

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2018 年 9 月 13 日 (13.09.2018)



(10) 国际公布号
WO 2018/161892 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 311/46 (2006.01) **A61K 31/18** (2006.01)
C07C 303/38 (2006.01) **A61K 31/63** (2006.01)
C07C 311/19 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07C 311/39 (2006.01) **A61P 31/12** (2006.01)
C07C 311/16 (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)
C07C 311/17 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2018/078136

(22) 国际申请日: 2018 年 3 月 6 日 (06.03.2018)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:
201710135502.9 2017年3月6日 (06.03.2017) CN

(71) 申请人: 中国药科大学 (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 南京大学 (NANJING UNIVERSITY) [CN/CN]; 中国江苏省南京市栖霞区仙林大道163号科技处, Jiangsu 210023 (CN)。

(72) 发明人: 赖宜生 (LAI, Yisheng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 葛书山 (GE, Shushan); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 郑英博 (ZHENG, Yingbo); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 邹毅 (ZOU, Yi); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。

区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 王芳 (WANG, Fang); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道639号科技处, Jiangsu 211198 (CN)。 徐强 (XU, Qiang); 中国江苏省南京市栖霞区仙林大道163号科技处, Jiangsu 210023 (CN)。 郭文洁 (GUO, Wenjie); 中国江苏省南京栖霞区仙林大道163号科技处, Jiangsu 210023 (CN)。 王燕 (WANG, Yan); 中国江苏省南京市栖霞区仙林大道163号科技处, Jiangsu 210023 (CN)。 胡月 (HU, Yue); 中国江苏省南京市栖霞区仙林大道163号科技处, Jiangsu 210023 (CN)。

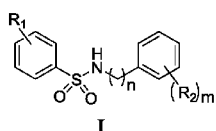
(74) 代理人: 北京挺立专利事务所 (普通合伙) (BEIJING TINGLI PATENT FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国北京市丰台区菜户营58号财富西环大厦15B07室, Beijing 100054 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,

(54) Title: BENZENE SULFONAMIDE IDO1 INHIBITOR, PREPARATION METHOD THEREFOR AND USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯磺酰胺类IDO1抑制剂、其制备方法及应用



(57) Abstract: A benzene sulfonamide compound having structural features of formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, a preparation method therefor, and use thereof as an indoleamine 2,3-dioxygenase 1 (IDO1) inhibitor. Experimental results indicate that the compound has a significant inhibitory effect on activities of IDO1, and can effectively promote the proliferation of T cells, inhibit the differentiation of naïve T cells into regulatory T cells, and reverse IDO1-mediated immunosuppression, being able to be used in the treatment of related diseases having pathological features of IDO1-mediated kynurenine metabolic pathways, including cancers, viral infections, neurodegenerative diseases, cataracts, organ transplant rejection, depression, autoimmune diseases and the like.

(57) 摘要: 一种具有式(I)结构特征的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、以及它们作为吲哚胺2,3-双加氧酶1(IDO1)抑制剂的用途。实验结果表明, 化合物对IDO1的活性具有显著抑制作用, 能够有效地促进T细胞增殖, 抑制初始T细胞分化成调节性T细胞, 逆转IDO1介导的免疫抑制, 可以用于治疗具有IDO1介导的犬尿氨酸代谢途径的病理学特征的相关疾病, 包括癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、抑郁症和自身免疫性疾病等。



WO 2018/161892 A1

NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

本国际公布：

— 包括国际检索报告(条约第21条(3))。

苯磺酰胺类 IDO1 抑制剂、其制备方法及应用

技术领域

本发明属于药物领域，具体涉及一种苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、以及它们作为吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 抑制剂的用途。

技术背景

色氨酸是人体细胞维持增殖和存活所必需的氨基酸，可用于蛋白质、烟酸和 5-羟色胺的生物合成。色氨酸一般从食物中摄取，超过 95% 色氨酸沿犬尿酸途径代谢，余下的色氨酸在神经系统和肠道中转化 5-羟色氨酸和 5-羟色胺，或在松果体中合成褪黑素。吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO1) 是人体肝脏外催化色氨酸沿犬尿酸途径代谢的限速酶。IDO1 在多种组织（如肺、肾、脑、胎盘、胸腺）以及多种细胞（如巨噬细胞和树突状细胞）中表达。IDO1 通过氧化裂解色氨酸降低机体微环境中色氨酸的浓度，并且产生犬尿酸、3-羟基犬尿酸、2-氨基-3-羟基苯甲酸、喹啉酸等一系列代谢产物。细胞因子如 IFN- γ 、TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 可诱导 IDO1 上调表达 (Bernhardt R. *Chem Rev*, 1996, 96(1): 2841-2888)。

大量的证据表明，IDO1 不仅可以催化色氨酸氧化代谢，而且还对机体的固有免疫和适应性免疫具有重要的调节作用 (Munn DH, *et al. Trends Immunol*, 2013, 34(3): 137-143)。IDO1 主要是通过催化色氨酸代谢导致色氨酸耗竭及其代谢产物聚积来实现其对免疫系统的调控作用：一方面，色氨酸耗竭可通过激活 GCN2 通路诱导 T 细胞分裂周期滞留于 G1 期，从而抑制 T 细胞的增殖，同时还抑制初始 CD4⁺ T 细胞分化成辅助性 T 细胞 17 (Th17)，进而产生免疫抑制 (Munn DH, *et al. Immunity*, 2005, 22(5): 633-642)。另一方面，犬尿酸等色氨酸代谢产物具有细胞毒性，可以杀灭 T 细胞和自然杀伤 (NK) 细胞 (Frumento G, *et al. J Exp Med*, 2002, 196(4): 459-468; Munn DH, *et al. J Clin Invest*, 2004, 114(2): 280-290)，而且这些代谢产物还可以通过激活芳香烃受体 (AHR) 来诱导 CD4⁺ T 细胞分化成调节性 T (Treg) 细胞，并促进树突状细胞 (DC) 转化成致耐受性 DC (Mezrich JD, *et al. J Immunol*, 2010, 185(6): 3190-3198; Mezrich JD, *et al. J Immunol*, 2008, 181(8): 5396-5404)；此外，色氨酸代谢产物可通过下调 NK 细胞受体的表达来抑制 NK 细胞的功能，这些都可以进一步抑制机体的免疫反应 (Della Chiesa M, *et al. Blood*, 2006, 108(13): 4118-4125)。

IDO1 与很多生理病理过程有关。研究表明，IDO1 在宿主免疫防御和母胎免疫耐受等生理过程中发挥重要的免疫调节作用。机体在正常状态下，IDO1 表达水平较低，但在胎盘发育

和炎症反应等生理性应激中, 细胞因子如 IFN- γ 分泌显著增加, 从而诱导 IDO1 表达上调, 导致色氨酸耗竭和犬尿氨酸等代谢产物聚积, 从而抑制母体的 T 细胞反应, 诱导母胎免疫耐受, 确保胎儿不被母体的免疫系统排斥; 宿主微环境中的色氨酸耗竭使其不能为病原微生物复制提供所必需的色氨酸, 从而导致病原微生物死亡; 与此同时 IDO1 介导的免疫抑制可以避免机体免疫系统的过度激活 (Mellor AL, *et al. Nat Rev Immunol*, 2008, 8(1): 74-80; Terness P, *et al. Am J Reprod Immunol*, 2007, 58(3): 238-254; Divanovic S, *et al. J Infect Dis*, 2012, 205(1): 152-161)。当给妊娠小鼠施用 IDO1 抑制剂后, 会引起 T 细胞介导的胚胎排斥反应, 导致小鼠流产, 表明 IDO1 可以使胎儿免于母体的排斥 (Munn DH, *et al. Science*, 1998, 281(5380): 1191-1193)。IDO1 对移植组织在新宿主中的存活也发挥免疫抑制作用 (Radu CA, *et al. Plast Reconstr Surg*, 2007, 119(7): 2023-2028)。这些研究结果说明 IDO 是一种免疫调节酶, 参与机体的免疫耐受。

众多研究表明, IDO1 介导的免疫耐受与肿瘤免疫逃逸、病毒感染、神经变性疾病、器官移植排斥、自身免疫性疾病、神经精神疾病和白内障等疾病的密切相关 (Munn DH, *et al. Trends Immunol*, 2013, 34(3): 137-143; Nguyen NT, *et al. Front Immunol*, 2014, 5: 551; Myint AM, *et al. J Affect Disord*, 2007, 98(1-2): 143-151; Mailankot M, *et al. Lab Invest*, 2009, 89(5): 498-512)。在这些疾病中, 过度表达的 IDO1 所介导的色氨酸耗竭及其代谢产物的聚积可以抑制 T 细胞的激活, 导致机体的免疫耐受。

在病毒感染的小鼠模型中, 给予 IDO1 抑制剂可明显促进 CD8⁺ T 细胞的增殖, 恢复 T 细胞的免疫应答, 抑制病毒感染宿主的单核巨噬细胞。在流感病毒感染时, 过度表达的 IDO1 介导的免疫抑制作用易导致肺部发生二次感染 (van der Sluijs KF, *et al. J Infect Dis*, 2006, 193(2): 214-222)。在 HIV 感染时, IDO1 会被上调表达, 促进 Treg 细胞的增殖, 而抑制 Th17 细胞的增殖, 造成 Tregs/Th17 细胞比例失调, 导致患者的免疫抑制 (Favre D, *et al. Sci Transl Med*, 2010, 2(32): 32ra36)。此外, IDO1 介导的色氨酸耗竭及其代谢产物浓度升高还与寄生虫感染有关 (Knubel CP, *et al. FASEB J*, 2010, 24(8): 2689-2701)。

研究表明, IDO1 催化的色氨酸代谢产物如犬尿氨酸和喹啉酸等具有神经毒性, 并且这些代谢产物与神经变性疾病如记忆障碍症、阿尔茨海默病 (AD)、认知障碍症、老年痴呆症、帕金森病、帕金森综合症和运动障碍性疾病的发生密切相关 (Malpass K. *Nat Rev Neurol*, 2011, 7(8): 417; Maddison DC, *et al. Semin Cell Dev Biol*, 2015, 40: 134-141)。在 AD 患者大脑中 IDO1 表达和喹啉酸浓度均高于正常人, 其中在老年斑周围的小胶质细胞和星形细胞中含量最高。此外, 在 AD 患者血液中的色氨酸浓度低于正常人, 而犬尿氨酸浓度则高于正常人, 而且两者的比例高低与患者的认识缺陷程度密切相关 (Guillemin GJ, *et al. Neuropathol Appl Neurobiol*,

2005, 31(4): 395-404; Widner B, *et al. Adv Exp Med Biol*, 1999, 467: 133-138)。神经精神疾病如抑郁症、精神分裂症、焦虑症也与 IDO1 过度表达和犬尿氨酸等代谢产物水平升高有关。IDO1 的过度表达造成色氨酸耗竭, 从而减少用于合成神经递质 5-羟色胺的色氨酸的量, 导致 5-羟色胺缺乏, 再加上具有神经毒性的犬尿氨酸和喹啉酸等代谢产物的聚积, 共同促进神经精神疾病的发生, 而且是多种心境障碍的因素 (Myint AM. *FEBS J*, 2012, 279(8): 1375-1385)。因此, 抑制 IDO1 是神经变性疾病和神经精神疾病患者的重要治疗策略。

IDO1 高表达所介导的色氨酸过度代谢也存在于各种自身免疫性疾病中 (Nguyen NT, *et al. Front Immunol*, 2014, 5: 551)。在类风湿关节炎患者滑膜关节组织的 DCs 高表达 IDO1, 患者血清中色氨酸浓度降低, 而犬尿氨酸浓度升高 (Zhu L, *et al. J Immunol*, 2006, 177(11): 8226-8233; Ozkan Y. *et al. Clin Rheumatol*, 2012, 31(1): 29-34)。在系统性红斑狼疮患者中也存在 IDO1 过度表达和色氨酸代谢增强的现象。患者血清中的色氨酸浓度降低, 代谢产物犬尿氨酸浓度和犬尿氨酸和色氨酸比值均明显升高 (Widner B, *et al. Immunobiology*, 2000, 201(5): 621-630)。因此, 抑制 IDO1 也是自身免疫性疾病患者重要的治疗策略。

大量的研究表明, IDO1 诱导的免疫抑制在肿瘤免疫逃逸中起重要的作用。IDO1 过度表达于各类肿瘤细胞及其微环境中的细胞如 DC 和基质细胞, 导致肿瘤局部色氨酸耗竭和色氨酸代谢产物聚积, 从而诱导肿瘤免疫逃逸, 帮助肿瘤细胞逃避机体免疫系统的攻击 (Munn DH, *et al. Trends Immunol*, 2016, 37(3): 193-207)。Uyttenhove 小组利用免疫组织化学标记方法在黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、前列腺癌、肾癌、脑癌、头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、甲状腺癌、食管癌和肝癌等 24 种人类肿瘤细胞中检测到了 IDO1 的表达 (Uyttenhove C, *et al. Nat Med*, 2003, 9(10): 1269-1274)。随后在卵巢癌、黑色素瘤、肺癌、白血病等肿瘤组织中进一步得到证实, 并且发现肿瘤组织内 IDO1 的表达量与肿瘤的恶性程度关系密切, 并且影响肿瘤患者的预后 (Théate I, *et al. Cancer Immunol Res*, 2015, 3(2): 161-172; Curti A, *et al. Blood*, 2007, 109(7): 2871-2877; de Jong RA, *et al. Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(7): 1320-1327; Okamoto A, *et al. Clin Cancer Res*, 2005, 11(16): 6030-6039; Ino K, *et al. Br J Cancer*, 2006, 95(11): 1555-1561; Speeckaert R, *et al. Eur. J. Cancer*, 2012, 48(13): 2004-2011)。IDO1 抑制剂可以激活 T 细胞, 克服由 IDO1 介导的肿瘤免疫逃逸, 而且还可以提高其它肿瘤治疗剂的疗法 (Koblish HK, *et al. Mol Cancer Ther*, 2010, 9(2): 489-498; Wainwright DA, *et al. Clin Cancer Res*, 2014, 20(20): 5290-5301)。

多项临床前和临床研究表明, IDO1 抑制剂可以降低色氨酸代谢和犬尿氨酸等代谢产物的聚积, 从而逆转 IDO1 介导的免疫抑制, 恢复 T 细胞和 NK 细胞的增殖和功能, 抑制 Treg 细胞的增殖, 从而增强机体的免疫应答, 因此 IDO1 抑制剂可用于治疗由 IDO1 介导的免疫抑制

所引起的上述相关疾病,包括癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、抑郁症和自身免疫性疾病。此外,IDO1 抑制剂还可以和其它化疗剂、靶向抗肿瘤药物、免疫检查点治疗剂、抗肿瘤疫苗、抗病毒剂、抗病毒疫苗、细胞因子疗法、过继性细胞免疫治疗和放射治疗联合作用,起到协同或增强疗法的作用 (Vacchelli E, *et al. Oncoimmunology*, 2014, 3(10): e957994; Jochems C, *et al. Oncotarget*, 2016, 7(25): 37762-37772; Liu X, *et al. Blood*, 2010, 115(17): 3520-3530; Zamarin D, *et al. Pharmacol Ther*, 2015, 150: 23-32)。

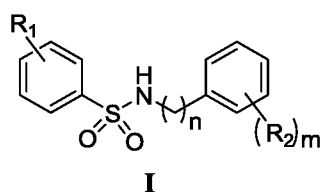
目前正在开发 IDO1 小分子抑制剂用来治疗或预防上述与 IDO1 相关的疾病。例如,在 CN102164902 B 中报道了噁二唑类 IDO1 抑制剂,涉及通过施用 IDO1 抑制剂或与其它治疗剂联合使用来治疗癌症、病毒感染、神经变性疾病、创伤、年龄相关的白内障、器官移植排斥或自身免疫性疾病患者。

基于 IDO1 与癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、自身免疫性疾病和抑郁症等多种疾病的发病机制密切相关,因此可以采用 IDO1 抑制剂来抑制 IDO1 的活性,从而降低色氨酸代谢以及犬尿氨酸等代谢产物的聚积,恢复机体的免疫功能,进而达到治疗上述疾病的目的。本发明所述的化合物具有 IDO1 抑制活性,可以用于治疗 IDO1 介导的免疫抑制所引起的相关疾病,包括癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、自身免疫性疾病和抑郁症。

发明内容

本发明所要解决的技术问题在于提供了一种苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐、其制备方法、药物组合物及应用。本发明的化合物具有良好的 IDO1 抑制活性,可以用于治疗和/或预防 IDO1 介导的免疫抑制所引起的各种相关疾病。

本发明提供了通式 (I) 所示的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

n 代表 0~8 的整数;

m 代表 0~4 的整数;

R₁ 代表氢、氰基、硝基、羟基、卤素、氨基、乙酰胺基、三氟甲基或丙烯酰胺基;

R₂ 代表氢、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基或亚甲二氧基。

进一步地, 具有通式 (I) 所示的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

n 代表 0~4 的整数;

m 代表 0~4 的整数;

R₁ 代表氰基、硝基、氨基、乙酰胺基或丙烯酰胺基;

R₂ 代表氢、3-氟、4-氟、2-氯、3-氯、4-氯、3,4-二氯、3-溴、4-溴、3-氯-4-氟、3-三氟甲基、4-三氟甲基、4-甲基、3-异丙基、4-异丙基、4-氰基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基或 3,4-亚甲二氧基。

