的单价或二价基团。环烯基可以是单环或多环的。环烯基可以被以下基团取代，所述基团包括但不限于：卤素、 $-OH$ 、 C_{3-8} 环烷基、非芳族杂环、芳族杂环、 C_{6-10} 芳基、 $-O(C_{1-6}$ 烷基)、胺基团、氨基、 NO_2 、酰胺基团、磺酰胺基团、羧酸、酯基团、醛基团、酮基团。

[0206] 本文中所述的术语“卤素”是指氯、溴、氟、碘的原子。

[0207] 本文中所述的术语“烯基”是指由具有至少一个双键的饱和烷基衍生的具有 2 至 6 个碳原子的单价或二价烃基团。 C_{2-6} 烯基可以呈 E 或 Z 构型。烯基基团可以被 C_{1-3} 烷基取代。

[0208] 本文中所述的术语“炔基”是指由具有至少一个三键的饱和烷基衍生的具有 2 至 6 个碳原子的单价或二价烃基。

[0209] 本文中所述的术语“杂环”是指 3 至 10 元环,其可以是芳族或非芳族的、饱和或非饱和的,含有中断碳环结构的至少一个选自 O 或 N 或 S 的杂原子或其至少两个的组合。杂环可以被 C=O 中断;S 杂原子可以被氧化。杂环可以是单环或多环的。杂环部分可以被以下基团取代,所述基团包括但不限于:卤素、-OH、C₃₋₈ 环烷基、非芳族杂环、芳族杂环、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NO₂、酰胺、醚、酯、酮、羧酸、醛、磺酰胺基团。

[0210] 优选的取代的杂环基团包括但不限于:吡啶、呋喃、氮杂环丁烷、噻唑、噻吩、噁唑、吡唑、异噁唑、2-氧代二氢吡啶、2-氧代-2,3-二氢-1,3-苯并噁唑、2-氧代-2H-色烯、咪唑 [2,1-b] 噻唑、1-H-吡唑、吡啶、咪唑、喹啉、2-噻吩、2-苯并呋喃、5-甲基-2-呋喃、5-噁唑烷-2-酮、嘧啶-2,4(1H,3H)-二酮、嘧啶。

[0211] 本文中所述的术语“芳基”是指由含有 6 至 10 个碳原子的环组成的芳族烃通过去除一个氢而衍生的有机部分。芳基可以被以下基团取代,所述基团包括但不限于:卤素、-OH、C₃₋₈ 环烷基、非芳族杂环、芳族杂环、-OC₁₋₆ 烷基、-NH₂、-NO₂、酰胺、醚、酯、羧酸、醛、酮、磺酰胺基团。芳基可以是单环或双环。优选的取代的苯环基团包括但不限于:4-氯-3-三氟甲基-苯基、3,4-二氯苯基、3-甲氧基苯基、4-甲基-3-硝基苯基、4-氯苯基、4-氯-3-甲基苯基、4-硝基-3-三氟甲基苯基、2,4-二氟苯基、4-氯-2-氟苯基、3-氯-2-氟苯基、4-异丙基苯基、4-溴苯基、4-碘苯基、3-氯苯基。

[0212] 本文中所述的术语“胺”表示式“-NR^xR^y”,其中 R^x 和 R^y 可以是相同或独立地是 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0213] 本文中所述的术语“酰胺”表示式“-C(O)NR^xR^y,”或“-C(O)N(R^x)(R^y)”或“NR^xC(O)R^y”的基团,其中 R^x 和 R^y 可以是相同或独立地是 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0214] 本文中所述的术语“磺酰胺”表示式“-S(O)₂NR^xR^y”或 NR^xR^yS(O)₂”或“-NR^xS(O)₂R^y”的基团,其中 R^x 和 R^y 可以是相同或独立地是 H、如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0215] 本文中所述的术语“酯”表示式“-C(O)O(R^x)”的基团,其中 R^x 是如上所定义的烷基、芳基、环烷基、环烯基、杂环。

[0216] 本文中所述的术语“醛”表示式“-C(O)H”的基团。

[0217] 本文中所述的术语“酮”表示式“-C(O)R^x”的基团,其中 R^x 是 C₁₋₆ 烷基。

[0218] 本文中所述的术语“羟基”表示式“-OH”的基团。

[0219] 本文中所述的术语“氨基”表示式“-NH₂”的基团。

[0220] 本文中所述的术语“羰基”表示式“-C(O)”的基团。

[0221] 本文中所述的术语“羧基”表示式“-C(O)O-”的基团。

[0222] 本文中所述的术语“磺酰基”表示式“-SO₂”的基团。

[0223] 本文中所述的术语“硫酸酯”表示式“-O-S(O)₂-O-”的基团。

[0224] 本文中所述的术语“羧酸”表示式“-C(O)OH”的基团。

[0225] 本文中所述的术语“亚砷”表示式“-S=O”的基团。

[0226] 本文中所述的术语“膦酸”表示式“-P(O)(OH)₂”的基团。

- [0227] 本文中所述的术语“磷酸”表示式“-O-P(O)(OH)₂”的基团。
- [0228] 本文中所述的术语“磺酸”表示式“-S(O)₂OH”的基团。
- [0229] 本文中所述的式“H”表示氢原子。
- [0230] 本文中所述的式“O”表示氧原子。
- [0231] 本文中所述的式“N”表示氮原子。
- [0232] 本文中所述的式“S”表示硫原子。
- [0233] 一些本发明化合物是：
- [0234] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0235] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0236] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0237] 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0238] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0239] 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0240] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0241] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0242] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}丙酸甲酯；
- [0243] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0244] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0245] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0246] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0247] {{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}乙酸乙酯；
- [0248] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N-异丙基丙酰胺；
- [0249] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0250] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N-异丙基丙酰胺；
- [0251] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0252] 3-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}丙酰胺；
- [0253] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
- [0254] 3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
- [0255] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；
- [0256] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺；

- [0257] 4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0258] 4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0259] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0260] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0261] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0262] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0263] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0264] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0265] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺;
- [0266] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺;
- [0267] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺;
- [0268] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺;
- [0269] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺;
- [0270] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺;
- [0271] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺;
- [0272] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺;
- [0273] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺;
- [0274] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N,N-二甲基乙酰胺};
- [0275] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N-甲基乙酰胺};
- [0276] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺};
- [0277] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺};
- [0278] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基}-N-甲基乙酰胺};
- [0279] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]磺酰基}-N-甲基乙酰胺};
- [0280] N-{2-[(2-氨基乙基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0281] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0282] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0283] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;
- [0284] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;
- [0285] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺;
- [0286] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺;
- [0287] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺;
- [0288] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺;

- [0289] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺；
- [0290] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
- [0291] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
- [0292] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺；
- [0293] N-{2-[(2-氨基乙基)磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0294] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0295] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0296] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0297] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0298] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0299] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺；
- [0300] N-{2-[(2-氨基乙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0301] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0302] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0303] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0304] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0305] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0306] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺；
- [0307] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0308] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0309] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0310] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0311] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0312] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0313] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0314] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0315] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0316] N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0317] N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺

酰胺；

[0318] N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0319] {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；

[0320] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0321] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0322] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0323] N-(2-[(6-氨基-1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0324] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0325] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0326] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0327] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基亚硝叉基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0328] N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]磺酰基)乙基)乙酰胺；

[0329] N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基)乙基)乙酰胺；

[0330] N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0331] N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0332] N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0333] N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0334] N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0335] N-{2-[(3-氨基丙基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0336] N-{2-[(3-氨基丙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0337] N-{2-[(3-氨基丙基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

[0338] 4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺；

[0339] 4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丁

酰胺；

- [0340] 5-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0341] 5-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0342] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0343] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0344] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0345] N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0346] N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0347] N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺；
- [0348] N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)亚磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺；
- [0349] N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺；
- [0350] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺；
- [0351] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺；
- [0352] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；
- [0353] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺；
- [0354] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
- [0355] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；
- [0356] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺；
- [0357] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺；
- [0358] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0359] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0360] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)亚磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0361] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0362] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0363] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0364] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0365] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0366] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

- [0367] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0368] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0369] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0370] N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0371] N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0372] N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0373] N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0374] N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0375] N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0376] N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0377] N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0378] N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0379] N-(5-氯-2-[(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0380] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0381] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0382] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0383] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0384] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0385] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0386] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0387] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基)甲基]-1-氧代吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯；
- [0388] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

- [0389] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0390] N-(2-[(2-氨基-1-氧代吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0391] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
- [0392] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0393] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0394] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0395] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0396] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0397] 3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]磺酰基}-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0398] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0399] N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0400] N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0401] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0402] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0403] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0404] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0405] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺；
- [0406] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0407] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0408] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0409] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0410] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0411] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0412] N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；

- [0413] N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0414] N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0415] N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0416] N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0417] N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0418] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0419] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0420] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0421] N-[2-(苄基硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0422] N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0423] N-[2-(苄基磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0424] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0425] N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0426] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0427] N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0428] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0429] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0430] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0431] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0432] N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0433] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0434] N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0435] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0436] N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0437] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0438] N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0439] N-{2-[(2-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0440] N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0441] N-{2-[(4-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0442] N-{5-氯-2-[(2-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0443] N-{2-[(2-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0444] N-{2-[(2-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺;
- [0445] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺;
- [0446] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺;
- [0447] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺;

- [0448] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺；
- [0449] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
- [0450] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺；
- [0451] N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0452] N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0453] N-{5-氯-2-[(咪啉-2-基甲基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0454] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
- [0455] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
- [0456] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
- [0457] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
- [0458] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺；
- [0459] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
- [0460] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺；
- [0461] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
- [0462] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺；
- [0463] N-[2-(苄基硫基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0464] N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺；
- [0465] N-[2-(苄基磺酰基)-5-氰基苄基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺。
- [0466] 一些式 I 化合物及一些它们的中间体在它们的结构中具有至少一个手性中心。此手性中心可以 R 或 S 构型存在, 所述 R 和 S 标记的使用与 Pure Appli. Chem. (1976), 45, 11-13 中所述的规则一致。
- [0467] 术语“药学上可接受的盐”是指指保持上文确定的化合物的所需生物活性并表现出最小的或不表现出非期望的毒理效应的盐或复合物。根据本发明的“药学上可接受的盐”包括式 I 化合物能够形成的具有治疗活性的无毒碱式或酸式盐形式。
- [0468] 作为碱以其游离形式存在的式 I 化合物的酸加成盐形式可通过用合适的酸处理游离碱而获得, 诸如无机酸, 例如氢卤酸, 诸如盐酸、氢溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等; 或有机酸, 例如乙酸、羟基乙酸、丙酸、乳酸、丙酮酸、丙二酸、延胡索酸、马来酸、草酸、酒石酸、琥珀酸、苹果酸、抗坏血酸、苯甲酸、鞣酸、扑酸、柠檬酸、甲磺酸、乙磺酸、苯磺酸、甲酸等 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal&Camille G. Wermuth(编辑), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。
- [0469] 以其酸形式存在的式 I 化合物的碱加成盐形式可以通过用合适的碱处理酸而获得, 诸如无机碱, 例如氢氧化钠、氢氧化镁、氢氧化钾、氢氧化钙、氨等; 或有机碱例如 L-精氨酸、乙醇胺、甜菜碱、苄星 (benzathine)、吗啉等 (Handbook of Pharmaceutical Salts, P. Heinrich Stahal&Camille G. Wermuth(编辑), Verlag Helvetica Chemica Acta-Zürich, 2002, 329-345)。
- [0470] 式 I 化合物及其盐可以呈溶剂化物形式, 溶剂化物包括在本发明的范围内。这种溶剂化物包括例如水合物、醇化物等。
- [0471] 至于本发明提及一种化合物或多种化合物, 旨在涵盖该化合物的每一种可能的同分异构形式及其混合物, 除非具体提及的是特定的同分异构形式。

[0472] 根据本发明的化合物可以不同的多晶型物存在。虽然未在上式中明确指明,但是此类形式旨在包括在本发明的范围内。

[0473] 本发明化合物适用于治疗或预防其中可能存在涉及趋化因子受体的组分的疾患。

[0474] 在另一个实施方案中,提供了在药学上可接受的载体中包含至少一种本发明化合物的药物组合物。

[0475] 在本发明的进一步实施方案中,提供了用于治疗与趋化因子受体的调节相关的病症的方法。这种方法可以例如通过向有此需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物来实施。

[0476] 这些化合物可用于治疗患有一系列可通过 CCR 调节得以缓解的疾患和疾病的哺乳动物,包括人。CCR 调节剂的治疗效用是皮肤炎症性疾病和疾患,包括但不限于:酒渣鼻(正好在皮肤的血管扩张)、晒伤、慢性日光损伤、离散红斑、银屑病、特应性皮炎、绝经相关的热潮红、由睾丸切除术皮炎引起的热潮红、光老化、脂溢性皮炎、痤疮、过敏性皮炎、刺激性皮炎、面部毛细血管扩张(先前存在的小血管的膨胀扩张)、鼻赘(伴有滤泡扩张的鼻肥大)、红色球状鼻、痤疮样皮疹(可以渗出或结痂)、面部的燃烧或刺痛感、受刺激的和充血的和湿润的眼睛、伴有皮肤血管扩张的皮肤活动过度、Lye11 氏综合征、史蒂文斯-约翰逊综合征、轻度多形性红斑、重度多形性红斑和其他炎症性皮肤病、光化性角化病、砷角化病、炎症性和非炎症性痤疮、鳞癣和皮肤的其它角质化和过度增生性病症、湿疹、伤口愈合。

[0477] CCR 调节剂的治疗效用是眼部炎症性疾病,包括但不限于葡萄膜炎、视网膜退行性疾患、血管生成、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的疾患,诸如黄斑病变和视网膜变性(包括非渗出性年龄相关黄斑变性、渗出性年龄相关黄斑变性、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病变、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿;葡萄膜炎、视网膜炎和脉络膜炎,诸如急性多灶性鳞状色素上皮病变、贝切特氏病、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、感染性(梅毒、莱姆病、结核病、弓形体病)、中间葡萄膜炎(睫状体平坦部炎(pars planitis))、多灶性脉络膜炎、多发性消散白点综合征(mewds)、眼部结节病、后巩膜炎、匍行状脉络膜炎、视网膜下纤维化和葡萄膜炎综合征、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征和血管疾病/渗出性疾病诸如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、弥散性血管内凝血病变、视网膜分支静脉阻塞、高血压性眼底改变、眼部缺血综合征、视网膜动脉血管瘤、柯氏症(Coat' s disease)、旁中心凹毛细血管扩张、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病(CAD)、磨砂分支血管炎、镰状红细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹症、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和视网膜静脉周围炎;创伤性/外科疾患诸如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜疾病、视网膜脱离、创伤、激光引起的疾患、由光动力学疗法、光凝固、手术中的灌注不足引起的疾患、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变;增生性病症诸如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜、和增生性糖尿病性视网膜病变;感染性病症,例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、推测的假组织胞浆菌病综合征(POHS)、眼内炎、弓形体病、与 HIV 感染有关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜病、与 HIV 感染相关的葡萄膜炎性病变、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外部视网膜坏死、真菌视网膜炎、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病;遗传病症诸如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性疾病、先天性静止性夜盲症、锥营养不良、斯特格氏病

(Stargardt' s disease) 和眼底黄色斑点症、贝斯特氏病、视网膜色素上皮的图形营养不良、X- 连锁视网膜劈裂、Sorsby 眼底营养不良、良性同心性黄斑病变、Bietti 结晶样营养不良, 和弹性假黄色瘤 ; 视网膜撕裂 / 裂孔如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨大视网膜撕裂 ; 肿瘤诸如与肿瘤有关的视网膜疾病、视网膜色素上皮细胞先天性肥大、后部葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移、视网膜和视网膜色素上皮细胞的联合错构瘤、视网膜母细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤、和眼内淋巴瘤 ; 以及影响眼睛后部的各种其它疾病, 诸如点状内层脉络膜病变、急性多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎。

[0478] 在本发明的又一个实施方案中, 提供了用于治疗与趋化因子受体的调节相关的病症的方法。这种方法可以例如通过向有此需要的受试者施用治疗有效量的至少一种本发明化合物或其任意组合、或其药学上可接受的盐、水合物、溶剂化物、晶型和单独的同分异构体、对映异构体和非对映异构体来实施。

[0479] 本发明涉及式 I 化合物或其药学上可接受的盐在制备用于治疗眼部炎症性疾病的药物中的用途, 所述眼部炎症性疾病包括但不限于葡萄膜炎、干眼病、角膜炎、变应性眼病和影响眼睛后部的疾患, 诸如黄斑病变和视网膜变性 (包括非渗出性年龄相关黄斑变性、渗出性年龄相关黄斑变性、脉络膜新生血管形成、糖尿病性视网膜病变、急性黄斑视神经视网膜病变、中心性浆液性脉络膜视网膜病变、囊样黄斑水肿和糖尿病性黄斑水肿 ; 葡萄膜炎、视网膜炎和脉络膜炎, 诸如急性多灶性鳞状色素上皮病变、贝切特氏病、鸟枪弹样视网膜脉络膜病变、感染性 (梅毒、莱姆病、结核病、弓形体病)、中间葡萄膜炎 (睫状体平坦部炎 (pars planitis)、多灶性脉络膜炎、多发性消散白点综合征 (mewds)、眼部结节病、后巩膜炎、匍行状脉络膜炎、视网膜下纤维化和葡萄膜炎综合征、Vogt-Koyanagi-Harada 综合征和血管疾病 / 渗出性疾病诸如视网膜动脉阻塞性疾病、视网膜中央静脉阻塞、弥散性血管内凝血病变、视网膜分支静脉阻塞、高血压性眼底改变、眼部缺血综合征、视网膜动脉血管瘤、柯氏症 (Coat' s disease)、旁中心凹毛细血管扩张、半侧视网膜静脉阻塞、视乳头静脉炎、视网膜中央动脉阻塞、视网膜分支动脉阻塞、颈动脉疾病 (CAD)、磨砂分支血管炎、镰状红细胞性视网膜病变和其它血红蛋白病、血管样条纹症、家族性渗出性玻璃体视网膜病变和视网膜静脉周围炎 ; 创伤性 / 外科疾患诸如交感性眼炎、葡萄膜炎视网膜疾病、视网膜脱离、创伤、激光引起的疾患、光动力学疗法、光凝固、手术中的灌注不足引起的疾患、放射性视网膜病变和骨髓移植视网膜病变 ; 增生性病症诸如增生性玻璃体视网膜病变和视网膜前膜、和增生性糖尿病性视网膜病变 ; 感染性病症, 例如眼组织胞浆菌病、眼弓蛔虫病、推测的假组织胞浆菌病综合征 (POHS)、眼内炎、弓形体病、与 HIV 感染有关的视网膜疾病、与 HIV 感染相关的脉络膜病、与 HIV 感染相关的葡萄膜炎性病变、病毒性视网膜炎、急性视网膜坏死、进行性外部视网膜坏死、真菌视网膜疾病、眼梅毒、眼结核、弥漫性单侧亚急性视神经视网膜炎和蝇蛆病 ; 遗传病症诸如色素性视网膜炎、与视网膜营养不良相关的全身性疾病、先天性静止性夜盲症、锥营养不良、斯特格氏病 (Stargardt' s disease) 和眼底黄色斑点症、贝斯特氏病、视网膜色素上皮的图形营养不良、X- 连锁视网膜劈裂、Sorsby 眼底营养不良、良性同心性黄斑病变、Bietti 结晶样营养不良, 和弹性假黄色瘤 ; 视网膜撕裂 / 裂孔如视网膜脱离、黄斑裂孔和巨大视网膜撕裂 ; 肿瘤诸如与肿瘤有关的视网膜疾病、视网膜色素上皮细胞先天性肥大、后部葡萄膜黑色素瘤、脉络膜血管瘤、脉络膜骨瘤、脉络膜转移、视网膜和

视网膜色素上皮细胞的联合错构瘤、视网膜母细胞瘤、眼底血管增生性肿瘤、视网膜星形细胞瘤、和眼内淋巴瘤；以及影响眼睛后部的各种其它疾病，诸如点状内层脉络膜病变、急性多灶性鳞状色素上皮病变、近视视网膜变性和急性视网膜色素上皮炎。

[0480] 在任何给定情况下将施用的化合物的实际量将由医生考虑相关情况而确定，诸如疾患的严重性、患者的年龄和体重、患者的一般身体状况、疾患的原因和施用途径。

[0481] 将以任何可接受的形式向患者口服施用所述化合物，诸如片剂、液体、胶囊、粉末等，或者其它途径可能是可取的或必要的，特别是如果患者出现恶心的情况。此类其它途径可以毫无例外地包括透皮、肠胃外、皮下、鼻内、通过植入支架、鞘内、玻璃体内、眼局部、眼后部、肌内、静脉内和直肠内递送模式。另外，可对制剂进行设计以在给定时间段内延迟活性化合物的释放，或仔细地控制在治疗过程期间于给定时间释放的药物量。

[0482] 在本发明的另一个实施方案中，提供了在药学上可接受的载体中包括至少一种本发明化合物的药物组合物。短语“药学上可接受的”意指载体、稀释剂或赋形剂必须与制剂中的其他成分相容并且对其受者无害。

[0483] 本发明的药物组合物可以固体、溶液、乳液、分散体、贴剂、胶束、脂质体等形式使用，其中所得到的组合物包含作为活性成分与适用于肠内或肠胃外应用的有机或无机载体或赋形剂配混的一种或多种本发明化合物。本发明化合物可例如与通常无毒、药学上可接受的用于片剂、丸剂、胶囊剂、栓剂、溶液、乳剂、混悬剂和任何其他适用形式的载体组合。可用的载体包括葡萄糖、乳糖、阿拉伯胶、明胶、甘露醇、淀粉糊、三硅酸镁、滑石、玉米淀粉、角蛋白、胶体二氧化硅、马铃薯淀粉、脲、中等链长甘油三酯、葡聚糖和其它适合于以固体、半固体或液体形式在制造制剂中使用的载体。此外，可以使用助剂、稳定剂、增稠剂和着色剂以及芳香剂。本发明化合物以足以对进程或病情产生所需效果的量包括在药物组合物中。

[0484] 含有本发明化合物的药物组合物可以呈适合口服使用的形式，例如作为片剂、锭剂、糖锭剂、水性或油性混悬液、分散性粉末或颗粒、乳液、硬或软胶囊、或糖浆剂或酏剂。意图用于口服使用的组合物可根据本领域已知的用于制造药物组合物的任何方法制备，并且此类组合物可含有选自以下组成的组的一种或多种试剂：甜味剂，诸如蔗糖、乳糖或糖精；调味剂，诸如薄荷油、冬青油或桂樱油；着色剂和防腐剂，以便提供药学上美观和可口的制剂。含有与无毒药学上可接受的赋形剂配混的本发明化合物的片剂也通过已知的方法制造。所用的赋形剂可以例如为：(1) 惰性稀释剂，诸如碳酸钙、乳糖、磷酸钙或磷酸钠；(2) 制粒剂和崩解剂，诸如玉米淀粉、马铃薯淀粉或藻酸；(3) 粘合剂，诸如黄耆胶、玉米淀粉、明胶或阿拉伯树胶；以及(4) 润滑剂，诸如硬脂酸镁、硬脂酸或滑石。片剂可以无包衣或者它们可通过已知的技术包衣以延迟在胃肠道中的崩解和吸收并因此在较长的时间内提供持续作用。例如，可以采用诸如单硬脂酸甘油酯或二硬脂酸甘油酯的延时材料。

[0485] 在一些情况下，口服使用的制剂可以为硬明胶胶囊形式，其中将本发明化合物与惰性固体稀释剂例如碳酸钙、磷酸钙或高岭土混合。它们也可以呈软明胶胶囊形式，其中将本发明化合物与水或油性介质例如花生油、液体石蜡或橄榄油混合。

[0486] 药物组合物可以呈无菌注射用混悬剂形式。该混悬剂可根据已知的方法使用合适的分散剂或润湿剂和助悬剂配制。无菌注射用制剂也可以为无毒、肠胃外可接受的稀释剂或溶剂中的无菌注射用溶液或混悬剂，例如作为 1,3-丁二醇中的溶液。通常将无菌、固定油用作溶剂或助悬介质。为此，可以采用任何温和的固定油，包括合成的单或二甘油酯、脂

肪酸（包括油酸）、天然存在的植物油（如芝麻油、椰子油、花生油、棉籽油等）或合成的脂肪媒介物（如油酸乙酯）等等。可根据需要掺入缓冲剂、防腐剂、抗氧化剂等。

[0487] 本发明化合物及其药学上可接受的盐可以通过不同的途径施用，包括但不限于局部用滴眼液、直接注射、在眼睛后部的应用或可进一步增加更长作用持续时间的制剂例如缓慢释放丸粒、混悬液、凝胶，或持续递送装置例如本领域已知的任何合适的药物递送系统（DDS）。尽管优选局部施用，但是该化合物也可用于眼内植入物，如美国专利 7,931,909 中所述。

[0488] 本发明化合物可以用于药物直肠施用的栓剂形式施用。这些组合物可通过将本发明化合物与合适的非刺激性赋形剂混合来制备，所述赋形剂诸如可可油、合成的聚乙二醇甘油酯，它们在常温下为固体，但在直肠腔内则液化和 / 或溶解以释放药物。

[0489] 由于个体受试者在症状严重性方面可表现出较大的变化并且每种药物具有其独特的治疗特性，因此每名受试者所采用的精确施用模式和剂量将由从业者决定。

[0490] 本文所述的化合物和药物组合物可在哺乳动物（包括人）中用作药物，以用于对趋化因子受体的激动剂或功能性拮抗剂治疗有反应的疾病治疗和 / 或其病状缓解。因此，在本发明的进一步实施方案中，提供了用于治疗与趋化因子受体的调节相关的病症的方法。这种方法可以例如通过向有此需要的受试者施用含有治疗有效量的至少一种本发明化合物的药物组合物来实施。如本文所用，术语“治疗有效量”意指研究人员、兽医、医生或其他临床医生所寻求的将引起有此需要的受试者出现生物学或医学反应的药物组合物的量。在一些实施方案中，有此需要的受试者是哺乳动物。在一些实施方案中，所述哺乳动物是人。

[0491] 本发明还涉及用于制备式 I 化合物的工艺。可采用与合成有机化学领域技术人员所理解的常规方法相似地制备根据本发明的式 I 化合物。下面给出的合成方案例示可如何制备根据本发明的化合物。本领域技术人员将能够常规地修改和 / 或变更流程 1 以合成式 I 所涵盖的任何本发明化合物。

[0492] 所述的硫衍生物通过一般途径来制备，如流程 1 所示。在一个途径中，使适当取代的 2-氨基-苯硫酚例如反应中间体 A，可与亲电试剂诸如卤化物、甲苯磺酸酯、甲磺酸酯、烯酮、2-烯酸酯等在酸或碱存在下制备硫醚中间体 B。可选地，硫醚中间体 B 可通过将在 Mitsunobu 条件下用醇处理中间体 A 来制备。中间体 B 与磺酰氯反应，提供式 I 的磺酰胺，其中 R^5 是 S。进一步，经用氧化剂例如间氯过氧苯甲酸处理，其中 R^5 是 S 的式 I 化合物提供其中 R^5 是 S(O) 或 R^5 是 S(O)₂ 的化合物。

[0493] 在另一途径中，二硫醚中间体 E 型可通过中间体 A 型的氧化来获得。中间体 E 与磺酰氯反应，得到磺酰胺中间体 F。分别使用聚合物结合的三苯基膦或硼氢化钠来原位或逐步还原中间体 F，随后所得苯硫醇与亲电试剂反应，提供式 I 的磺酰胺，其中 R^5 是 S。

[0494] 流程 1

[0495] 发明详述

[0496] 要理解的是，前文一般性描述和下文详细描述均仅仅为示例性和阐释性的，而不限制受权利要求书保护的本发明。如本文所用，除非另外具体指明，否则单数的使用包括复数。

[0497] 对本领域技术人员将显而易见的是，一些本发明化合物可含有一个或多个不对称

中心,使得所述化合物可以对映异构体形式以及以非对映异构体形式存在。除非另外具体指明,否则本发明的范围包括所有对映异构体、非对映体和外消旋混合物。一些本发明化合物可与药学上可接受的酸或碱形成盐,并且本文所述的化合物的此类药学上可接受的盐也在本发明的范围内。

[0498] 本发明包括所有药学上可接受的同位素富集的化合物。任何本发明化合物可含有富集的或不同于天然比例的一种或多种同位素原子,如氘 ^2H (或 D) 代替氕 ^1H (或 H),或者使用富含 ^{13}C 的材料代替 ^{12}C 等。类似的取代可用于 N、O 和 S。同位素的使用可有助于本发明的分析以及治疗方面。例如,氘的使用可通过改变本发明化合物的代谢(率)来增加体内半衰期。这些化合物可根据通过使用富含同位素的试剂所述的制备方法来制备。

[0499] 对本领域技术人员显而易见的是,可以通过按常规方式分离其混合物来获得单独的同分异构形式。例如,在非对映异构体的情况下可以采用色谱分离。

[0500] 化合物名称由 ACD 版本 8 生成,以及在实施例中所使用的一些中间体和试剂名称由诸如来自 MDL ISIS Draw 2.5SP1 的 Chem Bio Draw Ultra 版本 12.0 或 Auto Nom 2000 的软件生成。一般而言,根据以下方法进行化合物的表征:

[0501] 在环境温度和指定溶剂下,将 NMR 光谱记录在 Varian 600 或 Varian 300 上;化学位移以 [ppm] 计,耦合常数以 [Hz] 计。

[0502] 所有未描述其合成的试剂、溶剂、催化剂均购自化学品供应商,诸如 Sigma Aldrich、Fluka、Bio-Blocks、Combi-blocks、TCI、VWR、Lancaster、Oakwood、Trans World Chemical、Alfa、Fisher、Maybridge、Frontier、Matrix、Ukrorgsynth、Toronto、Ryan Scientific、SiliCycle、Anaspec、Syn Chem、Chem-Impex、MIC-scientific, Ltd;然而一些已知的中间体则根据已公布的程序来制备。具有合适质量的溶剂购自商业来源,且原样使用。空气和/或水分敏感的反应在 Ar 或 N_2 气氛下进行。

[0503] 通常本发明化合物通过色谱法:CombiFlash Companion 和 RediSep Rf 硅胶 60(0.04-0.063 毫米);制备型薄层色谱法(PTLC):Analtech(硅胶 60F₂₅₄、500 或 1000 μm)来纯化。

[0504] 在实施例中使用以下缩写:

[0505]

NH_3	氨
CH_3CN	乙腈
CH_2Cl_2	二氯甲烷
DMF	<i>N,N</i> -二甲基甲酰胺
NaOH	氢氧化钠
MeOH	甲醇

[0506]

CD ₃ OD	氘化甲醇
HCl	盐酸
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
HBTU	2-(1H-苯并三唑-1-基)-1,1,3,3-四甲基脲六氟磷酸盐)
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
CuI	碘化亚铜
Cs ₂ CO ₃	碳酸铯
DMEDA	N,N'-二甲基乙二胺
MgSO ₄	硫酸镁
EtOAc	乙酸乙酯
CDCl ₃	氘化氯仿
DMSO-d ₆	氘化二甲亚砜
TFA	三氟乙酸
THF	四氢呋喃
K ₂ CO ₃	碳酸钾
mCPBA	间氯过氧苯甲酸
NaBH ₄	硼氢化钠
CaCl ₂	氯化钙

[0507] 下列实施例仅用于示例的目的,并不旨在也不应将其解释为以任何方式限制本发明。本领域技术人员应理解,可在不超出本发明的精神或范围的情况下对下列实施例进行变更和修改。

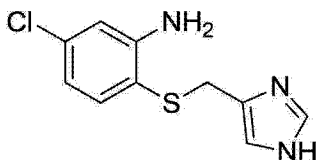
具体实施例

[0508] 一般程序 A

[0509] 中间体 1

[0510] 5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯胺

[0511]



[0512] 将 2-氨基-4-氯苯硫醇 (CAS1004-00-8) (1.1g, 7.1mmol)、4-(氯甲基)-1H-咪唑盐酸盐 (721mg, 4.71mmol) 和 K_2CO_3 (3.2g, 23.6mmol) 在 DMF (10ml) 中的混合物在室温搅拌过夜。将反应混合物倒入水 (50ml) 中并用乙酸乙酯萃取 (2×50ml)。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱 (0 → 100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到中间体 1, 为固体 (1.0g, 60%)。

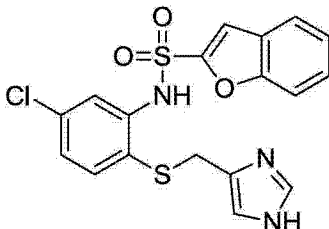
[0513] 1H NMR (300MHz, CD_3OD) δ 7.58 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.20$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=2.34$ Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.48 (dd, $J=2.34, 8.20$ Hz, 1H), 3.86 (s, 2H)。

[0514] 一般程序 B

[0515] 化合物 1

[0516] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0517]



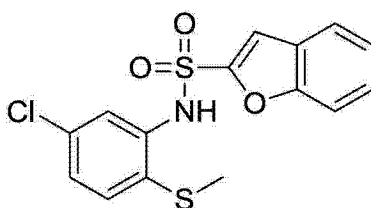
[0518] 将中间体 1 (300mg, 1.26mmol) 和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯 (273mg, 1.26mmol) 在吡啶 (4ml) 中的混合物加热至 100℃ 过夜。在减压下除去吡啶, 残余物通过硅胶柱色谱 (10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液) 纯化, 得到化合物 1 (157mg, 30%)。

[0519] 1H NMR (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.94 (s, 1H), 7.73 (d, $J=7.92$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.22$ Hz, 1H), 7.44-7.49 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28-7.37 (m, 1H), 7.11 (dd, $J=2.35, 8.22$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 3.91 (s, 2H)。

[0520] 化合物 2

[0521] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0522]



[0523] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺 (CAS16423-54-4) (200mg, 1.15mmol) 和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯 (249mg, 1.152mmol) 制备标题化合物 (243mg, 60%)。

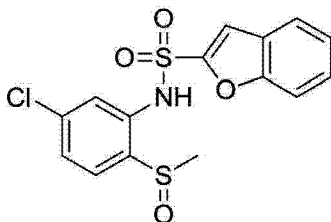
[0524] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.75(d, J=7.92Hz, 1H), 7.60(d, J=8.51Hz, 1H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.47(d, J=2.35Hz, 1H), 7.29-7.38(m, 2H), 7.22(dd, J=2.35, 8.51Hz, 1H), 2.22(s, 3H).

[0525] 一般程序 C

[0526] 化合物 3

[0527] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0528]



[0529] 在 0 °C 向化合物 2(194mg, 0.554mmol) 在 CH_2Cl_2 (6ml) 中的溶液加入 mCPBA(111mg, \sim 0.554mmol)。在 0°C 将其搅拌 30min 后, 将混合物分成两份。将一份 (2ml) 真空浓缩, 且通过硅胶柱色谱 (0 \rightarrow 100% 乙酸乙酯的己烷溶液, 然后 0 \rightarrow 10% MeOH 的 CH_2Cl_2 溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为固体 (35mg, 52%)。

[0530] 可选地, 标题化合物可通过在 0°C 至室温下用 1 当量的 NaIO_4 在 MeOH/ CH_3CN 和 H_2O 中的溶液处理化合物 2 来制备。

[0531] 在另一个替代程序中, 标题化合物可通过在室温下用 1-1.4 当量的 Oxone[®] 在 MeOH/ CH_3CN 和 H_2O 中的溶液处理化合物 2 来制备。

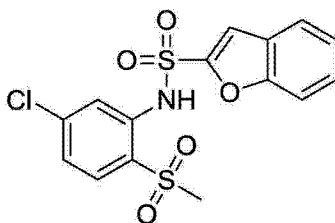
[0532] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 7.74(d, J=1.76Hz, 1H), 7.71(d, J=8.22Hz, 1H), 7.52-7.59(m, 2H), 7.49(td, J=1.17, 7.78Hz, 1H), 7.32-7.39(m, 1H), 7.25(d, J=8.22Hz, 1H), 7.15(dd, J=1.91, 8.36Hz, 1H), 2.88(s, 3H).

