

(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
2017 年 3 月 23 日 (23.03.2017)



(10) 国际公布号
WO 2017/045271 A1

- (51) 国际专利分类号:
C07D 307/79 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07D 307/85 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2015/095735
- (22) 国际申请日: 2015 年 11 月 27 日 (27.11.2015)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201510583414.6 2015 年 9 月 14 日 (14.09.2015) 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: 尤启冬 (YOU, Qidong); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 孙昊鹏 (SUN, Haopeng); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 杨英睿 (YANG, Yingrui); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 魏金莲 (WEI, Jinlian); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 张晓进 (ZHANG, Xiaojin); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 郭小可 (GUO, Xiaoke); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 徐晓莉 (XU, Xiaoli); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。 姜正羽 (JIANG,

Zhengyu); 中国江苏省南京市江宁区龙眠大道 639 号, Jiangsu 211198 (CN)。

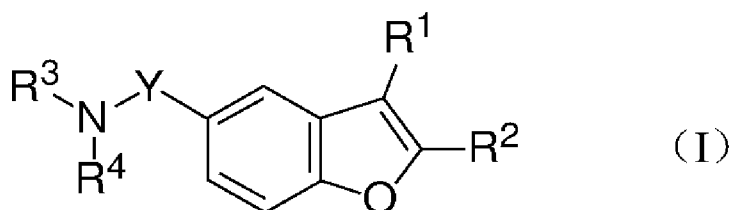
- (74) 代理人: 南京经纬专利商标代理有限公司 (NANJING JINGWEI PATENT & TRADEMARK AGENCY CO., LTD); 中国江苏省南京市鼓楼区中山路 179 号 12 楼 B 座, Jiangsu 210005 (CN)。
- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, 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))。

(54) Title: BENZOFURAN DERIVATIVES, PREPARATION METHOD THEREFOR AND THERAPEUTIC USE THEREOF

(54) 发明名称: 苯并呋喃类衍生物、其制备方法及其治疗作用



(57) Abstract: The present invention relates to the field of pharmaceutical chemistry, and specifically to a class of benzofuran derivatives (I). Pharmacodynamic tests prove that these compounds can be used for anti-tumor purposes and have a medical therapeutic effect as HIF1 α inhibitors.

(57) 摘要: 本发明涉及药物化学领域, 具体涉及一类苯并呋喃类衍生物 (I), 药效学试验证明该类化合物具有抗肿瘤方面的用途以及作为 HIF1 α 抑制剂在医学上的治疗作用。

WO 2017/045271 A1

苯并呋喃类衍生物、其制备方法及其治疗作用

技术领域

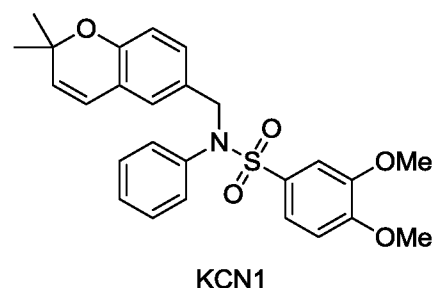
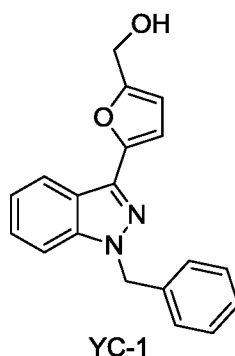
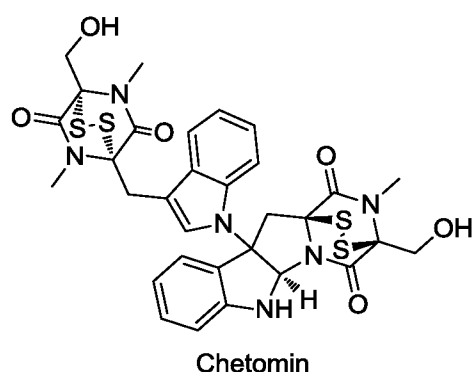
本发明涉及药物化学领域，具体涉及一类苯并呋喃类衍生物，该类化合物具有抗肿瘤方面的用途以及作为 HIF1 α 抑制剂在医学上的治疗作用。

背景技术

苯并呋喃结构作为一类重要的杂环化合物，广泛存在于各种天然产物及临床药物中，具有广泛的药理学活性，例如抗肿瘤，抗菌，抗病毒，抗心率失常等。

研究表明，低氧环境是实体瘤在发展过程中必经的环境条件。目前，主要有以下针对肿瘤低氧的治疗策略：放射治疗配合使用烟酰胺和吸入卡波金气体、生物还原剂、低氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 抑制剂、低氧调控的基因治疗等，其中 HIF-1 α 抑制剂已经成为当前抗肿瘤药物研究的热点。HIF-1 α 是 Semenza 等 (Semenza, G.L. *Mol Cell Biol.* 1992, 12 (12): 5447-5454) 发现的细胞在缺氧条件下的关键调控蛋白，它是恶性肿瘤适应低氧微环境的关键因子，能引起肿瘤细胞的无氧糖酵解，引发肿瘤的血管生成，促进肿瘤细胞的增殖、侵袭及迁移等行为，使肿瘤细胞能适应低氧环境，其表达程度与预后不良成正相关。

HIF-1 α 抑制剂根据作用特点不同将其分为以下几类：1) 作用于 HIF-1 α 上游相关信号通路的化合物，如 mTOR 抑制剂雷巴霉素及其酯化物等；2) 抑制 HIF-1 α mRNA 的表达，如 HIF-1 α 的反义寡核苷酸 EZN-2968 等；3) 抑制 HIF-1 α 蛋白合成，如喜树碱类 Top1 抑制剂拓扑替康等；4) 促进 HIF-1 α 蛋白降解，包括 YC-1 等；5) 阻断 HIF-1 α DNA 与靶基因的结合，如阿霉素等；6) 通过抑制 HIF-1 α -p300 蛋白蛋白相互作用，抑制 HIF-1 α 介导的下游基因转录激活，如 Chetomin、苯并吡喃类衍生物 KCN1 等；7) 其他如烟酸/异烟酸、布洛芬和塞来昔布等。



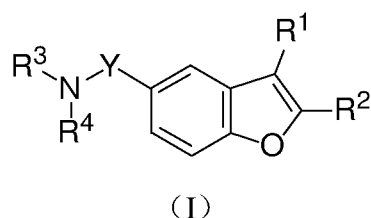
发明内容

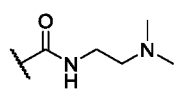
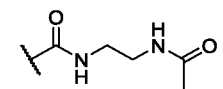
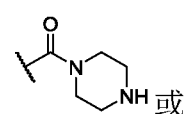
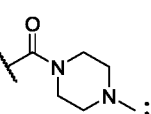
本发明公开了一类苯并呋喃类衍生物 (I)，药效学试验证明，本发明的化合物具有较好的抗肿瘤增殖活性，尤其是各种固体实体瘤，包括大肠癌、肝癌、胃癌、乳腺癌、结肠癌、骨癌、胰腺癌、头部或颈部癌症、宫颈癌、卵巢癌、直肠癌、食道癌、小肠癌、肛周癌、输卵管癌、子宫内膜癌、宫颈癌、阴道癌、外阴癌、霍奇金病、前列腺癌、膀胱癌、肾癌、输尿管癌、肾细胞癌、肾盂癌和中枢神经系统肿瘤。

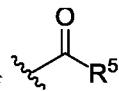
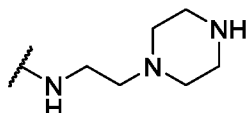
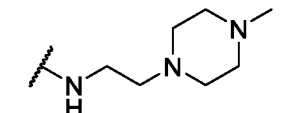
本发明的苯并呋喃衍生物还可以有效的抑制 HIF1 α 信号通路，从而抑制 HIF1 α 下游基因的转录激活，对固体实体瘤的血管生成、耐药、增殖、能量代谢等均有作用，从而达到抑制肿瘤的作用。

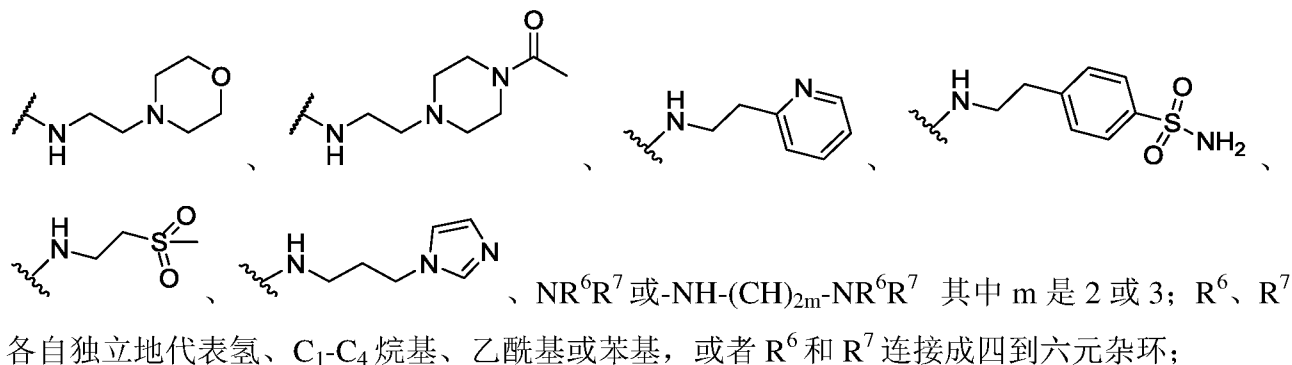
研究其机制发现该类化合物结构与 HIF 抑制剂 KCN1 相似。其抑制 HIF1 α 信号通路的活性，部分作用是通过抑制 HIF1 α -p300 相互作用产生的。HIF 抑制剂 KCN1 虽然具有很好的 HIF1 α 抑制活性，但其水溶性较差，其包含的苯并吡喃结构体内稳定性较差，且对肿瘤细胞的体外细胞毒实验抑制作用不强。而本发明的苯并呋喃结构较苯并吡喃结构更稳定，且体外细胞毒实验抑制作用更强。为了更好研究该类化合物，测试了其衍生物的抗肿瘤活性及对 HIF1 α 信号通路的影响。发现该类化合物大部分均对 HIF1 α 信号通路有很好的抑制活性，而其中部分化合物对 HIF1 α -p300 存在抑制作用。并且都具有较好的抗肿瘤增殖活性。

本发明的化合物 (I) 结构式如下：

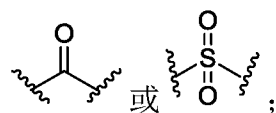


其中 R¹ 代表氢、C₁-C₃ 烷基、羧基、C₁-C₃ 的氨基甲酰基、、、 或 ；

R² 代表氢、C₁-C₃ 烷基、羧基或 ；R⁵ 代表 C₁-C₄ 烷基、C₁-C₄ 烷氧基、苯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、N-甲基哌嗪基、、、



R^3 代表 C_3 - C_7 的环烷基或 ； R^8 表示单或双取代的 H、卤素、硝基、羧基、羟基、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基、甲氧基、乙酰氨基、 C_1 - C_3 的烷基胺；X 代表键、 $-CH_2-$ 、