具体来说, 通式 (I) 所示的咪唑并异吲哚类化合物优选自下列化合物:

N-(4-(*N*-(4-氰苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1a);

N-(4-(*N*-(3-氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1b);

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1c);

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1d);

N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1e);

N-(4-(*N*-(3-甲氧基苯乙基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1f);

N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (1g);

N-(4-氰苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (1h);

N-(3-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (1i);

N-(3-甲氧基苯乙基)-3-硝基苯磺酰胺 (1j);

N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (1k);

N-(4-甲氧基苯基)-3-硝基苯磺酰胺 (1l);

4-氰基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (1m);

4-氰基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺 (1n);

N-(苯并[*d*][1,3]二氧-5-亚甲基)-4-氰基苯磺酰胺 (1o);

4-氰基-*N*-(3-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺 (1p);

4-氨基-*N*-(3-氯苄基)苯磺酰胺 (2a);

4-氨基-*N*-(4-甲氧基苯基)苯磺酰胺 (2b);

4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺 (2c);

4-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (2d);

4-氨基-*N*-(3-甲氧基苯乙基)苯磺酰胺 (2e);

4-氨基-*N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)苯磺酰胺 (2f);

N-(4-(*N*-(3-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (3a);

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (3b);
N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (3c);
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苯乙基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (3d);
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁);
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₂);
N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₃);
N-(4-(*N*-(4-甲基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₄);
N-(4-(*N*-(3-异丙基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₅);
N-(4-(*N*-(4-异丙基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₆);
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₇);
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₈);
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₉);
N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₀);
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₁);
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₂);
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₃);
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₄);
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₅);
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₆);
N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₇);
N-(4-(*N*-苄乙基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (A₁₈);
N-苄基-3-硝基苯磺酰胺 (A₁₉);
N-(2-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (A₂₀);
N-(4-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (A₂₁);
N-(3,4-二氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (A₂₂);
N-(3-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (A₂₃);
N-(4-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (A₂₄);
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (A₂₅);
N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₂₆);
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (A₂₇);
N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₂₈);

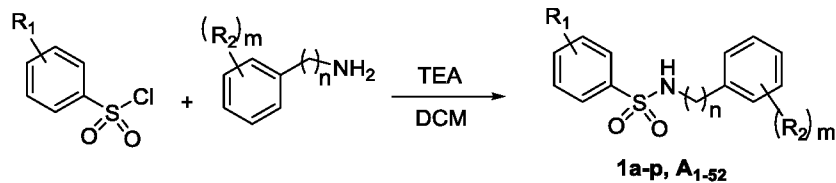
N-(3-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₂₉);
N-(4-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₀);
N-(3,4-二氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₁);
N-(3-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₂);
N-(4-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₃);
N-(4-甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₄);
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₅);
N-苄基-3-氰基苯磺酰胺 (A₃₆);
N-(2-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₃₇);
N-(3-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₃₈);
N-(4-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₃₉);
N-(3,4-二氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₄₀);
N-(3-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₄₁);
N-(4-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₄₂);
N-(4-甲氧基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (A₄₃);
N-苄基-3-氰基苯磺酰胺 (A₄₄);
N-苄基-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₅);
N-(2-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₆);
N-(3-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₇);
N-(4-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₈);
N-(3,4-二氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₉);
N-(3-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₅₀);
N-(4-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₅₁);
N-苄基-4-氰基苯磺酰胺 (A₅₂);
4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺 (B₁);
4-氨基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺 (B₂);
4-氨基-*N*-(3-氯-4-氟苄基)苯磺酰胺 (B₃);
4-氨基-*N*-(4-甲基苄基)苯磺酰胺 (B₄);
4-氨基-*N*-(3-异丙基苄基)苯磺酰胺 (B₅);
4-氨基-*N*-(4-异丙基苄基)苯磺酰胺 (B₆);
4-氨基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (B₇);

4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺 (B₈);
4-氨基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺 (B₉);
4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺 (B₁₀);
4-氨基-*N*-(2-氯苄基)苯磺酰胺 (B₁₁);
4-氨基-*N*-(4-氯苄基)苯磺酰胺 (B₁₂);
4-氨基-*N*-(3,4-二氯苄基)苯磺酰胺 (B₁₃);
4-氨基-*N*-(3-溴苄基)苯磺酰胺 (B₁₄);
4-氨基-*N*-(4-溴苄基)苯磺酰胺 (B₁₅);
4-氨基-*N*-(3-三氟甲基苄基)苯磺酰胺 (B₁₆);
4-氨基-*N*-(4-三氟甲基苄基)苯磺酰胺 (B₁₇);
4-氨基-*N*-苄乙基苯磺酰胺 (B₁₈);
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁);
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₂);
N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₃);
N-(4-(*N*-(4-甲基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₄);
N-(4-(*N*-(3-异丙苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₅);
N-(4-(*N*-(4-异丙苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₆);
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₇);
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₈);
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₉);
N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₀);
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₁);
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₂);
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₃);
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₄);
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₅);
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₆);
N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₇);
N-(4-(*N*-苄乙基胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₈);
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺 (C₁₉)。

下面药理实验中涉及的化合物代号等同于此处代号所对应的化合物。

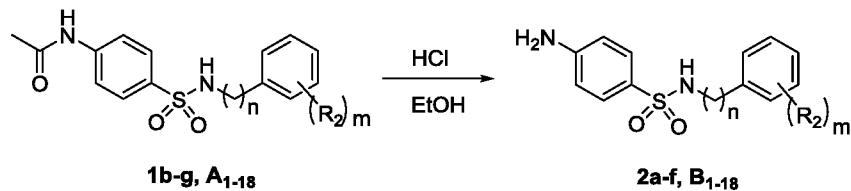
本发明的另一目的在于提供通式 (I) 所示化合物的制备方法, 其特征在于:

a) 当 R_1 为氰基、硝基或乙酰胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: 以不同取代的苯磺酰氯和胺类化合物发生缩合反应制得化合物 **1a-p** 和 **A1-52**; 其合成路线如下:



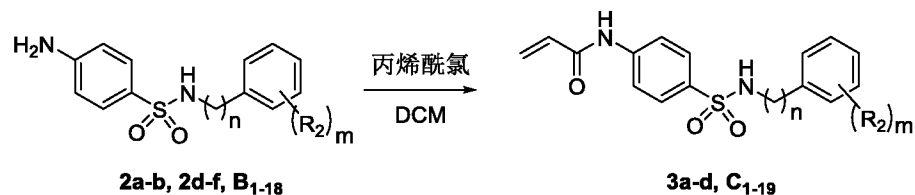
其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述;

b) 当 R_1 为胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: **1b-g** 和 **A1-18** 在浓盐酸作用下水解脱去乙酰基制得 **2a-f** 和 **B1-18**; 其合成路线如下:



其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述;

c) 当 R_1 为丙烯酰胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: **2a**、**2b**、**2d**、**2e**、**2f** 以及 **B1-18** 分别与丙烯酰氯反应制得 **3a-3d** 和 **C1-19**; 其合成路线如下:



其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述。

所述通式 (I) 化合物的药学上可接受的盐可通过一般的化学方法合成。

一般情况下, 盐的制备可以通过游离碱或酸与等化学当量或过量酸 (无机酸或有机酸) 或碱 (无机碱或有机碱) 在合适的溶剂或溶剂组合物中反应制得。

本发明还提供了一种药物组合物, 其由治疗上有效量的活性组分和药学上可接受的辅料组成; 所述的活性组分包括通式 (I) 化合物和其药学上可接受的盐中的一种或多种。所述药物组合物中, 所述的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。

根据治疗目的可将药物组合物制成各种类型的给药单位剂型, 如片剂、丸剂、粉剂、液体、悬浮液、乳液、颗粒剂、胶囊、栓剂和针剂 (溶液和悬浮液) 等, 优选片剂、胶囊、液体、悬浮液、和针剂 (溶液和悬浮液)。

为了使片剂、丸剂或栓剂形式的药物组合物成形, 可使用本领域任何已知并广泛使用的赋形剂。

为了制备针剂形式的药物组合物，可将溶液或悬浮液消毒后（最好加入适量的氯化钠，葡萄糖或甘油），制成与血液等渗压的针剂。在制备针剂时，也可以使用本领域内任何常用的载体。例如：水、乙醇、丙二醇、乙氧基化的异硬脂醇、聚乙氧基化的异硬脂醇和聚乙烯脱水山梨醇的脂肪酸酯等。此外，还可以加入通常溶解剂和缓冲剂等。

本发明所述的组合物在药物组合物中的含量无特殊限制，可在很宽的范围内进行选择，通常为质量百分比的 5~95%，优先为质量百分比的 30~85%。

本发明所述的药物组合物的给药方法没有特殊限制。可根据患者年龄、性别和其它条件及症状，选择各种剂型的制剂给药。

本发明另外提供了所述通式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 (IDO1) 抑制剂中的应用。所述的 IDO1 抑制剂用于治疗 IDO1 介导的免疫抑制的相关疾病患者，所述的相关疾病包括癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、抑郁症和自身免疫性疾病。

本发明还提供了所述通式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐或所述药物组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患者的癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、抑郁症或自身免疫性疾病。

所述的癌症包括但不限于：恶性黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、前列腺癌、睾丸癌、肾癌、脑癌、头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、甲状腺癌、肝癌和食管癌中的一种或多种。

所述的病毒感染包括但不限于：由人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、脊髓灰质炎病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒、人类乳头状瘤病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒和水痘-带状疱疹病毒中的一种或多种引起的感染。

所述的神经变性疾病包括但不限于：记忆障碍症、阿尔茨海默病、认知障碍症、老年痴呆症、帕金森病、帕金森综合症和运动障碍性疾病中的一种或多种。

所述的自身免疫性疾病包括但不限于：类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮炎、硬皮病、结节性脉管炎、多发性硬化症、肾病、重症肌无力、混合性结缔组织病、银屑病、肝病、内分泌相关疾病和由于感染引起的自身免疫反应中的一种或多种。

本发明还提供了所述通式 (I) 化合物、其药学上可接受的盐或所述药物组合物可以和一种或多种其它种类的治疗剂和/或治疗方法联合用于治疗由 IDO1 介导的相关疾病。

所述其它种类的治疗剂和/或治疗方法包括但不限于：化疗剂、靶向抗肿瘤药物、免疫检查点抑制剂、免疫检查点激动剂、抗肿瘤疫苗、抗病毒剂、抗病毒疫苗、细胞因子疗法、过继性细胞免疫治疗或放射治疗。

所述的化疗剂包括但不限于：烷化剂、微管蛋白抑制剂、拓扑酶抑制剂、铂类药物、抗代谢类药物或激素类抗肿瘤药物。

所述的靶向抗肿瘤药物包括但不限于：蛋白激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、基于表观遗传学的抗肿瘤药物或细胞周期信号通路抑制剂。

所述的免疫检查点抑制剂包括但不限于：CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、PD-L2 抑制剂、TIM-3 抑制剂、VISTA 抑制剂、LAG3 抑制剂、TIGIT 抑制剂、A2AR 抑制剂或 VTCN1 抑制剂。

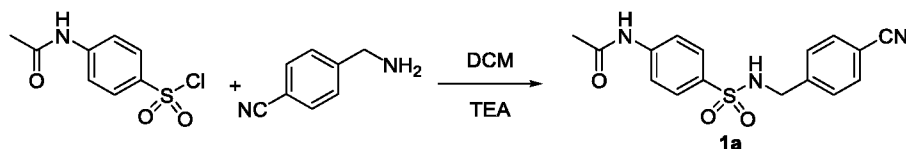
所述的免疫检查点激动剂包括但不限于：STING 激动剂、4-1BB 激动剂、OX40 激动剂、ROR γ 激动剂或 ICOS 激动剂。

具体实施方式

为了进一步阐明本发明，下面给出一系列实施例，这些实施例完全是例证性的，它们仅用来对本发明具体描述，不应当理解为对本发明的限制。

实施例 1

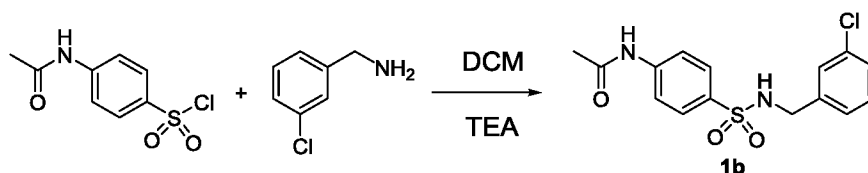
N-(4-(*N*-(4-氰苄基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1a**) 的合成



将对氰基苄胺 (1.00 g, 7.57 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15 mL) 中，加入三乙胺 (1.26 mL, 8.75 mmol)，搅拌 20 分钟，冰浴冷却，滴加对乙酰氨基苯磺酰氯 (1.93 g, 8.32 mmol) 的无水二氯甲烷溶液 (5 mL)，滴加完毕后冰浴搅拌 30 分钟，撤去冰浴，室温反应 4 小时，加水 (25 mL)，二氯甲烷萃取，无水硫酸镁干燥，柱层析纯化得到白色固体 2.18 g，产率 87%，mp 211-213°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.31 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.71 (q, *J* = 9.8, 8.8 Hz, 6H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 4.3 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25-1.99 (m, 3H). MS (EI) *m/z* 328 [M-H]⁻.

实施例 2

N-(4-(*N*-(3-氯苄基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1b**) 的合成

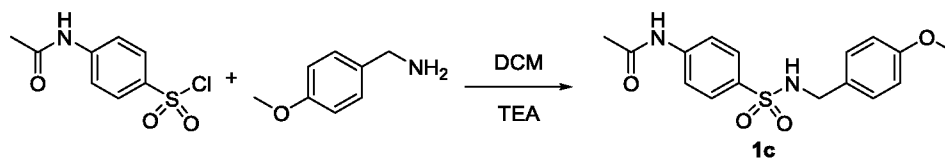


参照 **1a** 的合成方法，由间氯苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体，收率 90%，mp

185-187°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.31 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.86-7.61 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 24.5 Hz, 4H), 3.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.26-1.96 (m, 3H). MS (EI) *m/z* 337 [M-H]⁻.

实施例 3

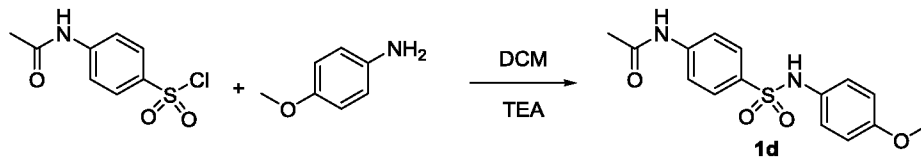
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1c**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对甲氧基苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 80%, mp 188-190°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.38 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 4H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.09 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 333 [M-H]⁻.

实施例 4

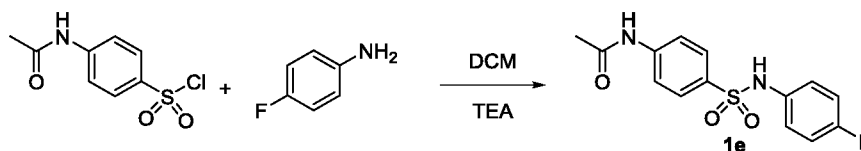
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苯基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1d**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对甲氧基苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 206-208°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.29 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.78-7.49 (m, 4H), 6.95 (dq, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 2H), 6.86-6.70 (m, 2H), 3.66 (q, *J* = 2.2 Hz, 3H), 2.06 (p, *J* = 3.5 Hz, 3H). MS (EI) *m/z* 319 [M-H]⁻.

实施例 5

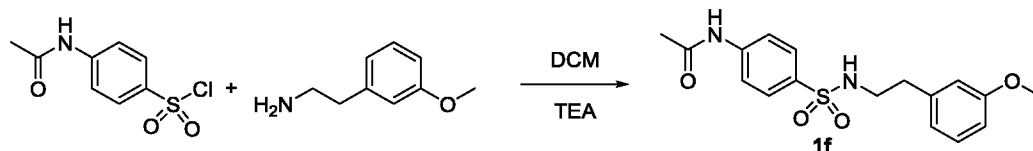
N-(4-(*N*-(4-氟苯基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1e**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对氟苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 91%, mp 190-192°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.32 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 10.13 (s, 1H), 7.78-7.56 (m, 4H), 7.20-6.97 (m, 4H), 2.06 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H). MS (EI) *m/z* 307 [M-H]⁻.

实施例 6

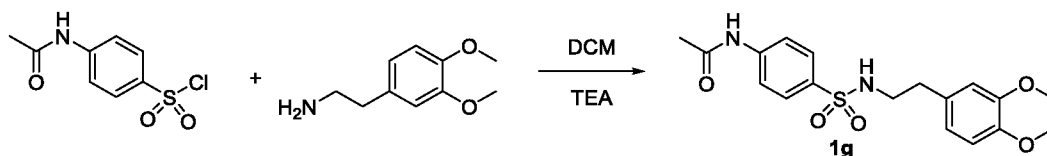
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1f**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由间甲氧基苯乙胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 78%, mp 133-135°C。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.90 (s, 1H), 7.76-7.68 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.20 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77 (dd, $J = 8.1, 2.5$ Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 6.63 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.21 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.75 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.22 (s, 3H). MS (EI) m/z 347 [M-H]⁻.

