

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 03815948.1

C07D333/42

C07D333/34

C07D409/04

C07D263/32

C07D213/70

C07D409/12

C07D209/16

[43] 公开日 2005 年 9 月 7 日

[11] 公开号 CN 1665802A

[22] 申请日 2003.7.7 [21] 申请号 03815948.1

[30] 优先权

[32] 2002.7.5 [33] GB [31] 0215650.3

[86] 国际申请 PCT/GB2003/002923 2003.7.7

[87] 国际公布 WO2004/005278 英 2004.1.15

[85] 进入国家阶段日期 2005.1.5

[71] 申请人 西克拉塞尔有限公司

地址 英国伦敦

[72] 发明人 王淑东 达伦·吉布森

肯尼思·邓肯 凯文·贝利

马克·托马斯 戴维·麦卡勒姆

丹尼拉·泽勒瓦

尼古拉斯·J·特纳

彼得·M·费希尔

[74] 专利代理机构 北京市柳沈律师事务所

代理人 张平元 赵仁临

C07D235/30C07D319/18C07D513/04C07D333/62

C07D207/36C07D231/12C07D277/56C07D295/18

C07D285/06A61K 31/381A61K 31/433A61K 31/4402

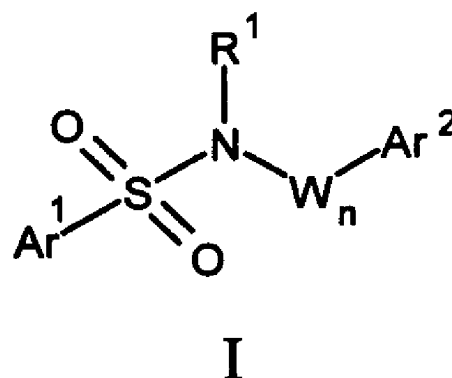
A61P 35/00C07C311/44C07C311/21C07C311/29

权利要求书 30 页 说明书 85 页 附图 11 页

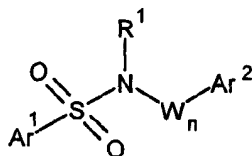
[54] 发明名称 双芳基磺酰胺化合物及其在癌症治疗中的用途

[57] 摘要

本发明涉及通式 I 的双芳基磺酰胺化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途，其中 W 是 C₁₋₅ 支链或直链烷基或者 C₂₋₅ 链烯基；n 是 0 或 1；R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或芳基或者芳烷基；Ar¹ 是被取代的噻吩基、呋喃基、吡咯基、咪唑并噻唑基、噻唑基、吡啶基或苯基；以及 Ar² 是被取代的苯基、吲哚基或者苯并咪唑基。本发明另一方面涉及通式 I 的化合物、其药物组合物、以及测定对 HDM2 结合力的方法。



1. 通式 I 化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,



5

I

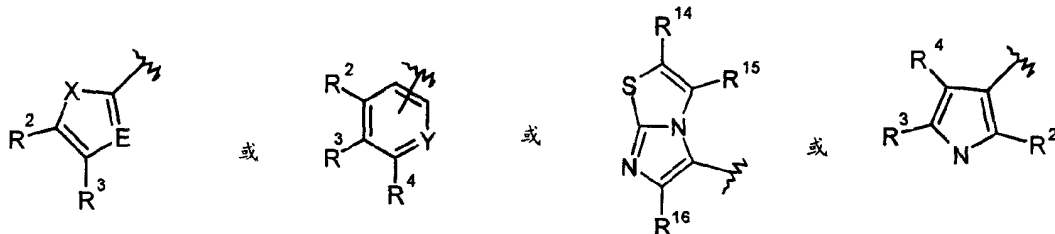
其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

n 是 0 或 1;

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其每
10 个任选被一个或多个卤素或 CF₃ 基团取代;

Ar¹ 是



其中

X 是 S、O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基;

15 Y 是 CH 或 N;

E 是 N 或 CR⁴;

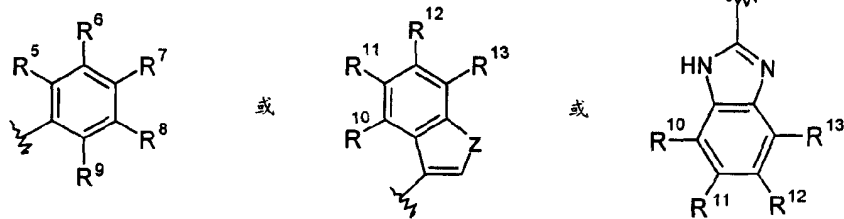
R²、R³、R⁴、以及 R¹⁴⁻¹⁶ 各自独立地是(A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是
0 或 1, B 是 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、
SO₂NH₂、NHAr^a、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^c、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、
20 COOR^f、CONH₂、COONHAr^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、S(CO)R^s、ORⁱ、
OAr^f、任选含有一个或多个杂原子的脂环基, 其任选被一个或多个 OH、
COR^u、卤素或 CF₃ 基团取代、或任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或
CF₃ 基团取代的杂芳基; 或者

R² 和 R³ 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系, 其
25 任选被一个或多个卤素、OH 或 CF₃ 基团取代;

Ar^{a-f} 各自独立地是芳基，其任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素或 CF_3 基团取代；

R^{a-i} 、 R^s 、 R^t 和 R^u 各自独立地是 C_{1-5} 烷基，其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF_3 基团取代；

- 5 条件是， R^2 、 R^3 和 R^4 中至少一个不是 H；
 Ar^2 是



其中

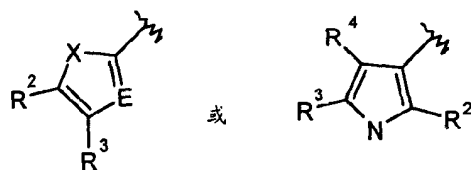
Z 是 S、O、NH 或 NR'' ，其中 R'' 是 C_{1-3} 烷基；

- 10 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 各自独立地是 $(\text{L})_q\text{M}$ ，其中 L 是 C_{1-3} 烷基，q 是 0 或 1，M 是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHA^g 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHA^h 、 SO_2NHR^m 、 SO_2Ar^i 、 SO_2R^n 、 CF_3 、CN、COOH、 COOR^p 、 CONH_2 、 CONHA^j 、 CONHR^q 、 OR^v 、 COAr^k 或 COR^r ；

R^{j-r} 、 R^v 各自独立地是 C_{1-5} 烷基；

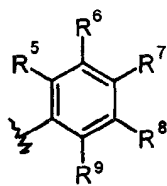
- 15 Ar^{g-k} 各自独立地是芳基；
 条件是，取代基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 中至少一个不是 H；
 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 或者 CF_3 。

