

(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
2021 年 4 月 15 日 (15.04.2021)



(10) 国际公布号
WO 2021/068950 A1

(51) 国际专利分类号:

C07C 311/21 (2006.01) C07D 271/12 (2006.01)
C07C 311/29 (2006.01) A61P 31/00 (2006.01)
C07D 317/60 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
C07D 319/18 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
C07D 333/24 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
C07D 241/12 (2006.01) A61P 31/06 (2006.01)
C07D 239/26 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)

(21) 国际申请号: PCT/CN2020/120279

(22) 国际申请日: 2020 年 10 月 12 日 (12.10.2020)

(25) 申请语言: 中文

(26) 公布语言: 中文

(30) 优先权:

201910970626.8 2019 年 10 月 12 日 (12.10.2019) CN
202011074409.X 2020 年 10 月 9 日 (09.10.2020) 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, Jiangsu 211198 (CN)。

(72) 发明人: 孙宏斌 (SUN, Hongbin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。王琛 (WANG, Chen); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。尤燕平 (YOU, Yanping); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。孙立 (SUN, Li); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。洪泽 (HONG, Ze); 中国江

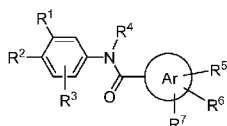
苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。潘燕红 (PAN, Yanhong); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。隋齐邦 (SUI, Qibang); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。臧永军 (ZANG, Yongjun); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。袁浩亮 (YUAN, Haoliang); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。温小安 (WEN, Xiaoan); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。许庆龙 (XU, Qinglong); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。柳军 (LIU, Jun); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。

(74) 代理人: 南京苏高专利商标事务所 (普通合伙) (NANJING SUGAO PATENT AND TRADEMARK FIRM (ORDINARY PARTNERSHIP)); 中国江苏省南京市白下区中山东路 198 号龙台国际大厦 1912 室, Jiangsu 210005 (CN)。

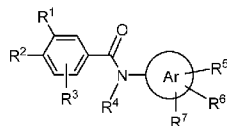
(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, 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,

(54) Title: AMIDE COMPOUND AND MEDICAL USE THEREOF AS STING INHIBITOR

(54) 发明名称: 酰胺类化合物及其作为 STING 抑制剂的医药用途



(I)



(II)

(57) Abstract: Disclosed in the present invention are an amide compound and the medical use thereof as a STING inhibitor. Specifically, disclosed is a compound represented by formula I or formula II, or a pharmaceutically acceptable salt or ester or solvate thereof, which can be used for preparing a STING inhibitor or a drug capable of inhibiting the activation of a STING signaling pathway and for preparing a drug for preventing or treating a disease mediated by STING.

(57) 摘要: 本发明公开了一种酰胺类化合物及其作为 STING 抑制剂的医药用途, 具体如式 I 或式 II 所示的化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物, 它们可用于制备具有抑制 STING 信号通路激活的 STING 抑制剂或药物以及用于制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物。

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, WS, 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,
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))。

酰胺类化合物及其作为 STING 抑制剂的医药用途

技术领域

本发明属于生物医药领域，具体涉及一类新型的酰胺类化合物或其药物上可接受的盐或溶剂化物，其可作用于跨膜蛋白 173 (TMEM173)，也称 STING (干扰素基因的刺激剂)，以及制备和其医药用途，本发明还涉及该类化合物在制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物中的用途。

背景技术

机体的固有免疫系统的激活由表达在细胞膜上和细胞质中的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 识别非自身的病原体相关的分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMPs) 所介导。PRRs 在识别 PAMPs 后，激活下游免疫信号的传导，促进炎症和免疫细胞因子的释放，进一步激活机体的适应性免疫系统协同杀伤并清除入侵的病原微生物 (Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, 1989, 54: 1-13)。相似的，细胞在异常状态下 (应激、受损、衰老或死亡) 分泌的损伤相关的分子模式 (damage-associated molecular patterns, DAMPs) 也会被模式识别受体识别，进而激活免疫系统，促进细胞的再生以及损伤后的修复 (Science, 2002, 296(5566): 301-305)。

细胞质中的 DNA 作为经典的 PAMP 或 DAMP 分子在固有免疫系统的激活中发挥重要的作用 (Curr Opin Immunol, 2018, 55: 31-37)。细胞质中的 DNA 受体蛋白 cGAS (Cyclic AMP-GMP synthase) 能够识别异常暴露的胞浆 DNA 分子，并以 ATP 和 GTP 为底物催化合成 2',3'-cGAMP 分子 (2'-3'/3'-5' cyclic GMP-AMP)。2',3'-cGAMP 与细菌代谢中形成的信号分子 c-di-AMP 和 c-di-GMP 被称为环状二核苷酸类物质 (cyclic dinucleotides, CDNs)。这些 CDNs 分子能特异性的结合到内质网上调控蛋白 STING (也被称为 TMEM173, MITA, ERIS 或 MPYS) 二聚体形成的“V”形口袋内 (Nature, 2008, 455(7213): 674-678; Nature, 2011, 478(7370): 515-518)，进而诱导 STING 蛋白的多聚化激活 (Cell, 2013, 154(4): 748-62)。多聚化的 STING 蛋白由内质网向高尔基体室转移，并在此过程中招募下游的激酶蛋白 TBK1 和转录因子 IRF3，TBK1 在自磷酸化激活后催化 STING 和 IRF3 的磷酸化 (Nature, 2019, 567(7748): 394-398; Nature, 2019, 569(7758): 718-722)。磷酸化的 IRF3 进一步二聚化入核，促进 I 型干扰素 (type I interferons) 及其相关免疫因子的表达 (interferon stimulated genes, ISGs)。此外，STING 蛋白也能通过招募 TBK1 和 TRAF6 分子，激活 NF- κ B 信号通路，促进 TNF- α 和 IL-6 等炎症因子的表达 (J Virol, 2014, 88(10): 5328-41)。

尽管 STING 介导的固有免疫信号通路的激活在机体抵抗病原微生物的入侵

过程中发挥重要的作用，持续的 STING 通路的激活会导致多种自身免疫疾病和炎症疾病的发生和发展 (Nature Immunology, 2017, 18(7): 716-724)。AGS 综合症 (Aicardi-Goutières syndrome) 是一种由 TREX1, RNASE H2, SAMHD1, ADAR 或 IFIH1 基因突变引起的全身性的罕见的自身免疫疾病 (Am J Med Genet A, 2015, 167A(2): 296-312)。动物模型中研究发现核酸代谢酶 TREX1, RNASE H2 和 SAMHD1 的基因突变导致胞浆 DNA 聚集进而激活 cGAS-STING 信号通路，且进一步在疾病小鼠体内敲除 STING 蛋白的表达能显著改善疾病的进展 (J Exp Med, 2016, 213(3): 329-36; Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112(42): E5699-705; Nature, 2018, 557(7703): 57-61)。在系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE) 病人中也发现了 TREX1 基因的突变，且 50%~60%的 SLE 病人血清中 I 型干扰素高表达 (Nat Rev Rheumatol, 2018, 14(4): 214-228)。在 Bloom 综合症病人中发现，BLM 蛋白突变导致微核的形成，进而激活 STING 信号通路诱导病人的血清中 IFNs 和 ISGs 的高表达 (J Exp Med, 2019, 216(5): 1199-1213)。SAVI (STING-associated vasculopathy with onset in infancy) 疾病是由 STING 蛋白中个别氨基酸的突变导致其异常激活诱导的全身性的自身免疫疾病 (N Engl J Med, 2014, 371(6): 507-518)。此外，在炎症相关的疾病模型中，如皮肤癌的诱发 (Nat Commun, 2014, 5: 5166)、肿瘤转移 (Nature, 2018, 553(7689): 467-472)、早衰症 (Nature, 2017, 550(7676): 402-406)、脓毒症 (Shock, 2017, 47(5): 621-631)、急性胰腺炎 (Gastroenterology, 2018, 154(6): 1822-1835)、帕金森疾病 (Nature, 2018, 561(7722): 258-262)、非酒精性脂肪肝及肝纤维化 (Gastroenterology, 2018, 155(6): 1971-1984; Proceedings of the National Academy of Sciences, 2017, 114(46): 12196-12201)、肺炎 (Nature Communications, 2018, 9(1))、慢性肾炎及肾纤维化 (Cell Metabolism, 2019, DOI: 10.1016/j.cmet.2019.08.003) 和缺血性再灌注损伤 (Nature Medicine, 2017, 23(12): 1481-1487) 等，而抑制 STING 信号通路的激活能显著改善上述疾病的发生发展。总之，靶向 STING 蛋白的抑制剂的开发具有广泛的临床应用前景。

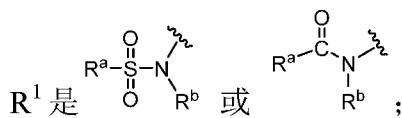
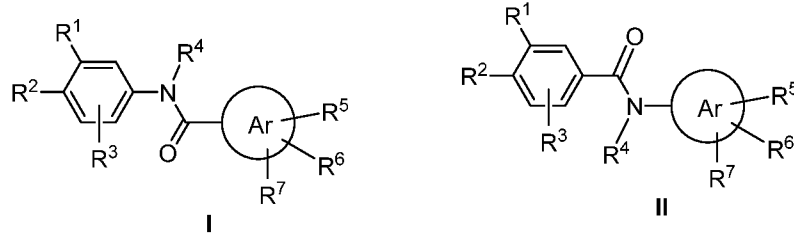
目前文献已报道的 STING 小分子抑制剂屈指可数，活性较弱且副作用较大 (Cell Reports 2018, 25, 3405-3421; ACS Med. Chem. Lett. 2019, 10(1), 92-97)。因此，研制新型的 STING 小分子抑制剂具有迫切的临床需求。

发明内容

发明目的：针对现有技术存在的问题，本发明提供一种新型酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物。本发明的酰胺类化合物可以作为靶向 STING 的新型小分子抑制剂，其可抑制 STING 信号通路的激活，因而可用于制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物。

本发明还提供所述酰胺类化合物及其中间体的制备方法、药物组合及其医药用途。

技术方案：为了实现上述目的，本发明提供如下式 I 或式 II 所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：



R^a 是取代或非取代的 C_1 - C_4 烷基、环丙基、三氟甲基、乙烯基、取代或非取代的芳基或杂芳基、 NH_2 、 C_1 - C_4 烷基氨基、羟基- C_1 - C_3 烷基氨基或吗啉基，所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基、吡啶基、呋喃基、或噻吩基，所述取代的 C_1 - C_4 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、 NH_2 、OH、二乙醇胺基、甲磺酰胺基、乙酰胺基、氨基乙酰胺基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、羧基、羧酸酯基、甲酰胺基或氨基甲酰胺基，所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)NH_2$ ；

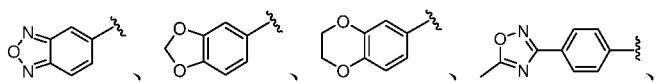
R^b 是 H、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷基羰基；

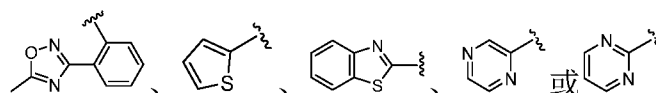
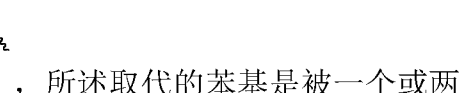
R^2 是 H、OH、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基羰基氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)NHSO_2CH_3$ ；

R^3 是 H、OH、 C_1 - C_3 烷基、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、F、Cl、Br 或 I；

R^4 是 H 或 C_1 - C_3 烷基；

Ar 是苯基或吡啶基；

R^5 是取代或非取代的苯基、、

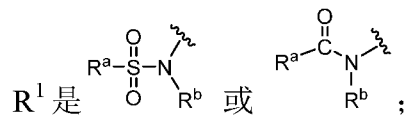
、，所述取代的苯基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、乙酰氨基、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、

C₁-C₃ 烷基、环丙基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或氨基磺酰基；

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₃ 烷氧基、吗啉-4-基或取代的 C₂-C₃ 烷氧基，所述取代的 C₂-C₃ 烷氧基是指 C₂-C₃ 烷基被卤素、NH₂、OH、CN、羧基、羧酸酯基、甲磺酰基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、N,N-二乙基氨基、三甲基胺基、二乙醇胺基、含氮芳杂环基、磷酰胺基或 C₁-C₃ 烷氧基；

或者，R⁵、R⁶ 和 R⁷ 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烯烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯烃环。

在某些优选的实施方案中，所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，即所述的式 I 或式 II 中：



R^a 是取代或非取代的 C₁-C₄ 烷基、环丙基、三氟甲基、乙烯基、取代或非取代的芳基或杂芳基、NH₂、C₁-C₄ 烷基氨基、羟基-C₁-C₃ 烷基氨基或吗啉基，所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基、吡啶基、呋喃基、或噻吩基，所述取代的 C₁-C₄ 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、NH₂、OH、二乙醇胺基、甲磺酰胺基、乙酰胺基、氨基乙酰胺基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、羧基、羧酸酯基、甲酰胺基或氨基甲酰胺基，所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代：C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH 或 C(O)NH₂；

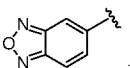
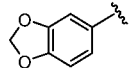
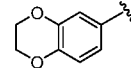
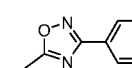
R^b 是 H、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷基羰基；

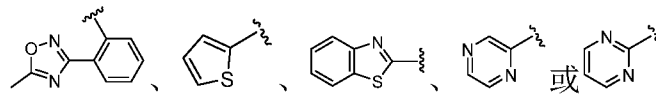
R² 是 H、OH、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C(O)OH、C(O)NH₂ 或 C(O)NHSO₂CH₃；

R³ 是 H、OH、C₁-C₃ 烷基、COOCH₃、COOH、CONH₂、F 或 Cl；

R⁴ 是 H；

Ar 是苯基或吡啶基；

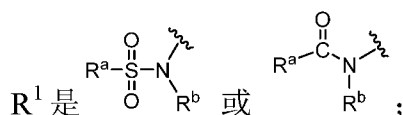
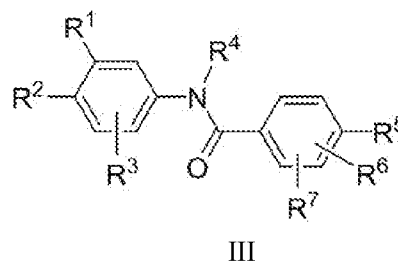
R⁵ 是取代或非取代的苯基、、、、、


 , 所述取代的苯基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、乙酰氨基、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)NHOH、C₁-C₃ 烷基、环丙基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或氨磺酰基;

R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自: H、F、Cl、Br、CN、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₃ 烷氧基、吗啉-4-基或取代的 C₂-C₃ 烷氧基, 所述取代的 C₂-C₃ 烷氧基是指 C₂-C₃ 烷基被卤素、NH₂、OH、CN、羧基、羧酸酯基、甲磺酰基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、二乙醇胺基、含氮芳杂环基、磷酰胺基或 C₁-C₃ 烷氧基;

或者, R⁵、R⁶ 和 R⁷ 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烯烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯烃环。

作为优选, 所述酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物为如下式 III 所示的苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物:



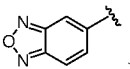
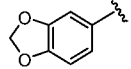
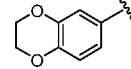
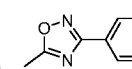
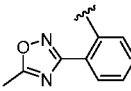
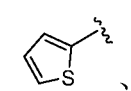
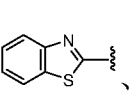
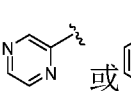
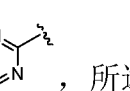
R^a 是取代或非取代的 C₁-C₃ 烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基、NH₂、C₁-C₃ 烷基氨基、羟基-C₁-C₃ 烷基氨基或吗啡啉基, 所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基或噻吩基, 所述取代的 C₁-C₃ 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: F、NH₂、OH 或二甲基氨基, 所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH 或 C(O)NH₂;

R^b 是 H、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷基羰基;

R² 是 H、OH、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C(O)OH、C(O)NH₂ 或 C(O)NHSO₂CH₃;

R^3 是 H、 C_1 - C_3 烷基、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、F、Cl、Br 或 I;

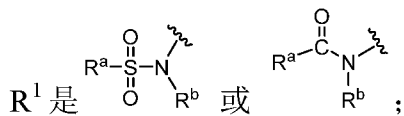
R^4 是 H 或 C_1 - C_3 烷基;

R^5 是取代或非取代的苯基、、、、、
、、、 或 ，所述取代的苯基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、乙酰氨基、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 C_1 - C_3 烷基、取代或非取代的苯基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基或氨基磺酰基;

R^6 和 R^7 各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、 NO_2 、 CF_3 、 OCF_3 或 C_1 - C_3 烷氧基;

或者， R^5 、 R^6 和 R^7 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烯烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯烃环。

作为优选，所述式 III 化合物中：



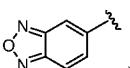
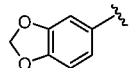
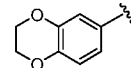
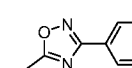
R^a 是取代或非取代的 C_1 - C_3 烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基、 NH_2 、 C_1 - C_3 烷基氨基、羟基- C_1 - C_3 烷基氨基或吗啡啉基，所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基或噻吩基，所述取代的 C_1 - C_3 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代：F、 NH_2 、OH 或二甲基氨基，所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)NH_2$;

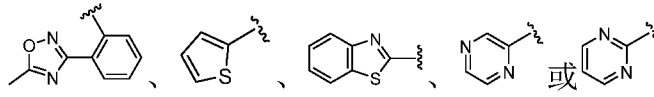
R^b 是 H、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷基羰基;

R^2 是 H、OH、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷基羰基氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)NHSO_2CH_3$;

R^3 是 H、 C_1 - C_3 烷基、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、F 或 Cl;

R^4 是 H;

R^5 是取代或非取代的苯基、、、、、


 , 所述取代的苯基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、乙酰氨基、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)NHOH、C₁-C₃ 烷基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或氨磺酰基;

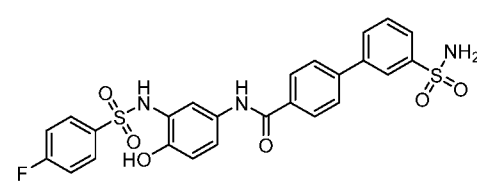
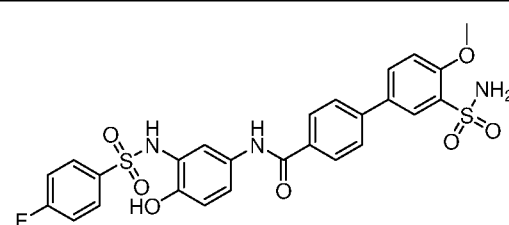
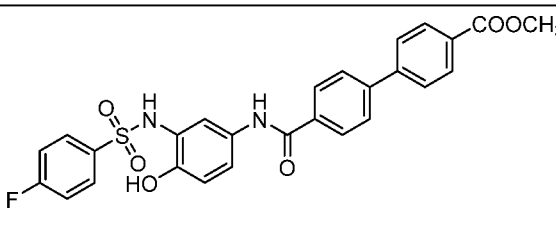
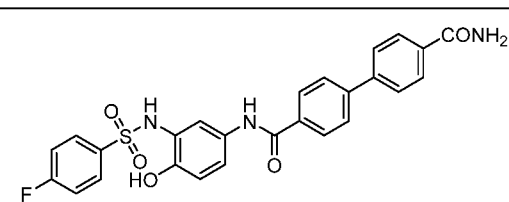
R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自: H、F、Cl、Br、CN、NO₂、CF₃、OCF₃ 或 C₁-C₃ 烷氧基;

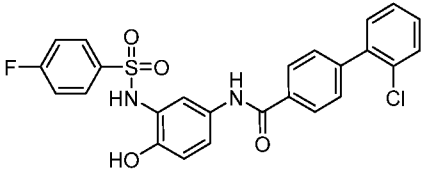
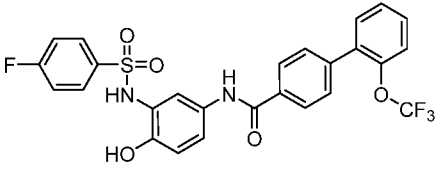
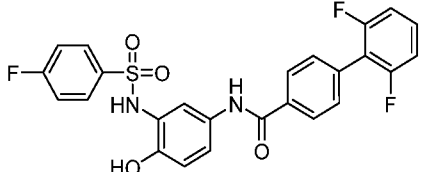
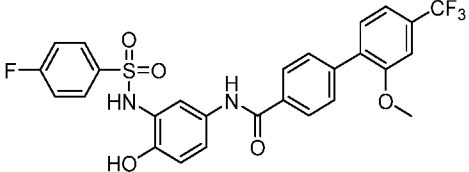
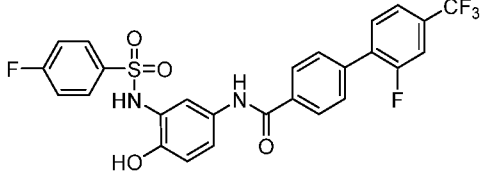
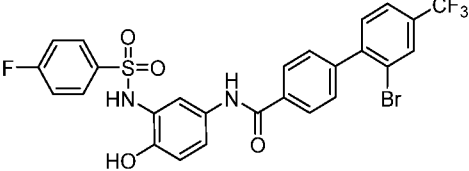
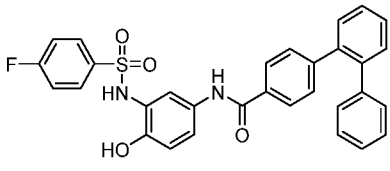
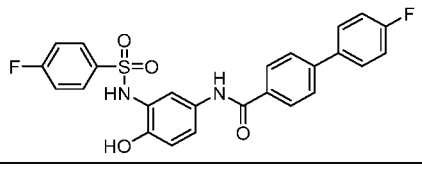
或者, R⁵、R⁶ 和 R⁷ 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烯烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯烃环。

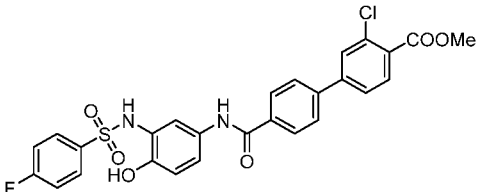
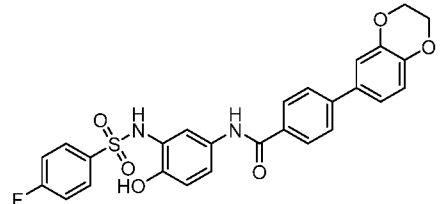
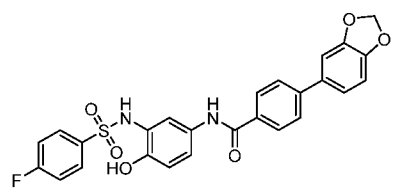
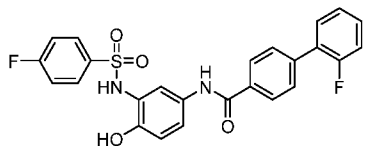
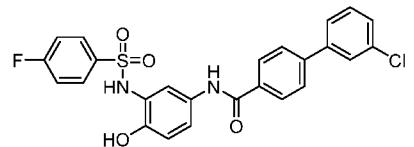
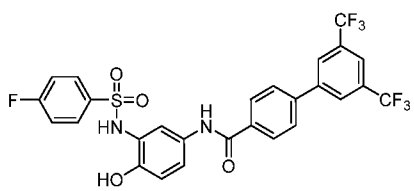
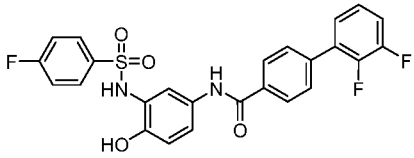
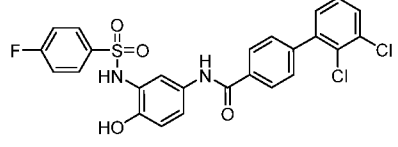
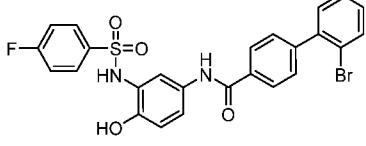
在某些实施方案中,所述酰胺类化合物还包括其代谢产物、代谢前体或前药。

在某些更优选的实施方案中,所述酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物或代谢产物或代谢前体或前药自如下表 1 所示的任意一种化合物:

表 1、化合物的结构与命名

化合物编号	结构式	命名
A-1		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-2		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-甲氧基-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-3		4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯
A-4		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺

A-5		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-6		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-7		2',6'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-8		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-9		2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-10		2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-11		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1':2',1''-三联苯]-4-甲酰胺
A-12		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

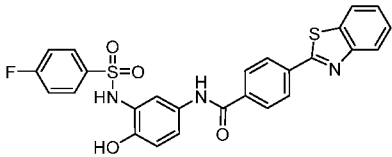
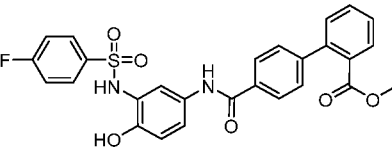
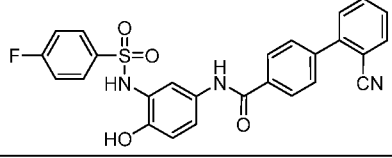
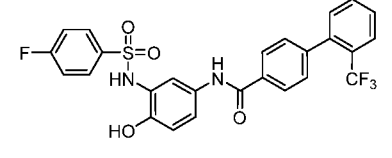
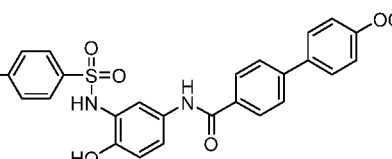
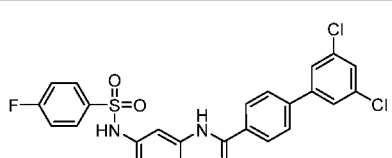
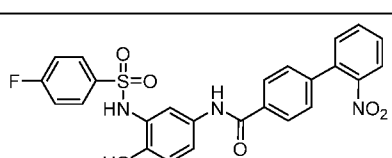
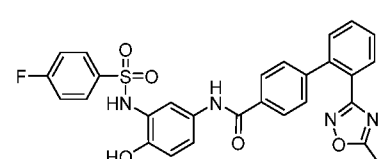
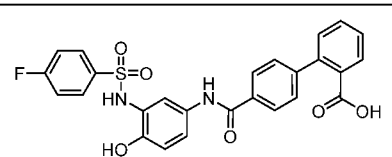
A-13		3-氯-4'-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯
A-14		4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-15		4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-16		2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-17		3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-18		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-19		2',3'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-20		2',3'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-21		2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

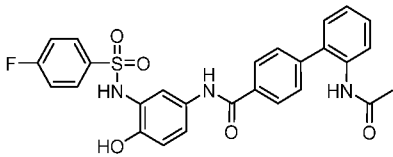
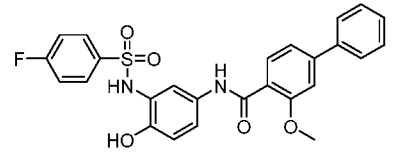
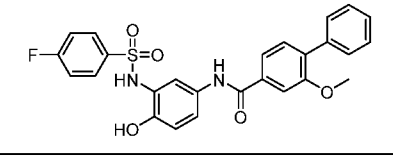
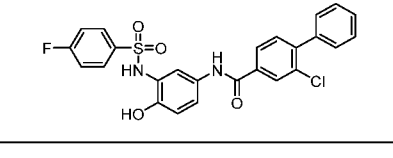
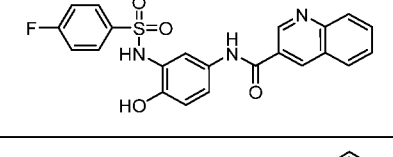
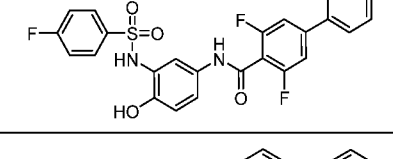
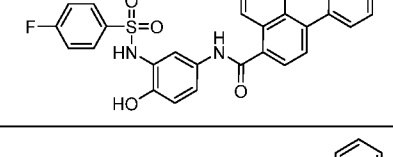
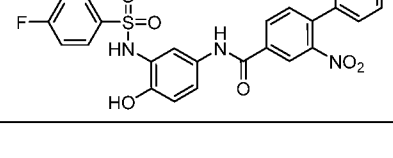
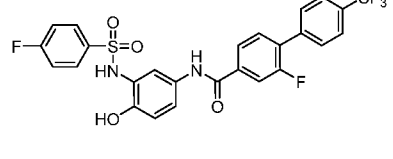
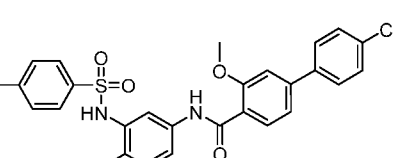
A-22		4-氟-N4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-23		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-24		N4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-25		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺
A-26		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺
A-27		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺
A-28		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-29		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-30		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-31		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-32		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)喹啉-6-甲酰胺
A-33		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-34		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺
A-35		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-萘甲酰胺
A-36		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯
A-37		4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯
A-38		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸
A-39		3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸

A-40		3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸
A-41		4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸
A-42		3-氯-N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ⁴ -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-43		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ⁴ -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-44		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ³ -羟基-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-45		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-3-羟基-[1,1'-联苯]-4-羧酸
A-46		3'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺
A-47		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸

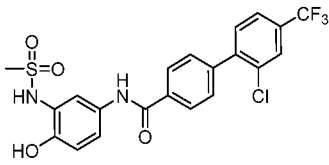
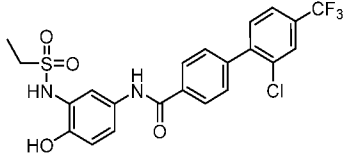
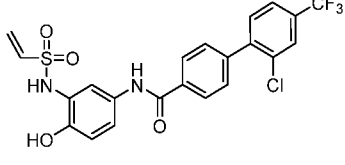
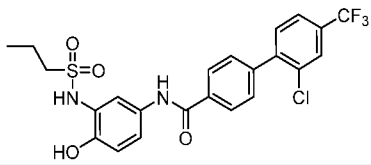
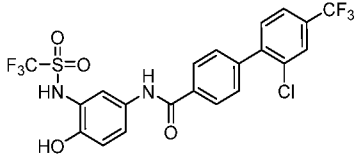
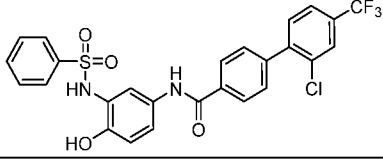
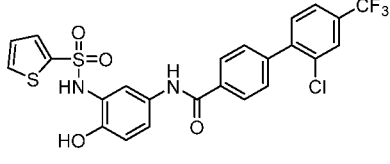
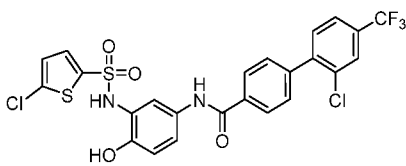
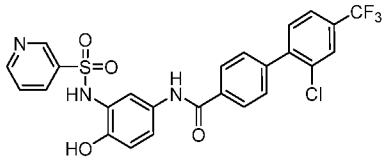
A-48		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-羟基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺
A-49		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-50		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ^{4',3'} -二羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-51		3',5'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-52		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-53		4-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-54		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-55		4'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-56		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-57		4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-58		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基)甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸甲酯
A-59		2'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-60		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-61		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-62		3',5'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-63		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-64		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-65		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基)甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸

A-66		2'-乙酰氨基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-67		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-68		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-69		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-70		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)喹啉-3-甲酰胺
A-71		3,5-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-72		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-苯基-1-萘甲酰胺
A-73		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-74		2-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-75		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-76		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-77		3'-三氟甲基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-78		3'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-79		3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-80		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-1		N-(4-羟基-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-2		N-(4-羟基-3-((4-(甲氧基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-3		N-(4-羟基-3-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-4		N-(3-((4-氨基甲酰基)苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-5		N-(3-((3-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

B-6		N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-7		N-(3-((2-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-8		N-(3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-9		N-(3-((4-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-10		N-(3-((4-溴苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-11		N-(3-((2,6-二氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-12		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-13		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-14		N-(4-羟基-3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-15		N-(4-羟基-3-(萘-2-亚磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

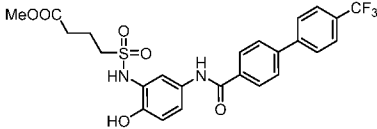
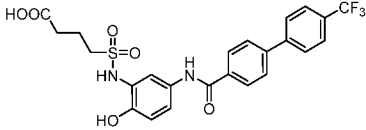
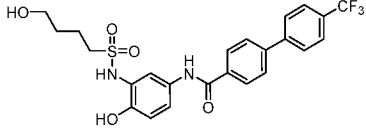
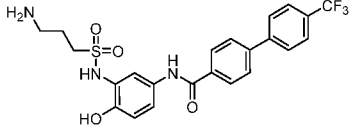
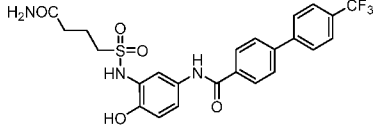
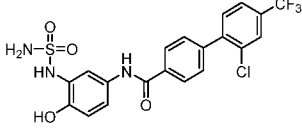
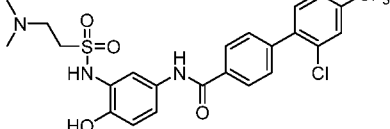
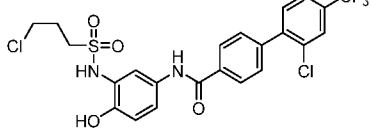
B-16		2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-17		2'-氯-N-(3-(乙基磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-18		2'-氯-N-(4-羟基-3-(乙烯基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-19		N-(4-羟基-3-(丙基磺酰胺基)苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-20		2'-氯-N-(4-羟基-3-(三氟甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-21		N-(4-羟基-3-(苯磺酰胺基)苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-22		2'-氯-N-(4-羟基-3-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-23		2'-氯-N-(3-((5-氯噻吩)-2-亚磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-24		2'-氯-N-(4-羟基-3-(吡啶-3-磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

B-25		N-(4-羟基-3-丙酰胺苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-26		N-(3-丁胺基-4-羟基苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-27		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)呋喃-2-甲酰胺
B-28		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺
B-29		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)吡啶甲酰胺
B-30		N-(3-乙酰氨基-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-31		N-(3-(4-氟苯基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-1		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-(N-((4-氟苯基)磺酰基)乙酰氨基)苯基乙酸酯
C-2		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯基乙酸酯

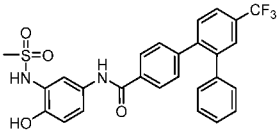
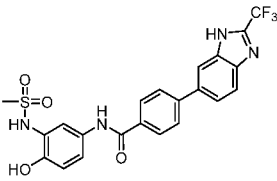
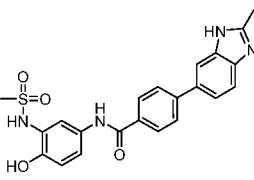
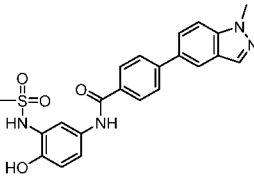
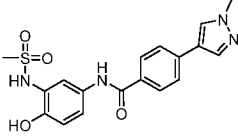
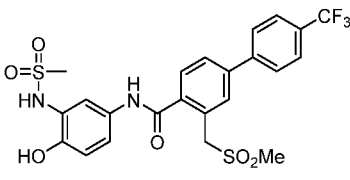
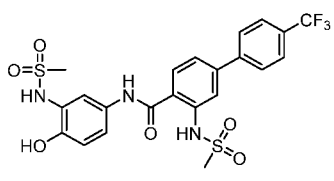
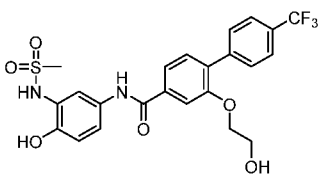
C-3		2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-N-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-4		N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-甲氧基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-5		N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-1		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸甲酯
D-2		4-([1,1'-联苯基]-4-基氨基甲酰基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸
D-3		N-(4-氨基甲酰基-3-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-4		N-(4-羟基-3-脲基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-5		N-(4-羟基-3-(3-(2-羟乙基)脲基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-6		N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-7		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-8		N-(3-((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-9		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-10		N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-11		N-(3-((2-(2-羟乙基)氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-12		N-(3-((2-氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-13		N-(4-羟基-3-((2-(甲基磺酰胺基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-14		N-(3-((2-乙酰氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-15		N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-16		N-(4-羟基-3-((2-(哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-17		N-(3-((2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐
D-18		N-(3-((2-(2-氨基乙酰氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-19		3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯
D-20		3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸
D-21		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-22		N-(3-((3-氨基-3-氧丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

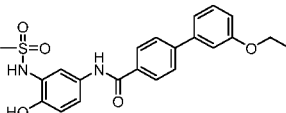
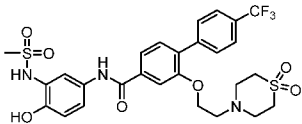
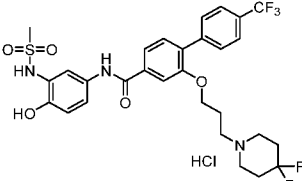
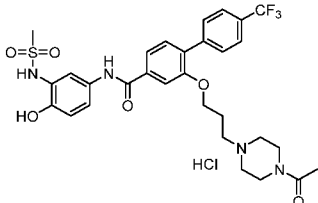
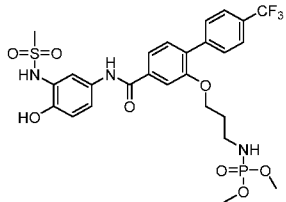
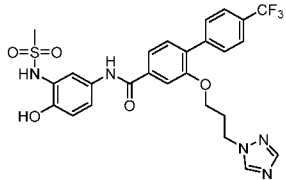
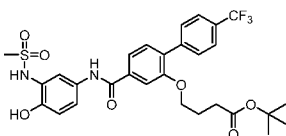
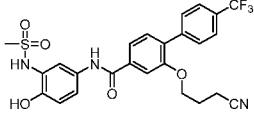
D-23		4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氮磺酰基)丁酸甲酯
D-24		4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氮磺酰基)丁酸
D-25		N-(4-羟基-3-((4-羟基丁基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-26		N-(3-((3-氨基丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-27		N-(3-((4-氨基-4-氧丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-28		2'-氯-N-(4-羟基-3-(氮磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-29		2'-氯-N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-30		2'-氯-N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-31		3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)氨基磺酰基)丙酸
D-32		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-吗啉代乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-33		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-34		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺
D-35		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-36		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-37		2',3'-二氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-38		2'-溴-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-39		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1':2',1''-三苯基]-4-甲酰胺
D-40		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
D-41		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
D-42		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯甲酰胺
D-43		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺
D-44		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-((甲基磺酰基)氨基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-45		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)phenyl)-4-(甲基磺酰胺基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-46		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-羟基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

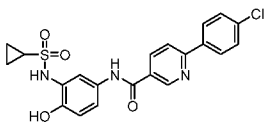
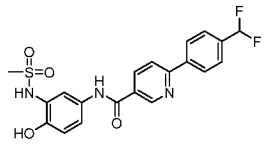
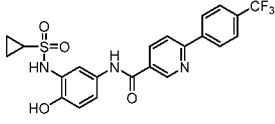
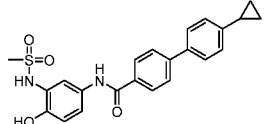
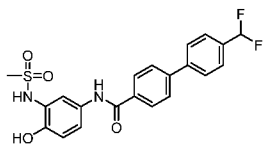
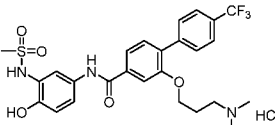
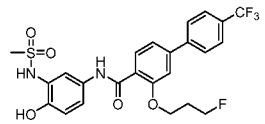
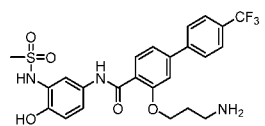
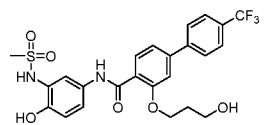
D-47		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-48		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐
D-49		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-(4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-50		2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-51		N-(4-羟基-3-((2-氨基乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-52		3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯
D-53		N-(3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-54		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-55		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺

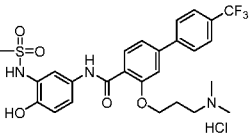
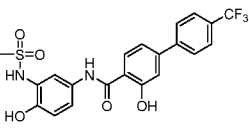
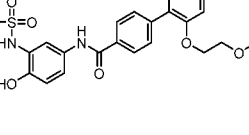
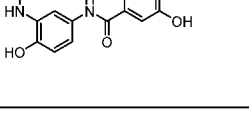
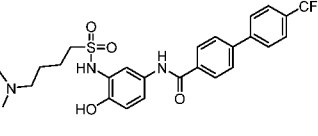
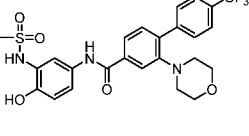
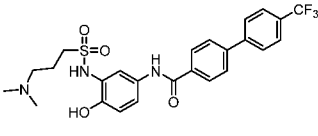
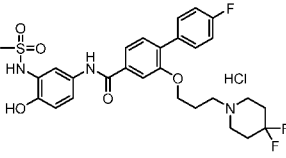
D-56		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-57		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-58		4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-59		4'-氟-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-60		4'-氟-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-61		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-62		2',3'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-63		2'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-64		3'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-65		4'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-66		3'-乙氧基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-67		2-(2-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-68		2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-69		2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-70		(3-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙基)氨基磷酸二甲酯
D-71		2-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-72		4-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)叔丁基酯
D-73		2-(3-氰基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

		基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-74		2-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-75		2-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-76		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-77		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-78		N-(4-羟基-3-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-79		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-80		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶酰胺
D-81		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-82		3-(N-(2-羟基-5-(6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺基)氨基磺酰基)丙酸甲酯

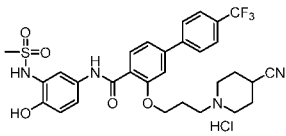
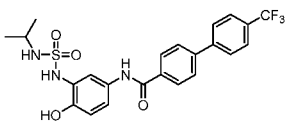
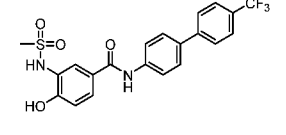
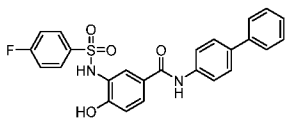
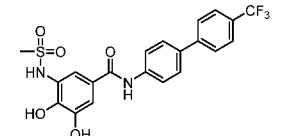
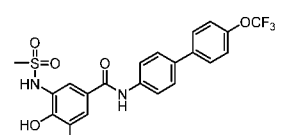
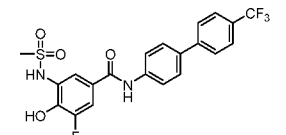
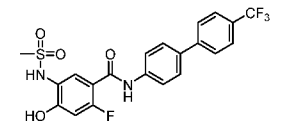
D-83		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-84		N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-85		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-86		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-87		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)烟酰胺
D-88		4'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-89		4'-氯-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-90		N-(3-((氯甲基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-91		2-(3-(1,1-二氧硫代吗啉代)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-92		4'-氯-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-

		联苯]-4-甲酰胺
D-93		6-(4-氯苯基)-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)烟酰胺
D-94		6-(4-(二氟甲基)苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-95		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-96		4'-环丙基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-97		4'-(二氟甲基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-98		2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-99		3-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-100		3-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-101		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-102		3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-103		3-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-104		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-105		2-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-106		N-(3-((4-(二甲基氨基)丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-107		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-108		N-(3-((3-(二甲基氨基)丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-109		2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐

D-110		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-111		3',4'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-112		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-113		3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-114		N-(4-羟基-3-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-115		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-116		4'-氟-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-117		6-(4-氟苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-118		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-氟苯基)烟酰胺
D-119		4'-氟-N-(3-(((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

		基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-120		4'-氟-N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-121		2-(3-(3,3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-122		N-(3-((N, N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-123		N-(4-羟基-3-((N-异丁基氨磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-124		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-苯基烟酰胺
D-125		3-(3-(3,3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-126		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-127		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-吗啉代丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐

D-128		3-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-129		N-(4-羟基-3-((N-异丙基氨磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
E-1		4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-2		N-([1,1'-联苯]-4-基)-3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯甲酰胺
E-3		3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-4		3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-5		3-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-6		2-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺

本发明的化合物也可作为药用盐使用。该盐可为下列酸中的至少一种的酸

盐：半乳糖二酸、D-葡萄糖醛酸、甘油磷酸、马尿酸、羟乙磺酸、乳糖酸、马来酸、1,5-萘二磺酸、萘-2-磺酸、新戊酸、对苯二甲酸、硫氰酸、胆酸、正十二烷基硫酸、苯磺酸、柠檬酸、D-葡萄糖，乙醇酸、乳酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、磷酸、丙酸、盐酸、硫酸、酒石酸、琥珀酸、甲酸、氢碘酸、氢溴酸、甲烷磺酸、烟酸、硝酸、乳清酸、草酸、苦味酸、L-焦谷氨酸、糖精酸、水杨酸、龙胆酸、对甲苯磺酸、戊酸、棕榈酸、癸二酸、硬脂酸、月桂酸、乙酸、己二酸、碳酸、苯磺酸、乙烷二磺酸、乙基琥珀酸、富马酸、3-羟基萘-2-甲酸、1-羟基萘-2-甲酸、油酸、十一碳烯酸、抗坏血酸、樟脑酸、樟脑磺酸、二氯乙酸、乙烷磺酸。另一方面，该盐也可以是本发明的化合物与金属（包括钠、钾、钙等）离子或药学上可接受的胺（包括乙二胺、氨丁三醇等）、铵离子或胆碱形成的盐。本发明的化合物也可以按酯、前药形式、N-氧化物或其溶剂化物组成药物组合物。

本发明包括本发明化合物的所有前药，其在给予人或动物机体后能够（直接或者间接）提供本发明化合物或其活性代谢物或残余物。

本发明包括本发明化合物的各种氘代形式。与碳原子相连的每个可用氢原子可以独立的被氘原子取代。

本发明提供了所述式 I 或式 II 或式 III 的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备抑制 STING 信号通路激活的药物中的用途。

本发明提供了所述式 I 或式 II 或式 III 酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物中的用途。

所述 STING 介导的疾病包括感染性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、癌症和癌前期综合征中的一种或几种。

本发明提供了所述式 I 或式 II 或式 III 的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备免疫佐剂药物中的用途。

本发明基于人源 STING 蛋白 C 端结构域的晶体结构(hSTING-CTD-139-379, PDB: 4EF5)，使用 Schrödinger2009 中的 Glide 对接模块，进行了计算机辅助药物设计及活性化合物的分子对接研究。对接结果表明，本发明的酰胺类化合物可能通过直接结合 STING 蛋白并维持其静息状态下的二聚体构象而抑制 STING 信号通路的激活。因此，本发明的酰胺类化合物可用于制备抑制 STING 信号通路激活的药物以及制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物。

本发明化合物可以用于预防或治疗感染性疾病，包括：结核分枝杆菌感染、衣原体感染、疱疹病毒（单纯疱疹病毒）感染、腺病毒感染、乙肝病毒感染、正粘病毒感染和冠状病毒感染。

本发明化合物可以用于预防或治疗炎性疾病，包括：代谢性炎症相关疾病（如胰岛素抵抗、代谢综合征、1 型或 2 型糖尿病、高脂血症、肥胖症、动脉粥样硬

化、心肌缺血、心肌梗死、心律失常、冠心病、高血压、心衰、心肌肥大、心肌炎、缺血性脑病、脑卒中、出血性脑病、脑溢血、脑水肿、糖尿病心肌病、糖尿病肾病、糖尿病视网膜病变、糖尿病神经病变和糖尿病溃疡、非酒精性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎、酒精性脂肪肝、肝硬化、痛风、中风或脑梗死等），肌肉骨骼肌炎症（手、腕、肘、肩、颈、膝盖、踝和脚关节炎，例如骨关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、急性和慢性感染性关节炎等），眼部炎症（角膜炎、巩膜炎、结膜炎等），消化系统炎症（结肠炎、肝炎、胆管炎、胆囊炎、胰腺炎、胃炎、肠炎、炎症性肠病、直肠炎），神经系统炎症（脑膜炎、神经性肌强直、多发性硬化、CNS 血管炎），脉管系统或者淋巴系统炎症（血管炎、淋巴管炎、静脉炎），生殖系统炎症（宫颈炎、子宫内膜炎、附睾炎、睾丸炎、尿道炎），呼吸系统炎症（肺炎、哮喘、慢性阻塞性肺病、慢性支气管炎、肺气肿、闭塞性细支气管炎、特发性肺纤维化、囊性纤维化肺病），其他炎性病症包括阑尾炎、心肌炎、腮腺炎、牙龈炎、前列腺炎、腹膜炎、胸膜炎、血管炎、静脉炎、浮肿。

本发明化合物可以用于预防或治疗自身免疫性疾病。包括：艾卡尔迪综合征（AGS）、婴儿期发病的 STING 相关血管炎（SAVI）、伴有脑蛋白营养不良的视网膜血管病变（RCVL）、系统性红斑狼疮（SLE）、家族性冻疮狼疮（CHBL）、贝切特氏病、查加斯病、银屑病、多发性硬化症、硬皮症和白塞氏病等。

本发明化合物可以用于预防或治疗具有炎性组分的 T 细胞介导的超敏反应，包括荨麻疹、皮肤过敏、过敏性鼻炎、接触性皮炎和呼吸道过敏等。

本发明化合物可以用于治疗身体各组织器官的癌症，包括但不限于肺、骨、胰腺、肝、肾、头、子宫、卵巢、胃、结肠、食道、小肠、内分泌系统、前列腺、膀胱、宫颈、阴道的癌症。例如肝癌、肾癌、宫颈癌、肺癌、皮肤癌、子宫癌、腺癌、前列腺癌、肉瘤、骨肉瘤、甲状腺癌、非小细胞肺癌、食管癌、慢性髓细胞性白血病、慢性淋巴细胞性白血病、急性髓细胞性白血病、急性淋巴细胞性白血病、多发性骨髓瘤、恶性淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤、非霍奇金淋巴瘤、神经母细胞瘤。

本发明化合物可单独使用或可与其他治疗剂组合使用。作为免疫调节剂，本发明的化合物可用于单一治疗或者与其它治疗剂组合使用以治疗 STING 介导的疾病，包括感染性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、癌症和癌前期综合征。

本发明包括了一种预防或治疗 STING 介导的疾病的药物组合物，其中含有治疗有效量的所述式 I 或式 II 或式 III 的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物或代谢产物或代谢前体或前药作为活性成份和药学上可接受的辅

料。可任意混合的辅料根据剂型、给药形式等可以改变。辅料的例子包括赋形剂、粘合剂、崩解剂、润滑剂、矫味剂、香味剂、着色剂或甜味剂等。所述药物组合物可以是胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂等制剂学上常规的制剂形式。

本发明化合物的制备可参照实施例中描述的方法及合成路线进行,或经过改进的方法来制备。

有益效果:与现有技术相比,本发明具有如下优点:

(1) 本发明的全新设计合成的酰胺类化合物是一类新型的 STING 抑制剂,本发明的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物能通过直接结合 STING 蛋白并维持其静息状态下的二聚体构象而显著抑制 STING 信号通路的激活,因而可用于制备抑制 STING 信号通路激活的药物以及制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物。与现有的 STING 抑制剂相比,本发明的酰胺类化合物具有 STING 抑制活性强且安全性高的特点。

(2) 本发明的酰胺类化合物结构简单,合成路线设计巧妙,原料便宜易得,合成工艺安全、环保,易于规模化生产。

附图说明

图 1 是化合物对人原代包皮成纤维细胞 (HFF) STING 信号通路下游 IFN- β 基因表达的抑制效应图 (q-PCR 检测);

图 2 是化合物对人单核细胞 (THP1) STING 信号通路下游 IFN- β 基因表达的抑制效应图 (q-PCR 检测);

图 3 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠右耳及背部皮肤的效应图:对照组、模型组、B-13 250 mg/kg 组和 B-13 500 mg/kg 组小鼠的外观表现;

图 4 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠背部皮肤组织 HE 染色结果图:取小鼠背部皮肤进行 H&E 染色,并测量表皮厚度,进行统计分析,比例尺 100 μ m (左:100x,右:200x),与模型组相比,* p <0.05,** p <0.01,*** p <0.001。 $n=8$;

图 5 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠右耳组织 HE 染色结果图:取小鼠右耳组织进行 H&E 染色,并测量表皮厚度,进行统计分析,比例尺 100 μ m (左:100x,右:200x),* p <0.05,** p <0.01,*** p <0.001, $n=8$;

图 6 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠体重的影响图:与对照组相比,* p <0.05,** p <0.01,*** p <0.001,与模型组相比,# p <0.05,## p <0.01,### p <0.001, $n=8$;

图 7 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠右耳厚度的影响图:与对照组相比,* p <0.05,** p <0.01,*** p <0.001,与模型组相比,# p <0.05,## p <0.01,

$p < 0.001$, $n=8$;

图 8 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠 PASI 打分结果图: 与对照组相比, $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, 与模型组相比, $\#p < 0.05$, $##p < 0.01$, $###p < 0.001$, $n=8$;

图 9 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠血清中 IFN- β 水平的影响图: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $n=8$;

图 10 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠血清中 IL-17A 水平的影响图: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $n=8$;

图 11 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠后背皮肤组织相关炎症因子 mRNA 水平的影响图: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $n=8$;

图 12 是化合物 B-13 对咪喹莫特诱导银屑病样炎症小鼠右耳组织相关炎症因子 mRNA 水平的影响图: $*p < 0.05$, $**p < 0.01$, $***p < 0.001$, $n=8$;

图 13 是化合物 A-30 与 STING 蛋白的分子对接示意图。

具体实施方式

下面通过实施例具体说明本发明的内容。在本发明中, 以下所述的实施例是为了更好的阐述本发明, 并不是用来限制本发明的范围。在不背离本发明的精神和范围的前提下, 可以对本发明进行各种变化和修饰。

本发明具体实施方式中使用的原料、设备均为已知产品, 通过购买市售获得。

化合物的结构是通过核磁共振 (NMR) 或 (和) 质谱 (MS) 来确定的。NMR 的测定是用 (Bruker) 核磁仪, 测定溶剂为氘代二甲基亚砷 (DMSO- d_6), 氘代氯仿($CDCl_3$), 氘代丙酮 (Acetone- d_6), 内标为四甲基硅烷 (TMS)。

柱层析一般使用青岛海洋化工厂分厂硅胶 200-300 目硅胶为载体。

本发明的已知起始原料可以采用或按照本领域已知的方法合成, 或可购买于乐研、毕得医药、阿拉丁、安耐吉等公司。

下列缩写 (表 2) 可在本说明书使用:

表 2. 缩写表

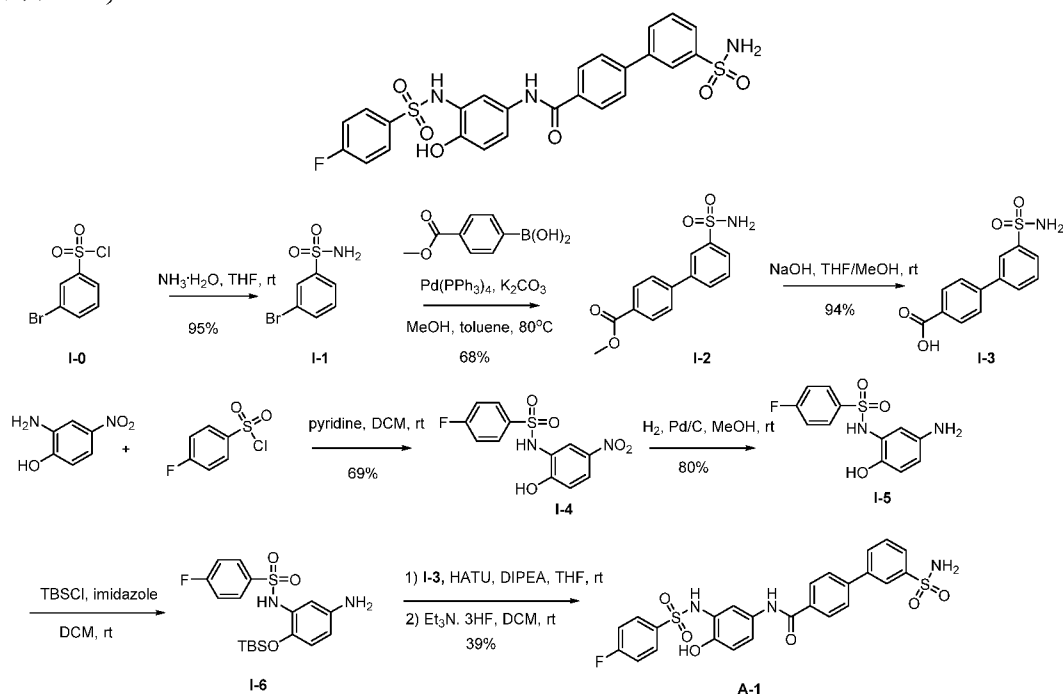
缩写	含义
DCM	二氯甲烷
MeOH	甲醇
EtOAc	乙酸乙酯
BBr ₃	三溴化硼
DIPEA	N,N-二异丙基乙胺
DMAP	4-二甲氨基吡啶

DMF	N,N-二甲基甲酰胺
DMSO	二甲基亚砷
Quant.	当量
TEA	三乙胺
Et ₂ O	乙醚
EtOH	乙醇
h	小时
min	分钟
HATU	O-(7-氮杂苯并三氮唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸酯
HCl	盐酸
NaOH	氢氧化钠
K ₂ CO ₃	碳酸钾
Tol	甲苯
Me	甲基
MS	质谱
MsCl	甲基磺酰氯
AcCl	乙酰氯
NaBH ₄	硼氢化钠
Na ₂ CO ₃	碳酸钠
NH ₄ OAc	醋酸铵
NH ₄ Cl	氯化铵
Na ₂ SO ₄	硫酸钠
NH ₃ ·H ₂ O	氨水
NH ₂ OH	羟胺
NMR	核磁共振
Pd/C	钯炭
THF	四氢呋喃
TBSCl	叔丁基二甲基氯硅烷
TBDPSCl	叔丁基二苯基氯硅烷
PTSA	对甲苯磺酸
TEA·3HF	三乙胺三氢氟酸盐
AcOH	乙酸

Pd(PPh ₃) ₄	四三苯基膦钯
BnBr	溴化苄
(Boc) ₂ O	Boc 酸酐
SOCl ₂	氯化亚砷
CH ₃ I	碘甲烷
SnCl ₂ ·2H ₂ O	氯化亚锡二水合物
2'3'-cGAMP	环化[鸟嘌呤核苷酸(2',5')-p-腺嘌呤核苷酸(3',5')-p]

实施例 1

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-1)



将化合物 I-0 (3-溴苯磺酰氯) (610 mg, 2.39 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液滴加到氨水 (6 mL) 中, 室温反应 5 h。反应液用 EtOAc (20 mL) 提取, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得白色固体即化合物 I-1 (534 mg, 95%)。

将化合物 I-1 (238 mg, 1.01 mmol), 对甲氧羰基苯硼酸 (200 mg, 1.11 mmol), 无水 K₂CO₃ (279 mg, 2.02 mmol), Pd(PPh₃)₄ (58 mg, 0.05 mmol) 加入 Toluene (Tol) (10 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围 80 °C, 反应 3 h。冷却室温, 过滤并用 EtOAc 洗涤滤饼, 滤液减压蒸除溶剂, 加入 EtOAc (5 mL) 室温搅拌 30 min, 过滤得淡黄色固体即化合物 I-2 (200 mg, 68%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6

Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz 1H), 3.88 (s, 1H).