[0533] 一般程序 D

[0534] 化合物 4

[0535] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0536]



[0537] 向另一部分 (4ml) 的来自化合物 3 的溶液加入 mCPBA(111mg, 0.554mmol), 将反应在室温搅拌 1h。将混合物真空浓缩, 残余物通过硅胶柱色谱 (0 \rightarrow 100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为固体 (75mg, 53%)。

[0538] 可选地, 标题化合物可在室温用 2-3 当量的 mCPBA 处理化合物 2 来制备。

[0539] 在另一个替代程序中, 标题化合物可通过在室温下用 3 当量的 Oxone[®] 在 MeOH/

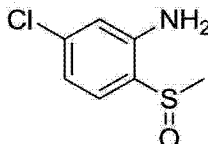
CH₃CN 和 H₂O 中的溶液处理化合物 2 来制备。

[0540] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 9.43(s, 1H), 7.88(d, J=1.76Hz, 1H), 7.81(d, J=8.51Hz, 1H), 7.72(d, J=7.92Hz, 1H), 7.61(s, 1H), 7.47-7.57(m, 2H), 7.34-7.40(m, 1H), 7.26(s, 1H), 7.23(dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 3.05(s, 3H).

[0541] 中间体 2

[0542] 5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯胺

[0543]



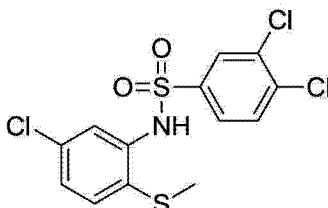
[0544] 按照一般程序 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺 (1g, 5.758mmol) 制备标题化合物 (914mg, 84%)。

[0545] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.32(d, J=8.20Hz, 1H), 6.81(d, J=2.05Hz, 1H), 6.72(dd, J=1.76, 8.20Hz, 1H), 2.86(s, 3H).

[0546] 化合物 5

[0547] 3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺

[0548]



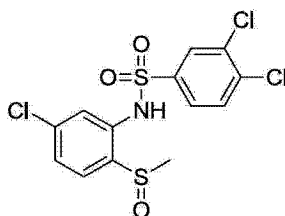
[0549] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯胺 (中间体 2) (120mg, 0.635mmol) 和 3,4-二氯苯-1-磺酰氯 (156mg, 0.635mmol) 制备标题化合物 (52mg, 21%)。

[0550] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.87(d, J=1.76Hz, 1H), 7.55-7.70(m, 2H), 7.38(s, 1H), 7.17-7.27(m, 2H), 2.22(s, 3H).

[0551] 化合物 6

[0552] 3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[0553]



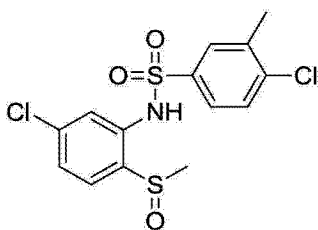
[0554] 按照一般程序 C, 由 3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺 (52mg, 0.136mmol) 制备标题化合物 (28mg, 52%)。

[0555] ¹H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 10.70(br. s., 1H), 8.06(s, 1H), 7.86(s, 2H), 7.44-7.59(m, 2H), 7.34(dd, J=1.90, 8.35Hz, 1H), 2.84(s, 3H).

[0556] 化合物 7

[0557] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺

[0558]



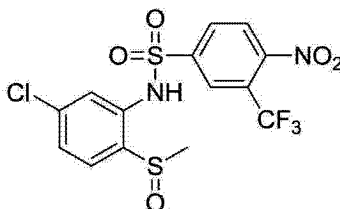
[0559] 按照一般程序 B 和 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 4-氯-3-甲基苯-1-磺酰氯制备标题化合物 (90mg)。

[0560] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 10.62(s, 1H), 7.82(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.71(dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.63(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.48(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.15(m, 2H), 2.81(s, 3H), 2.43(s, 3H).

[0561] 化合物 8

[0562] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0563]



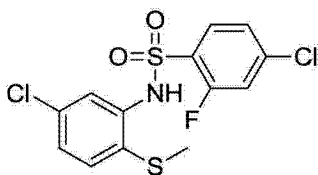
[0564] 按照一般程序 B 和 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 4-硝基-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯制备标题化合物 (43mg)。

[0565] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.25-8.35(m, 2H), 8.11(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.48(m, 2H), 6.75(dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.70(s, 3H).

[0566] 化合物 9

[0567] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[0568]



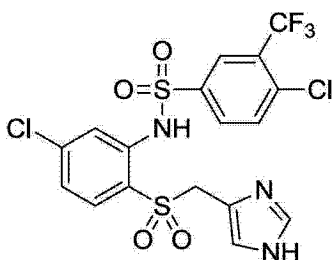
[0569] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺 (273mg, 1.57mmol) 和 4-氯-2-氟苯-1-磺酰氯 (360mg, 1.57mmol) 制备标题化合物 (380mg, 66%)。

[0570] ^1H NMR(300MHz, 丙酮- d_6) δ 8.77(br. s., 1H), 7.84(t, $J=8.06\text{Hz}$, 1H), 7.53(dd, $J=1.90, 9.82\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.48(m, 3H), 7.25(dd, $J=2.20, 8.35\text{Hz}$, 1H), 2.34(s, 3H).

[0571] 化合物 10

[0572] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0573]



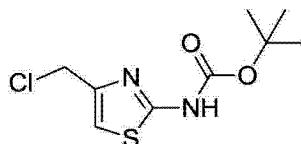
[0574] 按照一般程序 B 和 D, 由 5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基) 硫基] 苯胺 (301mg, 1.26mmol) 和 4-氯-3-(三氟甲基) 苯-1-磺酰氯 (351mg, 1.26mmol) 制备标题化合物 (95mg, 36%)。

[0575] ^1H NMR (600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.27 (s, 1H), 8.15 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.81 (br. s., 1H), 7.73 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.91 (dd, $J=1.47, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.56 (br. s., 2H).

[0576] 中间体 3

[0577] [4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基氨基甲酸叔丁酯

[0578]



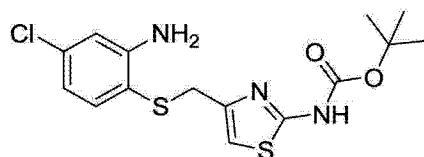
[0579] 将 4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-胺盐酸盐 (530mg, 2.86mmol)、二碳酸二叔丁酯 (750mg, 3.44mmol)、三乙胺 (0.6ml, 4.30mmol) 和 DMAP (催化量) 在 THF (10ml) 中的溶液在室温下搅拌过夜。将混合物用乙酸乙酯稀释, 用水和盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。将残余物通过柱色谱 (30% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为固体 (391mg, 45%)。

[0580] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.02 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

[0581] 中间体 4

[0582] (4-[(2-氨基-4-氯苯基) 硫基] 甲基)-1,3-噻唑-2-基) 基甲酸叔丁酯

[0583]



[0584] 按照一般程序 A, 由含 2-氨基-4-氯苯硫醇 (376mg, 2.36mmol)、[4-(氯甲基)-1,3-噻唑-2-基] 氨基甲酸叔丁酯 (391mg, 1.57mmol) 和 K_2CO_3 (1.08g, 3.45mmol) 的 DMF (10ml) 制备标题化合物 (588mg, 67%)。

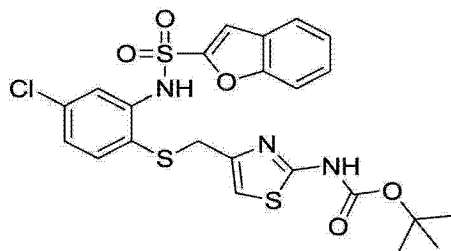
[0585] ^1H NMR (300MHz, 丙酮- d_6) δ 10.18 (br. s., 1H), 7.17 (d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.51 (dd, $J=2.05, 8.20\text{Hz}$, 1H), 5.30 (br. s., 1H), 3.88 (s, 2H), 1.53 (s, 9H).

[0586] 化合物 11

[0587] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基) 氨基]-4-氯苯基) 硫基] 甲基)-1,3-噻

唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0588]



[0589] 按照一般程序 B, 由 (4-[(2-氨基-4-氯苯基) 硫基] 甲基)-1,3-噻唑-2-基) 氨基甲酸叔丁酯 (640mg, 1.72mmol) 和 1-苯并咪唑-2-磺酰氯 (372mg, 1.72mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (380mg, 54%)。

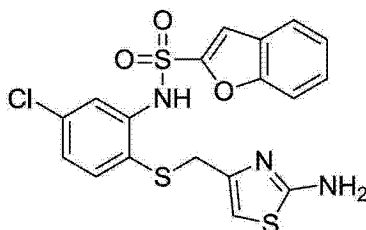
[0590] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 丙酮- d_6) δ 11.20 (br. s., 1H), 9.82 (br. s., 1H), 7.78 (d, $J=7.91\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.31-7.43 (m, 1H), 7.07-7.22 (m, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.93 (s, 2H), 1.55 (s, 9H).

[0591] 一般程序 E

[0592] 化合物 12

[0593] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 硫基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[0594]



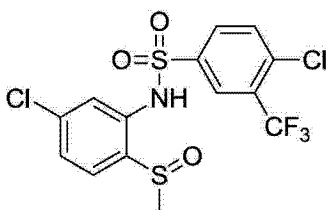
[0595] 将化合物 11 {4-[(2-[(1-苯并咪唑-2-基磺酰基) 氨基]-4-氯苯基] 硫基) 甲基)-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (62mg, 0.11mmol)、TFA (0.2ml) 在 CH_2Cl_2 (1ml) 中的溶液搅拌过夜。真空除去溶剂, 粗产物通过硅胶柱色谱 (50% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (45mg, 88%)。

[0596] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.78 (br. s., 1H), 7.77 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 0H), 7.55-7.66 (m, 3H), 7.45-7.55 (m, 2H), 7.29-7.41 (m, 1H), 7.17 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 3.90 (s, 2H).

[0597] 化合物 13

[0598] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基) 苯基]-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺

[0599]



[0600] 按照一般程序 B 和 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基) 苯胺和 4-硝基-3-(三氟甲基)

苯-1-磺酰氯制备标题化合物。

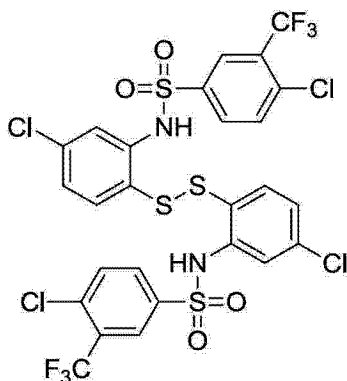
[0601] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.21Hz, 1H), 7.76 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 2.83 (s, 3H).

[0602] 一般程序 F

[0603] 中间体 5

[0604] N, N' - [二硫代双 (5-氯-2, 1-亚苯基)] 双 [4-氯-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺]

[0605]



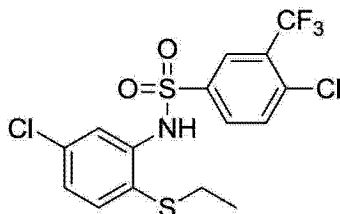
[0606] 向 2, 2' - 硫代双 (5-氯苯胺) (CAS29124-55-8) (1.59g, 5.0mmol) 在吡啶 (20ml) 中的溶液加入 4-氯-3-(三氟甲基) 苯-1-磺酰氯 (2.76g, 10.0mmol), 将反应在室温下搅拌 16h。另外的 4-氯-3-(三氟甲基) 苯-1-磺酰氯 (2.76g, 10.0mmol) 和吡啶 (20ml), 将反应搅拌 20h。将混合物真空浓缩, 加入 H_2O 。形成胶状半固体。倒出 H_2O 后, 将半固体用 H_2O 漂洗 ($\times 2$), 溶解于 EtOAc 中, 用 1M HCl 萃取 ($\times 2$), 用 H_2O 、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩, 得到褐色粘稠糖浆 (6.5g)。向该粗糖浆在甲醇 (100ml) 中的溶液加入 4M NaOH (12ml), 将混合物加热至 100°C 达 15min, 冷却至室温, 在搅拌下用 1M HCl ($\sim 50\text{ml}$) 缓慢地淬灭, 冷却至 pH4-5。真空蒸发所得悬浮液的体积, 然后用 EtOAc 萃取。将合并的有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩。将含有磺酸的粗固体在饱和 NaHCO_3 中粉碎, 过滤, 用最少量的乙醚漂洗, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (3.11g)。

[0607] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.08 (d, J=2.05Hz, 2H), 7.93 (dd, J=2.20, 8.36Hz, 2H), 7.81 (d, J=8.51Hz, 2H), 7.22 (d, J=2.05Hz, 2H), 7.18-7.20 (m, 2H), 7.10 (d, J=8.51Hz, 2H).

[0608] 化合物 14

[0609] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基) 苯基]-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺

[0610]



[0611] 向中间体 5N, N' - 二硫代双 [(5-氯-2, 1-亚苯基)] 双 [4-氯-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺] (0.32g, 0.40mmol) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (1.0ml)、聚合物结合的三苯基膦 ($\sim 3\text{mmol/g}$ 三苯基膦负载, 0.27g, 0.80mmol) 和乙基碘 ($64\mu\text{l}$, 0.80mmol)。将反应在室温搅拌 2h, 用 EtOAc 稀释, 过滤, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干

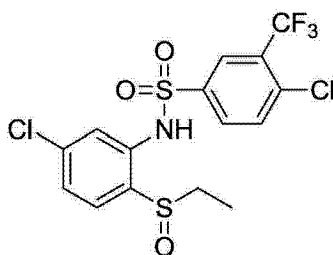
燥,浓缩。残余物通过硅胶柱色谱(0 → 25% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物,为黄色糖浆(204mg, 59%)。

[0612] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 8.12(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.88(dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.82(br. s., 1H), 7.64(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.32(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.06(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 2.60(q, $J=7.34\text{Hz}$, 2H), 1.10(t, $J=7.34\text{Hz}$, 3H).

[0613] 化合物 15

[0614] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[0615]



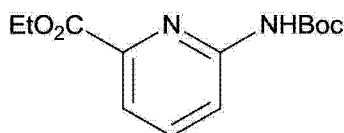
[0616] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[0617] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.00(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.27(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.01(dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.10-3.18(m, 1H), 2.89-2.97(m, 1H), 1.11(t, $J=7.34\text{Hz}$, 3H).

[0618] 中间体 6

[0619] 6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-羧酸乙酯

[0620]

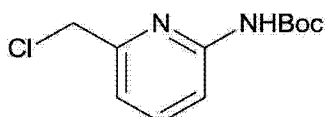


[0621] 将 6-氨基吡啶-2-羧酸乙酯(1.57g, 9.43mmol)、DMAP(1.12g, 9.18mmol) 和二碳酸二叔丁酯(2.46g, 11.3mmol) 在 THF(45ml) 的混合物于 60℃ 搅拌 16h。除去溶剂,残余物通过硅胶色谱(10 → 15% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物,为白色固体(2.50g, 100%)。

[0622] 中间体 7

[0623] [6-(氯甲基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

[0624]



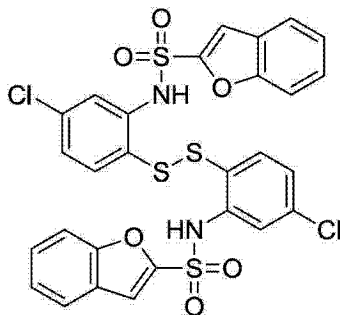
[0625] 向 6-[(叔丁氧基羰基)氨基]吡啶-2-羧酸乙酯(456mg, 1.71mmol) 在无水乙醇(20ml) 中的溶液加入粉末状 CaCl_2 (395mg, 3.42mmol)。将悬浮液搅拌,冷却至 0℃,缓慢加入 NaBH_4 (325mg, 8.55mmol)。将反应在 0℃ 搅拌 2h,用水淬灭,用 CHCl_3 萃取($\times 3$)。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥,蒸发。残余物通过硅胶柱色谱(30 → 50% 乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到无色糖浆(308mg),为含有 [6-(羟基甲基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯

作为主要组分的混合物（~ 4:1 比率）。将上述混合物在 CH_2Cl_2 (10ml) 中的溶液加入吡啶 (144 μl , 1.79mmol) 和 SOCl_2 (120 μl , 1.65mmol)。将反应在室温搅拌 4h, 用水和 Na_2CO_3 淬灭, 用 CHCl_3 萃取。将合并的有机层经 Na_2SO_4 干燥, 蒸发。残余物通过硅胶柱色谱 (10% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为无色糖浆 (208mg, 2 步收率为 50%)。

[0626] 中间体 8

[0627] N, N' - 二硫代双 [(5-氯-2, 1-亚苯基)] 双 (1-苯并呋喃-2-磺酰胺)

[0628]



[0629] 按照一般程序 F, 由 2, 2'-硫代双 (5-氯苯胺) 和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

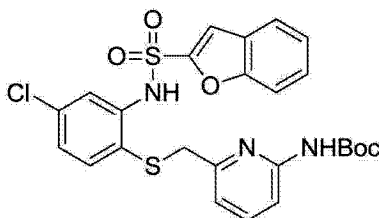
[0630] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 2H), 7.55 (dd, $J=0.59, 8.51\text{Hz}$, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.32-7.37 (m, 4H), 7.22 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 2H), 6.99-7.02 (m, 2H), 6.96-6.99 (m, 2H).

[0631] 一般程序 G

[0632] 化合物 16

[0633] {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0634]



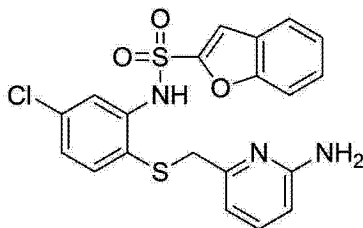
[0635] 向 N, N' - 二硫代双 [(5-氯-2, 1-亚苯基)] 双 (1-苯并呋喃-2-磺酰胺) (271mg, 0.40mmol) 在 CH_2Cl_2 (4ml) 和二噁烷 (4ml) 中的溶液加入饱和 NaHCO_3 水溶液 (4ml)、聚合物结合的三苯基膦 (~ 3mmol/g 三苯基膦负载, 0.40g, 1.20mmol)、[6-(氯甲基)吡啶-2-基]氨基甲酸叔丁酯 (195mg, 0.80mmol) 和四丁基碘化铵 (30mg, 0.08mmol)。将反应在室温搅拌 4h, 用 EtOAc 稀释, 过滤, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 浓缩。残余物通过硅胶柱色谱 (10 → 15% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为黄色固体 (260mg, 59%)。

[0636] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.65 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 3.88 (s, 2H), 1.54 (s, 9H).

[0637] 化合物 17

[0638] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0639]



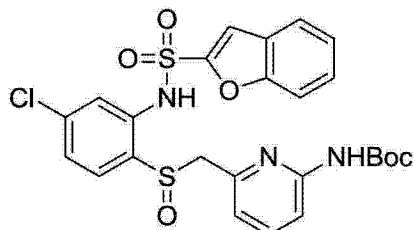
[0640] 按照一般程序E,由{6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物(33mg,78%)。

[0641] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.63(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.58(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.44(m, 1H), 7.35-7.40(m, 2H), 7.31-7.35(m, 2H), 7.26(ddd, $J=0.88, 7.04, 7.92\text{Hz}$, 1H), 6.95(dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.55(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.31(d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H), 3.78(s, 2H).

[0642] 化合物 18

[0643] {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0644]



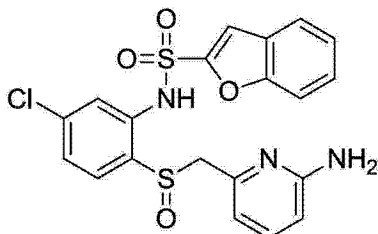
[0645] 按照一般程序C,由{6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物(98mg,91%)。

[0646] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.67(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.64(d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H), 7.47(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.46(m, 1H), 7.36-7.39(m, 1H), 7.29-7.33(m, 1H), 7.22-7.26(m, 2H), 7.09(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.77(dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 6.68(d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.59(d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H), 4.16(d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H), 1.52(s, 9H).

[0647] 化合物 19

[0648] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0649]



[0650] 按照一般程序E,由{6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物(71mg,91%)。

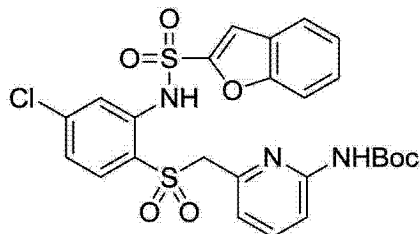
[0651] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.65(d, $J=7.91\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.62(m, 1H), 7.50(d, $J=1.4$

7Hz, 1H), 7.39-7.46 (m, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.20-7.29 (m, 2H), 6.89 (dd, J=1.47, 8.50Hz, 1H), 6.79 (d, J=8.79Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.03Hz, 1H), 4.60 (d, J=13.48Hz, 1H), 4.25 (d, J=13.19Hz, 1H).

[0652] 化合物 20

[0653] {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0654]



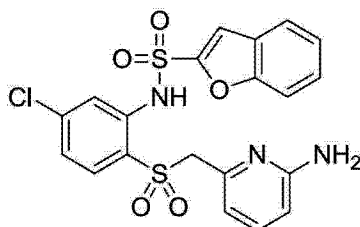
[0655] 按照一般程序 E, 由 {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (60mg, 56%)。

[0656] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.79 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.65 (d, J=7.62Hz, 1H), 7.55 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.18-7.40 (m, 5H), 6.72 (dd, J=1.76, 8.50Hz, 1H), 6.60 (d, J=7.33Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 1.51 (s, 9H).

[0657] 化合物 21

[0658] N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0659]



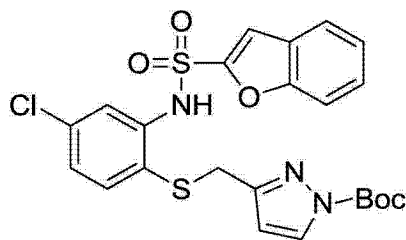
[0660] 按照一般程序 E, 由 {6-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (47mg, 94%)。

[0661] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.66 (d, J=7.62Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.79Hz, 1H), 7.20-7.44 (m, 4H), 7.14 (t, J=7.77Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.76, 8.50Hz, 1H), 6.48 (d, J=8.20Hz, 1H), 6.28 (d, J=7.33Hz, 1H), 4.91 (s, 2H).

[0662] 化合物 22

[0663] 3-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]-1H-吡啶-1-羧酸叔丁酯

[0664]



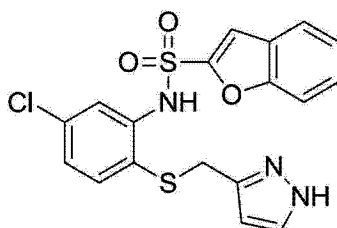
[0665] 按照一般程序G,由N,N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)和3-(溴甲基)-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物(206mg,36%)。

[0666] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 8.30(br. s., 1H), 7.93(d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H), 7.62-7.67(m, 2H), 7.47-7.52(m, 1H), 7.42-7.45(m, 1H), 7.41(s, 1H), 7.34(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.32(m, 1H), 7.00(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 6.03(d, $J=2.64\text{Hz}$, 1H), 3.88(s, 2H), 1.64(s, 9H).

[0667] 化合物 23

[0668] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0669]



[0670] 按照一般程序E,由3-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯制备标题化合物(15mg,66%)。

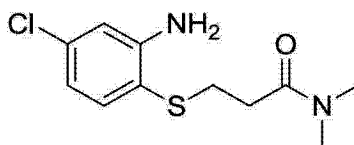
[0671] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.70(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.45-7.50(m, 2H), 7.37-7.44(m, 2H), 7.34(t, $J=7.19\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.31(m, 1H), 7.11(dd, $J=1.76, 8.22\text{Hz}$, 1H), 5.88(br. s., 1H), 3.89(s, 2H).

[0672] 一般程序H

[0673] 中间体 9

[0674] 3-[(2-氨基-4-氯苯基)硫基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0675]



[0676] 将2-氨基-4-氯苯硫醇(327mg, 2.05mmol)、N,N-二甲基丙烯酰胺(203mg, 2.05mmol)和HOAc(0.5ml)在 CH_2Cl_2 (5ml)中的混合物在室温搅拌3天。将反应用 NaHCO_3 (水溶液)淬灭,然后用 CH_2Cl_2 萃取($2 \times 10\text{ml}$)。将有机层用水和盐水洗涤,在真空浓缩。粗产物通过硅胶色谱(50%乙酸乙酯的己烷溶液)纯化,得到标题化合物(284mg,54%)。

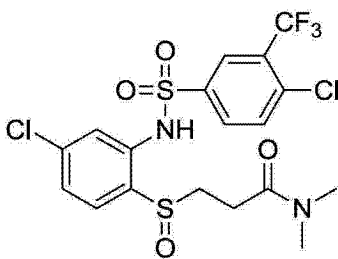
[0677] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 7.26(d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 6.76(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.56(dd, $J=2.34, 8.20\text{Hz}$, 1H), 2.85-3.02(m, 8H), 2.57(t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H).

[0678] 化合物 24

[0679] 3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰

基}-N,N-二甲基丙酰胺

[0680]



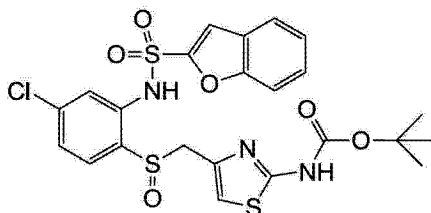
[0681] 按照一般程序 B 和 C, 由 3-[(2-氨基-4-氯苯基) 硫基]-N,N-二甲基丙酰胺 (284mg, 1.11mmol) 制备标题化合物 (280mg)。

[0682] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.16(d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.00(dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.32(s, 1H), 7.21(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 3.26(br. s., 1H), 3.18(br. s., 1H), 3.02(s, 3H), 2.95(s, 3H), 2.83-2.91(m, 1H), 2.62-2.76(m, 1H)。

[0683] 化合物 25

[0684] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基) 氨基]-4-氯苯基] 亚磺酰基) 甲基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯

[0685]



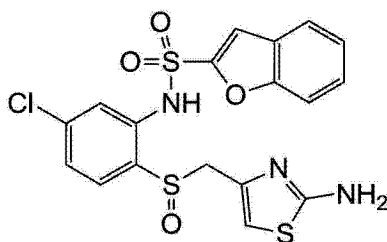
[0686] 按照一般程序 C, 将 (4-((2-(苯并呋喃-2-磺酰胺基)-4-氯苯基) 硫基) 甲基) 噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (138mg, 0.25mmol) 氧化, 得到标题化合物 (97mg, 68%)。

[0687] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 10.43(br. s., 1H), 7.75-7.84(m, 2H), 7.66(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J=0.88, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.50(ddd, $J=1.32, 7.26, 8.44\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.41(m, 1H), 7.11-7.24(m, 2H), 6.74(s, 1H), 4.47(d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 4.37(d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 1.50(s, 9H)。

[0688] 化合物 26

[0689] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基) 甲基] 亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0690]



[0691] 按照一般程序 E, 对 {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基) 氨基]-4-氯苯基] 亚磺酰基) 甲基]-1,3-噻唑-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (87mg, 0.153mmol) 进行脱-Boc, 得到

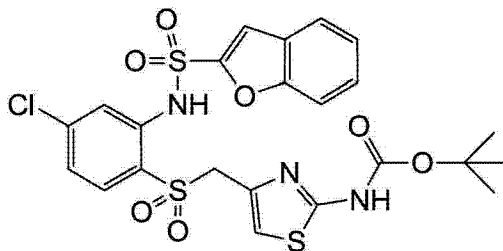
标题化合物 (58mg, 82%)。

[0692] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 10.43 (br. s., 1H), 7.75–7.84 (m, 2H), 7.66 (d, $J=2.05$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=0.88, 8.51$ Hz, 1H), 7.50 (ddd, $J=1.32, 7.26, 8.44$ Hz, 1H), 7.32–7.41 (m, 1H), 7.11–7.24 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.47 (d, $J=12.91$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J=12.91$ Hz, 1H), 1.50 (s, 9H).

[0693] 化合物 27

[0694] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0695]



[0696] 按照一般程序D, 由 (4-(((2-(苯并呋喃-2-磺酰胺基)-4-氯苯基)硫基)甲基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (117mg, 0.212mmol) 制备标题化合物 (112mg, 90%)。

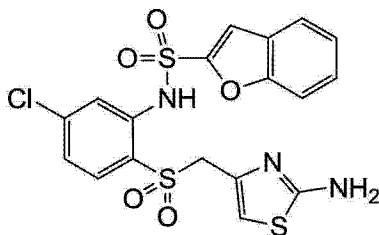
[0697] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.80 (d, $J=7.92$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J=1.76$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J=7.92$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J=7.48$ Hz, 1H), 6.99 (s., 1H), 4.70 (s., 2H), 1.53 (s, 9H)

[0698] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.80 (d, $J=7.92$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=8.51$ Hz, 1H), 7.60 (br. s., 1H), 7.50 (t, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.33–7.41 (m, 1H), 6.99 (br. s., 1H), 4.70 (br. s., 2H), 1.53 (s, 9H).

[0699] 化合物 28

[0700] N-(2-[(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0701]



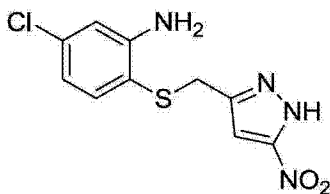
[0702] 按照一般程序E, 由 {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)亚磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯 (77mg, 0.153mmol) 制备标题化合物 (54mg, 86%)。

[0703] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.74–7.85 (m, 2H), 7.68 (d, $J=2.35$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J=0.88, 8.51$ Hz, 1H), 7.53 (ddd, $J=1.32, 7.19, 8.51$ Hz, 1H), 7.39 (ddd, $J=0.88, 7.26, 8.00$ Hz, 1H), 7.16–7.24 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.32–4.46 (m, 2H), 1.47–1.55 (m, 9H).

[0704] 中间体 10

[0705] 5-氯-2-(((5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫基)苯胺

[0706]



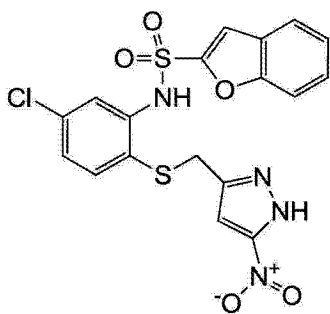
[0707] 将(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲醇(524mg, 3.66mmol)首先用SOCl₂(3ml)在CH₂Cl₂(5ml)中于35℃处理2小时。除去溶剂,得到粗的3-(氯甲基)-5-硝基-1H-吡唑。然后按照一般程序A,由2-氨基-4-氯苯硫醇(161mg, 1.01mmol)、粗的3-(氯甲基)-5-硝基-1H-吡唑、K₂CO₃(468mg, 3.39mmol)在DMF(3ml)中制备标题化合物(515mg, 49%)。

[0708] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.05(d, J=8.22Hz, 1H), 6.77(d, J=2.35Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 6.49(dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 3.95(s, 2H)。

[0709] 化合物 29

[0710] N-(5-氯-2-[[5-硝基-1H-吡唑-3-基]甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0711]



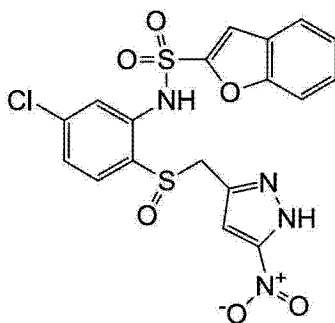
[0712] 按照一般程序B,由5-氯-2-(((5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基)硫基)苯胺(503mg, 1.77mmol)和苯并呋喃-2-磺酰氯(384mg, 1.77mmol)在吡啶(5ml)中制备标题化合物(580mg, 71%)。

[0713] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.70-7.73(m, 1H), 7.53-7.56(m, 1H), 7.49(d, J=1.47Hz, 1H), 7.47-7.49(m, 1H), 7.47(d, J=1.17Hz, 1H), 7.45(d, J=2.35Hz, 1H), 7.44(d, J=0.88Hz, 1H), 7.35(ddd, J=0.88, 7.26, 8.00Hz, 1H), 7.15(dd, J=2.35, 8.22Hz, 1H), 6.42(s, 1H), 3.97(s, 2H)。

[0714] 化合物 30

[0715] N-(5-氯-2-[[5-硝基-1H-吡唑-3-基]甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0716]



[0717] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-[[5-硝基-1H-吡唑-3-基]甲基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺 (245mg, 0.528mmol) 制备标题化合物 (155mg, 61%)。

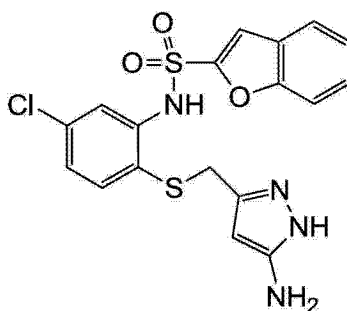
[0718] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.67 (dt, $J=0.77, 7.56\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.45 (m, 2H), 7.35 (t, $J=1.32, 7.85\text{Hz}$, 1H), 7.24-7.29 (m, 2H), 7.09 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.85 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.61 (d, $J=14.09\text{Hz}$, 1H), 4.48 (d, $J=14.09\text{Hz}$, 1H)。

[0719] 一般程序 I

[0720] 化合物 31

[0721] N-(2-[[5-氨基-1H-吡唑-3-基]甲基]磺基}-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[0722]



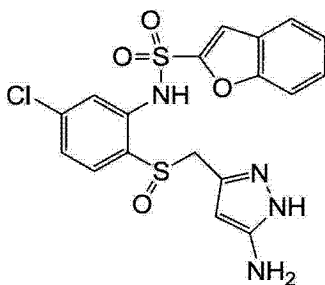
[0723] 在 H_2 气球下将 N-(5-氯-2-[[5-硝基-1H-吡唑-3-基]甲基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺 (77mg, 0.166mmol) 在存在 Pd/C (10%wt, 18mg) 下在 MeOH (3ml) 中还原成标题化合物。

[0724] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.48 (ddd, $J=1.17, 7.12, 8.44\text{Hz}$, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (t, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 3.74 (s, 2H)。

[0725] 化合物 32

[0726] N-(2-[[5-氨基-1H-吡唑-3-基]亚磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[0727]



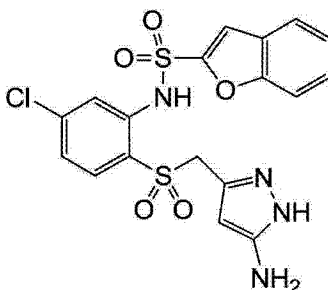
[0728] 按照一般程序 I, 由 N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺 (46mg, 0.096mmol) 还原标题化合物 (39mg, 91%)。

[0729] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.91-7.99 (m, 1H), 7.67-7.72 (m, 1H), 7.56-7.62 (m, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.41-7.48 (m, 2H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.13 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 4.55 (d, $J=13.79\text{Hz}$, 1H), 4.05 (d, $J=13.79\text{Hz}$, 1H)

[0730] 化合物 33

[0731] N-(2-[(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[0732]



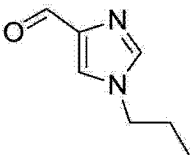
[0733] 按照一般程序 D 和 H, 由 N-(5-氯-2-[(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物 (27mg)。

[0734] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.69-7.74 (m, 2H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.51 (dd, $J=0.59, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.44 (ddd, $J=1.17, 7.12, 8.44\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.35 (m, 1H), 7.09 (dd, $J=1.91, 8.66\text{Hz}$, 1H), 4.59 (s, 2H).

