



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 103450149 B

(45) 授权公告日 2015. 10. 14

(21) 申请号 201210179644. 2

(56) 对比文件

(22) 申请日 2012. 06. 01

CN 1058401 A, 1992. 02. 05,

CN 1575286 A, 2005. 02. 02,

(73) 专利权人 中国科学院上海有机化学研究所  
地址 200032 上海市徐汇区枫林路 354 号

US 5169860 A, 1992. 12. 08,

专利权人 中国科学院上海生命科学研究院

审查员 李帅

(72) 发明人 王任小 王慧 马大为 杨成文  
刘真 张政希 周宓 巴乾  
李井泉 李嫣

(74) 专利代理机构 上海新天专利代理有限公司  
31213

代理人 郭震中

(51) Int. Cl.

C07D 333/34(2006. 01)

C07D 409/12(2006. 01)

A61K 31/381(2006. 01)

A61K 31/496(2006. 01)

A61P 35/00(2006. 01)

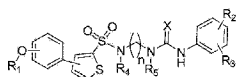
权利要求书17页 说明书97页

(54) 发明名称

苯基噻吩磺酰胺类化合物及其制备方法和用途

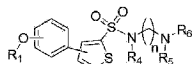
(57) 摘要

本发明公开了苯基噻吩磺酰胺类化合物、制备方法和用途,其结构式如式(I)和(II)所示。结果表明,此类化合物可以抑制人肝癌细胞以及人肺癌细胞的增殖,活性良好,用于制备治疗肝癌或



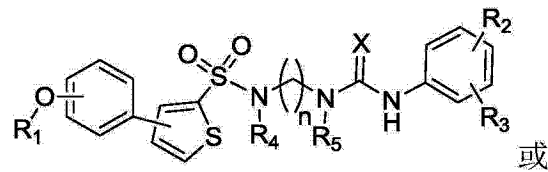
I

肺癌的抗肿瘤药物。

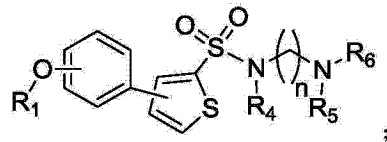


II

1. 一类苯基噻吩磺酰胺类化合物,其特征是具有如下结构式的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物 I、苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 II:



I



II

其中:

$R_1$ 选自 Z 取代或不取代的芳香基 Ar、Z 取代或不取代的杂芳基、或环己基;所述的芳香基 Ar 或杂芳基选自 5-7 元芳香基、萘基、5-7 元杂芳基、并合 5-7 元杂芳基的 5-7 元芳香基;所述的杂芳基中的杂原子为 N、O 或 S,所含杂原子的数目为 1、2 或 3;所述的 Z 取代基选自:卤素、 $C_1-C_4$ 烷氧基、硝基、 $C_1-C_6$ 直链或支链烃基、羟基、羟基取代的  $C_1-C_6$ 直链或支链烃基、 $C_3-C_7$ 饱和或不饱和的环烷基;Z 取代基的数目为 1-4; $R_1$ 氧基与连在同一苯环上的噻吩基团可以处于邻位、间位或对位;噻吩环上的苯基与磺基取代基处于间位或邻位;

X 为 O 或 S;

$R_2$ 、 $R_3$ 选自 H、卤素、 $C_1-C_6$ 直链或支链烃基、羟基、 $C_1-C_4$ 烷氧基、羧基、 $C_1-C_4$ 酯基、氰基、硝基、氨基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、巯基或  $C_1-C_4$ 酰基; $R_2$ 、 $R_3$ 为相同或不同的基团; $R_4$ 和  $R_5$ 为 H、乙酰基或三氟乙酰基、或共同选自  $-(CH_2)_m-$ ,即环二胺结构;其中 m 为 0-2 的整数; $R_6$ 为乙酰基或三氟乙酰基或 4-硝基苯基磺酰基;n 为 0-4 的整数;其中 m 以及 n 不为 0。

2. 如权利要求 1 所述的苯基噻吩磺酰胺类化合物,其特征是一类苯基噻吩磺酰胺类化合物,所述的 Ar 取代基为苯基、Z 取代的苯基或萘基;所述的 Z 取代基如权利要求 1 所述。

3. 一类苯基噻吩磺酰胺类化合物,其特征是如下的化合物:

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物:  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-苯基脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺类化合物:  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、

乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-氯苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-氯苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物：  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-苯基脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺；  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二甲基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物：  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物：  
3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物：  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物：  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、  
3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；



、苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物 :3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物 :4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3,5-二氯苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(4-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3-甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-苯胺基硫代甲酰基哌嗪；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 :3-(2(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-酰胺基烷基-2-噻吩基磺酰胺 :3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-三氟乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 :3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-三氟乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(4-硝基苯磺酰胺基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 :3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 :3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-乙酰胺基乙

基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺;3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺;

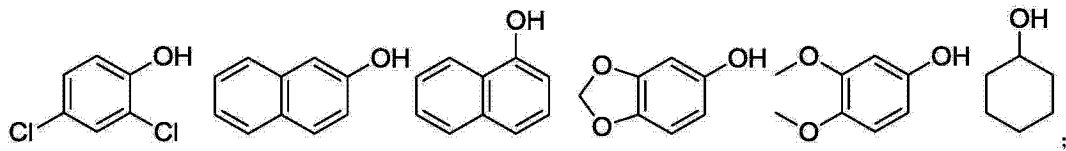
苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物:4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-乙酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-三氟乙酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-4-硝基苯磺酰基哌嗪。

4. 一种制备如权利要求 1 所述化合物的方法,其特征是分别通过以下步骤 (8),或 (7) 和 (8),或 (6)、(7) 和 (8),或 (5)、(6)、(7) 和 (8),或 (4)、(6)、(7) 和 (8),或 (4)、(5)、(6)、(7) 和 (8),或 (3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8),或 (2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8),或 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8),或 (15),或 (14) 和 (15),或 (13)、(14) 和 (15),或 (12)、(13)、(14) 和 (15),或 (5)、(13)、(14) 和 (15),或 (11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15),或 (10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15),或 (3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15),或 (2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15),或 (1)、(2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15),获得苯基噻吩磺酰胺 N-烷基脲类化合物或苯基噻吩磺酰胺 N-烷基硫脲类化合物;

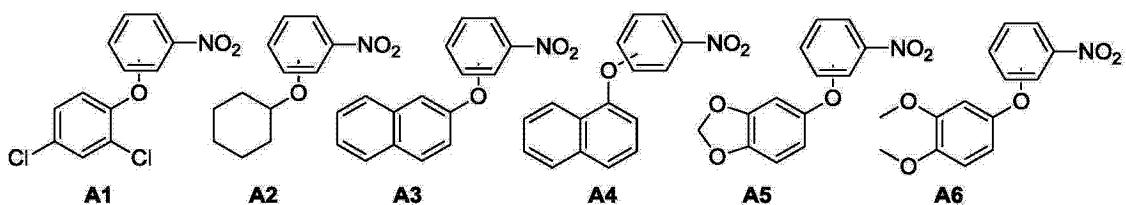
通过以下步骤 (9),或 (7) 和 (9),或 (6)、(7) 和 (9),或 (5)、(6)、(7) 和 (9),或 (4)、(6)、(7) 和 (9),或 (4)、(5)、(6)、(7) 和 (9),或 (3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9),或 (2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9),或 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9),或 (16),或 (14) 和 (16),或 (13)、(14) 和 (16),或 (12)、(13)、(14) 和 (16),或 (5)、(13)、(14) 和 (16),或 (11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16),或 (10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16),或 (3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16),或 (2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16),或 (1)、(2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16),获得苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物:

(1) 在有机溶剂中,羟基化合物、 $K_2CO_3$ 、NaH 和氟硝基苯的摩尔比依次为 1:(0~5):(0~2):(0.8~2),在 10~200°C 反应 2~10 小时得化合物 A;

所述的羟基化合物具有如下的结构式:



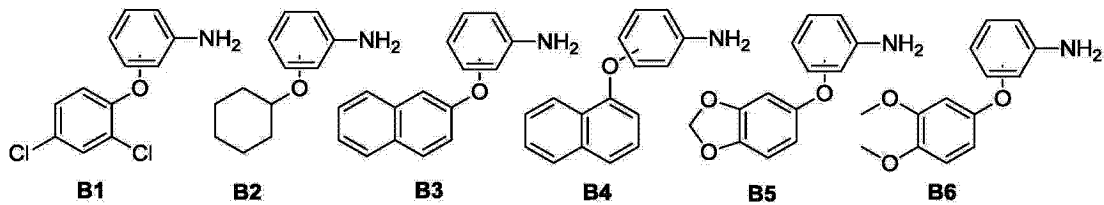
所述化合物 A 的结构式如下:



(2) 在有机溶剂中,化合物 A、Pd/C、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  的摩尔比依次为 1:(0.01~0.1):(1~5),在 10~200°C 反应 2~10 小时得化合物 B;或化合物 A、锌粉和盐酸的摩尔比依次为 1:

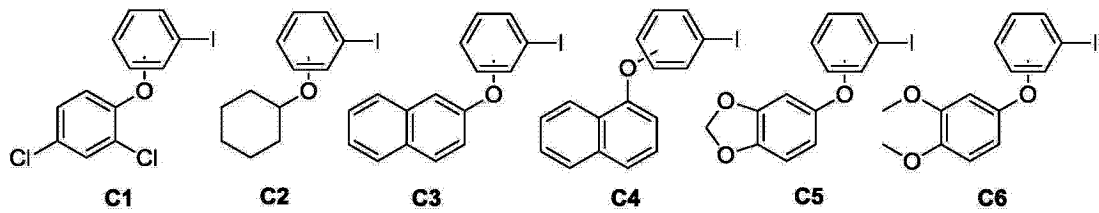
(1 ~ 5) : (2 ~ 10), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 10 小时得化合物 B ;

所述化合物 B 的结构式如下 :



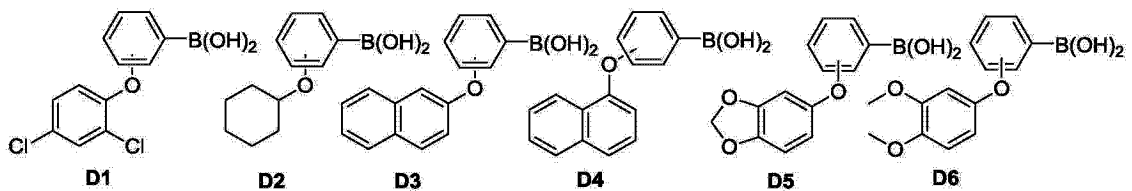
(3) 在溶剂中, 化合物 B、 $H_2SO_4$ 、 $NaNO_2$ 、KI 的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 3) : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -5 ~ 10°C 反应 2 ~ 10 小时得化合物 C ;

所述化合物 C 的结构式如下 :



(4) 在溶剂中, 化合物 C、正丁基锂、硼酸三甲酯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -78 ~ 0°C 反应 1 ~ 5 小时得化合物 D ;

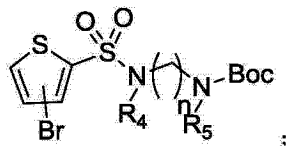
所述化合物 D 的结构式如下 :



(5) 在有机溶剂中, 3-溴-2-噻吩基磺酰氯、1-N-Boc 二胺、三乙胺的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 0 ~ 200°C 反应 2 ~ 5 小时得化合物 E ;

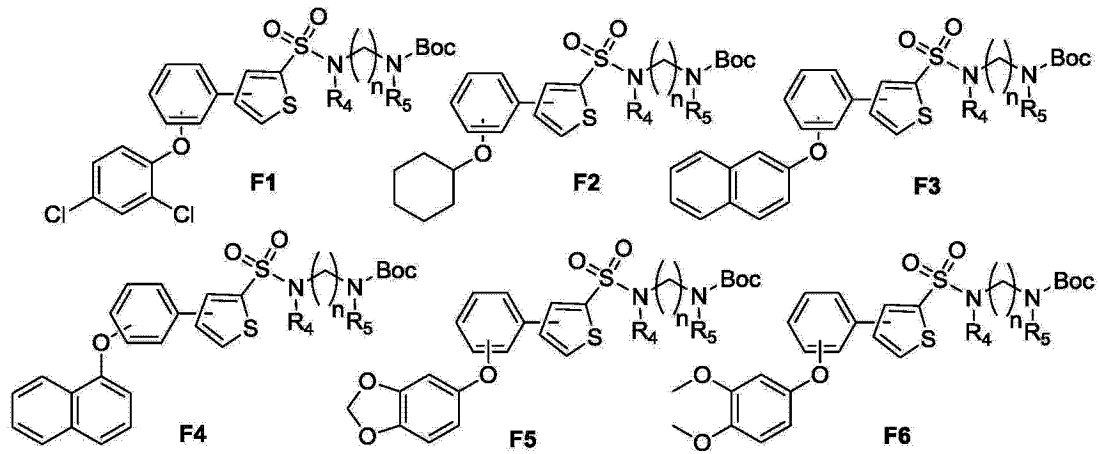
所述的 Boc 表示叔丁氧基羰基 ;

所述化合物 E 的结构式如下 :



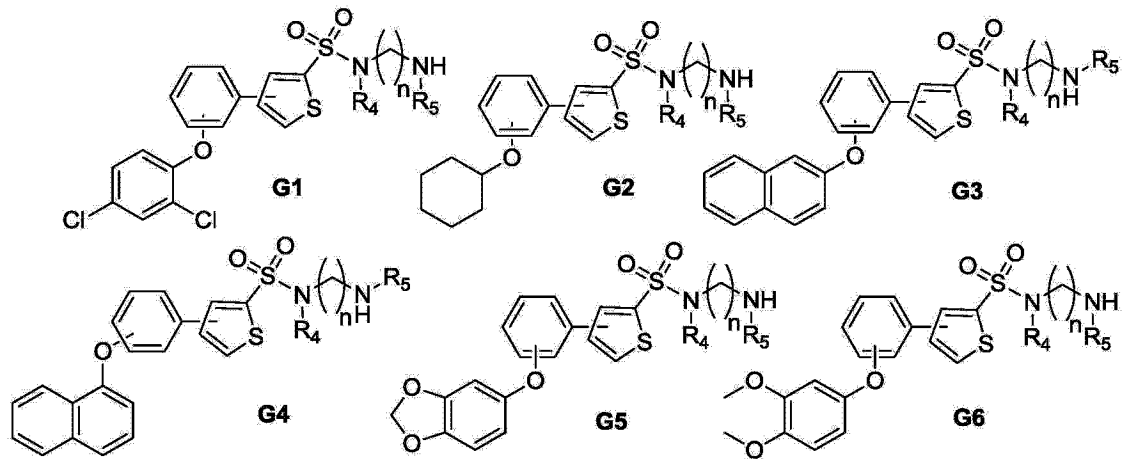
(6) 在溶剂中, 化合物 E、化合物 D、三苯基膦或 Sphos (2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基联苯)、 $K_3PO_4$  和醋酸钯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (0.05 ~ 0.2) : (1 ~ 3) : (0.02 ~ 0.1), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 F ,

所述化合物 F 的结构式如下 :



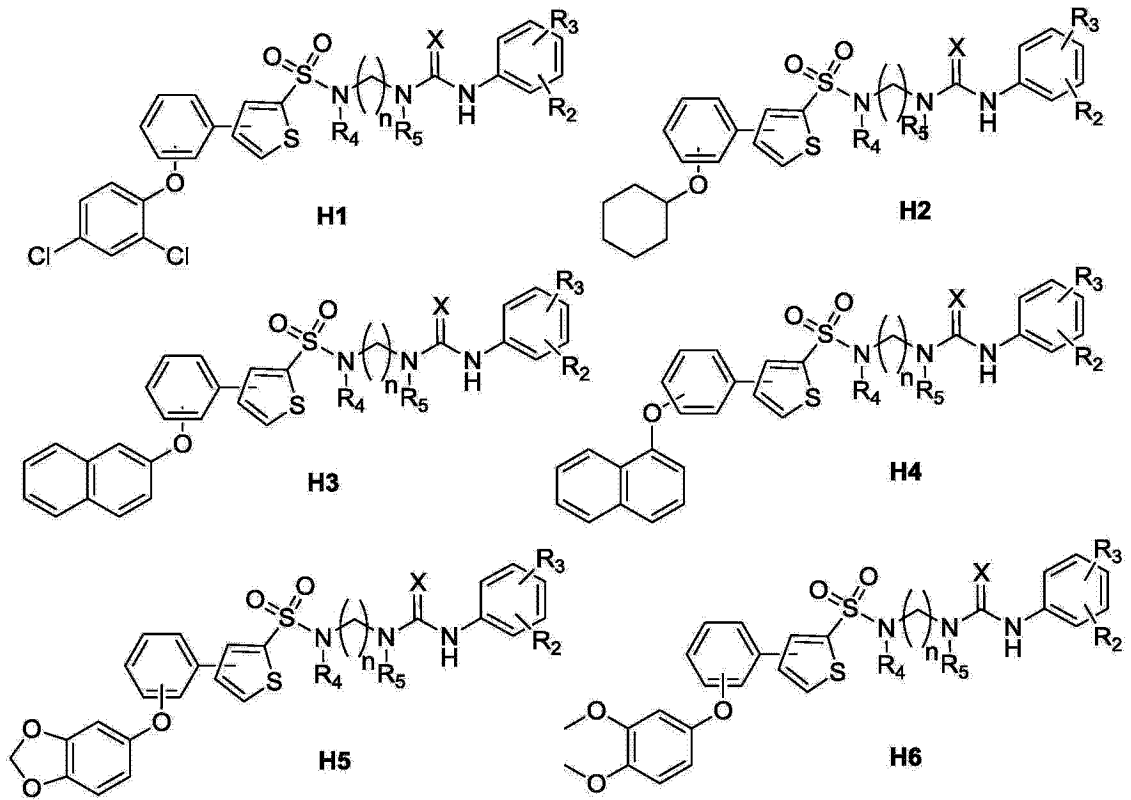
(7) 在溶剂中,化合物F、三氟乙酸的摩尔比依次为 1:(1~3),在 10~200℃反应 2~15 小时得化合物 G;

所述化合物 G 的结构式如下:



(8) 在有机溶剂中,化合物G、异氰酸酯或异硫氰酸酯的摩尔比为 1:(1~1.5),在 10~200℃反应 2~12 小时得化合物 H;

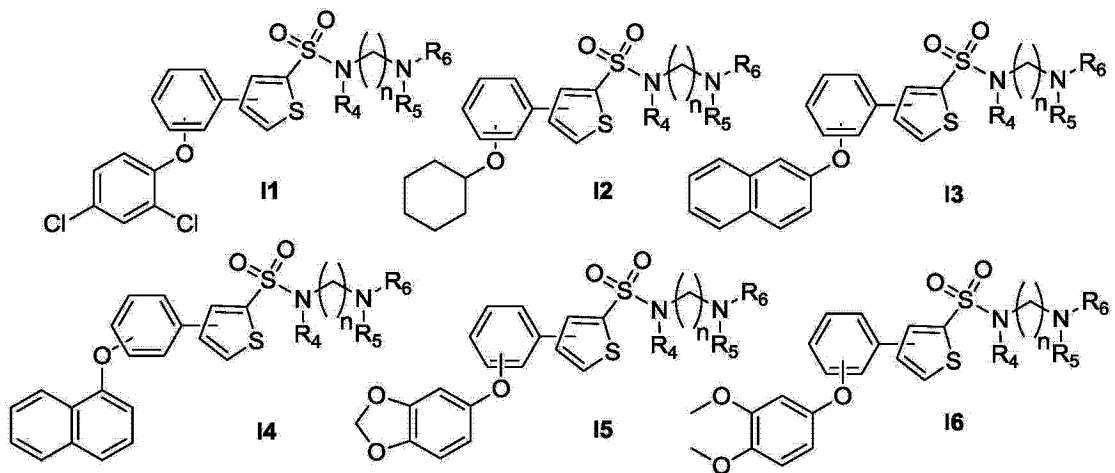
所述化合物 H 的结构式如下:



;

(9) 在溶剂中, 化合物 G、酰氯和三乙胺的摩尔比依次为 1: (1 ~ 1.5) : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 I;

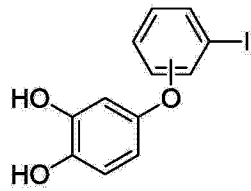
所述化合物 I 的结构式如下:



;

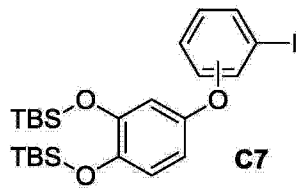
(10) 在溶剂中, 化合物 C6、三溴化硼的摩尔比为 1: (1 ~ 3), 在 -78°C ~ 室温反应 2 ~ 5 小时得化合物 J,

所述化合物 J 的结构如下:



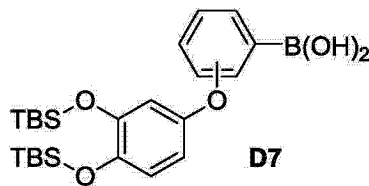
(11) 在溶剂中,化合物 J、TBSCl、咪唑或三乙胺的摩尔比为 1 : (1 ~ 3) : (1 ~ 3), 在 0 ~ 室温反应 2 ~ 15 小时得化合物 C7 ;

所述的 TBSCl 表示叔丁基二甲基氯硅烷 ; 所述化合物 C7 的结构式如下 :



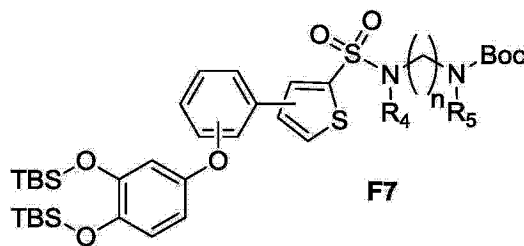
(12) 在溶剂中,化合物 C7、正丁基锂、硼酸三甲酯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -78 ~ 0°C 反应 1 ~ 5 小时得化合物 D7 ;

所述化合物 D7 的结构式如下 :



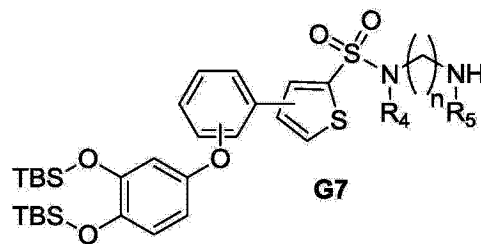
(13) 在溶剂中,化合物 E、化合物 D7、三苯基膦或 Sphos、 $K_3PO_4$  和醋酸钯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (0.05 ~ 0.2) : (1 ~ 3) : (0.02 ~ 0.1), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 F7 ;

所述化合物 F7 的结构式如下 :



(14) 在溶剂中,化合物 F7、三氟乙酸的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 G7 ;

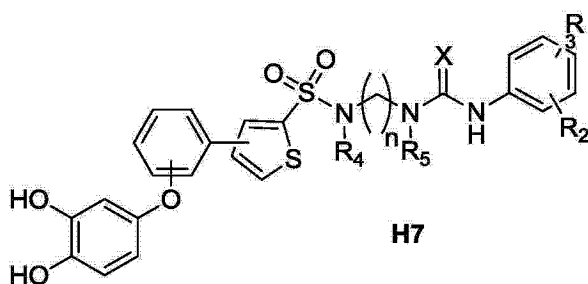
所述化合物 G7 的结构式如下 :



(15) 在有机溶剂中,化合物 G7、异氰酸酯或异硫氰酸酯和氢氟酸的摩尔比为 1 : (1 ~

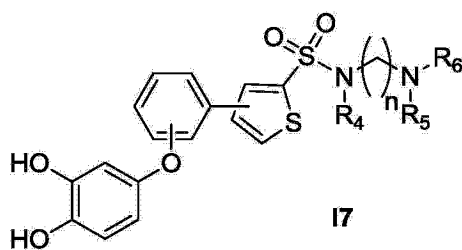
1.5): (2 ~ 20), 在室温反应 2 ~ 12 小时得化合物 H7;

所述化合物 H7 的结构式如下:



(16) 在溶剂中, 化合物 G7、酰氯和三乙胺的摩尔比依次为 1: (1 ~ 1.5) : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 I7;

所述化合物 I7 的结构式如下:



所述的有机溶剂是: 四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺、甲苯、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、1, 4- 二氧六环、乙醇、甲醇、乙腈或其混合溶液; 所述的溶剂是: 四氢呋喃、N, N- 二甲基甲酰胺、甲苯、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>、CHCl<sub>3</sub>、1, 4- 二氧六环、乙醇、水、甲醇、乙腈或其混合溶液;

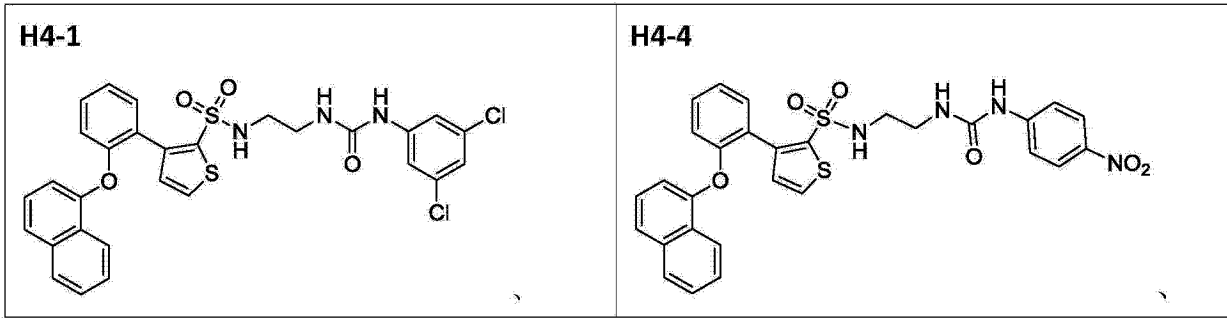
所述的 Sphos 表示 2- 双环己基膦 -2', 6'- 二甲氧基 -1, 1'- 二联苯。

5. 如权利要求 4 所述的制备方法, 其特征是: 步骤 1) 中所述产物经浓缩后进行重结晶纯化或柱层析; 步骤 2) 中所述反应产物, 经过滤, 乙酸乙酯萃取、干燥、浓缩的后处理; 步骤 3) 中所述反温度为 -5 ~ 5°C, 反应结束后反应液倾入水中, 有机溶剂萃取, 有机层经干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残余物柱层析分离的后处理; 步骤 4)、12) 中所述反应, 体系须无水无氧, 且开始滴加正丁基锂溶液在低温下 -78 ~ -20°C 进行, 在加完正丁基锂后半个小时到 1 个小时加入硼酸三甲酯, 并在低温 -78 ~ -20°C 下反应半小时后可缓慢升至室温, 后处理采用乙酸乙酯萃取, 有机层经干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂或柱层析分离; 步骤 5) 经萃取、干燥和浓缩的后处理; 步骤 6)、13) 中所述反应体系充分除氧, 配体为 Sphos 或三苯基膦, 反应后处理包括乙酸乙酯萃取、干燥、过滤、浓缩及柱层析; 步骤 7)、14) 中所述反应用三氟乙酸脱除 Boc 保护基, 反应后先中和其中过量的酸, 再进行萃取、干燥、过滤和浓缩的反应后处理; 步骤 8) 中所述反应产物经减压蒸除溶剂, 残余物柱层析分离的后处理; 步骤 9)、16) 中所述反应经加水、二氯甲烷萃取、干燥、过滤、浓缩及柱层析的后处理; 步骤 10)、11) 中所述反应后缓慢加水淬灭, 二氯甲烷萃取、干燥、过滤、浓缩及柱层析的后处理; 步骤 15) 中所述反应产物经减压蒸除溶剂, 加入氢氟酸充分反应后, 加水, 乙酸乙酯萃取, 干燥、过滤、浓缩, 残余物柱层析分离的后处理。

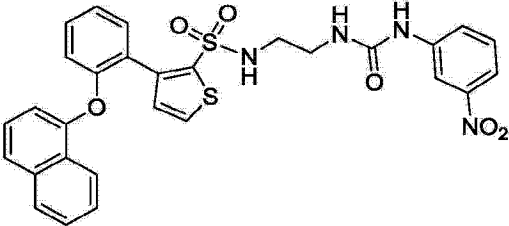
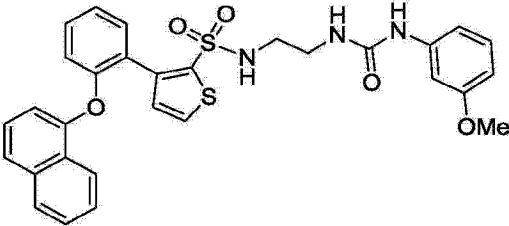
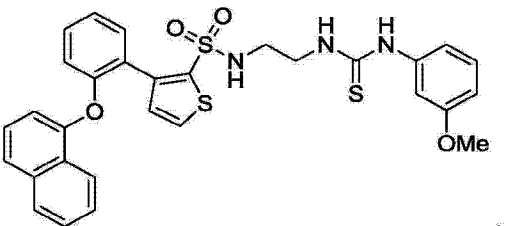
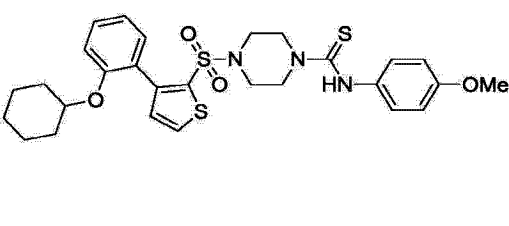
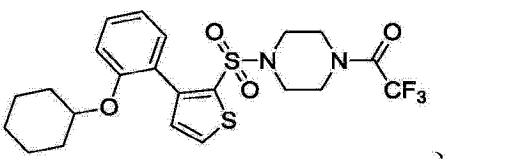
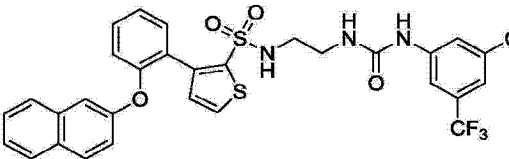
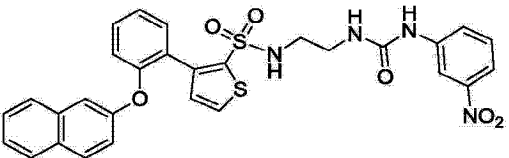
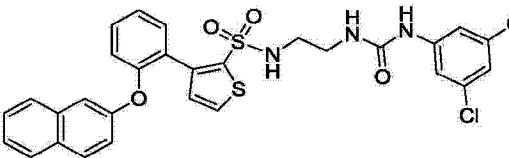
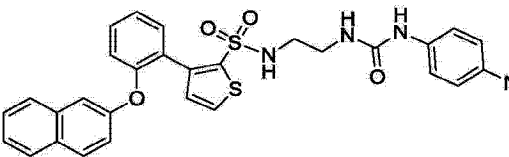
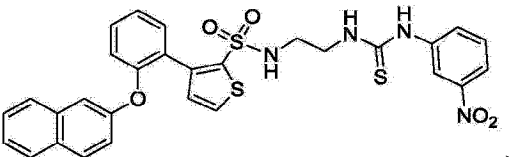
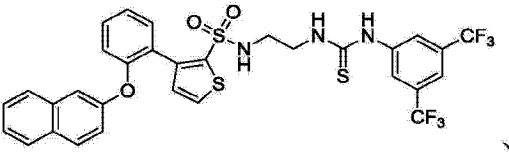
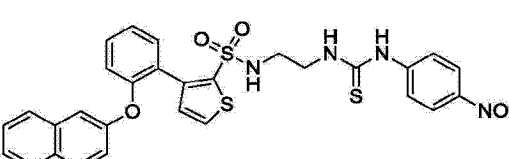
6. 如权利要求 1 ~ 2 中任意一项所述的苯基噻吩磺酰胺类化合物或其在药学上可接受的盐在制备抗肿瘤药物中的应用。

7. 如权利要求 6 所述的应用, 其特征是所述的抗肿瘤药物为治疗肺癌或肝癌的药物。

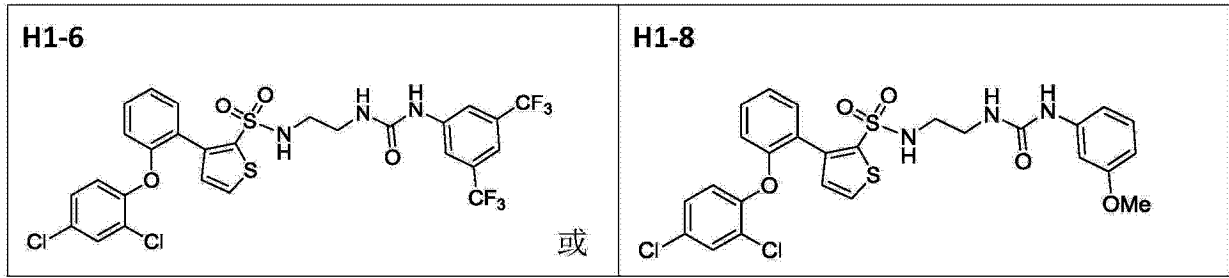
8. 一类苯基噻吩磺酰胺类化合物在制备治疗肝癌的抗肿瘤药物中的应用,所述的苯基噻吩磺酰胺类化合物如下:





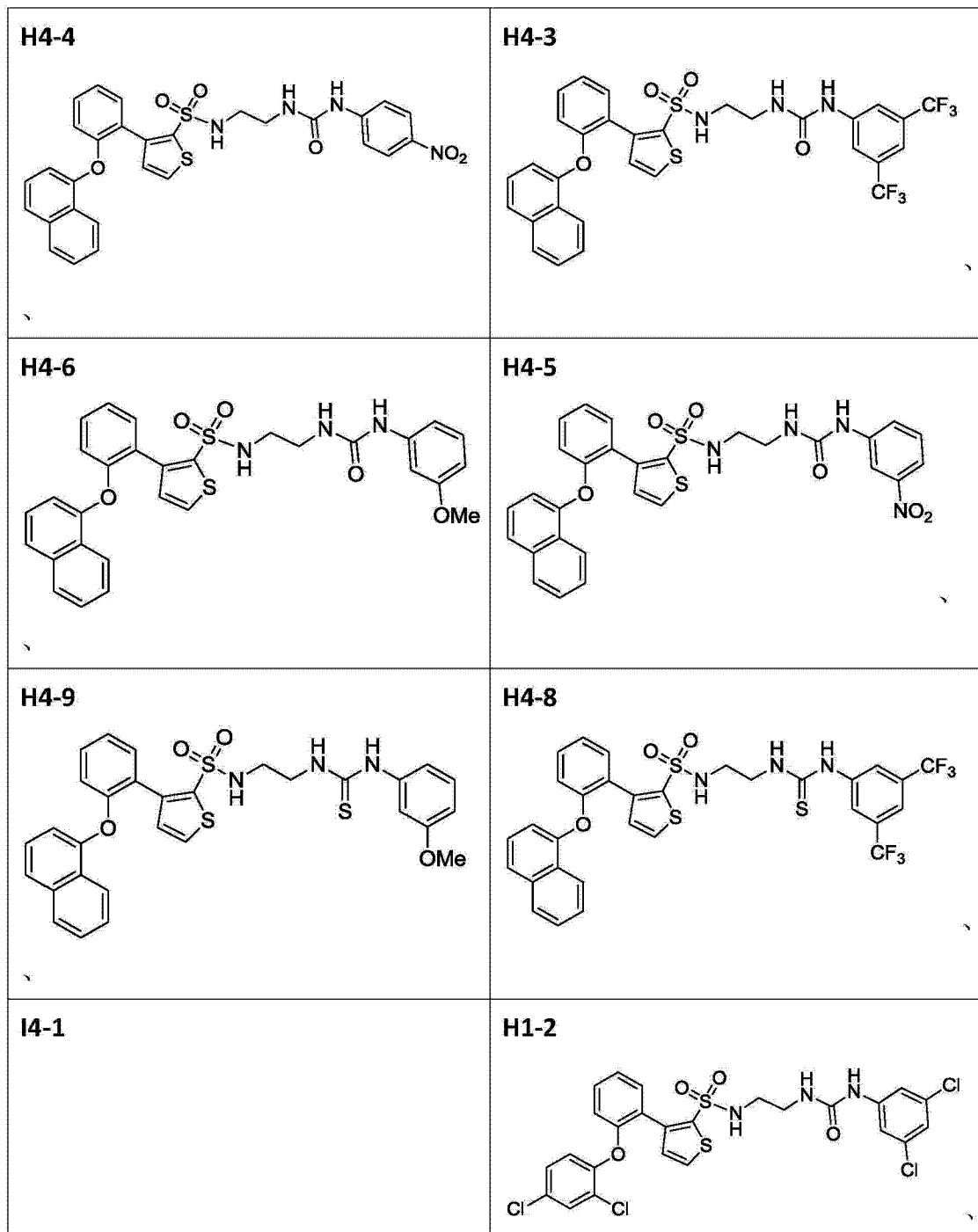
<b>H4-5</b> 	<b>H4-6</b> 
<b>H4-9</b> 	<b>H2-4</b> 
<b>I2-3</b> 	<b>H3-2</b> 
<b>H3-3</b> 	<b>H3-5</b> 
<b>H3-6</b> 	<b>H3-7</b> 
<b>H3-10</b> 	<b>H3-11</b> 
<b>H5-1</b>	<b>H5-4</b>

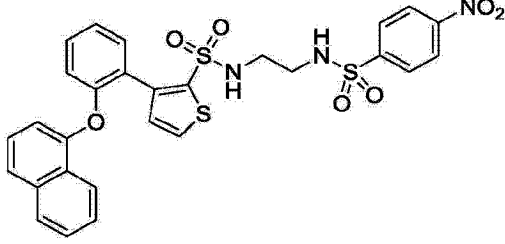
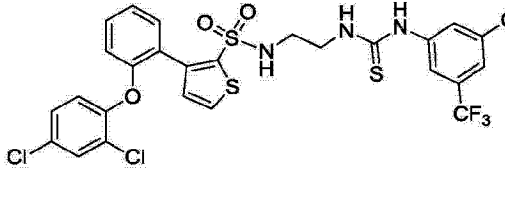
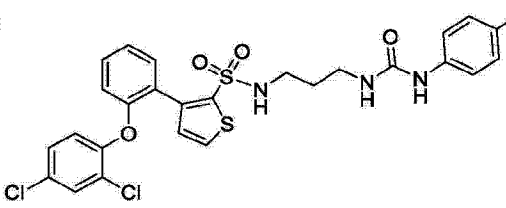
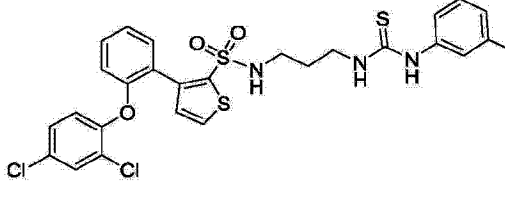
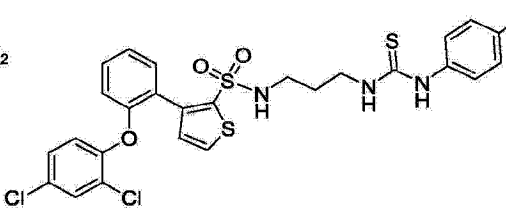
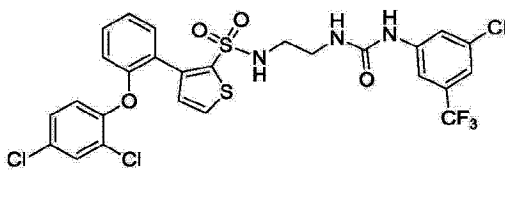
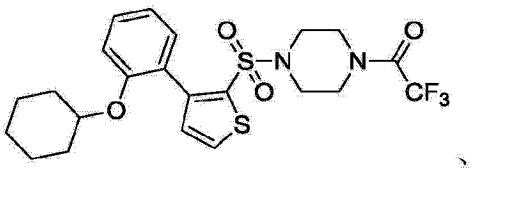
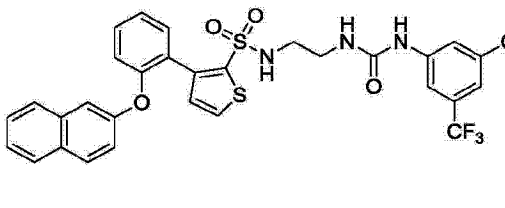
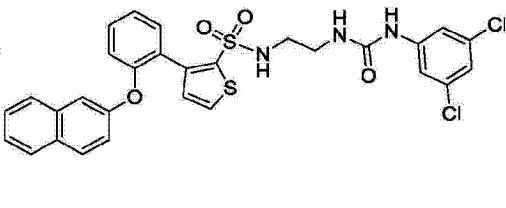
<p><b>H5-5</b></p>	<p><b>H5-11</b></p>
<p><b>H6-2</b></p>	<p><b>H6-4</b></p>
<p><b>H6-5</b></p>	<p><b>H6-7</b></p>
<p><b>H6-8</b></p>	<p><b>H7-2</b></p>
<p><b>H7-4</b></p>	<p><b>H7-6</b></p>
<p><b>H7-9</b></p>	<p><b>H7-10</b></p>