实施例 7

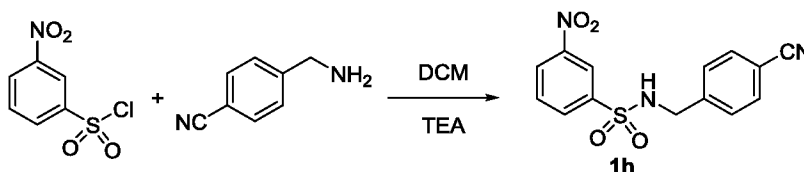
N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苯乙基)氨磺酰)苯基)乙酰胺 (**1g**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二甲氧基苯乙胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 70%, mp 139-141°C。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.93 (s, 1H), 7.83-7.44 (m, 4H), 6.90-6.44 (m, 3H), 4.68 (s, 1H), 3.81 (d, $J = 12.0$ Hz, 6H), 3.17 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). MS (EI) m/z 377 [M-H]⁻.

实施例 8

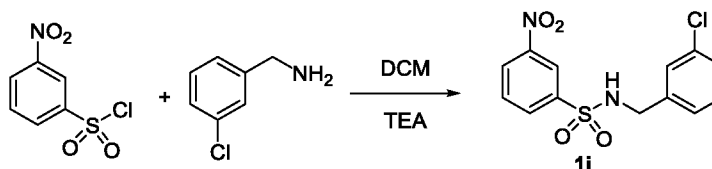
N-(4-氰苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**1h**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对氰基苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 153-155°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.85-8.32 (m, 3H), 8.14 (s, 1H), 7.99-7.61 (m, 3H), 7.39 (s, 2H), 4.16 (s, 2H). MS (EI) m/z 316 [M-H]⁻.

实施例 9

N-(3-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**1i**) 的合成

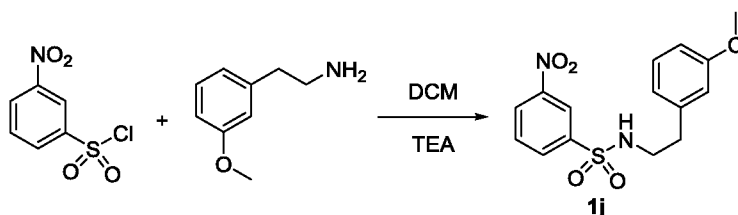


参照 **1a** 的合成方法, 由间氯苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp

103-105°C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.64 (s, 1H), 8.49-8.32 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 9.1, 6.8$ Hz, 1H), 7.30-7.10 (m, 4H), 4.11 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 325 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 10

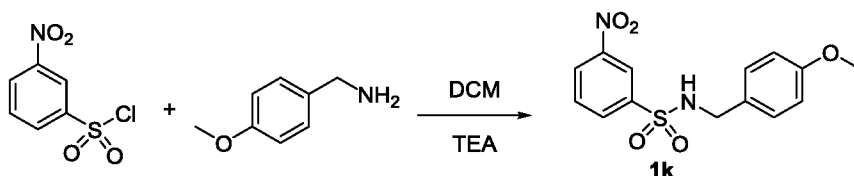
N-(3-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**1j**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由间甲氧基苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 86%, mp 105-107°C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ (ppm) 8.59 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.49-8.33 (m, 1H), 8.12 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.80-6.62 (m, 2H), 6.57 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 4.83 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.33 (q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 335 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 11

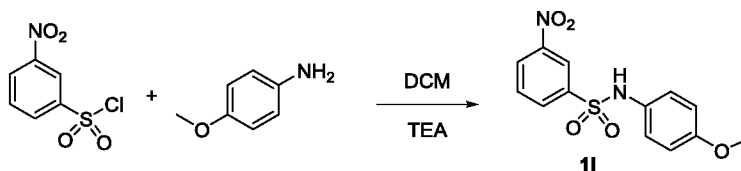
N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**1k**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对甲氧基苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 80%, mp 103-105°C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.45 (s, 1H), 8.37 (ddd, $J = 8.3, 2.3, 1.0$ Hz, 1H), 8.30 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.10 (ddd, $J = 7.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.79 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 6.76-6.65 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.64 (s, 3H). MS (EI) m/z 321 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 12

N-(4-甲氧基苯基)-3-硝基苯磺酰胺 (**1l**) 的合成

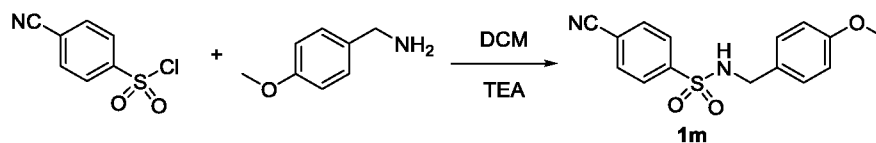


参照 **1a** 的合成方法, 由对甲氧基苯胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 86%, mp 130-132°C。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{Chloroform}-d$) δ (ppm) 8.61 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.43 (ddd, $J = 8.3,$

2.2, 1.1 Hz, 1H), 7.99 (ddd, $J = 7.8, 1.8, 1.1$ Hz, 1H), 7.68 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.06-6.98 (m, 2H), 6.87-6.71 (m, 2H), 6.52 (s, 1H), 3.80 (s, 3H). MS (EI) m/z 307 $[M-H]^-$.

实施例 13

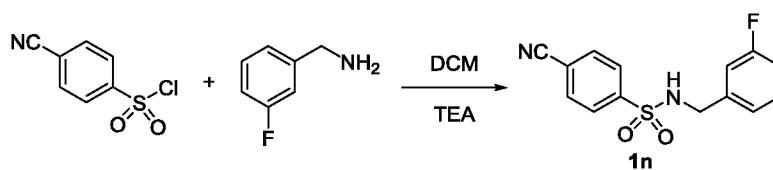
4-氰基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**1m**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由对甲氧基苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 75%, mp 137-139°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.99-7.90 (m, 2H), 7.85-7.75 (m, 2H), 7.15-7.04 (m, 2H), 6.86-6.75 (m, 2H), 4.94 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.16 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H). MS (EI) m/z 301 $[M-H]^-$.

实施例 14

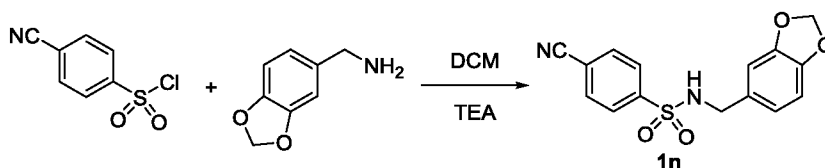
4-氰基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺 (**1n**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由间氟苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 82%, mp 122-124°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 8.02-7.90 (m, 2H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.34-7.18 (m, 1H), 7.10-6.77 (m, 3H), 5.28 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 289 $[M-H]^-$.

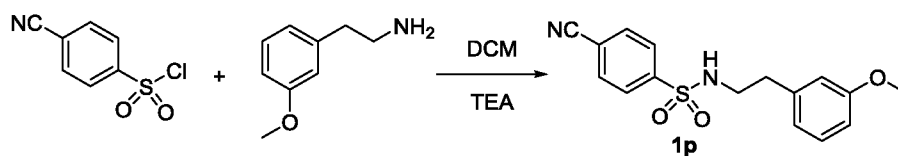
实施例 15

N-(苯并[d][1,3]二氧-5-亚甲基)-4-氰基苯磺酰胺 (**1o**) 的合成



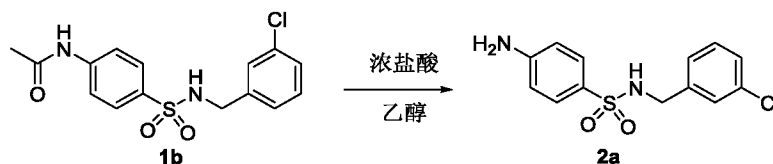
参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-亚甲二氧基苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 82%, mp 149-151°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 8.01-7.89 (m, 2H), 7.87-7.76 (m, 2H), 6.75-6.68 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 4.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.13 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 315 $[M-H]^-$.

实施例 16

4-氰基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**1p**) 的合成

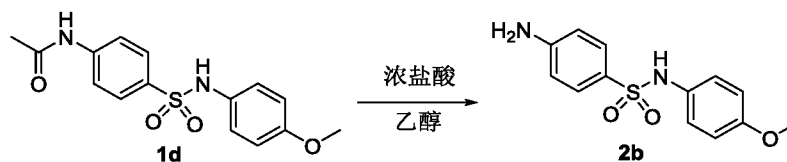
参照 **1a** 的合成方法, 由 2-甲氧基苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 88-90°C。¹H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ (ppm) 7.89-7.82 (m, 2H), 7.76-7.70 (m, 2H), 7.18-7.08 (m, 1H), 6.76-6.53 (m, 3H), 5.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.23 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 315 [M-H]⁻.

实施例 17

4-氨基-*N*-(3-氯苄基)苯磺酰胺 (**2a**) 的合成

将 **1b** (0.50 g, 1.48 mmol) 溶于乙醇 (10 mL) 中, 加入浓盐酸 (3 mL), 70°C 下反应 12 小时, 冷却至室温, 加入饱和碳酸钾溶液将反应液 pH 调到 10。减压除去乙醇, 乙酸乙酯萃取, 无水硫酸镁干燥, 除去溶剂, 得到白色固体, 产率 90%, mp 119-121°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.36-7.11 (m, 4H), 6.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.90 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 295 [M-H]⁻.

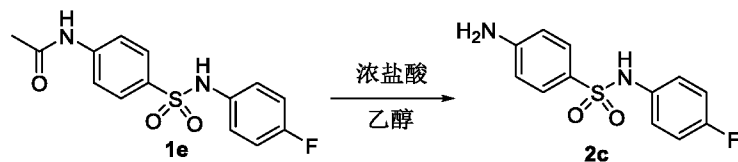
实施例 18

4-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**2b**) 的合成

参照 **2a** 的合成方法, 由 **1d** 制得白色固体, 收率 89%, mp 131-133°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.48 (s, 1H), 7.40-7.19 (m, 2H), 7.06-6.86 (m, 2H), 6.84-6.70 (m, 2H), 6.59-6.42 (m, 2H), 5.95 (s, 2H), 3.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 3H). MS (EI) m/z 277 [M-H]⁻.

实施例 19

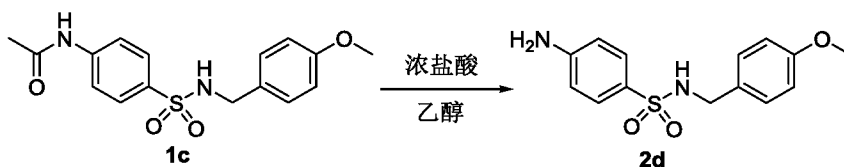
4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺 (**2c**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **1f** 制得白色固体, 收率 78%, mp 151-153°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 9.81 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.0, 3.2$ Hz, 4H), 6.52 (dd, $J = 8.9, 3.1$ Hz, 2H), 5.99 (s, 2H). MS (EI) m/z 265 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 20

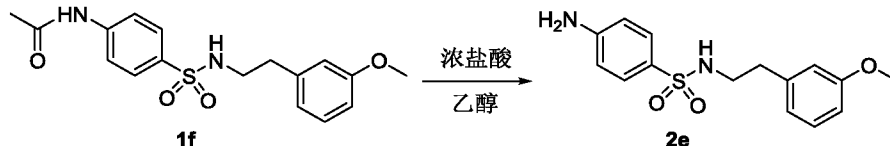
4-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**2d**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **1c** 制得白色固体, 收率 75%, mp 94-96°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 7.54 (s, 1H), 7.43 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.19-7.09 (m, 2H), 6.91-6.79 (m, 2H), 6.65-6.54 (m, 2H), 5.94 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (EI) m/z 291 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 21

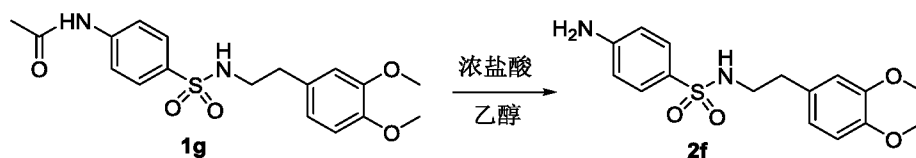
4-氨基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**2e**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **1f** 制得白色固体, 收率 90%, mp 88-90°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 7.46 (s, 1H), 7.42-7.33 (m, 2H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.85 (ddt, $J = 7.2, 1.9, 1.0$ Hz, 1H), 6.76 (dt, $J = 7.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.68-6.60 (m, 2H), 6.56 (td, $J = 2.0, 1.0$ Hz, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.49 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.79 (tt, $J = 5.1, 1.1$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 307 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 22

4-氨基-*N*-(3,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺 (**2f**) 的合成

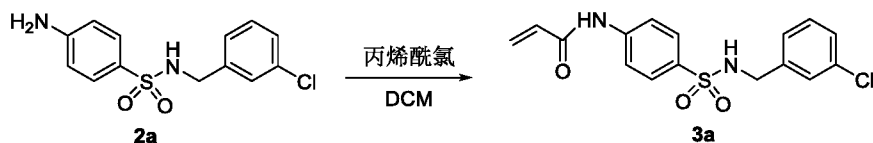


参照 **2a** 的合成方法, 由 **1g** 制得白色固体, 收率 92%, mp 127-129°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 7.62-7.50 (m, 2H), 6.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.71-6.62 (m, 3H), 6.59 (d, $J =$

2.0 Hz, 1H), 4.32 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.17 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 335 $[M-H]^-$.

实施例 23

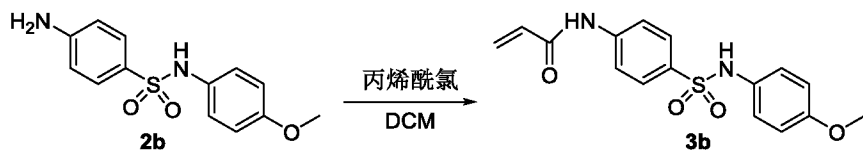
N-(4-(*N*-(3-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**3a**) 的合成



将 **2a** (0.10 g, 0.34 mmol) 溶于无水二氯甲烷 (15 mL), 冰浴下滴加丙烯酰氯 (0.03 mL, 0.37 mmol) 的二氯甲烷溶液 (5 mL), 冰浴搅拌 1 小时, 恢复室温搅拌 2 小时, 加水 (5 mL) 淬灭反应, 二氯甲烷萃取, 无水硫酸镁干燥, 柱层析纯化得到白色固体 0.06 g, 产率 51%, mp 157-159°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.58 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (dd, $J = 9.0$, 3.2 Hz, 2H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.47-7.06 (m, 4H), 6.44 (dd, $J = 9.8$, 3.4 Hz, 1H), 6.37-6.22 (m, 1H), 5.88-5.74 (m, 1H), 3.99 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 349 $[M-H]^-$.

实施例 24

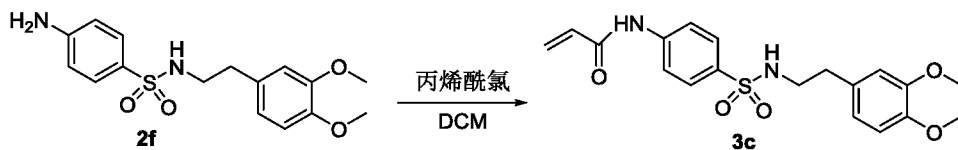
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**3b**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **2b** 制得白色固体, 收率 45%, mp 209-211°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 8.09 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 6.91-6.85 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 2H), 6.48 (dd, $J = 16.8$, 10.0 Hz, 1H), 6.11 (dd, $J = 13.8$, 10.0 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 5.65 (dd, $J = 16.8$, 13.8 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). MS (EI) m/z 331 $[M-H]^-$.

实施例 25

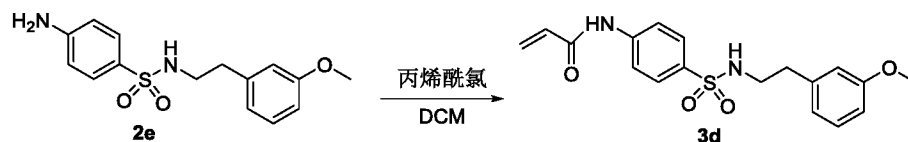
N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**3c**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **2f** 制得白色固体, 收率 40%, mp 146-148°C. ^1H NMR (300 MHz, Chloroform- d) δ (ppm) 7.71 (s, 5H), 6.77 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.63 (dd, $J = 8.1$, 2.0 Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.49 (dd, $J = 16.9$, 1.2 Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 16.8$, 10.2 Hz, 1H), 5.85 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (q, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.72 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 389 $[M-H]^-$.

实施例 26

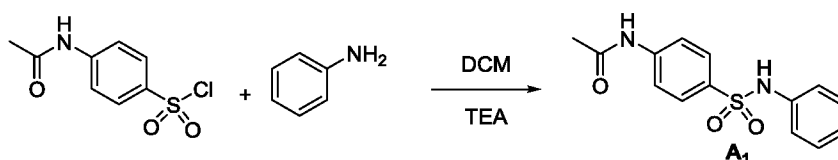
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苯乙基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**3d**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **2d** 制得白色固体, 收率 52%, mp 134-136°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.53 (s, 1H), 7.90-7.81 (m, 2H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.84-6.67 (m, 3H), 6.47 (dd, *J* = 17.0, 9.9 Hz, 1H), 6.31 (dd, *J* = 17.0, 2.2 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 9.9, 2.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.03-2.84 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 27

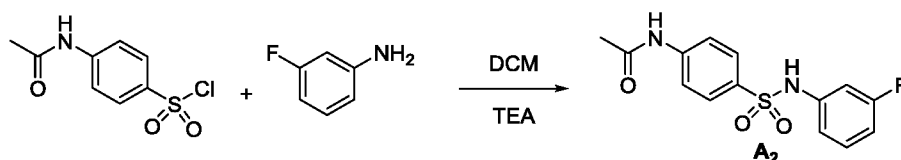
N-(4-(*N*-苯基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 204-206°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.94-6.84 (m, 3H), 1.92 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 289 [M-H]⁻.

