

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 00813568.1

C07D409/12

C07D333/34 C07D333/36

C07D413/12 C07D495/04

C07D471/04 C07D409/14

C07D405/12 A61K 31/496

A61K 31/445

/(C07D495/04 333 : 00,

[45] 授权公告日 2005 年 2 月 16 日

[11] 授权公告号 CN 1189467C

[22] 申请日 2000.9.28 [21] 申请号 00813568.1

[30] 优先权

[32] 1999.9.28 [33] EP [31] 99810869.0

[86] 国际申请 PCT/IB2000/001380 2000.9.28

[87] 国际公布 WO2001/023378 英 2001.4.5

[85] 进入国家阶段日期 2002.3.28

[71] 专利权人 应用研究系统 ARS 股份公司

地址 荷属安的列斯群岛库拉索市

[72] 发明人 S·阿金斯托 S·哈尔扎

D·丘奇 M·坎普斯

T·吕克利克 J·-P·戈特兰德

M·比安蒙特

审查员 陈 宁

[74] 专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 徐 迅

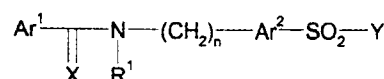
221 : 00)

权利要求书 24 页 说明书 74 页

[54] 发明名称 药理学活性磺酰胺衍生物

[57] 摘要

本发明涉及式(I)磺酰胺衍生物以用作药理学活性化合物,并涉及含有这类磺酰胺衍生物的药物配方。所述磺酰胺衍生物是 JNK (Jun - 激酶) 途径的有效调节剂,它们是 JNK2 和 JNK3 的特别有效和选择性的抑制剂。本发明还进一步涉及新颖磺酰胺衍生物以及它们的制备方法。按照本发明的式(I),化合物适合作为药物剂的是那些其中 Ar¹ 和 Ar² 为彼此独立地取代或未取代的芳基或者杂芳基基团, X 为 O(氧)或 S(硫),较佳地为 O(氧); R¹ 为氢或一个 C₁ ~ C₆ 烷基,或者 R¹ 于 Ar¹ 形成一个取代或未取代的 5 ~ 6 元饱和的或未饱和的环; n 为一个整数,从 0 至 5,较佳地在 1 ~ 3 之间,而最佳地为 1,式(I)中 Y 为一个未取代的或一个取代的 4 ~ 12 元饱和的环烷基或二环烷基,含有至少一个氮原子,依靠所述环中的一个氮原子于式(I)的磺酰基形成键,从而提供氮磺酰。

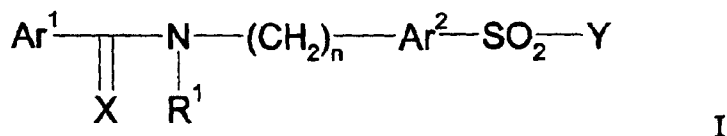


I

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 式 I 所示的磺酰胺衍生物



5 其几何异构体, 对映异构体、非对映异构体及外消旋体, 及其药学上可接受的盐类, 式中

Ar^1 选自苯基、吡啶基、硫代-二氢吡啶或其互变异构体、和吡唑基,

Ar^2 为噻吩基或呋喃基,

Ar^1 和/或 Ar^2 可被 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、三卤代甲基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷氧基、氨基、羧基、氰基、

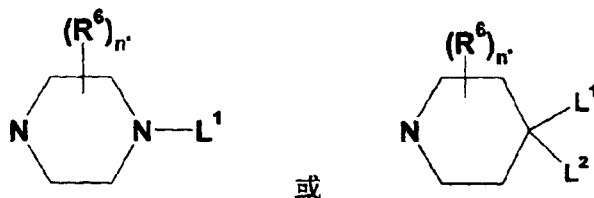
10 卤素、羟基、硝基、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 硫代烷氧基所取代,

X 为氧或硫;

R^1 为氢;

n 为 1~3 的整数;

Y 是哌嗪基或哌啶基, 其通式如下:



15

其中, L^1 和 L^2 彼此独立地选自: 氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 脂族烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯基、取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 炔基、可含有 1~3 个杂原子及可与芳基或杂芳基稠合的取代或未取代的环 $\text{C}_4\sim\text{C}_6$ 烷基; 或者 L^1 和 L^2 独立地选自: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、芳基- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基、杂芳基- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{3'}-\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^{3'}-\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^{3'}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^{3'}-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{3'}-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 R^3 ,

20

R^3 和 $\text{R}^{3'}$ 是独立地选自以下的取代基: 氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ 链烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳基- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基、取代或未取代的杂芳基- $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基;

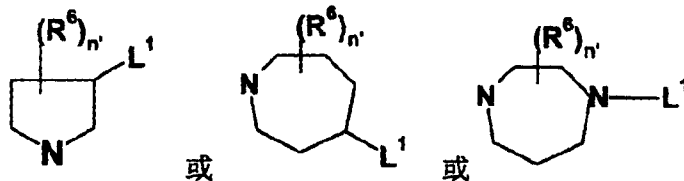
25

或者 L^1 和 L^2 在一起形成取代或未取代的 4~8 元饱和环烷基或杂烷基; 以及

R^6 是选自: 氢、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ -烷氧基、OH, 以及

n' 为 0~4 的整数, 或者

Y 是下式所示吡咯烷、氮杂环庚烷或 1,4-二氮杂环庚烷基团:



其中 L^1 是选自: 氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的 $C_2\sim C_6$ -炔基、可含有 1~3 个杂原子及可与芳基或杂芳基稠合的取代或未取代的环 $C_4\sim C_6$ -烷基。或者 L^1 和 L^2 独立地选自: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、芳基- $C_1\sim C_6$ -烷基、杂芳基- $C_1\sim C_6$ -烷基、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}$ R^3 、 $-NR^{3'}$ R^3 、 $-NR^{3'}$ $C(O)R^3$ 、 $-NR^{3'}$ $C(O)NR^{3'}$ R^3 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}$ R^3 ;

R^3 和 $R^{3'}$ 是独立地选自以下的取代基: 氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_2\sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳基- $C_1\sim C_6$ -烷基、取代或未取代的杂芳基- $C_1\sim C_6$ -烷基;

R^6 选自: 氢、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、OH, 以及 n' 为 0~4 的整数,

其中, 所述芳基或杂芳基的取代基选自 $C_1\sim C_6$ -烷基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基、 $C_2\sim C_6$ -链烯基、 $C_2\sim C_6$ -炔基、氨基、酰胺基、氨基羰基、 $C_1\sim C_6$ -烷氧基羰基、芳基、羧基、氰基、卤素、羟基、硝基、磺酰基、亚磺酰基和 $C_1\sim C_6$ -硫代烷氧基;

除芳基和杂芳基以外其它基团的取代基选自以下基团组: “ $C_1\sim C_6$ -烷基”、“ $C_1\sim C_6$ -烷基芳基”、“ $C_1\sim C_6$ -烷基杂芳基”、“ $C_2\sim C_6$ -链烯基”、“ $C_2\sim C_6$ -炔基”、伯氨基、仲氨基、叔氨基或者季铵基、“酰基”、“酰氧基”、“酰胺基”、“氨基羰基”、“烷氧基羰基”、“芳基”、“杂芳基”、“羧基”、“氰基”、“卤素”、“羟基”、“巯基”、“硝基”、“亚磺酰基”、“磺酰基”、“烷氧基”、“硫代烷氧基”、“三卤代甲基”;

“芳基”选自苯基、萘基、菲基;

“杂芳基”选自吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、1,2-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、咕吨基或苯并喹啉基;

“酰基”指的是 $-C(O)R$ 基团,其中R包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ -烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“酰氧基”指的是 $-OC(O)R$ 基团,其中R包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

5 “酰胺基”指的是 $-NR(CO)R'$ 基团,其中R、 R' 各自独立地为“氢”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“氨基羰基”指的是 $-C(O)NRR'$ 基团,其中R、 R' 各自独立地包括“氢”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

10 “烷氧基羰基”指的是 $-C(O)OR$ 基团,其中R包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“亚硫酰基”指的是“ $-S(O)-R$ ”,其中R是选自氢、“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、以卤素取代的“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

15 “磺酰基”指的是“ $-SO_2-R$ ”基团,其中R是选自氢、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、以卤素取代的“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“烷氧基”指的是 $-O-R$ 基团,其中R包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

20 “硫代烷氧基”指的是 $-S-R$ 基团,其中R包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“杂原子”为N、O或S;

25 附有条件为:如果 Ar^1 是4-氯苯基,X是氧, R^1 是氢, Ar^2 是噻吩基,则Y不是被二苯基甲基、苯并[1,3]间二氧杂环戊烯-5-基甲基、4-甲氧基苯基、2-羟基乙基、甲基、4-氯苯基甲基在对位取代的哌嗪基,Y不是被4-氯苯基甲基在对位取代的3-甲基哌嗪基;

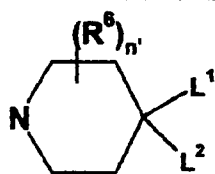
附有另一条件为:如果 Ar^1 是4-氯苯基,X是氧, R^1 是氢, Ar^2 是噻吩基,则Y不是被2-羟基乙基在对位取代的哌啶基;

30 附有再一条件为:如果Y是哌啶基或吡咯烷基,且哌啶基或吡咯烷基氮的 β 位上被苯并[5,6]环庚并[1,2-b]吡啶,或苯并[5,6]环庚(3,4)烯[1,2-b]吡啶所取代,而 Ar^2 是噻吩基,X是氧, R^1 是氢和n是1,则 Ar^1 将不是苯基;

附有再一条件为:如果X是氧, R^1 是氢,以及n是1,而Y是哌嗪基,而所述哌嗪基在对-氮位上将不被含有苄脎或其保护形式的基团所取代;

附有最后的条件为:如果X是氧和Y是含有一个或两个氮原子的4~8元饱和环烷基,Y将不在氮磺酰氮原子的 α -位上被基团 $(C=O)N(R,R')$ 所取代。

2. 如权利要求1所述的磺酰胺衍生物, 其特征在于: 所述 n 为 1。
3. 如权利要求1所述的磺酰胺衍生物, 其特征在于: 所述 X 为氧。
4. 按权利要求1所述的磺酰胺衍生物, 其中 Ar^1 是未取代或取代的苯基, 其中取代基选自以下基团组: $C_1 \sim C_6$ 烷基、三卤代甲基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、氨基、羧基、氰基、卤素、羟基、硝基和 $C_1 \sim C_6$ 硫代烷氧基。
5. 按权利要求1所述的磺酰胺衍生物, 其中 Ar^1 选自 4-氯苯基、硝基苯基、羟基苯基、 C_{1-6} 烷氧基苯基、吡啶基、3,4-二羟基苯基、硫代-二氢吡啶或其互变异构体, 以及 X 是氧, R^1 是氢, n 为 1, Ar^2 是噻吩基或呋喃基。
6. 按权利要求5所述的磺酰胺衍生物, 其中 Y 是



10

式中 $(R^6)_n$, L^1 和 L^2 为如权利要求1中所定义。

7. 按权利要求6所述的磺酰胺衍生物, 其中 R^6 是氢、 L^2 是氢、 L^1 是含有 3 个杂原子的 5 元环基团; 或者 L^1 是 $-C(O)-R^3$ 或 $-NHR^3$;

式中 R^3 选自以下的取代基中的一种: $C_1 \sim C_6$ -烷基、芳基、杂芳基、芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基、杂芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基; 所述芳基或杂芳基可被卤素、羟基、硝基、磺酰基取代, 其中

“磺酰基”指的是 “ $-SO_2-R$ ” 基团, 其中 R 是选自氢、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1 \sim C_6$ 烷基”、以卤素取代的 “ $C_1 \sim C_6$ 烷基”、“ $C_1 \sim C_6$ 烷基芳基” 或 “ $C_1 \sim C_6$ 烷基杂芳基”;

“芳基” 选自苯基、萘基、菲基;

“杂芳基” 选自吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹啉基、2,3-二氮杂萘基、喹啉基、1,2-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、咔唑基、咕吨基或苯并喹啉基;

“杂原子” 为 N、O 或 S。

8. 按权利要求7所述的磺酰胺衍生物, 其中 L^1 是与芳基或杂芳基稠合的三唑环,

其中, 芳基和杂芳基如权利要求7中所定义。

9. 磺酰胺衍生物, 选自以下组内:

4-氯-N-[5-(哌嗪-1-磺酰基)-噻吩-2-基甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-{5-[4-(3-三氟甲磺酰苯胺基)-哌啶-1-磺酰基]-噻吩-2-基甲基}苯甲酰

5 胺;

4-氯-N-({5-[4-(吡啶-2-基哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-({4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基)苯甲酰

胺;

10 4-氯-N-({5-[4-{2-硝基苯基}哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-({5-[4-{4-硝基苯基}哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-呋喃甲酰)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基]

15 苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基]

苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-噻吩-2-基-乙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰

20 胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3,5-二甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰

胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

25 N-({5-[4-苄基哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-苄基乙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-({5-({4-[4-氯-3-三氟甲基]苯基}哌嗪-1-基)磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯

30 甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-哌啶-1-基-丙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰

胺;

4-氯-N-({5-[4-{4-氯-2-硝基苯基}哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基}甲基)苯甲酰

胺;

- 4-氯-N-[(5-{[4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-[(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- N-({5-[4-苯甲酰哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;
- 5 4-氯-N-[(5-{[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
- N-({5-[(4-苄基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-[(4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 10 4-氯-N-({5-({4-[2-(甲基苯氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-({4-[羟基(二苯基)甲基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-氰基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
- 15 胺;
- 4-氯-N-({5-[(4-{5-硝基吡啶-2-基}哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-({4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 20 4-氯-N-({5-({4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-({4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺;
- 25 胺;
- 5-{4-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-羧酸甲酯;
- 2-{4-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-5-氰基-6-甲基烟酸乙酯;
- 30 4-氯-N-({5-({4-[5-氰基-4,6-双(二甲基氨基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-氯-N-({5-[(4-[6-甲基-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;
- 4-[(5-{[4-氯苯甲酰]氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-羧酸叔丁酯;

2-{4-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-8-乙基-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸;

7-{4-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-3-羧酸;

5 7-{4-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸;

4-氯-N-[(5-{[4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-羰基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

10 4-氯-N-{[5-({4-(2E)-3-苯基丙-2-烯基}哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基}苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-苯基丙基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3,4,5-三甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(4-叔-丁基苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

15 4-氯-N-[(5-{[4-(4-氟苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-羟基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-{[5-({4-[4-三氟甲基]吡啶-2-基}哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基-甲基}苯甲酰胺;

20 4-氯-N-[(5-{[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

1-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌啶-4-氨基甲酸叔丁酯;

4-氯-N-({5-[(4-苯基哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-{[5-(哌啶-1-基-磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(1-萘基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

25 4-氯-N-[(5-{[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺;

4-氯-N-{[5-({4-[3-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺};

4-氯-N-{[5-({3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

30 4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[1R,4R]-5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(苄氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂环庚烷-11-基)哌嗪-1-基]磺

酰)-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-(4-氯苯基)-2-(5-([4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)乙酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(4-羟基哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

5 N-([5-([4-(4-乙酰苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3,5-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-([5-([4-(苄基-4-羟基哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

10 N-([5-([4-(2-叔丁基-1H-吡啶基-5-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-((苯基乙酰)氨基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺;

15 4-氯-N-([5-([4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(6-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-([5-([4-(2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

20 4-氯-N-([5-([4-(4-氯苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(4-苯氧基哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-([5-([4-(苄基(甲基)氨基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

25 4-氯-N-([5-([4-(5-噻吩-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(2,3,4,5,6-五甲基苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

30 4-氯-N-([5-([4-(苯乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-[5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-([5-([4-(苯胺基哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]

苯甲酰胺;

4-氯-N-((5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺;

4-氯-N-((5-([4-(4-庚基哌嗪-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-((5-([4-(4-辛基哌嗪-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

5 N-[(5-([4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

2-(5-([4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)-N-(4-氯苯基)乙酰胺;

10 2-{1-[(5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-2H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸;

4-氯-N-[(5-([4-(5-氯-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-1H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸甲酯;

15 1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-1H-1,2,3-苯并三唑-6-羧酸甲酯;

2-{1-[(5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-2H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸甲酯;

20 4-氯-N-[(5-([4-(6-氯-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-[5-(三氟甲基)-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基]哌啶-1-基]-磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-([4-(7-氮杂-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

25 1-{1-[5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-1H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸;

1-{1-[5-([4-氯苯甲酰]氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰}哌啶-4-基}-1H-1,2,3-苯并三唑-6-羧酸;

30 N-[(5-([4-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-([4-(9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-([4-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-((5-([4-(6-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基)

苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-{5-硝基-1H-苯并咪唑-1-基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)

苯甲酰胺；

4-氯-N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲

5 酰胺；

N-[(5-{[4-(1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-[3-丙基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲

10 酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-[3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

3-({1-[(5-{[(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-基}氨基)苯甲酸甲酯；

15 4-氯-N-({5-[(4-[3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-{3-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺；

3-({1-[(5-{[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰]哌啶-4-基}氨基)苯甲酰

20 胺；

4-氯-N-({5-[(4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-{2-硝基-4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

25 4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-{4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

30 4-氯-N-({5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

N-({5-[(4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺；

4-氯-N-({5-[(4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

- N-[(5-{[4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基-苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-(甲基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯
5 甲酰胺;
N-[(5-{[4-(3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲
基)-4-氯苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲
基]苯甲酰胺;
10 N-[(5-{[4-(2-氨基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(2-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲
基]苯甲酰胺;
15 4-氯-N-[(5-{[4-(3-甲苯氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-[氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩
-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]
苯甲酰胺;
20 N-[(5-{[4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}
噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]
25 苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(3-硝基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯
甲酰胺;
N-[(5-{[4-(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯
30 甲酰胺;
N-[(5-{[4-([1,1'-联苯基]-3-氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯
甲酰胺;
N-[(5-{[4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;
4-氯-N-[(5-{[4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔4-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔4-(三氟甲基)哌啶-2-基〕氨基〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

5 4-氯-N-〔5-〔4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

N-〔5-〔4-〔3-〔(丁基氨基)磺酰〕苯胺基〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

10 4-氯-N-〔5-〔4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

N-〔5-〔4-〔3-(氨基磺酰)苯胺基〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

15 4-氯-N-〔5-〔4-(喹啉-8-基氨基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔(2E)-3-苯基丙-2-烯酰基〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔4-硝基苯甲酰〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕-苯甲酰胺;

20 N-〔5-〔4-〔4-苯甲酰哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔4-(三氟甲基)苯甲酰〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-〔4-(二甲基氨基)苯甲酰〕哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

25 4-氯-N-〔5-〔4-(2-氟苯甲酰)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(2,6-二氟苯甲酰)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(3-氟苯甲酰)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(2-萘甲酰基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(1-萘甲酰基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

30 4-氯-N-〔5-〔4-(2-硝基苯甲酰)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(吡啶-3-基羰基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

N-〔5-〔4-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基羰基)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-〔5-〔4-(2,4-二氯苯甲酰)哌啶-1-基〕磺酰〕噻吩-2-基〕甲基〕苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2,4,6-三氟苯甲酰)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2,6-二氯苯甲酰)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(庚酰哌嗪-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺);

5 4-氯-N-[(5-{[4-(喹啉-8-基磺酰)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

10 4-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

15 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

4-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

20 N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

25 3-硝基-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-{3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

30 3-硝基-N-[(5-{[4-{3-(甲基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{[4-{3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-{3-(氨基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯

甲酰胺；

3-[[1-({5-[(3-硝基苯甲酰基)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰基)哌啶-4-基]氨基]

苯甲酸甲酯；

N-[[5-({4-[3-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]甲基]-3-硝基苯

5 甲酰胺；

3-硝基-N-({5-[(4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

3-硝基-N-[(5-({4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺；

3-硝基-N-[[5-({4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯

10 甲酰胺；

3-硝基-N-({5-[(4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

N-[(5-({4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺；

3-硝基-N-[[5-({4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺；

15 3-硝基-N-({5-[(4-[4-(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺；

N-[[5-({4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]甲基]-3-硝基苯甲酰胺；

N-[(5-({4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺；

20 N-[(5-({4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺；

4-硝基-N-[(5-({4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺；

4-硝基-N-[[5-({4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺；

25 N-[[5-({4-[3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]甲基]-4-硝基苯甲酰胺；

4-硝基-N-[(5-({4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺；

4-硝基-N-[[5-({4-[3-(甲基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺；

30 4-硝基-N-[[5-({4-[3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺；

N-[[5-({4-[3-(氨基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基]甲基]-4-硝基苯甲酰胺；

3-[[1-({5-[(4-硝基苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰基)哌啶-4-基]氨基]苯

甲酸甲酯;

3- {[1-({5-[(4-硝基苯甲酰)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰)哌啶-4-基]氨基}苯甲酰胺;

4-硝基-N-({5-[(4-{3-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

5 4-硝基-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

4-硝基-N-([5-({4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺;

4-硝基-N-({5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

10 N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

4-硝基-N-([5-({4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺;

4-硝基-N-({5-[(4-{4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

15 N-([5-({4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

N-([5-({4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)氨基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

20 N-({5-[(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺;

N-({5-[(4-{3-(2-羟基乙基)磺酰}苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)-3-硝基苯甲酰胺;

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺;

25 N-({5-[(4-{3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-硝基苯甲酰胺;

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-硝基苯甲酰胺;

N-({5-[(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-硝基苯甲酰胺;

30 3-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{[4-({3-硝基吡啶-2-基}氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺;

N-{{5-({4-[(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基}-磺酰)噻吩-2-基}甲基}-3-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{{4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)-甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

5 3-硝基-N-[(5-{{4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{{4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{{4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

10 3-硝基-N-{{5-({4-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{{4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

N-{{5-({4-{{3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氨基}哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺;

15 N-[(5-{{4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{{4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

3-硝基-N-{{5-({4-[3-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{{4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

20 4-硝基-N-[(5-{{4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

N-{{5-({4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}-4-硝基苯甲酰胺;

25 4-硝基-N-[(5-{{4-({3-硝基吡啶-2-基}氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{{4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)-甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

4-硝基-N-[(5-{{4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

4-硝基-N-[(5-{{4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

30 N-[(5-{{4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

4-硝基-N-{{5-({4-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺;

4-硝基-N-[(5-{{4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基]苯甲酰胺;

N-({5-[4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基)-4-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;

- 5 N-[(5-{[4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺;
4-硝基-N-[(5-{[4-[3-(吗啉-4-基-磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(2-氨基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

- 10 3-硝基-N-[(5-{[4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(2-硝基-4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

- 15 3-硝基-N-[(5-{[4-(3-苄基丙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
3-硝基-N-[(5-{[4-[(4-(三氟甲基)噻啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

- 20 N-[(5-{[4-[3-[(丁基氨基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

3-硝基-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

- 25 4-硝基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺;

- 30 酰胺;

2-羟基-N-[(5-{[4-[3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-羟基苯甲酰胺;

N-{[5-({4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-硝基苯甲酰胺;

5 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-{[5-({4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

10 N-{[5-({4-[3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-{[5-({4-[3-(甲基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

15 3-甲氧基-N-{[5-({4-[3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

N-{[5-({4-[3-(氨基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

20 3-({1-[(5-{[3-(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-基}氨基)苯甲酸甲酯;

N-{[5-({4-[3-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

25 N-({5-[(4-{3-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-{[5-({4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺;

30 N-({5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-{[5-({4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-{[5-({4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺;

- N-[(5-{[4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
- 5 N-[(5-{(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺;
N-[(5-{(4-{3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)
- 10 甲基]苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-苯胺基哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-(4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
- 15 胺;
3-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
4-硝基-N-[(5-{[4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
- 20 N-[(5-{[4-(2-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-(噻吩-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
- 25 基苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-[(3-硝基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
N-[(5-{[4-[(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
- 30 N-[(5-{[4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;
3-甲氧基-N-[(5-{[4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