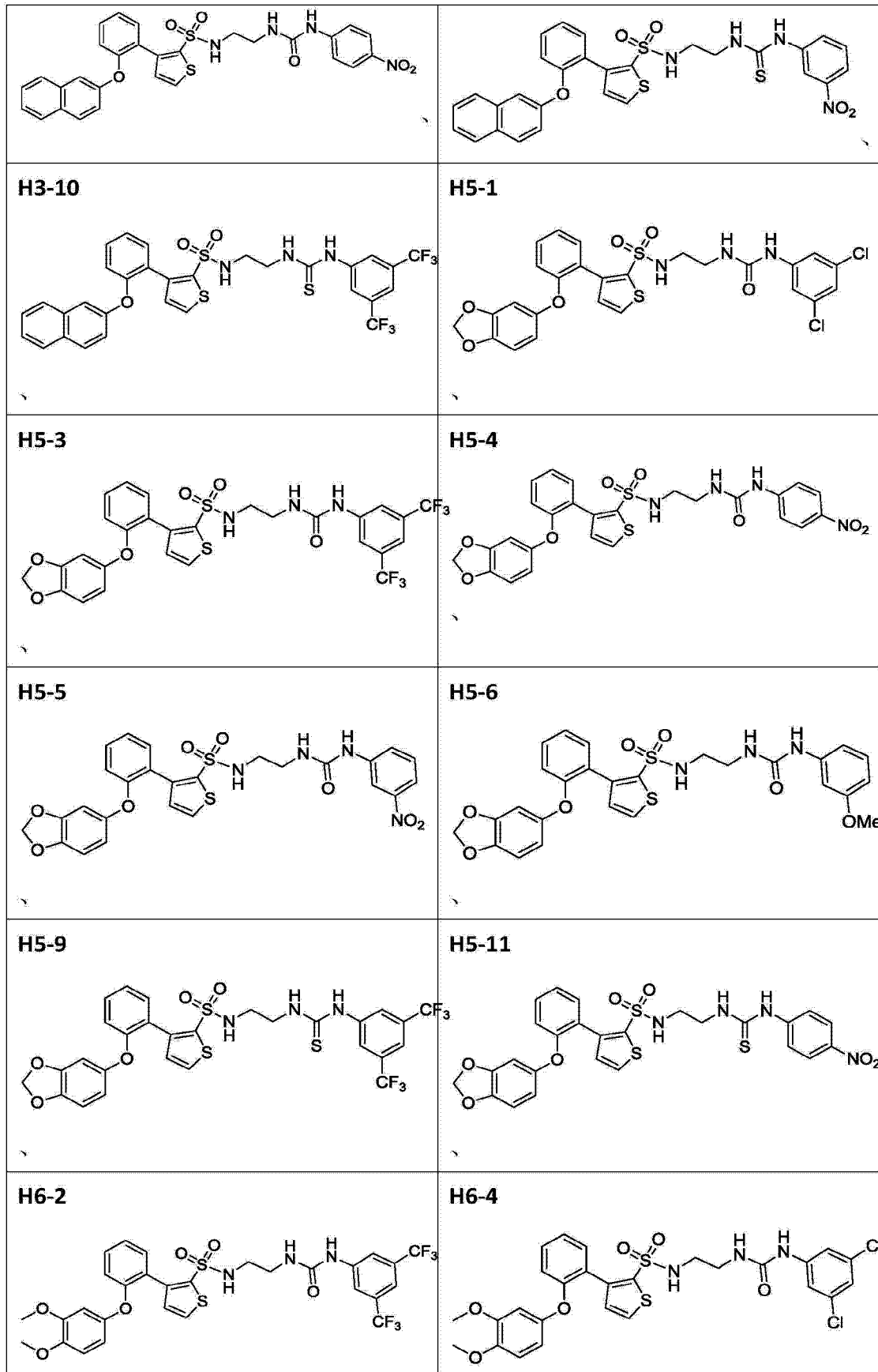


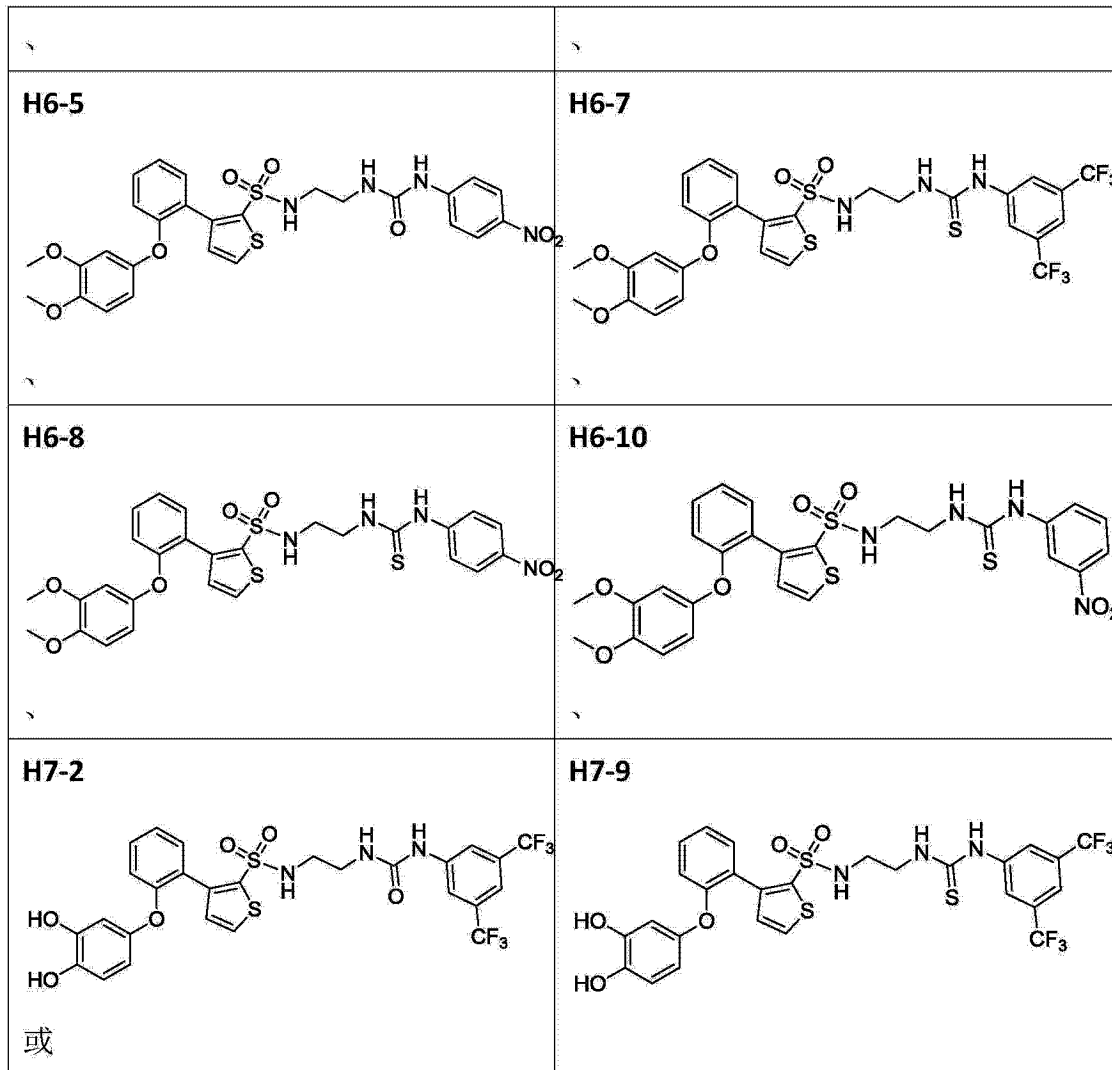
。

9. 一类苯基噻吩磺酰胺类化合物在制备治疗肺癌的抗肿瘤药物中的应用,所述的苯基噻吩磺酰胺类化合物如下:



	
<p><b>H1-11</b></p> 	<p><b>H1-20</b></p> 
<p><b>H1-22</b></p> 	<p><b>H1-27</b></p> 
<p><b>H1-6</b></p> 	<p><b>I2-3</b></p> 
<p><b>H3-2</b></p> 	<p><b>H3-5</b></p> 
<p><b>H3-6</b></p>	<p><b>H3-7</b></p>





## 苯基噻吩磺酰胺类化合物及其制备方法和用途

### 技术领域

[0001] 本发明涉及药物化学和药理学研究成果,具体涉及苯基噻吩磺酰胺类化合物及其制备方法和用途。

### 背景技术

[0002] 在药物化学研究中,噻吩基于芳香和形状与苯的相似性,常常被当做苯的生物电子等排体,同时又保持了足够的结构差异性,可能会带来不同的物理和生物学特性。生物素和维生素H都含有四氢噻吩结构,这表明噻吩结构在生物体中起着重要的作用。含有噻吩结构的化合物有着广谱的生物活性,例如一些噻吩衍生物具有强大的镇痛、抗惊厥、抗炎、抗菌、退烧、抗肿瘤、抗寄生虫、杀菌、抗组胺剂、抗焦虑、抗心律不齐以及5-羟色胺拮抗剂作用。芳香基噻吩与聚乙炔连接在一起,作为驱虫药用于畜牧业。

[0003] 磺胺类化合物在生物体中也有着重要的作用。伯磺胺及其生物电子等排体诸如氨基磺酸脂、磺酰胺类化合物都为典型的碳酸酐酶抑制剂。许多磺胺类化合物在临床被用作利尿剂和治疗青光眼的药剂。最近的研究发现,这类化合物也有潜在的抗惊厥、抗肥胖抗癌、镇痛、抗感染等功效。芳香磺胺或杂芳香磺胺可能通过多种途径如扰乱G1期、微管组装,抑制血管生成,以及抑制转录激活因子NF- $\kappa$ B等,其中最显著的机制是抑制碳酸酐酶同工酶作为肿瘤抑制剂。

[0004] 本发明描述的化合物将带有苯基噻吩磺酰胺的化学结构与脲基(或硫脲基)以适当的方式连接起来,此类型化合物的制备方法以及潜在应用未见前人报道。我们的实验结果表明此类化合物对人肺癌以及肝癌细胞具有明显的杀伤作用,具有制备成为新型抗肿瘤药物的潜力。

### 发明内容

[0005] 本发明的目的之一是提供一类新的苯基噻吩磺酰胺类化合物,其结构通式如图(I)和(II)所示。

[0006] 本发明的目的之二是提供上述苯基噻吩磺酰胺类化合物的制备方法。

[0007] 本发明的目的之三是提供上述苯基噻吩磺酰胺类化合物的用途,推荐用于制备治疗肺癌和肝癌的抗肿瘤药物。本发明所描述化合物采用肿瘤细胞株以及正常细胞株实验测试其抗肿瘤效果,在多个肿瘤细胞株上证明其具有较强的抑制肿瘤细胞活性,同时发现这类化合物对正常细胞的毒性很小。

[0008] 本发明描述的一类苯基噻吩磺酰胺类化合物,具体包括苯基噻吩磺酰胺N-烷基(硫)脲类化合物(结构式如:I)、一类苯基噻吩磺酰胺N-烷基酰胺类化合物(结构式如:II),本发明所述的苯基噻吩磺酰胺N-烷基(硫)脲类化合物表示苯基噻吩磺酰胺N-烷基脲类化合物和苯基噻吩磺酰胺N-烷基硫脲类化合物的统称。上述化合物具有如下的结构式:

[0009]





基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0017] 2、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-苯基脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二甲基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0018] 3、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0019] 4、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基

苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0020] 5、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0021] 6、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0022] 7、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物指 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙

基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0023] 8、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物还可以指 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3,5-二氯苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3-甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-苯胺基硫代甲酰基哌嗪；

[0024] 9、如权利要求 1 所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物 (II) 指 3-(2(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-酰胺基烷基-2-噻吩基磺酰胺:3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-三氟乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0025] 10、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物指 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-三氟乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(4-硝基苯磺酰胺基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0026] 11、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物指 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0027] 12、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物指 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

[0028] 13、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物指 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺、3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺；

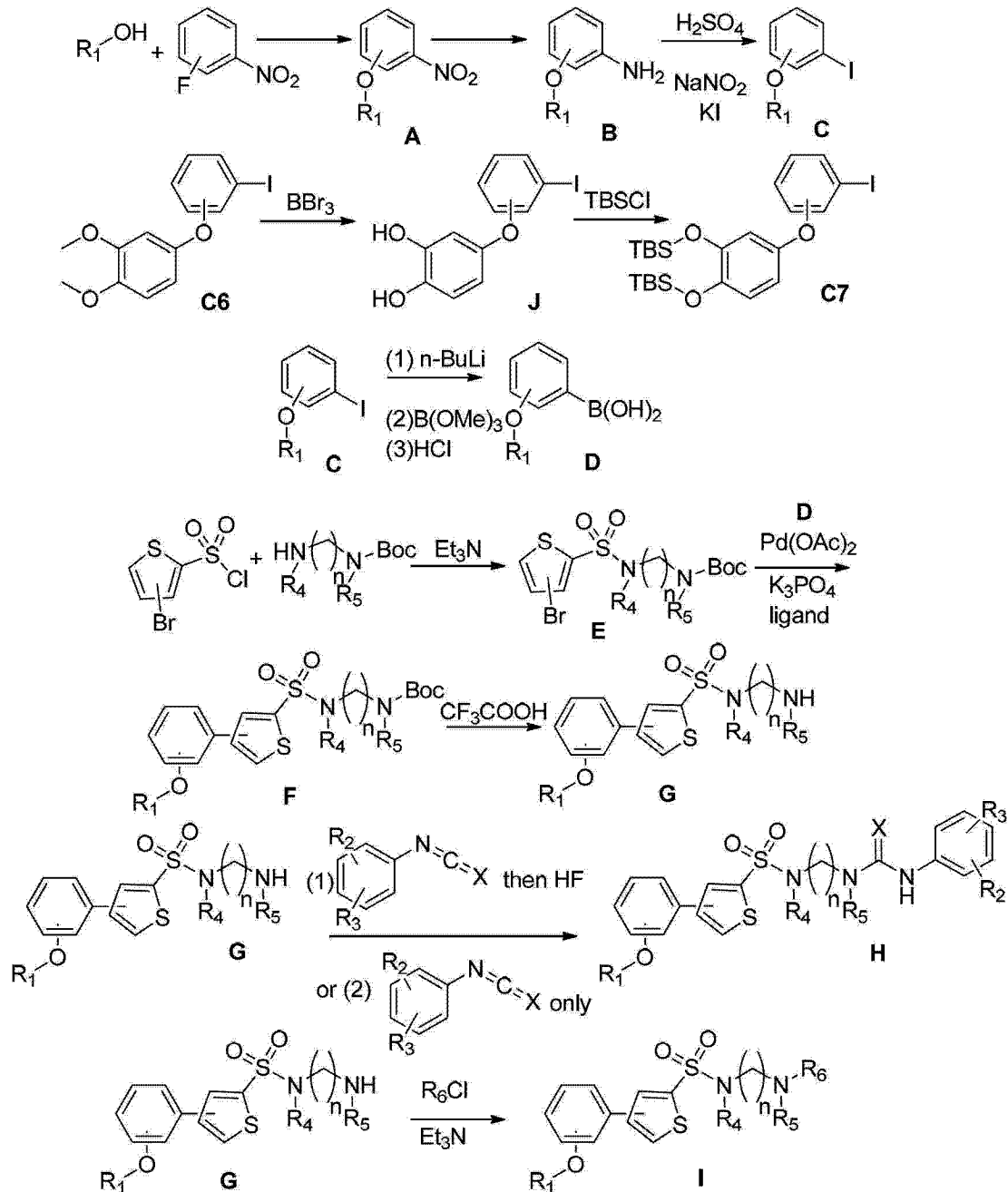
[0029] 14、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物指 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-乙酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-三氟乙酰基哌嗪、4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-4-硝

基苯磺酰基哌嗪；

[0030] 15、所述的苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物还可以指 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-乙酰氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺

[0031] 本发明的苯基噻吩磺酰胺类化合物的制备方法如下：

[0032]



[0033] 其中  $R_1$ 、 $R_2$ 、 $R_3$ 、 $R_4$ 、 $R_5$  和  $R_6$  的定义如前所述：

[0034]  $R_1$  选自 Z 取代或不取代的芳香基 Ar、Z 取代或不取代的杂芳基、或环己基；所述的芳香基 Ar 或杂芳基选自 5-7 元芳香基、5-7 元杂芳基、并合 5-7 元杂芳基的 5-7 元芳香基；所述的杂环芳基中的杂原子为 N、O 或 S，所含杂原子的数目为 1、2 或 3；所述的 Z 取代基选自：卤素、 $C_1-C_4$  烷氧基、硝基、 $C_1-C_6$  直链或支链烷基、羟基、羟基取代的  $C_1-C_6$  直链或支链烷基、 $C_3-C_7$  饱和或不饱和的环烷基；Z 取代基的数目为 1-4； $R_1$  氧基与连在同一苯环上的噻吩基团可以处于邻位、间位或对位；噻吩环上的苯基与磺基取代基处于间位或邻位；X 为 O、S

或 NH；

[0035]  $R_2$ 、 $R_3$ 选自 H、卤素、 $C_1$ - $C_6$ 直链或支链烷基、羟基、 $C_1$ - $C_4$ 烷氧基、羧基、 $C_1$ - $C_4$ 酯基、氰基、硝基、氨基、羟甲基、三氟甲基、三氟甲氧基、甲氧基、氢原子、巯基或  $C_1$ - $C_4$ 酰基； $R_2$ 、 $R_3$ 为相同或不同的基团； $R_4$ 和  $R_5$ 为 H 或共同选自  $-(CH_2)_m-$ ，即环二胺结构，其中  $m$  为 0-2 的整数； $R_6$ 为乙酰基或三氟乙酰基或 4-硝基苯基磺酰基；

[0036]  $n$  为 0-4 的整数。

[0037] 具体可以分别通过以下步骤 (8)，或 (7) 和 (8)，或 (6)、(7) 和 (8)，或 (5)、(6)、(7) 和 (8)，或 (4)、(6)、(7) 和 (8)，或 (4)、(5)、(6)、(7) 和 (8)，或 (3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8)，或 (2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8)，或 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (8)，或 (15)，或 (14) 和 (15)，或 (13)、(14) 和 (15)，或 (12)、(13)、(14) 和 (15)，或 (5)、(13)、(14) 和 (15)，或 (11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15)，或 (10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15)，或 (3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15)，或 (2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15)，或 (1)、(2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (15)，获得苯基噻吩磺酰胺 N-烷基(硫)脲类化合物；

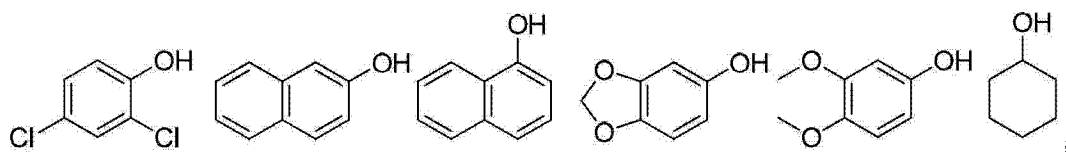
[0038] 通过以下步骤 (9)，或 (7) 和 (9)，或 (6)、(7) 和 (9)，或 (5)、(6)、(7) 和 (9)，或 (4)、(6)、(7) 和 (9)，或 (4)、(5)、(6)、(7) 和 (9)，或 (3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9)，或 (2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9)，或 (1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7) 和 (9)，或 (16)，或 (14) 和 (16)，或 (13)、(14) 和 (16)，或 (12)、(13)、(14) 和 (16)，或 (5)、(13)、(14) 和 (16)，或 (11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16)，或 (10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16)，或 (3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16)，或 (2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16)，或 (1)、(2)、(3)、(10)、(11)、(12)、(5)、(13)、(14) 和 (16)，获得苯基噻吩磺酰胺 N-烷基酰胺类化合物。

[0039] (1) 在有机溶剂中，羟基化合物、 $K_2CO_3$ 、NaH 和氟硝基苯的摩尔比依次为 1 : (0 ~ 5) : (0 ~ 2) : (0.8 ~ 2)，在 10 ~ 200℃ 反应 2 ~ 10 小时得

[0040] 化合物 A；

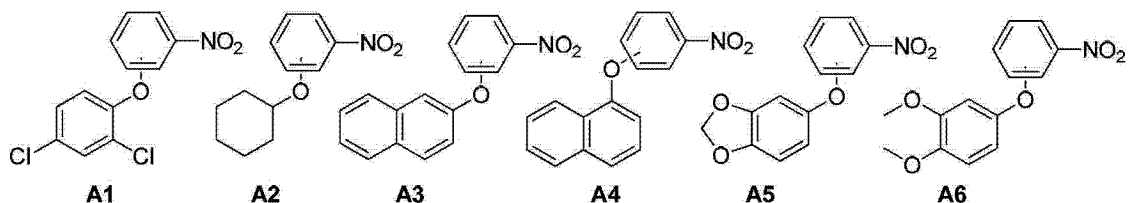
[0041] 所述的羟基化合物可以如下典型的化合物为例：

[0042]



[0043] 所述化合物 A 的结构式如下：

[0044]

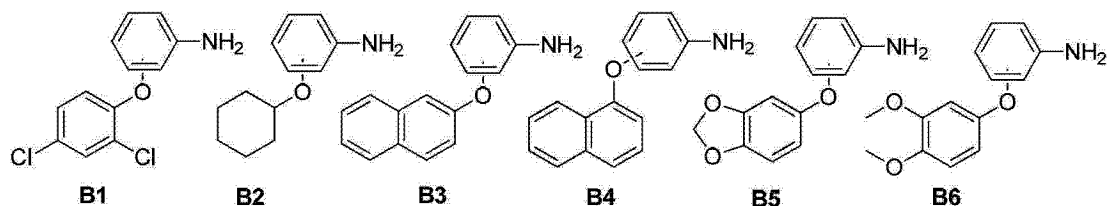


[0045] (2) 在有机溶剂中，化合物 A、Pd/C、 $NH_2NH_2 \cdot H_2O$  的摩尔比依次为 1 : (0.01 ~ 0.1) : (1 ~ 5)，在 10 ~ 200℃ 反应 2 ~ 10 小时得化合物 B；或化合物 A、锌粉和盐酸的摩

尔比依次为 1 : (1 ~ 5) : (2 ~ 10), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 10 小时得化合物 B ;

[0046] 所述化合物 B 的结构式如下 :

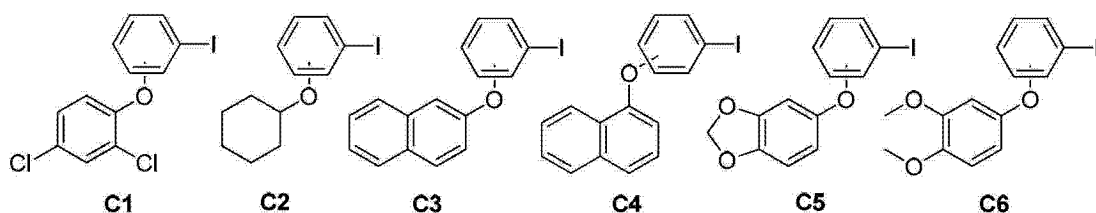
[0047]



[0048] (3) 在溶剂中, 化合物 B、 $H_2SO_4$ 、 $NaNO_2$ 、KI 的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 3) : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -5 ~ 10°C 反应 2 ~ 10 小时得化合物 C ;

[0049] 所述化合物 C 的结构式如下 :

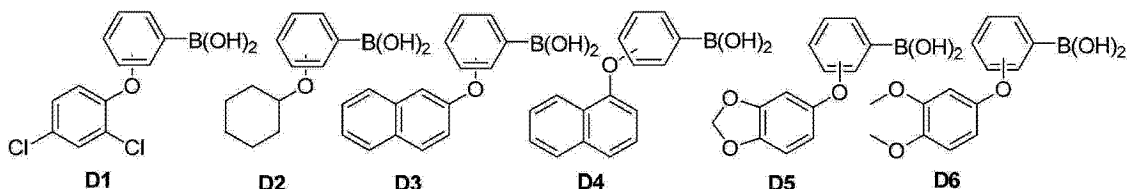
[0050]



[0051] (4) 在溶剂中, 化合物 C、正丁基锂、硼酸三甲酯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -78 ~ 0°C 反应 1 ~ 5 小时得化合物 D ;

[0052] 所述化合物 D 的结构式如下 :

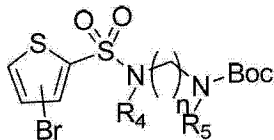
[0053]



[0054] (5) 在有机溶剂中, 3-溴-2-噻吩基黄酰氯、1-N-Boc 二胺、三乙胺的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 0 ~ 200°C 反应 2 ~ 5 小时得化合物 E ;

[0055] 所述化合物 E 的结构式如下 :

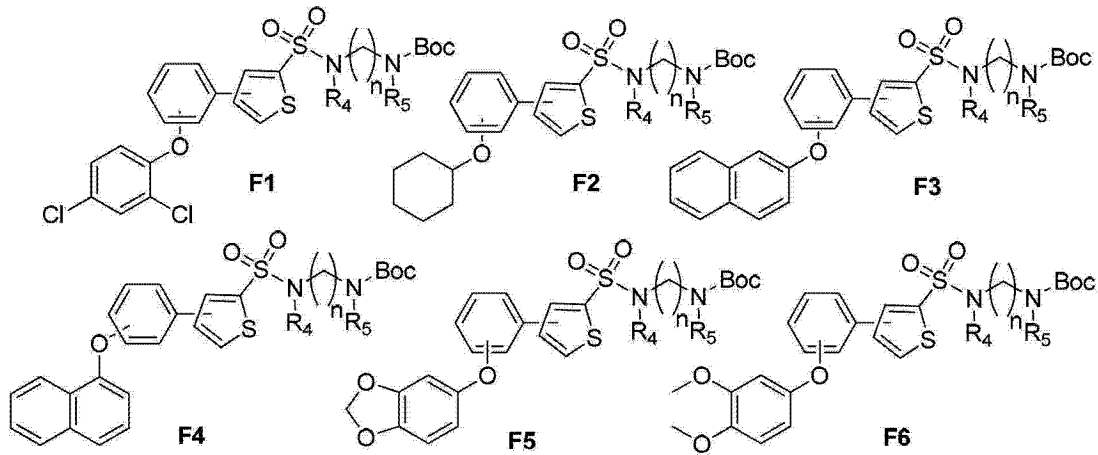
[0056]



[0057] (6) 在溶剂中, 化合物 E、化合物 D、三苯基膦或 Sphos、 $K_3PO_4$  和醋酸钯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (0.05 ~ 0.2) : (1 ~ 3) : (0.02 ~ 0.1), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 F ;

[0058] 所述化合物 F 的结构式如下 :

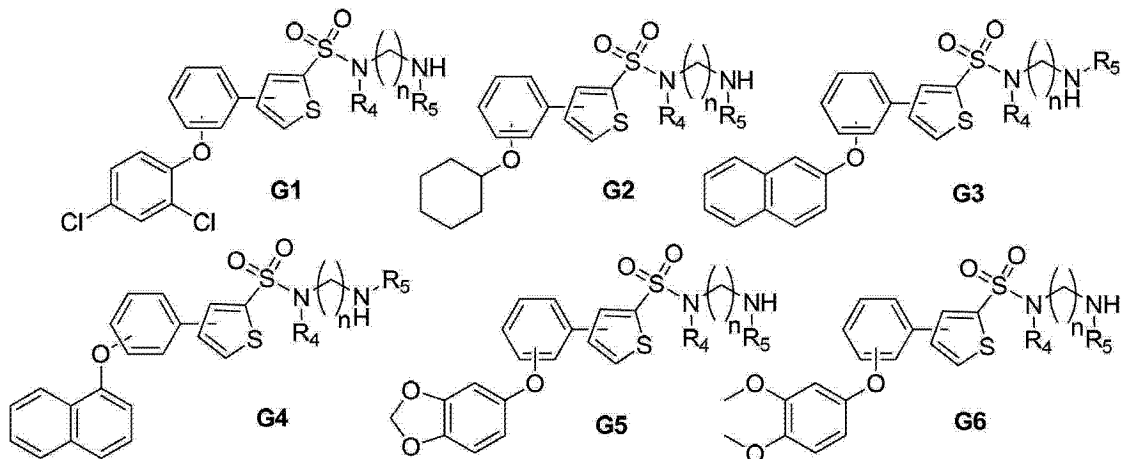
[0059]



[0060] (7) 在溶剂中, 化合物 F、三氟乙酸的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 G ;

[0061] 所述化合物 G 的结构式如下 :

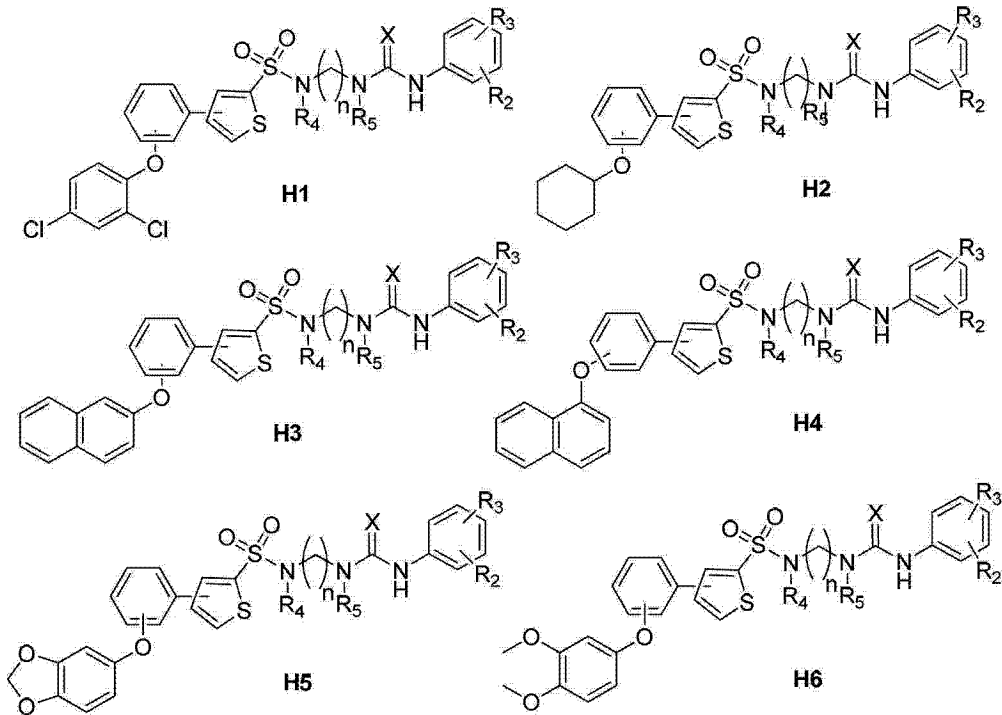
[0062]



[0063] (8) 在有机溶剂中, 化合物 G、异氰酸酯或异硫氰酸酯的摩尔比为 1 : (1 ~ 1.5), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 12 小时得化合物 H ;

[0064] 所述化合物 H 的结构式如下 :

[0065]

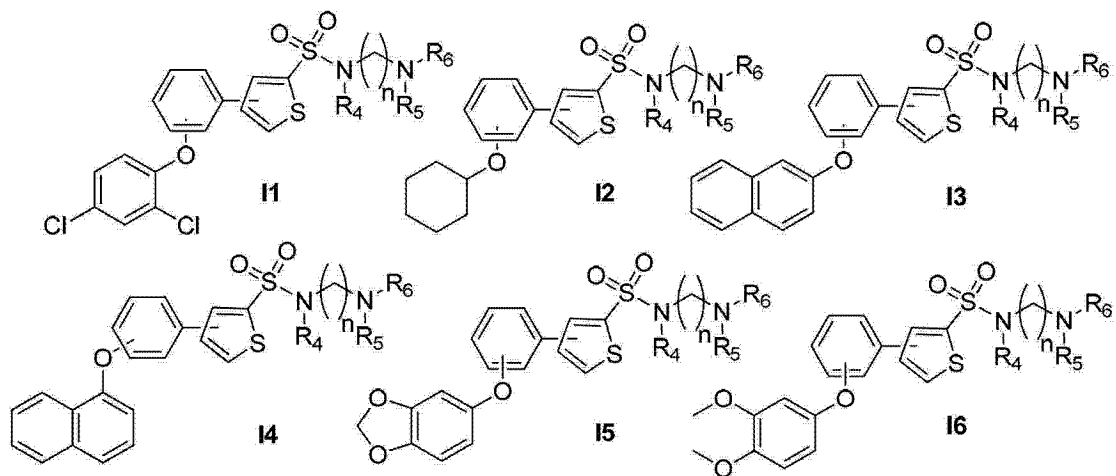


[0066] 所述的溶剂是：THF、DMF、toluene、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、1,4-二氧六环、乙醇、水、甲醇、乙腈；

[0067] (9) 在溶剂中，化合物 G、酰氯和三乙胺的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (1 ~ 3)，在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 I；

[0068] 所述化合物 I 的结构式如下：

[0069]

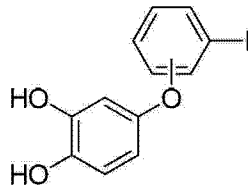


[0070] (10) 在溶剂中，化合物 C6、三溴化硼的摩尔比为 1 : (1 ~ 3)，在 -78°C ~ 室温反应 2 ~ 5 小时得化合物 J，

[0071] 所述化合物 J 的结构式如下：

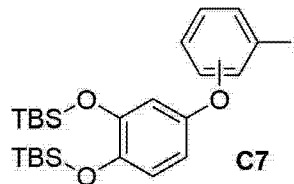
[0072]





[0073] (11) 在溶剂中, 化合物 J、TBSCl、咪唑或三乙胺的摩尔比为 1 : (1 ~ 3) : (1 ~ 3), 在 0 ~ 室温反应 2 ~ 15 小时得化合物 C7; 所述的 TBSCl 表示叔丁基二甲基氯硅烷; 所述化合物 C7 的结构式如下:

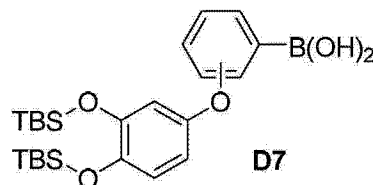
[0074]



[0075] (12) 在溶剂中, 化合物 C7、正丁基锂、硼酸三甲酯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 2) : (1 ~ 2), 在 -78 ~ 0°C 反应 1 ~ 5 小时得化合物 D7;

[0076] 所述化合物 D7 的结构式如下:

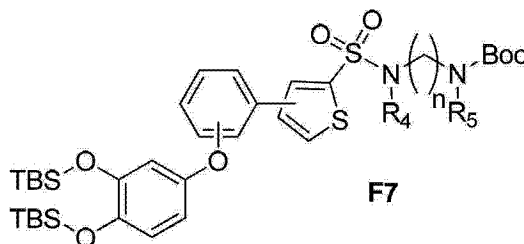
[0077]



[0078] (13) 在溶剂中, 化合物 E、化合物 D7、三苯基膦或 Sphos、 $K_3PO_4$  和醋酸钯的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (0.05 ~ 0.2) : (1 ~ 3) : (0.02 ~ 0.1), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 F7;

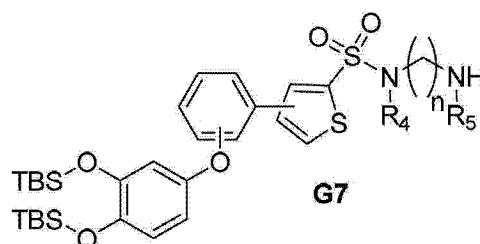
[0079] 所述化合物 F7 的结构式如下:

[0080]



[0081] (14) 在溶剂中, 化合物 F7、三氟乙酸的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 G7; 所述化合物 G7 的结构式如下:

[0082]

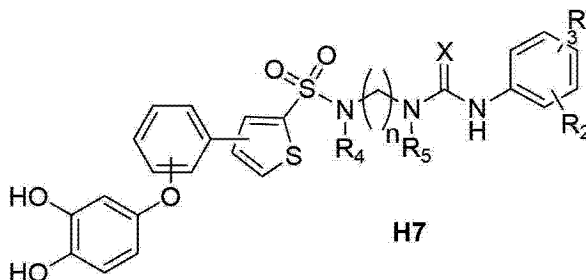


[0083] (15) 在有机溶剂中, 化合物 G7、异氰酸酯或异硫氰酸酯和氢氟酸的摩尔比为

1 : (1 ~ 1.5) : (2 ~ 20), 在室温反应 2 ~ 12 小时得化合物 H7 ;

[0084] 所述化合物 H7 的结构式如下 :

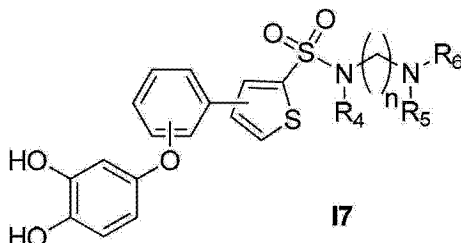
[0085]



[0086] (16) 在溶剂中, 化合物 G7、酰氯和三乙胺的摩尔比依次为 1 : (1 ~ 1.5) : (1 ~ 3), 在 10 ~ 200°C 反应 2 ~ 15 小时得化合物 I7 ;

[0087] 所述化合物 I7 的结构式如下 :

[0088]



[0089] 以上所描述化合物的具体制备方法可以包括以下步骤 :

[0090] (1) 取代的苯酚 10g, 置于 250ml 梨形瓶中, 加入惰性溶剂 DMF 60ml 或 THF 60ml, 再加入  $K_2CO_3$  或 60% NaH 2 摩尔当量, 再加入邻氟硝基苯 1.0 摩尔当量, 搅拌加热回流, 2 ~ 4 小时后停止搅拌加热, 待冷却后, 加水 200ml, 乙酸乙酯萃取三次, 每次 200ml, 合并乙酸乙酯萃取液, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得液体或固体状化合物 A。

