



(12)发明专利

(10)授权公告号 CN 107619384 B

(45)授权公告日 2020.07.28

(21)申请号 201710564764.7	C07D 417/12(2006.01)
(22)申请日 2017.07.12	C07D 405/12(2006.01)
(65)同一申请的已公布的文献号	C07D 307/85(2006.01)
申请公布号 CN 107619384 A	C07D 405/06(2006.01)
(43)申请公布日 2018.01.23	C07D 405/14(2006.01)
(66)本国优先权数据	A61K 31/496(2006.01)
201610550061.4 2016.07.13 CN	A61K 31/506(2006.01)
(73)专利权人 江苏恒瑞医药股份有限公司	A61K 31/4178(2006.01)
地址 222047 江苏省连云港市经济技术开	A61K 31/454(2006.01)
发区昆仑山路7号	A61K 31/453(2006.01)
(72)发明人 尤启冬 魏金莲 姜正羽 郭小可	A61K 31/427(2006.01)
徐晓莉 张晓进	A61K 31/404(2006.01)
(74)专利代理机构 北京戈程知识产权代理有限	A61K 31/40(2006.01)
公司 11314	A61P 35/00(2006.01)
代理人 程伟	A61P 35/04(2006.01)
(51)Int.Cl.	A61K 31/343(2006.01)
C07D 207/333(2006.01)	A61K 31/443(2006.01)
C07D 409/12(2006.01)	A61K 31/5377(2006.01)
C07D 307/79(2006.01)	A61K 31/4025(2006.01)

审查员 辜艳

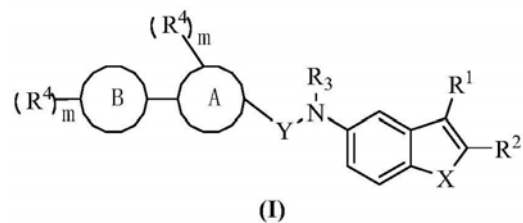
权利要求书4页 说明书40页 附图1页

(54)发明名称

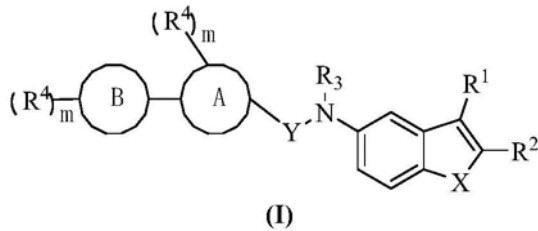
苯并杂环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用

(57)摘要

本发明涉及苯并杂环衍生物、其制备方法及其在医药上的应用。特别地,本发明涉及一类如通式(I)所示的化合物,该类化合物具有抗肿瘤的用途,抑制血管生成的作用以及作为HIF-1 α抑制剂在医学上的应用。其中通式(I)中的各取代基与说明书中的定义相同。



1. 一种通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐,



其中:

环A、环B为6至10元的芳基或5至10元的杂芳基;

R^1 和 R^2 各自独立选自氢、氨基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、硝基、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3至12个环原子的杂环基、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_qR^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5(CH_2)_mNR^5R^6$ 和 $-C(O)OR^5$; R^3 选自氢、氨基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、硝基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基和3至12个环原子的杂环基,所述 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基或3至12个环原子的杂环基任选被一个或多个选自6至10元的芳基、5至10元的杂芳基、卤素、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代,其中所述6至10元的芳基或5至10元的杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、卤代 C_{1-6} 烷基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;

Y为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nCO-$ 或 $-(CH_2)_nSO_2-$;

X为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$;

R^4 相同或不同,各自独立地选自氢、 C_{1-6} 烷基、卤素、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、硝基、 C_{2-6} 烯基、 C_{2-6} 炔基、氰基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 中至少一种;条件是,当X为 $-NH-$ 时, R^4 不为氢;

R^5 和 R^6 各自独立的为氢、卤素、氨基、卤代 C_{1-6} 烷基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3至12个环原子的杂环基、6至10元的芳基、5至10元的杂芳基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$,所述 C_{1-6} 烷基、3至12个环原子的杂环基、6至10元的芳基或5至10元的杂芳基任选进一步被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氧代、氰基、羟基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;或者 R^5 、 R^6 与相连接的氮原子形成3至12个环原子的杂环基或5至10元的杂芳基,其中所述3至12个环原子的杂环基或5至10元的杂芳基任选进一步被一个或多个选自 C_{1-6} 烷基、卤素、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;

R^7 和 R^8 各自独立的为氢、卤素、氨基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-12} 环烷基、3至12个环原子的杂环基,其中所述 C_{1-6} 烷基、3至12个环原子的杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氧代、氰基、羟基、硝基的取代基所取代;

$n=0, 1, 2$ 或 3 ;

m 相同或不同,且 $m=1, 2$ 或 3 ;

$q=0, 1$ 或 2 。

2. 根据权利要求1所述的通式 (I) 所示的化合物或其可药用的盐,其特征在于所述X为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$ 。

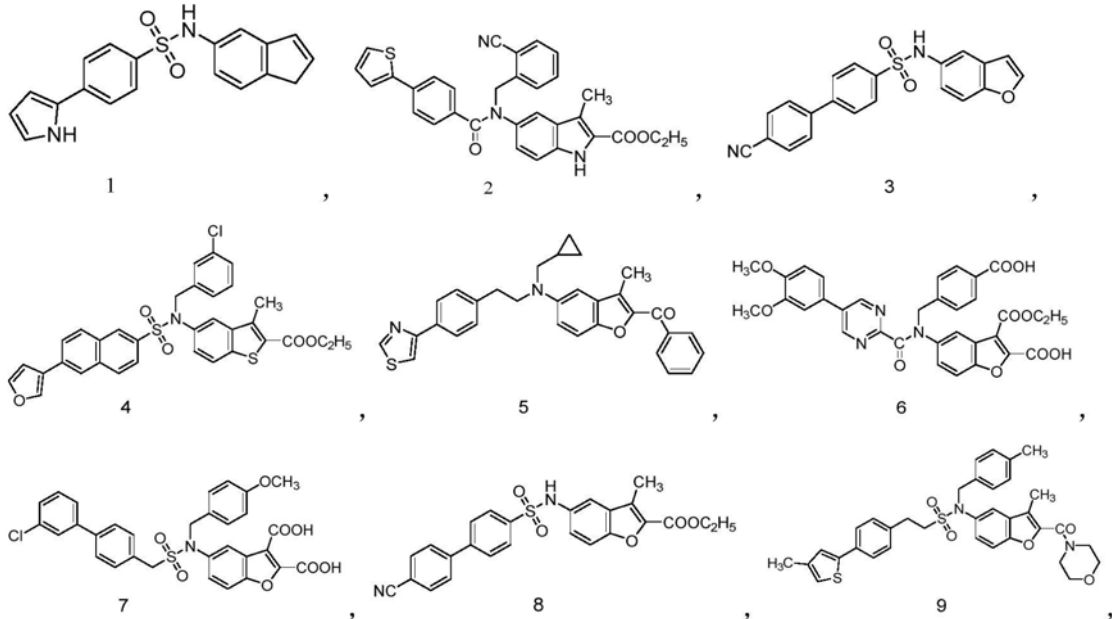
3. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其特征在于所述R¹选自氢、C₁₋₆烷基、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵,其中R⁵如权利要求1的定义。

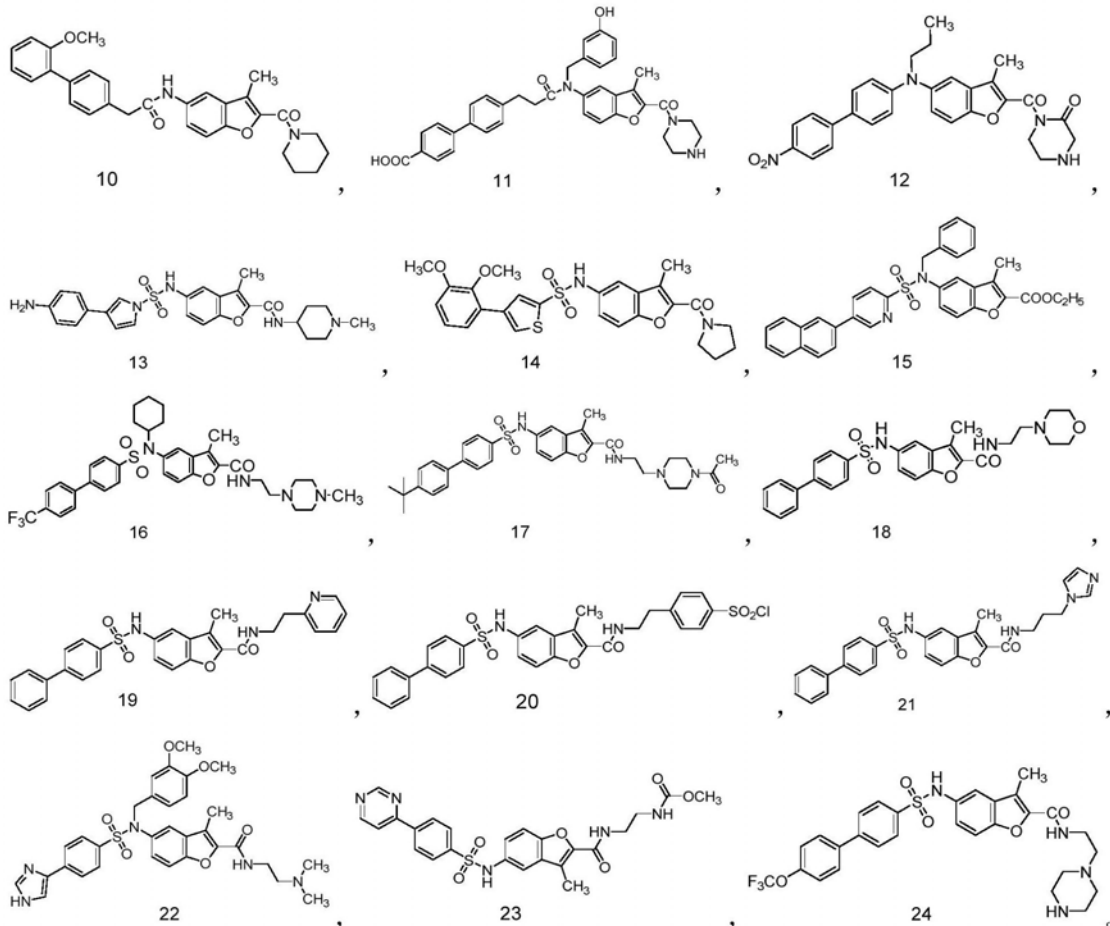
4. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其特征在于所述R²选自氢、C₁₋₆烷基、-C(O)R⁵、-C(O)NR⁵R⁶、-C(O)NR⁵(CH₂)_mNR⁵R⁶或-C(O)OR⁵,其中m、R⁵和R⁶如权利要求1所定义。

5. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其特征在于所述R³选自氢、C₁₋₆烷基或C₃₋₁₂环烷基,所述C₁₋₆烷基或C₃₋₁₂环烷基任选被一个或多个选自6至10元的芳基、5至10元的杂芳基、卤素、C₁₋₆烷基、C₃₋₁₂环烷基、卤代C₁₋₆烷基、-OR⁷、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_qR⁷、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷或-C(O)OR⁷的取代基所取代,所述6至10元的芳基或5至10元的杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、C₁₋₆烷基、卤代C₁₋₆烷基、氰基、-OR⁷、-C(O)R⁷或-C(O)OR⁷,其中q、R⁷和R⁸如权利要求1所定义。

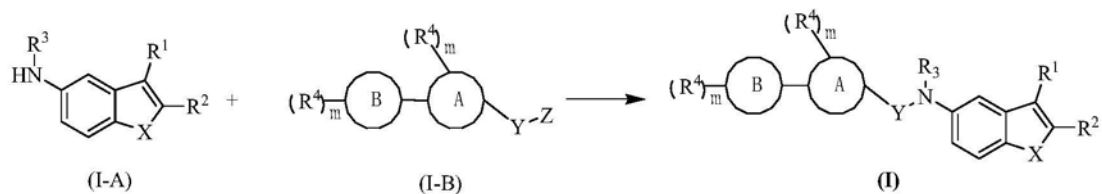
6. 根据权利要求1或2所述的通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,其特征在于所述R⁴选自氢、卤素、卤代C₁₋₆烷基、硝基、羟基、氰基、-OR⁷、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_qR⁷和-C(O)R⁷,其中q、R⁷和R⁸如权利要求1所定义。

7. 如下所示的化合物或其可药用盐:





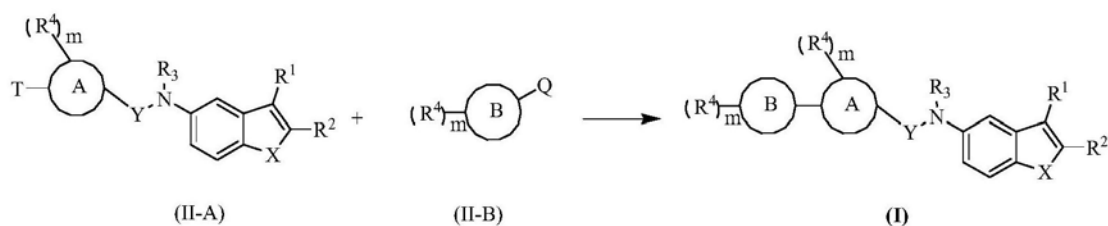
8. 一种制备如权利要求1至6任意一项所述的通式 (I) 化合物或其可药用盐的方法, 该方法包括以下步骤: 在无机碱或有机碱条件下, 通式 (I-A) 和通式 (I-B) 化合物反应得到通式 (I) 化合物,



其中, Z选自卤素、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基; 环A、环B、X、Y、m和 R^1 - R^4 的定义分别如权利要求1至6中所述。

9. 根据权利要求8所述的方法, 其特征在于所述卤素选自氯或溴; 所述无机碱选自碳酸钾、碳酸钠、氯化钠、氢氧化钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾; 所述有机碱选自三乙胺、二异丙基乙胺。

10. 一种制备如权利要求1至6任意一项所述的通式 (I) 化合物或其可药用盐的方法, 该方法包括以下步骤: 在金属催化剂的作用下, 通式 (II-A) 和通式 (II-B) 化合物经偶联反应获得通式 (I) 化合物,



其中,所述金属催化剂选自过渡金属钯、铜、铁、金中至少一种;所述反应所用溶液为非质子性溶剂,选自四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、乙腈;T选自Cl、Br、I、-OS(O)₂C₁₋₆烷基、-OS(O)₂6至10元的芳基;Q选自Cl、Br、I、-B(OR⁷)₂;环A、环B、X、Y、m、R¹-R⁴和R⁷的定义分别如权利要求1至6中所述。

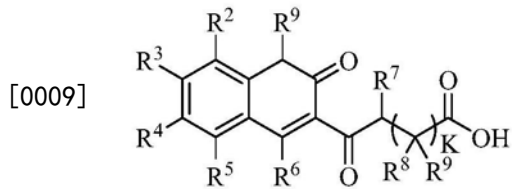
11. 根据权利要求10所述的方法,其特征在于所述金属催化剂选自过渡金属钯、铜或者其配合使用。

12. 一种药物组合物,含有治疗有效量的权利要求1-7任一项所述的化合物或其可药用盐和药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

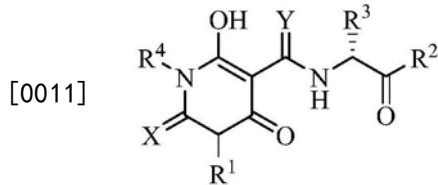
13. 权利要求1-7任一项所述的化合物或其可药用盐或权利要求12所述的药物组合物在制备HIF-1 α 抑制剂的药物中的用途。

14. 权利要求1-7任一项所述的化合物或其可药用盐或权利要求12所述的药物组合物在制备血管生成抑制剂的药物中的用途。

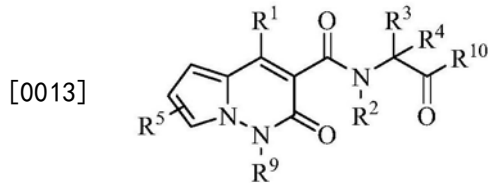
15. 根据权利要求1-7任一项所述的化合物或其可药用盐或权利要求12所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。



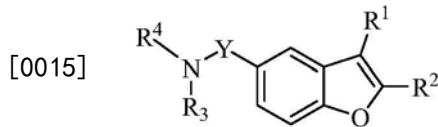
[0010] W02007150011公开了一种新的HIF抑制剂甘氨酸衍生物化合物,其通式如下,其中 R^1 - R^4 如W02007150011文中定义:



[0012] W02010022240则公开了哒嗪类HIF抑制剂,其通式如下,其中 R^1 - R^{10} 如W02010022240 文中定义:



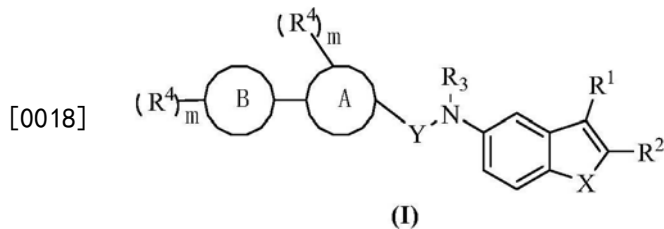
[0014] CN105085450公开了苯并咪喃骨架的HIF抑制剂,其通式如下,其中 R^1 - R^4 和Y如CN105085450文中定义:



[0016] 尽管目前已公开了一系列的骨架结构的HIF抑制剂,但仍需要开发新的具有更好的药效的化合物。经过不断努力,本发明设计并获得具有通式(I)所示结构的化合物,发现具有此类结构的化合物均能表现出抑制HIF-1效果和作用。

发明内容

[0017] 本发明提供一类通式(I)所示的化合物:



[0019] 其中:

[0020] 环A,环B为芳基或杂芳基;

[0021] R^1 和 R^2 各自独立选自氢、氨基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、氰基、烷基、环烷基、杂环基、 $-C(O)R^5$ 、 $-S(O)_qR^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5(CH_2)_mNR^5R^6$ 和 $-C(O)OR^5$;