实施例 28

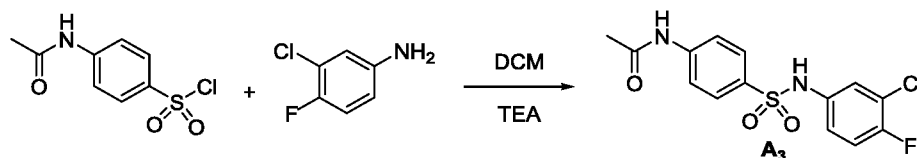
N-(4-(*N*-(3-氟苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₂**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氟苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得淡黄色固体, 收率 87%, mp 142-144°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.35 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 7.58 (s, 4H), 7.12 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.78-6.67 (m, 3H), 1.92 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 307 [M-H]⁻.

实施例 29

N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₃**) 的合成

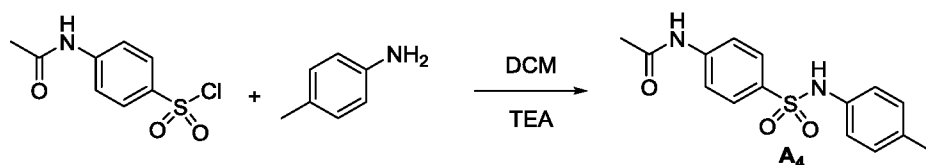


参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氯-4-氟苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 86%,

mp 218-220°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.26 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 7.56 (q, $J = 8.6$ Hz, 4H), 7.17 (t, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 2.7, 2.7$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 1.93 (s, 3H). MS (EI) m/z 341 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 30

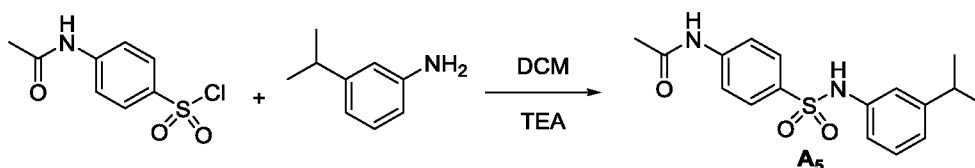
N-(4-(*N*-(4-甲基苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A4**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-甲基苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 87%, mp >250°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.45 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). MS (EI) m/z 303 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 31

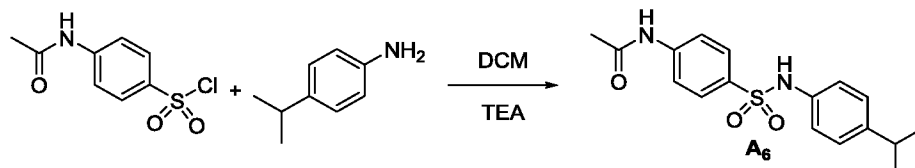
N-(4-(*N*-(3-异丙基苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A5**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-异丙基苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 158-160°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.17 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 7.55 (s, 4H), 6.98 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.79-6.72 (m, 3H), 2.63-2.58 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 0.95 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H). MS (EI) m/z 331 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 32

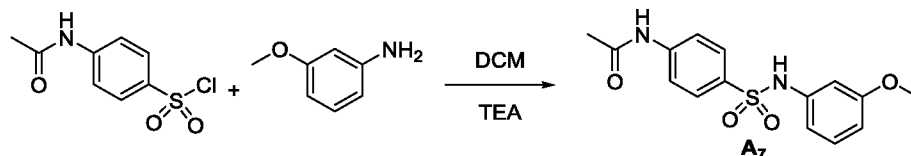
N-(4-(*N*-(4-异丙基苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A6**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-异丙基苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得淡黄色固体, 收率 90%, mp 186-188°C. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.16 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 6.95 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 6.94 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.92 (d, $J = 2.4$ Hz, 3H), 0.97 (dd, $J = 2.1, 2.7$ Hz, 6H). MS (EI) m/z 331 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 33

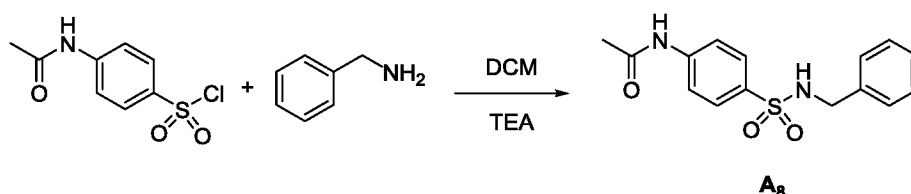
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苯基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₇**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-甲氧基苯胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 186-188°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.18 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 7.57 (s, 4H), 6.97 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.53-6.43 (m, 3H), 3.52 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 319 [M-H]⁻.

实施例 34

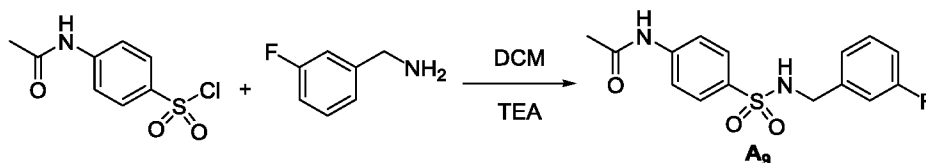
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₈**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 140-142°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.20 (s, 1H), 7.89 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.64-7.57 (m, 4H), 7.18-7.07 (m, 5H), 3.81 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.96 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 303 [M-H]⁻.

实施例 35

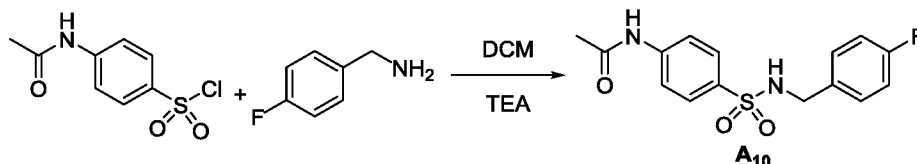
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₉**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氟苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 91%, mp 140-142°C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.20 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.18 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.96-6.89 (m, 3H), 3.85 (s, 2H), 1.96 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 321 [M-H]⁻.

实施例 36

N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₀**) 的合成

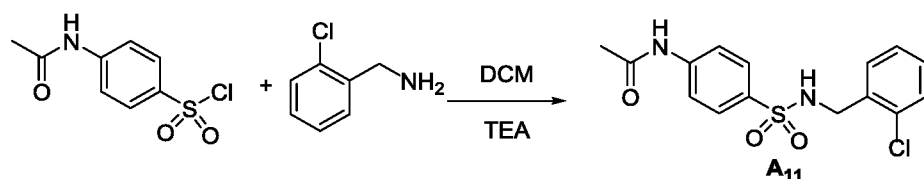


参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氟苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp

160-162°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.91 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.17-7.11 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 2H), 3.90 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 321 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 37

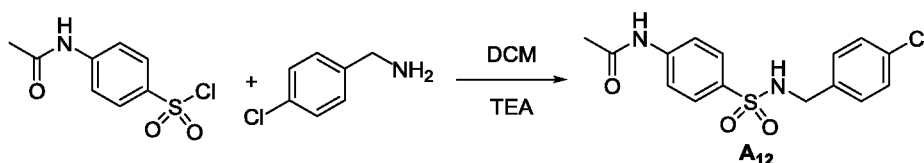
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₁**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 92%, mp 154-156°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.61 (s, 4H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.17-7.14 (m, 2H), 3.99 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 337 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 38

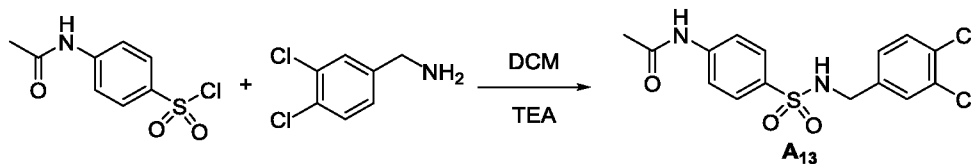
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₂**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氯苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 172-174°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 6.5$ Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.17 (dd, $J = 8.1, 8.4$ Hz, 4H), 3.81 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 337 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 39

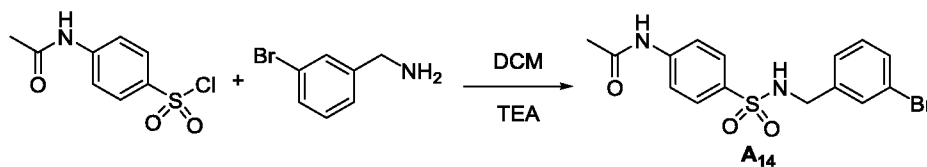
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₃**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二氯苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 92%, mp 160-162°C。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 10.20 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.62-7.54 (m, 4H), 7.40 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 371 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 40

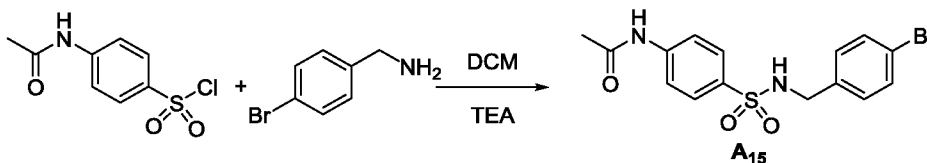
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₄**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-溴苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 178-180°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.19 (s, 1H), 7.97 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 4H), 7.27 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 7.11-7.10 (m, 2H), 3.84 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 381 [M-H]⁺.

实施例 41

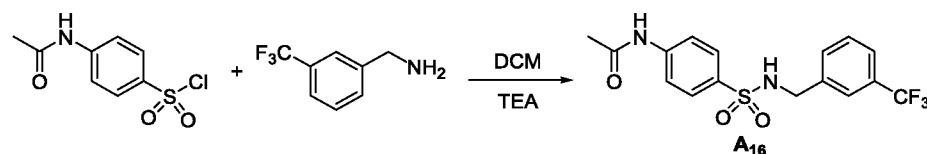
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₅**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-溴苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 192-194°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.21 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.63-7.56 (m, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.79 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 381 [M-H]⁺.

实施例 42

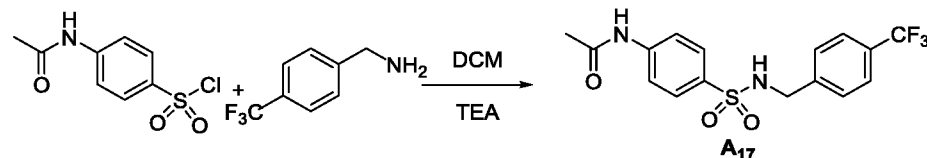
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₆**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-三氟甲基苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 154-156°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.19 (s, 1H), 8.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 4H), 7.46-7.35 (m, 4H), 3.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 371 [M-H]⁺.

实施例 43

N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₇**) 的合成

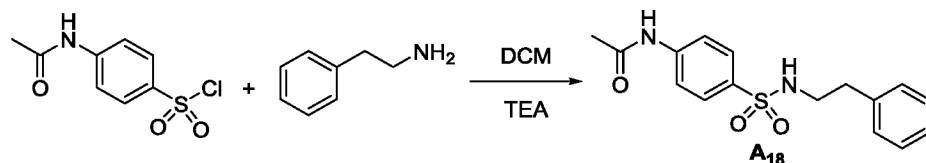


参照 **1a** 的合成方法, 由 4-三氟甲基苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%,

mp 186-188°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 8.04 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.62-7.56 (m, 4H), 7.50 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.33 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.93 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 371 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 44

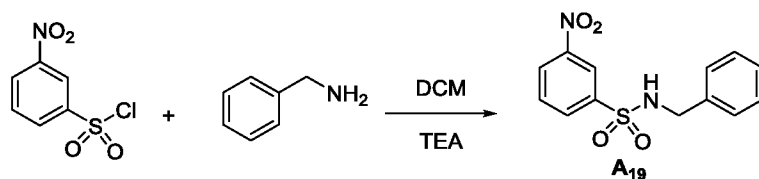
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)乙酰胺 (**A₁₈**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对乙酰氨基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 130-132°C. ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 10.19 (s, 1H), 7.59 (q, $J = 8.5$ Hz, 4H), 7.46 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.16-7.00 (m, 5H), 2.72-2.85 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.95 (s, 3H). MS (EI) m/z 317 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 45

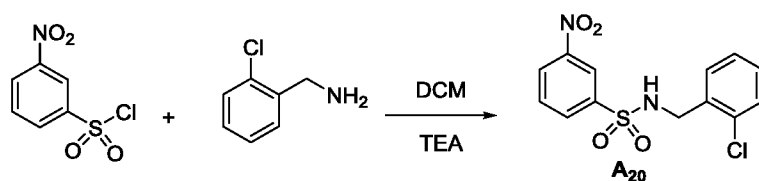
N-苄基-3-硝基苯磺酰胺 (**A₁₉**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 84-86°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 8.53 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 8.18-8.15 (m, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.25-7.14 (m, 5H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) m/z 291 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 46

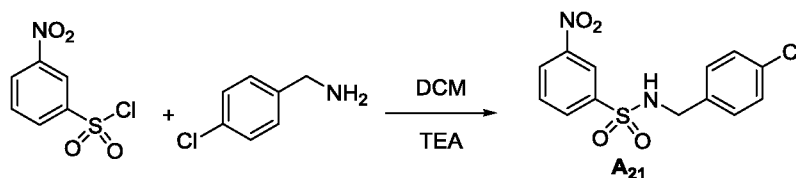
N-(2-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**A₂₀**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 91%, mp 104-106°C. ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm) 8.61 (s, 1H), 8.44-8.40 (m, 2H), 8.20-8.16 (m, 1H), 7.87-7.82 (m, 1H), 7.40-7.19 (m, 4H), 4.19 (s, 2H). MS (EI) m/z 325 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 47

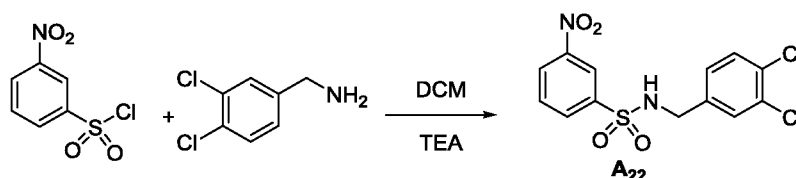
N-(4-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**A₂₁**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氯苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 92%, mp 114-116°C。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.55 (s, 1H), 8.45-8.38 (m, 2H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.84 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 7.29-7.20 (m, 4H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 325 [M-H]⁻.

实施例 48

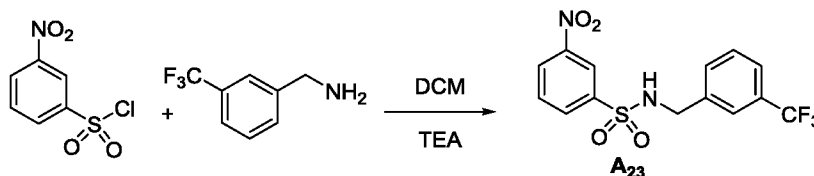
N-(3,4-二氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**A₂₂**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二氯苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 108-110°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.50 (s, 1H), 8.46-8.38 (m, 2H), 8.19-8.12 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 1H), 7.65-7.20 (m, 3H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 49

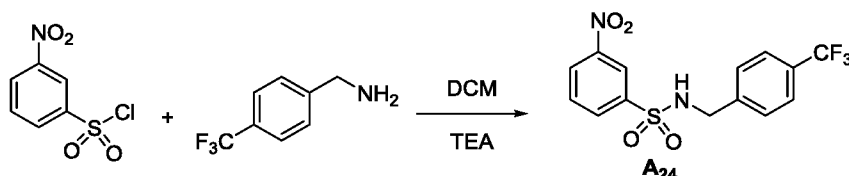
N-(3-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**A₂₃**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-三氟甲基苄胺和间硝基苯磺酰氯制得类白色固体, 收率 88%, mp 102-104°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.59 (s, 1H), 8.44-8.36 (m, 2H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.87-7.81 (m, 1H), 7.54-7.31 (m, 4H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 50

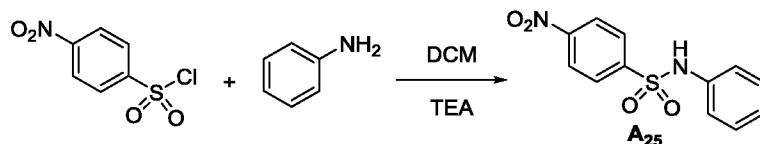
N-(4-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺 (**A₂₄**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-三氟甲基苄胺和间硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 78-80°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.52 (s, 1H), 8.46-8.36 (m, 2H), 8.17-8.13 (m, 1H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.54-7.25 (m, 4H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 51

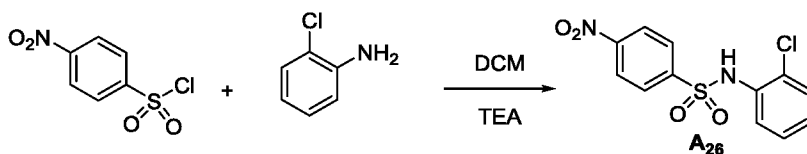
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (**A₂₅**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苯胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 87%, mp 168-170°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.33 (s, 1H), 8.30-8.05 (m, 4H), 7.15-6.96 (m, 5H). MS (EI) *m/z* 277 [M-H]⁻.