[0091] (2) 7g 化合物 A 置于 1L 的三口瓶中, 加入 5 摩尔当量的锌粉、80ml 乙醇, 机械搅拌下缓慢加入 2mol/L 的盐酸溶液 500ml, 搅拌 12 ~ 24 小时, 乙酸乙酯萃取水溶液 3 次, 每次 300ml, 合并乙酸乙酯溶液, 饱和食盐水洗涤, 乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩, 得液体产物 B ; 或加入 100ml 乙醇, 再加入 0.7g Pd/C, 最后缓慢加入水合肼 5.0 摩尔当量, 待反应放热完毕后, 加热回流 2 ~ 5 小时, 停止搅拌, 布氏漏斗过滤, 减压蒸馏除去溶剂, 加水 200ml, 乙酸乙酯萃取三次, 每次 200ml, 合并乙酸乙酯, 加入无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得液体苯胺化合物 B。

[0092] (3) 6g 化合物 B 加入 500ml 三口瓶中, 加入 3mol/L 的硫酸溶液 3 摩尔当量, 三口瓶放入 -5 ~ 5°C 冰水浴中, 搅拌下缓慢加入 0.4mol/L 的  $NaNO_2$  溶液 1.5 摩尔当量, 搅拌一小时后, 搅拌下缓慢加入 0.8mol/L 的 KI 溶液 1.5 摩尔当量, -5 ~ 5°C 冰水浴中搅拌一小时后, 置于室温下搅拌 3 小时后停止搅拌, 乙酸乙酯萃取三次, 每次 100ml, 合并乙酸乙酯溶液并用饱和硫代硫酸钠洗涤、饱和食盐水洗涤, 乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥, 过滤, 浓缩得液体或固体产物化合物 C。

[0093] (4) 2.8g 化合物 C 置于 250ml 茄形瓶中, 充分除水除氧后, 在氩气保护下, 加入 40ml 无水四氢呋喃, 置于 -78°C 干冰丙酮浴中, 再加入 2.5mol/L 的正丁基锂溶液 1.2 摩尔当量, 一小时后加入硼酸三甲酯 1.2 摩尔当量, 再过一小时后将茄形瓶置于室温下, 室温搅

拌 3 小时后,加入 1mol/L 的盐酸溶液淬灭,减压蒸馏除去溶剂,加入乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml,合并乙酸乙酯溶液,饱和氯化钠溶液洗涤,乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析化合物 D。

[0094] (5) 2.5g 化合物 3-溴-2-噻吩基黄酰氯加入 50ml 茄形瓶中,加入 15ml 二氯甲烷,再一次加入三乙胺、1-N-Boc 二胺各 1.2 摩尔当量,室温搅拌 5 小时后,停止搅拌,加水 50ml,二氯甲烷萃取三次,每次 50ml,合并二氯甲烷溶液,饱和氯化钠溶液洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩得化合物 E。

[0095] (6) 化合物 D 1.4g、化合物 E 1.9g、Sphos 0.1 摩尔当量、 $K_3PO_4$  摩尔当量、醋酸钨 0.05 摩尔当量一次加入 100ml 史莱克管中,抽换氩气后,加入 THF 25ml,水 5ml,氩气保护下开始加热搅拌,5 小时,停止搅拌,加水 50ml,乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml,合并乙酸乙酯溶液并用饱和氯化钠溶液洗涤,乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析,得化合物 F。

[0096] (7) 1.3g 化合物 F 置于 25ml 茄形瓶中,加入 10ml 二氯甲烷,再加入 3ml 三氟乙酸,室温搅拌 12 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液中和三氟乙酸至无气泡产生,加水 50ml,二氯甲烷萃取三次,每次 50ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得化合物 G。

[0097] (8) 60mg 化合物 G 置于 25ml 梨形瓶中,并向梨形瓶中加入二氯甲烷 3ml,在加入异氰酸酯或异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量,室温搅拌 5 小时,浓缩,柱层析得化合物 H。

[0098] (9) 60mg 化合物 G 置于 25ml 梨形瓶中,并向梨形瓶中加入二氯甲烷 3ml,在加入乙酰氯或三氟醋酐或 4-硝基基本黄酰氯及三乙胺各 1.1 摩尔当量,室温搅拌 5 小时,加水 20ml,二氯甲烷萃取三次,每次 25ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析得化合物 I。

[0099] (10) 3.0g 化合物 C6 置于 100ml 梨形瓶中,加入二氯甲烷 25ml,将梨形瓶置于冰浴中,加入 1mol/L 的三溴化硼溶液 2 摩尔当量,缓慢升至室温搅拌 5 小时,缓慢加水 50ml 淬灭。二氯甲烷萃取三次,每次 50ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析得化合物 J。

[0100] (11) 2.0g 化合物 J 置于 100ml 梨形瓶中,加入二氯甲烷 40ml,将梨形瓶置于冰浴中,加入咪唑和 TBSCl 各 2 摩尔当量,缓慢升至室温搅拌 5 小时,加水 50ml 淬灭。二氯甲烷萃取三次,每次 50ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析得化合物 C7。

[0101] (12) 2.8g 化合物 C7 置于 250ml 茄形瓶中,充分除水除氧后,在氩气保护下,加入 40ml 无水四氢呋喃,置于  $-78^{\circ}C$  干冰丙酮浴中,再加入 2.5mol/L 的正丁基锂溶液 1.2 摩尔当量,一小时后加入硼酸三甲酯 1.2 摩尔当量,再过一小时后将茄形瓶置于室温下,室温搅拌 3 小时后,加入 1mol/L 的盐酸溶液淬灭,减压蒸馏除去溶剂,加入乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml,合并乙酸乙酯溶液,饱和氯化钠溶液洗涤,乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析化合物 D7。

[0102] (13) 1.4g 化合物 D7、化合物 E 1.0 摩尔当量、Sphos 0.1 摩尔当量、 $K_3PO_4$  摩尔当量、醋酸钨 0.05 摩尔当量一次加入 100ml 史莱克管中,抽换氩气后,加入 THF 25ml,水 5ml,氩气保护下开始加热搅拌,5 小时,停止搅拌,加水 50ml,乙酸乙酯萃取三次,每次 50ml,合

并乙酸乙酯溶液并用饱和氯化钠溶液洗涤,乙酸乙酯溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析,得化合物 F7。

[0103] (14) 1.3g 化合物 F7 置于 25ml 茄形瓶中,加入 10ml 二氯甲烷,再加入 3ml 三氟乙酸,室温搅拌 12 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液中和三氟乙酸至无气泡产生,加水 50ml,二氯甲烷萃取三次,每次 50ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,得化合物 G7。

[0104] (15) 60mg 化合物 G7 置于 25ml 梨形瓶中,并向梨形瓶中加入二氯甲烷 3ml,在加入异氰酸酯或异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量,室温搅拌 5 小时,浓缩,柱层析得化合物 H7。

[0105] (16) 60mg 化合物 G7 置于 25ml 梨形瓶中,并向梨形瓶中加入二氯甲烷 3ml,在加入乙酰氯或三氟醋酐或 4-硝基苯黄酰氯及三乙胺各 1.1 摩尔当量,室温搅拌 5 小时,加水 20ml,二氯甲烷萃取三次,每次 25ml,合并二氯甲烷溶液并用饱和食盐水洗涤,二氯甲烷溶液用无水硫酸钠干燥,过滤,浓缩,柱层析得化合物 I7。

[0106] 所述的 Sphos 表示 2-双环己基膦-2',6'-二甲氧基-1,1'-二联苯;

[0107] 所述的有机溶剂是:四氢呋喃 THF、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、甲苯 toluene、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、1,4-二氧六环、乙醇、甲醇、乙腈、甲苯或其混合溶液。

[0108] 所述的溶剂是:四氢呋喃 THF、N,N-二甲基甲酰胺 (DMF)、甲苯 toluene、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 、 $\text{CHCl}_3$ 、1,4-二氧六环、乙醇、水、甲醇、乙腈、甲苯或其混合溶液。

[0109] 以上 (1)-(15) 说明中所述惰性溶剂包括四氢呋喃、二氯甲烷、氯仿、二氧六环和甲苯,其中优选四氢呋喃

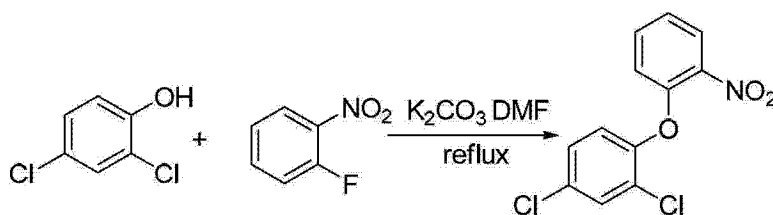
## 具体实施方式

[0110] 在以下的实施例中将进一步举例说明本发明。这些实施例仅用于说明本发明,但不以任何方式限制本发明。除非另有特别说明,以下所有实施例中的说明都是以质量(克)为单位,所提到的室温是指  $20^\circ\text{C}$  -  $30^\circ\text{C}$ 。

[0111] 实施例 1

[0112] 2-(2,4-二氯苯氧基)硝基苯 (A1)

[0113]

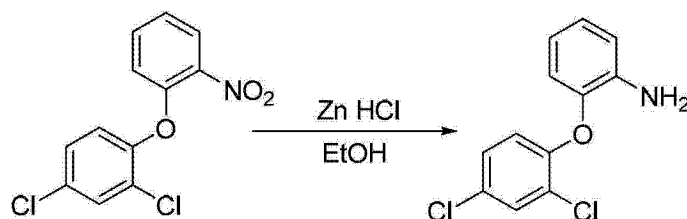


[0114] 向 250ml 蛋形瓶中加入 2,4-二氯苯酚 28g (171.8mmol), 邻氟硝基苯 19.572g (138.8mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  23.848g, DMF 60ml, 回流 5h。停止加热,加入 500ml 乙酸乙酯,水 200ml  $\times$  3 洗涤,干燥、过滤、浓缩,PE : 乙酸乙酯 = 10 : 1 柱层析,得橙红色液体 36.789g, 产率 93.3%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (dd,  $J = 1.2, 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.52 (m, 2H), 7.24-7.27 (m, 2H), 6.99 (d, 1H,  $J = 8.8\text{Hz}$ ), 6.87 (dd, 1H,  $J = 1.2, 8.4\text{Hz}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.7, 145.4, 136.4, 130.2, 126.5, 126.4, 124.1, 122.5, 121.7, 119.6, 117.4, 115.1; EI-MSm/z, 283 (M) $^+$ ; EI-HRMS 计算值 (calcd for)  $\text{C}_{12}\text{H}_7\text{NO}_3\text{Cl}_2$  (M) $^+$  282.9803, 实测值 (observed) 282.9801。

[0115] 实施例 2

[0116] 2-(2,4-二氯苯氧基)氨基苯 (B1)

[0117]

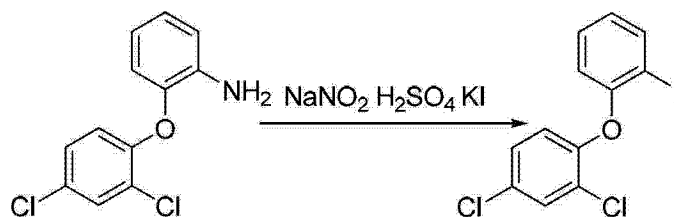


[0118] 2L 的四口瓶中加入 2-(2,4-二氯苯氧基)硝基苯 36.563g (128.7mmol), 乙醇 300ml, 并加少许乙酸乙酯助溶, 加入 30g (461.5mmol) 锌粉, 机械搅拌器室温搅拌下缓慢滴加 1N 的盐酸 20ml, 至锌粉的灰色消失。停止搅拌。加入 500ml 乙酸乙酯, 200ml × 3 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, PE : 乙酸乙酯 = 10 : 1 柱层析, 得橙红色液体 36.789g, 产率 94.6%。<sup>1</sup>H NMR (400M Hz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.01 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 6.78–6.81 (m, 2H), 6.73 (td, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 3.82 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 151.8, 142.6, 138.3, 130.3, 128.2, 127.9, 125.5, 125.0, 119.5, 118.9, 118.8, 116.7; EI-MS m/z, 253 (M)<sup>+</sup>; EI-HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>NOCl<sub>2</sub> (M)<sup>+</sup> 253.0062, observed 253.0061.

[0119] 实施例 3

[0120] 2-(2,4-二氯苯氧基)碘苯 (C1)

[0121]

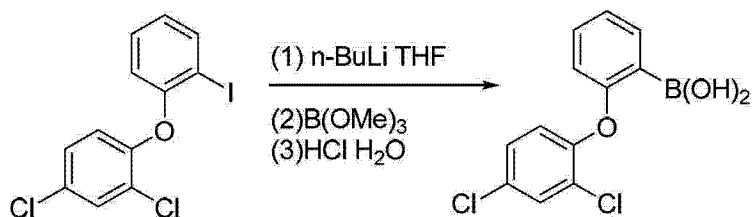


[0122] 500ml 三口瓶置于冰浴中, 向其中加入 2-(2,4-二氯苯氧基)氨基苯 10.7g (42.1mmol), 浓硫酸 7ml 经 45ml 水稀释冷却后加入, 机械搅拌下缓慢加入 NaNO<sub>2</sub> 3.9533g (57.3mmol) 水 (16ml) 溶液, 十分钟加完, 再加入 KI 11.5542g (69.6mmol) 水 (10ml) 溶液, 半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止, 加入水 200ml, 用 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 300ml × 3 萃取, 再将其合并, 用饱和 Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> 洗涤一次。干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得近无色液体 13.0956g, 产率为 85.2%。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.87 (dd, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.30 (td, J = 7.7, 1.1Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 6.90 (td, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 6.80–6.77 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.489, 152.253, 141.176, 131.229, 131.193, 129.274, 129.473, 127.232, 126.398, 121.511, 119.854, 88.634; EI-MS m/z, 363 (M-H)<sup>-</sup>; EI-HRMS calcd for C<sub>12</sub>H<sub>7</sub>OCl<sub>2</sub>I (M)<sup>+</sup> 363.8919, observed 363.8922.

[0123] 实施例 4

[0124] 2-(2,4-二氯苯氧基)苯基硼酸 (D1)

[0125]

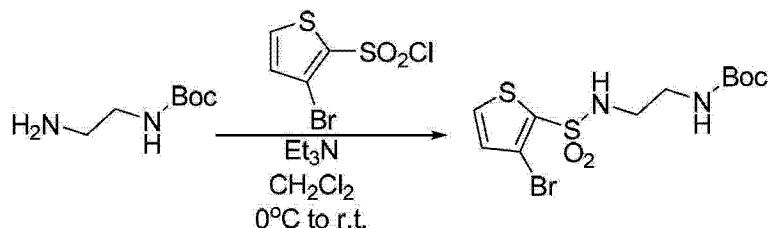


[0126] 向 100ml 反应管中加入 2-(2,4-二氯苯氧基)碘苯 2.4743g(6.8mmol) 抽换气, 在氩气保护下加入无水 THF32ml, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  冷浴中缓慢滴加正丁基锂 3.2ml, 反应 1 小时后, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  加入硼酸三甲酯 14ml, 2h 后将反应管移至室温搅拌。1h 后加入 1ml 浓盐酸, 乙酸乙酯萃取, 干燥、过滤、浓缩后的白色固体 1.4978g, 产率为 78.3%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.95(dd,  $J = 7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.51(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37(td,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.28(m, 1H), 7.17(td,  $J = 7.2, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.62(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 5.54(s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  162.1, 157.0, 149.6, 137.4, 132.9, 130.8, 130.7, 128.4, 127.5, 123.7, 122.8, 114.8; EI-MS  $m/z$ , 282( $\text{M}^+$ ); EI-HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{O}_3\text{Cl}_2\text{B}^+(\text{M})^+$  282.0022, observed 282.0020.

[0127] 实施例 5

[0128] 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (E1)

[0129]

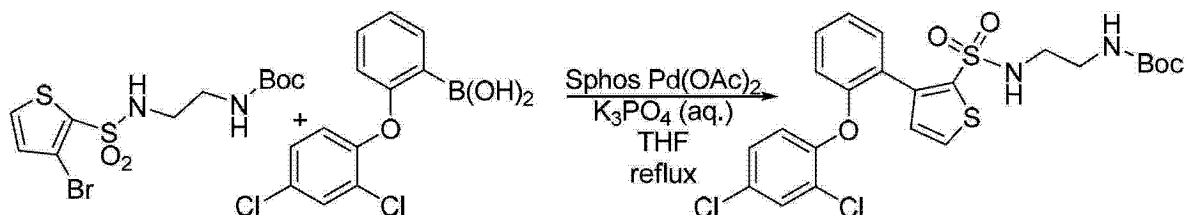


[0130] 向 20ml 蛋形瓶中加入 N-Boc 保护 2-氨基乙胺 138.6mg(0.86mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  3ml, 三乙胺 0.16ml(1.12mmol), 在冰浴搅拌下缓慢加入 3-溴-2-噻吩基氯化磺酰 200.8mg(0.77mmol)。5 分钟后移至室温搅拌一个小时。停止搅拌。加水 50ml,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml $\times$ 3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得淡黄色固体 290.1mg, 产率为 98.1%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 5.66(s, 1H), 4.83(s, 1H), 3.28(dd,  $J = 11.2, 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.17(dd,  $J = 11.4, 5.8\text{Hz}$ , 2H), 1.48(s, 9H); ESI-MS  $m/z$ , 407.1( $\text{M}+\text{Na}^+$ ).

[0131] 实施例 6

[0132] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F1-1)

[0133]



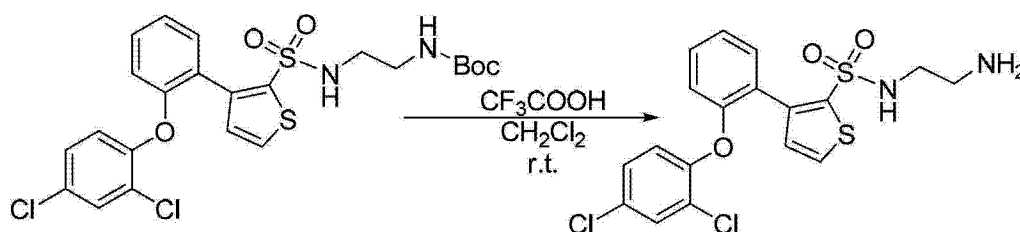
[0134] 250ml 反应管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 1.8521g(4.8mmol), 2-(2,4-二氯苯氧基)苯基硼酸 1.3600g(4.8mmol),

Sphos109mg(0.27mmol), 醋酸钯 57.4mg(0.26mmol),  $K_3PO_4$  3.1012g(14.6mmol), 抽换气后加入 THF25ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 250ml $\times$ 2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, PE : 乙酸乙酯 = 2.5 : 1 柱层析, 得黄色絮状物 1.3117g, 产率为 50.2%, 并回收, 2-(3-溴噻吩基)磺酰胺基 N-Boc 乙胺 670.8mg。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.56(d,  $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.50(d,  $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.36-7.42(m, 2H), 7.22-7.26(m, 1H), 7.18(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.12(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.91(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.81(d, 8.4Hz, 1H), 4.85(s, 1H), 4.77(s, 1H), 3.17(t,  $J = 5.4$ Hz, 3H), 3.06(t,  $J = 5.2$ Hz, 3H), 1.42(s, 9H);  $^{13}C$ NMR(100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  156.2, 153.5, 151.0, 139.8, 137.1, 132.4, 131.7, 130.5, 130.4, 129.4, 129.0, 128.3, 126.0, 125.1, 123.9, 121.2, 117.6, 79.7, 43.5, 40.4, 28.4; ESI-MS  $m/z$ , 565.2(M+Na) $^+$ ; ESI-H RMS acaled for  $C_{23}H_{25}N_2O_5Cl_2S_2Na$ (M+Na) $^+$  565.0396, observed 565.0399.

[0135] 实施例 7

[0136] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G1-1)

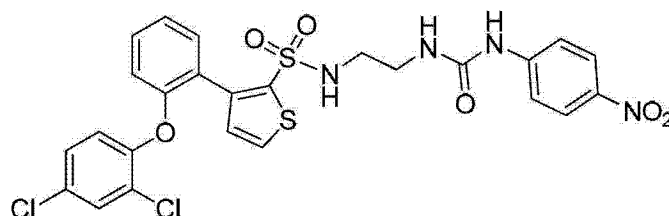
[0137]



[0138] 50ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 1.3117g(2.35mmol),  $CH_2Cl_2$  15ml,  $CF_3CO_2H$  5ml, 室温搅拌 1 小时。加入碳酸钾中和  $CF_3CO_2H$  至碱性, 加水,  $CH_2Cl_2$  200ml $\times$ 3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得淡黄色固体 992.1mg, 产率 95.1%。 $^1H$  NMR(400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.60(d, 1H,  $J = 6.8$ Hz), 7.49(d,  $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.41(d,  $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.37(t,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.21-7.26(m, 1H), 7.18(dd,  $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.10(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.92(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.82(d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.97(t,  $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.75(t,  $J = 5.4$ Hz, 2H); ESI-MS  $m/z$ , 443.2(M+H) $^+$ , 465.2(M+Na) $^+$ ; ESI-HRMS acaled for  $C_{18}H_{17}N_2O_3Cl_2S_2$ (M+H) $^+$  443.0052, observed 443.0052.

[0139] 实施例 83-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-1)

[0140]



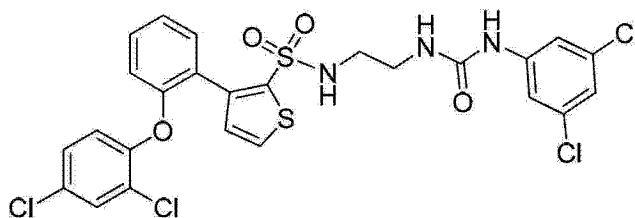
[0141] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 63.8mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 85.9mg, 产率 98.2%。Y37:  $^1H$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.96(q,  $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.20(q,  $J = 6.0$ Hz, 2H), 6.03(s, 2H), 6.48(t,  $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.75(d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.02(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.19(dd,

$J = 8.8, 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.27(\text{t}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.40(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.46(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.57(\text{d}, J = 9.2\text{Hz}, 2\text{H})$ ,  $7.64(\text{d}, J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $8.02(\text{d}, J = 9.2\text{Hz}, 2\text{H})$ ,  $8.59(\text{s}, 1\text{H})$ ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.7, 154.5, 152.2, 147.8, 142.4, 140.6, 138.9, 133.4, 132.8, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 126.6, 126.3, 125.7, 124.6, 122.5, 118.4, 118.1, 44.2, 40.6; IR(film) 3365.9, 1694.4, 1614.1, 1557.0, 1505.1, 1472.9, 1329.2, 1153.4, 1109.5, 850.1, 751.4, 587.9; ESI-MSm/z 607.2(M+H)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_6\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}$ (M+Na)<sup>+</sup> 629.0104, observed 629.0094.

[0142] 实施例 9

[0143] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-2)

[0144]

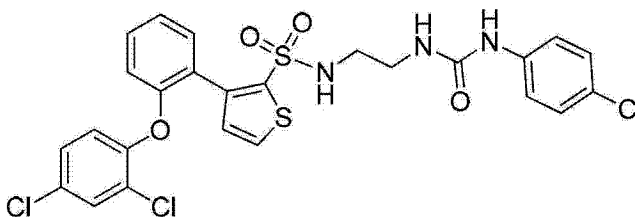


[0145] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 57.0mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 76.7mg, 产率 93.7%。Y38:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.17(q,  $J = 6.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.93(q,  $J = 5.9\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 5.93(s, 2H), 6.46(t,  $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.74(d,  $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.87(t,  $J = 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.04(d,  $J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.09(t,  $J = 4.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.19(dd,  $J = 9.0, 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.25(td,  $J = 8.0, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.40(d,  $J = 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.46(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.64(d,  $J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 8.24(s, 1H);  $^{13}\text{C}$ NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.9, 154.5, 152.2, 143.9, 140.6, 138.9, 135.5, 133.4, 132.8, 131.1, 130.9, 129.9, 129.7, 129.4, 126.7, 126.3, 124.5, 122.6, 121.6, 118.3, 117.0, 44.3, 40.6; IR(film) 3361.0, 2925.0, 1667.1, 1588.0, 1544.4, 1473.2, 1447.8, 1256.6, 1153.9, 1100.9, 836.3, 742.8, 587.8; ESI-MSm/z 628.4(M-H)<sup>-</sup>; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_4\text{S}_2$ (M-H)<sup>-</sup> 627.94929, observed 627.9498.

[0146] 实施例 10

[0147] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-3)

[0148]



[0149] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 60.3mg, 4-氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 74.0mg, 产率 87.2%。Y39:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )

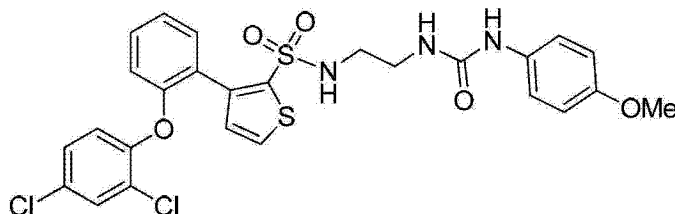


$\delta$  2.93 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.17 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 5.82 (s, 1H), 6.50 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 6.74 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.06-7.11 (m, 4H), 7.18 (dd,  $J = 8.8$ , 2.4Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.8$ , 1.6Hz, 1H), 7.35 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.40 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.6$ , 1.6Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.01 (s, 1H),  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.4, 154.5, 152.2, 140.6, 140.4, 139.0, 133.4, 132.7, 131.1, 130.9, 129.9, 129.6, 129.5, 129.4, 126.7, 126.6, 126.4, 124.6, 122.6, 120.5, 118.4, 44.6, 40.5; IR (film) 3401.5, 2924.6, 1659.6, 1548.4, 1491.7, 1473.0, 1446.8, 1398.9, 1307.1, 1256.9, 1233.9, 1154.1, 1099.8, 828.3, 588.7; ESI-MS  $m/z$  594.4 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_3\text{S}_2$ -(M-H) $^-$  693.9888, observed 693.9888.

[0150] 实施例 11

[0151] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-4)

[0152]

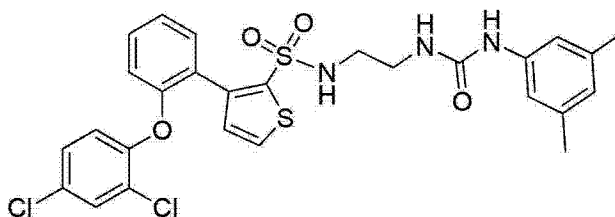


[0153] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 60.3mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 74.0mg, 产率 90.4%。Y40:  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.92 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (s, 3H), 5.70 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.68 (dd,  $J = 9.4$ , 2.6Hz, 2H), 6.73 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.10 (m, 2H), 7.17 (dd,  $J = 8.8$ , 2.8Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.39 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.8$ , 1.4Hz, 1H), 7.63 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.66 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  157.0, 156.0, 154.5, 152.2, 140.5, 139.0, 134.3, 133.4, 132.7, 131.1, 130.8, 129.8, 129.6, 129.4, 126.6, 126.4, 124.6, 122.7, 121.2, 118.3, 114.7, 55.7, 45.0, 40.5; IR (film) 3360.6, 2926.0, 1651.7, 1557.3, 1510.5, 1473.1, 1235.3, 1154.5, 1100.7, 1056.3, 1035.0, 829.3, 588.3; ESI-MS  $m/z$  590.4 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_2$ -(M-H) $^-$  590.0395, observed 590.0383.

[0154] 实施例 12

[0155] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-5)

[0156]



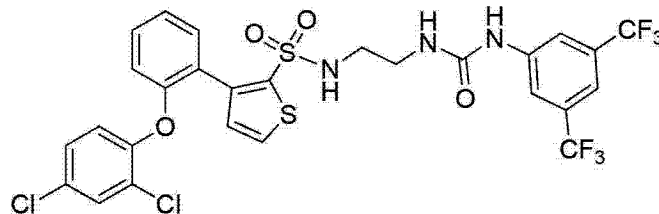
[0157] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基

磺酰胺 64.0mg, 3,5-二甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.2mg, 产率 63.6%。Y41:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.08(s, 6H), 2.92(q, J = 5.7Hz, 2H), 3.16(q, J = 6.0Hz, 2H), 5.75(s, 1H), 6.45(s, 1H), 6.52(t, J = 5.4Hz, 1H), 6.72(d, J = 8.0Hz, 1H), 6.95(s, 2H), 7.04(d, J = 9.2Hz, 1H), 7.09(t, J = 5.4Hz, 2H), 7.17(dd, J = 8.6Hz, 2.6H), 7.24(td, J = 8.0, 1.8Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.63(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.69(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.7, 154.5, 152.2, 141.2, 140.5, 139.0, 138.8, 133.4, 132.7, 131.1, 130.8, 129.8, 129.6, 129.4, 126.7, 126.3, 124.5, 124.2, 122.7, 118.3, 117.1, 44.9, 40.5, 21.5; IR(film) 3396.0, 2922.5, 1651.9, 1564.2, 1473.2, 1257.1, 1155.1, 1100.3, 837.9, 589.0; ESI-MS m/z 588.5(M-H) $^-$ ; ESI-H RMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_2$ -(M-H) $^-$  588.0596, observed 588.0591.

[0158] 实施例 13

[0159] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二三氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-6)

[0160]



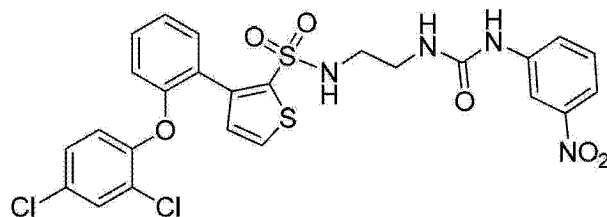
[0161] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 3,5-二三氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52.9mg, 产率 84%。

[0162]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78(s, 2H), 7.55(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.47(dd, J = 7.6, 1.5Hz, 1H), 7.42(s, 1H), 7.39(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.34-7.27(m, 2H), 7.19-7.12(m, 3H), 6.87(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.78(d, J = 8.2Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 5.22(s, 1H), 3.33(q, J = 5.3Hz, 2H), 3.11(q, J = 5.6Hz, 2H); ESI-MS m/z 698.1(M+H) $^+$ , 720.1(M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_6\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  719.9990, observed 719.9981.

[0163] 实施例 14

[0164] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-7)

[0165]



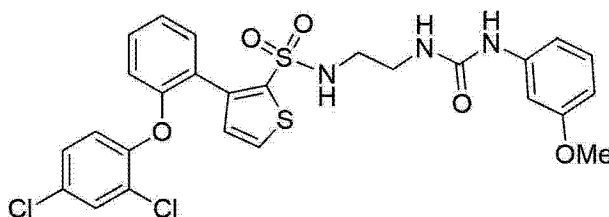
[0166] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 44mg, 产率 81%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.04(s, 1H),

7.62(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.48-7.40(m, 4H), 7.28(s, 1H), 7.23-7.16(m, 2H), 7.09-7.05(m, 3H), 6.81(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.68(d, J = 8.4Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 5.48(s, 1H), 3.24(s, 2H), 3.03(s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.5, 153.6, 150.8, 148.4, 140.6, 140.4, 135.9, 132.1, 132.0, 130.6, 130.5, 130.5, 129.7, 129.5, 128.4, 126.0, 124.8, 124.5, 123.9, 121.3, 117.5, 117.0, 113.3, 43.7, 39.8; ESI-MS  $m/z$  607.1(M+H) $^+$ , 629.3(M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  629.0094, observed 629.0077.

[0167] 实施例 15

[0168] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-8)

[0169]

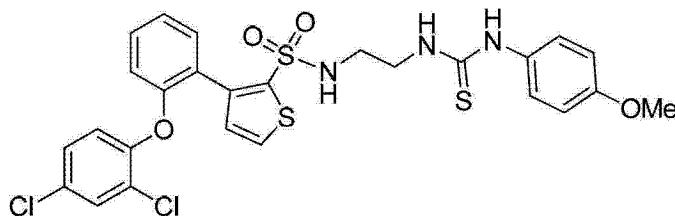


[0170] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 42mg, 产率 79%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.49(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.39(d, J = 2.5Hz, 1H), 7.32(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.21-7.10(m, 4H), 6.97(t, J = 2.2Hz, 1H), 6.90(d, J = 8.8Hz, 1H), 6.75(dd, J = 10.7, 4.9Hz, 2H), 6.59(d, J = 8.2Hz, 2H), 5.24(s, 2H), 3.75(s, 3H), 3.28(t, J = 5.0Hz, 2H), 3.07(q, J = 5.6Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 156.2, 153.6, 150.8, 140.2, 140.0, 136.6, 132.2, 131.8, 130.5, 130.4, 129.7, 129.5, 129.3, 128.3, 126.1, 124.8, 123.8, 121.5, 117.3, 112.3, 108.9, 105.8, 55.2, 43.8, 39.9; ESI-MS  $m/z$  591.9(M+H) $^+$ , 614.2(M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Cl}_2$  (M+H) $^+$  592.0529, observed 592.0514.

[0171] 实施例 16

[0172] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-9)

[0173]



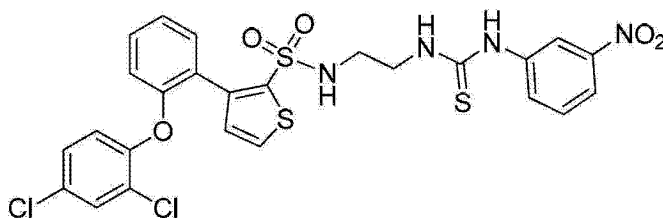
[0174] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 60.5mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 79.8mg, 产率 96.1%。Y42:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{Acetone-d}_6$ )  $\delta$  3.04(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.61(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.66(s, 3H), 6.53(t, J = 5.4Hz, 1H), 6.77(t, J = 8.0Hz, 3H), 6.89(s, 1H), 7.03(d, J = 8.8Hz,

1H), 7.06-7.12 (m, 4H), 7.21 (dd,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.8, 1.6$  Hz, 1H), 7.41 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.6, 2.4$  Hz, 1H), 7.64 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.58 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  183.1, 159.0, 154.5, 152.2, 140.6, 139.0, 133.5, 132.7, 131.4, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 127.9, 126.6, 126.4, 124.6, 122.6, 118.4, 115.4, 55.8, 44.8, 43.7; IR (film) 3363.6, 2927.2, 1539.6, 1510.0, 1473.0, 1332.4, 1247.9, 1154.7, 1099.9, 832.2, 587.7; ESI-MS  $m/z$  606.5 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  606.0159, observed 606.0155.

[0175] 实施例 17

[0176] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-10)

[0177]



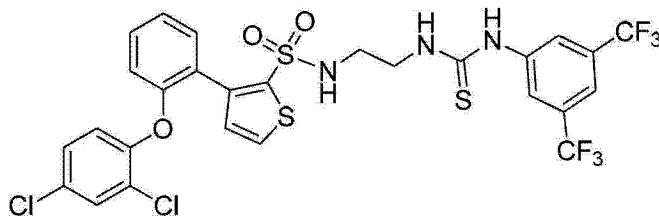
[0178] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 58.3mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 78.0mg, 产率 95.1%。

[0179] Y43:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.09 (q,  $J = 6.1$  Hz, 2H), 3.63 (q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 6.54 (t,  $J = 5.8$  Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.29 (td,  $J = 7.7, 1.4$  Hz, 1H), 7.40-7.48 (m, 4H), 7.65 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.84 (dd,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1H), 8.48 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.20 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.9, 154.5, 152.2, 149.2, 141.7, 140.8, 138.7, 133.5, 132.8, 131.1, 130.9, 130.1, 130.5, 130.0, 129.7, 129.4, 126.7, 126.3, 124.6, 122.6, 119.6, 118.6, 118.4, 44.8, 43.1; IR (film) 3355.1, 2924.5, 1527.4, 1472.9, 1346.5, 1257.0, 1153.4, 1099.2, 740.2, 586.9; ESI-MS  $m/z$  621.4 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_3\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  620.9914, observed 620.9900.

[0180] 实施例 18

[0181] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-11)

[0182]



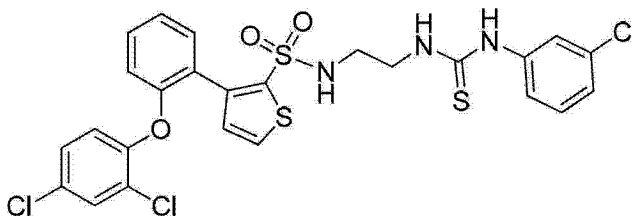
[0183] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 57.5mg, 3,5-二氟甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 90.1mg, 产率 97.2%。

[0184] Y44:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.09(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.63(q, J = 5.9Hz, 2H), 6.54(s, 1H), 6.77(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10(t, J = 6.6Hz, 2H), 7.19(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.29(td, J = 7.9, 1.7Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.57(brd, 1H), 7.59(s, 1H), 7.66(d, J = 5.6Hz, 1H), 8.17(s, 1H), 9.34(brd, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.8, 154.5, 152.2, 142.7, 140.8, 138.7, 133.5, 132.8, 132.2, 131.9, 131.1, 130.9, 130.1, 129.6, 129.4, 126.7, 126.4, 124.6, 123.8, 122.5, 118.4, 117.8, 44.7, 42.9; IR(film) 3349.9, 3217.3, 1556.6, 1473.7, 1382.6, 1330.8, 1277.7, 1130.9, 887.7, 588.4; ESI-MS m/z 712.5(M-H) $^-$ ; ESI-H RMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{S}_3\text{F}_6$ -(M-H) $^-$  711.9789, observed 711.9797.

[0185] 实施例 19

[0186] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-氯苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-12)

[0187]

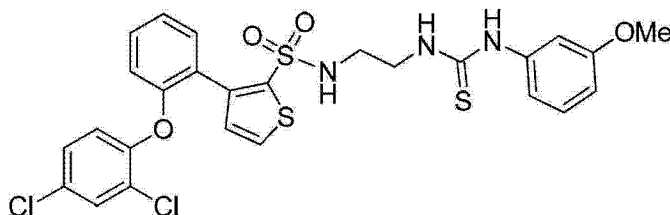


[0188] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 58.5mg, 3-氯苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 79.2mg, 产率 97.9%。Y45:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.07(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.62(q, J = 6.0Hz, 2H), 6.53(t, J = 5.6, 1H), 6.76(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.02-7.04(m, 2H), 7.08-7.10(m, 2H), 7.18-7.21(m, 3H), 7.29(td, J = 7.9, 1.4Hz, 2H), 7.41(d, J = 2.0Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.51(s, 1H), 7.65(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.92(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.7, 154.5, 152.2, 141.3, 140.7, 138.8, 134.6, 133.5, 132.8, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 126.7, 126.4, 125.6, 124.6, 124.4, 122.9, 122.6, 118.4, 44.8, 43.3; IR(film) 3334.0, 2924.6, 1593.9, 1538.1, 1473.0, 1332.4, 1256.4, 1153.7, 1099.1, 870.1, 586.9; ESI-MS m/z 610.4(M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_3\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  609.9657, observed 609.9660.