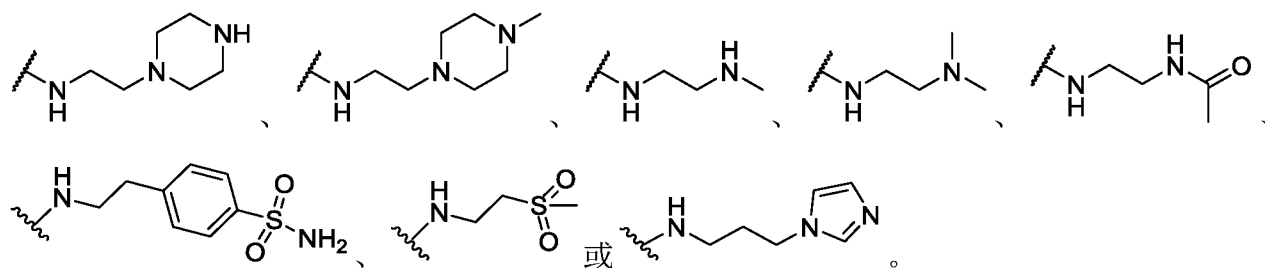


R^4 代表氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 的环烷基取代的亚甲基或 ； R^9 是单或双取代的 H、卤素、羧基、羟基、氰基、 C_1 - C_4 烷基或甲氧基；

Y 代表键或 。

R^1 优选代表 C_1 - C_3 烷基、羧基、或 。

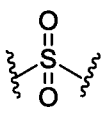
R^2 优选代表羧基或 ； R^5 代表哌嗪基、吗啉基、哌嗪酮基、N-甲基哌嗪基、

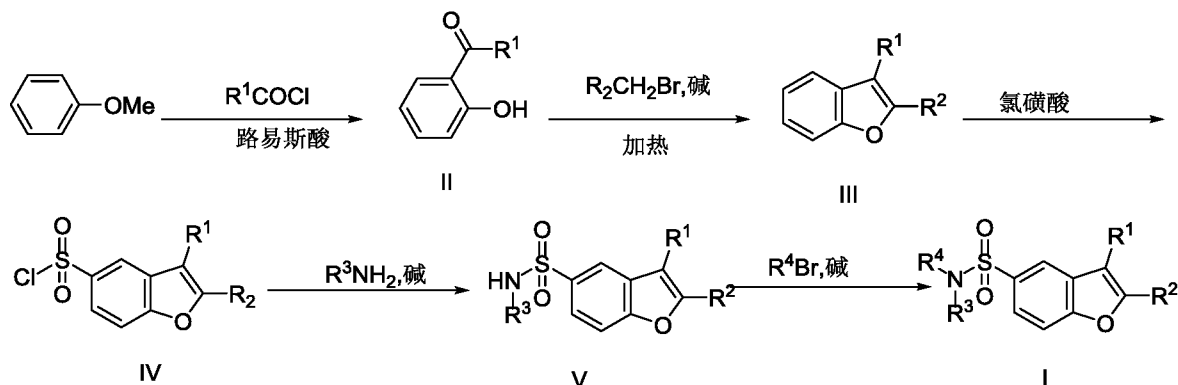


R^3 优选代表 ；X 优选代表 $-CH_2-$ 或 ； R^8 优选代表单或双取代的卤素、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基、甲氧基。

R^4 代表氢或 ； R^9 优选代表单或双取代的卤素、氰基或甲氧基。

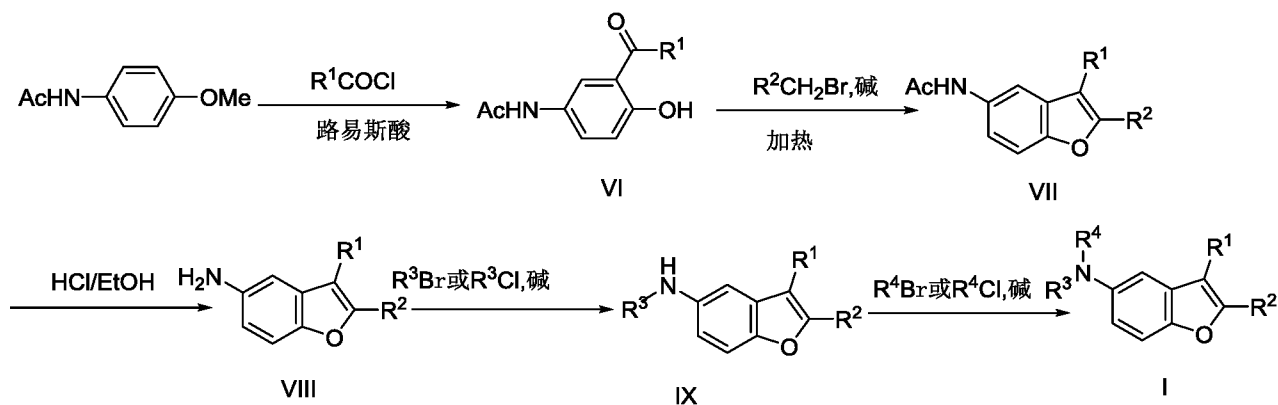
本发明的化合物制备方法包括：

当 Y 代表  时:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y 的定义同前。

当 Y 代表键时:



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y 的定义同前。

本发明也包括通式 I 化合物的水合物、立体异构体、溶剂化物和药学上可接受的盐。它们具有与通式 I 化合物同样的药理活性。

本发明所述的化合物可以添加药学上可接受的载体制成常见的药用制剂，如片剂、胶囊、粉剂、糖浆、液剂、悬浮剂、针剂，可以加入香料、甜味剂、液体或固体填料或稀释剂等常用药用辅料。

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

下面是本发明部分化合物的药效学试验及结果：

实验一：HRE 荧光素酶报告基因

将 MCF 细胞均匀的点在 32 孔板中，将 pGL2-HRE-荧光素酶及 SV40 荧光素酶用

lipofectamine 2000 转染进入 MCF 细胞中, 孵育 24h 后, 吸出培养基, 加入含有 20 μ M 浓度化合物的培养基, 37 °C 1%氧气浓度下孵育 24h 后, 裂解细胞, 将细胞裂解液稀释 10 倍加入 96 孔白板中, 加入萤火虫荧光素酶, 立即检测得发光值。再加入海参荧光素酶, 立即检测发光值。对照孔不加化合物。

实验二: HIF-p300 荧光偏振实验

384 孔板中加入终浓度 50nM His-p300, 终浓度 100 μ M 的化合物, 孵育 1h 后加入终浓度 10nM FITC 标记的 HIF 荧光探针, 利用仪器检测其荧光偏振值。空白空为只加 HIF 荧光探针, 阴性孔为加 HIF 荧光探针及 p300 蛋白。

实验三: 细胞毒测试

将 MCF7 细胞均匀点在 96 孔板中, 12h 后吸出培养基, 加入含化合物的培养基。72h 后每孔加入 20 μ L MTT, 37 °C 下孵育 4h 后吸出培养基, 加入 DMSO, 检测吸光度。空白为只加培养基, 阴性为加入培养基及细胞。

结果见表 1。表 1 中的编号对应于实施例的编号。

表 1 本发明化合物荧光素酶活性及 HIF1 α -p300 荧光偏振测试结果

实施例化合物	20 μ M 下对 HIF1 α 抑制活性 百分比的荧光素酶测试	针对 HIF-p300 抑制 的荧光偏振测试 100 μ M 下抑制率	MCF7 72h 细胞毒 测试 IC ₅₀ (μ M)
1	14.9%	ND	>40
2	20.9%	ND	13.3
3	8.9%	ND	>40
4	77.6%	12.8%	8.2
5	13.6%	ND	21.6
6	74.7%	90.2%	5.6
7	45.4%	9.7%	18.4
8	48.5%	13.1%	9.5
10	66.7%	21.8%	6.7
11	11.9%	ND	31.2
12	53.1%	41.1%	7.2
13	77.8%	18.7%	5.7
14	84.2%	28.7%	3.2
15	55.7%	ND	9.8
16	83.2%	22.5%	4.2

17	89.3%	24.1%	2.7
18	38.9%	11.5%	5.2
19	45.6%	8.9%	9.7.
20	37.9%	13.7%	8.5
21	81.2%	7.8%	3.6
22	91.5%	45.8%	2.3
23	25.7%	ND	14.7
25	55.8%	6.9%	8.7
26	89.5%	90.7%	2.5
27	78.8%	62.4%	4.0
28	11.7%	ND	24.7
29	20.5%	ND	8.3
30	46.1%	15.5%	6.4
31	40.2%	12.5%	5.2
32	24.7%	ND	7.8
33	28.5%	ND	6.9
阳性药 KCN1	95.7%	4.5%	26.8

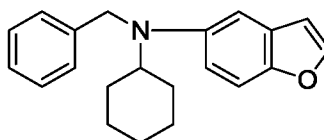
ND 表示未测

从表 1 可见阳性药 KCN1 具有非常强的 HIF1 α 信号通路的抑制活性，但其体外抗肿瘤活性并不强。N-(苯并呋喃-5-基)-苯磺酰胺结构的类似物在 20 μ M 浓度下均具有较好的对 HIF1 α 抑制活性。而进一步的针对 HIF1 α -p300 抑制的荧光偏振测试发现，这类化合物发挥 HIF1 α 抑制活性不是主要通过抑制 HIF1 α -p300 相互作用产生的。另一类 N 三取代苯磺酰胺结构也具有很好的 HIF1 α 抑制活性，而其中活性较好的化合物对抑制 HIF1 α -p300 相互作用也较强。并且引入合适的亲水基团后，抗肿瘤活性大大增加。

具体实施方式

实施例 1

N-苄基-N-苯并呋喃-5-胺



步骤 1: N-(3-(2-氯乙酰基)-4-羟基苯基)乙酰胺

将 N-(4-甲氧基苯基)乙酰胺 (3.30g, 0.02 mol) 溶于二氯甲烷(100 ml)中, 加入氯乙酰氯(2.7 ml, 0.06 mol), 三氯化铝(7.98g, 0.06mol), 加热至回流, 反应 6h, 冷却, 用稀盐酸猝灭, 氯仿萃取, 减压旋转蒸发得黄色固体 2.82g(产率约为 84.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 10.83 (s, 1H, -OH), 9.90 (s, 1H, -NHAc),

7.93(s, 1H, Ar-H), 7.70(d, 1H, Ar-H),

6.95(d, 1H, Ar-H), 5.04 (s, 2H, -COCH₂Cl), 2.06(s, 3H, -NHCOCH₃) EI-MS: m/z 227.0

步骤 2: N-(3-羰基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙酰胺

将 N-(3-(2-氯乙酰基)-4-羟基苯基)乙酰胺 (1.14g, 0.005mol) 溶于 DCM 中, 加入碳酸钾 (1.38g, 0.01mol), 加热至回流, 1h 后停止反应。抽滤, 硅胶柱层析分离, 得到 0.66g 固体 (产率 68.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 9.98 (s, 1H, -NHAc),

8.13(s, 1H, Ar-H), 7.89(d, 1H, Ar-H), 7.14(d, 1H, Ar-H), 5.20 (s, 2H, -COCH₂-), 2.14(s, 3H-NHCOCH₃)

EI-MS: m/z 191.1

步骤 3: 苯并呋喃-5-胺

将 N-(3-羰基-2,3-二氢苯并呋喃-5-基)乙酰胺 (0.33g, 1.73mmol) 溶于乙醇 (30ml) 中, 加入 5% 钯碳 (183mg), 氢气氛围下室温搅拌过夜, 滤除钯碳。直接加入 3M 稀盐酸 (30ml), 加热至回流 6h 后, 减压蒸发下除去溶剂, 重结晶得固体 0.21g (产率为 91.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 11.13 (brs, 2H, -NH₂), 8.16(s, 1H, Ar-H), 7.86(d, 1H, Ar-H), 7.53(d, 1H, Ar-H), 7.17(d, 1H, Ar-H), 6.69(d, 1H, Ar-H) EI-MS: m/z 133.1