将化合物 I-2 (200 mg, 0.68 mmol) 溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (4 mL), 加入 2 N NaOH (3 mL), 室温反应 2 h。用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, EtOAc (25 mL) 提取, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得白色固体即化合物 I-3 (179 mg, 94%)。

将 2-氨基-4-硝基苯酚 (15.0 g, 97.33 mmol), 吡啶 (11.8 mL, 146.00 mmol) 加入 DCM (300 mL) 中, 冰水浴下滴加 4-氟苯磺酰氯 (22.7 g, 116.80 mmol) 的 DCM (150 mL) 溶液, 滴毕室温反应 8 h。减压蒸除溶剂, 加入 EtOAc (400 mL) 和水 (150 mL), 摇匀分液, 有机相依次用 1 N HCl (100 mL), 水 (100 mL), 饱和食盐水 (100 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物, 加入 DCM (100 mL) 室温搅拌 2 h, 过滤并用 DCM (10 mL) 洗涤, 得淡黄色固体即化合物 I-4 (20.5 g, 67%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.35 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.93 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 7.82 (dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H)。

将化合物 I-4 (20.3 g, 65.01 mmol), 10% Pd/C (1.1 g) 加入 MeOH (200 mL) 中, H_2 氛围反应 12 h。滤除 Pd/C, MeOH 洗涤滤饼, 滤液减压蒸出溶剂得残留物, 加入 DCM (40 mL), 室温搅拌 2 h, 过滤并用 DCM (3 mL) 洗涤, 得淡黄色固体即化合物 I-5 (14.7 g, 80%)。

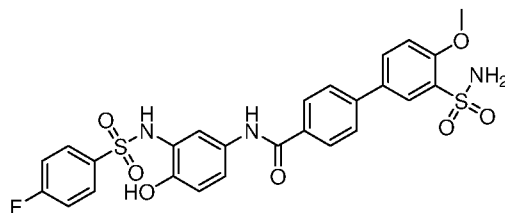
将化合物 I-5 (14.0 g, 49.59 mmol), 咪唑 (4.1 g, 59.51 mmol) 加入 DCM (150 mL), 冰水浴下滴加 TBSCl (9.0 g, 59.51 mmol) 的 DCM (50 mL) 溶液, 滴毕室温反应 12 h。加入 DCM (100 mL) 稀释, 水洗 (50 mL $\times$ 3), 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得淡棕色固体即化合物 I-6 (19.4 g, 98%)。 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 7.77 (dd, $J = 8.3, 5.1$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J = 8.5, 8.5$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.28 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 3.48 (s, 1H), 0.93 (s, 5H), 0.09 (s, 3H)。

将化合物 I-3 (177 mg, 0.64 mmol), DIPEA (0.16 mL, 0.96 mmol) 加入 THF (4 mL) 中, 加入 HATU (291 mg, 0.77 mmol), 室温反应 1 h 后, 加入化合物 I-6 (304 mg, 0.77 mmol), 室温反应 5 h。加入 EtOAc (20 mL), 水 (10 mL) 摇匀分液, 有机相依次用 1 N HCl (10 mL), 水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 将所得残留物加入 DCM (10 mL), $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3\text{HF}$ (0.15 mL), 室温反应 4 h。过滤得红棕色固体, 经硅胶柱层析 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 30/1$) 纯化, 得类白色固体即化合物 A-1 (135 mg, 39%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.92-7.79 (m, 5H), 7.78-7.65 (m, 2H), 7.51-7.41 (m, 3H),

7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 540.1 $[M-H]^+$.

实施例 2

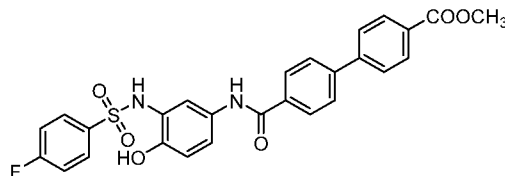
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-甲氧基-3'-氨基磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-2)



参照实施例 1 的方法, 将 3-溴苯磺酰氯替换成 2-甲氧基-5-溴苯磺酰氯, 制得化合物 A-2: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm δ 10.10 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.87-7.73 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.32-7.38 (m, 3H), 7.17 (s, 2H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). ESI-MS: m/z 570.1 $[M-H]^+$.

实施例 3

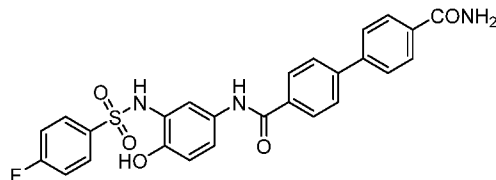
4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯(化合物 A-3)

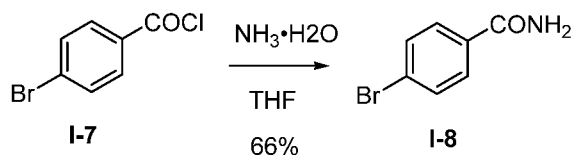


参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成 4'-(甲氧基羰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸, 制得化合物 A-3: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.11-8.03 (m, 4H), 7.91 (m, 4H), 7.82 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.33-7.39 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H). ESI-MS: m/z 519.1 $[M-H]^+$.

实施例 4

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺(化合物 A-4)



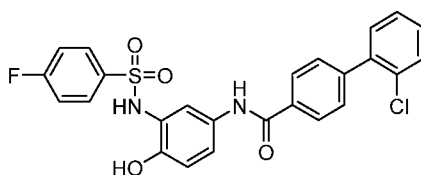


将化合物 I-7 (500 mg, 2.28 mmol) 的 THF (2 mL) 溶液室温下滴加至氨水 (5 mL) 中, 室温反应 4 h。加入水 (20 mL) 和 EtOAc (40 mL), 摇匀分液, 有机相依次用 1 N HCl (15 mL), 水 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物得淡黄色固体即化合物 I-8 (300 mg, 66%)。

参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 I-8, 制得化合物 A-4: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07-8.04 (m, 3H), 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.88-7.78 (m, 4H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.47-7.31 (m, 4H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 504.1 [M-H]⁻.

实施例 5

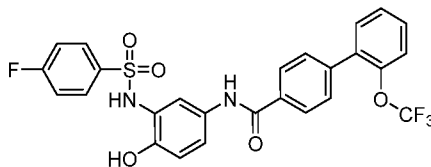
2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-5)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 2-溴氯苯, 制得化合物 A-5: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.84 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.65-7.52 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 519.1 [M+Na]⁺.

实施例 6

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-6)

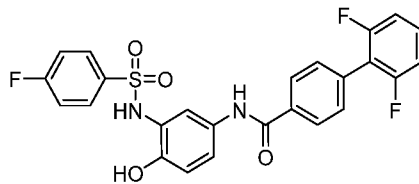


参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 1-溴-2-(三氟甲氧基)苯, 制得化合物 A-6: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67-7.49 (m, 6H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7

Hz, 1H). ESI-MS: m/z 569.2 $[M+Na]^+$.

实施例 7

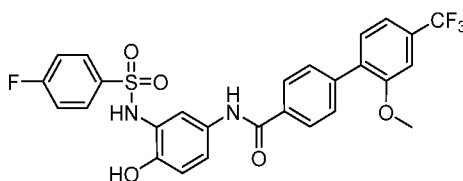
2',6'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-7)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 2-溴-1,3-二氟苯, 制得化合物 A-7: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.02 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 5.3$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47-7.18 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 497.2 $[M-H]^-$.

实施例 8

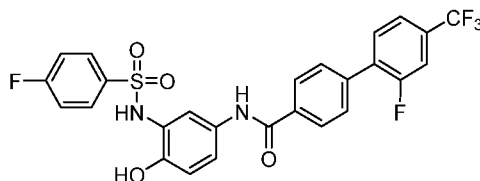
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-8)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 1-溴-2-甲氧基-4-(三氟甲基)苯, 制得化合物 A-8: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 5.2$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H). ESI-MS: m/z 559.2 $[M-H]^-$.

实施例 9

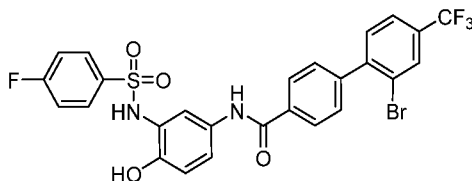
2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-9)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 1-溴-2-氟-4-(三氟甲基)苯, 制得化合物 A-9: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.89-7.80 (m, 4H), 7.79-7.68 (m, 4H), 7.43 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 547.2 $[M-H]^-$.

实施例 10

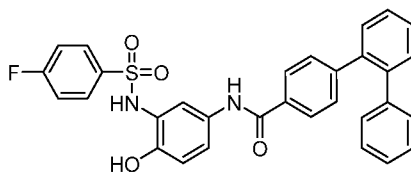
2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-10)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 1-碘-2-溴-4-(三氟甲基)苯, 制得化合物 A-10: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.94-7.78 (m, 3H), 7.71 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.42 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 607.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 11

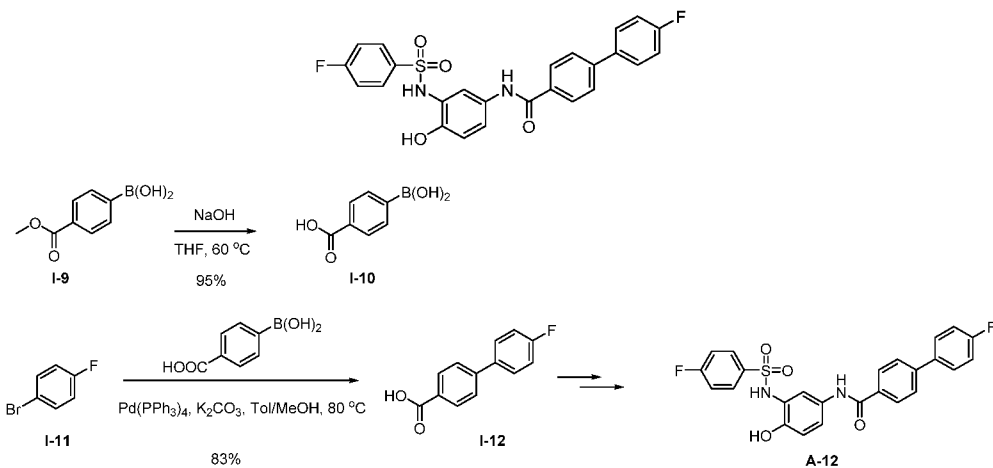
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1':2,1''-三联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-11)



参照实施例 1 的方法, 将 I-1 替换成 2-溴基-1,1'-联苯, 制得化合物 A-11: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.03 (s, 1H), 9.33 (s, 2H), 7.89-7.75 (m, 3H), 7.67 (brs., 1H), 7.58-7.31 (m, 7H), 7.30-7.09 (m, 7H), 6.68 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 537.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 12

4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-12)



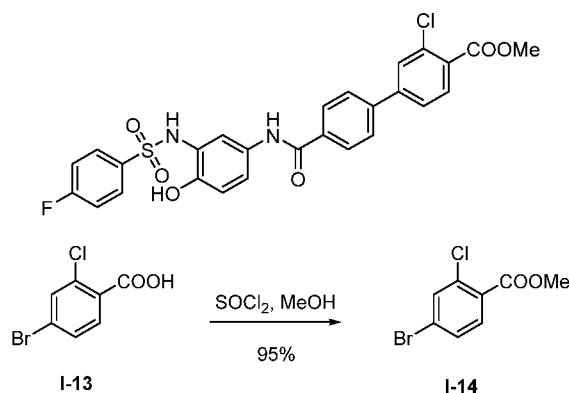
将化合物 I-9 (200 mg, 1.11 mmol) 溶于 THF (10 mL), 加入 NaOH (98 mg, 2.44 mmol), 水 (1 mL), 加热回流 3 h。冷却室温, 用 1 N HCl 调节 pH 值至 3-4, 加入水 (10 mL) 和 EtOAc (30 mL), 摇匀分液, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物得白色固体即化合物 I-10 (174 mg, 95%)。

将化合物 I-11 (150 mg, 0.86 mmol), 4-羧基苯硼酸 (156 mg, 0.94 mmol), 无水 K₂CO₃ (355 mg, 2.57 mmol), Pd(PPh₃)₄ (50 mg, 0.04 mmol) 加入 Toluene (Tol) (10 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围 80 °C, 反应 3 h。冷却室温, 减压蒸除溶剂, 加入水 (5 mL), 用 1 N HCl 调节 pH 值至 3-4, 过滤并水洗滤饼得灰白色固体即化合物 I-12 (154 mg, 83%)。

参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成 I-12, 制得化合物 A-12: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87-7.74 (m, 6H), 7.71 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.38 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 479.1 [M-H]⁻.

实施例 13

3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯(化合物 A-13)



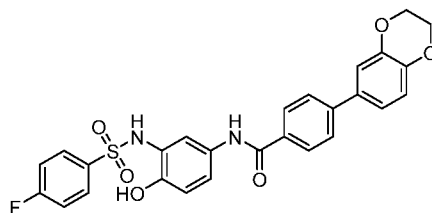
将化合物 I-13 (500 mg, 2.12 mmol) 溶于 MeOH (5 mL), 滴加氯化亚砷 (0.77 mL, 10.62 mmol), 室温反应 10 h。减压蒸除溶剂得残留物, 加入水 (15 mL) 和 EtOAc (40 mL), 摇匀分液, 有机相依次用饱和 NaHCO₃ (10 mL) 水溶液, 水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物得黄色液体即化合物 I-14 (500 mg, 95%)。

参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 I-14, 制得化合物 A-13: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.08 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.94-7.90 (m, 3H), 7.86-7.82 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H).

ESI-MS: m/z 553.2 $[M-H]^+$.

实施例 14

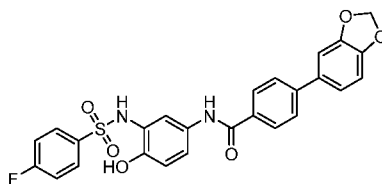
4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺(化合物 A-14)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 6-溴-1,4-苯并恶烷, 制得化合物 A-14: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.09 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.29-7.19 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.29 (brs., 4H). ESI-MS: m/z 519.2 $[M-H]^+$.

实施例 15

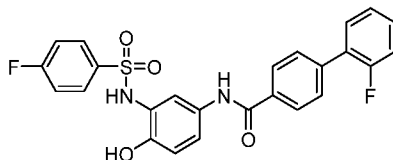
4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺(化合物 A-15)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 4-溴-1,2-亚甲二氧基苯, 制得化合物 A-15: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.09 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.09 (s, 2H). ESI-MS: m/z 505.2 $[M-H]^+$.

实施例 16

2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-16)

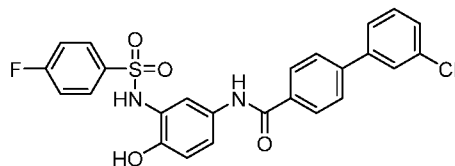


参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-2-氟苯, 制得化合物 A-16: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H),

7.84 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.61 (td, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 6H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 479.1 $[M-H]^+$.

实施例 17

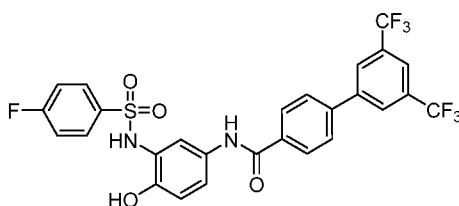
3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-17)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-3-氯苯, 制得化合物 A-17: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.91-7.80 (m, 5H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.54 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 495.1 $[M-H]^+$.

实施例 18

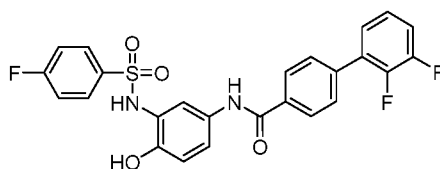
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-18)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-3,5-双(三氟甲基)苯, 制得化合物 A-18: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.44 (s, 2H), 8.20-8.02 (m, 5H), 7.85 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 597.0 $[M-H]^+$.

实施例 19

2',3'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-19)

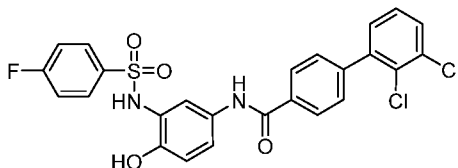


参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-2,3-二氟苯, 制得化合物 A-19: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.06 (d,

$J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.77-7.68 (m, 3H), 7.58-7.29 (m, 6H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 497.0 $[M-H]^+$.

实施例 20

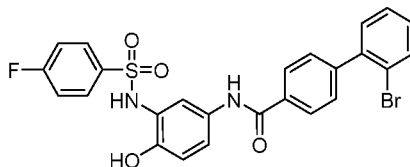
2',3'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-20)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-2,3-二氯苯, 制得化合物 A-20: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.02 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (dd, $J = 5.9, 3.4$ Hz, 2H), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52-7.30 (m, 5H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 529.1 $[M-H]^+$.

实施例 21

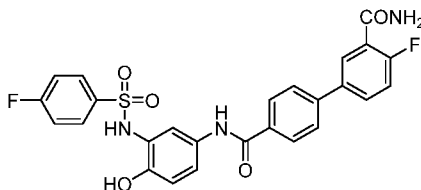
2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-21)

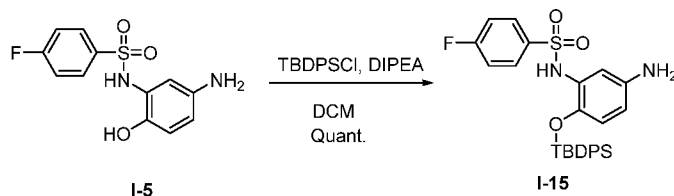


参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-碘-2-溴苯, 制得化合物 A-21: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.47-7.32 (m, 5H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 539.1 $[M-H]^+$.

实施例 22

4-氟-N4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺(化合物 A-22)



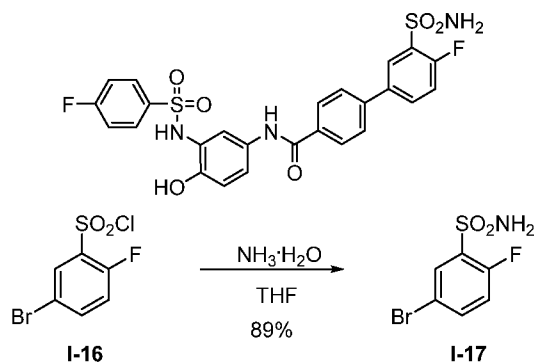


将化合物 I-5 (500 mg, 1.76 mmol), DIPEA (435 μ L, 2.64 mmol), DMAP (43 mg, 0.325 mmol) 溶于 DCM (8 mL) 中, 加入 TBDPSCI (582 mg, 2.11 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液, 室温反应 3 h。减压蒸除溶剂得残留物, 加入 2 N HCl (30 mL), EtOAc (30 mL $\times$ 2) 萃取, 合并有机相, 依次用 2 N HCl (30 mL), NH_4Cl 溶液 (30 mL), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物褐色油状物质即化合物 I-15 (定量)。

参照实施例 1 的方法, 将 I-6 替换成 I-15, 将 I-3 替换成 3'-氨基甲酰基-4'-氟-[1,1'-联苯基]-4-羧酸, 制得化合物 A-22: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1 H), 9.40 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2 H), 7.98 (dd, $J = 6.8, 2.1$ Hz, 1 H), 7.94-7.80 (m, 6 H), 7.75-7.66 (m, 2 H), 7.47-7.31 (m, 4 H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 522.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 23

4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-23)

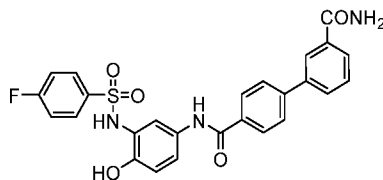


将化合物 2-氟-5-溴苯磺酰氯 (1.1 g, 4 mmol) 溶于 THF (5 mL), 加入氨水 (14 mL), 室温反应过夜。加入 H_2O (40 mL), EtOAc (30 mL) 提取, 有机相饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物白色固体即化合物 I-17 (910 mg, 89%)。

参照实施例 1 的方法, 将 I-6 替换成 I-15, 将 I-0 替换成 I-17, 制得化合物 A-23: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 9.41 (s, 1 H), 9.30 (s, 1 H), 8.19-8.00 (m, 4 H), 7.93-7.68 (m, 7 H), 7.62-7.52 (m, 1 H), 7.47-7.40 (m, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 558.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 24

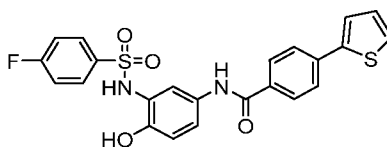
N^{4'}-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺(化合物 A-24)



参照实施例 22 的方法, 将 2-氟-5-溴苯甲酸替换成 2-溴苯甲酸, 制得化合物 A-24: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1 H), 9.46-9.26 (m, 2 H), 8.27-8.21 (m, 1 H), 8.18-8.11 (m, 1 H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2 H), 7.96-7.87 (m, 4 H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2 H), 7.72 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.59 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1 H), 7.49-7.41 (m, 2 H), 7.37 (dd, *J* = 8.8 Hz, 2 H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H). ESI-MS: *m/z* 504.2 [M-H]⁻.

实施例 25

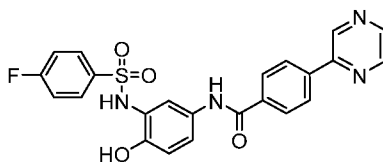
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺(化合物 A-25)



参照实施例 23 的方法, 将 I-17 替换成 2-溴噻吩, 制得化合物 A-25: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.10 (s, 1H), 9.45-9.28 (m, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.19 (dd, *J* = 4.9, 3.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 491.1 [M+Na]⁺.

实施例 26

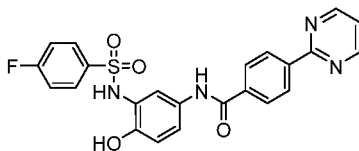
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺(化合物 A-26)



参照实施例 23 的方法, 将 I-17 替换成 2-溴吡嗪, 制得化合物 A-26: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.44-9.31 (m, 3H), 8.80-8.75 (m, 1H), 8.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 487.1 [M+Na]⁺.

实施例 27

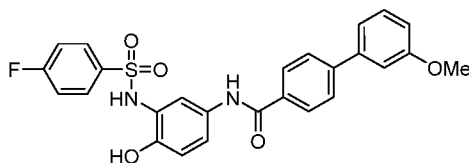
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(吡啶-2-基)苯甲酰胺(化合物 A-27)



参照实施例 23 的方法, 将 I-17 替换成 2-溴吡啶, 制得化合物 A-27: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.97 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H), 8.51 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 4.8, 4.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 487.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 28

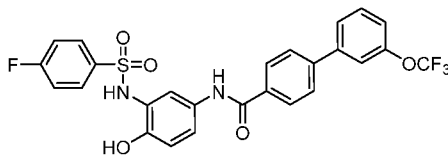
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-28)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-3-甲氧基苯, 制得化合物 A-28: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.45-9.26 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88-7.79 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.47-7.25 (m, 6H), 6.99 (dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H). ESI-MS: m/z 491.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 29

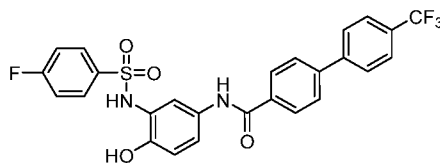
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-29)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-3-三氟甲氧基苯, 制得化合物 A-29: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.45-9.27 (m, 2H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.86-7.80 (m, 3H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.9$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 545.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 30

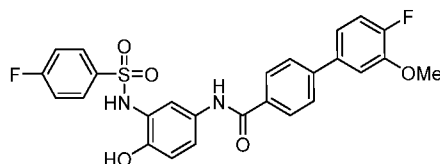
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 A-30)



参照实施例 12 的方法, 将 I-11 替换成 1-溴-4-三氟甲基苯, 制得化合物 A-30: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94-7.80 (m, 6H), 7.72 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 529.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 31

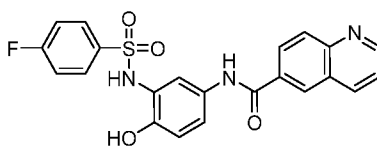
4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-31)



参照实施例 13 的方法, 将 I-13 替换成 5-溴-2-氟苯酚, 制得化合物 A-31: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.43-9.29 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.90-7.77 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.53-7.26 (m, 6H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H). ESI-MS: m/z 509.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 32

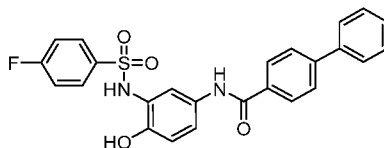
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)喹啉-6-甲酰胺(化合物 A-32)



参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成喹啉-6-羧酸, 制得化合物 A-32: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.33 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.01 (d, $J = 4.1$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.9, 5.4$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 8.8, 1.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 438.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 33

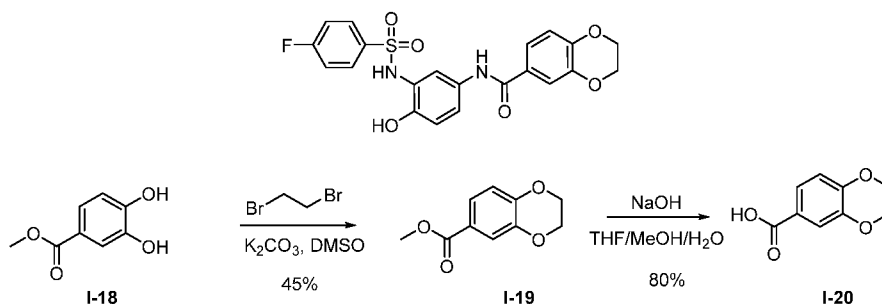
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-33)



参照实施例 1 的方法,将 I-3 替换成 4-苯基苯甲酸,制得化合物 A-33: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.90-7.69 (m, 7H), 7.58-7.32 (m, 6H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 461.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 34

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺(化合物 A-34)



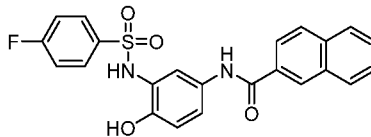
将化合物 I-18 (336 mg, 2 mmol), K_2CO_3 (838 mg, 6 mmol), 1,2-二溴乙烷 (173 μL , 2 mmol) 溶于 DMSO (10 mL), 升温至 100 $^\circ\text{C}$ 反应 10 h。加入 EtOAc (40 mL) 稀释, 有机相依次用 1 N HCl (30 mL) 和饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 25/1)纯化, 减压蒸除溶剂, 得无色油状物即化合物 I-19 (173 mg, 45%)。

将化合物 I-19 (173 mg, 0.89 mmol) 溶于 THF (2 mL), MeOH (2 mL), 加入 NaOH (54 mg, 1.34 mmol) 的 H_2O (2 mL) 溶液, 升温至 50 $^\circ\text{C}$ 反应 1 h。冷却至室温, 减压蒸除有机溶剂得残留物, 加入 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出白色固体, 抽滤, 1 N HCl (5 mL) 洗涤滤饼, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 I-20 (127 mg, 80%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.63 (s, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.4, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34-4.24 (m, 4H)。

参照实施例 1 的方法,将 I-3 替换成 I-20, 制得化合物 A-34: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.86 (s, 1H), 9.40-9.21 (m, 2H), 7.82 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53-7.43 (m, 2H), 7.42-7.30 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.30 (s, 4H). ESI-MS: m/z 443.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 35

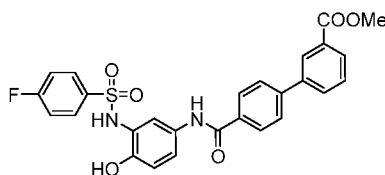
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-萘甲酰胺(化合物 A-35)



参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成 2-萘甲酸, 制得化合物 A-35: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.25 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.14-7.95 (m, 4H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.74 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.69-7.57 (m, 2H), 7.46 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 435.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 36

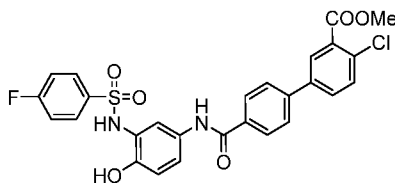
4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(化合物 A-36)



参照实施例 13 的方法, 将 I-13 替换成 3-溴苯甲酸, 制得化合物 A-36: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.32 (s, 1 H), 8.29-8.25 (m, 1 H), 8.11-7.98 (m, 4 H), 7.91-7.79 (m, 4 H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J = 7.8, 7.8$ Hz, 1 H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 519.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 37

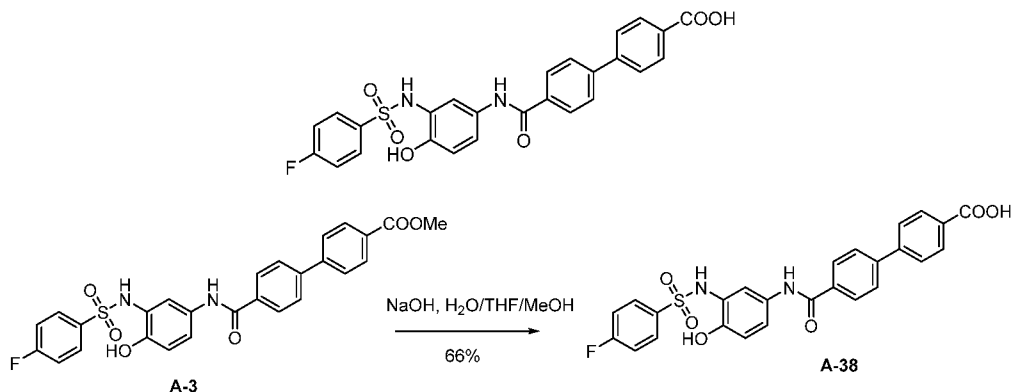
4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯(化合物 A-37)



参照实施例 13 的方法, 将 I-13 替换成 2-氯-5-溴苯甲酸, 制得化合物 A-37: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 9.43 (s, 1 H), 9.33 (s, 1 H), 8.15 (d, $J = 2.1$ Hz, 1 H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.97 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1 H), 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2 H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 5.4$ Hz, 2 H), 7.74-7.68 (m, 2 H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2 H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H), 3.91 (s, 3 H). ESI-MS: m/z 553.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 38

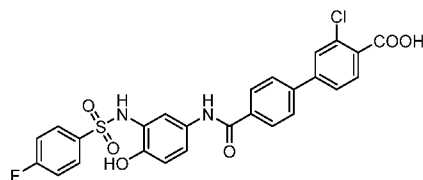
4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸
(化合物 A-38)



将化合物 A-3 (407 mg, 0.78 mmol) 加入水 (3 mL)、THF (3 mL)、MeOH (3 mL), NaOH (122 mg, 3.05 mmol), 室温反应 2 h。用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 加水稀释, 过滤并水洗; 滤饼加入 EtOAc (5 mL) 搅拌 1 h, 过滤并用 EtOAc (1 mL) 洗涤, 得淡黄色固体即化合物 A-38 (262 mg, 66%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.03 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.38 (s, 2H), 8.06 (dd, *J* = 8.2, 1.9 Hz, 4H), 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 4H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 505.1 [M-H]⁻.

实施例 39

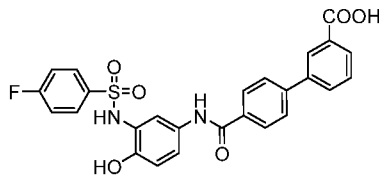
3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸
(化合物 A-39)



参照实施例 38 的方法, 将 A-3 替换成 A-13, 制得化合物 A-39: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.43 (s, 1H), 10.16 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.00-7.87 (m, 3H), 8.00-7.88 (m, 3H), 7.87-7.77 (m, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 539.1 [M-H]⁻.

实施例 40

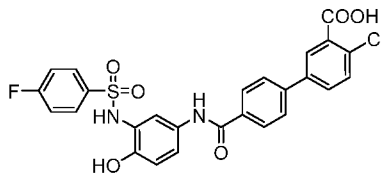
3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸
(化合物 A-40)



参照实施例 38 的方法, 将 A-3 替换成 A-36, 制得化合物 A-40: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1 H), 9.62-9.17 (m, 2 H), 8.29-8.23 (m, 1 H), 8.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 2 H), 8.03-7.97 (m, 2 H), 7.93-7.80 (m, 4 H), 7.75-7.69 (m, 1 H), 7.64 (dd, $J = 7.7, 7.7$ Hz, 1 H), 7.43 (dd, 8.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2 H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1 H). ESI-MS: m/z 505.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 41

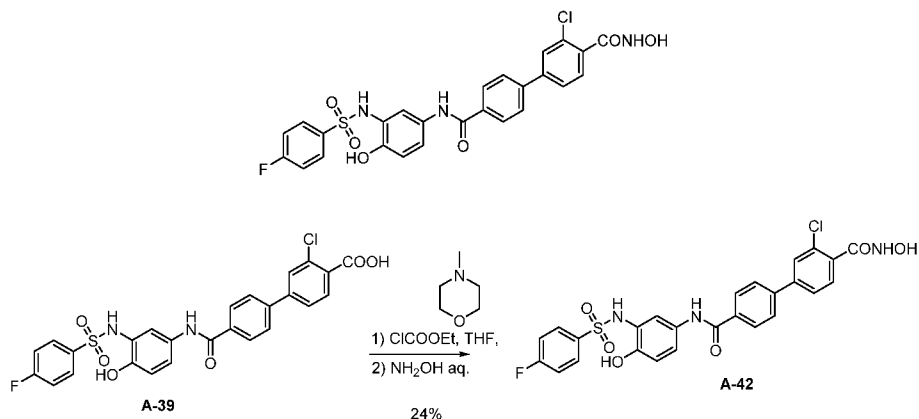
4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸(化合物 A-41)



参照实施例 38 的方法, 将 A-3 替换成 A-37, 制得化合物 A-41: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.54 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96-7.78 (m, 5H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 539.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 42

3-氯- N^4 -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)- N^4 -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺(化合物 A-42)

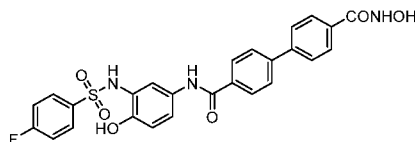


将化合物 A-39 (70 mg, 0.13 mmol) 溶于 THF (2 mL), 加入 N-甲基吗啉 (39 mg, 0.39 mmol), 滴加氯甲酸乙酯 (34 mg, 0.31 mmol) 的 THF (1 mL) 溶液, 室

温反应 0.5 h。过滤并 THF (1 mL) 洗涤滤饼, 将滤液滴加到 50% (w/w) NH_2OH (2 mL) 水溶液中, 反应 0.5 h。加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL) 分液, 有机相依次用 1 N HCl (10 mL), 水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得白色固体, 硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 得化合物 A-42 (17 mg, 24%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.03 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 9.31 (s, 3H), 8.10-8.00 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H), 7.83 (dd, $J = 8.8, 5.5$ Hz, 2H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.52 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.9, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 554.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 43

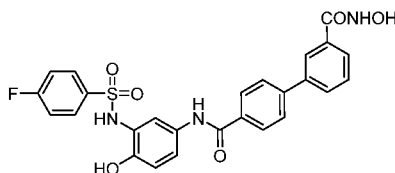
N^4 -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)- $\text{N}^{4'}$ -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺(化合物 A-43)



参照实施例 42 的方法, 将 A-39 替换成 A-38, 制得化合物 A-43: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.28 (brs., 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.93-7.78 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.69 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 520.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 44

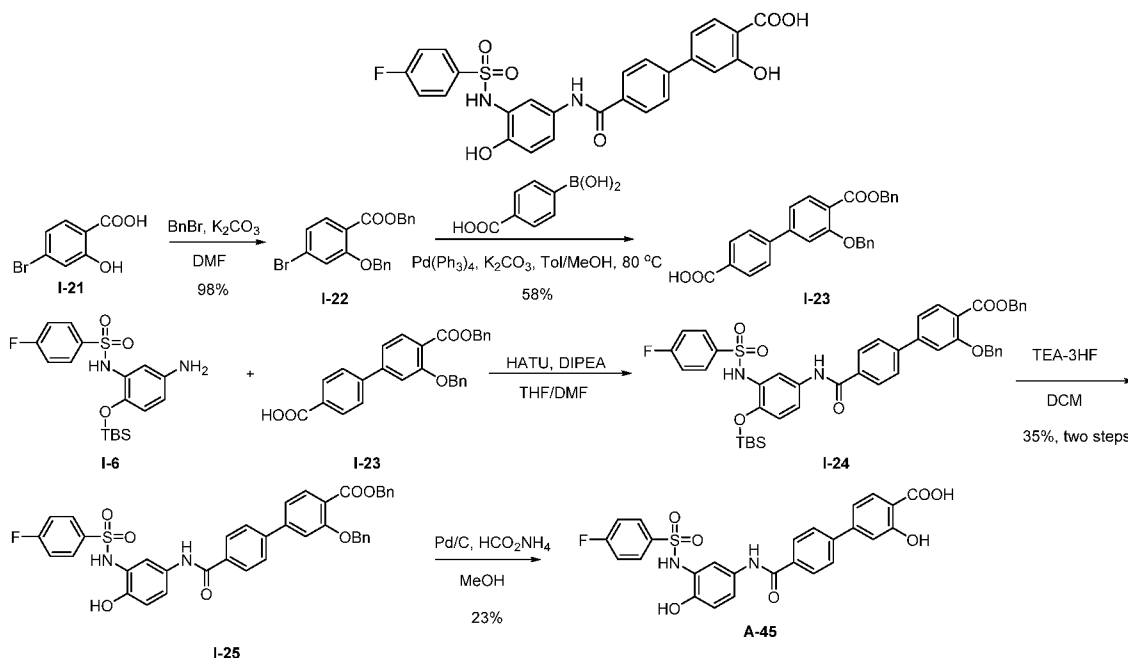
N^4 -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)- N^3 -羟基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺(化合物 A-44)



参照实施例 42 的方法, 将 A-39 替换成 A-40, 制得化合物 A-44: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm δ 10.12 (s, 1H), 9.54-9.11 (m, 2H), 8.14-8.10 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.94-7.78 (m, 6H), 7.69 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.44-7.30 (m, 3H), 6.69 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 520.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 45

4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸(化合物 A-45)



将化合物 2-羟基-4-溴苯甲酸 (I-21) (1.3 g, 6.0 mmol) 溶于 DMF (15 mL), 加入 K_2CO_3 (2.5 g, 18.0 mmol), 滴加 BnBr (1.6 mL, 13.2 mmol), 室温反应过夜。加入 H_2O (150 mL), EtOAc (50 mL) 提取, 有机相依次用 NaOAc 溶液 (40 mL), 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得棕黄色固体即化合物 I-22 (2.34 g, 98%)。

将化合物 I-22 (1.4 g, 3.5 mmol), 4-硼酸苯甲酸 (640 mg, 3.85 mmol), K_2CO_3 (1.45 g, 10.5 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (202 mg, 0.175 mmol) 混合于 Tol (20 mL)、MeOH (8 mL), 氮气氛围下升温至 80 °C 反应 4 h。减压蒸除有机溶剂, 加入 1N HCl (60 mL), EtOAc (50 mL), 摇匀后抽滤, 收集有机相, 水相 EtOAc (20 mL) 提取, 合并有机相, 饱和食盐水 (40 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物, 加入 DCM/EtOAc = 1:5 (15 mL) 搅拌 1 h, 抽滤, 得灰白色固体即化合物 I-23 (900 mg, 58%)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13.04 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61-7.28 (m, 12H), 5.35 (s, 2H), 5.33 (s, 2H)。

将化合物 I-23 (710 mg, 1.62 mmol) 溶于 THF (2 mL)、DCM (10 mL) 中, 加入 HATU (740 mg, 1.94 mmol), 室温反应 2 h, 加入 I-6 (706 mg, 1.78 mmol), 反应 2 h。减压蒸除有机溶剂, 加入饱和氯化铵水溶液 (50 mL), EtOAc (20 mL $\times$ 3) 萃取; 合并有机相, 依次用饱和氯化铵水溶液 (30 mL), 饱和食盐水 (30 mL) 洗涤, 硅胶柱层析(DCM), 减压蒸除溶剂, 得黄棕色油状液体即化合物 I-24, 直接用于下一步反应。

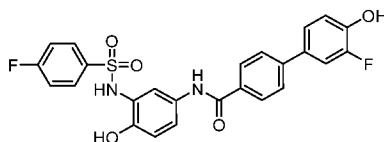
将化合物 I-24 溶于 DCM (10 mL) 中, 加入 TEA·3HF (210 μ L), 室温反应过

夜。减压蒸除溶剂，残余物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 100/1)纯化，得粉白色固体即化合物 I-25 (400 mg, 35%, two steps)。

将化合物 I-25 (100 mg, 0.14 mmol)，甲酸铵 (180 mg, 2.8 mmol) 混于 MeOH (7 mL)，加入 10% Pd/C (10 mg)，升温至 80 °C 反应 3 h。硅藻土抽滤，母液硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 15/1 (+AcOH))，减压蒸除溶剂，残余物经无水乙醚 (3 mL) 打浆，抽滤，得墨绿色固体即化合物 A-45 (17 mg, 23%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.16 (s, 1 H), 9.42 (s, 1 H), 9.31 (s, 1 H), 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2 H), 7.93-7.80 (m, 5 H), 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1 H), 7.40-7.29 (m, 4 H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H). ESI-MS: *m/z* 521.1 [M-H]⁻.

实施例 46

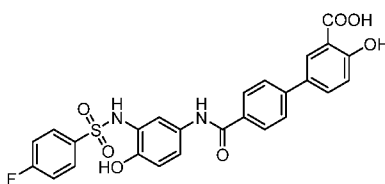
3'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺 (化合物 A-46)



参照实施例 45 的方法，将 I-21 替换成 2-氟-4-溴苯酚，最终通过 Pd/C 催化脱苄，制得化合物 A-46: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.22-10.00 (m, 2H), 9.49-9.21 (m, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 12.7, 1.8 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.9, 8.9 Hz, 2H), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 495.1.1 [M-H]⁻.

实施例 47

4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸(化合物 A-47)

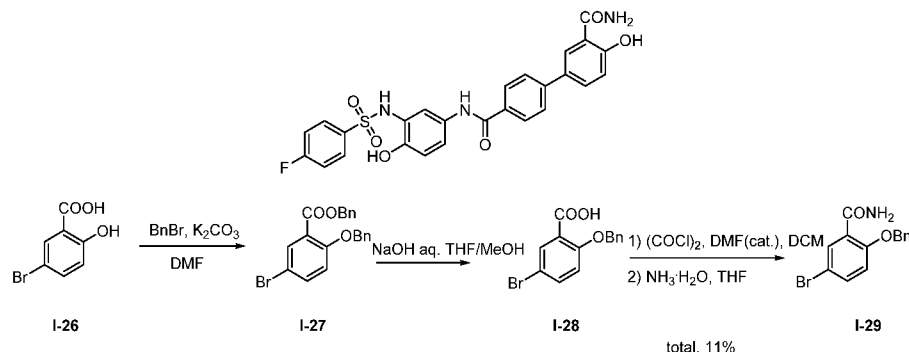


参照实施例 45 的方法，将 I-21 替换成 2-羟基-5-溴苯甲酸，最终通过 Pd/C 催化脱苄，制得化合物 A-47: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.49 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.83 (dd, *J* = 8.5, 5.4 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, *J* = 8.6 Hz,

1H). ESI-MS: m/z 521.1 [M-H]⁻.

实施例 48

N^{4'}-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-羟基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺
(化合物 A-48)



将化合物 I-26 (500 mg, 2.30 mmol), K₂CO₃ (954 mg, 6.91 mmol) 加入 DMF (4 mL), 加入 BnBr (0.60 mL, 5.06 mmol), 室温反应 2 h。加入水 (20 mL) 和 EtOAc (50 mL) 分液, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得残留物即化合物 I-27。

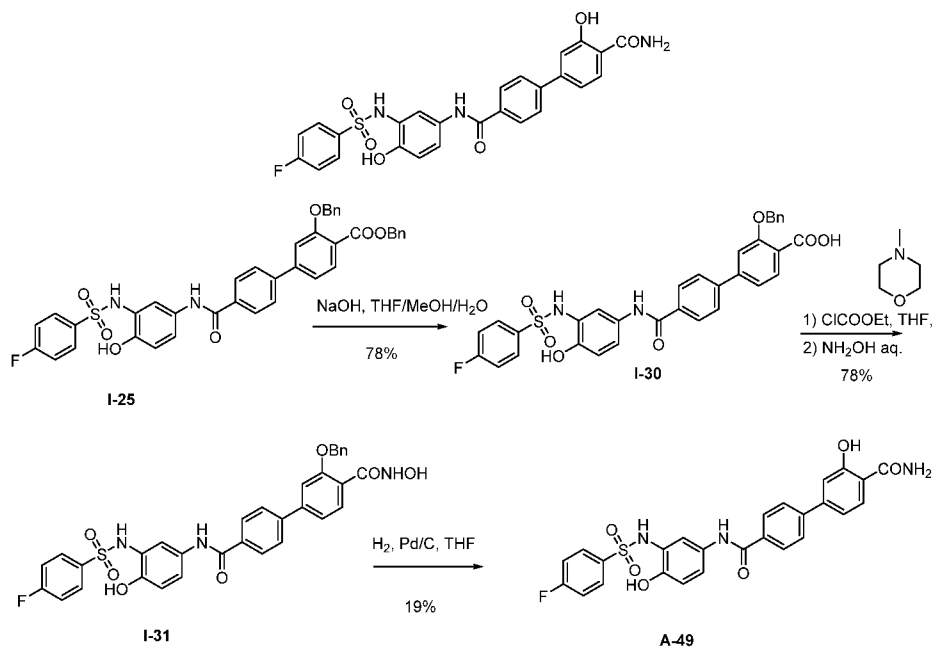
将上述所得残留物 I-27 溶于 THF (5 mL), MeOH (5 mL), 2 N NaOH (5 mL), 室温反应 5 h。减压蒸除溶剂, 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 加入水 (20 mL) 和 EtOAc (50 mL) 分液, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 30/1) 纯化, 得化合物 I-28。

将上述所得化合物 I-28 溶于 DCM (5 mL), 加 1 滴 DMF, 滴加草酰氯 (0.50 mL), 室温反应 4 h。减压蒸除溶剂, 残留物用 THF (2 mL) 溶解, 滴加氨水 (5 mL), 室温反应 2 h。加入水 (10 mL) 和 EtOAc (30 mL) 分液, 有机相依次用水 (10 mL), 饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 向残留物加入 EtOAc (1 mL) 和石油醚 (20 mL) 析出白色固体, 过滤, 得白色固体即化合物 I-29 (77 mg, 11%)。

参照实施例 45 的方法, 将 I-22 替换成 I-29, 最终通过 Pd/C 催化脱苄, 制得化合物 A-48: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.21 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.94-7.76 (m, 5H), 7.71 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 520.2 [M-H]⁻.

实施例 49

N^{4'}-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
(化合物 A-49)



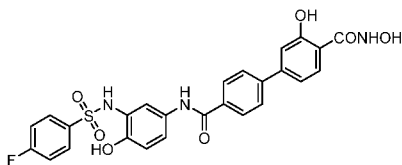
参照实施例 38 的方法, 将 A-3 替换成 I-25, 得化合物 I-30。

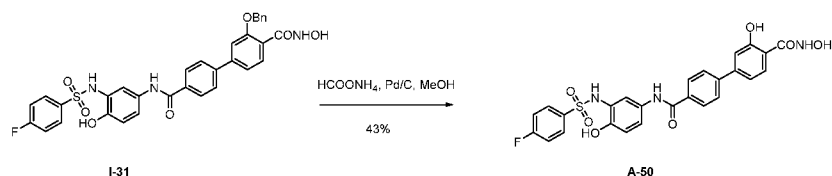
参照实施例 42 的方法, 将 A-39 替换成 I-30, 制得化合物 I-31: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.67 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.36 (s, 2H), 9.15 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89-7.79 (m, 4H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47-7.29 (m, 7H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.39 (s, 2H).

将化合物 I-31 (45 mg), 10% Pd/C (5 mg) 加入 THF (5 mL), H_2 氛围室温反应 10 h。过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析纯化(DCM/MeOH = 10/1), 得化合物 A-49 (7 mg, 19%): ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.18 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.91-7.77 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 7.28 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 520.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 50

$\text{N}^{4'}\text{-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N}^4,3\text{-二羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺}$ (化合物 A-50)

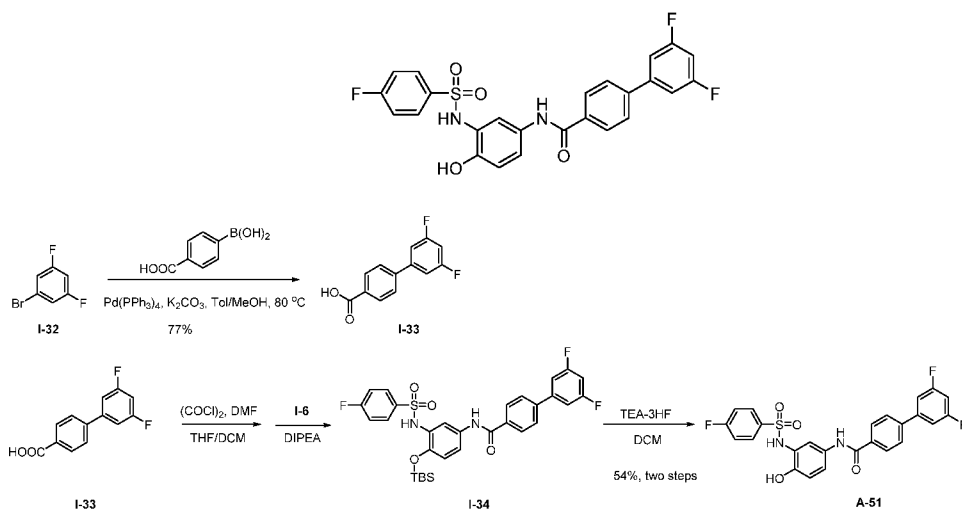




参照实施例 45 的方法, 将 I-22 替换成 I-31, 最终通过 Pd/C 催化脱苄, 制得化合物 A-50: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.44 (s, 1H), 11.54 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.38 (s, 3H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.89-7.84 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.31-7.23 (m, 2H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 536.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 51

3',5'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-51)



将化合物 2, 4-二氟溴苯 (97 mg, 0.5 mmol), I-10 (113 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 0.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.025 mmol) 混溶于 Tol (8 mL)、MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围下升温至 80 °C 反应 4 h。减压蒸除溶剂, 加入 1N HCl 调节 pH 至 1-3, 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 干燥至恒重, 石油醚/EtOAc = 2:1 (6 mL) 打浆, 抽滤, 得白色固体即化合物 I-33 (90 mg, 77%)。

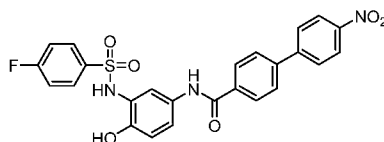
将化合物 I-33 (80 mg, 0.34 mmol) 溶于 DCM (5 mL)、THF (1 mL) 中, 加入草酰氯 (100 μL), DMF (1 drop), 室温反应 3 h。减压蒸除溶剂, 将残留物溶于无水 DCM (2 mL) 中制成酰氯的 DCM 溶液, 在冰浴条件将其下加至 I-6 (135.5 mg, 0.34 mmol), DIPEA (100 μL) 的 DCM (2 mL) 溶液中, 室温反应。将反应液减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(石油醚: EtOAc = 5: 1)纯化, 得化合物 I-34, 直接投下一步反应。

将化合物 I-34 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入 TEA·3HF (100 μL), 室温下反应 5

h, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼依次用 DCM (3 mL)、1N HCl (5 mL) 和 H₂O (10 mL) 洗涤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 A-51 (92 mg, 54%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.15 (s, 1H), 9.45-9.26 (m, 2H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.43 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.24 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 521.1 [M+Na]⁺.

实施例 52

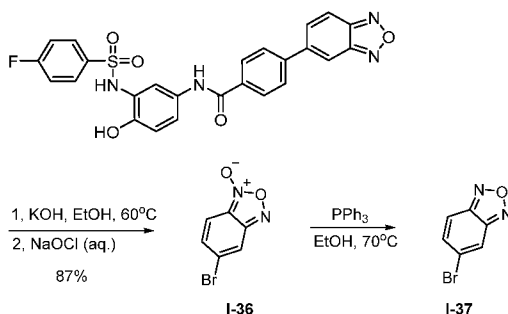
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-硝基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-52)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 4-溴硝基苯, 制得化合物 A-52: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.34 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 8.08 (dd, *J* = 10.6, 8.7 Hz, 4H), 7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 506.1 [M-H]⁻.

实施例 53

4-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺(化合物 A-53)



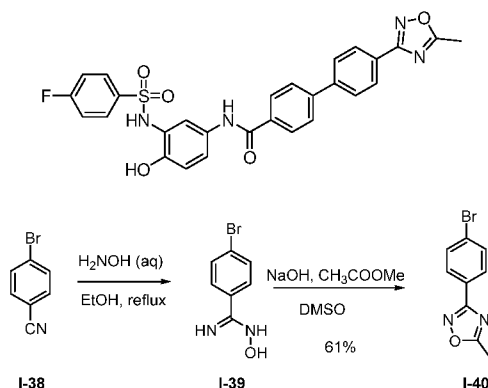
将化合物 4-溴-2-硝基苯胺 (325 mg, 1.5 mmol), KOH (252 mg, 4.5 mmol) 混溶于 EtOH (15 mL) 中, 升温至 60 °C 反应 2 h。冷却至室温, 冰浴下加入 NaOCl (4 mL), 反应 30 min 后抽滤, 滤饼用 EtOH (10 mL) 洗涤, 减压蒸除溶剂, 加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 饱和食盐水(15 mL)洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 加压蒸除溶剂, 得黄色固体即化合物 I-36 (280 mg, 87%)。

将化合物 I-36 (280 mg, 1.3 mmol) 溶于 EtOH (8 mL) 中, 加入 PPh₃ (446 mg, 1.3 mmol), 升温至 70 °C 反应 6 h。将反应液减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(石油醚/DCM = 10/1)纯化, 得化合物 I-37 的粗品, 直接投下一步反应。

参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成化合物 I-37, 制得化合物 A-53: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.44-9.31 (m, 2H), 8.46-8.42 (m, 1H), 8.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 8.14-8.00 (m, 5H), 7.83 (dd, $J = 8.4, 5.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 503.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 54

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-54)



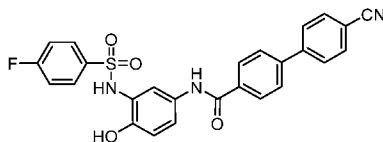
将化合物 4-溴苯腈 (364 mg, 2 mmol), 50% (w/w) 羟胺水溶液混溶于 EtOH (6 mL), 升温至 80 °C 反应 1.5 h。减压蒸除溶剂, 加入正己烷 (10 mL), 再减压蒸除溶剂, 得白色固体即化合物 I-39, 直接用于下一步反应。

将化合物 I-39 溶于 DMSO (6 mL) 中, 加入 NaOH (120 mg, 3 mmol), 乙酸甲酯 (250 μL), 室温反应过夜。加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 分别用 1N HCl (15 mL), H_2O (15 mL), NH_4Cl 水溶液 (15 mL), 饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚/DCM = 1/1) 纯化, 得白色固体即化合物 I-40 (290 mg, 61%, two steps)。

参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 I-40, 制得化合物 A-54: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.43-9.26 (m, 2H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.97 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.69 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 55

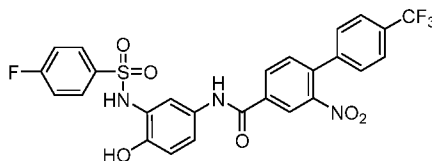
4'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-55)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 4-溴苯腈, 制得化合物 A-55: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.02-7.95 (m, 4H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.83 (dd, $J = 8.5, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 510.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 56

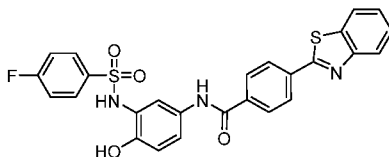
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-56)



参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成 2-硝基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸, 制得化合物 A-56: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.41 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.92-7.80 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 574.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 57

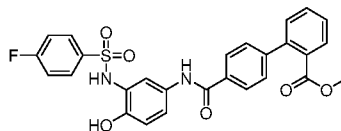
4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺(化合物 A-57)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 2-溴苯并[d]噻唑, 制得化合物 A-57: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.26 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.29-8.17 (m, 3H), 8.16-8.08 (m, 3H), 7.84 (dd, $J = 8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.63-7.55 (m, 1H), 7.55-7.47 (m, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 518.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 58

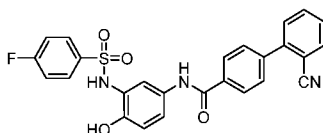
4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸甲酯(化合物 A-58)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 2-溴苯甲酸甲酯, 制得化合物 A-58: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.29 (s, 1H), 7.98 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88-7.78 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.1$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.46 (m, 1H), 7.46-7.40 (m, 3H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 3.62 (s, 3H). ESI-MS: m/z 543.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 59

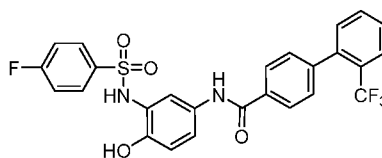
2'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-59)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 2-溴苯腈, 制得化合物 A-59: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03-7.97 (m, 1H), 7.88-7.80 (m, 3H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.64 (ddd, $J = 7.7, 7.7, 1.0$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 510.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 60

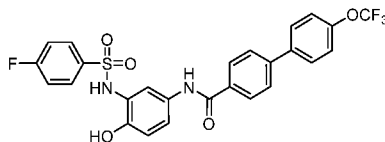
N-3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-60)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 1-溴-2-三氟甲基苯, 制得化合物 A-60: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.79-7.73 (m, 1H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 553.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 61

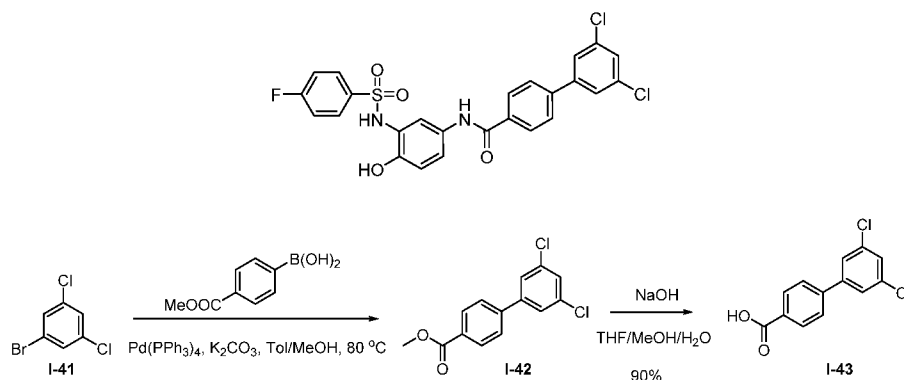
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-61)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 1-溴-4-三氟甲氧基苯, 制得化合物 A-61: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.46 – 9.27 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.86 – 7.77 (m, 4H), 7.71 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 8.9, 2.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 569.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 62

3',5'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-62)



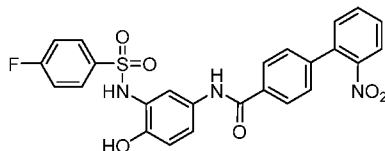
将化合物 2, 4-二氯溴苯 (97 mg, 0.5 mmol), 4-甲氧羰基苯硼酸 (91 mg, 0.55 mmol), K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.025 mmol) 混溶于甲苯 (8 mL)、MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围升温至 80 °C 反应 4 h。减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚/DCM(1/1) : EtOAc = 40 : 1) 纯化, 得化合物 I-42, 直接用于下一步反应。

将化合物 I-42 溶于 MeOH (6 mL)、THF (3 mL) 中, 加入 NaOH (45 mg) 的 H_2O (3 mL) 溶液, 升温至 50 °C 反应 3 h。减压蒸除溶剂, 加入 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出白色固体, 抽滤, 水洗涤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 I-43 (120 mg, 90%)。

参照实施例 51 的方法, 将 I-33 替换成 I-43, 制得化合物 A-62: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.45-9.29 (m, 2H), 8.05 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 4H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.67-7.64 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 529.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 63

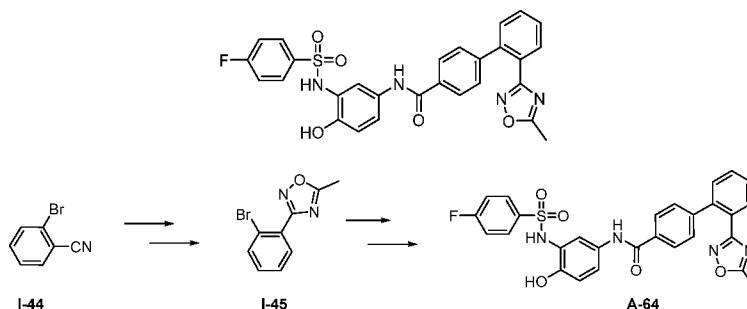
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-硝基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-63)



参照实施例 62 的方法, 将 I-41 替换成 1-溴-2-硝基苯, 制得化合物 A-63: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88-7.77 (m, 3H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 506.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 64

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-64)

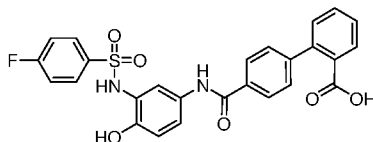


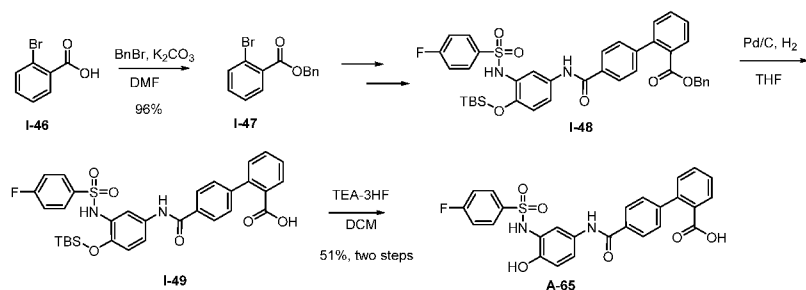
参照实施例 54 中 I-40 的合成方法, 将 I-38 替换成 I-44, 制得化合物 I-45。

参照实施例 62 的方法, 将 I-41 替换成 I-45, 制得化合物 A-64: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.45-9.27 (m, 2H), 7.91 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.87-7.78 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.67 (dd, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.59 (ddd, $J = 7.6, 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.46-7.31 (m, 5H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.56 (s, 3H). ESI-MS: m/z 567.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 65

4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸(化合物 A-65)





将化合物 2-溴苯甲酸 (401 mg, 2 mmol), K_2CO_3 (552 mg, 4 mmol) 混于 DMF (12 mL), 加入 BnBr (261 μ L, 2.2 mmol), 升温至 75 °C 反应 2 h。加入 EtOAc (30 mL) 稀释反应液, 有机相分别用 H_2O (20 mL)、1 N HCl (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得无色油状液体即化合物 I-47 (562 mg, 96%)。

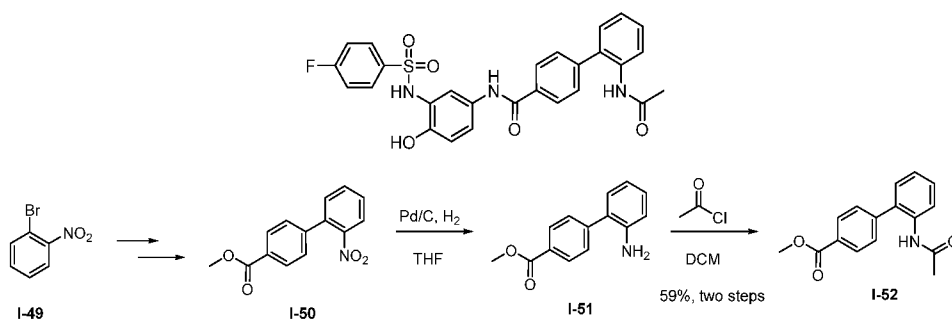
参照实施例 62 的方法, 将 I-41 替换成 I-47, 制得化合物 I-48。

将化合物 I-48 (415 mg, 0.58 mmol) 溶于 THF (15 mL), 加入 10% Pd/C (70 mg), 氢气氛围下室温反应 5 h。硅藻土抽滤, 将滤液减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 200/1)纯化, 得化合物 I-49。

将化合物 I-49 溶于 DCM (8 mL), 加入 TEA·3HF (200 μ L), 室温反应过夜。减压蒸除 DCM, 加入 EtOAc (15 mL) 稀释, 分别用 1 N HCl (10 mL) 和饱和食盐水洗涤 (10 mL), 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残余物用 DCM/EtOAc (5 mL/0.5 mL) 打浆, 抽滤, 滤饼干燥至恒重, 得白色固体即化合物 A-65 (150 mg, 51%)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.83 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 9.64-8.96 (m, 2H), 7.96 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.89-7.77 (m, 3H), 7.72 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.61 (ddd, 7.4, 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.37 (dd, J = 8.9 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 505.2 $[M-H]^+$.