[0735] 中间体 11

[0736] 1-丙基-1H-咪唑-4-甲醛

[0737]



[0738] 在冰冷却下向 NaH (95%, 231mg, 9.18mmol) 在 THF (20ml) 中的悬浮液加入 4-咪唑甲醛 (588mg, 6.12mmol)。在氮气气氛下将混合物回流 2 小时。将混合物冷却至室温, 将 1-碘丙烷 (5ml) 加至混合物中, 然后再回流 2 小时。将混合物冷却至室温, 用水淬灭。将溶液用 EtOAc 萃取 (2x50ml), 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱 (0-10% MeOH 在 CH_2Cl_2 中的溶液) 纯化, 得到标题化合物 (487mg, 58%)。

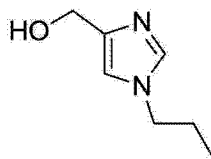
[0739] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 9.73 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 4.07 (t, $J=7.04\text{Hz}$

, 2H), 1.73-1.92 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.34Hz, 3H).

[0740] 中间体 12

[0741] (1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲醇

[0742]



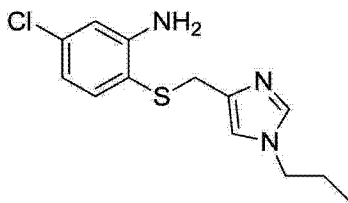
[0743] 在 0°C、向 LAH(2.0M 的 THF 溶液, 1.9ml, 3.882mmol) 在 THF(10ml) 中的溶液滴加 1-丙基-1H-咪唑-4-甲醛(487mg, 3.529mmol) 在 THF(4ml) 中的溶液。在 0°C 搅拌 5min 后, 在 0°C 下将水(0.2ml)、15%NaOH(0.2ml) 滴加至反应混合物。将反应混合物在室温再搅拌 2 小时。将 MgSO₄ 加至混合物中, 滤掉固体, 将滤液真空浓缩, 得到黄色油状物, 其不经进一步纯化即可使用。

[0744] ¹H NMR(600MHz, CD₃Cl₃) δ 7.42(s, 1H), 6.86(s, 1H), 4.59(s, 2H), 3.87(t, J=7.04Hz, 2H), 1.73-1.82(m, 2H), 0.93(t, J=7.34Hz, 3H).

[0745] 中间体 13

[0746] 5-氯-2-(((1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基)硫基)苯胺

[0747]



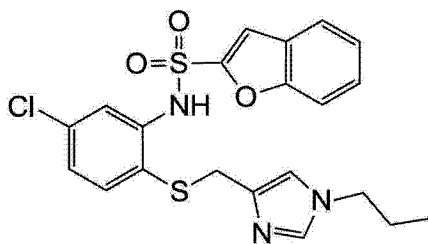
[0748] 将 (1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲醇(535mg, 3.11mmol) 首先用 SOCl₂(3ml) 在 CH₂Cl₂(5ml) 中于 35°C 处理 2 小时。除去溶剂, 得到粗的 4-(氯甲基)-1-丙基-1H-咪唑。然后按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇(744mg, 4.66mmol)、粗的 4-(氯甲基)-1-丙基-1H-咪唑、K₂CO₃(2.1g, 15.54mmol) 在 DMF(10ml) 中制备标题化合物(587mg, 67%)。

[0749] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 7.38(s, 1H), 7.17(d, J=8.22Hz, 1H), 6.67(d, J=2.05Hz, 1H), 6.57(dd, J=2.20, 8.07Hz, 1H), 6.51(s, 1H), 3.85(s, 2H), 3.79(t, J=7.04Hz, 2H), 1.67-1.76(m, 2H), 0.88(t, J=7.34Hz, 3H).

[0750] 化合物 34

[0751] N-(5-氯-2-(((1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基)硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0752]



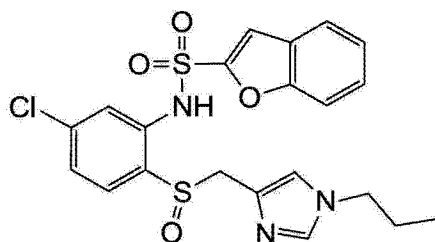
[0753] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(((1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基)硫基)苯胺 (587mg, 2.082mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (451mg, 2.082mmol) 在吡啶 (10ml) 中制备标题化合物 (463mg, 48%)。

[0754] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.71 (dt, $J=1.03, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.44-7.51 (m, 2H), 7.42 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.34 (td, $J=1.03, 7.56\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 6.44-6.51 (m, 1H), 3.75-3.81 (m, 4H), 1.63 (dquin, $J=7.19, 7.34\text{Hz}$, 2H), 0.74-0.82 (m, 3H)。

[0755] 化合物 35

[0756] N-(5-氯-2-[[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 亚磺酰基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0757]



[0758] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-[[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 硫基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (148mg, 75%)。

[0759] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.46 (s, 1H), 7.70 (dd, $J=1.47, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=0.88, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.30 (ddd, $J=1.03, 7.19, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.57 (d, $J=14.38\text{Hz}$, 1H), 4.43 (d, $J=14.09\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.99 (m, 2H), 1.57-1.71 (m, 2H), 0.81 (t, $J=7.34\text{Hz}$, 3H)。

[0760] 化合物 36

[0761] N-(5-氯-2-[[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 磺酰基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0762] 喃-2-磺酰胺

[0763]

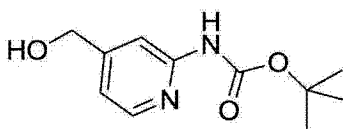


[0764] 按照一般程序 D, 由 N-(5-氯-2-[[(1-丙基-1H-咪唑-4-基) 甲基] 硫基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (115mg, 60%)。

[0765] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.82 (s, 1H), 7.71 (dd, $J=1.32, 7.77\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.50 (m, 2H), 7.41 (td, $J=1.32, 7.69\text{Hz}$, 1H), 7.25-7.35 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=2.05, 8.79\text{Hz}$, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.74 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 1.54 (quind, $J=6.89, 7.07\text{Hz}$, 2H), 0.69 (t, $J=7.47\text{Hz}$, 3H)。

[0766] 中间体 14

[0767] 将 (4-(羟基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯
[0768]

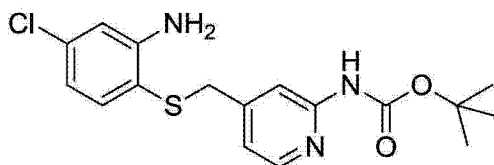


[0769] 将 (2-氨基吡啶-4-基)甲醇 (547mg, 4.408mmol)、二碳酸二叔丁酯 (1.25g, 5.730mmol) 在 t-BuOH(20ml) 中的溶液在室温下搅拌过夜。除去溶剂,加入乙酸乙酯,滤掉固体,将滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱 (10%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液) 纯化,得到标题化合物,为白色固体 (703mg, 71%)。

[0770] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 8.18(d, J=5.28Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 6.92-7.10(m, 1H), 4.75(s, 2H), 1.32-1.66(m, 9H)。

[0771] 中间体 15

[0772] (4-(((2-氨基-4-氯苯基)硫基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯
[0773]



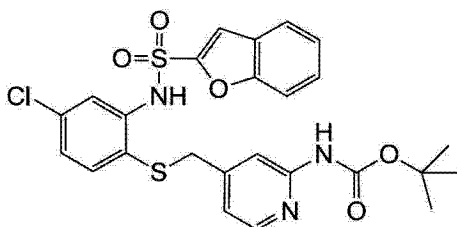
[0774] 将 (4-(羟基甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (600mg, 2.679mmol) 首先用 SOCl₂(3ml) 在 CH₂Cl₂(5ml) 中于室温处理 2 小时。除去溶剂,得到粗的 (4-(氯甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯。然后按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (641mg, 4.019mmol)、K₂CO₃(1.8g, 13.39mmol) 在 DMF(20ml) 中制备标题化合物 (667mg, 68%)。

[0775] ¹H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 9.83(br. s., 1H), 8.20(d, J=4.70Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 6.92-7.18(m, 1H), 6.60-6.75(m, 2H), 6.55(dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 4.42(br. s., 2H), 3.78(s, 2H), 1.54(s, 9H)。

[0776] 化合物 37

[0777] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯

[0778]



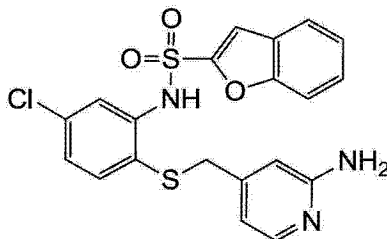
[0779] 按照一般程序 B, 由 (4-(((2-氨基-4-氯苯基)硫基)甲基)吡啶-2-基)氨基甲酸叔丁酯 (667mg, 1.827mmol) 和 苯并呋喃-2-磺酰氯 (396mg, 1.827mmol) 在吡啶 (10ml) 中制备标题化合物 (555mg, 56%)。

[0780] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.99(d, J=4.99Hz, 1H), 7.64-7.73(m, 2H), 7.59(d, J=1.1

7Hz, 1H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.42-7.50 (m, 2H), 7.30-7.39 (m, 1H), 7.15 (dd, J=1.03, 8.36Hz, 1H), 6.96-7.05 (m, 1H), 6.56 (d, J=5.28Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 1.48-1.61 (m, 9H).

[0781] 化合物 38

[0782] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺
[0783]

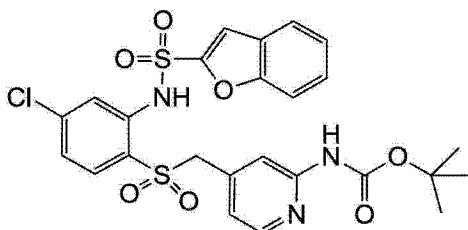


[0784] 按照一般程序 E, 由 {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯 (96mg, 0.176mmol) 制备标题化合物 (76mg, 100%)。

[0785] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.72-7.76 (m, 2H), 7.65 (d, J=6.46Hz, 2H), 7.58 (dd, J=0.73, 8.36Hz, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.42 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.37 (td, J=1.03, 7.56Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.35, 8.51Hz, 1H), 6.64 (dd, J=1.61, 6.60Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 3.90 (s, 2H).

[0786] 化合物 39

[0787] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯
[0788]

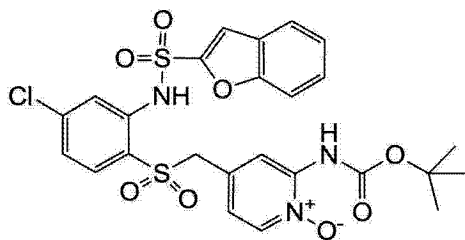


[0789] 按照一般程序 D, 由 {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (49mg)。

[0790] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.93 (d, J=6.75Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.73 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.63Hz, 1H), 7.41 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (d, J=3.81Hz, 1H), 7.23 (dt, J=3.96, 7.92Hz, 2H), 6.85 (dd, J=2.20, 6.60Hz, 1H), 6.68 (d, J=7.92Hz, 1H), 4.56 (br. s., 2H), 1.47 (s, 9H).

[0791] 化合物 40

[0792] {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]-1-氧代吡啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯
[0793]



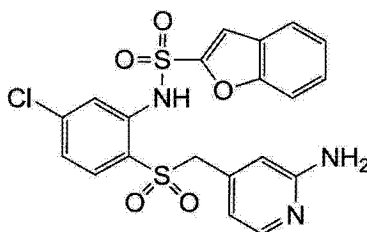
[0794] 按照一般程序D,由{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物(82mg)。

[0795] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.22(d, $J=6.46\text{Hz}$, 1H), 7.96(s, 1H), 7.76(d, $J=16.73\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.68(m, 1H), 7.43(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31(br. s., 1H), 7.21-7.27(m, 1H), 7.09(d, $J=6.46\text{Hz}$, 1H), 6.85(d, $J=6.75\text{Hz}$, 1H), 6.72(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.60(br. s., 2H), 1.55(s, 9H)。

[0796] 化合物 41

[0797] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0798]



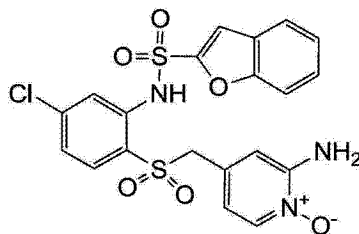
[0799] 按照一般程序E,由{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物(32mg, 100%)。

[0800] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.74-7.85(m, 3H), 7.61-7.70(m, 2H), 7.52-7.58(m, 1H), 7.45(td, $J=1.17, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38(m, 1H), 7.09(dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 6.88(s, 1H), 6.57-6.66(m, 1H), 4.89(s, 2H)。

[0801] 化合物 42

[0802] N-(2-[(2-氨基-1-氧代吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0803]



[0804] 按照一般程序E,由{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]-1-氧代吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯(77mg, 0.130mmol)制备标题化合物(43mg, 67%)。

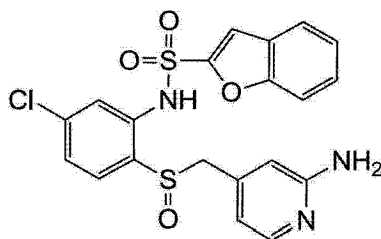
[0805] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.07(d, $J=4.70\text{Hz}$, 3H), 7.76-7.81(m, 2H), 7.74(s, 1H)

), 7.64(d, J=8.51Hz, 1H), 7.58(d, J=8.51Hz, 1H), 7.46-7.49(m, 1H), 7.32-7.37(m, 1H), 7.15(dd, J=1.32, 8.36Hz, 1H), 6.94(br. s., 1H), 6.52(d, J=4.99Hz, 1H), 4.76(s, 2H).

[0806] 化合物 43

[0807] N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0808]



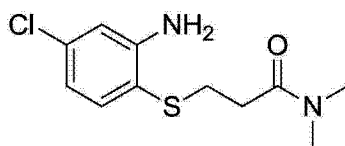
[0809] 按照一般程序 C 和一般程序 E, 由 {4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]吡啶-2-基} 氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (103mg)。

[0810] ¹H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 8.29(br. s., 1H), 7.74(dd, J=7.04, 18.19Hz, 2H), 7.40-7.61(m, 4H), 7.25-7.37(m, 2H), 7.05(d, J=7.04Hz, 1H), 6.84(s, 1H), 6.49(d, J=6.16Hz, 1H), 4.50(d, J=12.62Hz, 2H), 4.40(d, J=12.62Hz, 1H).

[0811] 中间体 16

[0812] 3-((2-氨基-4-氯苯基)硫基)-N,N-二甲基丙酰胺

[0813]



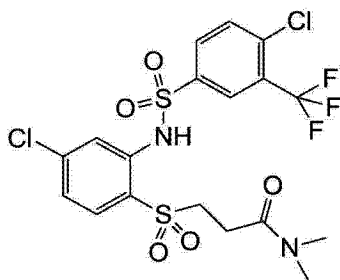
[0814] 将 2-氨基-4-氯苯硫醇 (824mg, 5.126mmol)、N,N-二甲基丙烯酰胺 (512mg, 5.162mmol) 和 HOAc(1ml) 在 CH₂Cl₂(10ml) 中的溶液在室温搅拌 4 天。除去溶剂, 将残余物负载到硅胶柱上并纯化, 得到白色固体 (1.08g, 83%)。

[0815] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.26(d, J=8.22Hz, 1H), 6.76(d, J=2.05Hz, 1H), 6.56(dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 2.93-2.97(m, 5H), 2.90(s, 3H), 2.58(t, J=7.04Hz, 2H).

[0816] 化合物 44

[0817] 3-([4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基)磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺

[0818]



[0819] 按照一般程序 B 和 D, 由 3-((2-氨基-4-氯苯基)硫基)-N,N-二甲基丙酰胺

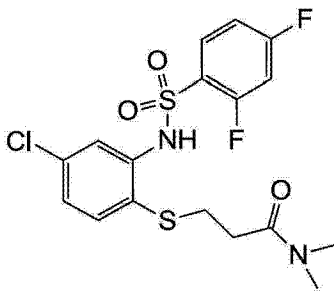
(104mg, 0.405mmol) 和 4-氯-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯 (113mg, 0.405mmol) 制备标题化合物 (73mg)。

[0820] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.31 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 8.12 (dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J=8.51, 18.49\text{Hz}$, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 3.73 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.78 (t, $J=6.75\text{Hz}$, 2H).

[0821] 化合物 45

[0822] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)硫基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0823]



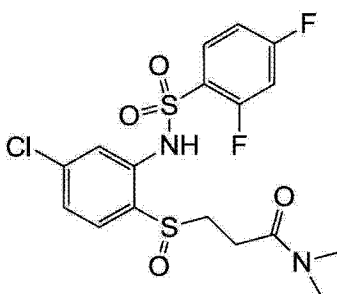
[0824] 按照一般程序 B, 由 3-((2-氨基-4-氯苯基)硫基)-N,N-二甲基丙酰胺 (300mg, 1.167mmol) 和 2,4-二氟苯-1-磺酰氯 (248mg, 1.167mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (364mg, 72%)。

[0825] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.86 (td, $J=6.02, 8.44\text{Hz}$, 1H), 7.38-7.45 (m, 2H), 7.13-7.21 (m, 2H), 7.09 (tdd, $J=0.88, 2.49, 8.44\text{Hz}$, 1H), 2.95-3.01 (m, 5H), 2.93 (s, 3H), 2.56 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 2H).

[0826] 化合物 46

[0827] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0828]



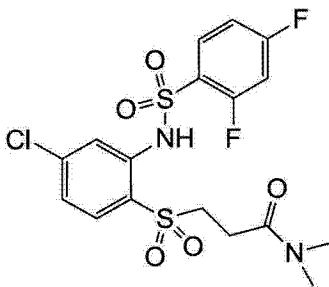
[0829] 按照一般程序 C, 由 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)硫基]-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物 (130mg, 88%)。

[0830] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.90 (td, $J=5.87, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.31 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.27 (m, 1H), 7.11-7.17 (m, 1H), 3.24-3.29 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.85-2.92 (m, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 2.72-2.80 (m, $J=6.46, 6.46, 17.02\text{Hz}$, 1H).

[0831] 化合物 47

[0832] 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0833]



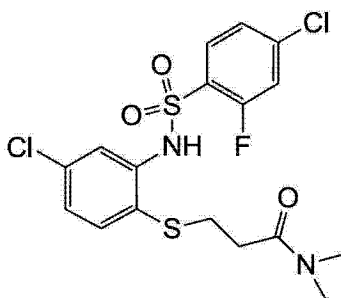
[0834] 按照一般程序 D, 由 3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺基]-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物 (70mg, 71%)。

[0835] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.01-8.12 (m, 1H), 7.76 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 2H), 7.49-7.60 (m, 2H), 6.95-7.24 (m, 3H), 3.72 (br. s., 2H), 3.01 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.78 (t, $J=7.04\text{Hz}$, 2H).

[0836] 化合物 48

[0837] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0838]



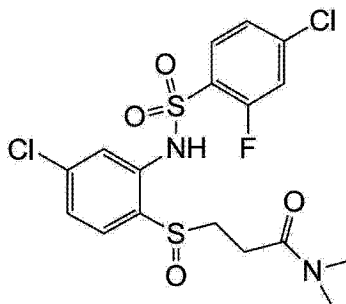
[0839] 按照一般程序 B, 由 3-((2-氨基-4-氯苯基)硫基)-N,N-二甲基丙酰胺 (364mg, 1.42mmol) 和 4-氯-2-氟苯-1-磺酰氯 (325mg, 1.42mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (476mg, 75%)。

[0840] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 9.57 (br. s., 1H), 7.86 (t, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.45 (dd, $J=1.91, 9.83\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.94-3.01 (m, 5H), 2.91 (s, 3H), 2.54 (t, $J=6.46\text{Hz}$, 3H).

[0841] 化合物 49

[0842] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0843]



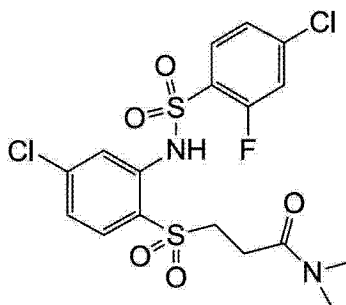
[0844] 按照一般程序 C, 由 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)磺基]-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物 (90mg, 55%)。

[0845] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.78-7.90 (m, 1H), 7.48 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.26 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.03 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 3.43 (ddd, $J=6.31, 9.02, 13.43\text{Hz}$, 1H), 3.16 (ddd, $J=5.58, 9.10, 13.50\text{Hz}$, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, $J=6.46, 9.17, 16.07\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.64 (m, 1H)。

[0846] 化合物 50

[0847] 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)磺基]-N,N-二甲基丙酰胺

[0848]



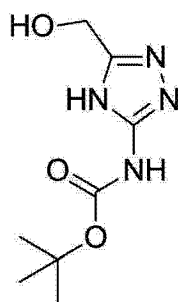
[0849] 按照一般程序 D, 由 3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基]苯基)磺基]-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物 (81mg, 48%)。

[0850] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.89-7.98 (m, 1H), 7.69 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.76 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 3.86 (t, $J=7.19\text{Hz}$, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.70 (t, $J=7.34\text{Hz}$, 2H)。

[0851] 中间体 17

[0852] (5-(羟基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0853]



[0854] 将 (5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基) 甲醇 (467mg, 4.093mmol)、二碳酸二叔丁酯

(1.16g, 5.32mmol) 在 t-BuOH(20ml) 中在室温下搅拌过夜。除去溶剂,加入乙酸乙酯,滤掉固体,将滤液真空浓缩。残余物通过柱色谱(10%MeOH 的 CH₂Cl₂ 溶液)纯化,得到标题化合物,为黄色固体(190mg, 22%)。

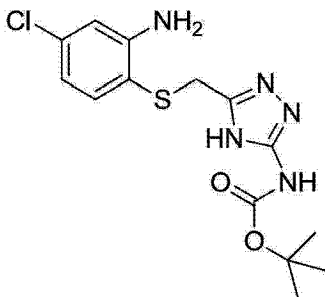
[0855] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 4.44(s, 2H), 1.63(s, 9H).

[0856] 一般程序 J

[0857] 中间体 18

[0858] (5-(((2-氨基-4-氯苯基)硫基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0859]



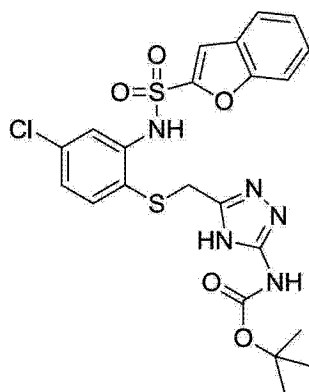
[0860] 将(5-(羟基甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(190mg, 0.888mmol)、2-氨基-4-氯苯硫酚(213mg, 1.332mmol)、PPh₃(466mg, 1.776mmol)和偶氮二羧酸二叔丁酯(409mg, 1.776mmol)在CH₂Cl₂(10ml)中的溶液在室温下搅拌2天。然后除去溶剂,将粗残余物负载在硅胶柱上,得到标题化合物。

[0861] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.18(s, 1H), 6.73(d, J=2.35Hz, 1H), 6.49(dd, J=2.35, 8.22Hz, 2H), 3.68(s, 2H), 1.60(s, 9H).

[0862] 中间体 19

[0863] (5-(((2-(苯并呋喃-2-磺酰胺基)-4-氯苯基)硫基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯

[0864]



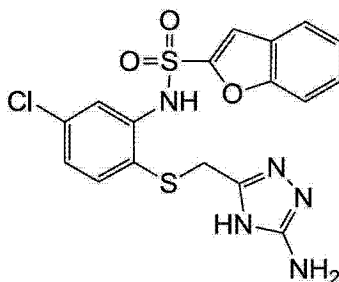
[0865] 按照一般程序 B, 由(5-(((2-氨基-4-氯苯基)硫基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯(330mg, 0.925mmol)和苯并呋喃-2-磺酰氯(200mg, 0.925mmol)在吡啶(2ml)中制备标题化合物。

[0866] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.69(dd, J=0.88, 7.92Hz, 1H), 7.45-7.57(m, 4H), 7.40(s, 1H), 7.29-7.35(m, 1H), 7.16(dd, J=2.35, 8.22Hz, 1H), 3.70(s, 2H), 1.61(s, 9H).

[0867] 化合物 51

[0868] N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0869]



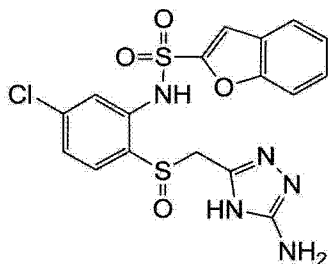
[0870] 按照一般程序 E, 由 (5-(((2-(苯并呋喃-2-磺酰胺基)-4-氯苯基)硫基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (13mg)。

[0871] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.71 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.51 (m, 5H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.16 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H), 3.82 (s, 2H)。

[0872] 化合物 52

[0873] N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0874]



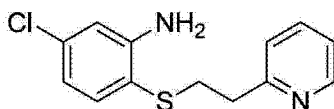
[0875] 按照一般程序 C 和 E, 由 (5-(((2-(苯并呋喃-2-磺酰胺基)-4-氯苯基)硫基)甲基)-4H-1,2,4-三唑-3-基)氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物 (15mg)。

[0876] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.75 (dd, $J=1.17, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.51-7.55 (m, 1H), 7.50 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 4.45 (d, $J=14.09\text{Hz}$, 1H), 4.24 (d, $J=14.09\text{Hz}$, 1H)。

[0877] 中间体 20

[0878] 5-氯-2-((2-(吡啶-2-基)乙基)硫基)苯胺

[0879]



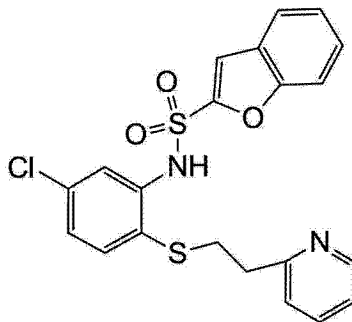
[0880] 将 2-(吡啶-2-基)乙醇 (1g, 8.12mmol) 首先用 SOCl_2 (3ml) 在 CH_2Cl_2 (10ml) 中于室温处理 3 小时。除去溶剂, 得到粗的 2-(2-氯乙基)吡啶。然后按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (1.6g, 9.74mmol)、 K_2CO_3 (3.36g, 24.36mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (1.69g, 79%)。

[0881] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.39-8.42(m, 1H), 7.73(td, $J=1.76, 7.63\text{Hz}$, 1H), 7.28(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.23(d, $J=8.22\text{Hz}$, 2H), 6.75(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.55(dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.06-3.10(m, 2H), 2.96-3.01(m, 2H).

[0882] 化合物 53

[0883] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0884]



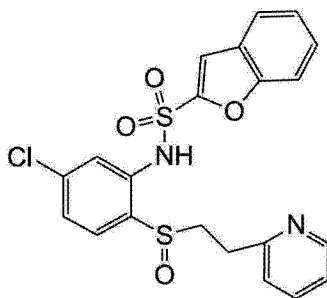
[0885] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-((2-(吡啶-2-基)乙基)硫基)苯胺 (439mg, 1.663mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (2x359mg, 2x1.663mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物。

[0886] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.54-8.62(m, 1H), 7.85(s, 1H), 7.71-7.78(m, 1H), 7.67(dt, $J=1.03, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.56(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.48(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.27-7.32(m, 2H), 7.15-7.22(m, 2H), 2.98(t, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 2.74(t, $J=6.90\text{Hz}$, 2H).

[0887] 化合物 54

[0888] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0889]



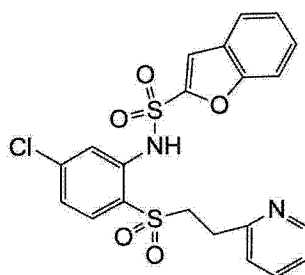
[0890] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (45mg, 79%)。

[0891] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.52-8.60(m, 1H), 7.81(td, $J=1.76, 7.63\text{Hz}$, 1H), 7.64-7.71(m, 2H), 7.26-7.47(m, 8H), 3.40-3.50(m, 1H), 3.29-3.37(m, 1H), 3.16-3.26(m, 0H), 2.83-2.95(m, $J=7.48, 7.48, 14.97\text{Hz}$, 1H).

[0892] 化合物 55

[0893] N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0894]



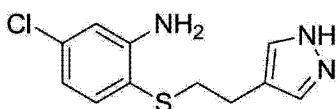
[0895] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基)乙基]磺基}苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (20mg)。

[0896] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.30 (ddd, $J=1.47, 1.61, 4.55\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.76 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.52 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 7.24-7.31 (m, 2H), 7.18-7.23 (m, 2H), 7.05 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.84-3.89 (m, 2H), 3.00-3.14 (m, 2H).

[0897] 中间体 21

[0898] 2-((2-(1H-吡唑-4-基)乙基)磺基)-5-氯苯胺

[0899]



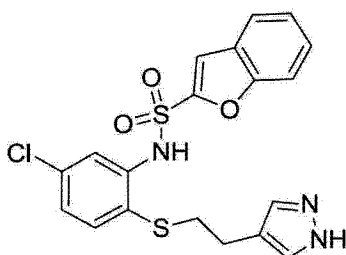
[0900] 按照一般程序 J, 由 2-(1H-吡唑-4-基)乙醇 (472mg, 4.218mmol)、2-氨基-4-氯苯硫醇 (1.01g, 6.327mmol)、 PPh_3 (2.21g, 8.436mmol) 和偶氮二羧酸二叔丁酯 (1.9g, 8.436mmol) 在 CH_2Cl_2 (20ml) 中制备标题中间体。

[0901] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.98 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.23 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.55 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.89-3.00 (m, 2H), 2.65-2.77 (m, 2H).

[0902] 化合物 56

[0903] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0904]



[0905] 按照一般程序 B, 2-((2-(1H-吡唑-4-基)乙基)磺基)-5-氯苯胺 (157mg, 0.618mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (133mg, 0.618mmol) 在吡啶 (3ml) 中制备标题化合物 (123mg)。

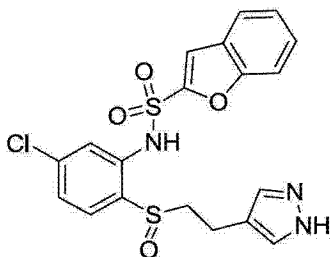
[0906] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.53 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.28-7.36 (m, 4H), 7.17 (dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 2.82 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 2H), 2.45 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 2H).

[0907] 化合物 57

[0908] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺

酰胺

[0909]



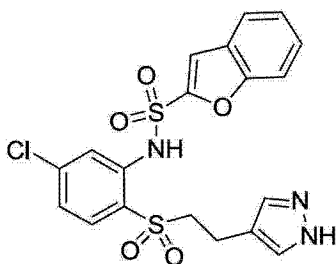
[0910] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物 (52mg, 40%)。

[0911] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.75-7.81 (m, 1H), 7.72 (td, $J=1.76, 7.63\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.59 (m, 3H), 7.40-7.45 (m, 2H), 7.19-7.34 (m, 3H), 7.17 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 3.19-3.26 (m, 3H), 2.87 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 2H).

[0912] 化合物 58

[0913] N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基]苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[0914]



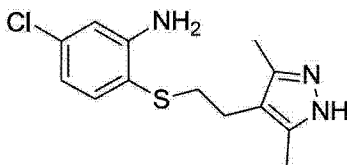
[0915] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)硫基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物 (75mg, 73%)。

[0916] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.67-7.74 (m, 2H), 7.62 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.31 (t, $J=7.19\text{Hz}$, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.17 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.80-6.90 (m, 1H), 3.89 (br. s., 2H), 2.71-2.81 (m, 2H).

[0917] 中间体 22

[0918] 5-氯-2-[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基硫烷基]-苯基胺

[0919]



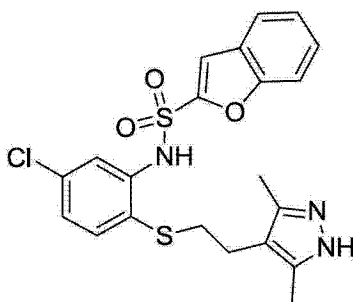
[0920] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇 (590mg, 3.693mmol) 和 4-(2-溴-乙基)-3,5-二甲基-1H-吡唑 (500mg, 2.462mmol)、 K_2CO_3 (1.7g, 12.31mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (517mg, 74%)。

[0921] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.24 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.77 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.56 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.75-2.80 (m, 2H), 2.53-2.61 (m, 2H), 2.08 (s, 6H).

[0922] 化合物 59

[0923] N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0924]



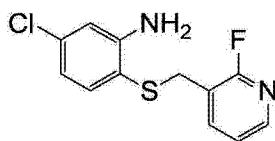
[0925] 按照一般程序 B, 2-((2-(1H-吡唑-4-基)乙基)硫基)-5-氯苯胺 (157mg, 0.618mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (133mg, 0.618mmol) 在吡啶 (3ml) 中制备标题化合物 (235mg)。

[0926] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.68 (dd, $J=0.88, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.47 (m, 3H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 2.65-2.72 (m, $J=7.63\text{Hz}$, 2H), 2.28-2.35 (m, 2H), 1.97 (s, 6H).

[0927] 中间体 23

[0928] 5-氯-2-(((2-氟吡啶-3-基)甲基)硫基)苯胺

[0929]



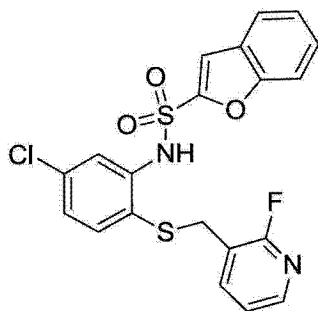
[0930] 将 (2-氟吡啶-3-基) 甲醇 (508mg, 3.998mmol) 首先用 SOCl_2 (1.5ml) 在 CH_2Cl_2 (5ml) 中于室温处理 3 小时。除去溶剂, 得到粗的 3-(氯甲基)-2-氟吡啶。然后按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (957mg, 5.995mmol)、 K_2CO_3 (2.7g, 19.98mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (910mg, 85%)。

[0931] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.01 (dt, $J=0.88, 4.99\text{Hz}$, 1H), 7.42 (ddd, $J=1.91, 7.48, 9.68\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J=1.76, 5.14, 7.19\text{Hz}$, 1H), 6.91 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.42 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 2H).

[0932] 化合物 60

[0933] N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0934]



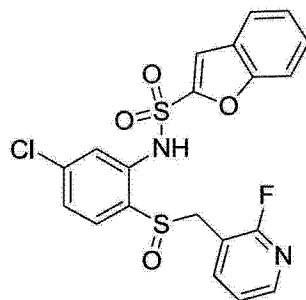
[0935] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(((2-氟吡啶-3-基)甲基)硫基)苯胺 (522mg, 1.948mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (421mg, 1.948mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (235mg)。

[0936] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 9.00 (br. s., 1H), 8.05 (dt, $J=1.47, 4.70\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=6.75\text{Hz}$, 1H), 7.55-7.63 (m, 3H), 7.43-7.54 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.26 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.17 (m, 2H), 4.01 (s, 2H).