胺;

N-[(5-{[4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

5 N-[(5-{[4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

10 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-[3-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

15 N-[(5-{[4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-{[4-(三氟甲基)嘧啶-2-基]氨基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

20 N-[(5-{[4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-{[3-(丁基氨基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

25 N-[(5-{[4-[(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-5-硝基-1H-吡唑-3-羧酰胺;

30 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-硫代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3,4-

二羟基苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-吡啶-2-羧酰胺;

N-[(5-{[4-(己氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

5 N-[(5-{[4-(庚酰哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲

10 酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-[3-(二甲氨基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-[3-(甲基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

15 4-氯-N-[(5-{[4-[3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-[3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

3-({1-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}-2-呋喃基)磺酰]哌啶-4-基}氨基)苯甲酸

20 甲酯;

3-({1-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}-2-呋喃基)磺酰]哌啶-4-基}氨基)苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

25 4-氯-N-[(5-{[4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)-甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲

30 酰胺;

4-氯-N-[(5-{[4-[4-(三氟甲基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺;

N-[(5-{[4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基)-甲基)苯甲酰胺;

N-([5-([4-(3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

5 4-氯-N-([5-([4-(3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基)甲基)苯甲酰胺;

N-([5-([4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

4-硝基-N-([5-([4-(3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基)甲基)苯甲酰胺;

10 4-氯-N-([5-([3-(3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)吡咯烷-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)氮杂环庚烷-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺。

10. 按权利要求9所述的磺酰胺衍生物,它选自以下化合物组成的组:

15 4-氯-N-([5-([4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(苯基乙酰)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

N-([5-([4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

20 N-([5-([4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

N-([5-([4-(1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(3-丙基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(4-氯苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

25 4-氯-N-([5-([4-(3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

N-([5-([4-(3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺;

4-氯-N-([5-([4-(1-萘甲酰基)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺;

30 4-硝基-N-([5-([4-(3-甲氧基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺;

3-[1-([5-([4-(4-硝基苯甲酰)氨基)甲基]噻吩-2-基)磺酰]哌啶基-4]氨基)苯甲酸甲酯;

N-([5-([4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基)甲基)-2-羟

基苯甲酰胺

N-((5-[(4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺。

11. 权利要求 1-9 中任一项所述的磺酰胺衍生物在制备用于治疗神经元疾病的药物组合物中的应用。

12. 如权利要求 11 所述的应用, 其特征在于: 所述神经元疾病选自: 癫痫、阿耳茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病、视网膜病、脊髓索损伤、头部创伤。

13. 权利要求 1-9 中任一项所述的磺酰胺衍生物在制备用于治疗自身免疫性疾病的药物组合物中的应用。

14. 如权利要求 13 所述的应用, 其特征在于: 所述自身免疫性疾病选自: 多发性硬化、炎性肠病、类风湿性关节炎、哮喘、败血症性休克、移植排斥。

15. 权利要求 1-9 中任一项所述的磺酰胺衍生物在制备用于治疗癌症的药物组合物中的应用。

16. 如权利要求 15 所述的应用, 其特征在于: 所述癌症选自: 乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌。

17. 权利要求 1-9 中任一项所述的磺酰胺衍生物在制备用于治疗心血管疾病的药物组合物中的应用。

18. 如权利要求 17 所述的应用, 其特征在于: 所述心血管疾病选自: 猝发、动脉硬化、心肌梗塞、心肌再灌注损伤。

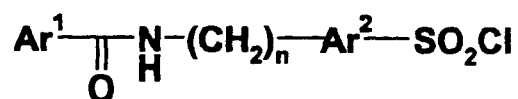
19. 权利要求 1-9 中任一项所述的磺酰胺衍生物在制备用于调节 JNK 途径的药物组合物中的应用。

20. 如权利要求 19 所述的应用, 其特征在于: 所述应用为治疗或预防与 JNK 异常表达或异常活性相关联的病症。

21. 按权利要求 20 所述的用途, 所述用途为治疗或预防与 JNK2 和/或 JNK3 的异常表达或异常活性相关联的病症。

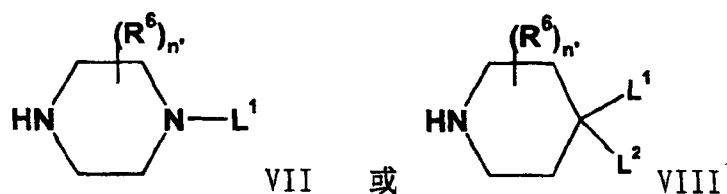
22. 含有至少一种权利要求 1 或 9 所述的磺酰胺衍生物及其药学上可接受的载体稀释剂或赋形剂的药物组合物。

23. 权利要求 1 所述的磺酰胺衍生物的制备方法, 式中 X 为氧, 其特征在于, 将磺酰氯 V



V

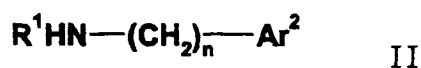
与胺 VII 或 VIII 反应



式中, Ar^1 、 Ar^2 和 n 如权利要求 1 中所定义; $(R^6)_{n'}$, L^1 和 L^2 如权利要求 1 中所定义。

24. 按权利要求 23 所述的方法, 其中, 磺酰氯 V 可通过以下步骤来获得:

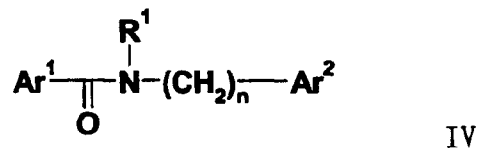
5 a) 式 II 所示胺:



式中 Ar^2 、 n 和 R^1 如权利要求 1 中所定义, 与式 III 所示酰氯:

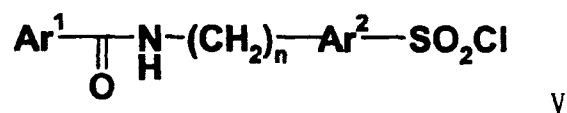


式中 Ar^1 如权利要求 1 中所定义, 偶合而提供式 IV 所示胺:



10

b) 使式 IV 所示胺进行磺化以提供磺酰氯 V



式中 Ar^1 、 Ar^2 和 n 如权利要求 1 中所定义。

药学活性磺酰胺衍生物

5 发明领域

本发明涉及作为药学活性化合物使用的磺酰胺衍生物以及含有这类磺酰胺衍生物的药物配方。尤其是，本发明涉及到对 JNK(Jun-激酶)功能或途径分别地呈现实质性的调节和显著的抑制活性的磺酰胺衍生物，为此它们在治疗和/或预防自身免疫性疾病和神经元系统疾病方面特别有用。

10 本发明还进一步涉及新颖的磺酰胺衍生物以及它们的制备方法。

发明背景

细胞凋亡意味着当细胞经历编程性细胞死亡过程时，细胞的细胞膜和细胞器发生复杂的扭转。在所述过程中，细胞激活内在的自杀程序，并有次序地毁坏自身。可
15 观察到以下一系列事件。

细胞表面开始发疱并表达前吞噬细胞信号(pro-phagocytic signals)。整个编程性死亡细胞于是断裂成膜结合小泡，然后通过吞噬作用迅速利落地被消除掉，从而对周边组织的损伤减至最低程度。

随后该细胞与其邻近细胞分开。

20 当细胞核基因自杀时，也经受形态学改变的特征性模式，染色质凝聚，并特异地断裂成 DNA(脱氧核糖核酸)片段。

神经元细胞死亡在保证神经系统正常发育中起着重要的作用。似乎正在发育的神经元的死亡取决于它们神经支配的靶的大小；具有较少突触的细胞好象较之已形成多个突触的细胞更容易死亡。这可能反映一个过程，这个过程使发育中的神经系统突
25 触前神经元与突触后神经元的相对数目平衡。虽然神经元死亡已被假设是编程性细胞死亡，但直至最近才结论性地指出如形态学分类和 DNA 裂解所示，在发育中的噬齿类脑中神经元经历了细胞凋亡。因为在发育过程中细胞死亡清楚地不是一个病理学过程，显然细胞实际上终止生存。神经元死亡的发生或是经由细胞凋亡过程或是经由坏死过程，这都起因于创伤性神经损伤或者神经变性疾病过程。多重成份正在浮现出来，
30 作为在驱动神经元编程性细胞死亡中起作用的关键角色。导致神经元编程性细胞死亡的成分中有 MAP 激酶(MAPKs)的亚族 SAPK/JNK 的成员。

MAPKs(促细胞分裂激活性蛋白激酶)是丝氨酸/苏氨酸激酶，它们通过苏氨酸和酪氨酸残基上的双重磷酸化作用而被活化。在哺乳动物细胞中，至少有三条分离而并

行的途径将细胞外刺激所产生的信息传递给 MAPKs。所述途径由导致 ERKs(细胞外调节激酶)、JNKs(c-Jun N-末端激酶)和 p38/CSBP 激酶活化的激酶级联系统所组成。尽管 JNK 和 p38 途径两者都涉及中继应激型分子外信号,但 ERK 途径是主要负责将促细胞分裂/分化信号转导给细胞核。SAPK 级联系统代表促细胞分裂激活性蛋白激酶家族的一个亚族,它们被不同的外部刺激所活化,包括紫外(UV)辐照后的 DNA 损伤、TNF- α 、IL-1 β 、神经酰胺、细胞应激和活性氧,并且具有显著的底物特异性。经 MKK3/p38 的 MKK4/JNK 信号传导导致诱导录因子 c-Jun 和 ATF2 的磷酸化,然后它们作为同(源)二聚体(同源双体)或者异(源)二聚体(异源双体)引发下游效应子的转录。

c-Jun 是一种蛋白质,它形成同源二聚体和异源二聚体(带有例如 c-Fos)以产生反式激活复合物 AP,反式激活复合物 AP 是涉及炎症反应的许多基因(例如基质金属蛋白酶)的活化所需要的。当发现一些不同的刺激(诸如紫外(UV)光和 TNF- α)刺激蛋白质 N-末端特异性丝氨酸残基上 c-Jun 的磷酸化时,发现了 JNKs。

在 Xie X 等人最近的出版物(Structure 1998, 6(8): 983-991)中提出:应激活化信号转导途径的激活是大鼠 PC-2 和颈上神经节(SCG)交感神经元细胞 NGF 撤退诱导的神经元编程性细胞死亡所需要的。特异性激酶的抑制,即 MAP 激酶激酶 3(MKK3)和 MAP 激酶激酶 4(MKK4),或者 c-Jun(MKK4 级联系统的一部分)的抑制可能足以封阻编程性细胞死亡(亦见 Kumagae Y 等人,Brain Res Mol Brain Res, 1999, 67(1), 10~17 以及 Yang DD 等人,Nature, 1997, 389(6653): 865~870)。在 SCG 神经元中几个小时 NGF 除去,使 c-Jun 变成高度磷酸化,蛋白质水平增加。同样地,在除去 NGF 的大鼠 PC-12、JNK 和 p38 经历持续的激活,而 ERKs 被抑制。与此一致,JNK3KO 小鼠兴奋毒性诱导的抗海马中编程性细胞死亡,而更重要地,与正常动物相比较,它们在兴奋毒性反应中显示癫痫样发作大大降低(Nature 1997, 389, 865~870)。最近,有人报告:JNK 信号途径和细胞增殖有牵连,并且能在自身免疫性疾病中发挥重要作用(Immunity, 1998, 9, 575~585; Current Biology, 1999, 3, 116~125),自身免疫性疾病由 T-细胞活化和增殖所介导。

原初(前体)CD4⁺辅助性 T(Th)细胞经由 T-细胞受体(TCR)复合体识别抗原呈递细胞(APC)上的特异性 MHC-肽复合体。除 TCT-介导的信号之外,APC 上还有一个共同刺激信号至少部分地由带有 B7 蛋白质的 T-细胞上表达的 CD28 的连接所提供。这两种信号的组合诱导 T-细胞克隆表达。

经过 4~5 天的增殖之后,CD4⁺细胞的前体分化成防护效应子 Th 细胞,这些细胞介导免疫系统的功能,在分化过程中,发生基因表达的实质性重编程。

效应子 Th 细胞的两个子系列已在它们不同细胞因子分泌模式以及它们的免疫调节效应的基础上加以确定:Th1 细胞产生 IFN γ 和 LT(TNF- β),它们是细胞介导炎症反应所需要的;Th2 细胞分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13,它们介导 B 细胞

活化和分化。这些细胞在免疫反应中起中心作用。JNK MAP 激酶途径是在 Th1 而不是在 Th2 效应子细胞中因抗原刺激而诱导的。此外，前体 CD4⁺T 细胞分化成效应子 Th1 而非 Th2 细胞，在 JNK1 和 JNK2 缺乏的小鼠中被削减。因此，在最近几年，已识别到，JNK 激酶途径在通过 JNK1 和 JNK2 的 Th1 和 T2 免疫反应的平衡中发挥重要作用。

5 以抑制 JNK 激酶途径为目的，W0/9849188 教导一种人多肽(即 JNK 相互作用蛋白质 1(JIP-1))的使用，它是一种生物产物，为了克服编程性细胞死亡相关病症对其它进行了试验。虽然这种人多肽已被确认对于 JNK 激酶途径具有抑制效应，但其应用伴随着各种缺点：

- 10 ● 活性生物肽或生物蛋白质仅能通过包括内容相当复杂和昂贵的生物合成方法来获得，结果常使所得产品成本非凡；
- 已知肽显示较差的膜透过性，或许不能透过血脑膜；
- 肽抑制剂或拮抗剂使用的主要障碍是起因于肠道降解的低口服生物利用度。因此它们必须非胃肠道给药；最后，
- 15 ● 肽抑制剂或拮抗剂常被宿主体视作应予清除的入侵物质，于是发动自体免疫反应。

为此，本发明的一个目的是提供相对小的分子，基本上避免由肽或蛋白质的使用所引起的全部上述缺点，然而，它们适用于治疗多种疾病，特别是于神经元或自身免疫系统相关的病症。值得注意的是：本发明的一个目的是提供相对小分子的化合物，它们能调节，优先地负调节或者抑制 JNK(Jun 激酶)途径从而可来作为一项治疗疾病的方便方法，它们优先地被 JNK 功能介导。此外，本发明的一个目的是提供制备所述小分子化学化合物的方法。本发明还有一个目的是提供为治疗疾病的新颖药物配方，优先地通过 JNK 功能介导。最后，本发明再有一个目的是提供一项为治疗和/或预防由自身免疫和/或神经元系统失常所引起的疾病的方法。

25 发明的描述

根据独立权利要求达到前面提到的目的。优选的实施方案在随同引入的从属权利要求中陈述。

以下段落给出构成本发明化合物的各种化学基团和术语的定义，并供在说明书和权利要求书中统一使用，除非另有扩展的给出扩展定义。

30 “C₁~C₆ 烷基”指的是具有 1~6 个碳原子的一价烷基。此术语可列举如甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基等等。

“芳基”指的是具有单环(例如苯基)或多稠环(例如萘基)的 6~14 个碳原子的不饱和芳香碳环基团。优选的芳基包括苯基、萘基、菲基等等。

“C₁~C₆-烷基芳基”指的是具有一个芳基取代基的 C₁~C₆ 烷基，包括苄基、苄乙

基等等。

“杂芳基”指的是单环杂芳基或双环或三环的稠环杂芳基。杂芳基的特例包括任意取代的吡啶基、吡咯基、呋喃基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、异噁唑基、噻唑基、异噻唑基、吡唑基、1,2,3-三唑基、1,2,4-三唑基、1,2,3-噁二唑基、1,2,4-噁二唑基、1,2,5-噁二唑基、1,3,4-噁二唑基、1,3,4-三嗪基、1,2,3-三嗪基、苯并呋喃基、[2,3-二氢]苯并呋喃基、异苯并呋喃基、苯并噻吩基、苯并三唑基、异苯并噻吩基、吲哚基、异吲哚基、3H-吲哚基、苯并咪唑基、咪唑并[1,2-a]吡啶基、苯并噻唑基、苯并噁唑基、喹啉基、喹唑啉基、2,3-二氮杂萘基、喹喔啉基、1,2-二氮杂萘基、1,5-二氮杂萘基、吡啶并[3,4-b]吡啶基、吡啶并[3,2-b]吡啶基、吡啶并[4,3-b]吡啶基、喹啉基、异喹啉基、四唑基、5,6,7,8-四氢喹啉基、5,6,7,8-四氢异喹啉基、嘌呤基、蝶啶基、呋唑基、咕吨基或苯并喹啉基。

“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”指的是具有一个杂芳基取代基的 $C_1\sim C_6$ 烷基，包括 2-呋喃基甲基、2-噻吩基甲基、2-(1H-吲哚-3-基)乙基等等。

“链烯基”指的是较佳具有 2~6 个碳原子、且具有至少 1 或 2 个烯基不饱和位置的链烯基，可优选的链烯基包括乙烯基($-\text{CH}=\text{CH}_2$)，正-2-丙烯基(烯丙基， $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$)等等。

“炔基”指的是具有 2~6 个碳原子、而且具有至少 1~2 个炔基不饱和位置的炔基，可优先的炔基包括乙炔基($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、炔丙基($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$)等等。

“酰基”指的是 $-\text{C}(\text{O})\text{R}$ 基团，其中 R 包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ -烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。

“酰氧基”指的是 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}$ 基团，其中 R 包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。

“烷氧基”指的是 $-\text{O}-\text{R}$ 基团，其中 R 包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。可优选的烷氧基包括例如甲氧基、乙氧基、苯氧基等等。

“烷氧基羰基”指的是 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$ 基团，其中 R 包括“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。

“氨基羰基”指的是 $-\text{C}(\text{O})\text{NRR}'$ 基团，其中 R、R' 各自独立地包括“氢”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。

“酰胺基”指的是 $-\text{NR}(\text{CO})\text{R}'$ 基团，其中 R、R' 各自独立地包括“氢”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基芳基”或“ $C_1\sim C_6$ 烷基杂芳基”。

“卤素”指的是氟、氯、溴和碘原子。

“磺酰基”指的是“ $-\text{SO}_2-\text{R}$ ”基团，其中 R 是选自氢、“芳基”、“杂芳基”、“ $C_1\sim C_6$ 烷基”、以卤素取代的“ $C_1\sim C_6$ 烷基”(例如 $-\text{SO}_2-\text{CF}_3$ 基团)、“ $C_1\sim C_6$ 烷基

芳基”或“C₁~C₆烷基杂芳基”。

“亚硫酰基”指的是“-S(O)-R”，其中R是选自氢、“C₁~C₆烷基”、以卤素取代的“C₁~C₆烷基”（例如-SO-CF₃基团）、“芳基”、“杂芳基”、“C₁~C₆烷基芳基”或“C₁~C₆烷基杂芳基”。

- 5 “硫代烷氧基”指的是-S-R基团，其中R包括“C₁~C₆烷基”或“芳基”或“杂芳基”或“C₁~C₆烷基芳基”或“C₁~C₆烷基杂芳基”。优选的硫代烷氧基包括硫代甲氧基、硫代乙氧基等等。

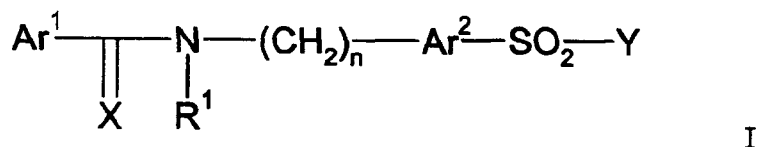
- “取代或未取代的”：除非由各别取代基定义另行约束，上述提到的基团，如“烷基”、“链烯基”、“炔基”、“芳基”和“杂芳基”等基团能任意地被1~5个
- 10 取代基所取代，这些取代基选自以下基团组：“C₁~C₆烷基”、“C₁~C₆烷基芳基”、“C₁~C₆烷基杂芳基”、“C₂~C₆链烯基”、“C₂~C₆炔基”、伯氨基、仲氨基、叔氨基或者季铵基、“酰基”、“酰氧基”、“酰氨基”、“氨基羰基”、“烷氧基羰基”、“芳基”、“杂芳基”、“羧基”、“氰基”、“卤素”、“羟基”、“巯基”、“硝基”、“亚硫酰基”、“磺酰基”、“烷氧基”、“硫代烷氧基”、
- 15 “三卤代甲基”等等。另一方面，所述取代作用还可包括相邻取代基已经历闭环的情况，尤其是当涉及到邻近的官能取代基时，于是形成例如内酰胺、内酯、环酐，还有通过闭环形成缩醛类、硫代缩醛类、缩醛胺类等，例如在努力取得保护基团时。

- “药学上可接受的盐类或复合物”指的是如下认定式I化合物的盐类或复合物，它们保持所需要的生物学活性。这些盐类的例子包括(但不限于)与无机酸(氢氯酸、氢
- 20 溴酸、硫酸、磷酸、硝酸等等)形成的酸加成盐类，及与有机酸(诸如乙酸、乙二酸、酒石酸、丁二酸、羟基丁二酸、富马酸、马来酸、抗坏血酸、苯甲酸、单宁酸、Pamoic酸、藻酸、聚谷氨酸、萘磺酸、萘二磺酸和聚半乳糖醛酸形成的盐类。所述化合物还可以本领域技术人员已知的药学上可接受的季盐的形式给药，它们包括式-NRR' R'' + Z⁻的季铵盐，式中R, R', R''独立地为氢、烷基或苄基，Z为抗衡离子，包括氯化物、
- 25 溴化物、碘化物、-O-烷基、甲苯磺酸盐、磺酸盐、磷酸盐或羧酸盐(诸如苯甲酸盐、琥珀酸盐、乙酸盐、甘醇酸盐、马来酸盐、苹果酸盐、富马酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、抗坏血酸盐、肉桂酸盐、扁桃酸盐和二苯基乙酸盐)。

“药学活性衍生物”指的是任何化合物在投给接受者时，能够直接地或间接地提供本文所揭示的活性。

- 30 “对映体过量”(ee)指的是通过一种必要的对映体合成法或者一种包含对映体选择步骤的合成法获得的产物，借此获得一种对映体的过剩量为至少约52%ee数量级。在没有对映体合成法时，通常获得外消旋的产物，然而它们还具有本发明所述的作为JunK2和/或JunK3抑制剂的活性。

十分令人惊奇的是：发现式 I 所示的磺酰胺衍生物是合适的药理学活性剂，通过有效地调节，特别是通过负调节抑制 JNK (尤其是 JNK2 和/或 JNK3) 的作用。



5 适用于作为药物的本发明的式 I 化合物为如下化合物，其中：

Ar^1 和 Ar^2 彼此独立地为取代或未取代的芳基或杂芳基；

X 为氧或硫，优选氧；

R^1 为氢或 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基，优选氢，或者 R^1 与 Ar^1 形成取代或未取代的 5~6 元饱和或不饱和的环；

10 n 为 0~5 的整数，优选 1~3 之间，最佳是 1；

式 I 中的 Y 为未取代或取代的 4~12 元饱和环烷基或二环烷基，含有至少一个氮原子，由此所述环内的一个氮原子与式 I 的磺酰基成键从而提供磺酰胺。

在本发明的一个优选实施例中，Y 为如下式所示哌啶或哌嗪基团：

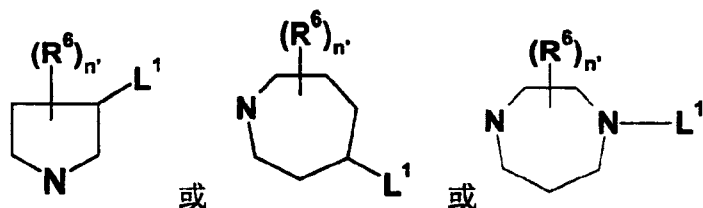


15 在所述哌啶基或哌嗪基中， L^1 和 L^2 彼此独立地选自：氢、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 炔基、任选地含 1~3 个杂原子及任选地与芳基或杂芳基稠合的取代或未取代的环 $\text{C}_4 \sim \text{C}_6$ 烷基；或者 L^1 和 L^2 独立地选自：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、芳基- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷基、杂芳基- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷基、 $-\text{C}(\text{O})-\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{3'}$ R^3 、 $-\text{NR}^{3'}$ R^3 、 $-\text{NR}^{3'}\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^{3'}\text{C}(\text{O})\text{NR}^3$ 、 $-\text{R}^3$ 、 $-(\text{SO})\text{R}^3$ 、 $-(\text{SO}_2)\text{R}^3$ 、 $-\text{NSO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{3'}\text{R}^3$ 。