[0189] 实施例 20

[0190] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-13)

[0191]



[0192] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 57.7mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。

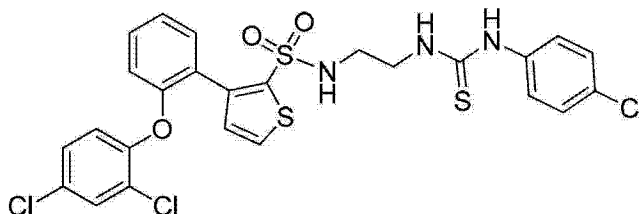
PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 79.2mg, 产率 100%。

[0193] Y46:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.07(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.61-3.65(m, 5H), 6.53(t, J = 5.6, 1H), 6.61(dd, J = 8.4, 2.2Hz, 1H), 6.76(d, J = 8.4Hz, 2H), 6.89(s, 1H), 7.03(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08-7.13(m, 3H), 7.17(brd, 1H), 7.21(dd, J = 9.0, 2.0Hz, 1H), 7.28(td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.64(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.76(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.5, 161.4, 154.5, 152.2, 140.6, 140.2, 138.9, 133.5, 132.8, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 126.7, 126.4, 124.0, 122.6, 118.4, 117.0, 112.1, 110.5, 55.7, 55.7, 44.9, 43.5; IR(film) 3363.7, 2924.9, 1603.7, 1538.1, 1473.0, 1331.0, 1257.5, 1154.3, 1099.6, 745.1, 587.1; ESI-MS  $m/z$  606.4(M-H) $^-$ ; ESI-H RMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  606.0149, observed 606.0155.

[0194] 实施例 21

[0195] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-氯苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-14)

[0196]



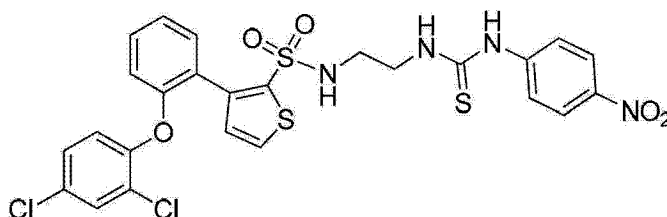
[0197] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 60.9mg, 4-氯苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 84.2mg, 产率 100%。

[0198] Y47:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.06(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.62(q, J = 5.9Hz, 2H), 6.53(t, J = 6.2, 1H), 6.76(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.02(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.08-7.12(m, 2H), 7.19-7.22(m, 4H), 7.27-7.34(m, 3H), 7.41(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.65(d, J = 4.0Hz, 1H), 8.86(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  181.4, 153.1, 150.8, 139.2, 137.4, 137.1, 132.0, 131.3, 129.7, 129.5, 129.2, 128.6, 128.3, 128.2, 128.0, 125.2, 125.1, 123.2, 121.1, 117.0, 43.4, 41.9; IR(film) 3333.9, 2924.7, 1537.7, 1489.6, 1472.7, 1332.3, 1256.5, 1154.0, 1098.8, 830.3, 744.0, 587.1; ESI-MS  $m/z$  610.4(M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_3\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  609.9655, observed 609.9660.

[0199] 实施例 22

[0200] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-15)

[0201]

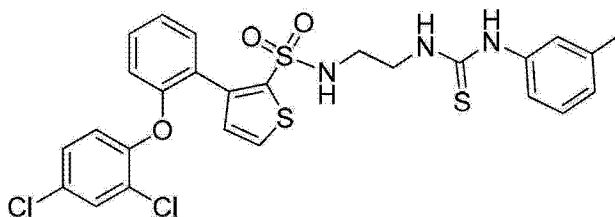


[0202] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 59.8mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 84.1mg, 产率 100%。Y48:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.10(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.64(q, J = 5.9Hz, 2H), 6.65(t, J = 5.8, 1H), 6.77(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.03(d, J = 8.8Hz, 2H), 7.09(t, J = 6.2Hz, 1H), 7.20(dd, J = 7.6, 2.6Hz, 1H), 7.29(td, J = 8.0, 1.6Hz, 1H), 7.41(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.56(brd, 1H), 7.60(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.76(d, J = 9.2Hz, 1H), 8.05(d, J = 9.2Hz, 1H), 9.38(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.2, 154.5, 152.2, 146.7, 144.0, 140.8, 138.7, 133.5, 132.8, 131.2, 130.9, 130.1, 129.7, 129.4, 126.6, 126.3, 125.2, 124.6, 122.5, 122.3, 118.4, 44.8, 42.9; IR(film) 3334.2, 2924.8, 1597.3, 1509.1, 1472.8, 1329.1, 1256.2, 1153.4, 1100.2, 744.6, 587.2; ESI-MSm/z 621.5(M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  620.9913, observed 620.9900.

[0203] 实施例 23

[0204] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-16)

[0205]



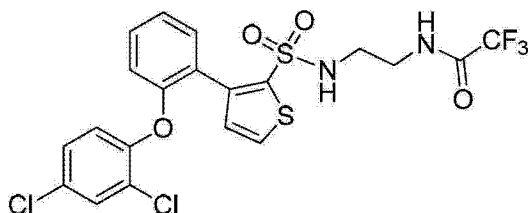
[0206] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 63.6mg, 3-甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 85.0mg, 产率 100%。

[0207] Y49:  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.17(s, 3H), 3.06(q, J = 5.7Hz, 2H), 3.62(q, J = 6.0Hz, 2H), 6.54(brd, 1H), 6.75(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.87(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.00(m, 7H), 7.20(dd, J = 8.8, 2.4Hz, 1H), 7.28(td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.40(d, J = 2.8Hz, 1H), 7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.64(d, J = 4.8Hz, 1H), 8.72(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.6, 154.5, 152.2, 140.6, 140.0, 139.0, 138.9, 133.5, 132.7, 131.1, 130.9, 130.0, 129.6, 129.4, 127.1, 126.6, 126.4, 125.8, 124.6, 122.6, 122.3, 118.4, 44.8, 43.6, 21.4; IR(film) 3360.5, 2923.6, 1538.0, 1472.9, 1335.2, 1257.1, 1154.3, 1099.4, 744.1, 587.0; ESI-MS m/z 590.4(M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  590.0205, observed 590.0206.

[0208] 实施例 24

[0209] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-三氟乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I1-1)

[0210]

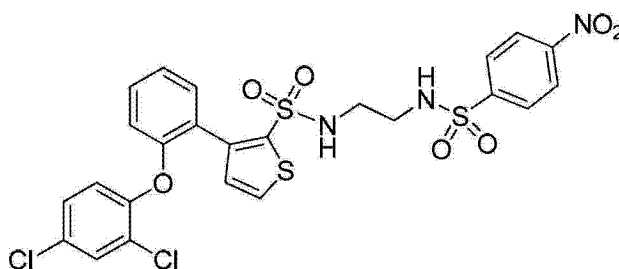


[0211] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 60.5mg, 三氟醋酐 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 48.8mg, 产率 63.5%。Y50 :  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.02(q, J = 6.3Hz, 2H), 3.30(q, J = 6.1Hz, 2H), 6.61(t, J = 6.2Hz, 1H), 6.77(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.00(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08-7.12(m, 2H), 7.20(dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 7.30(td, J = 7.9, 1.9Hz, 1H), 7.41(d, J = 2.4Hz, 1H), 7.44(dd, J = 7.6, 2.4Hz, 1H), 7.65(d, J = 4.2Hz, 1H), 8.35(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  154.2, 152.3, 140.7, 138.9, 133.4, 132.8, 131.2, 130.9, 130.1, 129.6, 129.3, 126.6, 126.4, 124.6, 122.4, 118.5, 42.5, 40.7; IR(film) 3364.5, 3272.9, 1707.1, 1567.3, 1474.4, 1448.5, 1331.8, 1258.4, 1155.7, 1101.7, 827.5, 586.3; ESI-MS m/z 539.4(M+H) $^+$ , 561.3(M+Na) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na})^+ 560.9689$ , observed 560.9695.

[0212] 实施例 25

[0213] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I1-2)

[0214]



[0215] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 63.2mg, 4-硝基本磺酰氯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.6mg, 产率 55.4%。

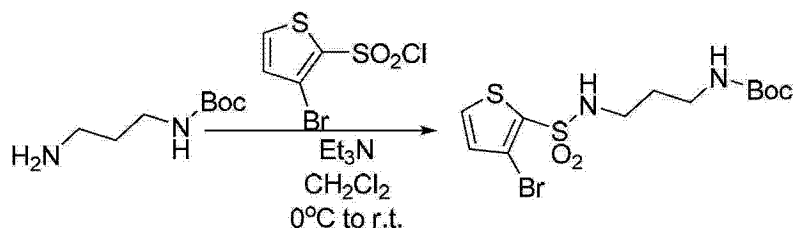
[0216] Y51 :  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.95(t, J = 7.0Hz, 4H), 6.43(d, J = 5.2Hz, 1H), 6.71(d, J = 8.4Hz, 1H), 6.83(d, J = 4.8Hz, 1H), 6.98(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.06-7.09(m, 2H), 7.19(dd, J = 8.6, 2.6Hz, 1H), 7.27(td, J = 6.8, 2.4Hz, 1H), 7.41(dd, J = 6.0, 2.0Hz, 2H), 7.66(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.93(d, J = 8.8Hz, 2H), 8.26(d, J = 8.8Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  154.5, 152.1, 151.0, 147.3, 140.8, 138.8, 133.4, 132.9, 131.1, 130.9, 130.2, 129.8, 129.4, 129.2, 126.8, 126.1, 125.3, 124.5, 122.7, 118.2, 43.8, 43.7; IR(film) 3357.4, 3276.8, 2922.0, 1529.0, 1473.4, 1335.5, 1258.6, 1157.4, 1099.4, 856.9, 592.6; ESI-MS m/z 626.4(M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cl}_2\text{S}_3\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na})^+ 649.9656$ , observed 649.9654.

[0217] 实施例 26

[0218] 3-溴-N-(3-(N-Boc 氨基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (E2)



[0219]

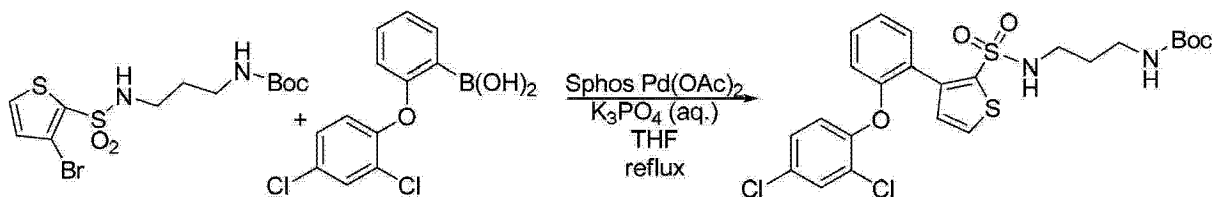


[0220] 冰浴搅拌下,向 20ml 蛋形瓶中加入 N-Boc 保护 3-氨基丙胺 1.3g(7.46mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml, 三乙胺 1ml, 缓慢滴加 3-溴-2-噻吩基氯化砒 1.8467g(7.06mmol)。加完后移至室温搅拌一小时。加入 200ml 水,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200ml  $\times$  3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得淡黄色固体 2.6831g, 产率为 95.2%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.63(quint,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 1.42(s, 9H), 3.09(q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.23(q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 4.66(brd, 1H), 6.01(brd, 1H), 7.09(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.48(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  422.9( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}^+$  420.9862( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ , observed 420.9881.

[0221] 实施例 27

[0222] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(N-Boc 氨基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F1-2)

[0223]



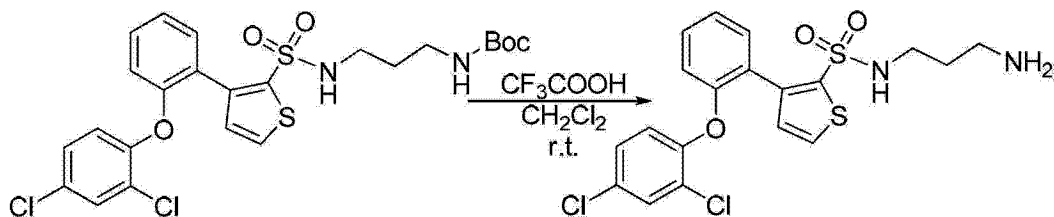
[0224] 250ml 反应管中加入 3-溴-N-(3-(N-Boc 氨基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 1.5781g(4.8mmol), 2-(2,4-二氯苯氧基)苯基硼酸 1.5183g(5.4mmol), Sphos 140.1mg(0.47mmol), 醋酸钯 105.5mg(0.34mmol),  $\text{K}_3\text{PO}_4$  3.0693g(14.5mmol), 抽换气后加入 THF 25ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 250ml  $\times$  2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, PE : 乙酸乙酯 = 2.5 : 1 柱层析, 得黄色絮状物 1.3117g, 产率为 55.5%。

[0225]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.26(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 2.98(q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.14(q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 4.65(brd, 1H), 5.12(brd, 1H), 6.84(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.12(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.24(td,  $J = 7.4, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.37(dd,  $J = 8.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.40(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.48(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5, 153.4, 151.2, 139.6, 137.5, 132.4, 131.6, 130.4, 130.3, 129.2, 128.7, 128.2, 125.8, 125.5, 124.0, 121.0, 117.8, 79.5, 40.4, 37.1, 30.4, 28.4; ESI-MS  $m/z$  579.4( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}^+$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  579.0544, observed 579.0552.

[0226] 实施例 28

[0227] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G1-2)

[0228]

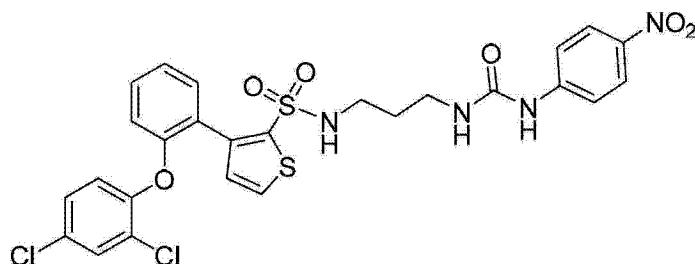


[0229] 50ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(1-N-Boc 氨基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 1.4015g(2.51mmol),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  15ml,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  5ml, 室温搅拌 1 小时。加入碳酸钾中和  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  至碱性, 加水,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  200ml  $\times$  3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得淡黄色固体 1.1183g, 产率 97.3%。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.54(quint,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 2.74(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.06(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 6.84(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.92(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.18(dd,  $J = 6.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.22(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.36(td,  $J = 6.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.65(dd,  $J = 7.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  153.5, 151.2, 139.3, 137.5, 132.8, 131.6, 130.4, 130.2, 129.2, 128.6, 128.3, 126.0, 125.4, 123.9, 120.9, 117.6, 42.6, 40.3, 31.1; ESI-MS  $m/z$  457.0(M+H) $^+$ ; ESI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  457.0209(M+H) $^+$ , observed 457.0218.

[0230] 实施例 29

[0231] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-17)

[0232]



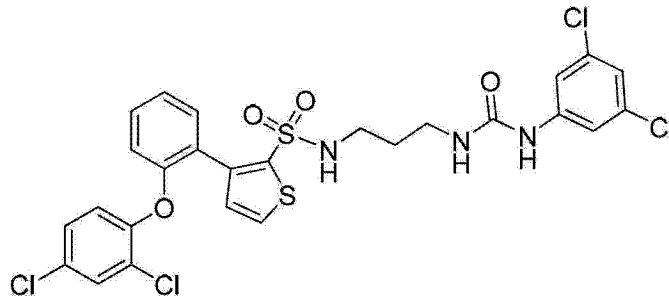
[0233] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 62.5mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 67.6mg, 产率 79.6%。

[0234]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.57(quint,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.73(q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.13(q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 5.95(t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.37(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.99(d,  $J = 58.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.13(m, 2H), 7.18(dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28(td,  $J = 7.7, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47(dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.56(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.62(d,  $J = 4.2\text{Hz}$ , 1H), 8.01(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.54(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.7, 154.4, 152.3, 147.9, 142.4, 140.5, 139.3, 133.5, 132.8, 131.1, 130.8, 129.8, 129.5, 129.3, 126.6, 126.5, 125.7, 124.6, 122.4, 118.5, 118.1, 41.4, 37.6, 31.1; IR(films) 3364.8, 2925.6, 1682.5, 1552.6, 1473.1, 1329.1, 1232.8, 1153.4, 1111.0, 751.3, 588.0; ESI-MS  $m/z$  619.5(M-H) $^-$ ; MALDI/DHB-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}^+$ (M+Na) $^+$  643.0245, observed 643.0250.

[0235] 实施例 30

[0236] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-18)

[0237]



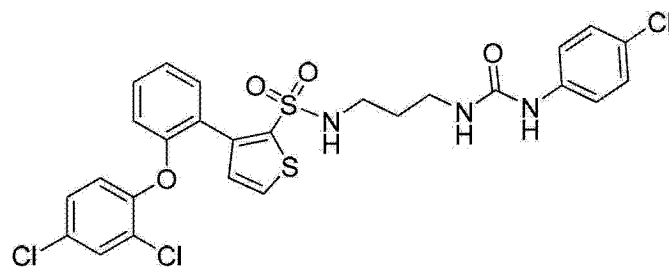
[0238] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 61.1mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 76.9mg, 产率 89.2%。

[0239]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.53 (quint,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.86 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.11 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 5.85 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.35 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.84 (t,  $J = 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.99 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07-7.13 (m, 2H), 7.18 (dd,  $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (td,  $J = 7.9, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (t,  $J = 2.6\text{Hz}$ , 3H), 7.47 (dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.19 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.0, 154.4, 152.3, 144.0, 140.4, 139.3, 135.4, 133.5, 132.7, 131.1, 130.9, 129.7, 129.5, 129.3, 126.6, 126.5, 124.6, 122.4, 121.5, 118.5, 117.0, 41.3, 37.5, 31.2; IR (film) 3382.0, 2920.4, 1667.2, 1587.5, 1539.0, 1473.2, 1447.6, 1256.5, 1153.7, 1100.5, 588.0; ESI-MS  $m/z$  642.4 (M-H) $^-$ ; MALDI/DHB-H RMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_4\text{S}_2\text{Na}^+$  (M+Na) $^+$  665.9608, observed 665.9620.

[0240] 实施例 31

[0241] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-19)

[0242]



[0243] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 67.3mg, 4-氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 81.2mg, 产率 90.0%。

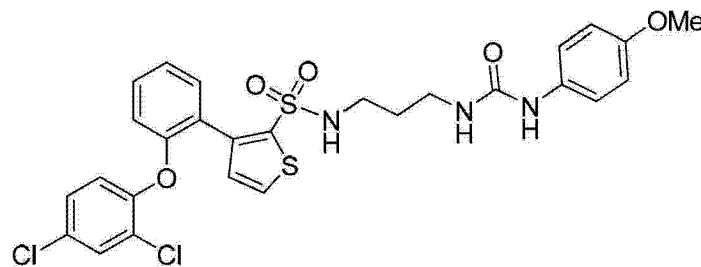
[0244]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.52 (quint,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.10 (q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 5.73 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.98 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (q,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 4H), 7.17 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (td,  $J = 7.9, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.38 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,

$J = 7.6, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.61(\text{d}, J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.97(\text{s}, 1\text{H})$ ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  156.5, 154.4, 152.3, 140.5, 139.4, 133.5, 132.7, 131.1, 130.9, 129.7, 129.5, 129.3, 126.6, 126.5, 124.6, 122.3, 120.5, 118.5, 41.3, 37.4, 31.4; IR(film) 3361.4, 2926.9, 1659.3, 1594.9, 1547.8, 1491.7, 1473.2, 1256.9, 1233.8, 1153.9, 1099.8, 827.8, 587.9; ESI-MS  $m/z$  608.5 (M-H) $^-$ ; MALDI/DHB-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_3\text{S}_2\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na})^+$  632.0010, observed 632.0003.

[0245] 实施例 32

[0246] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-20)

[0247]



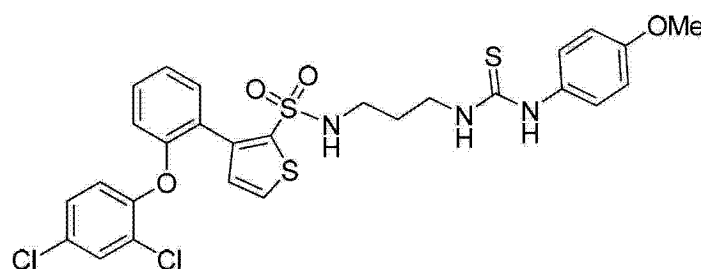
[0248] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 66.8mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 80.0mg, 产率 90.3%。

[0249]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  1.50(quint,  $J = 6.4\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 2.85(q,  $J = 6.3\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.10(q,  $J = 6.1\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 3.61(s, 3H), 5.58(t,  $J = 5.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.49(t,  $J = 6.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.67(dd,  $J = 9.8, 3.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 6.75(d,  $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.98(d,  $J = 9.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.07-7.12(m, 2H), 7.16(dd,  $J = 9.0, 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.20(dd,  $J = 9.8, 3.0\text{Hz}, 2\text{H}$ ), 7.27(td,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.38(d,  $J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.49(dd,  $J = 7.4, 1.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.60(d,  $J = 8.2\text{Hz}, 2\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  157.1, 156.0, 154.4, 152.3, 140.4, 139.5, 134.4, 133.5, 132.7, 131.0, 130.8, 129.6, 129.4, 129.3, 126.6, 126.5, 124.7, 122.3, 121.3, 118.6, 114.7, 55.7, 41.2, 37.3, 31.6; IR(film) 3354.0, 2930.0, 1651.5, 1662.6, 1556.7, 1510.6, 1473.2, 1234.7, 1154.0, 1100.5, 1035.7, 828.8, 587.4; ESI-MS  $m/z$  604.4 (M-H) $^-$ ; MALDI/DHB-HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_2\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na})^+$  628.0518, observed 628.0505.

[0250] 实施例 33

[0251] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-21)

[0252]



[0253] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 64.0mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 73.2mg, 产率 84.0%。

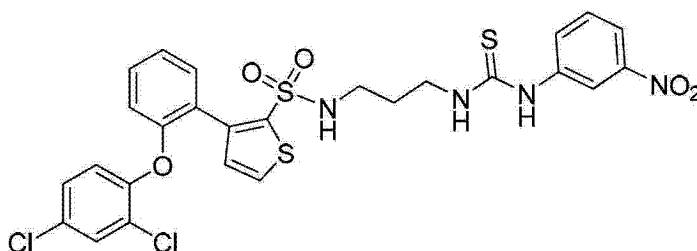
[0254]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.61 (quint,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 2.85 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.67 (s, 3H), 6.47 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.05-7.13 (m, 4H), 7.20 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (td,  $J = 8.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.63 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.47 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.8, 159.0, 154.4, 152.3, 140.4, 139.4, 133.5, 132.7, 131.4, 131.1, 130.9, 129.7, 129.5, 129.4, 128.0, 126.6, 126.5, 124.6, 122.5, 118.5, 115.4, 55.8, 42.4, 41.2, 30.6; IR (film) 3340.0, 2926.7, 1708.1, 1537.7, 1510.3, 1331.7, 1247.5, 1153.7, 1100.2, 743.6, 586.9; ESI-MS  $m/z$  620.5 (M-H) $^-$ ; MALDI/DHB-HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_3\text{Na}^+(\text{M}+\text{Na})^+$  644.0267, observed 644.0277.

[0255] 实施例 34

[0256] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)丙基)-2-

[0257] 噻吩基磺酰胺 (H1-22)

[0258]



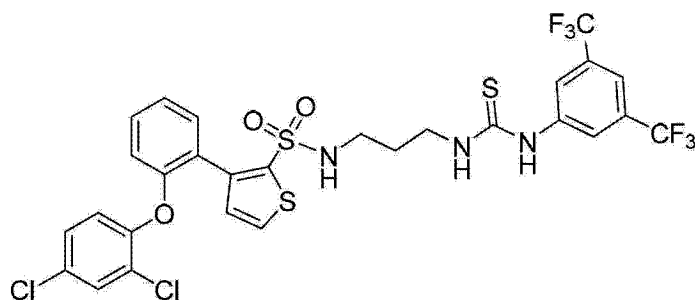
[0259] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 65.9mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 89.3mg, 产率 97.2%。

[0260]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.69 (quint,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 6.40 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.08-7.12 (m, 2H), 7.19 (dd,  $J = 9.0, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (td,  $J = 7.8, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.39 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 2H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.63 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.75 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 8.46 (s, 1H), 9.09 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.6, 154.4, 152.3, 149.2, 141.8, 140.5, 139.2, 133.5, 132.8, 131.1, 130.9, 130.5, 129.9, 129.6, 129.4, 126.6, 126.5, 124.6, 122.4, 119.5, 119.4, 118.6, 118.5, 42.3, 41.4, 30.6; IR (film) 3334.0, 2957.7, 1704.0, 1529.0, 1473.0, 1350.7, 1257.0, 1152.8, 1099.4, 739.6, 587.2; ESI-MS  $m/z$  635.00623 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_3(\text{M}-\text{H})^-$  635.0062, observed 623.0057.

[0261] 实施例 35

[0262] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-23)

[0263]



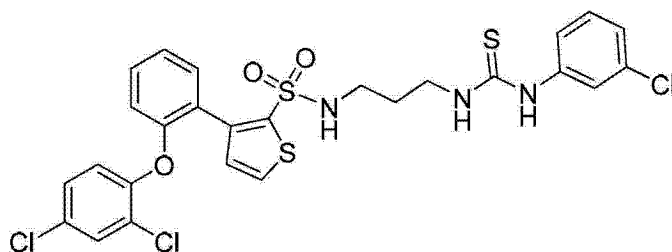
[0264] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 66.2mg, 3,5-二(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 100.9mg, 产率 95.7%。

[0265]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (quint,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 2.90 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.55 (q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 6.38 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.76 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.01 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 2H), 7.19 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (td,  $J = 8.0, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (brd, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (s, 2H), 9.23 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.5, 154.5, 152.3, 142.9, 140.5, 139.1, 133.5, 132.8, 132.1, 131.8, 131.1, 130.9, 129.9, 129.6, 129.3, 126.6, 126.5, 125.8, 124.6, 123.1, 122.4, 118.5, 42.2, 41.4, 30.4; IR(film) 3334.9, 2926.2, 1537.8, 1473.8, 1384.4, 1278.0, 1135.1, 681.8, 587.8; ESI-MS  $m/z$  726.5 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{F}_3\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  725.9951, observed 725.9954.

[0266] 实施例 36

[0267] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-24)

[0268]



[0269] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 64.9mg, 3-氯苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 72.1mg, 产率 81.0%。

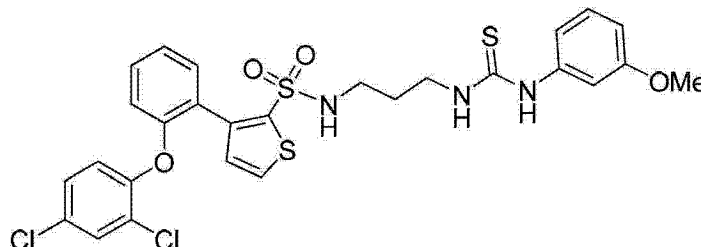
[0270]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.66 (quint,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 2.88 (q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.54 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 6.42 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 6.70 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.09 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.18 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.20-7.21 (m, 2H), 7.24 (d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.29 (td,  $J = 7.9, 1.80\text{Hz}$ , 1H), 7.40 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.63 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.81 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.4, 154.4, 152.3, 141.4, 140.4, 139.3, 134.6, 133.5, 132.7, 131.2, 131.1, 130.9, 129.8, 129.5, 129.4, 126.6, 126.5, 125.5, 124.6, 124.4,

122.9, 122.4, 118.5, 42.3, 41.3, 30.6; IR(film) 3333.9, 2925.3, 1537.7, 1473.2, 1330.7, 1256.5, 1152.8, 1099.0, 743.4, 586.3; ESI-MS  $m/z$  624.4 (M-H)<sup>-</sup>; MALDI/DHB-HRMS calcd for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>S<sub>3</sub>Na<sup>+</sup> (M+Na)<sup>+</sup> 647.9770, observed 647.9781.

[0271] 实施例 37

[0272] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-25)

[0273]



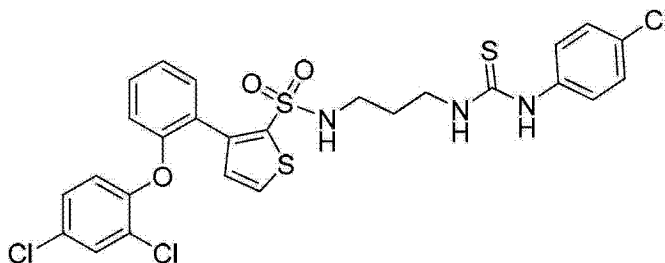
[0274] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 66.2mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 57.7mg, 产率 64.0%。

[0275] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 1.65 (quint, J = 6.5Hz, 2H), 2.87 (q, J = 6.4Hz, 2H), 3.55 (q, J = 6.1Hz, 2H), 6.46 (t, J = 6.2Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 6.76 (t, J = 7.4Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 9.0, 2.2Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.62 (d, J = 5.2Hz, 1H), 8.67 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 180.8, 160.0, 153.0, 150.9, 139.0, 138.9, 138.0, 132.1, 131.3, 129.7, 129.5, 128.3, 128.1, 128.0, 125.2, 125.1, 123.2, 121.0, 117.1, 115.6, 110.6, 109.2, 54.2, 41.0, 39.9, 28.9; IR (film) 3341.8, 2930.0, 1603.7, 1538.0, 1472.8, 1329.1, 1257.5, 1099.5, 1039.9, 744.6, 586.6; ESI-MS  $m/z$  620.5 (M-H)<sup>-</sup>; ESI-H RMS calcd for C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub>S<sub>3</sub> (M-H)<sup>-</sup> 620.0303, observed 620.0312.

[0276] 实施例 38

[0277] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-氯苯基)硫脲基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-26)

[0278]



[0279] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 62.5mg, 4-氯苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 64.1mg, 产率 74.8%。

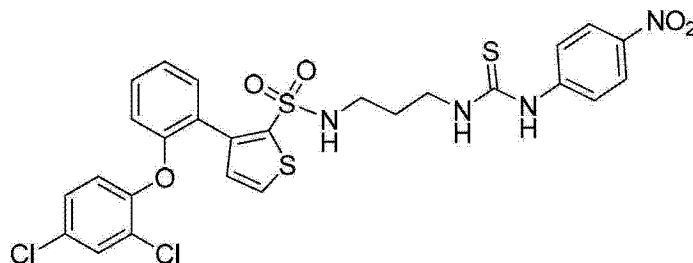
[0280] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 1.52 (quint, J = 6.6Hz, 2H), 2.86 (q, J = 6.4Hz,

2H), 3.10 (q, J = 6.3Hz, 2H), 5.74 (t, J = 5.4Hz, 1H), 6.42 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 14.8, 6.0Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.0Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.7, 1.4Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.38 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.48 (d, J = 2.8Hz, 1H), 7.61 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.96 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  181.1, 153.0, 150.9, 139.0, 137.8, 137.2, 132.1, 131.3, 129.7, 129.5, 129.1, 128.4, 128.3, 128.1, 128.0, 127.9, 125.2, 123.2, 121.0, 119.1, 117.1, 40.9, 39.9, 28.9; IR (film) 333.8, 2926.4, 1537.5, 1473.0, 1360.5, 1256.9, 1153.5, 820.2, 744.3, 587.0; ESI-MS  $m/z$  624.4 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_3\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  623.9806, observed 623.9816.

[0281] 实施例 39

[0282] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(4-硝基苯基)硫脒基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-27)

[0283]



[0284] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 62.9mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 62.8mg, 产率 71.6%。

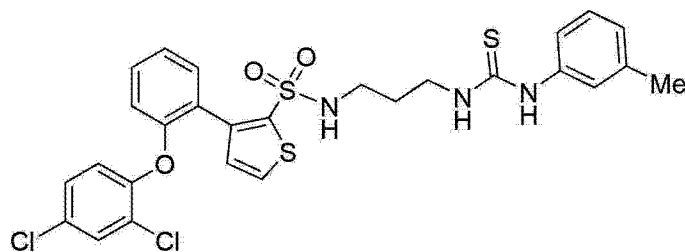
[0285]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.71 (quint, J = 6.7Hz, 2H), 2.90 (q, J = 6.5Hz, 2H), 3.56 (q, J = 6.1Hz, 2H), 6.40 (t, J = 6.0Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.4Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.10 (t, J = 7.0Hz, 2H), 7.19 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 7.28 (td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.53 (brd, 1H), 7.64 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.73 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.6Hz, 2H), 9.27 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.0, 154.5, 152.3, 146.9, 143.9, 140.5, 139.1, 133.5, 132.8, 131.1, 130.9, 129.9, 129.6, 129.4, 126.4, 126.5, 125.3, 124.6, 122.4, 122.2, 118.5, 42.3, 41.5, 29.8; IR (film) 3334.2, 2924.7, 1597.2, 1510.3, 1472.8, 1328.7, 1256.6, 1153.0, 1101.0, 748.7, 587.5; ESI-MS  $m/z$  635.4 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_5\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  635.0064, observed 637.0057.

[0286] 实施例 40

[0287] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(3-(3-甲基苯基)硫脒基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H1-28)

[0288]





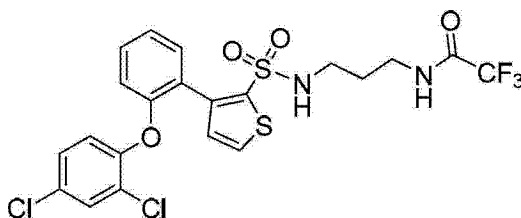
[0289] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 62.7mg, 3-甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 58.5mg, 产率 70.3%。

[0290]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.63(quint,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 2.17(s, 3H), 2.86(q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 3.54(q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 6.46(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.76(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.88(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.99-7.02(m, 4H), 7.08-7.12(m, 3H), 7.19(dd,  $J = 8.8$ , 2.4Hz, 1H), 7.28(td,  $J = 7.9$ , 1.4Hz, 1H), 7.40(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47(dd,  $J = 7.6$ , 2.6Hz, 1H), 7.26(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 8.61(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.3, 154.4, 152.3, 140.4, 140.0, 139.4, 139.0, 133.5, 132.7, 131.1, 130.9, 130.0, 129.7, 129.5, 129.4, 127.1, 126.6, 126.5, 125.8, 124.7, 122.4, 122.3, 118.5, 42.4, 41.2, 30.9; IR(film) 3334.1, 2924.5, 1537.8, 1473.1, 1257.0, 1099.7, 744.3, 587.0; ESI-MS  $m/z$  604.4( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ); ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}_2\text{S}_3$ -( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  604.0382, observed 604.0362.

[0291] 实施例 41

[0292] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-三氟乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I1-3)

[0293]



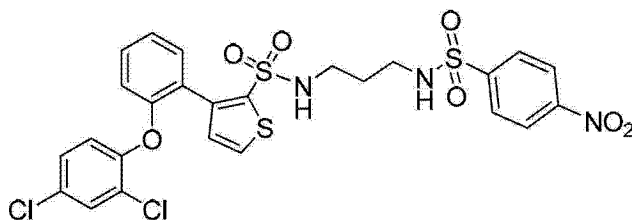
[0294] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 65.2mg, 三氟醋酐 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 48.9mg, 产率 62.0%。

[0295]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.78(quint,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 3.01(q,  $J = 6.5\text{Hz}$ , 2H), 3.36(q,  $J = 6.7\text{Hz}$ , 2H), 6.48(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.91(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21-7.25(m, 2H), 7.35(dd,  $J = 8.8$ , 2.4Hz, 1H), 7.43(td,  $J = 7.8$ , 1.2Hz, 1H), 7.54(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 7.57(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.77(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.39(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  154.5, 152.4, 140.6, 133.5, 132.8, 132.4, 131.9, 131.1, 130.9, 129.9, 129.6, 129.3, 126.6, 126.5, 124.6, 122.7, 122.3, 118.6, 41.4, 41.3, 37.8; IR(film) 3331.1, 3104.1, 2930.7, 1712.5, 1473.9, 1333.5, 1157.4, 1101.0, 741.1, 588.7; ESI-MS  $m/z$  551.1( $[\text{M}-\text{H}]^-$ ); ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{F}_3\text{S}_2$ -( $\text{M}-\text{H}$ ) $^-$  550.9873, observed 550.9886.

[0296] 实施例 42

[0297] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-(4-硝基苯磺酰胺基)丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I1-4)

[0298]



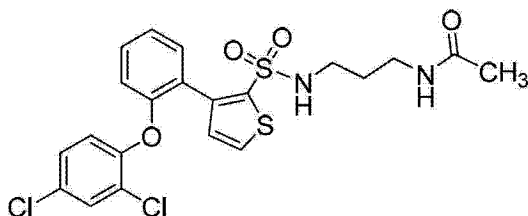
[0299] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 68mg, 4-硝基苯磺酰氯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 45.7mg, 产率 47.9%。

[0300]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.70 (quint,  $J = 6.9\text{Hz}$ , 2H), 2.95-3.03 (m, 4H), 6.40 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.18-7.24 (m, 2H), 7.33 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42 (t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (dd,  $J = 9.4, 1.8\text{Hz}$ , 2H), 7.77 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.10 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 8.43 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  154.4, 152.3, 151.0, 147.5, 140.5, 139.0, 139.0, 133.4, 132.7, 131.1, 130.9, 129.9, 129.5, 129.3, 129.2, 126.5, 126.4, 125.3, 124.6, 122.3, 118.5, 41.4, 41.3, 30.7; IR(film) 3300.6, 3104.7, 2926.5, 1530.3, 1473.5, 1348.6, 1158.9, 1097.6, 744.9, 588.5; ESI-MS  $m/z$  640.2 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_7\text{Cl}_2\text{S}_3$ -(M-H) $^-$  639.9852, observed 639.9846.

[0301] 实施例 43

[0302] 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-乙酰胺基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I1-5)

[0303]



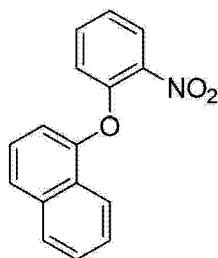
[0304] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2,4-二氯苯氧基)苯基)-N-(3-氨基丙基)-2-噻吩基磺酰胺 63.2mg, 醋酐 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 66.4mg, 产率 96%。

[0305]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  1.61 (quint,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 1.84 (s, 3H), 2.94 (q,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 2H), 3.18 (q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 6.56 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.08 (brd, 1H), 7.13 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (td,  $J = 7.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.54 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.61 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.76 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  170.7, 154.4, 152.4, 140.4, 139.5, 133.5, 132.6, 131.0, 130.8, 129.7, 129.4, 129.3, 126.6, 126.5, 124.7, 122.3, 118.6, 41.2, 36.8, 30.8, 22.9; IR(film) 3288.0, 3104.4, 1621.7, 1574.0, 1473.4, 1259.3, 1146.7, 802.0, 589.2; ESI-MS  $m/z$  497.2 (M-H) $^-$ ; ESI-HRMS calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl}_2\text{S}_2$ -(M-H) $^-$  497.0172, observed 497.0169.

[0306] 实施例 44

[0307] 2-(1-萘酚基)硝基苯 (A4)

[0308]



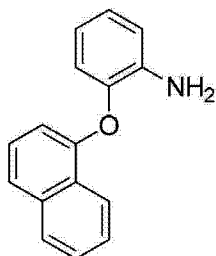
[0309] 向 250ml 蛋形瓶中加入 1-萘酚 10.104g, 邻氟硝基苯 10.137g,  $K_2CO_3$  11.744g, DMF 46ml, 回流 5h。停止加热, 加入 500ml 乙酸乙酯, 水 200ml  $\times$  3 洗涤, 干燥、过滤、浓缩, 得橙红色液体 18.590g, 产率 100%。

[0310]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.01 (dd,  $J = 8.2, 1.4$ Hz, 1H), 7.90 (d,  $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.72 (d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.57-7.50 (m, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 7.19 (t,  $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.3$ Hz, 1H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  151.3, 151.3, 140.9, 135.1, 134.3, 128.0, 127.0, 126.6, 126.6, 125.8, 125.7, 125.0, 123.0, 121.8, 119.7, 114.5; ESI-MS  $m/z$  266.0 (M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $C_{16}H_{11}NO_3Na$  (M+Na) $^+$  288.0632, observed 288.0632.