步骤 4: N-环己基苯并呋喃-5-胺

将苯并呋喃-5-胺 (0.2g, 1.5mmol) 加入二氯甲烷中, 加入碳酸钾 (0.42g, 3mmol), 溴代环己烷 (0.49g, 3mmol), 加热至回流, 反应 2h 后, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得油状物 0.23g(产率 71.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 7.82(s, 1H, Ar-H), 7.73(d, 1H, Ar-H), 7.51(d, 1H, Ar-H), 7.14(d, 1H, Ar-H), 6.89(d, 1H, Ar-H), 6.77(d, 1H, Ar-H), 2.47-2.53(m, 1H, 环己烷-H), 2.02-2.15(m, 4H 环己烷-H), 1.11-1.54(m, 5H 环己烷-H) EI-MS: m/z 215.2

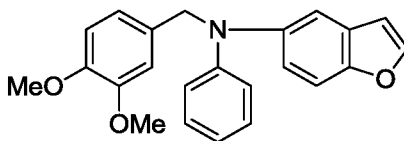
步骤 5: N-苄基-N-苯并呋喃-5-胺

将 N-环己基苯并呋喃-5-胺 (0.21g, 1mmol) 加入无水二氯甲烷中, 加入溴苄 (0.34g, 2mmol), 碳酸钾 (0.28g, 2mmol), 加热至回流。反应 6h 后, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得油状物 0.23g(产率 75.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO): δ 7.78 (s,1H,Ar-H), 7.42-7.45(m,2H,Ar-H), 7.13-7.30 (m,6H,Ar-H), 7.01-7.10(m,1H,Ar-H), 7.00 (d,1H,Ar-H), 4.85 (s, 2H,-CH₂Ph), 2.52-2.64(m,1H, 环己烷-H), 2.07-2.18(m,4H,环己烷-H), 1.01-1.78(m,5H 环己烷-H) EI-MS: m/z 305.2

实施例 2

N- (3,4-二甲氧基苄基) -N-苯基苯并呋喃-5-胺



步骤 1: N-苯基苯并呋喃-5-胺

由实施例 1 中步骤 3 制备得产物苯并呋喃-5-胺 (0.5g,3.76mmol), 按照实施例 1 中步骤 4 与溴苯 (1.18g,7.51mmol), 钠氢 (0.45g,18.8mmol) 反应得到中间体 N-苯基苯并呋喃-5-胺 0.31g(产率 39.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,DMSO): δ 7.82(s,1H,Ar-H), 7.74(d,1H,Ar-H), 7.52 (d,1H, Ar-H), 6.92-7.28(m,6H,Ar-H), 6.86 (d,1H,Ar-H), EI-MS: m/z 209.2

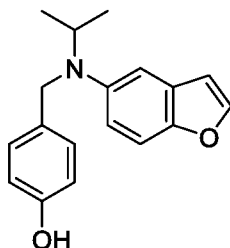
步骤 2: N- (3,4-二甲氧基苄基) -N-苯基苯并呋喃-5-胺

N-苯基苯并呋喃-5-胺 (0.31g, 1.48mmol) 再与 4-(溴甲基)-1,2-二甲氧基苯 (0.68g,2.96mmol), 碳酸钾 (0.41g,2.96mmol) 按照实施例 1 中步骤 5 反应得 N- (3,4-二甲氧基苄基) -N-苯基苯并呋喃-5-胺 0.38g (产率 71.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,CDCl₃): δ 7.72(s,1H,Ar-H), 7.40(d,1H,Ar-H), 7.25-7.39 (m,8H,Ar-H), 6.93-7.02(m,2H,Ar-H), 6.94 (d,1H,Ar-H), 4.85 (s, 2H,-CH₂Ph), 3.92 (s,3H,-OCH₃), 3.72(s,3H,-OCH₃) EI-MS: m/z 359.1

实施例 3

4-((苯并呋喃-5-基(异丙基)氨基)甲基)苯酚



步骤 1: N-异丙基苯并呋喃-5-胺

以实施例 1 中步骤 3 制备得产物苯并呋喃-5-胺(0.5 g, 3.76 mmol)按照实施例 1 步骤 4 方法与溴代异丙基(0.92 g, 7.51 mmol)反应得 0.23g 油状物 (产率 35.0%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59 (d, 1H, Ar-H), 7.27 (d, 1H, Ar-H), 6.64- 6.72 (m, 1H, Ar-H), 6.50-6.63 (m, 2H, Ar-H), 3.41 -3.56 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.24 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). EI-MS: m/z 175.1

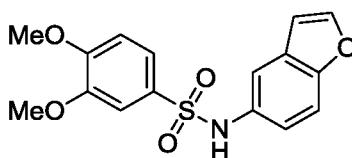
步骤 2: 4-((苯并呋喃-5-基(异丙基)氨基)甲基)苯酚

将 N-异丙基苯并呋喃-5-胺 (0.2 g, 1.14 mmol) 溶于丙酮中, 加入碳酸钾 (0.32 g, 2.28 mmol)、对羟基氯苄 (0.33 g, 2.28 mmol), 加热至回流, 反应 2h, 滤除不溶物。柱层析分离得到 0.21g (产率 65.4%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.18 (s, 1H, -OH), 8.11 (d, 1H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 7.42 (d, 1H, Ar-H), 7.09 -7.31 (m, 4H, Ar-H), 6.84 -6.92 (m, 2H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.28- 4.48 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.18 (d, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$). EI-MS: m/z 281.1

实施例 4

N-(苯并呋喃-5-基)-3,4-二甲氧基苯磺酰胺

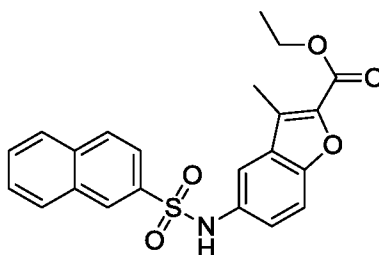


由实施例 1 中步骤 3 制备得产物苯并呋喃-5-胺 (0.5g, 3.76mmol), 按照实施例 1 中步骤 4 与 3,4-二甲氧基苯磺酰氯 (1.1g, 4.51mmol) 反应生成。

^1H -NMR (300MHz, DMSO) : δ 10.1 (s, 1H, Ar-H) 7.56(d, 1H, Ar-H), 7.48(d, 1H, Ar-H), 7.12-7.30(m, 10H, Ar-H), 6.96-6.99(m, 1H, Ar-H), 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 3.69(s, 3H, -OCH₃) EI-MS: m/z 333.0

实施例 5

N-(苯并呋喃-5-基)萘-2-磺酰胺



步骤 1: N-(3-乙酰基-4-羟基苯基)乙酰胺

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

^1H -NMR (300MHz, DMSO) : δ 11.54(s, 1H, -OH), 9.93(s, 1H, -NHAc), 8.04(d, 1H, Ar-H), 7.64-7.69(m, 1H, Ar-H), 6.92(d, 1H, Ar-H), 2.51(s, 3H, ArCH₃), 2.02((s, 3H, NHCOCH₃) EI-MS:

m/z 193.1

步骤 2: 乙基 5-乙酰胺基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

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

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 10.03(s, 1H, -NHAc), 8.04(d, 1H, Ar-H) 7.64-7.69(m, 1H, Ar-H), 6.92(d, 1H, Ar-H), 4.32 (q, 2H, -CH₂CH₃), 2.51(s, 3H, ArCH₃), 2.05((s, 3H, NHCOCH₃), 1.32(t, 3H, -CH₂CH₃) EI-MS: m/z 261.1

步骤 3: 乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

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

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 12.01(brs, 2H, NH₂) 10.02(s, 1H, -NHAc), 8.06 (d, 1H, Ar-H), 7.64-7.69(m, 1H, Ar-H), 6.90(d, 1H, Ar-H), 4.36(q, 2H, -CH₂CH₃), 2.51(s, 3H, ArCH₃), 1.32(t, 3H, -CH₂CH₃) EI-MS: m/z 219.1

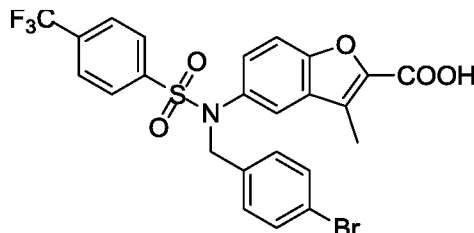
步骤 4: N-(苯并呋喃-5-基)萘-2-磺酰胺

将乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol), 2-萘磺酰氯 (1.24g, 5.47mmol), 碳酸钾 (1.01g, 7.30mmol) 依次加入二氯甲烷 30ml 中, 室温搅拌过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得固体 1.49g (产率 31.46%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 10.42 (s, 1H, -NH-), 8.41(s, 1H, Ar-H), 8.08-8.13(m, 1H, Ar-H), 8.03(d, 1H, Ar-H), 7.78 (d, 1H, Ar-H), 7.58-7.73(m, 2H, Ar-H), 7.47-7.53(m, 2H, Ar-H), 7.20(d, 1H, Ar-H), 4.34(q, 2H, -CH₂CH₃), 1.25 (t, 3H, -CH₂CH₃) EI-MS: m/z 409.2

实施例 6

5-(N-(4-溴苯基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸



步骤 1: 乙基 3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸酯

实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol) 按照实施例 5 中步骤 4 条件与 4-三氟甲基磺酰氯 (1.07g, 4.38mmol), 碳酸钾 (1.01g, 7.30mmol) 反应,

得产物乙基 3-甲基-5-(4-(三氟甲基)苯磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸酯 0.78g(产率 50.0%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,DMSO): δ 10.38(s,1H,NH), 7.61-7.77 (m, 4H,Ar-H), 7.55-7.58(m,1H,Ar-H), 7.42-7.43(m,1H,Ar-H), 7.16 (dd,1H,Ar-H), 4.33 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.46(s, 3H,Ar- CH_3), 1.31 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) EI-MS: m/z 427.1

步骤 2: 乙基 5-(N-(4-溴苄基)-4-三氟甲基)苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

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

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,DMSO): δ 7.63-7.79 (m, 4H,Ar-H), 7.51-7.58(m,3H,Ar-H), 7.39-7.41(m,1H,Ar-H), 7.03-7.11 (m,3H,Ar-H), 4.26 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.52(s, 3H,Ar- CH_3), 1.30 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) EI-MS: m/z 595.0

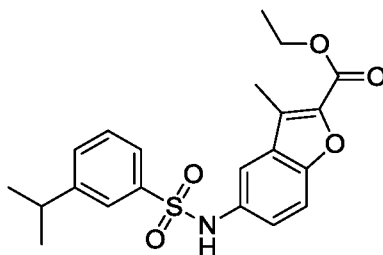
步骤 3: 5-(N-(4-溴苄基)-4-(三氟甲基)苯磺酰胺基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸

乙基 5-(N-(4-溴苄基)-4-三氟甲基)苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.2g,0.33mmol) 与 1M 氢氧化钠 4ml, 乙醇 20ml 加热至回流, 反应生成 5-(N-(4-溴苄基)-4-三氟甲基)苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 0.11g(产率 57.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,DMSO): δ 13.12 (brs,1H, $-\text{COOH}$) 7.67-7.87 (m, 4H,Ar-H), 7.52-7.58(m,3H,Ar-H), 7.39-7.40(m,1H,Ar-H), 7.00-7.15 (m,3H,Ar-H) 4.65 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 2.48(s, 3H,Ar- CH_3) EI-MS: m/z 567.0

实施例 7

乙基 5-(3-异丙基苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯



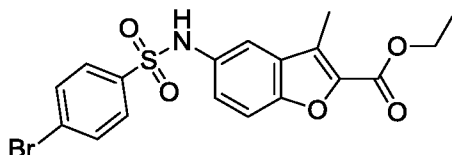
以实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g,3.65mmol) 为原料, 按照实施例 5 步骤 4 条件与 3-异丙基苯磺酰氯(0.96g,4.38mmol)反应生成固体 0.73g(产率 49.83%)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz,DMSO): δ 10.48(s,1H,NH), 7.84(s,1H,Ar-H),7.64-7.77 (m, 3H,Ar-H), 7.42-7.43(m,1H,Ar-H), 7.10-7.18 (m,2H,Ar-H) 4.34 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.77-2.89(m,1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)2.55(s, 3H,Ar- CH_3), 1.27 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.22(d,6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

EI-MS: m/z 401.1

实施例 8

乙基 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯



以实施例 5 中间体乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol) 为原料, 按照实施例 5 步骤 4 条件与 4-溴苯磺酰氯反应得固体 1.2g (产率 75.0%)。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 10.40(s, 1H, -NH), 7.56-7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (d, 1H, Ar-H), 7.17(dd, 1H, Ar-H), 4.34 (q, 2H, -CH₂CH₃), 2.46(s, 3H, Ar-CH₃), 1.32 (t, 3H, -CH₂CH₃).