实施例 66

2'-乙酰氨基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-66)



参照实施例 62 中 I-42 的合成方法, 将 I-41 替换成 1-溴-2-硝基苯, 制得化合物 I-50。

将化合物 I-50 (292 mg, 1.14 mmol) 溶于 THF (8 mL), 加入 10% Pd/C (30 mg),

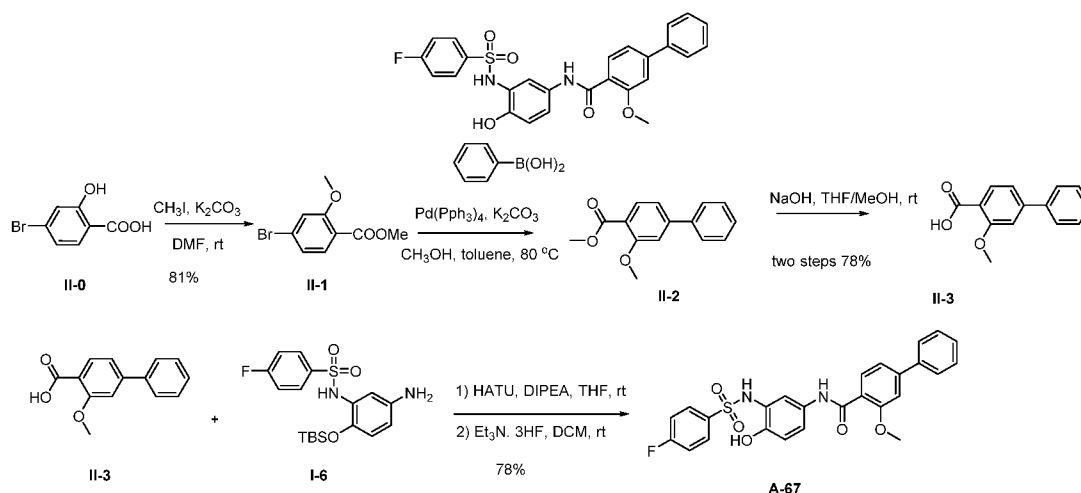
氢气氛围下室温反应过夜。硅藻土抽滤，将滤液减压蒸除溶剂，得残留物即化合物 I-51。

将化合物 I-51 溶于无水 DCM (5 mL)，加入 DIPEA (300 μ L)，AcCl (200 μ L)，室温反应 2.5 h。将反应液减压蒸除溶剂，残余物经硅胶柱层析(石油醚: EtOAc = 10:1)纯化，得白色固体即化合物 I-52 (181 mg, 59%)。

参照实施例 62 的方法，将 I-42 替换成 I-52，制得化合物 A-66: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.44-9.25 (m, 3H), 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.84 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.58-7.29 (m, 9H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 1.90 (s, 3H). ESI-MS: m/z 518.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 67

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-67)



将化合物 II-0 (200 mg, 0.92 mmol) 溶于 DMF (4 mL)，加入无水 K₂CO₃ (382 mg, 2.77 mmol)，碘甲烷 (127 μ L, 2.03 mmol)，室温反应 5 h。加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL)，分液，有机相分别用水 (10 mL)，饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得油状物即化合物 II-1 (184 mg, 81%)。

将化合物 II-1 (184 mg, 0.75 mmol)，苯硼酸 (100 mg, 0.83 mmol)，无水 K₂CO₃ (188 mg, 1.36 mmol)，Pd(PPh₃)₄ (40 mg, 0.04 mmol) 加入 Tol (10 mL) 和 MeOH (2 mL) 中，氮气氛围 80 °C 反应 3h。冷却室温，加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL)，分液，有机相分别用 1 N HCl (10 mL)、水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压蒸除溶剂，得油状物即化合物 II-2。

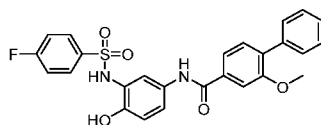
将化合物 II-2 溶于 THF (2 mL) 和 MeOH (2 mL)，加入 2 N NaOH (2 mL)，室温反应 2 h。用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4，EtOAc (20 mL) 提取，有机相分别用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，减压蒸除溶

剂,得白色固体即化合物 II-3 (133 mg, 78%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.00 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 7.51 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.47-7.30 (m, 4H), 3.82 (s, 3H).

将化合物 II-3 (125 mg, 0.55 mmol), DIPEA (0.14 mL, 0.83 mmol) 加入 THF (4 mL) 中, 加入 HATU (250 mg, 0.66 mmol), 室温反应 1 h 后, 加入化合物 I-6 (239 mg, 0.60 mmol) 室温反应 5 h。加入 EtOAc (30 mL), 水 (10 mL) 摇匀分液, 有机相分别用 1 N HCl (10 mL)、水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 将所得残留物加入 DCM (10 mL), Et₃N·3HF (0.15 mL), 室温反应 4 h, 有固体析出, 过滤, 用 DCM (1 mL)、1 N HCl (2 mL) 和水 (4 mL) 洗涤滤饼, 干燥, 得类白色固体即化合物 A-67 (210 mg, 78%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.09 (s, 1H), 9.37 (s, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.3, 5.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48-7.31 (m, 7H), 6.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 491.1 [M-H]⁺.

实施例 68

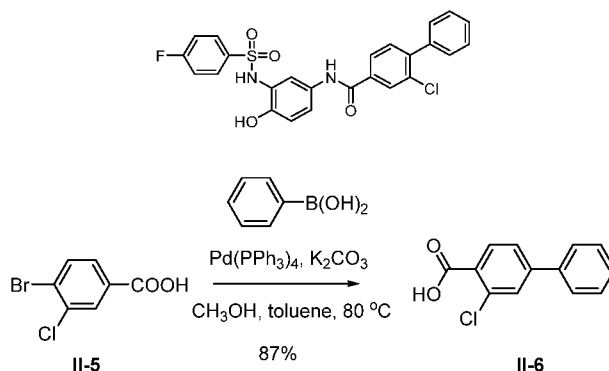
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-68)



参照实施例 67 的方法, 将 II-0 替换成 3-羟基-4-溴苯甲酸, 制得化合物 A-68:
¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 9.91 (s, 1H), 9.34 (s, 2H), 7.83 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.41-7.29 (m, 5H), 6.69 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 491.1 [M-H]⁺.

实施例 69

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-69)



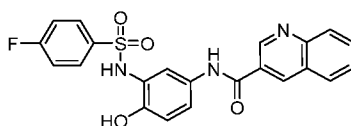
将化合物 II-5 (165 mg, 0.70 mmol), 苯硼酸 (94 mg, 0.77 mmol), 无水 K₂CO₃

(290 mg, 2.10 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0.03 mmol) 加入甲苯 (10 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围 80°C 反应 3 h。冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 加入水 (5 mL), 用 1 N HCl 调节 pH 值至 3-4, 过滤, 用水洗滤饼, 得橘红色固体即化合物 II-6 (142 mg, 87%)。

参照实施例 67 的方法, 将 II-3 替换成 II-6, 制得化合物 A-69: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.41 (s, 2H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.53-7.31 (m, 8H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 519.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 70

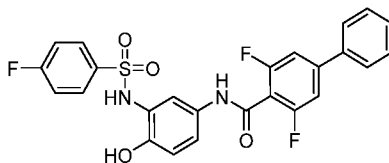
N-(3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)喹啉-3-甲酰胺(化合物 A-70)



参照实施例 1 的方法, 将 I-3 替换成喹啉-3-羧酸, 制得化合物 A-70: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.44 (s, 1H), 9.49-9.38 (m, 2H), 9.34 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.20-8.08 (m, 2H), 7.94-7.86 (m, 1H), 7.84 dd, $J = 8.3, 5.3$ Hz, 2H), 7.79-7.69 (m, 2H), 7.47 (dd, $J = 8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.7, 8.7$ Hz, 2H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 436.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 71

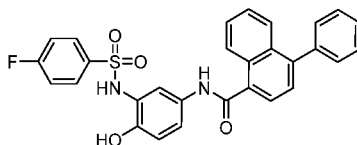
3,5-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-71)



参照实施例 69 的方法, 将 II-5 替换成 2,6-二氟苯甲酸, 制得化合物 A-71: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.60 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.82 (dd, $J = 10.1, 8.1$ Hz, 4H), 7.62 (s, 1H), 7.60-7.56 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 3H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 521.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 72

N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-苯基-1-萘甲酰胺(化合物 A-72)

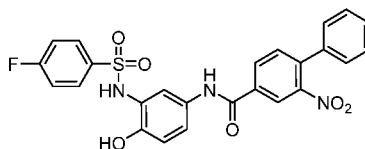


参照实施例 69 的方法, 将 II-5 替换成 4-溴萘甲酸, 制得化合物 A-72: ^1H NMR

(300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.42 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 3H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.67-7.44 (m, 9H), 7.39 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.74 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 535.2 $[M+Na]^+$.

实施例 73

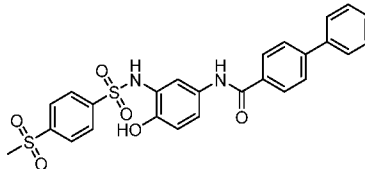
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-73)



参照实施例 69 的方法, 将 II-5 替换成 3-硝基-4-溴苯甲酸, 制得化合物 A-73: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.37 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.30 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 8.6, 5.3$ Hz, 2H), 7.77 – 7.67 (m, 2H), 7.58 – 7.31 (m, 8H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 506.1 $[M-H]^-$.

实施例 74

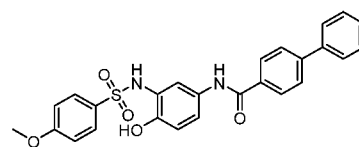
N-(4-羟基-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-1)



参照实施例 1 的方法, 将 4-氟苯磺酰氯替换成 4-甲磺酰基苯磺酰氯, 制得化合物 B-1: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 8.03 (dd, $J = 8.2, 3.3$ Hz, 4H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.46-7.40 (m, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H). ESI-MS: m/z 521.1 $[M-H]^-$.

实施例 75

N-(4-羟基-3-((4-(甲氧基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-2)

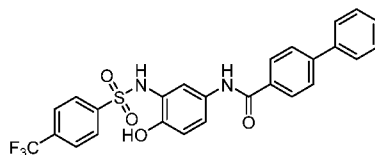


参照实施例 1 的方法, 将 4-氟苯磺酰氯替换成 4-甲氧基苯磺酰氯, 制得化合物 B-2: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 8.04 (d, J

= 8.2 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.79-7.66 (m, 5H), 7.51 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H). ESI-MS: m/z 473.2 $[M-H]^+$.

实施例 76

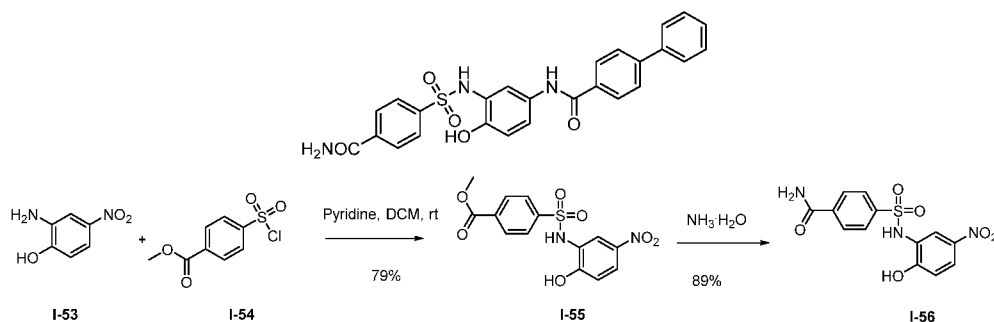
N-(4-羟基-3-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-3)



参照实施例 1 的方法, 将 4-氟苯磺酰氯替换成 4-三氟甲基苯磺酰氯, 制得化合物 B-3: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.96 (dd, J = 8.5, 8.5 Hz, 4H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 511.2 $[M-H]^+$.

实施例 77

N-(3-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-4)



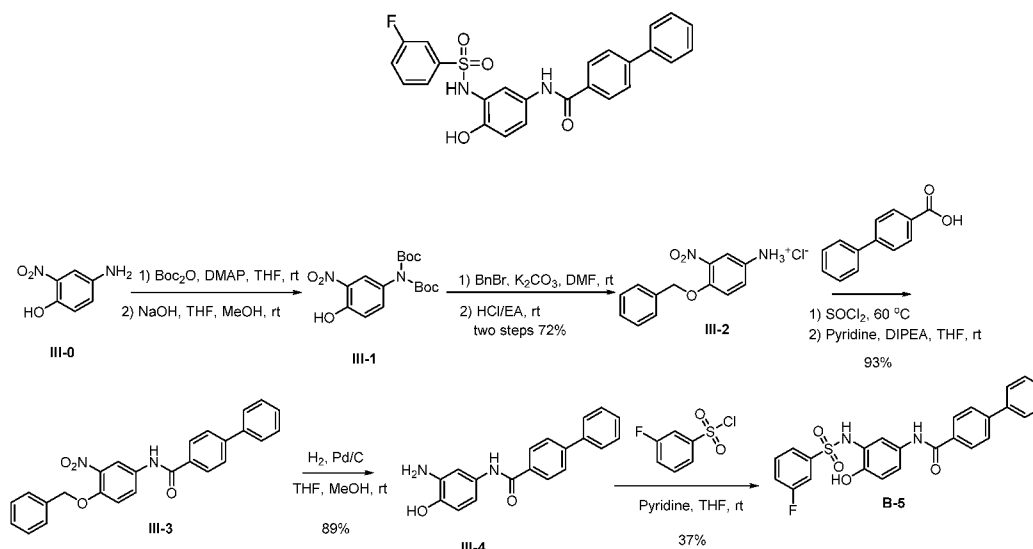
参照实施例 1 的方法, 将 4-氟苯磺酰氯替换成 4-甲氧羰基苯磺酰氯, 制得化合物 I-55。

将化合物 I-55 (890 mg, 2.53 mmol) 加入氨水 (20 mL), 室温反应 15 h。浓盐酸调节 pH 至 3-4, EtOAc (50 mL) 提取, 有机相依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 减压蒸除溶剂, 向残留物加入 EtOAc (15 mL) 搅拌 1 h, 过滤, 干燥, 得黄色固体即化合物 I-56 (760 mg, 89%)。

参照实施例 1 的方法, 将 I-4 替换成 I-56, 制得化合物 B-4: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.77-7.74 (m, 3H), 7.56-7.47 (m, 3H), 7.46-7.35 (m, 2H), 6.70 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 486.2 $[M-H]^+$.

实施例 78

N-(3-((3-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-5)



将化合物 III-0 (1.5 g, 19.73 mmol) 溶于 THF (50 mL), TEA (5.4 mL, 38.92 mmol), 室温下滴加 $(\text{Boc})_2\text{O}$ (7.4 g, 34.06 mmol) 的 THF (25 mL), 升温 60°C 反应 3 h。加水 (30 mL) 稀释, EtOAc (30 mL $\times$ 2) 提取, 合并有机相依次用水 (20 mL), 饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 所得残留物溶于 THF (20 mL) 和 MeOH (20 mL) 中, 加入 2 N NaOH (10 mL), 室温反应 1.5 h。用 1 N HCl 调节反应液 pH 至 5-6, EtOAc (30 mL $\times$ 2) 提取, 合并有机相, 依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得残留物即化合物 III-1 (3.42 g)。

将上述所得化合物 III-1 溶于 DMF (15 mL), 加入 K_2CO_3 (2.0 g, 14.49 mmol), BnBr (1.2 mL, 11.59 mmol), 室温反应 6 h。加水稀释, EtOAc (50 mL $\times$ 2) 提取, 合并有机相依次用水 (30 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得油状物, 加入 EtOAc (30 mL), 室温下加入饱和氯化氢乙酸乙酯溶液 (10 mL), 室温反应 2 h。过滤, 用 EtOAc (5 mL) 洗涤滤饼, 得白色固体即化合物 III-2 (1.96 g, 72%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.92 (brs., 3H), 7.74 (s, 1H), 7.55-7.27 (m, 7H), 5.29 (s, 2H)。

将 4-苯基苯甲酸 (847 mg, 4.27 mmol) 加入 SOCl_2 (4 mL), 升温 65°C 反应 5 h。减压蒸除 SOCl_2 , 加入 THF (10 mL) 溶解备用; 将化合物 III-2 (1.0 g, 3.56 mmol) 溶于 THF (20 mL), DIPEA (1.78 mL, 10.68 mmol), 室温下加入上述备用液, 室温反应 1 h。用 1 N HCl 调节反应液 pH 至 3-4, EtOAc (50 mL $\times$ 2) 提取, 合并有机相, 依次用水 (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 所得残留物加入 EtOAc (20 mL), 室温搅拌 1 h, 过滤, 滤饼用

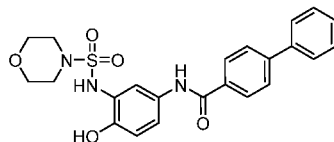
EtOAc (2 mL)洗涤, 得黄色固体即化合物 III-3 (1.4 g, 93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.52 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.01 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.61-7.31 (m, 9H), 5.31 (s, 2H)。

将化合物 III-3 (1.4 g, 3.30 mmol) 加入 THF (30 mL), MeOH (30 mL), H₂ 氛围室温反应 24 h。过滤用 MeOH (10 mL) 洗涤, 减压蒸除溶剂, 得灰色固体即化合物 III-4 (0.89 g, 89%)。

将化合物 III-4 (50 mg, 0.16 mmol) 加入 THF (3 mL), 吡啶 (20 μ L, 0.25 mmol), 室温下滴加 3-氟苯磺酰氯 (26 μ L, 0.20 mmol), 室温反应 4 h。用 1 N HCl 调节反应液 pH 至 3-4, EtOAc (20 mL) 提取, 有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 50/1) 纯化, 得类白固体即化合物 B-5 (28 mg, 37%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.46 (s, 2H), 8.04 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.72 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 3H), 7.42 (dd, *J* = 8.6, 6.2 Hz, 2H), 6.72 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H)。ESI-MS: *m/z* 461.1 [M-H]⁻。

实施例 79

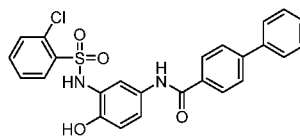
N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-6)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成吗啉磺酰氯, 制得化合物 B-6: ¹H NMR (300 MHz, acetone-*d*₆) δ ppm 9.52 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.96 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (dd, *J* = 7.2, 1.4 Hz, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.45-7.37 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 3.23 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H)。ESI-MS: *m/z* 452.2 [M-H]⁻。

实施例 80

N-(3-((2-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-7)

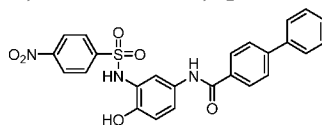


参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成 2-氯苯磺酰氯, 制得化合物 B-7: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.09 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 9.23 (s, 1H),

8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96 (dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.66 (dd, $J = 9.2, 1.9$ Hz, 2H), 7.64-7.57 (m, 1H), 7.57-7.37 (m, 5H), 6.73 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 477.1 $[M-H]^+$.

实施例 81

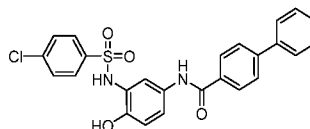
N-(3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-8)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成 4-硝基苯磺酰氯, 制得化合物 B-8: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.02 (dd, $J = 8.0, 8.0$ Hz, 4H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.57-7.37 (m, 4H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 488.2 $[M-H]^+$.

实施例 82

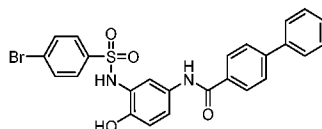
N-(3-((4-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-9)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成 4-氯苯磺酰氯, 制得化合物 B-9: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.80-7.73 (m, 4H), 7.71 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 477.2 $[M-H]^+$.

实施例 83

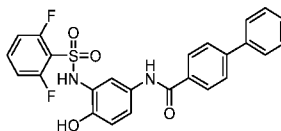
N-(3-((4-溴苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-10)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成 4-溴苯磺酰氯, 制得化合物 B-10: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.79-7.65 (m, 7H), 7.51 (dd, $J = 7.5, 7.5$ Hz, 2H), 7.47-7.38 (m, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 521.1 $[M-H]^+$.

实施例 84

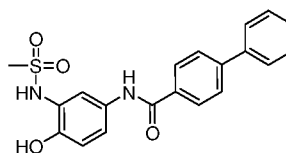
N-(3-((2,6-二氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-11)



参照实施例 78 的方法，将 3-氟苯磺酰氯替换成 2,6-二氟苯磺酰氯，制得化合物 B-11: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.71-7.60 (m, 2H), 7.56-7.37 (m, 4H), 7.21 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 503.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 85

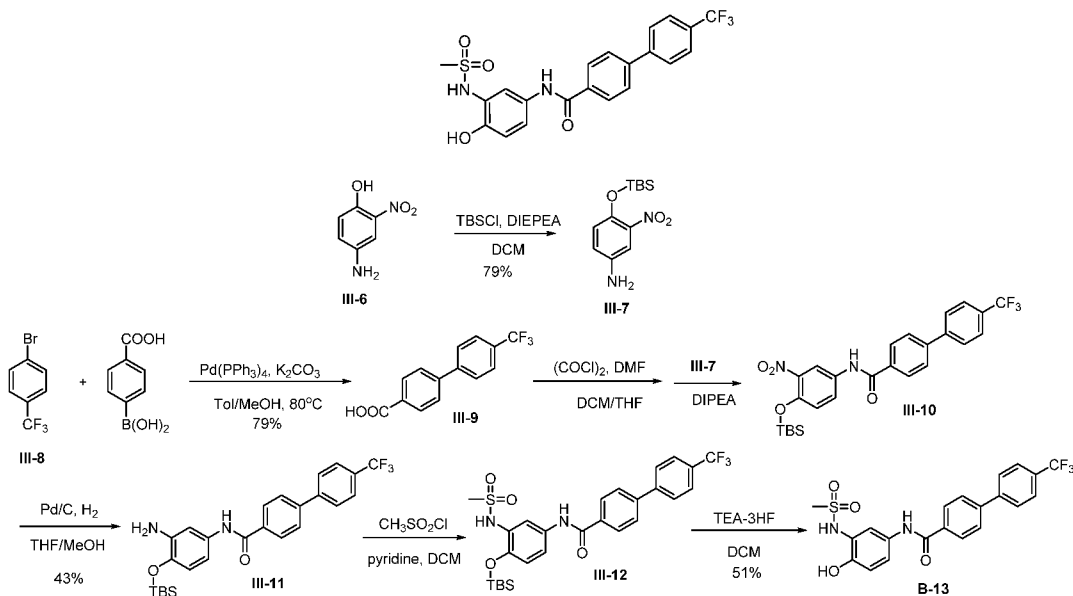
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-12)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成甲磺酰氯, 制得化合物 B-12: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.37 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 381.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 86

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-13)



将化合物 4-氨基-2-硝基苯酚 (462 mg, 3 mmol), DIPEA (1 mL, 6 mmol) 混溶

于 DCM (15 mL) 中, 加入 TBSCl (678 mg, 4.5 mmol), 室温反应 4 h。减压蒸除有机溶剂, 加入 EtOAc (25 mL) 稀释, 分别用 1N HCl (15 mL) 和饱和食盐水 (15 mL) 洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸去溶剂, 所得残留物静置析出棕色固体, 加入正己烷 (10 mL) 搅拌, 抽滤, 得黄色固体即化合物 III-7 (637 mg, 79%)。

将化合物 4-三氟甲基溴苯 (450 mg, 2 mmol), 4-硼酸苯甲酸 (365 mg, 2.2 mmol), K₂CO₃ (828 mg, 6 mmol), Pd(PPh₃)₄ (115 mg, 0.1 mmol) 混溶于 Tol (20 mL)、MeOH (3 mL) 中, 氮气氛围升温至 80 °C 反应 4 h。减压蒸除溶剂, 残留物加入 1N HCl 调节 pH 至 1-3, 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 干燥至恒重, 得棕色固体。将所得固体加入无水乙醚/EtOAc (10 mL/0.5 mL), 搅拌, 抽滤, 得黄色固体即化合物 III-9 (427 mg, 79%)。

将化合物 III-9 (420 mg, 1.58 mmol) 溶于 DCM (8 mL) 和 THF (2 mL) 中, 加入草酰氯 (200 μL, 2.37 mmol), DMF (1 滴), 室温搅拌 3 h。减压蒸除溶剂, 将残留物溶于无水 THF 中制得酰氯 THF (2 mL) 溶液备用, 将备用液在冰浴条件下加至 III-7 (424 mg, 1.58 mmol) 和 DIPEA (400 μL, 2.37 mmol) 的 THF (4 mL) 溶液中, 室温反应过夜。减压蒸除溶剂, 加入无水乙醚/EtOAc (5 mL/0.5 mL), 搅拌, 抽滤, 无水乙醚 (2 mL) 洗涤, 得黄色固体即化合物 III-10。

将化合物 III-10 溶于 THF (15 mL)、MeOH (10 mL) 中, 加入 10% Pd/C (50 mg), 氢气氛围下室温反应 2 d。硅藻土抽滤, 滤饼用 DCM (5 mL) 和 MeOH (5 mL) 洗涤, 将滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入无水乙醚 (5 mL), 搅拌, 抽滤, 得土黄色固体即化合物 III-11 (284 mg, 43%)。

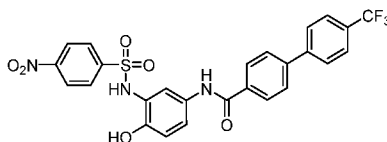
将化合物 III-11 (84 mg, 0.2 mmol), 吡啶 (100 μL) 溶于 DCM (5 mL), 加入甲基磺酰氯 (50 μL), 室温反应 2.5 h。减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 EtOAc (8 mL) 稀释, 有机相依次用 1 N HCl (6 mL) 和饱和食盐水 (6 mL) 洗涤, 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 5/1) 纯化, 得化合物 III-12, 直接用于下一步反应。

将化合物 III-12 溶于 DCM (5 mL) 中, 加入 100 μL TEA·3HF, 室温反应 4 h, 析出白色固体, 抽滤, 滤饼依次用 DCM (1 mL)、1 N HCl (3 mL) 和 H₂O (3 mL) 洗涤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 B-13 (46 mg, 51%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 449.1 [M-H]⁺。

实施例 87

N-(4-羟基-3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

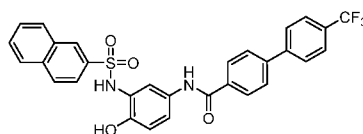
(化合物 B-14)



参照实施例 86 的方法, 将甲磺酰氯替换成 4-硝基苯磺酰氯, 制得化合物 B-14: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.37 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03-7.96 (m, 4H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 556.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 88

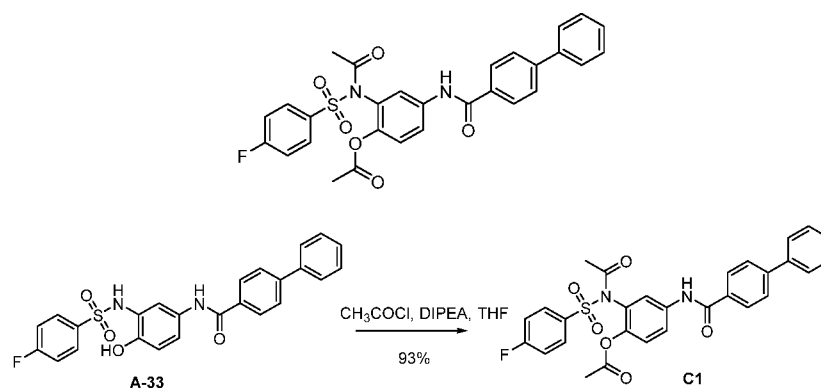
N-(4-羟基-3-(萘-2-亚磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-15)



参照实施例 86 的方法, 将甲磺酰氯替换成 2-萘磺酰氯, 制得化合物 B-15: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.45-9.27 (m, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.13-8.03 (m, 4H), 8.03-7.96 (m, 3H), 7.93-7.79 (m, 6H), 7.72-7.58 (m, 2H), 7.43-7.34 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 561.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 89

4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-(N-((4-氟苯基)磺酰基)乙酰氨基)苯基乙酸酯(化合物 C-1)

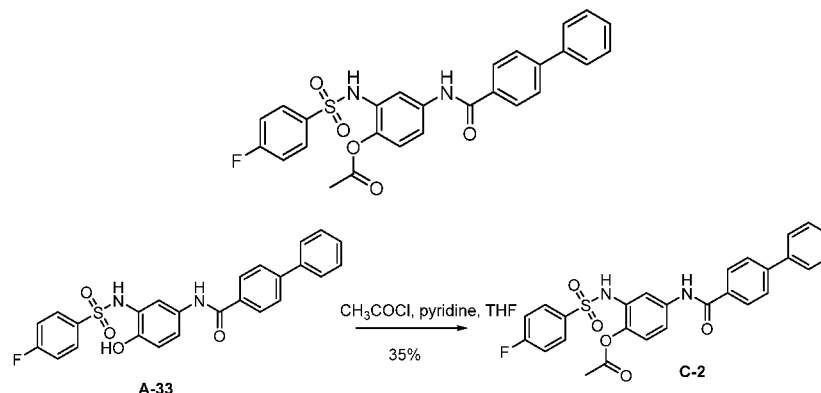


将化合物 A-33 (456 mg, 0.99 mmol) 溶于 THF (10 mL), 加入 DIPEA (1.0 mL, 6.05 mmol), 室温下滴加乙酰氯 (204 μL , 2.37 mmol), 室温反应 10 h。用水 (10 mL) 淬灭, EtOAc (30 mL) 提取, 有机相分别用 1 N HCl (10 mL)、水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 所得残留固

体加入 EtOAc (2 mL) 溶解, 滴加石油醚 (6 mL), 大量白色固体析出, 过滤, 得化合物 C-1 (500 mg, 93%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.58 (s, 1H), 8.14-8.05 (m, 4H), 8.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.99 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.48-7.39 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (s, 3H). ESI-MS: m/z 545.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 90

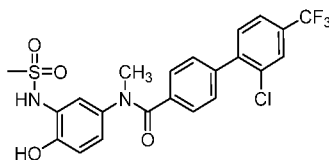
4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯基乙酸酯(化合物 C-2)

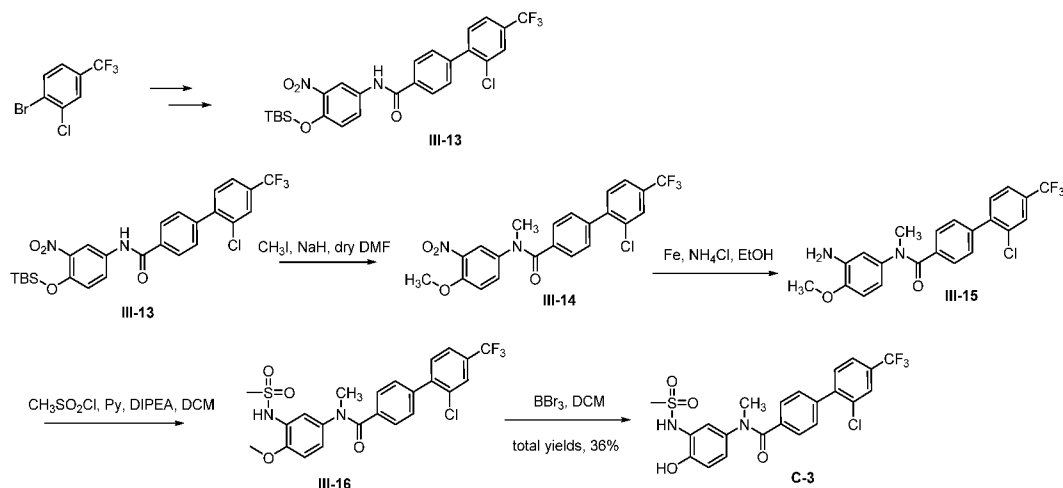


将化合物 A-33 (200 mg, 0.43 mmol) 溶于 THF (5 mL), 加入吡啶 (52 μL , 0.65 mmol), 室温下滴加乙酰氯 (37 μL , 0.52 mmol), 室温反应 10 h。用水 (10 mL) 淬灭, EtOAc (30 mL) 提取, 有机相依次用 1 N HCl (10 mL)、水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得白色固体, 经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化, 得白色固体即化合物 C-2 (76 mg, 35%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.86-7.8 (m, 4H), 7.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.62 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 2H), 7.01 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.14 (s, 3H). ESI-MS: m/z 461.1 $[\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}]^-$.

实施例 91

2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-N-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 C-3)





参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯制得化合物 III-13。

将 NaH (16 mg, 0.398 mmol), 干燥 DMF (2 mL) 混合, 室温下滴加化合物 III-13 (100 mg, 0.181 mmol) 的 DMF (2 mL) 溶液, 室温反应 1 h, 加入碘甲烷 (25 μ L, 0.398 mmol) 室温反应 1 h。加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL), 分液, 有机相依次用 1 N HCl (10 mL)、水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得残留固体即化合物 III-14, 直接用于下一步反应。

向上述所得化合物 III-14 加入无水乙醇 (10 mL), 铁粉 (200 mg), 饱和氯化铵水溶液 (4 mL), 升温 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 3 h。冷却室温, 加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 过滤, 并 EtOAc (10 mL) 洗涤滤饼, 合并有机相, 减压蒸除溶剂, 加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL), 分液, 有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得残留固体即化合物 III-15, 直接用于下一步反应。

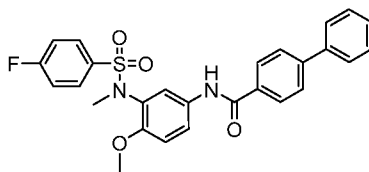
参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 III-15 制得化合物 III-16。

将上步所得化合物 III-16 溶于 DCM (5 mL), 加入三溴化硼的 DCM 溶液 (1 M, 200 μ L), 室温反应 10 h。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压蒸除溶剂, 加入水 (10 mL) 和 EtOAc (20 mL), 分液, 有机相依次用水 (10 mL) 和饱和食盐水 (10 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 所得残留固体经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 80/1) 纯化, 得白色固体即化合物 C-3 (32 mg, 36%)。 ^1H NMR (300 MHz, $-d_6$) δ ppm 9.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.27 (m, 4H), 7.05 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.73 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 499.0701, found 499.0706.

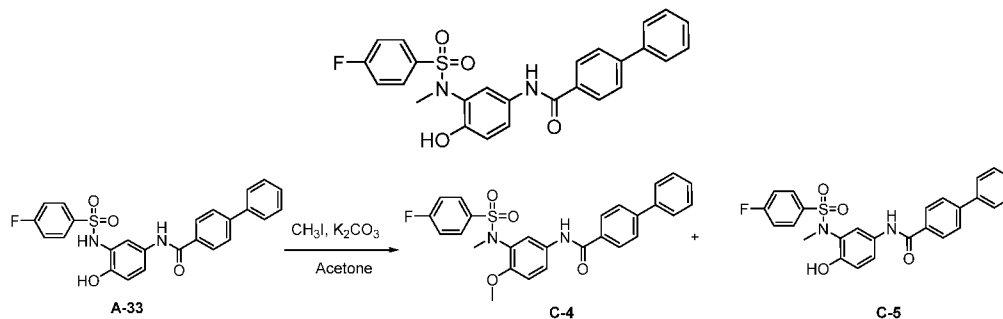
实施例 92

N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-甲氧基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合

物 C-4)



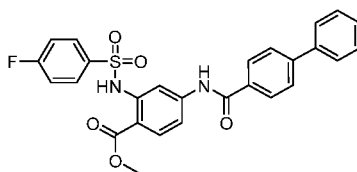
N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 C-5)

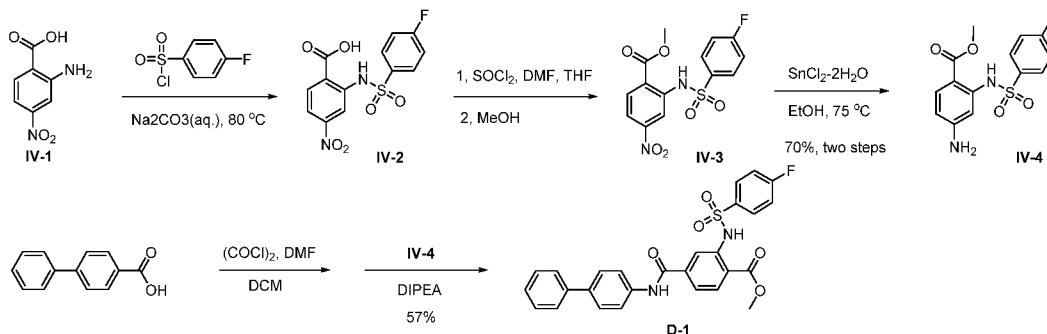


将化合物 A-33 (100 mg, 0.216 mmol), K_2CO_3 (120 mg, 0.864 mmol) 混溶于丙酮 (4 mL) 中, 向其中加入 CH_3I (30 μ L), 室温反应 8 h。抽滤, 滤饼用 EtOAc (6 mL) 洗涤, 合并有机相, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(DCM/EtOAc = 200/1) 纯化, 得白色固体即化合物 C-4 (23 mg, 22%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.27 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.91-7.67 (m, 8H), 7.57-7.38 (m, 5H), 7.01 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.14 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 489.2 [M-H] $^-$; 当用 DCM/MeOH = 400:1 洗脱时, 得化合物 C-5, 白色固体 (37 mg, 36%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.04 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 7.91-7.69 (m, 6H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.55-7.34 (m, 5H), 6.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 475.2 [M-H] $^-$ 。

实施例 93

4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸甲酯(化合物 D-1)





将化合物 2-氨基-4-硝基苯甲酸 (638 mg, 3.5 mmol), Na₂CO₃ (1.5 g, 14 mmol) 混于 H₂O (16 mL), 加入 4-氟苯磺酰氯 (1.4 g, 7 mmol), 室温反应过夜后升温至 75°C 反应 5 h。冷却至室温, 加入 HCl 调节 pH 至 1-2, 抽滤, 滤饼依次用 1 N HCl (6 mL) 和 H₂O (8 mL) 洗涤, 干燥至恒重, 用正己烷/无水乙醚(10 mL/1 mL)打浆, 抽滤, 得黄棕色固体即化合物 IV-2。

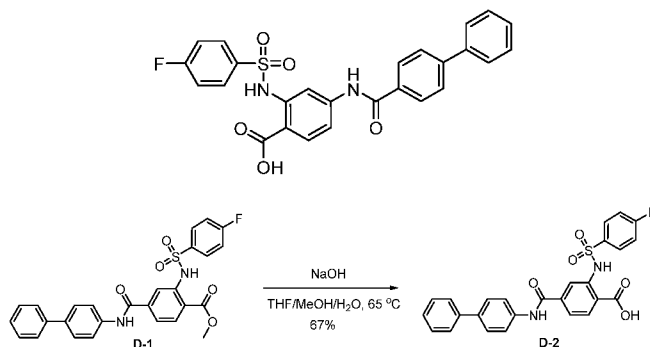
将化合物 IV-2 (830 mg, 2.44 mmol) 溶于 THF (8 mL) 中, 缓慢加入 SOCl₂ (1 mL), DMF (1 滴), 升温至 75°C 反应 1.5 h。冷却至室温, 加入 MeOH (6 mL), 室温反应 30 min。将反应液减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析(DCM)纯化, 得黄色固体即化合物 IV-3。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.53 (s, 1H), 8.20-8.13 (m, 1H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 2H), 7.42 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H)。

将化合物 IV-3 溶于 EtOH (12 mL) 中, 加入 SnCl₂·2H₂O (1.91g), 升温至 80 °C 反应 1 h。冷却至室温, 减压蒸除 溶剂, 残留物加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 加入 NaHCO₃ 水溶液(15 mL), 析出固体, 抽滤, 滤饼用 EtOAc (10 mL) 洗涤, 有机相依次用醋酸铵水溶液(15 mL)和饱和食盐水洗涤(15 mL), 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得油状液体即化合物 IV-4 (550 mg, 70%)。

将化合物 4-苯基苯甲酸 (277 mg, 1.4 mmol) 溶于 THF (7 mL), 加入草酰氯 (156 μL, 1.82 mmol), DMF (1 滴), 室温反应 3 h。减压蒸除溶剂, 残留物溶于无水 THF (3 mL) 中备用, 将备用液在冰浴条件下加至 IV-4 (550 mg, 1.7 mmol), DIPEA (350 μL, 2.1 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液中, 室温反应过夜。反应液减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析((石油醚/DCM (1/1)) : EtOAc = 50 : 1)纯化, 所得产物用无水乙醚/DCM (8 mL/1 mL)打浆, 抽滤, 干燥至恒重, 得白色絮状固体即化合物 D-1 (381 mg, 52%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.69 (s, 1H), 10.64 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (dd, *J* = 8.9, 5.1 Hz, 2H), 7.91-7.84 (m, 3H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 2H), 7.47-7.39 (m, 3H), 3.82 (s, 3H)。HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₇H₂₂FN₂O₅S [M+H]⁺ 505.1228, found 505.1236。

实施例 94

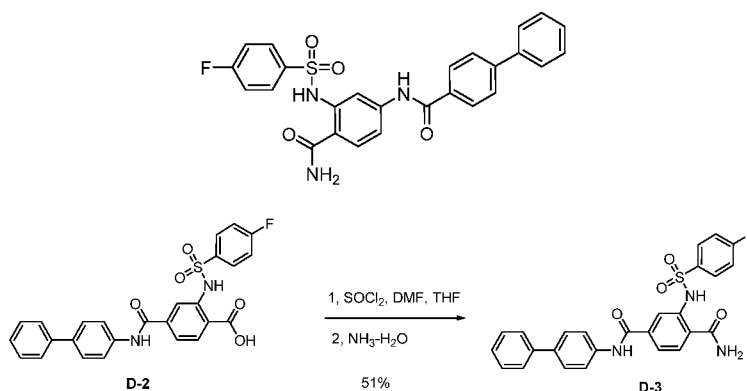
4-([1,1'-联苯基]-4-基氨基甲酰基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸(化合物 D-2)



将实施例 93 制得的化合物 D-1 (120 mg, 0.24 mmol) 溶于 THF (2 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 加入 NaOH (53 mg, 1.3 mmol) 的 H₂O (2 mL) 溶液, 升温至 70 °C 反应 4 h。减压蒸除溶剂, 加入 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 抽滤, 滤饼依次用 1 N HCl (4 mL) 和 H₂O (6 mL) 洗涤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 D-2 (78 mg, 67%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.58 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.96 (dd, *J* = 8.6, 5.2 Hz, 2H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.55-7.47 (m, 3H), 7.46-7.42 (m, 1H), 7.39 (dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz, 2H). ESI-MS: *m/z* 489.1 [M-H]⁻.

实施例 95

N-(4-氨基甲酰基-3-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-3)

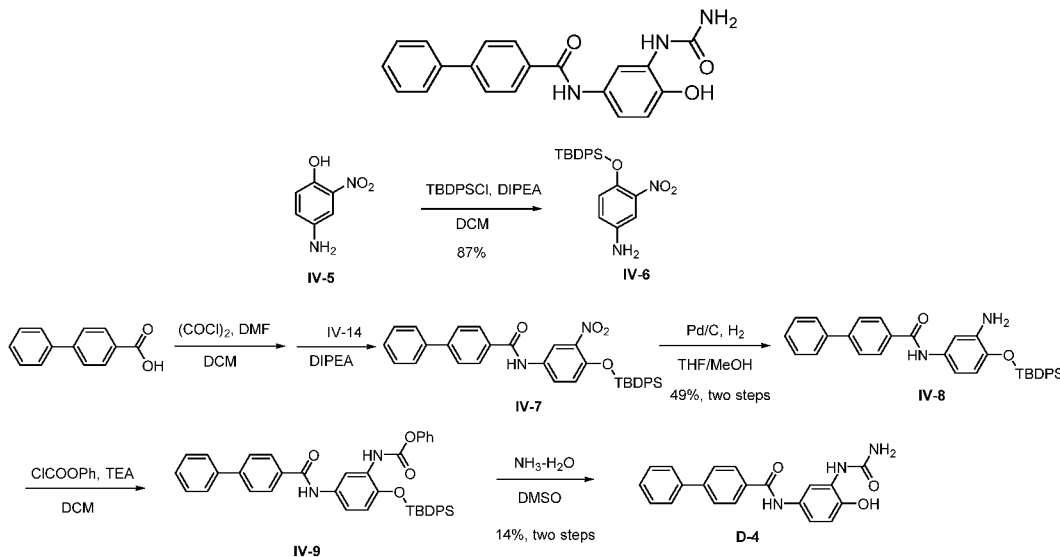


将实施例 94 制得的化合物 D-2 (55 mg, 0.11 mmol) 溶于 THF (2 mL), 加入 SOCl₂ (100 μL), 升温至 70 °C 反应 2 h; 冷却至室温, 加入氨水 (3 mL), 室温反应过夜。减压蒸除溶剂, 加入 EtOAc (8 mL) 稀释, 有机相依次用 H₂O (6 mL)、1 N HCl (6 mL) 和饱和食盐水 (6 mL) 洗涤, 干燥, 减压蒸除溶剂, 残余物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 150/1) 纯化, 所得产物加入无水乙醚 (4 mL) 打浆, 抽滤, 滤饼用无水乙醚 (1.5 mL) 洗涤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 D-3 (28 mg, 51%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 12.57 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 8.29-8.22

(m, 1H), 8.20 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.93 (dd, $J = 8.8, 5.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83-7.71 (m, 4H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 1.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.47-7.36 (m, 3H). ESI-MS: m/z 488.2 $[M-H]^+$.

实施例 96

N-(4-羟基-3-脲基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-4)



将 2-硝基-4-氨基苯酚 (1.0 g, 6.5 mmol) 和 DIPEA (1.6 ml, 9.75 mmol) 溶于 DCM (20 mL), 加入 TBDPSCl (2.32 g, 8.4 mmol), 室温反应过夜。减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (40 mL) 稀释, 有机相依次用 NH_4Cl 水溶液 (20 mL)、1 N HCl (20 mL) 和饱和食盐水 (20 mL) 洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物用正己烷/无水乙醚 (20 mL/3 mL) 打浆, 过滤, 得黄棕色固体即化合物 IV-6 (2.24 g, 87%)。

将 4-苯基苯甲酸 (1.18 g, 6 mmol) 溶于 DCM (25 mL), 加入草酰氯 (634 μL , 7.4 mmol), DMF (1 滴), 室温反应 5 h。减压蒸除溶剂, 将残留物溶于无水 DCM 备用, 将备用液在冰浴条件下加至 IV-6 和 DIPEA (1.5 mL) 的 DCM 溶液中, 室温反应 3 h。减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc/ Et_2O (3 mL/15 mL) 打浆, 抽滤, 干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 IV-7, 直接用于下一步反应。

将化合物 IV-7 溶于 MeOH (30 mL) 和 THF (10 mL), 加入 10% Pd/C (300 mg), 氢气氛围下室温反应过夜。硅藻土抽滤, 将滤液减压蒸除溶剂, 残留物用 EtOAc/ Et_2O (2 mL/15 mL) 打浆, 抽滤, 干燥至恒重, 得土黄色固体即化合物 IV-8 (1.5 g, 49%)。

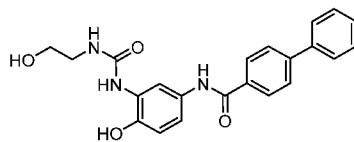
将化合物 IV-8 (100 mg, 0.184 mmol), TEA (40 μL , 0.276 mmol) 溶于 DCM (5 mL), 加入氯甲酸苯酯 (70 μL), 室温反应 5 h。减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (10 mL) 稀释, 有机相依次用 NH_4Cl 水溶液 (6 mL)、1 N HCl (6 mL) 和饱和食盐水

(6 mL)洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 得残留物即化合物 IV-9, 直接用于下一步反应。

将化合物 IV-9 溶于 DMSO (1.5 mL), 加入氨水 (3 mL), 室温反应过夜。加入 EtOAc (8 mL) 稀释, 依次用 NH_4Cl 水溶液 (6 mL)、1 N HCl (6 mL)、饱和食盐水 (6 mL) 洗涤, 有机相硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 30/1 (+AcOH)), 减压蒸除溶剂, 残留物用 DCM (3 mL) 打浆, 抽滤, 干燥至恒重, 得白色固体即化合物 D-4 (10 mg, 14%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.06 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 2H), 7.85-7.69 (m, 4H), 7.51 (dd, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.26 (dd, $J = 8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.22 (s, 2H). ESI-MS: m/z 370.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 97

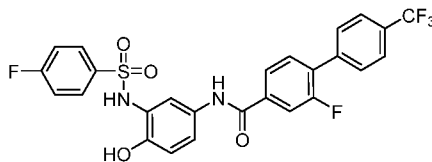
N-(4-羟基-3-(3-(2-羟乙基)脲基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-5)



参照实施例 96 的方法, 将氨水替换成 2-羟基乙胺, 制得化合物 D-5: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.04 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.18 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.10-8.00 (m, 3H), 7.78 (dd, $J = 14.5, 7.8$ Hz, 4H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.24 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.92 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.45 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.16 (q, $J = 5.5$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 430.1 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

实施例 98

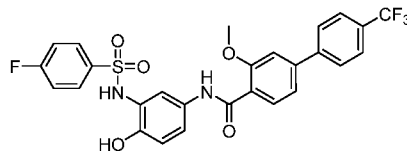
2-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-74)



参照实施例 69 的方法, 将 II-5 替换成 3-氟-4-溴苯甲酸, 苯硼酸替换成 4-三氟甲基苯硼酸, 制得化合物 A-74: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.00-7.80 (m, 8H), 7.77 (dd, $J = 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 549.0902, found 549.0910.

实施例 99

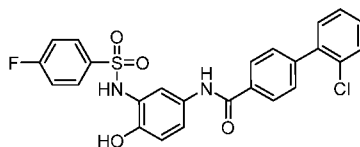
N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-75)



参照实施例 69 的方法, 将 II-5 替换成 2-甲氧基-4-溴苯甲酸, 苯硼酸替换成 4-三氟甲基苯硼酸, 制得化合物 A-75: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.95 (s, 1H), 9.35 (s, 2H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.4$, 8.4 Hz, 4H), 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (dd, $J = 15.2$, 6.3 Hz, 3H), 7.34 (dd, $J = 6.2$, 2.1 Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H). ESI-MS: m/z 559.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 100

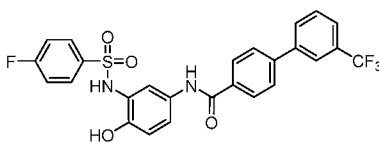
2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-76)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 1-溴-2-氯苯, 制得化合物 A-76: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 8.7$, 5.3 Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.65-7.54 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 4H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 495.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 101

3'-三氟甲基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-77)

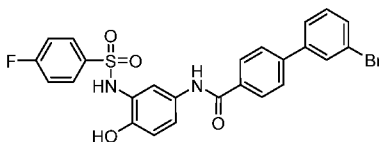


参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 1-溴-3-三氟甲基苯, 制得化合物 A-77: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.46-9.21 (m, 2H), 8.13-8.04 (m, 4H), 7.92 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88-7.70 (m, 5H), 7.44 (dd, $J = 8.9$, 2.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 529.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 102

3'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物

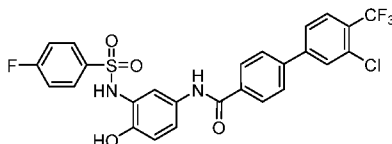
A-78)



参照实施例 51 的方法, 将 I-32 替换成 1-碘-3-溴苯, 制得化合物 A-78: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.48-9.27 (m, 2H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.90-7.80 (m, 4H), 7.80-7.75 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.66-7.59 (m, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.76-6.63 (m, 1H). ESI-MS: m/z 539.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 103

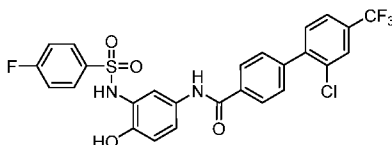
3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-79)



参照实施例 62 的方法, 将 I-41 替换成 1-溴-3-氯-4-三氟甲基苯, 制得化合物 A-79: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.52- 9.23 (m, 2H), 8.16-8.12 (m, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.01-7.92 (m, 4H), 7.83 (dd, $J = 8.7, 5.3$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 563.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 104

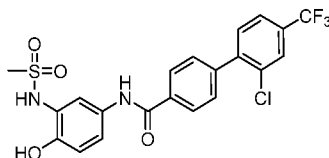
2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 A-80)



参照实施例 62 的方法, 将 I-41 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 制得化合物 A-80: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.13-7.98 (m, 3H), 7.90-7.80 (m, 3H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.43 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 563.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 105

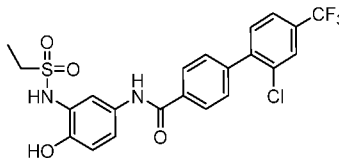
2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-16)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 制得化合物 B-16: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 483.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 106

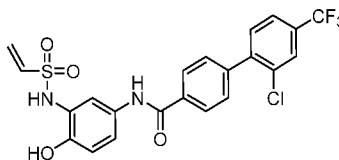
2'-氯-N-(3-(乙基磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 B-17)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成乙磺酰氯制得化合物 B-17: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12-7.99 (m, 2H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.07 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS: m/z 497.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 107

2'-氯-N-(4-羟基-3-(乙烯基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 B-18)

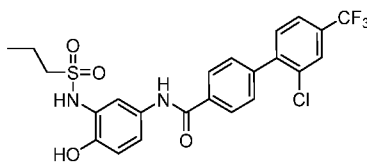


参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 2-氯乙磺酰氯制得化合物 B-18: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.75 (dd, $J = 16.8, 9.9$ Hz, 1H), 6.06 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 5.97 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 495.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 108

N-(4-羟基-3-(丙基磺胺基)苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化

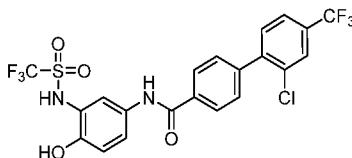
合物 B-19)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成丙磺酰氯制得化合物 B-19: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.11-7.94 (m, 3H), 7.81 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.65-7.55 (m, 3H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.05-2.97 (m, 2H), 1.82-1.65 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ESI-MS: m/z 511.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 109

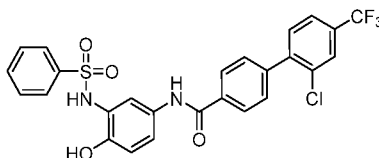
2'-氯-N-(4-羟基-3-((三氟甲基)磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-20)



参照实施例 1 的方法, 将 4-氟苯磺酰氯替换成三氟甲磺酰氯, I-1 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 制得化合物 B-20: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 11.18 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.10-8.00 (m, 4H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.67-7.58 (m, 4H), 6.92 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 537.0 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 110

N-(4-羟基-3-(苯磺胺基)苯基)-2'-氯--4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-21)

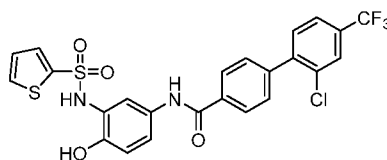


参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成苯磺酰氯制得化合物 B-21: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.25-10.11 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.15-7.95 (m, 3H), 7.88-7.76 (m, 3H), 7.71 (d, $J = 9.7$ Hz, 2H), 7.66-7.56 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 545.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 111

2'-氯-N-(4-羟基-3-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

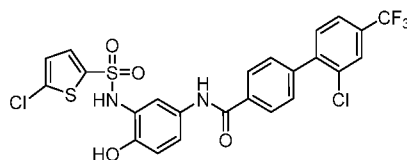
(化合物 B-22)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 2-噻吩磺酰氯制得化合物 B-22: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.11-7.99 (m, 3H), 7.88 (dd, $J = 4.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.56 (dd, $J = 3.6, 1.0$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 4.8, 3.9$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 551.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 112

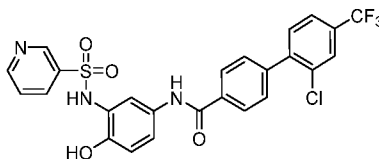
2'-氯-N-(3-((5-氯噻吩)-2-亚磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-23)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 5-氯-2-噻吩磺酰氯制得化合物 B-23: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.23 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.10-7.99 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 11.0, 4.7$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 585.0 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 113

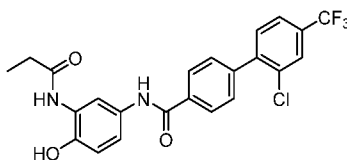
2'-氯-N-(4-羟基-3-(吡啶-3-磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-24)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 3-吡啶磺酰氯制得化合物 B-24: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.09-7.99 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.78-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.58 (dd, $J = 7.5, 5.7$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 546.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 114

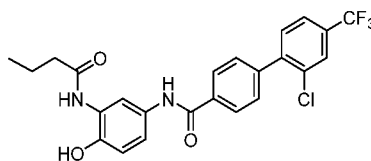
N-(4-羟基-3-丙酰胺苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-25)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成丙酰氯制得化合物 B-25: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 8.21-8.12 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.39 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.9, 7.4$ Hz, 2H), 1.10 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ESI-MS: m/z 461.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 115

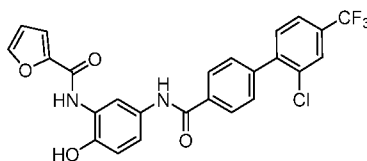
N-(3-丁胺基-4-羟基苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-26)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成丁酰氯制得化合物 B-26: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.60 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.11-8.00 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.40 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.39 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.71-1.54 (m, 2H), 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H). ESI-MS: m/z 475.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 116

N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)呋喃-2-甲酰胺(化合物 B-27)

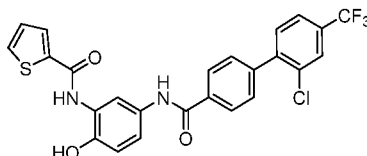


参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 2-呋喃甲酰氯制得化合物 B-27: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.26 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.04-8.00 (m, 1H), 7.97-7.93 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz,

1H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.6, 1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.75-6.70 (m, 1H). ESI-MS: m/z 499.1 [M-H]⁻.

实施例 117

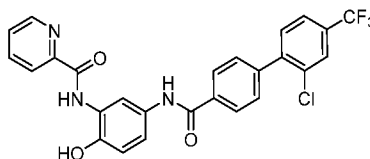
N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺(化合物 B-28)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 2-噻吩甲酰氯制得化合物 B-28: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.24 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.04 (dd, $J = 14.5, 6.5$ Hz, 5H), 7.88-7.80 (m, 2H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.26-7.19 (m, 1H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 515.1 [M-H]⁻.