2. 根据权利要求 1 的用途，其中 Ar^1 是

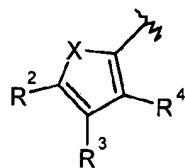


20

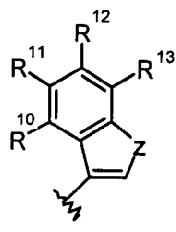
Ar^2 是



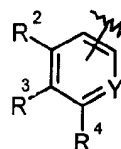
3. 根据权利要求 1 的用途，其中 Ar^1 是



Ar² 是

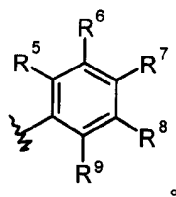


4. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Ar¹ 是

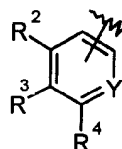


5

Ar² 是

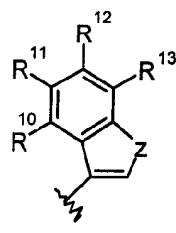


5. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Ar¹ 是

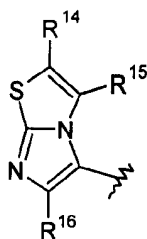


10

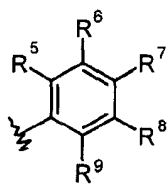
Ar² 是



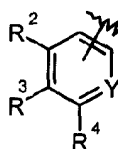
6. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Ar¹ 是



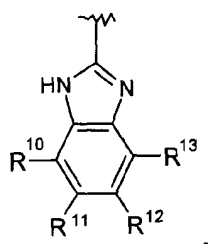
Ar² 是



7. 根据权利要求 1 的用途, 其中 Ar¹ 是



5 Ar² 是



8. 根据前述权利要求中任意一项的用途, 其中

- R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是(A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₅ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHPh、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ph、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHPh、CONHR^g、S(CO)R^s、OR^t、OAr^f、COPh、COR^h, 每个可任选被一个或多个 OH 或 COR^u 基团取代的咪唑代基、哌嗪子基或哌啶子基、或者选自吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡唑基的杂芳基, 其中的每个可任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代, 或者
- 15 R² 和 R³ 一起形成饱和 6-元环或不饱和 5-元环, 其中每个任选含有一个或多个杂原子; 以及

- R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、以及 R⁹ 各自独立地是(L)_qM, 其中 L 是 C₁₋₅ 烷基, q 是 0 或 1, M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHPh、NHR^j、NR^kR^l、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHPh、SO₂NHR^m、SO₂Ph、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、COOR^p、CONH₂、CONHPh、CONHR^q、OR^v、COPh 或 COR^r.
- 20

9. 根据前述权利要求中任意一项的用途, 其中 R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是(A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₅ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、F、Cl、Br、I、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHPh、SO₂NHPh、

SO₂NHR^d、SO₂Ph、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHPh、CONHR^g、S(CO)R^s、OR^t、OAr^f、COPh、COR^h、吡啶基、嘧啶基、2-甲硫基嘧啶-5-基、噁唑-2-基、噻唑-2-基、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、吗啉-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基，或者 R² 和 R³ 一起形成

5 -OCH₂CH₂O-

-N-S-N-或

任选被一个或多个卤素取代的苯基。

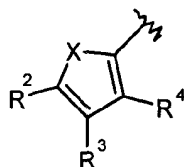
10. 根据前述权利要求中任意一项的用途，其中 R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 H、卤素、NO₂、SO₂Ph、S(CO)Me、COOH、COOEt、OPh、OMe、NHCH₂CH₂OMe、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、噁唑-2-基、C₁₋₅ 烷基、NH₂、吗啉-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基，或者 R² 和 R³ 一起形成

-OCH₂CH₂O-

15 -N-S-N-或

任选被一个或多个卤素取代的苯基。

11. 根据权利要求 1-3 或 8-10 中任意一项的用途，其中 Ar¹ 是



X 是 S 或 N;

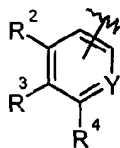
- 20 R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基、S(CO)Me、COOH、NHCH₂CH₂OMe、COOEt、H、卤素、NO₂、SO₂Ph、SO₂NH-(4-氟苯基)、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、吗啉-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、3-羟基-哌啶-1-基、吡啶-2-基；或者 R² 和 R³ 形成任选被一个或多个卤素取代的苯基。

- 25 12. 根据权利要求 11 的用途，其中

- R² 是卤素、SO₂Ph、NO₂、Et、SOMe、吗啉-4-基、NHCH₂CH₂OMe、3-羟基-哌啶-1-基、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基或 2-甲硫基-嘧啶-5-基；
- R³ 是卤素、SO₂NH-(4-氟苯基)、H、NO₂、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基或 N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基；以及

- R^4 是 H。

13. 根据权利要求 1、4、5、7-10 中任意一项的用途，其中 Ar^1 是



Y 是 CH 或 N；以及

- 5 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 H、OH、COOH、 CF_3 、OPh、OMe、 NO_2 、4-乙酰基-哌嗪-1-基、 NH_2 、卤素、吡唑-1-基、噁唑-2-基或 C_{1-5} 烷基，或者 R^2 和 R^3 一起形成 $-OCH_2CH_2O-$ 或 $-N-S-N-$ 。

14. 根据权利要求 13 的用途，其中

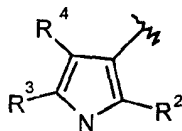
当 Y 是 CH 时

- 10 - R^2 是 H、 NO_2 或 Cl；
- R^3 是 NO_2 、 NH_2 、Cl、 CF_3 、COOH、4-乙酰基-哌嗪-1-基；以及
- R^4 是 H、Cl、噁唑-2-基、OH、 NO_2 、 NH_2 、OMe 或 Me；或者

当 Y 是 N 时

- R^2 是 H；
15 - R^3 是 Br；
- R^4 是 Cl 或 OPh。

15. 根据权利要求 1、2 或 8-10 中任意一项的用途，其中 Ar^1 是



R^2 和 R^4 是 C_{1-5} 烷基， R^3 是 COOH 或 COOEt。

- 20 16. 根据前述权利要求中任意一项的用途，其中

- R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是 H、卤素、OMe、 NO_2 、 C_{1-5} 烷基、 CF_3 或者 OH；以及

- R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 都是 H。

17. 根据权利要求 16 的用途，其中

- 25 - R^5 是 H、 C_{1-5} 烷基、或卤素；
- R^6 是 H、卤素、 NO_2 、或 CF_3 ；
- R^7 是 H、卤素、OMe、 NO_2 、OH 或 CF_3 ；
- R^8 是 H、卤素或 CF_3 ；