实施例 52

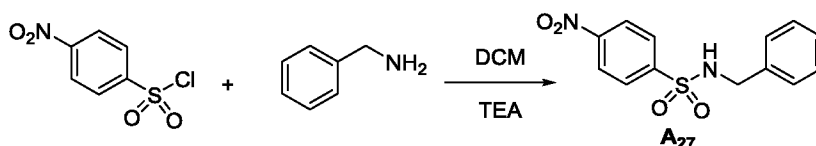
N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₂₆**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 240-242°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.27 (s, 1H), 8.29-8.14 (m, 4H), 7.25-7.02 (m, 4H). MS (EI) *m/z* 311 [M-H]⁻.

实施例 53

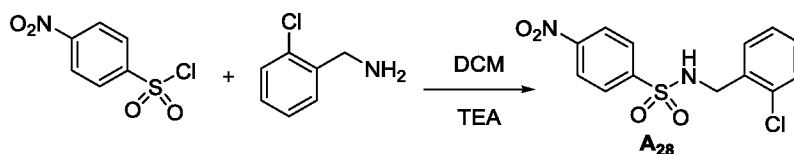
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (**A₂₇**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对硝基苯磺酰氯制得淡黄色固体, 收率 87%, mp 90-92°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.60 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 8.21-8.12 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 5H), 4.09 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 291 [M-H]⁻.

实施例 54

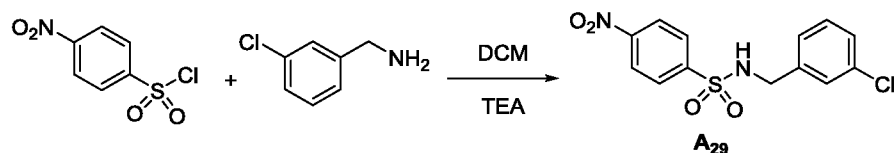
N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₂₈**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 136-138°C。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.51 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.27-7.22 (m, 2H), 7.17-7.12 (m, 2H), 4.01 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 325 [M-H]⁻.

实施例 55

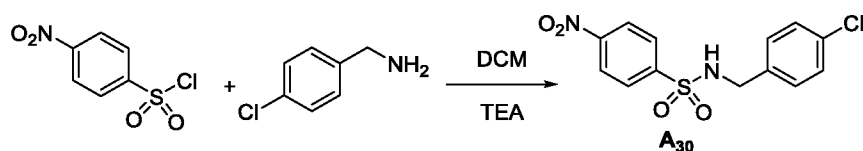
N-(3-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₂₉**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氯苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 124-126°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.06 (s, 2H), 3.97 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 325 [M-H]⁻.

实施例 56

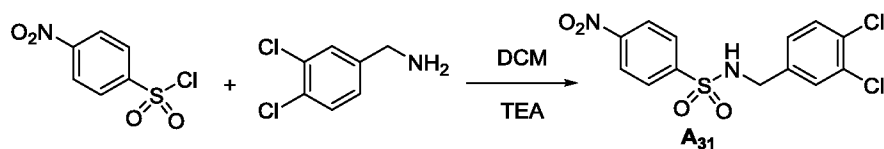
N-(4-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₃₀**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氯苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 91%, mp 168-170°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 325 [M-H]⁻.

实施例 57

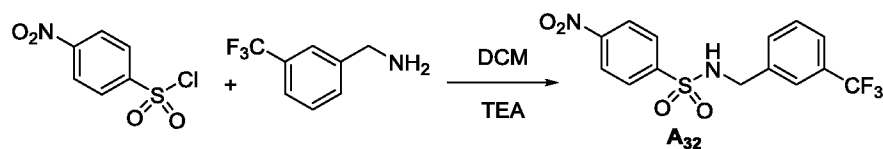
N-(3,4-二氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₃₁**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二氯苄胺和对硝基苯磺酰氯制得淡黄色固体, 收率 89%, mp 106-108°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.63 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 58

N-(3-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (**A₃₂**) 的合成

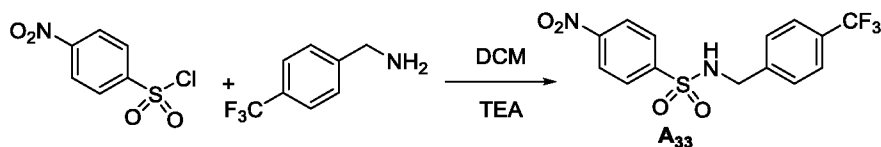


参照 **1a** 的合成方法, 由 3-三氟甲基苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 86%,

mp 80-82°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.59 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 3H), 7.33 (s, 1H), 4.08 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 59

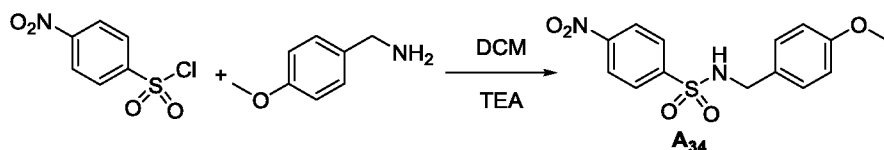
N-(4-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₃) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-三氟甲基苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 160-162°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.46 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 11.1 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 359 [M-H]⁻.

实施例 60

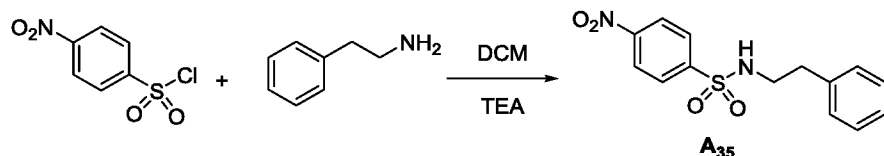
N-(4-甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₄) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-甲氧基苄胺和对硝基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 108-110°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.41 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.64 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 321 [M-H]⁻.

实施例 61

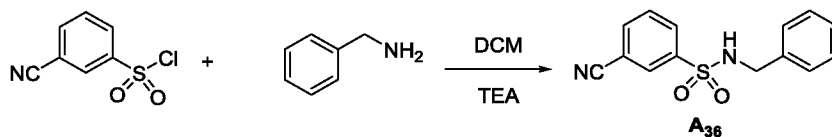
N-苄基-4-硝基苯磺酰胺 (A₃₅) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对硝基苯磺酰氯制得淡黄色固体, 收率 86%, mp 80-82°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.13-7.00 (m, 5H), 2.90 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.55 (t, *J* = 7.2, 2H). MS (EI) *m/z* 305 [M-H]⁻.

实施例 62

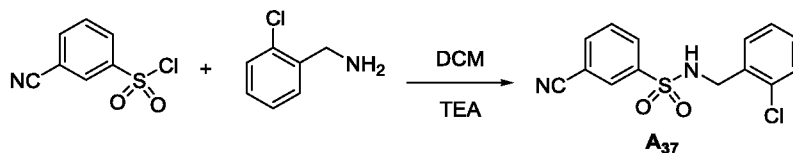
N-苄基-3-氰基苯磺酰胺 (A₃₆) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 74-76°C。
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.30 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.93 (t, $J = 6.6$ Hz, 3H), 7.62 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 5H), 3.93 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 271 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 63

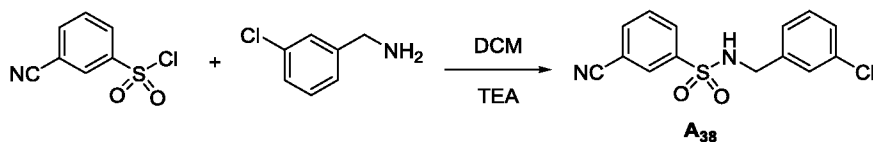
N-(2-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A37**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和间氰基苯磺酰氯制得类白色固体, 收率 87%, mp 132-134°C。
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.10 (s, 1H), 7.98-7.92 (m, 3H), 7.63 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 3.3$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 64

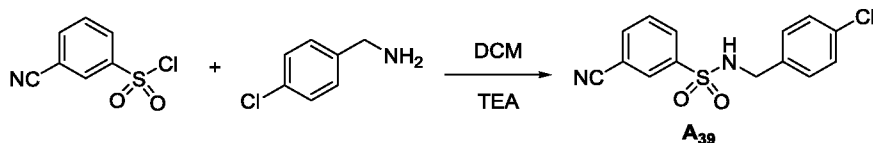
N-(3-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A38**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氯苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 76-78°C。
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.36 (s, 1H), 7.96-7.88 (m, 3H), 7.62 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.18-7.03 (m, 4H), 3.97 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 65

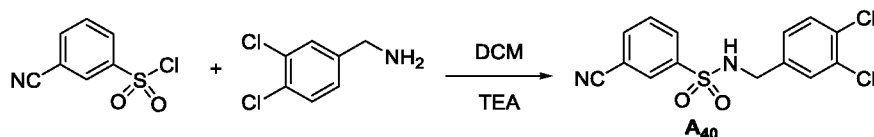
N-(4-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A39**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氯苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 104-106°C。
 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm) 8.34 (s, 1H), 7.96-7.89 (m, 3H), 7.63 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 66

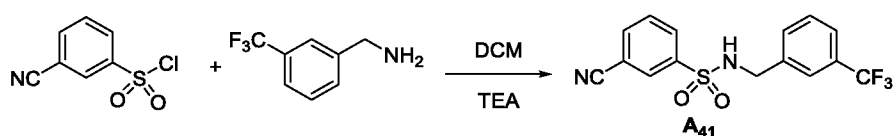
N-(3,4-二氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A40**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二氯苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 87%, mp 132-134°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.47 (s, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.17 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 339 [M-H]⁻.

实施例 67

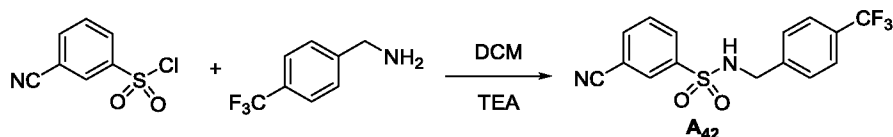
N-(3-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A41**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-三氟甲基苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 74-76°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.54 (s, 1H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52-7.42 (m, 4H), 4.18 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 339 [M-H]⁻.

实施例 68

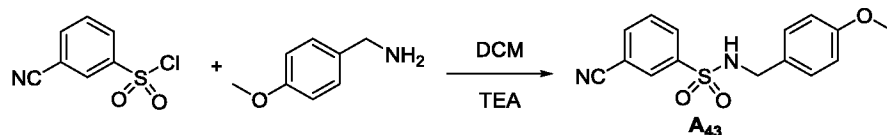
N-(4-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A42**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-三氟甲基苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 112-114°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.42 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 7.8 Hz, 3H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 339 [M-H]⁻.

实施例 69

N-(4-甲氧基苄基)-3-氰基苯磺酰胺 (**A43**) 的合成

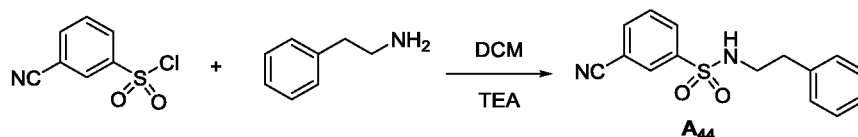


参照 **1a** 的合成方法, 由 4-甲氧基苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 118-120°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 8.16 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.60 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.57 (s, 3H). MS (EI)

m/z 301 $[M-H]^-$.

实施例 70

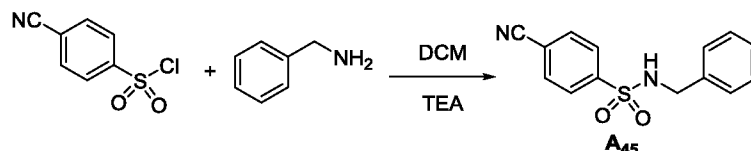
N-苄基-3-氰基苯磺酰胺 (**A44**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和间氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 70-72°C。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.11-8.01 (m, 3H), 7.93 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.75 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.24-7.10 (m, 5H), 3.00 (q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.2$, 2H). MS (EI) m/z 285 $[M-H]^-$.

实施例 71

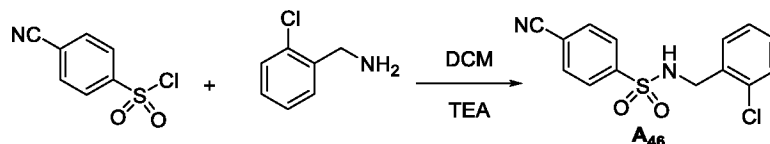
N-苄基-4-氰基苯磺酰胺 (**A45**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 82%, mp 140-142°C。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.23 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.23-7.06 (m, 5H), 3.91 (s, 2H). MS (EI) m/z 271 $[M-H]^-$.

实施例 72

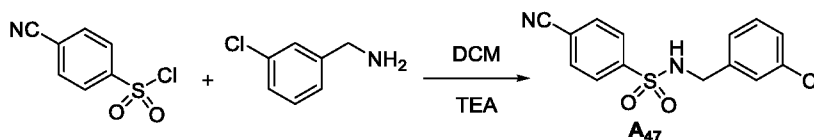
N-(2-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (**A46**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 2-氯苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 89%, mp 116-118°C。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.39 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.24-7.22 (m, 2H), 7.15-7.12 (m, 2H), 4.00 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 $[M-H]^-$.

实施例 73

N-(3-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (**A47**) 的合成

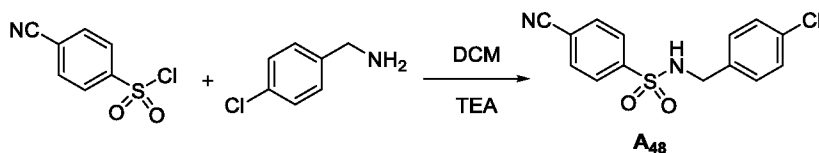


参照 **1a** 的合成方法, 由 3-氯苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 114-116°C。
 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm) 8.44 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.75 (d, J

= 8.4 Hz, 2H), 7.18-7.12 (m, 2H), 7.07-7.03 (m, 2H), 3.96 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 [M-H]⁻.

实施例 74

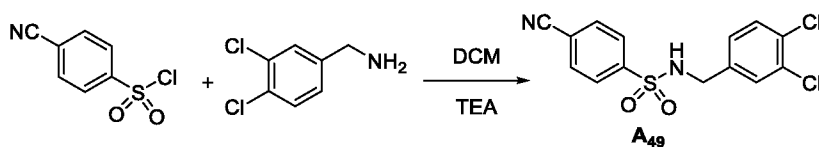
N-(4-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₈) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-氯苄胺和对氰基苯磺酰氯制得类白色固体, 收率 92%, mp 110-112°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.41 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H). MS (EI) m/z 305 [M-H]⁻.

实施例 75

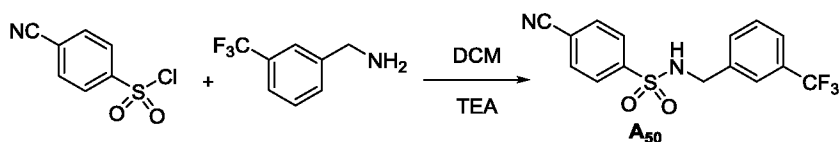
N-(3,4-二氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₄₉) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3,4-二氯苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 90%, mp 124-126°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (d, J = 9 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H). MS (EI) m/z 339 [M-H]⁻.

实施例 76

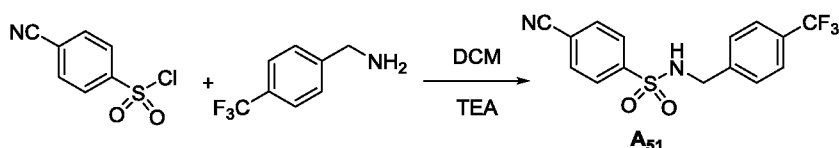
N-(3-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₅₀) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 3-三氟甲基苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 86%, mp 104-106°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.61 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.55-7.42 (m, 4H), 4.16 (s, 2H). MS (EI) m/z 339 [M-H]⁻.

实施例 77

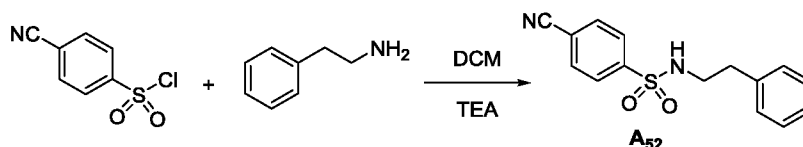
N-(4-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺 (A₅₁) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由 4-三氟甲基苯胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 88%, mp 136-138°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.51 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 4H), 4.04 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 339 [M-H]⁻.

实施例 78

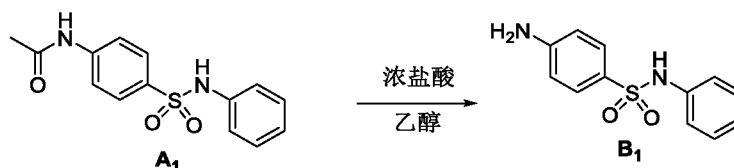
N-苄基-4-氰基苯磺酰胺 (**A₅₂**) 的合成



参照 **1a** 的合成方法, 由苄胺和对氰基苯磺酰氯制得白色固体, 收率 85%, mp 102-104°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 8.02 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.24-7.10 (m, 5H), 7.24-7.10 (m, 5H), 2.98 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.2, 2H). MS (EI) *m/z* 285 [M-H]⁻.