[0022] R^3 选自氢、氨基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、烷基、环烷基和杂环基,所述烷基、卤代烷基、环烷基或杂环基任选被一个或多个选自芳基、杂芳基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷

基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代,其中所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、羟基、烷基、卤代烷基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;

[0023] Y为 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_nCO-$ 或 $-(CH_2)_nSO_2-$;

[0024] X为 $-CH_2-$ 、 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$;

[0025] R^4 相同或不同,各自独立地选自氢、烷基、卤素、卤代烷基、羟基、硝基、烯基、炔基、氰基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 中至少一种;条件是,当X为 $-NH-$ 时, R^4 不为氢;

[0026] R^5 和 R^6 各自独立的为氢、卤素、氨基、卤代烷基、羟基、烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^7$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$,所述烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氧代、氰基、羟基、硝基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;或者 R^5 、 R^6 与相连接的氮原子形成杂环基或杂芳基,其中所述杂环基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自烷基、卤素、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代;

[0027] R^7 和 R^8 各自独立的为氢、卤素、氨基、烷基、环烷基、杂环基,其中所述烷基、杂环基任选进一步被一个或多个选自卤素、氧代、氰基、羟基、硝基的取代基所取代;

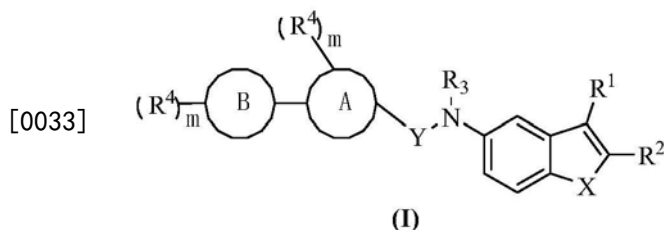
[0028] $n=0,1,2$ 或 3 ;

[0029] m 相同或不同,且 $m=1,2$ 或 3 ;

[0030] $q=0,1$ 或 2 。

[0031] 所述环A,环B优选自 C_{6-10} 芳基或杂芳基。

[0032] 进一步而言,通式(I)所示的化合物或其可药用的盐,

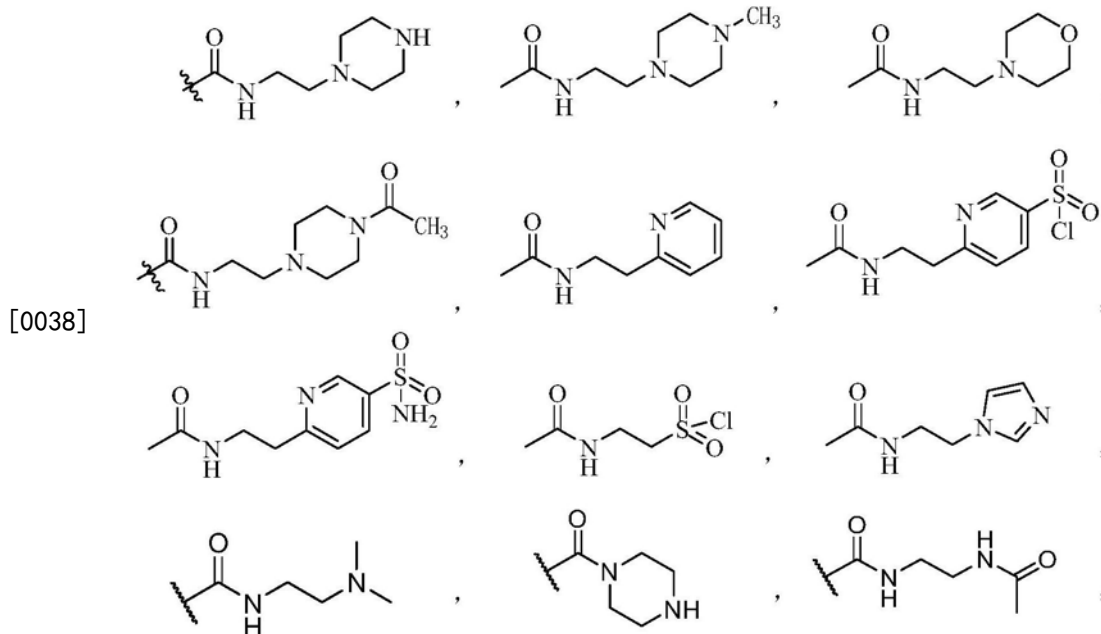


[0034] 其中:所述X为 $-O-$ 、 $-NH-$ 或 $-S-$ 。

[0035] 在可选实施方案中,所述 R^1 选自氢、烷基、 $-C(O)R^5$ 或 $-C(O)OR^5$,其中 R^5 如上述的定义。

[0036] 在一些可选实施方案中,所述 R^2 选自氢、烷基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^5R^6$ 、 $-C(O)NR^5(CH_2)_mNR^5R^6$ 或 $-C(O)OR^5$,其中 R^5 、 R^6 如上述所定义。

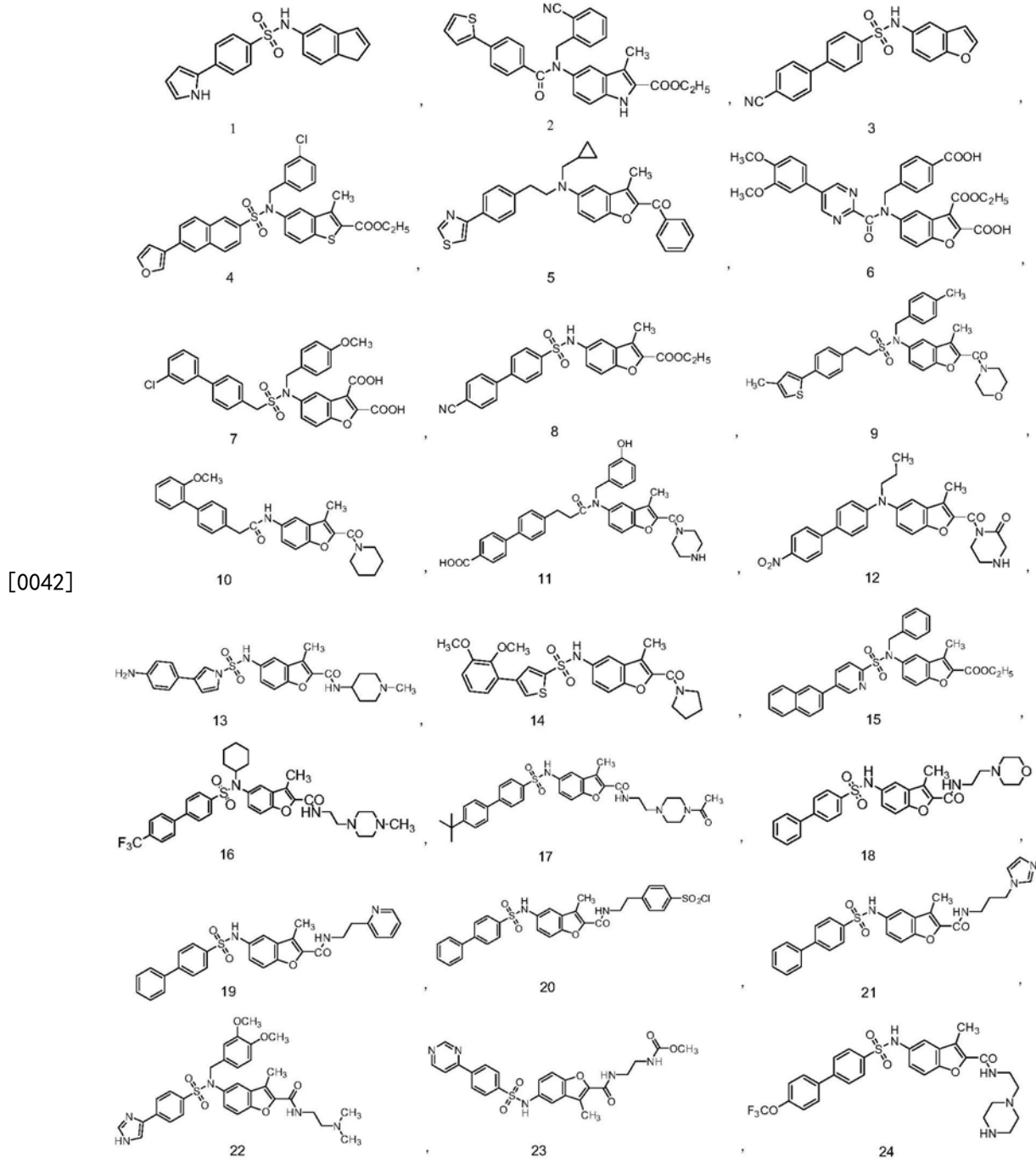
[0037] 具体而言, R^2 官能团优选为但不限于以下结构:



[0039] 进一步地,所述 R^3 选自氢、烷基或环烷基,所述烷基或环烷基任选被一个或多个选自芳基、杂芳基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$ 的取代基所取代,优选自芳基、杂芳基、卤素、烷基、环烷基、卤代烷基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 的取代基所取代,所述芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、烷基、卤代烷基、氰基、 $-OR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 或 $-C(O)OR^7$,其中 q 、 R^7 和 R^8 同上所定义。

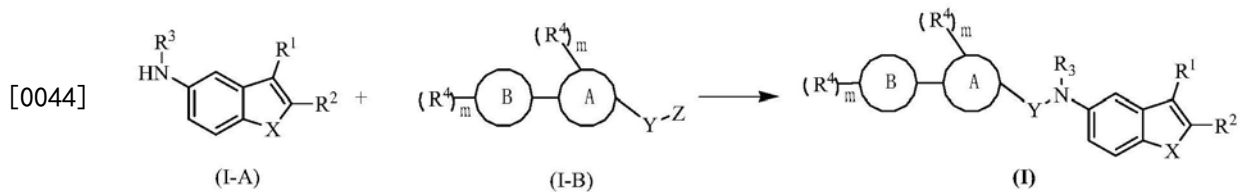
[0040] 所述 R^4 选自氢、卤素、卤代烷基、硝基、羟基、氰基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 和 $-C(O)R^7$,进一步 R^4 优选自氢、卤素、卤代烷基、硝基、羟基、氰基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 和 $-S(O)_qR^7$,其中 q 、 R^7 和 R^8 如前文所定义。

[0041] 本发明的典型化合物包括,但不限于:



[0042]

[0043] 本发明涉及一种制备如上所述的通式(I)所示的化合物或其可药用盐的方法,该方法包括以下步骤:在无机碱或有机碱条件下,通式(I-A)和通式(I-B)化合物反应获得通式(I)化合物,

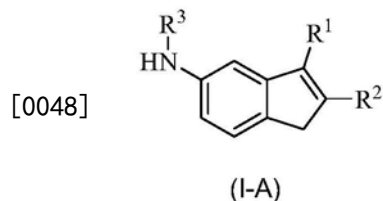


[0045] 其中环A、环B、X、Y、m或R¹-R⁴的定义分别如前文所述;Z任选自卤素、甲磺酰氧基、甲苯磺酰氧基氯,所述卤素优选自氯或溴;所述无机碱优选自碳酸钾、碳酸钠、氯化钠、氢氧化

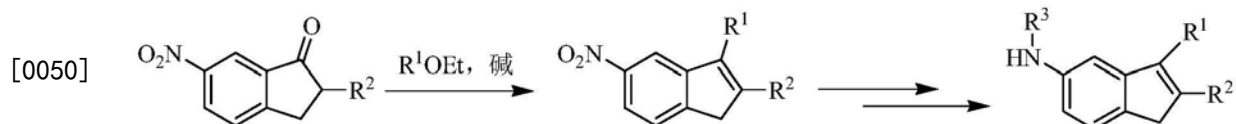
钠、氢氧化钾、碳酸铯、碳酸钾；所述有机碱优选自三乙胺、二异丙基乙胺。

[0046] 进一步而言,通式(I-A)化合物制备方法:

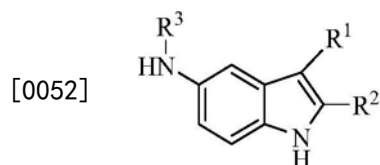
[0047] 当X代表-CH₂-,可称为苯并环戊烯,其中R¹-R³的定义同前,具体结构如下:



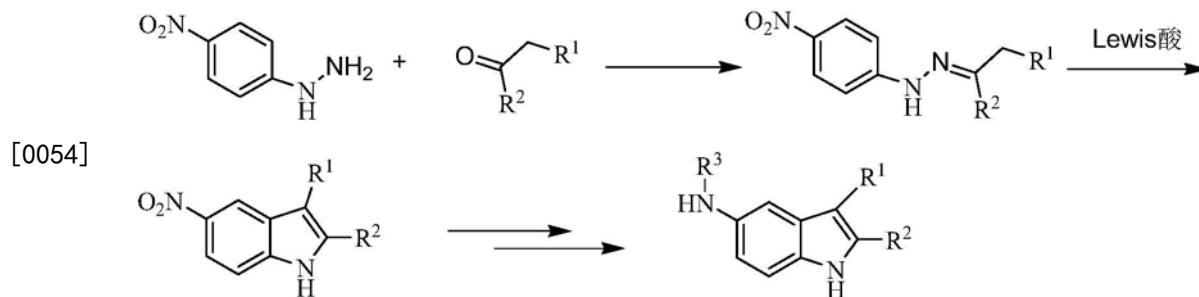
[0049] 其合成路线,可由6-硝基茚酮在碱性条件下与R¹OEt反应,再经过硝基还原、氨基烷基化等步骤而获得,其中碱为有机碱,譬如LiHMDS(六甲基二硅基胺基锂);硝基还原则可通过多种条件实现,譬如:1)利用金属催化剂氢化,如Pd/C、Pt、Ni等金属,2)利用金属或硫类化合物还原剂,如,金属Fe、硫代硫酸钠、连二亚硫酸钠等,(参见《有机合成反应速查手册》马宇衡主编.北京:化学工业出版社,2009.04)。



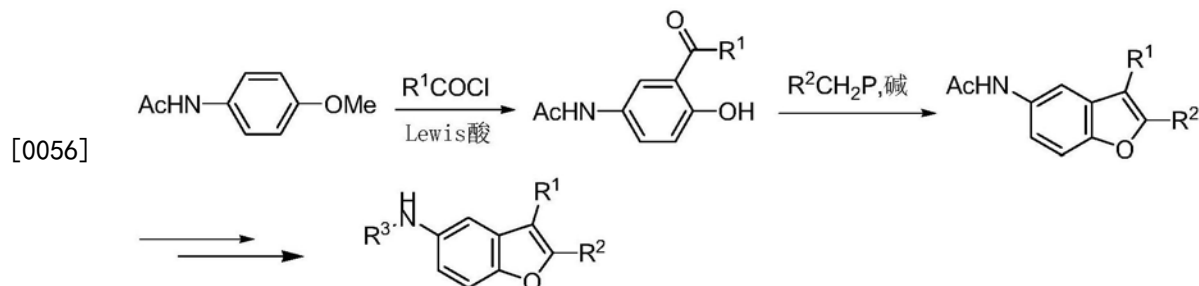
[0051] 当X代表-NH-,即吡啶环,结构如下,其中R¹-R³的定义同前。



[0053] 最常用的是Fisher合成法,用苯胺在Lewis酸(BF₃、PCl₅、ZnCl₂或PPA等)存在下,发生类李联苯胺重排反应,消去一个分子NH₃而成其合成。

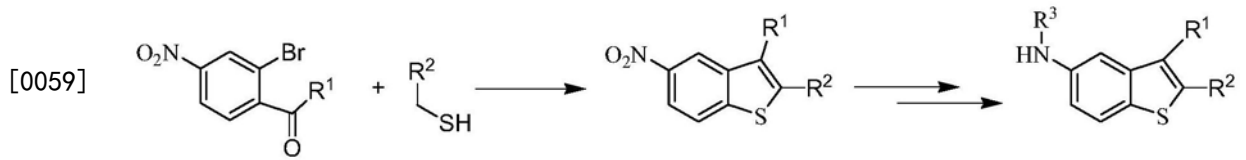


[0055] 当X代表-O-,即苯并呋喃,其中R¹-R³的定义同前,其合成路线如下:

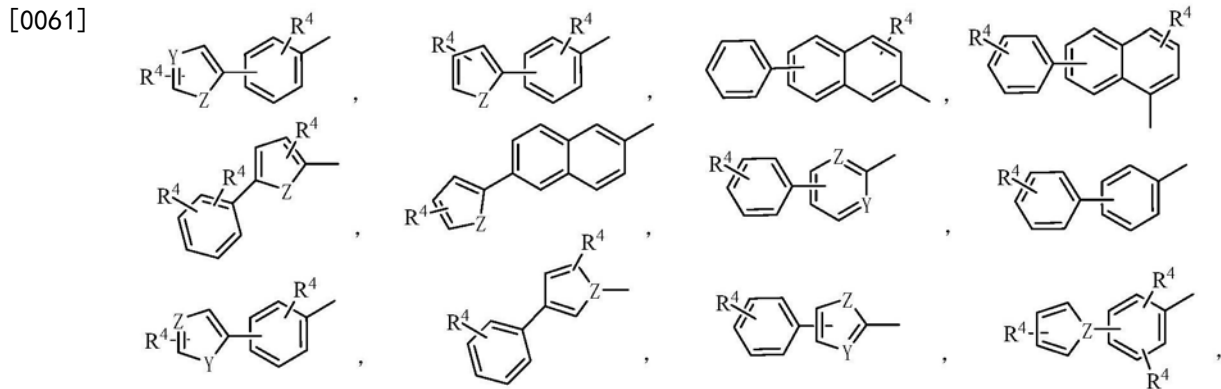
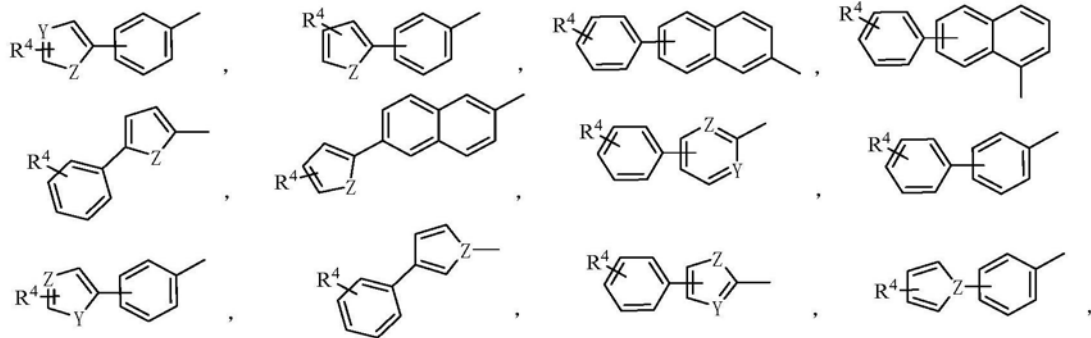