20 此处， R^3 和 $\text{R}^{3'}$ 是独立地选自如下基团的取代基：氢、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ 烷基、取代或未取代的 $\text{C}_2 \sim \text{C}_6$ 链烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳基- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷基、取代或未取代的杂芳基- $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷基。

R^6 选自：氢、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷基、取代或未取代的 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ -烷氧基、OH、卤素、硝基、氰基、磺酰基、氧基(=O)、硫氧基、酰氧基、硫代烷氧基，以及 n 为 0~4 的整数，优选 1 或 2。

按照本发明的进一步优选实施例，Y 为吡咯烷、氮杂环庚烷(azepan)或 1,4-二氮杂环庚烷基团，如下式：



在所述基团中, L^1 选自: 氢、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -炔基、任选含有 1~3 个杂原子及任选地与芳基或杂芳基稠合的取代或未取代的环 $C_4 \sim C_6$ -烷基; 或者 L^1 和 L^2 独立地选自: 取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基、杂芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基、 $-C(O)-OR^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-NR^{3'}$ R^3 、 $-NR^{3'}$ R^3 、 $NR^{3'}$ $C(O)R^3$ 、 $NR^{3'}$ $C(O)NR^{3'}$ R^3 、 $-(SO)R^3$ 、 $-(SO_2)R^3$ 、 $-NSO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^{3'}$ R^3 。

此处, R^3 和 $R^{3'}$ 是独立地如下基团的取代基: H、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基、取代或未取代的杂芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基。

R^6 选自: 氢、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷基、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、OH、卤素、硝基、氰基、磺酰基、氧基(=O)、硫氧基、酰氧基、硫代烷氧基、以及 n 为 0~4 的整数, 优选 0。

最佳优选的氮杂环庚烷(azepan)或 1,4-二氮杂环庚烷基团为如下基团, 其中: L^1 为 $-NR^{3'}$ R^3 , 式中 R^3 是氢, $R^{3'}$ 是 $C_1 \sim C_{12}$ -烷基, 优选 $C_4 \sim C_6$ -烷基, 上述烷基可任选地以环烷基、芳基或杂芳基取代。

上文所述的所有芳基或杂芳基可以任意地被选自如下基团的至少一个基团取代: 取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷基, 如三卤代甲基、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、酰氧基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -炔基、氨基、酰胺基、氨基羰基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基羰基、芳基、羧基、氰基、卤素、羟基、硝基、磺酰基、硫氧基、 $C_1 \sim C_6$ -硫代烷氧基。

还有, L^1 和 L^2 在一起可形成 4~8 元饱和环烷基或杂烷基, 如三唑啉、四唑啉、噁唑啉、异噁唑啉、噁唑或异噁唑。在一优选的实施例中, L^1 和 L^2 一起形成含有 2~3 个氮原子的 5~6 元饱和环烷基环。

本发明还包括式 I 化合物的几何异构体, 光学活性形式, 对映(异构)体, 非对映(异构)体, 以及它们的外消旋物, 还有药学上可接受的盐类和式 I 磺酰胺衍生物的药学活性衍生物。

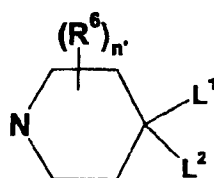
在式 I 中优选的 Ar^1 和 Ar^2 独立地选自: 苯基、噻吩基、呋喃基、吡啶基, 它们可任选地被如下基团取代: 取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷基(如三卤代甲基)、取代或未取代的 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -链烯基、取代或未取代的 $C_2 \sim C_6$ -炔基、

氨基、酰氨基、氨基羰基、 $C_1 \sim C_6$ -烷氧基羰基、芳基、羧基、氰基、卤素、羟基、硝基、磺酰基、硫氧基、酰氧基、 $C_1 \sim C_6$ -硫代烷氧基。最佳优选的 Ar^1 为取代的苯基，例如 4-氯苯基、硝基苯基、羟基苯基、烷氧基苯基、吡啶基、3,4-二羟基苯基、硫代-二氢吡啶或其互变异构体、吡唑基、而最优选的 Ar^2 为未取代的或取代的噻吩基

5 或呋喃基。

其中， Ar^1 为 4-氯苯基、硝基苯基、羟基苯基、烷氧基苯基、吡啶基、3,4-二羟基苯基、硫代-二氢吡啶或其互变异构体、吡唑基，X 优选氧， R^1 为氢，n 为 1 以及 Ar^2 为噻吩基或呋喃基。

10 本发明的一个特别优选的实施例涉及磺酰胺衍生物，其中 Y 为取代或未取代的哌啶残基，



式中 R^6 、 n' 、 L^1 和 L^2 如上所定义。

15 在一个更加优选的式 I 磺酰胺衍生物的实施例中， Ar^1 为 4-氯苯基，X 为氧， R^1 为氢，n 为 1， Ar^2 为噻吩基，Y 为



式中 L^2 为氢， L^1 为含有 3 个杂原子的 5 元环状基团，优选三唑环，最好与取代或未取代的芳基耦合，例如苯并三唑；或者 L^2 为 $-C(O)-R^3$ 或 $-NHR^3$ 。

20 由此， R^3 为选自如下基团的取代基：取代或未取代的芳基、取代或未取代的杂芳基、取代或未取代的芳基- $C_1 \sim C_6$ -烷基、取代或未取代的杂芳基- $C_1 \sim C_6$ 烷基。

所述芳基或杂芳基可以任选地由卤素、羟基、硝基、磺酰基(例如三氟甲基磺酰基)所取代。

式 I 化合物的特定实例如下：

25 4-氯-N-[5-(哌嗪-1-磺酰基)-噻吩-2-基甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[5-[4-(3-三氟甲磺酰苯胺基)-哌啶-1-磺酰基]-噻吩-2-基甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[4-(吡啶-2-基哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺

- 4-氯-N-([5-([4-[4-(三氟甲基)苯基]哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 5 4-氯-N-([5-([4-(2-呋喃甲酰)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 10 4-氯-N-([5-([4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-噻吩-2-基-乙基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(3,5-二甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 15 4-氯-N-([5-([4-(环己基甲基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- N-([5-([4-苄基哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 20 4-氯-N-([5-([4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(2-氰基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-[4-氯-3-三氟甲基]苯基]哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(3-哌啶-1-基-丙基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 25 4-氯-N-([5-([4-(4-氯-2-硝基苯基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- N-([5-([4-苯甲酰哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺
- 30 4-氯-N-([5-([4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
- N-([5-([4-苄基哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺
- 4-氯-N-([5-([4-氧代-1-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

- 4-氯-N-[[5-({4-[2-(甲基苯氨基)-2-氧代乙基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[[5-({4-[羟基(二苯基)甲基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 5 4-氯-N-[(5-({4-(3-氰基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-({5-[(4-(5-硝基吡啶-2-基)哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺
4-氯-N-[[5-({4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}磺酰)-噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 10 4-氯-N-[[5-({4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[[5-({4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-({4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺
5-{4-[(5-({(4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-羧酸甲酯
- 15 2-{4-[(5-({(4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-5-氰基-6-甲基烟酸乙酯
4-氯-N-[[5-({4-[5-氰基-4,6-双(二甲基氨基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基}-磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 20 4-氯-N-[[5-({4-[6-甲基-2-(三氟甲基)喹啉-4-基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
4-[(5-({4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-羧酸叔丁酯
2-{4-[(5-({(4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-8-乙基-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸
- 25 7-{4-[(5-({(4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-3-羧酸
7-{4-[(5-({(4-氯苯甲酰)氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌嗪-1-基}-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸
4-氯-N-[(5-({4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-羰基)哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 30 4-氯-N-[[5-({4-(2E)-3-苯基丙-2-烯基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-({4-(3-苯基丙基)哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-({4-(3,4,5-三甲氧基苯基)哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基)-甲基]苯甲

酰胺

- N-[(5-{[4-(4-叔-丁基苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
5 4-氯-N-{[5-({4-[4-三氟甲基]吡啶-2-基}哌嗪-1-基)磺酰}噻吩-2-基-甲基}苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(5-氰基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
1-[5-({[4-氯苯甲酰]氨基}甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌啶-4-氨基甲酸叔丁酯
4-氯-N-({5-[(4-苄基哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
10 4-氯-N-{[5-(哌啶-1-基-磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(1-萘基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(3,4-二氯苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺
4-氯-N-{[5-({4-[3-(三氟甲基)苄基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺
- 胺
- 15 4-氯-N-{[5-({3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苄基]哌啶-1-基}磺酰)-噻吩-2-基]甲基}苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲基苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
N-[(5-{[1R,4R]-5-苄基-2,5-二氮杂二环[2.2.1]庚-2-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
- 20 N-[(5-{[4-(苄氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂环庚烷-11-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
N-(4-氯苄基)-2-(5-{[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)乙酰胺
- 25 4-氯-N-({5-[(4-羟基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
N-[(5-{[4-(4-乙酰苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苄基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
30 N-({5-[(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺
N-{[5-({4-[(2-叔丁基-1H-吡啶基-5-基)氨基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-{[5-({4-[(苄基乙酰)氨基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]-甲基}苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-{[4-(四氢呋喃-2-基羰基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

胺

4-氯-N-[(5-{[4-(6-氯吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯

5 苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-苯氧基哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(苄基(甲基)氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-

10 基]甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(5-噻吩-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(2,3,4,5,6-五甲基苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

15 4-氯-N-[(5-{[4-(苯乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(苯胺基哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺

20 4-氯-N-[(5-{[4-(3-苯基-1,2,4-噻二唑-5-基)哌嗪-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(庚基哌嗪-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(辛基哌嗪-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

25 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺

2-(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-N-(4-氯苯基)乙酰胺

30 2-[1-[(5-{[4-氯苯甲酰]氨基}甲基)噻吩-2-基]磺酰]哌啶-4-基]-2H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸

4-氯-N-[(5-{[4-(5-氯-1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

1-[1-[(5-{[4-氯苯甲酰]氨基}甲基)噻吩-2-基]磺酰]哌啶-4-基]-1H-1,2,3-苯并三唑-5-羧酸甲酯

- 1- {1- [(5- { [(4- 氯苯甲酰) 氨基] 甲基} 噻吩-2-基) 磺酰] 哌啶-4-基} -1H-1, 2, 3-苯并三唑-6-羧酸甲酯
- 2- {1- [(5- { [(4- 氯苯甲酰) 氨基] 甲基} 噻吩-2-基) 磺酰] 哌啶-4-基} -2H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸甲酯
- 5 4- 氯-N- [(5- { [4- (6- 氯-1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] 苯甲酰胺
- 4- 氯-N- { [5- ((4- [5- (三氟甲基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基] 哌啶-1-基) -磺酰) 噻吩-2-基] 甲基} 苯甲酰胺
- N- [(5- { [4- (7- 氮杂-1H-苯并咪唑-1-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] -4- 氯苯甲酰胺
- 10 1- {1- [5- { [4- 氯苯甲酰] 氨基} 甲基} 噻吩-2-基} 磺酰] 哌啶-4-基} -1H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸
- 1- {1- [5- { [4- 氯苯甲酰] 氨基} 甲基} 噻吩-2-基} 磺酰] 哌啶-4-基} -1H-1, 2, 3-苯并三唑-6-羧酸
- 15 N- [(5- { [4- (2- 氨基-9H-嘌呤-9-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] -4- 氯苯甲酰胺
- 4- 氯-N- [(5- { [4- (9H-嘌呤-9-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] 苯甲酰胺
- N- [(5- { [4- (6- 氨基-9H-嘌呤-9-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] -4- 氯苯甲酰胺
- 20 4- 氯-N- ({5- [(4- (6- 硝基-1H-苯并咪唑-1-基) 哌啶-1-基) 磺酰] 噻吩-2-基} 甲基) 苯甲酰胺
- 4- 氯-N- ({5- [(4- (5- 硝基-1H-苯并咪唑-1-基) 哌啶-1-基) 磺酰] 噻吩-2-基} 甲基) 苯甲酰胺
- 4- 氯-N- [(5- { [4- (2H-1, 2, 3-三唑-2-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] 苯甲酰胺
- 25 N- [(5- { [4- (1H-苯并咪唑-1-基) 哌啶-1-基] 磺酰} 噻吩-2-基) 甲基] -4- 氯苯甲酰胺
- 4- 氯-N- { [5- ((4- [3- 丙基苯胺基] 哌啶-1-基) 磺酰) 噻吩-2-基] 甲基} 苯甲酰胺
- 4- 氯-N- { [5- ((4- [3- (三氟甲基) 苯胺基] 哌啶-1-基) 磺酰) 噻吩-2-基] 甲基} 苯甲酰胺
- 30 4- 氯-N- { [5- ((4- [3- (二甲基氨基) 苯胺基] 哌啶-1-基) 磺酰) 噻吩-2-基] 甲基} 苯甲酰胺
- 3- ({1- [(5- { [(4- 氯苯甲酰基) 氨基] 甲基} 噻吩-2-基) 磺酰基] 哌啶-4-基} 氨基) 苯甲酸甲酯
- 35 4- 氯-N- { [5- ((4- [3- (甲基硫烷基) 苯胺基] 哌啶-1-基) 磺酰) 噻吩-2-基] 甲基} 苯甲酰胺

- 4-氯-N-((5-[(4-{3-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-[(4-{2-甲氧基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
3-((1-[(5-[(4-氯苯甲酰)氨基]甲基)噻吩-2-基)磺酰]哌啶-4-基)氨基)苯甲酰胺
- 5 4-氯-N-[(5-((4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-((5-[(4-{2-硝基-4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-[(4-{4-氯苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺
- 10 4-氯-N-[(5-((4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)-甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-((5-[(4-{4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-((5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
- 15 N-[(5-((4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-((4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
N-[(5-[(4-{3-氯苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]-3-硝基-苯甲酰胺
- 20 4-氯-N-[(5-[(4-{3-氯苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-[(4-{3-甲氧基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-((4-[3-(甲基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
N-((5-[(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺
- 25 4-氯-N-((5-[(4-{3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
N-[(5-[(4-{2-氨基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-[(4-{2-羟基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 30 4-氯-N-[(5-[(4-{4-羟基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-((5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺
4-氯-N-[(5-[(4-{3-甲苯氨基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-氯-N-((5-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-

2-基}甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基)
苯甲酰胺

N-[(5-({4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺

5 4-氯-N-[(5-({4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-[(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基}磺酰)
噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基)
苯甲酰胺

10 4-氯-N-[(5-({4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-({3-硝基吡啶-2-基}氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯
甲酰胺

N-[(5-({4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯
甲酰胺

15 N-[(5-({4-([1,1'-联苯基]-3-氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯
甲酰胺

N-[(5-({4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-[4-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基)

20 苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-({4-(三氟甲基)噻啶-2-基}氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)
甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯
甲酰胺

25 N-[(5-({4-3-[(丁基氨基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-
氯苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基)
苯甲酰胺

30 N-[(5-({4-3-(氨基磺酰)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲
酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(喹啉-8-基氨基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-({4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

- 4-氯-N-{{5-({4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯酰基]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺
- 4-氯-N-({5-[(4-{4-硝基苯甲酰}哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-苯甲酰胺
- N-({5-[(4-苯甲酰哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺
- 5 4-氯-N-{{5-({4-[(4-三氟甲基)苯甲酰]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺
- 4-氯-N-{{5-({4-[(4-(二甲基氨基)苯甲酰]哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基}苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(2-氟苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 10 4-氯-N-[(5-{{4-(2,6-二氟苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(3-氟苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(2-苯甲酰基)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(1-苯甲酰基)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-({5-[(4-{2-硝基苯甲酰}哌嗪-1-基}磺酰)噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
- 15 4-氯-N-[(5-{{4-(吡啶-3-基羰基)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- N-[(5-{{4-(2,1,3-苯并噁二唑-5-基羰基)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(2,4-二氯苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(2,4,6-三氯苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 20 胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(2,6-二氯苯甲酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-({5-[(4-庚酰哌嗪-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{{4-(喹啉-8-基磺酰)哌嗪-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
- 25 基)苯甲酰胺
- N-[(5-{{4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺
- 4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺
- 30 N-[(5-{{4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺
- N-[(5-{{4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺
- N-[(5-{{4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基}磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基

基苯甲酰胺

4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

N-({5-[(4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-硝基苯甲酰胺

5 胺

N-({5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

10 3-硝基-N-({5-[(4-{3-(三氟甲基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-(二甲基氨基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺

15 3-硝基-N-({5-[(4-{3-(甲基磺酰)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{3-(甲基硫烷基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-(氨基磺酰)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺

20 3-({1-[(5-[(3-硝基苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯

N-({5-[(4-{3-(氨基羰基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{3-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

25 3-硝基-N-({5-[(4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{2-(三氟甲基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

30 N-({5-[(4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{4-(三氟甲基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}-甲基)苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

35 N-({5-[(4-{4-(氨基羰基)苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-3-硝基苯甲酰胺

- N-[(5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺
N-[(5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺
4-硝基-N-[(5-([4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 5 4-硝基-N-([5-([4-(3-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺
N-([5-([4-(3-(二甲基氨基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
4-硝基-N-[(5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- 10 4-硝基-N-([5-([4-(3-(甲基磺酰)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺
4-硝基-N-([5-([4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺
N-([5-([4-(3-(氨基磺酰)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 15 3-([1-([5-([4-(3-硝基苯甲酰基)氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰基)哌啶-4-基]氨基)苯甲酸甲酯
3-([1-([5-([4-(3-硝基苯甲酰基)氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰)哌啶-4-基]氨基)苯甲酰胺
- 20 4-硝基-N-([5-([4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
4-硝基-N-[(5-([4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
4-硝基-N-([5-([4-(2-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺
- 25 4-硝基-N-([5-([4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
N-[(5-([4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺
4-硝基-N-([5-([4-(4-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)苯甲酰胺
- 30 4-硝基-N-([5-([4-(4-([三氟甲基]磺酰)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺
N-([5-([4-(4-(氨基羰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
N-([5-([4-(4-(1,3-二硫戊环-2-基)氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 35 N-([5-([4-(3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-(2-羟基乙基)磺酰}苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基)-
3-硝基苯甲酰胺

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-硝基苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-[(2-羟基乙基)磺酰}苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-

5 4-硝基苯甲酰胺

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基)-4-硝基苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基)-
4-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基}苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)

10 甲基)苯甲酰胺

4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基}苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)
甲基)苯甲酰胺

3-硝基-N-[(5-{[4-({3-硝基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]
苯甲酰胺

15 N-[(5-({4-[(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基)-磺酰)噻
吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺

N-[(5-({4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]-3-
硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-[(5-{[4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

20 3-硝基-N-[(5-{[4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-({4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-硝基苯甲酰
胺

3-硝基-N-[(5-({4-[3-(1,3- 唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲
基)苯甲酰胺

25 3-硝基-N-[(5-{[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-({5-[(4-{[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)
甲基)-3-硝基苯甲酰胺

N-[(5-({4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-硝
基苯甲酰胺

30 N-[(5-({4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-[(5-({4-[3-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲
基)苯甲酰胺

3-硝基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-硝基-N-[(5-{[4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

- N-([5-([4-([3-氨基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 4-硝基-N-([5-([4-([3-硝基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)-甲基]苯甲酰胺
- 5 N-([5-([4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基)-甲基]-4-硝基苯甲酰胺
- 4-硝基-N-([5-([4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 4-硝基-N-([5-([4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- N-([5-([4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 10 胺
- 4-硝基-N-([5-([4-([3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基]苯甲酰胺
- 4-硝基-N-([5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- N-([5-([4-([3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 15 甲胺
- N-([5-([4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- N-([5-([4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺
- 4-硝基-N-([5-([4-([3-(吗啉-4-基-磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 20 基]苯甲酰胺
- N-([5-([4-(2-氨基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]-3-硝基苯甲酰胺
- 3-硝基-N-([5-([4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- N-([5-([4-([3-氨基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺
- 25 N-([5-([4-([2-硝基-4-([三氟甲基]磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺
- 3-硝基-N-([5-([4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 3-硝基-N-([5-([4-([4-(三氟甲基)噻啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺
- 30 N-([5-([4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺
- N-([5-([4-([3-([丁基氨基]磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺
- N-([5-([4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]-3-硝基苯甲酰胺

3-硝基-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-硝基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰

5 胺

N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

2-羟基-N-[(5-{[4-(3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

10 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-羟基苯甲酰胺

15 N-[(5-{[4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

20 N-[(5-{[4-[3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

25 3-甲氧基-N-[(5-{[4-[3-(甲基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-[3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-[3-(氨基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

30 3-[(1-{[5-{[(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基}噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-基}氨基)苯甲酸甲酯

N-[(5-{[4-[3-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

35 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-[3-硝基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰

胺

3-甲氧基-N-([5-([4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

5 胺

N-([5-([4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-([5-([4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

10 N-([5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-([5-([4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-([5-([4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

15 N-([5-([4-[3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-([5-([4-[3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]-甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)-噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

20 N-([5-([4-苯胺基哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

N-([5-([4-(4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

25 3-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

4-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

30 N-([5-([4-(2-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-([5-([4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺

N-([5-([4-[3-氨基吡啶-2-基]氨基]哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-[(5-{[4-({3-硝基吡啶-2-基}氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

N-{[5-({4-[(2,2-二氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

5 N-[(5-{[4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)-甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

10 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

N-({5-[4-({3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基}氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

15 3-甲氧基-N-[(5-({4-[3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

N-[(5-{[4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

20 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-({4-[3-(吗啉-4-基磺酰)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

25 N-[(5-{[4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

3-甲氧基-N-[(5-{[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

3-甲氧基-N-({5-[4-({4-(三氟甲基)噻啶-2-基}氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺

30 N-[(5-{[4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

N-({5-[4-({3-[(丁基氨基)磺酰]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺

N-[(5-{[4-[(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺

- 3-甲氧基-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-5-硝基-1H-吡唑-3-羧酰胺
- 5 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-2-硫代-1,2-二氢吡啶-3-羧酰胺
- N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3,4-二羟基苯甲酰胺
- 10 N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-吡啶-2-羧酰胺
- N-[(5-{[4-(己氧基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺
- N-[(5-{[4-(庚酰哌啶-1-基)磺酰}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺
- 15 4-氯-N-[(5-{[4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 20 4-氯-N-[(5-{[4-(3-(二甲氨基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-(甲基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 25 甲酰胺
- N-[(5-{[4-(3-(氨基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]-4-氯苯甲酰胺
- 3-(1-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}-2-呋喃基)磺酰]哌啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯
- 30 3-(1-[(5-{[4-(4-氯苯甲酰)氨基]甲基}-2-呋喃基)磺酰]哌啶-4-基)氨基)苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺
- 4-氯-N-[(5-{[4-(2-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)-甲基]苯甲

酰胺

4-氯-N-({5-[(4-{2-硝基苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}-2-呋喃基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[(4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)苯甲

5 酰胺

4-氯-N-({5-[(4-{4-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)

苯甲酰胺

N-({5-[(4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)-4-氯苯甲

酰胺

10 4-氯-N-({5-[(4-[4-(1,3-二硫戊环-2-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基]-
甲基)苯甲酰胺