实施例 79

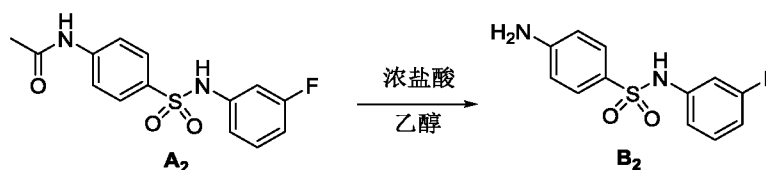
4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺 (**B₁**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁** 制得淡黄色固体, 收率 89%, mp 188-190°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.81 (s, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 247 [M-H]⁻.

实施例 80

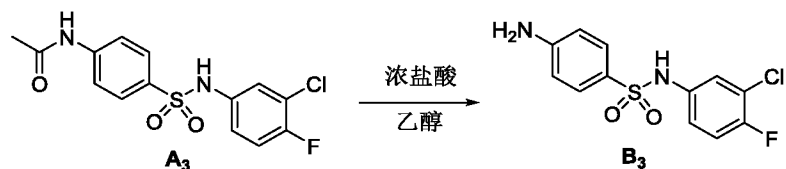
4-氨基-*N*-(3-氟苯基)苯磺酰胺 (**B₂**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₂** 制得白色固体, 收率 92%, mp 160-162°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.15 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.3, 8.1 Hz, 1H), 6.76 (m, 3H), 6.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.97 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 265 [M-H]⁻.

实施例 81

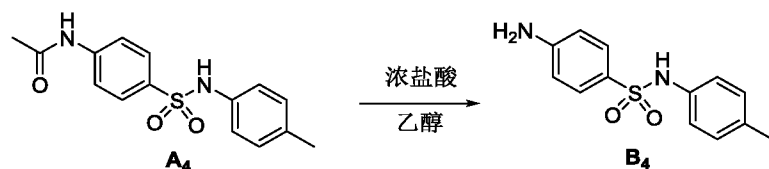
4-氨基-*N*-(3-氯-4-氟苯基)苯磺酰胺 (**B₃**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A3** 制得白色固体, 收率 90%, mp 166-168°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.0 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.25 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.02 (s, 2H). MS (EI) *m/z* 299 [M-H]⁻.

实施例 82

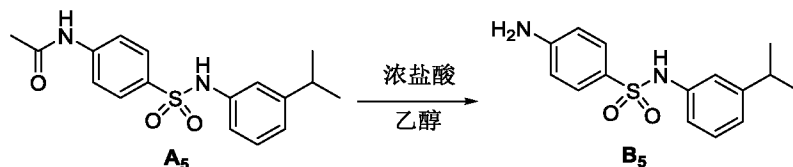
4-氨基-*N*-(4-甲基苯基)苯磺酰胺 (**B4**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A4** 制得白色固体, 收率 89%, mp 188-190°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.55 (s, 1H), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 8.0, 8.3 Hz, 4H), 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.82 (s, 2H), 2.31 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 261 [M-H]⁻.

实施例 83

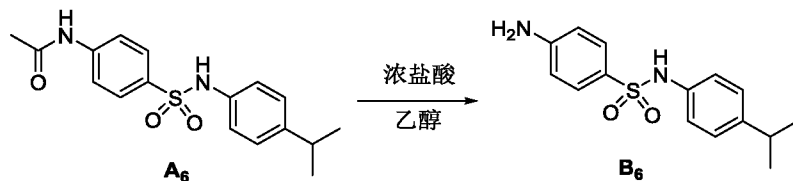
4-氨基-*N*-(3-异丙基苯基)苯磺酰胺 (**B5**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A5** 制得白色固体, 收率 90%, mp 82-84°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.6(s, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (m, 3H), 6.38 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.83 (s, 2H), 2.61 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). MS (EI) *m/z* 289 [M-H]⁻.

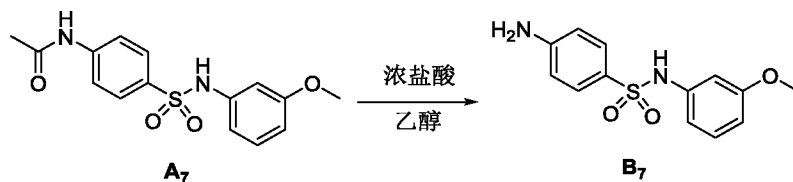
实施例 84

4-氨基-*N*-(4-异丙基苯基)苯磺酰胺 (**B6**) 的合成



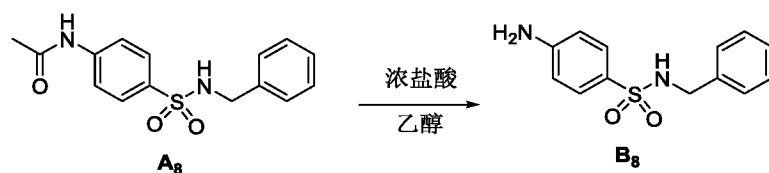
参照 **2a** 的合成方法, 由 **A6** 制得淡黄色固体, 收率 92%, mp 152-154°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.71(s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.97 (dd, *J* = 8.4, 8.3 Hz, 4H), 6.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 2.72 (m, 1H), 1.07 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). MS (EI) *m/z* 289 [M-H]⁻.

实施例 85

4-氨基-*N*-(3-甲氧基苯基)苯磺酰胺 (**B₇**) 的合成

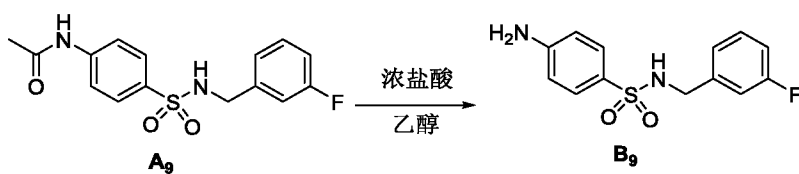
参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₇** 制得白色固体, 收率 94%, mp158-160°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 9.56 (s, 1H), 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 6.0, 8.6Hz, 2H), 5.97 (s, 2H), 3.55 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 277 [M-H]⁻.

实施例 86

4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺 (**B₈**) 的合成

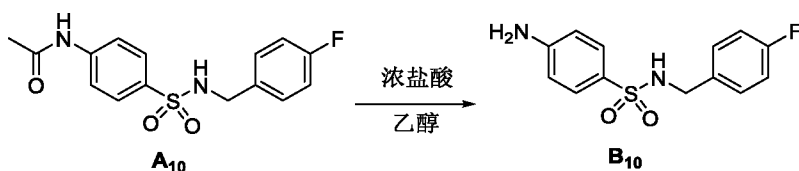
参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₈** 制得白色固体, 收率 93%, mp116-118°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.53 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09-7.18 (m, 5H), 6.49 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.73 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 261 [M-H]⁻.

实施例 87

4-氨基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺 (**B₉**) 的合成

参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₉** 制得白色固体, 收率 95%, mp 102-104°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.69 (s, 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.18-7.29 (m, 1H), 7.03 (t, *J* = 9.2 Hz, 3H), 6.56 (d, *J* = 8.4Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 279 [M-H]⁻.

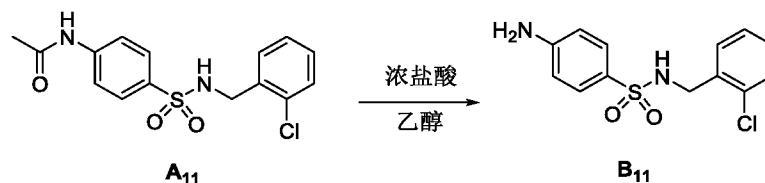
实施例 88

4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺 (**B₁₀**) 的合成

参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁₀** 制得淡黄色固体, 收率 93%, mp 130-132°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 279 [M-H]⁻.

实施例 89

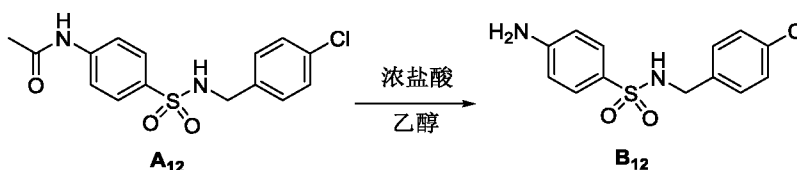
4-氨基-*N*-(2-氯苄基)苯磺酰胺 (**B₁₁**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁₁** 制得白色固体, 收率 94%, mp 110-112°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.69 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.24-7.42 (m, 5H), 6.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.90 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 295 [M-H]⁻.

实施例 90

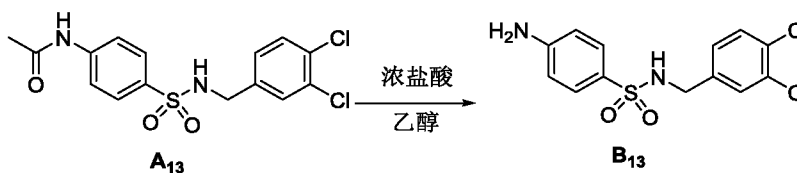
4-氨基-*N*-(4-氯苄基)苯磺酰胺 (**B₁₂**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁₂** 制得白色固体, 收率 95%, mp 172-174°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.66 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.21-7.40 (m, 6H), 6.56 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.83 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 295 [M-H]⁻.

实施例 91

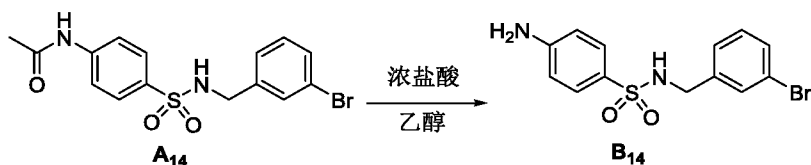
4-氨基-*N*-(3,4-二氯苄基)苯磺酰胺 (**B₁₃**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁₃** 制得白色固体, 收率 93%, mp 148-150°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.73 (s, 1H), 7.21-7.52 (m, 4H), 7.22 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.87 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 329 [M-H]⁻.

实施例 92

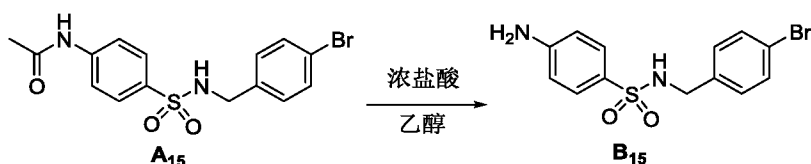
4-氨基-*N*-(3-溴苄基)苯磺酰胺 (**B₁₄**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A14** 制得白色固体, 收率 92%, mp 100-102°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.693 (s, 1H), 7.30 (dd, J = 8.1, 3.1 Hz, 5H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.92 (s, 2H), 3.85 (d, J = 6.1 Hz, 2H). MS (EI) m/z 339 [M-H]⁻.

实施例 93

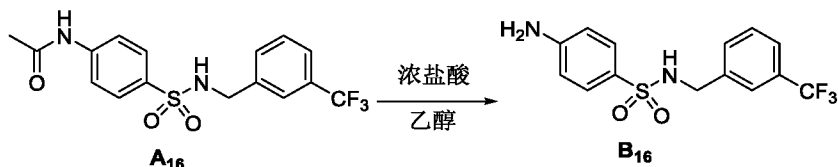
4-氨基-*N*-(4-溴苄基)苯磺酰胺 (**B15**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A15** 制得淡黄色固体, 收率 95%, mp 184-186°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.66 (s, 1H), 7.40-7.64 (m, 3H), 7.10 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.93 (s, 2H), 3.81 (d, J = 6.3 Hz, 2H). MS (EI) m/z 339 [M-H]⁻.

实施例 94

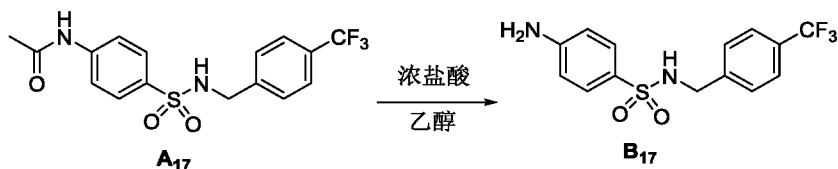
4-氨基-*N*-(3-三氟甲基苄基)苯磺酰胺 (**B16**) 的合成



参照 **2a** 的合成方法, 由 **A16** 制得白色固体, 收率 93%, mp 126-128°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.76 (t, J = 6.3 Hz 1H), 7.50-7.64 (m, 3H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.96 (d, J = 6.3 Hz, 2H). MS (EI) m/z 329 [M-H]⁻.

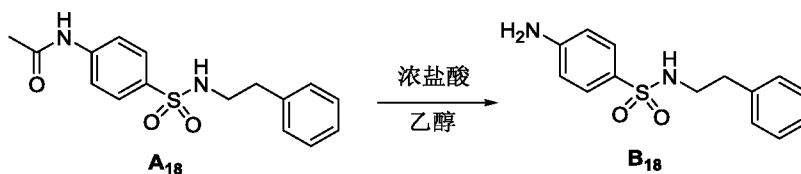
实施例 95

4-氨基-*N*-(4-三氟甲基苄基)苯磺酰胺 (**B17**) 的合成



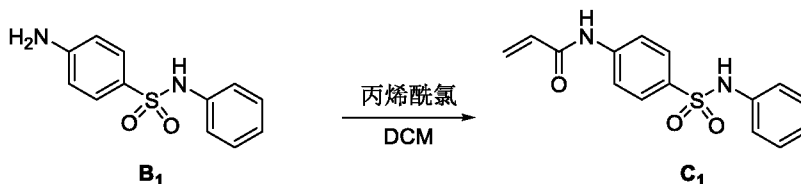
参照 **2a** 的合成方法, 由 **A17** 制得类白色固体, 收率 94%, mp 176-178°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 7.76 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 8.1, 8.6 Hz, 4H), 6.56 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.91 (s, 2H), 3.94 (d, J = 6.3 Hz, 2H). MS (EI) m/z 329 [M-H]⁻.

实施例 96

4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺 (**B₁₈) 的合成**

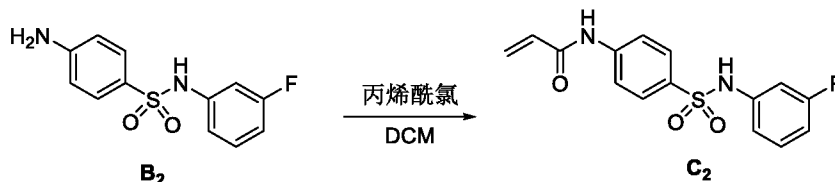
参照 **2a** 的合成方法, 由 **A₁₈** 制得白色固体, 收率 90%, mp 138-140°C。¹H NMR (300MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 7.37 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.14-7.25 (m, 5H), 6.56 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 2.82 (m, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 275 [M-H]⁻.

实施例 97

N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C₁**) 的合成

参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁** 制得白色固体, 收率 50%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.55 (s, 1H), 8.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48-7.30 (m, 2H), 7.12-7.02 (m, 3H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H). MS (EI) *m/z* 301 [M-H]⁻.

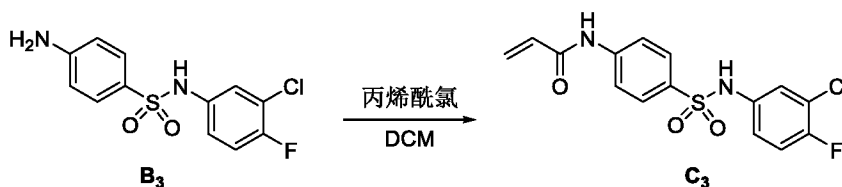
实施例 98

N-(4-(*N*-(3-氟苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C₂**) 的合成

参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₂** 制得白色固体, 收率 54%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.48 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.46-7.24 (m, 1H), 7.12-6.98 (m, 3H), 6.50-6.40 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H). MS (EI) *m/z* 319 [M-H]⁻.

实施例 99

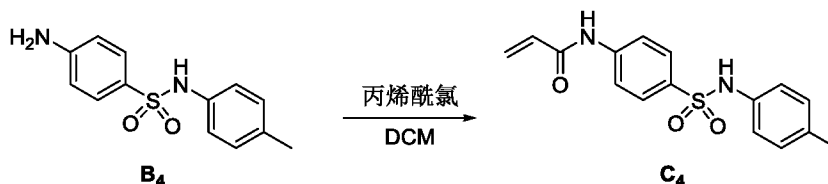
N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C₃**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B3** 制得白色固体, 收率 50%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.32-7.15 (m, 1H), 7.12-6.88 (m, 2H), 6.49-6.39 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H). MS (EI) *m/z* 353 [M-H]⁻.

实施例 100

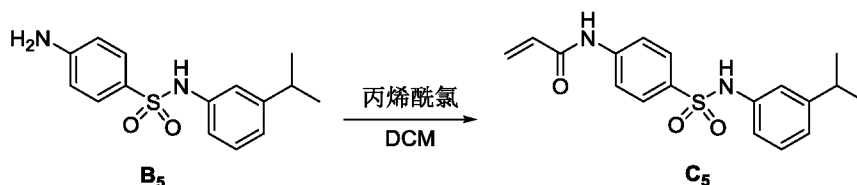
N-(4-(*N*-(4-甲基苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C4**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B4** 制得白色固体, 收率 58%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H). 2.32 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 325 [M-H]⁻.