[0937] 化合物 61

[0938] N-(5-氯-2-(((2-氟吡啶-3-基)甲基)亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0939]



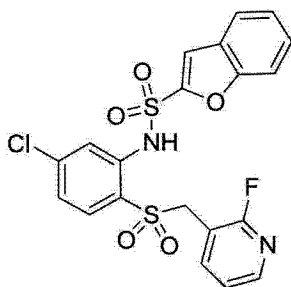
[0940] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-(((2-氟吡啶-3-基)甲基)硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (100mg, 59%)。

[0941] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.99 (dd, $J=1.91, 4.84\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.38 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 3H), 7.00 (dd, $J=1.47, 5.21, 7.12\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.70 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 4.43-4.59 (m, 2H).

[0942] 化合物 62

[0943] N-(5-氯-2-(((2-氟吡啶-3-基)甲基)磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0944]



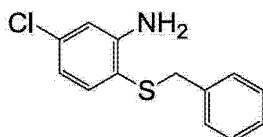
[0945] 按照一般程序 D, 由 N-(5-氯-2-[(2-氟吡啶-3-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (176mg, 67%)。

[0946] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.04 (d, $J=4.70\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.18-7.44 (m, 6H), 6.90 (t, $J=5.43\text{Hz}$, 1H), 6.67 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.96 (s, 2H).

[0947] 中间体 24

[0948] 2-(苄基硫基)-5-氯苯胺

[0949]



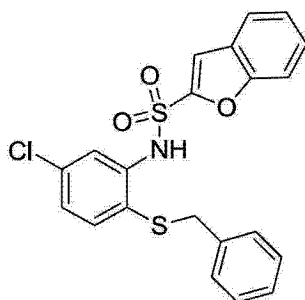
[0950] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (700mg, 4.39mmol)、(溴甲基)苯 (560mg, 2.92mmol)、 K_2CO_3 (2.0g, 14.62mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (819mg, 100%)。

[0951] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.15-7.24 (m, 3H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.73 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.43 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.86 (s, 2H).

[0952] 化合物 63

[0953] N-[2-(苄基硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0954]



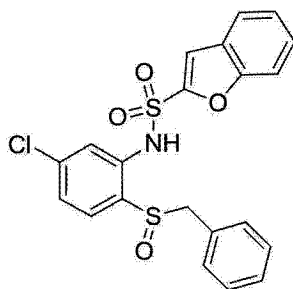
[0955] 按照一般程序 B, 由 2-(苄基硫基)-5-氯苯胺 (509mg, 2.052mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (443mg, 2.052mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (235mg)。

[0956] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 3H), 7.45-7.56 (m, 3H), 7.42 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.10-7.18 (m, 4H), 7.04-7.08 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H), 3.81 (s, 2H).

[0957] 化合物 64

[0958] N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0959]



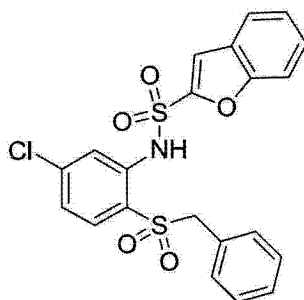
[0960] 按照一般程序 C, 由 N-[2-(苄基磺基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (139mg, 84%)。

[0961] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.65 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J=0.73, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.08-7.14 (m, 2H), 7.01 (d, $J=6.75\text{Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.73 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 4.50 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 4.14 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H).

[0962] 化合物 65

[0963] N-[2-(苄基磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0964]



[0965] 按照一般程序 D, 由 N-[2-(苄基磺基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (212mg, 95%)。

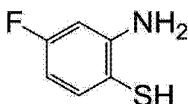
[0966] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.63-7.73 (m, 2H), 7.40 (dd, $J=0.73, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.37 (m, 3H), 7.23-7.29 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 3H), 6.98-7.05 (m, 2H), 6.60 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.99 (s, 2H).

[0967] 一般程序 K

[0968] 中间体 25

[0969] 2-氨基-4-氟苯硫醇

[0970]



[0971] 将 5-氟-2-甲基苯并[d]噻唑 (1.2g, 7.18mmol) 在乙二醇和 NaOH (5N, 2ml) 中的溶液在 N_2 下脱气 10min, 然后在 129°C 回流 3 小时。将溶液冷却至 0°C , 然后使用浓 HCl 酸化至 $\text{pH}3 \sim 4$ 。将混合物用 EtOAc 萃取 (2x50ml)。将有机层用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 且真空浓缩。粗残余物 (1.01g, 98%) 直接用于下一步骤而无需纯化。

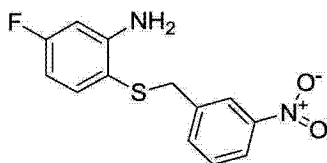
[0972] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.24 (dd, $J=6.16, 8.51\text{Hz}$, 1H), 6.97 (dd, $J=6.46, 8.51\text{Hz}$,

1H), 6.20 (td, J=2.79, 8.58Hz, 1H).

[0973] 中间体 26

[0974] 5-氟-2-((3-硝基苄基)硫基)苯胺

[0975]



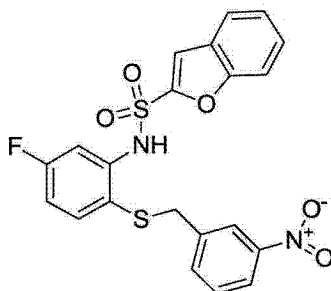
[0976] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氟苯硫醇 (562g, 3.93mmol)、1-(溴甲基)-3-硝基苯 (566mg, 2.62mmol)、K₂CO₃ (1.8g, 13.10mmol) 在 DMF (10ml) 中制备标题化合物 (460mg, 97%)。

[0977] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 8.04 (dt, J=2.09, 7.26Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.34-7.54 (m, 2H), 6.93 (dd, J=6.46, 8.51Hz, 1H), 6.35-6.53 (m, 1H), 6.15 (td, J=2.64, 8.51Hz, 1H), 3.95 (s, 2H).

[0978] 化合物 66

[0979] N-(5-氟-2-((3-硝基苄基)硫基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺

[0980]



[0981] 按照一般程序 B, 由 2-((3-氨基苄基)硫基)-5-氟苯胺 (460mg, 1.655mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (357mg, 1.655mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (474mg, 63%)。

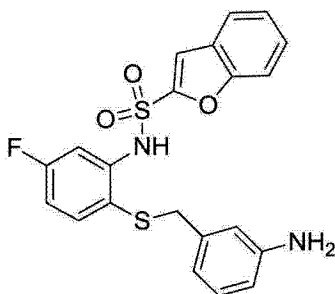
[0982] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.98 (ddd, J=0.88, 2.35, 8.22Hz, 1H), 7.68-7.79 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 1H), 7.25-7.39 (m, 4H), 7.16 (dd, J=6.16, 8.80Hz, 1H), 6.78 (td, J=2.93, 8.36Hz, 1H), 3.91 (s, 2H).

[0983] 一般程序 L

[0984] 化合物 67

[0985] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0986]



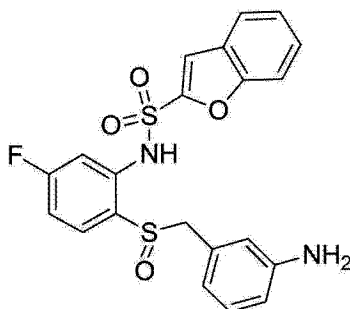
[0987] 将 N-(5-氟-2-((3-硝基苄基)硫基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺 (91mg, 0.199mmol) 溶于 MeOH(2ml) 中。将 Zn(322mg, 4.967mmol) 和 NH₄Cl(1ml) 加至溶液中。将混合物在室温搅拌 30min 后, 过滤固体, 将滤液真空浓缩, 然后将粗残余物通过柱色谱法 (0~30%EtOAc 的己烷溶液) 纯化, 得到标题产物 (50mg, 59%)。

[0988] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.71(d, J=7.92Hz, 1H), 7.50-7.54(m, 1H), 7.48(d, J=0.88Hz, 1H), 7.46(ddd, J=1.32, 7.26, 8.44Hz, 1H), 7.28-7.38(m, 2H), 7.19(dd, J=6.16, 8.80Hz, 1H), 6.83-6.89(m, 1H), 6.77(td, J=2.79, 8.44Hz, 1H), 6.46-6.54(m, 1H), 6.36(t, J=1.76Hz, 1H), 6.22(d, J=7.63Hz, 1H), 3.63(s, 2H)。

[0989] 化合物 68

[0990] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0991]



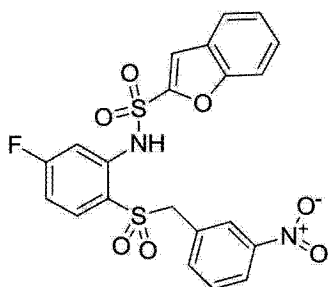
[0992] 按照一般程序 L, 由 N-(5-氟-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (130mg, 84%)。

[0993] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.75(dd, J=0.88, 7.92Hz, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.48(ddd, J=1.32, 7.26, 8.44Hz, 1H), 7.33-7.38(m, 1H), 7.28(dd, J=6.16, 8.80Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.64, 10.27Hz, 1H), 6.88-7.02(m, 2H), 6.71(dt, J=1.06, 8.14Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.41(d, J=7.63Hz, 1H), 4.24(d, J=12.62Hz, 1H), 4.06(d, J=12.91Hz, 1H)。

[0994] 化合物 69

[0995] N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[0996]



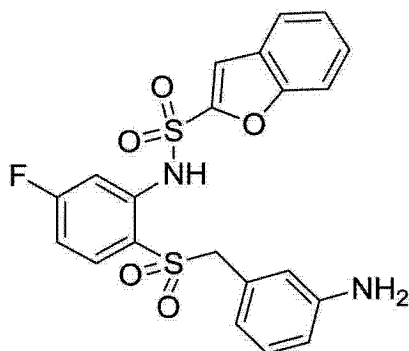
[0997] 按照一般程序 D, 由 N-(5-氟-2-((3-硝基苄基)硫基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (136mg, 74%)。

[0998] ¹H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 8.10(ddd, J=1.17, 2.13, 8.14Hz, 1H), 7.72-7.81(m, 3H), 7.65(dd, J=6.02, 8.95Hz, 1H), 7.55(d, J=8.51Hz, 1H), 7.45-7.51(m, 3H), 7.41-7.45(m, 1H), 7.33-7.39(m, 1H), 6.80-7.09(m, 1H), 4.70(s, 2H)。

[0999] 化合物 70

[1000] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1001]



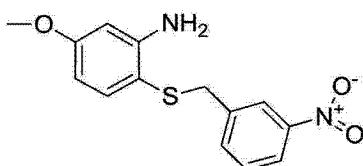
[1002] 按照一般程序 L, 由 N-(5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苄基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (91mg, 81%)。

[1003] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.87 (br. s., 1H), 7.84 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 2H), 7.57-7.65 (m, 2H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.39 (t, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 6.94-7.02 (m, 1H), 6.83 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.53 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 6.38 (s, 1H), 6.13 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.38 (s, 2H).

[1004] 中间体 27

[1005] 5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)硫基)苯胺

[1006]



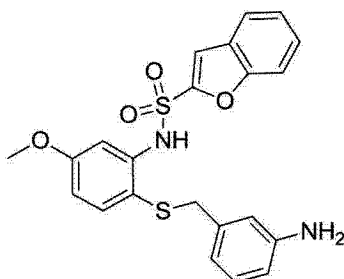
[1007] 按照一般程序 K 和 A, 由 5-甲氧基-2-甲基苯并[d]噻唑制备标题化合物 (474mg)。

[1008] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.03 (dt, $J=2.05, 7.34\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.48 (m, 2H), 6.83 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.06 (dd, $J=2.79, 8.36\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.69 (s, 3H).

[1009] 化合物 71

[1010] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-甲氧基苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1011]



[1012] 按照一般程序 L, 由 N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)硫基)苄基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (82mg, 70%)。

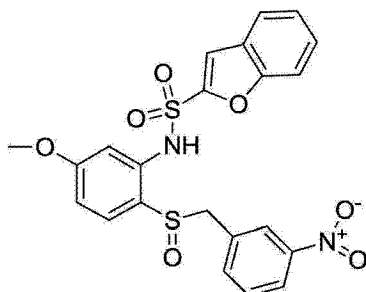
[1013] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=0.88, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.

40-7.47 (m, 2H), 7.31 (ddd, $J=1.03, 7.19, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.84-6.90 (m, 1H), 6.57 (dd, $J=2.79, 8.66\text{Hz}$, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 6.37 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 6.25 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.57 (s, 2H).

[1014] 化合物 72

[1015] N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1016]



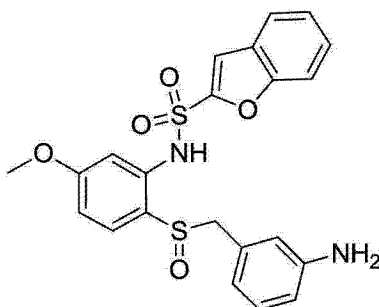
[1017] 按照一般程序C,由N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)硫基)苄基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (95mg, 46%)。

[1018] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 10.74 (br. s., 1H), 8.16 (ddd, $J=0.88, 2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=0.88, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.56 (t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 1H), 7.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 6.69 (dd, $J=2.49, 8.66\text{Hz}$, 1H), 4.45-4.53 (m, 2H), 3.77 (s, 3H).

[1019] 化合物 73

[1020] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1021]



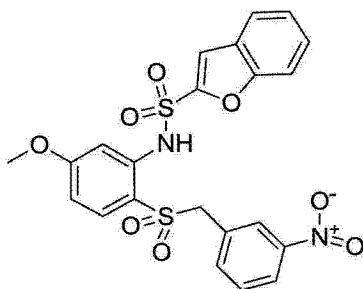
[1022] 按照一般程序L,由N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (55mg, 65%)。

[1023] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.75-7.85 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=0.59, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.53 (m, 1H), 7.32-7.40 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.93 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.85-6.90 (m, 1H), 6.61 (dd, $J=2.49, 8.66\text{Hz}$, 1H), 6.53-6.58 (m, 1H), 6.40 (t, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.21 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 4.25 (d, $J=12.32\text{Hz}$, 1H), 4.08 (d, $J=11.74\text{Hz}$, 2H), 3.78 (s, 3H).

[1024] 化合物 74

[1025] N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)磺酰基)苄基)苯并呋喃-2-磺酰胺

[1026]



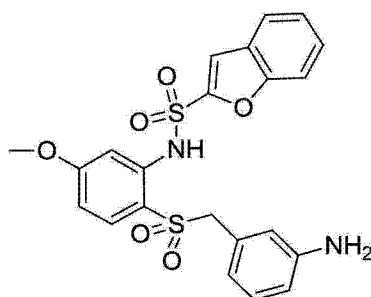
[1027] 按照一般程序D,由N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)磺基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物(165mg,83%)。

[1028] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 9.28(s, 1H), 8.14-8.19(m, 1H), 7.70(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.64(s, 1H), 7.58(s, 1H), 7.41-7.50(m, 3H), 7.37(d, $J=9.10\text{Hz}$, 1H), 7.33(td, $J=1.03, 7.41\text{Hz}$, 1H), 7.29(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.26(s, 1H), 6.57(dd, $J=2.35, 8.80\text{Hz}$, 1H), 4.38(s, 2H), 3.86(s, 3H).

[1029] 化合物 75

[1030] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-甲氧基苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1031]



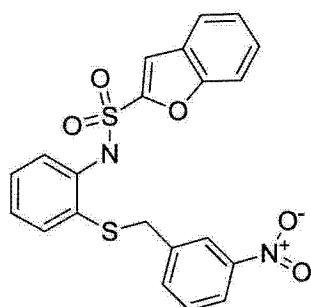
[1032] 按照一般程序L,由N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)磺酰基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物(67mg,45%)。

[1033] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.70(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.50(m, 2H), 7.35-7.41(m, 1H), 7.33(d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.22(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.76(t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.53(dd, $J=1.32, 8.07\text{Hz}$, 1H), 6.45(s, 1H), 6.39(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 6.27(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.61(br. s., 2H), 3.76(s, 3H).

[1034] 化合物 76

[1035] 苯并呋喃-2-磺酸[2-(3-硝基-苄基硫烷基)-苯基]-酰胺

[1036]



[1037] 按照一般程序B,由2-((3-硝基苄基)磺基)苯胺(741mg,2.85mmol)、苯并呋喃

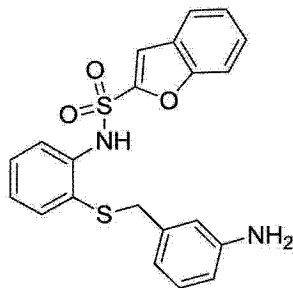
喃-2-磺酰氯 (616mg, 2.85mmol) 在吡啶 (10ml) 中制备标题化合物 (520mg, 41%)。

[1038] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.97-8.04 (m, 1H), 7.79-7.89 (m, 1H), 7.70 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.29-7.47 (m, 6H), 7.15-7.25 (m, 2H), 7.02-7.11 (m, 1H), 3.99 (s, 2H).

[1039] 化合物 77

[1040] N-{2-[(3-氨基苄基) 硫基] 苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1041]



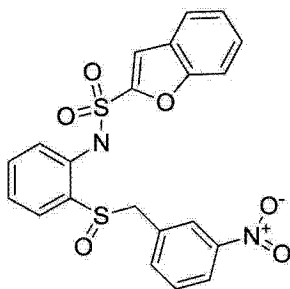
[1042] 按照一般程序 L, 由苯并呋喃-2-磺酸 [2-(3-硝基-苄基硫烷基)-苯基]-酰胺制备标题化合物 (67mg, 45%)。

[1043] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.66 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.52 (m, 1H), 7.38-7.46 (m, 2H), 7.26-7.35 (m, 2H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.04 (td, $J=1.47, 7.63\text{Hz}$, 1H), 6.88 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.54 (dd, $J=1.47, 7.92\text{Hz}$, 1H), 6.43 (t, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.28 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 3.69 (s, 2H).

[1044] 化合物 78

[1045] N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1046]



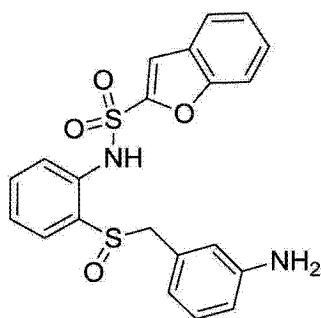
[1047] 按照一般程序 C, 由苯并呋喃-2-磺酸 [2-(3-硝基-苄基硫烷基)-苯基]-酰胺制备标题化合物 (172mg, 73%)。

[1048] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 10.45 (br. s., 1H), 8.15 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 7.42-7.57 (m, 5H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.13-7.24 (m, 2H), 4.54-4.60 (m, 1H), 4.45-4.51 (m, 1H).

[1049] 化合物 79

[1050] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1051]



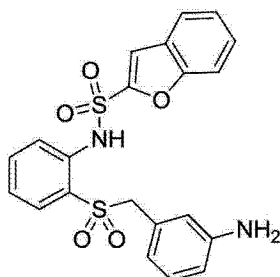
[1052] 按照一般程序 L, 由 N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (122mg, 90%)。

[1053] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.73(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.53(m, 3H), 7.29-7.42(m, 3H), 7.20(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.97(t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 6.57(br. s., 1H), 6.43(d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.27(d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 3.99(d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H)。

[1054] 化合物 80

[1055] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1056]



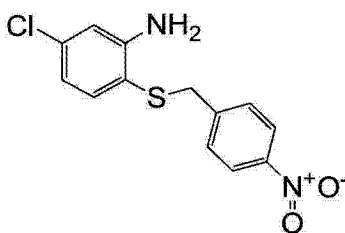
[1057] 按照一般程序 L, 由 N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (75mg, 82%)。

[1058] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.75-7.85(m, 3H), 7.62-7.70(m, 1H), 7.59(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.56(dd, $J=1.76, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.49(td, $J=1.17, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.36(t, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.22(m, 1H), 6.83(t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.57(dd, $J=1.47, 7.92\text{Hz}$, 1H), 6.43(t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 6.15(d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.37(s, 2H)。

[1059] 中间体 28

[1060] 5-氯-2-((4-硝基苄基)硫基)苯胺

[1061]



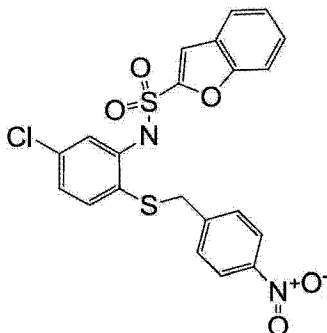
[1062] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (555mg, 3.10mmol)、1-(溴甲基)-4-硝基苯 (490mg, 2.268mmol) 和 K_2CO_3 (1.3g, 9.50mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (624mg, 92%)。

[1063] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.07(d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.30(d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 6.93(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.73(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.43(dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.97(s, 2H).

[1064] 化合物 81

[1065] N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1066]



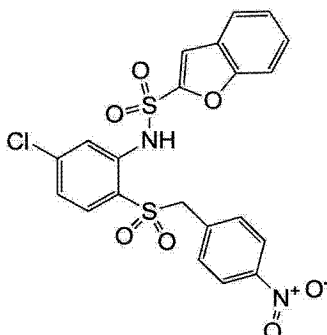
[1067] 按照一般程序B,由5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯胺(411mg, 1.40mmol)和苯并呋喃-2-磺酰氯(303mg, 1.40mmol)在吡啶(5ml)中制备标题化合物(475mg, 72%)。

[1068] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.94-8.00(m, 2H), 7.72(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.55(m, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.43(s, 1H), 7.31-7.38(m, 1H), 7.11-7.19(m, 3H), 7.07(dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.96(s, 2H).

[1069] 化合物 82

[1070] N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1071]



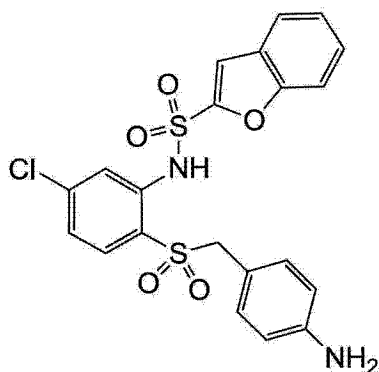
[1072] 按照一般程序D,由N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物(120mg, 85%)。

[1073] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 9.59(br. s., 1H), 8.01(d, $J=7.34\text{Hz}$, 2H), 7.86(s, 1H), 7.76(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 7.52(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.49(m, 2H), 7.25-7.36(m, 3H), 7.00(s, 1H), 4.96(s, 2H).

[1074] 化合物 83

[1075] N-{2-[(4-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1076]



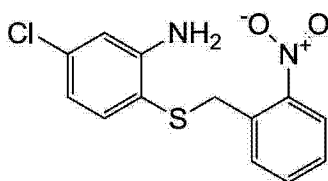
[1077] 按照一般程序 L, 由 N-{5-氯-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (68mg, 81%)。

[1078] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.75-7.88 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.34-7.41 (m, 1H), 7.22 (dd, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 6.69 (d, J=8.51Hz, 2H), 6.49 (d, J=8.51Hz, 2H), 4.38 (s, 2H)。

[1079] 中间体 29

[1080] 5-氯-2-((2-硝基苄基)硫基)苯胺

[1081]



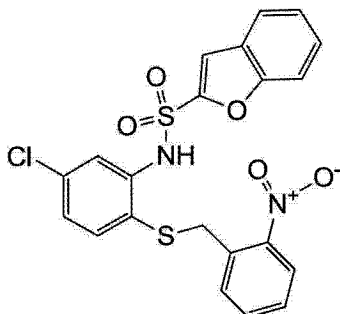
[1082] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (441mg, 2.76mmol)、1-(溴甲基)-2-硝基苯 (398mg, 1.84mmol) 和 K₂CO₃ (1.27g, 9.21mmol) 在 DMF (20ml) 中制备标题化合物 (548mg, 95%)。

[1083] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD₃OD) δ 7.89-7.98 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 2H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.81 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.71 (d, J=2.05Hz, 1H), 6.37 (dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 4.22 (s, 2H)。

[1084] 化合物 84

[1085] N-(5-氯-2-((2-硝基苄基)硫基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺

[1086]



[1087] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-((2-硝基苄基)硫基)苯胺 (435mg, 1.48mmol) 和 苯并呋喃-2-磺酰氯 (320mg, 1.48mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (485mg, 69%)。

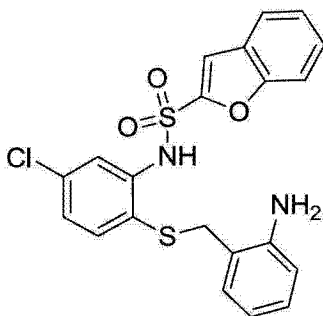
[1088] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl₃) δ 8.03 (dd, J=1.47, 7.92Hz, 1H), 7.65-7.71 (m, 2H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.43-7.48 (m, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.90 (dd, J=2.05,

8. 22Hz, 1H), 6. 76 (dd, J=1. 32, 7. 48Hz, 1H), 4. 16 (s, 2H).

[1089] 化合物 85

[1090] N-{2-[(2-氨基苄基) 硫基]-5-氯苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1091]



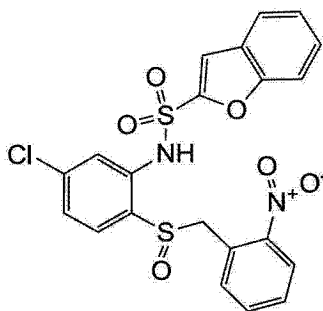
[1092] 按照一般程序 L, 由 N-(5-氯-2-((2-硝基苄基) 硫基) 苄基) 苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (44mg, 40%)。

[1093] ¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7. 77 (d, J=7. 92Hz, 1H), 7. 59 (dd, J=0. 88, 8. 51Hz, 1H), 7. 47-7. 55 (m, 3H), 7. 31-7. 41 (m, 2H), 7. 10 (dd, J=2. 35, 8. 51Hz, 1H), 6. 86-6. 95 (m, 1H), 6. 72 (dd, J=0. 88, 7. 92Hz, 1H), 6. 57 (dd, J=1. 32, 7. 48Hz, 1H), 6. 38 (td, J=1. 03, 7. 41Hz, 1H), 3. 97 (s, 2H).

[1094] 化合物 86

[1095] N-{5-氯-2-[(2-硝基苄基) 亚磺酰基] 苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1096]



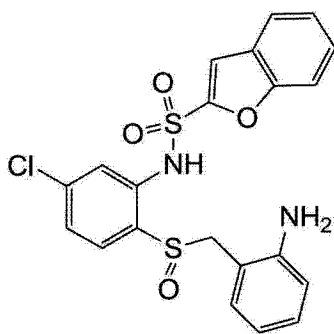
[1097] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-((2-硝基苄基) 硫基) 苄基) 苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (160mg, 79%)。

[1098] ¹H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7. 92 (d, J=8. 22Hz, 1H), 7. 71 (dd, J=0. 73, 7. 78Hz, 1H), 7. 59 (d, J=2. 05Hz, 1H), 7. 47 (d, J=8. 51Hz, 1H), 7. 39-7. 44 (m, 1H), 7. 33-7. 38 (m, 2H), 7. 19-7. 30 (m, 2H), 6. 71-6. 80 (m, 2H), 6. 67 (d, J=8. 22Hz, 1H), 5. 13 (d, J=12. 91Hz, 2H), 4. 73 (d, J=12. 62Hz, 2H).

[1099] 化合物 87

[1100] N-{2-[(2-氨基苄基) 亚磺酰基]-5-氯苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1101]



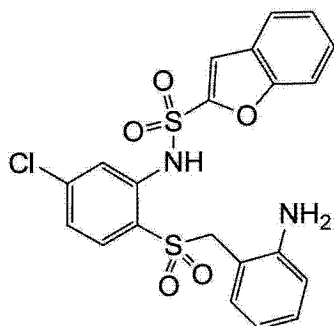
[1102] 按照一般程序 L, 由 N-{5-氯-2-[(2-硝基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (67mg, 50%)。

[1103] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.44-7.52 (m, 2H), 7.41 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 2H), 7.31-7.37 (m, 1H), 7.28 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.21 (dd, $J=1.76, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.06-7.13 (m, 1H), 6.88 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H), 6.60-6.67 (m, 1H), 4.50 (d, $J=13.50\text{Hz}$, 2H), 4.23 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 2H)。

[1104] 化合物 88

[1105] N-{2-[(2-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1106]



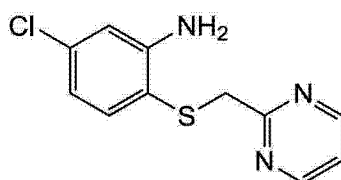
[1107] 按照一般程序 D 和 K, 由 N-(5-氯-2-((2-硝基苄基)硫基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (52mg)。

[1108] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.69-7.78 (m, 2H), 7.56-7.65 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 1H), 7.45 (td, $J=1.17, 7.77\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.38 (m, 1H), 6.99-7.15 (m, 2H), 6.88 (d, $J=7.03\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.75 (m, 1H), 6.58-6.66 (m, 1H), 4.68 (s, 2H)。

[1109] 中间体 30

[1110] 5-氯-2-((嘧啶-2-基甲基)硫基)苯胺

[1111]



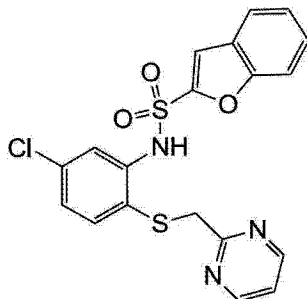
[1112] 按照一般程序 A, 由 2-氨基-4-氯苯硫醇 (529mg, 3.33mmol)、2-(氯甲基)嘧啶 (366mg, 2.22mmol) 和 K_2CO_3 (1.53g, 11.09mmol) 在 DMF (10ml) 中制备标题化合物 (284mg, 39%)。

[1113] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.65(d, $J=4.99\text{Hz}$, 2H), 7.31(t, $J=4.99\text{Hz}$, 1H), 7.03(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.70(s, 1H), 6.43(dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 4.07(s, 2H).

[1114] 化合物 89

[1115] N-{5-氯-2-[(咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1116]



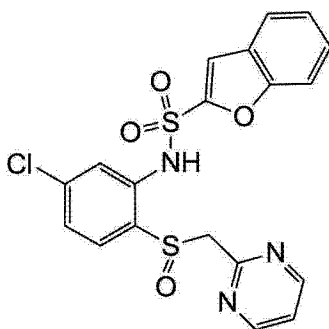
[1117] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-[(咪唑-2-基甲基)硫基]苯胺 (280mg, 1.11mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (240mg, 1.11mmol) 在吡啶 (3ml) 中制备标题化合物 (243mg, 51%)。

[1118] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 11.69(br. s., 1H), 8.87(d, $J=4.99\text{Hz}$, 2H), 7.74(dd, $J=0.88, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.66(s, 1H), 7.62(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.59(d, $J=0.59\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.52(m, 3H), 7.33(ddd, $J=1.76, 6.38, 8.00\text{Hz}$, 1H), 7.14(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 4.24(s, 2H).

[1119] 化合物 90

[1120] N-{5-氯-2-[(咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1121]



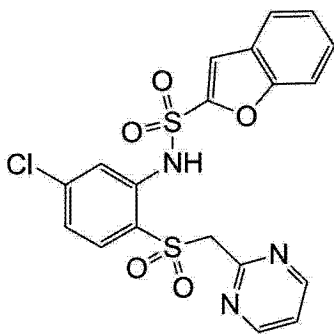
[1122] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (82mg)。

[1123] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.68(dd, $J=1.47, 4.99\text{Hz}$, 2H), 7.73(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.60(m, 2H), 7.45-7.52(m, 2H), 7.30-7.41(m, 4H), 4.63(d, $J=13.50\text{Hz}$, 1H), 4.46(d, $J=13.50\text{Hz}$, 1H).

[1124] 化合物 91

[1125] N-{5-氯-2-[(咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1126]



[1127] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基甲基) 磺基] 苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物 (60mg)。

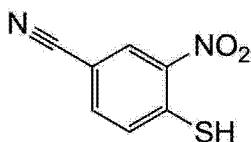
[1128] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (dd, $J=1.47, 4.99\text{Hz}$, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (br. s., 1H), 7.61 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.54-7.58 (m, 2H), 7.46 (t, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=4.84\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.37 (m, 1H), 7.19 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 5.11-5.19 (m, 2H).

[1129] 一般程序 M

[1130] 中间体 31

[1131] 4-巯基-3-硝基苯甲腈

[1132]



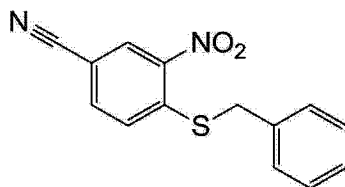
[1133] 向 4-氯-3-硝基苯甲腈 (530mg, 2.88mmol) 在二噁烷 (5ml)/水 (1ml) 中的溶液加入 $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (962mg, 2.88mmol)。将其在室温搅拌 2 小时后, 将反应用 HCl (1N) 淬灭。将混合物用 EtOAc 萃取 (2x50ml)。将有机层用水、盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。标题化合物通过硅胶柱色谱 (0-30%EtOAc 的己烷溶液) 纯化。

[1134] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 8.67 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 5.30 (s, 1H).

[1135] 中间体 32

[1136] 4-(苄基巯基)-3-硝基苯甲腈

[1137]



[1138] 按照一般程序 A, 由 4-巯基-3-硝基苯甲腈 (473mg, 2.63mmol)、(溴甲基) 苯 (449mg, 2.63mmol)、 K_2CO_3 (1.81g, 13.14mmol) 在 DMF (10ml) 中制备标题化合物 (580mg, 82%)。

[1139] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.10 (dd, $J=1.47, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 2H), 7.34 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 2H), 7.25-7.30 (m, 1H), 4.44 (s, 2H).

[1140] 中间体 33

[1141] 3-氨基-4-(苄基硫基)苯甲腈

[1142]



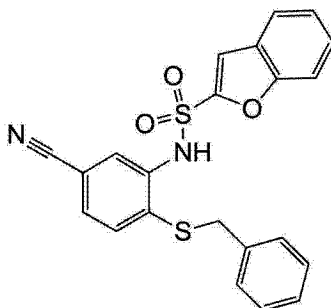
[1143] 按照一般程序 L, 由 4-(苄基硫基)-3-硝基苯甲腈 (518mg, 1.92mmol) 制备标题化合物 (372mg, 81%)。

[1144] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.11-7.25 (m, 6H), 6.96 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.71-6.78 (m, 1H), 4.00 (s, 2H).

[1145] 化合物 92

[1146] N-[2-(苄基硫基)-5-氰基苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1147]



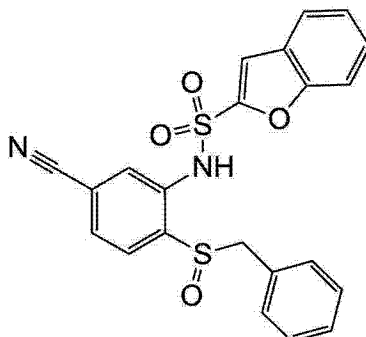
[1148] 按照一般程序 B, 由 3-氨基-4-(苄基硫基)苯甲腈 (370mg, 1.54mmol) 和苯并呋喃-2-磺酰氯 (333mg, 1.54mmol) 在吡啶 (3ml) 中制备标题化合物 (419mg, 65%)。

[1149] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.73 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.65 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.56 (m, 2H), 7.48 (dd, $J=1.47, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.39 (ddd, $J=2.05, 6.16, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.36 (m, 2H), 7.09-7.20 (m, 3H), 6.92 (d, $J=7.04\text{Hz}$, 2H), 3.97 (s, 2H).