实施例 118

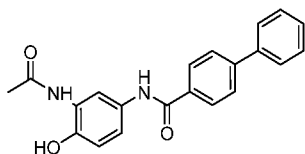
N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)吡啶甲酰胺(化合物 B-29)



参照实施例 86 的方法, 将 III-6 替换成 1-溴-2-氯-4-三氟甲基苯, 甲磺酰氯替换成 2-吡啶甲酰氯制得化合物 B-29: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.50 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.83-8.80 (m, 1H), 8.76 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 3H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.84 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.48 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 510.1 [M-H]⁻.

实施例 119

N-(3-乙酰氨基-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-30)

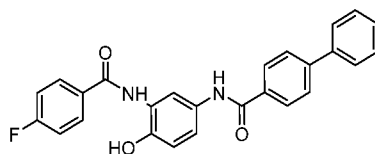


参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成乙酰氯, 制得化合物 B-30: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.81 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 7.46-7.32 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 2.05 (d, $J =$

38.1 Hz, 3H). ESI-MS: m/z 345.1 $[M-H]^+$.

实施例 120

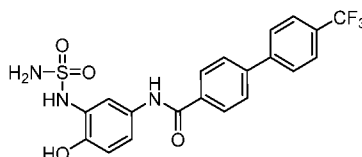
N-(3-(4-氟苯甲酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 B-31)



参照实施例 78 的方法, 将 3-氟苯磺酰氯替换成 4-氟苯甲酰氯, 制得化合物 B-31: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.15-8.02 (m, 5H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.56-7.46 (m, 3H), 7.43 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 425.2 $[M-H]^+$.

实施例 121

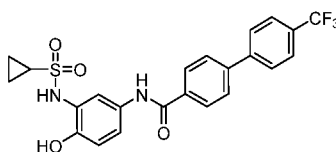
N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-6)



参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成氨基磺酰氯制得化合物 D-6: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.92-7.83 (m, 4H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H). ESI-MS: m/z 371.0 $[M-SO_2NH_2]^+$.

实施例 122

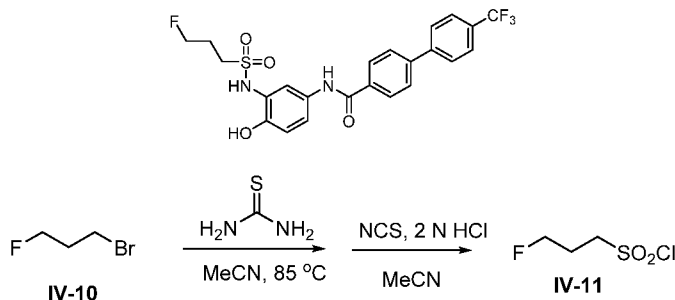
N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-7)



参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 D-7: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 11.7, 8.5 Hz, 4H), 7.74 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 2.73-2.58 (m, 1H), 0.98-0.89 (m, 4H). ESI-MS: m/z 475.1 $[M-H]^+$.

实施例 123

N-(3-((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 D-8)

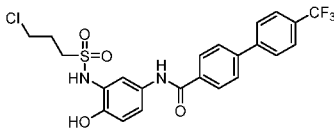


将化合物 IV-10 (1-氟-3-溴丙烷) (423 mg, 3 mmol), 硫脲 (251 mg, 3.3 mmol) 混溶于 MeCN (7 mL) 中, 升温至 85 °C 反应 12 h。反应液冷却至室温, 在冰浴条件下依次加入 2 N HCl (1 mL), NCS (2 g, 15 mmol), 室温反应 30 min。反应液加入 Et₂O (15 mL), H₂O (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 棕黄色油状液体即 IV-11。

参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成 IV-11 制得化合物 D-8: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.62 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* 495.1 [M-H]⁻.

实施例 124

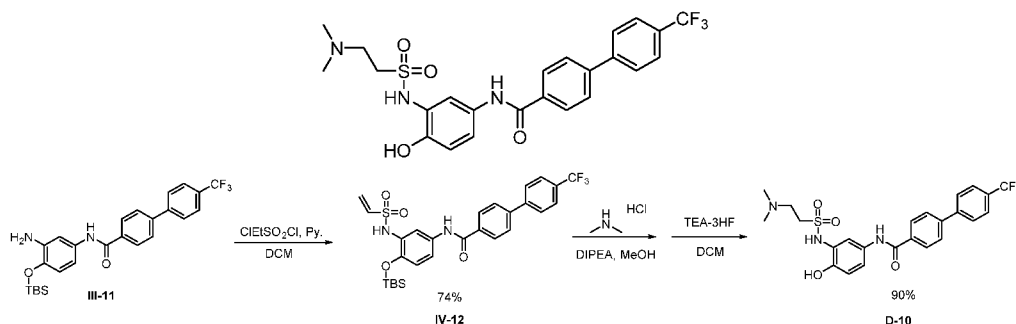
N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 D-9)



参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成 3-氯丙磺酰氯制得化合物 D-9: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 4H), 7.67 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.29-2.12 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* 535.1 [M+Na]⁺.

实施例 125

N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-10)

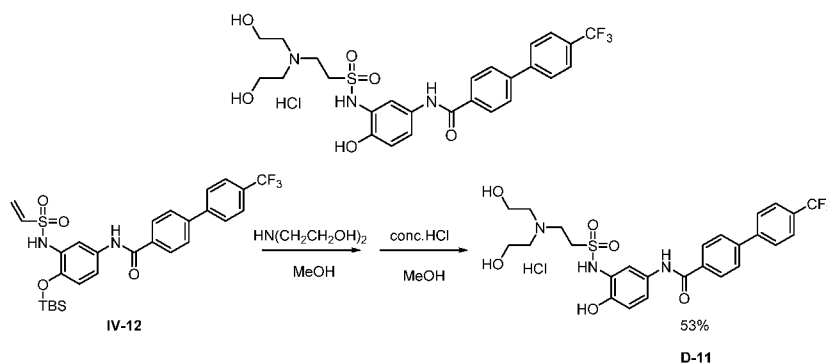


将化合物 III-11 (470 mg, 0.97 mmol), 吡啶 (241 μ L, 3 mmol) 混溶于 DCM (10 mL) 中, 向其中缓慢滴加 2-氯乙烷磺酰氯 (210 μ L, 2 mmol), 室温反应 3.5 h。反应液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚:DCM (1:1)/EtOAc = 30/1) 纯化得目标物, 棕红色固体即化合物 IV-12 (414 mg, 74%)。

将化合物 IV-12 (80 mg, 0.14 mmol), 二甲胺盐酸盐 (25 mg, 0.3 mmol), DIPEA (50 μ L, 0.3 mmol) 混溶于 MeOH (4 mL) 中, 室温反应 1 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (5 mL) 溶解, 向其中滴加 TEA $\cdot$ 3HF (50 μ L), 室温反应 3.5 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼用少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重得类白色固体即化合物 D-10 (64 mg, 90%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 11.7, 8.4 Hz, 4H), 7.69 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.84 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.25 (s, 6H)。ESI-MS: *m/z* 506.2 [M-H]⁺。

实施例 126

N-(3-((2-(2-(2-羟乙基)氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-11)

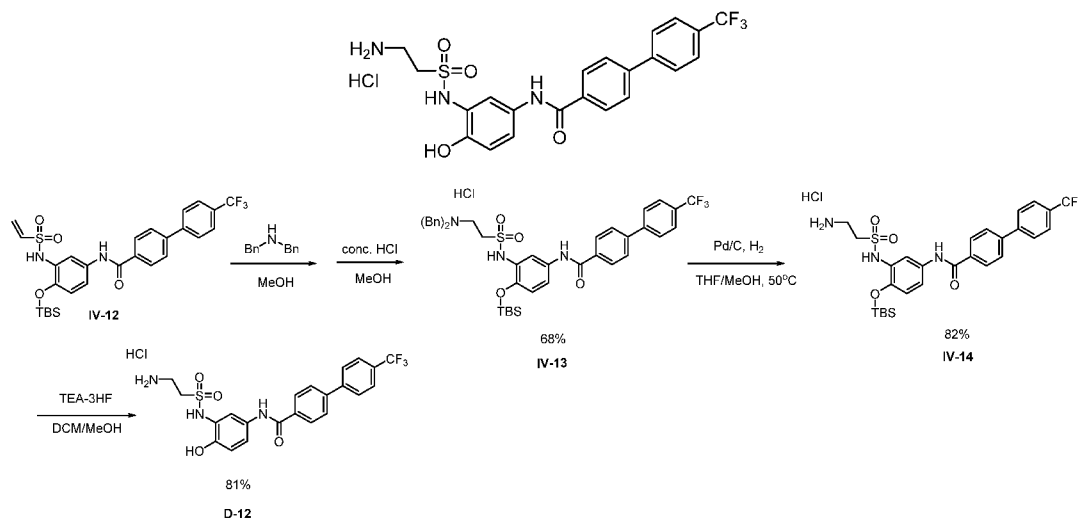


将化合物 IV-12 (80 mg, 0.14 mmol), 二乙醇胺 (40 μ L, 0.4 mmol) 混溶于 MeOH (4 mL) 中, 室温反应过夜。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 MeOH (3 mL) 溶解, 向其中缓慢滴加 conc. HCl (15 drops), 室温搅拌 5.5 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼用少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重得类白色固体即化合物 D-11 (45 mg, 53%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.24 (s, 1H), 10.03 (s,

1H), 9.97 (brs, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.7, 8.4$ Hz, 4H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.93-3.74 (m, 4H), 3.74-3.59 (m, 4H), 3.48-3.21 (m, 4H). ESI-MS: m/z 566.2 $[M-H]^-$.

实施例 127

N-(3-((2-氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-12)



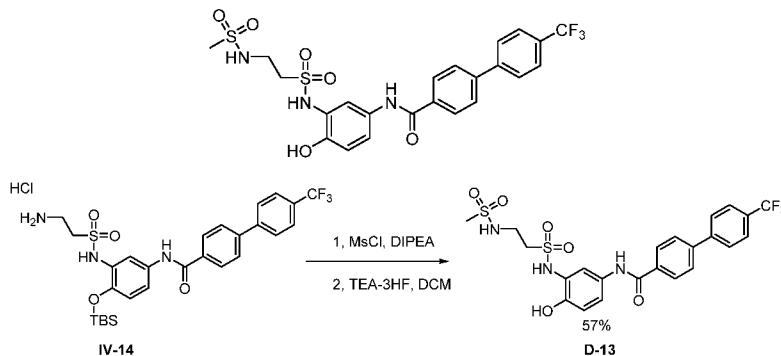
将化合物 IV-12 (350 mg, 0.607 mmol), 二苄胺 (200 μ L, 1.04 mmol)混溶于 MeOH (11 mL)中, 室温反应过夜, 升温至 70 $^{\circ}$ C 反应 5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚:DCM(1:1)/EtOAc = 25/1)纯化得目标物, 将其溶于 MeOH (10 mL)中, 缓慢滴加 conc. HCl (9 drops), 室温搅拌, 反应液析出固体, 抽滤得白色固体即 IV-13 (334 mg, 68%)。

将化合物 IV-13 (334 mg, 0.41 mmol) 混于 MeOH (12 mL)中, 加入 Pd/C (50 mg), 氢气氛围升温至 50 $^{\circ}$ C 反应 5 h。反应液冷却至室温, 硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除有机溶剂得残留物, 将其混悬于 EtOAc (3 mL)中, 搅拌, 抽滤得白色固体即化合物 IV-14 (213 mg, 82%)。

将化合物 IV-14 (30 mg, 0.048 mmol) 溶于 DCM (3 mL)和 MeOH (1 mL)中, 向其中缓慢滴加 TEA $\cdot$ 3HF (20 μ L), 室温反应 3 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物混悬于 MeOH (2.5 mL), 搅拌, 抽滤得白色固体即化合物 D-12 (20 mg, 81%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.28 (brs, 3H), 8.11 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.98 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.93-7.80 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.45-3.33 (m, 2H), 3.28-3.13 (m, 2H). ESI-MS: m/z 478.1 $[M-H]^-$.

实施例 128

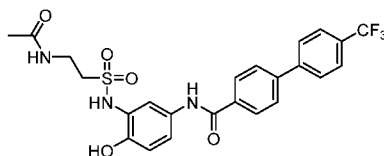
N-(4-羟基-3-((2-(甲基磺酰胺基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-13)



将化合物 IV-14 (50 mg, 0.079 mmol), DIPEA (30 μ L) 混溶于 DCM (3 mL) 中, 向其中缓慢滴加 MsCl (15 μ L), 室温反应 3 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 100/1) 纯化得目标物。将其溶于 DCM (5 mL) 中, 向其中缓慢滴加 TEA $\cdot$ 3HF (20 μ L), 室温反应 3.5 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼依次用 DCM, 1 N HCl, H₂O 洗涤, 红外干燥至恒重得白色固体即化合物 D-13 (25 mg, 57%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 12.0, 8.4 Hz, 4H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.46-3.38 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 2H), 2.93 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 556.1 [M-H]⁻。

实施例 129

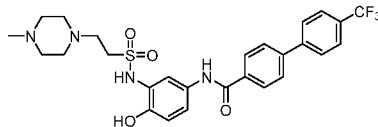
N-(3-((2-乙酰氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-14)



参照实施例 123 的方法, 将 MsCl 替换成 AcCl 制得化合物 D-14: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.65 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 8.04-7.94 (m, 3H), 7.88 (dd, *J* = 11.8, 8.4 Hz, 4H), 7.67 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.53-3.41 (m, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 1.78 (s, 3H)。ESI-MS: *m/z* 520.2 [M-H]⁻。

实施例 130

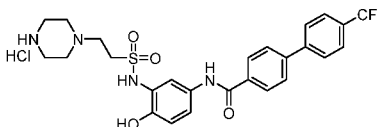
N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-15)



参照实施例 125 的方法, 将二甲氨基盐酸盐替换成 N-甲基哌嗪制得化合物 D-15: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.8, 8.4$ Hz, 4H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.32-3.22 (m, 2H), 2.82-2.71 (m, 2H), 2.46-2.27 (m, 8H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS: m/z 561.2 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 131

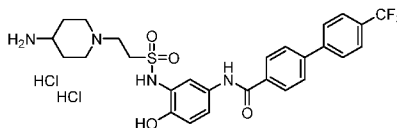
N-(4-羟基-3-((2-(哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-16)



参照实施例 126 的方法, 将二乙醇胺替换成 1-叔丁氧羰基哌嗪制得化合物 D-16: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.23 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.46 (brs, 2H), 9.25 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.7, 8.5$ Hz, 4H), 7.70 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.67-3.18 (m, 12H). ESI-MS: m/z 547.2 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 132

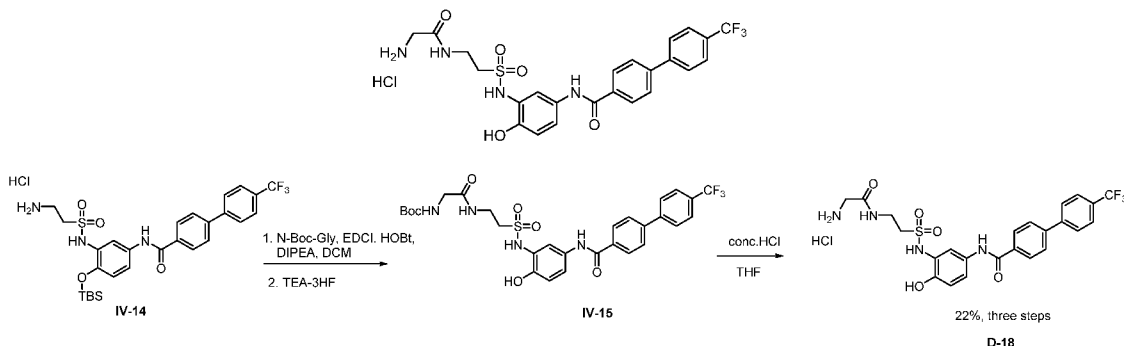
N-(3-((2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐(化合物 D-17)



参照实施例 126 的方法, 将二乙醇胺替换成 4-Boc 氨基哌啶制得化合物 D-17: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.98 (brs, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.34 (brs, 3H), 8.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.94-7.81 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.59 (dd, $J = 8.6, 1.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.76-3.43 (m, 6H), 3.30-3.21 (m, 1H), 3.19-3.02 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 2.04-1.86 (m, 2H). ESI-MS: m/z 561.2 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 133

N-(3-((2-(2-氨基乙酰氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-18)

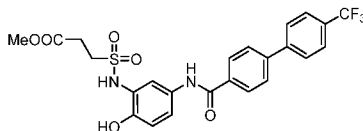


将化合物 IV-14 (90 mg, 0.174 mmol), N-Boc Gly (32 mg, 0.183 mmol), EDCI (50 mg, 0.261 mmol), HOBt (35 mg, 0.261 mmol), DIPEA (60 μ L, 0.384 mmol) 混溶于 THF (5 mL) 中, 室温反应 3 h 后向其中加入 TEA $\cdot$ 3HF (50 μ L), 室温反应过夜。反应液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 30/1) 纯化得目标物即化合物 IV-15。

将化合物 IV-15 溶于 MeOH (5 mL) 中, 向其中缓慢滴加 conc. HCl (8 drops), 升温至 50 $^{\circ}$ C 反应 3.5 h。反应液冷却至室温, 静置析出固体, 抽滤, 滤饼少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重得白色固体即化合物 D-18 (22 mg, 22%, three steps). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.59 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 11.5, 8.5 Hz, 4H), 7.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.63-3.54 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H). ESI-MS: m/z 535.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 134

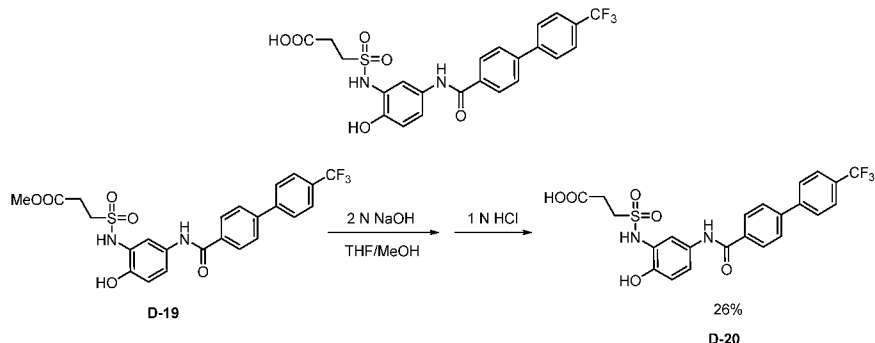
3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯(化合物 D-19)



参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成 3-(氯磺酰基)丙酸甲酯制得化合物 D-19: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, J = 12.1, 8.4 Hz, 4H), 7.65 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.33 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (t, J = 7.4 Hz, 2H). ESI-MS: m/z 521.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 135

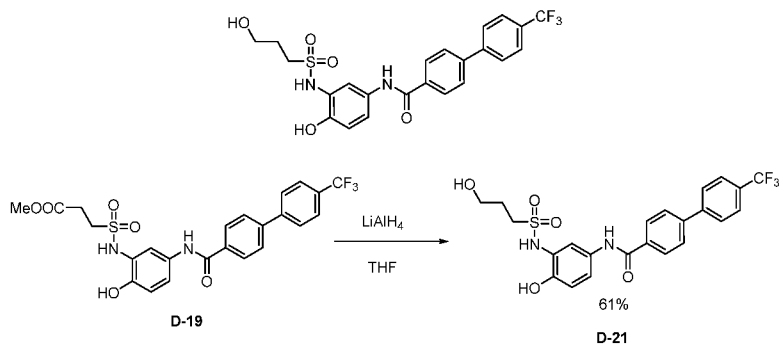
3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸(化合物 D-20)



将化合物 D-19 (100 mg, 0.191 mmol) 溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (1 mL) 中, 向其中滴加 2 N NaOH (0.5 mL), 室温反应 40 min。反应液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 加入 H₂O (8 mL) 和 EtOAc (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 20/1 (+AcOH)) 纯化得目标物, 白色固体即化合物 D-20 (21 mg, 26%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.18 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.88 (dd, *J* = 11.7, 8.5 Hz, 4H), 7.65 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.71 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H)。ESI-MS: *m/z* 507.1 [M-H]⁻。

实施例 136

N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-21)

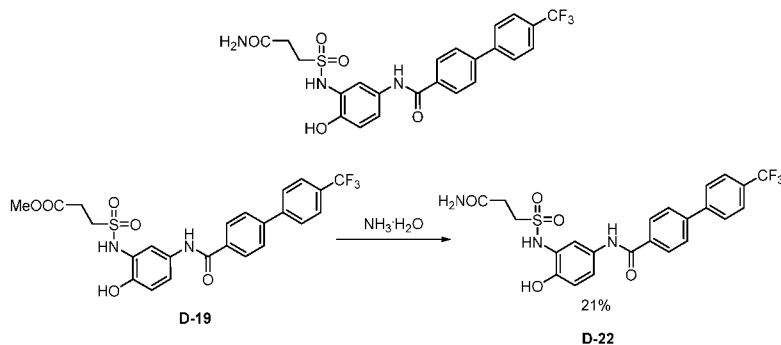


将化合物 D-19 (45 mg, 0.086 mmol) 溶于 THF (4 mL) 中, 向其中加入 LiAlH₄ (10 mg), 室温反应 20 min。反应液加入 1 drop H₂O 淬灭, 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 加入 H₂O (6 mL) 和 EtOAc (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 40/1) 纯化得目标物, 白色固体即化合物 D-21 (26 mg, 61%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 11.4, 8.5 Hz, 4H), 7.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.16-3.06

(m, 2H), 1.94-1.81 (m, 2H). ESI-MS: m/z 493.1 $[M-H]^-$.

实施例 137

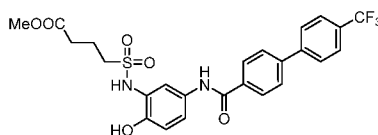
N-(3-((3-氨基-3-氧丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-22)



将化合物 D-19 (50 mg, 0.096 mmol) 混悬于 $NH_3 \cdot H_2O$ (4 mL) 中, 室温反应 2 d。反应液用 conc. HCl 调节 pH 至 3-4, 加入 H_2O (6 mL) 和 EtOAc (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 20/1 (+AcOH)) 纯化得目标物, 土黄色固体即化合物 D-22 (10 mg, 21%)。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 9.2, 9.2$ Hz, 4H), 7.58 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.19 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 8.2$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 506.1 $[M-H]^-$.

实施例 138

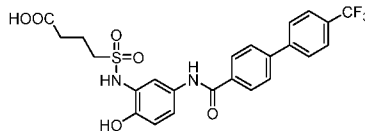
4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丁酸甲酯(化合物 D-23)



参照实施例 123 的方法, 将 IV-10 替换成 4-溴丁酸甲酯制得化合物 D-23: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.8, 8.4$ Hz, 4H), 7.67 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.19-3.05 (m, 2H), 2.49-2.43 (m, 2H), 2.10-1.93 (m, 2H). ESI-MS: m/z 535.1 $[M-H]^-$.

实施例 139

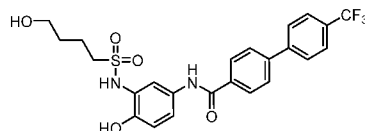
4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丁酸(化合物 D-24)



参照实施例 135 的方法, 将 D-19 替换成 D-23 制得化合物 D-24: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.0, 8.6$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.10 (t, 7.1 Hz, 2H), 2.38 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.05-1.88 (dt, $J = 14.4, 7.1$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 521.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 140

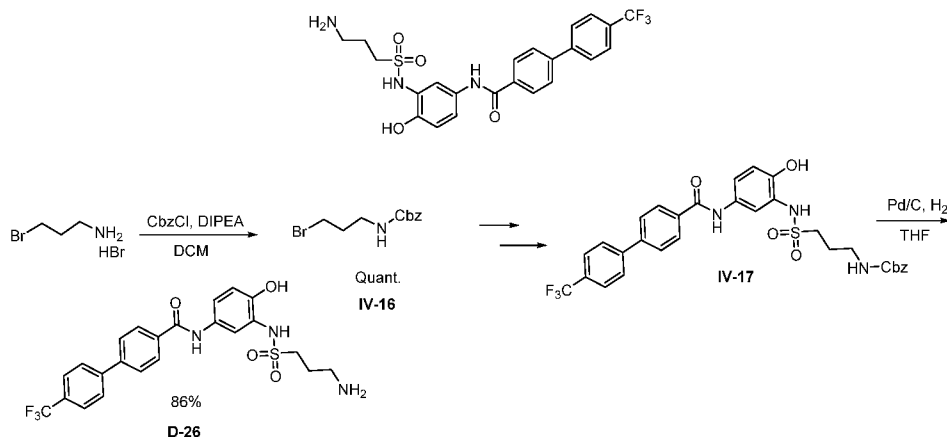
N-(4-羟基-3-((4-羟基丁基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-25)



参照实施例 136 的方法, 将 D-19 替换成 D-23 制得化合物 D-25: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.88 (dd, $J = 11.1, 8.6$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.9, 0.7$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.39 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.13-3.03 (m, 2H), 1.87-1.71 (m, 2H), 1.57-1.43 (m, 2H). ESI-MS: m/z 507.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 141

N-(3-((3-氨基丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-26)



将化合物 3-溴丙胺氢溴酸盐 (500 mg, 2.28 mmol), DIPEA (944 mL, 5.71 mmol)混悬于 DCM (10 mL)中, 向其中缓慢滴加 CbzCl (487 mL, 3.426 mmol), 室温反应 1 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (30 mL)稀释, 稀释液依次

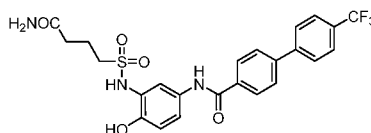
用 1 N HCl, H₂O, 饱和 NaHCO₃ (aq.), 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物, 无色油状液体即 IV-16 (701 mg, Quant.).

参照实施例 123 的方法, 将 IV-10 替换成 IV-16 制得化合物 IV-17。

将化合物 IV-17 (84 mg, 0.134 mmol) 溶于 THF (5 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (10 mg), 氢气氛围升温至 50 °C 反应 8 h。反应液硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 DCM (4 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼用少量 DCM 洗涤, 红外干燥至恒重得白色固体即 D-26 (57 mg, 86%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.11 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.89 (dd, *J* = 9.0, 9.0 Hz, 4H), 7.61 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 3.08 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.93-1.78 (dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 492.1 [M-H]⁺.

实施例 142

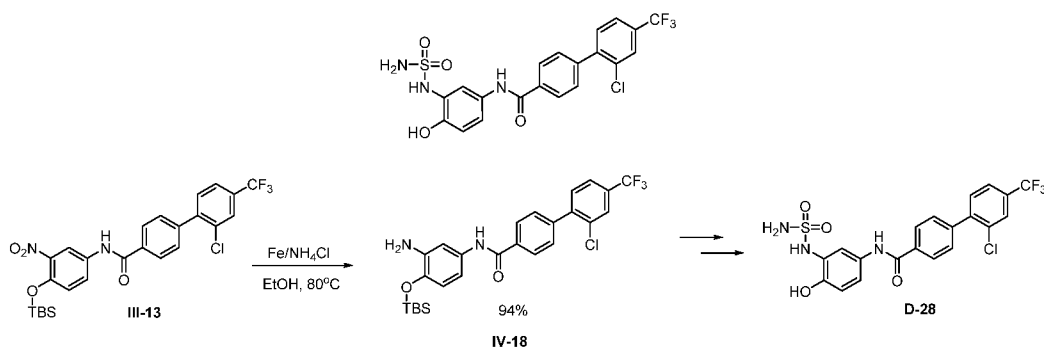
N-(3-((4-氨基-4-氧丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-27)



参照实施例 137 的方法, 将 D-19 替换成 D-23 制得化合物 D-27: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.05 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.87 (dd, *J* = 8.5, 8.5 Hz, 4H), 7.53 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.73 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 2.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.17 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 1.90 (dt, *J* = 15.0, 7.4 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 520.0 [M-H]⁺.

实施例 143

2'-氯-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-28)



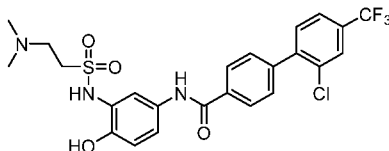
将化合物 III-13 (1.88 g, 3.4 mmol), 还原铁粉 (1.9 g, 34 mmol), NH₄Cl (1.83 g, 34 mmol) 混溶于无水乙醇 (30 mL) 和 H₂O (10 mL) 中, 升温至 80 °C 反应 2 h。反

应液冷却室温, 加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 稀释液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入水 (30 mL) 和 EtOAc (40 mL), 分液, 有机层依饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂, 残留物混悬于石油醚 (20 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥得灰白色固体即化合物 IV-18 (1.66 g, 94%)。

参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 甲基磺酰氯替换为氨基磺酰氯制得化合物 D-28: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.95 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 484.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 144

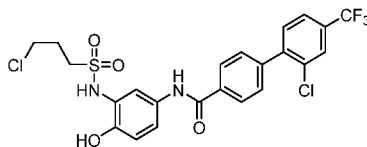
2'-氯-N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-29)



参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18 制得化合物 D-29: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.74-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.73 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.17 (s, 6H). ESI-MS: m/z 540.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 145

2'-氯-N-(3-(((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-30)

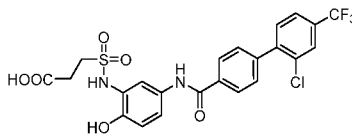


参照实施例 124 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18 制得化合物 D-30: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.09-8.01 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H). ESI-MS: m/z 545.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 146

3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)氨磺酰基)丙

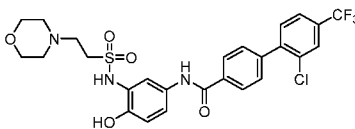
酸(化合物 D-31)



参照实施例 134 和 135 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18 制得化合物 D-31: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.84 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.25 (t, 7.6 Hz, 2H), 2.64 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 541.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 147

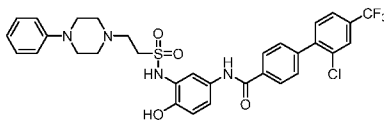
2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-吗啉代乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-32)



参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 二甲氨基盐酸盐替换成吗啡啉制得化合物 D-32: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.12-7.99 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.61-3.50 (m, 4H), 3.37-3.25 (m, 2H), 2.85-2.71 (m, 2H), 2.47-2.31 (m, 4H). ESI-MS: m/z 582.1 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 148

2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-33)

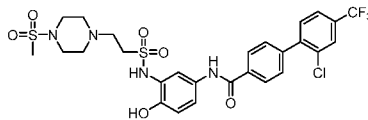


参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 二甲氨基盐酸盐替换成 1-苯基哌嗪制得化合物 D-33: ^1H NMR (300 MHz, $\text{Pyridine-}d_5$) δ ppm 11.14 (s, 1H), 8.67-8.60 (m, 1H), 8.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 8.18-8.08 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.36-7.26 (m, 3H), 7.01-6.84 (m, 3H), 3.79 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.24-3.11 (m, 6H), 2.60-2.50 (m, 4H). ESI-MS: m/z 657.2 $[\text{M-H}]^-$.

实施例 149

2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三

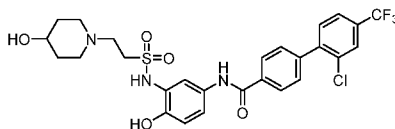
氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺(化合物 D-34)



参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 二甲氨基盐酸盐替换成 1-(甲基磺酰基)哌嗪制得化合物 D-34: ^1H NMR (300 MHz, Acetone- d_6) δ ppm 9.61 (s, 1H), 8.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 1H), 7.81 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 6.96 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.43 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.25-3.13 (m, 4H), 2.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.66-2.55 (m, 4H). ESI-MS: m/z 659.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 150

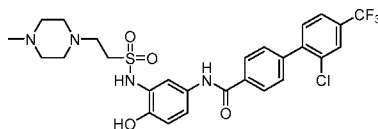
2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-35)



参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 二甲氨基盐酸盐替换成 4-羟基哌啶制得化合物 D-35: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.12-8.00 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 3.56-3.41 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 2H), 2.90-2.67 (m, 4H), 2.27-2.07 (m, 2H), 1.77-1.63 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 2H). ESI-MS: m/z 596.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 151

2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-36)

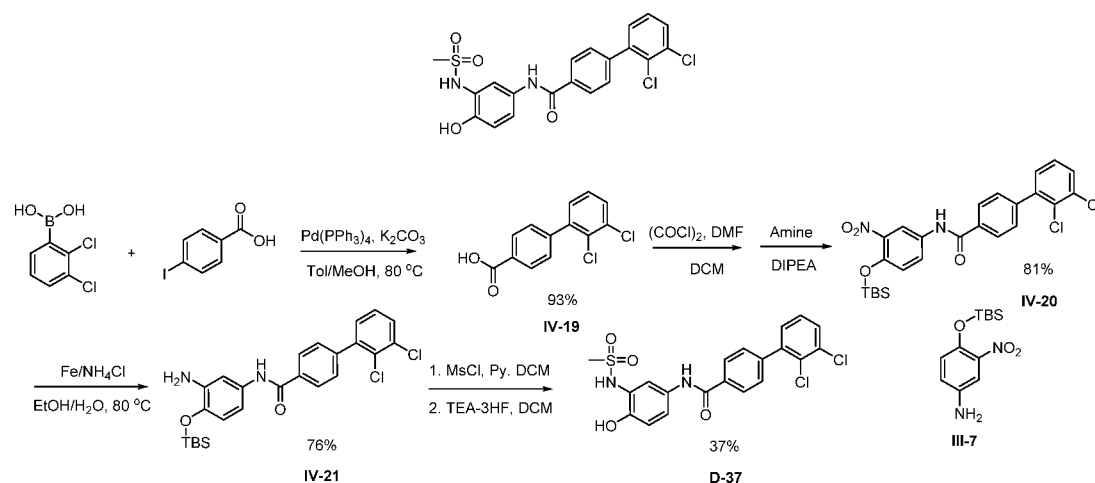


参照实施例 125 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18, 二甲氨基盐酸盐替换成 N-甲基哌嗪制得化合物 D-36: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.21 (s, 1H), 8.09-8.00 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.63 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.38 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.77 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46-2.26 (m, 8H), 2.16 (s, 3H). ESI-MS: m/z 595.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 152

2', 3'-二氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物

D-37)



将化合物 2,3-二氯苯硼酸 (169 mg, 0.877 mmol), 4-碘苯甲酸 (200 mg, 0.806 mmol), 无水 K₂CO₃ (334 mg, 2.419 mmol), Pd(PPh₃)₄ (47 mg, 0.04 mmol) 混悬于 Tol (15 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 氮气氛围升温至 80 °C 反应 4 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 搅拌, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 红外干燥至恒重得棕色固体。将其混悬于 Et₂O/EtOAc (5 mL/0.5 mL) 中, 搅拌, 抽滤得黄色固体即化合物 IV-19 (200 mg, 93%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.05 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.38 (m, 2H)。

将化合物 IV-19 (105 mg, 0.391 mmol) 混悬于 DCM (5 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 (COCl)₂ (48 μL, 0.560 mmol), DMF (1 drop), 室温反应 3 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (2 mL) 制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至 III-7 (100 mg, 0.373 mmol) 和 DIPEA (93 μL, 0.560 mmol) 的 DCM (2 mL) 溶液中, 室温反应 1.5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (10 mL) 和 H₂O (8 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入 Et₂O (2 mL) 和石油醚 (2 mL), 搅拌, 抽滤得黄色固体即化合物 IV-20 (156 mg, 81%)。

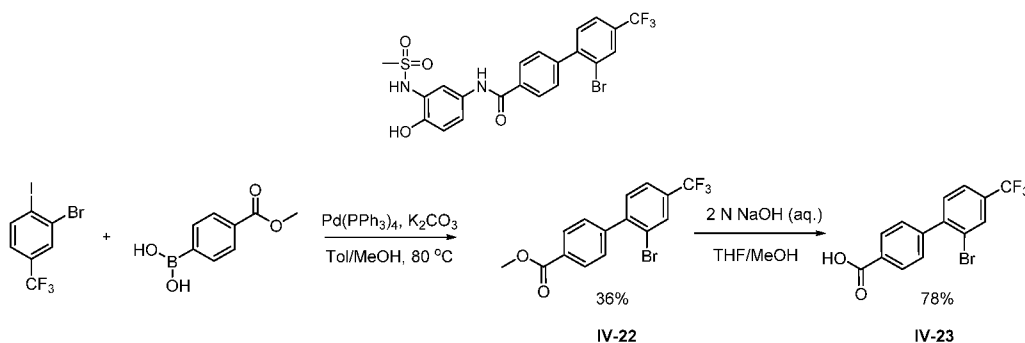
将化合物 IV-20 (156 mg, 0.3 mmol), 还原铁粉 (84 mg, 1.5 mmol), 饱和 NH₄Cl (aq.) (2 mL) 混悬于 EtOH (10 mL) 中, 升温至 80 °C 反应 2 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (10 mL) 稀释, 稀释液经硅藻土抽滤, 滤饼用 EtOAc (10 mL) 洗涤, 合并有机相, 减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (10 mL) 和 EtOAc (20 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 棕黄色固体即化合物 IV-21 (111 mg, 76%)。

将化合物 IV-21 (110 mg, 0.226 mmol), 吡啶 (22 μL, 0.271 mmol), DIPEA (56 μL, 0.339 mmol) 混溶于 DCM (5 mL) 中, 向其中缓慢滴加 MsCl (21 μL), 室温反

应 1.5 h。反应液减压蒸除溶剂，残留物加入 1 N HCl (8 mL) 和 EtOAc (10 mL)，分液，有机层饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂得残留物，经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 6/1)纯化得目标物。将其溶于 DCM (5 mL) 中，向其中缓慢滴加 TEA · 3HF (80 μL)，室温反应 4 h。反应液减压蒸除溶剂，残留物加入 1 N HCl (6 mL) 和 EtOAc (10 mL)，分液，有机层用饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，残留物混悬于 DCM (2 mL) 中，搅拌，抽滤，滤饼红外干燥至恒重得类白色固体即化合物 D-37 (38 mg, 37%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.71 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 1H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 449.0 [M-H]⁺.

实施例 153

2'-溴-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 D-38)



将化合物 2-溴-1-碘-4-三氟甲基苯 (1.0 g, 2.85 mmol), 4-甲氧羰基苯硼酸 (564 mg, 3.14 mmol), 无水 K₂CO₃ (1.18 g, 8.55 mmol), Pd(PPh₃)₄ (165 mg, 0.14 mmol) 混悬于 Tol (30 mL) 和 MeOH (5 mL) 中，氮气氛围升温至 80 °C 反应 3 h。反应液减压蒸除溶剂，残留物加入 EtOAc (30 mL) 和 H₂O (20 mL)，分液，有机层依次用 1 N HCl，饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，残留物经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 30/1)纯化得目标物，白色固体即化合物 IV-22 (373 mg, 36%)。¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).

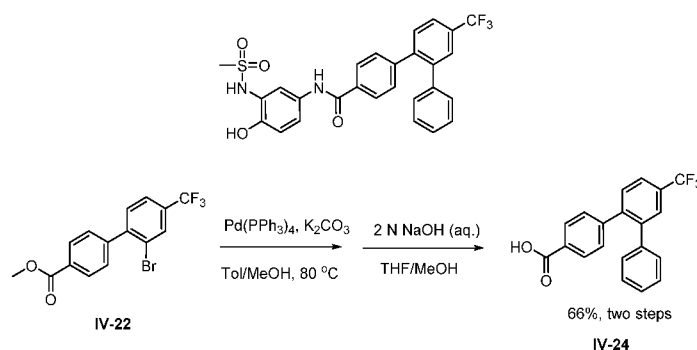
将化合物 IV-22 (120 mg, 0.33 mmol) 溶于 THF (5 mL) 和 MeOH (2 mL) 中，向其中加入 2 N NaOH (3 mL)，室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂，残留物加 H₂O (6 mL) 稀释，稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4，向其中加入 EtOAc (8 mL)，分液，有机层饱和食盐水洗涤，无水 Na₂SO₄ 干燥，过滤，滤液减压蒸除溶剂，

残留物混悬于石油醚 (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重得白色固体即化合物 IV-23 (84 mg, 78%)。

参照实施例 152 的方法, 将 IV-19 替换成 IV-23 制得化合物 D-38: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.69-7.64 (m, 2H), 7.59 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 527.0 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 154

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1': 2', 1''-三苯基]-4-甲酰胺(化合物 D-39)



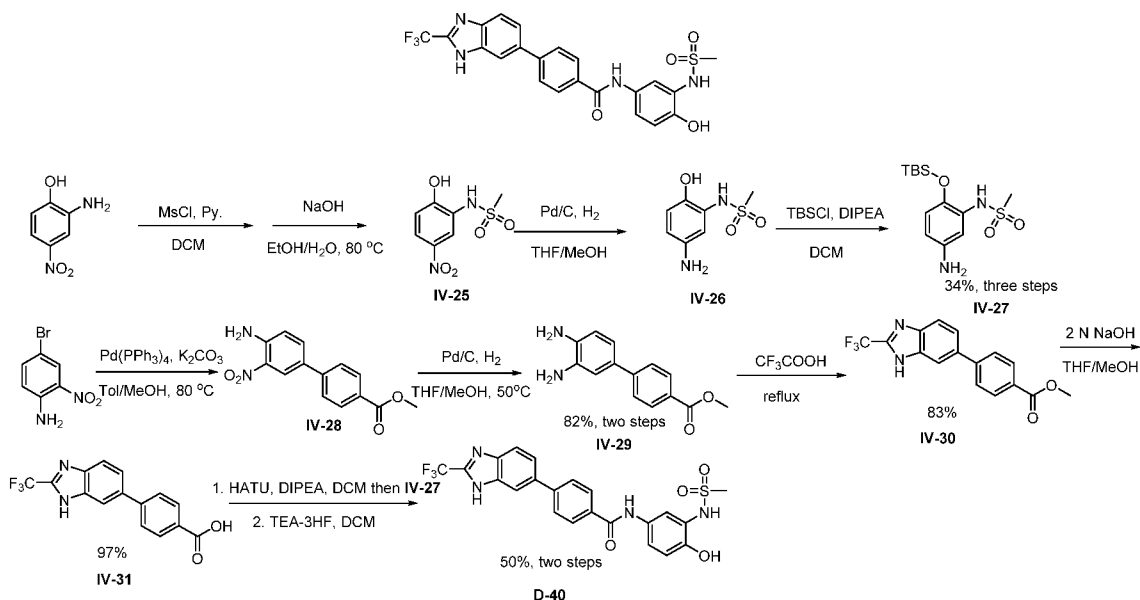
将化合物 IV-22 (250 mg, 0.707 mmol), 苯硼酸 (102 mg, 0.84 mmol), 无水 K_2CO_3 (290 mg, 2.1 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg, 0.035 mmol) 混悬于 Tol (12 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 氮气氛围升温至 80 °C 反应 5 h。反应液冷却室温, 加入 H_2O (8 mL) 和 EtOAc (12 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 NaSO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物溶于 THF (5 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (3 mL), 室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (5 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼用水洗涤, 红外干燥至恒重得灰色固体。经硅胶柱层析 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 50/1$) 纯化得目标物, 白色固体即化合物 IV-24 (158 mg, 66%, two steps)。

参照实施例 152 的方法, 将 IV-19 替换成 IV-24 制得化合物 D-39: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.09 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.73 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.34-7.25 (m, 5H), 7.23-7.16 (m, 2H), 6.85 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 2.97 (s, 3H). ESI-MS: m/z 525.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 155

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯

甲酰胺(化合物 D-40)



将化合物 2-氨基-4-硝基苯酚 (5 g, 32.4 mmol), 吡啶 (4 mL, 48.6 mmol) 混溶于 DCM (50 mL) 中, 冰浴条件下缓慢滴加 MsCl (3 mL, 39 mmol) 的 DCM (25 mL) 溶液, 室温反应过夜。向反应液中滴加 conc. HCl (4 mL), 搅拌, 减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 EtOAc (70 mL) 和 1 N HCl (50 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOH (40 mL), 向其中滴加 NaOH (1.3 g) 的 H_2O (15 mL) 溶液, 升温至 80°C 反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物缓慢滴加 conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重得棕黄色固体即化合物 IV-25。

将化合物 IV-25 溶于 THF (45 mL) 和 MeOH (30 mL) 中, 加入 Pd/C (600 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物即化合物 IV-26 (4.45 g)。

将化合物 IV-26, DIPEA (5.5 mL, 33.3 mmol) 混溶于 DCM (50 mL) 中, 冰浴条件下滴加 TBSCl (4.34 g, 28.8 mmol) 的 DCM (15 mL) 溶液, 室温反应 3 h。反应液加入饱和 NaHCO_3 (50 mL) 和 DCM (50 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (DCM) 纯化得目标物, 淡黄色油状液体, 静置析出固体即化合物 IV-27 (3.47 g, 34% for three steps). $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 7.93 (s, 1H), 6.65-6.57 (m, 2H), 6.29 (dd, $J = 8.5, 2.8\text{ Hz}$, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 0.96 (s, 9H)。

将化合物 4-溴-2-硝基苯胺 (1.0 g, 4.61 mmol), 对甲氧羰基苯硼酸 (912 mg, 5.07 mmol), 无水 K_2CO_3 (1.9 g, 13.82 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (266 mg, 0.23 mmol) 混悬于 Tol (20 mL) 和 MeOH (4 mL) 中, 氮气氛围升温至 80°C 反应 5 h。反应液

冷却室温, 加入 H_2O (20 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼水洗涤, 红外干燥至恒重得棕色固体, 将其混悬于石油醚 (20 mL) 和 EtOAc (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重得目标物, 棕黄色固体即 IV-28。

将化合物 IV-28 溶于 THF (15 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 加入 Pd/C (100 mg), 氢气氛围升温至 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 8 h。反应液冷却至室温, 硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于石油醚 (20 mL) 和 EtOAc (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重得目标物, 棕色固体即 IV-29 (920 mg, 82%, two steps)。

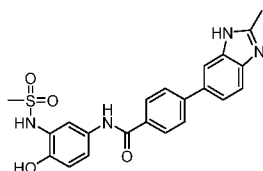
将化合物 IV-29 (201 mg, 0.83 mmol) 溶于 CF_3COOH (3 mL) 中, 回流反应 2.5 h。反应液冷却至室温, 用饱和 Na_2CO_3 (aq.) 调节 pH 至 9-10, 加入 EtOAc (15 mL), 分液, 有机层依次用 H_2O , 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于石油醚 (5 mL) 和 DCM (2 mL) 中, 搅拌, 抽滤得灰白色固体即化合物 IV-30 (220 mg, 83%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.11 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.84-7.67 (m, 2H), 3.89 (s, 3H)。

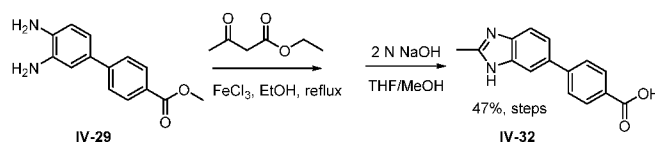
将化合物 IV-30 (216 mg, 0.675 mmol) 溶于 THF (2 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (1 mL), 室温反应过夜后升温至 $50\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 3 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (4 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 滤饼水洗涤, 红外干燥至恒重得灰白色固体即化合物 IV-31 (200 mg, 97%)。

将化合物 IV-31 (50 mg, 0.163 mmol), HATU (75 mg, 0.196 mmol), DIPEA (54 μL , 0.326 mmol) 混悬于 THF (5 mL) 中, 室温反应 3 h 后加入 IV-27 (52 mg, 0.163 mmol), 室温反应 8 h 后升温至 $60\text{ }^\circ\text{C}$ 反应 1.5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 80/1)纯化得目标物。将其溶于 DCM (5 mL) 中, 向其中滴加 TEA $\cdot$ 3HF (60 μL), 室温反应 4 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼依次用 DCM, 1 N HCl, H_2O 洗涤, 红外干燥至恒重得土灰色固体即化合物 D-40 (40 mg, 50%, two steps)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.93-7.75 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 489.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$ 。

实施例 156

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酰胺 (化合物 D-41)



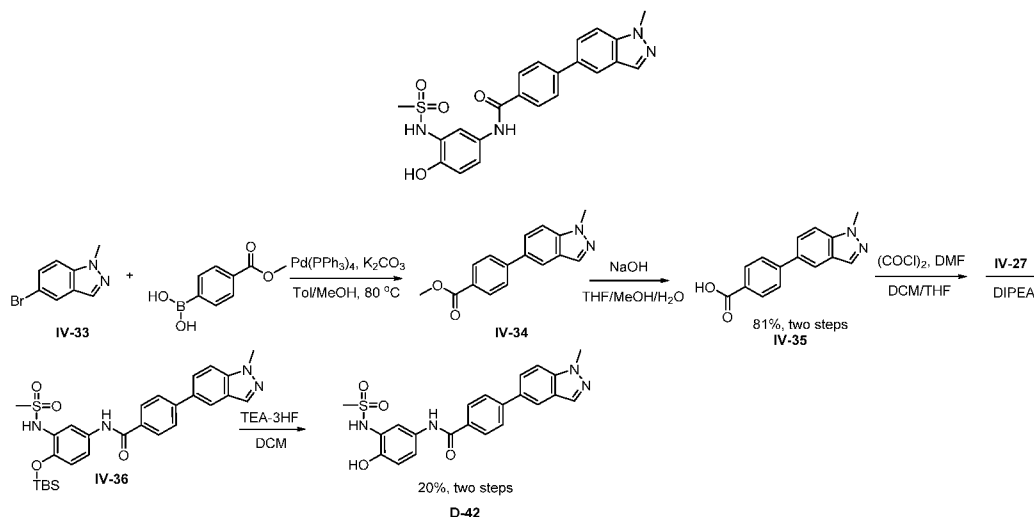


将化合物 IV-29 (400 mg, 1.65 mmol), 乙酰乙酸乙酯 (209 μ L, 1.65 mmol), 无水 FeCl_3 (35 mg, 0.215 mmol) 混悬于 EtOH (15 mL) 中, 回流反应 1 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 30/1)纯化得目标物。将其溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (2 mL), 升温至 60 $^{\circ}\text{C}$ 反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (4 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 滤饼水洗涤, 得棕黄色粘稠状固体, 将其混悬于丙酮 (6 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 得淡黄色固体即化合物 IV-32 (197 mg, 47%, two steps)。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-32 制得化合物 D-41: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 14.37 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.81 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (s, 3H). ESI-MS: m/z 435.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 157

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-5-基)苯甲酰胺(化合物 D-42)



将化合物 IV-33 (5-溴-1-甲基-1H-吡唑) (106 mg, 0.5 mmol), 对甲氧羰基苯硼酸 (99 mg, 0.55 mmol), 无水 K_2CO_3 (207 mg, 1.5 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (30 mg, 0.025 mmol) 混悬于 Tol (6 mL) 和 MeOH (1 mL) 中, 氩气氛围升温至 80 $^{\circ}\text{C}$ 反应 6 h。反应液冷却室温, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 200/1)纯化得目标物即化合物 IV-34。

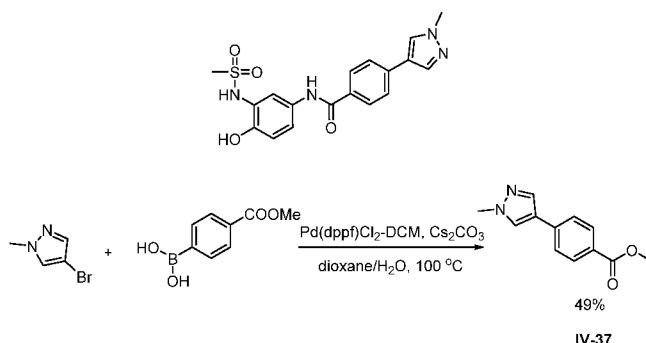
将化合物 IV-34 溶于 THF (2 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中加入 NaOH (95 mg, 2.4 mmol) 的 H₂O (2 mL) 溶液, 室温反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (3 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 抽滤, 滤饼水洗, 红外干燥至恒重得黄色固体, 将其混悬于 MeOH (3 mL) 中, 搅拌, 抽滤得目标物即化合物 IV-35 (102 mg, 81%, two steps)。

将化合物 IV-35 (70 mg, 0.278 mmol) 混悬于 THF (2 mL) 和 DCM (2 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 (COCl)₂ (50 μ L, 0.556 mmol), DMF (1 drop), 室温反应过夜。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (3 mL) 制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至 IV-27 (88 mg, 0.278 mmol) 和 DIPEA (92 μ L, 0.556 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液中, 室温反应 2.5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 200/1) 纯化得目标物即化合物 IV-36。

将化合物 IV-36 溶于 DCM (3 mL) 中, 向其中缓慢滴加 TEA $\cdot$ 3HF (50 μ L), 室温反应 4 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼依次用 DCM, 1 N HCl, H₂O 洗涤, 红外干燥至恒重, 得类白色固体即化合物 D-42 (24 mg, 20%, two steps). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 8.13-8.02 (m, 4H), 7.95 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). ESI-MS: *m/z* 435.2 [M-H]⁻.

实施例 158

N-(4-羟基-3-(甲磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺(化合物 D-43)



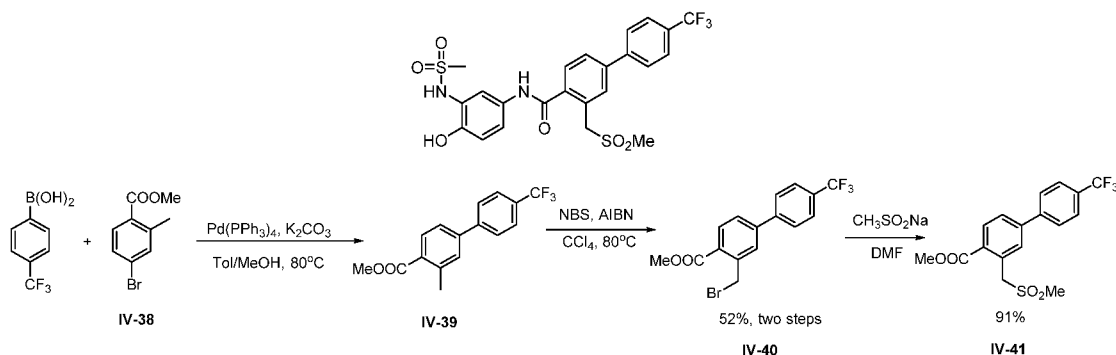
将化合物 4-溴-1-甲基-1H-吡唑(447 mg, 2.78 mmol), 对甲氧羰基苯硼酸 (500 mg, 2.78 mmol), 无水 Cs₂CO₃ (1.8 g, 5.56 mmol), Pd(dppf)Cl₂·DCM (114 mg, 0.139 mmol) 混悬于 Dioxane (15 mL) 和 H₂O (1 mL) 中, 氩气氛围升温至 100 °C 反应 4 h。反应液冷却室温, 加入 MeOH (3 mL) 和 EtOAc (10 mL) 稀释, 稀释液滤去不溶物, 滤液加入 H₂O (10 mL) 和 EtOAc (15 mL), 分液, 有机层依次用 H₂O, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于石油醚(15 mL) 和 EtOAc (4 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至恒重, 得淡黄色固体

即 IV-37 (294 mg, 49%)。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-30 替换成 IV-37 制得化合物 D-43: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.00 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.99 (s, 3H). ESI-MS: m/z 385.1 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 159

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-((甲基磺酰基)甲基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-44)



将化合物 IV-38 (2-甲基-4-溴苯甲酸甲酯) (458 mg, 2 mmol), 对三氟甲基基苯硼酸 (380 mg, 2.2 mmol), 无水 K_2CO_3 (828 mg, 6 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (116 mg, 0.1 mmol) 混悬于 Tol (15 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 氩气氛围升温至 80°C 反应 5 h。冷却室温, 反应液用 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 加入 H_2O (25 mL) 和 EtOAc (30 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 50/1)纯化得目标物即化合物 IV-39。

将化合物 IV-39, AIBN (66 mg, 0.4 mmol), NBS (374 mg, 2.1 mmol) 混溶于 CCl_4 (15 mL) 中, 升温至 80°C 反应 2 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 10/1)纯化得残留物, 将其混悬于正己烷 (6 mL) 中, 搅拌, 抽滤得白色固体即化合物 IV-40 (390 mg, 52%, two steps)。

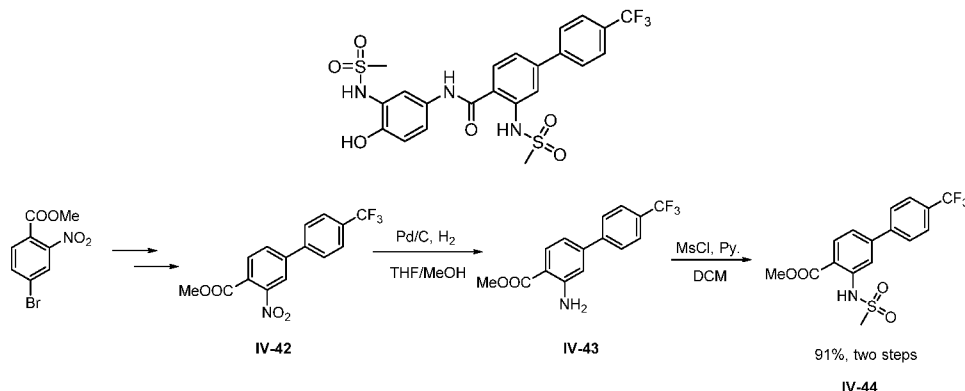
将化合物 IV-40 (100 mg, 0.265 mmol), 甲基亚磺酸钠 (54 mg, 0.530 mmol) 混溶于 DMF (4 mL) 中, 室温反应 3.5 h。向反应液中加入 H_2O (10 mL), 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥得类白色固体, 将其混悬于 Et_2O (4 mL) 中, 搅拌, 抽滤得白色固体即化合物 IV-41 (90 mg, 91%)。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-34 替换成 IV-41 制得化合物 D-44: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.39 (s, 1H), 7.99-7.97 (m, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.92-7.86 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). ESI-MS:

m/z 541.1 $[M-H]^-$.

实施例 160

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(4-(三氟甲基)苯基)-3-(甲基磺酰胺基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-45)



参照实施例 159 的方法, 将 IV-38 替换成 2-硝基-4-溴苯甲酸甲酯制得化合物 IV-42。

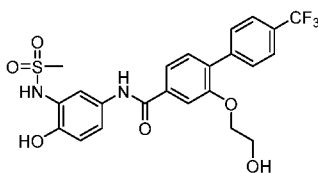
将化合物 IV-42 (300 mg, 0.92 mmol) 溶于 THF (5 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 加入 Pd/C (30 mg), 氢气氛围室温反应 4 h。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 淡黄色固体即化合物 IV-43。

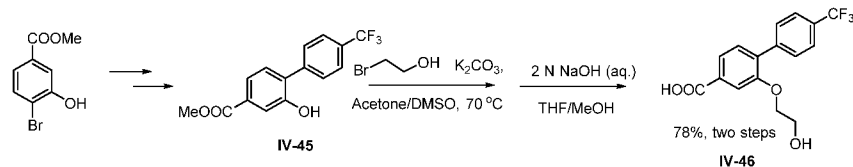
将化合物 IV-43 溶于吡啶(3.5 mL)中, 向其中滴加 MsCl (100 mL, 1.33 mmol), 室温反应过夜。反应液倾倒入 conc. HCl (6 mL) 和饱和 NH_4Cl (aq.) (10 mL) 的混合液中, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼依次用 1 N HCl, 水洗涤, 红外干燥至恒重得目标物, 橘黄色固体即化合物 IV-44 (314 mg, 91%, two steps)。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-34 替换成 IV-44 制得化合物 D-45: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.62 (s, 1H), 10.45 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.92 (dd, $J = 18.7, 8.2$ Hz, 4H), 7.83 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.21 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 542.1 $[M-H]^-$.

实施例 161

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-羟基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-46)





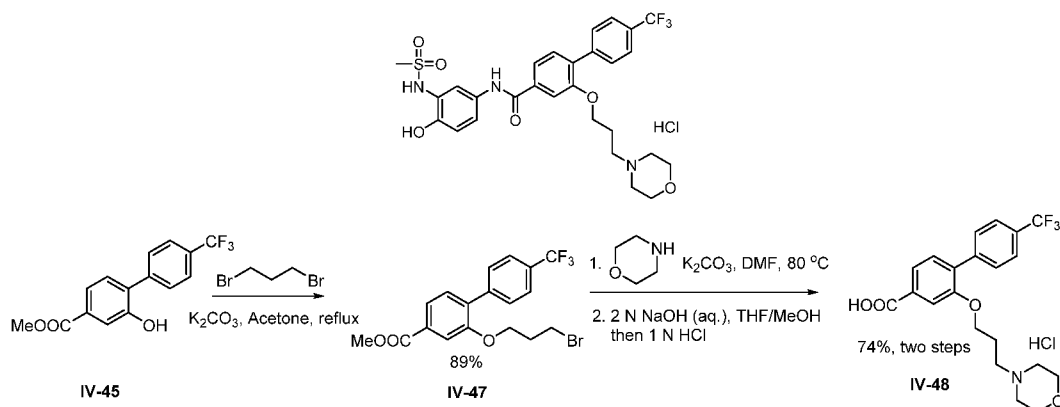
参照实施例 159 的方法, 将 IV-38 替换成 3-羟基-4-溴苯甲酸甲酯制得化合物 IV-45。

将化合物 IV-45 (70 mg, 0.236 mmol), 2-溴乙醇 (44 mg, 0.354 mmol), 无水 K_2CO_3 (65 mg, 0.472 mmol) 混悬于丙酮 (4 mL) 和 DMSO (1.5 mL) 中, 升温至 70 °C 反应 10 h。反应液冷却至室温, 加入 1 N HCl (10 mL) 和 EtOAc (15 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (1.5 mL), 室温反应 1.5 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (3 mL) 稀释, 稀释液 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重得淡棕色固体即化合物 IV-46 (60 mg, 78%, two steps)。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-46 制得化合物 D-46: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71-7.63 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.18 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H), 3.77-3.67 (m, 2H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 509.2 $[M-H]^+$.