[0057] P为卤素:Cl、Br、I

[0058] 当X代表-S-,即苯并噻唑,其中R¹-R³的定义同前,其合成路线如下:

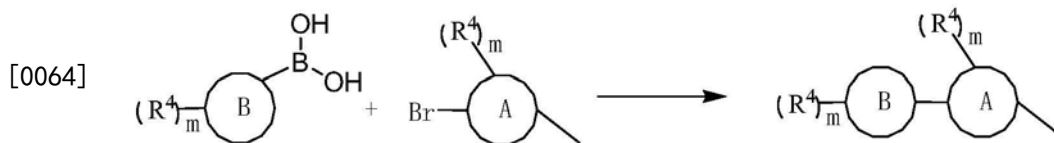


[0060] 本文中 具体而言,可为但不限于以下结构:

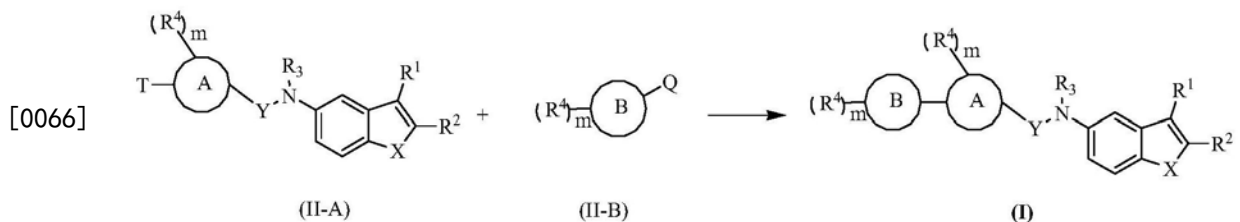


[0062] 其中,Z为N,Y的定义同前。

[0063] 其合成方法可选用Suzuki偶联反应,在较温和条件下,如将两个芳基或杂芳基连接在一起(参考《钯催化的Suzuki偶联反应》刘宁,代斌编著)。



[0065] 本发明还提供一种制备如上所述的通式(I)所示的化合物或其可药用盐的方法,该方法包括以下步骤:在金属催化剂的作用下,通式(II-A)和通式(II-B)化合物经偶联反应获得通式(I)化合物,



[0067] 其中,T选自Cl、Br、I、-OS(O)2烷基、-OS(O)2芳基;Q选自Cl、Br、I、-B(OR7)2;所述反

应所用溶液为非质子性溶剂,选自但不限于四氢呋喃、N,N-二甲基乙酰胺、N,N-二甲基甲酰胺、丙酮、二甲亚酚、乙腈;

[0068] 所述金属催化剂选自过渡金属钯、金属铜、铁、金中至少一种,优选自过渡金属钯、铜或者其配合使用;所述过渡金属钯可以下列形式提供(仅作说明使用):Pd/C、PdCl₂、Pd(OAc)₂、1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钯、(CH₃CN)₂PdCl₂以及聚合物负载的Pd(0);

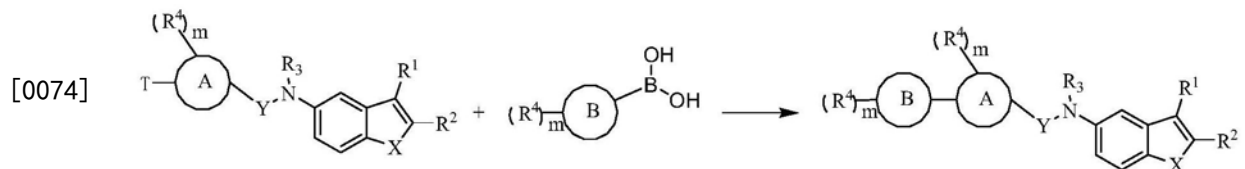
[0069] 所述金属铜可以下列形式提供(仅作说明使用):CuCl₂、CuI₂、Cu(OAc)₂、CuI;

[0070] 另外,上述偶联反应过程中必要时可添加额外的碱,其所述的碱选自碱金属醇化物如叔丁醇钠,碱金属胺化物如氨化钠,二异丙基胺化锂和碱金属双(三烷基甲硅烷基)胺化物如双(三甲基硅烷基)胺化锂,叔胺类(如三乙胺、三甲胺、4-二甲基氨基吡啶,等),碱金属或碱土金属碳酸盐或氢氧化物(例如钠、镁、钙的碳酸盐、磷酸盐、氢氧化物和碳酸氢盐)。

[0071] 环A、环B、m、Y、X、R¹-R⁴和R⁷同前所定义。

[0072] 上述偶联反应适用条件可参考US6395916B文献或常规Suzuki反应条件(《钯催化的Suzuki偶联反应》刘宁,代斌编著)

[0073] 在具体实施例中,即Q为-B(OH)₂,其通式(I)所示的化合物可通过如下反应获得:



[0075] 其中,T选自Cl、Br、I、-OS(O)₂烷基、-OS(O)₂芳基,其偶联反应条件同上所述,环A、环B、m、Y、X、R¹-R⁴同前所定义。

[0076] 进一步,本发明还提供了一种药物组合物,其含有治疗有效剂量的如通式(I)所示的化合物或其可药用盐和可药用的载体、稀释剂或赋形剂。

[0077] 本发明所述的药物组合物可制成常见的药用制剂,如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂,可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等药用辅料。

[0078] 本发明的化合物临床所用剂量为0.01mg~1000mg/天,也可以根据病情的轻重或剂型的不同偏离此范围。

[0079] 本发明还提供一类通式(I)所示的化合物,该类化合物或其可药用盐或含有有效药物剂量的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途

[0080] 本发明还提供一类通式(I)所示的化合物,该类化合物或其可药用盐或含有有效药物剂量的药物组合物在制备血管生成抑制剂的药物中的用途以及在在制备HIF-1 α 抑制剂的药物中的用途。

[0081] 该类化合物可以有效地抑制HIF-1信号通路,从而抑制HIF-1下游基因的转录激活,对实体瘤的血管生成、耐药、增殖、迁移等均有作用;对内皮细胞的迁移、小管形成也具有作用;对鸡胚绒毛尿囊膜的形成也有作用,从而达到抑制肿瘤的作用。

[0082] 研究其机制发现,其抑制HIF-1 α 信号通路的活性,主要是通过抑制了HIF-1 α 的mRNA的表达,从而抑制了HIF-1 α 蛋白表达及其转录活性。转录活性的改变使得其下游靶基因表达也受到影响。本发明的苯并杂环类衍生物结构稳定性好,水溶性也好,且在抑制肿瘤增殖之前及达到了抑制HIF-1 α 信号通路的作用,对正常细胞具有毒副作用小的优点。其中部分化合物还表现出对HIF-1 α -p300存在抑制作用。

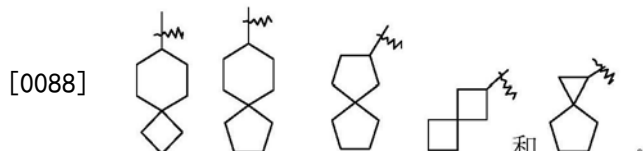
[0083] 发明的详细说明

[0084] 除非有相反陈述,否则下列用在说明书和权利要求书中的术语具有下述含义。

[0085] “烷基”指饱和的脂族烃基团,包括1至10个碳原子的直链和支链基团。优选含有1至6个碳原子的烷基(可表述为C₁₋₆烷基)。非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基,及其各种支链异构体等。优选的是含有1至6个碳原子的低级烷基,非限制性实施例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基可以在任何可使用的连接点上被取代,优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、磺酰基、氧代、-OR⁷、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-S(O)_qR⁷、-C(O)R⁷、-OC(O)R⁷、-NR⁷C(O)R⁸、-NR⁷(CH₂)_mNR⁷R⁸、-C(O)NR⁷(CH₂)_mR⁸、-NR⁷C(O)OR⁸或-C(O)OR⁷。

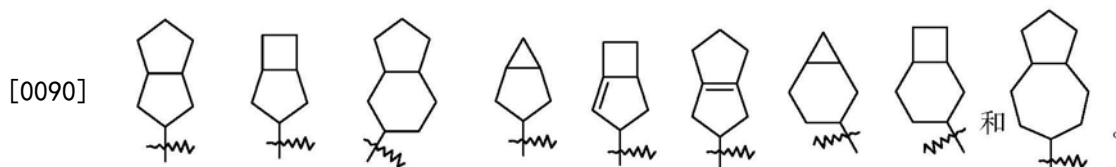
[0086] “环烷基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括3至12个碳原子,优选环烷基环包含3至10个碳原子,更优选环烷基环包含3至6个碳原子。单环环烷基的非限制性实施例包含环丙基、环丁基、环戊基、环戊烯基、环己基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环庚三烯基、环辛基等。多环环烷基包括螺环、稠环和桥环的环烷基。

[0087] “螺环烷基”指5至20元,单环之间共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺环烷基、双螺环烷基或多螺环烷基,优选为单螺环烷基和双螺环烷基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺环烷基。螺环烷基的非限制性实施例包含

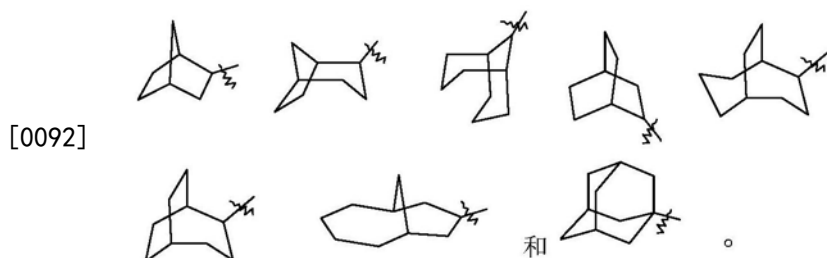


[0089] “稠环烷基”指5至20元,系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对碳原子的全碳多环基团,其中一个或多个环可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的π电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三

环、四环或多环稠环烷基,优选为双环或三环,更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。稠环烷基的非限制性实施例包含



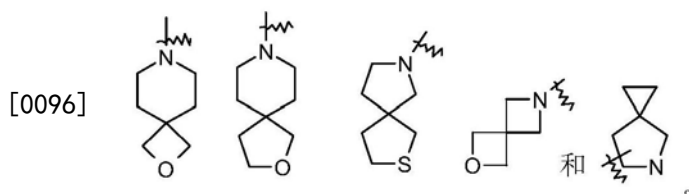
[0091] “桥环烷基”指5至20元,任意两个环共用两个不直接连接的碳原子的全碳多环基团,这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基,优选为双环、三环或四环,更有选为双环或三环。桥环烷基的非限制性实施例包含



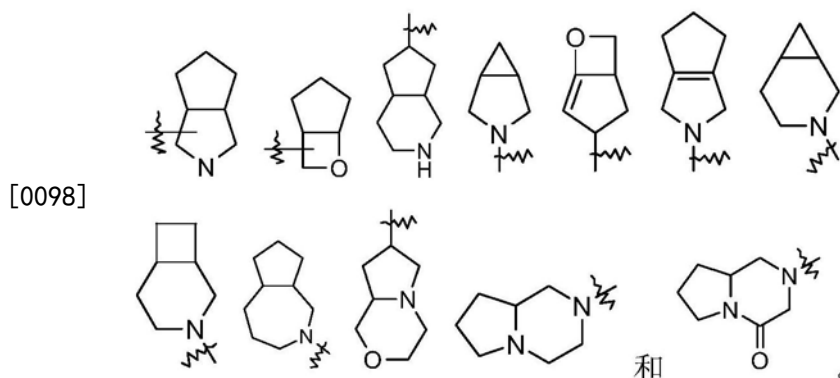
[0093] 所述环烷基环可以稠合于芳基、杂芳基或杂环基环上,其中与母体结构连接在一起的环为环烷基,非限制性实施例包括茚满基、四氢萘基、苯并环庚烷基等。环烷基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代(=O)、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0094] “杂环基”指饱和或部分不饱和单环或多环环状烃取代基,其包括3至20个环原子,其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_q$ (其中q是整数0至2)的杂原子,但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的环部分,其余环原子为碳。优选包括3至12个环原子,其中1~4个是杂原子,更优选杂环基环包含3至10个环原子,最优选杂环基环包含4至6个环原子。单环杂环基的非限制性实施例包含吡咯烷基、哌啶基、哌嗪基、吗啉基、硫代吗啉基、高哌嗪基、吡喃基、四氢呋喃基、1,1-二氧化-四氢噻喃基、氧杂环丁烷基、氮杂环丁烷基等。多环杂环基包括螺环、稠环和桥环的杂环基。

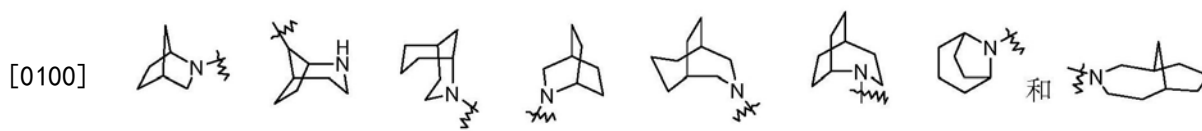
[0095] “螺杂环基”指5至20元,单环之间共用一个原子(称螺原子)的多环杂环基团,其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_q$ (其中q是整数0至2)的杂原子,其余环原子为碳。这些可以含有一个或多个双键,但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统。优选为6至14元,更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基,优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为4元/4元、4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元单螺杂环基。螺杂环基的非限制性实施例包含



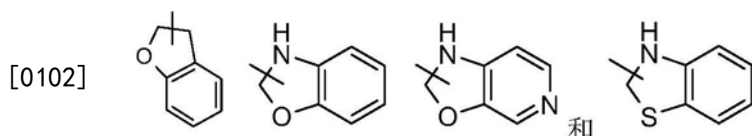
[0097] “稠杂环基”指5至20元，系统中的每个环与体系中的其他环共享毗邻的一对原子的多环杂环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_q$ (其中 q 是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环稠杂环基。稠杂环基的非限制性实施例包含



[0099] “桥杂环基”指5至14元，任意两个环共用两个不直接连接的原子的多环杂环基团，这些可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_q$ (其中 q 是整数0至2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。桥杂环基的非限制性实施例包含：



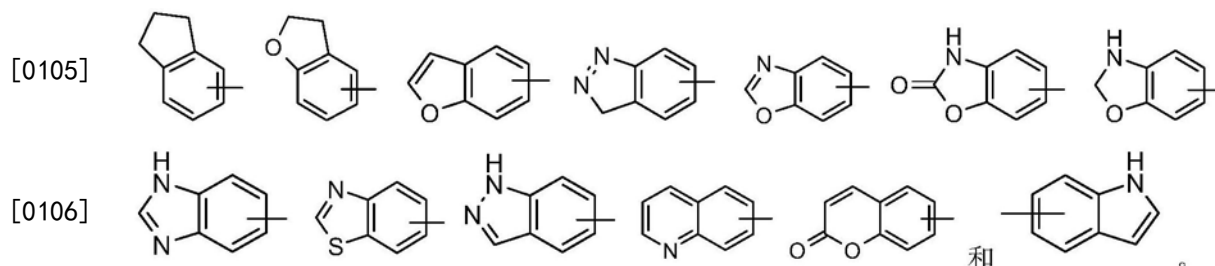
[0101] 所述杂环基环可以稠合于芳基、杂芳基或环烷基环上，其中与母体结构连接在一起的环为杂环基，非限制性实施例包含：



[0103] 等。杂环基可以是任选取代的或未取代的，当被取代时，取代基优选为一个或多个以下基团，独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

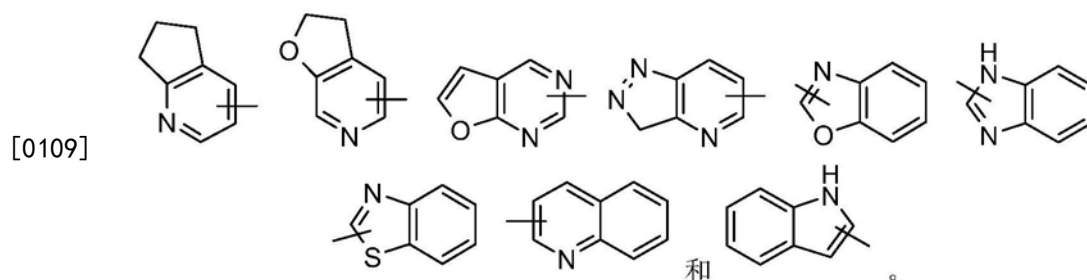
[0104] “芳基”指具有共轭的 π 电子体系的6至14元全碳单环或稠合多环(也就是共享毗邻碳原子对的环)基团，优选为6至10元的芳基，更优选苯基和萘基，最优选苯基。所述芳基环

可以稠合于杂芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为芳基环,非限制性实施例包含:



[0107] 芳基可以是取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0108] “杂芳基”指具有共轭的 π 电子体系的5至14元全碳单环或稠合多环基团,进一步包含1至4个杂原子的,其中杂原子选自一个或多个氧、硫或氮。优选为5至10元的杂芳基,更优选为5元至6元的杂芳基,甚至更优选咪喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述杂芳基环可以稠合于芳基、杂环基或环烷基环上,其中与母体结构连接在一起的环为杂芳基环,非限制性实施例包含:



[0110] 杂芳基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0111] 术语“烯基”指由至少由两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基,优选 C_{2-6} 烯基,更优选 C_{2-4} 烯基。例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或3-丁烯基等。烯基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0112] 术语“炔基”指至少由两个碳原子和至少一个碳-碳三键组成的如上所定义的烷基,优选 C_{2-6} 炔基,更优选 C_{2-4} 炔基。例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。炔基可以是取代的或非取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,其独立地

选自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氧代、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0113] “烷氧基”指 $-O$ -(烷基)和 $-O$ -(未取代的环烷基),其中烷基、环烷基的定义如上所述。非限制性实施例包含甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、环丙氧基、环丁氧基、环戊氧基、环己氧基等。烷氧基可以是任选取代的或未取代的,当被取代时,取代基优选为一个或多个以下基团,独立地选自为烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、 $-OR^7$ 、 $-NR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-S(O)_qR^7$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-OC(O)R^7$ 、 $-NR^7C(O)R^8$ 、 $-NR^7(CH_2)_mNR^7R^8$ 、 $-C(O)NR^7(CH_2)_mR^8$ 、 $-NR^7C(O)OR^8$ 或 $-C(O)OR^7$ 。

[0114] “羟烷基”指-(烷基)-OH,其中烷基的定义如上所述

[0115] “卤代烷基”指烷基被一个或多个卤素取代,其中烷基的定义如上所述。

[0116] “羟基”指-OH基团。

[0117] “卤素”指氟、氯、溴或碘。

[0118] “氨基”指 $-NH_2$ 。

[0119] “氰基”指-CN。

[0120] “硝基”指 $-NO_2$ 。

[0121] “氧代”指=O。

[0122] “羧基”指 $-C(O)OH$ 。

[0123] “羧酸酯基”指 $-C(O)O$ (烷基)或(环烷基),其中烷基、环烷基的定义如上所述。

[0124] “MCF-7”指人乳腺癌细胞。

[0125] “Matrigel胶”指可自动聚集产生类似于哺乳动物细胞基底膜的生物活性基质材料。

[0126] “FAM-HIF-1于”指6-羧基荧光素标记的HIF-1标探针。

[0127] “bFGF诱导”指在碱性成纤维细胞生长因子的作用下进行诱导

[0128] “HRE实验”指将特定的缺氧应激元件转染至细胞中检测HIF-1转录活性的荧光素酶报告基因实验。

[0129] “任选”或“任选地”意味着随后所描述地事件或环境可以但不必发生,该说明包括该事件或环境发生或不发生地场合。例如,“任选被烷基取代的杂环基团”意味着烷基可以但不必须存在,该说明包括杂环基团被烷基取代的情形和杂环基团不被烷基取代的情形。

[0130] “取代的”指基团中的一个或多个氢原子,优选为最多5个,更优选为1~3个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻,取代基仅处在它们的可能的化学位置,本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如,具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

[0131] “药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上/可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物,以及其他组分例如生理学/可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药,利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

[0132] $R^5 \sim R^8$ 、q、n、m的定义如通式(I)化合物中所述。

[0133] 本发明的已知的起始原料可以采用或按照本领域已知的方法来合成,或可购买自 ABCR GmbH&Co.KG, Acros Organics, Aldrich Chemical Company, 韶远化学科技 (Accela ChemBio Inc)、达瑞化学品等公司或参考文献CN105085450中合成方法。本发明中涉及使用的阳性药 KCN1为自主合成,其合成方法参照Mooring, S.R. et. al. J. Med. Chem. 2011, 54 (24): 8471-8489文献。

[0134] 实施例中无特殊说明,反应能够均在氩气氛或氮气气氛下进行。氩气氛或氮气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氩气或氮气气球。氢气气氛是指反应瓶连接一个约1L容积的氢气气球。加压氢化反应使用Parr 3916EKX型氢化仪和清蓝QL-500型氢气发生器或HC2-SS型氢化仪。氢化反应通常抽真空,充入氢气,反复操作3次。

[0135] 化合物的结构是通过核磁共振(NMR)或/和质谱(MS)来确定的。NMR位移(移R以10⁻⁶(ppm)的单位给出。NMR的测定是用Bruker AVANCE-400核磁仪,测定溶剂为氘代二甲基亚砜(DMSO-d₆),氘代氯仿(CDC1₃),氘代甲醇(CD₃OD),内标为四甲基硅烷(TMS)。

[0136] MS的测定用FINNIGAN LCQAd (ESI) 质谱仪(生产商:Thermo,型号:Finnigan LCQ advantage MAX)

[0137] 柱层析一般使用烟台黄海硅胶200~300目硅胶为载体或100-200目酸性或碱性氧化铝。生物测试所用的细胞株均购买于中国科学院典型培养物保藏委员会细胞库/中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心;DMEM培养基及RPMI1640培养基购自Gibco公司;胎牛血清、胰酶均购自Hyclone公司;pGL2-HRE-荧光素酶质粒购自addgene公司;SV40荧光素酶质粒及双荧光素酶报告基因检测试剂盒均购自Promega公司;转染试剂Lipofectamine 2000购自Invitrogen公司;FAM-HIF-1 α 探针及His-p300蛋白购自南京钟鼎生物公司;Matrigel 基质胶购自BD公司;细胞观察所用显微镜为Olympus IX51,购自Olympus公司;荧光素酶报告基因实验检测用仪器为Luminoskan Ascent,购自Thermo Scientific公司;细胞毒实验检测用仪器为Elx800吸收光酶标仪,购自BioTek公司。

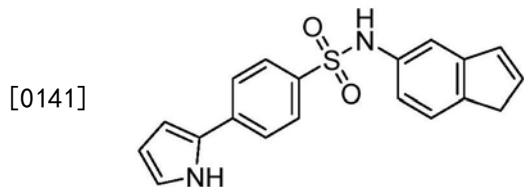
附图说明

[0138] 图1:本发明通式化合物的小管生成实验的结果。

具体实施方式

[0139] 实施例1

[0140] N-(1-苈-5-基)-4-(吡咯-2-基)苯磺酰胺



[0142] 步骤1:5-硝基-1-苈满酮

[0143] 将1-苈酮(2.00g, 15.23mmol)溶于硝酸和浓硫酸的混合酸(100mL)中进行硝化反应,柱层析分离纯化得黄色固体1.88g(产率约为70.2%)。

[0144] ¹H NMR (300MHz, Chloroform-d): δ 8.88 (d, J=2.07Hz, 1H), 8.38 (dd, J=7.50,

2.00Hz, 1H), 7.58 (dd, J=7.49, 1.06Hz, 1H), 3.15 (td, J=7.09, 0.96Hz, 2H), 2.70 (t, J=7.13Hz, 2H); EI-MS: m/z 178.05.

[0145] 步骤2: 5-硝基-1-茛

[0146] 将5-硝基-1-茛满酮 (1.58g, 8.92mmol) 溶于甲醇 (100mL) 中, 再向其中加入硼氢化钠 (506.11mg, 13.38mmol)、对甲基苯磺酸 (3.36g, 17.84mmol) 和甲苯 (1.64g, 17.84mmol), 加热至回流后, 柱层析纯化得黄色固体 1.25g (产率约为 87.0%)。

[0147] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d): δ 8.43 (d, J=1.35Hz, 1H), 8.16 (dd, J=7.48, 1.46Hz, 1H), 7.62 (d, J=7.49Hz, 1H), 6.67 (d, J=10.69Hz, 1H), 6.50 (dt, J=10.76, 6.21Hz, 1H), 3.37 (dd, J=6.22, 0.92Hz, 2H); EI-MS: m/z 161.05.

[0148] 步骤3: 5-氨基-1-茛

[0149] 将5-硝基-1-茛 (1.20g, 7.45mmol) 溶于乙醇 (100mL) 中, 再向其中加入 10% 钨碳催化剂并通入氢气, 室温过夜反应。经柱层析纯化后得淡黄色固体 0.90g (产率约为 92.1%)。

[0150] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.15 (d, J=7.44 Hz, 1H), 6.74-6.67 (m, 1H), 6.52 (dd, J=7.50, 1.46 Hz, 1H), 6.48-6.38 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.10 (dd, J=6.22, 0.95 Hz, 2H); EI-MS: m/z 132.08.

[0151] 步骤4: 4-溴-N-(1-茛-5-基) 苯磺酰胺

[0152] 将5-氨基-1-茛 (0.90g, 6.86mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 再向其中加入吡啶 (2.17g, 27.44mmol) 和对溴苯磺酰氯 (1.57g, 8.23mmol), 室温搅拌过夜后, 经柱层析纯化得白色固体 2.21g (产率约为 92.0%)。

[0153] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.82-7.76 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.20 (d, J=7.51 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=7.50, 1.47 Hz, 1H), 6.76 (d, J=10.82 Hz, 1H), 6.45 (dt, J=10.76, 6.21 Hz, 1H), 6.11 (d, J=1.63 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.10 (dd, J=6.19, 0.93 Hz, 2H); EI-MS: m/z 349.98.

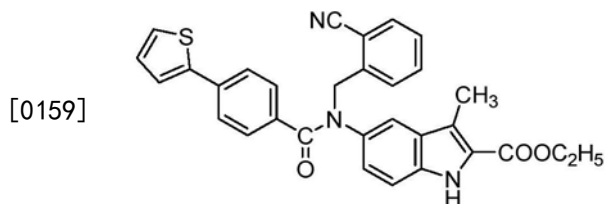
[0154] 步骤5: N-(1-茛-5-基)-4-(吡咯-2-基) 苯磺酰胺

[0155] 将4-溴-N-(1-茛-5-基) 苯磺酰胺 (0.3g, 0.86mmol) 溶于四氢呋喃 (30mL) 中, 再向其中加入 2-吡咯硼酸 (0.19g, 1.71mmol), 氮气保护下加入催化量的 1,1'-双二苯基膦二茂铁二氯化钨并进行过夜回流。柱层析后得白色固体 0.24g (产率约为 83.3%)。

[0156] ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 8.72 (s, 1H), 8.11-8.04 (m, 2H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.25 (d, J=7.49 Hz, 1H), 6.97 (ddd, J=7.51, 3.83, 1.45 Hz, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 6.45 (dt, J=11.04, 6.21 Hz, 1H), 6.36 (t, J=7.50 Hz, 1H), 6.11 (d, J=1.65 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.10 (dd, J=6.19, 0.94 Hz, 2H); EI-MS: m/z 337.10.

[0157] 实施例2

[0158] 乙基5-[N-(2-氰基苄基)-4-(噻吩-2-基) 苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯



[0160] 步骤1: 乙基-2-(2-(4-硝基苯基) 亚胍基) 丙酸

[0161] 将对硝基苯肼(1.96g,12.80mmol)溶于乙醇(100mL)中,再向其中加入2-丁酮酸乙酯(5g,38.40mmol),加热至回流反应4小时后,经柱层析纯化得黄色固体1.9g(59.1%)。

[0162] ^1H NMR(300 MHz,Chloroform-d): δ 8.16-8.10(m,2H),7.06-6.99(m,2H),6.65(s,1H),4.15(q,J=7.97 Hz,2H),2.22(s,3H),1.22(t,J=7.99 Hz,3H);EI-MS:m/z 252.10.

[0163] 步骤2:乙基3-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-乙酸

[0164] 将乙基-2-[2-(4-硝基苯基)亚肼基]丙酸(1.9g,7.65mmol)溶于二氧六环(100mL)中,再向其中加入多聚磷酸(0.5mL),加热至回流过夜反应。用乙酸乙酯萃取反应液并旋除溶剂得棕色液体0.89g(产率约为50.1%),直接投下一步。

[0165] ^1H NMR(300 MHz,Chloroform-d) δ 8.89-8.81(m,2H),8.23(dd,J=7.51,1.45 Hz,1H),7.46(d,J=7.52 Hz,1H),4.36(q,J=5.93 Hz,2H),2.52(s,3H),1.36(t,J=5.86 Hz,3H);EI-MS:m/z 249.08.

[0166] 步骤3:乙基5-氨基-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

[0167] 将乙基3-甲基-5-硝基-1H-吡啶-2-乙酸(0.89g,3.59mmol)溶于四氢呋喃(100mL)中,氢气保护下向其中加入约催化剂钨碳(50mg),氢气环境中室温过夜反应。经柱层析分离纯化得淡黄色固体0.68g(产率约为86.9%)。

[0168] ^1H NMR(300 MHz,Chloroform-d): δ 8.53(s,1H),7.00(d,J=7.49 Hz,1H),6.76(dd,J=7.52,1.45 Hz,1H),6.69(d,J=1.60 Hz,1H),4.36(q,J=5.93 Hz,2H),4.03(s,2H),2.48(s,3H),1.36(t,J=5.86Hz,3H);EI-MS:m/z 219.11.

[0169] 步骤4:乙基5-(4-苯甲酰胺)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

[0170] 按照实施例1中步骤4的条件,将乙基5-氨基-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯(0.2g,0.92mmol)与对溴苯甲酰氯(0.24g,1.10mmol)反应制得乙基5-(4-苯甲酰胺)-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯0.35g(产率约为95.2%)。

[0171] 步骤5:乙基5-[4-溴-N-(2-氰基苄基)苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯

[0172] 将乙基5-(4-苯甲酰胺)-3-甲基-1H-吡啶-2-乙酸(0.25g,0.62mmol)溶于丙酮(50mL),再向其中加入2-氰基苄溴(0.19g,0.99mmol)、碳酸钾(0.17g,1.25mmol)和碘化钾(0.10g,0.62mmol),加热至回流反应1小时,制得乙基5-[4-溴-N-(2-氰基苄基)苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-乙酸0.30g(产率约为93.2%)。

[0173] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d): δ 8.79(s,1H),8.05(dd,J=7.49,1.47Hz,1H),7.68-7.62(m,3H),7.61-7.49(m,5H),7.49-7.38(m,2H),5.13(d,J=1.02Hz,2H),4.36(q,J=5.91Hz,2H),2.54(s,3H),1.36(t,J=5.86Hz,3H);EI-MS:m/z526.09.

[0174] 步骤6:乙基5-[N-(2-氰基苄基)-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-乙酸酯

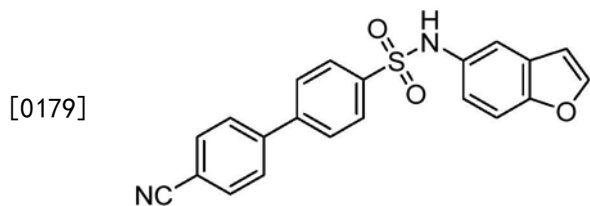
[0175] 按照实施例1步骤5的条件,将乙基5-[4-溴-N-(2-氰基苄基)苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-乙酸(0.20g,0.39mmol)与2-噻吩硼酸(0.08g,0.62mmol)反应制得乙基5-[N-(2-氰基苄基)-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺]-3-甲基-1H-吡啶-2-甲酸酯0.18g(产率约为89.4%)。

[0176] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d): δ 8.72(s,1H),8.11(dd,J=7.41,1.57Hz,1H),8.07-8.01(m,2H),7.93-7.88(m,2H),7.68-7.61(m,2H),7.64-7.55(m,3H),7.49-7.35(m,3H),7.20(t,J=7.50Hz,1H),5.13(d,J=0.96Hz,2H),4.36(q,J=5.92Hz,2H),2.50(s,

3H), 1.36 (t, J=5.86Hz, 3H);

[0177] EI-MS:m/z 520.17.

[0178] 实施例3:N-(苯并呋喃-5-基)-4'-氰基-1,1'-(联苯基)-4-磺酰胺



[0180] 步骤1:N-(3-(2-氯乙酰基)-4-羟基苯基)乙酰胺

[0181] 将N-(4-甲氧基)乙酰胺 (3.30g, 19.98mmol) 溶于二氯甲烷 (100m) 中, 再向其中加入氯乙酰氯 (6.27g, 0.80mmol) 和三氯化铝 (10.65g, 0.80mmol), 加热至回流反应6小时, 冷却后用稀盐酸猝灭, 减压旋转蒸发得黄色固体2.82g (产率约为84.0%)。

[0182] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d): δ 8.17 (dd, J=7.50, 2.01Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.33 (d, J=2.03Hz, 1H), 6.93 (d, J=7.49Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 2.10 (s, 3H);

[0183] EI-MS:m/z 227.081.

[0184] 步骤2:N-(3-羰基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙酰胺

[0185] 将N-(3-(2-氯乙酰基)-4-羟基苯基)乙酰胺 (1.41g, 7.3mmol) 溶于DCM中, 加入碳酸钾 (2.02g, 14.60mmol), 加热至回流, 1h后停止反应。抽滤, 硅胶柱层析分离, 得到0.98g 固体 (产率约为82.8%)。

[0186] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d): δ 8.14 (dd, J=7.50, 2.01Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J=1.97Hz, 1H), 7.04 (d, J=7.52Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 2.10 (s, 3H);

[0187] EI-MS:m/z 191.09.

[0188] 步骤3:苯并呋喃-5-胺

[0189] 将N-(3-羰基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙酰胺 (0.66g, 3.46mmol) 溶于乙醇 (30ml) 中, 加入5% 钯碳 (183mg), 氢气氛围下室温搅拌过夜, 滤除钯碳。直接加入3M稀盐酸 (30ml), 加热至回流6h后, 减压蒸发下除去溶剂, 重结晶得固体0.42g (产率约为91.3%)。

[0190] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.61 (d, J=7.49Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.45Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.47, 1.53Hz, 1H), 6.62 (t, J=1.49Hz, 1H), 6.56 (dd, J=7.51, 1.47Hz, 1H), 4.02 (s, 2H);

[0191] EI-MS:m/z 133.10.