N-({5-[(4-{3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲
基)-4-氯苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)

15 苯甲酰胺

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}甲基)-4-氯苯甲酰胺

4-硝基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]-2-呋喃基}
甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[(3-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}吡咯烷-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲

20 基)苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰]苯胺基}氮杂环庚烷-1-基)磺酰]噻吩-2-
基}甲基)苯甲酰胺

由此, 最优选的化合物是从以下构成的组内选择的那些化合物:

4-氯-N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

25 4-氯-N-[(5-{[4-(苯基乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]
苯甲酰胺

N-({5-[(4-苯胺基哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺

N-[(5-{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯
苯甲酰胺

30 N-[(5-{[4-(1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰
胺

4-氯-N-({5-[(4-[3-丙基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{[4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺

4-氯-N-({5-[(4-{3-[(2-羟基乙基)磺酰]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰]噻吩-2-基}甲

基)苯甲酰胺

N-{{[5-({[4-[3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基}磺酰)噻吩-2-基]甲基}-4-氯苯甲酰胺

4-氯-N-[(5-{{[4-(1-萘甲酰基)哌嗪-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺

5 4-硝基-N-[(5-{{[4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺

3-{{[1-({[5-({[4-硝基苯甲酰]氨基)甲基]噻吩-2-基}磺酰)哌啶-4-基]氨基}苯甲酸甲酯

10 N-[(5-{{[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰)噻吩-2-基]甲基]-2-羟基苯甲酰胺

N-({[5-{{[4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰]噻吩-2-基]甲基}-3-甲氧基苯甲酰胺

本发明的更进一步方面在于式 I 所示磺酰胺衍生物用于制备药物组合物的用途，这些药物组合物用于调节，(尤其是负调节，例如直至抑制)与疾病相关的 JNK 功能或
15 信号途径，特别用于治疗神经元病症和/或治疗免疫系统病症以及抗所述药物组合物本身。优选的 JNK 途径是 JNK1 和/或 JNK2 和/或 JNK3。

如上所指出的，式 I 的化合物适合于用作药物。落入上述通式 I 的几个化合物在本申请提呈之前已被揭示，而迄今对其中 9 个未作任何医学或生物学活性描述。因此，在此处报告的新颖的和落入上述通式 I 的极少已知化合物都确实适用于治疗哺乳
20 类动物(尤其是人类)的自身免疫系统和神经元系统病症。更具体地，按照式 I 的化合物，单独地或以药物组合物形式，都对于调节 JNK 途径有用，更具体地可用于治疗或预防与 JNK(尤其是 JNK2 和 JNK3)的异常表达或活性相关联的病症。所述调节通常优选涉及 JNK(尤其是 JNK2 和/或 JNK3)途径的抑制。JNK 这种异常的表达或活性能被许多刺激(例如应激、败血症性休克、氧化性应激、细胞因子)触发，并能导致失控的编程性细胞死亡或者自身免疫性疾病，这经常与以下列举的病症和疾病状况有关。因此，
25 按照式 I 的化合物能可通过调节 JNK 功能或信号途径用于治疗疾病。所述 JNK 功能或途径的调节可涉及它的活化，但优选地涉及负调节直至抑制 JNK(尤其是 JNK1 和/或 JNK2 和/或 JNK3)途径。式 I 所示的化合物能单独地应用或者与另外的药剂(例如其他的 JNK 调节剂)联合应用。

30 具体地，按照式 I 的化合物可用于治疗或预防免疫和/或神经元相关疾病或者 JNK2 或 JNK3 的抑制起关键作用的病理状况，诸如癫痫；神经变性疾病，包括阿耳茨海默氏病、亨廷顿氏舞蹈病、帕金森氏病；视网膜病；脊髓索损伤；头部创伤；自身免疫

性疾病，包括多发性硬化、炎性肠病(IBD)、类风湿性关节炎；气喘；败血症性休克；移植排斥；癌症，包括乳腺癌、结肠直肠癌、胰腺癌；以及心血管疾病，包括猝死、脑缺血、动脉硬化、心肌梗塞、心肌再灌注损伤。

十分意外地，证明本发明发现的按照式 I 的化合物显示作为 JNK2 和 JNK3 抑制剂的相当大的活性。按照一个优选的实施例，本发明的化合物，对于伴随地属于如 JNK2 和 JNK3 同一家族的另外两个编程性细胞死亡调节酶即 p38 和/或 ERK2 基本上是无活性的。因此，本发明的化合物为选择性调节 JNK 途径并且特别为治疗与 JNK 途径相关的疾病提供了可能性，而对于其他靶(如所述的 p38 和 ERK2)基本上是无效的，以致它们确实可被视为选择性抑制剂。

10 CEREP 公司的产品目录中新发明的 9 种磺胺衍生物尚无治疗指证。是根据式 I 研制的。这些衍生的化合物的情况是：Ar¹ 为 4-氯苯基，X 是 O，R 是 H，Ar² 是噻吩基团，Y 是哌嗪基，3-甲基哌嗪基，哌嗪基-3,5-二酮或以如下几种方式取代的哌啶基团：

• Y 是哌嗪基，L¹ 是二苯甲基，苯并[1,3]二氧环戊-5-基-甲基，4-甲氧基苯基，2-羟乙基，甲基，4-氯苯甲基；

15 • Y 为 3-甲基哌嗪基，L¹ 是 4-氯苯甲基；
• Y 是哌嗪-3,5-二酮基团，L¹ 是 2-苯基乙基；
• Y 是哌啶基团，L¹ 是 H，L² 是 2-羟乙基。

由已有技术披露的根据式 I 有治疗指证的化合物情况如下：

20 • Y 是哌啶基或吡咯烷基团，在磺酰胺氮原子的 β 位被一个 R⁶ 取代，R⁶ 是苯并[5,6]环庚[1,2-b]吡啶，或苯并[5,6]环庚[3,4]烯[1,2-b]吡啶，Ar¹ 是苯基，Ar² 是噻吩基，X 是氧原子，R¹ 是氢原子，L¹ 与 L² 是氢原子，n 为 1，用于治疗增殖性疾病(W096/30017)。

• X 是氧原子，R¹ 是氢原子，n 为 1，而 Y 是哌嗪基团，L¹ 是取代基，它包括必须被 -C(=NH) 苄胺-NH₂ 或其保护形式取代的苯基，作为因子 XA 抑制剂(W099/16751)。

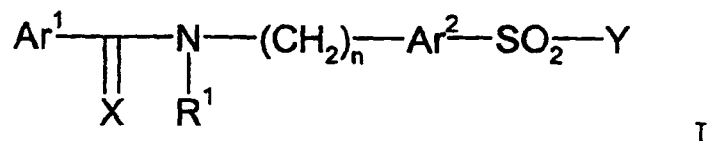
• 在 W097/45403 中顺带发现的两种化合物是：

25 2-[[2-(苯甲酰基氨基甲基)-噻吩]-5-磺酰基]-1,2,3,5,6,7-六氢-N,N-二丙基环戊二烯并[f]异吲哚-6-胺，是多巴胺 D₃ 的选择性配位体。在 W097/30992 里为：N-[[5-[[7-氟-1-基,2,3,5,-四氢-1-(1H-咪唑-4-基-甲基)-3-(苯甲基)-4H-1,4-苯并二氮杂萘-4-基]磺酰-2-基-噻吩基]甲基]苯甲酰胺及其盐酸盐被用于抑制法呢蛋白转移酶的活性。

30 • 最后，式 I 中的 X 是氧原子，Y 是 4-8 元饱和环烷基，含有 1 个或 2 个氮原子，在 W098/53814 中，Y 必须由酰胺基基团(C=O)N(R,R') 取代在磺酰胺的 α 位置的氮原子上。据说这些化合物在抑制细胞的粘连上是有用的。

因此完全新型的磺胺衍生物均是由化学式 I 而来的，排除了上述的已知化合物。

化学式 I 如下:



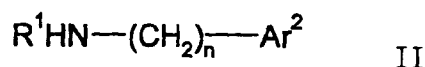
本发明的另一方面是制备上述化学式 I 新的磺胺衍生物的方法。

5 本发明的磺胺衍生物可从易于购得的起始的材料用下述方法制备。

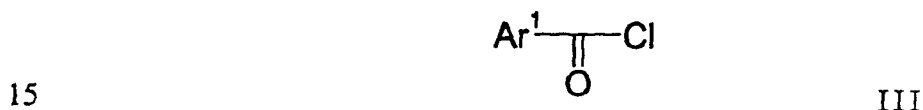
值得注意的是当通常的或较佳的实验条件(即反应温度、时间、试剂的摩尔数、溶剂等)已给定时,除非另行指出,可以用其他的条件。优化的反应条件也随使用的具体反应剂或溶剂而不同,但这种反应条件可通过常规的优化组合方法得出。

在优选的合成方法中,本发明的磺胺衍生物首先是通过化学式 II 的胺于式 III 的酰氯的偶合而制备的,

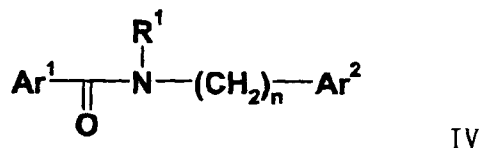
化学式 II 为



其中 Ar^2 于 R^1 已如上述。



其中, Ar^1 为如上述,得到化学式 IV 的酰胺即:



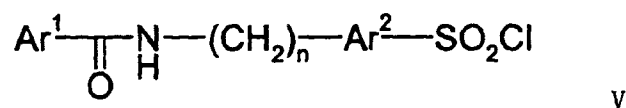
化学式 II 中的胺或是已知的化合物或能由已知化合物经常规方法制备。优选作为原料的胺包括噻吩-基-甲基胺,呋喃-2-基-甲基胺,吡啶-2-基-甲基胺等。化学式 III 中的酰氯也由商业供应,或是前面有过叙述的化合物。优选酰氯有 4-氯苯甲酰氯, 4-氟苯甲酰氯, 4-三氟甲基甲酰氯。如果是未知的化合物,则酸酐卤可通过相应的羧酸与无机酸酐卤反应,如亚硫酸酐,三氯化磷或草酰氯等,可在常规的条件下制备。

反应通常用 1-5 个摩尔当量的无机酸酐卤或草酰氯,无溶剂或在惰性溶剂,如四氯化碳中进行,反应温度为 0-80°C,反应 1-48 小时。在该反应中可应用催化剂 N,N-二甲基甲酰胺。

当酰基卤化合物用于偶联反应时,一般在碱存在下与胺 II 反应以消除在反应中产生的酸。合适的碱例如包括:三乙胺、双异丙基乙基胺、N-甲基吗啉等。或者,可用

过量的胺 II 来消除反应中产生的酸。或者，化学式 III 化合物的羧酸可用于偶联反应，III 的羧酸通常为商用试剂，也可用常规法制备。III 的羧酸的偶联反应适于用任何常规偶联试剂进行，例如碳二亚胺类中的二环己基碳二亚胺，N-(3-二甲氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺与其他的促进剂如：N,N-羰基-二咪唑或 PyBOP。该反应能在使用或不使用常用的添加剂如 N-羟基丁二酰亚胺，1-羟基苯并三唑等的情况下进行，这些试剂能促进羧酸与胺的偶联反应。用酸酐 III 或其羧酸的偶联较好是在 0-6°C 中进行，约 1-24 小时，典型的反应是在惰性的非质子极性溶剂中进行，如在 N,N-二甲基甲酰胺、二氯甲烷、氯仿、乙腈、四氢呋喃等中，以羧酸或基酐计，用 1-5 个摩尔当量的胺进行反应，反应完成后，甲酰胺 IV 可采取常规方法如：沉淀、层析、过滤、蒸馏等方法获得。

化学式 V 的磺酰氯对于制备式 I 的磺酰哌啶或磺酰哌嗪是必要的可采用常规的磺化方法制得：

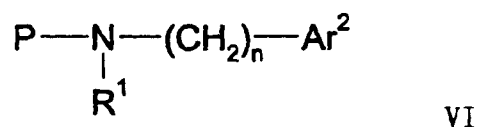


用于该反应的优选的磺化试剂是氯磺酸，典型的磺化反应通过用 5-10 个摩尔当量磺化试剂在惰性溶剂如二氯甲烷中处理，式 IV 甲酰胺，反应的温度范围在 -70°C 至 50°C。最好在 -70°C 时加入氯磺酸，形成磺酸中间体。提高温度至 20°C，则形成化学式 V 的磺酰氯。

根据更好的制备方法，特别是当不能应用上述方法预先合成式 V 磺酰氯时，本发明再按照以下步骤制备磺酰哌啶与磺酰哌嗪：

- II 化合物的氨基官能团的保护
- 芳香基团的氯磺酸化反应
- 磺酰胺官能团的形成
- 保护基团的脱保护反应
- 以上产生的游离胺的酰化反应

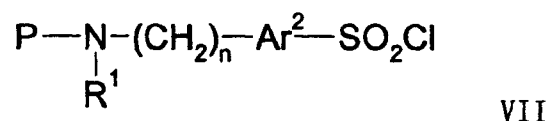
式 II 的胺是以合适的保护基团保护胺部分，制得式 VI 中间体，其中 P 表示保护基团。



许多氨基的保护基团 P 及其引入的脱除，在 T.W. Greene 与 G.M. Wuts 的“有机合成中的保护基团”，第 3 版，Wiley, NY, 1998 已有描述，在此引为参考。保护基团

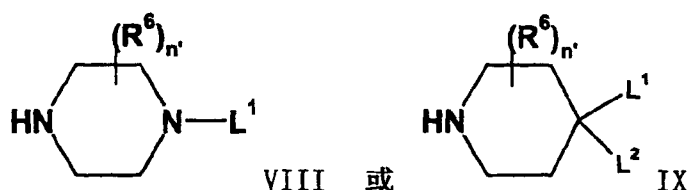
- 较好是在酸碱条件中稳定并可通过使用诸如钪等过渡金属复合物, 例如烯丙基氨基甲酸酯基团(Alloc)或 N, N' -双烯丙基复合物脱除。另一较好的保护基团是顺丁烯二酰亚胺基团, 该基团在各种实验条件范围内均稳定。所说基团的引入可通过与相应的试剂反应如双烯丙基羧酐或烯丙基溴胺或顺丁烯二酸酐, 在碱性物质存在时, 如三乙胺, 双异丙基乙基胺, N -甲基吗啉等, 在如下非质子性溶液中, 如 N, N -二甲基甲酰胺, 二氯甲烷, 氯仿、乙腈、四氢呋喃等进行, 温度范围在 0°C - 80°C 。

然后对化学式 VI 的化合物进行磺化反应, 对其采用常规的恒温和磺化方法就可得到式 VII 磺酰氯。

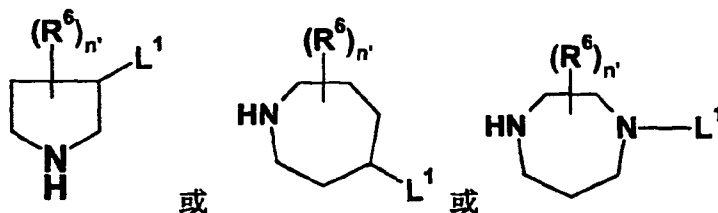


- 一般, 式 VI 的保护的胺在惰性气体存在下, 在极性非质子性溶剂如四氢呋喃, 乙醚或二氧六环中, 用碱性物质处理, 如 n -丁基锂或叔-丁基锂, 反应温度范围从 -70°C 到 0°C , 反应时间从 15 分钟到 4 小时。如此形成的阴离子再与 SO_2Cl_2 作用, 或最好用 SO_2 的气体向反应混和鼓泡处理, 其反应温度范围从 -70°C 到 20°C , 时间范围从 5 分钟到 1 小时, 经此得到的磺酰化合物再在温度范围 0 - 70°C , 通过与 N -氯代丁二酰亚胺接触原转化为化学式 VII 的磺酰氯化合物。

式 I 的磺胺衍生物是从化学式 V 或 VII 中的相对应的上述磺酰氯化合物, 通过与相应的环胺反应, 如与式 VIII 或 IX 中的哌嗪或哌啶衍生物反应而制备的。



- 或与吡啶烷, 杂环庚烷或 1, 4-二氮杂环庚烷反应, 如下:



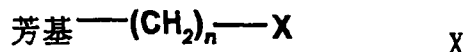
化学式的 R^6 , $n\text{L}^2$ 与 L^2 已如前述。

上述的环胺(特别是式 VIII 或 IX)已有商品化合物或可用已知方法制备。

- 化学式 VIII 的哌嗪可采用领域中常规方法制备。

对于 L^1 与/或 L^2 =芳基, 制备方法见 Tetrahedron Lett, 1996, 37, 8487-8488。

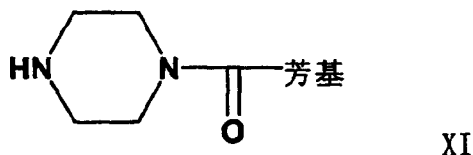
L^1 与/或 L^2 -芳基 C_1 - C_6 烷基, 更好的方法是相应的哌嗪或单-N-保护的哌嗪与化学式 X 的化合物反应



5 其中 X 是 Cl, Br, I, OTs, OMs

反应进行的条件通常是在碱性物质如三乙基胺、双异丙基乙基胺、碳酸钾等存在下进行, 溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, N-甲基吡咯烷酮、乙醇、乙腈, 温度为 0°C 到 100°C 。

10 对于 L^1 和/或 L^2 =-C(S)-, 更好的方法是化合物 XI, 采用 Lawesson's 试剂的转化, 该试剂转化酰胺基为硫代酰胺基团, 见 Bull.Soc.Chim.Belgium.1978, 87, 229。



15 式 I 的磺酰胺的制备是通过使式 V 的磺酰氯化合物与化学式 VIII 中的胺, 在有适当的碱性物质存在时接触反应, 以清除在反应中产生的酸。适合的碱性物质例如有三乙基胺, 双异丙基乙基胺, N-甲基吗啉等, 反应较好在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺, 二甲基亚砜, N-甲基吡咯烷酮, 乙醇、乙腈, 反应的温度范围为 0°C 到 100°C 左右进行。

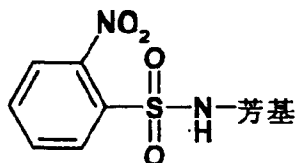
20 或者, 化学式 I 中的磺胺衍生物可很容易制备, 即采用式 V 或 VII 的相对应的磺酰氯化合物, 与通式 IX 的哌啶反应。式 IX 的哌啶或由商业供应或用已知的方法制备。式 IX 哌啶的制备方法是采用本领域中的常规方法进行, 在 J. pharm. Sci. 1972, 61, 1316; J. Heterocyclic. Chem., 1986, 23, 73; Tetrahedron. Lett., 1996, 37, 1297, US 5106983, WO/9113872 与 WO/9606609 中已有叙述。

较好的制备式 IX 的哌啶的方法如下:

25 对于其中 L^1 =H, L^2 =(CH_2)_n-芳基, $n=0, 1, 2$; 在单保护的 4'-哌啶酮中加入有机金属类物质如: $\text{Ar}^3(\text{CH}_2)_n\text{Li}$ 或 $\text{Ar}^3(\text{CH}_2)_n\text{MgBr}$, 然后还原形成的双键, 以形成化学式 IX 的化合物。

对于其中 L^2 =-NR-(CH_2)_n-芳基, $n=0, 1, 2$, 较好的方法是用芳基-(CH_2)_n-NR-H 类型的胺使 4-哌啶酮进行还原胺化反应。

当 $n=0$ 时, 更好的方法是“Mitsunobu 型”偶联, 即在激活 XII 型苯胺与单-N-保护的 4-哌啶醇之间的偶联, 见 Tetrahedron Lett, 1995, 36, 6373, -6374

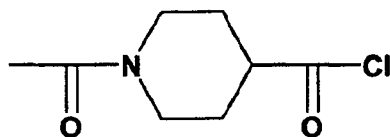


XII

然后在碳酸钾存在下,用噻吩进行磺氨基的脱保护作用。

对于 $L^2 = -NR^{3'}C(O)R^3$, $-NR^{3'}C(O)NR^{3'}R^3$, $NR^{3'}SO_2-R^3$, 化学式 IX 化合物合成的较好方法是以商用的 N-BOC-4-氨基哌啶分别与酰氯, 异氰酸酯和磺酰氯, 按本领域在经典条件下反应。

当 $L^2 = -CO-$ 芳基时, 化学式 IX 化合物通过选用的芳香环或杂芳香环与式 XIII 型中间物, 在有路易斯酸如三氯化铝或四氯化钛等的存在下, 并在二氯甲烷溶剂中进行反应制备。通过哌啶-4-羧酸的乙酰化和经亚磺酰氯处理形成酰氯容易而得到中间体 XIII。

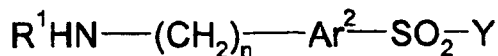


XIII

10

化学式 I 的磺胺制备, 通过磺酰氯 V 于化学式 IX 的胺在有碱性物质存在以消除反应中产生的酸情况下, 相接触而制得。适合的碱基物质如三乙胺, 双异丙基乙基胺, N-甲基吗啉等。反应最好在这些溶剂中进行: 如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、乙腈, 反应温度在 0°C - 100°C 。化学式 XIV 的磺胺的制备是通过使磺酰氯 VII 与化学式 VIII 或 IX 的胺接触, 在有适合的碱性物质存在以消除在反应过程中产生的酸的条件下形成。例如三乙基胺、双异丙基乙基胺、N-甲基吗啉等, 反应适宜在溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺、二甲基亚砜、N-甲基吡咯烷酮、乙醇、乙腈等中进行, 反应温度在 0°C - 100°C 。

化学式 VII 磺酰氯的使用, 导致胺的形成, 后者必须用本领域周知的方法进行脱保护, 得到通式为 XIV 的胺:

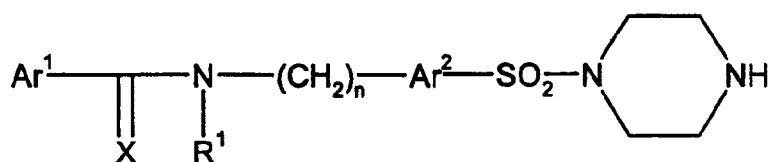


XIV

其中 R^1 , Ar^2 , Y 与 n 已如上述。

然后根据已叙述的通过胺与酰氯或羧酸在优选的条件下的缩合而制备, 酰胺的反应条件, 使式 XIV 衍生物酰化而制得通式 I 化合物。在通式 I 中 Y 代表哌嗪衍生物的具体情况下, 制备的另一方法已作为本发明的一部分, 也已有考虑。所述制备方法包括化学式 XV 哌嗪衍生物。

25



与根据 L1 的性质选择的亲电试剂 L¹(见上述 L¹, L²)进行缩合反应。进行该种缩合的方法是周知的并在各种 N-取代的哌嗪衍生物的合成中均有叙述。

- 5 假如以上列出的总的合成方法不能得到化学式 I 的化合物,则在本领域中可采用已知合适的方法。例如,当 Ar² 是苯基时,应采用商用的 4-氰基苯磺酰氯以在本领域中常规的方法制备化学式 I 的磺胺衍生物。本发明的最后方面是关于式 I 化合物用于调节 JNK 功能或信号通路的使用,所述化合物用于制备用来调整 JNK 通道的药物组合物,以及含有化学式 I 活性的化合物的配方。所述 JNK 通道的调整被看作是治疗各种疾病的合适途径。当作为药物使用时,本发明的磺胺衍生物一般以药物组合物的形式给药。因此,包含化学式 I 的化合物和药物载体,稀释剂和赋形剂的药物组合物,也在本发明范围之内。本领域中熟练人员很清楚这些用来配制药物组合物的载体、稀释剂或赋形剂。本发明也提供了作为药物使用的化合物,特别是本发明提供了化学式 I 的化合物用作 JNK,特别是 JNK2 于 JNK3 的抑制剂,治疗免疫疾病及哺乳动物,特别是人类的神经系统疾病,并可单独或与其他药物结合使用。
- 10 15