实施例 101

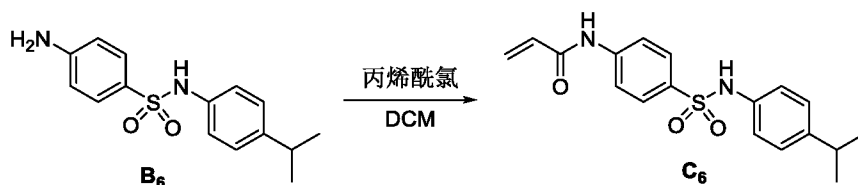
N-(4-(*N*-(3-异丙基苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C5**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B5** 制得白色固体, 收率 55%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.28-7.12 (m, 1H), 6.98-6.86 (m, 3H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS (EI) *m/z* 343 [M-H]⁻.

实施例 102

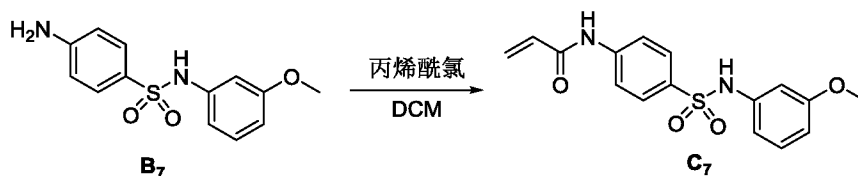
N-(4-(*N*-(4-异丙基苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C6**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₆** 制得白色固体, 收率 56%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.40 (s, 1H), 8.03 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.4, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.31 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 2.89-2.82 (m, 1H), 1.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 6H). MS (EI) *m/z* 343 [M-H]⁻.

实施例 103

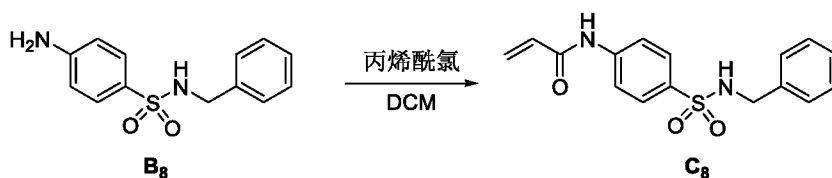
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苯基)胺磺酰基)苯基) 丙烯酰胺 (**C₇**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₇** 制得白色固体, 收率 52%。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.41 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.18-7.04 (t, *J* = 8.4, 1H), 6.86-6.74 (m, 3H), 6.49-6.34 (m, 1H), 6.30 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 331 [M-H]⁻.

实施例 104

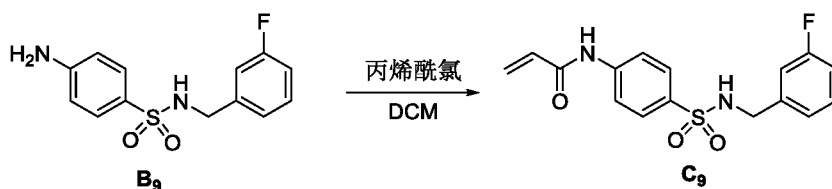
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₈**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₈** 制得白色固体, 收率 75%, mp 116-118°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.50 (s, 1H), 8.02 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.27-7.16 (m, 5H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 315 [M-H]⁻.

实施例 105

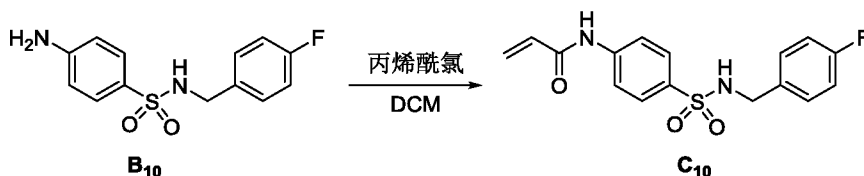
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₉**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₉** 制得白色固体, 收率 80%, mp 152-154°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.39 (s, 1H), 8.01 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 6.95-6.89 (m, 3H), 6.37-6.28 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 333 [M-H]⁻.

实施例 106

N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₀**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₀** 制得白色固体, 收率 82%, mp 178-180°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 7.95 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.14 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.97 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 6.37-6.28 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 17.1$ Hz, 1H), 5.70 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.82 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 333 [M-H]⁻.

实施例 107

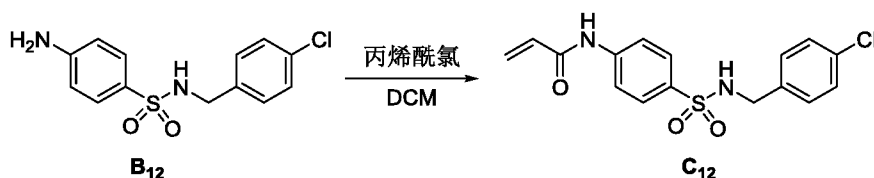
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₁**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₁** 制得白色固体, 收率 78%, mp 178-180°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7.28-7.15 (m, 4H), 6.39-6.29 (m, 1H), 6.18 (d, $J = 17.4$ Hz, 1H), 5.69 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 3.91 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H). MS (EI) m/z 349 [M-H]⁻.

实施例 108

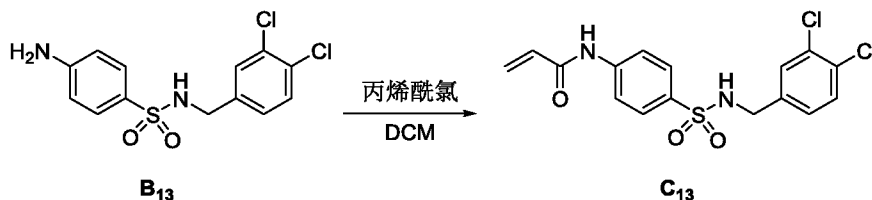
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₂**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₂** 制得白色固体, 收率 80%, mp 190-192°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 8.1 Hz, 4H), 6.37-6.28 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 349 [M-H]⁻.

实施例 109

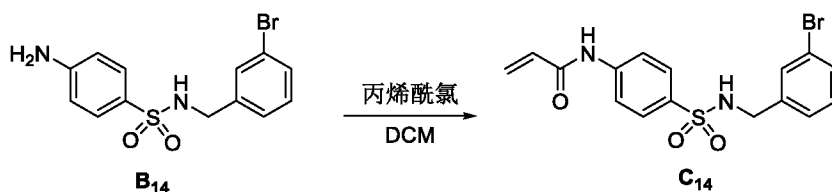
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₃**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₃** 制得白色固体, 收率 82%, mp 148-150°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.41 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 29.4 Hz, 4H), 7.34 (d, *J* = 30.0 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.38-6.15 (m, 2H), 5.70 (s, 1H), 3.82 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 383 [M-H]⁻.

实施例 110

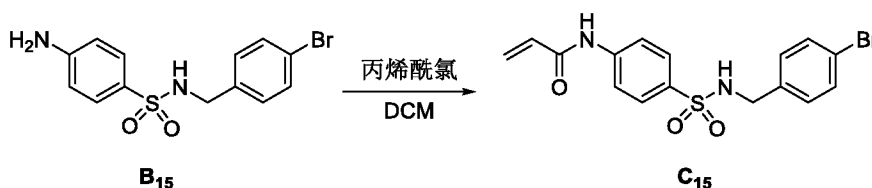
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₄**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₄** 制得白色固体, 收率 81%, mp 156-158°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.40 (s, 1H), 8.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.26 (s, 2H), 7.11 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 6.38-6.29 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 393 [M-H]⁻.

实施例 111

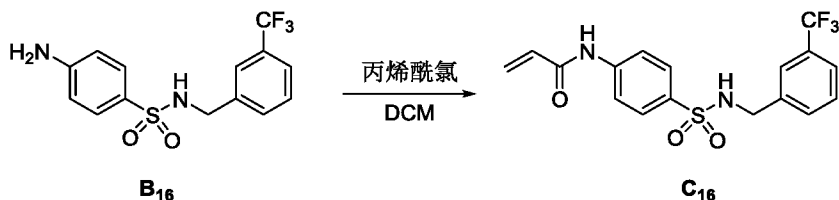
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (**C₁₅**) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₅** 制得白色固体, 收率 83%, mp 194-196°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.44 (s, 1H), 7.98 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.38-6.29 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.80 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 393 [M-H]⁻.

实施例 112

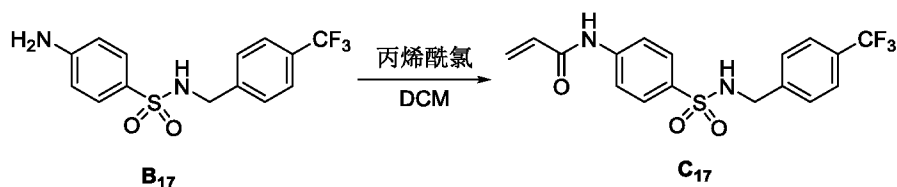
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (C₁₆) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₆** 制得白色固体, 收率 77%, mp 152-154°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.55 (s, 1H), 8.19 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.55-7.44 (m, 4H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.27 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.78 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 383 [M-H]⁻.

实施例 113

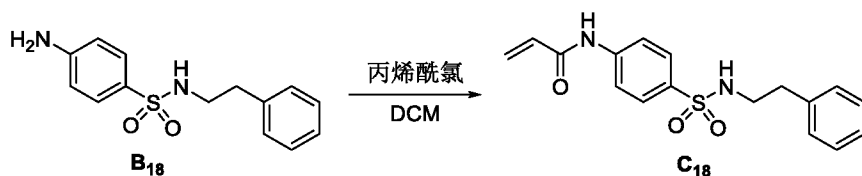
N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (C₁₇) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₇** 制得白色固体, 收率 80%, mp 198-200°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 7.2 Hz, 4H), 7.33 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.37-6.15 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.94 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H). MS (EI) *m/z* 383 [M-H]⁻.

实施例 114

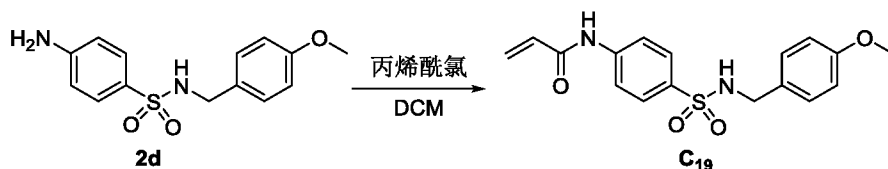
N-(4-(*N*-苄乙基胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (C₁₈) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **B₁₈** 制得白色固体, 收率 75%, mp 154-156°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm) 10.39 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.09 (m, 4H), 6.37-6.28 (m, 1H), 6.17 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.53 (s, 1H). MS (EI) *m/z* 329 [M-H]⁻.

实施例 115

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺 (C₁₉) 的合成



参照 **3a** 的合成方法, 由 **2d** 制得白色固体, 收率 81%, mp 156-158°C。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) 10.38 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.61 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 4H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.38-6.29 (m, 1H), 6.18 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.69 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.57 (s, 3H). MS (EI) *m/z* 345 [M-H]⁺.

实施例 116

1. 基于 HeLa 细胞的 IDO1 抑制活性测试

1.1 实验材料和主要仪器

Hela 细胞株	ATCC
离心机	Eppendorf (CHINA)
电热恒温鼓风干燥箱 (DHG-924385-III)	上海新苗医疗器械制造有限公司
乙酸 (冰醋酸)	南京化学试剂股份有限公司
三氯乙酸 (CAS: 76-03-9)	上海凌峰化学试剂有限公司
电子天平	Sartorius
对二甲氨基苯甲醛 (CAS:100-10-7)	Aladdin
Recombinant Human IFN- γ (Catalog# AF-300-02)	PEPROTECH

1.2 实验方法

从 ATCC 购买的 HeLa 细胞保存在最低基础培养基 (2 mM L-谷氨酰胺和调成含有 1.5 g/L 碳酸氢钠、0.1 mM 非必需氨基酸、1 mM 丙酮酸钠和 10%胎牛血清的 Earle 氏 BSS) 中。在 37°C 下将 HeLa 细胞保存在提供 5% CO₂ 的控湿培养箱中。

按 5×10³/孔的密度将 HeLa 细胞接种在 96 孔培养板中, 并培养过夜。第二天, 将 IFN- γ (终浓度 100 ng/mL) 和化合物的系列稀释液 (总体积 200 μ L 培养基) 加给细胞。温育 24 小时后将 140 μ L 上清液/孔移至新的 96 孔板中, 加入 10 μ L 6.1 mol/L 的三氯乙酸, 在恒温烘箱中 50°C 温育 30 min 以使产生的 N-甲酰基犬尿氨酸水解为犬尿氨酸。然后以 4000 rpm 将反应混合物离心 10 min 以去除沉淀物。将 100 μ L 上清液/孔移至另一 96 孔板中, 与等体积 2% (w/v) 对-二甲氨基苯甲醛的乙酸溶液混合。使用酶标仪在 480 nm 处检测吸光值, 所得结果利用 IC₅₀ 计算器计算。实验设 3 个复孔。

IC₅₀ 值报告的范围为: A 表示小于 10 μ M, B 表示 10-20 μ M, C 表示 20-50 μ M, D 表示

大于 50 μM 。

1.3 实验结果

实验结果如表 1 所示。结果表明，本发明化合物对 IDO1 的活性具有显著的抑制作用。其中，化合物 **C14** 的活性最强 (IC_{50} : 1.72 μM)。

表 1 本发明化合物对 IDO1 的抑制活性

化合物	IC_{50} (μM)	化合物	IC_{50} (μM)	化合物	IC_{50} (μM)	化合物	IC_{50} (μM)	化合物	IC_{50} (μM)
1a	D	3b	B	A21	D	A44	D	B15	B
1b	C	3c	D	A22	D	A45	D	B16	C
1c	A	3d	C	A23	D	A46	D	B17	D
1d	D	A1	A	A24	D	A47	D	B18	B
1e	D	A2	C	A25	A	A48	C	C1	B
1f	B	A3	C	A26	A	A49	B	C2	B
1g	D	A4	D	A27	D	A50	C	C3	B
1h	B	A5	C	A28	C	A51	B	C4	C
1i	D	A6	D	A29	B	A52	D	C5	C
1j	B	A7	C	A30	B	B1	A	C6	C
1k	C	A8	B	A31	B	B2	C	C7	B
1l	C	A9	C	A32	B	B3	D	C8	A
1m	C	A10	B	A33	C	B4	C	C9	C
1n	C	A11	B	A34	C	B5	D	C10	A
1o	C	A12	B	A35	C	B6	C	C11	A
1p	C	A13	C	A36	C	B7	D	C12	A
2a	D	A14	B	A37	D	B8	B	C13	C
2b	C	A15	B	A38	D	B9	C	C14	A
2c	D	A16	C	A39	D	B10	B	C15	B
2d	D	A17	C	A40	D	B11	B	C16	C
2e	D	A18	B	A41	D	B12	A	C17	C
2f	D	A19	D	A42	D	B13	C	C18	A
3a	A	A20	D	A43	D	B14	B	C19	B

2. T 淋巴细胞的增殖实验

2.1 实验方法

B16F1 细胞处理：吸去培养基（高糖 DMEM，10%FBS），PBS 洗 1-2 次。加入 0.25%胰酶消化。吸去胰酶，加入培养基，将细胞吹打下来，转移至 1.5 mL 离心管中，离心，吸去上清，加入 1 mL DMEM 培养基重新悬浮细胞。加入丝裂霉素 C（终浓度 25 $\mu\text{g/ml}$ ），吹打混匀，37 $^{\circ}\text{C}$ ，水浴 30 min，RP1640 洗 3 次，细胞计数，待用。

脾脏细胞的制备：取 C57/BL6 小鼠，摘眼球放血处死，无菌取出脾脏放入含有 2 mL 无菌的预冷 RPMI 1640 培养基的 35 mm 的培养皿中，用 5 mL 注射器针芯轻轻将脾细胞挤出。再加入 2 mL 培养基，用 5 mL 移液管反复吹打直至悬液均匀。将细胞悬液用 70 μm 滤器过滤，300 g 离心 5 min (4 $^{\circ}\text{C}$)。弃上清后脾细胞加入 10 mL Tris-NH₄Cl，吹均，静置 2-3 min，300 g 离心 5 min (4 $^{\circ}\text{C}$)，去除红细胞。弃上清后，再用 PRMI 1640 洗涤两次，待用。

1) 将处理过的 B16F1 细胞 2×10^4 个/孔 (刺激细胞)，脾脏淋巴细胞 1×10^6 个/孔 (反应细胞)，加入 96 孔板，加入 RP1640 (10%FBS)，补齐至 200 μL 。

2) 分组：给药组 (刺激细胞+反应细胞+对应化合物)，空白对照 (只加反应细胞)，模型组 (刺激细胞+反应细胞)，除空白对照外，其他组均加入 ConA (终浓度 5 $\mu\text{g/ml}$)，置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 95%、5%CO₂ 的培养箱中培养，培养 48 h。