EI-MS: m/z 437.0, 439.0

实施例 9

乙基 3-甲基-5-((4-氰基苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯

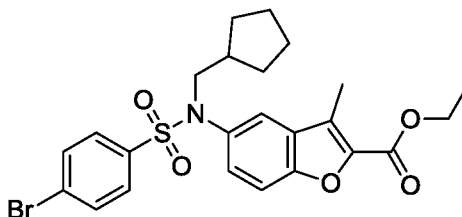
以实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol) 为原料, 按照实施例 5 步骤 4 条件与对氰基苯磺酰氯反应得固体 1.3 g (产率 88.1%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H, -NH), 8.35 (d, 2H, Ar-H), 7.95 (d, 2H, Ar-H), 7.58 (d, 1H), 7.46 (d, 1H, Ar-H), 7.16-7.19 (m, 1H, Ar-H), 4.33 (q, 2H, -CH₂CH₃), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.32 (t, 3H-CH₂CH₃). EI-MS: m/z 384.1

实施例 10

乙基 5-(4-溴-N-(环戊基)苯基胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

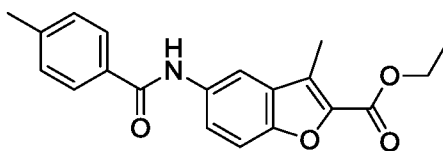
以实施例 8 乙基 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.20g, 0.46mmol) 为原料与碳酸钾 (0.126mg, 0.91mmol), 溴甲基环戊烷 (0.149g, 0.91mmol), 无水四氢呋喃为溶剂, 60 度反应过夜。柱层析分离得固体 0.101g (产率 42.1%)



$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 7.54-7.72 (m, 5H, Ar-H), 7.41 (d, 1H, Ar-H), 7.14(dd, 1H, Ar-H), 4.34 (q, 2H, -CH₂CH₃), 3.13(d, 2H, -N-CH₂-), 2.51(s, 3H, Ar-CH₃), 1.14-1.39 (m, 12H, -CH₂CH₃, 环戊基-H). EI-MS: m/z 519.1

实施例 11

乙基 3-甲基-5-(4-甲基苯磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯



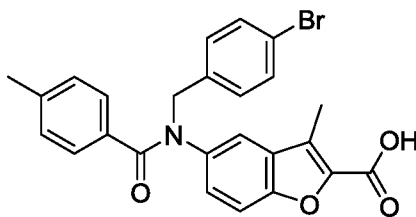
以实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.8g, 3.65mmol) 为原料, 与对甲基苯甲酰氯 (1.13g, 7.30mmol), 三乙胺 (1.48g, 14.6mmol), 以无水二氯甲烷 (30ml) 为溶剂, 室温反应 30min。减压蒸馏除去溶剂得到粗品, 柱层析分离得 0.9g (73.1%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 10.40 (s, 1H, NH), 7.34-7.65 (m, 4H, Ar-H), 7.06-7.27 (m, 3H, Ar-H), 4.43 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.45 (s, 3H, Ar-CH $_3$), 2.31 (s, 3H, Ar-CH $_3$), 1.32 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$).

EI-MS: m/z 337.1

实施例 12

5-(N-(4-溴苄基)-4-甲基苯甲酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸

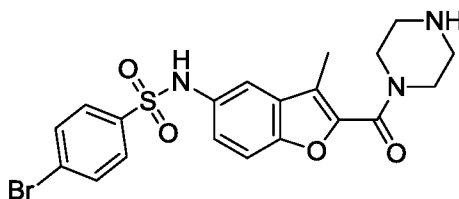


以实施例 11 步骤产物乙基 3-甲基-5-(4-甲基苯磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.2 g, 0.62 mmol) 为原料, 与对溴苄基 (0.31 g, 1.24 mmol) 在钠氢 (0.11g, 4.94mmol) 做碱条件下四氢呋喃 (20 ml) 做溶剂下, 加热回流反应 12h。加水萃灭。二氯甲烷萃, 合并有机层, 无水硫酸钠干燥, 柱层析分离得 0.1g 产物 (产率 33.8%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.06 (d, 1H, Ar-H), 7.53-7.62 (m, 2H, Ar-H), 7.28 (dd, 2H, Ar-H), 5.03 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.41 (s, 2H). EI-MS: m/z 477.1

实施例 13

4-溴-N-(3-甲基-2-(哌嗪-1-羰基)苯并呋喃-5-基)苯磺酰胺



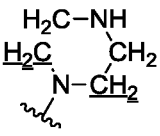
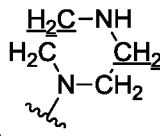
步骤 1: 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃 2-甲酸

实施例 8 乙基 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(1.2g, 2.74mmol)与 1M NaOH/乙醇溶液中, 加热至回流。反应 1h 后, 乙酸乙酯萃取, 减压蒸馏除去溶剂得到固体 0.87g, (产率 75.5%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 13.01(brs, 1H, -COOH), 10.04(s, 1H, -NH-) 7.56-7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (d, 1H, Ar-H), 7.18(dd, 1H, Ar-H), 2.46(s, 3H, Ar-CH₃), EI-MS: m/z 411.0, 409.0

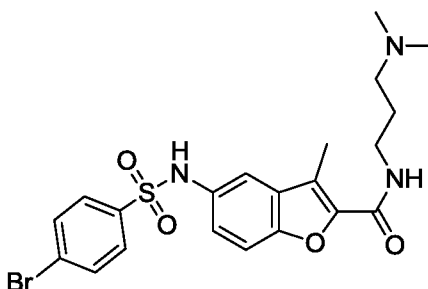
步骤 2: 将(0.5g, 1.22mmol) 加入氯化亚砷 (10ml) 中, 加热至回流, 反应完毕后将制得的酰氯溶于二氯甲烷中, 加入 10%哌嗪水溶液 (20ml) 中。反应过夜。抽滤直接得到产物 0.44g (产率 77.5%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 10.04(s, 1H, -NH-) 7.56-7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (d, 1H, Ar-H),

7.18(dd, 1H, Ar-H), 3.18(t, 4H, ) , 2.84(t, 4H, ) , 2.46(s, 3H, Ar-CH₃), EI-MS:m/z 479, 477

实施例 14

5-(4-溴苯磺酰胺)-N-(3-(二甲基氨基)丙基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

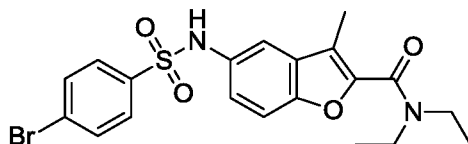


将实施例 13 步骤 1 产物 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃 2-甲酸(0.5g, 1.22mmol)溶于 10ml 氯化亚砷溶液中加热至回流, 反应完毕后将制得的酰氯加入溶有 N-甲基丙二胺 (0.50g, 4.88mmol)的二氯甲烷中, 反应过夜。减压蒸馏去除溶剂, 柱层析分离得到 0.34g(产率 56.4%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 12.01(s, 1H, -CONH), 9.94(s, 1H, -SO₂NH-) 7.58-7.76(m, 5H, Ar-H), 7.43 (d, 1H, Ar-H), 7.15(dd, 1H, Ar-H), 3.14(t, 2H), 2.42-2.51(m, 5H), 2.26(s, 6H, -N(CH₃)₂), 1.75-1.87(m, 2H) EI-MS: m/z 495.1, 493.1

实施例 15

5-(4-溴苯磺酰胺)-N,N-二乙基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺



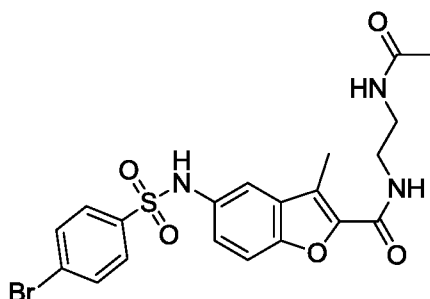
按照实施例 14 方法将 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸(0.5g,1.22mmol)与二乙胺(1ml)反应得到 0.46g (产率 81.1%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 10.04(s,1H,-NH-), 7.56-7.74 (m, 5H, Ar-H), 7.44 (d,1H, Ar-H), 7.16(dd,1H, Ar-H), 3.72(q,4H,-CH₂CH₃), 2.52(s, 3H, Ar-CH₃), 1.34(t,6H, -CH₂CH₃)

EI-MS:m/z 466.0, 464.0

实施例 16

N-(2-乙酰胺乙基)-5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺

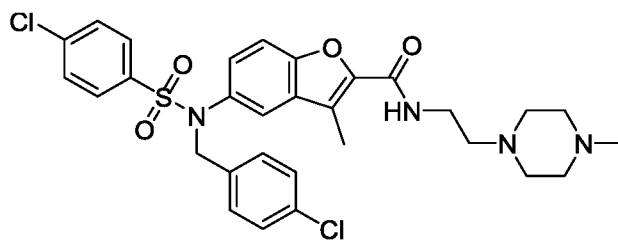


按照实施例 14 方法将 5-(4-溴苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸(0.5g,1.22mmol)与 N-乙酰基乙二胺(0.5g,4.88mmol)反应得到 0.34g (产率 56.4%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 12.01(s,1H,-CONH), 9.94(s,1H,-SO₂NH-), 7.58-7.76(m, 5H, Ar-H), 7.42 (d,1H, Ar-H), 7.15(dd,1H, Ar-H), 3.66 (t,2H,-CH₂CH₂-), 3.45(t,2H, -CH₂CH₂-), 2.51(s, 3H,Ar-CH₃), 1.84(s,3H,-COCH₃) EI-MS: m/z 495.0, 493.0

实施例 17

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-(4-甲基哌嗪-1-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺



步骤 1: 以实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.8g,3.65mmol)为原料, 按照实施例 5 步骤 4 条件与对氯苯磺酰氯反应得 0.67 g(产率 45.3%)

¹H-NMR (300MHz,DMSO): δ 10.40(s,1H,-NH-), 7.56-7.74 (m, 5H,Ar-H), 7.44 (d,1H,Ar-H), 7.17(dd,1H,Ar-H), 4.34 (q, 2H,-CH₂CH₃), 2.46(s, 3H,Ar-CH₃), 1.33(t, 3H-CH₂CH₃).