- R⁹ 是 H。

18. 根据前述权利要求中任意一项的用途，其中

- W 是 CH₂、CH₂CH₂ 或 CH(CH₃)CH₂；以及

- R¹ 是 H、CH₂Ph、CH₂CH(Me)₂、3-(三氟甲基)苄基、或 Me。

5 19. 根据前述权利要求中任意一项的用途，其中所述通式 I 化合物是选自下面的化合物：

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苄基)酰胺[1]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苄基)-酰胺[2]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苄基)酰胺[3]；

4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-氟苄基)酰胺[4]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苄基)酰胺[5]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苄基)酰胺[6]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苄基)甲酰胺[7]；

4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苄基)酰胺[8]；

5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苄基)酰胺[9]；

5-氯噻吩-2-磺酸(4-氯苄基)酰胺[10]；

5-氯噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苄基)酰胺[11]；

5-(2-甲硫基-嘧啶-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苄基)-酰胺[12]；

4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯磺酰胺[13]；

N-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[14]；

4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苄基)酰胺[15]；

5-溴噻吩-2-磺酸(4-氯苄基)酰胺[16]；

5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苄基)酰胺[17]；

5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苄基)酰胺[18]；

N-(4-氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺[19]；

3-硝基-N-(4-三氟甲基-苄基)苯磺酰胺[20]；

N-(3,5-双-三氟甲基-苄基)-3-硝基苯磺酰胺[21]；

N-(2,4-二氯苄基)-3-硝基苯磺酰胺[22]；

5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苄基)-酰胺[23]；

5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-氯苄基)酰胺[24]；

5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苄基)酰胺[25]；

- 5-氯噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[26];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基苯磺酰胺[29];
4-氯-N-(3,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[30];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[31];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氟苯基)-酰胺][32];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺][33];
4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[34];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[35];
3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[36];
N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺[37];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)-酰胺[40];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[41];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[42];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-
苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-甲酰胺[51];以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];

- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-异丁基-酰胺[58];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
5-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[68];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
5-乙基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[71];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨基磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-
酰胺[75];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[76];
4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[77];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-
苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[78];
5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[79];
5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺[81];
N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺[82];
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[84];
2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[85];

2,3-二氯-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺
[86];

6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[87];

5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺[89];

4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯[90];

4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[91];

4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[92];

2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯[93];

3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[94];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺[95];

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[96];

N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[97];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[98];

4-氨基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺[99];

3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[100];

3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[101];

4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺[102];

3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺[103];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯磺酰胺[104];

N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];

3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺
[106];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺[107];

3-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-苯甲酸[108];

3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[109];

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[110];

3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吡唑-3-基)-乙基]-苯磺酰胺[111];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];

N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[113];

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[114];

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[115];
5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[116];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺[118];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[121];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[123];
5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[124];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];
3,5-二氯-N-(4-氟-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺[127];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-酰胺[129];
5-(3-羟基-吡啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

20. 根据权利要求 19 的用途, 其中通式 I 化合物是选自下面的化合物:

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺[35];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基苯-磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)
酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[75]; 以及
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83]。
21. 根据权利要求 19 的用途, 其中通式 I 化合物是选自下面的化合物:
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
15 5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[9];
5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[23];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
20 N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基苯-磺酰胺[29];

- 5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)酰胺][33];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯-磺酰胺[35];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1*H*-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1*H*-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52]
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1*H*-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1*H*-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)-(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[75];

5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];

N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];

5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];

N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];

5 5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[116];

5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];

5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];

苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];

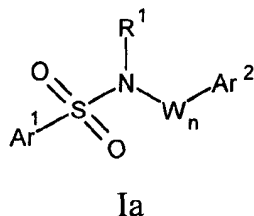
5-(3-羟基-吡啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

22. 根据前述权利要求中任意一项的用途, 其中所述增殖性疾病是癌症。

23. 根据前述权利要求中任意一项的用途, 其中所述化合物按照足以有效抑制 HDM2 与 p53 和/或 HDM2 与 E2F 转录因子之间的相互作用的用量施用。

10 24. 通式 Ia 化合物



其中

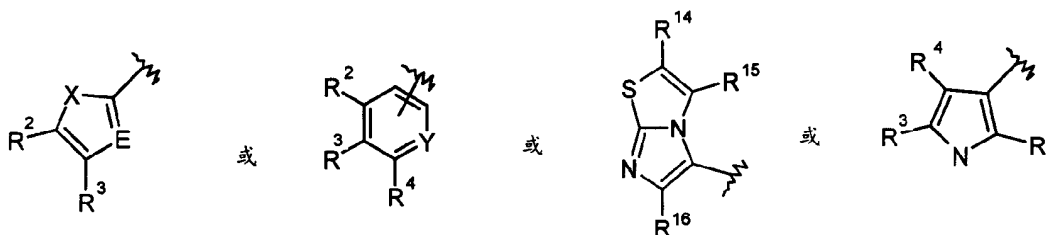
W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

15 n 是 0 或 1;

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其每

个可任选被一个或多个卤素或 CF_3 基团取代;

Ar^1 是



其中

5 X 是 O、NH 或 NR' , 其中 R' 是 C_{1-3} 烷基;

E 是 N 或 CR^4 ;

Y 是 N;

R^2 、 R^3 、 R^4 、以及 R^{14-16} 各自独立地是 $(\text{A})_p\text{B}$, 其中 A 是 C_{1-3} 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 NHA^a 、 SO_2NHA^b 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ar^e 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、 COOR^f 、 CONH_2 、 COONHA^d 、 CONHR^g 、 COAr^e 、 COR^h 、 $\text{S}(\text{CO})\text{R}^s$ 、 OR^t 、 OAr^f 、任选含有一个或多个杂原子的脂环基, 其任选被一个或多个 OH、 COR^u 、卤素或 CF_3 基团取代、或任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素、 SR^i 或 CF_3 基团取代的杂芳基; 或者

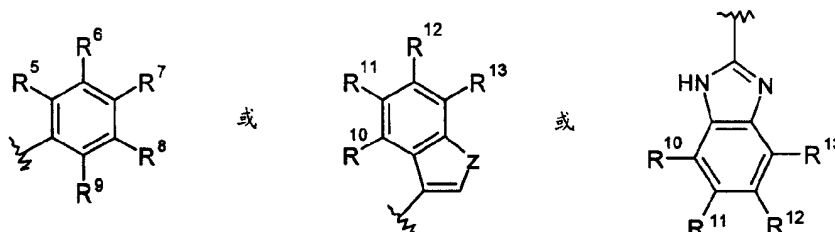
15 R^2 和 R^3 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系, 其任选被一个或多个卤素、OH 或 CF_3 基团取代;