[0311] 实施例 45

[0312] 2-(1-萘酚基)氨基苯 (B4)

[0313]



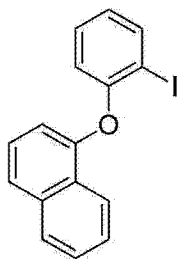
[0314] 1L 茄形瓶中加入 2-(1-萘酚基)硝基苯 18.590g, 乙醇 20ml, 并加少许乙酸乙酯助溶, 加入 20g 锌粉, 机械搅拌器室温搅拌下缓慢滴加 1mol/L 的盐酸 360ml, 至锌粉的灰色消失。停止搅拌。加入 500ml 乙酸乙酯, 200ml  $\times$  3 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 得橙红色液体 16.48g, 产率 100%。

[0315]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35-8.33 (m, 1H), 7.89-7.86 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.33 (t,  $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.91-6.87 (m, 2H), 6.82 (d,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.76-6.72 (m, 1H), 3.30 (s, 2H);

[0316] 实施例 46

[0317] 2-(1-萘酚基)碘苯 (C4)

[0318]



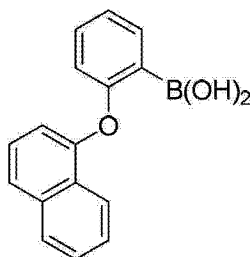
[0319] 500ml 三口瓶置于冰浴中,向其中加入 2-(1-萘酚基)氨基苯 10.318g,浓硫酸 7ml 经 170ml 水稀释冷却后加入,机械搅拌下缓慢加入  $\text{NaNO}_2$  4.069g 水 (60ml) 溶液,十分钟加完,1 小时后再加入 KI 9.929g 水 (40ml) 溶液,半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止,加入水 200ml,用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  300ml  $\times$  3 萃取,再将其合并,用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  洗涤一次。干燥、过滤、浓缩,柱层析,得近无色液体 13.093g,产率为 75.3%。

[0320] EI-MS  $m/z$  346 (M+H)<sup>+</sup>;EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{OI}$  (M)<sup>+</sup> 345.9855, observed 345.9859;

[0321] 实施例 47

[0322] 2-(1-萘酚基)苯基硼酸 (D4)

[0323]



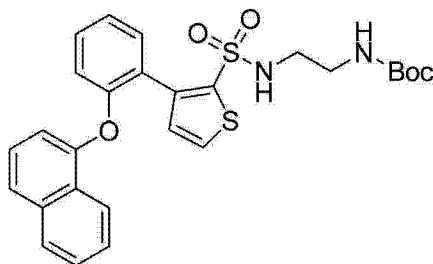
[0324] 向 100ml 反应管中加入 2-(1-萘酚基)碘苯 3.073g,充分除氧除水后在氩气保护下加入无水 THF 32ml,在  $-78^\circ\text{C}$  冷浴中缓慢滴加 2.5mol/L 正丁基锂溶液 4.2ml,反应 1 小时后,在  $-78^\circ\text{C}$  加入硼酸三甲酯 1.4ml,2h 后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌 2h 后加入 1ml 浓盐酸,乙酸乙酯萃取,干燥、过滤、浓缩后的白色固体 1.498g,产率为 64%。

[0325]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.99 (dd,  $J = 6.6, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.92 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.57-7.53 (m, 1H), 7.51 (d,  $J = 7.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.13 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 6.59 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.73 (s, 2H); EI-MS  $m/z$  264.0 (M)<sup>+</sup>; EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BO}_3$  (M)<sup>+</sup> 263.0994, observed 263.0989.

[0326] 实施例 48

[0327] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(N-Boc 胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F4)

[0328]

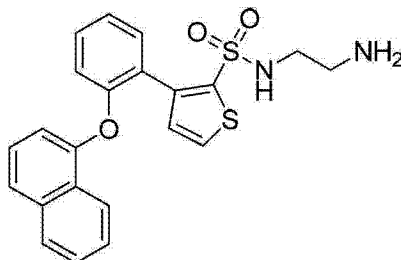


[0329] 250ml 史莱克管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 胺基) 乙基)-2-噻吩基磺酰胺 0.810g, 2-(1-萘酚基) 苯基硼酸 1.92g, Sphos 126mg, 醋酸钡 48mg,  $K_3PO_4$  0.889g, 充分除氧后加入 THF 50ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 100ml  $\times$  2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得黄色絮状物 700mg, 产率为 43.5%。ESI-MS  $m/z$  525.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0330] 实施例 49

[0331] 3-(2-(1-萘酚基) 苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G4)

[0332]



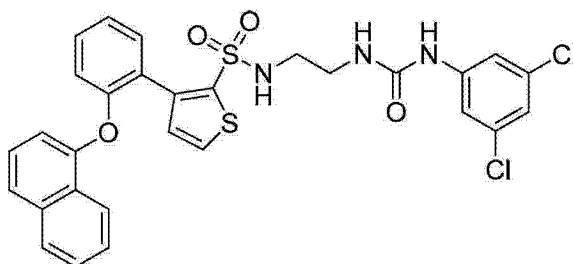
[0333] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基) 苯基)-N-(2-(N-Boc 胺基) 乙基)-2-噻吩基磺酰胺 700mg,  $CH_2Cl_2$  6ml,  $CF_3CO_2H$  1.5ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和  $CF_3CO_2H$  至碱性, 加水,  $CH_2Cl_2$  60ml  $\times$  3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 539mg, 产率 95.2%。

[0334] ESI-MS  $m/z$  425.0 (M+H)<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd. for  $C_{16}H_{11}NO_3Na$  425.0988 (M+H)<sup>+</sup>, observed 425.0092;

[0335] 实施例 50

[0336] 3-(2-(1-萘酚基) 苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基) 脲基) 乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-1)

[0337]



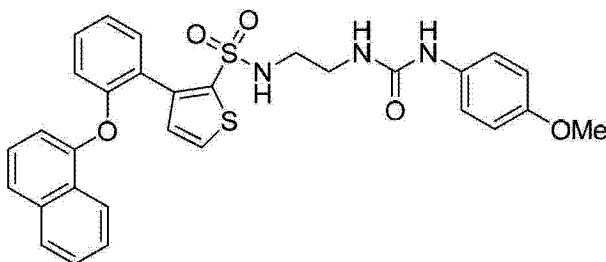
[0338] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基) 苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.5mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.6mg, 产率 87%。

[0339] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) 6.308 (q, J = 5.3Hz, 2H), 3.33 (q, J = 5.9Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.88 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.6Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4Hz, 1H), 7.30 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.0Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 2H), 7.54 (d, J = 1.6Hz, 2H), 7.63 (t, J = 8.4Hz, 2H), 7.68 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.6Hz, 1H), 8.40 (s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, Acetone-d<sub>6</sub>)  $\delta$  155.9, 155.7, 153.8, 143.9, 141.2, 138.7, 135.9, 135.5, 133.2, 132.9, 131.0, 129.8, 128.7, 127.6, 127.4, 126.9, 126.8, 126.7, 124.2, 124.0, 122.7, 121.6, 119.2, 117.0, 114.0, 44.3, 40.6;

[0340] 实施例 51

[0341] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-2)

[0342]



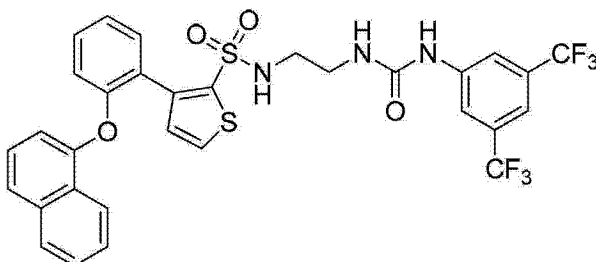
[0343] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.1mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 50.6mg, 产率 93.4%。

[0344]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.06(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.31(q, J = 5.9Hz, 2H), 3.34(s, 1H), 5.83(s, 1H), 6.81(d, J = 8.8Hz, 2H), 6.88(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.30(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.36(q, J = 8.9Hz, 4H), 7.42(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 2H), 7.63(t, J = 8.0Hz, 2H), 7.68(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.80(s, 1H), 7.90(d, J = 7.2Hz, 1H), 8.16(d, J = 7.2Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  157.0, 155.9, 155.7, 153.8, 141.1, 138.8, 135.9, 134.4, 133.2, 132.8, 131.0, 129.7, 128.6, 127.5, 127.4, 126.9, 126.8, 126.7, 124.2, 124.1, 122.8, 121.2, 119.3, 114.7, 114.0, 55.7, 45.0, 40.5;

[0345] 实施例 52

[0346] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-3)

[0347]



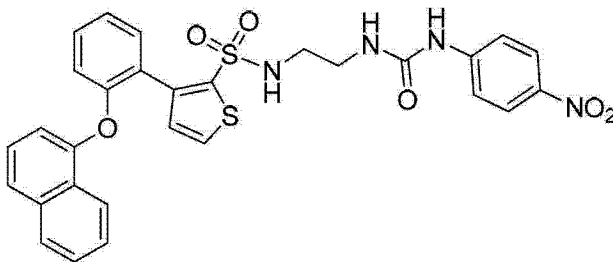
[0348] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.4mg, 3,5-二氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 58.4mg, 产率 90.3%。

[0349]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.09(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.35(q, J = 6.0Hz, 2H), 6.19(s, 1H), 6.88(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.31(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.36(td, J = 7.8, 1.4Hz, 1H), 7.41(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.47-7.54(m, 4H), 7.61-7.67(m, 3H), 7.69(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.90(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.14(s, 2H), 8.16(s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.9, 155.7, 153.8, 143.5, 141.2, 138.7, 135.9, 133.2, 132.9, 132.6, 132.2, 131.0, 129.8, 128.6, 127.5, 126.9, 126.8, 126.7, 124.2, 124.0, 122.7, 119.2, 118.5, 114.9, 114.0, 44.1, 40.5;

[0350] 实施例 53

[0351] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-4)

[0352]



[0353] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 48.3mg, 产率 87%。

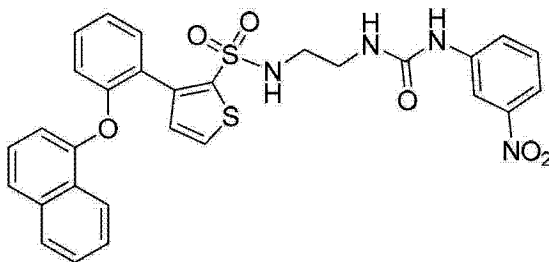
[0354]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03-7.96 (m, 3H), 7.83 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.54-7.46 (m, 3H), 7.43 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J = 17.3, 9.1\text{Hz}$ , 5H), 7.22 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 6.93 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.53 (s, 1H), 5.23 (s, 1H), 3.26 (q,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.03 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  589.1 (M+H) $^+$ , 611.1 (M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  611.1030, observed 611.1038.

[0355] 实施例 54

[0356] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺

[0357] 酰胺 (H4-5)

[0358]



[0359] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 48.3mg, 产率 87%。

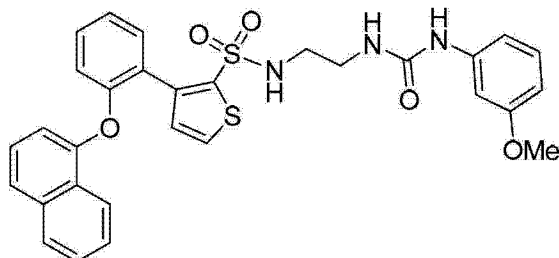
[0360]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11 (t,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 8.00 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.82 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.70 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.58 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (dd,  $J = 7.6, 1.5\text{Hz}$ , 2H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.43 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.32 (dd,  $J = 16.8, 8.7\text{Hz}$ , 2H), 7.25-7.19 (m, 2H), 7.16 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 6.94 (d,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.89 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.26 (q,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.04 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.6, 154.7, 152.6, 148.3, 141.2, 140.4, 135.8, 134.9, 132.1, 131.9, 130.5, 129.6, 129.4, 127.9, 126.8, 126.4, 126.2, 125.8, 125.1, 124.5, 123.8, 123.4, 121.6, 118.6, 116.9, 113.3, 113.1, 43.7, 39.7; ESI-MS  $m/z$  589.3 (M+H) $^+$ ,

611.2(M+Na)<sup>+</sup>;MALDI-HRMS calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na(M+Na)<sup>+</sup>611.1030,observed611.1044.

[0361] 实施例 55

[0362] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-6)

[0363]



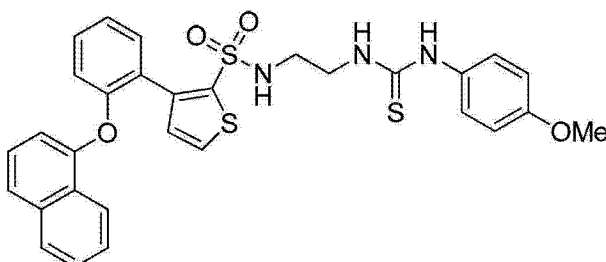
[0364] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg,3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量,二氯甲烷 3ml,室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析,收集产物,得 50mg,产率 93%。

[0365] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.03(d, J = 8.1Hz, 1H), 7.82(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.46(dtd, J = 16.5, 6.9, 1.3Hz, 2H), 7.40(d, J = 5.1Hz, 1H), 7.32(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.30-7.27(m, 1H), 7.19-7.14(m, 2H), 7.10(t, J = 8.1Hz, 1H), 6.96(t, J = 2.2Hz, 1H), 6.93(d, J = 7.1Hz, 1H), 6.89(dd, J = 8.2, 0.8Hz, 1H), 6.72(dd, J = 8.0, 1.3Hz, 1H), 6.69(s, 1H), 6.55(dd, J = 8.1, 2.1Hz, 1H), 5.33-5.14(m, 2H), 3.71(s, 3H), 3.20(q, J = 5.6Hz, 2H), 2.98(q, J = 5.6Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.2, 154.6, 152.8, 140.8, 140.1, 136.4, 134.9, 132.0, 131.9, 130.4, 129.7, 129.2, 127.8, 126.8, 126.4, 126.2, 125.8, 125.3, 123.6, 123.4, 121.7, 118.7, 113.0, 112.2, 108.9, 105.6, 43.8, 39.8;ESI-MS m/z 574.3(M+H)<sup>+</sup>, 596.1(M+Na)<sup>+</sup>;MALDI-HRMS calcd. for C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>Na(M+Na)<sup>+</sup>596.1284, observed 596.1288.

[0366] 实施例 56

[0367] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-7)

[0368]



[0369] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.8mg,4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量,二氯甲烷 3ml,室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析,收集产物,得 51.3mg,产率 90.5%。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 3.18(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.76(q, J = 6.0Hz, 2H), 3.79(s, 3H), 6.88-6.91(m, 3H), 7.05(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.20-7.23(m, 3H), 7.31(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.38(td, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.43(t, J = 7.8Hz, 1H), 7.51-7.54(m, 2H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.69(d, J = 5.2Hz, 1H),

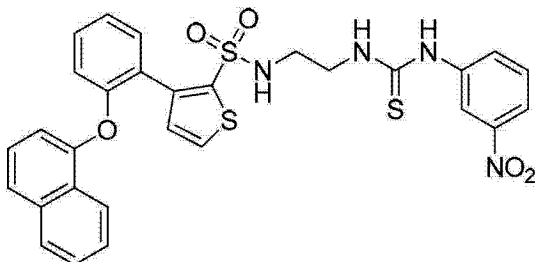


7.92(d, J = 8.2Hz, 1H), 8.16(d, J = 8.0Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  183.1, 158.9, 155.7, 153.8, 135.9, 133.3, 132.9, 141.2, 131.0, 129.8, 128.6, 127.9, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.8, 124.2, 124.1, 122.8, 119.3, 115.3, 114.0, 55.8, 44.8, 43.7;

[0370] 实施例 57

[0371] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-7)

[0372]



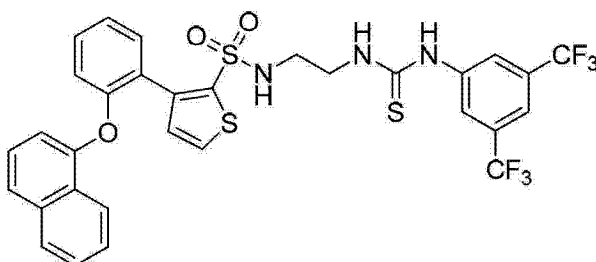
[0373] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.0mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.0mg, 产率 94.7%。

[0374]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3.22(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.76(t, J = 5.6Hz, 2H), 6.90(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.21(t, J = 7.2Hz, 1H), 7.32(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.38(td, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.58(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.63(d, J = 8.6Hz, 1H), 7.65(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.71(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.89-7.92(m, 2H), 6.97(d, J = 6.4Hz, 1H), 7.16(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.64(d, J = 7.6Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  182.9, 155.7, 153.8, 149.2, 141.8, 141.3, 138.5, 135.9, 133.2, 133.0, 131.0, 130.5, 130.0, 128.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.7, 124.2, 124.1, 124.1, 122.7, 119.6, 119.3, 118.6, 114.0, 44.8, 43.0;

[0375] 实施例 58

[0376] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-8)

[0377]



[0378] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.2mg, 3,5-二氟甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 59.3mg, 产率 90.0%。

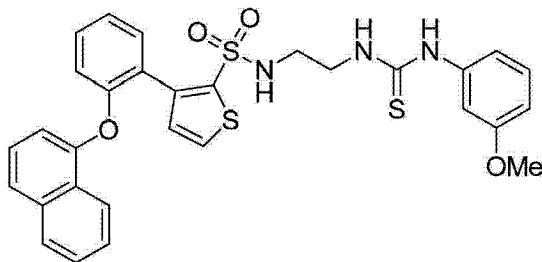
[0379]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $\text{d}_6$ )  $\delta$  3.23(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.6Hz, 2H), 6.71(s, 1H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.21(t, J = 7.4Hz, 1H), 7.33(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.36-7.44(m, 2H), 7.48-7.54(m, 2H), 7.62(dd, J = 7.6, 1.2Hz,

1H), 7.65 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.68-7.72 (m, 3H), 7.91 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 8.31 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 9.49 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.8, 155.8, 153.8, 142.8, 141.4, 138.5, 135.9, 133.2, 133.0, 132.2, 131.9, 131.0, 130.0, 128.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.8, 126.7, 125.7, 124.2, 124.0, 123.7, 122.7, 119.3, 114.0, 44.8, 42.9;

[0380] 实施例 59

[0381] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-9)

[0382]



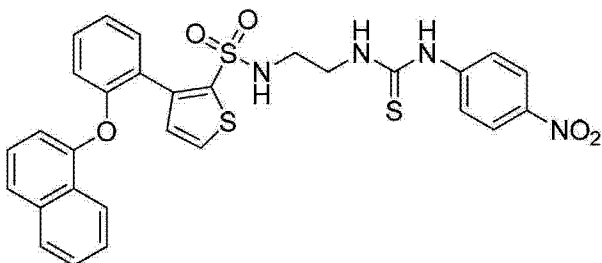
[0383] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.9mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.7mg, 产率 89.7%。

[0384]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.20 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.77-3.79 (m, 5H), 6.74 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.05 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 2H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.31 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.37 (td,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.61-7.66 (m, 2H), 7.69 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.91 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 8.16 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.4, 155.7, 153.8, 161.4, 141.2, 140.2, 138.7, 135.9, 133.2, 132.9, 131.0, 130.9, 129.9, 128.6, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.9, 126.8, 124.2, 124.1, 122.8, 119.3, 116.9, 114.0, 112.1, 110.5, 55.7, 44.9, 43.5;

[0385] 实施例 60

[0386] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-10)

[0387]



[0388] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.5mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52.5mg, 产率 93.3%。

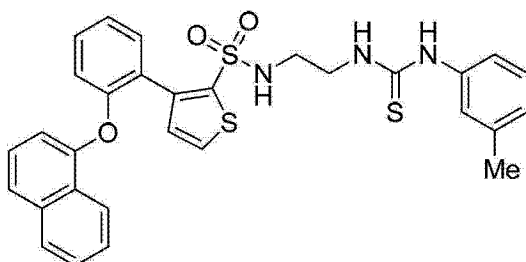
[0389]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.23 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.78 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ ,

2H), 6.90(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.06(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.21(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.32(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.36-7.45(m, 2H), 7.48-7.55(m, 2H), 7.62(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.66(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.87-7.92(m, 3H), 8.17(t, J = 5.2Hz, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.2, 155.7, 153.8, 146.8, 144.0, 141.4, 138.5, 135.9, 133.2, 133.0, 131.0, 130.0, 128.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.7, 125.3, 124.2, 124.1, 122.7, 122.3, 119.3, 114.0, 44.9, 42.9;

[0390] 实施例 61

[0391] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-11)

[0392]



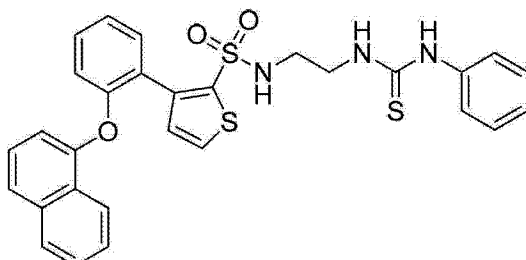
[0393] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.7mg, 3-甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.2mg, 产率 91.6%。

[0394]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  2.29(s, 3H), 3.19(t, J = 6.2Hz, 2H), 3.77(t, J = 5.6Hz, 2H), 6.89(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.00(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.14(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.20-7.24(m, 3H), 7.31(d, J = 4.8Hz, 1H), 7.37(td, J = 7.8, 1.6Hz, 1H), 7.43(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.61-7.66(m, 2H), 7.69(d, J = 5.2Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.5, 155.7, 153.8, 141.2, 140.0, 138.9, 135.9, 133.3, 132.9, 131.0, 130.0, 129.9, 128.6, 127.6, 127.4, 127.1, 127.0, 126.9, 126.8, 125.8, 125.7, 124.2, 124.1, 122.8, 122.3, 119.3, 114.0, 44.9, 43.5, 21.4;

[0395] 实施例 62

[0396] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H4-12)

[0397]



[0398] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.6mg, 苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 19.7mg, 产率 38%。

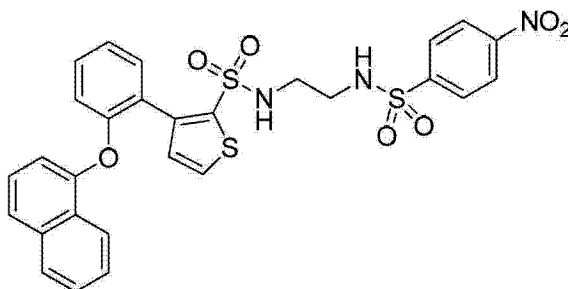
[0399]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.20(t, J = 6.0Hz, 2H), 3.78(t, J = 5.8Hz, 2H),

6.89(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.05(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.15-7.23(m, 2H), 7.26(s, 1H), 7.31(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.35(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.38(s, 2H), 7.40(d, J = 4.0Hz, 1H), 7.44(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.64(t, J = 8.6Hz, 2H), 7.69(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.91(d, J = 7.2Hz, 1H), 7.17(d, J = 7.6Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.6, 155.7, 153.8, 141.3, 138.7, 135.9, 133.2, 132.9, 131.0, 130.0, 129.9, 128.6, 127.6, 127.4, 127.0, 126.9, 126.8, 126.2, 125.1, 125.0, 124.2, 124.1, 122.8, 119.3, 114.0, 44.9, 43.5;

[0400] 实施例 63

[0401] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I4-1)

[0402]



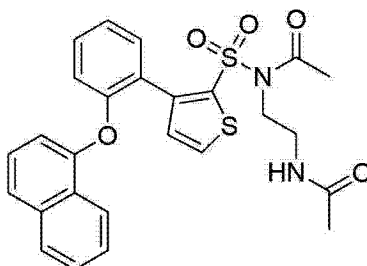
[0403] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.2mg, 4-硝基苯磺酰氯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 45.2mg, 产率 80.3%。

[0404]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  3.06-3.12(m, 4H), 6.85(d, J = 8.4Hz, 1H), 7.03(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.19(t, J = 7.6Hz, 1H), 7.31(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.36(td, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.41(t, J = 8.0Hz, 1H), 7.47(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.51(d, J = 6.8Hz, 1H), 7.55(t, J = 6.2Hz, 2H), 7.66(d, J = 8.0Hz, 1H), 7.71(d, J = 5.2Hz, 1H), 7.92(d, J = 7.6Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.8Hz, 2H), 8.10(d, J = 8.8Hz, 1H), 8.33(d, J = 8.8Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.8, 153.7, 150.9, 147.3, 141.4, 138.6, 135.9, 133.2, 133.0, 131.0, 130.0, 129.2, 128.7, 127.6, 127.4, 127.0, 126.8, 126.5, 125.3, 124.3, 123.9, 122.7, 119.1, 114.3, 43.7;

[0405] 实施例 64

[0406] 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I4-2)

[0407]

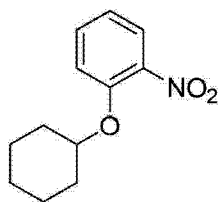


[0408] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(1-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.9mg, 醋酐 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 45.8mg, 产率 95.8%。ESI-MS  $m/z$  509.0 (M+H) $^+$ ; 合成路线:

[0409] 实施例 65

[0410] 2-环己醇基硝基苯 (A2)

[0411]

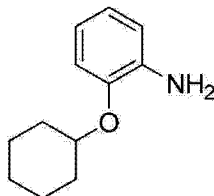


[0412] 向 250ml 蛋形瓶中加入环己醇 10.054g, 邻氟硝基苯 14.180g,  $K_2CO_3$  13.962g, DMF 46ml, 回流 5h。停止加热, 加入 500ml 乙酸乙酯, 水 200ml  $\times$  3 洗涤, 干燥、过滤、浓缩, 得橙红色液体 9.730g, 产率 44%。ESI-MS  $m/z$  222.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0413] 实施例 66

[0414] 2-环己醇基氨基苯 (B2)

[0415]

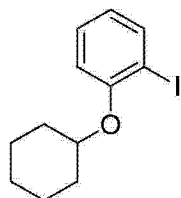


[0416] 1L 茄形瓶中加入 2-环己醇基硝基苯 4.587g, 乙醇 100ml, Pd/C 0.450g, 最后加入水合肼 6.9ml, 室温搅拌 5 小时。过滤, 减压蒸馏溶剂后, 加入 200ml 乙酸乙酯, 100ml  $\times$  2 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 得橙红色液体 3.569g, 产率 90%。ESI-MS  $m/z$  192.0 (M+H)<sup>+</sup>;

[0417] 实施例 67

[0418] 2-环己醇基碘苯 (C2)

[0419]



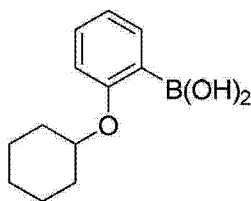
[0420] 500ml 三口瓶置于冰浴中, 向其中加入 2-环己醇基氨基苯 3.9g, 浓硫酸 3.25ml 经 80ml 水稀释冷却后加入, 机械搅拌下缓慢加入  $NaNO_2$  1.7g 水 (25ml) 溶液, 十分钟加完, 1 小时后再加入 KI 4.29g 水 (40ml) 溶液, 半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止, 加入水 200ml, 用  $CH_2Cl_2$  100ml  $\times$  3 萃取, 再将其合并, 用饱和  $Na_2S_2O_3$  洗涤一次。干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得近无色液体 4.84g, 产率为 78.6%。

[0421]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.76 (dd,  $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.68 (t,  $J = 7.5$ Hz, 1H), 4.42-4.26 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 4H), 1.74-1.65 (m, 2H), 1.53-1.49 (m, 1H), 1.46-1.34 (m, 3H); EI-MS  $m/z$  302 (M); EI-HRMS calcd. for  $C_{12}H_{15}IO$  (M) 302.1068, observed 302.1070.

[0422] 实施例 68

[0423] 2-环己醇基苯基硼酸 (D2)

[0424]



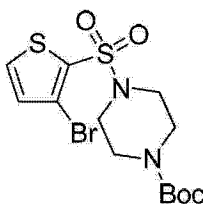
[0425] 向100ml反应管中加入2-环己醇基碘苯3.241g,充分除氧除水后在氩气保护下加入无水THF 50ml,在-78℃冷浴中缓慢滴加2.5mol/L正丁基锂溶液5.3ml,反应1小时后,在-78℃加入硼酸三甲酯2.1ml,2h后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌2h后加入1ml浓盐酸,乙酸乙酯萃取,干燥、过滤、浓缩后的白色固体2.2167g,产率为94%。

[0426]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.43-7.36(m, 1H), 6.99(t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.92(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.88(s, 2H), 4.41(td,  $J = 8.7, 4.3\text{Hz}$ , 1H), 2.05(s, 2H), 1.85-1.76(m, 2H), 1.67-1.57(m, 3H), 1.44-1.35(m, 3H); EI-MS  $m/z$  220(M); EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BO}_3$ (M) 219.1307, observed 219.1311.

[0427] 实施例 69

[0428] 1-N-((3-溴-2-噻吩基)砒基)-4-N-Boc 哌嗪 (E3)

[0429]



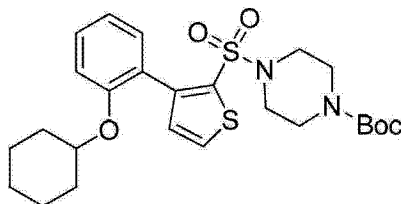
[0430] 冰浴搅拌下,向20ml蛋形瓶中加入1-N-Boc哌嗪0.985g,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  30ml,三乙胺1ml,缓慢滴加3-溴-2-噻吩基氯化砒1.309g。加完后移至室温搅拌一小时。加入100ml水,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml  $\times$  3萃取,干燥、过滤、浓缩得淡黄色固体1.645g,产率为80%。

[0431]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 7.12(d,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 1H), 3.57-3.49(m, 4H), 3.29-3.21(m, 4H), 1.45(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 9H); ESI-MS  $m/z$  433.1(M+Na) $^+$ ; ESI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Na}$ (M+Na) $^+$  432.9862, observed 432.9848.

[0432] 实施例 70

[0433] 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-4-N-Boc 哌嗪 (F2)

[0434]



[0435] 250ml史莱克管中加入1-N-((3-溴-2-噻吩基)砒基)-4-N-Boc哌嗪0.555g, 2-环己醇基苯基硼酸0.900g, Sphos 94mg, 醋酸钨28mg,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  0.939g,充分除氧后后加入THF 50ml,回流8个小时,停止加热搅拌。加水100ml,乙酸乙酯100ml  $\times$  2萃取,干燥、过滤、浓缩,柱层析,得黄色絮状物875mg,产率为78.9%。

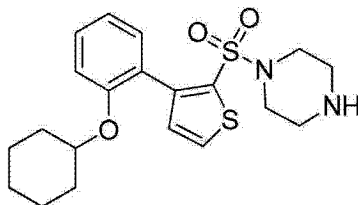
[0436]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.45(dd,  $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H),

7.33(dd,  $J = 11.2, 4.5\text{Hz}$ , 1H), 7.11(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.95(t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 1H), 6.90(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 4.34-4.24(m, 1H), 3.33-3.24(m, 4H), 2.86-2.73(m, 4H), 1.87(d,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H), 1.66(d,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.49-1.37(m, 12H), 1.35-1.24(m, 3H); ESI-MS  $m/z$  529.4 ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup>; ESI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$  ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 529.1801, observed 529.1814.

[0437] 实施例 71

[0438] 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 (G2)

[0439]



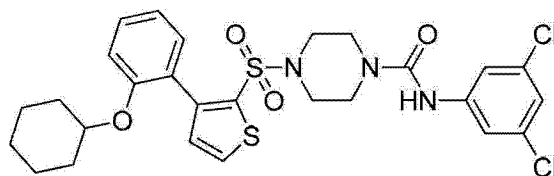
[0440] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-4-N-Boc 哌嗪 835mg,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  1.5ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  至碱性, 加水,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  60ml  $\times 3$  萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 670mg, 产率 100%。

[0441] ESI-MS  $m/z$  407.3 ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup> 407.1458, observed 407.1472.

[0442] 实施例 72

[0443] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3,5-二氯苯胺基)甲酰基哌嗪 (H2-1)

[0444]



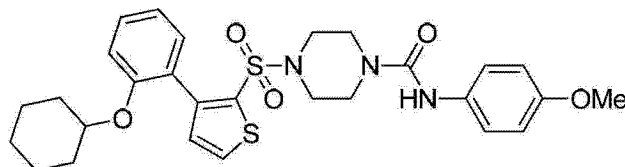
[0445] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 41mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 60mg, 产率 100%。

[0446] <sup>1</sup>H NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.49(m, 6H), 1.61-1.63(m, 2H), 1.86-1.88(m, 2H), 2.89(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.34(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.26-4.28(m, 1H), 6.29(s, 1H), 6.90(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.96(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.02(s, 1H), 7.10(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.27(d,  $J = 1.2\text{Hz}$ , 2H), 7.33(t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45(d,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.1, 153.7, 143.2, 140.9, 135.2, 133.3, 133.1, 133.0, 130.3, 129.1, 123.4, 123.2, 119.7, 118.0, 112.4, 75.3, 45.3, 43.9, 31.9, 25.6, 23.7; ESIMS  $m/z$  616.4 ( $M+\text{H}$ )<sup>+</sup>; HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Na}$  ( $M+\text{Na}$ )<sup>+</sup> 616.0869, observed 616.0857;

[0447] 实施例 73

[0448] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)甲酰基哌嗪 (H2-2)

[0449]



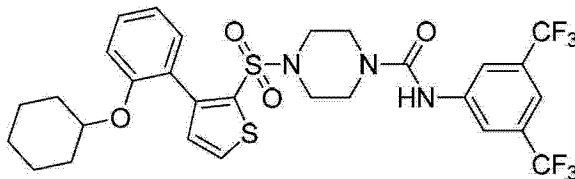
[0450] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 41mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 50.8mg, 产率 90.7%。

[0451]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.50 (m, 6H), 1.61 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.89 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.33 (t,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 4H), 3.77 (s, 3H), 4.26-4.28 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.90 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.17 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.32 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.52 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.1, 155.1, 155.0, 142.9, 133.2, 133.1, 132.9, 131.6, 130.1, 128.8, 123.4, 122.4, 119.5, 114.1, 112.2, 75.1, 55.5, 45.2, 43.6, 31.7, 25.5, 23.5; ESIMS  $m/z$  556.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  578.1754, observed 578.1762;

[0452] 实施例 74

[0453] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)甲酰基哌嗪 (H2-3)

[0454]



[0455] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 41mg, 3,5-二氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 66.7mg, 产率 100%。

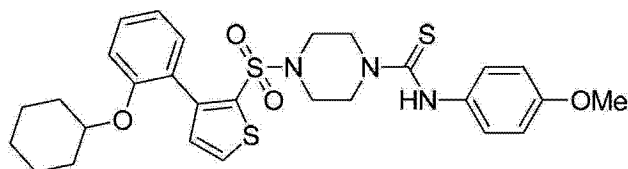
[0456]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.27-1.49 (m, 6H), 1.58 (m, 2H), 1.84-1.87 (m, 2H), 2.91 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.38 (t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.25-4.26 (m, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.96 (t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.11 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.33 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H), 7.83 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 153.6, 143.2, 140.5, 133.2, 132.9, 132.9, 132.3, 132.0, 130.2, 129.1, 123.3, 119.6, 119.3, 116.3, 112.3, 75.2, 45.2, 43.7, 31.8, 25.4, 23.5; ESIMS  $m/z$  684.5 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{F}_6\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  684.1396, observed 684.1401;

[0457] 实施例 75

[0458] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(4-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-4)

[0459]





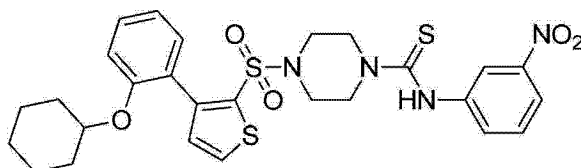
[0460] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-哌嗪 42.3mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 59.5mg, 产率 100%。

[0461]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.28-1.49(m, 6H), 1.67-1.68(m, 2H), 1.89-1.92(m, 2H), 2.92(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.67(t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.30-4.32(m, 1H), 6.84(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.91-6.97(m, 2H), 7.00(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 7.04(s, 1H), 7.12(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.32(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.43(dd,  $J = 7.4, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.6, 157.6, 155.0, 143.1, 133.1, 133.0, 132.9, 132.6, 130.1, 128.9, 125.7, 123.3, 119.5, 114.3, 112.3, 75.2, 55.5, 48.3, 44.9, 31.8, 25.5, 23.6; ESIMS  $m/z$  582.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  594.1525, observed 594.1507;

[0462] 实施例 76

[0463] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-5)

[0464]



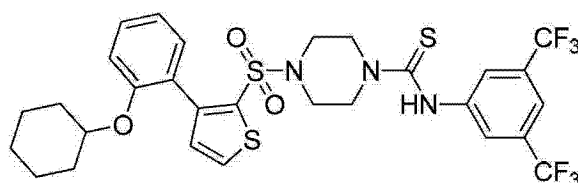
[0465] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-哌嗪 42.4mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 61.2mg, 产率 100%。

[0466]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.47(m, 6H), 1.66-1.67(m, 2H), 1.89-1.92(m, 2H), 2.98(t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 4H), 3.76(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.31-4.32(m, 1H), 6.95(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 7.13(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.15(s, 1H), 7.33(t,  $J = 7.4\text{Hz}$ , 1H), 7.44(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49-7.52(m, 2H), 7.54(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 8.01(t,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.6, 155.0, 148.4, 143.3, 140.9, 133.2, 132.8, 132.7, 130.2, 129.9, 129.4, 129.2, 123.3, 119.9, 119.6, 118.4, 112.4, 75.2, 48.2, 44.9, 31.8, 25.5, 23.6; ESIMS  $m/z$  587.5 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  609.1271, observed 609.1277;

[0467] 实施例 77

[0468] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3,5-二氟甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-6)

[0469]



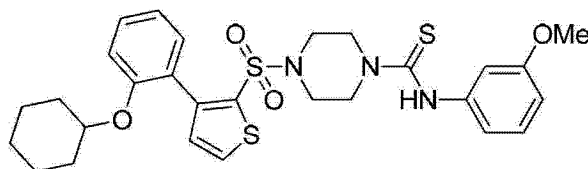
[0470] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-哌嗪 45.0mg, 3,4-二氟甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 68mg, 产率 90.7%。

[0471]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.47(m, 6H), 1.64-1.66(m, 2H), 1.88-1.92(m, 2H), 2.98(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.78(t,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 4H), 4.29-4.31(m, 1H), 6.92-6.98(m, 2H), 7.13(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.17(s, 1H), 7.33(t,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.54(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.64(s, 1H), 7.65(s, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.2, 155.0, 143.6, 141.2, 132.8, 132.2, 132.0, 131.7, 130.3, 129.4, 124.4, 123.7, 123.1, 121.7, 119.6, 112.3, 75.2, 48.1, 44.9, 31.8, 25.4, 23.6; ESIMS  $m/z$  687.5(M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3\text{F}_6\text{Na}$ (M+Na) $^+$  700.1167, observed 700.1190;

[0472] 实施例 78

[0473] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(3-甲氧基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-7)

[0474]