EI-MS:m/z 393.0, 395.0

步骤 2: 乙基 5-(4-氯苯磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.6 g, 1.58 mmol)与对氯氯苄(0.51 g, 3.16 mmol), 碳酸钾(0.44 g, 3.16 mmol), KI(0.26 g, 1.58 mmol) 在丙酮中回流反应 2h, 滤除不溶物。减压蒸馏旋干, 柱层析分离得 0.69g 固体 (产率 86.6%)

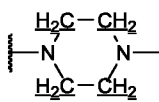
^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.61 - 7.77 (m, 4H, Ar-H), 7.59 (d, 1H, Ar-H), 7.52 (d, 1H, Ar-H), 7.31 (m, 4H, , Ar-H), 7.18 (dd, 1H, Ar-H), 4.86 (s, 2H, -CH₂Ph), 4.35 (q, 2H, -CH₂CH₃), 2.45 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.34 (t, 3H, -CH₂CH₃). EI-MS: m/z 503.04

步骤 3: 乙基 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰胺)苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.6 g, 1.19 mmol), 在氢氧化钠乙醇溶液中回流 1h。反应完调节 PH 至酸性。减压蒸馏去除乙醇, 大量固体析出, 抽滤得 0.44g 固体 (产率为 75.43%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.61 -7.77(m, 4H, Ar-H), 7.55 (d, 1H, Ar-H), 7.49 (s, 1H, Ar-H), 7.24 -7.37 (m, 4H, Ar-H), 4.86 (s, 2H, -CH₂Ph), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃). EI-MS: m/z 489.02

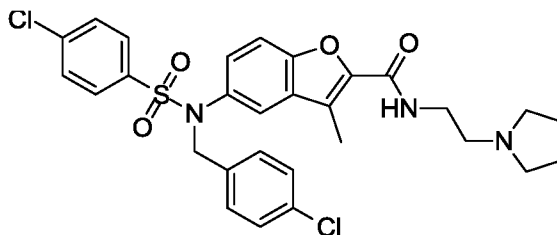
步骤 4: 按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与 1-(2-氨基乙基)-4-甲基哌嗪 (0.18 g, 1.22 mmol), 反应得 0.21 g 固体 (产率 55.8%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.46 -7.68 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.18 (d, 1H, Ar-H), 7.04 - 7.15 (m, 3H, Ar-H), 6.91 (dd, 1H, Ar-H), 4.72 (s, 2H, -CH₂Ph), 3.55 (q,

2H, -NHCH₂CH₂), 2.40 - 2.71(m, 13H, , Ar-CH₃), 2.33 (s, 3H, N-CH₃). EI-MS: m/z 614.2

实施例 18

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-(吡咯烷-1-基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺



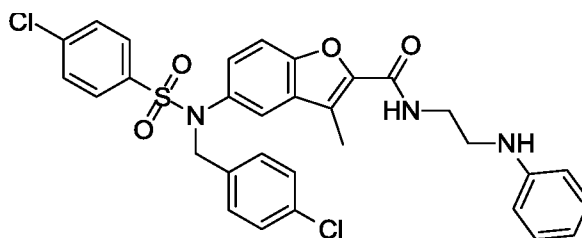
按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与氨基乙基吡咯烷 (0.14 g, 1.22 mmol) 反应, 得 0.24 g 固体 (产率 66.9%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47-7.69 (m, 4H, Ar-H), 7.29-7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.19 (d, 1H, Ar-H), 7.14 - 7.04 (m, 2H, Ar-H), 6.89 (dd, 1H, Ar-H), 4.72 (s, 2H, -CH₂Ph), 3.59 - 3.67 (m, 2H, -NHCH₂CH₂), 2.79 -2.87 (m, 2H, -NHCH₂CH₂), 2.61-2.78 (m, 4H, 吡咯烷-H), 2.50 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.70 - 2.01 (m, 6H, 吡咯烷-H).

EI-MS: m/z 585.1

实施例 19

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-(苯胺)乙基) 苯并呋喃-2-甲酰胺

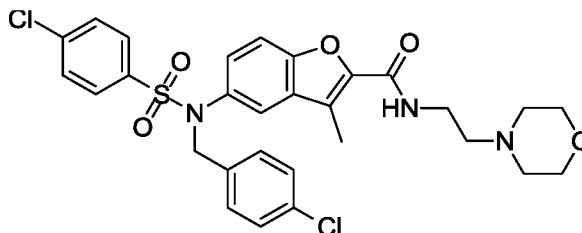


按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与 N-苯基乙二胺 (0.17 g, 1.22 mmol) 反应, 得 0.31g 固体(产率 83.3%)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63-8.67 (t, 1H, Ar-H), 7.79 - 7.88 (m, 2H, Ar-H), 7.50 - 7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.37-7.50 (m, 4H, Ar-H), 7.21 (d, 2H, Ar-H), 7.00 - 7.15 (m, 3H, Ar-H), 6.59 (d, 2H, Ar-H), 6.51 (t, 1H, Ar-H), 5.71 (t, 1H, Ar-H), 4.82 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.36 - 3.45 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 3.12 - 3.23 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 2.41 (s, 3H, Ar- CH_3). EI-MS: m/z 607.1

实施例 20

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-吗啡啉乙基) 苯并呋喃-2-甲酰胺

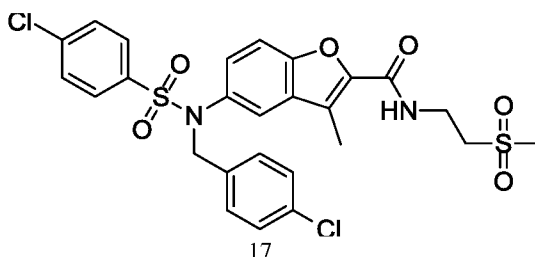


按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与 氨乙基吗啉 (0.16 g, 1.22 mmol) 反应, 得 0.19g 固体 (产率 51.6%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 - 7.70 (m, 4H, Ar-H), 7.29 - 7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.15-7.21 (d, 1H, Ar-H), 7.08-7.15 (d, 3H, Ar-H), 6.91-6.95 (m, 1H, Ar-H), 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 3.71 - 3.78 (m, 4H, 吗啉-H), 3.52-3.61 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 2.62-2.70 (m, 2H, NHCH_2CH_2), 2.44-2.57 (m, 7H, 吗啉-H, Ar- CH_3). EI-MS: m/z 601.1

实施例 21

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-(甲磺酰基)乙基) 苯并呋喃-2-甲酰胺

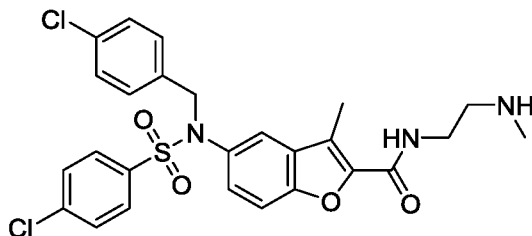


按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与 2-(甲磺酰基)乙胺 (0.20 g, 1.22 mmol) 反应, 得 0.23g 固体 (产率 63.1%)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.46 -7.69 (m, 4H, Ar-H), 7.28-7.41 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, Ar-H), 7.10 (d, 2H, Ar-H), 6.89 (dd, 1H, Ar-H), 4.72 (s, 2H, $-\text{CH}_2\text{Ph}$), 4.00 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3.31 -3.42 (m, 2H, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2$), 3.00 (s, 3H, $-\text{SO}_2\text{CH}_3$), 2.51 (s, 3H, Ar- CH_3). EI-MS: m/z 594.1

实施例 22

5-(4-氯-N-(4-氯苄基)苯磺酰胺基)-3-甲基-N-(2-(甲基氨基)乙基)苯并呋喃-2-甲酰胺

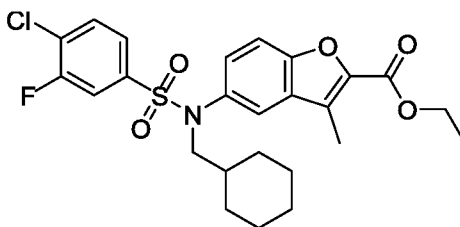


按照实施例 14 方法将 5-((4-氯-N-(4-氯苄基)苯基)磺酰氯)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3 g, 0.61 mmol) 与 N-甲基乙二胺 (0.18 g, 2.45 mmol) 反应, 生成固体 0.11g (产率 32.9%)

^1H -NMR (300 MHz, DMSO): δ 8.35-8.38(m, 1H, Ar-H), 7.61-7.71(m, 4H, Ar-H), 7.45-7.48(d, 1H, Ar-H), 7.38-7.39(d, 1H, Ar-H), 7.26-7.32(m, 4H, Ar-H), 7.06-7.10(dd, 1H, Ar-H), 4.83 (s, 2H, PhCH_2), 3.34(t, 2H, CH_2CH_2), 2.59 (t, 2H, CH_2CH_2), 2.39 (s, 3H, Ar- CH_3), 2.26 (s, 3H, NHCH_3)
EI-MS: m/z 545.1

实施例 23

乙基 5-((4-氯-N-环己基甲基)-3-氟苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯



步骤 1: 乙基 5-((4-氯-3-氟苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

以实施例 5 中步骤 3 产物乙基 5-氨基-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.4 g, 1.82 mmol) 为原料, 与 4-氯-3-氟磺酰氯 (0.5 g, 2.19 mmol) 按照实施例 5 步骤 4 方法, 得 0.41g (产率 54.6%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.43 (s, 1H, NH), 7.84 (d, 1H, Ar-H), 7.44-7.67 (m, 4H, Ar-H), 6.54-6.62 (m, 1H, Ar-H), 4.37 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.54 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.31 (t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$). EI-MS: m/z 411.0

步骤 2: 乙基 5-((4-氯-N-环己基甲基)-3-氟苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

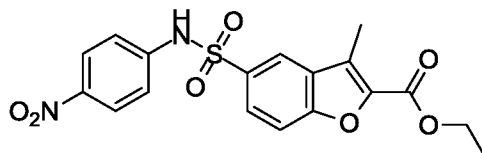
以乙基 5-((4-氯-3-氟苯基)磺酰胺)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.5g, 1.26 mmol) 为原料, 按照实施例 10 步骤 1 的方法与溴甲基环己胺 (0.45g, 2.51 mmol) 反应得 0.32g (产率 50.1%)

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.64 -7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.62 (m, 2H, Ar-H), 6.41 -6.51 (m, 1H, Ar-H), 4.38 (q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.08 (d, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}$), 2.53 (s, 3H Ar- CH_3), 1.42 -1.89 (m, 6H, 环己基-H), 1.10 -1.42 (m, 8H, 环己基-H).