Ar^{a-f} 各自独立地是芳基, 其任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素或 CF_3 基团取代;

R^{a-i} 、 R^s 、 R^t 和 R^u 各自独立地是 C_{1-5} 烷基, 其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF_3 基团取代;

条件是, R^2 、 R^3 和 R^4 中至少一个不是 H;

Ar^2 是



其中

Z 是 S、O、NH 或 NR^{''}, 其中 R^{''} 是 C₁₋₃ 烷基;

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 各自独立地是 (L)_qM, 其中 L 是 C₁₋₃ 烷基, q 是 0 或 1, M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHA^g、NHR^j、NR^kR^l、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHA^h、SO₂NHR^m、SO₂Arⁱ、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、

5 COOR^p、CONH₂、CONHA^j、CONHR^q、OR^v、COAr^k 或 COR^r;

R^{j-r}、R^v 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基;

Ar^{g-k} 各自独立地是芳基;

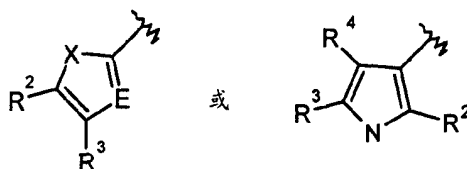
条件是, 取代基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 中至少一个不是 H;

R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂

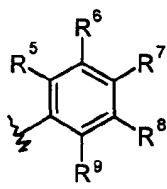
10 或者 CF₃;

条件是, 所述化合物不是 5-[(4-氯苯基)氨基]磺酰基-2-呋喃羧酸。

25. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是

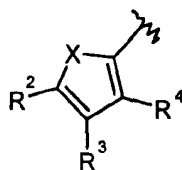


Ar² 是

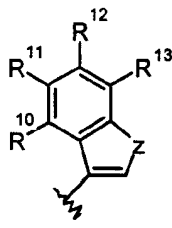


15

26. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是

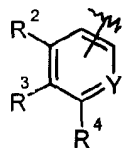


Ar² 是

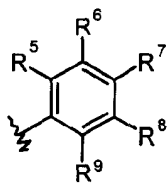


20

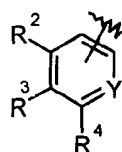
27. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是



Ar² 是

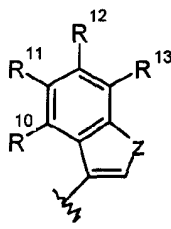


28. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是

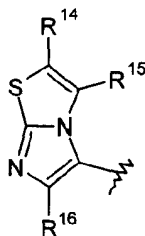


5

Ar² 是

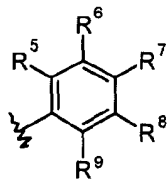


29. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是

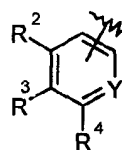


10

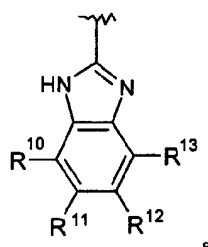
Ar² 是



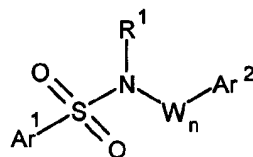
30. 根据权利要求 24 的化合物, 其中 Ar¹ 是



Ar² 是



31. 通式 Ib 化合物



Ib

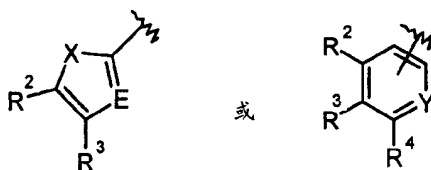
5 其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

n 是 0 或 1;

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其中的每个可以任选被一个或多个卤素或 CF₃ 基团取代;

10 Ar¹ 是



其中

X 是 S、O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基;

E 是 N 或 CR⁴;

15 Y 是 CH 或 N;

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 (A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHAr^a、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^c、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHAr^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、S(CO)R^s、OR^t、OAr^f、任
20 选含有一个或多个杂原子的脂环基, 其任选被一个或多个 OH、COR^u、卤素或 CF₃ 基团取代、或者任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代的杂芳基; 或者

R² 和 R³ 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系, 其

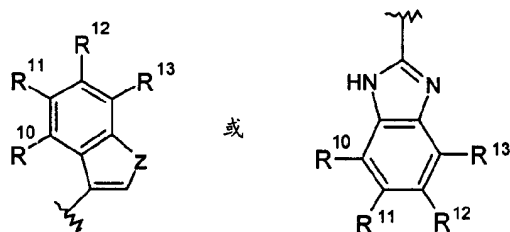
任选被一个或多个卤素、OH 或 CF_3 基团取代;

Ar^{a-f} 各自独立地是芳基, 其任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素或 CF_3 基团取代;

- 5 R^{a-i} 、 R^s 、 R^t 和 R^u 各自独立地是 C_{1-5} 烷基, 其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF_3 基团取代;

条件是, R^2 、 R^3 和 R^4 中至少一个不是 H;

Ar^2 是



其中

- 10 Z 是 S、O、NH 或 NR'' , 其中 R'' 是 C_{1-3} 烷基;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 各自独立地是 $(\text{L})_q\text{M}$, 其中 L 是 C_{1-3} 烷基, q 是 0 或 1, M 是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $\text{NHA}r^g$ 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $\text{SO}_2\text{NHA}r^h$ 、 SO_2NHR^m 、 SO_2Ar^i 、 SO_2R^n 、 CF_3 、CN、COOH、 COOR^p 、 CONH_2 、 $\text{CONHA}r^j$ 、 CONHR^q 、 OR^v 、 COAr^k 或 COR^r ;

- 15 R^{j-r} 、 R^v 各自独立地是 C_{1-5} 烷基;

Ar^{g-k} 各自独立地是芳基;

条件是, 取代基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 以及 R^9 中至少一个不是 H;

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 或者 CF_3 。

- 20 32. 根据权利要求 24-31 中任意一项的化合物, 其中

- R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(\text{A})_p\text{B}$, 其中 A 是 C_{1-5} 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 NHPh 、 $\text{SO}_2\text{NHA}r^b$ 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、 COOR^f 、 CONH_2 、 COONHPh 、 CONHR^g 、 $\text{S}(\text{CO})\text{R}^s$ 、 OR^t 、 OAr^f 、 COPh 、 COR^h 、
25 每个可任选被一个或多个 OH 或 COR^u 基团取代的咪啉代基、哌嗪子基或哌啶子基、或者选自吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡唑基的杂芳基, 其中的每个可任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素、 SR^i 或 CF_3 基团取代, 或者