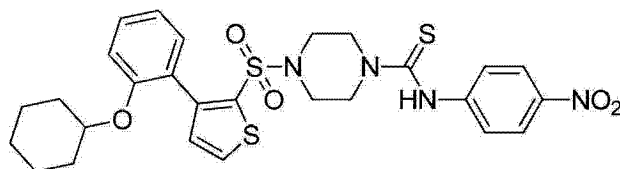
[0475] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-哌嗪 42.1mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 57.7mg, 产率 97.5%。

[0476]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31-1.45(m, 6H), 1.67(m, 2H), 1.89-1.92(m, 2H), 2.92(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 3.63(t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 4H), 4.30(m, 1H), 6.55-6.56(m, 2H), 6.68(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.94(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 2H), 7.11(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.20(t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.42(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.52(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.4, 160.3, 154.9, 143.2, 140.9, 133.1, 132.8, 130.2, 130.0, 129.0, 129.0, 123.2, 119.5, 114.8, 112.2, 110.5, 108.7, 75.1, 55.4, 48.9, 44.9, 31.8, 25.5, 23.6; ESIMS  $m/z$  582.5(M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3\text{Na}$ (M+Na) $^+$  594.1525, observed 594.1519;

[0477] 实施例 79

[0478] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-1-N-(4-硝基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-8)

[0479]



[0480] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)砒基)-哌嗪 42.4mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 59.0mg, 产率 96.4%。

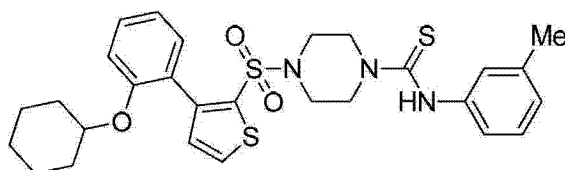
[0481]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30-1.44(m, 6H), 1.62(m, 2H), 1.89-1.92(m, 2H),

2.97(t, J = 5.0Hz, 4H), 3.74(t, J = 4.8Hz, 4H), 4.30(m, 1H), 6.92-6.97(m, 2H), 7.12(d, J = 5.6Hz, 1H), 7.23(d, J = 9.2Hz, 2H), 7.33(t, J = 7.0Hz, 2H), 7.44(dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.54(d, J = 5.6Hz, 1H), 8.18(d, J = 8.8Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  182.1, 154.9, 145.8, 143.5, 143.5, 133.3, 132.8, 132.4, 130.3, 129.3, 124.8, 123.1, 121.6, 119.6, 112.3, 75.2, 48.6, 44.9, 31.8, 25.5, 23.6; ESIMS  $m/z$  587.5(M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}_3\text{Na}$ (M+Na) $^+$ 609.1271, observed 609.1264;

[0482] 实施例 80

[0483] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-(3-甲基苯胺基)硫代甲酰基哌嗪 (H2-9)

[0484]



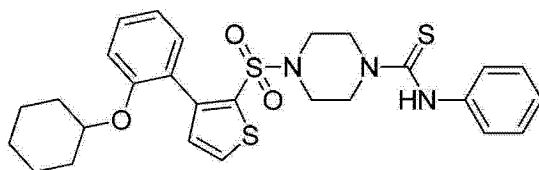
[0485] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 43.0mg, 3-甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 55.0mg, 产率 93.5%。

[0486]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.53(m, 6H), 1.67-1.69(m, 2H), 1.90-1.93(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.91(t, J = 5.0Hz, 4H), 3.64(t, J = 5.0Hz, 4H), 4.31(m, 1H), 6.79-6.81(m, 2H), 6.91-6.96(m, 3H), 7.12(d, J = 4.8Hz, 2H), 7.19(t, J = 8.2Hz, 1H), 7.32(td, J = 7.9, 1.8Hz, 1H), 7.42(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.52(d, J = 5.2Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.5, 154.9, 143.2, 139.7, 139.2, 133.2, 133.1, 132.9, 132.8, 130.2, 129.0, 126.2, 123.5, 123.2, 120.0, 119.5, 112.2, 75.1, 48.8, 44.9, 31.8, 25.5, 23.7, 21.4; ESIMS  $m/z$  556.5(M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{28}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}_3\text{Na}$ (M+Na) $^+$ 578.1576, observed 578.1571;

[0487] 实施例 81

[0488] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-苯胺基硫代甲酰基哌嗪 (H2-10)

[0489]



[0490] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 42.7mg, 苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 56.3mg, 产率 98.9%。

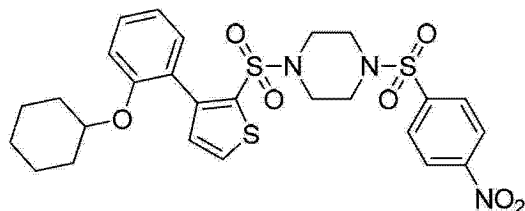
[0491]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.49(m, 6H), 1.67-1.68(m, 2H), 1.90-1.92(m, 2H), 2.92(t, J = 5.0Hz, 4H), 3.65(t, J = 5.0Hz, 4H), 4.29-4.33(m, 1H), 6.92-6.96(m, 2H), 7.01(d, J = 8.0Hz, 2H), 7.11-7.17(m, 3H), 7.29-7.33(m, 3H), 7.43(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.52(d, J = 4.8Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  183.4, 155.0, 143.2, 139.7, 133.1, 132.9, 132.8, 130.2, 129.2, 129.0, 125.4, 123.2, 123.0, 119.5, 112.2, 75.1, 48.7,

44. 9, 31. 8, 25. 5, 23. 6 ;ESIMS  $m/z$  542. 5 (M+H)<sup>+</sup>;HRMS calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>564. 1420, observed 564. 1437 ;

[0492] 实施例 82

[0493] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-4-硝基苯磺酰基哌嗪 (I2-1)

[0494]



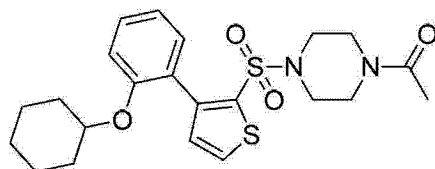
[0495] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 42. 3mg, 4-硝基本磺酰氯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 44. 3mg, 产率 76%。

[0496] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 30-1. 47 (m, 6H), 1. 69-1. 70 (m, 2H), 1. 88-1. 91 (m, 2H), 2. 94 (s, 8H), 4. 24-4. 26 (m, 1H), 6. 84 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 94 (t, J = 7. 4Hz, 1H), 7. 11 (d, J = 4. 8Hz, 1H), 7. 30 (td, J = 8. 0, 1. 6Hz, 1H), 7. 41 (dd, J = 7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 52 (d, J = 4. 8Hz, 1H), 7. 86 (d, J = 8. 8Hz, 2H), 8. 38 (d, J = 8. 8Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 154. 9, 150. 4, 143. 0, 141. 6, 133. 2, 133. 1, 133. 0, 130. 1, 129. 0, 128. 8, 124. 5, 123. 2, 119. 6, 112. 1, 75. 0, 45. 6, 44. 9, 31. 8, 25. 5, 23. 6 ;ESIMS  $m/z$  614. 4 (M+Na)<sup>+</sup>;HRMS calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>614. 1060, observed 614. 1059 ;

[0497] 实施例 83

[0498] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-乙酰基哌嗪 (I2-2)

[0499]



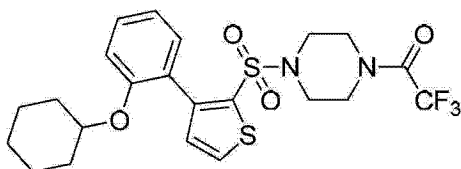
[0500] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 42. 0mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 32. 4mg, 产率 70%。

[0501] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1. 28-1. 42 (m, 6H), 1. 64-1. 67 (m, 2H), 1. 86-1. 89 (m, 2H), 2. 00 (s, 3H), 2. 82 (t, J = 5. 2Hz, 2H), 2. 85 (t, J = 4. 8Hz, 2H), 3. 29 (t, J = 5. 0Hz, 2H), 3. 46 (t, J = 5. 0Hz, 2H), 4. 28-4. 30 (m, 1H), 6. 91 (d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 96 (t, J = 7. 8Hz, 1H), 7. 11 (d, J = 5. 0Hz, 1H), 7. 32 (td, J = 7. 9, 1. 8Hz, 1H), 7. 54 (dd, J = 7. 6, 1. 6Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 168. 7, 155. 0, 142. 9, 133. 2, 133. 1, 133. 0, 130. 1, 128. 8, 123. 3, 119. 6, 112. 1, 75. 0, 45. 8, 40. 8, 31. 8, 25. 5, 23. 5, 21. 2 ;ESIMS  $m/z$  449. 5 (M+H)<sup>+</sup>;HRMS calcd. for C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>471. 1383, observed 471. 1386 ;

[0502] 实施例 84

[0503] 4-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-1-N-三氟乙酰基哌嗪 (I2-3)

[0504]



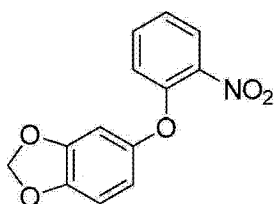
[0505] 25ml 蛋形瓶中加入 1-N-((3-(2-(环己醇基)苯基)-2-噻吩基)磺基)-哌嗪 41mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 39.0mg, 产率 77%。

[0506]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.29-1.42 (m, 6H), 1.65-1.67 (m, 2H), 1.86-1.88 (m, 2H), 2.87-2.92 (m, 4H), 3.42 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.52 (t,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 4.26-4.28 (m, 1H), 6.91 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (td,  $J = 7.8, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H); 7.53 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.0, 142.9, 133.2, 133.1, 133.1, 130.3, 129.1, 129.1, 123.1, 119.7, 112.1, 75.1, 45.4, 42.8, 31.8, 25.4, 23.5; ESIMS  $m/z$  525.4 (M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{F}_3\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  525.1100, observed 525.1120;

[0507] 实施例 85

[0508] 2-芝麻酚基硝基苯 (A5)

[0509]



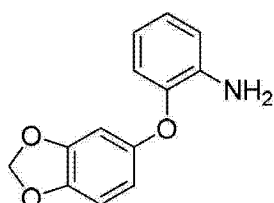
[0510] 向 250ml 蛋形瓶中加入芝麻酚 7.749g, 邻氟硝基苯 7.5g, 85% 的 NaH 3.0g, 无水四氢呋喃 50ml, 回流 5h。加入 500ml 乙酸乙酯, 水 200ml  $\times$  3 洗涤, 干燥、过滤、浓缩, 得土黄色固体 11.103g, 产率 80.5%。

[0511]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 6.70 (dd,  $J = 15.9, 7.9\text{Hz}$ , 2H), 6.55 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.43 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.94 (s, 2H);

[0512] 实施例 86

[0513] 2-芝麻酚基氨基苯 (B5)

[0514]



[0515] 1L 茄形瓶中加入 2-芝麻酚基硝基苯 6.052g, 乙醇 100ml, Pd/C 0.700g, 最后加入水合肼 8ml, 室温搅拌 5 小时。过滤, 减压蒸馏溶剂后, 加入 200ml 乙酸乙酯, 100ml  $\times$  2 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 得橙红色液体 5.056g, 产率 94.5%。

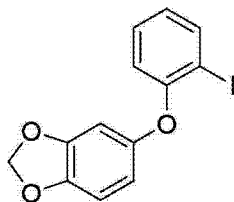
[0516]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.95 (t,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H),

6.70 (dd,  $J = 16.2, 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.56 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 5.95 (s, 2H), 3.81 (s, 2H) ;

[0517] 实施例 87

[0518] 2- 芝麻酚基碘苯 (C5)

[0519]



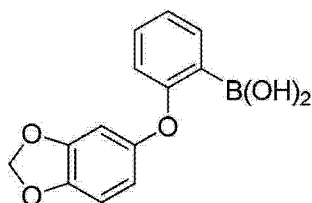
[0520] 500ml 三口瓶置于冰浴中, 向其中加入 2- 芝麻酚基氨基苯 3.092g, 浓硫酸 2.2ml 经 52ml 水稀释冷却后加入, 搅拌下缓慢加入  $\text{NaNO}_2$  1.246g 水 (18ml) 溶液, 十分钟加完, 1 小时后再加入 K1 2.883g 水 (18ml) 溶液, 半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止, 加入水 100ml, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml  $\times 3$  萃取, 再将其合并, 用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  洗涤一次。干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得近无色液体 3.032g, 产率为 66.1%。

[0521]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.24 (s, 1H), 6.83 (t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 2H), 6.75 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.45 (dd,  $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 5.97 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.3, 151.3, 148.5, 144.0, 139.8, 129.6, 124.9, 118.3, 111.4, 108.3, 101.8, 101.6, 88.0; EI-MSm/z 340 (M); EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{I}_3$  (M) 339.9596, observed 339.9593.

[0522] 实施例 88

[0523] 2- 芝麻酚基苯基硼酸 (D5)

[0524]



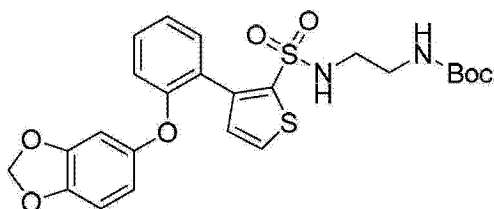
[0525] 向 100ml 反应管中加入 2- 芝麻酚基碘苯 2.980g, 充分除氧除水后在氩气保护下加入无水 THF 50ml, 在  $-78^\circ\text{C}$  冷浴中缓慢滴加 2.5mol/L 正丁基锂溶液 4.0ml, 反应 1 小时后, 在  $-78^\circ\text{C}$  加入硼酸三甲酯 1.4ml, 2h 后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌 2h 后加入 1ml 浓盐酸, 乙酸乙酯萃取, 干燥、过滤、浓缩后的白色固体 2.261g, 产率为 100%。

[0526]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 7.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.32 (m, 1H), 7.10 (t,  $J = 7.3\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.62 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (dd,  $J = 8.4, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.00 (s, 2H), 5.79 (s, 2H) ;

[0527] 实施例 89

[0528] 3-(2- 芝麻酚基苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基) 乙基)-2- 噻吩基磺酰胺 (F5)

[0529]

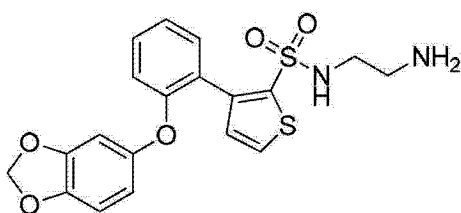


[0530] 250ml 史莱克管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 1.038g, 2-芝麻酚基苯基硼酸 0.772g, Sphos 120mg, 醋酸钨 49mg,  $K_3PO_4$  0.855g, 充分除氧后加入 THF 50ml, 水 10ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 100ml $\times$ 2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得黄色絮状物 1.139g, 产率为 73.4%。

[0531] 实施例 90

[0532] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G5)

[0533]



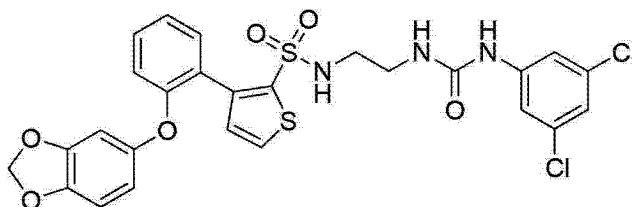
[0534] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 877mg,  $CH_2Cl_2$  10ml,  $CF_3CO_2H$  1.5ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和  $CF_3CO_2H$  至碱性, 加水,  $CH_2Cl_2$  60ml $\times$ 3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 487.4mg, 产率 68.9%。

[0535]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.59-7.46 (m, 2H), 7.33 (t,  $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (t,  $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.09 (d,  $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 2.1$ Hz, 1H), 6.43 (dd,  $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.96 (s, 2H), 2.94 (t,  $J = 5.7$ Hz, 2H), 2.72 (t,  $J = 5.7$ Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.2, 151.2, 148.5, 144.0, 140.2, 136.8, 132.0, 131.8, 130.2, 128.8, 125.0, 123.0, 117.7, 111.6, 108.3, 101.8, 101.6, 45.8, 41.0; ESI-MS  $m/z$  419.7 (M+H) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $C_{19}H_{19}N_2O_5S_2$  (M+H) $^+$  419.0730, observed 419.0720.

[0536] 实施例 91

[0537] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-1)

[0538]



[0539] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.2mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 58.3mg, 产率 100%。

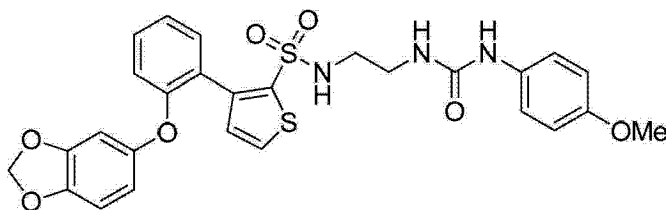
[0540]  $^1H$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  8.37 (s, 1H), 7.77 (d,  $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.53 (d,  $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.49 (dd,  $J = 7.6, 2.0$ Hz, 1H), 7.33 (td,  $J = 7.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.21 (d,  $J =$

5. 2Hz, 1H), 7. 11(td, J = 7. 5, 0. 9Hz, 1H), 6. 99(t, J = 1. 8Hz, 1H), 6. 84(dd, J = 8. 4, 0. 8Hz, 1H), 6. 78(d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 66(d, J = 2. 4Hz, 1H), 6. 54-6. 50(m, 2H), 6. 06(t, J = 5. 4Hz, 1H), 5. 99(s, 2H), 3. 30(q, J = 6. 0Hz, 2H), 3. 05(q, J = 6. 1Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  156. 5, 155. 9, 152. 2, 149. 5, 144. 9, 143. 9, 141. 4, 138. 5, 135. 5, 133. 0, 132. 9, 130. 8, 129. 9, 126. 0, 123. 3, 121. 6, 118. 1, 117. 0, 112. 8, 109. 0, 102. 9, 102. 6, 44. 3, 40. 5;

[0541] 实施例 92

[0542] 3-(2- 芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4- 甲氧基苯基) 脲基) 乙基)-2- 噻吩基磺酰胺 (H5-2)

[0543]



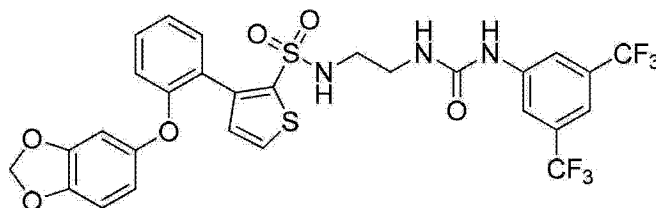
[0544] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2- 芝麻酚基苯基)-N-(2- 氨基乙基)-2- 噻吩基磺酰胺 39. 4mg, 4- 甲氧基苯基异氰酸酯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 53. 4mg, 产率 100%。

[0545]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 54-7. 49(m, 2H), 7. 33-7. 28(m, 1H), 7. 15-7. 11(m, 3H), 7. 08(d, J = 5. 2Hz, 1H), 6. 88(d, J = 7. 6Hz, 1H), 6. 82(dd, J = 9. 0, 3. 0Hz, 2H), 6. 70(dd, J = 8. 4, 1. 6Hz, 1H), 6. 51(d, J = 2. 4Hz, 1H), 6. 41(dd, J = 8. 4, 2. 4Hz, 1H), 6. 30(d, J = 28. 8Hz, 1H), 5. 93(s, 2H), 5. 16(s, 1H), 5. 07-5. 01(m, 1H), 3. 77(d, J = 2. 0Hz, 3H), 3. 25(q, J = 5. 9Hz, 2H), 3. 03(s, 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156. 9, 156. 1, 155. 1, 151. 1, 148. 5, 143. 9, 140. 8, 136. 3, 131. 8, 131. 8, 131. 4, 130. 3, 129. 2, 124. 8, 123. 1, 117. 7, 114. 3, 111. 7, 108. 4, 101. 9, 101. 6, 55. 5, 43. 9, 39. 8, 29. 7;

[0546] 实施例 93

[0547] 3-(2- 芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3, 5- 二三氟甲基苯基) 脲基) 乙基)-2- 噻吩基磺酰胺 (H5-3)

[0548]



[0549] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2- 芝麻酚基苯基)-N-(2- 氨基乙基)-2- 噻吩基磺酰胺 39. 7mg, 3, 5- 二三氟甲基苯基异氰酸酯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 55. 1mg, 产率 86. 2%。

[0550]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7. 76(s, 2H), 7. 54(d, J = 5. 2Hz, 1H), 7. 44-7. 41(m, 2H), 7. 31(td, J = 7. 9, 2. 2Hz, 1H), 7. 14-7. 10(m, 3H), 6. 89(dd, J = 8. 4, 0. 8Hz, 1H), 6. 68(d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 48(d, J = 2. 4Hz, 1H), 6. 39(dd, J = 8. 4, 2. 4Hz, 1H), 5. 92(s, 2H), 5. 47(t, J = 5. 8Hz, 1H), 5. 09(brs, 1H), 3. 32(q, J = 5. 3Hz, 2H), 3. 10(t, J = 5. 2Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$

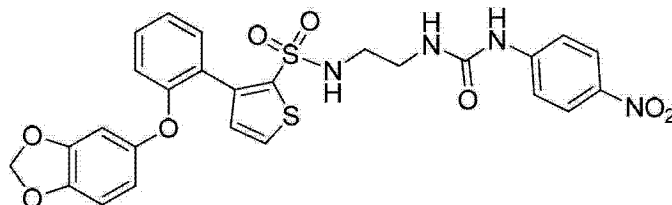


NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  156.5, 155.9, 152.2, 149.5, 144.9, 143.5, 141.5; 133.0, 132.9, 132.5, 132.2, 130.8, 129.9, 126.1, 123.3, 118.5, 118.5, 118.1, 112.8, 109.0, 102.8, 102.6, 44.2, 40.5,

[0551] 实施例 94

[0552] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-4)

[0553]



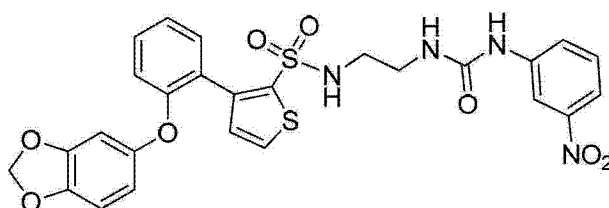
[0554] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.4mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 51.8mg, 产率 94.5%。

[0555]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.71(s, 1H), 8.14(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.77(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.71(d,  $J = 9.2\text{Hz}$ , 2H), 7.49(dd,  $J = 7.4, 1.4\text{Hz}$ , 2H), 7.36-7.30(m, 1H), 7.20(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.11(t,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 6.84(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.67(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.54-6.48(m, 2H), 6.15(t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 2H), 3.33-3.29(q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H), 3.07(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  583.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 605.5 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  605.0771, observed 605.0775.

[0556] 实施例 95

[0557] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-5)

[0558]



[0559] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.3mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.3mg, 产率 87.9%。

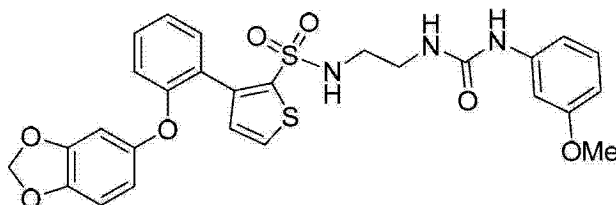
[0560]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.57(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.53(d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.43(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 7.29(s, 2H), 7.10(d,  $J = 5.0\text{Hz}$ , 2H), 6.88(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.67(d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.48(s, 1H), 6.40(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 5.92(s, 2H), 5.52(s, 1H), 5.28(s, 1H), 3.31(d,  $J = 4.9\text{Hz}$ , 2H), 3.09(d,  $J = 4.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.5, 155.1, 151.0, 148.5, 148.4, 144.1, 141.3, 140.5, 135.7, 132.1, 131.6, 130.4, 129.6, 129.4, 124.8, 124.5, 123.0, 117.9, 116.9, 113.4, 111.5,

108.3, 101.7, 101.7, 43.7, 39.8; ESI-MS  $m/z$  583.1 (M+H)<sup>+</sup>, 605.1 (M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-H RMS calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 605.0771, observed 605.0767.

[0561] 实施例 96

[0562] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-6)

[0563]



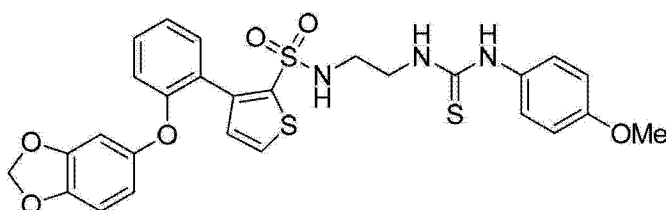
[0564] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.4mg, 3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 46.1mg, 产率 86.3%。

[0565] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (d, J = 5.1Hz, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 2H), 7.08 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.89 (d, J = 9.3Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.1Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.5Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.42 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.93 (d, J = 2.2Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.76 (d, J = 3.2Hz, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.06 (s, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 160.2, 156.1, 155.1, 151.2, 148.5, 144.0, 140.9, 140.2, 136.2, 131.9, 131.7, 130.3, 129.7, 129.3, 124.9, 123.0, 117.8, 112.1, 111.6, 108.8, 108.4, 105.5, 101.8, 101.6, 55.2, 43.8, 39.8; ESI-MS  $m/z$  568.3 (M+H)<sup>+</sup>, 590.3 (M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 590.1026, observed 590.1013.

[0566] 实施例 97

[0567] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-7)

[0568]



[0569] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.0mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.4mg, 产率 100%。

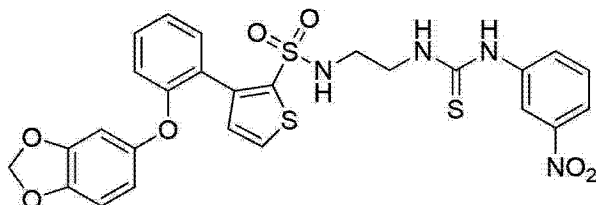
[0570] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone) δ 8.70 (s, 1H), 7.77 (d, J = 5.2Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.37-7.33 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.13 (td, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 7.02 (brs, 1H), 6.91 (dd, J = 6.8, 2.0Hz, 2H), 6.86 (dd, J = 8.2, 0.6Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.65 (d, J = 2.4Hz, 1H), 6.56 (t, J = 5.8Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.4, 2.4Hz, 1H), 6.00 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.74 (q, J = 6.0Hz, 2H), 3.16 (q, J = 5.9Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, Acetone) δ 183.0, 158.9, 156.4, 152.3, 149.5, 144.9, 141.4, 138.5, 133.0, 132.9, 130.8,

129.9, 127.9, 127.8, 126.2, 123.5, 118.2, 115.4, 112.8, 109.1, 102.8, 102.6, 55.8, 44.8, 43.7;

[0571] 实施例 98

[0572] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-8)

[0573]



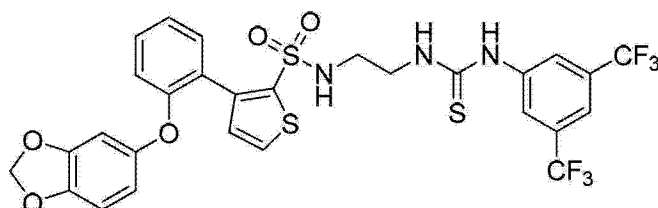
[0574] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.6mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 56.6mg, 产率 100%。

[0575]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  9.34 (s, 1H), 8.63-8.61 (m, 1H), 7.98-7.96 (m, 1H), 7.89 (dd,  $J = 8.0, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.55 (brs, 1H), 7.49 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.21 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (td,  $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.4, 0.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.99 (s, 2H), 3.76 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.20 (q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone)  $\delta$  182.6, 156.5, 152.2, 149.5, 149.2, 144.9, 141.7, 141.6, 138.2, 133.1, 132.9, 130.9, 130.5, 130.1, 129.8, 126.1, 123.4, 119.6, 118.4, 118.2, 112.8, 109.1, 102.8, 102.6, 44.6, 42.9;

[0576] 实施例 99

[0577] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-9)

[0578]



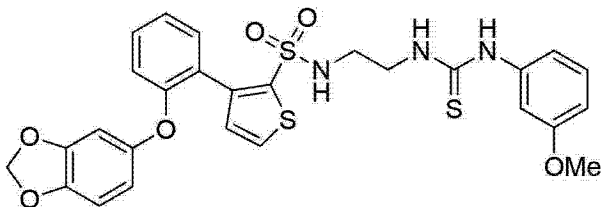
[0579] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 38.5mg, 3,5-二氟甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 63.4mg, 产率 100%。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  9.47 (s, 1H), 8.31 (d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (brs, 1H), 7.49 (dd,  $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.22 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.65 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (brs, 1H), 6.52 (dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (s, 2H), 3.76 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.21 (q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone)  $\delta$  182.7, 156.5, 152.2, 149.5, 144.9, 142.8, 141.6, 138.2, 133.1, 132.9, 132.2, 131.8, 130.8, 130.1, 126.1, 125.7, 123.7,

123.4, 123.0, 118.2, 112.8, 109.0, 102.8, 102.6, 44.7, 42.9;

[0580] 实施例 100

[0581] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-10)

[0582]



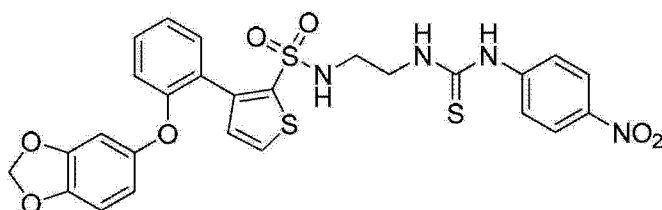
[0583] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 38.7mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.0mg, 产率 100%。

[0584]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.89(s, 1H), 7.77(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.49(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.30(BRs, 1H), 7.24(t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.20(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12(td,  $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.03(t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.89(dd,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.86(dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.74(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.65(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.56(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.52(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 2H), 3.80-3.74(m, 5H), 3.18(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  182.4, 161.3, 156.4, 152.3, 149.5, 144.9, 141.5, 140.2, 138.4, 133.0, 132.9, 130.9, 130.8, 129.9, 126.1, 123.5, 118.2, 116.9, 112.8, 112.1, 110.5, 109.1, 102.8, 102.6, 55.7, 44.8, 43.5;

[0585] 实施例 101

[0586] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-11)

[0587]



[0588] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.7mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49.6mg, 产率 87.3%。

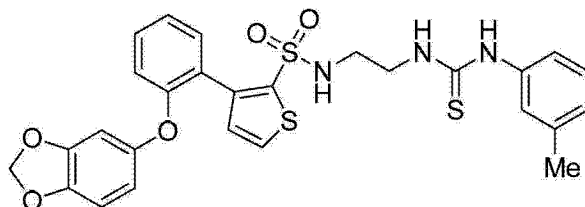
[0589]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  9.54(s, 1H), 8.18(dd,  $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.92-7.89(m, 2H), 7.79(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.70(brs, 1H), 7.49(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.34(m, 1H), 7.21(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.12(td,  $J = 7.5, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.86(dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.59(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.52(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 2H), 3.77(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.21(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  181.9, 156.5, 152.2, 149.5, 146.7, 144.9, 143.9, 141.6,

138.2, 133.0, 132.9, 130.9, 130.1, 126.0, 125.2, 123.4, 122.0, 118.2, 112.8, 109.1, 102.8, 102.6, 44.7, 42.8;

[0590] 实施例 102

[0591] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-(3-甲基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-12)

[0592]



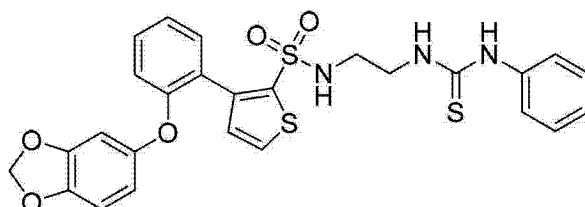
[0593] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 38.6mg, 3-甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52.4mg, 产率 100%。

[0594]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.84(s, 1H), 7.77(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.49(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.25-7.19(m, 4H), 7.15-7.10(m, 2H), 7.00(d,  $J = 7.2\text{Hz}$ , 1H), 6.86(dd,  $J = 8.2, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.65(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.56(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.52(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 2H), 3.75(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.17(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 2.30(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  182.5, 156.4, 152.3, 149.5, 144.9, 141.5, 140.0, 138.9, 138.4, 133.0, 132.9, 130.8, 130.0, 129.9, 127.2, 126.1, 125.8, 123.5, 122.3, 118.2, 112.8, 109.1, 102.8, 102.6, 44.8, 43.5;

[0595] 实施例 103

[0596] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(3-苯基硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H5-13)

[0597]



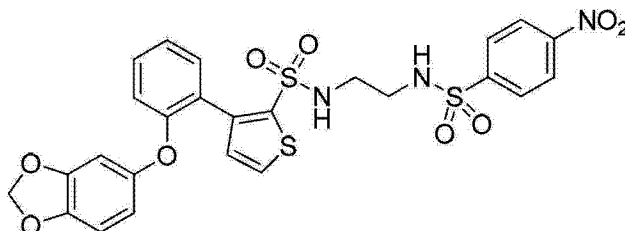
[0598] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 36.8mg, 苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 48.7mg, 产率 100%。

[0599]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.92(s, 1H), 7.77(d,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 7.49(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.40-7.32(m, 5H), 7.25(brs, 1H), 7.21-7.16(m, 2H), 7.14(td,  $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.86(dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.66(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.57(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.52(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.99(s, 2H), 3.76(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.18(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$ NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  182.6, 156.5, 152.3, 149.5, 144.9, 141.5, 139.2, 138.4, 133.0, 132.9, 130.8, 130.1, 129.9, 126.2, 126.1, 125.1, 123.4, 118.2, 112.8, 109.1, 102.8, 102.6, 44.8, 43.5;

[0600] 实施例 104

[0601] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I5-1)

[0602]



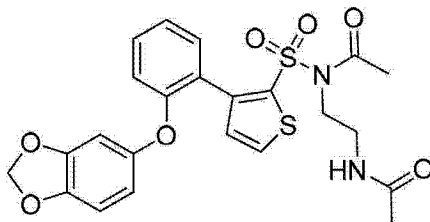
[0603] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 43.5mg, 4-硝基苯磺酰氯、三乙胺各 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.0mg, 产率 86.1%。

[0604]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.38(dd,  $J = 7.0, 1.8\text{Hz}$ , 2H), 8.05(dd,  $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.79(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.45(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.32(m, 1H), 7.20(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.10(td,  $J = 7.5, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.95(brs, 1H), 6.81(dd,  $J = 8.2, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 6.47-6.45(m, 2H), 6.00(s, 2H), 3.09-3.05(m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  156.5, 152.0, 150.9, 149.5, 147.3, 145.0, 141.5, 138.4, 133.1, 133.0, 130.9, 130.1, 129.2, 125.8, 125.3, 123.3, 118.0, 112.8, 109.1, 102.8, 102.7, 43.7, 43.6;

[0605] 实施例 105

[0606] 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-乙酰胺基乙基)-2-噻吩基-N-磺酰基乙酰胺 (I5-2)

[0607]



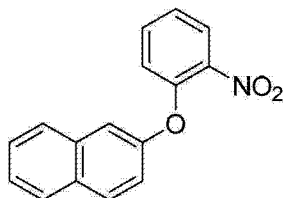
[0608] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-芝麻酚基苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40mg, 醋酐、三乙胺各 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 44.3mg, 产率 92.3%。

[0609]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  7.98(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.38(m, 1H), 7.33(dd,  $J = 7.6, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.26(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.17(td,  $J = 7.6, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 7.04(brs, 1H), 6.81(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 2H), 6.63(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.50(dd,  $J = 8.4, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.02(s, 2H), 3.27-3.20(m, 4H), 2.09(s, 3H), 1.82(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone)  $\delta$  170.3, 170.3, 157.0, 151.4, 149.6, 145.4, 143.6, 137.7, 133.1, 132.6, 132.5, 131.5, 124.4, 123.2, 117.1, 113.5, 109.1, 103.3, 102.7, 46.4, 38.7;

[0610] 实施例 106

[0611] 2-(2-萘酚基)硝基苯 (A3)

[0612]

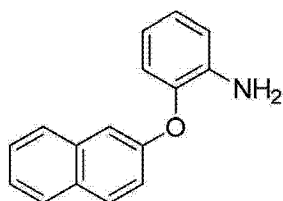


[0613] 向 250ml 蛋形瓶中加入 2-萘酚 4.071g, 邻氟硝基苯 3.690g, 60% 的 NaH 2.558g, 无水四氢呋喃 50ml, 回流 5h。除去四氢呋喃, 加入 200ml 乙酸乙酯, 水 200ml × 3 洗涤, 干燥、过滤、浓缩, 产物 5.0g, 产率 72.0%。

[0614] 实施例 107

[0615] 2-(2-萘酚基)氨基苯 (B3)

[0616]



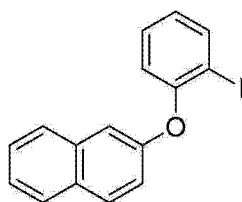
[0617] 250ml 茄形瓶中加入 2-(2-萘酚基)硝基苯 5.0g, 乙醇 60ml, Pd/C 0.450g, 最后加入水合肼 7ml, 室温搅拌 5 小时。过滤, 减压蒸馏溶剂后, 加入 200ml 乙酸乙酯, 100ml × 2 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 得淡黄色固体 3.965g, 产率 89.4%。

[0618]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84-7.78 (m, 2H), 7.67 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.46-7.41 (m, 1H), 7.38 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (dd,  $J = 8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.21 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.04 (td,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.0, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (dd,  $J = 7.9, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.78-6.73 (m, 1H), 3.83 (s, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.3, 143.0, 138.8, 134.4, 129.9, 129.9, 127.7, 127.1, 126.6, 125.2, 124.5, 120.6, 118.9, 116.6, 111.7;

[0619] 实施例 108

[0620] 2-(2-萘酚基)碘苯 (C3)

[0621]



[0622] 500ml 三口瓶置于冰浴中, 向其中加入 2-(2-萘酚基)氨基苯 3.965g, 浓硫酸 2.8ml 经 70ml 水稀释冷却后加入, 搅拌下缓慢加入  $\text{NaNO}_2$  1.415g 水 (20ml) 溶液, 十分钟加完, 1 小时后再加入 KI 3.943g 水 (20ml) 溶液, 半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止, 加入水 100ml, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml × 3 萃取, 再将其合并, 用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  洗涤一次。干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得近无色液体 2.009g, 产率为 34.4%。

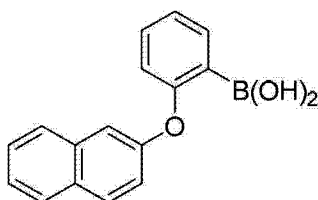
[0623]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 (dd,  $J = 7.9, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.84 (t,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.69 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.48-7.43 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.32 (td,  $J = 8.2, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.27 (d,  $J = 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (dd,  $J = 8.2, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (td,  $J = 7.8, 1.4\text{Hz}$ , 1H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.5, 154.8, 140.1, 134.3, 130.3,

130.1, 129.8, 127.9, 127.3, 126.7, 125.7, 124.9, 120.0, 119.6, 113.6, 89.2;

[0624] 实施例 109

[0625] 2-(2-萘酚基)苯基硼酸 (D3)

[0626]



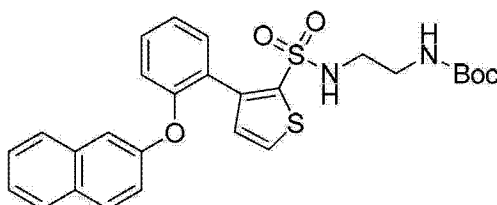
[0627] 向 100ml 反应管中加入 2-(2-萘酚基)碘苯 1.819g, 充分除氧除水后在氩气保护下加入无水 THF 50ml, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  冷浴中缓慢滴加 2.5mol/L 正丁基锂溶液 2.5ml, 反应 1 小时后, 在  $-78^{\circ}\text{C}$  加入硼酸三甲酯 1.2ml, 2h 后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌 2h 后加入 1ml 浓盐酸, 乙酸乙酯萃取, 干燥、过滤、浓缩后的白色固体 0.902g, 产率为 65%。

[0628]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.96 (dd,  $J = 7.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.76 (d,  $J = 7.9\text{Hz}$ , 1H), 7.52-7.44 (m, 3H), 7.36 (ddd,  $J = 8.4, 7.4, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.28 (dd,  $J = 5.7, 3.2\text{Hz}$ , 1H), 7.16 (td,  $J = 7.3, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.78 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 5.64 (s, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163.4, 153.1, 137.1, 134.3, 132.9, 130.9, 130.4, 129.9, 127.9, 127.4, 126.9, 125.5, 123.3, 120.4, 116.6, 116.5; EI-MS  $m/z$  264 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ ; EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{BO}_3$  ( $\text{M}$ ) $^+$  263.0994, observed 263.0998.