EI-MS: m/z 507.1

实施例 24

乙基 3-甲基-5-(N-(4-硝基苯基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸酯



步骤 1: 乙基 3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

将 1-(2-羟基苯基)乙酮 (2.7g, 19.83mmol) 及溴乙酸乙酯 (4.97g, 29.8mmol), 碳酸钾 (5.48g, 39.7mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中加热至 160 度 3h 后, 倒入水中, 析出固体 (3.1g, 产率 76.5%)

^1H -NMR (300MHz, DMSO): δ 7.87(d, 1H, Ar-H), 7.67(d, 1H, Ar-H) 7.36(d, 1H), 4.34(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.53 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.33(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) EI-MS: m/z 204.1

步骤 2: 乙基 5-(氯磺酰)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

将乙基 3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (1.50g, 7.34mmol) 与氯磺酸 (1.48g, 14.69mmol) 室温反应过夜, 反应完毕后加水萃取, 有机层减压蒸馏去除溶剂, 得 1.32g (产率为 59.36%)

乙基 5-(氯磺酰)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

^1H -NMR (300MHz, DMSO): δ 7.97(s, 1H, Ar-H) 7.58-7.77(m, 2H, Ar-H), 4.28(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.55 (s, 3H), 1.29(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) EI-MS: m/z 302.0

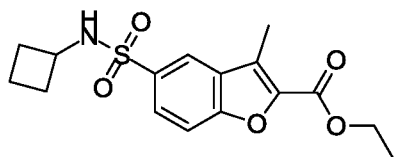
步骤 3: 乙基 3-甲基-5-(N-(4-硝基苯基)胺磺酰基)苯并呋喃-2-甲酸酯

将苯胺 1 ml 溶于 20 ml 无水二氯甲烷中, 加入碳酸钾 (0.23g, 1.65 mmol), 滴加溶于 10 ml 的 乙基 5-(氯磺酰)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯 (0.5g, 1.65 mmol), 室温搅拌过夜, 反应完毕后, 减压蒸去溶剂, 粗品通过柱层析分离。得到 0.32g (产率 53.9%)

^1H -NMR (300MHz, DMSO): δ 10.34(s, 1H, NH) 8.21(s, 1H, Ar-H) 7.85 (d, 2H, Ar-H), 7.00-7.23(m, 4H, Ar-H) 4.36(q, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.54 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.32(t, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) EI-MS: m/z 404.1

实施例 25

乙基 5-(N-环丁基胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸酯



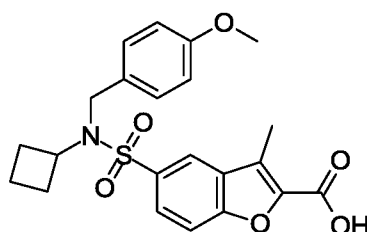
按照实施例 24 步骤 3 所用方法将胺替换成环丁胺 1ml，其余条件均一致。得到固体 0.41g(产率 73.4%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 7.96(s,1H, Ar-H) 7.54-7.76(m,2H, Ar-H), 4.29(q,2H,-CH₂CH₃), 3.02 (m,1H,环丁基-H) 2.48 (s,3H,Ar-CH₃),2.01-2.31(m,6H, 环丁基-H)1.29(t,3H, -CH₂CH₃)

EI-MS: m/z 337.1

实施例 26

5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苯基) 胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸



步骤 1: 乙基 5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯

实施例 25 产物乙基 5-(N-环丁基胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-羧酸酯 (0.5g,1.48 mmol) 溶于 20ml 二氯甲烷中，加入 4-甲氧基溴苄(0.59g,2.96mmol)，碳酸钾(0.41g,2.96mmol)，加热至回流过夜。柱层析分离得到 0.47g (产率 69.2%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 8.01(s,1H, Ar-H) 7.86-7.96(m,2H, Ar-H), 7.26(d,2H,Ar-H),6.92(d,2H,Ar-H),4.32(q,2H,-CH₂CH₃), 3.02 (m,1H,环丁基-H) 2.55 (s,3H,Ar-CH₃),2.11-2.39(m,6H, 环丁基-H),1.28(t,3H, -CH₂CH₃) EI-MS: m/z 457.2

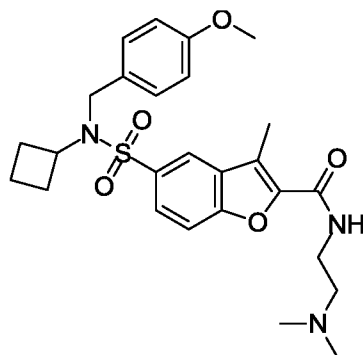
步骤 2: 5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸

将乙基 5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸酯(0.2g,0.44mmol)溶于 NaOH/乙醇混合溶液中，加热至回流，反应 1h。调节 PH 至酸性。加二氯甲烷萃取，减压蒸馏去除溶剂得到 0.11g (产率 58.6%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 13.05(brs,1H,-COOH),8.06(s,1H, Ar-H) 7.82-7.94(m,2H, Ar-H), 7.24(d,2H,Ar-H),6.93(d,2H,Ar-H),, 3.02 (m,1H,环丁基-H) 2.51 (s,3H,Ar-CH₃),2.10-2.38(m,6H, 环丁基-H) EI-MS: m/z 429.1

实施例 27

5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苄基)胺磺酰基)-N-(2-(二甲氨基)乙基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酰胺



将实施例 26 产物 5-(N-环丁基-N-(4-甲氧基苯基)胺磺酰基)-3-甲基苯并呋喃-2-甲酸 (0.3g, 0.70mmol) 溶于二氯亚砷 (10ml) 中, 加热至回流, 反应 1h 后, 减压蒸除溶剂, 加入溶于无水二氯甲烷 (10ml) 的 N,N-二甲基乙二胺 (1ml), 反应过夜, 柱层析分离得到 0.12g 固体 (产率 34.38%)

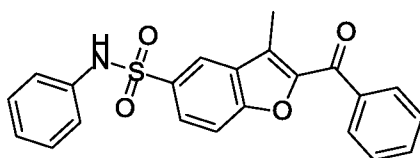
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 8.06(s, 1H, Ar-H) 7.82-7.94(m, 2H, Ar-H),

7.25(d, 2H, Ar-H), 6.93(d, 2H, Ar-H), 3.02 (m, 1H, 环丁基-H) 2.48-2.57

(m, 5H, Ar-CH₃, -CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.10-2.38(m, 12H, 环丁基-H, -N(CH₃)₂) EI-MS: m/z 499.2

实施例 28

2-苯甲酰-3-甲基-N-苯基苯并呋喃-5-磺酰胺



步骤 1: (3-甲基苯并呋喃-2-基)(苯基)甲酮

将 1-(2-羟基苯基)乙酮 (3.2g, 23.50mmol) 及溴代苯乙酮 (5.61g, 28.2mmol), 碳酸钾 (6.50g, 47.01mmol) 加入 N,N-二甲基甲酰胺 (20ml) 中加热至 120 度 2h 后, 倒入水中, 析出固体 (4.4g, 产率 79.3%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 7.86-7.92(m, 3H, Ar-H) 7.65-7.90(m, 4H, Ar-H) 7.23-7.43(m, 2H, Ar-H) 2.54 (s, 3H, Ar-CH₃) EI-MS: m/z 236.1

步骤 2: 2-苯甲酰-3-甲基苯并呋喃-5-磺酰氯

按照实施例 24 步骤 2 的合成方法将反应物替换为(3-甲基苯并呋喃-2-基)(苯基)甲酮 (2.2g), 得到固体 1.3g(产率 41.7%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 8.17(s, 1H, Ar-H), 7.86-7.91(m, 4H, Ar-H) 7.65-7.83(m, 3H, Ar-H) 2.55 (s, 3H, Ar-CH₃) EI-MS: m/z 334.0

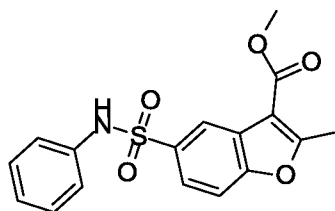
步骤 3: 2-苯甲酰-3-甲基-N-苯基苯并呋喃-5-磺酰胺

按照实施例 24 步骤 3 的反应条件, 将反应物替换为 2-苯甲酰-3-甲基苯并呋喃-5-磺酰氯(1.3g, 3.88 mmol), 得到最终产物 1.2g (产率 78.9%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 9.98(s, 1H, -NH), 8.16(s, 1H, Ar-H), 7.86-7.94(m, 4H, Ar-H) 7.67-7.80(m, 3H, Ar-H) 7.20-7.25(m, 2H, Ar-H), 6.83-6.92(m, 2H, Ar-H) 2.55 (s, 3H, Ar-CH₃) EI-MS: m/z 391.1

实施例 29

甲基 2-甲基-5-(N-苯基胺磺酰基)苯并呋喃-3-甲酸酯



步骤 1: 甲基 2-甲基苯并呋喃-3-甲酯

将 1-溴-2-碘苯 (1.0g, 3.53mmol)、乙酰乙酸甲酯 (0.82g, 7.07mmol)、碳酸钾 (0.97g, 7.07mmol)、碘化亚铜 (0.67g, 3.53mmol) 加入无水四氢呋喃 (15ml) 中 100 度加热封管过夜, 滤除碳酸钾, 柱层析分离得到 0.36g (产率 53.5%)

$^1\text{H NMR}$ (300MHz, DMSO) δ 7.62 -7.71(m, 1H, Ar-H), 7.49 -7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.28 - 7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.22 -7.29 (m, 1H, Ar-H), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 2.74 (s, 3H Ar-CH₃). EI-MS: m/z 190.1

步骤 2: 甲基 5-(氯磺酰基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酸酯

按照实施例 24 步骤 2 的合成方法, 反应物替换为甲基 2-甲基苯并呋喃-3-甲酯 (0.36g, 1.89mmol), 最终得到固体 (0.23g, 产率 42.1%)

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) δ 8.09 -8.15(m, 1H, Ar-H), 7.68 - 7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.65(d, 1H, Ar-H), 3.95 (s, 3H, -OCH₃), 2.75 (s, 3H Ar-CH₃). EI-MS: m/z 288.0

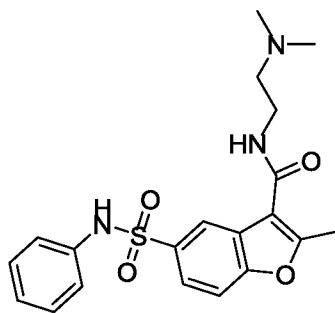
步骤 3: 甲基 2-甲基-5-(N-苯基胺磺酰基)苯并呋喃-3-甲酸酯

将甲基 5-(氯磺酰基)-2-甲基苯并呋喃-3-甲酯 (0.23g, 0.80mmol) 按照实施例 23 步骤 3 条件反应, 最终得到固体 0.13g (产率 47.25%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO): δ 8.32(s, 1H, Ar-H), 7.70 -7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.25-7.32(m, 2H, Ar-H), 7.04-7.18 (m, 3H, Ar-H) 3.97 (s, 3H, -OCH₃), 2.75 (s, 3H, Ar-CH₃) EI-MS: m/z 345.1

实施例 30

N-(2-(二甲氨基)乙基)-2-甲基-5-(N-苯基磺酰胺)苯并呋喃-3-甲酰胺



步骤 1: 将实施例 29 最终产物甲基 2-甲基-5-(N-苯基胺磺酰基)苯并呋喃-3-甲酸酯 (0.5 g, 1.45 mmol) 按照实施例 26 步骤 2 的方法得到产物 0.42g (产率 87.6%)

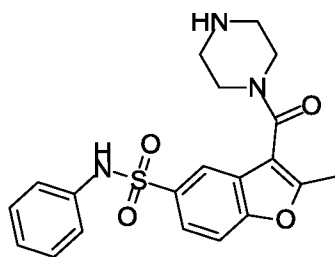
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 13.01 (brs, 1H, -COOH), 10.02(s, 1H, NH), 8.31(s, 1H, Ar-H), 7.79 – 7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.33(m, 2H, Ar-H), 7.02-7.17 (m, 3H, Ar-H), 2.78(s, 3H, Ar-CH₃) EI-MS: m/z 331.1