- 发明的化合物与常规使用的佐剂、载体、稀释剂和赋形剂可一起置于药物组合物和它的单位剂量中,因此,可作固体,如片剂或充装胶囊使用,或配成液体如溶液、悬液、乳液、甘香酒剂或装胶囊,均口服,或配成无菌注射液,经肠道外进入身体(包括皮下使用等)。这种药物组合物与其单位剂量中的成份以常规比例包含各成份,有或没有附加的活性成份,这种单位剂量形式可包含任何合适的在日常使用剂量范围内的有效活性成份。当作为药物使用时,本发明的磺胺衍生物通常以药物组合物的形式给予。这种药物组合物可以以本领域中的已知方式制备,至少由一种活性成份组成。通常,本发明的化合物以药物有效剂量给予。实际给予的剂量通常根据有关情况,包括要治疗的病状、给药途径、实际给予的化合物、年龄、体重、病人的个体反应、病情
- 20 25 的严重程度等由内科医生决定。

- 本发明的药物组合物可通过不同途径给予,包括口、直肠、透皮、皮下、静脉、肌肉、鼻内。根据不同途径,化合物的配方也可配成注射剂或口服剂。口服的组合物配制成大液体溶液或悬液形式或大包装粉剂。但是更普遍的是药物组合物是以单位剂量表现的,目的是为剂量的准确性。术语“单位剂量形式”指物理上的分散单位,适于个体人或其他哺乳动物的单次剂量,每一单位含有一主要活性物质的量,该活性物质经计算能产生理想的治疗效果,并与适当的药物赋形剂相连系。代表性的单位剂量
- 30

的形式包括液体组合物的被填充安瓿或注射器或固体组合物的丸、片、胶囊等。在这种组合物中，磺胺化合物通常是一种较少量的成份(占重量的 0.1%-50%或是 1%-40%)，剩余的是各种赋形物、载体与有用的加工辅助物，以形成理想的剂量形式。

5 适宜于口服的液体包括合适的含有水或非水载体的缓冲液，悬剂或配药剂、颜料与调味剂等。固体配方包括任一种下列成份或相似性的化合物：例如微晶、纤维素、黄耆胶或明胶等结合剂；赋形剂如：淀粉、乳糖；分解剂如藻朊酸、玉米淀粉；润滑剂如硬脂酸镁盐；滑动剂如胶质二氧化硅；甜剂如蔗糖、糖精、可口剂如薄荷、甲基水杨酸或桔味剂。

10 用于注射的成份有可注射的无菌盐或磷酸盐缓冲液或在本领域中说明的可注射载体，正如上所述，化学式 I 的磺胺化合物在这些组成中是少量成份，通常为重量的 0.05%-10%，上述口服或注射成份仅仅是作代表性说明。还有一些其余材料于加工技术等可见“Remingtons Pharmaceutical Sciences, 17th Editim, 1985, Marck Publising Compang, Easton, Pennsg Nania”书中第 8 部分结合参考。本发明的化合物也能以持续释放形式给药或以持续释放药物分发系统给药，这种持续释放的物质的描述也可在“Remingtons Pharmaceutival Saences”的结合物质中发现，以下举例说明本发明。

实施例

例 1: 4-氯-N-[(5-哌嗪-1-磺酰基)-噻吩-2-基-甲基]-苯甲酰胺 1

4-氯-N-噻吩-2-基甲基-苯甲酰胺 1a

20 4-氯苯甲酰氯(0.114mol)在干二氯甲烷中的溶液用30分钟，加入2-氨基甲基-噻吩(0.13mol)，Pr₂NEt(0.25mol)在200ml二氯甲烷中，维持0℃，搅拌。出现白色沉淀，反应用1小时以上温至室温。混合物以200ml二氯甲烷稀释，以HCl(0.1N)洗两次，以MgSO₄干燥，溶剂蒸发得到苯甲酰胺28克(98%)固体：m.p 153-54℃，H m.p 153-54℃，¹H NMR(CDCl₃) δ 7.9(d, J=8.67Hz, 2H), 7.58(d, J=8.67Hz, 2H), 7.44(dd, J=3.77, 1.13Hz, 1H), 7.22(d, J=5.27Hz, 1H), 7.16(dd, J=3.39, 5.27Hz, 1H), 6.62(br. d, 1H), 4.98(d, J=5.65Hz, 2H)。

5-([1-(4-氯-苯基)-甲酰基]-氨基)-甲基-噻吩-2-磺酰胺氯 1b

30 在CH₂Cl₂(80ml)中的氯磺酸(20.1ml, 198mmol)滴加到1a(10g, 40mmol)的500ml C₂H₂Cl₂溶液中，温度-80℃。混合物在5小时内达到室温，再倾泻于冰上，并很快以CH₂Cl₂提取。有机层在MgSO₄上干燥，蒸干溶剂可得到8.8克(63%)的所需的磺酰氯1b；mp 133-35℃，¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.21(t, J=6.4Hz, 1H), 7.87(d, J=8.67Hz, 2H), 7.53(d, J=8.67Hz, 2H), 6.91(d, J=3.39Hz, 1H), 6.77(d, J=3.39Hz, 1H), 4.53(d, J=3.77Hz, 2H)。

4-氯-N-[5-(哌嗪-1-磺酰基)-噻吩-2-基甲基]-苯甲酰胺 1c

1b(1g, 2.9mmol)溶于0.5ml DMF和2ml CH₂Cl₂的溶液中,在℃下缓慢地加入到哌嗪(985mg, 11.4mmol)的CH₂Cl₂(11ml)溶液中,搅拌2小时,使温度达到室温,反应混合物以饱和NaHCO₃洗并在MgSO₄上干燥,溶剂蒸发后得到1.76g(62%)的1c。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.38(t, J=5.27Hz, 1H), 7.90(d, J=8.67Hz, 2H), 7.56(d, J=8.76Hz, 2H), 7.46(d, J=3.75 Hz, 1H), 7.18(d, J=4.14Hz, 1H), 4.67(d, J=6.03Hz, 2H), 2.66-2.84(m, 8H)。

例2: 制备4-氯-N-{5-[4-(3-三氟甲基磺酰基)-苯基氨基]-哌啶-1-磺酰基}噻吩-2-基甲基}-苯甲酰胺 2

向搅拌的4-([3-三氟甲基磺酰基]-苯基氨基)-哌啶, (580mg, 1.88mmol)和 iPr₂NEt(1.46ml, 8.6mmol)在250ml CH₂Cl₂中的溶液,加入1b(600mg, 1.71mmol)在10 DMF/CH₂Cl₂(1:3, 15ml)中的溶液。混合物反应3个小时后,以HCl(0.1N)及饱和NaCl溶液洗,在MgSO₄上干燥,溶剂蒸发,残留物经硅胶过滤用环乙烷/乙酸乙酯(1:1)作为洗脱剂,得到白色固体即为2(重840mg, 79%)。(840mg, 79%). mp.: 198-199°C. ¹H NMR(DMSO-d₆)

δ 9.38(t, J=5.6Hz, 1H), 7.74(d, J=8.6Hz, 2H), 7.45-7.33(m, 4H), 7.28(d, J=7.9Hz, 1H) 15 , 7.06(d, J=3.8Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 6.90(d, J=7.9Hz, 1H), 6.69(t, J=5.6Hz, 1H), 4.68(d, J=5.6Hz, 2H), 4.00(s, b, Hz, 1H), 3.71(d, J=12.1Hz, 2H), 3.32(s, b, 1H), 2.62(dd, J=12.1Hz, 2.26Hz, 2H), 2.11(d, J=13.56Hz, 2H), 1.65-1.48(m, 2H). M/Z

APCI: 622.2(M+1), 620.1(M-1). C₂₄H₂₃ClF₃N₃O₆S₃ 计算值: C: 46.34%. H: 3.73%. N: 6.75%. 测量值: C: 46.05%, H: 3.84%, N: 6.69%。

20 2的另一合成方法是在平行的溶液相中进行。在4毫升的Alltech[®]试管中1当量胺与存在于1.2ml CH₂Cl₂/DMF中的聚合物结合的NMM(4当量)振摇。15分钟后将溶于CH₂Cl₂/DMF中的1ml 1b溶液(1.2当量)加入,继续振摇浆状反应液。3小时后,加入氨基Merryfield树脂,反应振摇过夜。溶液滤出,树脂以CH₂Cl₂洗3次,溶剂在Savant Speed Vac[®] Plus真空离心机中湿蒸发1小时去除。

25 以下化合物是根据上述离子以平行方式制备的。

以下表格提供了上述例子的HPLC资料, 质谱仪资料。

实施例 1' 2.

实施例	名称	HPLC 保留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
3	4-氯-N-[[5-[(4-吡啶-2-基哌嗪-1-基)-磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	17.87	97	c	477	475
4	4-氯-N-[[5-[[4-(4-氟苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	15.33	96.2	b		
5	4-氯-N-[[5-[(4-[4-(三氟甲基)苯基]-哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]-苯甲酰胺	15.82	93	b	545	543

6	4-氯-N-((5-[(4-(2-硝基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	14.43	99	b	521	519
7	4-氯-N-((5-[(4-(4-硝基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	13.99	93.3	b	522	520
8	4-氯-N-[(5-[(4-(2-糠酰基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	11.76	82	b	494	492
9	4-氯-N-[(5-[(4-(4-羟基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	11.98	78	b	492	490
10	4-氯-N-[5-[(4-(2-氧代-2-吡咯烷-1-基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	11.05	90	b	511	509
11	4-氯-N-[5-[(4-(2-吗啉-4-基-2-氧代乙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺	10.44	89	b	527	525

¹HPLC 条件: C8 对称 a-MeCN, 0.09%TFA, 0 到 100%(10 分钟)

HPLC 条件: C18 b-MeCN, 0.09%TFA, 0 到 100%(20 分钟), c-MeCN, 0.09%TFA, 0 到 100%(30 分钟)。

5 ²质谱 APCI

12	4-氯-N-[5-[(4-(吡啶-4-基甲基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	11.62	89	b	491	489
13	4-氯-N-[5-[(4-(2-噻吩-2-基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.58	90	b	510	508
14	4-氯-N-[(5-[(4-(3,5-二甲氧基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.04	93	b	536	534
15	4-氯-N-[(5-[(4-(环己基甲基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	17.27	88	b	496	494
16	4-氯-N-[(5-[(4-(2-甲氧基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.59	88	b	506	504
17	N-((5-[(4-苄基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	14.75	82	b	490	488
18	4-氯-N-[(5-[(4-(2-苯基乙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	10.29	93	b	504	502
19	4-氯-N-[(5-[(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.82	91	b	508	506
20	4-氯-N-[(5-[(4-(2-氟基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.14	87	b	501	499

	吩-2-基)甲基]苯甲酰胺					
21	4-氯-N-([5-([4-[4-氯-3-(三氟甲基)-苯基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	16.49	94	b	578.5	576.5
22	4-氯-N-([5-([4-(3-哌啶-1-基丙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	7.87	95	b	525	523
23	4-氯-N-([5-([4-[4-氯-2-硝基苯基]-哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	15.38	99	b	555.5	553.4
24	4-氯-N-([5-([4-(6-甲基吡啶-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	9.3	91	b	491	489
25	4-氯-N-([5-([4-(4-羟基-4-苯基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	12.84	94	b	491	489
26	N-([5-([4-苯甲酰基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	14.35	90	b	503	501
27	4-氯-N-([5-([4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	12.22	93	b	531	529
28	N-([5-([4-苄基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	16.03	93	b	489	487
29	4-氯-N-([5-([4-氧代-苯基-1,3,8-三氮杂螺[4.5]癸-8-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	13.14	89	b	545	543
30	4-氯-N-([5-([4-[2-(甲基苯胺基)-2-氧代乙基]-哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	9.86	97	b	547	545
31	4-氯-N-([5-([4-[羟基(二苯基)甲基]-哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	15.36	96	b	581	579
32	4-氯-N-([5-([4-(3-氨基吡嗪-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	13.06	86	b	503	501
33	4-氯-N-([5-([4-[5-硝基吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	13.76	76	b	522	520
34	4-氯-N-([5-([4-[3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	16.32	90	b	579.5	577.6
35	4-氯-N-([5-([4-[5-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	14.88	80	b	545	543
36	4-氯-N-([5-([4-[3-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺	14.63	95	b	545	543
37	4-氯-N-([5-([4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	14.72	95	b	539	537

38	5-[4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]-甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-基]-7-(三氟甲基)噻吩并[3,2-b]吡啶-3-羧酸甲酯	16.13	93	b	659	657
39	2-[4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)-噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-基]-5-氟基-6-甲基烟酸乙酯	14.97	89	b	588	586
40	4-氯-N-[[5-[(4-[5-氟基-4,6-二(二甲基氨基)吡啶-2-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	12.79	85	b	588	586
41	4-氯-N-[[5-[(4-[6-甲基-2-(三氟甲基)-喹啉-4-基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	15.88	96	b	609	607
42	4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]-甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-羧酸叔丁酯	14.04	94	b	500	498
43	2-[4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-基]-8-乙基-5-氧代-5,8-二氢吡啶并[2,3-d]嘧啶-6-羧酸	12.9	73	b	617	615
44	7-[4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-基]-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢[1,8]二氮杂萘-3-羧酸	13.05	87	b	634	632
45	7-[4-[(5-[(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌嗪-1-基]-1-乙基-6-氟-4-氧代-1,4-二氢喹啉-3-羧酸	13.1	96	b	633	631
46	4-氯-N-[(5-[(4-(2,3-二氢-1,4-苯并二噁烯-2-基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	13.5	95	b	562	560
47	4-氯-N-[[5-[(4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	10.65	93	b	516	514
48	4-氯-N-[(5-[(4-(3-苯基丙基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺	10.61	97	b	518	516
49	4-氯-N-[(5-[(4-(3,4,5-三甲氧基苯基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]-苯甲酰胺	13.16	90	b	566	564
50	N-[(5-[(4-(4-叔丁基苄基)哌嗪-1-基)-磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	11.81	95	b	546	544
51	4-氯-N-[(5-[(4-(4-氟苄基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.93	90	b	494	492
52	4-氯-N-[(5-[(4-(2-羟基苄基)哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	12.1	93	b	492	490
53	4-氯-N-[[5-[(4-[4-(三氟甲基)吡啶-2-基]哌嗪-1-	14.42	91	b	545	543

	基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]苯甲酰胺					
54	4-氯-N-[(5-[[4-(5-氨基吡啶-2-基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.15	94	b	502	500
55	1-[(5-[[4-(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基]噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-基氨基甲酸叔丁酯	13.77	98	b	514	512
56	4-氯-N-[(5-[[4-(4-苯基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.18	94	b	496	474
57	4-氯-N-[(5-(哌啶-1-基磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.13	96	b	399	397
58	4-氯-N-[(5-[[4-(1-萘基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	16.38	75	b	526	524
59	4-氯-N-[(5-[[4-(3,4-二氯苯基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	16.48	81	b	545	543
60	4-氯-N-[(5-[[4-(3-(三氟甲基)苯基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	15.86	93	b	544	542
61	4-氯-N-[(5-[[3-(3-羟基-4-[3-(三氟甲基)苯基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.79	95	b	559	557
62	4-氯-N-[(5-[[4-(2-甲基苯基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	15.64	79	b	490	488
63	N-[(5-[[[(1R,4R)-5-苄-2-基,5-二氮杂双环[2.2.1]庚-2-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	9.51	97	b	502	500
64	N-[(5-[[4-(苄氧基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	15.08	93	b	505	503
65	4-氯-N-[(5-[[4-(2-氯二苯并[b,f][1,4]氧氮杂卓-11-基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	12.86	94	b	627.5	625.6
66	N-(4-氯苯基)-2-[5-[[4-(2-氧代-2,3-二氢-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基]乙酰胺	12.76	84	b	531	529
67	4-氯-N-[(5-[[4-(4-羟基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	10.35	95	b	415	413
68	N-[(5-[[4-(4-乙酰基苯基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	13.15	96	b	518	516
69	4-氯-N-[(5-[[4-(3,5-二氯吡啶-4-基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.89	92	b	546	544
70	4-氯-N-[(5-[[4-(3-甲氧基苯基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	14.24	89	b	506	504

71	N-({5-[(4-苄基-4-羟基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺	13.92	92	b	505	503
72	N-({5-(4-[(2-叔丁基-1H-吡啶-5-基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺	11.55	97	b	585	583
73	4-氯-N-([5-[(4-(苯基乙酰基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	12.61	88	b	532	530
74	4-氯-N-([5-[(4-(四氢呋喃-2-基氧基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	10.87	94	b	498	496
75	4-氯-N-([5-[(4-(6-氯吡啶-2-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	14.93	95	b	511	509
76	4-氯-N-([5-[(4-(4-氯苯基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	15.49	91	b	510	508
77	N-([5-[(4-(2H-1,2,3-苯并三唑-2-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺	6.57	89	a	516	514
78	4-氯-N-([5-[(4-(4-氯苯甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	6.99	92. 1	b	537	535
79	4-氯-N-([5-[(4-苯氧基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	6.81	72	a	491	489
80	N-([5-[(4-[(苄基(甲基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.93	93. 3	a	518	516
81	4-氯-N-([5-[(4-[3-(2,4-二氯苯基)-1H-吡唑-5-基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	6.89	92. 6	a	609	607
82	4-氯-N-([5-[(4-(5-噻吩-2-基-1H-吡唑-3-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	5.93	93. 8	a	547	545
83	4-氯-N-([5-[(4-(2,3,4,5,6-五甲基苯甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	7.48	90. 6	a	573	571
84	4-氯-N-([5-[(4-(苯基乙酰基)-1,4-二氮杂环庚烷-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	5.83	94. 5	a	532	530
85	4-氯-N-([5-[(4-[5-(4-甲氧基苯基)-1H-吡唑-3-基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	5.72	92. 7	a	571	499
86	N-([5-[(4-苄基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.84	91	a	490	488
87	4-氯-N-([5-[(4-(3-苄基-1,2,4-噻二唑-5-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	6.76	98. 7	a	560	558
88	4-氯-N-([5-[(4-(2-苄基乙基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺	7.62	99	a	503	501

	吩-2-基)甲基]苯甲酰胺					
89	4-氯-N-((5-[(4-庚基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.29	99.1	a	498	496
90	4-氯-N-((5-[(4-辛基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.59	97.8	a	512	510

实施例 91: N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲胺 91 的制备

4-(1-氢-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶鎓 三氟乙酸盐 91a

5 往 Boc-4-羟基-哌啶 (210 毫克, 1 毫摩尔), 苯并三唑 (238 毫克, 2 毫摩尔), 三苯基膦 (523 毫克, 2 毫摩尔), 用四氢呋喃 (15 毫升) 配成的溶液中加入由偶氮二甲酸二乙酯 (326 微升, 2 毫摩尔), 用四氢呋喃 (10 毫升) 配成的溶液。所得黄色溶液搅拌过夜, 溶剂蒸干, 剩余粗产物过硅胶柱 (乙酸乙酯/环己烷=7/3)。分得的二种组分分别为 1-和 2-二种异构体。

10 组分 1 包含 2-苯并三唑-哌啶 异构体 (250 毫克, 82%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.84 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 4.90 (quint., J=6.8 Hz.), 4.20 (m, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.27 (m, 4H), 1.68 (s, 9H)。M/Z APCI: 303.2 (M+1), 247 (M-^tbutyl+1), 203 (M-Boc+1)。

组分 2 包含 1-苯并三唑-哌啶 异构体 (50 毫克, 16%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.06 (d, J=8.3 Hz., 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.58 (t, J=8.3 Hz.), 7.42 (t, J=8.3 Hz.), 5.25 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 4H), 1.66 (s, 9H)。M/Z APCI: 303.2 (M+1), 247 (M-^tbutyl+1), 203 (M-Boc+1)。

组分 1 (250 毫克, 0.82 毫摩尔) 溶于 5 毫升二氯甲烷, 滴加 1 毫升三氟乙酸后, 搅拌 3 小时。溶剂蒸干, 剩余油状物用乙醚使之产生沉淀得到 240 (95%) 毫克 91a: ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.10 (b, m, 1H), 8.72 (b, m, 1H), 8.07 (d, J=8.3 Hz., 1H), 7.96 (d, J=8.3 Hz., 1H), 7.55 (t, J=8.3 Hz.), 5.25 (m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.55-2.25 (m, 4H), M/Z APCI: 203.2 (M+1)。

N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲胺 91

91 根据合成 2 的方案合成。柱层析所得的主要组分用二氯甲烷/环己烷重结晶。分离产率: 3.1 克 (71%)。mp.: 174-175°C。 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.41 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.87 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.61-7.54 (m, 3H), 7.52 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.77 Hz, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.70 (d, J=5.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J=10.6 Hz, 2H), 2.80-2.64 (m, 2H), 2.34-2.17 (m, 4H)。M/Z APCI: 516.2 (M+1), 514.1 (M-1)。C₂₃H₂₂ClN₅O₃S₂ Calc: C: 53.53%. H: 4.30%. N: 13.57%。测量值: C: 52

. 74%, H:4. 29%, N:13. 26%。

或者, 91 可通过应用与合成 2 的方法用相似的平行溶液方法来合成。

下列化合物通过类似上述实施例所述的平行方法制备

下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

5

实施 例	名称	HPLC 保 留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
92	2-(5-([4-(1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)-N-(4-氯苯基)乙酰胺	6.37	91	a	516	514
93	2-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-2H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸	5.62	100	a		
94	4-氯-N-[(5-([4-(5-氯-1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.46	99	a	550	548
95	1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸甲酯	6.19	83.7	a	574	572
96	1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-6-羧酸甲酯	6.18	90.5	a	574	572
97	2-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-2H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸甲酯	6.51	94.5	a	574	572
98	4-氯-N-[(5-([4-(6-氯-1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.53	96	a	550	548
99	4-氯-N-[(5-([4-(5-(三氟甲基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.85	94.3	a	584	582
100	N-[(5-([4-(7-氯杂-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	4.5	97.6	a	0	514
101	1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-5-羧酸	5.46	95.5	a	0	0
102	1-{1-[(5-([4-氯苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基]磺酰基}哌啶-4-基)-1H-1, 2, 3-苯并三唑-6-羧酸	5.36	97.9	a	0	0

103	N-[(5-([4-(2-氨基-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	4.07	94.6	a	532	530
104	4-氯-N-[(5-([4-(9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.67	98.4	a	517	515
105	N-[(5-([4-(6-氨基-9H-嘌呤-9-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	4.15	91.7	a	532	530
106	4-氯-N-[(5-([4-(6-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.31	67	a	0	558
107	4-氯-N-[(5-([4-(5-硝基-1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.46	86.6	a	560	558
108	4-氯-N-[(5-([4-(2H-1,2,3-三唑-2-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.77	96.8	a	466	464
109	N-[(5-([4-(1H-苯并咪唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	4.43	99	a	515	513

实施例 110: 4-氯-N-[(5-([4-[3-丙基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺 110 的制备

4-(3-丙基苯胺基)哌啶 三氟乙酸盐, 110b

- 5 Boc-哌啶-4-酮 (2.5 克, 12.5 毫摩尔), 3-丙基苯胺 盐酸盐 (2.15 克, 12.5 毫摩尔), DIEA (2.1 毫升) 在 15 毫升 DCE 中搅拌 1 小时。在此反应液中加入乙酸 (750 微升), 三乙酰氧基硼氢化钠 (3.72 克, 17.6 毫摩尔), 氩气保护下搅拌过夜。反应混合物用乙醚稀释, 加入 12 毫升氢氧化钠 (2N) (pH9-10)。有机相用饱和盐水洗二次, 硫酸镁干燥。粗产物硅胶柱层析: 石油醚/乙酸乙酯=7/1, 得纯 110a (无色固体) 3.7 克 (94%)
- 10 ¹H