实施例 162

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-吗啉代丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-47)



将化合物 IV-45 (400 mg, 1.35 mmol), 1,3-二溴丙烷 (1.36 g, 6.75 mmol), 无水 K_2CO_3 (932 mg, 6.75 mmol) 混悬于丙酮 (15 mL) 中, 回流反应 3 h。反应液冷却至室温, 滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 40/1)纯化得目标物, 白色固体即化合物 IV-47 (520 mg, 89%)。

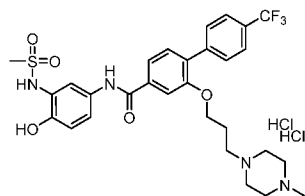
将化合物 IV-47 (100 mg, 0.24 mmol), 吗啉 (25 μ L, 0.29 mmol), 无水 K_2CO_3

(50 mg, 0.36 mmol)混悬于 DMF (2 mL)中, 升温至 80 °C 反应 1 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (10 mL)和 H₂O (10 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, H₂O, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (1.0 mL), 室温反应 3 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (4 mL)稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥得残留物, 将其混悬于石油醚(1 mL)和 EtOAc (2 mL)中, 搅拌, 抽滤, 得白色固体即化合物 IV-48 (79 mg, 74%, two steps). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.14 (s, 1H), 10.89 (s, 1H), 7.90-7.77 (m, 4H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.99-3.87 (m, 2H), 3.84-3.70 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.19-2.91 (m, 4H), 2.26-2.10 (m, 2H).

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-48 制得化合物 D-47: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.51 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.88-7.76 (m, 4H), 7.74-7.63 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 2H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.28-4.13 (m, 2H), 3.96-3.54 (m, 4H), 3.36-3.28 (m, 4H), 3.17-3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.23-2.00 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* 594.2 [M+H]⁺.

实施例 163

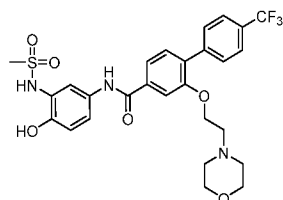
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐(化合物 D-48)

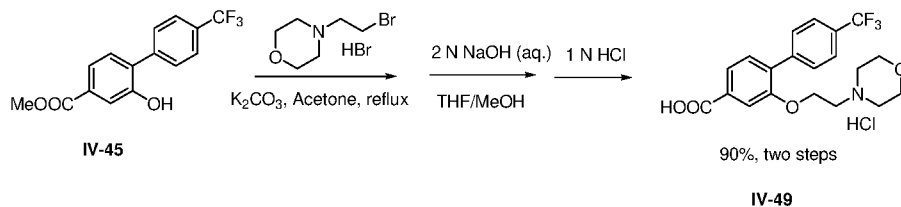


参照实施例 162 的方法, 将吗啡啉替换成 N-甲基哌嗪制得化合物 D-48: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 11.65 (s, 2H), 10.20 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 4H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H), 3.80-3.47 (m, 8H), 3.24-3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.24-2.06 (m, 2H). ESI-MS: *m/z* 607.3 [M+H]⁺.

实施例 164

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-吗啉代乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-49)



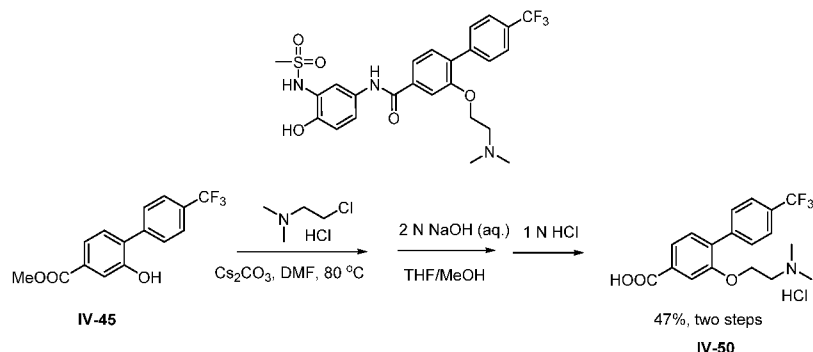


将化合物 IV-45 (55 mg, 0.186 mmol), 4-(2-溴乙基)吗啡啉氢溴酸盐 (76 mg, 0.28 mmol), 无水 K_2CO_3 (77 mg, 0.51 mmol) 混悬于丙酮 (4 mL) 中, 回流反应 3 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (10 mL) 和 H_2O (8 mL), 分液, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (1 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (1.0 mL), 室温反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (5 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重得白色固体即化合物 IV-48 (72 mg, 90%, two steps)。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-49 制得化合物 D-49: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 16.6, 8.0 Hz, 4H), 7.71-7.60 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 3.61-3.45 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.70 (t, J = 4.2 Hz, 2H), 2.46-2.23 (m, 4H). ESI-MS: m/z 580.2 $[M+H]^+$.

实施例 165

2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-50)



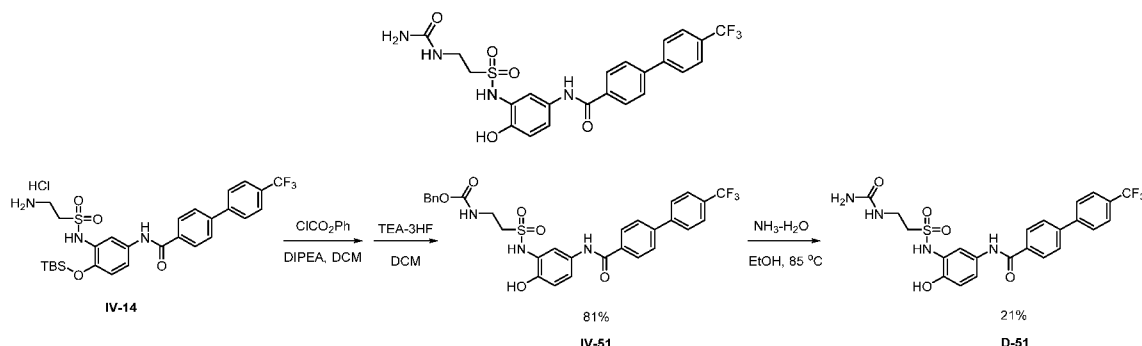
将化合物 IV-45 (50 mg, 0.169 mmol), 二甲氨基氯乙烷盐酸盐 (32 mg, 0.219 mmol), Cs_2CO_3 (138 mg, 0.423 mmol) 混悬于 DMF (3 mL) 中, 升温至 80 °C 反应 18 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (10 mL) 和 H_2O (10 mL), 分液, 有机层用饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (aq.) (1.5 mL), 室温反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (5 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 3-4, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固

体即化合物 IV-50 (31 mg, 47%, two steps)。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-50 制得化合物 D-50: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 7.87-7.76 (m, 4H), 7.75-7.63 (m, 3H), 7.57-7.46 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 8.7, 1.3$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 3.09 (t, $J = 4.5$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.49 (s, 6H). ESI-MS: m/z 528.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 166

N-(4-羟基-3-((2-脲基乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-51)

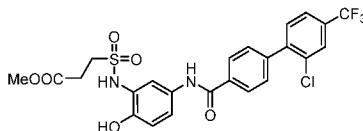


将化合物 IV-14 (90 mg, 0.143 mmol), DIPEA (60 μL , 0.358 mmol) 混溶于 DCM (5 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加氯甲酸苯酯 (27 μL , 0.214 mmol), 室温反应 30 min。反应液加入 1 N HCl (6 mL) 和 EtOAc (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物溶于 DCM (5 mL) 中, 向其中滴加 TEA $\cdot$ 3HF (55 μL), 室温反应过夜。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼 DCM 洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-51 (71 mg, 81%)。

将化合物 IV-51 混溶于混悬于 EtOH (5 mL) 和 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3 mL) 中, 升温至 85 $^\circ\text{C}$ 反应 3 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除有机溶剂, 残留物加入饱和 NH_4Cl (aq.) (10 mL) 和 EtOAc (10 mL), 分液, 水层用 EtOAc (8 mL) 提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 10/1) 纯化得目标物, 将其混悬于 DCM (3 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼依次用少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重, 得棕色固体即化合物 D-51 (13 mg, 21%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 5.7$ Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 3.47-3.38 (m, 2H), 3.16 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 521.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 167

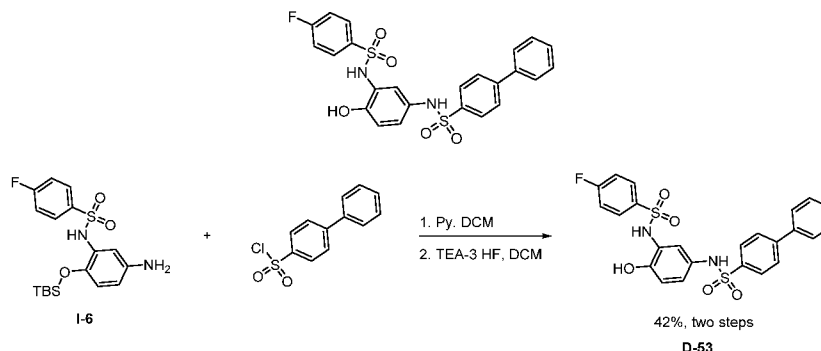
3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)磺酰胺基)丙酸甲酯(化合物 D-52)



参照实施例 134 的方法, 将 III-11 替换成 IV-18 制得化合物 D-52: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 8.10-8.01 (m, 3H), 7.84 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 7.55 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.36-3.26 (m, 2H), 2.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H). ESI-MS: m/z 555.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 168

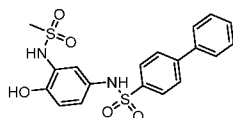
N-(3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺(化合物 D-53)



将化合物 I-6 (119 mg, 0.3 mmol) 和吡啶 (100 μL) 混溶于 DCM (4 mL) 中, 向其中缓慢加入对联苯磺酰氯 (78 mg, 0.31 mmol), 室温反应 2 h。反应液 2 N HCl 调节 pH 至 1-3, 加入 H_2O (6 mL) 和 DCM (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 5/1) 纯化得目标物。将其溶于 DCM (5 mL) 中, 向其中缓慢滴加 TEA $\cdot$ 3HF (50 μL), 室温反应 1 h。反应液析出固体, 抽滤滤饼依次用 DCM, 1 N HCl, H_2O 洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 D-53 (63 mg, 42%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.86 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.75-7.67 (m, 4H), 7.64 (dd, $J = 8.8, 5.2$ Hz, 2H), 7.53-7.38 (m, 3H), 7.27 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 8.6, 2.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). ESI-MS: m/z 521.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 169

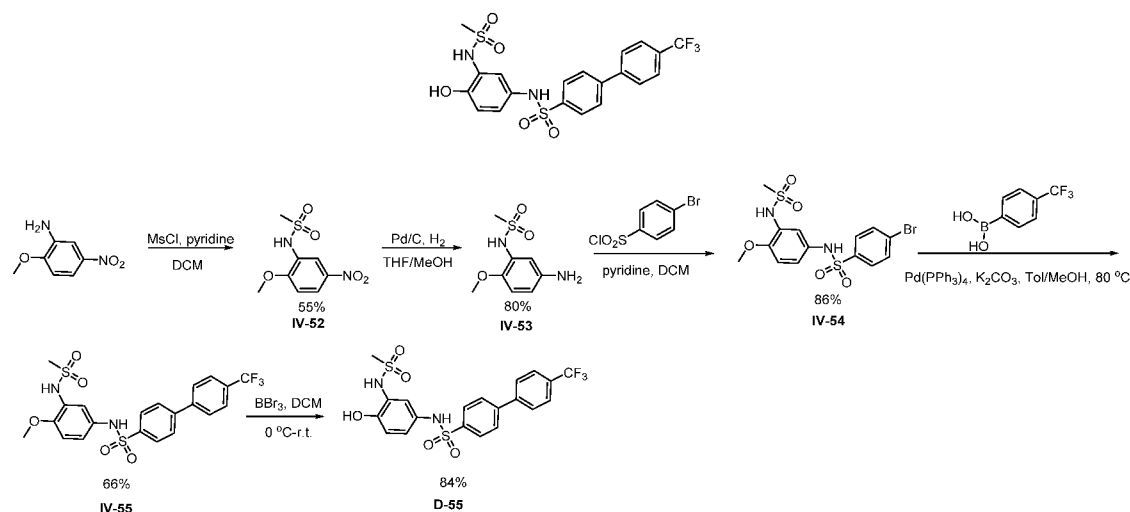
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺(化合物 D-54)



参照实施例 168 的方法, 将 I-6 替换成 IV-27 制得化合物 D-54: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.87 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.72-7.66 (m, 2H), 7.54-7.37 (m, 3H), 7.04 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82-6.70 (m, 2H), 2.83 (s, 3H). ESI-MS: m/z 441.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 170

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺(化合物 D-55)



将化合物 2-氨基-4-硝基苯甲醚 (1.68 g, 10mmol) 和吡啶 (1.6 mL, 20 mmol) 混溶于 DCM (15 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 MsCl (1.2 mL, 15 mmol), 室温反应 2.5 h。反应液减压蒸除 DCM, 残留物加入 EtOAc (50 mL) 和 1 N HCl (40 mL), 分液, 水层 EtOAc (30 mL) 提取, 合并有机相, 依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其混悬于 DCM (10 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 IV-52 (1.35 g, 55%)。

将化合物 IV-52 溶于 THF (10 mL) 和 MeOH (15 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (140 mg), 氢气氛围室温反应 5 h。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 灰白色固体即化合物 IV-53 (1.15g, 80%)。

将化合物 IV-53 (231 mg, 1.07 mmol) 和吡啶 (200 μL) 混溶于 DCM (9 mL) 中, 向其中缓慢加入 4-溴苯磺酰氯 (179 mg, 0.7 mmol), 室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 1 N HCl (8 mL) 和 EtOAc (12 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 Et_2O (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重, 得粉色固体即化合物 IV-54 (262 mg, 86%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.04 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.75 (d, $J =$

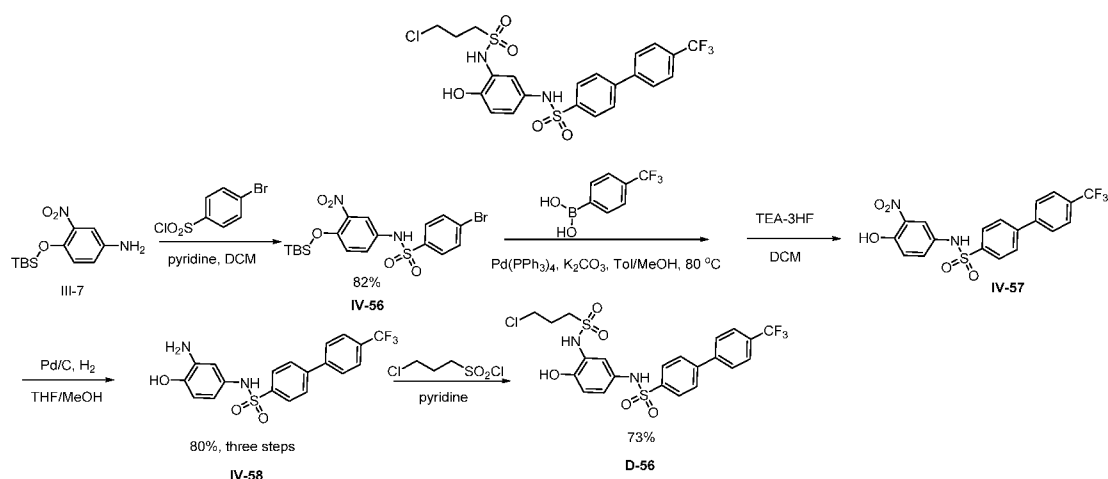
8.5 Hz, 2H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).

将化合物 IV-54 (87 mg, 0.2 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (42 mg, 0.22 mmol), 无水 K_2CO_3 (83 mg, 0.6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol) 混悬于 Tol (5 mL) 和 MeOH (1.5 mL) 中, 氩气氛围升温至 $80^\circ C$ 反应 3.5 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 50/1) 纯化得目标物, 将其混悬于 DCM (2 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼 DCM 洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-55 (66 mg, 66%)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.08 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 7.99-7.78 (m, 8H), 7.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.01-6.87 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 2.84 (s, 3H)。

将化合物 IV-55 (50 mg, 0.1 mmol) 混悬于 DCM (5 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 BBr_3 (60 μL), 室温反应 2 h。反应液加入 MeOH (1 mL) 淬灭, 减压蒸除有机溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 100/1) 纯化得目标物, 将其混悬于 DCM (3 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼 DCM 洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 D-55 (41 mg, 84%)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 9.92 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.98-7.74 (m, 8H), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.82-6.69 (m, 2H), 2.83 (s, 3H)。ESI-MS: m/z 509.0 $[M+Na]^+$ 。

实施例 171

N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (化合物 D-56)



将化合物 III-7 (805 mg, 3 mmol) 和吡啶 (784 μL , 9 mmol) 混溶于 DCM (35 mL) 中, 向其中缓慢加入 4-溴苯磺酰氯 (860 mg, 3.36 mmol), 室温反应过夜。反应液用 2 N HCl 调节 pH 至 3-4, 加入 H_2O (12 mL) 和 DCM (20 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 Et_2O (6 mL) 和正己烷 (10 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重, 得棕黄色

固体即化合物 IV-56 (1.2 g, 82%)。

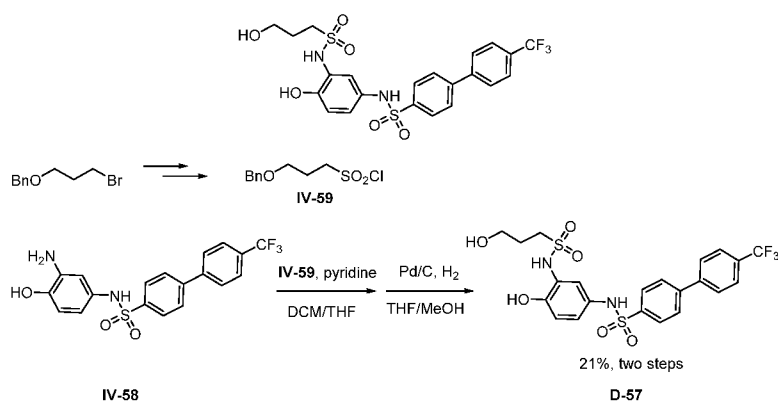
将化合物 IV-56 (876 mg, 1.87 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (391 mg, 2.06 mmol), 无水 K_2CO_3 (775 mg, 5.62 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (120 mg, 0.1 mmol) 混悬于 Tol (20 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 氩气氛围升温至 80 °C 反应 4.5 h。反应液冷却至室温, 加入 H_2O (10 mL) 和 EtOAc (20 mL), conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 水层 EtOAc (20 mL) 提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/EtOAc = 200/1) 纯化得目标物, 将其溶于 DCM (10 mL) 中, 向其中加入 TEA · 3HF (300 μ L), 室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 MeOH (5 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 IV-57. ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.56 (brs, 2H), 8.00-7.90 (m, 4H), 7.89-7.79 (m, 4H), 7.60 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.9, 2.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H)。

将化合物 IV-57 溶于 THF (12.5 mL) 和 MeOH (7.5 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (70 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 灰绿固体即化合物 IV-58 (610 mg, 80%, three steps)。

将化合物 IV-58 (60 mg, 0.137 mmol) 溶于吡啶 (1 mL) 中, 向其中缓慢滴加 3-氯丙磺酰氯 (20 μ L, 0.164 mmol), 室温反应 3.5 h。反应液加入 EtOAc (10 mL) 和 H_2O (5 mL) 稀释, 稀释液用 conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 100/1) 纯化得目标物, 将其混悬于 Et_2O (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至恒重, 得类白色固体即化合物 D-56 (55 mg, 73%). ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 9.92 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.97-7.73 (m, 8H), 7.06-7.01 (m, 1H), 6.84-6.69 (m, 2H), 3.65 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.08-2.98 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 2H). ESI-MS: m/z 571.1 $[M+Na]^+$ 。

实施例 172

N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺 (化合物 D-57)

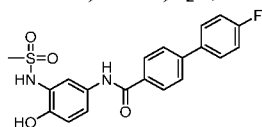


参照实施例 123 的方法, 将 IV-10 替换成 3-苄氧基溴丙烷 (3.0 mmol) 制得化合物 IV-59, 将其溶于 DCM (3 mL) 中制得 IV-59 的 DCM 溶液。

将化合物 IV-58 (100 mg, 0.245 mmol) 溶于 DCM (3 mL) 和 THF (0.5 mL) 中, 向其中缓慢滴加 IV-59 的 DCM 溶液 (1.5 mL), 室温反应过夜。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 EtOAc (10 mL) 和 1 N HCl (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 200/1) 纯化得目标物, 将其溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (2.5 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (10 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 EtOAc (0.5 mL) 和 Et_2O (5 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至恒重, 得灰白色固体即化合物 D-57 (27 mg, 21%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.90 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.00-7.75 (m, 8H), 7.07 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.80-6.68 (m, 2H), 4.58 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H), 3.43-3.34 (m, 2H), 3.00-2.91 (m, 2H), 1.84-1.70 (m, 2H). ESI-MS: m/z 553.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 173

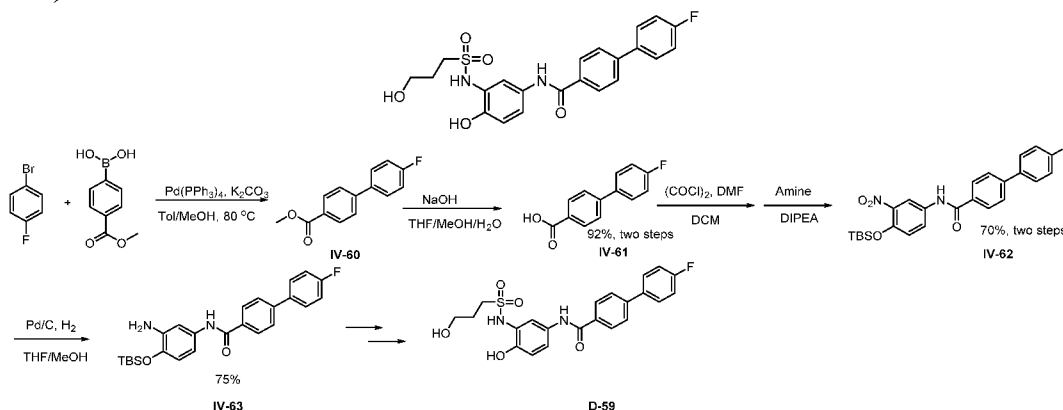
4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-58)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 4-氟溴苯制得化合物 D-58: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.87-7.76 (m, 4H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 423.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 174

4'-氟-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-59)



将化合物 4-氟溴苯 (875 mg, 5 mmol), 对甲氧羰基苯硼酸 (990 mg, 5.5 mmol), 无水 K_2CO_3 (2.1 g, 15 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (289 mg, 0.25 mmol) 混溶于 Tol (35 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 氩气氛围升温至 80 °C 反应 5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 H_2O (10 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 6-7, 加入 EtOAc (30 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚:DCM(1:1)/EtOAc = 100/1)纯化得目标物。将其溶于 THF (15 mL) 和 MeOH (10 mL) 中, 加入 NaOH (782 mg, 19.5 mmol) 的 H_2O (7 mL) 溶液, 升温至 60 °C 反应 2 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (8 mL) 稀释, 2 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-61 (1.0 g, 92%, two steps)。

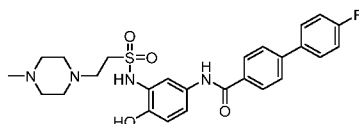
将化合物 IV-61 (700 mg, 3.24 mmol) 混悬于 DCM (15 mL) 中, 向其中依次滴加 $(COCl)_2$ (417 μ L, 4.86 mmol), DMF (1 drop), 室温反应 6 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物复溶于 DCM (6 mL) 中制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至 III-7 (1.02 g, 3.24 mmol) 和 DIPEA (803 μ L, 4.86 mmol) 的 DCM (8 mL) 溶液中, 室温反应 1.5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 1 N HCl (20 mL) 和 EtOAc (40 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于正己烷 (10 mL) 和 DCM (1 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 IV-62。

将化合物 IV-62 溶于 THF (20 mL) 和 MeOH (16 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (120 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于正己烷 (8 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 得黄色固体即化合物 IV-63 (997 mg, 70%, two steps)。

参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63, 甲基磺酰氯替换成 IV-59, 最后经 Pd/C 脱苄基制得化合物 D-59 (30 mg, 75%): ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.88-7.77 (m, 4H), 7.67 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.8, 8.8 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.67-4.57 (m, 1H), 3.55-3.42 (m, 2H), 3.14-3.05 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H). ESI-MS: m/z 467.2 $[M+Na]^+$.

实施例 175

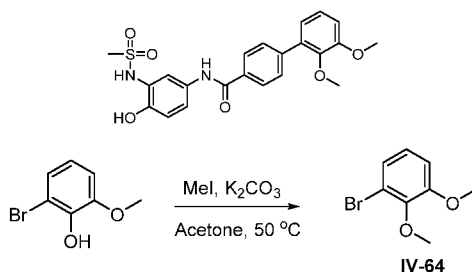
4'-氟-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-60)



参照实施例 130 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63 制得化合物 D-60: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.82 (brs, 2H), 8.04 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88-7.75 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.27 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.46-2.25 (m, 8H), 2.15 (s, 3H). ESI-MS: m/z 513.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 176

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-61)

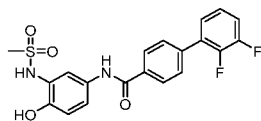


将化合物 2-溴-6-甲氧基苯酚 (406 mg, 2 mmol) 和无水 K_2CO_3 (552 mg, 4 mmol) 混悬于丙酮 (12 mL) 中, 向其中滴加 MeI (250 μL , 4 mmol), 升温至 60 $^\circ\text{C}$ 反应 6 h 后室温搅拌过夜。反应液滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (15 mL) 和 1 N HCl (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 黄色油状液体即化合物 IV-64。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 IV-64 制得化合物 D-61: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.55-7.48 (m, 1H), 7.23-7.07 (m, 2H), 7.01-6.92 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). ESI-MS: m/z 465.2 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

实施例 177

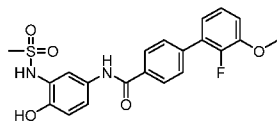
2',3'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-62)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 2,3-二氟溴苯制得化合物 D-62: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.23 (brs, 2H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.58-7.47 (m, 2H), 7.47-7.39 (m, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 441.06911, found 441.06919.

实施例 178

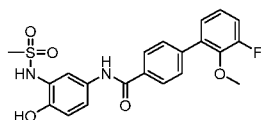
2'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-63)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 3-溴-2-氟苯甲醚制得化合物 D-63: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.24 (brs, 2H), 8.03 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76-7.59 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 7.16-7.05 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.10715, found 431.10654.

实施例 179

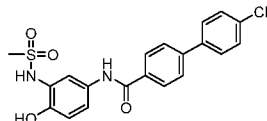
3'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-64)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 2-溴-6-氟苯甲醚制得化合物 D-64: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.74-7.60 (m, 3H), 7.53 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 1H), 7.29-7.15 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 431.10715, found 431.10707.

实施例 180

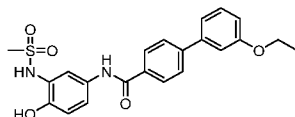
4'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-65)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 4-氯溴苯制得化合物 D-65: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.37 (brs, 2H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.81 (dd, $J = 9.0, 9.0$ Hz, 4H), 7.66 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.61 - 7.47 (m, 3H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417.06703, found 417.06689.

实施例 181

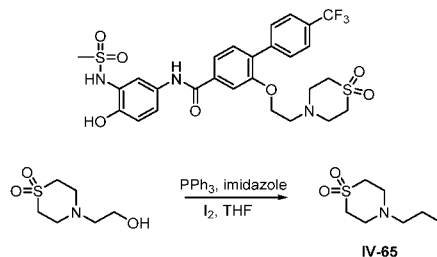
3'-乙氧基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-66)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 3-溴苯乙醚制得化合物 D-66: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 8.94 (brs, 2H), 8.03 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.47-7.34 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 2H), 6.97 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.13 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 1.37 (t, $J = 6.9$ Hz, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 427.13222, found 427.13202.

实施例 182

2-(2-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-67)

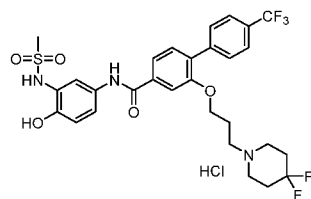


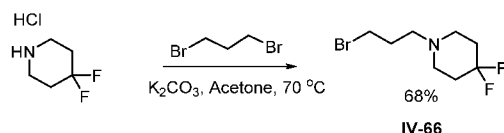
将 PPh_3 (393 mg, 1.5 mmol), 咪唑 (204 mg, 3 mmol) 混溶于 THF (6 mL) 中, 向其中加入 I_2 (381 mg, 1.5 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液, 室温反应 30 min 后向加入 4-(2-羟基乙基)硫代吗啉-1,1-二氧化物 (179 mg, 1.0 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液, 室温反应过夜。反应液加入 EtOAc (15 mL) 和饱和 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ (aq.) (15 mL), 分液, 水层 EtOAc (10 mL) 提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 白色固体即化合物 IV-65。

参照实施例 164 的方法, 将 4-(2-溴乙基)吗啡啉氢溴酸盐替换成 IV-65 制得化合物 D-67: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.23 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.90-7.62 (m, 7H), 7.51 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.73-3.37 (m, 10H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628.13935, found 628.13891.

实施例 183

2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-68)



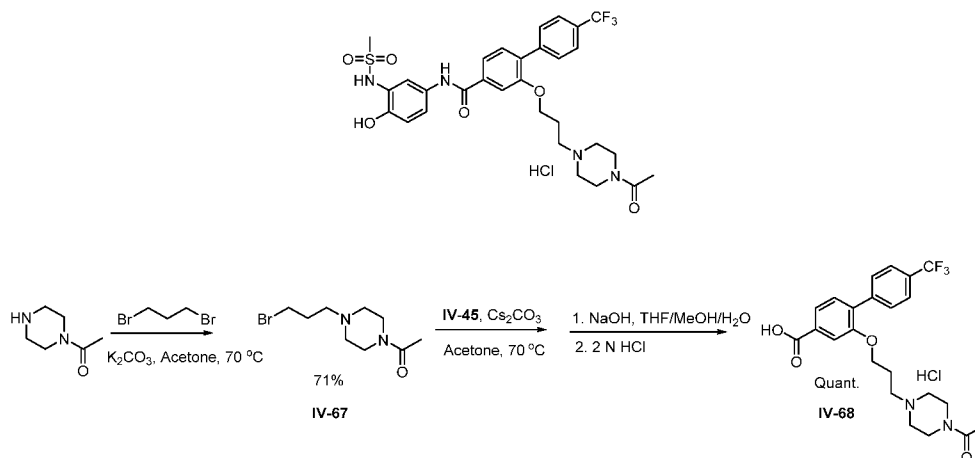


将化合物 4,4-二氟哌啶盐酸盐 (315 mg, 2 mmol), 1,3-二溴丙烷 (2.02 g, 10 mmol), 无水 K_2CO_3 (1.38 g, 10 mmol) 混悬于丙酮 (10 mL) 中, 升温至 70 °C 反应 6 h。反应液滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 150/1) 纯化得目标物, 无色油状液体即化合物 IV-66 (328 mg, 68%)。

参照实施例 164 的方法, 将 4-(2-溴乙基)吗啡啶氢溴酸盐替换成 IV-66 制得化合物 D-68: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 4H), 7.75-7.66 (m, 3H), 7.56-7.48 (m, 2H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.65-3.49 (m, 2H), 3.25-3.04 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.47-2.12 (m, 6H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{29}H_{30}F_5N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 628.18991, found 628.18897.

实施例 184

2-(3-(4-乙酰基哌嗪-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-69)



将化合物 1-乙酰哌嗪 (385 mg, 3 mmol), 1,3-二溴丙烷 (3.0 g, 15 mmol), K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol) 混溶于丙酮 (15 mL) 中, 升温至 70 °C 反应 3 h, 室温搅拌过夜。反应液滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 50/1) 纯化得目标物, 无色油状液体即化合物 IV-67 (532 mg, 71%)。

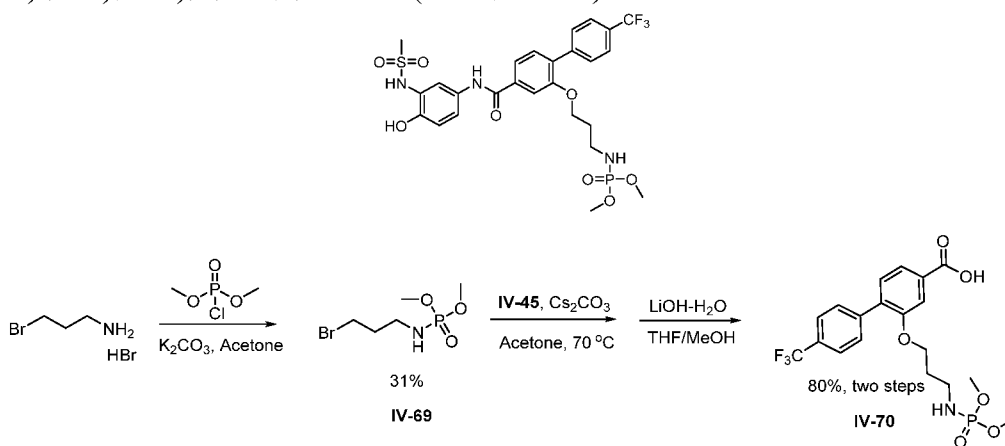
将化合物 IV-45 (130 mg, 0.44 mmol), IV-67 (150 mg, 0.60 mmol), 无水 Cs_2CO_3 (220 mg, 0.68 mmol) 混悬于丙酮 (8 mL) 中, 升温至 70 °C 反应 30 min。反应液冷却至室温, 滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (4 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中加 NaOH (130 mg) 的 H_2O (1 mL) 溶液, 室温反应 5 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 加入 H_2O (3 mL) 稀释, 稀释液用 2 N HCl 调节 pH 至

1-3, 析出固体, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重, 得淡黄色固体即化合物 IV-68 (Quant.)。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-68 制得化合物 D-69: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.72 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.89-7.78 (m, 4H), 7.76-7.65 (m, 3H), 7.58-7.47 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.49-4.35 (m, 1H), 4.31-4.19 (m, 2H), 4.06-3.85 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.11-2.79 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.29-2.12 (m, 2H), 2.04 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 635.21457, found 635.21395.

实施例 185

(3-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)丙基)氨基磷酸二甲酯(化合物 D-70)



将化合物 3-溴丙胺氢溴酸盐 (438 mg, 2 mmol), 无水 K_2CO_3 (690 mg, 5 mmol) 混悬于丙酮 (12 mL) 中, 向其中缓慢滴加氯磷酸二甲酯 (400 μL , 3.7 mmol), 室温反应过夜。反应液滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$) 纯化得目标物, 黄色油状液体即化合物 IV-69 (152 mg, 31%)。

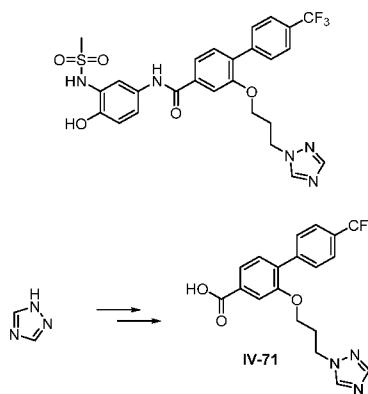
将化合物 IV-45 (95 mg, 0.32 mmol), IV-69, Cs_2CO_3 (220 mg, 0.68 mmol) 混悬于丙酮 (7 mL) 中, 升温至 70°C 反应 30 min。反应液冷却至室温, 滤去不溶物, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其溶于 THF (3 mL), MeOH (3 mL) 和 H_2O (1 mL) 中, 向其中加入 $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (94 mg), 室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 加入 H_2O (4 mL) 稀释, 稀释液用 2 N HCl 调节 pH 至 1-3, 加入 EtOAc (8 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 减压蒸除溶剂得残留物, 将其混悬于 Et_2O (3 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-70 (115 mg, 80%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.07 (s, 1H), 7.84-7.75 (m, 4H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.05-4.91 (m, 1H), 4.13 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 2.92-2.80 (m,

2H), 1.86-1.75 (m, 2H).

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-70 得化合物 D-70: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.90-7.75 (m, 4H), 7.73-7.62 (m, 3H), 7.58-7.44 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.09-4.94 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.49 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 1.94-1.73 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_8\text{PS}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 630.12923, found 630.12849.

实施例 186

2-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-71)

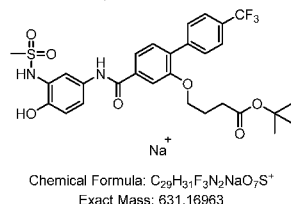


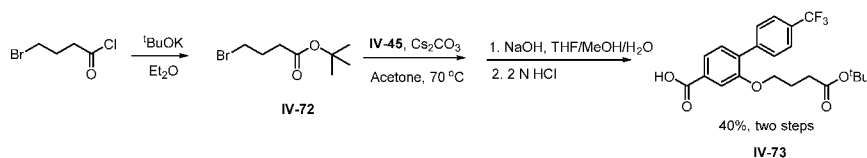
参照实施例 184 的方法, 将 1-乙酰哌嗪替换成 1,2,4-三氮唑制得化合物 IV-71: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 13.09 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89-7.76 (m, 4H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.26 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H).

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-71 得化合物 D-71: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.90-7.78 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.56-7.44 (m, 2H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 4.12 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.31-2.16 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}-\text{H}]^-$ 574.13775, found 574.13673.

实施例 187

4-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-2-基)氧基)叔丁基酯(化合物 D-72)





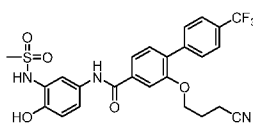
将叔丁醇钾 (202 mg, 1.8 mmol) 混悬于 Et₂O (5 mL) 中, 冰浴下向其中滴加 4-溴丁酰氯 (173 μ L, 1.5 mmol), 室温反应 12 h。反应液加入 H₂O (8 mL) 和 EtOAc (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得残留物即化合物 IV-72。

将化合物 IV-72, IV-45 (148 mg, 0.5 mmol), 无水 Cs₂CO₃ (244 mg, 0.75 mmol) 混悬于丙酮 (7 mL) 中, 升温至 70 °C 反应 5 h。反应液冷却至室温, 1 N HCl 调剂 pH 至 3-4, 加入 H₂O (8 mL) 和 EtOAc (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚/EtOAc = 30/1)纯化得目标物。将其溶于 THF (2 mL) 和 MeOH (1.5 mL) 中, 向其中加入 NaOH (55 mg) 的 H₂O (0.5 mL) 溶液, 室温反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (8 mL) 和 EtOAc (12 mL), 1 N HCl 调剂 pH 至 3-4, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(DCM/MeOH = 200/1)纯化, 得白色固体即化合物 IV-73 (86 mg, 40%, two steps). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 7.81 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 5H), 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 2.32 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.43 (s, 9H)。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-73 制得化合物 D-74: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.87-7.73 (m, 4H), 7.70-7.61 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.12 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.96-1.85 (m, 2H), 1.36 (s, 9H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₉H₃₁F₃N₂NaO₇S [M+Na]⁺ 631.16963, found 631.16966。

实施例 188

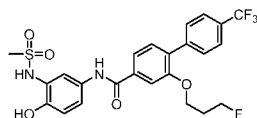
2-(3-氰基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-73)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-67 替换成 4-溴丁腈制得化合物 D-73: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.26 (brs, 2H), 7.84-7.76 (m, 4H), 7.72-7.63 (m, 3H), 7.56-7.47 (m, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.19 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.56 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.09-1.95 (m, 2H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₂F₃N₃NaO₅S [M+Na]⁺ 556.11245, found 556.11221。

实施例 189

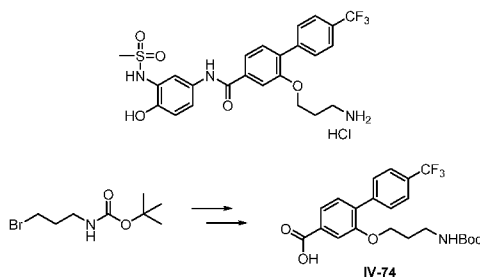
2-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-74)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-67 替换成 1-溴-3-氟丙烷制得化合物 D-74: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.90-7.71 (m, 4H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.56-7.45 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.60 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.45 (t, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.19-2.00 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.12583, found 527.12610.

实施例 190

2-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-75)

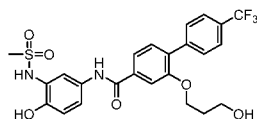


参照实施例 184 的方法, 将 IV-67 替换成 3-(Boc-氨基)丙基溴制得化合物 IV-74。

参照实施例 155 的方法, 将 IV-31 替换成 IV-74, 最后经 $\text{EtOH} \cdot \text{HCl}$ 脱 Boc 制得化合物 D-75: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.21 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 3H), 7.84-7.77 (m, 4H), 7.74-7.66 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.92-2.80 (m, 2H), 2.11-1.92 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524.14615, found 524.14575.

实施例 191

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-76)

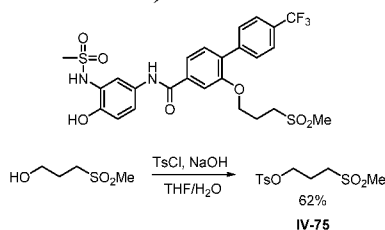


参照实施例 161 的方法, 将 2-溴乙醇替换成 3-溴-1-丙醇制得化合物 D-76: ^1H

NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.86-7.75 (m, 4H), 7.72-7.61 (m, 3H), 7.55-7.46 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.19 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.51 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.97-1.77 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{24}H_{24}F_3N_2O_6S$ $[M+H]^+$ 525.1302, found 525.1308.

实施例 192

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-77)

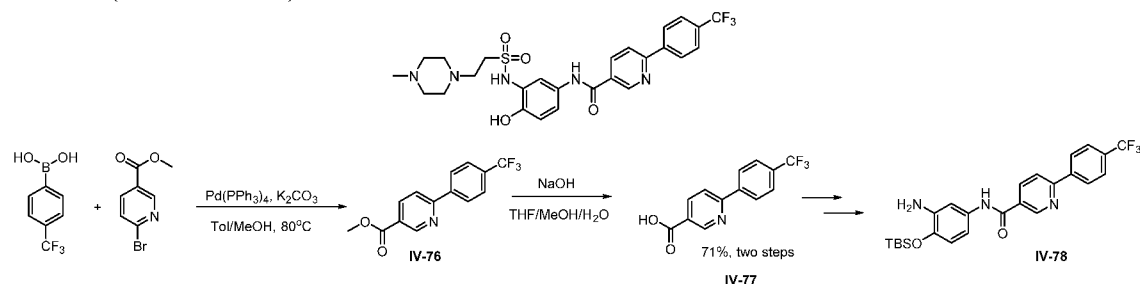


将化合物 3-甲磺基-1-丙醇 (228 mg, 1.65 mmol), NaOH (90 mg, 2.25 mmol) 混溶于 THF (2 mL) 和 H_2O (2 mL) 中, 向其中缓慢滴加 TsCl (286 mg, 1.5 mmol) 的 THF (3 mL) 溶液, 室温反应 2 h。反应液加入 1 N HCl (3 mL) 和 EtOAc (6 mL), 分液, 水层 EtOAc 提取 (8 mL x 2), 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得白色固体即化合物 IV-75 (273 mg, 62%)。

参照实施例 184 的方法, 将 IV-67 替换成 IV-75 制得化合物 D-77: ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.14 (brs, 2H), 7.89-7.76 (m, 4H), 7.73-7.60 (m, 3H), 7.58-7.45 (m, 2H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.23-3.11 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.23-2.07 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{25}H_{25}F_3N_2NaO_7S_2$ $[M+Na]^+$ 609.09475, found 609.09448.

实施例 193

N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺(化合物 D-78)



将化合物 6-溴烟酸甲酯 (1.54 g, 7.13 mmol), 对三氟甲基基苯硼酸 (1.49 g, 7.84 mmol), 无水 K_2CO_3 (3.0 g, 21.4 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (247 mg, 0.214 mmol) 混

悬于 Tol (30 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 氩气氛围升温至 80 °C 反应 5 h。冷却室温, 反应液加入 H₂O (25 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 加入 EtOAc (45 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析(石油醚:DCM (1:1)/EtOAc = 100/1)纯化, 得化合物 IV-76。

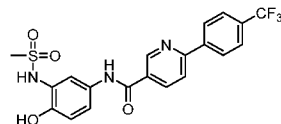
将化合物 IV-76 溶于 THF (20 mL) 和 MeOH (20 mL) 中, 向其中加入 NaOH (800 mg, 20 mmol) 的 H₂O (10 mL) 溶液, 室温反应过夜。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (15 mL) 稀释, 稀释液用 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-77 (1.56 g, 71%, two steps). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.49 (s, 1H), 9.19 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.47-8.34 (m, 3H), 8.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

参照实施例 152 的方法, 将 IV-19 替换成 IV-77 制得化合物 IV-78。

参照实施例 130 的方法, 将 III-11 替换成 IV-78 制得化合物 D-78: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.35 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.47-8.36 (m, 3H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 3.31-3.21 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.46-2.24 (m, 8H), 2.15 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₆H₂₉F₃N₅O₄S [M+H]⁺ 564.18869, found 564.19027.

实施例 194

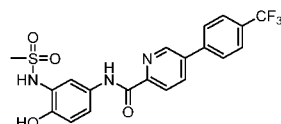
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺(化合物 D-79)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-78 制得化合物 D-79: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.36 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.48-8.38 (m, 3H), 8.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₁₇F₃N₃O₄S [M+H]⁺ 452.0886, found 452.0892.

实施例 195

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶酰胺(化合物 D-80)

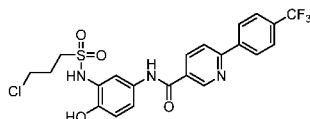


参照实施例 193 和 194 的方法, 将 6-溴烟酸甲酯替换成 5-溴吡啶-2-羧酸甲酯制得化合物 D-80: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.56 (s, 1H), 9.70 (s, 1H),

9.07 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.42 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.87-7.77 (m, 1H), 7.59 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.01 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{20}H_{17}F_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 452.0886, found 452.0891.

实施例 196

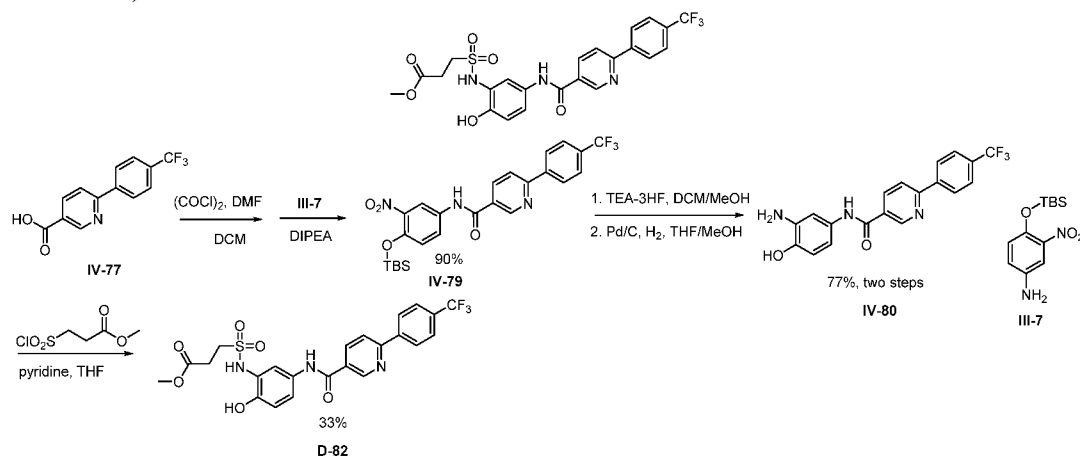
N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺(化合物 D-81)



参照实施例 124 的方法, 将 III-11 替换成 IV-78 制得化合物 D-81: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.35 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.50-8.34 (m, 3H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.75 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.24-3.11 (m, 2H), 2.30-2.13 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{20}ClF_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 514.08097, found 514.08047.

实施例 197

3-(N-(2-羟基-5-(6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯(化合物 D-82)



将化合物 IV-77 (6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酸) (992 mg, 3.71 mmol) 混悬于 DCM (15 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 $(COCl)_2$ (477 μ L, 5.57 mmol), DMF (1 drop), 室温反应 5 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (6 mL) 制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至 III-7 (996 mg, 3.71 mmol) 和 DIPEA (920 μ L, 5.57 mmol) 的 DCM (12 mL) 溶液中, 室温反应 40 min。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 1 N HCl (15 mL) 和 EtOAc (30 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 Et_2O (6 mL) 和正己烷 (12 mL)

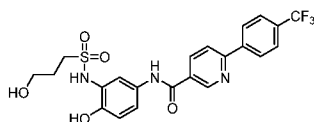
中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 IV-79 (1.73 g, 90%)。

将化合物 IV-79 (767 mg, 1.48 mmol) 溶于 DCM (15 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中滴加 TEA · 3HF (380 μ L), 室温反应 2 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于 DCM (8 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼少量 MeOH 洗涤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体。将其溶于 THF (12 mL) 和 MeOH (12 mL) 中, 向其中加入 Pd/C (70 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物混悬于石油醚 (4 mL) 和 EtOAc (4 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 得灰绿色固体即化合物 IV-80 (428 mg, 77%, two steps)。

将化合物 IV-80 (150 mg, 0.4 mmol), 吡啶 (200 μ L) 混溶于 THF (7 mL) 中, 向其中滴加 3-(氯磺酰基)丙酸甲酯 (90 mg, 0.48 mmol), 室温反应 4 h。反应液加入 1 N HCl (10 mL) 和 EtOAc (10 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (DCM/MeOH = 60/1) 纯化得目标物。将其混悬于 Et_2O (4 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 得灰白色固体即化合物 D-82 (69 mg, 33%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.36 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52-8.36 (m, 3H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.35-3.25 (m, 2H), 2.85 (t, J = 7.5 Hz, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 546.09171, found 546.09102.

实施例 198

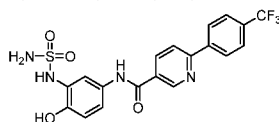
N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺 (化合物 D-83)



参照实施例 136 的方法, 将 D-19 替换成 D-82 制得化合物 D-83: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.36 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.22 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.48-8.35 (m, 3H), 8.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.47 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 1.96-1.79 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_3\text{NaO}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 518.09680, found 518.09640.

实施例 199

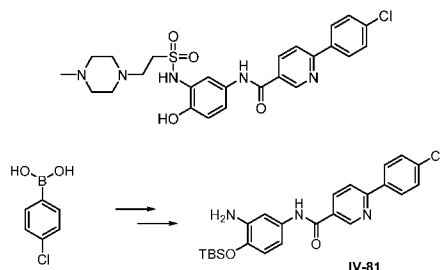
N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺 (化合物 D-84)



参照实施例 197 的方法, 将 3-(氯磺酰基)丙酸甲酯替换成氨基磺酰氯制得化合物 D-84: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.33 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48-8.34 (m, 3H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 453.0839, found 453.0846.

实施例 200

6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺 (化合物 D-85)

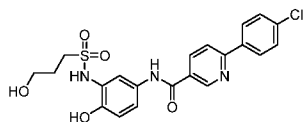


参照实施例 193 的方法, 将对三氟甲基苯硼酸替换成 4-氯苯硼酸制得化合物 IV-81。

参照实施例 130 的方法, 将 III-11 替换成 IV-81 制得化合物 D-85: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.71 (brs, 2H), 9.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.32-3.20 (m, 2H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.46-2.36 (m, 4H), 2.35-2.26 (m, 4H), 2.15 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{ClN}_5\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 530.16233, found 530.16201.

实施例 201

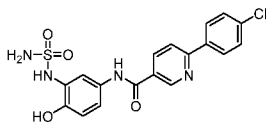
6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺 (化合物 D-86)



参照实施例 86 和 136 的方法, 将 III-11 替换成 IV-81, 甲基磺酰氯替换成 3-(氯磺酰基)丙酸甲酯氯制得化合物 D-86: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.46 (t, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.09 (m, 2H), 1.95-1.81 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{ClN}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 462.0885, found 462.0894.

实施例 202

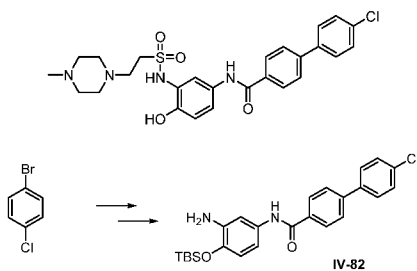
6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)烟酰胺(化合物 D-87)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-81, 甲基磺酰氯替换成氨基磺酰氯制得化合物 D-87: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.30 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H), 8.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8, 1.7$ Hz, 1H), 6.97 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0575, found 419.0577.

实施例 203

4'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-88)

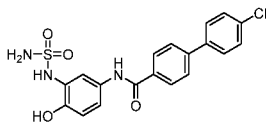


参照实施例 174 的方法, 将 4-氟溴苯替换成 4-氯溴苯制得化合物 IV-82:

参照实施例 130 的方法, 将 III-11 替换成 IV-82 制得化合物 D-88: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.65 (brs, 2H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.79 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.42-3.17 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.45-2.36 (m, 4H), 2.35-2.27 (m, 4H), 2.14 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 529.16708, found 529.16692.

实施例 204

4'-氯-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-89)

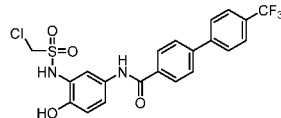


参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-82, 甲基磺酰氯替换成氨基磺酰氯制得化合物 D-89: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.88-7.75 (m, 5H), 7.72 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H).

HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{17}ClN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 418.0623, found 418.0627.

实施例 205

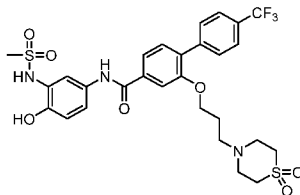
N-(3-((氯甲基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-90)



参照实施例 86 的方法,将甲基磺酰氯替换成氯甲基磺酰氯制得化合物 D-90: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.93 (s, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{16}ClF_3N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 485.05442, found 485.05385.

实施例 206

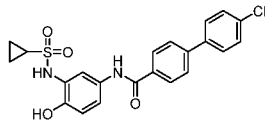
2-(3-(1,1-二氧化硫代吗啉代)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-91)



参照实施例 184 的方法,将 1-乙酰基哌嗪替换成 1,1-二氧化硫代吗啉制得化合物 D-91: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 7.87-7.78 (m, 4H), 7.74-7.64 (m, 3H), 7.57-7.47 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.63-3.34 (m, 10H), 2.98 (s, 3H), 2.22-2.10 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{28}H_{30}F_3N_3O_7S_2$ $[M+H]^+$ 642.15500, found 642.15469.

实施例 207

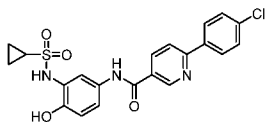
4'-氯-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-92)



参照实施例 86 的方法,将 III-11 替换成 IV-82, 甲基磺酰氯替换成环丙基磺酰氯制得化合物 D-92: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.69-2.56 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{20}ClN_2O_4S$ $[M+H]^+$ 443.0827, found 443.0832.

实施例 208

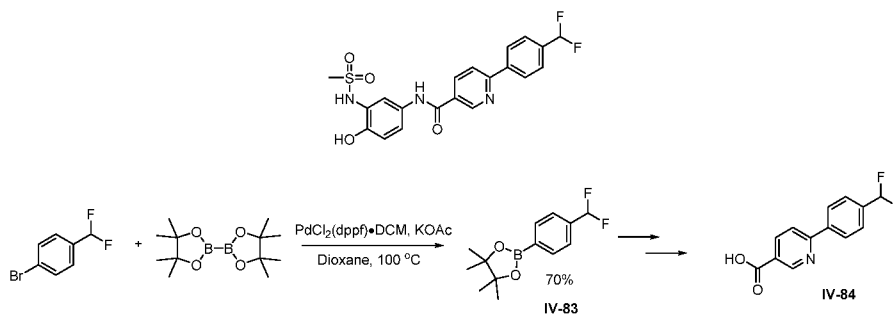
6-(4-氯苯基)-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)烟酰胺(化合物 D-93)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-81, 甲基磺酰氯替换成环丙基磺酰氯制得化合物 D-93: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.39 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 8.16 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.69-2.57 (m, 1H), 0.97-0.89 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClN}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 444.0779, found 444.0787.

实施例 209

6-(4-(二氟甲基)苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺(化合物 D-94)



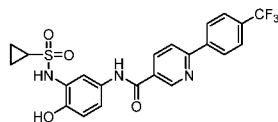
将化合物 4-溴- α,α -二氟甲苯 (1.24 g, 6 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.83 g, 7.2 mmol), KOAc (1.2 g, 12 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (245 mg, 0.3 mmol) 混溶于二氧六环 (40 mL) 中, 升温至 80°C 反应 8 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (40 mL) 和 H_2O (30 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 60/1) 纯化, 得无色油状物质即化合物 IV-83 (1.06 g, 70%)。

参照实施例 194 的方法, 将对-三氟甲基苯硼酸替换成 IV-83 制得化合物 IV-84。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-84 制得化合物 D-94: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1H), 9.20 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 8.41 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 434.0981, found 434.0986.

实施例 210

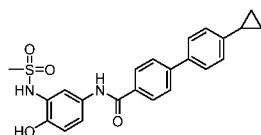
N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺(化合物 D-95)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-78, 甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 D-95: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.22 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.46-8.34 (m, 3H), 8.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.69-2.58 (m, 1H), 1.01-0.89 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 478.1043, found 478.1048.

实施例 211

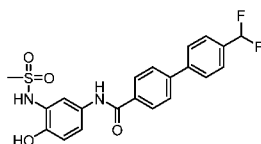
4'-环丙基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-96)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 4-溴环丙基苯制得化合物 D-96: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.09 (brs, 2H), 8.02 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.69-7.58 (m, 3H), 7.52 (dd, $J = 8.7, 2.3$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.04-1.91 (m, 1H), 1.06-0.95 (m, 2H), 0.78-0.68 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 423.1373, found 423.1379.

实施例 212

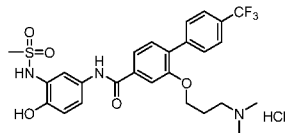
4'-(二氟甲基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-97)



参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 4-溴- α, α -二氟甲苯制得化合物 D-97: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.17 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.96-7.82 (m, 4H), 7.75-7.64 (m, 3H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 55.9$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 433.1028, found 433.1033.

实施例 213

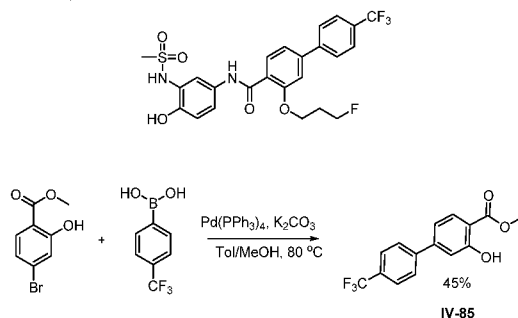
2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-98)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-67 替换成 3-溴-N,N-二甲基-1-丙胺氢溴酸盐制得化合物 D-98: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.88-7.77 (m, 4H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.56-7.46 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.15-3.05 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.74 (s, 6H), 2.19-2.05 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.1775, found 552.1776.

实施例 214

3-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-99)

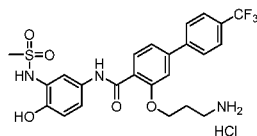


将化合物 4-溴-2-羟基苯甲酸甲酯 (2.52 g, 10.9 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (2.28 g, 12.0 mmol), 无水 K_2CO_3 (4.5 g, 32.7 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (370 mg, 0.327 mmol) 混溶于 Tol (40 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 氩气氛围升温至 80°C 反应 5 h。反应液冷却室温, 加入 H_2O (20 mL) 和 EtOAc (50 mL) 稀释, 稀释液 conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/DCM = 1/1) 纯化得目标物, 将其混悬于正己烷 (20 mL) 和 EtOAc (1 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 得淡黄色固体即化合物 IV-85 (1.46 g, 45%): ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.76-7.69 (m, 4H), 7.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.12 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 3.99 (s, 3H).