步骤 2: 将 2-甲基-5-(N-苯基胺磺酰基)苯并呋喃-3-甲酸 (0.4 g, 1.21 mmol) 按照实施例 27 步骤 1 的方法得到目标产物 0.31g 产率 64.0%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) : δ 10.04(s, 1H, NH), 8.31(s, 1H, Ar-H), 7.79 – 7.70 (m, 2H, Ar-H), 7.24-7.33(m, 2H, Ar-H), 7.02-7.17 (m, 3H, Ar-H), 3.54 (t, 2H, -CH₂CH₂N(CH₃)₂), 2.43-2.58 (m, 5H, -CH₂CH₂N(CH₃)₂, Ar-CH₃), 2.20 (s, 6H, -N(CH₃)₂). EI-MS: m/z 401.1

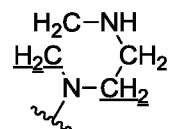
实施例 31

2-甲基-N-苯基-3-(哌嗪-1-甲酰基) 苯并呋喃-5-磺酰胺

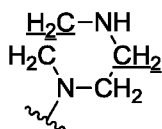


将 2-甲基-5-(N-苯基胺磺酰基)苯并呋喃-3-甲酸 (0.4 g, 1.21 mmol) 按照实施例 13 步骤 2 的方法得到目标产物 0.33g, 产率 65.7%

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO) : δ 10.02(s, 1H, NH), 8.11 – 8.07 (m, 1H, Ar-H), 7.92 – 8.01(m, 1H, Ar-H), 7.83 – 7.72 (m, 3H, Ar-H), 7.24-7.33(m, 2H, Ar-H), 6.92-7.17 (m, 3H, Ar-H), 3.48 (t, 4H,



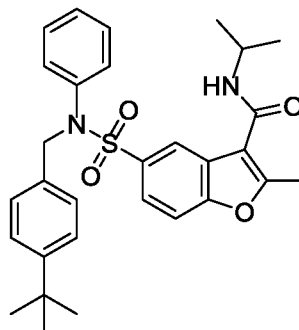
), 2.81 (t, 4H,



), 2.50 (s, 3H, Ar-CH₃), EI-MS: m/z 399.1

实施例 32

5-(N-(4-(叔丁基)苄基)-N-苯基磺酰胺)-N-异丙基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺



步骤 1: N-异丙基-2-甲基-5-(N-苯基磺酰胺)苯并呋喃-3-甲酰胺

将 2-甲基-5-(N-苯基磺酰胺)苯并呋喃-3-甲酸 (0.5 g, 1.51 mmol) 按照实施例 27 步骤 1 的方法, 与异丙胺 (1ml) 反应得 0.21 g (产率 37.4%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO) δ 8.28 (s, 1H, NH), 7.95-8.04(m, 1H, Ar-H), 7.83 (dd, 2H, Ar-H), 7.12 – 7.26 (m, 4H, Ar-H), 6.76-6.89 (m, 1H, Ar-H), 3.84- 4.05(m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2.58 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.10 (d, 6H, -CH(CH₃)₂)).

EI-MS: m/z 372.1

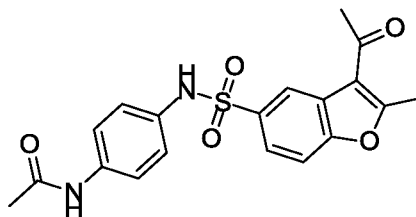
步骤 2: 5-(N-(4-(叔丁基)苄基)-N-苯基磺酰胺)-N-异丙基-2-甲基苯并呋喃-3-甲酰胺

将 N-异丙基-2-甲基-5-(N-苯基磺酰胺)苯并呋喃-3-甲酰胺 (0.3g, 0.81 mmol) 按照实施例 25 步骤 1 方法与对叔丁基溴苄反应得 0.32g 固体 (产率 76.6%)

^1H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.99 (dd, 1H Ar-H), 7.79 -7.91 (m, 2H Ar-H), 7.37 (d, 2H Ar-H), 7.17-7.31 (m, 4H Ar-H), 6.72 - 6.85 (m, 1H Ar-H), 6.59 -6.67 (m, 2H Ar-H), 5.00 (s, 2H, PhCH₂), 2.60 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.31 (s, 9H, 叔丁基-H), 1.10 (d, 6H, -CH(CH₃)₂)). EI-MS: m/z 518.2

实施例 33

N-(4-(3-乙酰基-2 甲基苯并呋喃-5-磺酰基)苄基)乙酰胺



步骤 1: 1-(2-甲基苯并呋喃-3-基)乙酮

按照实施例 29 的步骤 1 的方法, 将乙酰乙酸甲酯替换为 2,4-戊二酮 (0.71g, 7.07mmol), 得到产物 0.22g (产率 35.7%)

^1H -NMR (300MHz, DMSO) : δ 7.88-7.91(d, 1H, Ar-H), 7.64-7.68(m, 1H, Ar-H), 7.32-7.38(m, 2H, Ar-H), 2.86(s, 3H, Ar-CH₃), 2.58(s, 3H, -COCH₃), EI-MS: m/z 174.1

步骤 2: 3-乙酰基-2-甲基苯并呋喃-5-磺酰氯

按照实施例 25 的步骤 2 的方法,以 1-(2-甲基苯并呋喃-3-基)乙酮为原料(0.2g,1.15mmol),得到产物 0.18g (产率 57.5%)

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 8.18(s,1H,Ar-H),7.87-7.89(m,2H, Ar-H), 2.85(s,3H, Ar-CH₃),2.50(s,3H,-COCH₃), EI-MS: m/z 272.0

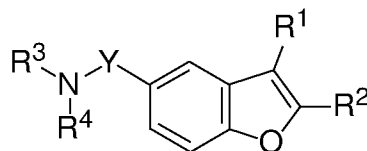
步骤 3: N-(4-(3-乙酰基-2 甲基苯并呋喃-5-磺酰基)苯基)乙酰胺

按照实施例 24 步骤 3 方法,以 3-乙酰基-2-甲基苯并呋喃-5-磺酰氯为原料(0.18g,0.66mmol),得到最终产物 0.17g (产率 78.2%)

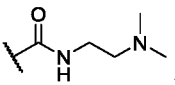
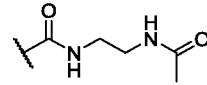
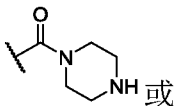
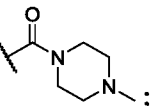
$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO) : δ 11.04(s,1H,-CONH)10.12(s,1H,NH), 8.16(s,1H,Ar-H), 7.87-7.94(m,2H, Ar-H), 7.21-7.36(m,2H,Ar-H),6.81-6.93(m,2H,Ar-H),2.87(s,3H, Ar-CH₃),2.51(s,3H,-COCH₃),2.01 (s,3H,CH₃CONH) EI-MS: m/z 386.1

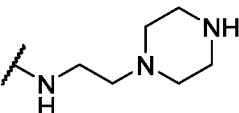
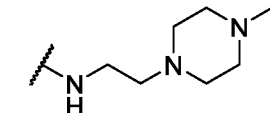
权 利 要 求 书

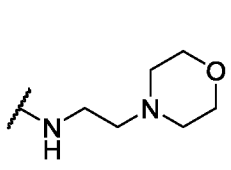
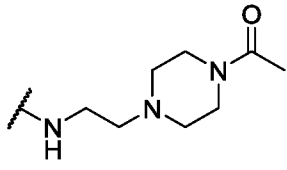
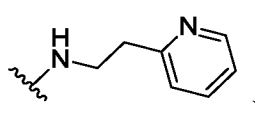
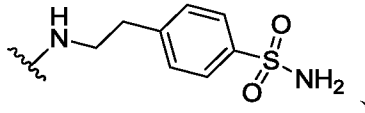
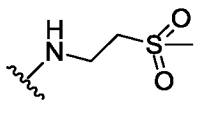
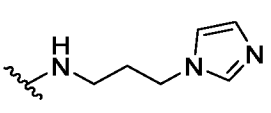
1、通式 (I) 的化合物或其药学上可接受的盐：

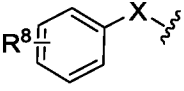
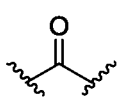
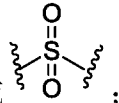


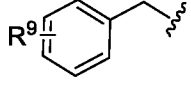
(I)

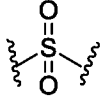
其中 R^1 代表氢、 C_1 - C_3 烷基、羧基、 C_1 - C_3 的氨基甲酰基、、、或；

R^2 代表氢、 C_1 - C_3 烷基、羧基或； R^5 代表 C_1 - C_4 烷基、 C_1 - C_4 烷氧基、苯基、吗啉基、哌啶基、哌嗪基、哌嗪酮基、N-甲基哌嗪基、、、

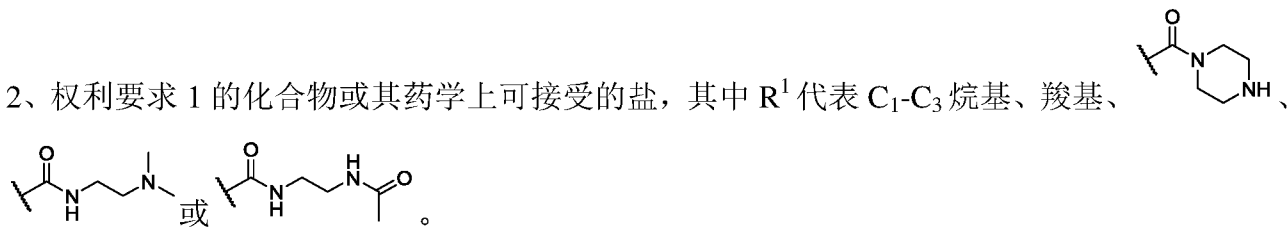
、、、、、、 NR^6R^7 或 $-NH-(CH_2)_m-NR^6R^7$ 其中 m 是 2 或 3； R^6 、 R^7 各自独立地代表氢、 C_1 - C_4 烷基、乙酰基或苯基，或者 R^6 和 R^7 连接成四到六元杂环；

R^3 代表 C_3 - C_7 的环烷基或； R^8 表示单或双取代的 H、卤素、硝基、羧基、羟基、氰基、三氟甲基、 C_1 - C_4 烷基、甲氧基、乙酰氨基、 C_1 - C_3 的烷基胺；X 代表键、 $-CH_2-$ 、或；

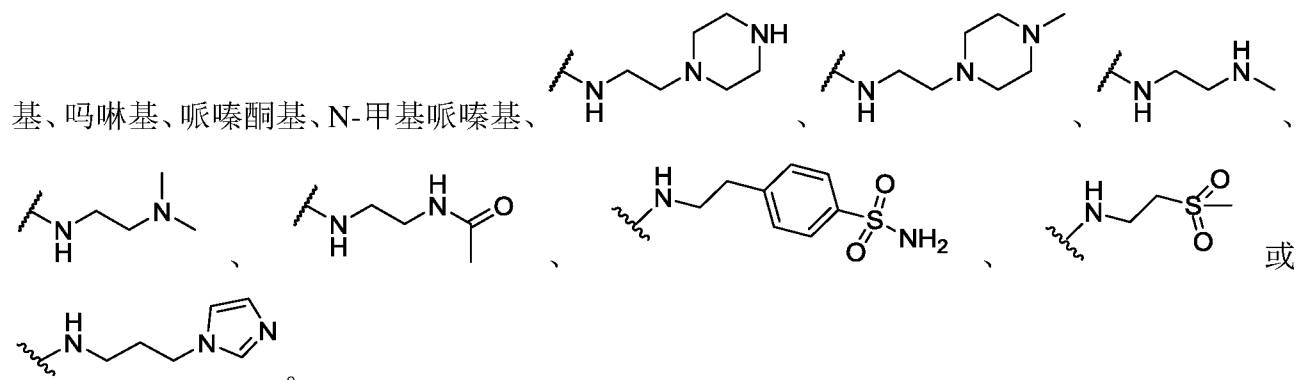
R^4 代表氢、 C_1 - C_4 烷基、 C_3 - C_7 的环烷基取代的亚甲基或； R^9 是单或双取代的 H、卤素、羧基、羟基、氰基、 C_1 - C_4 烷基或甲氧基；