[1150] 化合物 93

[1151] N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氰基苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1152]



[1153] 按照一般程序 C, 由 N-[2-(苄基硫基)-5-氰基苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (109mg)。

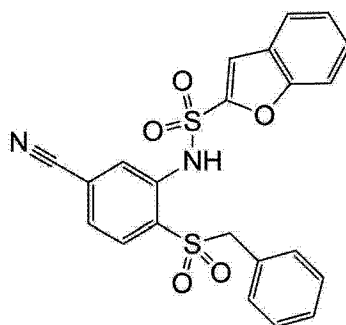
[1154] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.74 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1

H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (t, J=7.48Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 2H), 7.28 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.20-7.25 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.48Hz, 2H), 6.96 (d, J=7.34Hz, 2H), 4.47 (d, J=13.21Hz, 1H), 4.21 (d, J=12.91Hz, 1H).

[1155] 化合物 94

[1156] N-[2-(苄基磺酰基)-5-氰基苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1157]



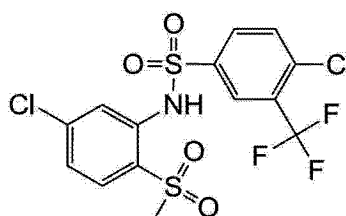
[1158] 按照一般程序 D, 由 N-[2-(苄基磺基)-5-氰基苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物 (230mg)。

[1159] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.97 (d, J=1.47Hz, 1H), 7.68 (d, J=7.63Hz, 1H), 7.52 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32-7.38 (m, 2H), 7.24-7.30 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 3H), 6.98-7.06 (m, 2H), 6.87 (dd, J=1.47, 8.22Hz, 1H), 5.05 (s, 2H).

[1160] 化合物 95

[1161] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1162]



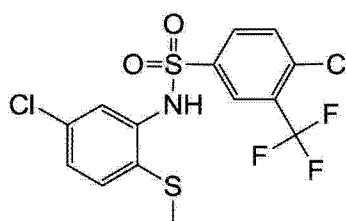
[1163] 按照一般程序 B 和 D, 由 5-氯-2-(甲基磺基)苯胺和 4-氯-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯制备标题化合物。

[1164] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.26 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.74-7.87 (m, 2H), 7.58 (d, J=1.47Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.50Hz, 1H), 3.19 (s, 3H).

[1165] 化合物 96

[1166] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1167]



[1168] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基磺基)苯胺和 4-氯-3-(三氟甲基)苯-1-磺

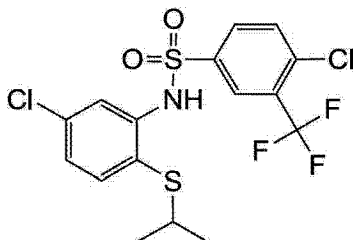
酰氯制备标题化合物。

[1169] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 8.13(d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.88(dd, $J=1.90, 8.35\text{Hz}$, 1H), 7.60(dd, $J=2.64, 12.60\text{Hz}$, 2H), 7.28(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.10(dd, $J=2.05, 8.50\text{Hz}$, 1H), 2.21(s, 3H).

[1170] 化合物 97

[1171] 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1172]



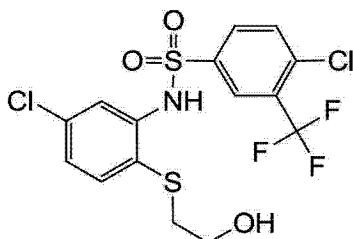
[1173] 按照一般程序 A 和 B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、2-碘-丙烷和 4-氯-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯制备标题化合物。

[1174] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.13(d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.92(dd, $J=2.05, 8.50\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.53(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.33(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.15-7.23(m, 1H), 3.03-3.21(m, 1H), 1.06(d, $J=6.45\text{Hz}$, 6H).

[1175] 化合物 98

[1176] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1177]



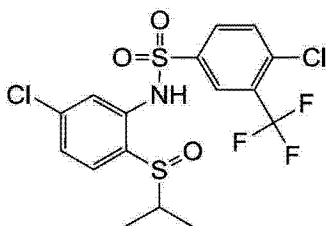
[1178] 按照一般程序 A 和 B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、2-碘-乙醇和 4-氯-3-(三氟甲基)苯-1-磺酰氯制备标题化合物。

[1179] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.09(d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.92(dd, $J=1.90, 8.35\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.20(dd, $J=2.20, 8.35\text{Hz}$, 1H), 3.49(t, $J=6.15\text{Hz}$, 2H), 2.80(t, $J=6.15\text{Hz}$, 2H).

[1180] 化合物 99

[1181] 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1182]

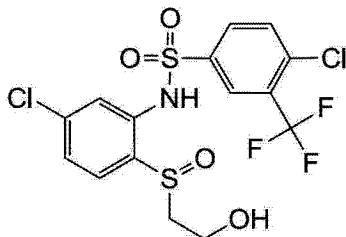


[1183] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物 (55mg)。

[1184] 化合物 100

[1185] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1186]



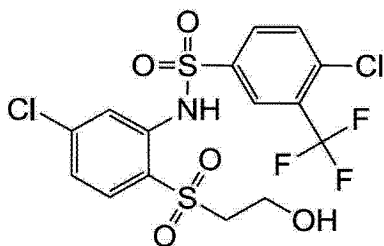
[1187] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物 (109mg)。

[1188] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J=1.17\text{Hz}$, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.84 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.44 (dd, $J=1.76, 8.50\text{Hz}$, 1H), 7.21 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 3.98 (td, $J=4.10, 8.06\text{Hz}$, 1H), 3.77-3.88 (m, 1H), 3.19 (ddd, $J=5.27, 8.42, 13.26\text{Hz}$, 1H), 2.95-3.06 (m, 1H).

[1189] 化合物 101

[1190] 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1191]



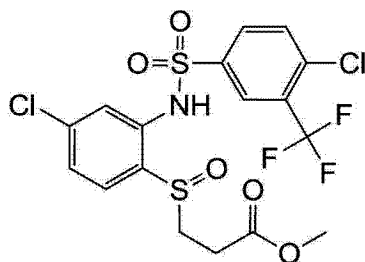
[1192] 按照一般程序 D, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[1193] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.27 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 8.11 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.74 (dd, $J=8.51, 14.97\text{Hz}$, 2H), 7.54-7.59 (m, 1H), 6.96-7.08 (m, 1H), 3.82 (t, $J=6.02\text{Hz}$, 2H), 3.57-3.68 (m, 2H).

[1194] 化合物 102

[1195] 3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]丙酸甲酯

[1196]

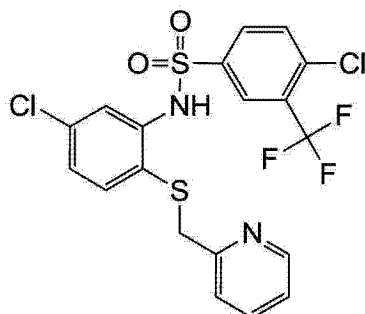


[1197] 按照一般程序 H、B 和 C，由 2-氨基-4-氯苯硫醇制备标题化合物。

[1198] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, $J=1.76, 8.50\text{Hz}$, 1H), 7.85 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.47 (dd, $J=1.61, 8.35\text{Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.24-3.39 (m, 1H), 3.08-3.22 (m, 1H), 2.54-2.82 (m, 2H).

[1199] 化合物 103

[1200] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺
[1201]

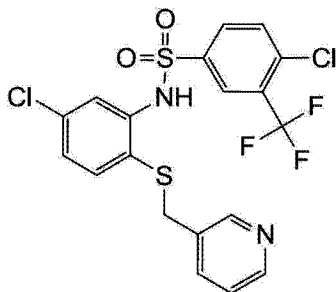


[1202] 按照一般程序 A 和 B，由 2-氨基-4-氯苯硫醇制备标题化合物。

[1203] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.63 (d, $J=3.81\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.87 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.75 (td, $J=1.76, 7.63\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.37 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.21 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 4.00 (s, 2H).

[1204] 化合物 104

[1205] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺
[1206]



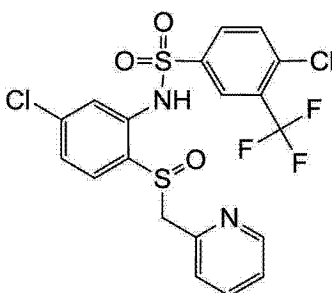
[1207] 按照一般程序 A 和 B，由 2-氨基-4-氯苯硫醇制备标题化合物。

[1208] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.38 (d, $J=3.82\text{Hz}$, 1H), 8.25 (br. s., 1H), 8.11 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dt, $J=1.91, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J=4.84, 7.78\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.14 (s, $J=2.35, 2.35, 8.51, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 2H).

[1209] 化合物 105

[1210] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1211]



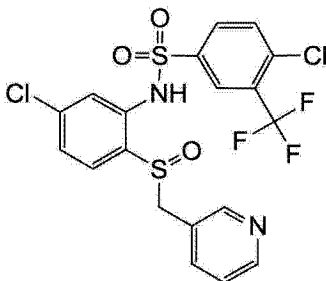
[1212] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[1213] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (d, $J=4.40\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.98 (d, $J=2.05$, 8.22Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.74 (t, 1H), 7.25-7.33 (m, 2H), 7.20 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.03 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 4.49 (d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H), 4.06 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H).

[1214] 化合物 106

[1215] 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1216]



[1217] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

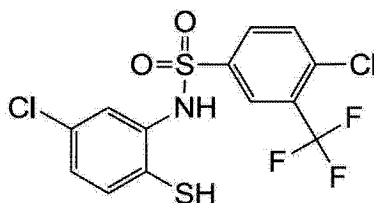
[1218] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.35 (dd, $J=1.61$, 4.84Hz, 1H), 8.24 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.07 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.03 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.75 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.65 (dd, $J=1.91$, 8.36Hz, 1H), 4.45 (d, $J=13.50\text{Hz}$, 1H), 4.37 (d, $J=13.21\text{Hz}$, 1H).

[1219] 一般程序 N

[1220] 中间体 34

[1221] 4-氯-N-(5-氯-2-硫基-苯基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺

[1222]



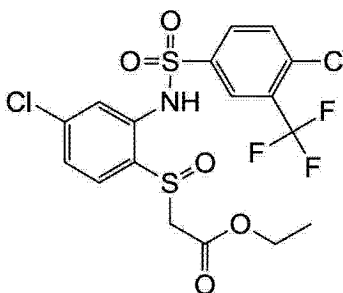
[1223] 向中间体 5N,N'-[二硫代双(5-氯-2,1-亚苯基)]双[4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺](106mg, 0.13mmol) 在 THF(3ml) 中的溶液于 0°C 加入 NaBH₄(20mg, 0.53mmol), 将混合物在室温搅拌 1h, 用 H₂O 稀释, 小心用 6M HCl 酸化, 用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到 109mg 灰白色固体, 为表位化合物。

[1224] ¹H NMR(600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.05(s, 1H), 7.91(d, J=8.51Hz, 1H), 7.78(d, J=8.51Hz, 1H), 7.30(dd, J=1.47, 8.22Hz, 1H), 7.23-7.25(m, 1H), 7.14(dd, J=2.20, 8.36Hz, 1H).

[1225] 化合物 107

[1226] {[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基)苯基]亚磺酰基}乙酸乙酯

[1227]



[1228] 按照一般程序 A 和 C, 制备标题化合物由中间体 344-氯-N-(5-氯-2-巯基-苯基)-3-三氟甲基-苯磺酰胺和 2-溴乙酸乙酯。

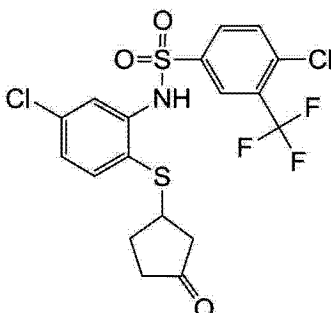
[1229] ¹H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.06(s, 1H), 7.96(d, J=8.50Hz, 1H), 7.84(dd, J=8.50, 10.84Hz, 2H), 7.52(dd, J=1.61, 8.64Hz, 1H), 7.06(d, J=1.47Hz, 1H), 4.17(q, J=7.23Hz, 2H), 4.06(d, J=14.65Hz, 1H), 3.88(d, J=14.36Hz, 1H), 1.22(t, J=7.18Hz, 3H).

[1230] 一般程序 0

[1231] 中间体 35

[1232] 4-氯-N-[5-氯-2-(3-氧代-环戊基硫烷基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺

[1233]



[1234] 向中间体 5N,N'-[二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双[4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺](105mg, 0.13mmol) 在 CH₂Cl₂(2ml)、MeOH(0.5ml) 和 H₂O(0.25ml) 中的溶液

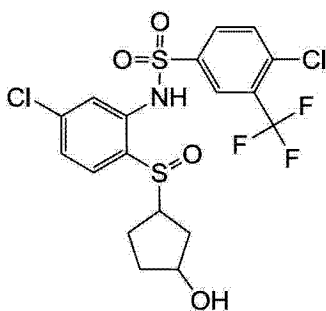
加入聚合物结合的三苯基膦 ($\sim 3\text{mmol/g}$ 三苯基膦负载, 87mg, 0.26mmol)、环戊-2-烯酮 ($33\ \mu\text{l}$, 0.39mmol) 和 PTSA (催化量)。将反应物在室温下搅拌 4 小时, 然后直接通过硅胶柱色谱 (0 \rightarrow 100% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物, 为灰白色固体 (133mg, 100%)。

[1235] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.16 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62-7.65 (m, 2H), 7.35 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 3.46 (quin, $J=6.53\text{Hz}$, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.38-2.44 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.05-2.11 (m, 1H), 1.84-1.90 (m, 1H).

[1236] 化合物 108

[1237] 4-氯-N-[5-氯-2-(3-羟基环戊基)亚磺酰基]苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1238]



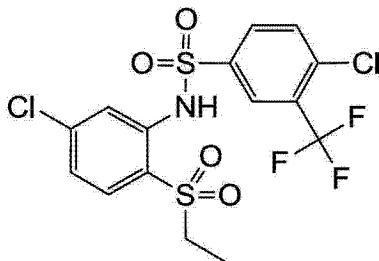
[1239] 按照一般程序 D, 接著用 NaBH_4 的 MeOH 溶液处理粗产物, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(3-氧代-环戊基硫烷基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (中间体 35) 制备标题化合物。

[1240] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.13 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.99 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.73 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.34 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.06 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 1H), 2.19-2.26 (m, 1H), 1.90-2.00 (m, 1H), 1.78-1.86 (m, 1H), 1.62-1.76 (m, 2H), 1.29-1.38 (m, 1H).

[1241] 化合物 109

[1242] 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1243]



[1244] 按照一般程序 D, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

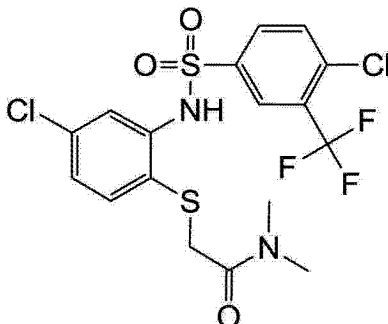
[1245] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.30 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.14 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.72-7.80 (m, 2H), 7.64 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.10 (br. s., 1H), 3.30-3.38 (m, 2H), 1.09 (t, $J=7.3$

4Hz, 3H)

[1246] 化合物 110

[1247] 2-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基乙酰胺

[1248]



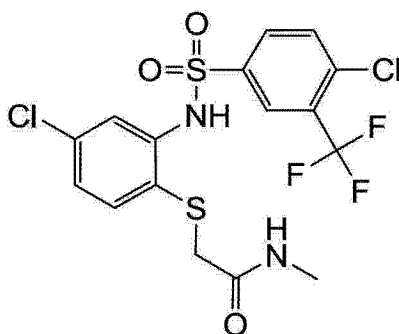
[1249] 按照一般程序 G, 由中间体 5N,N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双[4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺]和 2-氯-N,N-二甲基-乙酰胺制备标题化合物。

[1250] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.94 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.47-7.50 (m, 2H), 7.18 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.68 (s, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.93 (s, 3H).

[1251] 化合物 111

[1252] 2-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基]-N-甲基乙酰胺

[1253]



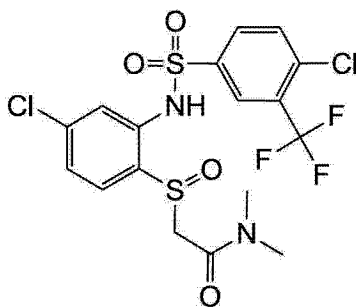
[1254] 按照一般程序 G, 由中间体 5N,N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双[4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺]和 2-氯-N-甲基-乙酰胺制备标题化合物。

[1255] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.09 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.93 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.76 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.20 (dd, $J=2.35, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.40 (s, 2H), 2.69 (s, 3H).

[1256] 化合物 112

[1257] 2-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基乙酰胺

[1258]



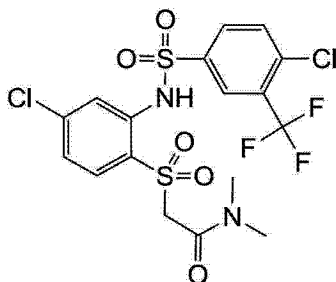
[1259] 按照一般程序 C, 由 2-[[4-氯-2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基)苯基]磺基}-N,N-二甲基乙酰胺制备标题化合物。

[1260] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.01 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.45 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.28 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.90 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 4.65-4.71 (m, 1H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.98 (s, 3H).

[1261] 化合物 113

[1262] 2-[[4-氯-2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基)苯基]磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺

[1263]



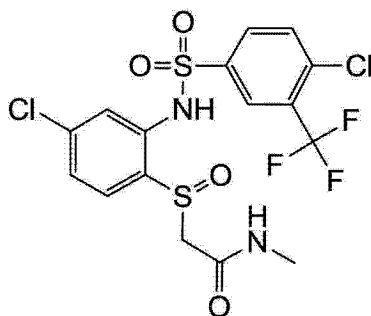
[1264] 按照一般程序 D, 由 2-[[4-氯-2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基)苯基]磺基}-N,N-二甲基乙酰胺制备标题化合物。

[1265] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.09-8.14 (m, 1H), 7.72 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.81 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 3.16 (s, 3H), 3.00 (s, 3H).

[1266] 化合物 114

[1267] 2-[[4-氯-2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基)苯基]亚磺酰基}-N-甲基乙酰胺

[1268]



[1269] 按照一般程序 C, 由 2-[[4-氯-2-((4-氯-3-(三氟甲基)苯基)磺酰基)氨基)苯基]磺基}-N,N-二甲基乙酰胺制备标题化合物。

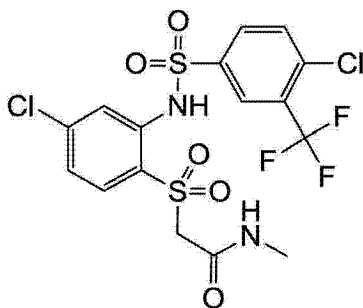
苯基] 磺基}-N-甲基乙酰胺制备标题化合物。

[1270] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.01(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.51(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.22(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.02(dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 4.21(d, $J=13.50\text{Hz}$, 1H), 3.49(d, $J=13.21\text{Hz}$, 1H), 2.76(s, 3H)

[1271] 化合物 115

[1272] 2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]磺酰基}-N-甲基乙酰胺

[1273]



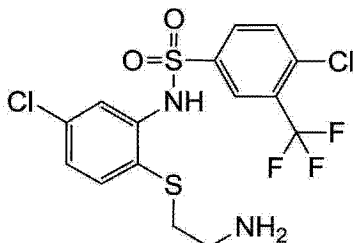
[1274] 按照一般程序D,由2-{{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]磺基}-N-甲基乙酰胺制备标题化合物。

[1275] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.29(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.09-8.13(m, 1H), 7.69(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.44(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.75(dd, $J=1.91, 8.66\text{Hz}$, 1H), 2.77(s, 3H).

[1276] 化合物 116

[1277] N-{2-[(2-氨基乙基)磺基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1278]



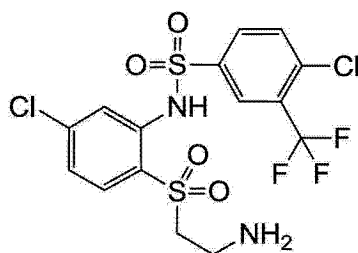
[1279] 按照一般程序G,由中间体5N,N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双[4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺]和2-溴-乙胺氢溴酸盐制备标题化合物。

[1280] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.18(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.99(dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.65(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.38(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.30(d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 6.72(dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.96-3.05(m, 4H).

[1281] 化合物 117

[1282] N-{2-[(2-氨基乙基)磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1283]

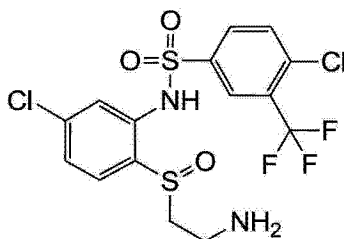


[1284] 按照一般程序 D, 随后在室温用 MeOH 中的过量锌粉、 NH_4Cl 水溶液和 HOAc 处理粗产物 2h, 由 N-(2-[(2-氨基乙基) 亚磺酰基]-5-氯苯基)-4-氯-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺制备标题化合物。

[1285] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.27(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.10(dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.80(dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.88-3.92(m, 2H), 3.45-3.51(m, 2H).

[1286] 化合物 118

[1287] N-(2-[(2-氨基乙基) 亚磺酰基]-5-氯苯基)-4-氯-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺
[1288]



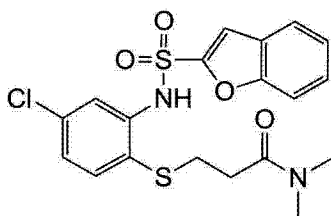
[1289] 按照一般程序 C, 由 N-(2-[(2-氨基乙基) 亚磺酰基]-5-氯苯基)-4-氯-3-(三氟甲基) 苯磺酰胺制备标题化合物。

[1290] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.00(dd, $J=1.90, 8.35\text{Hz}$, 1H), 7.69(d, $J=8.21\text{Hz}$, 1H), 7.46(d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.94(dd, $J=1.90, 8.35\text{Hz}$, 1H), 3.53-3.67(m, 1H), 3.36-3.50(m, 1H), 3.17-3.31(m, 2H).

[1291] 化合物 119

[1292] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基) 氨基]-4-氯苯基} 亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺

[1293]



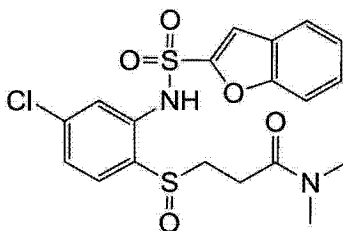
[1294] 按照一般程序 O, 由中间体 8N, N' - 二硫代双 [(5-氯-2, 1-亚苯基)] 双 (1-苯并呋喃-2-磺酰胺) 和 N, N-二甲基-丙烯酰胺制备标题化合物。

[1295] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.69(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.53-7.56(m, 1H), 7.45-7.49(m, 2H), 7.39(s, 1H), 7.37(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.35(m, 1H), 7.17-7.20(m, 1H), 2.90(t, $J=7.19\text{Hz}$, 2H), 2.87(s, 3H), 2.85(s, 3H), 2.33(t, $J=7.19\text{Hz}$, 2H).

[1296] 化合物 120

[1297] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺

[1298]



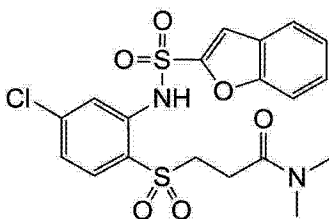
[1299] 按照一般程序 C, 由 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺基)-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物。

[1300] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.51 (m, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 3.27-3.34 (m, 1H), 3.16-3.24 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.77-2.86 (m, 1H), 2.59-2.66 (m, 1H).

[1301] 化合物 121

[1302] 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺

[1303]



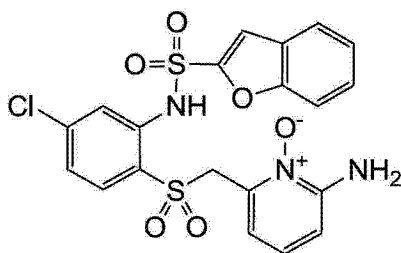
[1304] 按照一般程序 D, 由 3-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺基)-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物。

[1305] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.59-7.75 (m, 3H), 7.40-7.49 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 2H), 6.79 (dd, $J=1.76, 8.50\text{Hz}$, 1H), 3.94 (t, $J=7.47\text{Hz}$, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.59 (t, $J=7.47\text{Hz}$, 2H).

[1306] 化合物 122

[1307] N-(2-{[(6-氨基-1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1308]



[1309] 按照一般程序 D 和 E, 由 {6-[(2-[(1- 苯并呋喃 -2- 基磺酰基) 氨基]-4- 氯苯基) 硫基] 甲基} 吡啶 -2- 基} 氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。

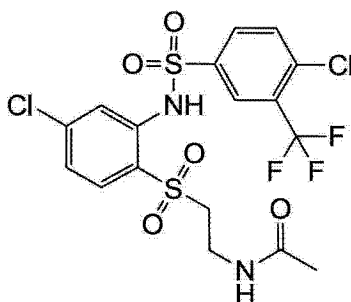
[1310] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.77 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.71 (m, 2H), 7.29-7.44 (m, 3H), 7.20-7.29 (m, 1H), 7.10 (t, $J=7.91\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.88 (m, 2H), 6.57 (d, $J=7.33\text{Hz}$, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 4.57 (br. s., 1H).

[1311] 一般程序 P

[1312] 化合物 123

[1313] N-(2-{[4- 氯 -2-({[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 磺酰基} 氨基) 苯基] 磺酰基} 乙基) 乙酰胺

[1314]



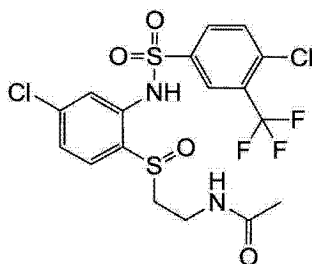
[1315] 向 N-{2-[(2- 氨基乙基) 磺酰基]-5- 氯苯基}-4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯磺酰胺 (23mg, 0.048mmol) 在 CH_2Cl_2 (2ml) 中的溶液加入 Et_3N (14 μl , 0.10mmol)、乙酸酐 (5 μl , 0.053mmol) 和催化量的 DMAP。将反应混合物在室温搅拌 1h, 浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱 (0 \rightarrow 10% 的乙酸乙酯溶液) 纯化, 然后进行 PTLC (10% 甲醇的乙酸乙酯溶液), 得到标题化合物。

[1316] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.13 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.65-7.75 (m, 2H), 7.51 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 6.82 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.75 (t, $J=6.60\text{Hz}$, 2H), 3.51 (t, $J=6.60\text{Hz}$, 2H), 1.86 (s, 3H).

[1317] 化合物 124

[1318] N-(2-{[4- 氯 -2-({[4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯基] 磺酰基} 氨基) 苯基] 亚磺酰基} 乙基) 乙酰胺

[1319]



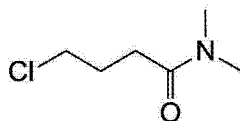
[1320] 按照一般程序 P 和 C, 由 N-{2-[(2- 氨基乙基) 硫基]-5- 氯苯基}-4- 氯 -3-(三氟甲基) 苯磺酰胺制备标题化合物。

[1321] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 8.01 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.77 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 3.60-3.71 (m, 1H), 3.44-3.54 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.04-3.15 (m, 1H), 1.98 (s, 3H).

[1322] 中间体 36

[1323] 4-氯-N,N-二甲基丁酰胺

[1324]

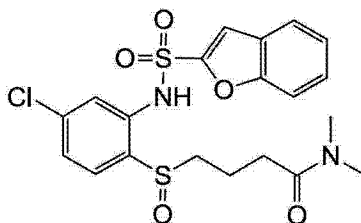


[1325] 在 5 °C 向 4-氯-丁酰氯 (1.12ml, 10.0mmol) 和二甲基-胺盐酸盐 (4.1g, 50.0mmol) 在 THF 中的溶液加入 2M NaOH (30ml, 60.0mmol), 历经 30 分钟, 同时保持反应温度在 5-10 °C。将反应混合物再搅拌 1.5h, 浓缩, 用 EtOAc 萃取 (×2)。将合并的有机层用 1M HCl (×2)、盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 真空浓缩, 得到标题化合物, 为无色油状物 (1.5g, ~100%)。粗品不经进一步纯化即可使用。

[1326] 化合物 125

[1327] 4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺

[1328]



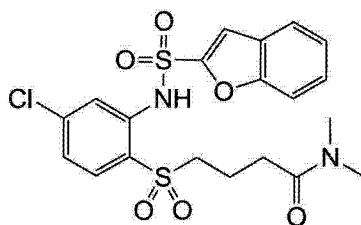
[1329] 按照一般程序 G 和 C, 由中间体 8N, N' -[二硫代双(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)和 4-氯-N,N-二甲基-丁酰胺制备标题化合物。

[1330] ¹H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, J=7.62Hz, 1H), 7.53 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.35-7.49 (m, 3H), 7.32 (d, J=0.88Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 6.95 (dd, J=2.05, 8.20Hz, 1H), 3.33-3.49 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.91-3.08 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.38-2.57 (m, 2H), 1.92-2.09 (m, 2H).

[1331] 化合物 126

[1332] 4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺

[1333]



[1334] 按照一般程序 G 和 D, 由中间体 8N, N' -[二硫代双(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)和 4-氯-N,N-二甲基-丁酰胺制备标题化合物。

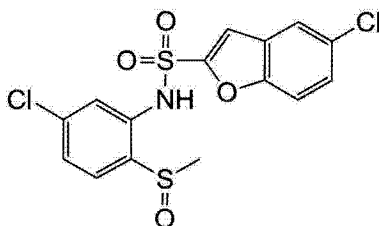
[1335] ¹H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.38-7.48 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.34Hz, 1H), 6.86-7.05 (m, 1H), 3.46-3.69 (m, 2H), 2.97 (s

, 3H), 2.91 (s, 3H), 2.43-2.59 (m, 2H), 1.93-2.09 (m, 2H).

[1336] 化合物 127

[1337] 5-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1338]



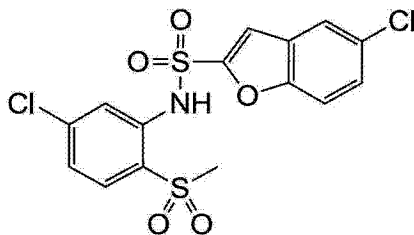
[1339] 按照一般程序 B 和 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 5-氯-苯并呋喃-2-磺酰氯 (CAS #:128852-02-8) 制备标题化合物 (Bioorganic & Medicinal Chemistry13(2005)3927 - 3954)。

[1340] ^1H NMR(300MHz, CDCl_3) δ 11.00 (br. s., 1H), 7.80 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.54 (m, 3H), 7.05-7.16 (m, 2H), 2.91 (s, 3H).

[1341] 化合物 128

[1342] 5-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1343]



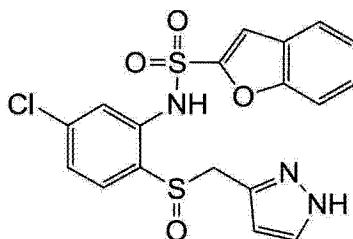
[1344] 按照一般程序 B 和 D, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 5-氯-苯并呋喃-2-磺酰氯 (CAS #:128852-02-8) 制备标题化合物 (Bioorganic & Medicinal Chemistry13(2005)3927 - 3954)。

[1345] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.74 (d, $J=5.58\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.43 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.35 (m, 2H), 6.88 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.33 (s, 3H).

[1346] 化合物 129

[1347] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1348]



[1349] 按照一般程序 C 和 E, 由 3-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (化合物 22) 制备标题化合物。

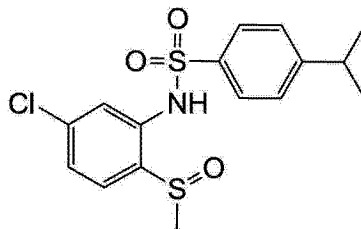
[1350] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.67 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.42-7.47 (m, 2H), 7.41 (d, $J=2.0$

5Hz, 1H), 7.37 (td, J=1.47, 7.78Hz, 1H), 7.32 (d, J=0.88Hz, 1H), 7.28 (td, J=0.88, 7.48Hz, 1H), 7.22 (d, J=8.51Hz, 1H), 6.96 (dd, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.56 (d, J=13.50Hz, 1H), 4.28 (d, J=13.50Hz, 1H).

[1351] 化合物 130

[1352] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺

[1353]



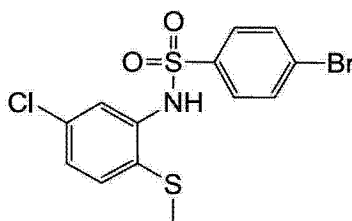
[1354] 按照一般程序 B 和 C, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 4-异丙基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1355] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 10.42 (br. s., 1H), 7.80-7.86 (m, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.35 (s, 2H), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.01-7.03 (m, 1H), 2.94 (spt, J=6.90Hz, 1H), 2.69 (s, 3H), 1.22 (d, J=7.04Hz, 6H).

[1356] 化合物 131

[1357] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺

[1358]



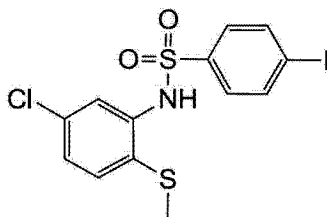
[1359] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 4-溴-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1360] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 7.65-7.68 (m, 2H), 7.61-7.63 (m, 2H), 7.58-7.60 (m, 2H), 7.29 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.04 (dd, J=2.20, 8.36Hz, 1H), 2.17 (s, 3H).

[1361] 化合物 132

[1362] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-碘苯磺酰胺

[1363]



[1364] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基硫基)苯胺和 4-碘-苯磺酰氯制备标题化合物。

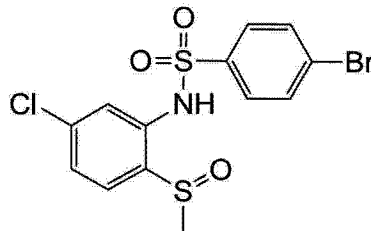
[1365] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 7.80 (d, J=8.80Hz, 2H), 7.62-7.64 (m, 1H), 7.61 (d, J=2

. 05Hz, 1H), 7. 49-7. 53 (m, 2H), 7. 30 (d, J=8. 22Hz, 1H), 7. 04 (dd, J=2. 20, 8. 36Hz, 1H), 2. 17 (s, 3H).

[1366] 化合物 133

[1367] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[1368]



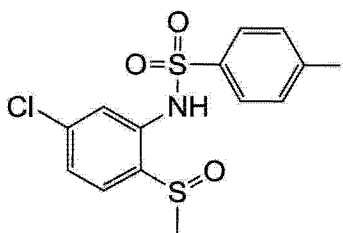
[1369] 按照一般程序 C, 由 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺制备标题化合物。

[1370] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 10. 63-10. 77 (m, 1H), 7. 79-7. 82 (m, 2H), 7. 64-7. 68 (m, 3H), 7. 05 (dd, J=1. 17, 2. 35Hz, 2H), 2. 79 (s, 3H).