参照实施例 189 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85 制得化合物 D-99: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 9.97 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.77 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.53-7.47 (m, 1H), 7.46-7.38 (m, 2H), 6.86 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.73 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 4.57 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.37 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.32-2.13 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 527.1258, found 527.1260.

实施例 215

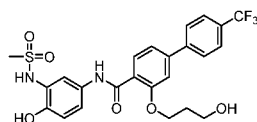
3-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-100)



参照实施例 190 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85 制得化合物 D-100: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.08 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.04-7.79 (m, 7H), 7.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 7.50-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.40-4.31 (m, 2H), 3.07-2.96 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.16-2.02 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 524.1462, found 524.1465.

实施例 216

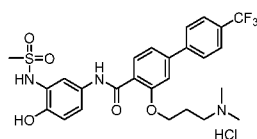
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-101)



参照实施例 191 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85 制得化合物 D-101: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.01 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.91-7.80 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49-7.47 (m, 1H), 7.45-7.37 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.35 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69-3.58 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.1302, found 525.1307.

实施例 217

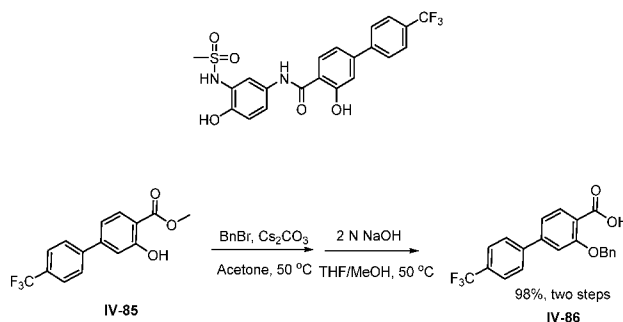
3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-102)



参照实施例 213 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85 制得化合物 D-102: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.74-7.66 (m, 2H), 7.52-7.40 (m, 3H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.35 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.22 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.73 (s, 6H), 2.27-2.15 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 552.1775, found 552.1780.

实施例 218

3-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
(化合物 D-103)

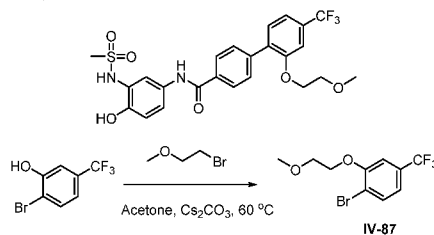


将化合物 IV-85 (89 mg, 0.3 mmol), 无水 Cs_2CO_3 (147 mg, 0.45 mmol) 混悬于丙酮 (7 mL) 中, 向其中滴加 BnBr (43 μL , 0.36 mmol), 升温至 50 $^\circ\text{C}$ 反应 1 h。反应液冷却至室温, 滤去不溶物, 滤液减压蒸出溶剂, 残留物溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中滴加 2 N NaOH (1 mL), 升温至 50 $^\circ\text{C}$ 反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (3 mL) 稀释, 稀释液 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 IV-86 (110 mg, 98%)。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-34 替换成 IV-86, 最后经 Pd/C 脱苄基制得化合物 103: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 12.25 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.38-7.29 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.0883, found 467.0889.

实施例 219

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-104)

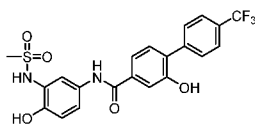


将化合物 2-溴-5-三氟甲基苯酚 (271 mg, 1.12 mmol), 无水 Cs_2CO_3 (547 mg, 1.68 mmol), 2-溴乙基甲基醚 (187 mg, 1.35 mmol) 混悬于丙酮 (9 mL) 中, 升温至 60 $^\circ\text{C}$ 反应 1 h。反应液冷却至室温, 滤去不溶物, 滤液减压蒸出溶剂得残留物即化合物 IV-87, 直接用于下一步。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-33 替换成 IV-87 制得化合物 D-104: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.8, 2.5$ Hz, 1H), 7.48 – 7.39 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 3.69 – 3.62 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_6\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 525.1302, found 525.1306.

实施例 220

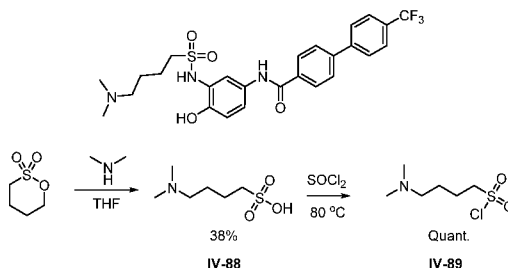
2-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺 (化合物 D-105)



参照实施例 218 的方法, 将 IV-85 替换成 IV-45, 最后经 Pd/C 脱苄基制得化合物 D-105: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.19-10.07 (m, 2H), 9.68 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.56-7.43 (m, 4H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 467.0883, found 467.0886.

实施例 221

N-(3-((4-(二甲基氨基)丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-106)



将 1,4-丁磺酸内酯 (272 mg, 2 mmol)溶于 2 M 二甲胺 THF 溶液 (5 mL)中, 室温反应 9 h。反应液减压蒸出溶剂, 残留物加入 Et_2O (5 mL), 搅拌, 抽滤, 得白色固体即化合物 IV-88 (138 mg, 38%)。

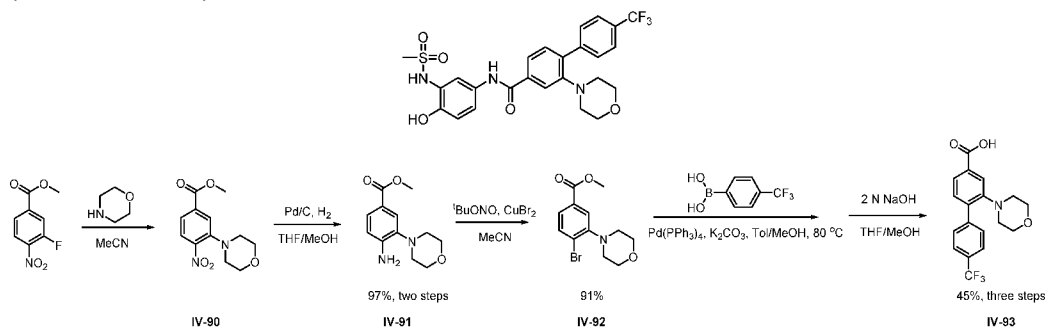
将化合物 IV-88 (130 mg, 0.72 mmol)分批加至氯化亚砷 (4 mL)中, 升温至 80°C 反应 4 h。反应液减压蒸出溶剂得淡黄色油状物质即化合物 IV-89 (Quant.)。ESI-MS: m/z 196.1 $[\text{M}+\text{MeOH}-\text{HCl}+\text{H}]^+$ 。

参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成 IV-89 制得化合物 D-106: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.22 (s, 1H), 9.69 (brs, 2H), 8.10 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94-.82 (m, 4H), 7.70 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 8.7, 2.1$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.99-2.87 (m, 2H),

2.65 (s, 6H), 1.86-1.65 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{26}H_{29}F_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 536.1825, found 536.1831.

实施例 222

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-107)



将化合物 3-氟-4-硝基苯甲酸甲酯 (400 mg, 2 mmol), 吗啡啉 (522 mg, 6 mmol) 混溶于 MeCN (10 mL) 中, 室温反应 5 h。反应液减压蒸出溶剂, 残留物加入 EtOAc (15 mL) 和 1 N HCl (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸出溶剂得残留物即化合物 IV-90。

将 IV-90 溶于 THF (10 mL) 和 MeOH (8 mL) 中, 加入 Pd/C (50 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液硅藻土抽滤, 滤液减压蒸出溶剂, 得黄色固体即化合物 IV-91 (462 mg, 97%, two steps)。

将化合物 IV-91 (236 mg, 1 mmol) 溶于 MeCN (10 mL) 中, 向其中加入 $tBuONO$ (240 μ L, 2 mmol) 和 $CuBr_2$ (268 mg, 1.2 mmol), 室温反应 2 h。反应液加入 EtOAc (15 mL) 和 1 N HCl (10 mL), 分液, 有机层依次用饱和 $NaHCO_3$, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸出溶剂得棕红色油状液体即化合物 IV-92 (273 mg, 91%), 直接用于下一步。

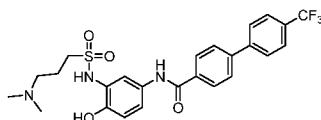
将化合物 IV-92, 4-三氟甲基苯硼酸 (190 mg, 1.0 mmol), 无水 K_2CO_3 (414 mg, 3.0 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (60 mg, 0.05 mmol) 混溶于 Tol (12 mL) 和 MeOH (2 mL) 中, 氩气氛围升温至 80 °C 反应 5 h。反应液冷却室温, 加入 H_2O (6 mL) 和 EtOAc (12 mL), 1 N HCl 调剂 pH 至 3-4, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 30/1) 纯化得目标物。将其溶于 THF (3 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 向其中滴加 2 N NaOH (1.5 mL), 升温至 60 °C 反应 2 h。反应液减压蒸出溶剂, 残留物加入 H_2O (5 mL) 稀释, 1 N HCl 调剂 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 水洗涤, 红外干燥至恒重, 得淡黄色固体即化合物 IV-93 (145 mg, 45%, three steps)。 ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 13.03 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 7.39 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.58-3.47 (m, 4H),

2.83-2.71 (m, 4H).

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-93 制得化合物 D-107: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.12 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J = 7.9, 1.0$ Hz, 1H), 7.67-7.61 (m, 1H), 7.50 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.59-3.49 (m, 4H), 2.98 (s, 1H), 2.85-2.77 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 536.1462, found 536.1470.

实施例 223

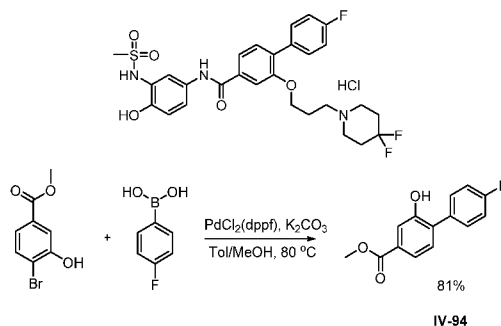
N-(3-((3-(二甲基氨基)丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-108)



参照实施例 221 的方法, 将 1,4-丁磺酸内酯替换成 1,3-丙磺酸内酯制得化合物 D-108: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.73 (brs, 2H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.94-7.82 (m, 4H), 7.68 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.33 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.12 (s, 5H), 1.96-1.81 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 522.1669, found 522.1675.

实施例 224

2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-109)



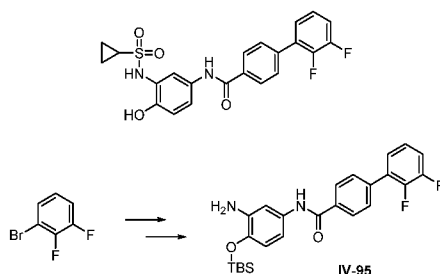
将化合物 4-溴-3-羟基苯甲酸甲酯 (693 mg, 3.0 mmol), 4-氟苯硼酸 (462 mg, 3.3 mmol), 无水 K_2CO_3 (1.24 g, 9.0 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (73 mg, 0.09 mmol) 混悬于 Tol (15 mL) 和 MeOH (3 mL) 中, 氩气氛围升温至 80°C 反应 5 h。反应液冷却室温, 减压蒸除溶剂, 残留物加入 H_2O (15 mL) 和 EtOAc (30 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚:DCM (1:1)/EtOAc = 20/1) 纯化, 得目标物, 将其混悬于正己烷(15 mL)和 Et_2O (6 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥至

恒重，得白色固体即化合物 IV-94 (600 mg, 81%)。

参照实施例 184 的方法，将 IV-45 替换成 IV-94，IV-67 替换成 IV-66 制得化合物 D-109: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.74 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.73-7.58 (m, 5H), 7.54-7.44 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.9$, 8.9 Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.29-4.14 (m, 2H), 3.69-3.55 (m, 2H), 3.26-3.05 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.48-2.10 (m, 6H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 578.1931, found 578.1939.

实施例 225

N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-110)

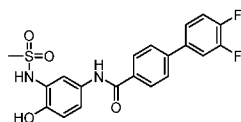


参照实施例 174 的方法，将 4-氟溴苯替换成 2,3-二氟溴苯制得化合物 IV-95。

参照实施例 86 的方法，将 III-11 替换成 IV-95，甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 D-110: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.60-7.25 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.72-2.58 (m, 1H), 1.01-0.84 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445.1028, found 445.1034.

实施例 226

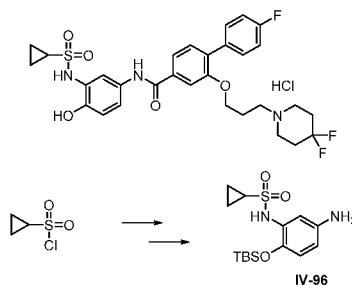
3',4'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-111)



参照实施例 157 的方法，将 IV-33 替换成 3,4-二氟溴苯制得化合物 D-111: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.15 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.00-7.80 (m, 3H), 7.78-7.48 (m, 4H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 419.0872, found 419.0879.

实施例 227

N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-112)

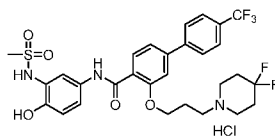


参照实施例 155 的方法, 将甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 IV-96。

参照实施例 224 的方法, 将 IV-27 替换成 IV-96 制得化合物 D-112: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.16 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.71-7.58 (m, 4H), 7.51-7.43 (m, 2H), 7.30 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.66-3.51 (m, 2H), 3.25-3.03 (m, 4H), 2.69-2.58 (m, 1H), 2.45-2.11 (m, 6H), 0.98-0.87 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{30}\text{H}_{33}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 604.2088, found 604.2099.

实施例 228

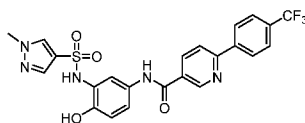
3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-113)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85, IV-67 替换成 IV-66 制得化合物 D-113: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.89 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.56-7.35 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.45-4.29 (m, 2H), 3.68-3.47 (m, 2H), 3.14-3.02 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.46-2.17 (m, 6H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 628.1899, found 628.1905.

实施例 229

N-(4-羟基-3-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺(化合物 D-114)

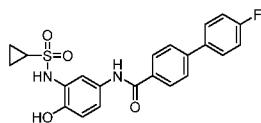


参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-78, 甲基磺酰氯替换成 1H-吡唑-4-磺酰氯制得化合物 D-114: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.34 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.48-8.36 (m, 3H), 8.25 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.75 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J =$

8.7 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{19}F_3N_5O_4S$ $[M+H]^+$ 518.1104, found 518.1110.

实施例 230

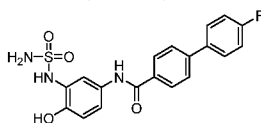
N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-115)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63, 甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 D-115: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.59 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.73 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J = 8.9, 8.9$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.73-2.54 (m, 1H), 1.03-0.88 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{20}FN_2O_4S$ $[M+H]^+$ 427.1122, found 427.1130.

实施例 231

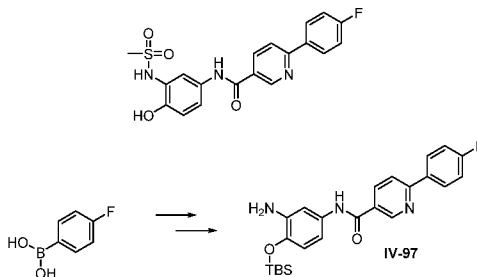
4'-氟-N-(4-羟基-3-(氨基磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-116)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63, 甲基磺酰氯替换成氨基磺酰氯制得化合物 D-116: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.11 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.86-7.77 (m, 5H), 7.73 (d, 1H), 7.41 (dd, $J = 8.6, 2.2$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 6.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{17}FN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 402.0918, found 402.0924.

实施例 232

6-(4-氟苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺(化合物 D-117)



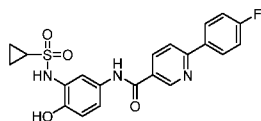
参照实施例 193 的方法, 将对三氟甲基苯硼酸替换成 4-氟苯硼酸制得化合物 IV-97。

参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-97 制得化合物 D-117: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 9.17 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 8.71 (s,

1H), 8.38 (dd, $J = 8.4, 2.2$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{19}H_{17}FN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 402.0918, found 402.0922.

实施例 233

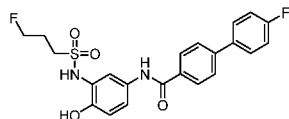
N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-氟苯基)烟酰胺(化合物 D-118)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-97, 甲基磺酰氯替换成环丙磺酰氯制得化合物 D-118: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.29 (s, 1H), 9.64 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 1H), 8.25 (dd, $J = 8.6, 5.7$ Hz, 2H), 8.13 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 8.7, 2.2$ Hz, 1H), 7.37 (dd, $J = 8.8, 8.8$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.70-2.57 (m, 1H), 0.99-0.89 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{19}FN_3O_4S$ $[M+H]^+$ 428.1075, found 428.1081.

实施例 234

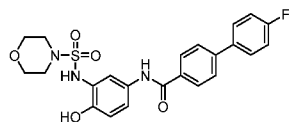
4'-氟-N-(3-(((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-119)



参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63, 甲基磺酰氯替换成 IV-11 制得化合物 D-119: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.05 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.86-7.73 (m, 4H), 7.67 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.39-7.27 (m, 2H), 6.87 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.62 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.21-3.09 (m, 2H), 2.29-2.03 (m, 2H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{21}F_2N_2O_4S$ $[M+H]^+$ 447.1185, found 447.1191.

实施例 235

4'-氟-N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-120)

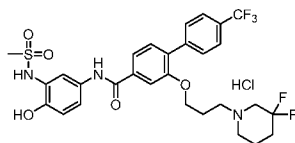


参照实施例 86 的方法, 将 III-11 替换成 IV-63, 甲基磺酰氯替换成吗啉磺酰氯制得化合物 D-120: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.14 (s, 1H), 9.77 (s,

1H), 8.80 (s, 1H), 8.04 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.87-7.73 (m, 5H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 6.84 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 3.61-3.54 (m, 4H), 3.15-3.07 (m, 4H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{23}H_{23}FN_3O_5S$ $[M+H]^+$ 472.1337, found 472.1344.

实施例 236

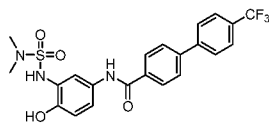
2-(3-(3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-121)



参照实施例 184 的方法, 将 1-乙酰基哌嗪替换成 3,3-二氟哌啶盐酸盐制得化合物 D-121: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.99 (s, 1H), 10.23 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.87-7.77 (m, 4H), 7.75-7.65 (m, 3H), 7.56-7.47 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.28-4.16 (m, 2H), 3.98-3.05 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.33-1.78 (m, 6H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{29}H_{31}F_5N_3O_5S$ $[M+H]^+$ 628.1899, found 628.1893.

实施例 237

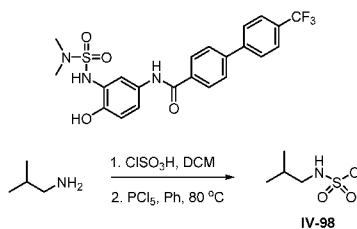
N-(3-(N, N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-122)



参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成二甲氨基磺酰氯制得化合物 D-122: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.18 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.08 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.74 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.7, 2.4$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.72 (s, 6H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{22}H_{21}F_3N_3O_4S$ $[M+H]^+$ 480.1199, found 480.1206.

实施例 238

N-(4-羟基-3-((N-异丁基氨磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-123)



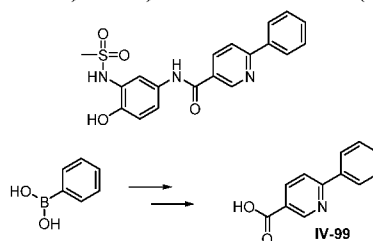
将化合物异丁胺 (2.9 mL, 30 mmol)溶于 DCM (20 mL)中, -10°C 条件下向下其中缓慢滴加 ClSO_3H (654 mL, 10 mmol), 滴毕后室温反应 0.5 h。反应液析出固

体, 加入 H₂O (1 mL), 搅拌, 抽滤, 滤饼 Et₂O (5 mL) 洗涤, 红外干燥得黏状固体, 将其溶于 PhH (15 mL) 中, 向其中加入 PCl₅ (2.05 g, 10 mmol), 升温至 80 °C 反应 2 h, 反应液减压蒸除溶剂, 得化合物 IV-98。

参照实施例 86 的方法, 将甲基磺酰氯替换成 IV-98 制得化合物 D-123: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 3H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.94-7.83 (m, 4H), 7.73 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.10 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.73 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.76-1.60 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₄H₂₅F₃N₃O₄S [M+H]⁺ 508.1512, found 508.1519

实施例 239

N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-苯基烟酰胺(化合物 D-124)

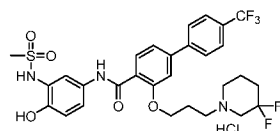


参照实施例 193 的方法, 将 4-三氟甲基苯硼酸替换苯硼酸制得化合物 IV-99。

参照实施例 157 的方法, 将 IV-35 替换成 IV-99 制得化合物 D-124: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 9.18 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.38 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 8.25-8.09 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.61-7.46 (m, 4H), 6.89 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₈N₃O₄S [M+H]⁺ 384.1013, found 384.1013.

实施例 240

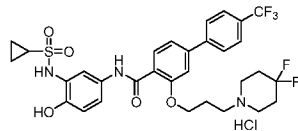
3-(3-(3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-125)



参照实施例 184 的方法, 将 1-乙酰基哌嗪替换成 3,3-二氟哌啶盐酸盐, IV-45 替换成 IV-85 制得化合物 D-125: ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.55 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 3H), 6.89 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 2H), 3.99-3.79 (m, 1H), 3.35-3.16 (m, 2H), 3.09-2.83 (m, 4H), 2.36-1.64 (m, 6H). ESI-MS: *m/z* 626.3 [M-H]⁻.

实施例 241

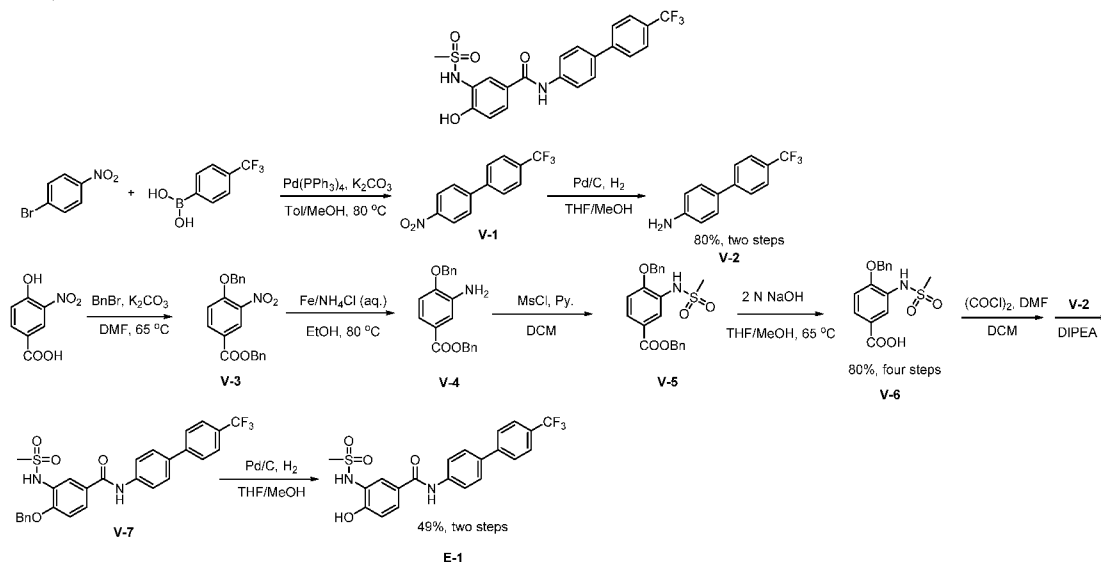
N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-126)



参照实施例 228 的方法, 将 IV-27 替换成 IV-96 制得化合物 D-126: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.52 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.66 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.77-7.63 (m, 2H), 7.52-7.39 (m, 3H), 6.86 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.41-4.26 (m, 2H), 3.67- 3.51 (m, 2H), 3.17-2.96 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 1H), 2.47-2.13 (m, 6H), 0.98-0.84 (m, 4H). ESI-MS: m/z 652.3 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 242

4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(化合物 E-1)



将化合物 4-溴硝基苯(1.01 g, 5.0 mmol), 4-三氟甲基苯硼酸 (1.04 g, 5.5 mmol), 无水 K_2CO_3 (2.07 g, 15 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 0.1 mmol) 混溶于 Tol (30 mL) 和 MeOH (5 mL) 中, 氩气氛围升温至 80°C 反应 5 h。反应液冷却室温, 加入 H_2O (20 mL) 和 EtOAc (50 mL), conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 50/1) 纯化得目标物, 淡黄色固体即化合物 V-1。

将化合物 V-1 溶于 THF (10 mL) 和 MeOH (10 mL) 中, 加入 Pd/C (135 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得灰白色固体即化合物 V-2 (1.1 g, 80%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68-7.58 (m,

4H), 7.43 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 3.78 (brs, 2H).

将化合物 3-硝基-4-羟基苯甲酸 (550 mg, 3 mmol), 无水 K_2CO_3 (1.7 g, 12 mmol) 混悬于 DMF (25 mL) 中, 向其中滴加 BnBr (890 mL, 7.5 mmol), 滴毕后升温至 70 °C 反应 8 h。反应液冷却至室温, 加入 H_2O (80 mL) 和 EtOAc (60 mL), conc. HCl 调节 pH 至 1-3, 分液, 水层 EtOAc (40 mL) 提取, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得淡黄色油状物质即化合物 V-3. ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.8, 2.1$ Hz, 1H), 7.51-7.33 (m, 10H), 7.17 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.33 (s, 2H).

将化合物 V-3, 还原铁粉 (840 mg, 15 mmol) 混溶于 EtOH (15 mL) 和饱和 NH_4Cl (aq.) (5 mL) 中, 升温至 80 °C 反应 3 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (20 mL) 稀释, 稀释液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (40 mL) 和饱和 $NaHCO_3$ (aq.) (30 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂, 得黄色油状物质即化合物 V-4。

将化合物 V-4, 吡啶 (480 μ L) 混溶于 DCM (15 mL) 中, 向其中滴加 MsCl (300 μ L, 3.9 mmol), 室温反应过夜。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 EtOAc (35 mL) 和 1 N HCl (25 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚:DCM(1:1)/EtOAc = 40/1) 纯化得目标物。将其溶解于 THF (15 mL) 和 MeOH (10 mL) 中, 加入 2 N NaOH (7 mL), 升温至 60 °C 反应 3 h。反应液冷却至室温, 减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (6 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼水洗涤, 红外干燥至恒重, 得白色固体即化合物 V-6 (767 mg, 80%, four steps). ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 12.77 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 1H), 7.59-7.52 (m, 2H), 7.46-7.30 (m, 3H), 7.24 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.92 (s, 3H).

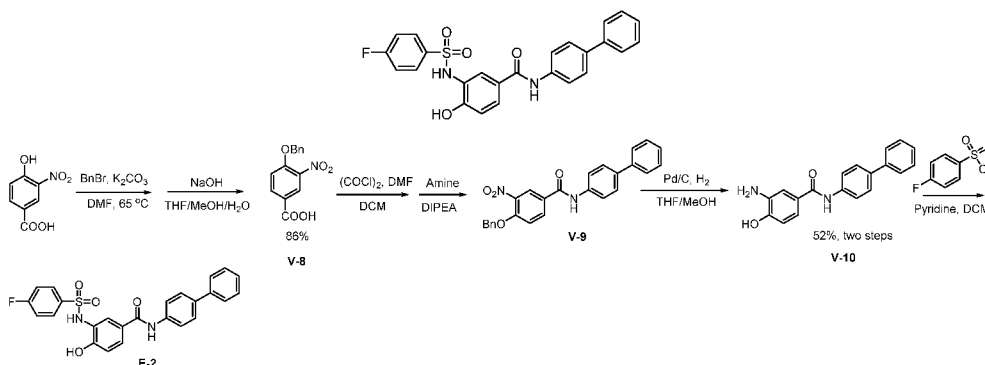
将化合物 V-6 (48 mg, 0.15 mmol) 混悬于 DCM (6 mL) 中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 $(COCl)_2$ (40 μ L, 0.46 mmol), DMF (1 drop), 室温反应 4 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (3 mL) 制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至 V-2 (40 mg, 0.15 mmol) 和 DIPEA (80 μ L, 0.48 mmol) 的 DCM (3 mL) 溶液中, 室温反应 1 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼 MeOH (1 mL) 洗涤, 红外干燥至恒重得白色固体即化合物 V-7。

将化合物 V-7 溶于 THF (8 mL) 和 MeOH (4 mL) 中, 加入 Pd/C (8 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其混悬于 MeOH (3 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥, 得白色固体即化合物 E-1 (33 mg,

49%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.62 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 5H), 7.85-7.71 (m, 5H), 7.00 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.00 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 451.0934, found 451.0936.

实施例 243

N-([1,1'-联苯]-4-基)-3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯甲酰胺(化合物 E-2)



将化合物 3-硝基-4-羟基苯甲酸 (274 mg, 1.5 mmol), 无水 K_2CO_3 (830 mg, 6.0 mmol)混悬于 DMF (11 mL)中, 向其中滴加 BnBr (410 mL, 3.3 mmol), 滴毕后升温至 70 °C 反应 2 h。反应液冷却至室温, 加入 H_2O (40 mL)和 EtOAc (30 mL), 分液, 有机层依次用 1 N HCl, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物。将其溶于 THF (4 mL)和 MeOH (6 mL)中, 向其中加入 NaOH (180 mg, 4.5 mmol)的 H_2O (3 mL)溶液, 升温至 50 °C 反应 4 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (3 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼水洗, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 V-8 (354 mg, 86%, two steps)。

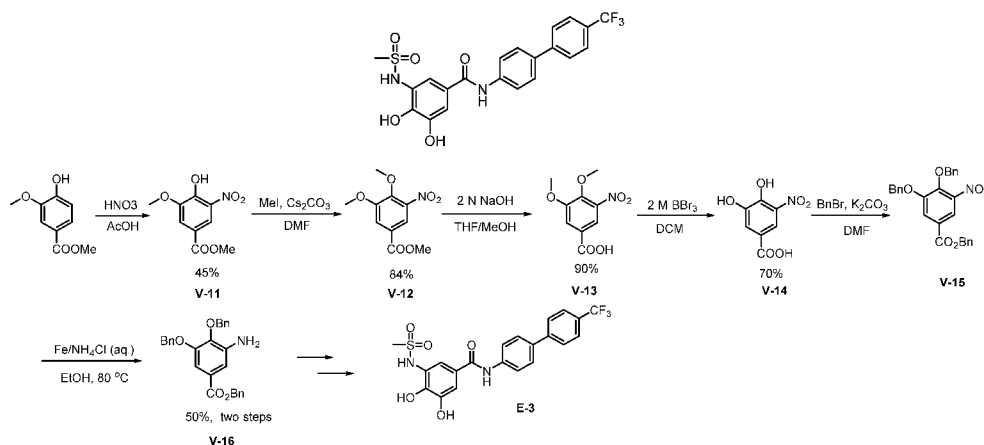
将化合物 V-8 (350 mg, 1.28 mmol)混悬于 DCM (7 mL)和 THF (2 mL)中, 冰浴条件下向其中缓慢滴加 $(\text{COCl})_2$ (170 μL , 1.92 mmol), DMF (1 drop), 室温反应 4 h。反应液减压蒸除溶剂, 残留物加入 DCM (4 mL)制得酰氯溶液, 冰浴条件下将其加至联苯胺 (238 mg, 1.40 mmol)和 DIPEA (320 μL , 1.92 mmol)的 DCM (6 mL)溶液中, 室温反应 5 h。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼 DCM (5 mL)洗涤, 红外干燥至恒重得土绿色固体即化合物 V-9。将其溶解于 THF (5 mL)和 MeOH (10 mL)中, 加入 Pd/C (80 mg), 氢气氛围室温反应过夜。反应液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 将其混悬于 Et_2O (4 mL)中, 搅拌, 抽滤, 得灰色固体即化合物 V-10 (202 mg, 52%, two steps)。

将化合物 V-10 (61 mg, 0.2 mmol), 吡啶 (50 μL , 0.6 mmol)混溶于 THF (6 mL)中, 向其中加入 4-氟苯磺酰氯 (57 mg, 0.3 mmol), 室温反应 5 h。反应液加入 1 N HCl (8 mL)和 EtOAc (10 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 100/1$)纯化,

得目标物, 将其混悬于 Et₂O (2 mL) 中, 搅拌, 抽滤, 红外干燥, 得白色固体即化合物 E-2 (15 mg, 16%). ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 10.21 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 3H), 7.78 (dd, *J* = 8.5, 5.3 Hz, 2H), 7.73-7.61 (m, 5H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.41-7.29 (m, 3H), 6.82 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H). ESI-MS: *m/z* 485.2 [M+Na]⁺. HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₀FN₂O₄S [M+H]⁺ 463.1122, found 463.1130.

实施例 244

3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(化合物 E-3)



将化合物香草酸甲酯 (2.52 g, 15 mmol) 溶于 AcOH (15 mL) 中, 向其中缓慢滴加发烟 HNO₃ (1 mL, 24 mmol), 滴毕后室温反应 30 min。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼石油醚 (30 mL) 洗涤, 红外干燥, 得黄色固体即化合物 V-11 (1.5 g, 45%)。

将化合物 V-11 (830 mg, 3.65 mmol), 无水 Cs₂CO₃ (1.2 g, 3.68 mmol) 混悬于 DMF (15 mL) 中, 向其中滴加 MeI (500 μL, 8.03 mmol), 滴毕后升温至 55 °C 反应 12 h。反应液加入 H₂O (40 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, EtOAc (30 mL × 2) 提取水相, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na₂SO₄ 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 20/1) 纯化, 得白色固体即化合物 IV-12 (741 mg, 84%)。

将化合物 V-12 (585 mg, 2.43 mmol) 溶解于 THF (8 mL) 和 MeOH (6 mL) 中, 向其中加入 2 N NaOH (4 mL), 升温至 60 °C 反应 2 h。反应液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H₂O (6 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 析出固体, 抽滤, 滤饼水洗涤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 V-13 (500 mg, 90%)。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 13.51 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)。

将化合物 IV-13 (495 mg, 2.18 mmol) 混悬于 DCM (20 mL) 中, 冰浴条件下向其中滴加 2 M BBr₃ (4 mL), 室温反应过夜。反应液析出固体, 抽滤, 滤饼 DCM

(2 mL)洗涤, 红外干燥, 得黄色固体即化合物 V-14 (306 mg, 70%)。

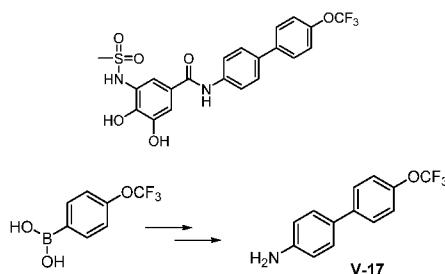
将化合物 IV-14, 无水 K_2CO_3 (1.06 g, 7.7 mmol) 混悬于 DMF (15 mL) 中, 向其中滴加 BnBr (730 μ L, 6.1 mmol), 滴毕后升温至 70 $^{\circ}C$ 反应 4 h, 室温搅拌过夜。反应液加入 H_2O (40 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, EtOAc (20 mL $\times$ 2) 提取水相, 合并有机相, 饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 50/1) 纯化, 得化合物 V-15。

将化合物 V-15, 还原铁粉 (320 mg, 5.71 mmol), 饱和 NH_4Cl (aq.) (3 mL) 混溶于 EtOH (10 mL) 中, 升温至 80 $^{\circ}C$ 反应 3 h。反应液冷却至室温, 加入 EtOAc (10 mL) 稀释, 稀释液经硅藻土抽滤, 滤液减压蒸除有机溶剂, 残留物加入 H_2O (10 mL), 饱和 $NaHCO_3$ (5 mL) 和 EtOAc (20 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得淡黄色固体即化合物 V-16 (339 mg, 50%, two steps). ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.54-7.30 (m, 15H), 7.19 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.15 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 3.85 (s, 2H).

参照实施例 242 的方法, 将 V-4 替换成 V-16 制得化合物 E-3: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.20 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 4H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{18}F_3N_2O_5S$ $[M+H]^+$ 467.0883, found 467.0882.

实施例 245

3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺 (化合物 E-4)

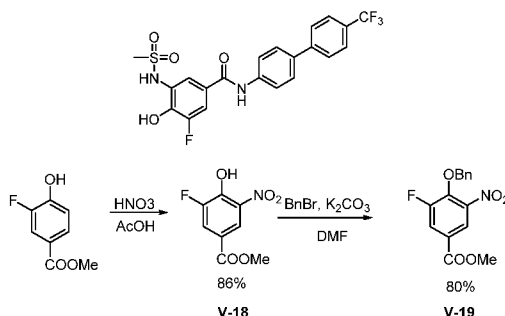


参照实施例 242 的方法, 将 4-三氟甲基苯硼酸替换成 4-三氟甲氧基苯硼酸制得化合物 V-17。

参照实施例 242 的方法, 将 V-4 替换成 V-16, 将 V-2 替换成 V-17 制得化合物 E-4: ^1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ ppm 10.16 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.34 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 2.99 (s, 3H). HRMS (ESI): m/z calcd for $C_{21}H_{18}F_3N_2O_6S$ $[M+H]^+$ 483.0832, found 469.0830.

实施例 246

3-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(化合物 E-5)



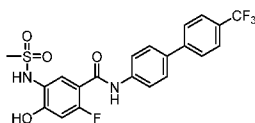
将化合物 3-氟-4-羟基苯甲酸甲酯 (340 mg, 2 mmol)溶于 AcOH (6 mL)中, 向其中缓慢滴加发烟 HNO_3 (125 μL , 3.0 mmol), 滴毕后室温反应 5 h。反应液加入 H_2O (15 mL), 析出固体, 搅拌, 抽滤, 滤饼水洗涤, 红外干燥至恒重, 得黄色固体即化合物 V-18 (370 mg, 86%)。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 8.26-8.22 (m, 1H), 7.99 (dd, $J = 10.9, 2.0$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H)。

将化合物 V-18 (172 mg, 0.8 mmol), 无水 K_2CO_3 (220 mg, 1.6 mmol)混悬于 DMF (6 mL)中, 向其中滴加 BnBr (200 μL , 1.6 mmol), 滴毕后升温至 70°C 反应 5 h, 室温搅拌过夜。反应液加入 H_2O (25 mL), 1 N HCl 调节 pH 至 1-3, 加入 EtOAc (20 mL), 分液, 有机层饱和食盐水洗涤, 无水 Na_2SO_4 干燥, 过滤, 滤液减压蒸除溶剂得残留物, 经硅胶柱层析 (石油醚/EtOAc = 50/1)纯化, 得黄色固体即化合物 V-19 (197 mg, 80%)。

参照实施例 242 的方法, 将 V-3 替换成 V-19 制得化合物 E-5: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.85 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.02-7.71 (m, 10H), 3.05 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.0840, found 469.0838。

实施例 247

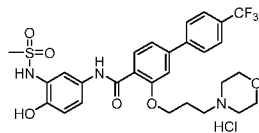
2-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺(化合物 E-6)



参照实施例 246 的方法, 将 3-氟-4-羟基苯甲酸甲酯替换成 2-氟-4-羟基苯甲酸甲酯制得化合物 E-6: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 11.01 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.95-7.70 (m, 8H), 7.53 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H)。HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 469.0840, found 469.0839。

实施例 248

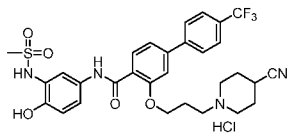
N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-(吗啉代丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-127)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85, IV-67 替换成 N-(3-氯丙基)吗啉制得化合物 D-127: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.51 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.69 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.53-7.38 (m, 3H), 6.89 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.95-3.82 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 2H), 3.43-3.19 (m, 4H), 2.98 (s, 3H), 2.96-2.86 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H). ESI-MS: m/z 594.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 249

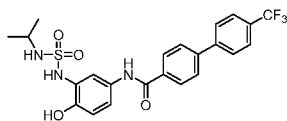
3-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐(化合物 D-128)



参照实施例 184 的方法, 将 IV-45 替换成 IV-85, N-乙酰基哌嗪替换成 4-氰基盐酸盐哌啶制得化合物 D-128: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.64-10.40 (m, 1H), 10.11-10.03 (m, 1H), 9.82-9.75 (m, 1H), 8.87-8.76 (m, 1H), 8.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.76-7.58 (m, 2H), 7.56-7.38 (m, 3H), 6.91 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.46-4.29 (m, 2H), 3.57-3.41 (m, 2H), 3.26-3.13 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 3.07-2.71 (m, 3H), 2.33-1.97 (m, 6H). ESI-MS: m/z 617.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

实施例 250

N-(4-羟基-3-((N-异丙基氨磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺(化合物 D-129)



参照实施例 238 的方法, 将异丁胺替换成异丙胺制得化合物 D-129: ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 10.13 (s, 1H), 9.55 (s, 1H), 8.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 8.04-7.95 (m, 3H), 7.93-7.81 (m, 4H), 7.76 (d, 1H), 7.38 (dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.56-3.37 (m, 1H), 1.04 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H). ESI-MS: m/z 492.2 $[\text{M}-\text{H}]^-$.

实施例 251

化合物对人原代包皮成纤维细胞(HFF) STING 信号通路的抑制活性评价

实验原理: 2',3'-cGAMP 能特异性地结合到内质网上的 STING 蛋白二聚体形成的“V”形口袋内, 进而诱导 STING 蛋白的多聚化激活。多聚化的 STING 蛋白由内质网向高尔基体室转移, 并在此过程中招募下游的激酶蛋白 TBK1 和转录因子 IRF3, TBK1 在自磷酸化激活后催化 STING 和 IRF3 的磷酸化。磷酸化的 IRF3 进一步二聚化入核, 促进 I 型干扰素 (如 IFN- β) 基因的表达。因此, 通过检测化合物对 2',3'-cGAMP 刺激 HFF 细胞后 IFN- β 基因表达水平的影响可间接评判化合物是否是 STING 抑制剂。

实验方法: HFF 细胞在培养板中贴壁生长, 待细胞长至 80% 丰度时开始化合物的孵育, 分别孵育待测化合物 (化合物溶于 DMSO 中, 化合物在培养基中的初筛终浓度: 1 和 10 μ M; IC₅₀ 测试浓度: 5, 2.5, 1.25, 0.625, 0.3125, 0.15625, 0.078125, 0.039 μ M) 过夜。空白对照组只加 DMSO, 阳性对照组采用文献报导的 STING 抑制剂 Astin C (Cell Reports 2018, 25, 3405–3421)。孵育完成后用含有 2',3'-cGAMP 刺激物的洋地黄皂苷溶液 (2',3'-cGAMP 终浓度: 1 μ g/mL) 处理细胞, 使 2',3'-cGAMP 分子进入细胞质中, 进而激活内质网上的 STING 蛋白, 2',3'-cGAMP 刺激细胞 3 小时后收取细胞, 检测 IFN- β 基因的表达。

细胞中总 RNA 的抽提过程如下: 1) 取适量的细胞和组织用 TRIzol (Invitrogen) 充分裂解后加入氯仿萃取裂解液中的 RNA, 4 °C 12000 g 15 min 离心; 2) 上清溶液中加入异丙醇将溶液中的 RNA 沉淀下来; 3) RNA 沉淀用 75% 的乙醇洗去杂质; 4) RNA 干燥透明后用适量的 DEPC 水 55 °C 溶解, OD₂₆₀ 处检测 RNA 浓度。总 RNA 抽提完成后即可用于后续的荧光定量 PCR 检测目的基因的表达, 实验步骤如下: RNA 与引物 Oligo dT 混合后在反转录酶的作用下转录成 cDNA, cDNA 与 IFN- β 基因的引物以及 DNA 聚合酶和荧光燃料 FastStart Universal SYBR GREEN MASTER MIX (Roche) 混合后, 在 ABI QuantStudio 3 仪器中进行扩增和检测, GAPDH 为基因表达的内参, 2- $\Delta\Delta$ CT 法进行相对定量计算目的基因的表达。检测目的基因使用的引物序列见表 3:

表 3. qPCR primer sequences for human

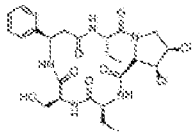
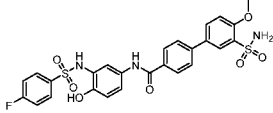
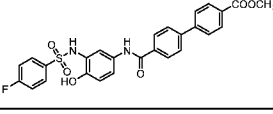
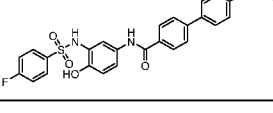
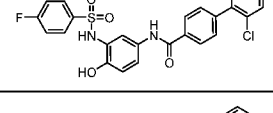
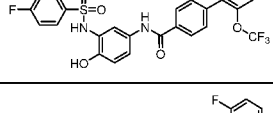
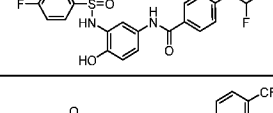
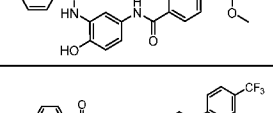
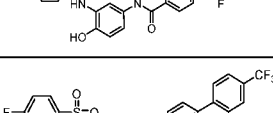
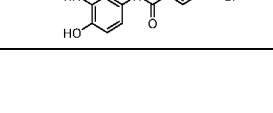
名称	序列
Gapdh 正向引物	5'-CGGAGTCAACGGATTTGGTC-3'
Gapdh 反向引物	5'-GACAAGCTTCCCCTTCTCAG-3'
Ifn- β 正向引物	5'-ATTGCCTCAAGGACAGGATG-3'

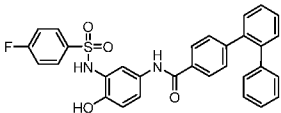
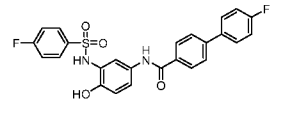
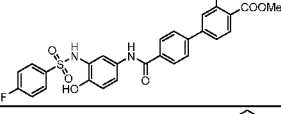
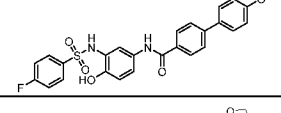
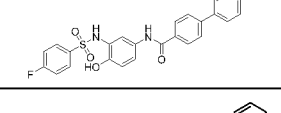
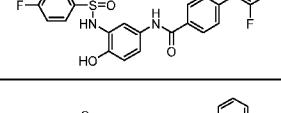
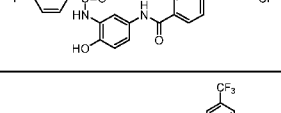
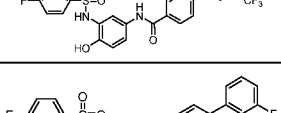
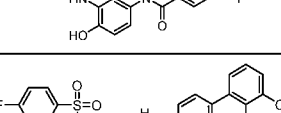
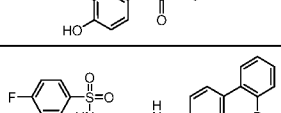
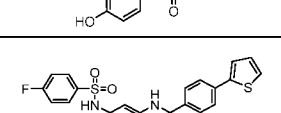
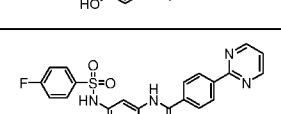
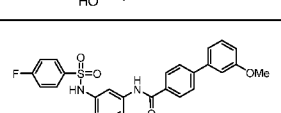
Ifn- β 反向引物	5'-GGCCTTCAGGTAATGCAGAA-3'
-------------------	----------------------------

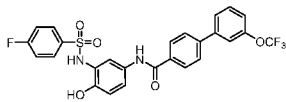
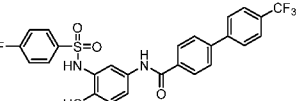
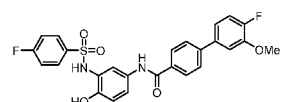
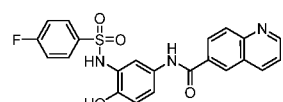
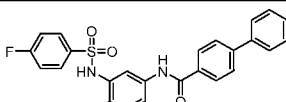
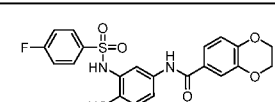
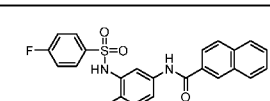
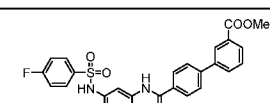
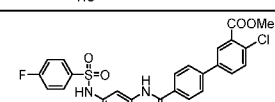
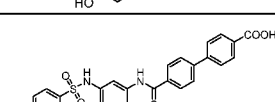
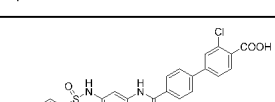
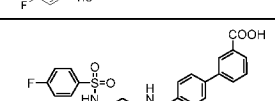
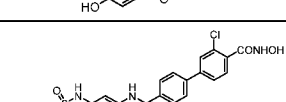
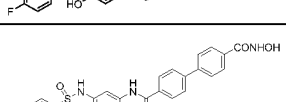
化合物在 1 和 10 μM 浓度下对 2'3'-cGAMP 刺激后 STING 信号通路的抑制率依据 IFN- β 基因表达倍数计算得到： $\{100-100*[\text{IFN-}\beta(\text{给药组}+\text{cGAMP})/\text{IFN-}\beta(\text{DMSO 空白组}+\text{cGAMP})]\}$ %； IC_{50} 值测定：每种化合物设置 8 个浓度梯度，实验得到不同浓度的抑制率，然后在软件中计算化合物的 IC_{50} 值。

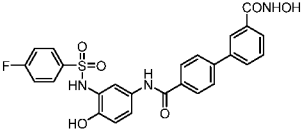
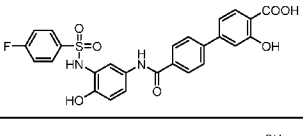
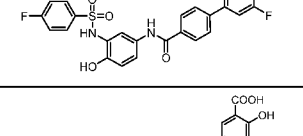
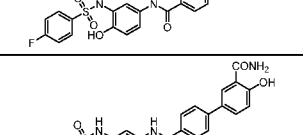
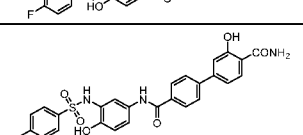
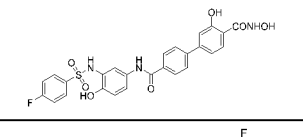
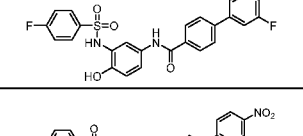
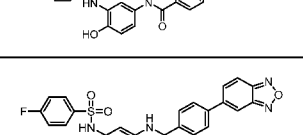
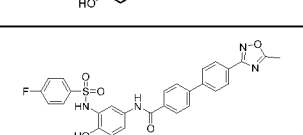
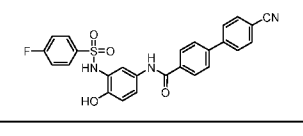
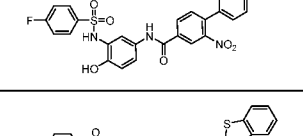
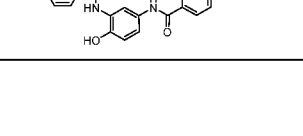
实验结果如图 1 和表 4 所示。

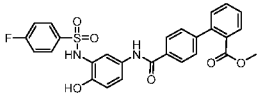
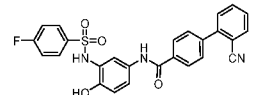
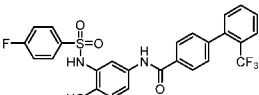
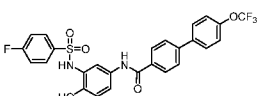
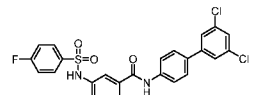
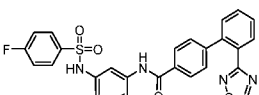
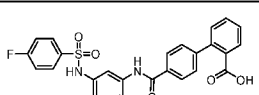
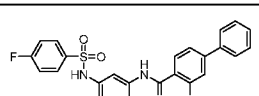
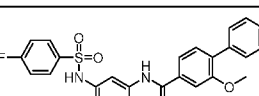
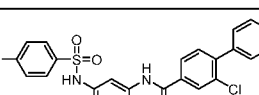
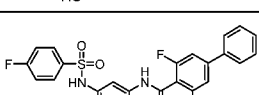
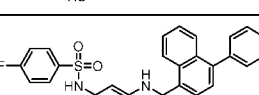
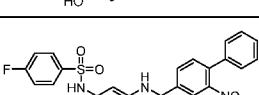
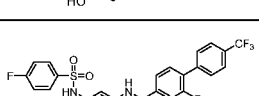
表 4. 化合物对 HFF 细胞 STING 信号通路下游 IFN- β 基因表达的抑制作用

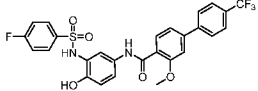
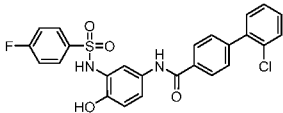
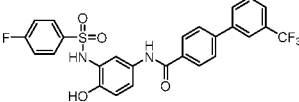
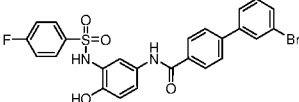
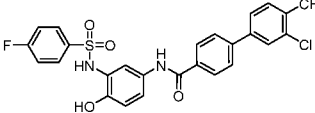
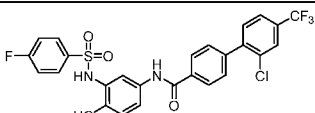
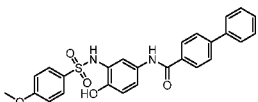
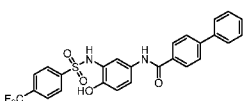
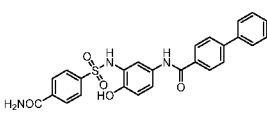
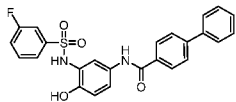
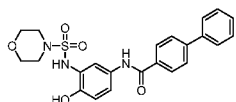
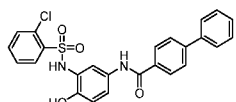
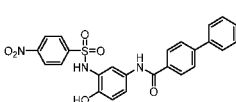
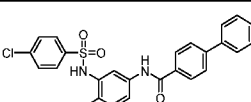
化合物编号	结构	抑制率 (1 μM)	抑制率 (10 μM)	IC_{50} (nM)
Astin C		12.95%	65.38%	10830
A-2		14.54%	ND	ND
A-3		19.92%	ND	ND
A-4		25.85%	42.03%	ND
A-5		65.15%	ND	ND
A-6		61.08%	ND	ND
A-7		28.65%	ND	ND
A-8		99.46%	ND	ND
A-9		90.74%	ND	ND
A-10		99.88%	ND	ND

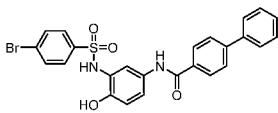
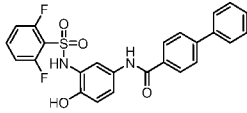
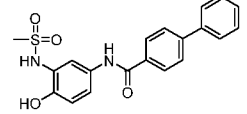
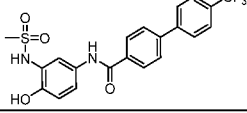
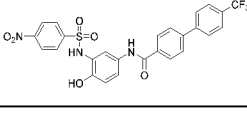
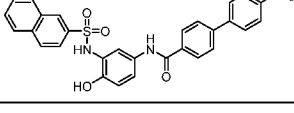
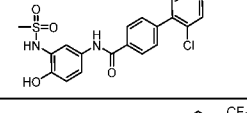
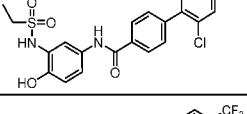
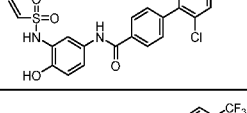
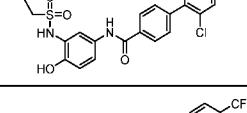
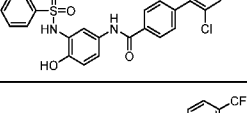
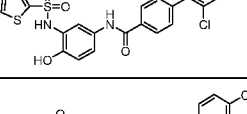
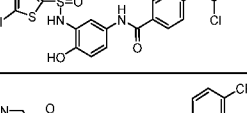
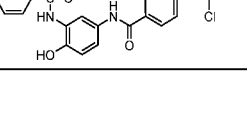
A-11		96.05%	ND	ND
A-12		86.68%	99.98%	ND
A-13		56.19%	96.33%	ND
A-14		39.54%	98.20%	ND
A-15		NA	98.76%	ND
A-16		79.65%	99.97%	ND
A-17		81.20%	99.98%	ND
A-18		60.87%	98.19%	ND
A-19		62.37%	99.80%	ND
A-20		98.59%	99.93%	156.1
A-21		90.07%	99.94%	ND
A-25		1.50%	95.65%	ND
A-27		3.47%	16.52%	ND
A-28		77.76%	99.87%	ND

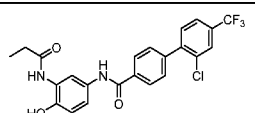
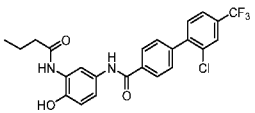
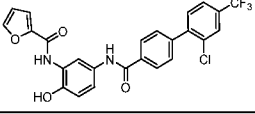
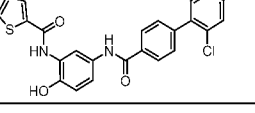
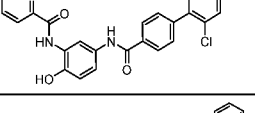
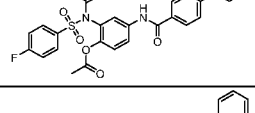
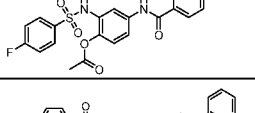
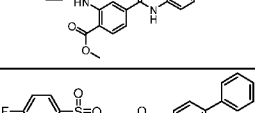
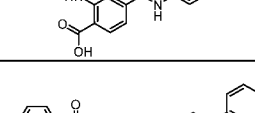
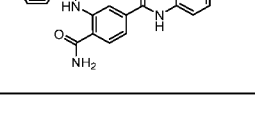
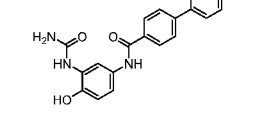
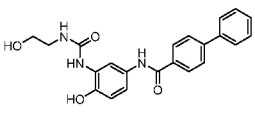
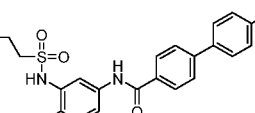
A-29		73.79%	99.92%	ND
A-30		99.36%	99.94%	203.0
A-31		52.11%	99.79%	ND
A-32		59.66%	48.61%	ND
A-33		67.92%	99.80%	ND
A-34		41.66%	51.19%	ND
A-35		51.95%	70.12%	ND
A-36		NA	94.71%	ND
A-37		15.64%	95.87%	ND
A-38		8.04%	27.09%	ND
A-39		NA	81.30%	ND
A-40		10.99%	ND	ND
A-42		66.38%	69.73%	ND
A-43		4.29%	34.04%	ND

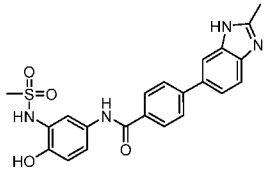
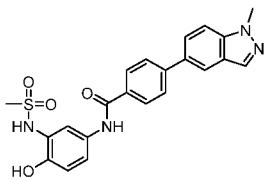
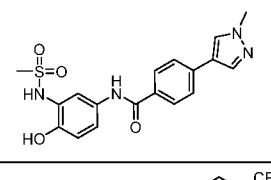
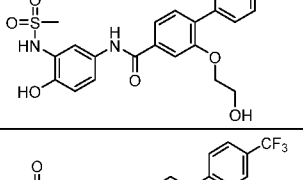
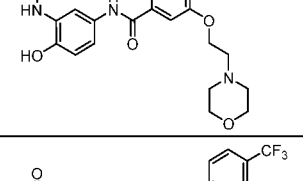
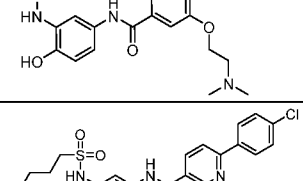
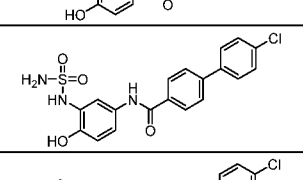
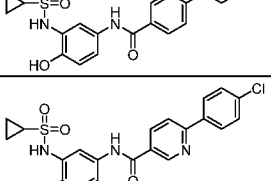
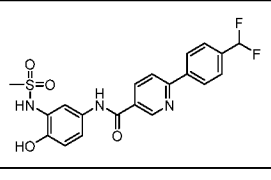
A-44		19.45%	ND	ND
A-45		46.45%	ND	ND
A-46		NA	40.89%	ND
A-47		22.44%	27.93%	ND
A-48		77.24%	78.93%	ND
A-49		NA	82.24%	ND
A-50		44.60%	57.70%	ND
A-51		57.76%	99.85%	ND
A-52		53.41%	86.18%	ND
A-53		77.80%	99.93%	ND
A-54		NA	97.20%	ND
A-55		35.63%	96.09%	ND
A-56		76.16%	ND	ND
A-57		NA	77.55%	ND