[0192] 步骤4:N-(苯并呋喃-6-基)-4-溴苯磺酰胺

[0193] 按照实施例1中步骤4的条件, 将苯并呋喃-5-胺 (0.21g, 1.58mmol) 与对溴苯甲酰氯 (0.65g, 2.52mmol) 反应制得N-(苯并呋喃-6-基)-4-溴苯磺酰胺0.51g (产率约为91.8%)。

[0194] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d): δ 7.86-7.80 (m, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.61 (d, J=7.46 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=7.55, 1.43Hz, 1H), 6.79-6.70 (m, 2H), 6.43 (dd, J=7.47, 1.54Hz, 1H), 6.14 (s, 1H); EI-MS:m/z 351.96.

[0195] 步骤5:N-(苯并呋喃-5-基)-4'-氰基-1,1'-(联苯基)-4-磺酰胺

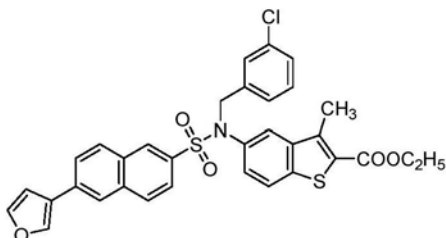
[0196] 按照实施例1中步骤5的条件, 将N-(苯并呋喃-6-基)-4-溴苯磺酰胺 (0.2g,

0.57mmol) 与对氰基苯硼酸反应制得N-(苯并呋喃-5-基)-4'-氰基-1,1'-(联苯基)-4-磺酰胺0.19g (产率约为89.4%)。

[0197] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) : δ 8.19-8.13 (m, 2H) , 7.99-7.93 (m, 2H) , 7.91-7.82 (m, 4H) , 7.61 (d, J=7.46Hz, 1H) , 7.40 (d, J=7.47Hz, 1H) , 6.81-6.72 (m, 2H) , 6.49 (dd, J=7.50, 1.46 Hz, 1H) , 6.03 (s, 1H) ; EI-MS: m/z375.40.

[0198] 实施例4: 乙基5-((N-(3-氯苯基)-6-(呋喃-3-基)萘基)-2-磺酰胺基)-3-甲基苯并噻吩-2-甲酸酯

[0199]



[0200] 步骤1: 乙基3-甲基-5-硝基苯并噻吩-2-甲酸酯

[0201] 将1-(2-溴-5-硝基苯基)乙酮(3.3g, 13.52mmol)溶于乙醇(100mL)中,再向其中加入乙基 2-巯基乙酸酯(3.25g, 27.04mmol),加热至回流搅拌反应6小时,经柱层析纯化得乙基3-甲基-5-硝基苯并噻吩-2-乙酸酯3.10g (产率约为86.4%)。

[0202] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.71 (d, J=1.58Hz, 1H) , 8.21 (dd, J=7.42, 1.56Hz, 1H) , 8.09 (d, J=7.52Hz, 1H) , 4.31 (q, J=5.89Hz, 2H) , 2.79 (s, 3H) , 1.33 (t, J=5.86Hz, 3H) ; EI-MS: m/z265.09.

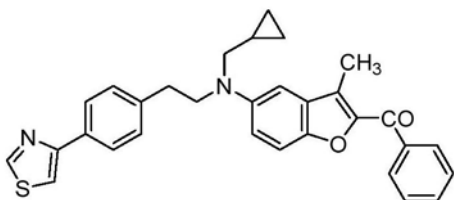
[0203] 步骤2: 5-((N-(3-氯苯基)-6-(呋喃-3-基)萘基)-2-磺酰胺基)-3-甲基苯并噻吩-2-甲酸酯

[0204] 按照实施例2中的步骤4至步骤6的条件,制得乙基5-((N-(3-氯苯基)-6-(呋喃-3-基)萘基)-2-磺酰胺基)-3-甲基苯并噻吩-2-甲酸酯0.24g (产率约为84.9%)。

[0205] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.50 (t, J=1.61Hz, 1H) , 8.14 (t, J=1.56Hz, 1H) , 8.03 (ddd, J=22.21, 7.44, 1.56Hz, 2H) , 7.91 (dd, J=7.41, 1.55Hz, 2H) , 7.80-7.74 (m, 2H) , 7.08 (d, J=1.56Hz, 1H) , 7.00 (dd, J=7.51, 1.46Hz, 1H) , 6.61 (ddd, J=7.51, 4.50, 2.94Hz, 2H) , 5.97 (s, 1H) , 4.31 (q, J=5.90Hz, 2H) , 2.61 (s, 3H) , 1.33 (t, J=5.86Hz, 3H) ; EI-MS: m/z491.09.

[0206] 实施例5: 5-((环丙烷基甲基)(4-(噻唑-4-基)苯乙基)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基(苯基)甲酮

[0207]



[0208] 步骤1: N-(3-乙酰基-4-羟基苯基)乙酰胺

[0209] N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺(10.1g, 0.065mol)与乙酰氯(20.5g, 0.26mol)三氯化铝(34.9g, 0.26mol)反应,后处理同实施例3中步骤1.生成固体8.1g (产率64.1%)。

[0210] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.19 (d, J=2.03Hz, 1H) , 7.59 (s, 1H) , 7.18 (dd, J

=7.50, 2.01Hz, 1H), 6.92 (d, J=7.52Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); EI-MS: m/z 193.07.

[0211] 步骤2: (5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮

[0212] 将N-(3-乙酰基-4-羟基苯基) 乙酰胺 (4.4g, 0.022mol) 溶于25ml N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (6.3g, 0.046mol), 溴乙酸苯酯 (7.6g, 0.046mol)。封管加热至150度。反应4h。冷却至室温后倒入水中, 抽滤, 滤饼上固体用水洗多次后, 得到粗品, 粗品柱层析纯化得白色固体2.1g (产率35.3%)

[0213] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.94-7.87 (m, 2H), 7.62 (ddt, J=8.06, 6.78, 2.02Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.42Hz, 2H), 7.35 (d, J=7.49Hz, 1H), 6.75 (d, J=1.54Hz, 1H), 6.69 (dd, J=7.51, 1.48 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 2.31 (s, 3H); EI-MS: m/z 251.09.

[0214] 步骤3: (5-((4-溴苯乙基) 氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮

[0215] 将(5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮 (0.8g, 3.65mmol), 4-溴苯乙基溴 (1.54g, 5.84mmol), 吡啶 (1.01g, 7.30mmol) 依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 水洗除去吡啶, 柱层析分离得固体1.21g (产率81.8%)

[0216] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.91 (dd, J=7.64, 2.06Hz, 2H), 7.62 (ddt, J=8.06, 6.78, 2.02Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.42Hz, 2H), 7.49-7.40 (m, 3H), 7.20-7.15 (m, 2H), 6.74-6.68 (m, 2H), 4.16 (s, 1H), 3.27 (t, J=5.22Hz, 2H), 2.83-2.77 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); EI-MS: m/z 433.07.

[0217] 步骤4: (5-((4-溴苯乙基) (环己烷基甲基) 氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮

[0218] 将(5-((4-溴苯乙基) 氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮 (0.8g, 3.65mmol), 环己烷甲基氯 (1.24g, 5.47mmol), 碳酸钾 (1.01g, 7.30mmol) 依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体1.49g (产率31.46%)。

[0219] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.91 (dd, J=7.67, 1.99Hz, 2H), 7.62 (ddt, J=8.09, 6.78, 2.02Hz, 1H), 7.54 (t, J=7.42Hz, 2H), 7.47-7.40 (m, 3H), 7.22-7.16 (m, 2H), 6.88 (dd, J=7.51, 1.47Hz, 1H), 3.68 (t, J=5.09Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.94Hz, 2H), 2.79-2.73 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.03 (hept, J=6.98Hz, 1H), 0.27 (ddd, J=7.08, 6.00, 4.27Hz, 2H), 0.08-0.00 (m, 2H); EI-MS: m/z 487.11.

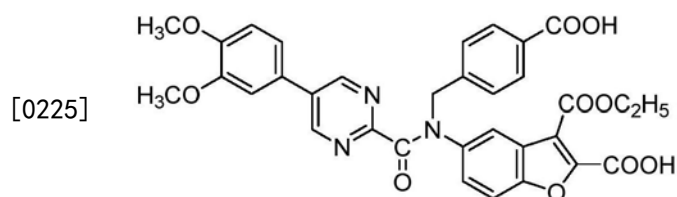
[0220] 步骤5: (5-((环丙烷基甲基) (4-(噻唑-4-基) 苯乙基) 氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮

[0221] 按照实施例1步骤5的条件, 制得(5-((环丙烷基甲基) (4-(噻唑-4-基) 苯乙基) 氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-基) (苯基) 甲酮0.27g (产率90.1%)。

[0222] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.07 (d, J=2.88Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.67, 1.99Hz, 2H), 7.69 (d, J=2.72Hz, 1H), 7.62 (ddt, J=8.08, 6.77, 2.02Hz, 1H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.41 (d, J=7.48 Hz, 1H), 7.27-7.21 (m, 2H), 6.95 (d, J=1.43Hz, 1H), 6.85 (dd, J=7.49, 1.45Hz, 1H), 3.68 (t, J=7.51Hz, 2H), 3.27 (d, J=6.94Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.22 (hept, J=6.97Hz, 1H), 0.49-0.41 (m, 2H), 0.23-0.15 (m, 2H); EI-MS: m/z 492.19.

[0223] 实施例6

[0224] 5-[N-(4-羧基-苄基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)-嘧啶基-2-甲酰胺基]-3-乙酯基-苯并呋喃-2-羧基



[0226] 步骤1:N-(3-乙酯基-4-羟基苯基)乙酰胺

[0227] N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (10.1g, 0.065mol) 与乙酰氯 (20.5g, 0.26mol) 三氯化铝 (34.9g, 0.26mol) 反应, 后处理同实施例5中步骤1. 生成固体8.1g (产率64.1%)

[0228] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.19 (d, $J=2.03\text{Hz}$, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (dd, $J=7.50, 2.01\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); EI-MS: m/z 193.07.

[0229] 步骤2:乙基5-乙酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0230] 将N-(3-乙酯基-4-羟基苯基)乙酰胺 (4.4g, 0.022mol) 溶于25ml N,N-二甲基甲酰胺, 加入碳酸钾 (6.3g, 0.046mol), 溴乙酸乙酯 (7.6g, 0.046mol)。封管加热至150度。反应4h。冷却至室温后倒入水中, 抽滤, 滤饼上固体用水洗多次后, 得到粗品, 粗品柱层析纯化得白色固体2.1g (产率35.3%)。

[0231] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.22 (d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=7.42, 1.54\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 263.10.

[0232] 步骤3:乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0233] 将乙基5-乙酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (2.1g, 8.04mmol) 加入50ml 3M HCl与 50ml乙醇中, 加热至回流, 反应6h后, 减压蒸除溶剂, 乙醇重结晶得1.1g固体 (产率62.4%)

[0234] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.27 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 219.09.

[0235] 步骤4:乙基5-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0236] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol) 溶于二氯甲烷 (30mL) 中, 再向其中加入5-溴嘧啶-2-甲酰氯 (1.62g, 7.30mmol) 室温搅拌过夜, 经柱层析纯化得白色固体1.29g (产率87.5%)。

[0237] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.98 (s, 2H), 7.41 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 6.77-6.70 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 389.04.

[0238] 步骤5:4-((5-溴-N-(2-(乙氧羰基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)嘧啶基-2-酰胺)甲基)苯甲酸

[0239] 将乙基5-((5-溴嘧啶-2-基)甲基)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.45g, 1.05mmol), 与4-羧基溴苄 (0.52g, 2.11mmol), 碳酸钾 (0.29g, 2.11mmol) 在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得乙基5-(N-(4-溴苄基)-4-三氟甲基)苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯固体 0.51g (产率81.2%)

[0240] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.22-9.15 (m, 2H), 8.10-8.04 (m, 2H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.44 (dd, $J=7.50, 1.45\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 5.56 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 537.05.

[0241] 步骤6: 4-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(乙氧羰基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)咪啉-2-酰胺)甲基)苯甲酸

[0242] 按照实施例1步骤5的条件, 制得 4-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(乙氧羰基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)咪啉-2-酰胺)甲基)苯甲酸 0.34g (产率92.1%)。

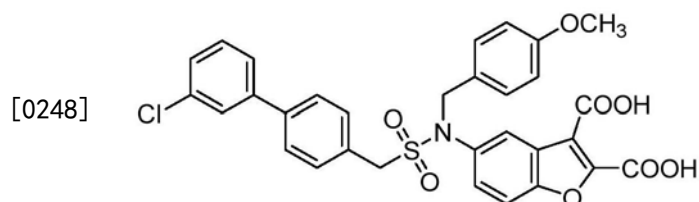
[0243] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.40 (d, $J=2.53\text{Hz}$, 1H), 9.25 (d, $J=2.35\text{Hz}$, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.87 (dd, $J=7.51, 1.45\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=1.60\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.10 (d, $J=7.54\text{Hz}$, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 3.89 (d, $J=10.07\text{Hz}$, 6H), 2.57 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 595.20.

[0244] 步骤7: 5-(4-羧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)咪啉基-2-酰胺)-3-(乙氧羰基)苯并呋喃-2-乙酸

[0245] 将 4-((5-(3,4-二甲氧基苯基)-N-(2-(乙氧羰基)-3-甲基苯并呋喃-5-基)咪啉-2-酰胺)甲基)苯甲酸 (0.2g, 0.23mmol) 与 1M 氢氧化钠 4ml, 乙醇 20ml 加热至回流, 反应生成 5-(4-羧基苄基)-5-(3,4-二甲氧基苯基)咪啉基-2-酰胺)-3-(乙氧羰基)苯并呋喃-2-乙酸 0.11g (产率57.7%)。

[0246] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.39 (d, $J=2.55\text{Hz}$, 1H), 9.15 (d, $J=2.58\text{Hz}$, 1H), 8.09-8.02 (m, 2H), 7.92 (dd, $J=7.51, 1.45\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J=1.59\text{Hz}$, 1H), 7.69 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 7.10 (d, $J=7.53\text{Hz}$, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.27 (q, $J=5.93\text{Hz}$, 2H), 3.89 (d, $J=10.08\text{Hz}$, 6H), 1.34 (t, $J=5.94\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 625.17.

[0247] 实施例7: 5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(4-甲氧苄基)甲基)磺酰胺基)-苯并呋喃-2,3-二甲酸



[0249] 步骤1: 乙基2-(5-乙酰胺基-2-羟基苯基)-2-乙酸

[0250] 将 N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (10.1g, 0.065mol) 与 乙基3-氯-3-氧代丙酸 (21.9g, 0.26mol)、三氯化铝 (34.9g, 0.26mol) 反应, 后处理同实施例5中步骤1. 生成固体 7.2g (产率74.2%)。

[0251] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.07 (d, $J=2.06\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.24 (dd, $J=7.51, 2.01\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 4.23 (q, $J=5.93\text{Hz}$, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.31 (t, $J=5.96\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 251.08.

[0252] 步骤2: 二乙基5-乙酰胺基苯并呋喃-2,3-二甲酸酯

[0253] 将 乙基2-(5-乙酰胺基-2-羟基苯基)-2-乙酸 (4.40g, 0.022mol) 溶于 25ml N,N-二甲基甲酰胺, 加入 碳酸钾 (6.33g, 0.046mol), 溴乙酸乙酯 (7.60g, 0.046mol). 封管加热至

150 度。反应4h。冷却至室温后倒入水中,抽滤,滤饼上固体用水洗多次后,得到粗品,粗品柱层析纯化得白色固体2.1g (产率35.3%)

[0254] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.28 (d, J=1.58Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, J=7.52Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.51, 1.44Hz, 1H), 4.27 (q, J=5.93Hz, 2H), 3.07 (q, J=6.68Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.36 (dt, J=16.12, 6.30Hz, 6H); EI-MS: m/z 319.11.

[0255] 步骤3: 二乙基5-氨基苯并呋喃-2,3-二甲酸酯

[0256] 将二乙基5-乙酰胺基苯并呋喃-2,3-二甲酸酯(2.1g, 8.04mmol)加入50mL 3M HCl与50ml乙醇中,加热至回流,反应6h后,减压蒸除溶剂,乙醇重结晶得1.1g固体(产率62.4%)

[0257] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.29 (d, J=7.51Hz, 1H), 6.83 (d, J=1.57Hz, 1H), 6.62 (dd, J=7.51, 1.63Hz, 1H), 4.35 (q, J=5.91Hz, 2H), 4.27 (q, J=5.90Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.33 (dt, J=9.89, 5.94Hz, 6H); EI-MS: m/z 277.10.

[0258] 步骤4: 二乙基5-((4-溴苯基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯

[0259] 将二乙基5-氨基苯并呋喃-2,3-二甲酸酯(0.8g, 2.59mmol)、4-溴苯甲基磺酰氯(1.56g, 5.77mmol), 碳酸钾(1.01g, 7.30mmol)依次加入二氯甲烷30mL中,室温搅拌过夜,滤除碳酸钾,柱层析分离得固体1.32g (产率89.64%)。

[0260] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.60-7.54 (m, 2H), 7.49 (d, J=7.51Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 6.79 (d, J=1.65Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.50, 1.46Hz, 1H), 4.67 (d, J=1.39Hz, 2H), 4.35 (q, J=5.90Hz, 2H), 4.27 (q, J=5.92Hz, 2H), 1.33 (dt, J=9.89, 5.94Hz, 6H); EI-MS: m/z 509.01.

[0261] 步骤5: 二乙基5-((1-(4-溴苯基)-N-(4-甲氧基苯基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯

[0262] 将二乙基5-((4-溴苯基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯(0.45g, 0.88mmol), 与4-甲氧基溴苄(0.35g, 1.76mmol), 碳酸钾(0.29g, 2.11mmol)在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得二乙基5-((1-(4-溴苯基)-N-(4-甲氧基苯基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯白色固体0.46g (产率82.7%)。

[0263] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.65-7.54 (m, 3H), 7.35-7.29 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.76 (d, J=1.42Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.52, 1.47Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (dt, J=9.89, 5.95Hz, 6H); EI-MS: m/z 629.07.

[0264] 步骤6: 二乙基5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯

[0265] 按照实施例1步骤5的条件,制得二乙基5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯0.23g (产率95.2%)。

[0266] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.67-7.61 (m, 2H), 7.57 (d, J=7.51Hz, 1H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.76 (d, J=1.43Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.50, 1.45Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.39-4.23 (m, 6H), 3.80 (s, 3H), 1.33 (dt, J=9.89, 5.94Hz, 6H); EI-MS: m/z 661.15.