[0629] 实施例 110

[0630] 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F3)

[0631]



[0632] 250ml 史莱克管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 0.375g, 2-(2-萘酚基)苯基硼酸 0.375g, Sphos 58mg, 醋酸钨 17mg,  $\text{K}_3\text{PO}_4$  0.458g, 充分除氧后加入 THF 50ml, 水 5ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 100ml  $\times$  2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得黄色絮状物 0.312g, 产率为 61.2%。

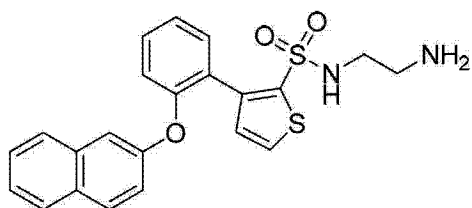
[0633]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  7.88 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.78 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.7, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.50-7.38 (m, 4H), 7.26 (ddd,  $J = 14.0, 8.2, 4.5\text{Hz}$ , 2H), 7.21 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.03 (dd,  $J = 8.2, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (s, OH), 5.98 (s, 1H), 3.15 (q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.01 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 1.38 (s, 9H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.9, 156.0, 155.2, 141.1, 139.0, 135.3, 133.2, 132.8, 131.2, 131.0, 130.8, 129.8, 128.6, 128.1, 127.5, 127.3, 125.6, 124.3, 120.6, 120.0, 114.7, 79.0, 44.2, 41.1; ESI-MS  $m/z$  547.4 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  547.1332, observed 547.1340.

[0634] 实施例 111



[0635] 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G3)

[0636]



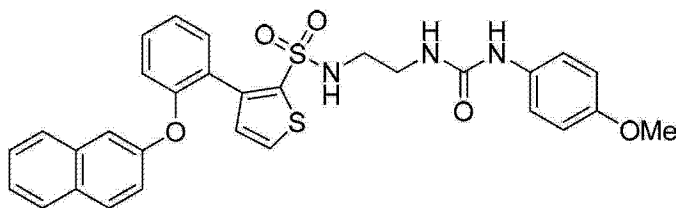
[0637] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 312mg,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  10ml,  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  1.0ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  至碱性, 加水,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  60ml  $\times 3$  萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 238.4mg, 产率 94.4%。

[0638]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  7.87 (dd,  $J = 8.2, 4.2\text{Hz}$ , 2H), 7.74 (t,  $J = 7.5\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.51-7.38 (m, 4H), 7.30 (dd,  $J = 8.9, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.28-7.22 (m, 2H), 7.04 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 5.98 (s, 0H), 3.22 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 2H), 3.12 (t,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  425.1 (M+H) $^+$ ; ESI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}_2$  (M+H) $^+$  425.0988, observed 425.0988.

[0639] 实施例 112

[0640] 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-1)

[0641]



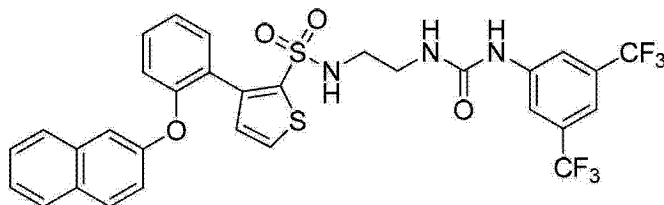
[0642] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.3mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 46.2mg, 产率 87%。

[0643]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  7.88 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.78 (t,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 2H), 7.70 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (td,  $J = 7.5, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.42-7.35 (m, 5H), 7.27 (dd,  $J = 8.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.20 (m, 2H), 7.00 (dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.81 (dd,  $J = 6.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.66 (brs, 1H), 5.82 (brs, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.29 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.04 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.8, 156.2, 154.9, 153.9, 136.5, 134.2, 140.5, 132.2, 131.8, 131.1, 130.4, 130.1, 129.1, 127.8, 127.2, 126.7, 126.0, 124.9, 123.9, 123.6, 119.5, 119.4, 114.4, 113.6, 55.5, 43.9, 39.8;

[0644] 实施例 113

[0645] 3-(2-(2-萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-2)

[0646]



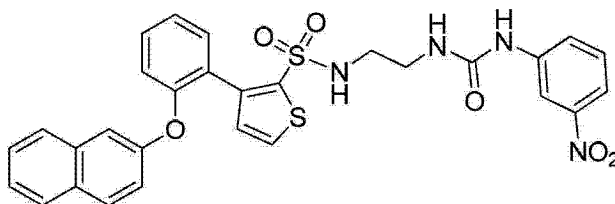
[0647] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 38.7mg, 3,5-二氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52mg, 产率 89%。

[0648]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  8.69 (s, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.85 (t,  $J = 8.6\text{Hz}$ , 2H), 7.76 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 4H), 7.27 (dd,  $J = 9.0, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 7.02 (dd,  $J = 8.2, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.59 (brs, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.33 (q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone)  $\delta$  156.0, 155.2, 143.5, 141.2, 138.6, 135.3, 133.2, 132.9, 132.6, 132.2, 131.9, 131.1, 131.0, 130.8, 129.9, 128.6, 128.0, 127.4, 127.2, 125.9, 125.6, 124.3, 123.2, 120.5, 120.0, 118.5, 114.9, 114.7, 44.2, 40.6;

[0649] 实施例 114

[0650] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-3)

[0651]



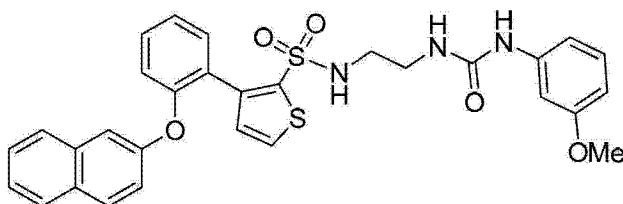
[0652] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41.3mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 57.3mg, 产率 100%。

[0653]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.14 (d,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.78-7.71 (m, 3H), 7.65 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.47 (dd,  $J = 5.4, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.32 (m, 3H), 7.28 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.18 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 3H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 3.27 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.06 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.6, 154.8, 154.1, 148.4, 141.2, 140.5, 135.7, 134.2, 132.0, 131.9, 130.5, 130.2, 129.6, 129.4, 127.8, 127.1, 126.8, 125.8, 125.0, 124.5, 123.8, 119.5, 119.3, 116.9, 113.8, 113.3, 43.8, 39.7; ESI-MS  $m/z$  589.0 (M+H) $^+$ , 611.2 (M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_6\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  611.1030, observed 611.1040.

[0654] 实施例 115

[0655] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-4)

[0656]



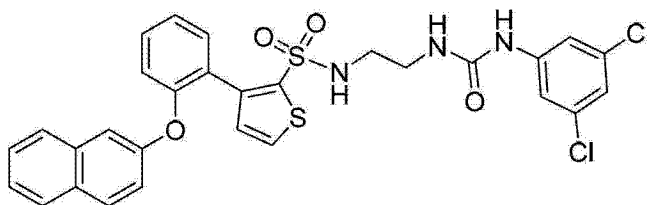
[0657] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 42.0mg, 3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 56.8mg, 产率 100%。

[0658]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (dd,  $J = 8.4, 4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.66 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.56 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.33 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15-7.10 (m, 2H), 7.08 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.02 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.97 (t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.72 (dd,  $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.58 (dd,  $J = 8.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.52 (s, 1H), 5.16-5.10 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.21 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.00 (q,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.2, 156.1, 154.9, 154.0, 140.8, 140.2, 136.4, 134.2, 132.1, 131.8, 130.5, 130.1, 129.7, 129.2, 127.8, 127.2, 126.7, 125.9, 124.9, 123.8, 119.5, 119.4, 113.7, 112.2, 108.9, 105.6, 55.2, 43.8, 39.8; ESI-MS  $m/z$  574.3 (M+H) $^+$ , 596.3 (M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  596.1284, observed 596.1275.

[0659] 实施例 116

[0660] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-5)

[0661]



[0662] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41.3mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 58.5mg, 产率 98.2%。

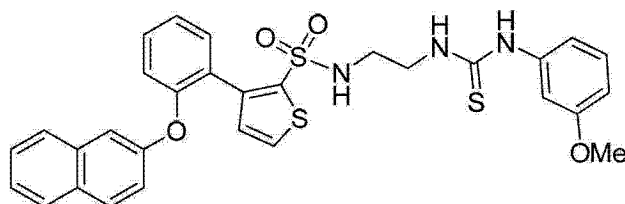
[0663]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (dd,  $J = 8.6, 4.6\text{Hz}$ , 2H), 7.65 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.50 (dd,  $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.47 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.35 (td,  $J = 8.0, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.23-7.19 (m, 2H), 7.18 (d,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 2H), 7.13-7.09 (m, 2H), 7.02 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.91 (t,  $J = 1.6\text{Hz}$ , 2H), 5.39 (t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 5.24 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.23 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.02 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  612.2 (M+H) $^+$ , 633.8 (M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_2\text{Cl}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  634.0399, observed 634.0388.

[0664] 实施例 117

[0665] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-6)

[0666]





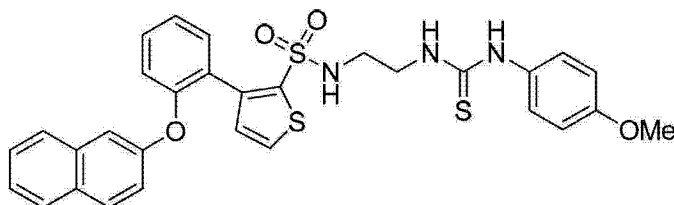
[0677] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.7mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 56.5mg, 产率 100%。

[0678]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.78 (d,  $J = 8.9\text{Hz}$ , 2H), 7.68 (d,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.36 (m, 4H), 7.31 (t,  $J = 8.1\text{Hz}$ , 1H), 7.25 (td,  $J = 7.5, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 7.22 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 7.13 (dd,  $J = 8.9, 2.5\text{Hz}$ , 1H), 7.09 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.05 (d,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 6.83 (dd,  $J = 8.3, 2.3\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 7.8\text{Hz}$ , 1H), 6.71 (t,  $J = 2.1\text{Hz}$ , 1H), 6.41 (t,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 1H), 4.88 (t,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 1H), 3.78 (s, 3H), 3.65 (q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.08 (q,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.9, 160.9, 154.9, 153.9, 140.7, 137.1, 136.3, 134.2, 132.3, 131.9, 130.9, 130.5, 130.2, 129.2, 127.8, 127.2, 126.8, 126.0, 125.0, 123.9, 119.7, 119.3, 117.1, 113.5, 113.3, 110.5, 55.5, 44.5, 42.7; ESI-MS  $m/z$  590.2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 612.2 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}_3$  ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  590.1237, observed 590.1249.

[0679] 实施例 120

[0680] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-9)

[0681]



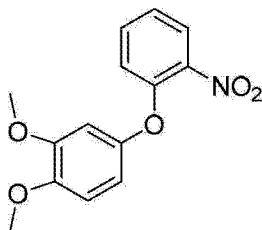
[0682] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 39.4mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 49mg, 产率 90%。

[0683]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz, Acetone)  $\delta$  8.72 (brs, 1H), 7.87 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.79 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.71 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.60 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.47-7.41 (m, 4H), 7.27 (dd,  $J = 9.0, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.20 (m, 4H), 7.02 (dd,  $J = 8.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (dd,  $J = 6.8, 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.64 (brs, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.73 (q,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz, Acetone)  $\delta$  182.9, 158.9, 156.0, 155.2, 141.2, 138.6, 135.3, 133.3, 132.9, 131.2, 131.0, 130.9, 129.9, 128.6, 128.1, 127.9, 127.8, 127.5, 127.3, 125.7, 124.4, 120.6, 120.0, 115.3, 114.8, 55.8, 44.7, 43.5.

[0684] 实施例 121

[0685] 3-(2-(2-(萘酚基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H3-10)





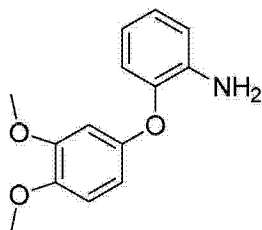
[0697] 向 250ml 蛋形瓶中加入 3,4-二甲氧基苯酚 4.920g, 邻氟硝基苯 4.130g, 60% 的 NaH 2.022g, 无水四氢呋喃 50ml, 回流 5h。除去四氢呋喃, 加入 200ml 乙酸乙酯, 水 200ml × 3 洗涤, 干燥、过滤、浓缩, 产物黄色液体 8.063g, 产率 100%。

[0698]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 8.1, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.46 (ddd,  $J = 8.9, 7.4, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.10 (m, 1H), 6.95 (dd,  $J = 8.4, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.69 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (dd,  $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 3.89 (s, 3H), 3.85 (s, 3H); EI-MS  $m/z$  275 (M); EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_5$  (M) 275.0794, observed 275.0797.

[0699] 实施例 124

[0700] 2-(3,4-二甲氧基苯氧基) 氨基苯 (B6)

[0701]



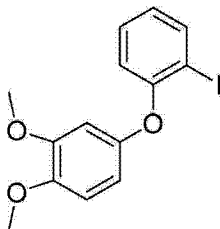
[0702] 250ml 茄形瓶中加入 2-(3,4-二甲氧基苯氧基) 硝基苯 4.508g, 乙醇 60ml, Pd/C 0.450g, 最后加入水合肼 7ml, 室温搅拌 5 小时。过滤, 减压蒸馏溶剂后, 加入 200ml 乙酸乙酯, 100ml × 2 水洗, 干燥, 过滤, 浓缩, 得淡黄色固体 4.017g, 产率 100%。

[0703]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.94 (td,  $J = 7.7, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 6.80 (ddd,  $J = 10.0, 6.3, 2.4\text{Hz}$ , 3H), 6.72-6.66 (m, 1H), 6.65 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.48 (dd,  $J = 8.7, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.84 (d,  $J = 9.3\text{Hz}$ , 8H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151.1, 150.0, 145.02 (s, 1H), 145.1, 144.3, 138.2, 124.2, 118.8, 118.7, 116.3, 111.9, 108.8, 103.1, 56.4, 56.0.

[0704] 实施例 125

[0705] 2-(3,4-二甲氧基苯氧基) 碘苯 (C6)

[0706]



[0707] 500ml 三口瓶置于冰浴中, 向其中加入 2-(3,4-二甲氧基苯氧基) 氨基苯 4.095g, 浓硫酸 2.8ml 经 70ml 水稀释冷却后加入, 搅拌下缓慢加入  $\text{NaNO}_2$  1.415g 水 (20ml) 溶液, 十分钟加完, 1 小时后再加入 KI 3.943g 水 (20ml) 溶液, 半个小时后移至室温下搅拌。室温反应 4h 后停止, 加入水 100ml, 用  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  100ml × 3 萃取, 再将其合并, 用饱和  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  洗涤一

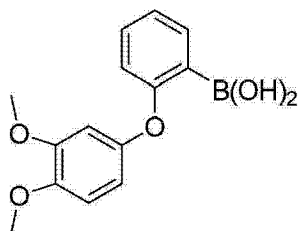
次。干燥、过滤、浓缩，柱层析，得近无色液体 3.654g，产率为 61.5%。

[0708]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.84 (dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.85-6.77 (m, 3H), 6.66 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (dd,  $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.4, 150.3, 150.1, 145.7, 139.8, 129.5, 124.7, 117.8, 111.7, 110.4, 104.3, 87.7, 56.3, 56.0; EI-MS  $m/z$  356 (M); EI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O}_3$  (M) 355.9909, observed 355.9906.

[0709] 实施例 126

[0710] 2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基硼酸 (D6)

[0711]



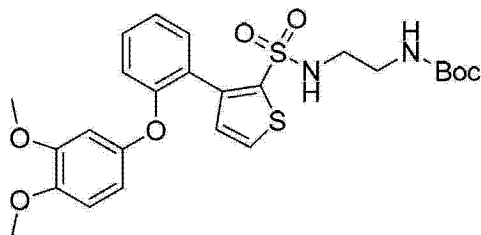
[0712] 向 100ml 反应管中加入 2-(3,4-二甲氧基苯氧基)碘苯 1.958g，充分除氧除水后在氩气保护下加入无水 THF 50ml，在  $-78^\circ\text{C}$  冷浴中缓慢滴加 2.5mol/L 正丁基锂溶液 2.8ml，反应 1 小时后，在  $-78^\circ\text{C}$  加入硼酸三甲酯 1.2ml，2h 后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌 2h 后加入 1ml 浓盐酸，乙酸乙酯萃取，干燥、过滤、浓缩后的白色固体 0.827g，产率为 54.9%。

[0713]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.91 (dd,  $J = 7.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (ddd,  $J = 8.4, 7.3, 1.9\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (td,  $J = 7.4, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.87 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.71-6.62 (m, 3H), 5.74 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.85 (s, 3H);

[0714] 实施例 127

[0715] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F6)

[0716]



[0717] 250ml 史莱克管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 0.789g，2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基硼酸 0.613g，三苯基膦 112mg，醋酸钯 37mg， $\text{K}_3\text{PO}_4$  0.886g，充分除氧后加入 THF 50ml，水 5ml，回流 8 个小时，停止加热搅拌。加水 100ml，乙酸乙酯 100ml  $\times$  2 萃取，干燥、过滤、浓缩，柱层析，得黄色絮状物 0.769g，产率为 70.2%。

[0718]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 7.48 (dd,  $J = 7.6, 1.7\text{Hz}$ , 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.16 (td,  $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.10 (d,  $J = 5.1\text{Hz}$ , 1H), 6.90 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.79 (d,  $J = 8.7\text{Hz}$ , 1H), 6.60 (d,  $J = 2.7\text{Hz}$ , 1H), 6.51 (dd,  $J = 8.7, 2.7\text{Hz}$ , 1H), 4.78 (d,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.17-3.11 (m, 2H), 3.04 (dd,  $J = 11.5,$

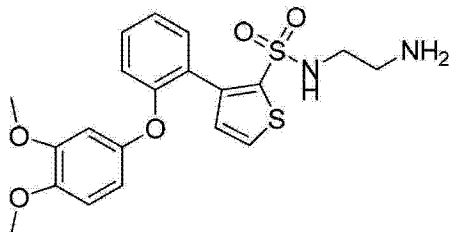


5.6Hz, 2H), 1.40 (s, 9H); ESI-MS  $m/z$  557.2 (M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 557.1387, observed 557.1391.

[0719] 实施例 128

[0720] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G6)

[0721]



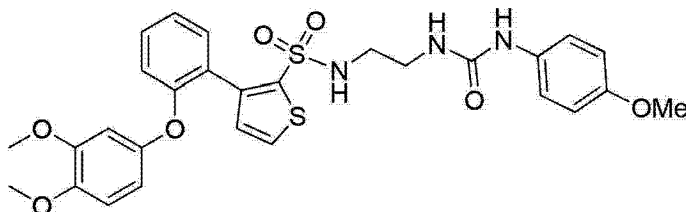
[0722] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 745mg, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10ml, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 1.0ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和 CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 至碱性, 加水, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 60ml × 3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 545mg, 产率 90%。

[0723] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51 (q, J = 2.1Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 7.11 (d, J = 5.1Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 8.3, 0.9Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.7Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.7, 2.7Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 2.98-2.93 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H); ESI-MS  $m/z$  435.4 (M+H)<sup>+</sup>; MALDI-H RMS calcd. for C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 435.1043, observed 435.1038.

[0724] 实施例 129

[0725] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-1)

[0726]



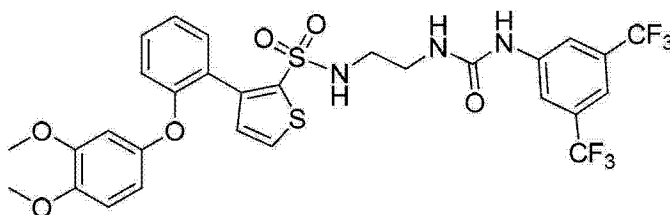
[0727] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 43.0mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52.9mg, 产率 91.5%。

[0728] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.48 (t, J = 5.6Hz, 2H), 7.31 (td, J = 7.9, 1.4Hz, 1H), 7.15-7.12 (m, 3H), 7.10 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.6Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.8Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.58 (d, J = 1.6Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H), 6.32 (brs, 1H), 5.13 (d, J = 5.6Hz, 1H), 5.02 (d, J = 4.4Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.25 (q, J = 5.6Hz, 2H), 3.04 (q, J = 5.7Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.8, 156.2, 155.3, 150.4, 150.0, 145.6, 140.9, 136.4, 131.9, 131.7, 131.4, 130.2, 129.1, 124.9, 123.0, 122.9, 117.7, 114.3, 111.9, 110.5, 104.3, 56.3, 56.1, 55.5, 43.9, 39.9; ESI-MS  $m/z$  584.4 (M+H)<sup>+</sup>, 606.4 (M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 606.1339, observed 606.1335.

[0729] 实施例 130

[0730] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-2)

[0731]



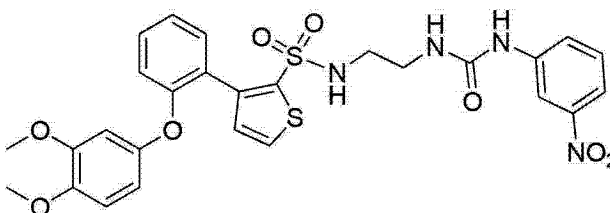
[0732] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 42.7mg, 3,5-二氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 59.1mg, 产率 87.2%。

[0733]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.77 (s, 2H), 7.54 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.43 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.31 (td,  $J = 7.9, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.90 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.55 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (dd,  $J = 9.0, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 5.43 (brs, 1H), 5.10 (brs, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (q,  $J = 5.3\text{Hz}$ , 2H), 3.09 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.2, 155.0, 150.1, 145.8, 141.6, 140.9, 135.2, 132.2, 132.1, 131.8, 131.5, 130.5, 129.8, 124.6, 123.0, 121.9, 118.0, 117.9, 115.3, 112.0, 110.5, 104.2, 56.3, 56.0, 43.6, 39.6; ESI-MS  $m/z$  690.4 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 712.4 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_6\text{F}_2\text{S}_2\text{Na}$  ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$  712.0981, observed 712.0989.

[0734] 实施例 131

[0735] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-3)

[0736]



[0737] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41.0mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 54.5mg, 产率 96.5%。

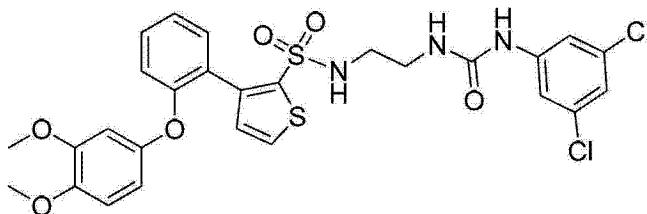
[0738]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (t,  $J = 2.2\text{Hz}$ , 1H), 7.74 (dd,  $J = 8.2, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.59 (dd,  $J = 8.2, 1.0\text{Hz}$ , 1H), 7.53 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.44 (dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.30 (t,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.20 (s, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 6.77 (d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.56 (d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 5.47 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 5.25 (t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 3.82 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.31 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.09 (q,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.4, 155.2, 150.3, 150.0, 148.4, 145.7, 141.4, 140.5, 135.6, 132.1, 131.6, 130.4, 129.6, 129.4, 124.7, 124.4, 122.9, 117.8, 116.8, 113.2, 112.0, 110.5, 104.3, 56.3, 56.1, 43.8, 39.7; ESI-MS  $m/z$  599.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ , 621.4 ( $\text{M}+\text{Na}$ ) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4$

$O_8S_2Na(M+Na)^+621.1084$ , observed 621.1074.

[0739] 实施例 132

[0740] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-4)

[0741]



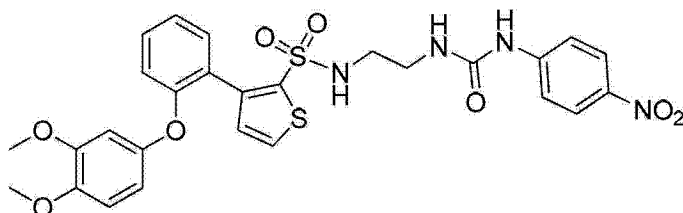
[0742] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.1mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 52.2mg, 产率 91.3%。

[0743]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.54(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.42(dd,  $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33-7.28(m, 1H), 7.19(d,  $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.92-6.87(m, 3H), 6.76(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.55(d,  $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.48(dd,  $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.41(s, 1H), 5.21(s, 1H), 3.82(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.27(t,  $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.07(t,  $J = 4.8$ Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.2, 155.2, 150.2, 150.1, 145.8, 141.4, 141.2, 135.5, 134.9, 132.1, 131.5, 130.4, 129.7, 124.7, 123.0, 122.2, 117.8, 116.9, 112.0, 110.5, 104.3, 56.3, 56.1, 43.7, 39.7; ESI-MS  $m/z$  622.3(M+H) $^+$ , 644.1(M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $C_{27}H_{25}N_3O_6S_2Cl_2Na(M+Na)^+644.0454$ , observed 644.0460.

[0744] 实施例 133

[0745] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-5)

[0746]



[0747] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41.7mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 53.9mg, 产率 93.7%。

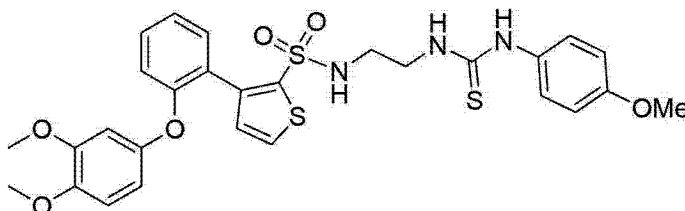
[0748]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.05(d,  $J = 9.2$ Hz, 2H), 7.55(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.42(dd,  $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.38(dd,  $J = 9.2, 3.0$ Hz, 2H), 7.35-7.29(m, 2H), 7.15-7.10(m, 2H), 6.90(d,  $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.76(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.54(d,  $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.48(dd,  $J = 8.8, 2.8$ Hz, 1H), 5.50(t,  $J = 5.8$ Hz, 1H), 5.17(t,  $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.83(s, 3H), 3.77(s, 3H), 3.30(q,  $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.09(q,  $J = 5.5$ Hz, 2H);  $^{13}C$  NMR (100MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  155.2, 154.9, 150.2, 150.1, 145.8, 141.8, 141.5, 135.4, 132.2, 131.6, 130.4, 129.7, 125.1, 124.7, 123.0, 117.9, 117.4, 112.0, 110.5, 104.3, 56.3, 56.1, 43.7,

39.7;ESI-MS  $m/z$  599.2(M+H)<sup>+</sup>,621.2(M+Na)<sup>+</sup>;MALDI-HRMS calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup>621.1084, observed 621.1094.

[0749] 实施例 134

[0750] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-6)

[0751]



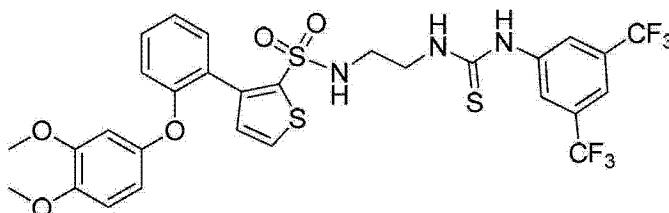
[0752] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41.8mg,4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量,二氯甲烷 3ml,室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析,收集产物,得 45.6mg,产率 79.0%。

[0753] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.51(d, J = 5.2Hz, 1H),7.49(brs, 1H),7.46(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H),7.33(td, J = 7.9, 1.4Hz, 1H),7.17-7.10(m, 4H),6.94-6.89(m, 3H),6.79(d, J = 8.4Hz, 1H),6.57(d, J = 2.4Hz, 1H),6.49(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H),6.17(t, J = 5.4Hz, 1H),4.86(t, J = 4.0Hz, 1H),3.85(s, 3H),3.81(d, J = 1.6Hz, 6H),3.70(q, J = 5.7Hz, 2H),3.14(q, J = 5.9Hz, 2H);<sup>13</sup>CNMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.6,159.0,155.2,150.3,150.1,145.7,140.9,136.2,131.9,131.7,130.3,129.1,128.4,127.6,124.8,122.9,117.8,115.4,111.9,110.4,104.3,56.3,56.1,55.6,44.5,42.8;ESI-MS  $m/z$  600.4(M+H)<sup>+</sup>,622.4(M+Na)<sup>+</sup>;MALDI-HRMS calcd. for C<sub>28</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>(M+H)<sup>+</sup>600.1291, observed 600.1295.

[0754] 实施例 135

[0755] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-7)

[0756]



[0757] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 42.7mg,3,5-二氟甲基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量,二氯甲烷 3ml,室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析,收集产物,得 66.0mg,产率 95.1%。

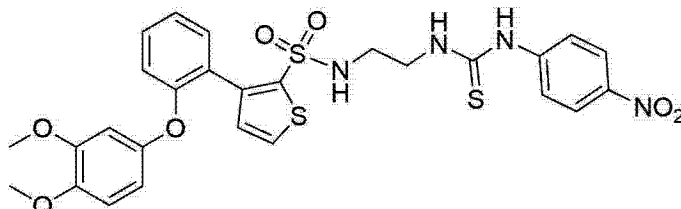
[0758] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98(brs, 1H),7.88(s, 2H),7.64(s, 1H),7.55(d, J = 4.8Hz, 1H),7.41(d, J = 7.6Hz, 1H),7.33(t, J = 7.8Hz, 1H),7.15-7.13(m, 2H),6.91(d, J = 8.4Hz, 1H),6.78(d, J = 8.4Hz, 2H),6.53(d, J = 2.8Hz, 1H),6.47(dd, J = 8.8, 2.8Hz, 1H),5.07(d, J = 5.6Hz, 1H),3.84(s, 3H),3.78(s, 3H),3.72(q, J = 5.3Hz, 2H),3.16(q, J = 5.6Hz, 2H);<sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 181.5,155.2,150.1,145.8,141.7,140.0,134.8,

132. 2, 132. 1, 131. 8, 131. 5, 130. 5, 130. 0, 124. 6, 123. 5, 123. 0, 121. 7, 118. 4, 118. 0, 112. 1, 110. 4, 104. 2, 56. 3, 56. 1, 44. 0, 42. 6 ;ESI-MS  $m/z$  706. 4(M+H)<sup>+</sup>, 628. 4(M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>F<sub>6</sub>S<sub>3</sub>Na(M+Na)<sup>+</sup>728. 0753, observed 728. 0767.

[0759] 实施例 136

[0760] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-8)

[0761]



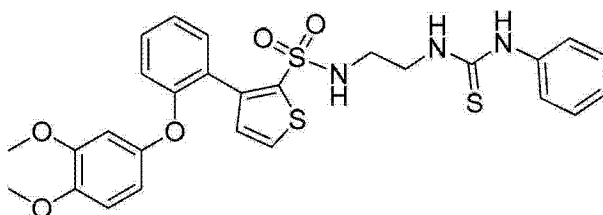
[0762] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 41. 9mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 57. 7mg, 产率 97. 3%。

[0763] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8. 18(dd, J = 7. 2, 2. 0Hz, 1H), 8. 06(brs, 1H), 7. 56(d, J = 5. 2Hz, 1H), 7. 51(d, J = 9. 2Hz, 2H), 7. 43(dd, J = 7. 6, 1. 6Hz, 1H), 7. 35(td, J = 7. 9, 1. 8Hz, 1H), 7. 17-7. 12(m, 2H), 6. 91(d, J = 8. 4Hz, 1H), 6. 87(t, J = 5. 2Hz, 1H), 6. 79(d, J = 8. 8Hz, 1H), 6. 54(d, J = 2. 8Hz, 1H), 6. 47(dd, J = 8. 8, 2. 8Hz, 1H), 5. 08(t, J = 6. 0Hz, 1H), 3. 85(s, 3H), 3. 79(s, 3H), 3. 73(q, J = 5. 7Hz, 2H), 3. 19(q, J = 5. 6Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR(100MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 180. 7, 155. 2, 150. 2, 150. 1, 145. 8, 144. 0, 143. 9, 141. 6, 135. 1, 132. 2, 131. 6, 130. 5, 129. 9, 124. 9, 124. 6, 123. 0, 122. 0, 117. 9, 112. 1, 110. 4, 104. 2, 56. 4, 56. 2, 44. 2, 42. 6 ;ESI-MS  $m/z$  615. 4(M+H)<sup>+</sup>, 637. 3(M+Na)<sup>+</sup>;MALDI-HRMS calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>7</sub>S<sub>3</sub>Na(M+Na)<sup>+</sup>637. 0856, observed 637. 0845.

[0764] 实施例 137

[0765] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-苯基硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-9)

[0766]



[0767] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 42. 5mg, 苯基异硫氰酸酯 1. 1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 55. 5mg, 产率 99. 6%。

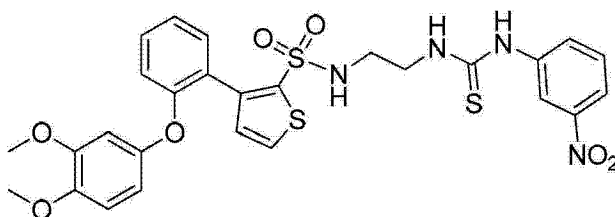
[0768] <sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7. 61(s, 1H), 7. 51(d, J = 5. 2Hz, 1H), 7. 47-7. 41(m, 3H), 7. 36-7. 28(m, 2H), 7. 19(d, J = 7. 6Hz, 2H), 7. 15(td, J = 7. 5, 1. 1Hz, 1H), 7. 11(d, J = 5. 2Hz, 1H), 6. 89(dd, J = 8. 0, 1. 0Hz, 1H), 6. 79(d, J = 8. 8Hz, 1H), 6. 57(d, J = 2. 8Hz, 1H), 6. 49(dd, J = 8. 8, 2. 8Hz, 1H), 6. 38(t, J = 5. 2Hz, 1H), 4. 85(t, J = 6. 0Hz, 1H), 3. 85(s,

3H), 3.81 (s, 3H), 3.72 (q, J = 5.7Hz, 2H), 3.16 (q, J = 5.9Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.1, 155.2, 150.3, 150.1, 145.7, 140.9, 136.1, 131.9, 131.7, 130.3, 130.1, 129.2, 127.3, 127.2, 125.1, 124.8, 122.9, 117.8, 112.0, 110.4, 104.3; ESI-MS  $m/z$  570.5 (M+H) $^+$ , 592.3 (M+Na) $^+$ ; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}_3$  (M+H) $^+$  570.1186, observed 570.1189.

[0769] 实施例 138

[0770] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脒基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H6-10)

[0771]



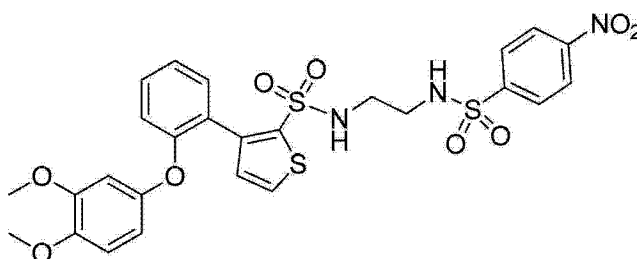
[0772] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.7mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 56.1mg, 产率 97.4%。

[0773]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.17 (s, 1H), 8.05 (dd, J = 8.4, 2.0Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0Hz, 1H), 7.55-7.51 (m, 2H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.8Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.15 (td, J = 7.5, 1.1Hz, 1H), 7.11 (d, J = 4.8Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 8.4, 1.2Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.54 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.47 (dd, J = 8.4, 2.8Hz, 1H), 4.98 (t, J = 5.8Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (q, J = 5.5Hz, 2H), 3.16 (q, J = 5.7Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.4, 155.2, 150.2, 150.1, 148.4, 145.7, 141.4, 139.0, 135.2, 132.1, 131.6, 130.4, 130.0, 129.9, 129.8, 124.6, 123.0, 120.2, 118.8, 117.9, 112.0, 110.4, 104.2, 56.4, 56.2, 44.3, 42.6; ESI-MS  $m/z$  615.3 (M+H) $^+$ , 637.2 (M+Na) $^+$ ; MALDI-H RMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3\text{Na}$  637.0856 (M+Na) $^+$ , observed 637.0849.

[0774] 实施例 139

[0775] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(4-硝基苯磺酰胺基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I6-1)

[0776]



[0777] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 43.0mg, 4-硝基苯磺酰氯、三乙胺各 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 59.4mg, 产率 96.7%。

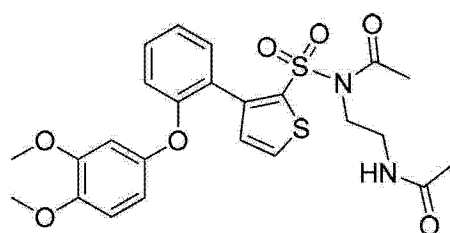
[0778]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (d, J = 9.2Hz, 2H), 7.98 (d, J = 8.8Hz, 2H), 7.55 (d,

$J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H}$ ),  $7.44(\text{d}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.36(\text{t}, J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.17(\text{t}, J = 7.6\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $7.11(\text{d}, J = 5.2\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.92(\text{d}, J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.80(\text{d}, J = 8.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.56(\text{d}, J = 2.4\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $6.48(\text{dd}, J = 8.8, 2.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $5.10(\text{t}, J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $4.76(\text{t}, J = 5.8\text{Hz}, 1\text{H})$ ,  $3.87(\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.81(\text{s}, 3\text{H})$ ,  $3.06(\text{t}, J = 6.0\text{Hz}, 2\text{H})$ ,  $3.03(\text{t}, J = 5.8\text{Hz}, 2\text{H})$ ;  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.7, 151.4, 151.2, 150.9, 147.3, 147.0, 141.7, 138.3, 133.2, 132.9, 130.8, 130.1, 129.2, 125.7, 125.3, 123.1, 117.9, 113.5, 111.7, 105.8, 56.6, 56.2, 43.8, 43.7; ESI-MS  $m/z$  620.3 (M+H)<sup>+</sup>, 642.1 (M+Na)<sup>+</sup>; MALDI-HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}_3\text{Na}$  (M+Na)<sup>+</sup> 642.0645, observed 642.0646.