R^2 和 R^3 一起形成饱和 6-元环或不饱和 5-元环, 其中每个任选含有一个或多个杂原子; 以及

- R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、以及 R^9 各自独立地是 $(L)_qM$, 其中 L 是 C_{1-5} 烷基, q 是 0 或 1, M 是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $NHPh$ 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、
5 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHPh 、 SO_2NHR^m 、 SO_2Ph 、 SO_2R^n 、 CF_3 、CN、COOH、
COOR^p、CONH₂、CONHPh、CONHR^q、OR^v、COPh 或 COR^r。

33. 根据权利要求 24-31 中任意一项的化合物, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(A)_pB$, 其中 A 是 C_{1-5} 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、F、Cl、Br、I、
10 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $NHPh$ 、 SO_2NHPh 、
 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHPh、
CONHR^g、 $S(CO)R^s$ 、OR^t、OAr^f、COPh、COR^h、吡啶基、嘧啶基、2-甲硫基嘧啶-5-基、
噁唑-2-基、噻唑-2-基、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、吗啉-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基, 或者 R^2 和 R^3 一起形成

-OCH₂CH₂O-

- 15 -N-S-N-或

任选被一个或多个卤素取代的苯基。

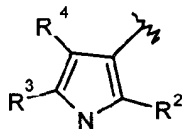
34. 根据权利要求 24-31 中任意一项的化合物, 其中 R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 H、卤素、 NO_2 、 SO_2Ph 、 $S(CO)Me$ 、COOH、COOEt、OPh、OMe、
20 $NHCH_2CH_2OMe$ 、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-
氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、噁唑-2-基、 C_{1-5} 烷基、 NH_2 、吗啉-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基, 或者 R^2 和 R^3 一起形成

-OCH₂CH₂O-

-N-S-N-或

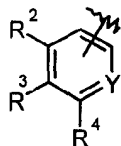
- 25 任选被一个或多个卤素取代的苯基。

35. 根据权利要求 24、25 或 32-34 中任意一项的化合物, 其中 Ar¹ 是



R^2 和 R^4 是 C_{1-5} 烷基, R^3 是 COOH 或 COOEt。

36. 根据权利要求 24-34 中任意一项的化合物, 其中 Ar¹ 是



R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是H、OH、COOH、 CF_3 、OPh、OMe、 NO_2 、4-乙酰基-哌嗪-1-基、 NH_2 、卤素、吡唑-1-基、噁唑-2-基或 C_{1-5} 烷基，或者 R^2 和 R^3 一起形成-OCH₂CH₂O-或-N-S-N-。

5 37. 根据权利要求36的化合物，其中

当Y是CH时

- R^2 是H、 NO_2 或Cl;

- R^3 是 NO_2 、 NH_2 、Cl、 CF_3 、COOH、4-乙酰基-哌嗪-1-基; 以及

- R^4 是H、Cl、噁唑-2-基、OH、 NO_2 、 NH_2 、OMe或Me; 或者

10 当Y是N时

- R^2 是H;

- R^3 是Br;

- R^4 是Cl或OPh。

38. 根据权利要求24-37中任意一项的化合物，其中

15 - R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是H、卤素、OMe、 NO_2 、 C_{1-5} 烷基、 CF_3 或者OH; 以及

- R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 都是H。

39. 根据权利要求38的化合物，其中

- R^5 是H、 C_{1-5} 烷基、或卤素;

20 - R^6 是H、卤素、 NO_2 、或 CF_3 ;

- R^7 是H、卤素、OMe、 NO_2 、OH或 CF_3 ;

- R^8 是H、卤素或 CF_3 ;

- R^9 是H。

40. 根据权利要求24-39中任意一项的化合物，其中

25 - W是CH₂、CH₂CH₂或CH(CH₃)CH₂; 以及

- R^1 是H、CH₂Ph、CH₂CH(Me)₂、3-(三氟甲基)苄基、或Me。

41. 化合物，其选自:

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苄基)酰胺[1];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苄基)-酰胺[2];

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[4];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[8];
5-氯噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[11];
5-(2-甲硫基-嘧啶-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[12];
4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[13];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[14];
4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[15];
5-溴噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[16];
5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[17];
5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
N-(4-氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[19];
3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[20];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-硝基苯磺酰胺[21];
N-(2,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[22];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[23];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[24];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[25];
5-氯噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[26];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
4-氯-N-(3,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[30];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[31];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氟苯基)-酰胺][32];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺][33];
4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[34];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[35];

3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[36];
N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺[37];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)-酰胺[40];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[41];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[42];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-甲酰胺[51];以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-异丁基-酰胺[58];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯基酰胺[62];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];

- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
5-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[68];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
5-乙基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[71];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-
酰胺[75];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[76];
4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[77];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡啶-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-
苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[78];
5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[79];
5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺[81];
N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺[82];
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[84];
2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[85];
2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺
[86];
6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[87];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡啶-1-基-苯磺酰胺[89];
4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯[90];
4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[91];
4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[92];
2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯[93];
3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[94];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺[95];
3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[96];
N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯-磺酰胺[97];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[98];
4-氨基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺[99];
3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[100];
3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[101];
4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺[102];
3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺[103];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];
N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];
3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺
[106];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺[107];
3-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-苯甲酸[108];
3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[109];
3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[110];
3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-苯磺酰胺[111];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];
N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[113];
4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[114];
4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[115];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺[118];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[121];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[123];
5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[124];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];

- 4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];
3,5-二氯-N-(4-氟-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺[127];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-酰胺[129];
5-(3-羟基-吡啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。
42. 根据权利要求 41 的化合物, 它是选自下面的化合物:
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺[35];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基苯-磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)
酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
15 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[64];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[75]; 以及

N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83]。

43. 根据权利要求 41 的化合物, 它是选自下面的化合物:

- 5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
- 10 5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[23];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)酰胺][33];
- 15 4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯-磺酰胺[35];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
- 20 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
- 25 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51]; 以及

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基(4-三氟甲基-苯甲基)酰胺[52]
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯基酰胺[62];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[64];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-
酰胺[75];
5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];
N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];
5
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];
5-(3-羟基-哌啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