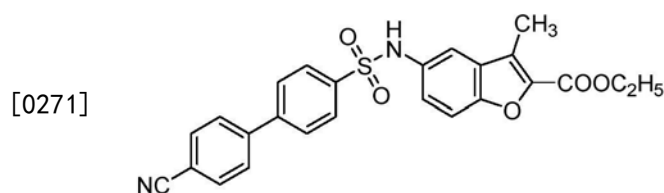
[0267] 步骤7: 5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基]-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲基)磺酰胺基)-

苯并呋喃-2, 3-二甲酸

[0268] 将二乙基5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基])-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲基)磺酰胺基)苯并呋喃-2,3-二甲酸酯(0.2g,0.23mmol)与1M氢氧化钠4mL,乙醇20mL加热至回流,反应生成5-((1-(3'-氯-[1,1'-联苯基])-4-基)-N-(4-甲氧基苄基)甲基)磺酰胺基)-苯并呋喃-2,3-二甲酸0.13g(产率87.7%)

[0269] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.65 (t, $J=1.91\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=1.69\text{Hz}$, 1H), 7.60-7.47 (m, 4H), 7.44-7.33 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 6.88-6.82 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=7.50, 1.45\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); EI-MS: m/z 605.09.

[0270] 实施例8:乙基5-((4'-氰基-[1,1'-联苯基])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯



[0272] 步骤1:乙基5-乙酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0273] 按照实施例5的步骤1制得N-(3-乙酰基-4-羟基苯基)乙酰胺(3.00g,15.53mmol)溶于25mL N,N-二甲基甲酰胺,加入碳酸钾(6.3g,0.046mol),溴乙酸乙酯(7.6g,0.046mol)。封管加热至150度。反应4h。冷却至室温后倒入水中,抽滤,滤饼上固体用水洗多次后,得到粗品,粗品柱层析纯化得白色固体2.30g(产率56.7%)。

[0274] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.22 (d, $J=1.59\text{Hz}$, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.53 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.10 (dd, $J=7.51, 1.44\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 2.60 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H). EI-MS: m/z 261.10.

[0275] 步骤2:乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0276] 将乙基5-乙酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(2.20g,8.42mmol)加入50mL 3M HCl 与50mL乙醇中,加热至回流,反应6h后,减压蒸除溶剂,乙醇重结晶得1.43g固体(产率75.8%)。

[0277] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.27 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 6.68-6.59 (m, 2H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 219.09.

[0278] 步骤3:乙基5-((4-溴苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0279] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g,1.05mmol),4-溴苯磺酰氯(0.54g,2.10mmol),碳酸钾(0.29g,2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中,室温搅拌过夜,滤除碳酸钾,柱层析分离得固体0.36g(产率78.3%)。

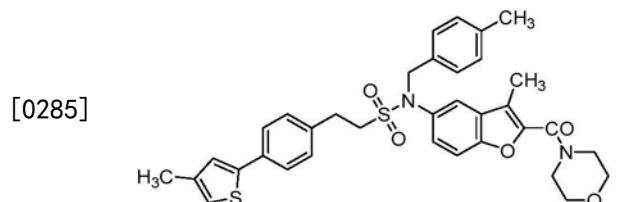
[0280] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.73-7.65 (m, 4H), 7.44 (d, $J=7.43\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=1.53\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.51, 1.46\text{Hz}$, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 436.99.

[0281] 步骤4:乙基5-((4'-氰基-[1,1'-联苯基])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0282] 按照实施例1步骤5的条件制得乙基5-((4'-氰基-[1,1'-联苯基])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.19g(产率90.4%)。

[0283] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.58-7.47 (m, 4H), 7.30 (d, J=7.38Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.58Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.50, 1.46Hz, 1H), 4.38 (q, J=8.04Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.32 (t, J=7.99Hz, 3H); EI-MS: m/z 460.11.

[0284] 实施例9:N-(3-甲基-2-(吗啉基-4-羰基)苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)乙烷-1-磺酰胺



[0286] 步骤1:乙基5-((2-(4-溴苯基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0287] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g, 1.05mmol), 4-溴苯乙基磺酰氯(0.59g, 2.10mmol), 碳酸钾(0.29g, 2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体0.42g(产率85.8%)。

[0288] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.45 (dd, J=7.49, 1.44Hz, 3H), 7.19 (dt, J=7.57, 1.17Hz, 2H), 6.79 (d, J=1.55Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.52, 1.44Hz, 1H), 4.38 (q, J=5.91Hz, 2H), 3.74 (t, J=8.42Hz, 2H), 3.12 (td, J=8.44, 1.23Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.87Hz, 3H); EI-MS: m/z 465.02.

[0289] 步骤2:乙基5-((2-(4-溴苯基)-N-(4-甲基苄基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0290] 将乙基5-((2-(4-溴苯基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.24g, 0.51mmol), 与4-甲氧基溴苄(0.35g, 1.03mmol), 碳酸钾(0.29g, 1.03mmol)在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得乙基5-((2-(4-溴苯基)-N-(4-甲基苄基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯白色固体0.25g(产率85.1%)。

[0291] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.48-7.42 (m, 2H), 7.19 (ddt, J=9.72, 7.49, 1.11Hz, 4H), 7.11-7.05 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.63 (d, J=0.97Hz, 2H), 4.16-4.03 (m, 3H), 3.94 (d, J=13.90Hz, 1H), 3.74 (t, J=8.42Hz, 2H), 3.12 (td, J=8.44, 1.27Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.21 (d, J=2.07Hz, 1H), 2.21 (s, 2H), 1.23 (t, J=5.86Hz, 3H); EI-MS: m/z 556.08.

[0292] 步骤3:乙基3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯

[0293] 按照实施例1步骤5的反应条件, 制得乙基3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苯基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯0.19g(产率92.2%)。

[0294] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.60-7.51 (m, 2H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.17 (dt, J=7.63, 1.16Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 6.76 (dd, J=3.97, 1.59Hz, 1H), 4.38 (q, J=5.90Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.74 (t, J=8.42Hz, 1H), 3.12 (td, J=8.42, 1.25Hz, 1H), 2.49 (s, 2H), 2.29 (s, 2H), 2.21 (d, J=1.17Hz, 2H), 1.32 (t, J=5.87Hz, 2H); EI-MS: m/z 587.18.

[0295] 步骤4:3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸

[0296] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯(0.15g,0.25mmol)水解制得3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸0.13g(产率为90.0%)。

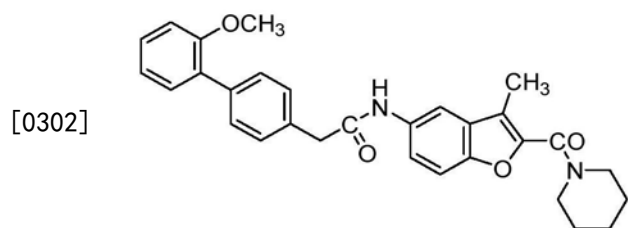
[0297] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.53 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dt, $J=7.54, 1.16\text{Hz}$, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 6.81 (d, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=7.52, 1.46\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.74 (t, $J=5.63\text{Hz}$, 2H), 3.15-3.09 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 2.21 (d, $J=2.13\text{Hz}$, 1H), 2.21 (s, 2H); EI-MS: m/z 559.15.

[0298] 步骤5:N-(3-甲基-2-(吗啉基-4-羰基)苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙烷-1-磺酰胺

[0299] 将3-甲基-5-((N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸(0.1g,0.18mmol)溶于DMF中,加入吗啉(0.03g,0.36mmol),室温搅拌过夜,将反应液倒入水中有固体析出,抽滤得白色固体N-(3-甲基-2-(吗啉基-4-羰基)苯并呋喃-5-基)-N-(4-甲基苄基)-2-(4-(4-甲基噻吩-2-基)苄基)乙烷-1-磺酰胺0.09g(产率90.1%)。

[0300] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.62-7.57 (m, 2H), 7.43 (dt, $J=7.50, 1.07\text{Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=1.47\text{Hz}$, 1H), 7.20-7.13 (m, 4H), 6.75 (dd, $J=5.99, 1.46\text{Hz}$, 2H), 6.46 (dd, $J=7.52, 1.46\text{Hz}$, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.74 (t, $J=8.24\text{Hz}$, 2H), 3.61 (t, $J=4.62\text{Hz}$, 4H), 3.51 (t, $J=4.59\text{Hz}$, 4H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27-2.19 (m, 6H); EI-MS: m/z 628.21.

[0301] 实施例10:2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基-2-(哌啶-1-羰基)苯并呋喃-5-基)乙酰胺



[0303] 步骤1:乙基5-(2-(4-溴苄基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羰基

[0304] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g,1.05mmol),2-(4-溴苄基)乙酰氯(0.49g,2.10mmol),碳酸钾(0.29g,2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中,室温搅拌过夜,滤除碳酸钾,柱层析分离得固体0.40g(产率91.6%)。

[0305] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.19 (dd, $J=7.51, 1.46\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 5H), 7.47-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, $J=1.59\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=7.51, 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=7.40, 2.04\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 443.17.

[0306] 步骤2:乙基2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羰基

[0307] 按照实施例1步骤6的反应条件,制得乙基2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺

胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧基0.29g (产率90.7%)。

[0308] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.19 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68-7.57 (m, 5H), 7.49-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, $J=1.52\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=7.51, 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=7.44, 2.03\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=5.89\text{Hz}$, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86\text{ Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 443.17.

[0309] 步骤3: 5-(2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0310] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧基 (0.25g, 0.56mmol) 水解制得5-(2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸0.21g (产率为89.7%)。

[0311] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.20 (dd, $J=7.51, 1.46\text{Hz}$, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (tdd, $J=7.65, 6.13, 1.70\text{Hz}$, 5H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.23 (d, $J=1.54\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=7.51, 2.01\text{Hz}$, 1H), 7.00 (dd, $J=7.27, 2.10\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 1H), 2.58 (s, 3H); EI-MS: m/z 415.14.

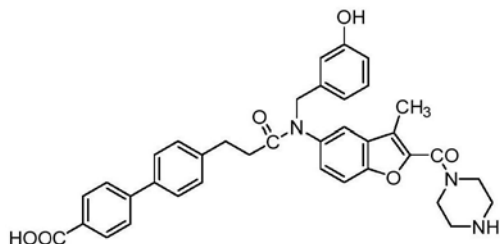
[0312] 步骤4: 2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基-2-(哌啶-1-羧基)苯并呋喃-5-基)乙酰胺

[0313] 按照实施例9步骤5的条件, 将5-(2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸 (0.18g, 0.43mmol) 与哌啶 (0.074g, 0.87mmol) 反应制得白色固体2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-甲基-2-(哌啶-1-羧基)苯并呋喃-5-基)乙酰胺0.19g (产率90.9%)。

[0314] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.98 (dd, $J=7.52, 1.46\text{Hz}$, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.49-7.38 (m, 1H), 7.39 (dd, $J=5.46, 1.83\text{Hz}$, 1H), 7.12 (td, $J=7.52, 2.02\text{Hz}$, 1H), 7.02 (dd, $J=7.41, 2.04\text{Hz}$, 1H), 3.90 (d, $J=10.83\text{Hz}$, 1H), 3.90 (s, 4H), 3.81 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 1.79-1.65 (m, 4H); EI-MS: m/z 482.22.

[0315] 实施例11: 4'-(3-((3-羟基苄基)(3-甲基-2-(哌啶-1-羧基)苯并呋喃-5-yl)氨基)-3-丙酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸

[0316]



[0317] 步骤1: 乙基5-(3-(4-溴苯基)丙酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0318] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.23g, 1.05mmol), 3-(4-溴苯基)丙酰氯 (0.52g, 2.10mmol), 碳酸钾 (0.29g, 2.10mmol) 依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体0.43g (产率95.3%)。

[0319] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.16 (s, 1H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.35 (d, $J=7.69\text{Hz}$, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 3.06 (t, $J=8.07\text{Hz}$, 2H), 2.84 (t, $J=8.17\text{Hz}$, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 429.06.

[0320] 步骤2: 乙基5-(3-(4-溴苯基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸

酯

[0321] 按照实施例2步骤5的条件,将乙基5-(3-(4-溴苯基)丙酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.40g,0.93mmol)与3-羟基苄溴(0.35g,1.86mmol)反应生成乙基5-(3-(4-溴苯基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.45g(产率90.2%)。

[0322] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 7.65(d,J=7.43Hz,1H),7.43-7.38(m,2H),7.35(d,J=1.55Hz,1H),7.25(t,J=7.51Hz,1H),7.10(dd,J=7.52,1.46Hz,1H),7.07-6.95(m,3H),6.83-6.72(m,2H),4.90(s,1H),4.76(s,1H),4.38(q,J=5.90Hz,2H),2.98(t,J=7.86Hz,2H),2.56(s,4H),2.56(d,J=15.76Hz,1H),1.32(t,J=5.87Hz,3H);EI-MS:m/z535.10.

[0323] 步骤3:乙基5-(3-(4'-(乙氧羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0324] 按照实施例1步骤5的条件,将乙基5-(3-(4-溴苯基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.40g,0.93mmol)与(4-(乙氧羰基)苯基)硼酸(0.29g,1.49mmol)反应制得乙基5-(3-(4'-(乙氧羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.39g(产率88.6%)。

[0325] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.03-7.98(m,2H),7.75-7.70(m,2H),7.64(d,J=7.51Hz,1H),7.61-7.55(m,2H),7.17(dq,J=2.10,1.06Hz,1H),7.13-7.01(m,4H),6.79(tt,J=6.84,1.47Hz,2H),4.90(s,1H),4.71(s,1H),4.38(q,J=5.91Hz,2H),4.31(q,J=5.89Hz,2H),3.02-2.94(m,2H),2.57(d,J=10.63Hz,5H),1.33(dt,J=9.90,5.95Hz,6H);EI-MS:m/z605.24.

[0326] 步骤4:5-(3-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0327] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基5-(3-(4'-(乙氧羰基)-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.28g,0.51mmol)水解制得5-(3-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸0.27g(产率为85.8%)。

[0328] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.16-8.10(m,2H),7.85(d,J=7.52Hz,2H),7.64-7.55(m,3H),7.38(d,J=1.44Hz,1H),7.23(t,J=7.47Hz,1H),7.10-6.97(m,6H),6.80(dt,J=7.50,2.03Hz,1H),4.96(s,1H),4.90(s,2H),3.01-2.95(m,2H),2.56(t,J=5.31Hz,2H),2.34(s,3H);EI-MS:m/z549.18.

[0329] 步骤5:4'-(3-((3-羟基苄基)(3-甲基-2-(哌嗪-1-羧基)苯并呋喃-5-yl)氨基)-3-丙酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸

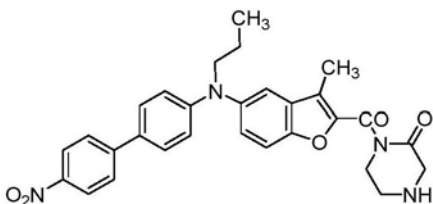
[0330] 按照实施例9步骤5的条件,将5-(3-(4'-羧基-[1,1'-联苯]-4-基)-N-(3-羟基苄基)丙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.19g,0.35mmol)与哌嗪(0.060g,0.69mmol)反应制得白色固体0.21g(产率93.7%)。

[0331] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.16-8.10(m,2H),7.88-7.82(m,2H),7.61-7.54(m,3H),7.17(tt,J=2.00,1.05Hz,1H),7.14-7.02(m,3H),6.98(dd,J=7.51,1.46Hz,1H),6.83-6.76(m,2H),4.90(t,J=1.00Hz,2H),4.73(s,1H),3.45(t,J=5.15Hz,4H),3.02-2.94(m,2H),2.81(t,J=5.11Hz,4H),2.56(t,J=7.88Hz,2H),2.31(s,3H),1.31(s,

1H); EI-MS: m/z 617.25.

[0332] 实施例12: 1-(3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-yl)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-羧基)哌嗪-2-酮

[0333]



[0334] 步骤1: 乙基5-((4-溴苯)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0335] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g, 1.05mmol), 1,4-二溴苯(0.52g, 2.10mmol), 碳酸钾(0.29g, 2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体0.38g(产率96.8%)。

[0336] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.49 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.23 (dd, $J=7.47, 1.64\text{Hz}$, 1H), 7.17 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.04-6.98 (m, 2H), 5.90 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 373.03.

[0337] 步骤2: 乙基5-((4-溴苯)(丙烷)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0338] 按照实施例2步骤5的条件, 将乙基5-((4-溴苯)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.36g, 0.96mmol)与溴丙烷(0.24g, 1.92mmol)反应生成乙基5-((4-溴苯)(丙烷)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.38g(产率94.9%)。

[0339] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.49 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.27 (m, 2H), 7.23 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J=7.51, 1.44\text{Hz}$, 1H), 6.97-6.90 (m, 2H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J=7.37\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.70 (h, $J=7.68\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=5.86\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=8.05\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 415.08.

[0340] 步骤3: 乙基3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-甲酸酯

[0341] 按照实施例1步骤5的条件, 将乙基5-((4-溴苯)(丙烷)氨基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.36g, 0.86mmol)与(4-(乙氧羰基)苯基)硼酸(0.35g, 1.73mmol)反应制得白色固体0.32g(产率80.7%)。

[0342] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.32-8.26 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.51-7.40 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, $J=7.49, 1.65\text{Hz}$, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 3.04 (t, $J=7.37\text{Hz}$, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.69 (p, $J=7.71\text{Hz}$, 2H), 1.32 (t, $J=5.86\text{Hz}$, 3H), 0.97 (t, $J=8.06\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 458.18.

[0343] 步骤4: 乙基3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-羧酸

[0344] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-甲酸酯(0.30g, 0.65mmol)水解制得白色固体0.25g(产率为88.8%)。

[0345] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.32-8.26 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.29-7.20 (m, 3H), 7.15 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 3.04

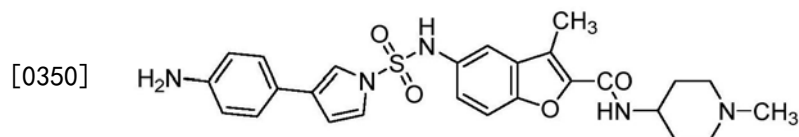
(t, J=7.37 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.70 (q, J=7.76Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.99Hz, 3H); EI-MS: m/z430.15.