[0779] 实施例 140

[0780] 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-(乙酰胺基乙基)-2-噻吩基)-N-磺酰基乙酰胺 (I6-2)

[0781]



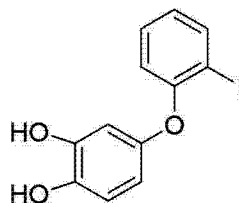
[0782] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二甲氧基苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 43.3mg, 醋酐、三乙胺各 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 2 柱层析, 收集产物, 得 51.7mg, 产率 100%。

[0783]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.65(d,  $J = 4.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 7.36-7.29(m, 2H), 7.14-7.10(m, 2H), 6.80(d,  $J = 8.4\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.77(d,  $J = 8.0\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.58(d,  $J = 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.50(dd,  $J = 8.6, 2.6\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.82(s, 1H), 3.86(s, 3H), 3.84(s, 3H), 3.32-3.27(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.94(s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.6, 170.4, 156.0, 150.1, 149.3, 146.1, 143.1, 136.2, 132.2, 131.7, 131.1, 130.8, 122.8, 122.3, 116.2, 111.8, 111.4, 104.9, 56.3, 56.1, 45.5, 38.9, 24.5, 23.2;

[0784] 实施例 141

[0785] 2-(3,4-二羟基苯氧基)碘苯 (J)

[0786]



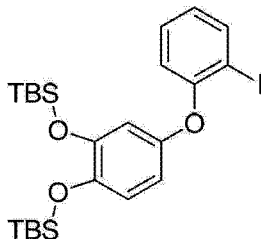
[0787] 250ml 茄形瓶中加入 2-(3,4-二甲氧基苯氧基)碘苯 2.899g, 二氯甲烷 100ml, 将茄形瓶置于冰浴中, 缓慢向茄形瓶中滴加 1mol/L 的三溴化硼溶液, 滴加完后升至室温, 搅拌 6 小时。缓慢加水 100ml 淬灭反应。二氯甲烷萃取, 每次 50ml。二氯甲烷用饱和食盐水洗涤, 干燥、过滤、浓缩、柱层析得橙黄色油状液体 2.671g, 产率 100%。

[0788]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.87-7.80(m, 1H), 7.25-7.21(m, 1H), 6.87-6.78(m, 3H), 6.58(d,  $J = 2.7\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 6.46(dd,  $J = 8.6, 2.8\text{Hz}, 1\text{H}$ ), 5.44(s, 1H), 5.07(s, 1H);

[0789] 实施例 142

[0790] 2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)碘苯 (C7)

[0791]



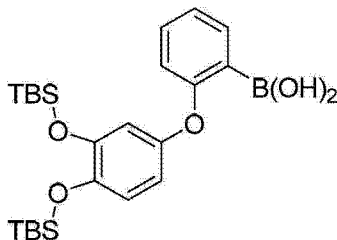
[0792] 100ml 茄形瓶中加入 2-(3,4-二羟基苯氧基)碘苯 2.671g, 二氯甲烷 40ml, 咪唑 2.0g, 3,4-叔丁基二甲基氯硅烷 3.524g, 室温搅拌 3 小时, 加水 100ml, 二氯甲烷萃取两次, 每次 75ml, 合并二氯甲烷溶液, 饱和食盐水洗涤, 干燥、过滤、浓缩、柱层析得橙红色油状液体 4.189g, 产率 92.5%

[0793]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.83 (dd,  $J = 7.8, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 3H), 6.48 (dt,  $J = 8.5, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 0.99 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.19 (s, 6H), 0.17 (s, 6H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157.5, 150.3, 147.6, 143.5, 139.8, 129.5, 124.6, 121.3, 118.1, 112.7, 111.9, 87.9, 26.0, 25.9, 18.4, -4.1, -4.1;

[0794] 实施例 143

[0795] 2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基硼酸 (D7)

[0796]



[0797] 向 100ml 反应管中加入 2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)碘苯 2.462g, 充分除氧除水后在氩气保护下加入无水 THF 50ml, 在  $-78^\circ\text{C}$  冷浴中缓慢滴加 2.5mol/L 正丁基锂溶液 2.3ml, 反应 1 小时后, 在  $-78^\circ\text{C}$  加入硼酸三甲酯 0.9ml, 2h 后将反应管移至室温搅拌。室温搅拌 2h 后加入 1ml 浓盐酸, 乙酸乙酯萃取, 干燥、过滤、浓缩后的黄色固体 2.0271g, 产率为 96.6%。

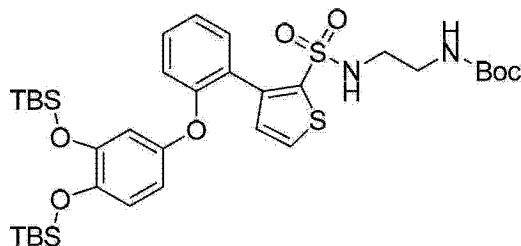
[0798]  $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 7.4, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.38-7.31 (m, 1H), 7.08 (td,  $J = 7.3, 0.8\text{Hz}$ , 1H), 6.82 (d,  $J = 8.5\text{Hz}$ , 1H), 6.67 (d,  $J = 8.3\text{Hz}$ , 1H), 6.57 (dt,  $J = 8.5, 2.8\text{Hz}$ , 2H), 5.69 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.96 (s, 9H), 0.21 (s, 6H), 0.18 (s, 6H);

[0799] 实施例 144

[0800] 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (F7)

[0801]





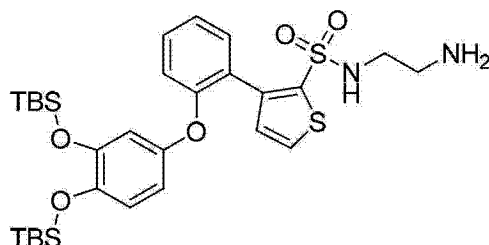
[0802] 250ml 史莱克管中加入 3-溴-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 0.843g, 2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基硼酸 1.097g, 三苯基膦 248mg, 醋酸钡 85mg,  $K_3PO_4$  1.049g, 充分除氧后加入 THF 30ml, 水 5ml, 回流 8 个小时, 停止加热搅拌。加水 100ml, 乙酸乙酯 100ml $\times$ 2 萃取, 干燥、过滤、浓缩, 柱层析, 得黄色絮状物 1.128g, 产率为 70.1%。

[0803]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.48 (dd,  $J = 9.9, 3.4$ Hz, 2H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.18-7.12 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.89 (d,  $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.44 (dt,  $J = 8.6, 2.9$ Hz, 2H), 4.74 (s, 2H), 3.13 (d,  $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.04 (t,  $J = 5.8$ Hz, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.98 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.15 (s, 6H); ESI-MS  $m/z$  757.4 ( $M+Na$ ) $^+$ ; ESI-HRMS calcd. for  $C_{35}H_{54}N_2O_7S_2Si_2Na$  757.2803 ( $M+Na$ ) $^+$ , observed 757.2796.

[0804] 实施例 145

[0805] 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (G7)

[0806]



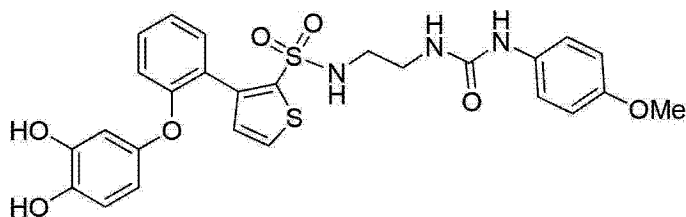
[0807] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-(N-Boc 氨基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 411mg,  $CH_2Cl_2$  5ml,  $CF_3CO_2H$  0.6ml, 室温搅拌 12 小时。加入碳酸钾中和  $CF_3CO_2H$  至碱性, 加水,  $CH_2Cl_2$  60ml $\times$ 3 萃取, 干燥、过滤、浓缩得黄色固体 354mg, 产率 100%。

[0808]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.53-7.47 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.14 (td,  $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H), 7.08 (d,  $J = 5.1$ Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.3, 0.8$ Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d,  $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.44 (dd,  $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 0.98 (s, 9H), 0.95 (s, 9H), 0.18 (s, 6H), 0.16 (s, 6H);

[0809] 实施例 146

[0810] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-1)

[0811]



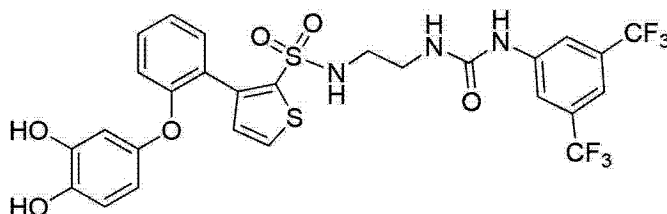
[0812] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 70.5mg, 4-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 55.5mg, 产率 90.0%。

[0813]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.28(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.75(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.62(s, 1H), 7.47(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.33-7.28(m, 3H), 7.20(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.07(td,  $J = 7.5, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 6.83-6.80(m, 3H), 6.77(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60(d,  $J = 3.2\text{Hz}$ , 1H), 6.49(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 1H), 6.41(dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.89(t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 3.74(s, 3H), 3.29(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.01(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  156.5, 155.9, 155.4, 149.4, 146.0, 141.8, 140.7, 137.5, 132.9, 132.2, 132.0, 129.8, 128.8, 124.9, 122.1, 121.1, 117.1, 115.5, 113.9, 110.6, 107.6, 54.8, 43.9, 39.6; ESI-MS  $m/z$  556.3(M+H) $^+$ , 578.2(M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$ (M+Na) $^+$  578.1046, observed 578.1026.

[0814] 实施例 147

[0815] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氟甲基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-2)

[0816]



[0817] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 85.2mg, 3,5-二氟甲基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 1mol/L 的氟化正丁基胺的四氢呋喃水溶液 0.2ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 25mg, 产率 28.2%。

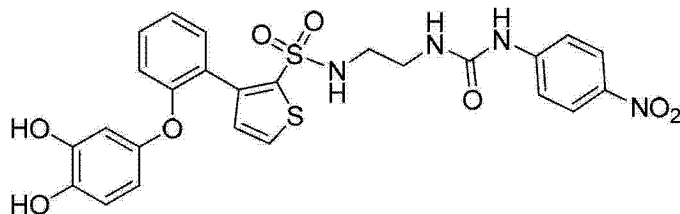
[0818]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.64(s, 2H), 7.56(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 1H), 7.52(s, 1H), 7.43(s, 2H), 7.36(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.26-7.22(m, 1H), 7.15(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.06(td,  $J = 7.5, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 6.87(d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.74(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.49(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.30(dd,  $J = 8.6, 2.6\text{Hz}$ , 1H), 5.73(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 2H), 5.37(t,  $J = 6.4\text{Hz}$ , 1H), 3.30(q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.05(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.7, 154.9, 149.3, 144.8, 142.0, 140.9, 140.1, 134.3, 132.5, 132.2, 131.8, 131.5, 130.4, 130.0, 124.6, 123.0, 121.8, 118.7, 115.7, 110.7, 106.7, 43.3, 39.7; ESI-MS  $m/z$  662.4(M+H) $^+$ ,

684.4 (M+Na)<sup>+</sup>; HRMS calcd. for C<sub>27</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>F<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 684.0668, observed 684.0682.

[0819] 实施例 148

[0820] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-3)

[0821]



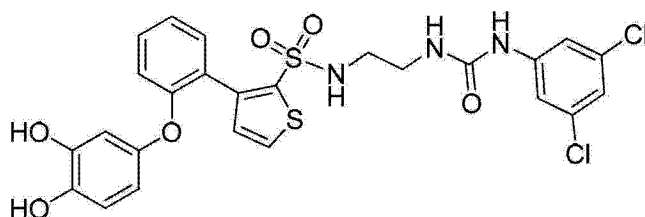
[0822] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 70.5mg, 4-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 22.3mg, 产率 35.2%。

[0823] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone) δ 8.73 (s, 1H), 8.14 (d, J = 9.2Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9.6Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 1H), 7.20 (d, J = 4.8Hz, 1H), 7.08 (t, J = 7.6Hz, 1H), 6.82 (d, J = 8.4Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.59 (d, J = 2.8Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.2Hz, 1H), 6.42 (dd, J = 8.4, 2.8Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 3.33 (q, J = 5.9Hz, 2H), 3.06 (q, J = 6.0Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100MHz, Acetone-d<sub>6</sub>) δ 155.9, 154.8, 149.4, 146.9, 146.0, 141.7, 141.6, 140.8, 137.4, 132.2, 131.9, 129.8, 128.9, 124.9, 124.8, 122.0, 117.3, 117.0, 115.5, 110.7, 107.6, 43.3, 39.6; ESI-MS m/z 571.4 (M+H)<sup>+</sup>, 593.4 (M+Na)<sup>+</sup>; HRMS calcd. for C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>F<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 593.0774, observed 593.0771.

[0824] 实施例 149

[0825] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二氯苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-4)

[0826]



[0827] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 70.9mg, 3,5-二氯苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 45.9mg, 产率 69.1%。

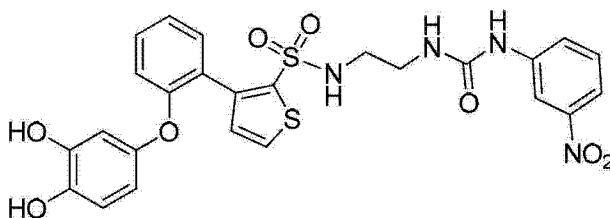
[0828] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, Acetone) δ 8.37 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (d, J = 5.2Hz, 2H), 7.52 (d, J = 2.0Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 1H), 7.19 (d, J =

5.2Hz, 1H), 7.08(td,  $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H), 7.00(t,  $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82(dd,  $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.78(d,  $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.58(d,  $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.47-6.40(m, 2H), 6.07(s, 1H), 3.30(q,  $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.04(q,  $J = 6.0$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.9, 155.1, 149.5, 146.0, 142.9, 141.7, 140.8, 137.4, 134.6, 132.2, 131.9, 129.8, 128.9, 124.9, 122.0, 120.8, 117.1, 116.3, 115.6, 110.7, 107.6, 43.5, 39.6; ESI-MS  $m/z$  594.3 (M+H) $^+$ , 616.3 (M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{ClNa}$  (M+Na) $^+$  616.0146, observed 616.0141.

[0829] 实施例 150

[0830] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-5)

[0831]



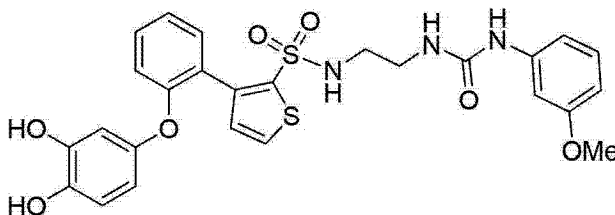
[0832] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 71.8mg, 3-硝基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 53.1mg, 产率 82.3%。

[0833]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.56(t,  $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.80-7.72(m, 4H), 7.52-7.46(m, 2H), 7.32-7.28(m, 1H), 7.19(d,  $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.08(td,  $J = 7.2, 0.9$ Hz, 1H), 6.82(dd,  $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.77(d,  $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.58(d,  $J = 2.8$ Hz, 1H), 6.46(t,  $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.42(dd,  $J = 8.4, 2.8$ Hz, 1H), 6.09(s, 1H), 3.33(q,  $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.06(q,  $J = 6.0$ Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  155.9, 155.3, 149.5, 148.8, 146.0, 141.8, 141.7, 140.8, 137.4, 132.2, 131.9, 129.8, 129.7, 128.9, 124.9, 124.9, 123.9, 122.1, 117.1, 116.0, 115.6, 112.5, 110.7, 107.6, 43.5, 39.6; ESI-MS  $m/z$  571.3 (M+H) $^+$ , 593.3 (M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_8\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  593.0786, observed 593.0771.

[0834] 实施例 151

[0835] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-6)

[0836]



[0837] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 71.8mg, 3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 53.1mg, 产率 82.3%。

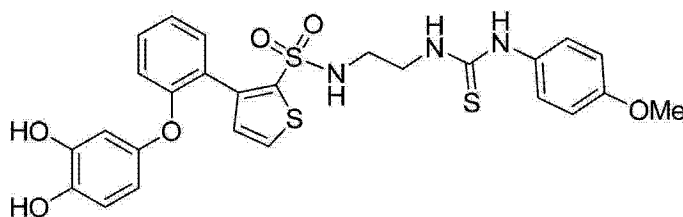
基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 71.1mg, 3-甲氧基苯基异氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 40.8mg, 产率 65.6%。

[0838]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.18(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.75(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.69(d,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 1H), 7.47(dd,  $J = 7.4, 1.4\text{Hz}$ , 1H), 7.32-7.27(m, 1H), 7.22(t,  $J = 2.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.13-7.05(m, 2H), 6.89(dd,  $J = 8.0, 1.2\text{Hz}$ , 1H), 6.82(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.77(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.60(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.51(dd,  $J = 8.2, 2.2\text{Hz}$ , 1H), 6.47(t,  $J = 5.8\text{Hz}$ , 1H), 6.41(dd,  $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.95(s, 1H), 3.74(s, 3H), 3.30(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H), 3.03(q,  $J = 5.9\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  160.3, 155.9, 149.4, 146.0, 141.7, 141.5, 140.8, 137.5, 132.2, 131.9, 129.8, 129.3, 128.9, 124.9, 122.0, 117.1, 115.6, 110.8, 110.6, 107.6, 107.4, 104.4, 54.5, 43.8, 39.5, ESI-MS  $m/z$  556.3(M+H) $^+$ , 578.3(M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2\text{Na}$  (M+Na) $^+$  578.1044, observed 578.1026.

[0839] 实施例 152

[0840] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-7)

[0841]



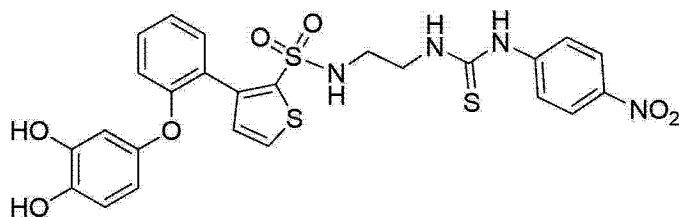
[0842] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 40.1mg, 4-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 16.2mg, 产率 45%。

[0843]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.55(s, 1H), 7.50(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.36(td,  $J = 8.0, 1.3\text{Hz}$ , 1H), 7.17(td,  $J = 7.6, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.12(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.04(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 2H), 6.96(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.91(dd,  $J = 6.8, 2.0\text{Hz}$ , 2H), 6.80(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.57(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.32(dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.15(t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 4.95(t,  $J = 6.8\text{Hz}$ , 1H), 3.82(s, 3H), 3.71(q,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H), 3.11(q,  $J = 6.3\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  572.5(M+H) $^+$ , 594.5(M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_3$  (M+H) $^+$  572.0997, observed 572.0978.

[0844] 实施例 153

[0845] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(4-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-8)

[0846]



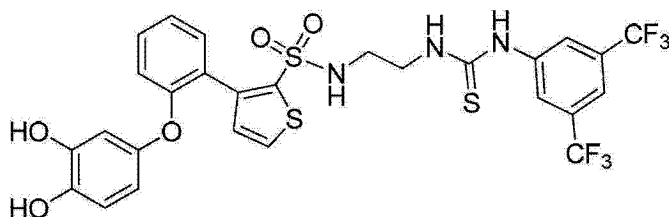
[0847] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 83.1mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 53mg, 产率 69%。

[0848]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.18 (dd,  $J = 7.2, 2.0\text{Hz}$ , 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 2H), 7.39 (dd,  $J = 7.8, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 7.34 (td,  $J = 7.7, 1.5\text{Hz}$ , 1H), 7.15 (d,  $J = 7.0\text{Hz}$ , 1H), 7.12 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 6.92 (d,  $J = 7.6\text{Hz}$ , 1H), 6.86 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.50 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.33 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.51 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.71 (q,  $J = 5.5\text{Hz}$ , 2H), 3.16 (q,  $J = 5.7\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  587.4 (M+H) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3$  (M+H) $^+$  587.0723, observed 587.0705.

[0849] 实施例 154

[0850] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3,5-二(三氟甲基)苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-9)

[0851]



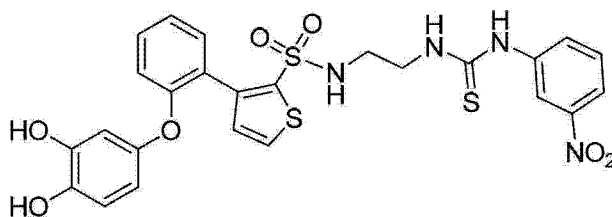
[0852] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 83.1mg, 3,5-二(三氟甲基)苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 76.4mg, 产率 85.6%。

[0853]  $^1\text{H NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.12 (s, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.11 (t,  $J = 6.6\text{Hz}$ , 2H), 6.92 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.85 (t,  $J = 5.6\text{Hz}$ , 1H), 6.75 (d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.49 (d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.31 (dd,  $J = 8.8, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 5.30 (t,  $J = 6.2\text{Hz}$ , 1H), 3.69 (d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 3.15 (d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 2H); ESI-MS  $m/z$  678.4 (M+H) $^+$ , 700.4 (M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_5\text{F}_6\text{S}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  700.0451, observed 700.0440.

[0854] 实施例 155

[0855] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-硝基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-10)

[0856]



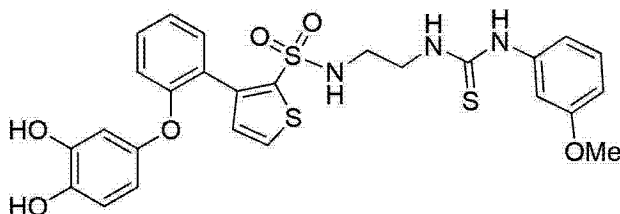
[0857] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 83.1mg, 3-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 36.8mg, 产率 57.4%。

[0858]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone) 68.63(s, 1H), 7.99-7.97(m, 1H), 7.90(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 7.78(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.59(t,  $J = 8.2\text{Hz}$ , 1H), 7.47(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.35-7.31(m, 1H), 7.20(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.09(td,  $J = 7.5, 0.9\text{Hz}$ , 1H), 6.85(dd,  $J = 8.2, 0.6\text{Hz}$ , 1H), 6.78(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.58(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.42(dd,  $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.75(t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 2H), 3.20(t,  $J = 6.0\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  182.0, 155.9, 149.5, 148.3, 146.0, 141.6, 140.9, 140.9, 137.3, 132.2, 131.9, 129.8, 129.6, 129.0, 124.9, 122.1, 118.7, 118.7, 117.8, 117.0, 115.6, 110.7, 107.6, 43.9, 42.2; ESI-MS  $m/z$  587.2(M+H) $^+$ , 609.2(M+Na) $^+$ ; HRMS calcd. for  $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_3\text{Na}$  (M+Na) $^+$  609.0556, observed 609.0543.

[0859] 实施例 156

[0860] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-(3-(3-甲氧基苯基)硫脲基)乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (H7-11)

[0861]



[0862] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 69.4mg, 3-甲氧基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 24.5mg, 产率 39.2%。

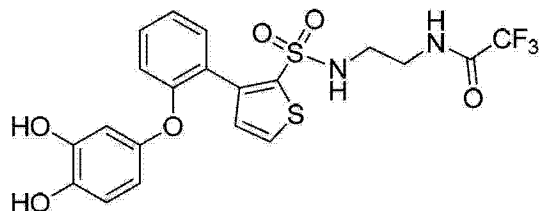
[0863]  $^1\text{H}$  NMR(400MHz, Acetone)  $\delta$  8.90(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.76(d,  $J = 4.8\text{Hz}$ , 2H), 7.47(dd,  $J = 7.6, 1.6\text{Hz}$ , 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.24(t,  $J = 8.0\text{Hz}$ , 1H), 7.19(d,  $J = 5.2\text{Hz}$ , 1H), 7.08(td,  $J = 7.6, 1.1\text{Hz}$ , 1H), 7.02(d,  $J = 2.4\text{Hz}$ , 1H), 6.89(d,  $J = 8.8\text{Hz}$ , 1H), 6.83(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.79(d,  $J = 8.4\text{Hz}$ , 1H), 6.74(dd,  $J = 8.6, 1.8\text{Hz}$ , 1H), 6.59(d,  $J = 2.8\text{Hz}$ , 1H), 6.50(t,  $J = 5.4\text{Hz}$ , 1H), 6.42(dd,  $J = 8.4, 2.8\text{Hz}$ , 1H), 3.78-3.74(m, 5H), 3.18(q,  $J = 6.1\text{Hz}$ , 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR(100MHz, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  181.5, 160.5, 155.9, 149.5, 146.0, 141.7, 140.8, 139.3, 137.4, 132.1, 131.9, 130.0, 129.8, 128.9, 124.9, 122.0, 117.0,

116.1, 115.6, 111.3, 110.7, 109.6, 107.6, 54.8, 44.0, 42.6; ESI-MS  $m/z$  572.3 (M+H)<sup>+</sup>, 594.4 (M+Na)<sup>+</sup>; HRMS calcd. for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>3</sub>Na (M+Na)<sup>+</sup> 594.0788, observed 594.0798.

[0864] 实施例 157

[0865] 3-(2-(3,4-二羟基苯氧基)苯基)-N-(2-乙酰氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 (I7-1)

[0866]



[0867] 25ml 蛋形瓶中加入 3-(2-(3,4-二(叔丁基二甲基硅氧基)苯氧基)苯基)-N-(2-氨基乙基)-2-噻吩基磺酰胺 53.4mg, 4-硝基苯基异硫氰酸酯 1.1 摩尔当量, 二氯甲烷 3ml, 室温搅拌 5 小时后, 减压蒸馏除去二氯甲烷, 向体系中加入乙腈 2ml, 再加入 40% 的氟化氢水溶液 0.1ml, 室温反应 12 小时。PE : 乙酸乙酯 = 1 : 1 柱层析, 收集产物, 得 29.7mg, 产率 70.2%。

[0868] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.55 (d, J = 5.52Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.4, 1.4Hz, 1H), 7.33 (td, J = 7.7, 1.6Hz, 1H), 7.14 (t, J = 6.2Hz, 1H), 7.08 (d, J = 5.2Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.0Hz, 1H), 6.72 (d, J = 8.8Hz, 1H), 6.37 (t, J = 7.0Hz, 1H), 5.93 (s, 1H), 3.36 (t, J = 8.0Hz, 1H), 3.15 (d, J = 8.2Hz, 1H).

[0869] 实施例 158

[0870] 本发明中陈述的部分化合物对肝癌细胞的抑制活性测定

[0871] 选取本发明陈述的化合物, 采用细胞增殖 - 毒性检测试剂盒 (Cell Counting Kit-8, CCK-8) 测定其对肝癌细胞株 Hep3B 和肝癌细胞株 BEL-7404 生长的抑制活性, 另外在本测试中选用永生化的正常肝细胞株 HL-7702 作为对照。

[0872] 实验的具体步骤为:

[0873] ●取处于指数生长期、状态良好的细胞, 加入 0.25% 胰蛋白酶消化液, 消化使贴壁细胞脱落, 计数  $4 \times 10^4$  个 / mL, 制成细胞悬液;

[0874] ●取细胞悬液接种于 96 孔板上, 100 μl / 孔, 置恒温 CO<sub>2</sub> 培养箱中培养过夜;

[0875] ●选取待测化合物, 加入细胞培养液中使其终浓度分别为 0 μM, 1 μM, 10 μM, 50 μM, 每组浓度设 3 个复孔, 处理细胞 48h;

[0876] ●将 CCK-8 加入 96 孔板中, 10 μl / 孔, 培养箱中反应 3h;

[0877] ●使用 SpectraMax 190 多功能酶标仪在波长为 450nm 处测定每孔吸光值, 按下列公式计算细胞抑制率。

[0878]

$$\text{细胞抑制率} \% = \frac{\text{阴性对照组 OD 值} - \text{受测化合物组 OD 值}}{\text{阴性对照组 OD 值}} \times 100\%$$

[0879] ●对于每种受试化合物, 使用 Microsoft Office Excel 软件根据在三种浓度下测得的细胞存活率进行拟合分析, 得到该化合物对细胞生长抑制的半数有效浓度值 (IC<sub>50</sub>)。

[0880] 在以上实验中, 所使用的肝癌细胞株均购自 American Type Culture



Collection(ATCC, Manassas, VA),永生化的人正常肝细胞株购自中国科学院细胞库(上海)。Cell Counting Kit-8(CK-04)试剂盒购自Dojindo公司(Kumamoto, Japan)。

[0881] 以上化合物在本实施例中描述的三种细胞株上的测试结果见表1。

[0882] 表1、本发明中陈述的部分化合物对肝癌细胞的抑制活性测定结果

[0883]

编号	半数有效抑制浓度 (IC <sub>50</sub> , μM)		
	HL-7702	Hep 3B	BEL-7404
H4-1	>100	5.62	未测
H4-2	>100	75.01	未测
H4-3	>100	80.45	未测
H4-4	23.07	8.42	8.77
H4-5	39.76	43.31	14.01
H4-6	50.56	53.73	14.08
H4-7	>100	>100	未测
H4-8	>100	21.39	未测
H4-9	32.66	10.38	未测
H4-10	>100	>100	未测
H4-11	>100	32.96	未测
H4-12	>100	>100	未测

[0884]

H4-13	>100	>100	未测
I4-1	>100	>100	未测
I4-2	>100	>100	未测
H2-1	>100	>100	未测
H2-2	>100	>100	未测
H2-3	>100	>100	未测
H2-4	>100	16.43	未测
H2-5	>100	>100	未测
H2-6	171.98	259.13	未测
H2-7	>100	>100	未测
H2-8	>100	>100	未测
H2-9	>100	>100	未测
H2-10	>100	>100	未测
I2-1	>100	>100	未测
I2-2	>100	>100	未测
I2-3	22.30	3.31	未测
H3-1	>100	>100	>100
H3-2	15.93	12.94	10.00
H3-3	37.21	27.5	4.54
H3-4	>100	42.08	>100
H3-5	25.29	22.18	7.58
H3-6	9.98	13.36	6.72
H3-7	26.5	21.08	7.56
H3-8	>100	>100	>100
H3-9	151.39	>100	>100
H3-10	11.99	12.27	9.47
H3-11	63.69	15.36	10.85
H5-1	>100	18.05	未测
H5-2	>100	270.00	未测
H5-3	>100	49.79	未测
H5-4	15.33	21.28	15.74
H5-5	76.89	71.11	12.14
H5-6	>100	22.46	24.70
H5-7	>100	>100	未测
H5-8	>100	>100	未测
H5-9	9.46	85.77	未测
H5-10	>100	>100	未测
H5-11	3.01	6.46	未测
H5-12	>100	>100	未测
H5-13	>100	>100	未测
I5-1	>100	>100	未测
I5-2	>100	>100	未测

	H6-1	>100	38.74	>100
	H6-2	22.52	13.11	7.77
	H6-3	102.19	65.72	185.03
	H6-4	37.77	25.81	13.55
	H6-5	13.1	87.55	16.68
	H6-6	>100	>100	>100
	H6-7	14.70	12.74	3.62
	H6-8	40.77	143.54	8.75
	H6-9	>100	>100	>100
	H6-10	>100	135.05	30.09
	I6-1	>100	>100	>100
	I6-2	>100	>100	>100
	H7-1	>100	>100	>100
[0885]	H7-2	10.27	13.25	6.62
	H7-3	>100	>100	134.06
	H7-4	29.50	129.48	9.92
	H7-5	>100	>100	>100
	H7-6	146.05	17.15	>100
	H7-7	>100	>100	>100
	H7-8	95.1	>100	25.30
	H7-9	7.66	14.47	6.28
	H7-10	>100	16.19	61.47
	H7-11	>100	>100	>100
	I7-1	>100	>100	>100
	H1-6	13.71	11.65	10.74
	H1-7	>100	>100	24.53
	H1-8	19.72	12.78	11.42

[0886] 实施例 159

[0887] 本发明中陈述的部分化合物对肺癌细胞的抑制活性测定

[0888] 选取本发明陈述的化合物,采用细胞增殖-毒性检测试剂盒 (Cell Counting Kit-8, CCK-8) 测定其对肺癌细胞株 A549 和肺癌细胞株 H1299 生长的抑制活性,另外在本测试中选用永生化的正常肺上皮细胞 BEAS-2B 作为对照。

[0889] 实验的具体步骤为:

[0890] ●取处于指数生长期、状态良好的细胞,加入 0.25%胰蛋白酶消化液,消化使贴壁细胞脱落,计数  $4 \times 10^4$  个/mL,制成细胞悬液;

[0891] ●取细胞悬液接种于 96 孔板上,100  $\mu$ l/孔,置恒温 CO<sub>2</sub>培养箱中培养过夜;

[0892] ●选取待测化合物,加入细胞培养液中使其终浓度分别为 0  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 每组浓度设 3 个复孔,处理细胞 48h;

[0893] ●将 CCK-8 加入 96 孔板中,10  $\mu$ l/孔,培养箱中反应 3h;

[0894] ●使用 SpectraMax 190 多功能酶标仪在波长为 450nm 处测定每孔吸光值,按下列公式计算细胞抑制率。

[0895]

$$\text{细胞抑制率}\% = \frac{\text{阴性对照组OD值} - \text{受测化合物组OD值}}{\text{阴性对照组OD值}} \times 100\%$$

[0896] ●对于每种受试化合物,使用Microsoft Office Excel软件根据在三种浓度下测得的细胞存活率进行拟合分析,得到该化合物对细胞生长抑制的半数有效浓度值(IC<sub>50</sub>)。

[0897] 在以上实验中,所使用的肺癌细胞株均购自American Type Culture Collection(ATCC, Manassas, VA),人正常肺上皮细胞株购自中国科学院细胞库(上海)。Cell Counting Kit-8(CK-04)试剂盒购自Dojindo公司(Kumamoto, Japan)。

[0898] 以上化合物在本实施例中描述的三种细胞株上的测试结果见表2。

[0899] 表2、本发明中陈述的部分化合物对肺癌细胞的抑制活性测定结果

[0900]

编号	半数有效抑制浓度 (IC <sub>50</sub> , μM)		
	BEAS-2B	A549	H1299
H4-1	10.46	31.53	62.97
H4-2	>100	>100	>100
H4-3	3.83	17.14	>100
H4-4	0.54	10.03	15.94
H4-5	0.53	17.89	>100
H4-6	1.57	14.74	>100
H4-7	>100	>100	>100
H4-8	17.68	8.58	>100
H4-9	3.70	4.67	15.21
H4-10	>100	>100	>100
H4-11	63.07	49.92	>100
H4-12	>100	>100	>100
H4-13	>100	>100	>100
I4-1	18.27	15.60	441.56
I4-2	66.21	22.03	416.51

[0901]

H1-1	未测	未测	20.99
H1-2	未测	未测	14.89
H1-3	未测	未测	22.31
H1-4	未测	未测	>100
H1-5	未测	未测	>100
H1-9	未测	未测	>100
H1-10	未测	未测	21.62
H1-11	未测	未测	18.06
H1-12	未测	未测	>100
H1-13	未测	未测	37.78
H1-14	未测	未测	35.52
H1-15	未测	未测	23.59
H1-16	未测	未测	>100
H1-17	未测	未测	>100
H1-18	未测	未测	>100
H1-19	未测	未测	30.86
H1-20	未测	未测	15.73
H1-21	未测	未测	>100
H1-22	未测	未测	19.64
H1-23	未测	未测	25.99
H1-24	未测	未测	>100
H1-25	未测	未测	>100
H1-26	未测	未测	26.23
H1-27	未测	未测	17.37
H1-28	未测	未测	>100
H1-6	29.59	12.42	25.84
H1-7	0.64	>100	92.76
H1-8	0.48	20.14	33.36
H2-1	>100	>100	>100
H2-2	>100	>100	>100
H2-3	>100	>100	>100
H2-4	>100	55.84	>100
H2-5	>100	134.74	>100
H2-6	20.10	21.26	>100
H2-7	>100	>100	>100
H2-8	>100	>100	>100
H2-9	>100	>100	>100
H2-10	>100	>100	>100
I2-1	>100	>100	>100
I2-2	>100	>100	>100
I2-3	>100	12.61	18.91
H3-1	>100	>100	>100

[0902]

H3-2	18.29	9.95	18.45
H3-3	0.42	31.33	25.16
H3-4	1.1	>100	>100
H3-5	0.34	20.54	11.29
H3-6	0.41	8.64	34.60
H3-7	0.34	11.59	19.26
H3-8	>100	>100	>100
H3-9	>100	>100	>100
H3-10	12.05	5.94	21.57
H3-11	10.63	22.70	35.65
H5-1	79.80	15.40	34.99
H5-2	>100	37.98	>100
H5-3	24.57	18.36	51.21
H5-4	0.49	5.54	21.45
H5-5	0.49	13.91	3.61
H5-6	1.49	7.43	5.55
H5-7	>100	>100	>100
H5-8	>100	38.62	>100
H5-9	9.53	17.98	20.18
H5-10	9.53	>100	>100
H5-11	>100	13.01	35.85
H5-12	14.29	>100	>100
H5-13	>100	273.77	>100
I5-1	>100	>100	>100
I5-2	>100	>100	>100
H6-1	31.29	>100	38.74
H6-2	12.88	11.85	32.49
H6-3	0.63	26.22	42.63
H6-4	0.33	16.4	20.18
H6-5	1.65	13.48	20.97
H6-6	>100	>100	>100
H6-7	11.58	9.67	23.20
H6-8	0.64	19.91	>100
H6-9	3.87	>100	>100
H6-10	0.7	17.69	124.21
I6-1	14.39	>100	>100
I6-2	59.48	>100	>100
H7-1	7.69	>100	>100
H7-2	0.35	10.25	13.23
H7-3	2.85	>100	>100
H7-4	0.9	20.90	46.24
H7-5	2.46	>100	>100

[0903]

<b>H7-6</b>	2.97	45.25	>100
<b>H7-7</b>	6.63	>100	>100
<b>H7-8</b>	1.86	119.55	75.92
<b>H7-9</b>	3.72	4.11	7.17
<b>H7-10</b>	1.14	54.97	86.21
<b>H7-11</b>	2.33	>100	>100
<b>I7-1</b>	38.06	>100	>100

[0904] 活性及用途总结：

[0905] 1. 本发明中描述的部分化合物（例如化合物：H4-1, H4-4, H4-5, H4-6, H4-9, H2-4, I2-3, H3-2, H3-3, H3-5, H3-6, H3-7, H3-10, H3-11, H5-1, H5-4, H5-5, H5-11, H6-2, H6-4, H6-5, H6-7, H6-8, H7-2, H7-4, H7-6, H7-9, H7-10, H1-6, H1-8）对至少一种人肝癌细胞具有明显的杀伤作用（ $IC_{50} < 20 \mu M$ ），部分化合物同时对正常细胞增殖的影响很小（ $IC_{50} > 100 \mu M$ ），具有良好的选择性。这些化合物具有开发成新型抗肿瘤药物的潜力，推荐用于制备治疗肝癌的药物。

[0906] 2. 本发明中描述的部分化合物（例如化合物：H4-3, H4-4, H4-5, H4-6, H4-8, H4-9, I4-1, H1-2, H1-11, H1-20, H1-22, H1-27, H1-6, I2-3, H3-2, H3-5, H3-6, H3-7, H3-10, H5-1, H5-3, H5-4, H5-5, H5-6, H5-9, H5-11, H6-2, H6-4, H6-5, H6-7, H6-8, H6-10, H7-2, H7-9）对至少一种人肺癌细胞具有明显的杀伤作用（ $IC_{50} < 20 \mu M$ ），部分化合物同时对正常肺细胞的影响很小（ $IC_{50} > 100 \mu M$ ），具有良好的选择性。这些化合物具有开发成新型抗肿瘤药物的潜力，推荐用于制备治疗肺癌的药物。