44. 一种药物组合物, 其含有与一种或多种可药用稀释剂、赋形剂或载体混合的权利要求 1-43 中任意一项所定义的化合物。

45. 权利要求1-43中任意一项所定义的化合物在测定对HDM2结合力的方法中的用途。

5 46. 根据权利要求 45 的用途, 其中所述测定方法能够识别出可抑制 HDM2 与 p53 和/或 E2F 之间的相互作用的候选化合物。

47. 根据权利要求 45 或 46 中任意一项的用途, 其中所述测定方法是竞争性结合测定方法。

48. 根据权利要求 47 的用途, 其中所述竞争性结合测定方法包括下述步
10 骤: 在 p53 衍生肽存在下, 使权利要求 1-22 中任意一项所定义的通式 I 化合物与 HDM2 接触; 并检测在 HDM2 和所述 p53 衍生肽之间的相互作用中所出现的任意变化。

49. 根据权利要求 48 的用途, 其中所述 p53 衍生肽是荧光标记的或生物素化的 p53 衍生肽。

15 50. 一种检测配体对 HDM2 结合力的方法, 所述方法包括下述步骤:

(i)在 p53 衍生肽存在下, 使配体与 HDM2 接触; 并

(ii)检测在 HDM2 和所述 p53 衍生肽之间的相互作用中所出现的任意变化;

其中所述配体是权利要求 1-22 中任意一项所定义的化合物。

20 51. 一种并用药物, 它含有至少一种权利要求 1-43 中任意一项所定义的化合物和至少一种细胞毒素剂。

52. 根据权利要求 51 的并用药物, 其中所述细胞毒素剂是化学治疗剂。

53. 根据权利要求 52 的并用药物, 其中所述化学治疗剂是顺铂或依托泊苷。

25 54. 一种药物组合物, 其含有与可药用稀释剂、赋形剂或载体混合的至

少一种权利要求 1-43 中任意一项所定义的化合物、以及一种或多种细胞毒素剂。

55. 一种治疗增殖性疾病的方法，所述方法包括向患者施用至少一种权利要求 1-43 中任意一项所定义的化合物，另外在给药之前、同时或者之后
5 还施用一种或多种其它的细胞毒素剂。

56. 一种治疗增殖性疾病的方法，所述方法包括向患者施用至少一种权利要求 1-43 中任意一项所定义的化合物，另外在给药之前、同时或者之后还结合使用放射治疗。

双芳基磺酰胺化合物及其在癌症治疗中的用途

5 发明领域

本发明涉及双芳基磺酰胺化合物。特别地，本发明涉及能够结合癌蛋白 HDM2 同时还可以对活体细胞中肿瘤抑制因子 p53 和/或 E2F 转录因子的 HDM2-依赖型调节作用进行调节的双芳基磺酰胺化合物。本发明另一方面涉及含有这类化合物的药物制剂，以及其例如在治疗人或动物方面的应用。

10

背景技术

MDM2 癌基因最初被克隆为 *murine double-minute* 染色体上的放大因子；被编码的主要癌蛋白被定义为 MDM2，另外已知人类等价蛋白就是 HDM2 [Zhang, Wang H; *Curr. Pharmaceut. Design* 2000; 6: 393-416]。目前已经很好地
15 确立了 HDM2 与人类癌症之间的关系。由于基因放大或者转录或翻录增加使得 HDM2 在各种肿瘤中被过分表达[Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J; *Nucleic Acids Res.* 1998; 26: 3453-3459]。

灭活 p53 肿瘤抑制蛋白是人肿瘤形成过程中频繁出现的情形[Lane DP, Lain S; *Trends Molec. Med.* 2002; 8: S38-S42.]。灭活除了归因于突变缺损以
20 外，它还可能是由例如结合 HDM2 而引起的。HDM2 和 p53 在体内或体外的相互作用使得由 p53 介导的转活化作用受到抑制。由于 p53 肿瘤抑制因子影响络合作用，因此 HDM2/p53 络合物(complexes)的形成更倾向于通过核质转化形成。HDM2 通过与 p53 的 N-末端活化区域结合形成负自身调节环，从而抑制 p53 的功能并促进 p53 的蛋白酶降解。干扰这个调节环可用于增加
25 细胞中活性 p53 的浓度。

借助于一系列重复的合成肽确定了 HDM2 在 p53 上的结合位置[Picksley SM, Voijtesek B, Sparks A, Lane DP; *Oncogene* 1994; 9: 2523-2529]，并且被绘制成序列 ¹⁸TFSDLW²³。尽管含有该序列的更长链肽也是 p53/HDM2 络合物形成的强效抑制剂，但是六肽 p53(18-23)本身具有很低的亲和性[Böttger A,
30 Böttger V, Garcia-Echeverria C, Chène P, Hochkeppel HK, Sampson W, Ang K,

Howard SF, Picksley SM, Lane DP; *J. Molec. Biol.* 1997; 269: 744-756].

对由噬菌体所显示的肽库进行筛选也显示了含有 HDM2 结合基序的序列[Böttger V, Böttger A, Howard SF, Picksley SM, Chene P, Garcia-Echeverria C, Hochkeppel HK, Lane DP; *Oncogene* 1996; 13: 2141-2147]。其中起始的 12 链肽 MPRFMDYWEGLN 具有低于微摩尔级的亲和性, 比相应的野生型 p53 衍生肽 ¹⁶QETFSDLWKLLF²⁷ 效果更强 28 倍。取代和切断研究显示, 8 链肽 FMDYWEGL 是对 HDM2 具有微摩尔级亲和性的最低活性序列[Böttger A 等人, 同上]。在相应的 p53 序列的已知结合模型基础之上[Kussie PH, Gorina S, Marechal V, Elenbaas B, Moreau J, Levine AJ, Pavletich NP; *Science* 1996; 274: 948-953], 通过引入 α,α -二取代氨基酸残基 α -氨基异丁(Aib)酸和 1-氨基环丙烷羧酸(Ac₃c)分别替代 Asp 和 Gly 残基, 建立了这种肽的螺旋结构。分子模型显示, Tyr 侧链对 HDM2 Lys⁹⁴ 残基的 ϵ -氨基具有亲和性, 而二氧磷基甲基苯丙氨酸(Pmp)残基可用于替代 Tyr。所得到的肽的效果大约更高 7 倍, 这表明在磷酸酯和氨基之间建立盐桥的假想在实践中是具有可操作性的。最后, 检查 Trp²³ 的结合袋(pocket)显示其并未被完全占满, 这表明在吲哚 6-位上的取代基可以增强亲和性。事实也是如此, 从而由此可以达到获得足够的效果的目的。因此由野生型 p53 12 链序列出发, 亲和性增加 > 1,700 倍。

p53/HDM2 络合物的这种晶体结构以及上述所讨论的肽优化工作表明, p53 和 HDM2 的疏水性裂隙(cleft)之间的主要连接仅仅在于三个 p53 残基(Phe¹⁹、Trp²³、以及 Leu²⁶)。所讨论的三个侧链的分子量达到大约 300 Da, 这表明使用非肽小分子调节 p53/HDM2 之间的蛋白质-蛋白质相互作用是可行的。这种假设的正确性已经在一定程度上被证实。