[0346] 步骤5: 1-(3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-羧基)哌嗪-2-酮

[0347] 按照实施例9步骤5的条件, 将乙基3-甲基-5-((4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-基)(丙烷)氨基)苯并呋喃-2-羧酸(0.20g, 0.46mmol)与2-哌嗪酮(0.093g, 0.92mmol)反应制得白色固体0.22g (产率92.4%)。

[0348] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.32-8.26 (m, 2H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.27-7.20 (m, 3H), 7.13 (dd, J=7.51, 1.45Hz, 1H), 3.60 (t, J=5.00Hz, 2H), 3.44 (s, 2H), 3.04 (t, J=7.37Hz, 2H), 2.81 (t, J=5.00Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.02 (s, 1H), 1.70 (q, J=7.77Hz, 2H), 0.98 (t, J=7.97Hz, 3H); EI-MS: m/z512.21.

[0349] 实施例13: 5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0351] 步骤1: 乙基5-((3-溴-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯

[0352] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g, 1.05mmol), 3-溴-1H-吡咯-1-磺酰氯(0.55g, 2.10mmol), 碳酸钾(0.29g, 2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体0.43g (产率96.0%)。

[0353] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.48 (d, J=7.49Hz, 1H), 7.11 (d, J=7.49Hz, 1H), 6.79 (dd, J=4.93, 1.55Hz, 2H), 6.64 (dd, J=7.51, 1.44Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.51, 1.45Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.38 (q, J=5.91Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.86Hz, 3H); EI-MS: m/z425.99.

[0354] 步骤2: 乙基5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0355] 按照实施例1步骤6的反应条件, 制得乙基5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.32g (产率91.5%)。

[0356] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J=1.55Hz, 1H), 7.50 (d, J=7.49Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J=7.52Hz, 1H), 6.81-6.72 (m, 3H), 6.67 (dd, J=7.52, 1.45Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.51, 1.44Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.38 (q, J=5.91Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.86Hz, 3H); EI-MS: m/z439.12.

[0357] 步骤3: 5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0358] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.30g, 0.68mmol)水解制得5-((2-(2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-基)乙酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸)0.25g (产率为89.0%)。

[0359] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J=1.58Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.44Hz, 1H), 7.23-7.13 (m, 3H), 6.79 (d, J=1.58Hz, 1H), 6.77-6.71 (m, 2H), 6.69 (dd, J=7.52, 1.47Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.49, 1.46Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); EI-

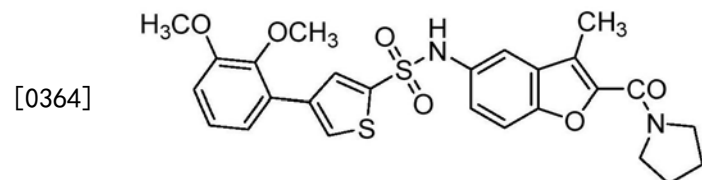
MS:m/z411.09.

[0360] 步骤4:5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基-N-(1-甲基哌啶-4-基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0361] 按照实施例9步骤5的条件,将5-((3-(4-氨基苯基)-1氢-吡咯)-1-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.20g,0.49mmol)与哌啶(0.11g,0.97mmol)反应制得白色固体0.21g(产率85.1%)。

[0362] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.58(d,J=1.55Hz,1H),7.43(d,J=7.49Hz,1H),7.35(d,J=7.50Hz,1H),7.29-7.24(m,2H),6.81-6.71(m,4H),6.49(dd,J=7.50,1.46Hz,1H),6.17(s,1H),5.40(s,1H),4.47(s,2H),3.77(p,J=7.04Hz,1H),2.96(dt,J=12.45,7.06Hz,2H),2.37(s,3H),2.29(s,3H),2.11(dt,J=12.47,7.05Hz,2H),1.97-1.86(m,2H),1.65(dq,J=14.10,7.11Hz,2H);EI-MS:m/z507.19.

[0363] 实施例14:4-(2,3-二甲氧基苯基)-N-(3-苯基-2-吡咯-1-羰基)苯并呋喃-5-基)噻吩-2-磺酰胺



[0365] 步骤1:乙基5-((4-溴三分)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0366] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g,1.05mmol),4-溴噻吩-2-磺酰氯(0.55g,2.10mmol),碳酸钾(0.29g,2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中,室温搅拌过夜,滤除碳酸钾,柱层析分离得固体0.42g(产率90.1%)。

[0367] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 7.69(d,J=1.49Hz,1H),7.46(d,J=7.52Hz,1H),7.27(d,J=1.50Hz,1H),6.79(d,J=1.54Hz,1H),6.49(dd,J=7.52,1.44Hz,1H),5.82(s,1H),4.38(q,J=5.91Hz,2H),2.59(s,3H),1.32(t,J=5.86Hz,3H);EI-MS:m/z442.95.

[0368] 步骤2:乙基5-((4-(2,3-二甲氧基苯基)噻吩)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0369] 按照实施例1步骤6的反应条件,制得乙基5-((4-(2,3-二甲氧基苯基)噻吩)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.27g(产率92.0%)。

[0370] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.13(d,J=1.49Hz,1H),7.81(d,J=1.49Hz,1H),7.50(d,J=7.52Hz,1H),7.22(dd,J=7.51,2.01Hz,1H),7.11(t,J=7.51Hz,1H),6.96(dd,J=7.51,2.01Hz,1H),6.79(d,J=1.58Hz,1H),6.49(dd,J=7.51,1.45Hz,1H),5.97(s,1H),4.38(q,J=5.90Hz,2H),3.90(s,3H),3.80(s,3H),2.58(s,3H),1.32(t,J=5.87Hz,3H);EI-MS:m/z501.09.

[0371] 步骤3:乙基5-((4-(2,3-二甲氧基苯基)噻吩)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0372] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基5-((4-(2,3-二甲氧基苯基)噻吩)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g,0.58mmol)水解制得白色固体0.21g(产率为79.6%)。

[0373] ^1H NMR(300MHz,Chloroform-d) δ 8.13(d,J=1.50Hz,1H),7.83(d,J=1.50Hz,

1H), 7.47 (d, J=7.49Hz, 1H), 7.29 (dd, J=7.42, 2.11Hz, 1H), 7.14 (t, J=7.42Hz, 1H), 7.09 (dd, J=7.51, 2.01 Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.58Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.50, 1.46Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); EI-MS: m/z 473.06.

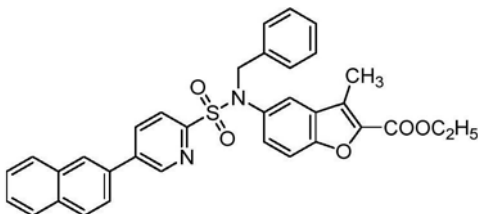
[0374] 步骤4: 4-(2,3-二甲氧基苯基)-N-(3-苯基-2-吡咯-1-羰基)苯并呋喃-5-基)噻吩-2-磺酰胺

[0375] 按照实施例9步骤5的条件,将乙基5-((4-(2,3-二甲氧基苯基)噻吩)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.18g, 0.38mmol)与哌啶(0.054g, 0.76mmol)反应制得白色固体0.17g(产率 87.9%)。

[0376] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.13 (d, J=1.47Hz, 1H), 8.01 (d, J=1.50Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.44Hz, 1H), 7.33 (dd, J=7.32, 2.01Hz, 1H), 7.17 (t, J=7.52Hz, 1H), 7.11 (dd, J=7.51, 2.01 Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.57Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.51, 1.47Hz, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.53-3.45 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.00-1.90 (m, 4H); EI-MS: m/z 526.12.

[0377] 实施例15: 乙基5-((N-苄基-5-(萘-2-基)吡啶)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0378]



[0379] 步骤1: 乙基5-((2-(4-溴苯基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0380] 将乙基5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.23g, 1.05mmol), 5-溴吡啶-2-磺酰氯(0.54g, 2.10mmol), 碳酸钾(0.29g, 2.10mmol)依次加入二氯甲烷30mL中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体0.43g(产率93.3%)。

[0381] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.88 (d, J=1.26Hz, 1H), 7.95 (d, J=7.99Hz, 1H), 7.79 (dd, J=8.05, 1.30Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.49Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.54Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.51, 1.44Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.38 (q, J=5.91Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.86Hz, 3H); EI-MS: m/z 437.99.

[0382] 步骤2: 乙基5-((N-苄基-5-溴吡啶)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0383] 将乙基5-((2-(4-溴苯基)乙基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.32g, 0.73mmol), 溴苄(0.29g, 1.46mmol), 碳酸钾(0.29g, 1.03mmol)在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得白色固体0.36g(产率93.3%)。

[0384] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.72 (d, J=1.23Hz, 1H), 8.17 (d, J=7.99Hz, 1H), 7.91 (dd, J=7.87, 1.29Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.49Hz, 1H), 7.34-7.22 (m, 5H), 6.76 (d, J=1.45Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.52, 1.47Hz, 1H), 4.38 (q, J=5.89Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.88Hz, 3H); EI-MS: m/z 528.04.

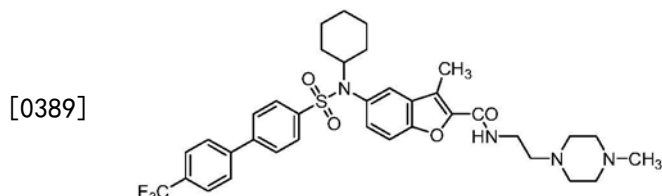
[0385] 步骤3: 乙基5-((N-苄基-5-(萘-2-基)吡啶)-2-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0386] 按照实施例1步骤5的反应条件, 制得乙基5-((N-苄基-5-(萘-2-基)吡啶)-2-磺酰

胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.19g (产率90.1%)。

[0387] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.34 (d, $J=1.20\text{Hz}$, 1H), 8.31 (dd, $J=8.06$, 1.29Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.00\text{Hz}$, 1H), 8.04-7.94 (m, 4H), 7.89 (dd, $J=7.47$, 1.32Hz, 1H), 7.53 (dtd, $J=25.54$, 7.43, 1.52Hz, 2H), 7.41-7.34 (m, 3H), 7.34-7.22 (m, 3H), 6.76 (d, $J=1.39\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=7.49$, 1.48Hz, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 4.32 (d, $J=1.21\text{Hz}$, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{ Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 576.17.

[0388] 实施例16: 5-(*N*-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基-*N*-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0390] 步骤1: 乙基5-((4-溴-*N*-环己烷苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0391] 按照实施例8步骤3制得乙基5-((4-溴苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.28g, 0.64mmol), 与溴环己烷(0.21g, 1.28mmol), 碳酸钾(0.29g, 1.28mmol)在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得白色固体0.31g (产率93.2%)。

[0392] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.73-7.66 (m, 4H), 7.41 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=7.52$, 1.47Hz, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 3.39 (p, $J=6.96\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H), 1.93 (dq, $J=12.87$, 6.99Hz, 2H), 1.78 (dt, $J=12.67$, 6.93Hz, 2H), 1.65-1.57 (m, 2H), 1.59-1.50 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 5H); EI-MS: m/z 519.07.

[0393] 步骤2: 乙基5-(*N*-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0394] 按照实施例1步骤5的反应条件, 制得乙基5-(*N*-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.29g (产率85.9%)。

[0395] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 8.13 (d, $J=1.50\text{Hz}$, 1H), 7.83 (d, $J=1.50\text{Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=7.49\text{Hz}$, 1H), 7.29 (dd, $J=7.42$, 2.11Hz, 1H), 7.14 (t, $J=7.42\text{Hz}$, 1H), 7.09 (dd, $J=7.51$, 2.01 Hz, 1H), 6.79 (d, $J=1.58\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.50$, 1.46Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.63 (s, 3H); EI-MS: m/z 473.06.

[0396] 步骤3: 乙基5-(*N*-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0397] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基5-(4-溴-*N*-环己烷苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.25g, 0.43mmol)水解制得白色固体0.21g (产率为88.2%)。

[0398] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 7.97-7.91 (m, 2H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.70 (d, $J=7.16\text{ Hz}$, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.54 (d, $J=7.52\text{Hz}$, 1H), 6.76 (d, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 6.46 (dd, $J=7.50$, 1.46Hz, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 3.40 (p, $J=6.95\text{Hz}$, 1H), 2.51 (s, 3H), 1.94 (ddq, $J=44.09$, 12.77, 7.07Hz, 2H), 1.84-1.71 (m, 2H), 1.65-1.47 (m, 4H), 1.44-1.29 (m, 5H); EI-MS: m/z 557.15.

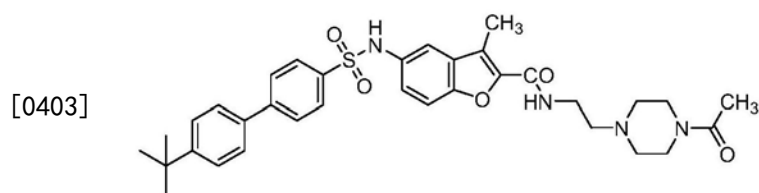
[0399] 步骤4: 5-(*N*-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基-*N*-(2-

(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0400] 按照实施例9步骤5的条件,将乙基5-((N-环己烷-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.18g,0.32mmol)与2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基-1-胺(0.09g,0.65mmol)反应制得白色固体0.19g(产率86.2%)。

[0401] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.10-8.05 (m, 2H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.74-7.68 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 6.46 (dd, $J=7.50, 1.47\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.54 (t, $J=7.36\text{Hz}$, 2H), 3.43 (p, $J=7.00\text{Hz}$, 1H), 2.60 (t, $J=7.38\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.22 (m, 10H), 2.11 (t, $J=5.18\text{Hz}$, 4H), 2.01 (ddq, $J=39.19, 12.86, 6.98\text{Hz}$, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.69-1.49 (m, 4H), 1.38 (dq, $J=12.72, 7.04\text{Hz}$, 2H); EI-MS: m/z 682.28.

[0402] 实施例17: N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-5-((4'-叔丁基-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0404] 步骤1: 乙基5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0405] 按照实施例1步骤5的反应条件,制得乙基5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺0.25g(产率85.7%)。

[0406] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.05-8.00 (m, 2H), 7.87-7.82 (m, 2H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 2H), 7.47 (d, $J=7.48\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=1.58\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.45\text{Hz}$, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.91\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86\text{Hz}$, 3H), 1.28 (s, 9H); EI-MS: m/z 491.18.

[0407] 步骤2: 乙基5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0408] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺(0.23g,0.47mmol)水解制得白色固体0.20g(产率为92.2%)。

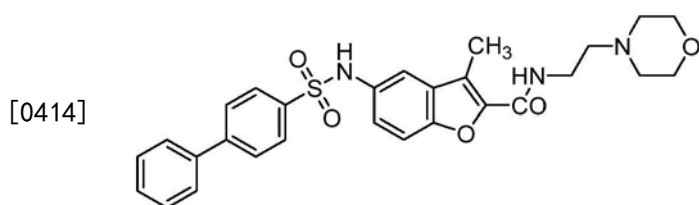
[0409] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.03-7.96 (m, 2H), 7.89-7.83 (m, 2H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.61-7.54 (m, 2H), 7.46 (d, $J=7.42\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=1.54\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 5.75 (s, 1H), 2.58 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); EI-MS: m/z 463.15.

[0410] 步骤4: N-(2-(4-乙酰基哌嗪-1-基)乙基)-3-甲基-5-((4'-叔丁基-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0411] 按照实施例9步骤5的条件,将乙基5-((4'-(叔丁基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.18g,0.39mmol)与1-(4-(2-氨基乙基)环己烷)乙基-1-酮(0.13g,0.78mmol)反应制得白色固体0.20g(产率83.5%)。

[0412] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.60-7.54 (m, 2H), 6.49 (dd, $J=7.51, 1.45\text{Hz}$, 1H), 6.05 (d, $J=4.76\text{Hz}$, 2H), 3.60 (t, $J=5.17\text{Hz}$, 4H), 3.54 (t, $J=7.44\text{Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=7.37\text{Hz}$, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.21 (t, $J=5.13\text{Hz}$, 4H), 1.99 (s, 3H), 1.28 (s, 9H); EI-MS: m/z 616.27.

[0413] 实施例18:5-([1,1'-联苯基]-4-磺酰胺)-3-甲基-N-(2-吗啉乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0415] 步骤1:乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

[0416] 按照实施例1步骤5的反应条件,制得乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯0.27g(产率84.9%)。

[0417] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.88-7.82 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 3H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.79 (d, $J=1.57\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.90\text{Hz}$, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87\text{Hz}$, 3H); EI-MS: m/z 435.11.

[0418] 步骤2:乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸

[0419] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.25g, 0.57mmol)水解制得白色固体0.21g(产率为89.8%)。

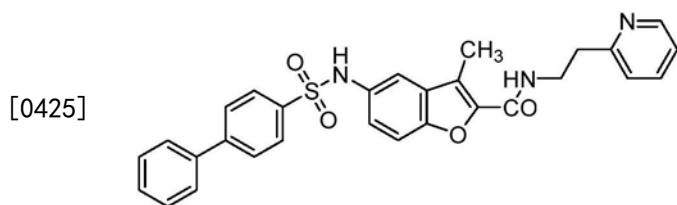
[0420] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.96-7.89 (m, 2H), 7.79-7.73 (m, 2H), 7.62-7.56 (m, 2H), 7.44 (td, $J=7.48, 1.51\text{Hz}$, 3H), 7.37-7.29 (m, 1H), 6.79 (d, $J=1.53\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.51, 1.46\text{Hz}$, 1H), 5.92 (s, 1H), 2.60 (s, 3H); EI-MS: m/z 407.08.