3) 加入 20 μL MTT (终浓度 4 mg/ml) 培养箱中继续培养 4 h，酶标仪测定 570 nm 波长处吸光度值；计算 T 淋巴细胞增殖率：

$$\text{T 淋巴细胞增殖率}(\%) = [\text{给药孔}(\text{T 淋巴细胞} + \text{B16F1 细胞} + \text{IDO1 抑制剂})\text{OD 值} - \text{对照孔}(\text{T 淋巴细胞} + \text{B16F1 细胞})\text{OD 值}] / \text{对照孔}(\text{T 淋巴细胞} + \text{B16F1 细胞})\text{OD 值} \times 100\%$$

2.2 实验结果

在混合淋巴细胞反应体系中，B16F1 细胞高表达 IDO1，对 T 淋巴细胞的增殖能够产生抑制作用。当加入化合物 **1h**、**3a**、**C10**、**C11** 和 **C14** (3 倍 IC₅₀ 浓度) 培养 48 h 后，利用 MTT 检测 T 淋巴细胞的增殖，增殖率分别为 34.77%、39.83%、33.21%、36.72% 和 42.21%，说明这些化合物都能显著增加 T 淋巴细胞的增殖。

3. 对调节性 T 淋巴细胞的影响

3.1 实验方法

将处理过的 B16F1 细胞 (8×10^4 个孔)，脾脏淋巴细胞 (10^6 个孔，使用 5 $\mu\text{g/mL}$ 的 ConA 刺激) 加入 24 孔板中，加入对应浓度的化合物后置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、湿度 95%、5% CO₂ 的培养箱中培养 48 h；收集上清液测试 ELISA，使用抗 CD4、抗 CD25、抗 FOCP3 抗体染色，在流式细胞仪中检测 T 细胞的分化。

3.2 实验结果

当原始 T 淋巴细胞与黑色素瘤细胞株 B16F1 共培养时，调节性 T 淋巴细胞的数量和仅含原始 T 淋巴细胞的实验组 (3.2%) 相比上升了 4 倍 (12%)。当化合物 **1c**、**1h**、**3a**、**C10**、**C11** 和 **C14** (3 倍 IC₅₀ 浓度) 加入体系中后能够明显逆转了这种效应 (分别下降为 7.8%、7.6%、2.1%、8.2%、7.3%、11.5%)，说明这些化合物都能够通过抑制 IDO1 逆转原始 T 淋巴细胞向

调节性 T 淋巴细胞的转化。

4. 对 IDO1 表达的影响

4.1 实验方法

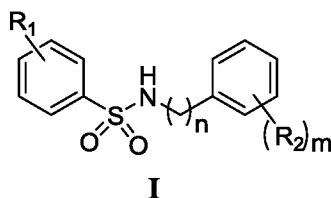
Hela 细胞以 2×10^5 每孔的密度种于 6 孔板培养，于 37°C ，5% CO_2 条件下培养 12 h。空白对照（只加培养基），模型组（加入 $\text{IFN-}\gamma$ 、对应阳性药），药物处理组（加入 $\text{IFN-}\gamma$ 、对应化合物），于 37°C ，5% CO_2 条件下培养 24 h，收集细胞，Western blot 检测 IDO1 表达。

4.2 实验结果

实验结果表明，化合物 **1c**、**1h**、**3a**、**C₁₀**、**C₁₁** 和 **C₁₄** 不影响 Hela 细胞中 IDO1 的表达，说明这些化合物都是通过抑制 IDO1 的活性来逆转 IDO1 介导的免疫抑制。

权 利 要 求 书

1. 通式 (I) 所示的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐:



其中:

n 代表 0~8 的整数;

m 代表 0~4 的整数;

R₁ 代表氢、氰基、硝基、羟基、卤素、氨基、乙酰胺基、三氟甲基或丙烯酰胺基;

R₂ 代表氢、卤素、氰基、羟基、硝基、C₁-C₈ 烷基、C₁-C₈ 烷氧基或亚甲二氧基。

2. 根据权利要求 2 所述的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于:

n 代表 0~4 的整数;

m 代表 0~4 的整数;

R₁ 代表氰基、硝基、氨基、乙酰胺基或丙烯酰胺基;

R₂ 代表氢、3-氟、4-氟、2-氯、3-氯、4-氯、3,4-二氯、3-溴、4-溴、3-氯-4-氟、3-三氟甲基、4-三氟甲基、4-甲基、3-异丙基、4-异丙基、4-氰基、3-甲氧基、4-甲氧基、3,4-二甲氧基或 3,4-亚甲二氧基。

3. 根据权利要求 1 所述的苯磺酰胺类化合物或其药学上可接受的盐, 其特征在于所述化合物选自:

N-(4-(*N*-(4-氰苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(3-氯苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-氰苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(3-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(3-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(4-甲氧基苄基)-3-硝基苯磺酰胺;
4-氰基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氰基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺;
N-(苯并[*d*][1,3]二氧-5-亚甲基)-4-氰基苯磺酰胺;
4-氰基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-氯苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3,4-二甲氧基苄基)苯磺酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氯苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3,4-二甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(4-甲基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-异丙苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(4-异丙苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-(4-(*N*-苄乙基胺磺酰基)苄基)乙酰胺;

N-苄基-3-硝基苯磺酰胺;

N-(2-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(4-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(3,4-二氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(3-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-(4-三氟甲基苄基)-3-硝基苯磺酰胺;

N-苄基-4-硝基苯磺酰胺;

N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-苄基-4-硝基苯磺酰胺;

N-(2-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(3-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(4-氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(3,4-二氯苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(3-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(4-三氟甲基苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-(4-甲氧基苄基)-4-硝基苯磺酰胺;

N-苄乙基-4-硝基苯磺酰胺;

N-苄基-3-氰基苯磺酰胺;

N-(2-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(3-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(4-氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(3,4-二氯苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(3-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(4-三氟甲基苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-(4-甲氧基苄基)-3-氰基苯磺酰胺;

N-苄乙基-3-氰基苯磺酰胺;

N-苄基-4-氰基苯磺酰胺;

N-(2-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺;

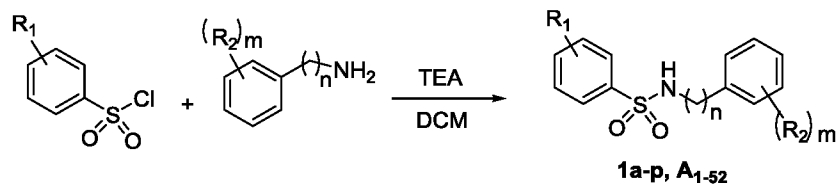
N-(3-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺;

N-(4-氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺;
N-(3,4-二氯苄基)-4-氰基苯磺酰胺;
N-(3-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺;
N-(4-三氟甲基苄基)-4-氰基苯磺酰胺;
N-苄乙基-4-氰基苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-氯-4-氟苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-甲基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-异丙基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-异丙基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-甲氧基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-苄基苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-氟苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-氟苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(2-氯苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-氯苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3,4-二氯苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-溴苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-溴苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(3-三氟甲基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-(4-三氟甲基苄基)苯磺酰胺;
4-氨基-*N*-苄乙基苯磺酰胺;
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-氯-4-氟苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-甲基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-异丙基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-异丙基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-甲氧基苄基)胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苄基)丙烯酰胺;

N-(4-(*N*-(3-氟苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-氟苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(2-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3,4-二氯苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-溴苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-溴苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(3-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-三氟甲基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-苄基胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺;
N-(4-(*N*-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)苯基)丙烯酰胺。

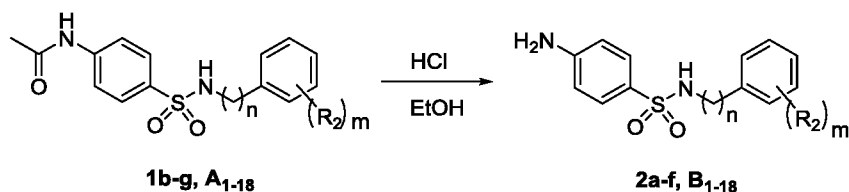
4. 根据权利要求 1 所述的苯磺酰胺类化合物的制备方法, 其特征在于:

a) 当 R_1 为氰基、硝基或乙酰胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: 以不同取代的苯磺酰氯和胺类化合物发生缩合反应制得化合物 **1a-p** 和 **A1-52**; 其合成路线如下:



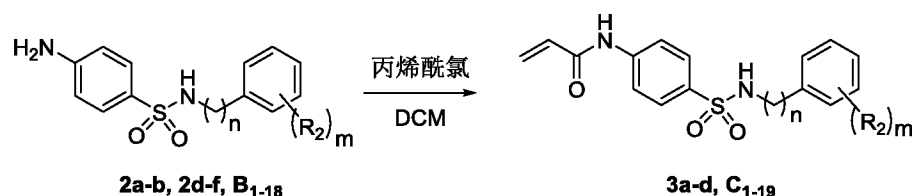
其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述;

b) 当 R_1 为胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: **1b-g** 和 **A1-18** 在浓盐酸作用下水解脱去乙酰基制得 **2a-f** 和 **B1-18**; 其合成路线如下:



其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如前所述;

c) 当 R_1 为丙烯酰胺基时, 通式 (I) 所示化合物的制备方法为: **2a**、**2b**、**2d**、**2e**、**2f** 以及 **B1-18** 分别与丙烯酰氯反应制得 **3a-3d** 和 **C1-19**; 其合成路线如下:



其中, n 、 m 、 R_1 和 R_2 的定义如权利要求 1 所述。

5. 一种药物组合物，其由治疗上有效量的活性组分和药学上可接受的辅料组成；所述的活性组分包括如权利要求 1-3 中任一项所述的苯磺酰胺类化合物（I）或其药学上可接受的盐；所述的药学上可接受的辅料包括药学上可接受的载体、稀释剂和/或赋形剂。
6. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或权利要求 5 中所述的组合物在制备吲哚胺 2,3-双加氧酶 1 抑制剂中的应用。
7. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物、其药学上可接受的盐或权利要求 5 中所述的组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患者的免疫抑制。
8. 权利要求 1-3 中任一项所述的化合物其药学上可接受的盐或权利要求 5 中所述的组合物在制备药物中的用途，所述药物用于治疗患者的癌症、病毒感染、神经变性疾病、白内障、器官移植排斥、抑郁症或自身免疫性疾病。
9. 根据权利要求 8 所述的应用，其中所述的癌症为恶性黑色素瘤、肺癌、乳腺癌、胃癌、结肠癌、膀胱癌、胰腺癌、淋巴瘤、白血病、前列腺癌、睾丸癌、肾癌、脑癌、头颈癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、间皮瘤、甲状腺癌、肝癌和食管癌中的一种或多种；所述的病毒感染为人类免疫缺陷病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒、流感病毒、脊髓灰质炎病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒、人类乳头状瘤病毒、爱泼斯坦-巴尔病毒和水痘-带状疱疹病毒中的一种或多种引起的感染；所述的神经变性疾病为记忆障碍症、阿尔茨海默病、认知障碍症、老年痴呆症、帕金森病、帕金森综合症和运动障碍性疾病中的一种或多种；所述的自身免疫性疾病为类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、皮炎、硬皮病、结节性脉管炎、多发性硬化症、肾病、重症肌无力、混合性结缔组织病、银屑病、肝病、内分泌相关疾病和由于感染引起的自身免疫反应中的一种或多种。
10. 根据权利要求 8-9 所述的应用，其特征在于：进一步给予所述疾病患者施用一种或多种化疗剂、靶向抗肿瘤药物、免疫检查点抑制剂、免疫检查点激动剂、抗肿瘤疫苗、抗病毒剂、抗病毒疫苗、细胞因子疗法、过继性细胞免疫治疗或放射治疗；所述的化疗剂为烷化剂、微管蛋白抑制剂、拓扑酶抑制剂、铂类药物、抗代谢类药物或激素类抗肿瘤药物；所述的靶向抗肿瘤药物为蛋白激酶抑制剂、蛋白酶体抑制剂、异柠檬酸脱氢酶抑制剂、基于表观遗传学的抗肿瘤药物或细胞周期信号通路抑制剂；所述的免疫检查点抑制剂为 CTLA-4 抑制剂、PD-1 抑制剂、PD-L1 抑制剂、PD-L2 抑制剂、TIM-3 抑制剂、VISTA 抑制剂、LAG3 抑制剂、TIGIT 抑制剂、A2AR 抑制剂或 VTCN1 抑制剂；所述的免疫检查点激动剂为 STING 激动剂、4-1BB 激动剂、OX40 激动剂、ROR γ 激动剂或 ICOS 激动剂。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2018/078136

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 311/46 (2006.01) i; C07C 303/38 (2006.01) i; C07C 311/19 (2006.01) i; C07C 311/39 (2006.01) i; C07C 311/16 (2006.01) i; C07C 311/17 (2006.01) i; A61K 31/18 (2006.01) i; A61K 31/63 (2006.01) i; A61P 35/00 (2006.01) i; A61P 31/12 (2006.01) i; A61P 25/28 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07C 311; C07C 303; C07D 317; A61K 31; A61P 35; A61P 31; A61P 25; A61P 27; A61P 37

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

DWPI; SIPOABS; CNABS; CNTXT; CNKI; CJFD; USTXT; EPTXT; WOTXT; STN (CAPLUS): 中国药科大学, 南京大学, 赖宜生, 王芳, 邹毅, 徐强, 郭文洁, 王燕, 孙其锐, 李月珍, 苯磺酰胺, 癌, 肿瘤, IDO, benz sulfamide, benzene sulfonamide, cancer, structural formula of formula I

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 106928101 A (CHINA PHARMACEUTICAL UNIVERSITY et al.) 07 July 2017 (07.07.2017), claims 1-10, description, embodiments 1-26	1-10
X	CN 101817767 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES et al.) 01 September 2010 (01.09.2010), description, embodiments 1-5, 10-16, 19-22, 27 and 41	1, 2
X	CN 103193691 A (SHANGHAI INSTITUTE OF MATERIA MEDICA, CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 10 July 2013 (10.07.2013), claims 5-12, description, embodiment 2, and table 1	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search 16 April 2018	Date of mailing of the international search report 15 June 2018
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WU, Hao Telephone No. (86-10) 88996550

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/CN2018/078136

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MCCARROLL Andrew J. et al. Quinolins As Novel Therapeutic Agents. 7.1 Synthesis of Antitumor 4-[1-(Arylsulfonyl-1H-indol-2-yl)]-4-hydroxycyclohe-xa-2, 5-dien-1-ones by Sonogashira Reactions. Journal of Medicinal Chemistry. 08 March 2007 (08.03.2007), 50(7), ISSN: 1520-4804, page 1708, flow chart 2	1
X	MIRIAN Mina et al. Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Novel Sulfonamide Derivatives Against a Few Human Cancer Cells. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 31 December 2011 (31.12.2011), 10 (4), ISSN: 1735-0328, page 742, table 1	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2018/078136

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 106928101 A	07 July 2017	None	
CN 101817767 A	01 September 2010	None	
CN 103193691 A	10 July 2013	CN 103193691 B	25 August 2017

A. 主题的分类 C07C 311/46(2006.01)i; C07C 303/38(2006.01)i; C07C 311/19(2006.01)i; C07C 311/39(2006.01)i; C07C 311/16(2006.01)i; C07C 311/17(2006.01)i; A61K 31/18(2006.01)i; A61K 31/63(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/12(2006.01)i; A61P 25/28(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07C311; C07C303; C07D317; A61K31; A61P35; A61P31; A61P25; A61P27; A61P37 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) DWPI; SIPOABS; CNABS; CNTXT; CNKI; CJFD; USTXT; EPTXT; WOTXT; STN (CAPLUS); 中国药科大学, 南京大学, 赖宜生, 王芳, 邹毅, 徐强, 郭文洁, 王燕, 孙其锐, 李月珍, 苯磺酰胺, 癌, 肿瘤, IDO, benzsulfamide, benzene sulfonamide, cancer, 式I的结构式		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 106928101 A (中国药科大学 等) 2017年 7月 7日 (2017 - 07 - 07) 权利要求1-10, 说明书实施例1-26	1-10
X	CN 101817767 A (中国科学院上海药物研究所 等) 2010年 9月 1日 (2010 - 09 - 01) 说明书实施例1-5、10-16、19-22、27、41	1-2
X	CN 103193691 A (中国科学院上海药物研究所) 2013年 7月 10日 (2013 - 07 - 10) 权利要求5-12, 说明书实施例2和表1	1-10
X	MCCARROLL Andrew J. 等. "Quinolins As Novel Therapeutic Agents. 7.1 Synthesis of Antitumor 4-[1-(Arylsulfonyl-1H-indol-2-yl)]-4-hydroxycyclohexa-2, 5-dien-1-ones by Sonogashira Reactions" Journal of Medicinal Chemistry, 第50卷, 第7期, 2007年 3月 8日 (2007 - 03 - 08), ISSN: 1520-4804, 第1708页流程图2	1
☒ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☒ 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2018年 4月 16日		2018年 6月 15日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		吴昊
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-512)88996550

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2018/078136

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	MIRIAN Mina等. "Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Some Novel Sulfonamide Derivatives Against a Few Human Cancer Cells" Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 第10卷，第4期，2011年 12月 31日 (2011 - 12 - 31)， ISSN: 1735-0328, 第742页表1	1-3

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2018/078136

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
CN	106928101	A	2017年 7月 7日	无	
CN	101817767	A	2010年 9月 1日	无	
CN	103193691	A	2013年 7月 10日	CN	103193691 B 2017年 8月 25日