[1371] 化合物 134

[1372] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺

[1373]



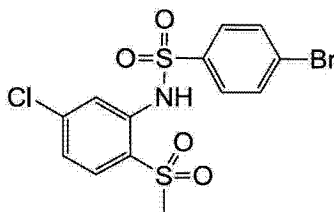
[1374] 按照一般程序 C, 由 N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺制备标题化合物。

[1375] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 10. 69 (br. s., 1H), 7. 83-7. 91 (m, 2H), 7. 61-7. 69 (m, 3H), 7. 01-7. 08 (m, 2H), 2. 79 (s, 3H).

[1376] 化合物 135

[1377] 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[1378]



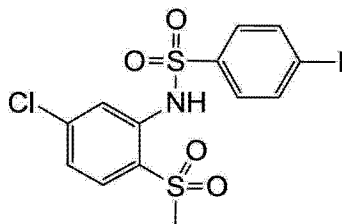
[1379] 按照一般程序 D, 由 4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺制备标题化合物。

[1380] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 9. 20-9. 27 (m, 1H), 7. 80 (dd, J=1. 32, 8. 36Hz, 2H), 7. 76 (d, J=8. 51Hz, 1H), 7. 68 (dd, J=1. 47, 8. 80Hz, 2H), 7. 25 (d, J=1. 47Hz, 1H), 7. 18-7. 21 (m, 1H), 2. 93 (d, J=1. 47Hz, 3H).

[1381] 化合物 136

[1382] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺

[1383]



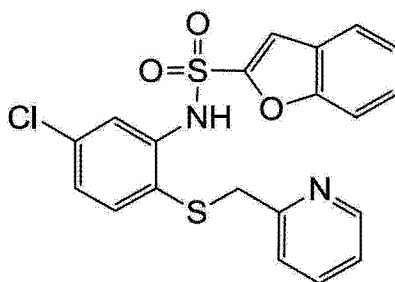
[1384] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-4-碘苯磺酰胺制备标题化合物。

[1385] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 9.17-9.25(m, 1H), 7.90(d, J=8.51Hz, 2H), 7.76(d, J=8.51Hz, 1H), 7.67(d, J=1.76Hz, 1H), 7.64(d, J=8.51Hz, 2H), 7.19(dd, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 2.93(s, 3H).

[1386] 化合物 137

[1387] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1388]



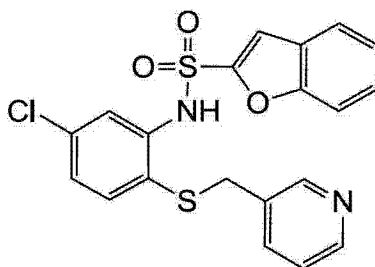
[1389] 按照一般程序 A 和 B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、2-溴甲基-吡啶氢溴酸盐和苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1390] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 12.32(br. s, 1H), 8.87(dt, J=0.77, 4.92Hz, 1H), 7.76(d, J=2.05Hz, 1H), 7.58-7.65(m, 2H), 7.44(dd, J=0.88, 8.22Hz, 1H), 7.34-7.42(m, 3H), 7.25-7.30(m, 2H), 7.06(d, J=7.63Hz, 1H), 6.96-7.01(m, 1H), 3.98(s, 2H).

[1391] 化合物 138

[1392] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1393]



[1394] 按照一般程序 A 和 B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、3-溴甲基-吡啶氢溴酸盐和苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

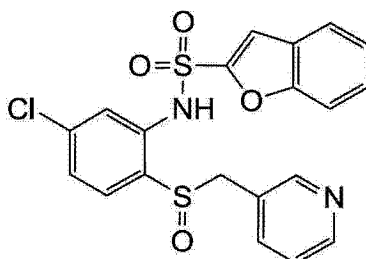
[1395] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.42(dd, J=1.61, 4.84Hz, 1H), 8.12(d, J=1.76Hz, 2H),

7.66-7.70 (m, 2H), 7.50 (d, J=1.17Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.33 (ddd, J=1.17, 6.97, 8.00Hz, 1H), 7.26-7.29 (m, 1H), 7.13 (ddd, J=0.88, 4.70, 7.92Hz, 1H), 7.00 (d, J=8.51Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.20, 8.36Hz, 1H), 3.75 (s, 2H).

[1396] 化合物 139

[1397] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1398]



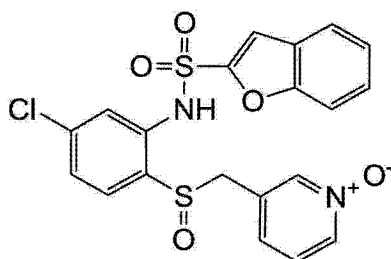
[1399] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1400] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.28 (d, J=4.11Hz, 1H), 7.86 (br. s., 1H), 7.68-7.71 (m, J=0.73, 1.32Hz, 1H), 7.54 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.36-7.41 (m, 2H), 7.31-7.35 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, J=1.03, 7.78Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.12 (dd, J=4.99, 7.63Hz, 1H), 6.73 (d, J=8.51Hz, 1H), 6.68 (dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 4.55 (s, 2H).

[1401] 化合物 140

[1402] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1403]



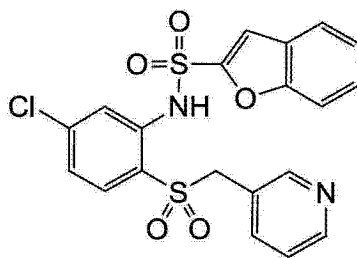
[1404] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1405] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.10-8.14 (m, 1H), 8.01 (t, J=1.47Hz, 1H), 7.66-7.68 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.34 (ddd, J=1.17, 7.12, 8.44Hz, 1H), 7.23-7.29 (m, 2H), 7.14 (d, J=6.60, 7.78Hz, 1H), 6.87 (d, J=7.92Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.71 (dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 4.63 (d, J=13.21Hz, 1H), 4.37 (d, J=13.21Hz, 1H).

[1406] 化合物 141

[1407] N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1408]



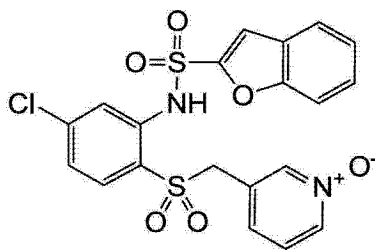
[1409] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1410] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.27(d, J=4.11Hz, 1H), 8.04(br. s., 1H), 7.78(t, J=1.76Hz, 1H), 7.65(d, J=7.92Hz, 1H), 7.46(d, J=0.88Hz, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.06(dd, J=5.14, 7.48Hz, 1H), 6.67(dt, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 4.98(s, 2H).

[1411] 化合物 142

[1412] N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-3-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1413]



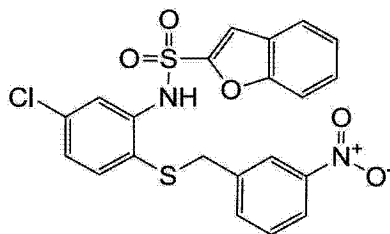
[1414] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1415] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, DMSO- d_6) δ 8.01-8.08(m, 2H), 7.68(d, J=7.92Hz, 1H), 7.53(d, J=8.22Hz, 1H), 7.46-7.48(m, 1H), 7.31-7.37(m, 2H), 7.23-7.27(m, 2H), 7.11-7.15(m, 1H), 6.98(d, J=7.92Hz, 1H), 6.58-6.61(m, 1H), 5.09(s, 2H).

[1416] 化合物 143

[1417] N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)磺基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1418]



[1419] 按照一般程序 G, 由中间体 8N, N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)和 1-溴甲基-3-硝基-苯制备标题化合物。

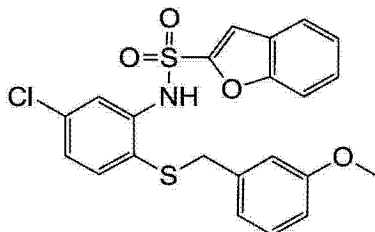
[1420] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) δ 8.08(s, 1H), 8.02(ddd, J=1.17, 2.35, 8.22Hz, 1H), 7.7(t, J=2.05Hz, 1H), 7.65-7.69(m, 2H), 7.50(d, J=0.88Hz, 1H), 7.45-7.48(m, 1H), 7.41-7.4

5 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 2H), 7.21 (dq, J=0.88, 7.63Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.22Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 3.84 (s, 2H).

[1421] 化合物 144

[1422] N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1423]



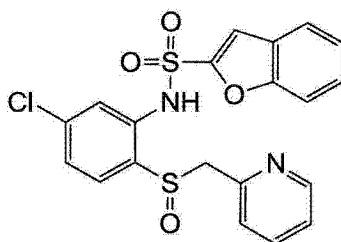
[1424] 按照一般程序 G, 由中间体 8N, N'-二硫代双[(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)和 1-溴甲基-3-甲氧基-苯制备标题化合物。

[1425] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.11 (s, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.40-7.50 (m, 3H), 7.31 (ddd, J=0.88, 7.04, 7.92Hz, 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 6.90 (dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 6.73 (dd, J=1.17, 2.49, 8.36Hz, 1H), 6.53-6.56 (m, 1H), 6.48 (t, J=2.35Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.66 (s, 3H).

[1426] 化合物 145

[1427] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1428]



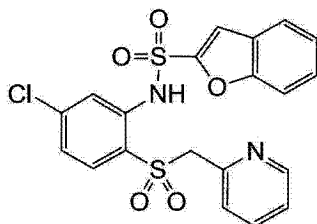
[1429] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1430] ^1H NMR (600MHz, 甲醇-d₄) δ 8.46 (d, J=4.70Hz, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.25-7.34 (m, 3H), 7.07-7.17 (m, 2H), 4.58 (d, J=12.91Hz, 1H), 4.35 (d, J=12.91Hz, 1H).

[1431] 化合物 146

[1432] N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1433]



[1434] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

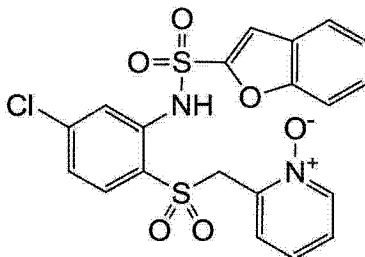
喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1435] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.42(dt, $J=0.84, 4.77\text{Hz}$, 1H), 7.75(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.49(m, 3H), 7.31-7.39(m, 2H), 7.22-7.29(m, 2H), 7.07(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.76(dd, $J=1.91, 8.66\text{Hz}$, 1H), 5.07(s, 2H).

[1436] 化合物 147

[1437] N-(5-氯-2-[[1-氧代吡啶-2-基]甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺

[1438]



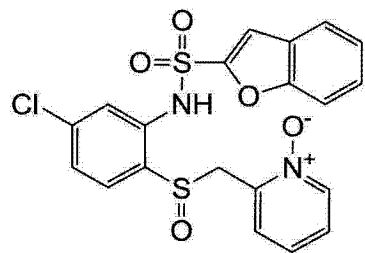
[1439] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1440] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.35(d, $J=6.46\text{Hz}$, 1H), 7.74(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.38(s, 2H), 7.34(d, $J=10.56\text{Hz}$, 3H), 7.25(s, 2H), 6.77(dd, $J=1.32, 8.36\text{Hz}$, 1H), 5.54(br. s, 2H).

[1441] 化合物 148

[1442] N-(5-氯-2-[[1-氧代吡啶-2-基]甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺

[1443]



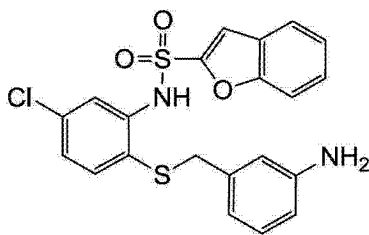
[1444] 按照一般程序 D, 由 N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1445] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.31(d, $J=6.16\text{Hz}$, 1H), 7.66(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.46-7.50(m, 1H), 7.38-7.42(m, 1H), 7.30-7.38(m, 2H), 7.28(s, 3H), 7.19(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.05(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.82(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 5.14(d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H), 4.68(d, $J=12.32\text{Hz}$, 1H).

[1446] 化合物 149

[1447] N-{2-[(3-氨基苄基)磺基]-5-氯苄基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺

[1448]



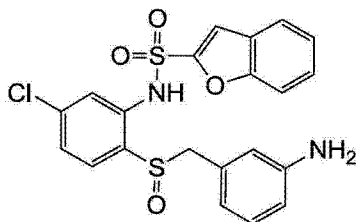
[1449] 按照一般程序L,由N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1450] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 氯仿-d) δ 7.64-7.68(m, 2H), 7.47-7.51(m, 1H), 7.40-7.46(m, 2H), 7.29-7.34(m, 1H), 7.14(d, J=8.22Hz, 1H), 6.97(t, J=7.78Hz, 1H), 6.92(dd, J=2.35, 8.22 Hz, 1H), 6.48-6.52(m, 1H), 6.35(dd, J=0.59, 7.63Hz, 1H), 6.28(t, J=1.91Hz, 1H), 3.67(s, 2H).

[1451] 化合物 150

[1452] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1453]



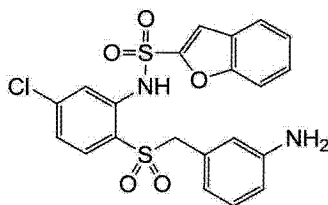
[1454] 按照一般程序C和K,由N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1455] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.69(d, J=7.92Hz, 1H), 7.48(d, J=8.51Hz, 1H), 7.37-7.43(m, 3H), 7.30(td, J=0.88, 7.48Hz, 1H), 7.20(d, J=8.51Hz, 1H), 7.01(dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 6.95(t, J=7.78Hz, 1H), 6.70-6.74(m, 1H), 6.64(t, J=1.76Hz, 1H), 6.45(d, J=7.63Hz, 1H), 4.40(d, J=12.62Hz, 1H), 4.00(d, J=12.62Hz, 1H).

[1456] 化合物 151

[1457] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1458]



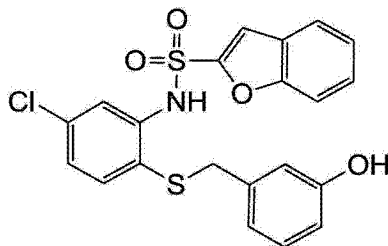
[1459] 按照一般程序D和K,由N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1460] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇-d₄) δ 7.80(d, J=2.05Hz, 1H), 7.69(d, J=7.63Hz, 1H), 7.52(d, J=0.59Hz, 1H), 7.40(d, J=8.51Hz, 1H), 7.35(td, J=1.32, 7.70Hz, 1H), 7.31(d, J=8.51Hz, 1H), 7.26-7.30(m, J=7.92Hz, 1H), 6.78(dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 6.65(t, J=7.78Hz, 1H), 6.49(dd, J=1.91, 7.78Hz, 1H), 6.33(t, J=1.76Hz, 1H), 6.05(d, J=7.34Hz, 1H), 4.66(s, 2H).

[1461] 化合物 152

[1462] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1463]



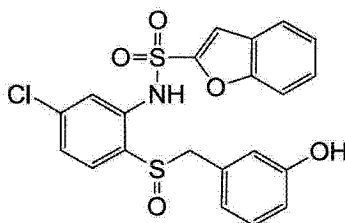
[1464] 于室温向 N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺 (315mg, 0.69mmol) 在 CH_2Cl_2 (5ml) 中的溶液加入 BBR_3 (1M CH_2Cl_2 溶液, 2.1ml, 2.1mmol), 将反应搅拌 2h, 用 EtOAc 稀释, 用盐水洗涤, 经 Na_2SO_4 干燥, 真空浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱 (25% 乙酸乙酯的己烷溶液) 纯化, 得到标题化合物 (196mg, 64%)。

[1465] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 8.10 (br. s., 1H), 7.63-7.69 (m, 2H), 7.41-7.51 (m, 3H), 7.32 (td, $J=0.88, 7.48\text{Hz}$, 1H), 7.12 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.05 (t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.66 (ddd, $J=0.73, 2.57, 8.14\text{Hz}$, 1H), 6.51 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 6.45-6.48 (m, 1H), 5.07 (br. s., 1H), 3.71 (s, 2H).

[1466] 化合物 153

[1467] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1468]



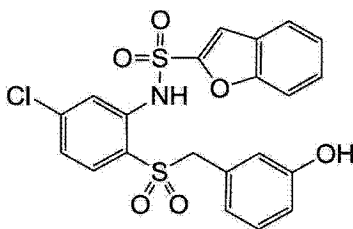
[1469] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1470] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 10.27-11.14 (m, 1H), 7.73 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.43-7.47 (m, 1H), 7.38-7.42 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.04 (t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=1.47, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.74 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.40 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.33 (d, $J=12.32\text{Hz}$, 1H), 4.16 (d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H).

[1471] 化合物 154

[1472] N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1473]



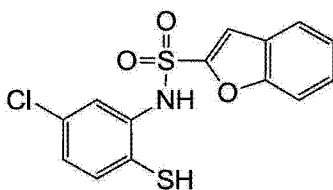
[1474] 按照一般程序D,由N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1475] ^1H NMR(600MHz, 氯仿-d) δ 7.76(br. s., 1H), 7.65-7.72(m, 1H), 7.56(br. s., 1H), 7.44(br. s., 3H), 7.33(s, 1H), 7.02(br. s., 2H), 6.77(br. s., 1H), 6.58(br. s., 1H), 6.39-6.47(m, 1H), 4.28(br. s., 2H).

[1476] 中间体 37

[1477] 苯并呋喃-2-磺酸(5-氯-2-巯基-苯基)酰胺

[1478]

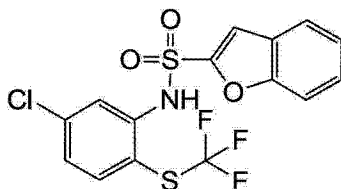


[1479] 按照一般程序N,由中间体8N,N'-[二硫代双(5-氯-2,1-亚苯基)]双(1-苯并呋喃-2-磺酰胺)制备标题化合物,其不经进一步纯化即可使用。

[1480] 化合物 155

[1481] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1482]



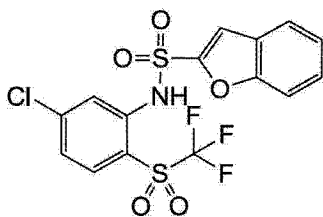
[1483] 在 -78°C 向苯并呋喃-2-磺酸(5-氯-2-巯基-苯基)-酰胺(332mg, 0.98mmol)在 CH_2Cl_2 (10ml)中的溶液加入3,3-二甲基-1-(三氟甲基)-1,2-苯并碘氧杂戊环(CAS#. 887144-97-0, 354mg, 1.07mmol),将反应搅拌1小时,在真空中浓缩。粗产物通过硅胶柱色谱(CH_2Cl_2)纯化,得到标题化合物(375mg, 94%)。

[1484] ^1H NMR(600MHz, 氯仿-d) δ 7.88(s, 1H), 7.82(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.67(dd, $J=0.59, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.49-7.54(m, 3H), 7.44-7.49(m, 1H), 7.33(td, $J=1.03, 7.56\text{Hz}$, 1H), 7.11(dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H).

[1485] 化合物 156

[1486] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1487]



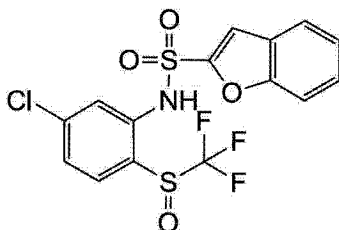
[1488] 按照一般程序 D, 使用在回流的 CH_2Cl_2 中的 10 当量的 mCPBA, 由 N-{5-氯-2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1489] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.90 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.80Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.51 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.36-7.43 (m, 2H), 7.29 (t, J=7.48Hz, 1H), 6.92 (d, J=6.46Hz, 1H).

[1490] 化合物 157

[1491] N-{5-氯-2-[(三氟甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1492]



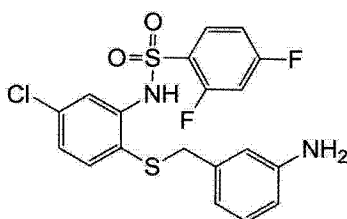
[1493] 按照一般程序 D, 使用在回流的 CH_2Cl_2 中的 10 当量的 mCPBA, 由 N-{5-氯-2-[(三氟甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1494] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.00 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.78-7.81 (m, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.50-7.59 (m, 4H), 7.39 (ddd, J=0.88, 7.26, 8.00Hz, 1H).

[1495] 化合物 158

[1496] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺

[1497]



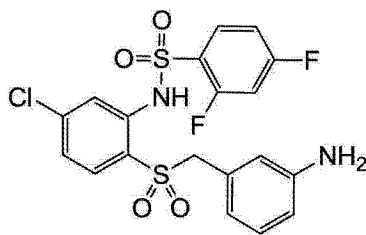
[1498] 按照一般程序 A、B 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 2,4-二氟-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1499] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 7.92 (td, J=6.16, 8.51Hz, 1H), 7.47 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.19 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.01-7.06 (m, 1H), 6.95-7.01 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.57 (dd, J=1.47, 8.80Hz, 1H), 6.40-6.45 (m, 2H), 3.72 (s, 2H).

[1500] 化合物 159

[1501] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-2,4-二氟苯磺酰胺

[1502]



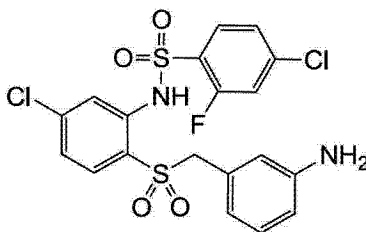
[1503] 按照一般程序 A、B、D 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 2,4-二氟-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1504] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.05 (td, $J=6.16, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.14-7.25 (m, 2H), 7.09 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 6.96 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.66-6.71 (m, 1H), 6.54 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 6.34 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H).

[1505] 化合物 160

[1506] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺

[1507]



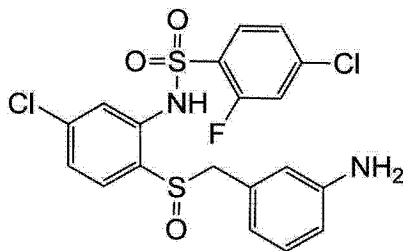
[1508] 按照一般程序 A、B、D 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-2-氟-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1509] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.97 (t, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.43-7.52 (m, 3H), 7.13-7.17 (m, 1H), 6.98 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.67-6.72 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.33 (d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.42 (s, 2H).

[1510] 化合物 161

[1511] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺

[1512]



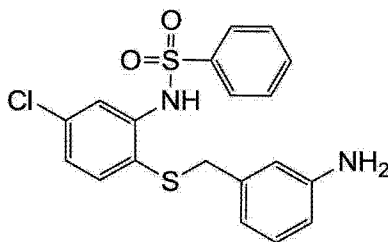
[1513] 按照一般程序 A、B、C 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-2-氟-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1514] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.85 (t, $J=8.07\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J=1.76, 9.98\text{Hz}$, 1H), 7.40 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.33 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.04 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.63 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 6.50 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 4.04 (d, $J=12.62\text{Hz}$, 1H).

[1515] 化合物 162

[1516] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}苯磺酰胺

[1517]



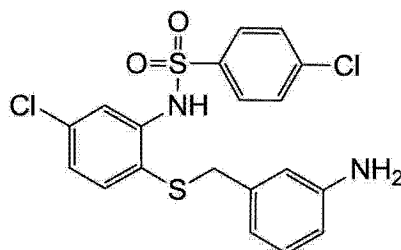
[1518] 按照一般程序 A、B 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和苯磺酰氯制备标题化合物。

[1519] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.75-7.79 (m, 2H), 7.57-7.62 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J=2.35, 8.22\text{Hz}$, 1H), 6.95 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.45 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 6.35 (d, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 3.58 (s, 2H).

[1520] 化合物 163

[1521] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯苯磺酰胺

[1522]



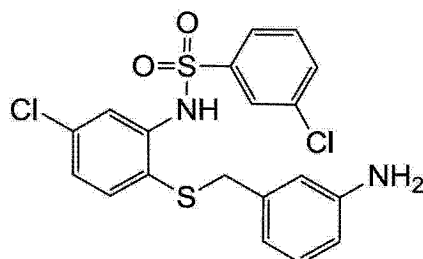
[1523] 按照一般程序 A、B 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1524] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 氯仿- d) δ 7.69-7.72 (m, 2H), 7.54 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 7.40-7.44 (m, 2H), 7.17 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.03 (t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 6.58 (dd, $J=1.76, 7.92\text{Hz}$, 1H), 6.34-6.39 (m, 2H), 3.61 (s, 2H).

[1525] 化合物 164

[1526] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苯基}-3-氯苯磺酰胺

[1527]



[1528] 按照一般程序 A、B 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 3-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

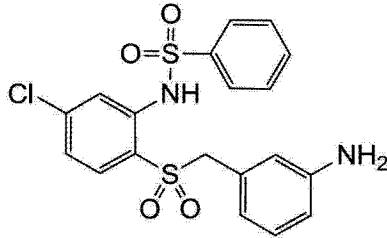
[1529] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 氯仿- d) δ 7.80 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.56 (d, $J=2$

. 35Hz, 1H), 7.52(ddd, J=0.88, 1.98, 8.00Hz, 1H), 7.39(t, J=7.92Hz, 1H), 7.16(d, J=8.51Hz, 1H), 7.02(t, J=7.78Hz, 1H), 6.96(dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 6.55-6.59(m, 1H), 6.35(d, J=7.63Hz, 1H), 6.32(t, J=1.91Hz, 1H), 3.56(s, 2H).

[1530] 化合物 165

[1531] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺

[1532]



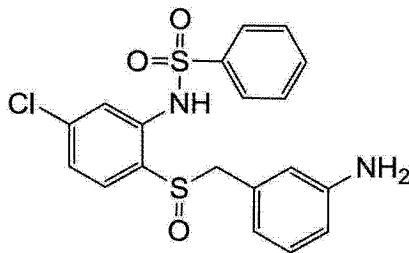
[1533] 按照一般程序 A、B、D 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和苯磺酰氯制备标题化合物。

[1534] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.90-7.93(m, 2H), 7.63-7.68(m, 1H), 7.56-7.62(m, 3H), 7.42(d, J=8.51Hz, 1H), 7.11(dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 6.93(t, J=7.78Hz, 1H), 6.66(ddd, J=0.73, 2.27, 8.14Hz, 1H), 6.39(t, J=1.91Hz, 1H), 6.16(d, J=7.34Hz, 1H), 4.18(s, 2H).

[1535] 化合物 166

[1536] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺

[1537]



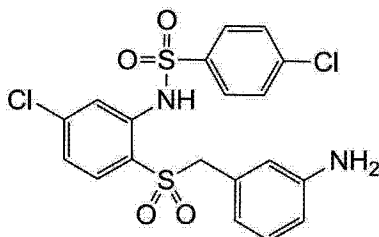
[1538] 按照一般程序 A、B、C 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和苯磺酰氯制备标题化合物。

[1539] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.82-7.86(m, 2H), 7.64-7.69(m, 1H), 7.56-7.62(m, 2H), 7.27-7.31(m, 1H), 7.22-7.27(m, 1H), 7.08(d, J=2.05Hz, 1H), 6.99(t, J=7.78Hz, 1H), 6.67(ddd, J=0.88, 2.35, 8.22Hz, 1H), 6.50(t, J=1.91Hz, 1H), 6.36(d, J=7.63Hz, 1H), 4.12(d, J=12.62Hz, 1H), 3.95(d, J=12.91Hz, 1H).

[1540] 化合物 167

[1541] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺

[1542]



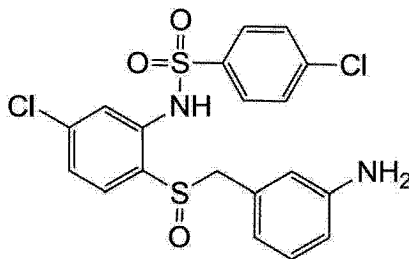
[1543] 按照一般程序 A、B、D 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1544] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.85-7.88(m, 2H), 7.58-7.62(m, 2H), 7.55(d, J=2.05Hz, 1H), 7.49(d, J=8.51Hz, 1H), 7.15(dd, J=1.91, 8.66Hz, 1H), 6.95(t, J=7.78Hz, 1H), 6.68(ddd, J=0.88, 2.20, 8.07Hz, 1H), 6.45(t, J=1.91Hz, 1H), 6.21(d, J=7.63Hz, 1H), 4.28(s, 2H).

[1545] 化合物 168

[1546] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺

[1547]



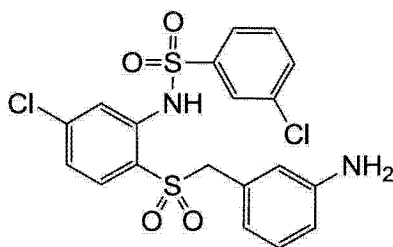
[1548] 按照一般程序 A、B、C 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1549] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.79(d, J=8.51Hz, 2H), 7.59(d, J=8.80Hz, 2H), 7.32(d, J=8.51Hz, 1H), 7.24-7.29(m, 1H), 7.06(d, J=1.76Hz, 1H), 6.99(t, J=7.78Hz, 1H), 6.65-6.69(m, 1H), 6.52(s, 1H), 6.38(d, J=7.34Hz, 1H), 4.16(d, J=12.91Hz, 1H), 3.97(d, J=12.91Hz, 1H).

[1550] 化合物 169

[1551] N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺

[1552]



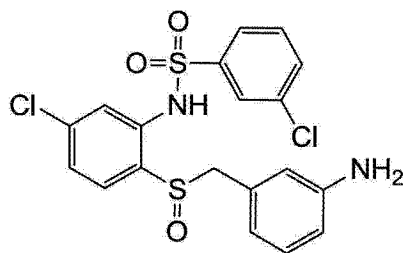
[1553] 按照一般程序 A、B、D 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 3-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1554] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 8.00(t, J=1.91Hz, 1H), 7.89-7.93(m, 1H), 7.42-7.51(m, 3H), 7.38(d, J=8.51Hz, 1H), 6.89(t, J=7.78Hz, 1H), 6.66(dd, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 6.59(d, J=8.22Hz, 1H), 6.55(s, 1H), 6.37(d, J=7.63Hz, 1H), 4.69(s, 2H).

[1555] 化合物 170

[1556] N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺

[1557]



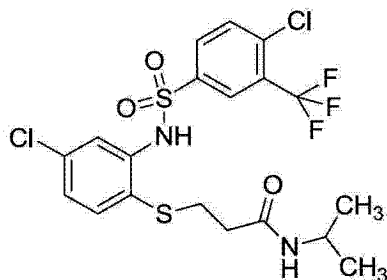
[1558] 按照一般程序 A、B、C 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 3-氯-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1559] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.85(s, 1H), 7.77(d, J=7.63Hz, 1H), 7.51-7.55(m, 1H), 7.47(t, J=7.92Hz, 1H), 7.22(d, J=8.22Hz, 1H), 7.19(d, J=1.76Hz, 1H), 6.93-7.00(m, 2H), 6.65(dd, J=2.20, 8.07Hz, 1H), 6.58(s, 1H), 6.43(d, J=7.63Hz, 1H), 4.35(d, J=12.91Hz, 1H), 3.82(d, J=12.91Hz, 1H).

[1560] 化合物 171

[1561] 3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N-异丙基丙酰胺

[1562]



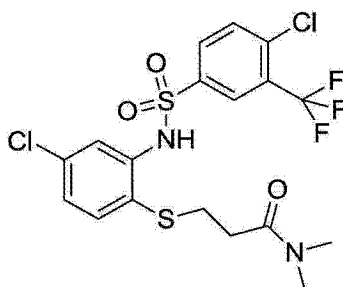
[1563] 按照一般程序 H、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、N-异丙基丙酰胺和 4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1564] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.19(d, J=1.47Hz, 1H), 7.98(d, J=8.20Hz, 1H), 7.60(d, J=8.20Hz, 1H), 7.23(d, J=2.05Hz, 1H), 7.06(d, J=8.20Hz, 1H), 6.75(dd, J=2.20, 8.35Hz, 1H), 3.85-4.03(m, 1H), 3.00(t, J=7.33Hz, 2H), 2.39(t, J=7.47Hz, 2H), 1.12(d, 6H).

[1565] 化合物 172

[1566] 3-{[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基}-N,N-二甲基丙酰胺

[1567]



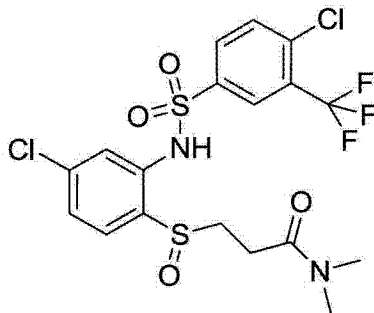
[1568] 按照一般程序 H、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、N,N-二甲基-丙酰胺和 4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1569] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.11 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.91\text{Hz}$, 1H), 7.71-7.79 (m, 1H), 7.49 (d, $J=2.34\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.21 (无, $J=2.34, 8.50\text{Hz}$, 1H), 2.96 (d, $J=7.62\text{Hz}$, 6H), 2.90 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, $J=7.03\text{Hz}$, 2H).

[1570] 化合物 173

[1571] 3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]-N-异丙基丙酰胺

[1572]



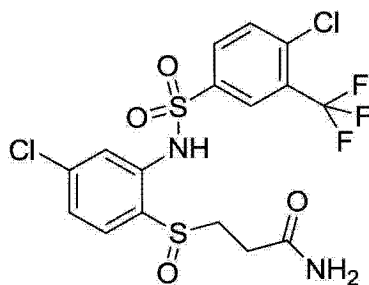
[1573] 按照一般程序 C, 由 3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]硫基]-N,N-二甲基丙酰胺制备标题化合物。

[1574] ^1H NMR(300MHz, CD_3OD) δ 8.17 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.01 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=8.50\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.20\text{Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 6.88 (dd, $J=1.90, 8.35\text{Hz}$, 1H), 3.91 (quin, $J=6.59\text{Hz}$, 1H), 3.37-3.52 (m, 1H), 3.09-3.25 (m, 1H), 2.58 (ddd, $J=5.71, 9.89, 15.16\text{Hz}$, 1H), 2.26 (ddd, $J=5.86, 9.74, 15.16\text{Hz}$, 1H), 1.10 (dd, 4H).

[1575] 化合物 174

[1576] 3-[[4-氯-2-({[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基}氨基)苯基]亚磺酰基]丙酰胺

[1577]



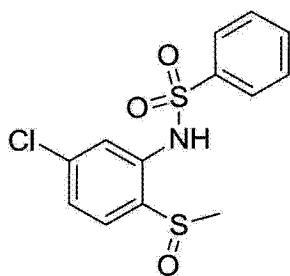
[1578] 按照一般程序 H、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、丙烯酰胺和 4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1579] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 8.16 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 8.00 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.18 (br. s., 1H), 2.99-3.07 (m, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.88 (dt, $J=7.37, 16.95\text{Hz}$, 1H), 2.62-2.77 (m, 1H).

[1580] 化合物 175

[1581] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[1582]



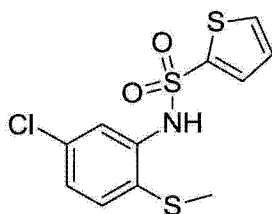
[1583] 按照一般程序 B、C, 由 5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯胺和苯磺酰氯制备标题化合物。

[1584] ^1H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ 10.64 (br. s., 1H), 7.93 (d, J=7.03Hz, 2H), 7.59-7.79 (m, 3H), 7.55 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.26 (dd, J=1.90, 8.35Hz, 1H), 2.74 (s, 3H).