[0421] 步骤4:5-([1,1'-联苯基]-4-磺酰胺)-3-甲基-N-(2-吗啉乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺

[0422] 按照实施例9步骤5的条件,将乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.19g, 0.47mmol)与2-吗啉乙基-1-胺(0.12g, 0.93mmol)反应制得白色固体0.22g(产率90.8%)。

[0423] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=7.49, 2.00\text{Hz}$, 2H), 7.44 (t, $J=7.48\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.74 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 4H), 3.54 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J=7.11\text{Hz}$, 2H), 2.51 (t, $J=7.09\text{Hz}$, 4H), 2.02 (s, 3H); EI-MS: m/z 519.18.

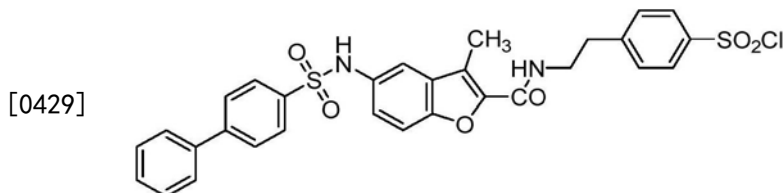
[0424] 实施例19:5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺



[0426] 按照实施例18步骤2的方法制得乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸(0.23g, 0.53mmol),按照实施例9步骤5的条件,将它与2-(吡啶-2-基)乙基-1-胺(0.13g, 1.06mmol)反应制得白色固体5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基-N-(2-(吡啶-2-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺0.24g(产率88.8%)。

[0427] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.54 (dd, $J=5.09, 1.30\text{Hz}$, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.99 (td, $J=8.07, 1.29\text{Hz}$, 1H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.62-7.54 (m, 3H), 7.44 (t, $J=7.48\text{Hz}$, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 7.09 (ddd, $J=8.00, 5.11, 1.08\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=1.54\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.51, 1.46\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.40 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 2H), 3.14 (t, $J=7.05\text{Hz}$, 2H), 2.02 (s, 3H); EI-MS: m/z 511.16.

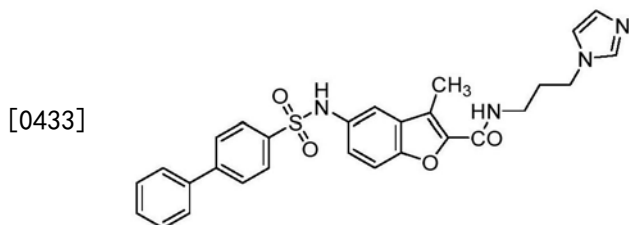
[0428] 实施例20: 4-(2-(5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺)乙基)苯磺酰氯



[0430] 按照实施例18步骤2的方法制得乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸 (0.23g, 0.53mmol), 按照实施例9步骤5的条件, 将它与2-(吡啶-2-基)乙基-1-胺 (0.23g, 1.06mmol) 反应制得白色固体4-(2-(5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺)乙基)苯磺酰氯0.29g (产率90.1%)。

[0431] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.95-7.85 (m, 4H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.79 (d, $J=1.48\text{Hz}$, 1H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.47\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.45 (t, $J=7.13\text{Hz}$, 2H), 2.85-2.78 (m, 2H), 2.02 (s, 3H); EI-MS: m/z 608.08.

[0432] 实施例21: N-(3-(1-氢-咪唑-1-基)丙烷)-5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

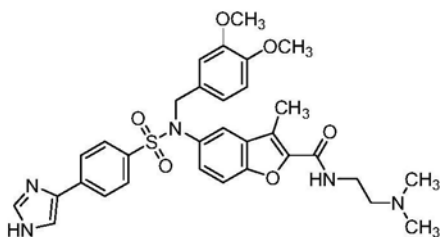


[0434] 按照实施例18步骤2的方法制得乙基5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸 (0.23g, 0.53mmol), 按照实施例9步骤5的条件, 将它与3-(1-氢-咪唑-1-基)丙烷-1-胺 (0.13g, 1.06mmol) 反应制得白色固体N-(3-(1-氢-咪唑-1-基)丙烷)-5-([1,1'-联苯]-4-磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺0.24g (产率88.3%)。

[0435] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.00 (s, 1H), 8.15-8.09 (m, 2H), 7.91-7.85 (m, 2H), 7.59 (dd, $J=7.54, 1.98\text{Hz}$, 2H), 7.48-7.40 (m, 3H), 7.37-7.27 (m, 2H), 6.96 (d, $J=7.51\text{Hz}$, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 6.49 (dd, $J=7.50, 1.46\text{Hz}$, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.22 (t, $J=7.14\text{Hz}$, 2H), 3.24 (t, $J=7.11\text{Hz}$, 2H), 2.24 (p, $J=7.10\text{Hz}$, 2H), 2.02 (s, 3H); EI-MS: m/z 514.17.

[0436] 实施例22: N-(2-(二甲基胺)乙基)-5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1-氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

[0437]



[0438] 步骤1:乙基5-((4-溴-N-(3,4-甲氧基苄基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酸酯

[0439] 按照实施例8步骤3制得乙基5-((4-溴苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酸酯(0.28g, 0.64mmol), 与4-(溴甲基)-1,2-二甲氧基苯(0.30g, 1.28mmol), 碳酸钾(0.29g, 1.28mmol)在二氯甲烷中回流反应6h, 柱层析分离得白色固体0.35g(产率93.1%)。

[0440] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.79-7.73 (m, 2H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.52$ Hz, 1H), 7.17-7.12 (m, 1H), 7.04 (ddt, $J=7.52, 2.17, 1.10$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J=7.51$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.57$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=7.50, 1.46$ Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 4H), 3.89 (d, $J=10.07$ Hz, 6H), 2.50 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86$ Hz, 3H); EI-MS: m/z 587.06.

[0441] 步骤2:乙基5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酸酯

[0442] 按照实施例1步骤5的反应条件, 制得乙基5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酸酯0.29g(产率92.7%)。

[0443] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 7.97-7.90 (m, 2H), 7.88 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.44 (d, $J=7.49$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J=2.16$ Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 6.84 (d, $J=7.35$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J=1.58$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=7.50, 1.47$ Hz, 1H), 4.44-4.34 (m, 4H), 3.89 (d, $J=10.07$ Hz, 6H), 2.58 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.86$ Hz, 3H); EI-MS: m/z 575.17.

[0444] 步骤3:乙基5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-羧酸

[0445] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酸酯(0.27g, 0.47mmol)水解制得白色固体0.23g(产率为89.6%)。

[0446] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (d, $J=7.49$ Hz, 2H), 7.91-7.81 (m, 3H), 7.48 (d, $J=7.52$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=2.00$ Hz, 1H), 6.94-6.83 (m, 2H), 6.87-6.81 (m, 2H), 6.76 (d, $J=1.59$ Hz, 1H), 6.46 (dd, $J=7.50, 1.46$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.89 (d, $J=10.07$ Hz, 7H), 2.62 (s, 3H); EI-MS: m/z 547.14.

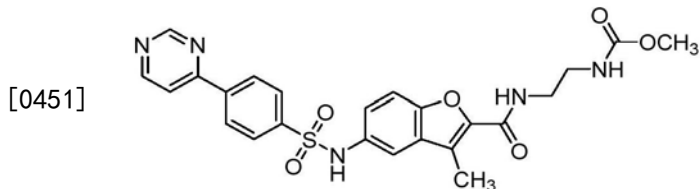
[0447] 步骤4:N-(2-(二甲基胺)乙基)-5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-甲酰胺

[0448] 按照实施例9步骤5的条件, 将乙基5-((N-(3,4-二甲氧基苄基)-4-(1氢-咪唑-4-基)苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并咪唑-2-羧酸(0.21g, 0.38mmol)与N,N-二甲基乙二胺(0.07g, 0.77mmol)反应制得白色固体0.19g(产率80.2%)。

[0449] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.08-8.03 (m, 2H), 7.87 (d, $J=2.17$ Hz, 1H), 7.82-7.77 (m, 2H), 7.50 (d, $J=7.49$ Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.04 (ddt, $J=7.60, 2.14,$

1.08Hz, 1H), 6.84 (d, J=7.52Hz, 1H), 6.76 (d, J=1.60Hz, 1H), 6.46 (dd, J=7.50, 1.46Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 3.89 (d, J=10.08Hz, 6H), 3.54 (t, J=5.19Hz, 2H), 2.43 (t, J=5.23Hz, 2H), 2.19 (d, J=10.26Hz, 9H); EI-MS: m/z 617.23.

[0450] 实施例23: 乙基(2-(3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酰胺)乙基)甲酸酯



[0452] 步骤1: 乙基3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯

[0453] 按照实施例1步骤5的反应条件, 制得乙基3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯0.25g (产率96.3%)。

[0454] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.26 (d, J=1.59Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.97Hz, 1H), 8.11 (dd, J=5.02, 1.55Hz, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.81-7.75 (m, 2H), 7.47 (d, J=7.49Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.51Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.50, 1.47Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.38 (q, J=5.91Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.32 (t, J=5.86Hz, 3H); EI-MS: m/z 437.10.

[0455] 步骤2: 乙基3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-羧酸

[0456] 按照实施例7步骤7的步骤, 将乙基3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯(0.24g, 0.55mmol)水解制得白色固体0.20g (产率为89.0%)。

[0457] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.26 (d, J=1.45Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.97Hz, 1H), 8.11 (dd, J=5.02, 1.55Hz, 1H), 7.96-7.89 (m, 2H), 7.81-7.74 (m, 2H), 7.44 (d, J=7.52Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.51Hz, 1H), 6.49 (dd, J=7.51, 1.46Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 2.58 (s, 3H); EI-MS: m/z 409.07.

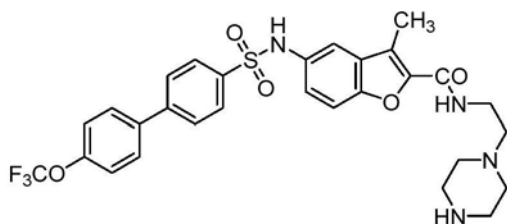
[0458] 步骤3: 乙基(2-(3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酰胺)乙基)甲酸酯

[0459] 按照实施例9步骤5的条件, 将乙基3-甲基-5-((4-(咪啉-4-基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-羧酸(0.18g, 0.44mmol)与甲基(2-胺乙基)甲酸酯(0.11g, 0.88mmol)反应制得白色固体0.17g (产率75.9%)。

[0460] ^1H NMR (300MHz, Chloroform-d) δ 9.26 (d, J=1.61Hz, 1H), 8.86 (d, J=4.99Hz, 1H), 8.11 (dd, J=5.12, 1.47Hz, 1H), 8.08-8.02 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.48 (d, J=7.43Hz, 1H), 6.79 (d, J=1.58Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.49 (dd, J=7.50, 1.46Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 3.70 (t, J=4.13Hz, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.34 (t, J=4.12Hz, 2H), 2.20 (s, 3H); EI-MS: m/z 509.14.

[0461] 实施例24: 3-甲基-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-1-氢-苯并呋喃-2-甲酰胺

[0462]



[0463] 步骤1:乙基3-甲基-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并咪喃-2-甲酸酯

[0464] 按照实施例1步骤5的反应条件,制得乙基3-甲基-5-((4-(嘧啶-4-基)苯基)磺酰胺)苯并咪喃-2-甲酸酯0.32g(产率90.0%)。

[0465] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.86-7.80 (m, 2H), 7.50 (d, $J=1.18$ Hz, 4H), 7.41 (d, $J=7.51$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J=1.48$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=7.51$, 1.46Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.38 (q, $J=5.90$ Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.32 (t, $J=5.87$ Hz, 3H); EI-MS: m/z 519.10.

[0466] 步骤2:乙基3-甲基-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并咪喃-2-羧酸

[0467] 按照实施例7步骤7的步骤,将乙基3-甲基-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并咪喃-2-甲酸酯(0.30g, 0.58mmol)水解制得白色固体0.25g(产率为88.1%)。

[0468] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.06-7.99 (m, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.53-7.45 (m, 5H), 6.79 (d, $J=1.43$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=7.52$, 1.48Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 2.60 (s, 3H); EI-MS: m/z 491.07.

[0469] 步骤3:3-甲基-N-(2-(哌嗪-1-基)乙基)-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)-1氢-苯并咪喃-2-甲酰胺

[0470] 按照实施例9步骤5的条件,将乙基3-甲基-5-((4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯])-4-磺酰胺)苯并咪喃-2-羧酸(0.21g, 0.43mmol)与2-(哌嗪-1-基)乙基-1-胺(0.11g, 0.85mmol)反应制得白色固体0.22g(产率85.4%)。

[0471] $^1\text{H NMR}$ (300MHz, Chloroform-d) δ 8.17-8.12 (m, 2H), 7.90-7.84 (m, 2H), 7.53-7.41 (m, 5H), 6.79 (d, $J=1.48$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J=7.52$, 1.46Hz, 1H), 6.05 (d, $J=4.40$ Hz, 2H), 3.54 (t, $J=4.51$ Hz, 2H), 2.63 (dt, $J=24.63$, 4.85Hz, 6H), 2.52 (t, $J=5.10$ Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.09 (s, 1H); EI-MS: m/z 602.18.

[0472] 下面是本发明部分化合物的药效学实验及结果:

[0473] 实验一:HRE荧光素酶报告基因

[0474] 将MCF-7细胞均匀地点在48孔板中,将pGL2-HRE-荧光素酶及SV40荧光素酶报告质粒用Lipofectamine 2000转染进入MCF7细胞中,孵育24小时后,吸弃培养基,加入含25 μM 浓度化合物的培养基,缺氧孵育箱中孵育24小时后,按照Promega试剂盒的说明书进行双荧光素酶报告基因的操作。同时设置常氧的对照和缺氧时不加化合物的对照孔。

[0475] 实验二:HIF-1 α -p300荧光偏振实验

[0476] 将终浓度为10nM的FAM-HIF-1 α 探针、100nM的HIS-p300蛋白以及终浓度是100 μM 的化合物加入到384黑色孔板中,室温孵育1小时后,利用酶标仪检测其荧光偏振值。空白孔

为只含有FAM-HIF-1 α 探针的对照,阴性孔为只含有FAM-HIF-1 α 探针和HIS-p300蛋白的对照孔。

[0477] 细胞毒实验

[0478] 将MCF-7细胞均匀地点在96孔板中,12小时后吸出培养基,加入含不同浓度的化合物的培养基。72小时后每孔加入20 μ L MTT,37 $^{\circ}$ C下孵育4小时后吸出培养基,加入DMSO,检测吸光度。空白为只含有培养基的空,阴性对照为加入培养基及细胞。

[0479] 小管生成实验

[0480] 先在96孔板里铺Matrigel胶,75 μ L/孔,37 $^{\circ}$ C孵育1h,胶固化后将细胞(HUVEC)种在孔里,密度为 1.5×10^5 个/ml,每孔90 μ l,加刺激剂10 μ l/孔bFGF 25ng/ml或不同浓度的化合物,12小时后在显微镜下进行镜下观察并拍照记录结果

[0481] 结果见表1和图1。表1中的编号对应于实施例的编号。图1中的抑制剂为挑选的实施例化合物8含10 μ M的浓度。

[0482] 表1:化合物荧光素酶报告基因活性、HIF-1 α -p300荧光偏振实验活性及细胞毒性结果

[0483]

实施案例化合物	25 μ M 下对 HIF-1 α 抑制活性百分比的 HRE 实验	针对 HIF-1 α -p300 的荧光偏振测试 100 μ M 的抑制率	MCF-7 72h 细胞毒测试 IC ₅₀ (μ M)
1	15.8%	33.4%	>50
2	42.5%	24.1%	2.2
3	68.9%	90.1%	11.2
4	64.8%	77.5%	12.6
5	82.7%	69.1%	15.1
6	48.5%	63.6%	12.9
7	51.2%	82.9%	11.0
8	76.9%	48.2%	0.2
9	83.2%	41.2%	12.5
10	88.2%	63.1%	1.4
11	52.1%	93.0%	1.9
12	40.8%	83.5%	1.2
13	20.1%	64.5%	0.9
14	90.2%	21.3%	1.3
15	97.9%	73.2%	2.7
16	87.1%	63.6%	1.8
17	83.4%	86.7%	0.3
18	88.6%	58.5%	0.6
19	92.9%	72.9%	2.7
20	85.1%	64.6%	1.7

[0484]	21	81.4%	96.7%	0.8
	22	88.9%	68.4%	2.6
	23	87.9%	72.9%	2.1
	24	81.8%	66.8%	1.6
	阳性药 KCN1	95.7%	4.5%	26.8

[0485] 从表1可以看出阳性药KCN1具有非常强的HIF-1 α 信号通路的抑制活性,但其体外抗肿瘤活性并不强。苯并杂环类结构的类似物在25 μ M浓度下均具有较好的对HIF-1 α 抑制活性。而进一步地针对HIF-1 α -p300抑制的荧光偏振测试发现,这类化合物发挥HIF-1 α 抑制活性不是主要通过抑制HIF-1 α -p300相互作用产生的。在连接链的N上有取代的结构具有很好的HIF-1 α 抑制活性,其中活性较好的化合物对抑制HIF-1 α -p300相互作用也较强。在苯并杂环结构中引入合适的亲水侧链后,抗肿瘤活性大大增加。

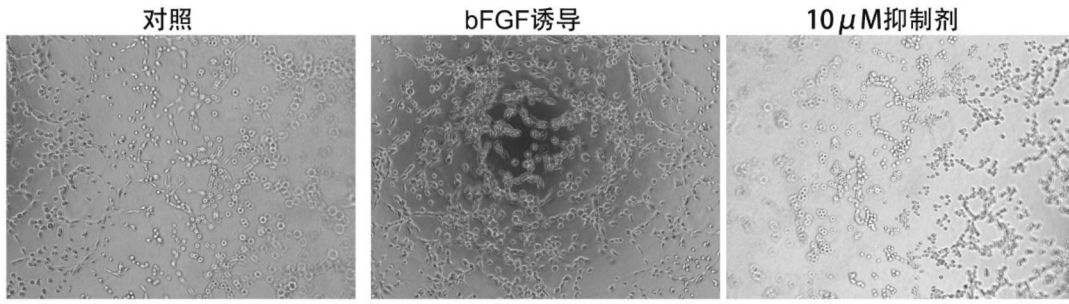


图1