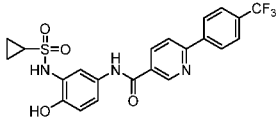
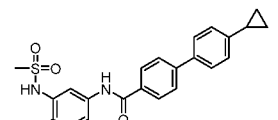
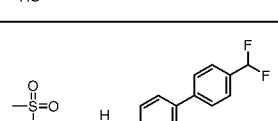
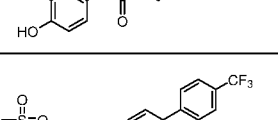
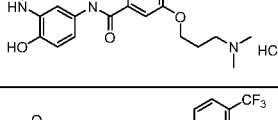
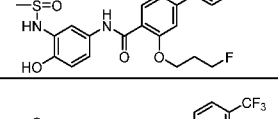
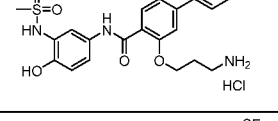
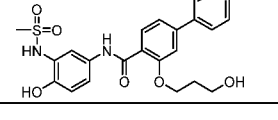
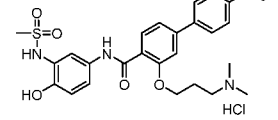
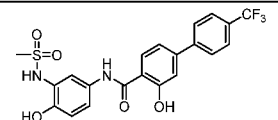
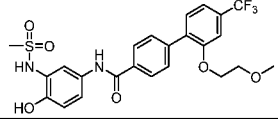
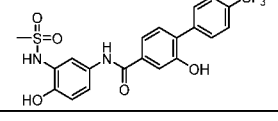
A-58		22.06%	94.78%	ND
A-59		57.52%	74.91%	ND
A-60		82.02%	99.91%	ND
A-61		94.31%	99.85%	166.0
A-62		NA	99.53%	ND
A-64		53.45%	72.13%	ND
A-65		48.64%	70.49%	ND
A-67		64.16%	97.03%	ND
A-68		79.55%	96.39%	ND
A-69		72.55%	99.64%	ND
A-71		59.72%	81.76%	ND
A-72		NA	49.29%	ND
A-73		NA	97.03%	ND
A-74		96.96%	ND	ND

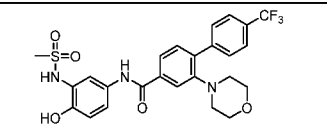
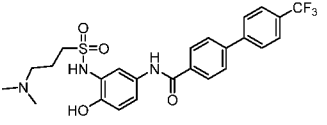
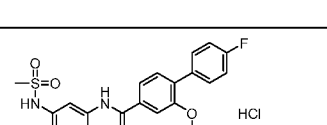
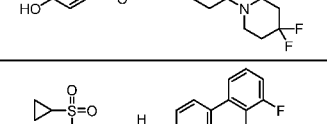
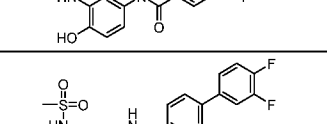
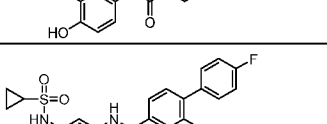
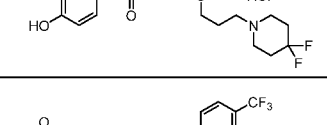
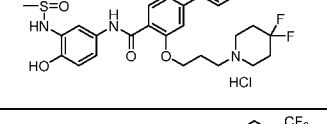
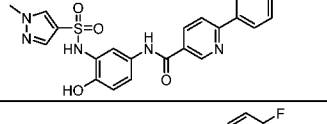
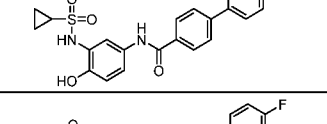
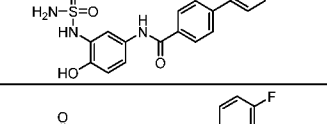
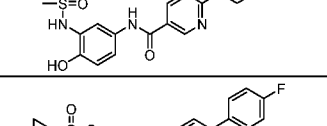
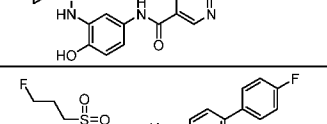
A-75		52.93%	ND	ND
A-76		74.52%	ND	ND
A-77		69.07%	ND	ND
A-78		53.23%	ND	ND
A-79		96.89%	ND	ND
A-80		99.71%	ND	ND
B-2		87.74%	99.69%	396.8
B-3		84.01%	99.58%	ND
B-4		15.55%	48.42%	ND
B-5		84.30%	99.86%	ND
B-6		44.39%	32.73%	ND
B-7		85.50%	ND	ND
B-8		94.18%	99.43%	ND
B-9		85.63%	99.90%	ND

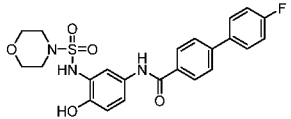
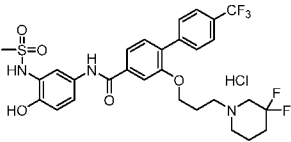
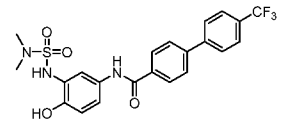
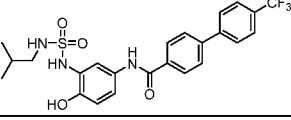
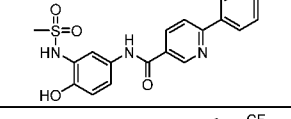
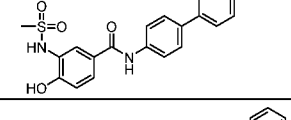
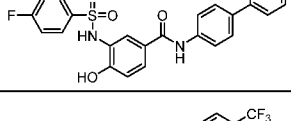
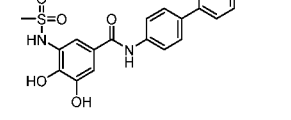
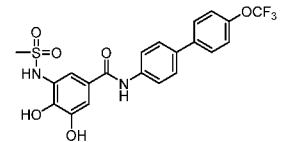
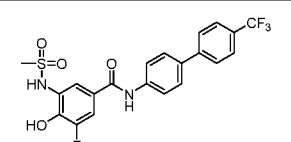
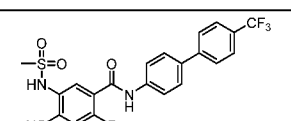
B-10		87.69%	99.92%	565.3
B-11		73.11%	89.74%	ND
B-12		86.83%	96.22%	168.8
B-13		95.76%	97.75%	96.8
B-14		63.94%	97.76%	ND
B-15		52.69%	99.34%	ND
B-16		97.89%	ND	ND
B-17		98.45%	ND	ND
B-18		81.53%	ND	ND
B-19		98.53%	ND	ND
B-21		98.96%	ND	ND
B-22		92.88%	ND	ND
B-23		97.75%	ND	ND
B-24		60.25%	ND	ND

B-25		69.53%	ND	ND
B-26		48.91%	ND	ND
B-27		69.71%	ND	ND
B-28		65.80%	ND	ND
B-29		60.25%	ND	ND
C-1		18.54%	ND	ND
C-2		32.95%	98.25%	ND
D-1		29.21%	22.76%	ND
D-2		60.75%	41.46%	ND
D-3		39.64%	59.66%	ND
D-4		35.23%	55.18%	ND
D-5		75.29%	69.77%	ND
D-8		94.86%	ND	ND

D-40		29.13%	ND	ND
D-42		34.78%	ND	ND
D-43		7.84%	ND	ND
D-46		46.79%	ND	ND
D-49		82.19%	ND	ND
D-50		52.13%	ND	ND
D-86		12.27%	ND	ND
D-89		77.07%	ND	ND
D-92		74.09%	ND	ND
D-93		76.75%	ND	ND
D-94		71.55%	ND	ND

D-95		96.07%	ND	370.5
D-96		81.99%	ND	ND
D-97		66.50%	ND	ND
D-98		NA	ND	ND
D-99		71.34%	ND	ND
D-100		NA	ND	ND
D-101		54.47%	ND	ND
D-102		NA	ND	ND
D-103		96.92%	ND	ND
D-104		96.40%	ND	ND
D-105		65.81%	ND	ND
D-106		54.41%	ND	ND

D-107		37.36%	ND	ND
D-108		20.08%	ND	ND
D-109		90.48%	ND	ND
D-110		54.91%	ND	ND
D-111		59.28%	ND	ND
D-112		41.72%	ND	ND
D-113		96.21%	ND	63.79 nM
D-114		54.60%	ND	ND
D-115		57.29%	ND	ND
D-116		46.74%	ND	ND
D-117		8.68%	ND	ND
D-118		NA	ND	ND
D-119		54.85%	ND	ND

D-120		4.66%	ND	ND
D-121		92.56%	ND	173.0 nM
D-122		20.14%	ND	ND
D-123		93.13%	ND	ND
D-124		5.85%	ND	ND
E-1		31.14%	ND	ND
E-2		32.72%	ND	ND
E-3		95.87%	ND	91.8 nM
E-4		98.39%	ND	262.7 nM
E-5		NA	ND	ND
E-6		48.84%	ND	ND

实验结果（图 1 和表 4）表明，本发明的酰胺类化合物可显著抑制由 2'3'-cGAMP 刺激诱导的 HFF 细胞 STING 信号通路下游 IFN- β 基因的表达，有很多化合物在 1 μ M 浓度下的抑制率大于 90%（如：化合物 A-8、A-9、A-10、A-11、A-20、A-21、A-30、A-61、A-74、A-79、A-80、B-8、B-13、B-16、B-17、B-19、B-21、B-22、B-23、D-8、D-95、D-103、D-109、D-113、D-123、E-3、E-4），

显著优于阳性对照化合物 (Astin C: 1 μ M 浓度下的抑制率=12.95%), 部分化合物的 IC₅₀ 值达到纳摩尔水平 (如: A-20、A-30、A-61、B-2、B-10、B-12、B-13、D-95、D-113、D-121、E-3、E-4)。本发明中的其他化合物也都显示了显著的 STING 信号通路抑制活性。这说明本发明的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物可以作为靶向 STING 的新型小分子抑制剂, 可有效抑制 STING 信号通路的激活。

实施例 252

化合物对人单核细胞 (THP1) STING 信号通路的抑制活性评价

本研究所使用的细胞系为人单核细胞 (THP1)。细胞使用含有 10% 灭活胎牛血清(BI)及 100 U/mL 盘尼西林和 100 μ g/mL 链霉素(BI)的 1640 培养基(BI)培养。

化合物对 THP1 细胞活力的影响: 使用 EnoGene 的 Cell Counting kit-8(CCK8)试剂盒检测。实验过程如下: 1) 将细胞以 8000 个/孔提前一天点至 96 孔板内; 2) 第二天孵育不同浓度 (0.1 μ M, 1 μ M, 10 μ M) 的化合物 48 h; 3) 化合物孵育完成后每孔加入 20 μ L 的 CCK8 工作液反应 4 h 后, 在 450 nm 的波长处检测吸光值并计算化合物对细胞活力的影响。实验结果表明, 本发明的绝大部分化合物均无明显细胞毒性。

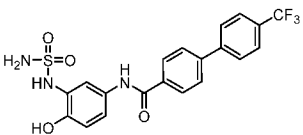
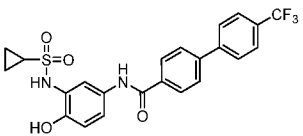
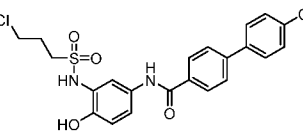
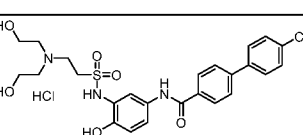
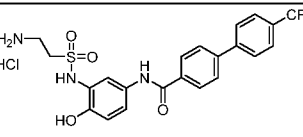
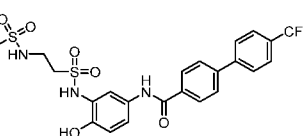
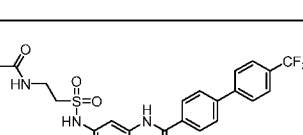
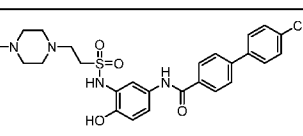
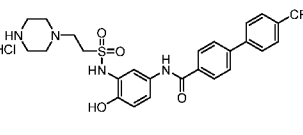
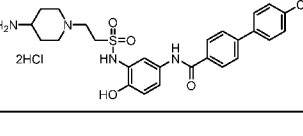
化合物对 THP1 细胞 STING 信号通路的抑制活性评价: THP1 细胞用含 0.5% 胎牛血清的 1640 培养基稀释浓度至 8×10^5 个/孔, 种至 6 孔板内。1 和 10 μ M 的化合物提前处理细胞 6 小时, 利用 FuGENE 6 Transfection Reagent (Promega) 将 10 μ g/mL 2'3'-cGAMP 转染细胞, 刺激 12 小时后, 检测 IFN- β 基因的表达水平。

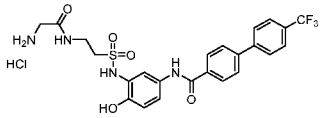
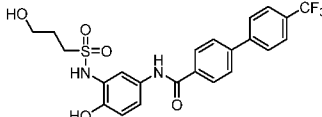
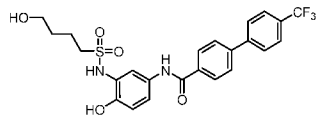
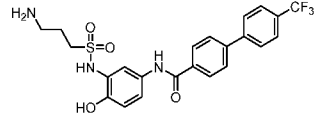
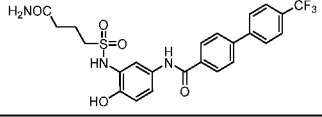
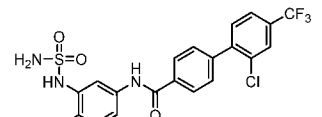
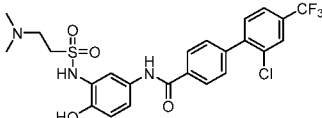
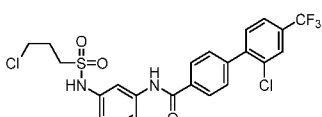
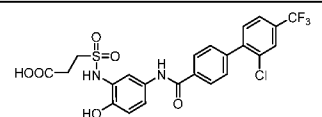
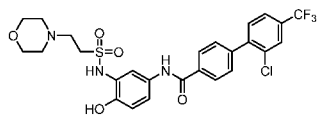
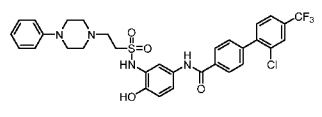
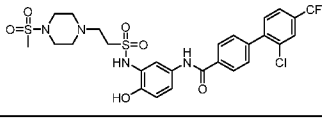
细胞中总 RNA 的抽提过程如下: 1) 取适量的细胞用 TRIzol (Invitrogen) 充分裂解后, 加入氯仿萃取裂解液中的 RNA, 4 $^{\circ}$ C 12000 g 15 分钟离心; 2) 上层水相溶液中加入相同体积异丙醇将溶液中的 RNA 沉淀下来; 3) RNA 沉淀用 1 mL 75% 的乙醇洗去杂质; 4) RNA 干燥透明后用适量的 DEPC 水 55 $^{\circ}$ C 溶解, OD260 处检测 RNA 浓度。总 RNA 抽提完成后即可用于后续的荧光定量 PCR 检测目的基因的表达, 实验步骤如下: RNA 与引物 Oligo dT 混合后在反转录酶试剂盒的作用下转录成 cDNA, cDNA 与 IFN- β 基因的引物以及 DNA 聚合酶和荧光染料 FastStart Universal SYBR GREEN MASTER MIX (Roche) 混合后, 在 ABI QuantStudio 3 仪器中进行扩增和检测, GAPDH 为基因表达的内参, $2^{-\Delta\Delta CT}$ 法进行相对定量计算目的基因的表达。

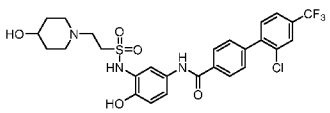
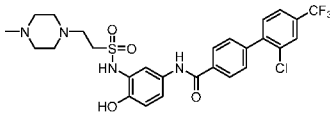
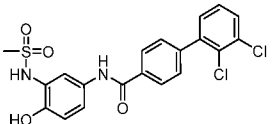
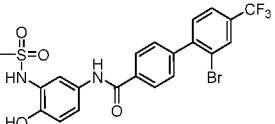
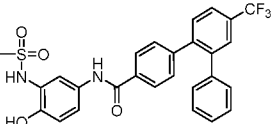
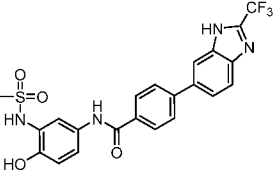
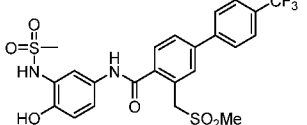
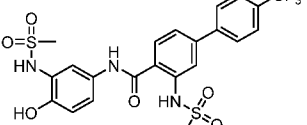
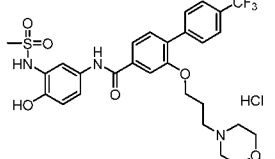
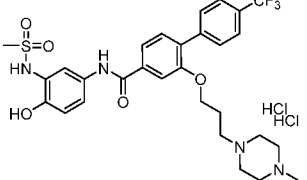
化合物在 1 和 10 μ M 浓度下对 2'3'-cGAMP 刺激后 STING 信号通路的抑制率依据 IFN- β 基因表达倍数计算得到: $\{100-100 \times [\text{IFN-}\beta(\text{给药组} + \text{cGAMP}) / \text{IFN-}\beta(\text{DMSO 空白组} + \text{cGAMP})]\} \%$;

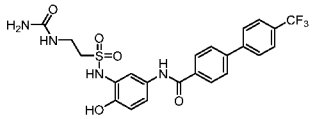
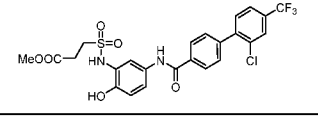
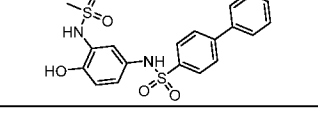
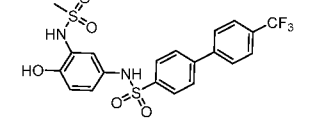
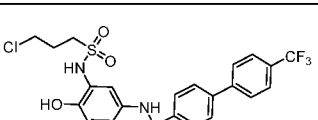
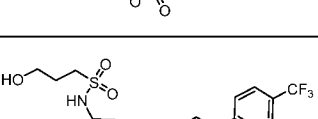
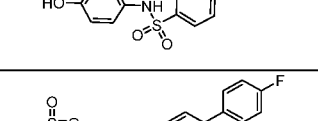
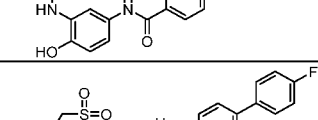
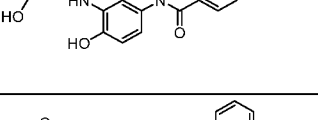
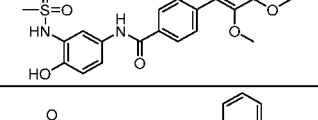
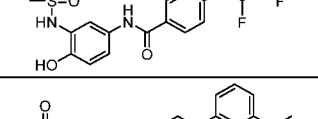
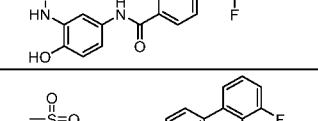
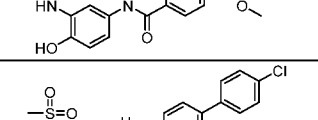
实验结果如图 2 和表 5 所示。

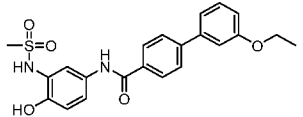
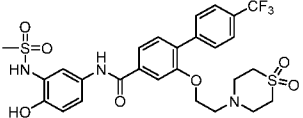
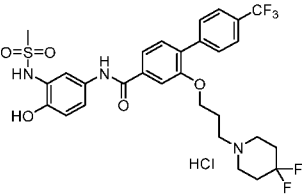
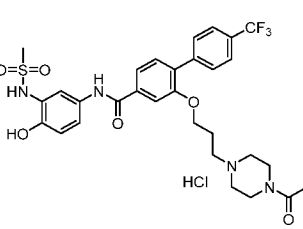
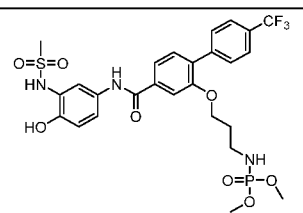
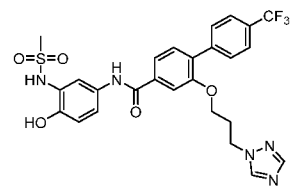
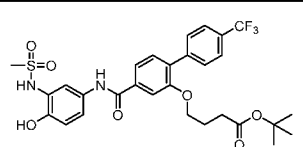
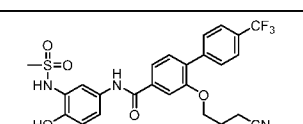
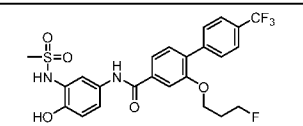
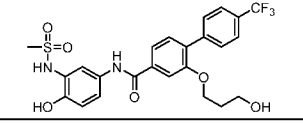
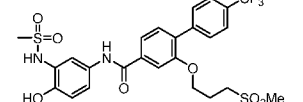
表 5. 化合物对 THP1 细胞 STING 信号通路下游 IFN- β 基因表达的抑制作用

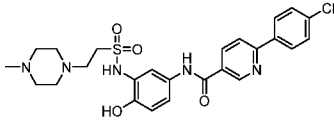
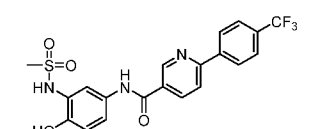
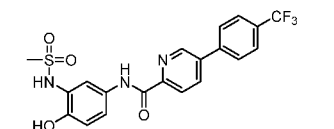
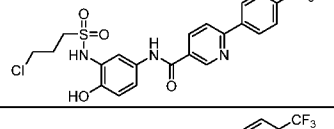
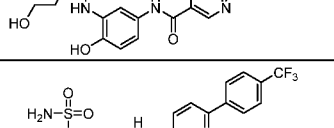
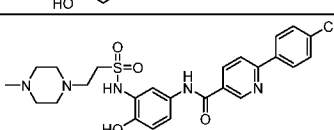
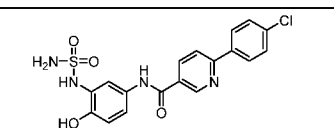
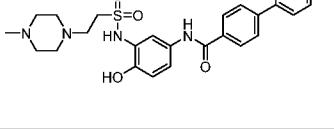
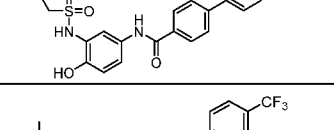
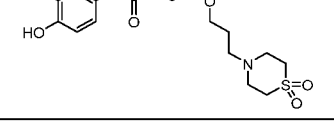
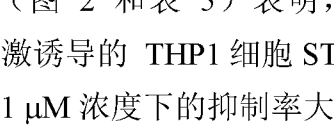
化合物编号	结构	抑制率 (1 μ M)	抑制率 (10 μ M)	IC ₅₀ (nM)
D-6		98.90%	ND	144.6
D-7		91.49%	ND	ND
D-9		99.22%	ND	63.35
D-11		61.06%	ND	ND
D-12		47.30%	ND	ND
D-13		84.64%	ND	ND
D-14		71.60%	ND	ND
D-15		87.18%	ND	203.2
D-16		81.44%	ND	ND
D-17		69.50%	ND	ND

D-18		67.56%	ND	ND
D-21		96.14%	ND	157.5
D-25		95.14%	ND	ND
D-26		48.17%	ND	ND
D-27		28.00%	ND	ND
D-28		92.86%	ND	ND
D-29		78.55%	ND	ND
D-30		95.82%	ND	ND
D-31		70.26%	ND	ND
D-32		76.37%	ND	ND
D-33		93.46%	ND	ND
D-34		73.35%	ND	ND

D-35		68.41%	ND	ND
D-36		96.58%	ND	ND
D-37		94.64%	ND	ND
D-38		93.06%	ND	ND
D-39		92.75%	ND	ND
D-41		33.12%	ND	ND
D-44		66.61%	ND	ND
D-45		76.35%	ND	ND
D-47		93.23%	ND	ND
D-48		73.76%	ND	ND

D-51		52.22%	ND	ND
D-52		70.58%	ND	ND
D-54		30.32%	ND	ND
D-55		61.23%	ND	ND
D-56		73.57%	ND	ND
D-57		35.26%	ND	ND
D-58		94.00%	ND	ND
D-59		61.57%	ND	ND
D-61		71.32%	ND	ND
D-62		91.33%	ND	ND
D-63		87.34%	ND	ND
D-64		89.13%	ND	ND
D-65		98.95%	ND	266.2

D-66		95.26%	ND	ND
D-67		61.42%	ND	ND
D-68		99.73%	ND	93.53
D-69		63.49%	ND	ND
D-70		69.43%	ND	ND
D-71		74.43%	ND	ND
D-72		50.35%	ND	ND
D-73		79.84%	ND	ND
D-74		85.95%	ND	ND
D-76		87.05%	ND	ND
D-77		68.18%	ND	ND

D-78		56.57%	ND	ND
D-79		99.66%	ND	177.5
D-80		98.16%	ND	ND
D-81		94.51%	ND	146.0
D-83		63.66%	ND	ND
D-84		90.61%	ND	ND
D-85		20.26%	ND	ND
D-87		54.02%	ND	ND
D-88		40.48%	ND	ND
D-90		60.57%	ND	ND
D-91		61.90%	ND	ND

实验结果（图 2 和表 5）表明，本发明的酰胺类化合物可显著抑制由 2'3'-cGAMP 刺激诱导的 THP1 细胞 STING 信号通路下游 IFN- β 基因的表达，有很多化合物在 1 μ M 浓度下的抑制率大于 90%（如：化合物 D-6、D-7、D-9、D-21、

D-25、D-28、D-30、D-33、D-36、D-37、D-38、D-39、D-47、D-58、D-62、D-65、D-66、D-68、D-79、D-80、D-81、D-84)，部分化合物的 IC_{50} 值达到纳摩尔水平（如：D-6、D-9、D-15、D-21、D-65、D-68、D-79、D-81）。本发明中的其他化合物也都显示了显著的 STING 信号通路抑制活性。这说明本发明的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物可以作为靶向 STING 的新型小分子抑制剂，可有效抑制 STING 信号通路的激活。

实施例 253

化合物 B-13 对咪喹莫特乳膏所致小鼠银屑病模型的影响

为验证本发明化合物对自身免疫性疾病的作用，采用咪喹莫特乳膏所致小鼠银屑病模型验证化合物的药效。

实验动物：Balb/c 雌性小鼠，8 周龄，购自浙江维通利华实验动物有限公司。

受试药物配置：将 1mL 乙醚加入到 10 g 羊毛脂和 10 g 凡士林中，37 °C 下加热溶解。称取 1000 mg 化合物 B-13 溶于 3.5 mL DMSO，500 mg 化合物 B-13 溶于 2 mL DMSO，溶解后加入到羊毛脂与凡士林的混合液中，加入 3 mL 乙醇搅拌均匀，继续加热若干分钟。将 0.05 g 尼泊金甲酯和 0.02 g 尼泊金丙溶于 0.4 mL 乙醚后加入到混合物中，200 μ L 乙醚刷洗 1-2 次。88 °C 加热 60 min。室温搅拌至凝，配制成 500 mg/kg、250 mg/kg 化合物 B-13 软膏，同时配制不含化合物的对照软膏。

造模给药：将小鼠随机分为空白组(Control 组)、模型组 (Model 组)、500 mg/kg 化合物 B-13 给药组和 250 mg/kg 化合物 B-13 给药组，每组 10 只。小鼠背部脱毛，露出 2 cm×3 cm 的皮肤区域。脱毛后适应 3 天。5%咪喹莫特 (Imiquimod, IMQ)乳膏 62.5 mg/只涂抹右耳及后背，每天一次，造模 5 天。同时给予给药组 500 mg/kg、250 mg/kg 化合物 B-13 软膏，对照组以及模型组动物对照软膏，0.2 g/只，每天 2 次，共给药 5 天。每天称重，测量小鼠右耳厚度，拍摄后背照片并进行 PASI（银屑病皮损面积和严重程度指数）打分。待给药结束后眼眶取血，并取皮肤和右耳组织，进行下一步实验验证。

实验结果（图 3~12）表明，化合物 B-13 可以有效减轻咪喹莫特乳膏所致银屑病情况。减少模型小鼠后背鳞屑及右耳厚度，降低后背及右耳组织表皮厚度，减少组织中的炎性浸润、棘层增厚以及角质分化过度的情况。同时能够显著降低血清 IL-17A、IFN- β 水平以及 IL-1 β 、TNF- α 、IL-6 等炎症因子 mRNA 水平，缓解炎症症状。说明化合物 B-13 具有显著的抗炎功效，可抑制银屑病动物模型中炎症因子的释放，且对银屑病具有显著疗效。这提示化合物 B-13 可用于预防和治疗自身免疫性疾病、器官移植排斥、感染性疾病和炎症性疾病。本发明的其他化合物也具有类似的疗效。

实施例 254

分子对接研究

本发明基于人源 STING 蛋白 C 端结构域的晶体结构(hSTING-CTD-139-379, PDB: 4EF5), 使用 Schrödinger2009 中的 Glide 对接模块, 进行了计算机辅助的药物设计及分子对接研究。首先, 使用 *Protein Preparation* 模块对蛋白进行处理, 修补缺失的氨基酸侧链和 loop 结构, 去除不必要的溶剂水分子, 加氢, 赋予 OPLS_2005 力场, 并进行能量优化。然后在 *Receptor Grid Generation* 模块中, 根据关键性氨基酸残基, 如 Tyr167, Ser241, Ser243, Gln260 等, 生成结合位点的格点文件。再利用 *ligand preparation* 模块对所设计的小分子结构进行处理, 赋予 OPLS_2005 力场, 中性 pH 值下产生其离子化状态, 并进行能量优化。最后在 *Ligand Docking* 模块中利用 XP (extra precision) 精度进行分子对接, 配体构象柔性采样, 根据 Glide docking score 进行排序, 输出对接结果。

对接结果(图 13)表明, 本发明的酰胺类化合物(以表 1 中的化合物 A-30 为例)可反相平行地结合在 STING 二聚体表面, A-30 中的联苯环结合在二聚体口袋的底部, 4-氟-苯磺胺基团延伸到蛋白二聚体口袋的顶部。与 apo-STING-CTD 蛋白的结晶结构相似, STING-CTD (149-379) 与 A-30 结合后仍维持“V”字型的二聚体结构。且此结合方式明显不同于 2'3'-cGAMP 与 STING-CTD 蛋白的“并肩排列”的结合方式(Nature, 2019, 567(7748): 389-393)。也就是说, 在与化合物 A-30 结合后, STING 蛋白的空间构象并未发生显著变化, 仍维持其在静息状态下的二聚体构象。进一步的对接分析表明, A-30 通过与 STING 蛋白二聚体口袋内的特定氨基酸形成氢键和 π - π 堆积作用而稳定在口袋内。同时, A-30 结构中的酰胺 NH 与 Tyr167 氨基酸侧链的酚羟基氧形成氢键。A-30 结构中的联苯环与蛋白 Tyr167 氨基酸侧链的苯环形成 π - π 堆积作用。A-30 结构中的酚羟基与周围的 Ser241 和 Leu259 氨基酸形成氢键作用而稳定。而 A-30 中的磺胺键能进一步与 Ser241, Ser243 氨基酸侧链上的羟基形成氢键作用。据此, 本发明的酰胺类化合物可能通过直接结合 STING 蛋白并维持其静息状态下的二聚体构象而抑制 STING 信号通路的激活。本发明中的其他化合物与 A30 的作用机制类似。

综上所述, 本发明的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物可以作为靶向 STING 的新型小分子抑制剂, 可有效抑制 STING 信号通路的激活, 因而可用于制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物。

实施例 255

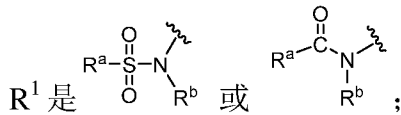
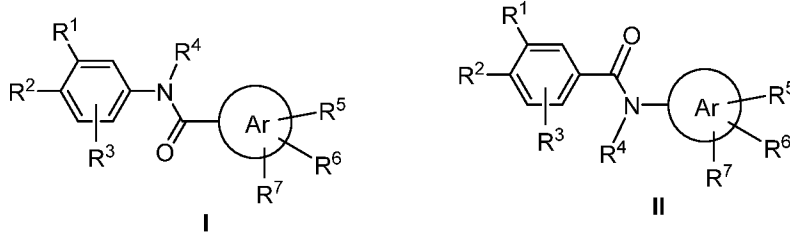
片剂

将实施例 86 中制得的化合物 B-13 (50 g)、羟丙甲基纤维素 E (150 g)、淀粉 (200 g)、聚维酮 K30 适量和硬脂酸镁 (1 g) 混合, 制粒, 压片。

此外，可以根据药典 2015 版常规制剂法，将实施例 1~250 制得的化合物赋予不同的药物辅料制成胶囊剂、散剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂等。

权 利 要 求 书

1、如下式 I 或式 II 所示的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物:



R^a 是取代或非取代的 C_1 - C_4 烷基、环丙基、三氟甲基、乙烯基、取代或非取代的芳基或杂芳基、 NH_2 、 C_1 - C_4 烷基氨基、羟基- C_1 - C_3 烷基氨基或吗啉基，所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基、吡唑基、呋喃基、或噻吩基，所述取代的 C_1 - C_4 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、 NH_2 、OH、二乙醇胺基、甲磺酰胺基、乙酰胺基、氨基乙酰胺基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、羧基、羧酸酯基、甲酰胺基或氨基甲酰胺基，所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代： C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、 NO_2 、 NH_2 、OH、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)NH_2$ ；

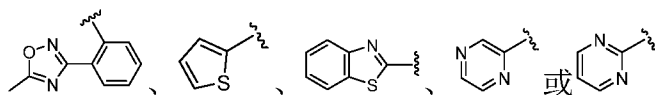
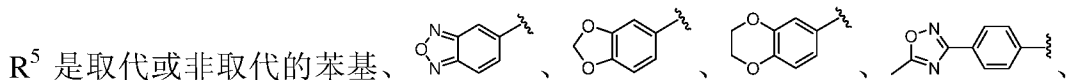
R^b 是 H、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷基羰基;

R² 是 H、OH、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C(O)OH、C(O)NH₂ 或 C(O)NHSO₂CH₃;

R^3 是 H、OH、 C_1 - C_3 烷基、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、F、Cl、Br 或 I;

R⁴ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基;

Ar 是苯基或吡啶基;



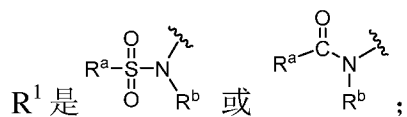

 或 
 , 所述取代的苯基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、乙酰氨基、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)NHOH、C₁-C₃烷基、环丙基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧羰基、C₁-C₃烷基磺酰基或氨磺酰基;

R⁶和R⁷各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₃

烷氧基、吗啉-4-基或取代的 C_2-C_3 烷氧基, 所述取代的 C_2-C_3 烷氧基是指 C_2-C_3 烷基被卤素、 NH_2 、 OH 、 CN 、羧基、羧酸酯基、甲磺酰基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、 N,N -二甲基氨基、 N,N -二乙基氨基、三甲基铵基、二乙醇胺基、含氮芳杂环基、磷酰胺基或 C_1-C_3 烷氧基;

或者, R^5 、 R^6 和 R^7 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烯烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯烃环。

2、根据权利要求 1 所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物, 其特征在于, 所述的式 I 或式 II 中:



R^a 是取代或非取代的 C_1-C_4 烷基、环丙基、三氟甲基、乙烯基、取代或非取代的芳基或杂芳基、 NH_2 、 C_1-C_4 烷基氨基、羟基- C_1-C_3 烷基氨基或吗啉基, 所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基、吡啶基、呋喃基、或噻吩基, 所述取代的 C_1-C_4 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: F 、 Cl 、 NH_2 、 OH 、二乙醇胺基、甲磺酰胺基、乙酰胺基、氨基乙酰胺基、吡咯烷-1-基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、 N,N -二甲基氨基、羧基、羧酸酯基、甲酰胺基或氨基甲酰胺基, 所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: C_1-C_3 烷基、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷氧羰基、 C_1-C_3 烷基磺酰基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)NH_2$;

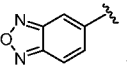
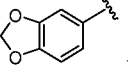
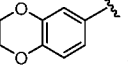
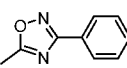
R^b 是 H 、 C_1-C_3 烷基或 C_1-C_3 烷基羰基;

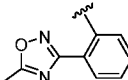
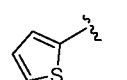
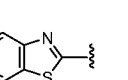
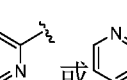
R^2 是 H 、 OH 、 C_1-C_3 烷氧基、 C_1-C_3 烷基羰基氧基、 C_1-C_3 烷氧羰基、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 或 $C(O)NHSO_2CH_3$;

R^3 是 H 、 OH 、 C_1-C_3 烷基、 $COOCH_3$ 、 $COOH$ 、 $CONH_2$ 、 F 或 Cl ;

R^4 是 H ;

Ar 是苯基或吡啶基;

R^5 是取代或非取代的苯基、, , , ,

, , ,  或 , 所述取代的苯基是被一个或两个

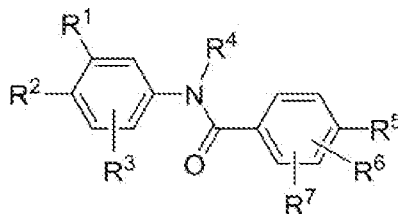
独立地选自下列的取代基所取代: F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、乙酰氨基、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 、 $C(O)NH_2$ 、 $C(O)NHOH$ 、 C_1-C_3 烷

基、环丙基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基或氨基磺酰基；

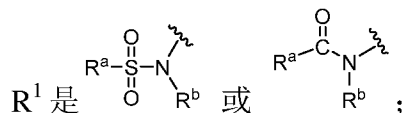
R⁶ 和 R⁷ 各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、OH、NO₂、CF₃、OCF₃、C₁-C₃ 烷氧基、吗啉-4-基或取代的 C₂-C₃ 烷氧基，所述取代的 C₂-C₃ 烷氧基是指 C₂-C₃ 烷基被卤素、NH₂、OH、CN、羧基、羧酸酯基、甲磺酰基、哌啶-1-基、取代的哌啶-1-基、哌嗪-1-基、取代的哌嗪-1-基、吗啉-4-基、硫代吗啉-1,1-二氧化-4-基、N,N-二甲基氨基、二乙醇胺基、含氮芳杂环基、磷酰胺基或 C₁-C₃ 烷氧基；

或者，R⁵、R⁶ 和 R⁷ 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烃烯环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烯环。

3、根据权利要求 1 所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，所述酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物为如下式 III 所示的苯甲酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物：



III



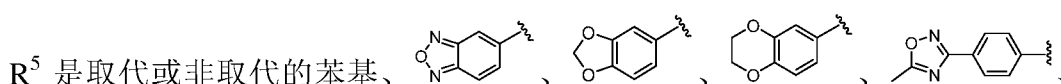
R^a 是取代或非取代的 C₁-C₃ 烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基、NH₂、C₁-C₃ 烷基氨基、羟基-C₁-C₃ 烷基氨基或吗啡啉基，所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基或噻吩基，所述取代的 C₁-C₃ 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代：F、NH₂、OH 或二甲基氨基，所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代：C₁-C₃ 烷基、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C₁-C₃ 烷基磺酰基、F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH 或 C(O)NH₂；

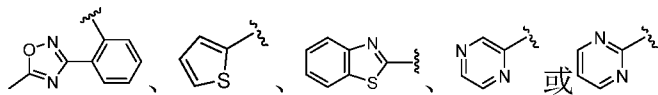
R^b 是 H、C₁-C₃ 烷基或 C₁-C₃ 烷基羰基；

R² 是 H、OH、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C(O)OH、C(O)NH₂ 或 C(O)NHSO₂CH₃；

R³ 是 H、C₁-C₃ 烷基、COOCH₃、COOH、CONH₂、F、Cl、Br 或 I；

R⁴ 是 H 或 C₁-C₃ 烷基；



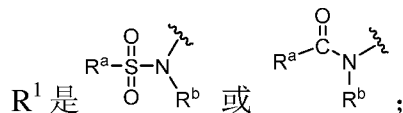


独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、乙酰氨基、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)NHOH、C₁-C₃烷基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧羰基、C₁-C₃烷基磺酰基或氨基磺酰基；

R⁶和R⁷各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、NO₂、CF₃、OCF₃或C₁-C₃烷基氧基；

或者, R^5 、 R^6 和 R^7 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烷烃环。

4、根据权利要求3所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，所述式III化合物中：

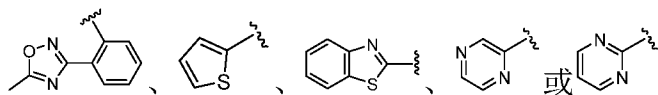
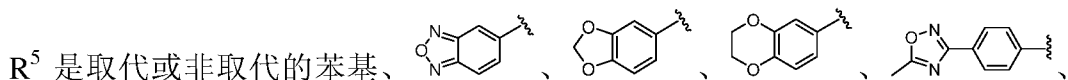


R^a 是取代或非取代的 C_1 - C_3 烷基、取代或非取代的芳基或杂芳基、 NH_2 、 C_1 - C_3 烷基氨基、羟基- C_1 - C_3 烷基氨基或吗啡啉基, 所述芳基或杂芳基是苯基、萘基、吡啶基或噻吩基, 所述取代的 C_1 - C_3 烷基是被一个或两个或三个独立地选自下列的取代基所取代: F 、 NH_2 、 OH 或二甲基氨基, 所述取代的芳基或杂芳基是被一个或两个独立地选自下列的取代基所取代: C_1 - C_3 烷基、 C_1 - C_3 烷氧基、 C_1 - C_3 烷氧羰基、 C_1 - C_3 烷基磺酰基、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 NO_2 、 NH_2 、 OH 、 CF_3 、 CF_2CF_3 、 OCF_3 、 OCF_2CF_3 、 $C(O)OH$ 或 $C(O)NH_2$;

R^b 是 H、 C_1 - C_3 烷基或 C_1 - C_3 烷基羰基;

R² 是 H、OH、C₁-C₃ 烷氧基、C₁-C₃ 烷基羰基氧基、C₁-C₃ 烷氧羰基、C(O)OH、C(O)NH₂ 或 C(O)NHSO₂CH₃;

R³ 是 H、C₁-C₃ 烷基、COOCH₃、COOH、CONH₂、F 或 Cl;

 $\mathbb{R}^4$ 是 H ;

独立地选自下列的取代基所取代：F、Cl、Br、I、CN、NO₂、NH₂、OH、乙酰氨基、CF₃、CF₂CF₃、OCF₃、OCF₂CF₃、C(O)OH、C(O)NH₂、C(O)NHOH、C₁-C₃烷基、取代或非取代的苯基、C₁-C₃烷氧基、C₁-C₃烷氧羰基、C₁-C₃烷基磺酰基或氨基。

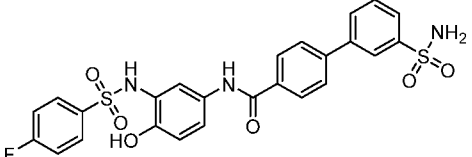
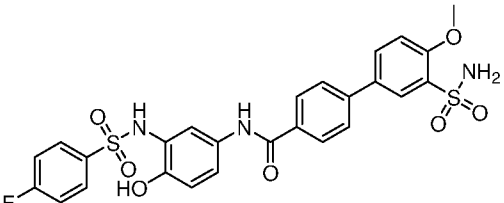
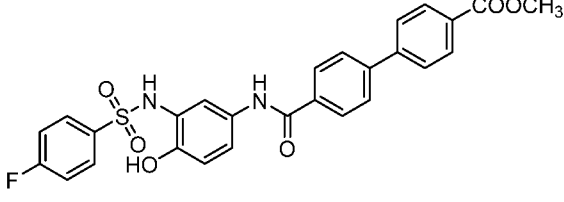
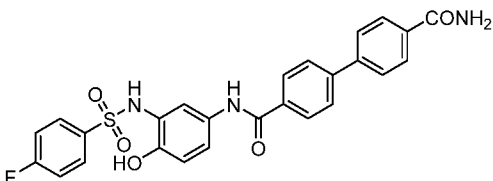
磺酰基；

R^6 和 R^7 各自独立地选自：H、F、Cl、Br、CN、NO₂、CF₃、OCF₃ 或 C₁-C₃ 烷基；

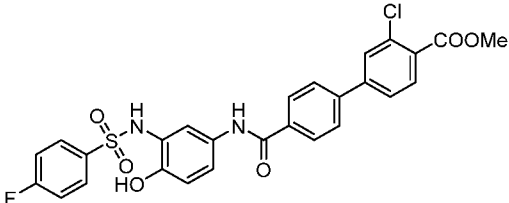
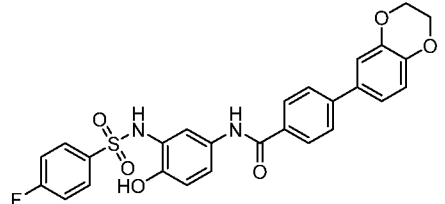
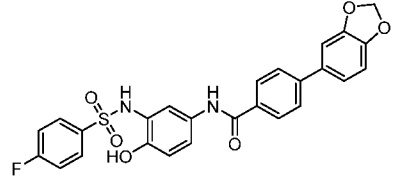
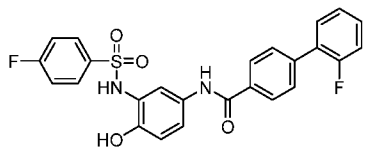
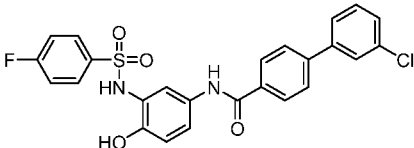
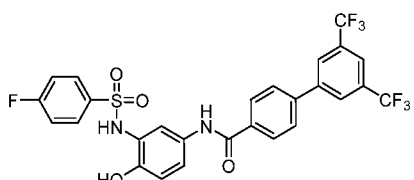
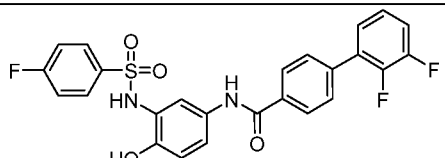
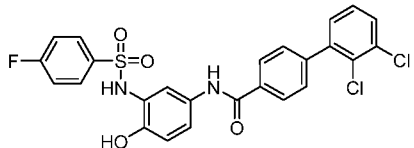
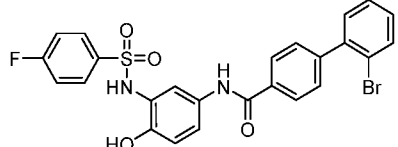
或者， R^5 、 R^6 和 R^7 之中每两个与它们所连接到的原子一起形成取代或非取代的苯环、取代或非取代的杂芳环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的环烷烃环、取代或非取代的杂环烷烃环或取代或非取代的杂环烷烃环。

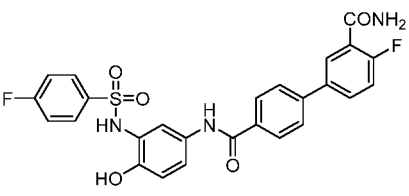
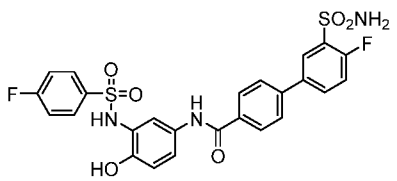
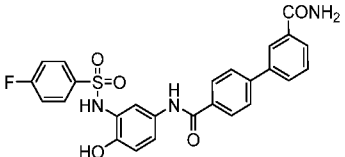
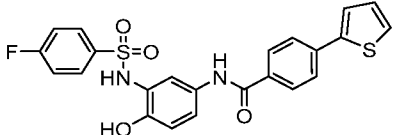
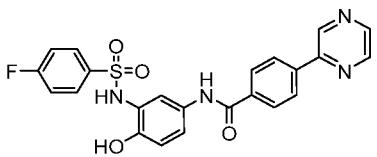
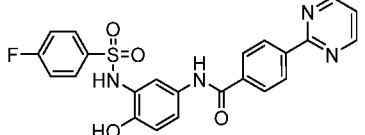
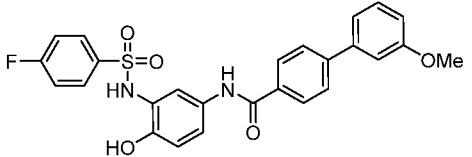
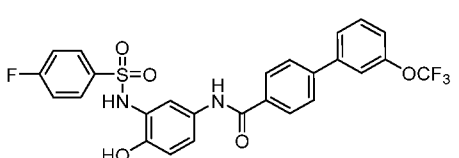
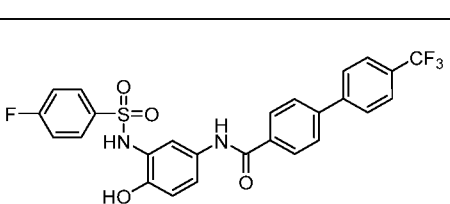
5、根据权利要求 1-4 任一所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，所述酰胺类化合物还包括其代谢产物、代谢前体或前药。

6、根据权利要求 1-4 任一所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物，其特征在于，所述酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物或代谢产物或代谢前体或前药选自如下任意一种化合物：

化合物 编号	结构式	命名
A-1		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-2		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-甲氧基-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-3		4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯
A-4		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺

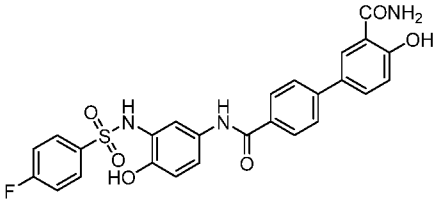
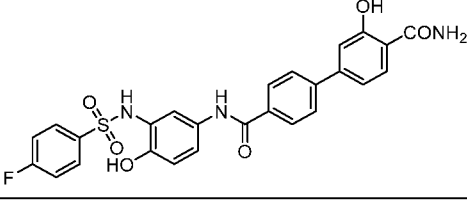
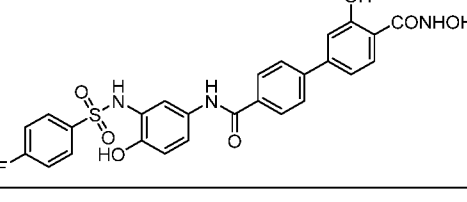
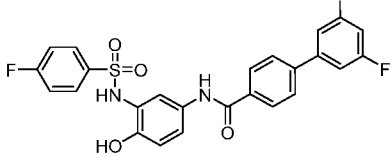
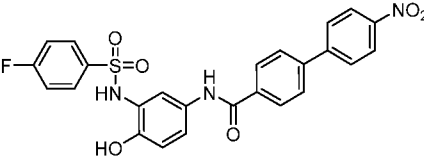
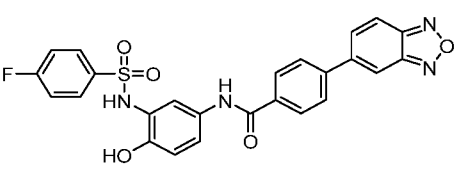
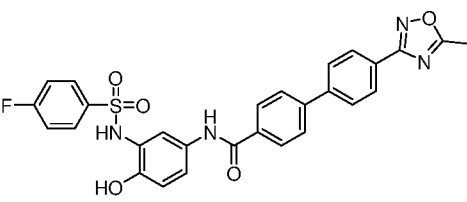
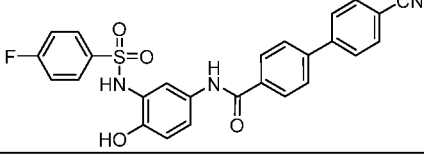
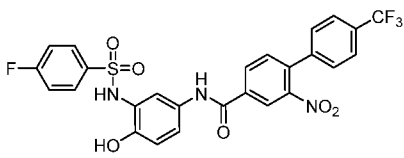
A-5		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-6		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-7		2',6'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-8		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-9		2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-10		2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-11		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1':2',1''-三联苯]-4-甲酰胺
A-12		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

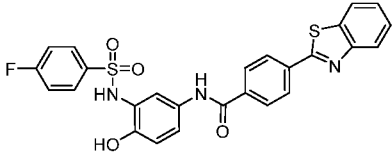
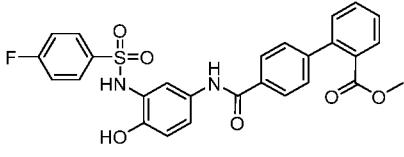
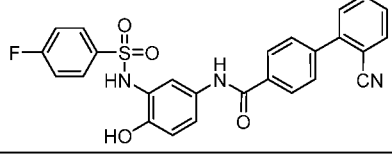
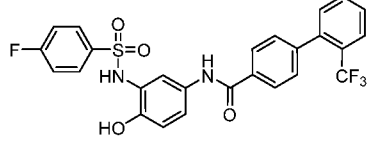
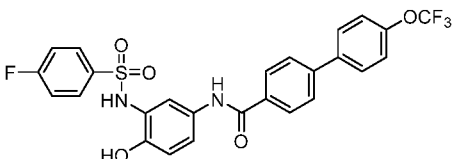
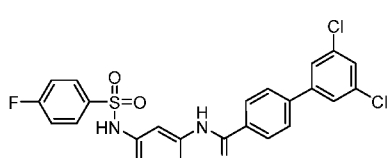
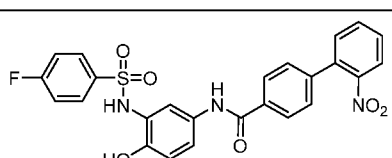
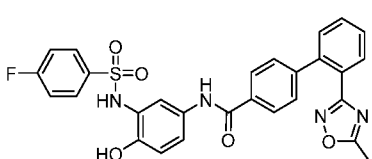
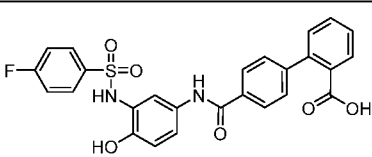
A-13		3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸甲酯
A-14		4-(2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-15		4-(苯并[d][1,3]二氧杂环戊烯-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-16		2'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-17		3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-18		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3',5'-双(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-19		2',3'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-20		2',3'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-21		2'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

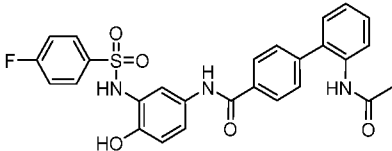
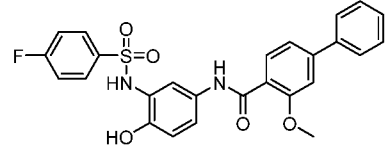
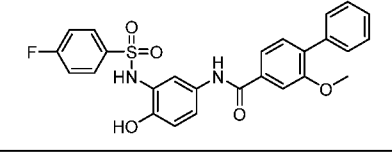
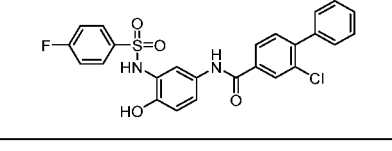
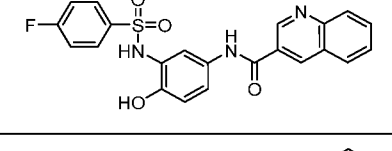
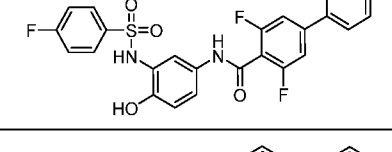
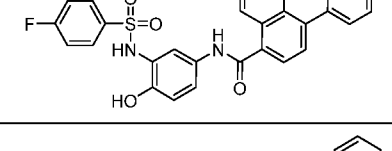
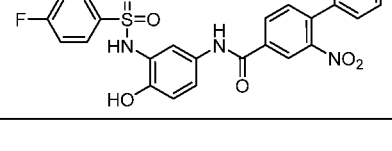
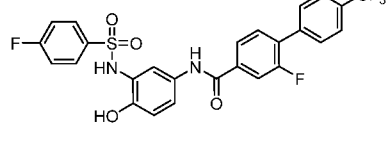
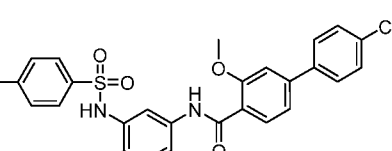
A-22		4-氟-N4'-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-23		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-氨磺酰基[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-24		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-25		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(噻吩-2-基)苯甲酰胺
A-26		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(吡嗪-2-基)苯甲酰胺
A-27		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-(嘧啶-2-基)苯甲酰胺
A-28		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-29		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-30		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-31		4'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-32		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)喹啉-6-甲酰胺
A-33		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-34		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2,3-二氢苯并[b][1,4]二氧杂环己烯-6-甲酰胺
A-35		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-萘甲酰胺
A-36		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯
A-37		4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸甲酯
A-38		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-4-羧酸
A-39		3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-4-羧酸

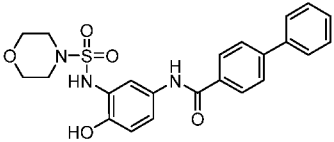
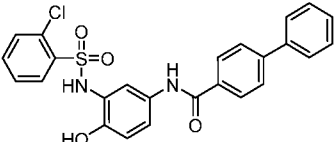
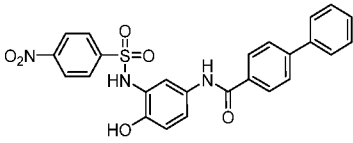
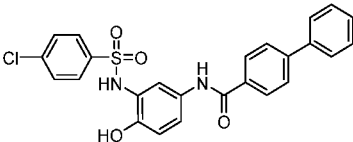
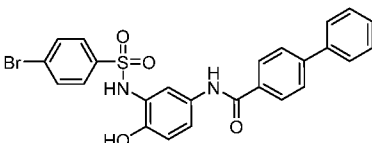
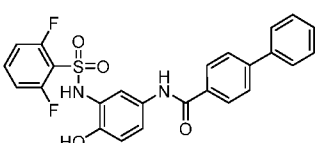
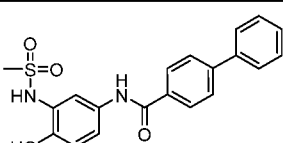
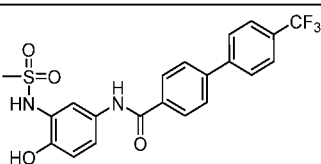
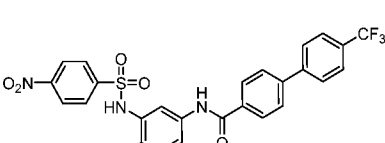
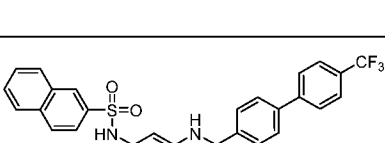
A-40		3-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯]-3-羧酸
A-41		4-氯-4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-[1,1'-联苯基]-3-羧酸
A-42		3-氯-N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ^{4'} -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-43		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ^{4'} -羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-44		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ^{3'} -羟基-[1,1'-联苯]-3,4'-二甲酰胺
A-45		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-3-羟基-[1,1'-联苯]-4-羧酸
A-46		3'-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-羟基-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺
A-47		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基甲酰基)-4-羟基-[1,1'-联苯]-3-羧酸