[1585] 化合物 176

[1586] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]噻吩-2-磺酰胺

[1587]



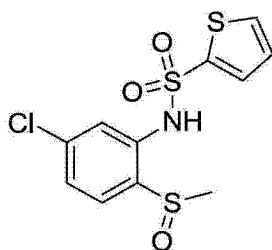
[1588] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯胺和噻吩-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1589] ^1H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.75 (dd, J=1.17, 4.98Hz, 1H), 7.50 (dd, J=1.32, 3.66Hz, 1H), 7.40 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.26-7.34 (m, 1H), 7.15-7.24 (m, 1H), 7.08 (dd, J=3.81, 4.98Hz, 1H), 2.23 (s, 3H).

[1590] 化合物 177

[1591] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]噻吩-2-磺酰胺

[1592]



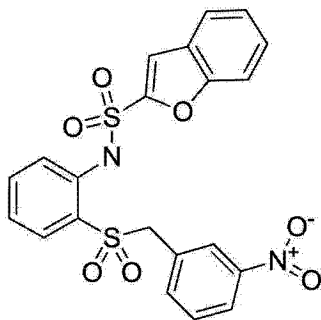
[1593] 按照一般程序 C, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]噻吩-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1594] ^1H NMR (600MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, J=4.40Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.51-7.57 (m, 1H), 7.43 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.15 (dd, J=4.84, 8.66Hz, 2H), 2.79 (s, 3H).

[1595] 化合物 178

[1596] N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1597]



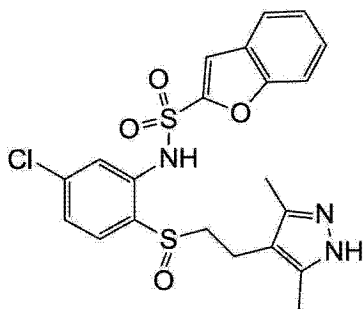
[1598] 按照一般程序 D, 由苯并咪喃 -2- 磺酸 [2-(3- 硝基 - 苄基硫烷基) - 苯基] - 酰胺制备标题化合物 (136mg, 82%)。

[1599] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮-d₆) δ 9.57 (br. s., 1H), 8.17 (dt, $J=2.53, 6.38\text{Hz}$, 1H), 7.93 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 7.74-7.83 (m, 3H), 7.69 (td, $J=1.47, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J=1.47, 7.92\text{Hz}$, 1H), 7.52-7.59 (m, 3H), 7.47 (ddd, $J=1.17, 7.41, 8.44\text{Hz}$, 1H), 7.30-7.38 (m, 1H), 7.23 (t, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 4.85 (s, 2H)。

[1600] 化合物 179

[1601] N-(5- 氯 -2- [(2-(3, 5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基) 亚磺酰基] 苯基) -1- 苯并咪喃 -2- 磺酰胺

[1602]



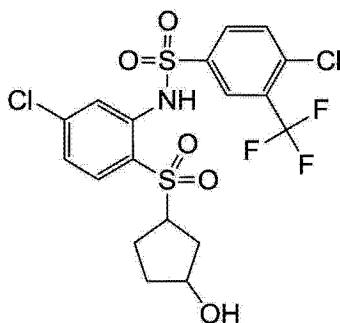
[1603] 按照一般程序 C, 由 N-(5- 氯 -2- [(2-(3, 5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4 基) 乙基) 磺基] 苯基) -1- 苯并咪喃 -2- 磺酰胺制备标题化合物 (79mg, 73%)。

[1604] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD₃OD) δ 7.61 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.44 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 7.19 (dd, $J=0.73, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=0.88\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 3.52-3.62 (m, 1H), 2.80-2.91 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 1H), 2.11 (s, 6H)。

[1605] 化合物 180

[1606] 4- 氯 -N- {5- 氯 -2- [(3- 羟基环戊基) 磺酰基] 苯基} -3- (三氟甲基) 苯磺酰胺

[1607]



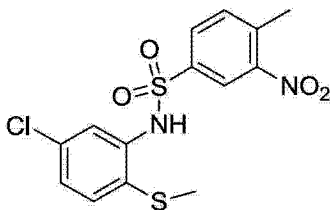
[1608] 按照一般程序D, 接著用 NaBH_4 的 MeOH 溶液处理粗产物, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(3-氧代-环戊基硫烷基)-苯基]-3-三氟甲基-苯磺酰胺 (中间体 35) 制备标题化合物。

[1609] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.34 (s, 1H), 8.18 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.70-7.79 (m, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.00 (br. s., 1H), 4.12-4.18 (m, 2H), 1.98-2.10 (m, 2H), 1.72-1.84 (m, 2H), 1.63-1.71 (m, 2H).

[1610] 化合物 181

[1611] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺

[1612]



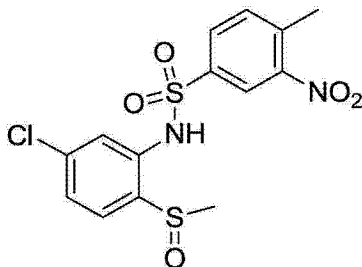
[1613] 按照一般程序B, 制备 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺 (150mg, 0.87mmol) 和 4-甲基-3-硝基-苯磺酰氯 (235mg, 0.87mmol) 制备标题化合物 (197mg, 61%)。

[1614] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.29 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.85 (dd, $J=1.91, 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.17-7.25 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.20 (s, 3H).

[1615] 化合物 182

[1616] 氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺

[1617]



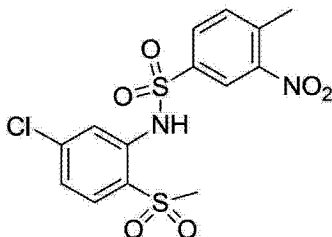
[1618] 按照一般程序C, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺制备标题化合物。

[1619] ^1H NMR (600MHz, CDCl_3) δ 10.88 (br. s., 1H), 8.53 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J=1.91, 8.07\text{Hz}$, 1H), 7.64 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.54 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.04-7.16 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).

[1620] 化合物 183

[1621] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺

[1622]



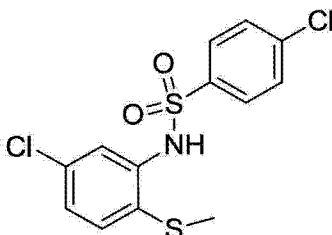
[1623] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺制备标题化合物。

[1624] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 9.36 (br. s., 1H), 8.52 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 8.05 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.58 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).

[1625] 化合物 184

[1626] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]苯磺酰胺

[1627]



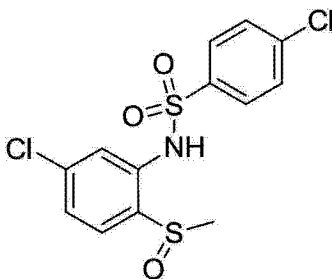
[1628] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基磺烷基-苯基胺 (110mg, 0.64mmol) 和 4-氯-苯磺酰氯 (134mg, 0.64mmol) 制备标题化合物 (150mg, 68%)。

[1629] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=9.10\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.37 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 2.20 (s, 3H).

[1630] 化合物 185

[1631] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[1632]



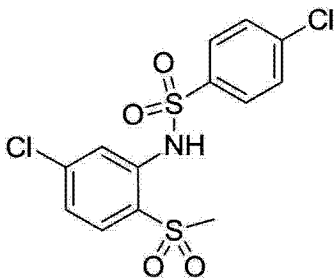
[1633] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]苯磺酰胺制备标题化合物。

[1634] ^1H NMR(600MHz, CDCl_3) δ 10.67 (br. s., 1H), 7.89 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.66 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 6.91-7.16 (m, 2H), 2.80 (无, 3H).

[1635] 化合物 186

[1636] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺

[1637]



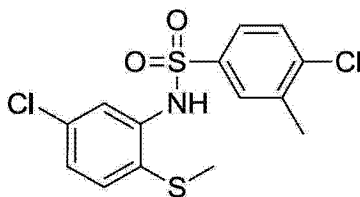
[1638] 按照一般程序 D, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]苯磺酰胺制备标题化合物。

[1639] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 7.89 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.78 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.68 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=8.80\text{Hz}$, 2H), 7.20 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 2.96 (s, 3H).

[1640] 化合物 187

[1641] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺

[1642]



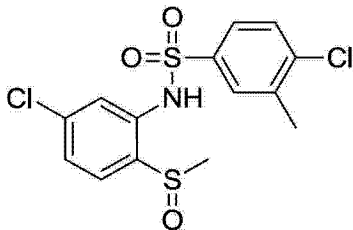
[1643] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺 (165mg, 0.95mmol) 和 4-氯-3-甲基-苯磺酰氯 (215mg, 0.95mmol) 制备标题化合物 (205mg, 59%)。

[1644] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 7.71 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 7.41 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.32 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J=2.20, 8.36\text{Hz}$, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.19 (s, 3H).

[1645] 化合物 188

[1646] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺

[1647]



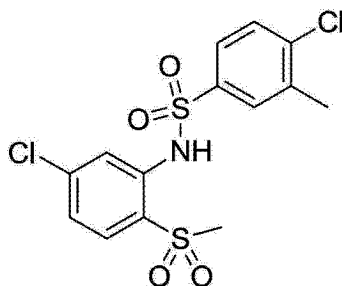
[1648] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺制备标题化合物。

[1649] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 10.62 (s, 1H), 7.82 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=1.91, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.63 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.02-7.15 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).

[1650] 化合物 189

[1651] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺

[1652]



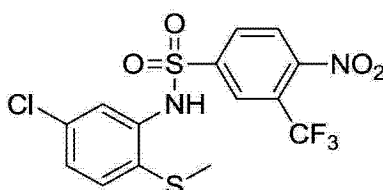
[1653] 按照一般程序 D, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺制备标题化合物。

[1654] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CDCl_3) δ 9.24 (br. s., 1H), 7.83 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.78 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J=2.05, 8.51\text{Hz}$, 1H), 7.67 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.50 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.44 (s, 3H).

[1655] 化合物 190

[1656] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1657]



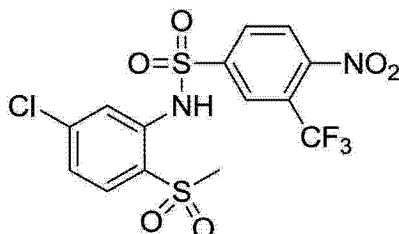
[1658] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基磺烷基-苯基胺 (167mg, 0.95mmol) 和 4-硝基-3-三氟甲基-苯磺酰氯 (278mg, 0.95mmol) 制备标题化合物 (176mg, 43%)。

[1659] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04-8.22 (m, 3H), 7.42 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.16-7.32 (m, 2H), 2.20 (s, 3H).

[1660] 化合物 191

[1661] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1662]

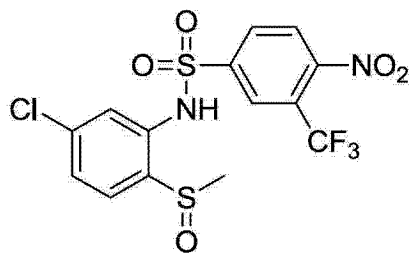


[1663] 按照一般程序 D, 由制备标题化合物 N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。 $^1\text{H NMR}$ (600MHz, 丙酮- d_6) δ 9.64 (br. s., 1H), 8.49-8.65 (m, 2H), 8.33 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.89 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.39 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 3.24 (s, 3H).

[1664] 化合物 192

[1665] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1666]



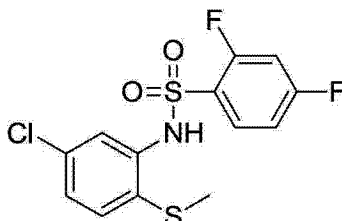
[1667] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[1668] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 8.25-8.35 (m, 2H), 8.11 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.39-7.48 (m, 2H), 6.75 (dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 2.70 (s, 3H).

[1669] 化合物 193

[1670] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺

[1671]



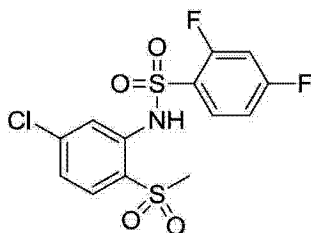
[1672] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺 (189mg, 1.09mmol) 和 2,4-二氟-苯磺酰氯 (231mg, 1.09mmol) 制备标题化合物 (358mg, 94%)。

[1673] ^1H NMR (300MHz, CD₃OD) δ 7.82 (td, J=6.15, 8.50Hz, 1H), 7.34 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 3H), 7.00-7.16 (m, 1H), 2.27 (s, 3H).

[1674] 化合物 194

[1675] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺

[1676]



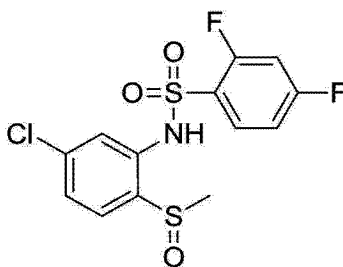
[1677] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1678] ^1H NMR (300MHz, 丙酮-d₆) δ 9.81 (br. s., 1H), 8.15-8.32 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.50Hz, 1H), 7.63 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.24-7.46 (m, 3H), 3.27 (s, 3H).

[1679] 化合物 195

[1680] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺

[1681]



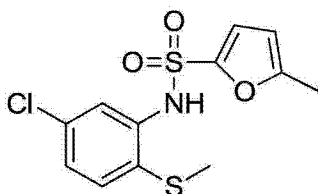
[1682] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1683] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.97(br. s., 1H), 8.10(td, J=6.16, 8.51Hz, 1H), 7.51(d, J=8.22Hz, 1H), 7.46(d, J=2.05Hz, 1H), 7.30-7.38(m, 1H), 7.24-7.31(m, 2H), 2.90(s, 3H).

[1684] 化合物 196

[1685] N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺

[1686]



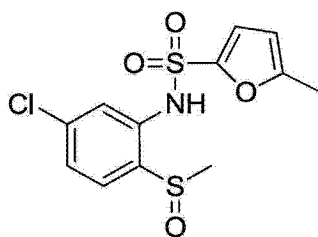
[1687] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺(189mg, 1.09mmol) 和 5-甲基-呋喃-2-硫烷基-磺酰氯(250mg, 1.38mmol) 制备标题化合物(212mg, 48%)。

[1688] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.53(br. s., 1H), 7.37-7.49(m, 2H), 7.25(dd, J=2.34, 8.50Hz, 1H), 6.96(d, J=3.22Hz, 1H), 6.24(d, J=2.64Hz, 1H), 2.38(s, 3H), 2.34(s, 3H).

[1689] 化合物 197

[1690] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺

[1691]



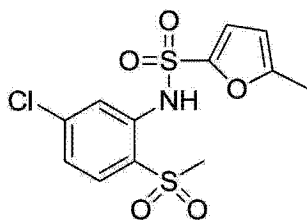
[1692] 按照一般程序 C, 由 N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1693] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.74(br. s., 1H), 7.55(d, J=2.05Hz, 1H), 7.51(d, J=8.22Hz, 1H), 7.30(dd, J=1.91, 8.36Hz, 1H), 7.18(d, J=3.23Hz, 1H), 6.24-6.35(m, 1H), 2.90(s, 3H), 2.34(s, 3H).

[1694] 化合物 198

[1695] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺

[1696]



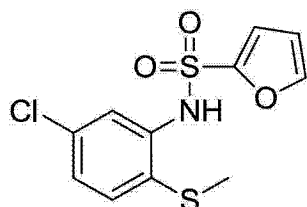
[1697] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-5-甲基呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1698] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 9.54(br. s., 1H), 7.90(d, J=8.51Hz, 1H), 7.73(d, J=2.05Hz, 1H), 7.39(dd, J=1.76, 8.51Hz, 1H), 7.31(d, J=3.52Hz, 1H), 6.32(d, J=3.23Hz, 1H), 3.24(s, 3H), 2.33(s, 3H).

[1699] 化合物 199

[1700] N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]呋喃-2-磺酰胺

[1701]



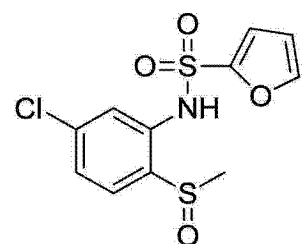
[1702] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺 (260mg, 1.50mmol) 和呋喃-2-磺酰氯 (250mg, 1.50mmol) 制备标题化合物 (215mg, 47%)。

[1703] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.67(br. s., 1H), 7.84(s, 1H), 7.32-7.46(m, 2H), 7.26(dd, J=2.20, 8.35Hz, 1H), 7.07(d, J=3.52Hz, 1H), 6.63(dd, J=1.76, 3.52Hz, 1H), 2.36(s, 3H).

[1704] 化合物 200

[1705] N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺

[1706]



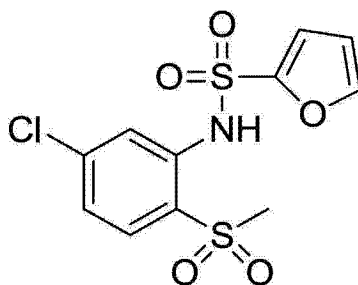
[1707] 按照一般程序 C, 由 N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1708] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.85(br. s., 1H), 7.89(s, 1H), 7.49-7.59(m, 2H), 7.28-7.36(m, 2H), 6.68(dd, J=1.76, 3.52Hz, 1H), 2.88(s, 3H).

[1709] 化合物 201

[1710] N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]呋喃-2-磺酰胺

[1711]



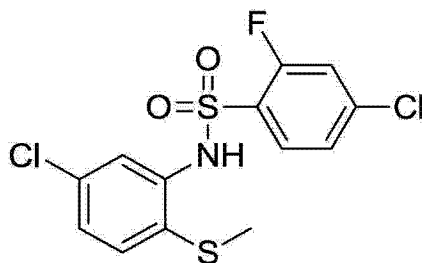
[1712] 按照一般程序 D, 由 N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1713] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 9.62(br. s., 1H), 7.90(d, J=8.51Hz, 2H), 7.74(d, J=2.05Hz, 1H), 7.27-7.48(m, 2H), 6.70(dd, J=1.76, 3.52Hz, 1H), 3.22(s, 3H).

[1714] 化合物 202

[1715] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1716]



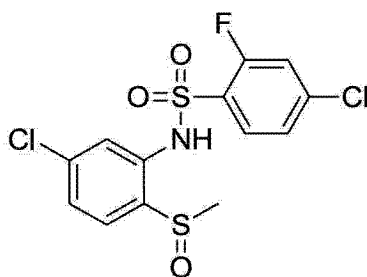
[1717] 按照一般程序 B, 由 5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺 (273mg, 1.57mmol) 和 4-氯-2-氟-苯磺酰氯 (360mg, 1.57mmol) 制备标题化合物 (380mg, 66%)。

[1718] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.77(br. s., 1H), 7.84(t, J=8.06Hz, 1H), 7.53(dd, J=1.90, 9.82Hz, 1H), 7.35-7.48(m, 3H), 7.25(dd, J=2.20, 8.35Hz, 1H), 2.34(s, 3H).

[1719] 化合物 203

[1720] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1721]



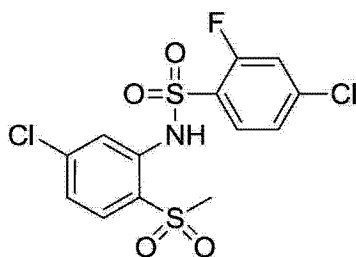
[1722] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-2-氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1723] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 10.95(br. s., 1H), 8.03(t, J=8.20Hz, 1H), 7.39-7.61(m, 4H), 7.28(dd, J=1.90, 8.35Hz, 1H), 2.93(s, 3H).

[1724] 化合物 204

[1725] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1726]



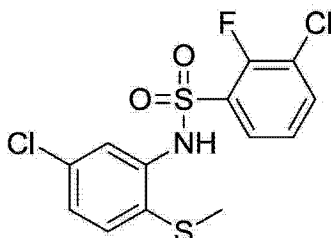
[1727] 按照一般程序D,由4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-2-氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1728] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 9.84(br. s., 1H), 8.12(t, J=8.20Hz, 1H), 7.90(d, J=8.50Hz, 1H), 7.46-7.69(m, 3H), 7.33(dd, J=1.47, 8.50Hz, 1H), 3.27(s, 3H).

[1729] 化合物 205

[1730] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1731]



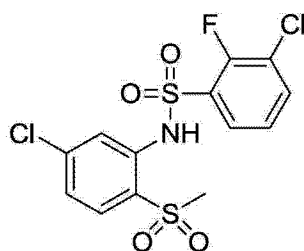
[1732] 按照一般程序B,由5-氯-2-甲基硫烷基-苯基胺(297mg, 1.71mmol)和3-氯-2-氟-苯磺酰氯(392mg, 1.71mmol)制备标题化合物(386mg, 62%)。

[1733] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.87(br. s., 1H), 7.70-7.93(m, 2H), 7.32-7.47(m, 3H), 7.20-7.31(m, 1H), 2.32(s, 3H).

[1734] 化合物 206

[1735] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1736]



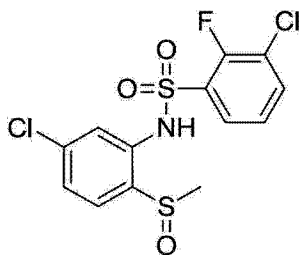
[1737] 按照一般程序D,由3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺基)苯基]-2-氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1738] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.89-8.04(m, 1H), 7.69(d, J=8.50Hz, 1H), 7.55-7.65(m, 2H), 7.23-7.37(m, 1H), 6.72(dd, J=1.90, 8.64Hz, 1H), 3.22(s, 3H).

[1739] 化合物 207

[1740] 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺

[1741]



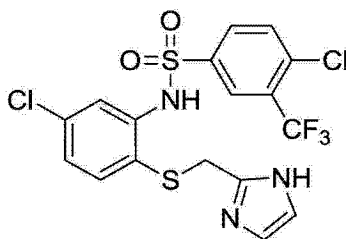
[1742] 按照一般程序 C, 由 3-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺制备标题化合物。

[1743] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.94-8.04(m, 1H), 7.83-7.93(m, 1H), 7.42-7.59(m, 3H), 7.29(dd, J=1.90, 8.35Hz, 1H), 2.93(s, 3H).

[1744] 化合物 208

[1745] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1746]



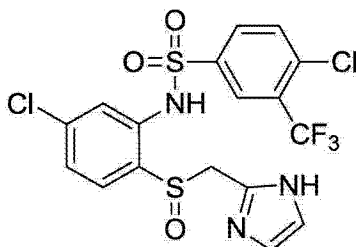
[1747] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、2-氯甲基-1H-咪唑和 4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1748] ^1H NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.06(d, J=1.76Hz, 1H), 7.89(dd, J=2.05, 8.50Hz, 1H), 7.63-7.78(m, 2H), 7.45(d, J=2.05Hz, 1H), 7.30(d, J=8.50Hz, 1H), 7.14(dd, J=2.34, 8.50Hz, 1H), 6.73(s, 1H), 3.83(s, 2H).

[1749] 化合物 209

[1750] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1751]



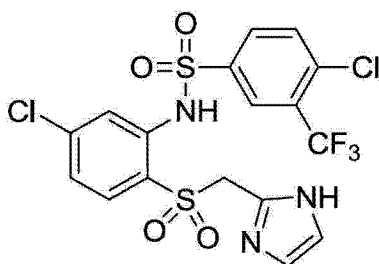
[1752] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[1753] ^1H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 8.18(d, 1H), 8.03(dd, J=1.91, 8.36Hz, 1H), 7.72(d, J=8.22Hz, 1H), 7.41(s, 2H), 7.20(d, J=1.76Hz, 1H), 7.06(d, J=8.51Hz, 1H), 6.84(dd, J=1.91, 8.36Hz, 1H), 4.76(d, J=8.22Hz, 2H).

[1754] 化合物 210

[1755] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1756]

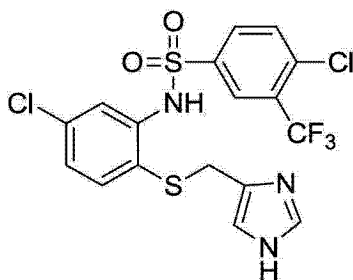


[1757] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 8.33 (d, J=1.76Hz, 1H), 8.18 (dd, J=1.76, 8.22Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.58 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.10 (s, 2H), 6.72 (dd, J=1.91, 8.36Hz, 1H), 4.86 (s, 2H).

[1758] 化合物 211

[1759] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1760]



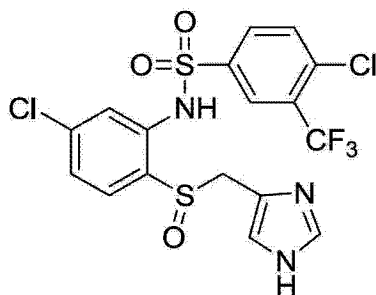
[1761] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、4-氯甲基-1H-咪唑盐酸盐和 4-氯-3-三氟甲基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1762] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 8.07 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.89-7.97 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.61 (d, J=2.35Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.16 (dd, J=2.35, 8.22Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 3.87 (s, 2H).

[1763] 化合物 212

[1764] 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

[1765]



[1766] 按照一般程序 C, 由 4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺

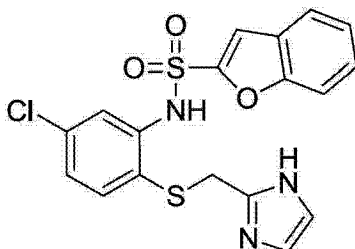
基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺制备标题化合物。

[1767] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 8.26(br. s., 1H), 8.17(s, 1H), 8.08(dd, J=1.76, 8.51 Hz, 1H), 7.82(d, J=8.51Hz, 1H), 7.47(br. s., 1H), 7.38(d, J=8.51Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.09(d, J=7.92Hz, 1H), 4.48(dd, J=2.35, 13.79Hz, 1H), 4.20(d, J=14.09Hz, 1H).

[1768] 化合物 213

[1769] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1770]



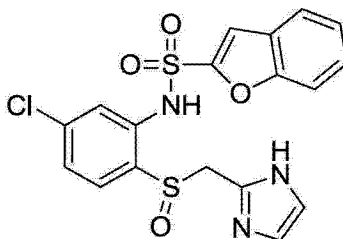
[1771] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、2-氯甲基-1H-咪唑和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1772] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.74(d, J=7.92Hz, 1H), 7.64(d, J=2.35Hz, 1H), 7.61(d, J=8.51Hz, 1H), 7.53(d, J=8.51Hz, 1H), 7.46(td, J=1.17, 7.78Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.33(t, J=7.48Hz, 1H), 7.17(s, 2H), 7.09(dd, J=2.35, 8.22Hz, 1H), 4.10(s, 2H).

[1773] 化合物 214

[1774] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1775]



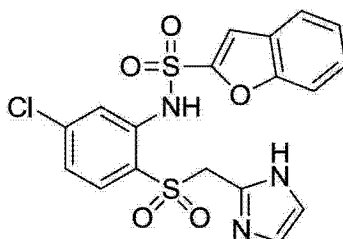
[1776] 按照一般程序 C, 由 N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1777] ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 7.68(d, J=7.62Hz, 1H), 7.51-7.61(m, 3H), 7.41(d, J=2.05Hz, 1H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.21-7.32(m, 1H), 7.17(s, 1H), 6.92(d, J=8.50Hz, 1H), 6.74(dd, J=1.90, 8.06Hz, 1H), 4.89(d, J=14.07Hz, 1H), 4.56(d, J=13.77Hz, 1H).

[1778] 化合物 215

[1779] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1780]

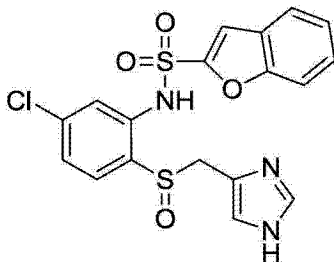


[1781] 按照一般程序D,由N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1782] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.69-7.79(m, 3H), 7.66(s, 2H), 7.46-7.54(m, 1H), 7.41(s, 2H), 7.24-7.34(m, 1H), 6.88(dd, J=1.90, 8.64Hz, 1H), 5.62(s, 2H).

[1783] 化合物 216

[1784] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺
[1785]

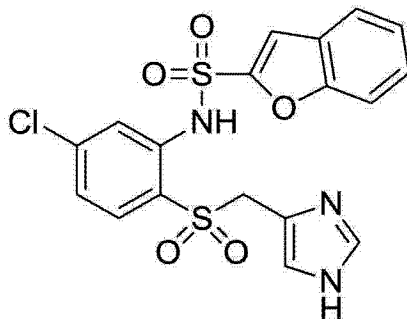


[1786] 按照一般程序C,由N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1787] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.34(s, 1H), 7.75(d, J=7.91Hz, 1H), 7.60(d, J=2.05Hz, 1H), 7.47-7.56(m, 2H), 7.43(t, J=7.33Hz, 1H), 7.24-7.38(m, 3H), 7.03(d, J=10.55Hz, 1H), 4.58(d, J=14.36Hz, 1H), 4.24(d, J=13.77Hz, 1H)

[1788] 化合物 217

[1789] N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺
[1790]



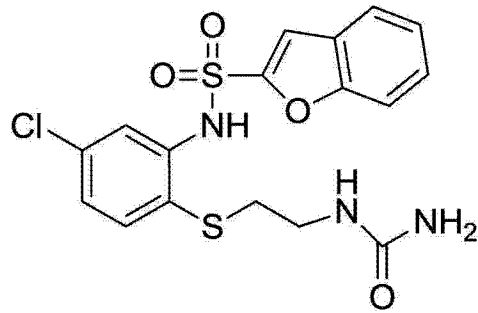
[1791] 按照一般程序D,由N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1792] ^1H NMR(300MHz, 丙酮-d₆) δ 8.20 (br. s., 1H), 7.66-7.81(m, 3H), 7.35-7.53(m, 4H), 7.23-7.35(m, 1H), 6.95(dd, J = 2.05, 8.50Hz, 1H), 4.87(s, 2H)。

[1793] 化合物 218

[1794] N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}硫基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[1795]



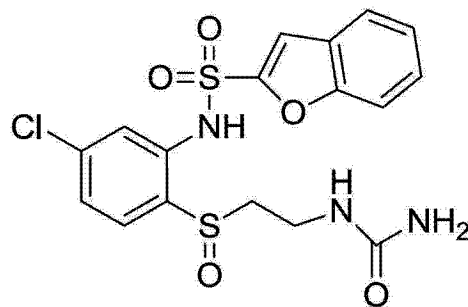
[1796] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、(2-氯乙基)-脲和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1797] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, 丙酮-d₆) δ 7.77 (d, J=7.91Hz, 1H), 7.45-7.66 (m, 5H), 7.31-7.42 (m, 1H), 7.22 (dd, J=2.05, 8.50Hz, 1H), 6.02 (br. s., 1H), 5.40 (br. s., 2H), 3.14 (q, J=6.15Hz, 2H), 2.84 (t, J=6.45Hz, 2H).

[1798] 化合物 219

[1799] N-[2-((2-((氨基羰基)氨基)乙基)亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1800]



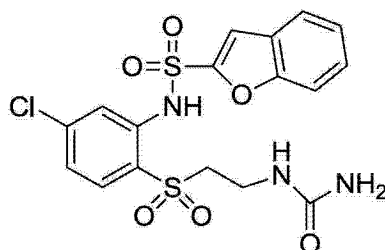
[1801] 按照一般程序 C, 由 N-[2-((2-((氨基羰基)氨基)乙基)硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1802] $^1\text{H NMR}$ (600MHz, CD₃OD) δ 7.68 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.54 (dd, J=5.28, 8.22Hz, 2H), 7.42 (t, J=7.92Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.10 (d, J=6.75Hz, 1H), 3.58-3.67 (m, 1H), 3.44-3.53 (m, 1H), 3.36-3.43 (m, 1H), 2.98-3.09 (m, 1H).

[1803] 化合物 220

[1804] N-[2-((2-((氨基羰基)氨基)乙基)磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1805]



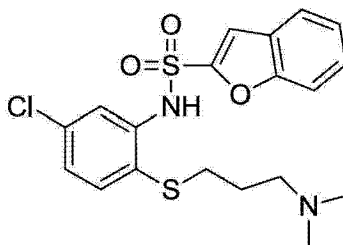
[1806] 按照一般程序 D, 由 N-[2-((2-((氨基羰基)氨基)乙基)硫基)-5-氯苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1807] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.85(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.80(d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.77(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.72(s, 1H), 7.61(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.52(t, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.40(m, 2H), 3.36-3.47(m, 4H).

[1808] 化合物 221

[1809] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1810]



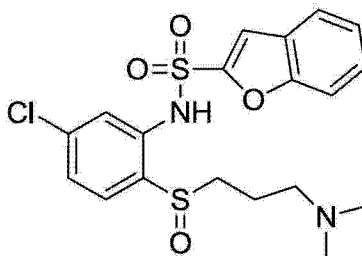
[1811] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、(3-氯-丙基)-二甲基-胺盐酸盐和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1812] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.62-7.72(m, 2H), 7.49(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.31-7.38(m, 2H), 7.25(t, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.18(s, 1H), 6.69(dd, $J=2.05, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.44(t, $J=5.58\text{Hz}$, 2H), 3.30(s, 3H), 3.12(s, 3H), 2.97(t, $J=6.31\text{Hz}$, 2H), 1.96-2.10(m, 2H)

[1813] 化合物 222

[1814] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1815]



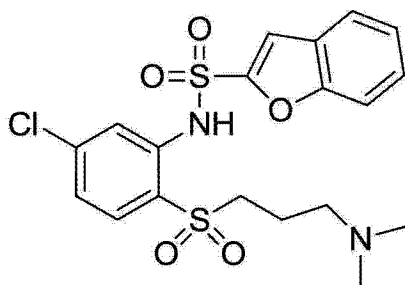
[1816] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1817] ^1H NMR(600MHz, 丙酮- d_6) δ 7.67(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.60(d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.50(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.41(d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.33(t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.28(m, 2H), 6.83(d, $J=1.76, 8.22\text{Hz}$, 1H), 3.69(ddd, $J=4.99, 8.58, 13.43\text{Hz}$, 1H), 3.61(ddd, $J=4.11, 10.71, 14.23\text{Hz}$, 1H), 3.48(ddd, $J=5.58, 5.72, 13.35\text{Hz}$, 1H), 3.07-3.21(m, 7H), 2.30-2.42(m, 1H), 2.16-2.30(m, 1H).

[1818] 化合物 223

[1819] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1820]



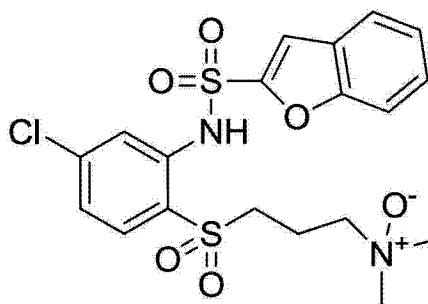
[1821] 按照一般程序D,由N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1822] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.63(d, J=7.63Hz, 1H), 7.53(d, J=1.76Hz, 1H), 7.48(d, J=8.22Hz, 1H), 7.43(d, J=8.22Hz, 1H), 7.30(t, J=7.34Hz, 1H), 7.21(t, J=7.21Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 6.74(dd, J=2.05, 8.22Hz, 1H), 3.60-3.69(m, 2H), 3.36-3.48(m, 1H), 3.20-3.33(m, 6H), 2.90-3.01(br. s., 1H), 2.29-2.42(m, J=6.75Hz, 1H), 2.08-2.21(m, 1H).