Y 代表键或。

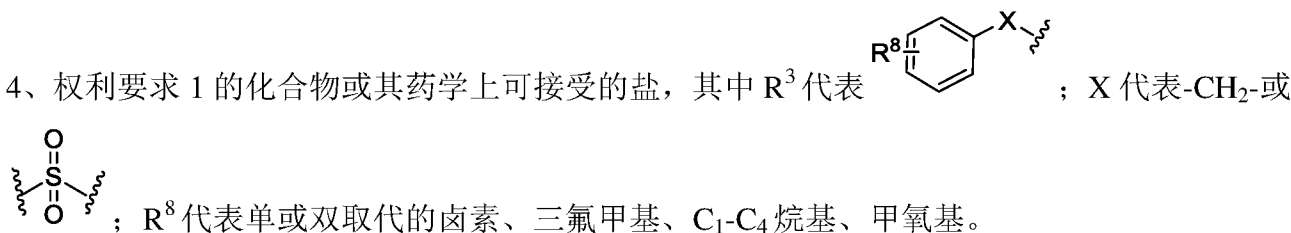
2、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^1 代表 C_1 - C_3 烷基、羧基、



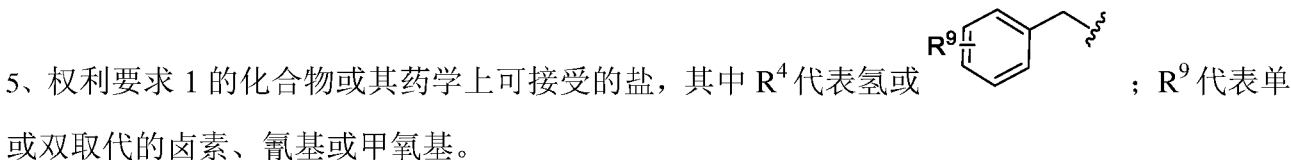
3、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^2 代表羧基或 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{R}^5$ ； R^5 代表哌嗪



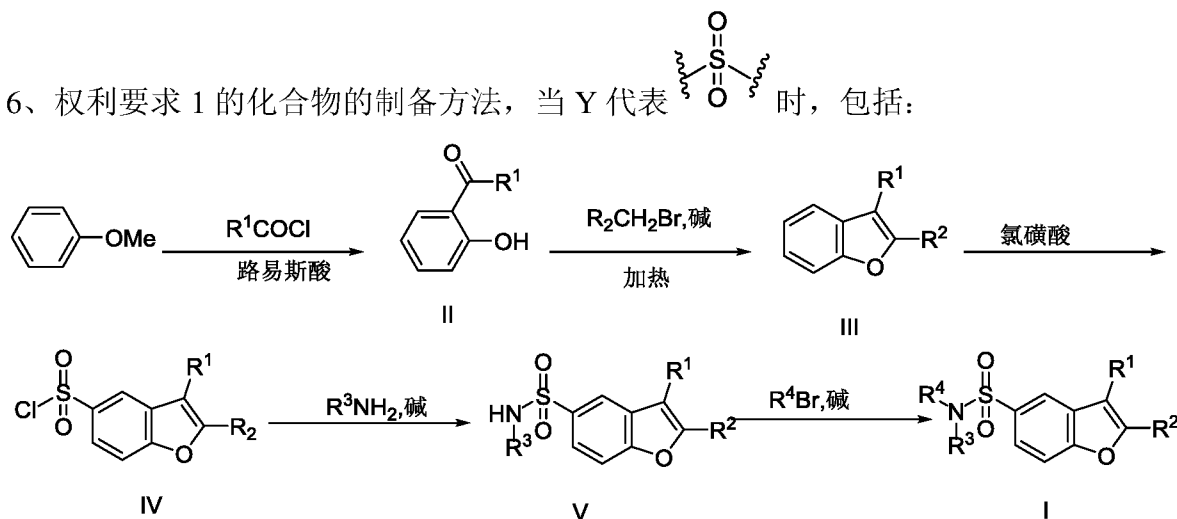
4、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^3 代表 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{SO}_2\text{---}$ ；X 代表 $-\text{CH}_2-$ 或



5、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐，其中 R^4 代表氢或 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{SO}_2\text{---}$ ； R^9 代表单或双取代的卤素、氰基或甲氧基。

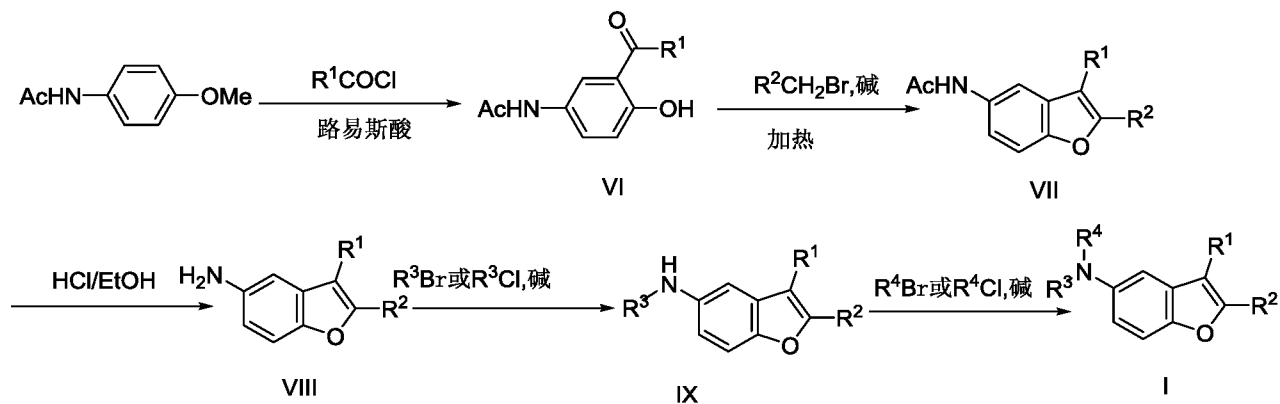


6、权利要求 1 的化合物的制备方法，当 Y 代表 $\text{---}\text{C}(=\text{O})\text{SO}_2\text{---}$ 时，包括：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y 的定义同权利要求 1。

7、权利要求 1 的化合物的制备方法，当 Y 代表键时，包括：



其中 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、Y 的定义同权利要求 1。

8、一种药物组合物，其中含有权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐及药学上可接受的载体。

9、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备 HIF1 α 抑制剂的用途。

10、权利要求 1 的化合物或其药学上可接受的盐用于制备抗肿瘤药物的用途。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2015/095735

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 307/79 (2006.01) i; C07D 307/85 (2006.01) i; A61K 31/343 (2006.01) i; A61P 35/00 (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)

C07D, A61K, 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)

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAP1US, REG, tumor, HIF1?, HIF-1?, cancer, benzofuran, antitumor, sulfonamide, benzenesulfonamide, tumor, proliferat +, structural search based on claim 1

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	CN 105085450 A (CHINA PHARMACY UNIVERSITY) 25 November 2015 (25.11.2015) the whole document	1-10
X	CN 103717757 A (WISTAR INSTITUTION) 09 April 2014 (09.04.2014) description, paragraphs [0039], [0050], pages 15, 16, table 2	1, 5, 8-10
X	US 2013123266 A1 (ZAGIIRY JEAN-FRANCOIS et al.) 16 May 2013 (16.05.2013) description, page 8, table, compounds, paragraphs [0098]-[0105]	1, 2, 4, 5, 8
X	YANG LI et al., Synthesis, antiproliferative activities and in vitro biological evaluation of novel benzofuransulfonamide derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, vol. 21, 13 July 2011 (13.07.2011), page 5390, 1a, 1e, 1f, pages 5390-5391, scheme 1-3, page 5389, the left column, the first paragraph to page 5390, the left column, the first paragraph, table 1, page 5391, the left column, the first paragraph to page 5392, the left column, the first paragraph	1-10

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 13 June 2016	Date of mailing of the international search report 22 June 2016
Name and mailing address of the ISA State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10) 62019451	Authorized officer WANG, Ying Telephone No. (86-10) 62084463

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2015/095735

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 10508545 A	25 November 2015	None	
CN 10371775 A	09 April 2014	US 9309212 B2	12 April 2016
		WO 2012162291 A1	29 November 2012
		US 2014113897 A1	24 April 2014
		JP 2014517847 A	24 July 2014
		EP 2714941 A1	09 April 2014
		EP 2714941 A4	03 December 2014
US 2013123266 A1	09 April 2014	WO 2012017166 A3	19 July 2012
		CA 2805206 A1	09 February 2012
		US 8975399 B2	10 March 2015
		FR 2962649 A1	20 January 2012
		EP 2595620 A2	29 May 2013
		WO 2012017166 A2	09 February 2012

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/095735

A. 主题的分类

C07D 307/79(2006.01)i; C07D 307/85(2006.01)i; A61K 31/343(2006.01)i; A61P 35/00(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)

C07D, A61K, 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))

CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPIUS, REG, 苯并呋喃, 磺酰, 肿瘤, HIF1?, HIF-1?, cancer, benzofuran, antitumor, sulfonamide, benzenesulfonamide, tumor, proliferat+, 基于权利要求1的结构检索

C. 相关文件

类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
PX	CN 105085450 A (中国药科大学) 2015年 11月 25日 (2015 - 11 - 25) 全文	1-10
X	CN 103717757 A (威斯特研究所) 2014年 4月 9日 (2014 - 04 - 09) 说明书第0039, 0050段, 第15-16页表2	1, 5, 8-10
X	US 2013123266 A1 (ZAGURY JEAN-FRANCOIS等) 2013年 5月 16日 (2013 - 05 - 16) 说明书第8页表格化合物, 第0098-0105段	1, 2, 4, 5, 8
X	YANG LI等. "Synthesis, antiproliferative activities and in vitro biological evaluation of novel benzofuransulfonamide derivatives" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 第21卷, 2011年 7月 13日 (2011 - 07 - 13), 第5390页1a, 1e, 1f, 第5390-5391页scheme 1-3, 5389页左栏第1段-5390页左栏第1段, 表1, 第5391页左栏第1段-5392页左栏第1段	1-10

☐ 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

2016年 6月 13日

国际检索报告邮寄日期

2016年 6月 22日

ISA/CN的名称和邮寄地址

中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN)
中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088

传真号 (86-10)62019451

授权官员

王影

电话号码 (86-10)62084463

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2015/095735

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	105085450	A	2015年 11月 25日	无			
CN	103717757	A	2014年 4月 9日	US	9309212	B2	2016年 4月 12日
				WO	2012162291	A1	2012年 11月 29日
				US	2014113897	A1	2014年 4月 24日
				JP	2014517847	A	2014年 7月 24日
				EP	2714941	A1	2014年 4月 9日
				EP	2714941	A4	2014年 12月 3日
US	2013123266	A1	2013年 5月 16日	WO	2012017166	A3	2012年 7月 19日
				CA	2805206	A1	2012年 2月 9日
				US	8975399	B2	2015年 3月 10日
				FR	2962649	A1	2012年 1月 20日
				EP	2595620	A2	2013年 5月 29日
				WO	2012017166	A2	2012年 2月 9日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)