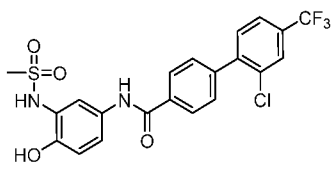
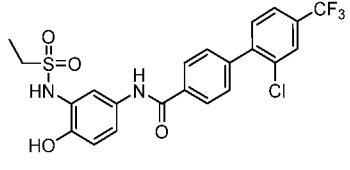
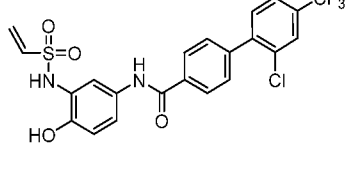
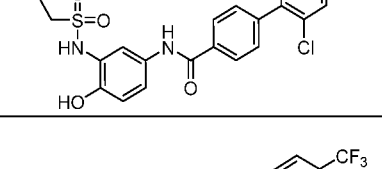
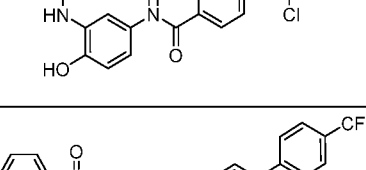
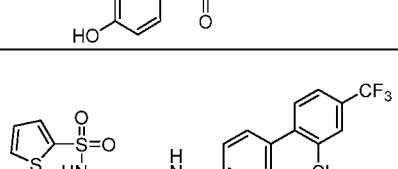
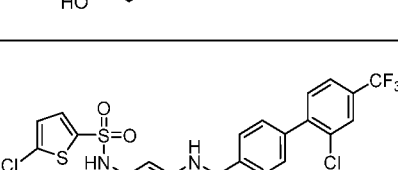
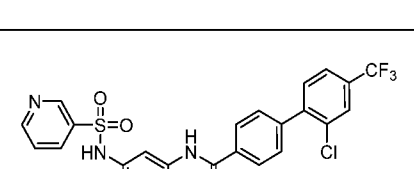
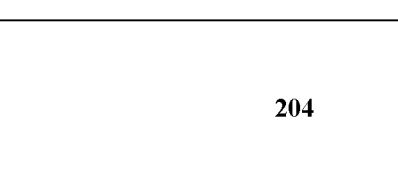
A-48		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-羟基-[1,1'-联苯基]-3,4'-二甲酰胺
A-49		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-50		N ^{4'} -(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-N ⁴ ,3-二羟基-[1,1'-联苯基]-4,4'-二甲酰胺
A-51		3',5'-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-52		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-53		4-(苯并[c][1,2,5]恶二唑-5-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-54		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-55		4'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-56		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-57		4-(苯并[d]噻唑-2-基)-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)苯甲酰胺
A-58		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基)甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸甲酯
A-59		2'-氰基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-60		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-61		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-62		3',5'-二氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-63		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-64		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2'-(5-甲基-1,2,4-恶二唑-3-基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-65		4'-((3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)氨基)甲酰基)-[1,1'-联苯基]-2-羧酸

A-66		2'-乙酰氨基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-67		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-68		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-69		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-70		N-(3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)喹啉-3-甲酰胺
A-71		3,5-二氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-72		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4-苯基-1-萘甲酰胺
A-73		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-2-硝基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-74		2-氟-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-75		N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-3-甲氧基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

A-76		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-77		3'-三氟甲基-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-78		3'-溴-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-79		3'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
A-80		2'-氯-N-(3-((4-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-1		N-(4-羟基-3-((4-(甲基磺酰基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-2		N-(4-羟基-3-((4-(甲氧基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-3		N-(4-羟基-3-((4-(三氟甲基)苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-4		N-(3-((4-氨基甲酰基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-5		N-(3-((3-氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

B-6		N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-7		N-(3-((2-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-8		N-(3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-9		N-(3-((4-氯苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-10		N-(3-((4-溴苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-11		N-(3-((2,6-二氟苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-12		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-13		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-14		N-(4-羟基-3-((4-硝基苯基)磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-15		N-(4-羟基-3-(萘-2-亚磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

B-16		2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-17		2'-氯-N-(3-(乙基磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-18		2'-氯-N-(4-羟基-3-(乙烯基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-19		N-(4-羟基-3-(丙基磺酰胺基)苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-20		2'-氯-N-(4-羟基-3-(三氟甲基磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-21		N-(4-羟基-3-(苯磺酰胺基)苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-22		2'-氯-N-(4-羟基-3-(噻吩-2-磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-23		2'-氯-N-(3-((5-氯噻吩)-2-亚磺酰氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-24		2'-氯-N-(4-羟基-3-(吡啶-3-磺酰氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

B-25		N-(4-羟基-3-丙酰胺苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-26		N-(3-丁胺基-4-羟基苯基)-2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-27		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)呋喃-2-甲酰胺
B-28		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)噻吩-2-甲酰胺
B-29		N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)吡啶甲酰胺
B-30		N-(3-乙酰氨基-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
B-31		N-(3-(4-氟苯基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-1		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-(N-((4-氟苯基)磺酰基)乙酰氨基)苯基乙酸酯
C-2		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰基)苯基乙酸酯

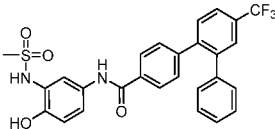
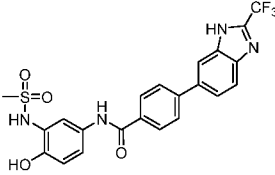
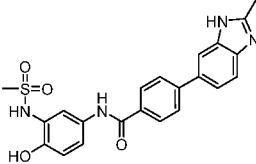
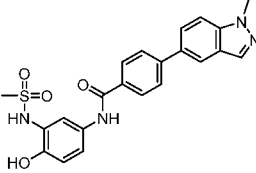
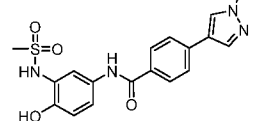
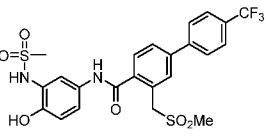
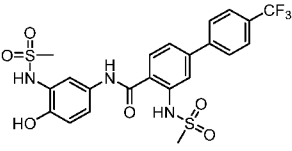
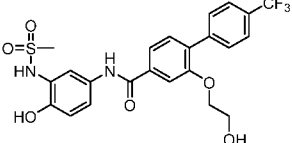
C-3		2'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰氨基)苯基)-N-甲基-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-4		N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-甲氧基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
C-5		N-(3-((4-氟-N-甲基苯基)磺酰氨基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-1		4-([1,1'-联苯基]-4-甲酰胺基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸甲酯
D-2		4-([1,1'-联苯基]-4-基氨基甲酰基)-2-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯甲酸
D-3		N-(4-氨基甲酰基-3-((4-氟苯基)磺酰氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-4		N-(4-羟基-3-脲基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-5		N-(4-羟基-3-(3-(2-羟乙基)脲基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-6		N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

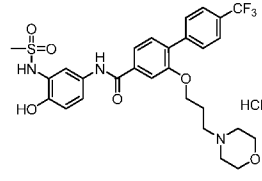
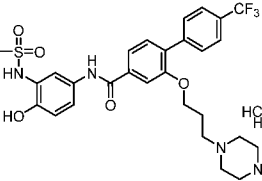
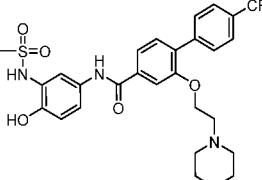
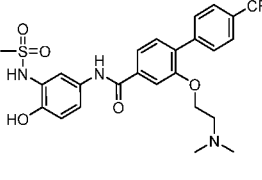
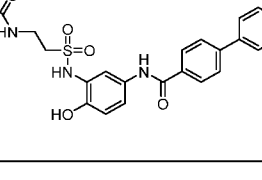
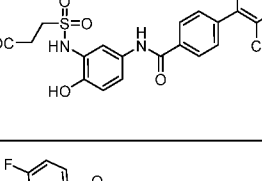
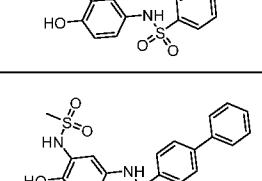
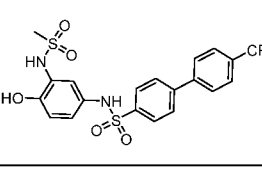
D-7		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-8		N-(3-((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-9		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-10		N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-11		N-(3-((2-(双(2-羟乙基)氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-12		N-(3-((2-氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-13		N-(4-羟基-3-((2-(甲基磺酰胺基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-14		N-(3-((2-乙酰氨基乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-15		N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-16		N-(4-羟基-3-((2-(哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-17		N-(3-((2-(4-(4-氨基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐
D-18		N-(3-((2-(2-氨基乙酰氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-19		3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯
D-20		3-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸
D-21		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-22		N-(3-((3-氨基-3-氧丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-23		4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丁酸甲酯
D-24		4-(N-(2-羟基-5-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)苯基)氨磺酰基)丁酸
D-25		N-(4-羟基-3-((4-羟基丁基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-26		N-(3-((3-氨基丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-27		N-(3-((4-氨基-4-氧丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-28		2'-氯-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-29		2'-氯-N-(3-((2-(二甲基氨基)乙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-30		2'-氯-N-(3-(((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-31		3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)氨基磺酰基)丙酸
D-32		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-吗啉代乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-33		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-苯基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-34		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-(甲基磺酰基)哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯基]-4-甲酰胺
D-35		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-羟基哌啶-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-36		2'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-37		2', 3'-二氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-38		2'-溴-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-39		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1':2',1''-三苯基]-4-甲酰胺
D-40		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-(三氟甲基)-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
D-41		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(2-甲基-1H-苯并[d]咪唑-6-基)苯甲酰胺
D-42		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吲唑-5-基)苯甲酰胺
D-43		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)苯甲酰胺
D-44		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-((甲基磺酰基)氨基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-45		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(甲基磺酰胺基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-46		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-羟基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-47		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(吗啉代丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-48		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(4-甲基哌嗪-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺二盐酸盐
D-49		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(2-吗啉代乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-50		2-(2-(二甲基氨基)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-51		N-(4-羟基-3-((2-氨基乙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-52		3-(N-(5-(2'-氯-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺基)-2-羟基苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯
D-53		N-(3-((4-氟苯基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-54		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-55		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺

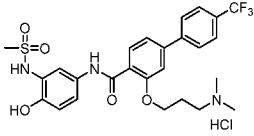
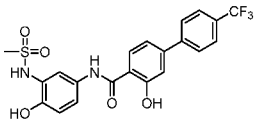
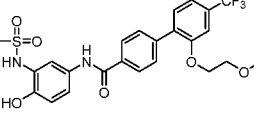
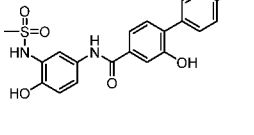
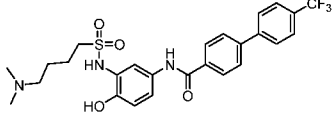
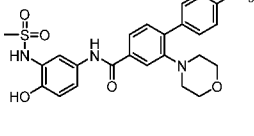
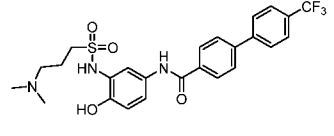
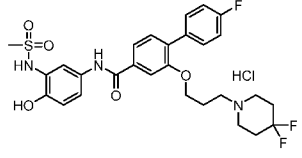
D-56		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-57		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-磺酰胺
D-58		4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-59		4'-氟-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-60		4'-氟-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-61		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2',3'-二甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-62		2',3'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-63		2'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-64		3'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-甲氧基-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-65		4'-氯-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

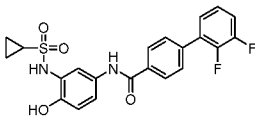
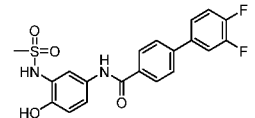
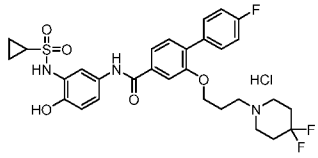
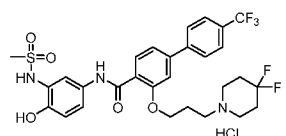
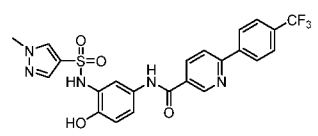
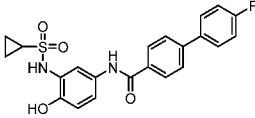
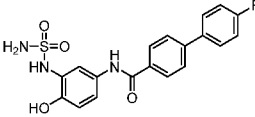
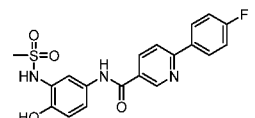
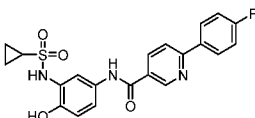
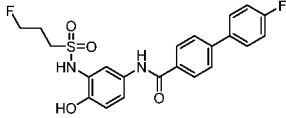
D-66		3'-乙氧基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-67		2-(2-(2-(1,1-二氧硫代吗啉代)乙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-68		2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-69		2-(3-(4-乙酰基哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-70		(3-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基)丙基)氨基)丙基)氨基磷酸二甲酯
D-71		2-(3-(1H-1,2,4-三唑-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-72		4-((4-((4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)氨基)丙基)氨基)叔丁基酯
D-73		2-(3-氰基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

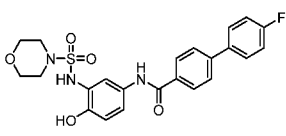
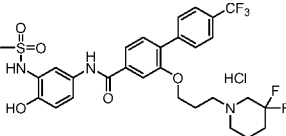
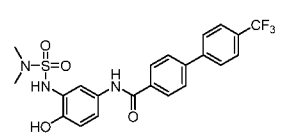
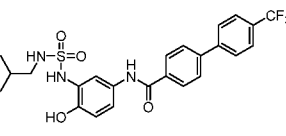
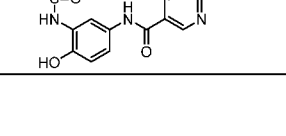
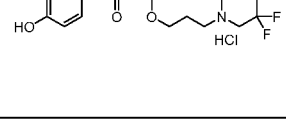
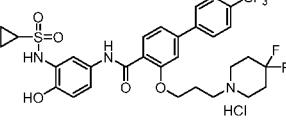
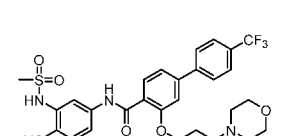
		基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-74		2-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-75		2-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-76		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-77		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-(3-(甲基磺酰基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-78		N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-79		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-80		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-5-(4-(三氟甲基)苯基)吡啶酰胺
D-81		N-(3-((3-氯丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-82		3-(N-(2-羟基-5-(6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺基)苯基)氨磺酰基)丙酸甲酯

D-83		N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-84		N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-85		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-86		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-((3-羟丙基)磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-87		6-(4-氯苯基)-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)烟酰胺
D-88		4'-氯-N-(4-羟基-3-((2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-89		4'-氯-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-90		N-(3-((氯甲基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-91		2-(3-(1,1-二氧硫代吗啉代)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-92		4'-氯-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-

		联苯]-4-甲酰胺
D-93		6-(4-氯苯基)-N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)烟酰胺
D-94		6-(4-(二氟甲基)苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-95		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-96		4'-环丙基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-97		4'-(二氟甲基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-98		2-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-99		3-(3-氟丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-100		3-(3-氨基丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-101		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-羟基丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

D-102		3-(3-(二甲基氨基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-103		3-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-104		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2'-(2-甲氧基乙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-105		2-羟基-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-106		N-(3-((4-(二甲基氨基)丁基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-107		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-2-吗啉代-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-108		N-(3-((3-(二甲基氨基)丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-109		2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐

D-110		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2',3'-二氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-111		3',4'-二氟-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-112		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-2-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-113		3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-114		N-(4-羟基-3-((1-甲基-1H-吡唑)-4-磺酰胺基)苯基)-6-(4-(三氟甲基)苯基)烟酰胺
D-115		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-4'-氟-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-116		4'-氟-N-(4-羟基-3-(氨磺酰基氨基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-117		6-(4-氟苯基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)烟酰胺
D-118		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-6-(4-氟苯基)烟酰胺
D-119		4'-氟-N-(3-(((3-氟丙基)磺酰胺基)-4-羟基苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺

		基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-120		4'-氟-N-(4-羟基-3-(吗啉-4-磺酰胺基)苯基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-121		2-(3-(3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-122		N-(3-((N,N-二甲基氨磺酰基)氨基)-4-羟基苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-123		N-(4-羟基-3-((N-异丁基氨磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
D-124		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-6-苯基吡啶酰胺
D-125		3-(3-(3,3-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-126		N-(3-(环丙烷磺酰胺基)-4-羟基苯基)-3-(3-(4,4-二氟哌啶-1-基)丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-127		N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-3-(3-吗啉代丙氧基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐

D-128		3-(3-(4-氰基哌啶-1-基)丙氧基)-N-(4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺盐酸盐
D-129		N-(4-羟基-3-((N-异丙基磺酰基)氨基)苯基)-4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-甲酰胺
E-1		4-羟基-3-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-2		N-([1,1'-联苯]-4-基)-3-((4-氟苯基)磺酰基)-4-羟基苯甲酰胺
E-3		3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-4		3,4-二羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲氧基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-5		3-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺
E-6		2-氟-4-羟基-5-(甲基磺酰胺基)-N-(4'-(三氟甲基)-[1,1'-联苯]-4-基)苯甲酰胺

7、一种权利要求 1-4 任一项所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯

或溶剂化物在制备抑制 STING 信号通路激活的药物中的用途。

8、一种权利要求 1-4 任一项所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备预防或治疗 STING 介导的疾病的药物中的用途。

9、根据权利要求 8 所述的用途，所述 STING 介导的疾病包括感染性疾病、炎性疾病、自身免疫性疾病、器官纤维化疾病、癌症或癌期综合征。

10、一种权利要求 1-4 任一项所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化物在制备免疫佐剂药物中的用途。

11、一种预防或治疗 STING 介导的疾病的药物组合物，其包含如权利要求 1-4 任一项所述的酰胺类化合物或其药学上可接受的盐或酯或溶剂化合物或代谢产物或代谢前体或前药作为活性成分和药学上可接受的辅料。

12、根据权利要求 11 所述的药物组合物，其特征在于，所述药物组合物为胶囊剂、散剂、片剂、颗粒剂、丸剂、注射剂、糖浆剂、口服液、吸入剂、软膏剂、栓剂或贴剂。

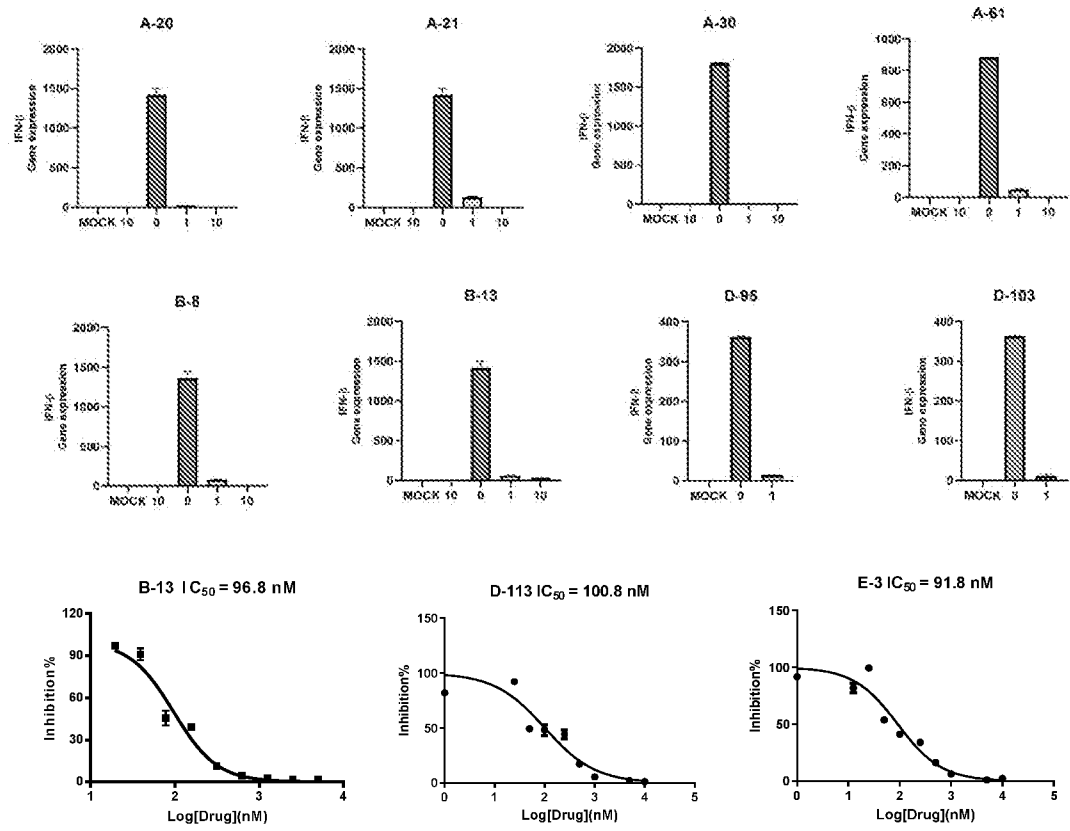


图 1

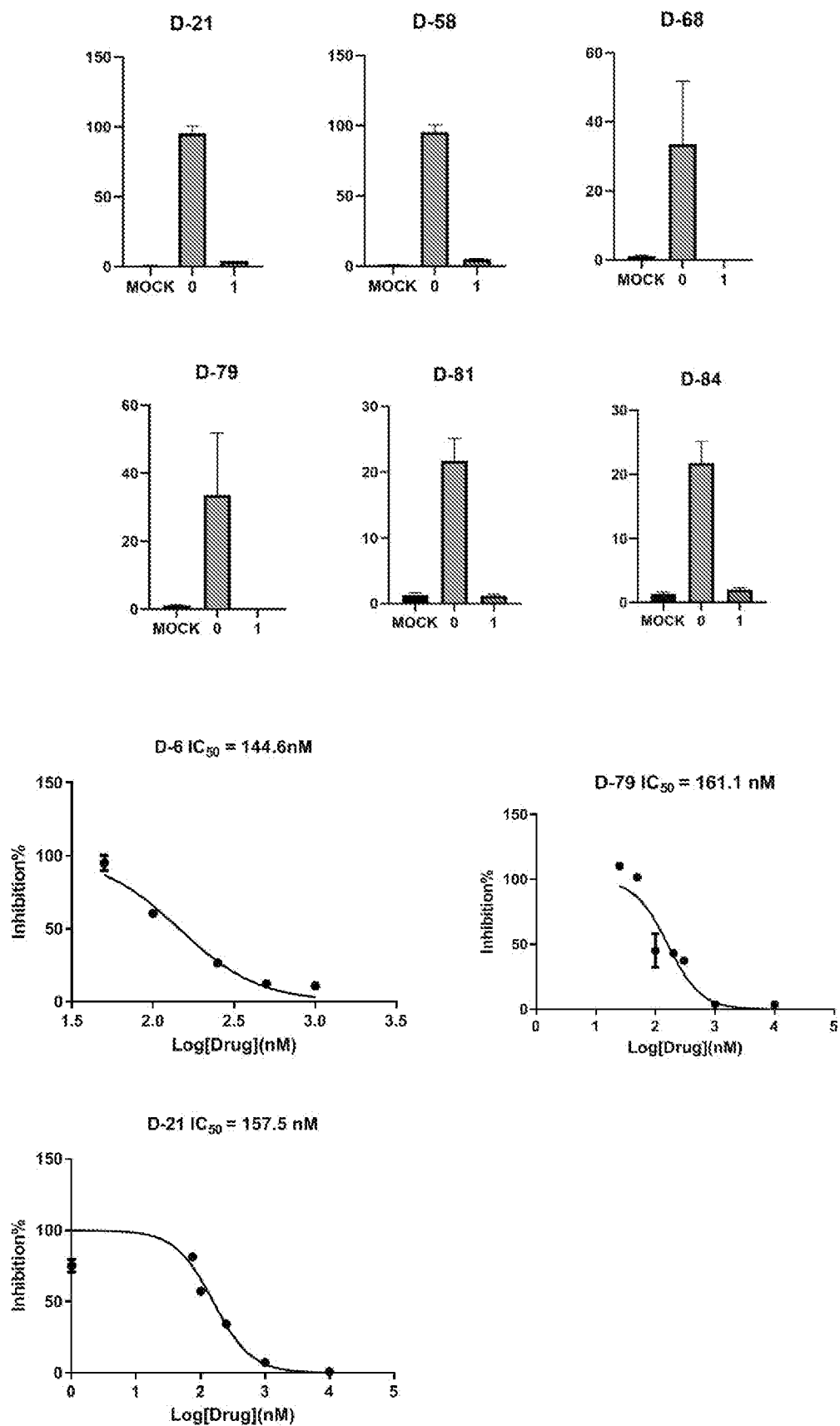


图 2

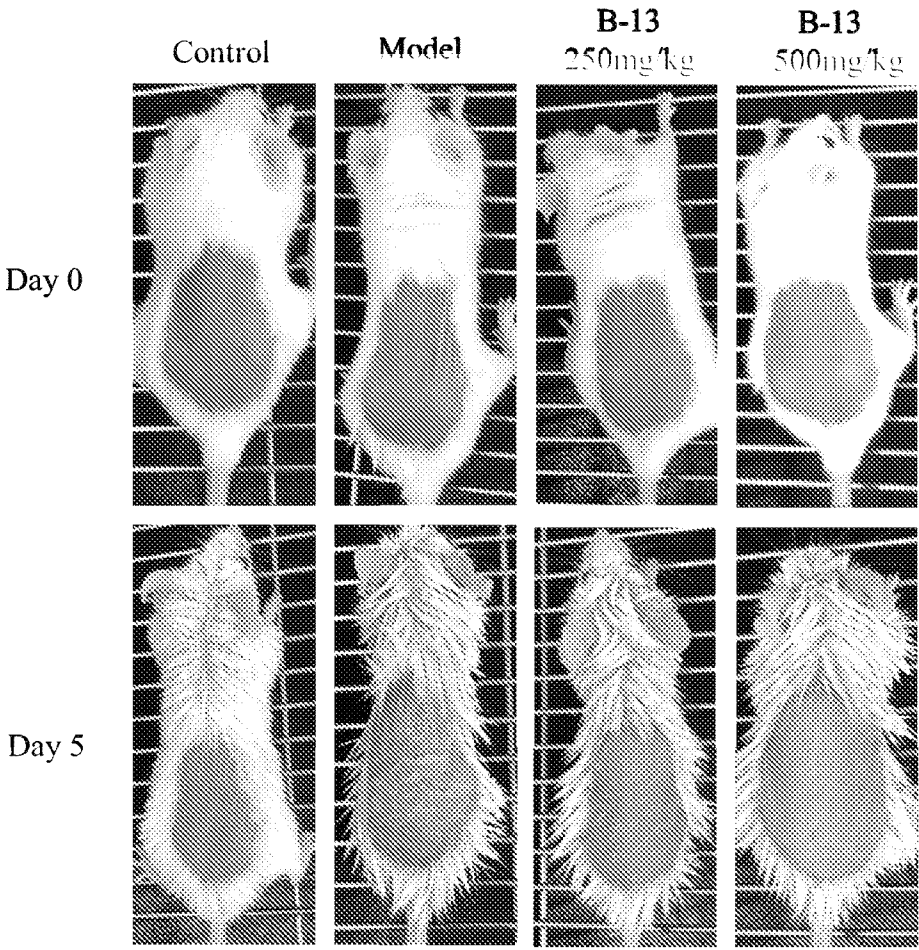


图 3

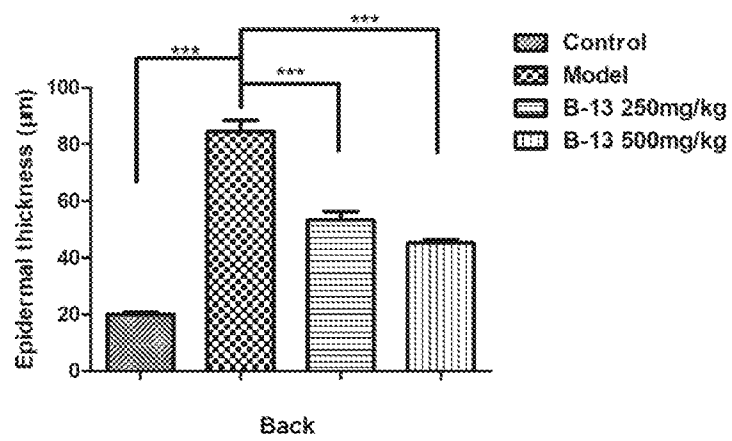
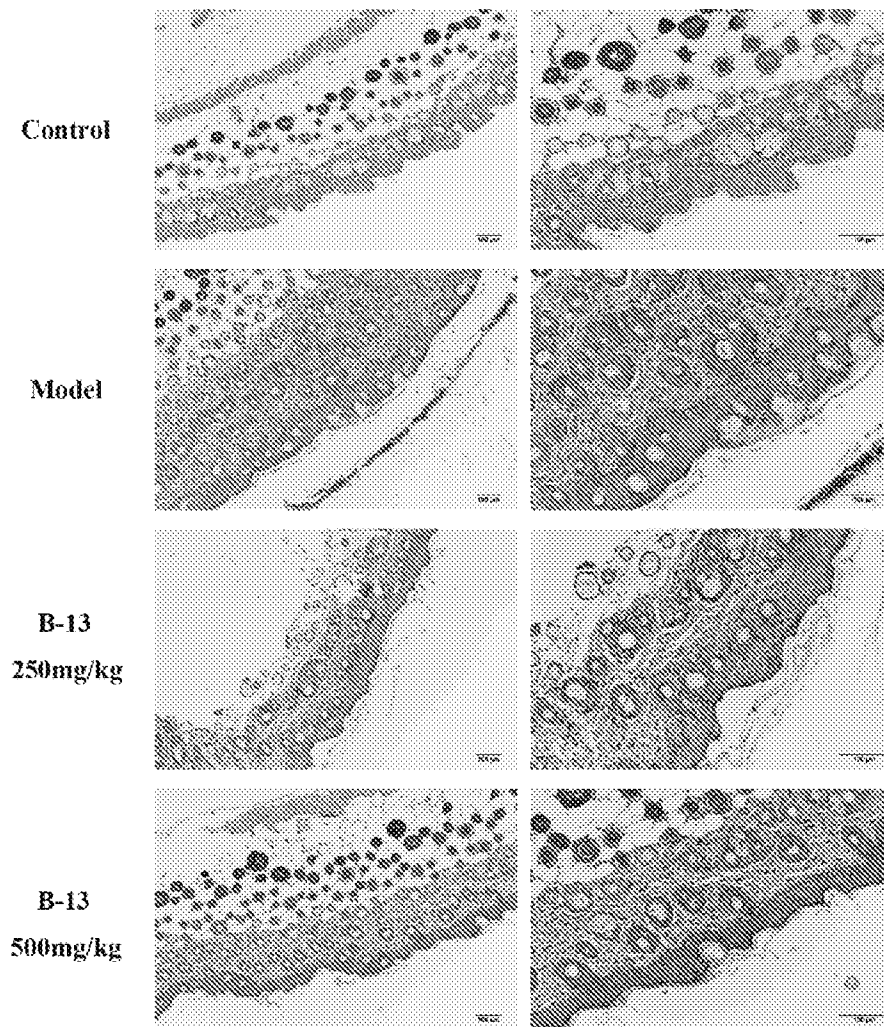


图 4

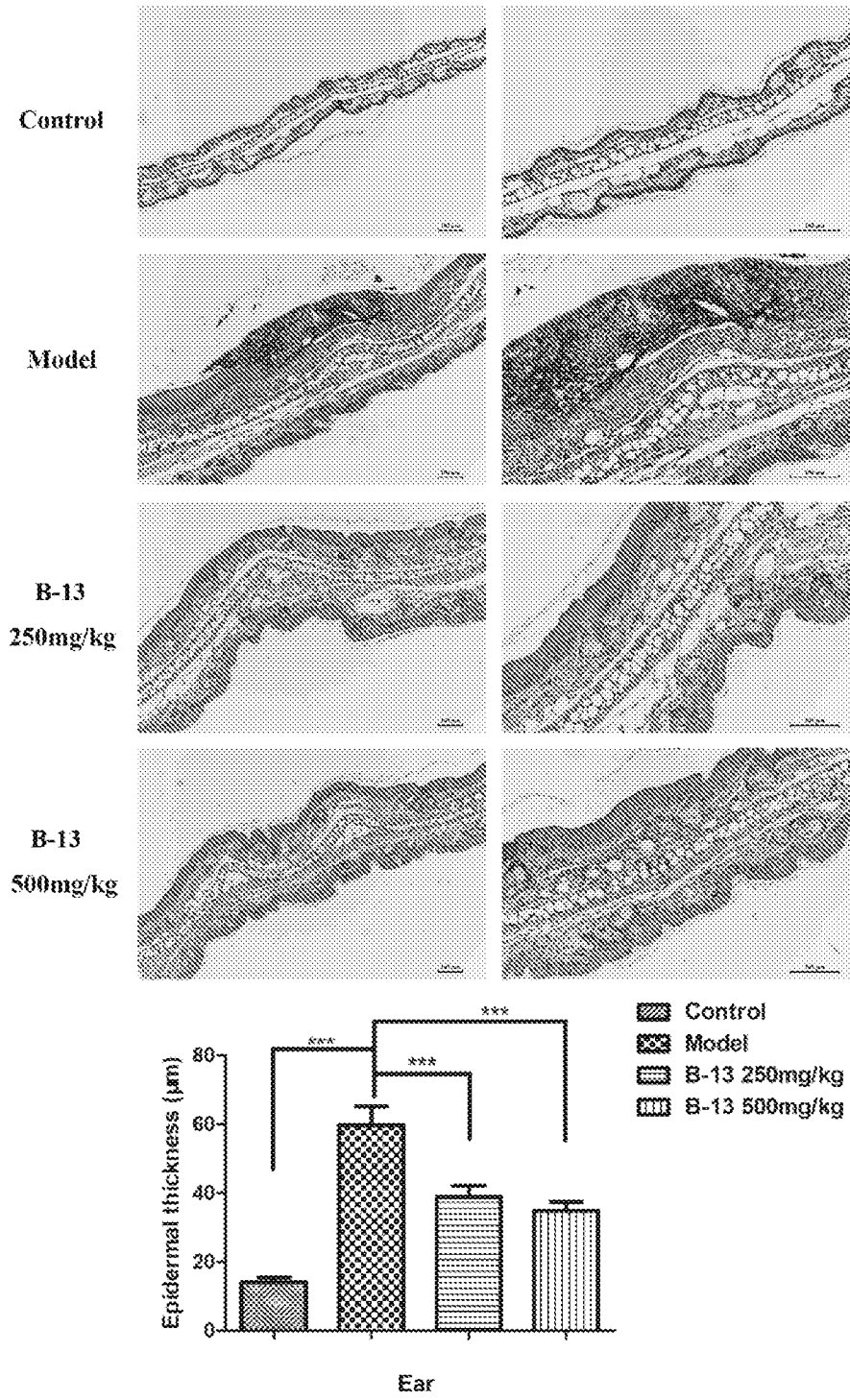


图 5

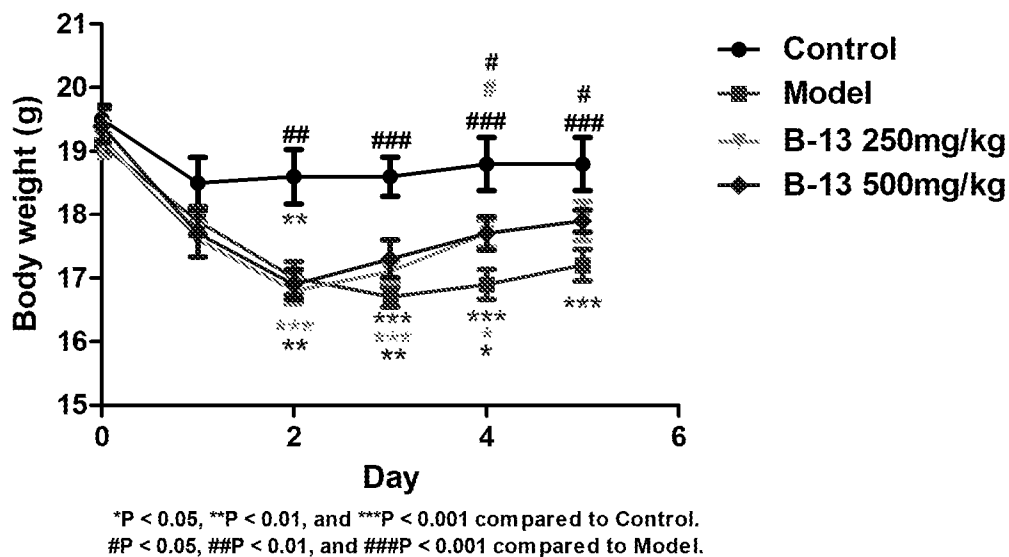


图 6

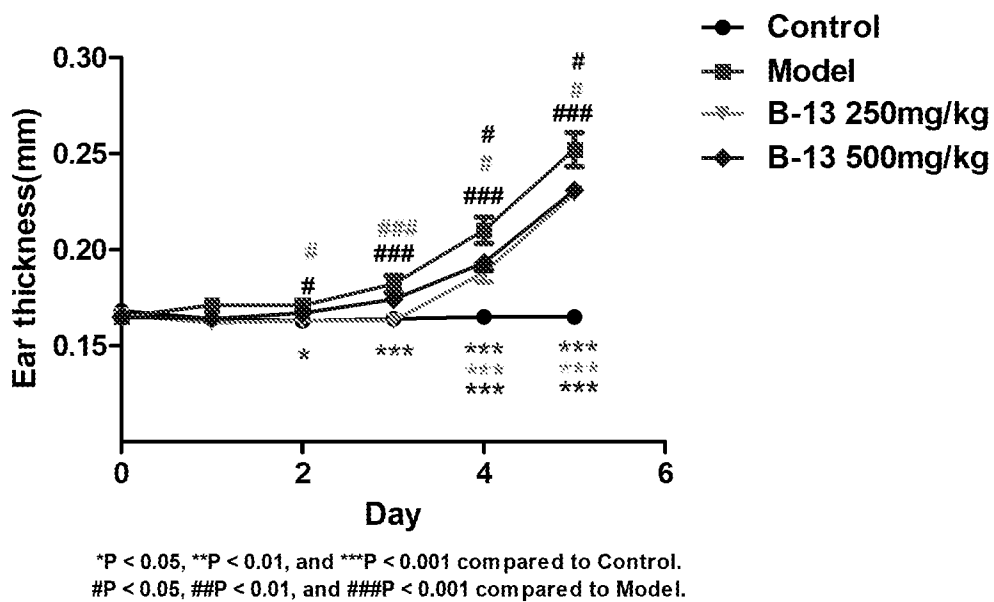


图 7

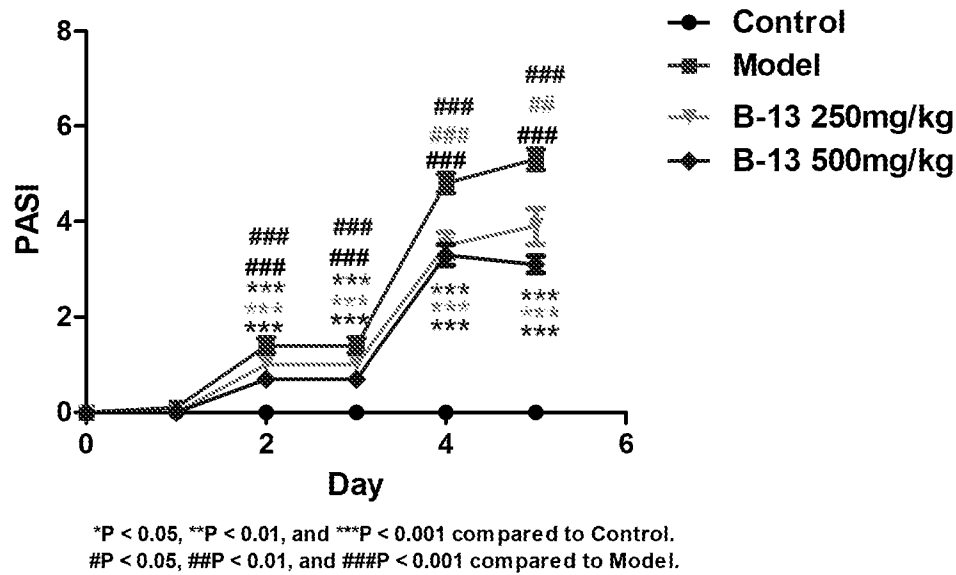


图 8

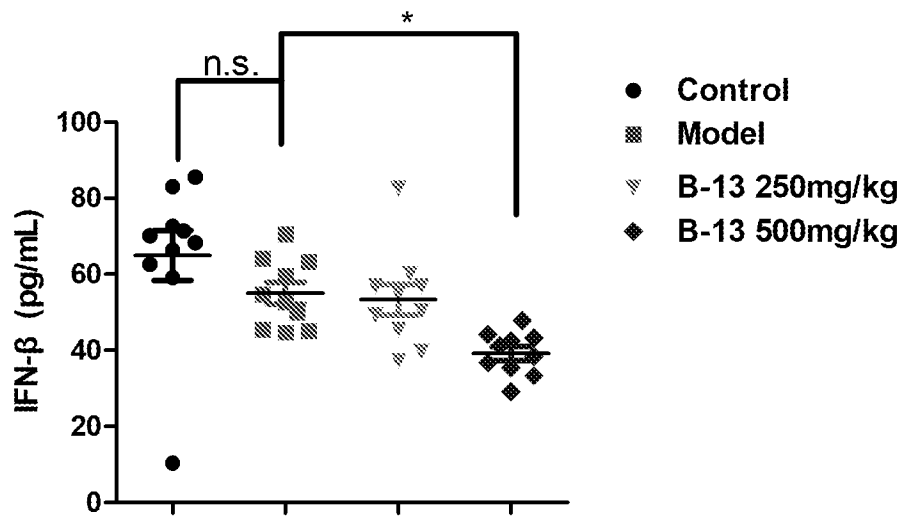


图 9

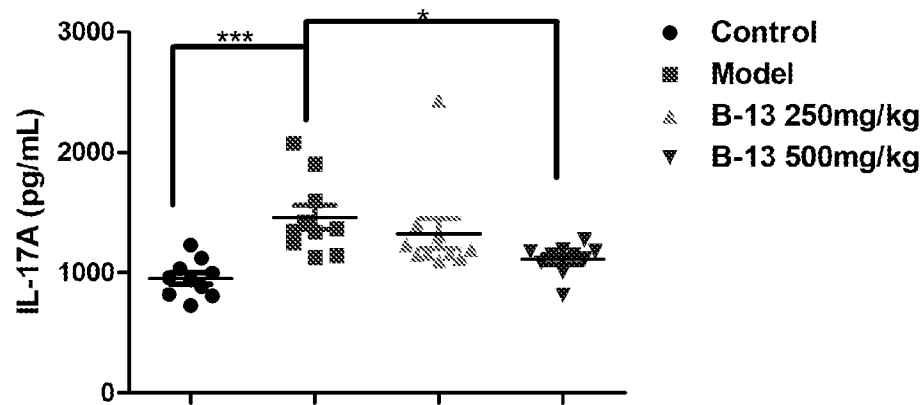


图 10

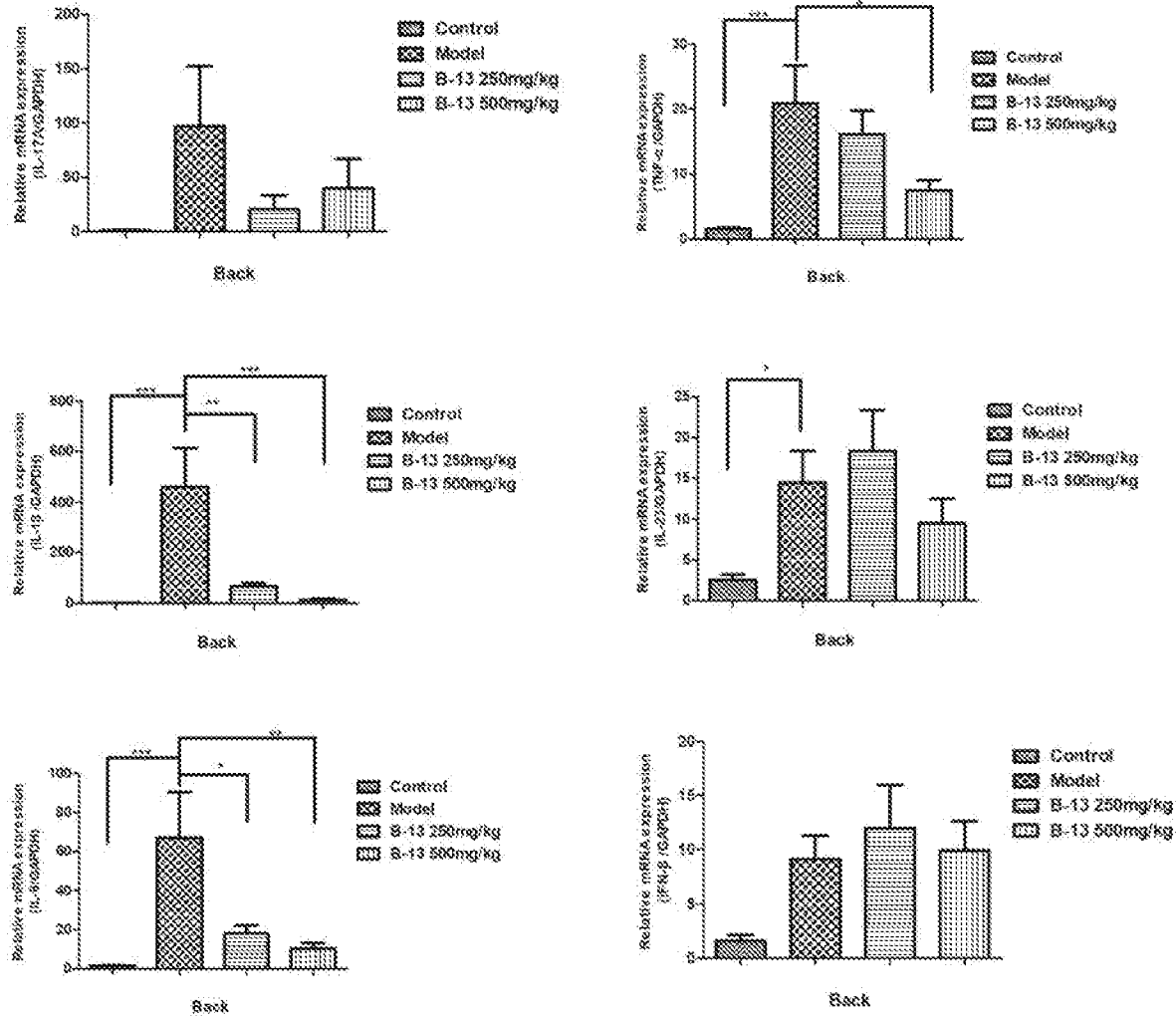


图 11

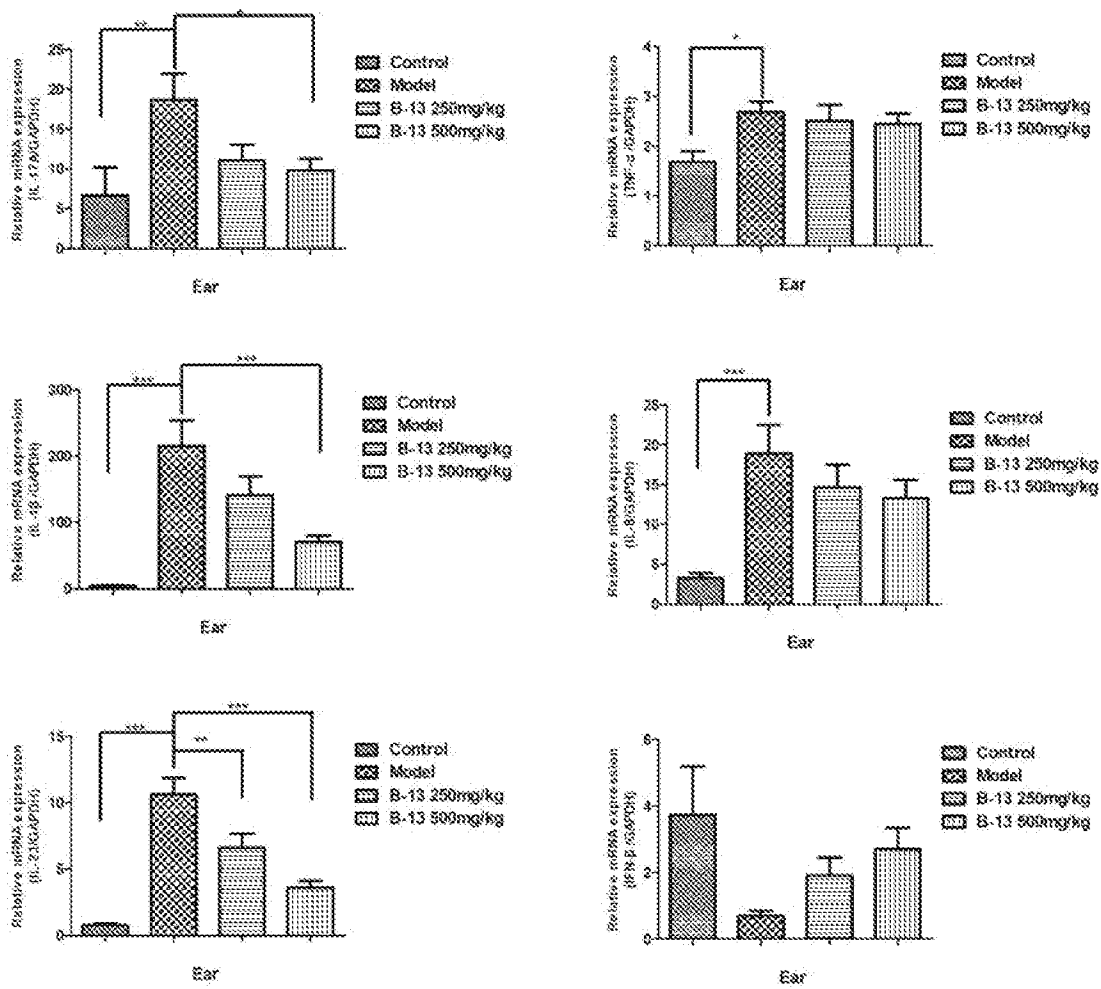


图 12

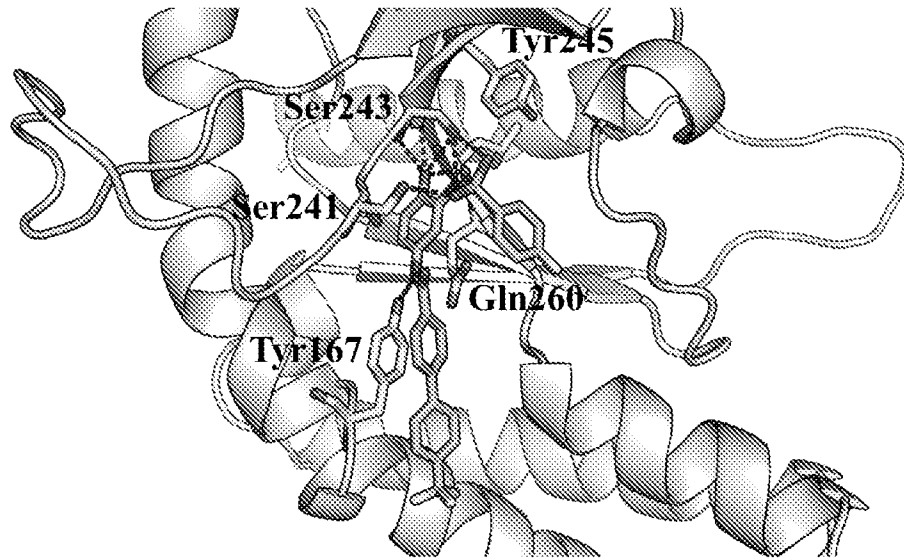


图 13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120279

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07C 311/21(2006.01)i; C07C 311/29(2006.01)i; C07D 317/60(2006.01)i; C07D 319/18(2006.01)i; C07D 333/24(2006.01)i; C07D 241/12(2006.01)i; C07D 239/26(2006.01)i; C07D 215/48(2006.01)i; C07D 271/12(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 31/06(2006.01)i; A61P 3/00(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; C07D; A61P

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)

CNABS; CNTXT; CNKI; SIPOABS; DWPI; WOTXT; EPTXT; USTXT; STN: 中国药科大学, 孙宏斌, 王琛, 尤燕平, 孙立, 洪泽, 潘燕红, 隋齐邦, 臧永军, 袁浩亮, 温小安, 许庆龙, 柳军, 酰胺化合物, STING抑制剂, amide compound?, STING inhibitor?, 结构式I, formula I, 结构式II, formula II

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 105579457 A (BAYER PHARMA AG) 11 May 2016 (2016-05-11) description, paragraphs [0261], [0267], [0296], [0317], [0320], [0478], [0517], [0529], [0532], [0550], [0591], [0594], [0600], [0671], [0674], [0677], [0716], [0772], [0777], [0819] and [0870], and tables 1 and 2	1, 2, 11
X	CN 105228982 A (BAYER PHARMA AG) 06 January 2016 (2016-01-06) description, paragraphs [0277], [0424], [0457] and [0616]	1, 2, 11
X	WO 2009086303 A2 (UNIVERSITY OF ROCHESTER et al.) 09 July 2009 (2009-07-09) description, paragraphs [0058]-[0062]	1-4, 11
X	"RN2249435-90-1" REGISTRY, 18 November 2018 (2018-11-18),	1-4, 6
X	"RN1388200-13-2" REGISTRY, 08 August 2012 (2012-08-08),	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"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
 "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)
 "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

"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
 "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
 "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
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 November 2020

Date of mailing of the international search report

08 January 2021

Name and mailing address of the ISA/CN

**China National Intellectual Property Administration (ISA/
CN)
No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing
100088
China**

Facsimile No. (86-10)62019451

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/120279

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SIU, T. et al. "Discovery of a Novel cGAMP Competitive Ligand of the Inactive Form of STING" <i>ACS Medicinal Chemistry Letters</i> , Vol. 10, No. 1, 06 December 2018 (2018-12-06), ISSN: 1948-5875, page 93, table 1	1-12
A	CN 105579457 A (BAYER PHARMA AG) 11 May 2016 (2016-05-11) claims 1-13	3-10, 12
A	CN 108064222 A (BAYER PHARMA AG) 22 May 2018 (2018-05-22) entire document	1-12
A	LI, S.L. et al. "The Cyclopeptide Astin C Specifically Inhibits the Innate Immune CDN Sensor STING" <i>Cell Reports</i> , Vol. 25, No. 12, 18 December 2018 (2018-12-18), ISSN: 2211-1247, pp. 3405-3421	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/120279

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
CN	105579457	A	11 May 2016	WO	2014147182	A3	13 November 2014
				CN	105579457	B	04 August 2017
				CA	2907528	A1	25 September 2014
				WO	2014147182	A2	25 September 2014
				HK	1224665	A0	25 August 2017
				JP	2016521259	A	21 July 2016
				US	2016052898	A1	25 February 2016
				EP	2976343	A2	27 January 2016
CN	105228982	A	06 January 2016	BR	112015024073	A2	08 May 2018
				US	10130633	B2	20 November 2018
				MX	2015013348	A	20 January 2016
				VN	45239	A	25 December 2015
				TW	201444793	A	01 December 2014
				CA	2907535	A1	25 September 2014
				EP	2976327	A2	27 January 2016
				PH	12015502192	A1	25 January 2016
				AR	095680	A1	04 November 2015
				US	2016263122	A1	15 September 2016
				WO	2014147021	A3	23 July 2015
				KR	20150132556	A	25 November 2015
				ID	201605241	A	23 September 2016
				SG	11201507615	B	16 August 2017
				WO	2014147021	A2	25 September 2014
				AU	2014234472	A1	29 October 2015
				ES	2641478	T3	10 November 2017
				CN	105228982	B	27 March 2018
				SG	11201507615	A1	29 October 2015
				JP	2016519674	A	07 July 2016
				EP	2976327	B1	21 June 2017
				HK	1217706	A0	20 January 2017
				IN	201508565	P1	15 July 2016
WO	2009086303	A2	09 July 2009	US	8642660	B2	04 February 2014
				CA	2709784	A1	09 July 2009
				WO	2009086303	A3	30 December 2009
				AU	2008345225	A1	15 July 2010
				EP	2219646	A2	25 August 2010
				JP	2011507910	A	10 March 2011
				EP	2219646	A4	22 December 2010
				US	2009163545	A1	25 June 2009
CN	108064222	A	22 May 2018	WO	2016131810	A1	25 August 2016
				CA	2976973	A1	25 August 2016
				EP	3259251	A1	27 December 2017
				US	2018042931	A1	15 February 2018
				JP	2018507212	A	15 March 2018

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/120279

A. 主题的分类

C07C 311/21(2006.01)i; C07C 311/29(2006.01)i; C07D 317/60(2006.01)i; C07D 319/18(2006.01)i;
C07D 333/24(2006.01)i; C07D 241/12(2006.01)i; C07D 239/26(2006.01)i; C07D 215/48(2006.01)i;
C07D 271/12(2006.01)i; A61P 31/00(2006.01)i; A61P 29/00(2006.01)i; A61P 37/02(2006.01)i; A61P
35/00(2006.01)i; A61P 31/06(2006.01)i; A61P 3/00(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)

C07C; C07D; A61P

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))

CNABS;CNTXT;CNKI;SIPOABS;DWPI;WOTXT;EPTXT;USTXT;STN; 中国药科大学, 孙宏斌, 王琛, 尤燕平, 孙立, 洪泽,
潘燕红, 隋齐邦, 臧永军, 袁浩亮, 温小安, 许庆龙, 柳军, 酰胺化合物, STING抑制剂, amide compound?, STING
inhibitor?, 结构式I, 结构式II

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	CN 105579457 A (拜耳制药股份公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 说明书第[0261]、[0267]、[0296]、[0317]、[0320]、[0478]、[0517]、[0529]、 [0532]、[0550]、[0591]、[0594]、[0600]、[0671]、[0674]、[0677]、[0716]、 [0772]、[0777]、[0819]、[0870]段和表1、2	1、2、11
X	CN 105228982 A (拜耳制药股份公司) 2016年 1月 6日 (2016 - 01 - 06) 说明书第[0277]、[0424]、[0457]和[0616]段	1、2、11
X	WO 2009086303 A2 (UNIV ROCHESTER等) 2009年 7月 9日 (2009 - 07 - 09) 说明书第[0058]-[0062]段	1-4、11
X	“RN2249435-90-1” REGISTRY, 2018年 11月 18日 (2018 - 11 - 18),	1-4、6
X	“RN1388200-13-2” REGISTRY, 2012年 8月 8日 (2012 - 08 - 08),	1-4

☒ 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

2020年 11月 30日

国际检索报告邮寄日期

2021年 1月 8日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

受权官员

耿梅

电话号码 (86-512)88996535

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
A	SIU, T. 等. "Discovery of a Novel cGAMP Competitive Ligand of the Inactive Form of STING" ACS Medicinal Chemistry Letters, 第10卷, 第1期, 2018年 12月 6日 (2018 - 12 - 06), ISSN: 1948-5875, 第93页表1	1-12
A	CN 105579457 A (拜耳制药股份公司) 2016年 5月 11日 (2016 - 05 - 11) 权利要求1-13	3-10、12
A	CN 108064222 A (拜耳制药股份公司) 2018年 5月 22日 (2018 - 05 - 22) 全文	1-12
A	LI, S.L. 等. "The Cyclopeptide Astin C Specifically Inhibits the Innate Immune CDN Sensor STING" Cell Reports, 第25卷, 第12期, 2018年 12月 18日 (2018 - 12 - 18), ISSN: 2211-1247, 第3405-3421页	1-12

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/120279

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	105579457	A	2016年 5月 11日	WO	2014147182	A3	2014年 11月 13日
				CN	105579457	B	2017年 8月 4日
				CA	2907528	A1	2014年 9月 25日
				WO	2014147182	A2	2014年 9月 25日
				HK	1224665	A0	2017年 8月 25日
				JP	2016521259	A	2016年 7月 21日
				US	2016052898	A1	2016年 2月 25日
				EP	2976343	A2	2016年 1月 27日
CN	105228982	A	2016年 1月 6日	BR	112015024073	A2	2018年 5月 8日
				US	10130633	B2	2018年 11月 20日
				MX	2015013348	A	2016年 1月 20日
				VN	45239	A	2015年 12月 25日
				TW	201444793	A	2014年 12月 1日
				CA	2907535	A1	2014年 9月 25日
				EP	2976327	A2	2016年 1月 27日
				PH	12015502192	A1	2016年 1月 25日
				AR	095680	A1	2015年 11月 4日
				US	2016263122	A1	2016年 9月 15日
				WO	2014147021	A3	2015年 7月 23日
				KR	20150132556	A	2015年 11月 25日
				ID	201605241	A	2016年 9月 23日
				SG	11201507615	B	2017年 8月 16日
				WO	2014147021	A2	2014年 9月 25日
				AU	2014234472	A1	2015年 10月 29日
				ES	2641478	T3	2017年 11月 10日
				CN	105228982	B	2018年 3月 27日
				SG	11201507615	A1	2015年 10月 29日
				JP	2016519674	A	2016年 7月 7日
				EP	2976327	B1	2017年 6月 21日
				HK	1217706	A0	2017年 1月 20日
				IN	201508565	P1	2016年 7月 15日
WO	2009086303	A2	2009年 7月 9日	US	8642660	B2	2014年 2月 4日
				CA	2709784	A1	2009年 7月 9日
				WO	2009086303	A3	2009年 12月 30日
				AU	2008345225	A1	2010年 7月 15日
				EP	2219646	A2	2010年 8月 25日
				JP	2011507910	A	2011年 3月 10日
				EP	2219646	A4	2010年 12月 22日
				US	2009163545	A1	2009年 6月 25日
CN	108064222	A	2018年 5月 22日	WO	2016131810	A1	2016年 8月 25日
				CA	2976973	A1	2016年 8月 25日
				EP	3259251	A1	2017年 12月 27日
				US	2018042931	A1	2018年 2月 15日
				JP	2018507212	A	2018年 3月 15日