NMR(DMSO-d₆) δ 6.93 (t, J=7.7, 1H), 6.31-6.39 (m, 3H), 5.31 (d, J=8.2, 1H), 3.84 (d, J=13.2Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 2.89 (m, 2H), 2.39 (t, J=7.7Hz, 2H), 1.84 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3Hz, 3H), M/Z ESI: 319.2 (M+1)。

- 110a (1.5 克, 4.71 毫摩尔) 溶于 20 毫升二氯甲烷, 滴加 5 毫升三氟乙酸, 搅拌 3
- 15 小时。溶剂蒸干, 剩余油状物用乙醚使之产生沉淀得到 1.45 克 (92%) 110b: ¹H

NMR(DMSO-d₆) δ 8.59 (m, 2H), 7.00 (t, J=7.7, 1H), 6.44-6.50 (m, 3H), 3.51 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.42 (t, J=7.7Hz, 2H), 2.00 (d, J=11.3Hz, 2H), 1.57-1.47 (m, 4H), 0.87 (t, J=7.3Hz, 3H), M/Z ESI: 219.2 (M+1)。

- 20 4-氯-N-[(5-([4-[3-丙基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺 110

110 根据合成 2 的方案合成。快速柱层析所得的主要组分用二氯甲烷/环己烷重结晶。分离产率：430 毫克 (56%)。mp:169-170°C. ¹H NMR(DMSO-d₆) δ 9.36(t, J=5.8Hz, 1H), 7.89(d, J=8.7Hz, 2H), 7.56(d, J=8.7Hz, 2H), 7.47(d, J=3.8Hz, 1H), 7.19(d, J=3.8Hz, 1H), 6.90(t, J=7.5Hz, 1H), 6.49-6.42(m, 2H), 5.33(d, J=7.9Hz, 1H), 4.68(d, J=5.6Hz, 2H), 3.51(d, J=11.7Hz, 2H), 3.29(m, 1H), 2.55(t, J=10.5Hz, 2H), 2.36(t, J=7.3Hz, 2H), 1.97(d, J=10.9Hz, 2H), 1.56-1.37(m, 4H), 0.84(t, J=7.3Hz, 3H). M/Z APCI:532.2(M+1), 530.1(M-1). C₂₆H₃₀ClN₃O₃S₂ 计算值: C:58.70%. H:5.68%. N:7.90%. 测量值: C:58.55%, H:5.67%, N:7.93%。

或者, 110 可通过平行的溶液方法合成:

10 在一个 4 毫升的 Alltech[®] 管中, 1 当量哌啶三氟乙酸盐, 4 当量聚合物结合的 NMM 在 1.2 毫升二氯甲烷/DMF 中振荡。15 分钟后, 加入 1 毫升 1b 储液(1.2 当量,

二氯甲烷/DMF), 所得浆状反应物继续振荡。3 小时后加入氨甲基 Merryfield 树脂, 振荡过夜。有时, 残留的胺由高聚物联接的异氰酸酯(0.2 当量)除去。浆状反应物继续振荡 1 小时。过滤除去溶剂, 树脂用二氯甲烷洗 3 次, 在 Savant Speed Vac[®] Plus 真空离心机里, 溶剂在中温下用 1 小时蒸干。下列化合物通过上述实施例所述的平行方法制备

下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

实施 例	名称	HPLC 保 留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
111	4-氯-N-([5-([4-[3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.4	96	a	558	556
112	4-氯-N-([5-([4-[3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	4.86	94.8	a	533	531
113	3-([1-([5-([4-(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基]磺酰基)哌啶-4-基]氨基)苯甲酸甲酯	6.33	96.6	a	548	546
114	4-氯-N-([5-([4-[3-(甲基磺烷基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.07	97.4	a	536	534
115	4-氯-N-([5-([4-[3-硝基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.96	88.3	a	535	533
116	4-氯-N-([5-([4-(2-甲氧基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.12	96.2	a	520	518
117	3-([1-([5-([4-(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-基]磺酰基)哌啶-4-基]氨基)苯甲酰胺	4.52	69	a	533	531

118	4-氯-N-([5-([4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.7	97.5	a	558	556
119	4-氯-N-([5-([4-[2-硝基-4-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.55	84.8	a	667	665
120	4-氯-N-([5-([4-(4-氯苯胺)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.6	96.2	a	524	522
121	4-氯-N-([5-([4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.45	96.8	a	558	556
122	4-氯-N-([5-([4-[4-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.3	95.5	a	622	620
123	4-氯-N-([5-([4-[2-硝基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.13	92.8	a	535	533
124	N-([5-([4-[4-(氨基磺基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.9	74	a	533	531
125	4-氯-N-([5-([4-[4-(1,3-二硫环戊-2-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.2	94.2	a	594	0
126	N-([5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺	6.68	97.8	a	535	533
127	4-氯-N-([5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.06	93.9	a	524	522
128	4-氯-N-([5-([4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.4	92	a	519	517
129	4-氯-N-([5-([4-[3-(甲基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.06	91.7	a	568	566
130	N-([5-([4-[3-(氨基(亚氨基)甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.3	91.4	a	532	530
131	4-氯-N-([5-([4-[3-[(2-羟乙基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.16	92.3	a	598	596
132	N-([5-([4-(2-氨基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.63	78	a	506	504
133	4-氯-N-([5-([4-(2-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	4.47	94.3	a	506	504
134	4-氯-N-([5-([4-(4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	4.3	86.8	a	506	504

135	4-氯-N-((5-([4-(3-((三氟甲基)硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.1	89.1	a	590	588
136	4-氯-N-((5-([4-(3-甲苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	4.73	85.3	a	504	502
137	4-氯-N-((5-([4-([3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.58	99	a	593	591
138	4-氯-N-((5-([4-(3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.68	86.5	a	557	555
139	N-((5-([4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	5.77	98	a	546	544
140	4-氯-N-((5-([4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.42	96.1	a	532	530
141	4-氯-N-((5-([4-(2,2-环氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基]氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.47	95	a	580	578
142	4-氯-N-((5-([4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.15	97.4	a	530	528
143	4-氯-N-((5-([4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.49	98.7	a	532	530
144	4-氯-N-((5-([4-([3-硝基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.62	99.3	a	537	535
145	N-((5-([4-([3-氨基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.37	96.1	a	506	504
146	N-((5-([4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	6.25	92.4	a	566	564
147	N-((5-([4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	7.29	96.1	a	589	587
148	4-氯-N-((5-([4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	4.55	97.7	a	492	490
149	4-氯-N-((5-([4-(4-(吗啉-4-基磺酰基)-苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.2	96.2	a	639	637
150	4-氯-N-((5-([4-([4-(三氟甲基)噻啶-2-基]氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.06	94.2	a	560	558
151	4-氯-N-((5-([4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶	5.01	85.2	a	588	586

	1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺					
152	N-({5-[(4-{3-[(丁基氨基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基)-4-氯苯甲酰胺	6.05	99.7	a	626	624
153	4-氯-N-[(5-{[4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.86	98.4	a	518	516
154	4-氯-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.36	86.9	a	544	542
155	N-[(5-{[4-{3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	5.57	98.9	a	0	566
156	4-氯-N-[(5-{[4-(喹啉-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.57	95.8	a	541	539
157	4-氯-N-[(5-{[4-(喹啉-8-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.65	97	a	541	539

实施例 158: 4-氯-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺 158 的制备

4-(3-丙基苯氧基)哌啶 三氟乙酸盐, 158a

5 向 Boc-4-羟基-哌啶(1 克, 4.97 毫摩尔), 3-丙基苯酚(677 毫克, 4.97 毫摩尔), 三苯基磷(1.304 克, 4.97 毫摩尔), 用四氢呋喃(30 毫升)配成的溶液中加入由偶氮二甲酸二乙酯(866 毫克, 4.97 毫摩尔), 用四氢呋喃(10 毫升)配成的溶液。所得黄色溶液搅拌过夜, 溶剂蒸干, 剩余粗产物过硅胶柱(乙酸乙酯/环己烷=1/9), 得纯品 158a 880 毫克(56%)。

10 158a 溶于 10 毫升二氯甲烷, 加 2 毫升三氟乙酸后, 搅拌 3 小时。溶剂蒸干, 剩余油状物用乙醚使之产生沉淀得到 800 毫克(92%) 158a 三氟乙酸盐纯品: ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 8.42(b, m, 2H), 7.04(d, J=7.7Hz, 1H), 6.65(m, 3H), 4.47(m, 1H), 3.20-2.80(b, m, 4H), 2.46(m, 2H), 1.90(m, 2H), 1.65(m, 2H), 1.43(m, 2H), 0.74(t, J=7.3Hz, 3H)。

4-氯-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺

15 158 的制备

158 根据合成 2 的方案合成。快速柱层析所得的主要组分用二氯甲烷/环己烷重结晶。分离产率: 24 毫克(88%)。 ^1H NMR(DMSO- d_6) δ 9.38(t, J=5.6Hz, 1H), 7.90(d, J=8.7Hz, 2H), 7.56(d, J=8.7Hz, 2H), 7.50(d, J=3.7Hz, 1H), 7.19(d, J=3.7Hz, 1H), 7.09(t, J=8.1Hz, 1H), 6.85-6.66(m, 3H), 4.68(d, J=5.6Hz, 2H), 3.51(d, J=11.7Hz, 2H), 3.29(m, 1H), 2.87(t, J=10.5Hz, 2H), 2.45(t, J=7.3Hz, 2H), 2.00(d, J=10.9Hz, 2H), 1.56-1.37(m, 4H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H)。M/Z APCI: 533.2(M+1), 531.1(M-1)。

方案#2

实施例 159: 4-氯-N-[[5-([4-[(2E)-3-苯基丙-2-烯酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基]-苯甲酰胺 159 的制备

1 (36 毫克, 0.09 毫摩尔), $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (32 微升, 0.189 毫摩尔)溶于三氯甲烷(2 毫
 5 升), 搅拌下加[(2E)-3-苯基丙-2-烯酰基]氯(15 毫克, 0.09 毫摩尔)。4 小时后, 反
 应混合物用盐酸(1N), 饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干, 剩余物通过硅胶过滤
 (淋洗剂 乙酸乙酯/甲醇 1%), 得白色固体 159(10 毫克, 20%)。M/Z APCI: 531.2(M+
 1), 529.1(M-1), 分析: HPLC: 保留时间=6.18 分钟(方法 a)。

下列化合物通过类似上述实施例所述的平行方法制备

10 下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

实施 例	名称	HPLC 保 留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
160	4-氯-N-([5-([4-([4-硝基苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	12.75	96	b	549	547
161	N-([5-([4-苯甲酰基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺		85	b	504	502
162	4-氯-N-([5-([4-([4-(三氟甲基)苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺		98	b	572	570
163	4-氯-N-([5-([4-([4-(二甲基氨基)苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺		93	b	547	545
164	4-氯-N-([5-([4-(2-氟苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺		98	b	522	520
165	4-氯-N-([5-([4-(2,6-二氟苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺		96	b	540	538
166	4-氯-N-([5-([4-(3-氟苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺		93	b	522	520
167	4-氯-N-([5-([4-(2-萘甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.6	90	b	554	552
168	4-氯-N-([5-([4-(1-萘甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.44	93	b	554	552
169	4-氯-N-([5-([4-(2-硝基苯甲酰基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	12.26	87	b	549	547
170	4-氯-N-([5-([4-(吡啶-3-基羧基]哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	9.17	84	b	505	503

	基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺					
171	N-[(5-[[4-(2,1,3-苯并噻二唑-5-基羰基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-氯苯甲酰胺	12.75	99	b	546	544
172	4-氯-N-[(5-[[4-(2,4-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	12.84	90	b	540	538
173	4-氯-N-[(5-[[4-(2,4,6-三氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.06	89	b	558	556
174	4-氯-N-[(5-[[4-(2,6-二氯苯甲酰基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	13.19	95	b	574	572
175	4-氯-N-[(5-[[4-(庚酰基哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.35	99.4	b	512	510
176	4-氯-N-[(5-[[4-(喹啉-8-基磺酰基)哌嗪-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.86	93.6	b	591	589

方案#3

实施例 177: 4-硝基-N-[(5-[[4-(3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺 177 的制备

5 [(3-硝基苯甲酰基)氨基]甲基]噻吩-2-磺酰氯 177 a

2-氨基甲基噻吩(10.6 毫升, 103 毫摩尔), 吡啶(9.1 毫升, 104 毫摩尔)溶于三氯甲烷(100 毫升), 0°C 下加入溶于二氯甲烷(10 毫升)的 3 硝基苯甲酰基氯(19.2 克, 103 毫摩尔)。经过 1 小时, 反应温度升至室温, 继续搅拌 3 小时。加入水, 沉淀出 3-硝基-N-(噻吩-2-基甲基)-苯甲酰胺(10.1 克)。滤出的固体用水洗涤。有机相用饱和盐
10 水洗涤, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干, 又可得 3-硝基-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲酰胺(15.2 克)。总产量 25.3 克 (99.9%)。3-硝基-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲酰胺不用纯化, 直接用于下一步。

3-硝基-N-(噻吩-2-基甲基)苯甲酰胺(11.0 克, 42 毫摩尔)溶于 100 毫升二氯甲烷, 剧烈搅拌下滴加溶于 20 毫升二氯甲烷的氯磺酸(5.62 毫升, 84 毫摩尔)。形成胶状
15 固体。搅拌 3 小时。反应用冰淬灭, 加入用冰冷却的碳酸氢钠水溶液调 pH 至 8.5。水相用二氯甲烷洗涤二次, 加入四丁基氢氧化铵(40%水溶液)(32 毫升, 50 毫摩尔), 产生固体。沉淀用二氯甲烷提取, 水相用二氯甲烷洗涤 3 次。合并有机相, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干, 得 5-[(3-硝基苯甲酰基)氨基]甲基]噻吩-2-磺酸的四丁基铵盐(浅色泡沫状物)(24 克, 97%)。核磁显示此为纯化合物, 可用于下一步氯化反应。

20 5-[(3-硝基苯甲酰基)氨基]甲基]噻吩-2-磺酸的四丁基铵盐(2.0 克, 3.4 毫摩尔)溶于二氯甲烷(50 毫升), 加入溶于二氯甲烷(10 毫升)的三光气(800 毫克, 2.7 毫摩

尔, 2.3 当量)。在此反应混合物中滴加 DMF (0.1 毫升, 1.4 毫摩尔), 10 分钟滴完, 此间可见气体冒出。气体从反应瓶导出, 引入 2N 氢氧化钠溶液。反应混合物搅拌 3 小时, 粗产物直接通过硅胶过滤(淋洗剂 乙酸乙酯/己烷 1/2 或 1: 2), 所得橙色固体用环己烷/二氯甲烷重结晶, 得无色针状 117a (730 毫克, 60%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 8.83 (t, J=1.5Hz, 1H), 8.35 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.76 (t, J=4.1Hz, 1H), 7.70-7.58 (m, 3H), 7.52-7.40 (m, 2H), 7.05 (t, J=3.8Hz, 1H)。

3-硝基-N-([5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基}哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺 177

磺酰氯 177 a (573 毫克, 1.58 毫摩尔), 4-(3-三氟-甲基磺酰基-苯胺基)-哌啶 (490 毫克, 1.58 毫摩尔), 三乙胺 (330 微升, 2.38 毫摩尔) 在二氯甲烷 (30 毫升) 中形成的悬浮液在 23°C 下搅拌 3 小时, 悬浊液变澄清。标准后处理操作 (1N 盐酸; 饱和盐水; 硫酸镁) 得到黄色泡沫状粗产品。将粗产品溶于 DMSO (1 毫升) 和乙腈 (3 毫升), 注入反相制备高压液相色谱 (C8, 梯度 水: 乙腈 60: 40 → 0: 100, 共用 40 分钟, 保留时间=20 分钟)。所需要组分冷冻干燥, 得标题磺酰胺 667 毫克 (67%) (淡黄色粉末)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 9.69 (t, J=5.8Hz, 1H), 8.72 (t, J=1.9Hz, 1H), 8.41 (dd, J=8.3, 1.9Hz, 1H), 8.34 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.81 (t, J=8.1Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.45 (t, J=7.9Hz, 1H), 7.23 (d, J=3.8Hz, 1H), 7.15-7.11 (m, 3H), 6.52 (d, J=7.9Hz, 1H), 4.73 (d, J=5.7Hz, 2H), 3.57-3.42 (br. d, J=11.7Hz, 2H), 3.52-3.33 (m, 1H), 2.62 (t, J=10.4Hz, 2H), 2.00-1.90 (br. d, J=10.6Hz), 1.43 (qd, J≈10.2, 3Hz, 2H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 164.66 (s, C=O), 150.51 (s), 149.32 (s), 148.20 (s), 135.30 (s), 134.22 (s), 134.11 (d), 132.98 (d), 131.49 (d), 130.67 (d), 130.44 (s), 127.00 (d), 126.60 (d), 122.38 (d), 120.41 (d), 119.81 (q, J=326Hz, CF₃), 116.72 (d), 112.79 (d), 47.43 (d), 45.15 (t), 38.58 (t), 30.66 (t)。M/Z APCI: 633 (M+1), 631 (M-1)。HPLC 分析: 保留时间=6.41 min (方法 a)。C₂₄H₂₃F₃N₄O₇S₃ 计算值: C: 45.56%, H: 3.66%, N: 8.86%。测量值: C: 45.30%, H: 3.73%, N: 8.85%。

在此程序中, 3-硝基苯甲酰氯可被其他酰基化试剂取代, 包括(但不限于): 4-硝基苯甲酰氯, 4-氯苯甲酰氯, 3-甲氧基苯甲酰氯, 三氟乙酸酐。

下列化合物通过类似上述实施例所述的平行方法制备

下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

实 施 例	名 称	HPLC 保 留 时间	纯 度	HPLC 梯 度	质 量 M+1	质 量 M
178	N-[(5-[(4-(1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.62	63.1	a	527	525
179	4-硝基-N-([5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基}哌嗪-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-苯甲酰胺	6.77	87.3	a	633	631

	基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺					
180	N-[(5-[(4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	6.3	92.7	a	550	548
181	N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	5.6	77.3	a	527	525
182	N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.62	63.1	a	527	525
183	4-硝基-N-[(5-[(4-(3-(三氟甲基)磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.77	87.3	a	633	631
184	N-[(5-[(4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	6.3	92.7	a	550	548
185	N-[(5-[(4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	5.6	77.3	a	527	525
186	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	4.86	88.3	a	533	531
187	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.03	91	a	568	566
188	N-[(5-[(4-(3-(二甲基氨基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.2	97.5	a	544	542
189	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-(甲基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.71	91.4	a	579	0
190	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.64	92.2	a	547	0
191	N-[(5-[(4-(3-(氨基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.32	63	a	580	0
192	3-[(1-[(5-[(3-硝基苯甲酰基)氨基)甲基)噻吩-2-基)磺酰基)哌啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯	5.89	88.3	a	559	557
193	N-[(5-[(4-(3-(氨基磺基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.44	65.2	a	0	542
194	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.53	88.4	a	546	544
195	3-硝基-N-[(5-[(4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	4.71	86.1	a	532	530
196	3-硝基-N-[(5-[(4-(2-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.23	94.5	a	569	567

197	3-硝基-N-([5-([4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.68	91.4	a	546	544
198	N-([5-([4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺	6.12	94.7	a	535	533
199	3-硝基-N-([5-([4-(4-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.09	91.3	a	569	567
200	3-硝基-N-([5-([4-(4-(三氟甲基)磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.92	92.4	a	633	631
201	N-([5-([4-(4-(氨基羧基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺	4.91	61.1	a	544	542
202	N-([5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺	5.44	81.3	a	543	541
203	N-([5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺	6.18	92.5	a	535	533
204	4-硝基-N-([5-([4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.01	97	a	531	529
205	4-硝基-N-([5-([4-(3-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.98	97.1	a	569	567
206	N-([5-([4-(3-(二甲基氨基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺	4.23	89.7	a	544	542
207	4-硝基-N-([5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.44	97.5	a	543	541
208	4-硝基-N-([5-([4-(3-(甲基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.36	92.1	a	579	577
209	4-硝基-N-([5-([4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	5.29	90.1	a	547	545
210	N-([5-([4-(3-(氨基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-4-硝基苯甲酰胺	4.96	90.8	a	580	578
211	3-([1-([5-([4-(4-硝基苯甲酰基)氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰基)哌啶-4-基]氨基)苯甲酸甲酯	5.5	99	a	559	557
212	3-([1-([5-([4-(4-硝基苯甲酰基)氨基)甲基]噻吩-2-基]磺酰基)哌啶-4-基]氨基)苯甲酰胺	4.4	87	a	544	542
213	4-硝基-N-([5-([4-(3-硝基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.13	86.3	a	546	544
214	4-硝基-N-([5-([4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]	4.4	97.8	a	531	529

	磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺					
215	4-硝基-N-([5-([4-(2-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.76	97.7	a	569	567
216	4-硝基-N-([5-([4-(2-硝基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.66	99.5	a	546	544
217	N-([5-([4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	6.11	99	a	535	533
218	4-硝基-N-([5-([4-(4-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.62	94.7	a	569	567
219	4-硝基-N-([5-([4-(4-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.48	96.8	a	633	631
220	N-([5-([4-(4-(氨基羰基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.92	96.7	a	543	541
221	N-([5-([4-(4-(1,3-二硫环戊-2-基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	5.41	92.4	a	605	603
222	N-([5-([4-(3-[氨基(亚氨基)甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.24	90.4	a	543	541
223	N-([5-([4-(3-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.22	94.7	a	610	608
224	N-([5-([4-(苯胺基哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.35	87.9	a	501	499
225	N-([5-([4-(3-[(2-羟乙基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.91	94	a	610	608
226	N-([5-([4-(苯胺基哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.34	94.4	a	501	499
227	N-([5-([4-(3-[氨基(亚氨基)甲基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.23	90.8	a	543	541
228	3-硝基-N-([5-([4-(3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.23	88	a	601	599
229	4-硝基-N-([5-([4-(3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.28	90.4	a	601	599
230	3-硝基-N-([5-([4-(3-硝基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	6.35	95.8	a	547	545
231	N-([5-([4-(2,2-二环氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲	5.18	94.5	a	591	589

	基)-3-硝基苯甲酰胺					
232	N-[(5-([4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.88	92	a	541	539
233	3-硝基-N-[(5-([4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.14	90.2	a	543	541
234	3-硝基-N-[(5-([4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.23	93.2	a	543	541
235	N-[(5-([4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.5	94.4	a	557	555
236	3-硝基-N-[(5-([4-([3-(1,3-噁唑-5-基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.44	91.1	a	568	566
237	3-硝基-N-[(5-([4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	7.36	97.5	a	514	512
238	N-[(5-([4-([3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	7.27	90.3	a	604	602
239	N-[(5-([4-([1,1'-联苯基]-3-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.97	82.3	a	577	575
240	N-[(5-([4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	5.86	69	a	591	589
241	3-硝基-N-[(5-([4-([3-(吗啉-4-基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.92	94.4	a	650	648
242	3-硝基-N-[(5-([4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	7.56	75	a	544	542
243	4-硝基-N-[(5-([4-(噻吩-2-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.28	92	a	503	501
244	N-[(5-([4-([3-氨基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.06	90	a	517	515
245	4-硝基-N-[(5-([4-([3-硝基吡啶-2-基]氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.31	94.3	a	547	545
246	N-[(5-([4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	4.92	89.9	a	541	539
247	4-硝基-N-[(5-([4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	6.17	933.9	a	543	541
248	4-硝基-N-[(5-([4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.27	93.8	a	543	541

	酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺					
249	N-[(5-[(4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	5.54	92.7	a	557	555
250	4-硝基-N-[(5-[(4-(3-(1,3-噻唑-5-基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.43	94.3	a	568	566
251	4-硝基-N-[(5-[(4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	7.32	97.9	a	514	512
252	N-[(5-[(4-[(3-氟-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	7.29	86.1	a	604	602
253	N-[(5-[(4-[(1,1'-联苯]-3-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	6	85.2	a	577	575
254	N-[(5-[(4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-4-硝基苯甲酰胺	5.9	90.4	a	591	589
255	4-硝基-N-[(5-[(4-(3-(吗啉-4-基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.95	95.5	a	650	648
256	N-[(5-[(4-(2-氨基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.37	75.6	a	516	514
257	3-硝基-N-[(5-[(4-(噻吩-2-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.24	89.1	a	503	501
258	N-[(5-[(4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.03	80	a	517	515
259	N-[(5-[(4-(2-硝基-4-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	6.66	96.8	a	690	988
259	5-[(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基)-2-[(4-(3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-3-羧酸乙酯	6.66	96.8	a	690	988
260	3-硝基-N-[(5-[(4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.41	99.3	a	529	527
261	3-硝基-N-[(5-[(4-[(4-(三氟甲基)噻吩-2-基)氨基]哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.78	99.3	a	517	569
262	N-[(5-[(4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.78	81	a	599	597
263	N-[(5-[(4-(3-[丁基氨基]磺酰基)苯胺基)哌啶-1-	5.8	99.4	a	636	634

	基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺					
264	N-[(5-{[4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	4.64	97.6	a	529	527
265	3-硝基-N-[(5-{[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.13	88.5	a	555	553
266	4-硝基-N-[(5-{[4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	7.57	75.8	a	544	542
267	N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]-3-硝基苯甲酰胺	6.33	97.7	a	550	553

方案#4

实施例 268: N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺 268 的制备

5 [(3-甲氧基苯甲酰基)氨基]甲基)噻吩-2-磺酰氯 268a

上述磺酰氯依照方案#3 制备(实施例 177)。

柱层析(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 1:1)后,主要组分用二氯甲烷/环己烷重结晶得
 纯 品 268a 17.5 克。¹H NMR
 (CDCl₃) δ 7.79(t, J=4.0Hz, 1H), 7.65(t, J=7.9Hz, 1H), 7.58(m, 1H), 7.70=7.35(t, J=8.
 10 1Hz, 1H), 7.06(m, 2H), 5.07(d, J=3.8Hz, 2H), 3.88(s, 3H)。

N-[(5-{[4-(2,4-二氟苯甲酰基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基
 苯甲酰胺 268

268 依照制备 2 的方案制备,可以 98%的产率分离得无色固体(62 毫克)。W/Z APCI:
 535(M+1), 533(M-1)。分析: HPLC: 保留时间=6.22 分钟(方法 a)。

15 实施例 269: 2-羟基-N-[(5-{[4-(3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基}噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺 269 的制备二烯丙基-噻吩-2-基甲胺 269a

配备磁搅拌和冷凝管的 3 升烧瓶内置 2-氨基甲基-噻吩(51.4 克, 956 毫摩尔),
 i-Pr₂Net(140 克, 1081 毫摩尔), 二氯甲烷(1 升)。加烯丙基溴(115.7 克, 454 毫摩尔)
 20), 此时温和放热反应 2 小时后自动达到回流温度。混合物搅拌过夜(16 小时), 洗涤(
 饱和碳酸氢钠溶液; 饱和盐水), 干燥(硫酸镁), 浓缩。所得油状物硅胶过滤(淋洗剂 乙
 酸乙酯/己烷 1:4)。重复滤液浓缩, 过滤, 得标题二烯丙基胺(棕黄色油)70.3 克(80%)
 。
 NMR: ¹H
 NMR(CDCl₃) δ 7.25(br. d, J=5.9Hz, 1H), 6.98(br. dd, J=5.1, 2.8Hz, 1H), 6.94-6.92(m, 1
 25 H), 5.99-5.86(m, 2H), 5.29-5.18(m, 4H), 3.85(s, 2H), 3.16(dd, J=6.3, 0.9Hz, 4H)。

5-二烯丙基氨基甲基-噻吩-2-磺酰氯 269b

烯丙基保护的噻吩 269a (6.2 克, 32.1 毫摩尔) 的乙醚溶液在丙酮/干冰浴中冷却到 -70°C。用 2 分钟加入溶于戊烷的叔丁基锂 (21.38 毫升, 1.5M, 32.1 毫摩尔), 内温立即升至 -50°C, 混合物变橙色。10 分钟后, 二氧化硫鼓泡 2 分钟, 立即产生稠的沉淀。反应升至 0°C, 加入 NCS (4.63 克, 32.1 毫摩尔) 与四氢呋喃 (20 毫升) 配成的悬浮液, 浆状反应物变紫色。室温反应 45 分钟, 混合物用二氧化硅过滤 (淋洗剂 乙酸乙酯)。溶剂蒸干, 用乙酸乙酯: 己烷 1: 5 稀释, 用二氧化硅过滤, 得标题磺酰氯 269b (淡棕色油) 5 克 (53%), 无须进一步纯化即可使用。

10 N,N-二烯丙基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺 269c

4-(3-三氟甲磺酰基-苯胺基)-哌啶 (731 毫克, 2.37 毫摩尔), 三乙胺 (0.5 毫升, 3.58 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (10 毫升), 23°C 下与二烯丙基氨基磺酰氯 269b 反应。5 分钟内产生稠厚的沉淀, 混合物搅拌过夜 (即使在数分钟内已反应完毕)。二氯甲烷 (50 毫升) 稀释, 洗涤 (水, 饱和盐水), 干燥 (硫酸镁), 溶剂蒸干得粗产物, 硅胶过滤 (淋洗剂 乙酸乙酯: 环己烷 1: 1), 得标题二烯丙基胺 1.15 克, 无须进一步纯化, 直接用于下一步反应。

2-羟基-N-({5-[(4-{3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基}哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基}甲基)苯甲酰胺 269

二烯丙基胺 269c (1.15 克, 2.04 毫摩尔), N,N'-二甲基巴比妥酸 (NDMBA, 637 毫克, 4.08 毫摩尔), Pd(PPh₃)₄ (110 毫克, 0.096 毫摩尔) 溶于二氯甲烷 (20 毫升), 氩气鼓泡脱气 10 分钟。23°C 下搅拌过周末 (3 天), 浓缩, DMF (12 毫升) 稀释, 与水杨酸 (290 毫克, 2.10 毫摩尔), 1-羟基苯并三唑 (HOBt, 283 毫克, 2.10 毫摩尔), N-乙基-N'-(3-二甲基氨基丙基)-碳化二亚胺 (EDC, 402 毫克, 210 毫摩尔) 23°C 下反应 24 小时。乙酸乙酯稀释, 洗涤 (水, 饱和碳酸氢钠, 饱和盐水), 干燥 (硫酸镁), 溶剂蒸干, 得 3 羟基苯甲酰胺粗产品。反相制备高压液相色谱纯化 (C8, 梯度 水: 乙腈 60: 40 → 0: 100, 共用 40 分钟, 保留时间 = 20 分钟)。冷冻干燥得标题 3-羟基苯甲酰胺 466 毫克 (以 269c 计, 38%) (白色粉末)。¹H NMR (DMSO-d₆) δ 12.1 (s, 1H), 9.48 (t, J=5.9 Hz, 1H), 7.86 (dd, 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.45 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.41 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=3.8 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 3H), 6.93 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.91 (td, J=8.4, 1.1 Hz, 1H), 6.52 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.73 (d, J=5.8 Hz, 2H), 3.57-3.47 (br. d, J=12.1, 2H), 3.52-3.35 (br. m., 1H), 2.62 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.07 (s, 1.2H, residual CH₃CN), 2.02-1.92 (br. d, J=10.4 Hz, 2H), 1.47 (qd, J≈11.2, 3.6 Hz, 2H)。¹³C NMR (DMSO-d₆) δ 167.52 (s, C=O), 158.36 (s), 148.98 (s), 147.85 (s), 132.83 (d), 132.74 (s), 131.47 (d), 130.00 (d), 128.98 (s), 127.09 (d), 125.52 (d), 124.83 (s), 118.92 (q, residual CH₃CN)

N), 118.34(q, J=326Hz, CF₃), 117.75(d), 116.24(d), 115.23(d), 114.19(q), 111.33(d), 45.93(d), 43.66(t), 36.66(t), 29.18(t), 0.00(s, residual CH₃CN). M/Z

APCI: 604(M+1), 602(M-1), HPLC 分析: 保留时间 = 6.60 分钟 (方法 a). C₂₄H₂₄F₃N₃O₆S₃ 0.3CH₃CN 1.0H₂O 计算值: C: 47.53%. H: 4.36%. N: 7.44%. 测量值

5 : C: 47.41%, H: 4.09%, N: 7.49%.

在此方案中, 水杨酸可被其他羧酸取代, 包括(但不限于): 4-氯苯甲酸, 4-硝基苯甲酸, 3-硝基苯甲酸, 3-甲氧基苯甲酸, 5-硝基-1H-吡唑-3-甲酸, 2-羟基烟酸, 2-巯基烟酸, 3, 4-二羟基苯甲酸, 2-吡啶甲酸。

下列化合物通过类似上述实施例所述的平行方法制备

10

下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

实 施 例	名 称	HPLC 保 留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
270	N-[(5-([4-(1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)-3-甲氧基苯甲酰胺]	5.55	91.6	a	512	510
271	N-[(5-([4-(1H-1, 2, 3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)-2-羟基苯甲酰胺]	5.6	89.4	a	498	496
272	N-[(5-([4-(1, 3-二硫环戊-2-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-硝基苯甲酰胺]	5.74	88.1	a	605	603
273	3-甲氧基-N-[(5-([4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺]	4.58	88.6	a	516	514
274	3-甲氧基-N-[(5-([4-(3-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺]	6.5	97.5	a	554	552
275	N-[(5-([4-(3-(二甲基氨基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺]	4.4	83.1	a	530	528
276	3-甲氧基-N-[(5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺]	5.29	93.3	a	528	526
277	3-甲氧基-N-[(5-([4-(3-(甲基磺酰基)-苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺]	5.59	95.7	a	564	562
278	3-甲氧基-N-[(5-([4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺]	5.5	97	a	532	530
279	N-[(5-([4-(3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺]	5.2	93.8	a	565	563
280	3-([1-[(5-([3-甲氧基苯甲酰基]氨基)甲基)噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯]	5.76	96.8	a	544	542

281	N-([5-([4-[3-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	4.08	95.4	a	529	527
282	3-甲氧基-N-([5-([4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	4.58	90.2	a	516	514
283	N-([5-([4-[3-硝基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	6.44	89.3	a	531	529
284	3-甲氧基-N-([5-([4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.15	96.9	a	554	552
285	N-([5-([4-[2-硝基苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	6.59	95.2	a	531	529
286	N-([5-([4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	4.57	95.2	a	529	0
287	N-([5-([4-[4-(1,3-二硫环戊-2-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	5.64	96.6	a	599	597
288	N-([5-([4-[3-氯苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	6.57	97.7	a	520	518
289	N-([5-([4-[4-氯苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	6.86	100	a	520	518
290	3-甲氧基-N-([5-([4-[4-(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.88	98	a	618	616
291	N-([5-([4-[3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	4.18	91.3	a	528	526
292	N-([5-([4-[3-[(2-羟基乙基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	5.11	92.2	a	594	592
293	3-甲氧基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.55	88.1	a	618	616
294	N-([5-([4-苯胺基哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	4.52	88.5	a	486	484
295	3-甲氧基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	6.54	92.9	a	586	584
296	N-([5-([4-[4-(4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺	3.95	88	a	502	500
297	3-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.23	88	a	601	599
298	4-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基)噻吩-2-基]甲基)苯甲酰胺	7.28	90.4	a	601	599

	哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺					
299	N-[(5-[(4-(2-羟基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	4.12	89.8	a	502	500
300	3-甲氧基-N-[(5-[(4-(噻啶-2-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	4.15	92.7	a	488	486
301	N-[(5-[(4-[(3-氨基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	3.96	93.1	a	502	500
302	N-[(5-[(4-[(3-硝基吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	6.22	100	a	532	530
303	N-[(5-[(4-[(2,2-环氧-1,3-二氢-2-苯并噻吩-5-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	5.04	98.5	a	576	574
304	N-[(5-[(4-(2,3-二氢-1H-茚-5-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	4.81	97.1	a	526	524
305	3-甲氧基-N-[(5-[(4-(2-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.99	99	a	528	526
306	3-甲氧基-N-[(5-[(4-(4-丙基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.15	97.9	a	528	526
307	N-[(5-[(4-(3-叔丁基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	5.41	98.9	a	542	540
308	N-[(5-[(4-[(3-氯-5-(三氟甲基)吡啶-2-基)氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	7.23	96.1	a	589	587
309	3-甲氧基-N-[(5-[(4-[3-(1,3-噻唑-5-基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.25	94.9	a	553	551
310	N-[(5-[(4-[(1,1'-联苯)-3-基氨基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	5.82	97.1	a	562	560
311	3-甲氧基-N-[(5-[(4-(3-丙基苯氧基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.55	78.7	a	529	527
312	3-甲氧基-N-[(5-[(4-[3-(吗啉-4-基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	5.85	96.9	a	635	633
313	3-甲氧基-N-[(5-[(4-(2-苯基乙基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺	7.2	98.3	a	499	497
314	N-[(5-[(4-(3-苄基苯胺基)哌啶-1-基)磺酰基)噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	5.77	97.6	a	576	574

315	3-甲氧基-N-[(5-[[4-(3-苯基丙基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	4.33	99.7	a	514	512
316	3-甲氧基-N-[(5-[[4-[[4-(三氟甲基)噻吩-2-基]氨基]哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.69	100	a	556	554
317	N-[(5-[[4-(3-环己基-4-羟基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	4.76	91.7	a	584	582
318	N-[(5-[[4-(3-[(丁基氨基)磺酰基]苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	5.77	99.3	a	621	619
319	N-[(5-[[4-(3-乙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺	4.54	94.4	a	514	512
320	3-甲氧基-N-[(5-[[4-(5,6,7,8-四氢萘-1-基氨基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺	5.02	88.2	a	540	538
321	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-5-硝基-1H-吡唑-3-甲酰胺	5.12	96.2	a	517	515
322	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-2-氧代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	4.15	93	a	499	497
323	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-2-硫代-1,2-二氢吡啶-3-甲酰胺	4.43	85.8	a	515	513
324	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3,4-二羟基苯甲酰胺	4.62	89.1	a	514	512
325	N-[(5-[[4-(1H-1,2,3-苯并三唑-1-基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]吡啶-2-甲酰胺	5.22	98.9	a	483	481

实施例 326: N-[(5-[[4-(己基氧基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺 326 的制备

5 N,N-二烯丙基-N-[(5-[[4-(己基氧基)哌啶-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]胺 326a

4-羟基哌啶(190 毫克, 1.88 毫摩尔), DIEA(0.87 毫升, 5.13 毫摩尔)溶于二氯甲烷(10 毫升), 加溶于热 DCE 的 5-([1-(4-氯-苯基)-甲酰基]-氨基)甲基噻吩-2-磺酰氯 1b(500 毫克, 1.71 毫摩尔)。反应混合物搅拌 4 小时。加入 100 毫升乙酸乙酯, 用
10 盐酸(1N)提取以除去多余的胺。磺酰胺中间体无须进一步纯化。氩气保护下, 300 毫克(0.84 毫摩尔)该中间体溶于干燥 DMF, 加氢化钠固体(60 毫克, 50%, 浸于石蜡

油中, 1.01 毫摩尔)。反应颜色变为橙色。反应混合物搅拌 15 分钟, 直至不再观察到气体冒出。上述溶液中加入溶于 1 毫升 DMF 的碘己烷(356 毫克, 1.68 毫摩尔), 反应混合物加热至 70°C 过夜。DMF 蒸干, 粗产物溶于二氯甲烷。有机相水洗二次, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干。粗产物用硅胶纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 3: 1), 得纯 326a 210 5 毫克(59%)(无色油)。

N-[(5-[(4-(己基氧基)哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺 326

氩气保护下, 326a(134 毫克, 0.3 毫摩尔), 1, 3-二甲基巴比妥酸(94 毫克, 0.6 毫摩尔), 四(三苯基膦)钯(12 毫克, 0.01 毫摩尔)在二氯甲烷(3 毫升)中搅拌。反应用高压液相色谱跟踪直至起始原料消失。粗产物蒸干, 加入干燥的四氢呋喃。向此溶液中加入 DIEA(230 微升, 1.5 毫摩尔)和 3-茴香酰氯(51 毫克, 0.3 毫摩尔)。反应搅拌 3 小时, 加乙酸乙酯, 有机相用饱和碳酸氢钠, 盐酸(1N), 饱和盐水洗涤。干燥后的溶剂蒸干溶液, 硅胶层析法纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 7: 3)。得 326(54 毫克, 3 7%) (油状物)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.43-7.25(m, 4H), 7.15-7.05(m, 2H), 6.60(m, 1H), 4.8 3(d, J=6.0Hz, 2H), 3.86(s, 3H), 3.35(d, J=6.6, 2H), 3.35-3.23(m, 3H), 2.95(m, 2H), 1.9 4(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.70-1.50(m, 5H), 1.30-1.20(m, 8H), 0.87(t, J=6.8, 3H), M/Z AP 15 CI:495.2(M+1)。

实施例 327: N-[(5-[(4-庚酰基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基]-3-甲氧基苯甲酰胺 327 的制备

20 1-[(5-[(二烯丙基氨基)甲基]噻吩-2-基)磺酰基]哌啶-4-甲酸甲酯 327a

5-二烯丙基氨基甲基-噻吩-2-磺酰氯 269b(270 毫克, 1.88 毫摩尔)和 DIEA(0.88 毫升, 5.13 毫摩尔)溶于 10 毫升三氯甲烷。加入溶于 1 毫升三氯甲烷的六氢异烟酸甲酯(269 毫克, 1.88 毫摩尔)。反应搅拌 3 小时, 二氯甲烷稀释, 盐酸(0.1N), 饱和碳酸氢钠, 饱和盐水提取。有机相硫酸镁干燥, 溶剂蒸干。粗产品硅胶层析法纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 1: 1), 得 327a 440 毫克(65%)(无色油)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.3 0(d, J=3.6Hz, 1H), 6.83(d, J=3.6 1H), 5.78(m, 2H), 5.18(m, 4H), 3.70(s, 2H), 3.52(m, 6 25 H), 3.07(m, 4H), 2.50(m, 2H), 2.25(m, 1H), 1.93(m, 2H), 1.84(m, 2H). M/Z APCI:399.2(M+1)。

30 1-[(5-[(二烯丙基氨基)甲基]噻吩-2-基)磺酰基]-N-甲氧基-N-甲基哌啶-4-甲酸甲酯 327b

327a(390 毫克, 1 毫摩尔)和 N, O-二甲基羟基胺(148 毫克, 1.52 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃, -20°C 下搅拌, 缓慢加入溶于四氢呋喃的异丙基氯化镁(2M, 1.65 毫升, 3.23 毫摩尔)。反应混合物经过 30 分钟升至室温, 室温下再搅拌 30 分钟。反应用氯化铵溶液 (20%) 淬灭。水相用叔丁基甲基醚提取, 合并有机相, 饱和盐水洗涤, 硫酸

镁干燥, 溶剂蒸干。粗产品硅胶层析法纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 1: 1), 得 327 b 380 毫克(90%)(无色固体)。 ^1H NMR (DMSO d_6) δ 7.53(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1H), 7.16(d, $J=3.6$ 1H), 5.89(m, 2H), 5.24(m, 4H), 3.86(s, 2H), 3.62(m, 5H), 3.15(m, 7H), 2.74(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.25(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.63(m, 2H)。M/Z APCI: 428.1 (M+1)。

5 1-[1-((5-[(二烯丙基氨基)甲基]噻吩-2-基)磺酰基)哌啶-4-基]庚-1-酮 327c

327b(376 毫克, 0.88 毫摩尔)溶于无水四氢呋喃, 冷却至 -20°C 。 -20°C 下滴加己基锂(2M, 溶于己烷)(2.46 毫升, 6.2 毫摩尔)。反应经过 3 小时升至室温, 倾入 100 毫升氯化氢/乙酸乙酯(5%)。水相用二氯甲烷提取, 合并有机相, 氢氧化钠(2N), 饱和盐水洗涤, 硫酸镁干燥, 溶剂蒸干。粗产品硅胶层析法纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 4: 1), 得 327c 186 毫克(47%)(棕色油)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40(d, $J=3.6\text{Hz}$, 1H), 7.25(d, $J=3.6$ 1H), 5.95(m, 2H), 5.50(m, 4H), 4.32(s, 2H), 3.70-3.50(m, 6H), 2.50(m, 2H), 2.32(m, 3H), 1.85(m, 2H), 1.68(m, 2H), 1.46(m, 2H), 1.30-1.12(m, 6H), 0.80(t, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), M/Z APCI: 453.2 (M+1)。

15 N-((5-[(4-庚酰基哌啶-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-3-甲氧基苯甲酰胺 327 的制备

327c(100 毫克, 0.22 毫摩尔), 1, 3 二甲基巴比妥酸(69 毫克, 0.44 毫摩尔), 四(三苯基磷)钼(12 毫克, 0.01 毫摩尔)在二氯甲烷(3 毫升)中搅拌过夜。脱保护基反应应用板层析跟踪。保护基全脱去后, 溶剂蒸干。粗产物加入四氢呋喃, 加入 DIEA(76 微升, 0.33 毫摩尔), 缓慢加入溶于四氢呋喃的 3 茴香酰氯(38 毫克, 0.22 毫摩尔)。反应搅拌 3 小时, 用乙酸乙酯稀释, 碳酸氢钠和饱和盐水提取。有机相用硫酸钠干燥, 溶剂蒸干。粗产品用快速硅胶层析法纯化(淋洗剂 环己烷/乙酸乙酯 1: 1), 得 327 30 0 毫克(50%)(无色油)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.40-7.10(m, 3H), 6.95(m, 2H), 6.45(m, 1H), 4.70(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.74(s, 3H), 3.58(m, 2H), 2.40(m, 2H), 2.27(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 2.19(m, 1H), 1.77(m, 2H), 1.64(m, 2H), 1.13(m, 8H), 0.74(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), M/Z APCI: 506.3 25 (M+1)。

实施例 328: 4-氯-N-[(5-[[4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基)甲基]-苯甲酰胺 328 的制备

4-氯-N-2-呋喃基甲基-苯甲酰胺 328a

在 0°C 下, 4-氯苯甲酰氯(3.2 克, 18.5 毫摩尔)与 50 毫升干燥二氯甲烷配成的 30 溶剂被用 30 分钟加入到 2-糠胺(2 克, 20.6 毫摩尔)和 $^i\text{Pr}_2\text{NEt}$ (7 毫升, 41 毫摩尔)与二氯甲烷(200 毫升)配成的溶液中。反应用 3 小时升至室温。混合物用 200 毫升二氯甲烷稀释, 盐酸(1N)洗涤 2 次, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干得到标题苯甲酰胺 4 克(83%)(白色固体)。 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.05(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.57(m, 1H), 7.53(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.40(dd, $J=3.7, 1.1\text{Hz}$, 1H), 6.28(d, $J=3.7\text{Hz}$, 1