[1823] 化合物 224

[1824] N-(5-氯-2-[[3-(二甲基亚硝叉基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1825]



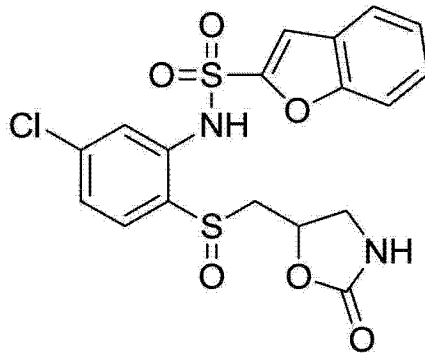
[1826] 按照一般程序D,由N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1827] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.79(s, 1H), 7.70(d, J=8.51Hz, 1H), 7.64(d, J=7.63Hz, 1H), 7.52(d, J=8.51Hz, 1H), 7.29-7.38(m, 2H), 7.19-7.28(m, 1H), 6.74(d, J=8.51Hz, 1H), 3.74-3.84(m, 2H), 3.60-3.65(m., 2H), 3.26(s, 6H), 2.27-2.39(m, 2H).

[1828] 化合物 225

[1829] N-(5-氯-2-[[2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基]甲基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1830]



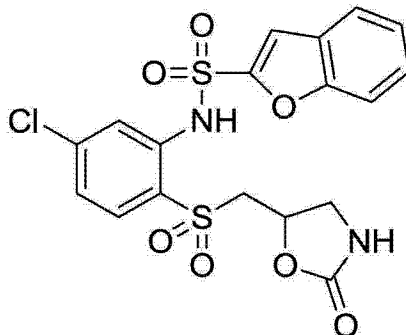
[1831] 按照一般程序 A、B、C, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、5-氯甲基-噁唑烷-2-酮和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1832] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.62 (dd, J=7.92, 11.15Hz, 1H), 7.44-7.54 (m, 2H), 7.26-7.44 (m, 3H), 7.20 (ddd, J=7.48, 7.63, 11.30Hz, 1H), 6.87-7.05 (m, 1H), 6.51 (br. s., 1H), 4.69-5.03 (m, 1H), 3.60 (q, J=8.31Hz, 1H), 3.45-3.55 (m, 1H), 3.23-3.45 (m, 1H), 3.06-3.17 (m, 1H).

[1833] 化合物 226

[1834] N-(5-氯-2-[[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基] 磺酰基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1835]



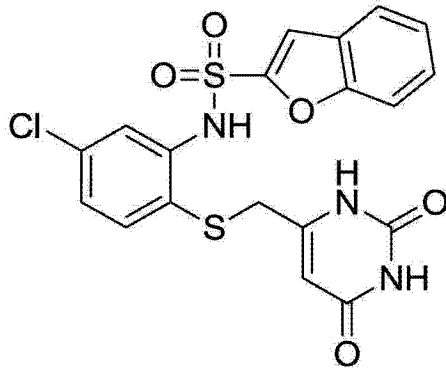
[1836] 按照一般程序 D, 由 N-(5-氯-2-[[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基) 甲基] 硫基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1837] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.81 (d, J=1.76Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.22Hz, 2H), 7.54 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.29-7.40 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 6.79 (br. s., 1H), 6.47 (br. s., 1H), 4.94 (dt, J=6.93, 14.01Hz, 1H), 4.17 (dd, J=5.58, 14.09Hz, 1H), 3.96 (dd, J=6.90, 14.23Hz, 1H), 3.65 (t, J=8.66Hz, 1H), 3.32-3.47 (m, 1H).

[1838] 化合物 227

[1839] N-(5-氯-2-[[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基) 甲基] 硫基] 苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1840]



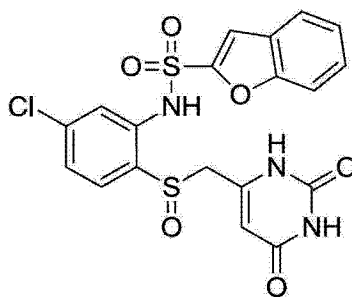
[1841] 按照一般程序 A 和 B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、6-氯甲基-1H-吡啶-2,4-二酮和 1-苯并咪唑-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1842] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.72 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.51 (m, 1H), 7.44 (d, $J=2.05\text{Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27-7.37 (m, 2H), 7.09 (br. s., 1H), 5.05 (s, 1H), 3.64 (s, 2H).

[1843] 化合物 228

[1844] N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[1845]



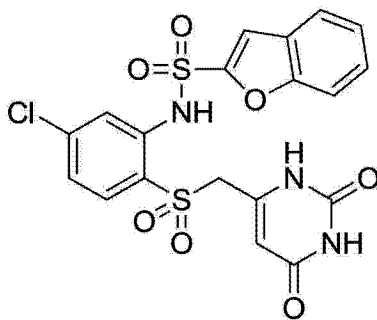
[1846] 按照一般程序 C, 由 N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1847] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.68 (d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.32-7.37 (m, 2H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.09 (d, $J=8.22\text{Hz}$, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.40 (d, $J=13.21\text{Hz}$, 1H), 3.89 (d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H).

[1848] 化合物 229

[1849] N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[1850]



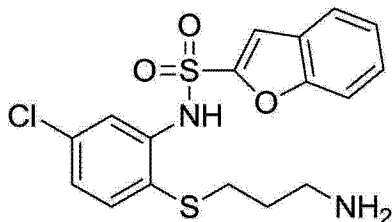
[1851] 按照一般程序 D, 由 N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]硫基)苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺制备标题化合物。

[1852] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.36(br. s., 1H), 10.15(br. s., 1H), 7.78(br. s., 1H), 7.70(d, J=8.51Hz, 1H), 7.65(d, J=7.92Hz, 1H), 7.42-7.51(m, 2H), 7.35(t, J=7.63Hz, 1H), 7.26(t, J=7.48Hz, 1H), 6.87(d, J=6.75Hz, 1H), 5.48(br. s., 1H), 4.76(br. s., 2H).

[1853] 化合物 230

[1854] N-{2-[(3-氨基丙基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[1855]



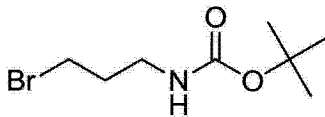
[1856] 按照一般程序 F, G, 用 2,2'-二硫代双(5-氯苯胺)、1-苯并咪唑-2-磺酰氯和 3-溴-丙胺盐酸盐制备标题化合物。

[1857] ^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 8.03(br. s., 2H), 7.69(d, J=7.63Hz, 1H), 7.56(d, J=8.22Hz, 1H), 7.37(t, J=7.78Hz, 1H), 7.23-7.32(m, 2H), 7.05-7.20(m, 2H), 6.60(br. s., 1H), 3.03(br. s., 2H), 2.91(t, J=6.60Hz, 2H), 1.74-1.92(m, 2H).

[1858] 中间体 38

[1859] (3-溴-丙基)氨基甲酸叔丁酯

[1860]



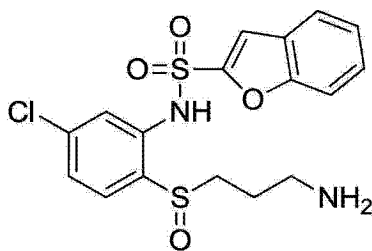
[1861] 将 3-溴-丙胺盐酸盐(523mg, 2.39mmol)、二碳酸二叔丁酯(573mg, 2.63mmol)、NaOH(1N, 1.5ml) 的 MeOH 中的溶液在室温搅拌过夜。向混合物加入水, 用 EtOAc 萃取。将有机层用盐水洗涤, 经 Na₂SO₄ 干燥, 且真空浓缩。残余物通过硅胶柱色谱纯化。

[1862] ^1H NMR(600MHz, CDCl₃) δ 4.65(br. s., 1H), 3.38-3.56(m, 2H), 3.28(d, J=5.28Hz, 2H), 1.95-2.14(m, 2H), 1.45(br. s., 9H).

[1863] 化合物 231

[1864] N-{2-[(3-氨基丙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺

[1865]



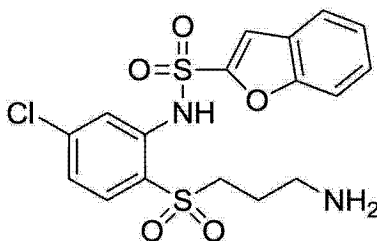
[1866] 按照一般程序 F、G、C、E, 由 2, 2'-二硫代双(5-氯苯胺)、1-苯并呋喃-2-磺酰氯和(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[1867] ^1H NMR(600MHz, 丙酮-d₆) δ 7.78(d, J=7.92Hz, 1H), 7.63(d, J=8.51Hz, 1H), 7.54-7.59(m, 2H), 7.46-7.52(m, 2H), 7.32-7.40(m, 1H), 7.21(d, J=7.92Hz, 1H), 4.03-4.14(m, 1H), 3.88-4.00(m, 1H), 3.35(ddd, J=6.97, 7.19, 13.72Hz, 1H), 3.10(ddd, J=6.46, 6.60, 13.35 Hz, 1H), 2.16-2.36(m, 2H).

[1868] 化合物 232

[1869] N-{2-[(3-氨基丙基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1870]



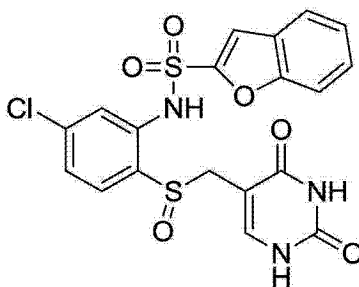
[1871] 按照一般程序 F、G、D、E, 由 2, 2'-二硫代双(5-氯苯胺)、1-苯并呋喃-2-磺酰氯和(3-溴-丙基)-氨基甲酸叔丁酯制备标题化合物。

[1872] ^1H NMR(600MHz, CD₃OD) δ 7.88(d, J=8.51Hz, 1H), 7.79(d, J=7.92Hz, 1H), 7.72(d, J=1.76Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.61(d, J=8.51Hz, 1H), 7.53(t, J=7.78Hz, 1H), 7.40(t, J=7.63Hz, 1H), 7.34(d, J=8.51Hz, 1H), 3.47(t, J=7.04Hz, 2H), 3.02(t, J=7.63Hz, 2H), 2.06(quin, 2H).

[1873] 化合物 233

[1874] N-(5-氯-2-[[2,4-二氧代-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基]甲基]亚磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1875]



[1876] 按照一般程序 A、B、C, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、5-(氯甲基)尿嘧啶和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

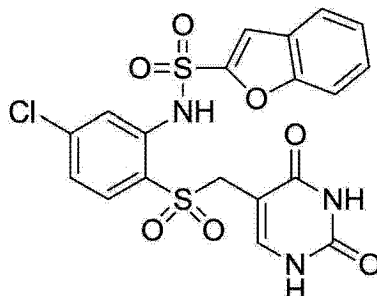
[1877] ^1H NMR(600MHz, DMSO-d₆) δ 10.99(s, 1H), 10.75(br. s., 1H), 7.61(d, J=7.63Hz, 1H)

), 7.51 (d, J=8.22Hz, 1H), 7.32 (t, J=7.48Hz, 1H), 7.16-7.27 (m, 3H), 7.01-7.10 (m, 1H), 6.86 (br. s., 1H), 6.64-6.79 (m, 1H), 4.02 (d, J=13.21Hz, 1H), 3.85 (d, J=13.21Hz, 1H).

[1878] 化合物 234

[1879] N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]磺酰基)苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1880]



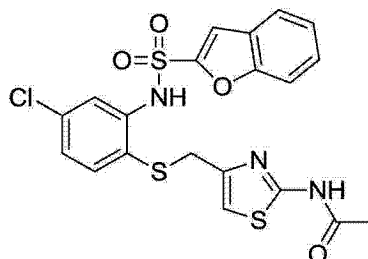
[1881] 按照一般程序 A、B、D, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、5-(氯甲基)尿嘧啶和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1882] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.69 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.63-7.67 (m, 2H), 7.44 (t, J=8.36Hz, 1H), 7.32-7.39 (m, 2H), 7.27 (t, J=7.04Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.82 (d, J=7.92Hz, 1H), 4.70 (s, 2H).

[1883] 化合物 235

[1884] N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]硫基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

[1885]



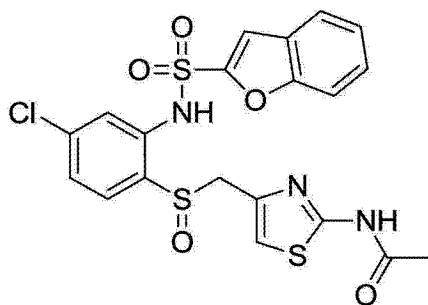
[1886] 按照一般程序 A、B, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、N-(4-氯甲基-噻唑-2-基)-乙酰胺和 1-苯并呋喃-2-磺酰氯制备标题化合物。

[1887] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.70 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.49-7.54 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 7.11 (dd, J=2.20, 8.36Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.21 (s, 3H).

[1888] 化合物 236

[1889] N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]亚磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺

[1890]



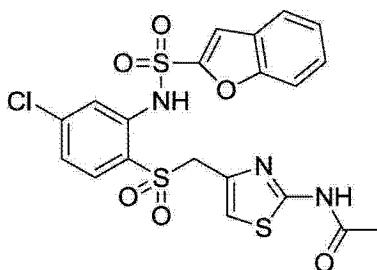
[1891] 按照一般程序 C, 由 N-{4-[(2-[(1- 苯并呋喃 -2- 基磺酰基) 氨基]-4- 氯苯基] 磺基) 甲基]-1, 3- 噻唑 -2- 基} 乙酰胺制备标题化合物。

[1892] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.93 (br. s., 1H), 7.83 (d, J=7.92Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62-7.67 (m, 2H), 7.49-7.58 (m, 1H), 7.39 (t, J=7.48Hz, 1H), 7.08-7.22 (m, 2H), 6.74 (s, 1H), 4.29-4.46 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

[1893] 化合物 237

[1894] N-{4-[(2-[(1- 苯并呋喃 -2- 基磺酰基) 氨基]-4- 氯苯基] 磺酰基) 甲基]-1, 3- 噻唑 -2- 基} 乙酰胺

[1895]



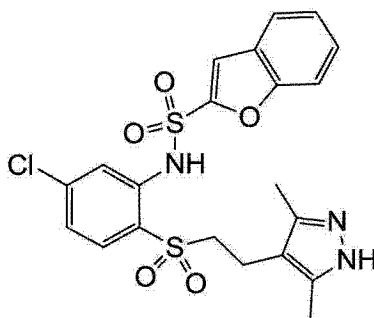
[1896] 按照一般程序 D, 由 N-{4-[(2-[(1- 苯并呋喃 -2- 基磺酰基) 氨基]-4- 氯苯基] 磺基) 甲基]-1, 3- 噻唑 -2- 基} 乙酰胺制备标题化合物。

[1897] ^1H NMR (600MHz, 丙酮-d₆) δ 10.90 (br. s., 1H), 9.65 (br. s., 1H), 7.81 (d, J=7.34Hz, 2H), 7.75 (d, J=2.05Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.51Hz, 1H), 7.60 (s., 1H), 7.51 (s., 1H), 7.38 (t, J=7.19Hz, 1H), 7.27 (s., 1H), 6.95 (s, 1H), 4.67 (br. s., 2H), 2.21 (s, 3H).

[1898] 化合物 238

[1899] N-(5- 氯 -2- {[2-(3, 5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基] 磺酰基} 苯基)-1- 苯并呋喃 -2- 磺酰胺

[1900]



[1901] 按照一般程序 D, 由 N-(5- 氯 -2- {[2-(3, 5- 二甲基 -1H- 吡唑 -4- 基) 乙基] 硫

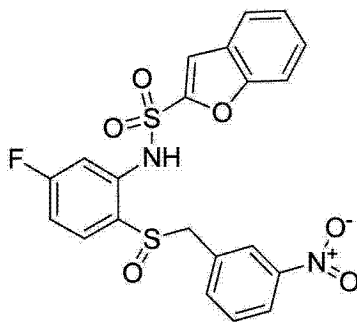
基} 苯基)-1- 苯并呋喃-2- 磺酰胺制备标题化合物 (53mg, 38%)。

[1902] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.79(d, $J=1.76\text{Hz}$, 1H), 7.76(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=7.92\text{Hz}$, 1H), 7.57(d, $J=0.59\text{Hz}$, 1H), 7.37(ddd, $J=1.17, 7.19, 8.36\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.31(m, 1H), 7.20-7.24(m, 1H), 7.15(dd, $J=1.76, 8.51\text{Hz}$, 1H), 3.40-3.50(m, 2H), 2.60-2.72(m, 2H), 2.01(s, 6H).

[1903] 化合物 239

[1904] N-{5- 氟-2-[(3- 硝基苄基) 亚磺酰基] 苯基}-1- 苯并呋喃-2- 磺酰胺

[1905]



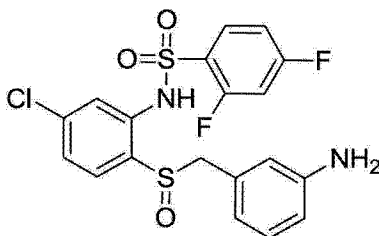
[1906] 按照一般程序 C, 由 N-(5- 氟-2-((3- 硝基苄基) 硫基) 苯基) 苯并呋喃-2- 磺酰胺制备标题化合物 (174mg, 79%)。

[1907] ^1H NMR(600MHz, CD_3OD) δ 7.98(d, $J=9.10\text{Hz}$, 1H), 7.67(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 7.49(br. s., 1H), 7.40(s, 1H), 7.35(d, $J=8.51\text{Hz}$, 1H), 7.26-7.32(m, 2H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.12(d, $J=7.63\text{Hz}$, 1H), 6.74-6.80(m, 1H), 6.40(t, $J=7.34\text{Hz}$, 1H), 4.52-4.64(m, 2H).

[1908] 化合物 240

[1909] N-{2-[(3- 氨基苄基) 亚磺酰基]-5- 氯苄基}-2, 4- 二氟苯磺酰胺

[1910]



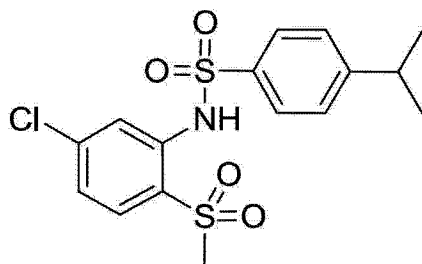
[1911] 按照一般程序 A、B、C 和 K, 由 2- 氨基-4- 氯- 苯硫醇、1- 溴甲基-3- 硝基- 苯和 2, 4- 二氟- 苯磺酰氯制备标题化合物。

[1912] ^1H NMR(600MHz, 甲醇- d_4) δ 7.95(d, $J=6.16\text{Hz}$, 1H), 7.19-7.30(m, 3H), 7.11-7.19(m, 2H), 7.00(t, $J=7.78\text{Hz}$, 1H), 6.72(dd, $J=1.47, 7.92\text{Hz}$, 1H), 6.61(s, 1H), 6.44(d, $J=7.04\text{Hz}$, 1H), 4.34(d, $J=12.91\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J=12.90\text{Hz}$, 1H).

[1913] 化合物 241

[1914] N-[5- 氯-2-(甲基磺酰基) 苯基]-4- 异丙基苯磺酰胺

[1915]



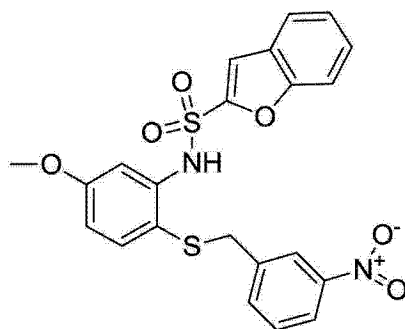
[1916] 按照一般程序 B 和 D, 由 5-氯-2-(甲基磺基)苯胺和 4-异丙基-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1917] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 9.13(s, 1H), 7.80-7.85(m, 2H), 7.71-7.76(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.16(dd, J=2.05, 8.51Hz, 1H), 2.95(spt, J=6.90Hz, 1H), 2.81(s, 3H), 1.22(d, J=7.04Hz, 6H).

[1918] 化合物 242

[1919] N-(5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)磺基)苯基)苯并呋喃-2-磺酰胺

[1920]



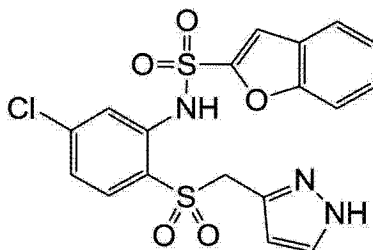
[1921] 按照一般程序 B, 由 5-甲氧基-2-((3-硝基苄基)磺基)苯胺 (450mg, 1.552mmol) 和 苯并呋喃-2-磺酰氯 (335mg, 1.552mmol) 在吡啶 (5ml) 中制备标题化合物 (406mg, 56%)。

[1922] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 8.53(dd, J=1.76, 5.87Hz, 1H), 7.96(ddd, J=1.03, 2.27, 8.14Hz, 1H), 7.70(d, J=7.92Hz, 1H), 7.63(t, J=1.91Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.42(dd, J=1.17, 8.22Hz, 1H), 7.24-7.37(m, 3H), 7.11(s, 1H), 7.00(s, 1H), 6.55(dd, J=2.79, 8.66Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.71(s, 3H).

[1923] 化合物 243

[1924] N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺

[1925]



[1926] 按照一般程序 D 和 E, 由 3-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺基]甲基]-1H-吡唑-1-羧酸叔丁酯 (化合物 22) 制备标题化合物。

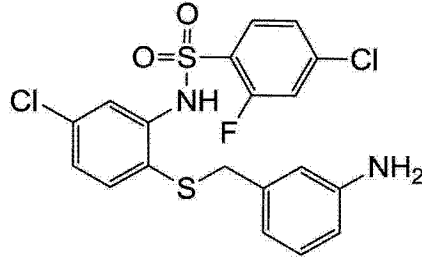
[1927] ^1H NMR (600MHz, CD_3OD) δ 7.71(d, J=1.76Hz, 1H), 7.66(d, J=7.92Hz, 1H), 7.51(

d, J=8.51Hz, 1H), 7.31-7.43(m, 4H), 7.24-7.29(m, 1H), 6.79(d, J=7.04Hz, 1H), 5.82(br. s., 1H), 4.99(br. s., 2H).

[1928] 化合物 244

[1929] N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺

[1930]



[1931] 按照一般程序 A、B 和 K, 由 2-氨基-4-氯-苯硫醇、1-溴甲基-3-硝基-苯和 4-氯-2-氟-苯磺酰氯制备标题化合物。

[1932] ^1H NMR (600MHz, 氯仿-d) δ 7.84(t, J=8.22Hz, 1H), 7.47(d, J=2.05Hz, 1H), 7.25(d, J=1.03, 8.51Hz, 1H), 7.17-7.22(m, 2H), 7.04(t, J=7.63Hz, 1H), 6.93(dd, J=2.35, 8.22Hz, 1H), 6.58(dt, J=1.17, 7.92Hz, 1H), 6.40-6.45(m, 2H), 3.72(s, 2H).

[1933] 生物学数据

[1934] 将稳定表达 CCR2 的 HEK-Gqi5 细胞培养在 (DMEM 高葡萄糖、10%FBS、1%PSA、400 $\mu\text{g/ml}$ 遗传霉素和 50 $\mu\text{g/ml}$ 潮霉素中。合适的阳性对照趋化因子 (MCP-1、MIP1A 或 RANTES) 用作阳性对照激动剂, 以用于筛选在 FLIPR^{Tetra} 上测定的化合物诱导的钙活性。在 384-孔微板中使用 EP3 和 MultiPROBE 机器人液体处理系统制备药物板。合成化合物, 并测试其的 CCR2 活性。

[1935] 表 1 示出 CCR2 受体的活性: (IC_{50}) nM

[1936] 表 1

化合物名称	CCR2 IC_{50} (nM)	CCR2 % 拮抗
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	14	78
[1937] 4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	64	90
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	134	82
4-氯-N-[5-氯-2-(异丙基硫基)苄基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	379	72

[1938]

磺酰胺		
4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	153	88
4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	146	101
4-氯-N-{5-氯-2-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	95	96
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}丙酸甲酯	108	82
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	199	79
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	94	85
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	92	83
4-氯-N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	112	97
{[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}乙酸乙酯	141	79
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]硫基}-N-异丙基丙酰胺	1033	59
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]硫基}-N,N-二甲基丙酰胺	506	80
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}-N-异丙基丙酰胺	1788	93
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}-N,N-二甲基丙酰胺	96	89
3-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}丙酰胺	797	99
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺	NA	48
3,4-二氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺	44	87
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺	NA	0
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]硫基苯-2-磺酰胺	1113	53
4-氯-N-{5-氯-2-[(3-硝基苯基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	509	85
4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	107	101
4-氯-N-{5-氯-2-[(3-羟基环戊基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	76	97
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基硫基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	193	81
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基亚磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)	50	78

[1939]

苯磺酰胺		
4-氯-N-[5-氯-2-(乙基磺酰基)苯基]-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	88	90
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	26	99
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	11	98
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	42	93
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺	680	92
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺	406	94
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺	453	93
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺	181	101
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺	207	89
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺	62	91
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺	155	98
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-甲基苯磺酰胺	44	88
2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基}苯基}硫基}-N,N-二甲基乙酰胺	118	92
2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基}苯基}亚磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺	268	100
2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基}苯基}磺酰基}-N,N-二甲基乙酰胺	462	98
2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基}苯基}亚磺酰基}-N-甲基乙酰胺	329	91
2-{{4-氯-2-({4-氯-3-(三氟甲基)苯基}磺酰基)氨基}苯基}磺酰基}-N-甲基乙酰胺	469	96
N-{2-[(2-氨基乙基)硫基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	1067	97
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	491	90
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	213	97
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺	NA	87
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺	354	91
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2,4-二氟苯磺酰胺	236	98
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-3-硝基-4-(三氟甲基)苯磺酰胺	54	97

[1940]

N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	70	77
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	194	76
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-5-甲基咪喃-2-磺酰胺	990	90
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]咪喃-2-磺酰胺	940	93
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]咪喃-2-磺酰胺	2318	96
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]咪喃-2-磺酰胺	345	99
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	25	95
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	1924	94
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	116	101
3-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	61	101
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	171	98
4-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-2-氟苯磺酰胺	85	103
N-{2-[(2-氨基乙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-4-氯-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	3531	84
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	190	84
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	163	109
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	249	113
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	68	83
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	158	111
4-氯-N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-3-(三氟甲基)苯磺酰胺	51	108
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	60	93
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1898	108
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1350	109
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	10	100
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	296	108
N-{5-氯-2-[(1H-咪唑-4-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	81	106

[1941]

3-({2-[(1-苯并咪唑-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}硫基)-N,N-二甲基丙酰胺	146	100
3-({2-[(1-苯并咪唑-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺	160	104
3-({2-[(1-苯并咪唑-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丙酰胺	76	99
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}硫基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	80	103
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	1891	64
N-[2-({2-[(氨基羰基)氨基]乙基}磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	1995	68
{6-[(2-[(1-苯并咪唑-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯	527	82
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]硫基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	32	94
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	28	99
N-(2-[(6-氨基吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	15	102
N-(2-[(6-氨基-1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	264	95
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]硫基]苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	2043	106
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]亚磺酰基]苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	NA	81
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基氨基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	NA	96
N-(5-氯-2-[[3-(二甲基亚硝叉基)丙基]磺酰基]苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	NA	83
N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]磺酰基}乙基)乙酰胺	5190	98
N-(2-[[4-氯-2-([4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基)氨基]苯基]亚磺酰基}乙基)乙酰胺	NA	97
N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	2128	79
N-(5-氯-2-[(2-氧代-1,3-噁唑烷-5-基)甲基]磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	2561	98
N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]硫基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	2368	98
N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	NA	62
N-(5-氯-2-[(2,6-二氧代-1,2,3,6-四氢嘧啶-4-基)甲	NA	70

[1942]

基]磺酰基}苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺		
N-{2-[(3-氨基丙基)硫基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	NA	102
N-{2-[(3-氨基丙基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	NA	63
N-{2-[(3-氨基丙基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	NA	82
4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺	NA	54
4-({2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)-N,N-二甲基丁酰胺	1003	98
5-氯-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	655	92
5-氯-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	2047	74
N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	16	99
N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	634	99
N-{5-氯-2-[(1H-吡唑-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	367	102
N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	3077	21
N-(5-氯-2-[(2,4-二氧化-1,2,3,4-四氢嘧啶-5-基)甲基]磺酰基}苯基)-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	NA	0
N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	848	102
N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)亚磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	2685	79
N-{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)磺酰基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}乙酰胺	NA	87
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺	934	68
4-溴-N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]苯磺酰胺	1329	76
N-[5-氯-2-(甲基硫基)苯基]-4-碘苯磺酰胺	2032	71
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-异丙基苯磺酰胺	NA	0
4-溴-N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]苯磺酰胺	116	94
N-[5-氯-2-(甲基亚磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺	258	95
4-溴-N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]苯磺酰胺	403	84
N-[5-氯-2-(甲基磺酰基)苯基]-4-碘苯磺酰胺	1068	92
{4-[(2-[(1-苯并呋喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基)硫基]甲基}-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯	2425	28

[1943]

N-(2-{{(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基}硫基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	42	102
{4-[[{(2-[(1-苯并咪喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}亚磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯	2402	101
N-(2-{{(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基}亚磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	262	100
{4-[[{(2-[(1-苯并咪喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基}磺酰基)甲基]-1,3-噻唑-2-基}氨基甲酸叔丁酯	NA	72
N-(2-{{(2-氨基-1,3-噻唑-4-基)甲基}磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	83	102
N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	35	91
N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	22	97
N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	76	100
N-(5-氯-2-[[{(1-氧代吡啶-3-基)甲基}亚磺酰基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	646	101
N-{5-氯-2-[(吡啶-3-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	32	93
N-(5-氯-2-[[{(1-氧代吡啶-3-基)甲基}磺酰基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1753	81
N-{5-氯-2-[(3-硝基苄基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	NA	63
N-{5-氯-2-[(3-甲氧基苄基)硫基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	651	85
N-(5-氯-2-[[{(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基}硫基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	NA	91
N-(5-氯-2-[[{(5-硝基-1H-吡唑-3-基)甲基}亚磺酰基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	752	94
N-(2-{{(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基}硫基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	25	105
N-(2-{{(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基}亚磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1381	99
N-(2-{{(5-氨基-1H-吡唑-3-基)甲基}磺酰基}-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1867	98
N-(5-氯-2-[[{(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基}硫基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	1283	79
N-(5-氯-2-[[{(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基}亚磺酰基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	806	93
N-(5-氯-2-[[{(1-丙基-1H-咪唑-4-基)甲基}磺酰基]苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	804	98
N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)亚磺酰基]苯基}-1-苯	29	100

[1944]

并咪喃-2-磺酰胺		
N-{5-氯-2-[(吡啶-2-基甲基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	29	100
N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]磺酰基)苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	663	102
N-(5-氯-2-[(1-氧代吡啶-2-基)甲基]亚磺酰基)苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	846	101
{4-[(2-[(1-苯并咪喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯	1999	40
N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	80	100
{4-[(2-[(1-苯并咪喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯	2260	76
{4-[(2-[(1-苯并咪喃-2-基磺酰基)氨基]-4-氯苯基]磺酰基)甲基]-1-氧代吡啶-2-基}氨基甲酸叔丁酯	2872	29
N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	865	101
N-(2-[(2-氨基吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	364	101
N-(2-[(2-氨基-1-氧代吡啶-4-基)甲基]磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	9959	54
N-{2-[(3-氨基苄基)磺基]-5-氯苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	42	92
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	39	96
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	23	90
N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	77	98
N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)亚磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	112	103
N-{5-氯-2-[(3-羟基苄基)磺酰基]苯基}-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	56	96
3-[[4-氯-2-[[4-氯-3-(三氟甲基)苯基]磺酰基]氨基]苯基]磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺	217	93
3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]磺基]-N,N-二甲基丙酰胺	2154	43
N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]磺基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	32	103
N-(2-[(5-氨基-4H-1,2,4-三唑-3-基)甲基]亚磺酰基)-5-氯苯基)-1-苯并咪喃-2-磺酰胺	NA	48
3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基)苯基]亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺	1477	93

[1945]

3-[(4-氯-2-[(2,4-二氟苯基)磺酰基]氨基}苯基)磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺	1577	89
3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基}苯基)磺基]-N,N-二甲基丙酰胺	771	78
3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基}苯基)亚磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺	221	99
3-[(4-氯-2-[(4-氯-2-氟苯基)磺酰基]氨基}苯基)磺酰基]-N,N-二甲基丙酰胺	211	97
N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	713	84
N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	1061	67
N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)亚磺酰基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	153	86
N-{5-氯-2-[(2-吡啶-2-基乙基)磺酰基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	197	93
N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	412	91
N-(5-氯-2-[[2-(1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	570	93
N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	279	89
N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	3047	83
N-(5-氯-2-[[2-(3,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙基]磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	1088	96
N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]磺基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	94	76
N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]亚磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	79	95
N-(5-氯-2-[[2-(2-氟吡啶-3-基)甲基]磺酰基}苯基)-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	79	88
N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	333	92
N-{5-氯-2-[(三氟甲基)磺酰基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	73	91
N-{5-氯-2-[(三氟甲基)亚磺酰基}苯基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	19	89
N-[2-(苄基磺基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	129	90
N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	27	85
N-[2-(苄基磺酰基)-5-氯苯基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	34	90

[1946]

N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	55	97
N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	314	96
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	38	91
N-{5-氟-2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	693	81
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	22	90
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-甲氧基苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	1397	100
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-甲氧基苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	176	107
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	676	105
N-{2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	653	97
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	58	110
N-{5-甲氧基-2-[(3-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	845	84
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-甲氧基苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	85	100
N-{2-[(3-硝基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	2131	83
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	41	94
N-{5-氟-2-[(4-硝基苄基)硫基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	147	82
N-{2-[(2-氨基苄基)硫基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	100	91
N-{5-氟-2-[(4-硝基苄基)磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	2159	20
N-{2-[(4-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	90	104
N-{5-氟-2-[(2-硝基苄基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	75	95
N-{2-[(2-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	115	93
N-{2-[(2-氨基苄基)磺酰基]-5-氟苄基}-1-苯并呋喃-2-磺酰胺	129	98
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氟苄基}-2,4-二氟苯磺	3244	64

[1947]

酰胺		
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺	2824	88
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺	718	89
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-2,4-二氟苯磺酰胺	443	99
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺	248	96
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯-2-氟苯磺酰胺	113	95
N-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基甲基)硫基]苄基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	549	100
N-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基甲基)亚磺酰基]苄基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	506	104
N-{5-氯-2-[(嘧啶-2-基甲基)磺酰基]苄基}-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	151	104
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}苯磺酰胺	3102	40
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺	3894	95
N-{2-[(3-氨基苄基)硫基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺	1458	95
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺	1239	52
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}苯磺酰胺	2564	62
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺	421	99
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-4-氯苯磺酰胺	159	99
N-{2-[(3-氨基苄基)磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺	246	91
N-{2-[(3-氨基苄基)亚磺酰基]-5-氯苄基}-3-氯苯磺酰胺	159	93
N-[2-(苄基硫基)-5-氟基苄基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	3837	78
N-[2-(苄基亚磺酰基)-5-氟基苄基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	50	105
N-[2-(苄基磺酰基)-5-氟基苄基]-1-苯并咪唑-2-磺酰胺	56	95