H), 4.46(d, J=5.6Hz, 2H). M/Z APCI: 236.6(M+1), 234.8(M-1)。

5-([1-(4-氯-苯基)-甲酰基]-氨基)-甲基-咪唑-2-磺酰氯 328b

向 9a(500 毫克, 2.12 毫摩尔)在二氯甲烷(20 毫升)的溶液, 在-80℃ 下滴加溶于 10 毫升二氯甲烷的氯磺酸(494 毫克, 4.24 毫摩尔)。混合物用 5 小时升至室温。多余的磺酸用冰和碳酸氢钠淬灭。加入 1.62 毫升(40%水溶液, 2.54 毫摩尔)四丁基氢氧化铵, 形成的盐用 DCM 提取。有机相硫酸镁干燥, 过滤, 溶剂蒸干。分得红色油(1.11 克), 产率 94%, 无须进一步纯化, 直接用于下一步。

磺酸四丁基铵盐中间体(1.1 克, 1.97 毫摩尔)溶于 20 毫升 DCM, 氩气保护。加入固态三光气(410 毫克, 1.38 毫摩尔), 再入加溶于 2 毫升 DCM 的 60 微升 DMF。氩气保护下, 反应室温下搅拌 3 小时。溶剂减压蒸干, 剩余的油状粗产物硅胶层析法纯化(淋洗剂 石油醚/乙酸乙酯 2: 1), 得标题磺酰氯 328b 450 毫克(69%)。¹H NMR (CDCl₃) δ 7.57(d, J=8.7Hz, 2H), 7.27(d, J=8.7Hz, 2H), 7.09(d, J=3.4Hz, 1H), 6.43(t, b, 1H), 6.40(d, J=3.4Hz, 1H), 4.57(d, J=6.0Hz, 2H)。

4-氯-N-[(5-([4-(3-丙基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]-苯甲酰胺 328

328 根据合成 2 的方案合成。分离产量: 21 毫克(82%)。分析: HPLC: 保留时间=5.34 分钟(方法 a)。M/Z APCI: 516.2(M+1), 514.1(M-1)。

下列化合物通过类似上述实施例所述的平行方法制备

下表提供所述实施例的高压液相数据和质谱数据

实 施 例	名 称	HPLC 保 留时间	纯度	HPLC 梯度	质量 M+1	质量 M
329	4-氯-N-[(5-([4-(3-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	6.41	97.8	a	508	506
330	4-氯-N-[(5-([4-(3-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	4.86	92	a	504	502
331	4-氯-N-[(5-([4-(3-(三氟甲基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	6.73	96.8	a	542	540
332	4-氯-N-[(5-([4-(3-(二甲基氨基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	4.29	93.6	a	517	515
333	4-氯-N-[(5-([4-(3-(甲基磺酰基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	5.42	98	a	552	550
334	4-氯-N-[(5-([4-(3-(甲基硫烷基)苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基)-2-咪唑基)甲基]苯甲酰胺	5.46	96	a	520	518

335	N-([5-([4-[3-(氨基磺酰基)苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基]-2-呋喃基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	5.08	94	a	553	551
336	3-([1-([5-([4-(4-氯苯甲酰基)氨基]甲基)-2-呋喃基)磺酰基]哌啶-4-基)氨基)苯甲酸甲酯	5.64	98	a	532	530
337	3-([1-([5-([4-(4-氯苯甲酰基)氨基丁甲基)-2-呋喃基]磺酰基]哌啶-4-基)氨基)苯甲酰胺	4.3	97.1	a	517	515
338	4-氯-N-([5-([4-[3-硝基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.22	87.4	a	519	517
339	4-氯-N-([5-([4-(2-甲氧基苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	4.56	98.4	a	504	502
340	4-氯-N-([5-([4-[2-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.86	97.6	a	542	540
341	4-氯-N-([5-([4-[2-硝基苯胺基]哌啶-1-基)磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.29	97.9	a	519	517
342	4-氯-N-([5-([4-(4-氯苯胺基)哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	5.88	98.1		508	506
343	4-氯-N-([5-([4-[4-(三氟甲基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.73	96.9		542	540
344	4-氯-N-([5-([4-[4-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.57	99.1		606	604
345	N-([5-([4-[4-(氨基羰基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.61	94.3		517	515
346	4-氯-N-([5-([4-[4-(1,3-二硫环戊-2-基)苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	5.55	96.7		578	576
347	N-([5-([4-[3-[氨基(亚氨基)甲基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.07	94.5		516	514
348	4-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)磺酰基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	6.77	94.7	a	606	604
349	N-([5-([4-苯胺基哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)-4-氯苯甲酰胺	4.52	93.8		474	472
350	4-硝基-N-([5-([4-[3-[(三氟甲基)硫烷基]苯胺基]哌啶-1-基]磺酰基]-2-呋喃基]甲基)苯甲酰胺	7.12	97	a	574	572

实施例 351: 4-氯-N-([5-[(3-{3-[(三氟甲基)磺酰基]-苯胺基}吡咯烷-1-基)磺酰基]噻吩-2-基]甲基)-苯甲酰胺 351 的制备

4-氯-N-[(5-[(3R)-3-羟基吡咯烷-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基]苯甲酰胺 351a

R-3-四氢吡咯醇盐酸盐(530 毫克, 4.29 毫摩尔), DIEA(0.75 毫升, 14.3 毫摩尔)在二氯甲烷/DMF 1: 1 中形成悬浮液, 加 5-([1-(4-氯-苯基)-甲酰基]-氨基)-甲基)-噻吩-2-磺酰氯 1b(1.0 克, 2.86 毫摩尔)。加完后, 悬浮物消失。反应混合物搅拌过夜。加入乙酸乙酯 100 毫升, 多余的胺用盐酸(1N)提取, 饱和盐水洗涤。有机相硫酸镁干燥, 溶剂蒸干得 351a(1.14 克, 99.9%)(白色泡沫)。 ^1H NMR (DMSO d_6) δ 9.34(t, $J=5.8\text{Hz}$, 1H), 7.89(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.49(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.55(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.13(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 4.95(d, $J=3.4\text{Hz}$, 1H), 4.65(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 4.16(m, 1H), 3.40-3.20(m, 5H), 3.00(m, 1H), 3.35-3.23(m, 3H), 1.80-1.60(m, 2H), M/Z APCI: 401.2($M+1$), 398.9($M-1$)。

4-氯-N-(5-[(3-氧代吡咯烷-1-基)磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺 351b

-80°C 下, 草酰氯(36 毫克, 0.28 毫摩尔)溶于干燥的二氯甲烷, 缓慢加入 DMSO(50 微升, 0.6 毫摩尔)。溶液在氩气保护下搅拌。15 分钟后, 351a(100 毫克, 0.25 毫摩尔)溶于 2 毫升二氯甲烷, 此溶液于-80°C 下滴加入上述反应混合物。在加 DIEA(0.21 毫升, 1.25 毫摩尔)之前, 反应低温下搅拌 15 分钟。反应在-80°C 下搅拌 30 分钟, 用 2 小时升至室温。产生白色沉淀。反应用水淬灭, 二氯甲烷提取数次。合并有机相, 硫酸镁干燥。溶剂蒸干。粗产物硅胶层析法纯化(淋洗剂 乙酸乙酯/环己烷 2: 1), 得 351b(80 毫克 80%)(无色固体)。 ^1H NMR (CDCl_3) δ 7.72(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.46(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 7.42(d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.08(d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.59(t, $J=5.8$, 1H), 4.80(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.58(t, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 3.50(s, 3H), 2.54(t, $J=7.5$, 2H), 3.35-3.23(m, 3H), 2.95(m, 2H), 1.94(m, 2H), 1.86(m, 2H), 1.70-1.50(m, 5H), 1.30-1.20(m, 8H), 0.87(t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), M/Z APCI 399.0($M+1$), 397.2($M-1$)。

4-氯-N-([5-[(3-[(三氟甲基)磺酰基]-苯胺基)吡咯烷-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基)-苯甲酰胺 351

351b 根据实施例 110 的方案#1 制备, 分离产率: 84%(15 毫克)(无色固体)。 M/Z APCI: 609($M+1$), 607($M-1$)

实施例 352: 4-氯-N-([5-[(4-[(3-[(三氟甲基)磺酰基]-苯胺基)氮杂环庚-1-基]磺酰基]噻吩-2-基)甲基)苯甲酰胺 352

352 根据实施例 110 的方案#1 制备, 分离产率: 47%(12 毫克)(无色固体)。 M/Z APCI: 637($M+1$), 639($M-1$)。

实施例 353: 药物制剂的制备

以下制剂实施例说明本发明代表性的药物组合物, 但本发明不限于此。

制剂 1-片剂

式 I 的一种磺酰胺化合物的干粉以约 1: 2 重量比与干明胶黏合剂混合。加入少量

硬脂酸镁作为润滑剂。用压片机将此混合物压成 240-270 毫克(每片 80-90 毫克活性磺酰胺化合物)。

制剂 2-胶囊

式 I 的一种磺酰胺化合物干粉以约 1: 1 重量比与淀粉稀释剂混合。将此混合物装
5 入 250 毫克胶囊内(每胶囊 125 毫克活性磺酰胺化合物)。

制剂 3-液体

式 I 的一种磺酰胺化合物(1250 毫克), 蔗糖(1.75 克)和黄原胶(4 毫克)共同掺混, 通过美国 10 号目筛, 然后和预先制备的微晶纤维素和羧甲基纤维素钠(11: 89, 50 毫克)在水中的溶液混合。用水稀释苯甲酸钠(10 毫克)、香料和色料并加入, 同时搅
10 拌。加入足量水使得总体积为 5 毫升。

制剂 4-片剂

式 I 的一种磺酰胺化合物干粉以约 1: 2 重量比与干明胶黏合剂混合。加入少量硬脂酸镁作为润滑剂。然后用压片机将此混合物压成 450-900 毫克药片(每片 150-300 毫克活性磺酰胺化合物)。

15 制剂 5-注射剂

将式 I 的一种磺酰胺化合物溶解于缓冲的灭菌盐水注射用水性介质, 浓度约为 5 毫克/毫升。

实施例 354: 生物学测定

生物学结果

20 用上述的体外和体内生物学测定评价式 I 所要求的磺酰胺衍生物的活性。

JNK2 和/或 3 体外测定: JNK3 和/或 2 测定按下法在 96 孔 MTT 板中进行: 在式 I 磺酰胺抑制剂存在或不存在的条件下, 在反应体积为 50 微升中(含 50mM Tris-HCl, pH8.0; 10mMMgCl₂; 1mM 二硫代苏糖醇和 100 μ M NaVO₄)使 0.5 微克重组的预活化的 GST-JNK3 或 GST-JNK2 与 1 微克重组的生物素化的 GST-c-Jun 和 2 μ M³³ γ -ATP(2 纳居(Ci)/微升)共温育。在室温进行温育 120 分钟, 加入 200 微升含 250 微克抗生蛋白链菌素涂覆的 SPA 珠(购自 Amersham 公司)*, 5mMEDTA, 0.1% Triton X-100 和 50 μ M ATP 在磷酸盐水昆虫液中的溶液。室温培育 60 分钟后, 通过 1500 $\times$ g 离心 5 分钟使珠沉下, 重新悬浮在 200 微升含 5mM EDTA, 0.1% Triton X-100 和 50 μ M ATP 的 PBS 中, 在按上述方法使珠沉降以后, 用 β 射线闪烁计数器测定放射性。通过用生物素化的 GST-ATF₂ 或髓磷脂碱性蛋白取代 GST-c-Jun, 这一测定可分别用来测量预活化 p38 和
30 ERK MAP 激酶的抑制作用。

实施例	JNK3	JNK2	p38	ERK2
37	0.68	1.19	>30	>30
84	0.86	1.30	>30	>30
86	0.80	1.05	>30	>30
91	0.15	0.64	>30	>30
109	0.23	0.59	>30	>30
110	0.11	0.31	>30	>30
120	0.40	0.56	>30	>30
131	0.71	2.23	>30	>30
155	0.53	0.50	>30	>30
168	0.89	1.20	>30	>30
204	0.17	0.22	>30	>30
211	0.27	0.39	>30	>30
271	0.36	0.22	>30	>30
285	0.19	0.23	>30	>30

表示为与 JNK2 和 3, p38 和 ERK2 有关的各数值称为 $IC_{50}(\mu M)$, 即为达到所述靶标(如 JNK2)50%抑制所需的量。从上表可以得出结论, 式 I 的所述试验化合物对 JNK2 和 3 确有显著作用, 但对于 p38 和 ERK2 基本上没有作用, 因此表现了极有选择性的抑制作用。

交感神经元培养物和存活测定

新生大鼠(p4)上颈部神经节(SCG)的交感神经元在 dispase 中解离, 以 10^4 细胞/厘米² 的密度固定在用大鼠尾部胶原蛋白涂覆过的 48 孔 MTT 板上, 在 Leibowitz 培养基(含 5%大鼠血清, 0.75 微克/毫升 NGF 7S(Boehringer Mannheim 公司, Indianapolis, INV. 和阿拉伯糖腺 $10^5 M$)中培养。在固定后的第 4 天, 通过将该培养物暴露于含 10 微克/毫升抗 NFG 抗体(Boehringer Mannheim 公司), 不含 NGF 或阿拉伯糖腺苷, 存在或不存在磺酰胺抑制剂的培养基, 诱导细胞的死亡。诱导细胞死亡后 24 小时, 通过在 37°C 将该培养物在 0.5 毫克/毫升溴化 3-(4,5-二甲基噻唑-2-基)-2,5-二苯基四唑鎓(MTT)中培养 1 小时, 进行细胞活力的测定, 在 MTT 中培养后, 将细胞重新悬浮在 DMSO 中, 转移到 96MTT 板上, 通过测量 590 纳米的光密度, 评价细胞活力。

用多个试验化合物进行的这一测定的结果证明, 式 I 化合物能使神经元免于死亡(存活神经元%在 10 和 80 之间)。

II-2 释放测定:

将 Jurkat 细胞(一种人 T 细胞白血病细胞系)(美国典型培养物汇集#TIB152)培养在 RPMI1640 培养基(Gibco, BRL)(用 10%热灭活的 FCS, 谷氨酰胺和 Penstrep 补充)中。将在该培养基中的细胞悬浮液稀释成 2×10^5 细胞/毫升。将此细胞固定在 96 孔板上(2×10^5 细胞/孔), 孔中含有不同浓度的试验化合物(各化合物的最后浓度为 10, 3, 1, 0.3, 0.1 μM)。将此混合物在 37°C 在增湿的 CO_2 气氛中培养 30 分钟。在所有各孔(负对照孔除外)中用 10 微升 PMA+伊屋诺酶素(0.1 μM 和 1 μM 最后浓度)处理细胞。在不含化合物的孔中, 加入 10 微升 RPMI2%DMSO(=0.1%最后浓度)。在 37°C 培养细胞 24 小时, 然后收集上清液(如果当天不使用, 就在-20°C 冷藏), 接着对该上清液进行 IL-2 ELISA 试验。

10 IL-2 ELISA 测定:

通过 ELISA 测定存在或不存在试验化合物时由 PMA+Iono-刺激的 Jurkat 细胞释放在培养基中的 IL-2。以下为测定的程序:

溶液

洗涤缓冲液: PBS-Tween 0.05%

15 稀释液: PBS-Tween 0.05%

底物溶液: 柠檬酸 0.1M/ Na_2HPO_4 0.1M

终止溶液: H_2SO_4 20%

适配的抗体对/标准

从 R&D Systems

20 单克隆抗人 IL-2 抗体(MAB602)(捕获)

生物素化的抗人 IL-2 抗体(BAF202)(检测)

重组人 IL-2(202-IL-010)(标准)

板的制备

25 将 100 微升用 PBS 稀释的捕获抗体(5 微克/毫升), 转移至 96 孔 ELISA 板上, 室温培育过液。

抽吸各孔并用洗涤缓冲液洗 3 次。最后一次洗涤后, 使板保持潮湿。

1. 用 200 微升 PBS-10%FCS 饱和。室温培育 1 小时。

2. 重复洗涤步骤 2。

测定程序

30 1. 加 100 微升样品或标准(2000, 1000, 500, 250, 125, 62.5, 31.25 皮克/毫升), 室温培育 2 小时。

2. 洗 3 次。

3. 加 100 微升生物素化的抗人 IL-2, 浓度为 12.5 纳克/毫升。室温培育 2 小时

1. 洗 3 次。
4. 加 100 微升抗生蛋白链菌素-HRP(Eymed#43-4323)，比例为 1：10,000。室温培育 30 分钟。
5. 洗 3 次。
- 5 6. 加 100 微升底物溶液(柠檬酸/1Na₂HPO₄(1：1)+H₂O₂ 1：2000+OPD)。室温培育 20-30 分钟。
7. 向各孔加 50 微升终止溶液。
8. 用微滴板读数仪(设定在 450 纳米，用 570 纳米校正)测定光密度。
- 用各种试验化合物进行的该测定的结果总结于下表中：

10

实施例	在 3 μ 浓度下 IL2 产生的抑制%
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

C-Jun 极道基因测定

细胞培养物

- 将 H1r c-Jun HeLa 细胞培养在 DMEM 高 Glc 中用 10%FCS (Sigma)，2mM 谷氨酰胺
- 15 (Gibco)，P/S，潮酶素 b 100 微克/毫升和 G418 250 微克/毫升补充)。

细胞培养物的制备

细胞库

细胞在冷冻管中冷冻保存在液氮中，1.8 毫升细胞在培养基中的悬浮液含 10%DMSO

细胞保存在培养基中事件不吵过 20 次传代。

细胞培养物解冻

需要时, 将细胞冷冻瓶放在 37°C 的水浴中迅速解冻, 轻轻旋动直至半完全解冻。然后将此细胞悬浮液加至 10 毫升培养基中。

- 5 将细胞悬浮液在 1200rpm 离心 5 分钟, 除去上清液, 将细胞块重新悬浮在培养基中, 加至含有 25 毫升培养基的 175 厘米²烧瓶中。使烧瓶在 37°C 在 5%CO₂ 气氛中培养。

细胞传代

将细胞系列传代, 至得到 80%汇合的单层。

- 10 除去各烧瓶的培养基, 单层用 10-15 毫升磷酸盐缓冲溶液(PBS)洗涤。

向细胞单层加入胰蛋白酶-EDTA 溶液, 在 37°C 培育, 不时轻轻拍打使细胞移位。通过用显微镜观察, 确定细胞单层已完全脱离并解集聚。然后将细胞重新悬浮在 10 毫升完全培养基中并在 1200rpm 离心 5 分钟。

弃去上清液, 将细胞重新悬浮在培养基中并在 175 厘米²烧瓶中稀释至 1/5。

- 15 第 0 天早晨

制备用于转染的细胞

将近乎汇合的培养物的烧瓶中的细胞按上述方法用胰蛋白酶处理, 使之脱附、解集。

将细胞重新悬浮在培养基中并计数。

- 20 将细胞悬浮液用培养基稀释至约 3.5×10^6 细胞/毫升, 并将 1 毫升微升细胞悬浮液放入 210 厘米培养皿中(含 9 毫升培养基)。

将板放在含有 5%CO₂ 在空气中的增湿气氛中在 37°C 培养。

第 0 天傍晚

转染

- 25 对照: 0.2 微克 pTK Renilla, 5.8 微克 pBluescript KS, 500 微升 OPTIMEM(GIBCO), 18 微升 Eugene 6

诱导: 0.1 微克 pMEKK1, 0.2 微克 pTK Renilla, 5.7 微克 pBluescript KS, 500 微升 OPTIMEM(GIBCO), 18 毫升 Eugene 6 30' RT

将转染混合物加至固定在板上的细胞。将板在 37°C 在含有 5%CO₂ 在空气中的增湿气氛中培育过夜。

- 30 第 1 天

制备一块 96 孔板, 每孔含 100 微升培养基

负调节(载体): 向 100 微升培养基中加 2 微升 DMSO(一式三份)。

化合物: 向 100 微升培养基中加 2 微升试验化合物贮液的稀释液(一式三份)。

将已转染的细胞用胰蛋白酶处理并重新悬浮在 12 毫升培养基中。

将 100 微升该稀释液加至 96 孔板的各孔中。

将板放在含 5%CO₂ 在空气中的增湿气氛中，在 37°C 培育过夜。

试验化合物的稀释液

试验化合物贮液浓度如下：

5 3, 1 和 0.1mM(在 100%DMSO 中)。

第 2 天

试验程序

Dual-Luciferase™ reporter 测定系统(Promega 公司)

10 从板上除去培养基，用 100 微升 PBS 洗涤细胞 2 次。在加入 PLB 试剂前完全除去
洗涤溶液。向每个培养孔加入 5 微升 1×PLB。将培养板放在转动平台上或轨道摇床
上，轻轻转动/摇动，保证细胞单层完全均匀被 1×PLB 覆盖。室温转动培养板 15 分
钟。将 20 微升溶解物转移至白色不透明的 96 孔板中。放在发光计中读数。

-注射 50 微升虫荧光素酶测定试剂 II，等待 5 秒钟，读 10 秒钟

-注射 50 微升 stop&Glo®试剂，等待 5 秒钟，读 10 秒钟

15 检查 RLU 虫荧光素酶/RLU Renilla*1000

用各种试验化合物进行的这一测定的结果总结如下：

实施例	在 10 μM 浓度下的%抑制
37	>30
84	>30
86	>30
91	>30
109	>30
110	>30
120	>30
131	>30
155	>30
168	>30
204	>30
211	>30
271	>30
285	>30

小鼠 LPS 诱发的内毒素休克

用下列方案评估式 I 所示的 JNK 抑制剂显著降低由 LPS 攻击所诱导的炎性细胞因子的水平的能力:

- 5 将 LPS(S.abortus-Galanos 公司)注射(200 微克/千克, i.v.)给雄性 C57BL/6 小鼠, 以诱发内毒素休克。在: LPS 攻击前 15 分钟, 静脉注射(10 毫升/千克)化合物(0.1, 1, 10 毫克/千克)或 NaCl(200 μ M)。在 LPS 攻击后在不同时间点从眼窝窦取得肝素化的血, 将该血在 4°C 在 9000rpm 离心 10 分钟, 收集上清液, 用于通过小鼠 ELISA 试剂盒如 IFN γ (Douset R&D Ref.Dy485)测定细胞因子的产生。所试验的化合物显示了降低炎性相关的细胞因子的相当强的能力。

沙土鼠全部局部缺血

- 10 用下列方案评估式 I 所示的 JNK 抑制剂在中风事件中保护细胞死亡的能力:

(1) 方法

*外科手术

-麻醉: 氟烷或 1-氯-2, 2, 2-三氟乙基二氟甲基醚(0.5-4%)

-结扎咽喉, 切开皮肤

- 15 -将颈动脉(左和右)与组织分离

-在 5 分钟期间用 Bulldog 微钳使动脉闭合

-消毒手术台(Betadine[®])并缝合皮肤(Autoclip[®] ou Michel' s hooks)

-将动物固定在加热灯下直至苏醒

-将动物安定在各个笼中

- 20 *处死动物

-缺血后 7 天(断头或过量戊巴比安)

-大脑取样

*组织系参数

-把大脑放在异戊烷中冷冻(-20°C)

- 25 -用冷冻切片机将海马切片(20 微米)

-用甲酚紫和/或 TUNEL 法染色

-评价损伤(在海马的 CA1/CA2 亚区)

-Gerhard&Boast 改良计分法, 或

-在 CA1/CA2 区细胞计数

- 30 *生物化学参数

-大脑结构的微解剖

-测定的参数: DNA 片段化作用, 乳酸盐, 钙渗透

-分析方法: ELISA, 比色法, 酶法, 放射计量法

(2) 处理

-试验化合物或载体的给药：重灌注后 15 分钟(从麻醉中苏醒后 5-10 分钟)

-标准方案

50 只动物，分成 5 组，每组 10 只(A 组-对照组，B-D 组：试验化合物组，给药 3 次，E 组-参照化合物组(氟胺酮 3×120 毫克/千克，i. p. 或乳清酸 3×300 毫克/千克 5 , i. p.)

试验化合物表现出相当强的能力保护神经元在诱发的脑部缺血过程中免于凋亡。