对各种微生物提取液进行筛选以找出 p53/HDM2 相互作用的抑制剂, 结果证实一种被称作 chlorofusin 的真菌代谢物是微摩尔级的抑制剂[Duncan SJ, Grueschow S, Williams DH, McNicholas C, Purewal R, Hajek M, Gerlitz M, Martin S, Wrigley SK, Moore M; *J. Am. Chem. Soc.* 2001; 123: 554-560]。一直以来都知道查耳酮(1,3-二苯基-2-丙烯-1-酮)具有抗肿瘤活性[De Vincenzo R, Ferlini C, Distefano M, Gaggini C, Riva A, Bombardelli E, Morazzoni P, Valenti P, Belluti F, Ranelletti FO, Mancuso S, Scambia G; *Cancer Chemotherapy Pharmacol.* 2000; 46: 305-312]。某些查耳酮衍生物, 特别是被称作“B-1”的化合物{4-[3-(3,4-二氯-苯基)-丙烯酰基]-苯氧基}-乙酸及其某些类似物对于

p53/HDM2 络合物的抑制具有高微摩尔级的亲和性[Stoll R, Renner C, Hansen S, Palme S, Klein C, Belling A, Zeslawski W, Kamionka M, Rehm T, Muehlhahn P, Schumacher R, Hesse F, Kaluza B, Voelter W, Engh RA, Holak TA; *Biochemistry* 2001; 40: 336-344]。应用多维 NMR 技术, 已经找到证据证明查耳酮衍生物直接结合于 HDM2 的 p53 结合裂隙的 Trp²³-结合袋的亚位。

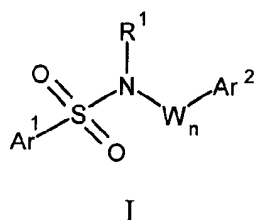
最后, 由 p53-衍生化的 HDM2-结合肽出发进行肽模拟设计得到乙酰基色氨酸酰基哌嗪叠氮化物(acyltryptophanylpiperazides), 它是具有低微摩尔级亲和性的 p53/HDM2 拮抗剂[Luke RWA, Hudson K, Hayward CF, Fielding C, Cotton R, Best R, Giles MB, Veldman MH, Griffiths LA, Jewsbury PJ, Breeze AL, Embrey KJ; *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 1999; 40: #4099; Luke RWA, Jewsbury PJ, Cotton R; *PCT Int. Patent Appl. Publ. WO 00/15657*; Zeneca Ltd., UK, 2000]。

本发明目的在于提供一类可用于治疗癌症以及其它增殖性疾病的治疗剂。

15

发明概述

本发明第一方面涉及通式 I 化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途,



20

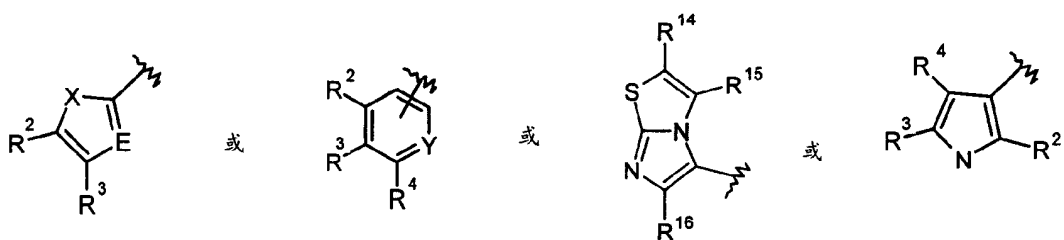
其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

n 是 0 或 1;

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其每个任选被一个或多个卤素或 CF₃ 基团取代;

Ar¹ 是



其中

X 是 S、O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基;

Y 是 CH 或 N;

5 E 是 N 或 CR⁴;

R²、R³、R⁴、以及 R¹⁴⁻¹⁶ 各自独立地是 (A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHA^a、SO₂NHA^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^c、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHA^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、S(CO)R^s、OR^t、OAr^f、任选含有一个或多个杂原子的脂环基, 其任选被一个或多个 OH、COR^u、卤素或 CF₃ 基团取代、或任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代的杂芳基; 或者

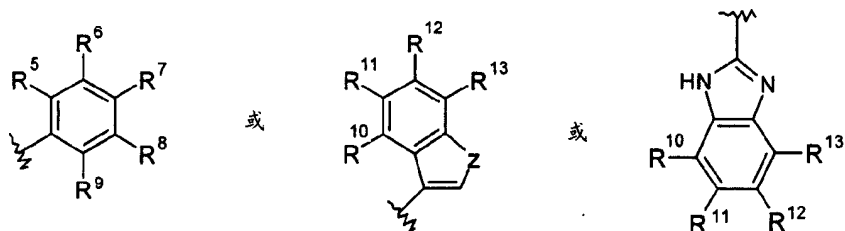
R² 和 R³ 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系, 其任选被一个或多个卤素、OH 或 CF₃ 基团取代;

15 Ar^{a-f} 各自独立地是芳基, 其任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素或 CF₃ 基团取代;

R^{a-i}、R^s、R^t 和 R^u 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基, 其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF₃ 基团取代;

条件是, R²、R³ 和 R⁴ 中至少一个不是 H;

20 Ar² 是



其中

Z 是 S、O、NH 或 NR'', 其中 R'' 是 C₁₋₃ 烷基;

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 各自独立地是 (L)_qM, 其中 L 是 C₁₋₃ 烷基, q 是

0 或 1, M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHAr^g、NHR^j、NR^kR^l、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHAr^h、SO₂NHR^m、SO₂Arⁱ、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、COOR^p、CONH₂、CONHAr^j、CONHR^q、OR^v、COAr^k 或 COR^r;

R^{j-r}、R^v 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基;

5 Ar^{g-k} 各自独立地是芳基;

条件是, 取代基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 中至少一个不是 H;

R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂ 或者 CF₃。

本发明第二方面涉及上文所定义的化合物在治疗增殖性疾病中的用途。

10 本发明第三方面涉及下文更具体描述的通式 Ia、Ib、Ic 和 Id 化合物。

本发明第四方面涉及一种药物组合物, 它含有与一种或多种可药用稀释剂、赋形剂或载体混合的本发明化合物。

本发明第五方面涉及本发明化合物在测定对 HDM2 结合力的方法中的应用。

15 本发明第六方面提供了一种检测配体对 HDM2 结合力的方法, 所述方法包括下述步骤:

(i) 在 p53 衍生肽存在下, 使配体与 HDM2 接触; 和

(ii) 检测在 HDM2 和所述 p53 衍生肽之间的相互作用所出现的任意变化; 其中所述配体是根据本发明的化合物。

20 本发明第七方面涉及一种并用药物(combination), 它含有至少一种本发明的化合物和至少一种细胞毒素剂。

本发明第八方面涉及一种药物组合物, 它含有与可药用稀释剂、赋形剂或载体混合的至少一种本发明化合物、以及一种或多种细胞毒素剂。

25 本发明第九方面提供了一种治疗增殖性疾病的方法, 所述方法包括向患者施用至少一种本发明的化合物, 另外在给药之前、同时或者之后还施用一种或多种其它的细胞毒素剂。

本发明第十方面涉及一种治疗增殖性疾病的方法, 所述方法包括向患者施用至少一种本发明的化合物, 另外在给药之前、同时或者之后还结合使用放射治疗。

30

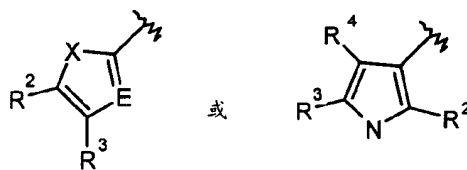
详细描述

如上所述, 本发明第一方面涉及如上文所定义的通式 I 化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的应用。

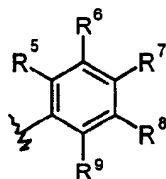
本文所使用的短语“药物制备”除了指本发明化合物在用于鉴定其它药物的筛选程序中或者在制备这类药物的任意情形中的应用之外, 还包括其直接作为药物的应用。这类筛选程序可以例如包括测定对 HDM2 结合力的方法, 它用来测定候选物质是否能够模拟通式 I 化合物的活性。

本发明涉及在增殖性疾病的治疗中作为治疗剂的双芳基磺酰胺。

在一实施优选实施方案中, Ar^1 是

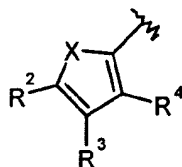


10 Ar^2 是

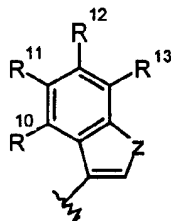


优选地, X 是 S, E 是 CR^4 , 或者 X 是 S, E 是 N。

在另一优选实施方案中, Ar^1 是

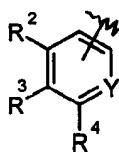


15 Ar^2 是

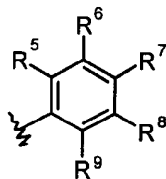


优选 Z 是 N。

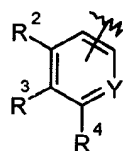
在另一优选实施方案中, Ar^1 是



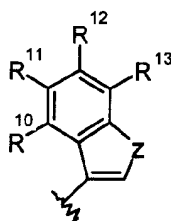
Ar^2 是



在另一优选实施方案中, Ar^1 是

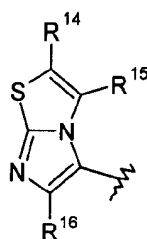


5 Ar^2 是



优选 Z 是 N。

在又一优选实施方案中, Ar^1 是

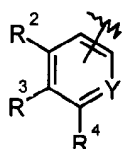


10 Ar^2 是

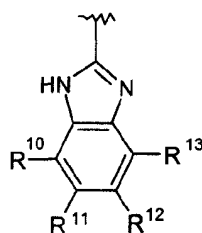


优选 R^{14-16} 都是 H。

在另一优选实施方案中, Ar^1 是



15 Ar^2 是



对于所有的上述方案，优选地

- R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(A)_pB$ ，其中A是 C_{1-5} 烷基，p是0或1，B是H、F、Cl、Br、I、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $NHPh$ 、 SO_2NHAr^b 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、 $COOR^f$ 、 $CONH_2$ 、 $COONHPh$ 、 $CONHR^g$ 、 $S(CO)R^s$ 、 OR^t 、 OAr^f 、 $COPh$ 、 COR^h 、每个可任选被一个或多个OH或 COR^u 基团取代的咪唑代基、哌嗪子基(piperazino)或哌啶子基、或者选自吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡唑基的杂芳基，其中每个任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素、 SR^i 或 CF_3 基团取代，或者 R^2 和 R^3 一起形成饱和6-元环或不饱和5-元环，其中每个任选含有一个或多个杂原子；以及

- R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、以及 R^9 各自独立地是 $(L)_qM$ ，其中L是 C_{1-5} 烷基，q是0或1，M是H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $NHPh$ 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHPh 、 SO_2NHR^m 、 SO_2Ph 、 SO_2R^n 、 CF_3 、CN、COOH、 $COOR^p$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHPh$ 、 $CONHR^q$ 、 OR^v 、 $COPh$ 或 COR^r 。

- 更优选地， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(A)_pB$ ，其中A是 C_{1-5} 烷基，p是0或1，B是H、F、Cl、Br、I、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $NHPh$ 、 SO_2NHPh 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、 $COOR^f$ 、 $CONH_2$ 、 $COONHPh$ 、 $CONHR^g$ 、 $S(CO)R^s$ 、 OR^t 、 OAr^f 、 $COPh$ 、 COR^h 、吡啶基、嘧啶基、2-甲硫基嘧啶-5-基、噁唑-2-基、噻唑-2-基、1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基、咪唑-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基，或者 R^2 和 R^3 一起形成

-OCH₂CH₂O-

- N-S-N-或

任选被一个或多个卤素取代的苯基。

进一步更优选地， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是H、卤素、 NO_2 、 SO_2Ph 、

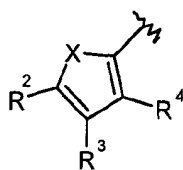
S(CO)Me、COOH、COOEt、OPh、OMe、NHCH₂CH₂OMe、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、噁唑-2-基、C₁₋₅ 烷基、NH₂、吗啉-4-基、4-乙酰基-哌嗪-1-基、3-羟基-哌啶-1-基，或者 R² 和 R³ 一起形成

5 -OCH₂CH₂O-

-N-S-N-或

任选被一个或多个卤素取代的苯基。

在一特别优选的实施方案中，Ar¹ 是



10 X 是 S 或 N，优选 S；

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基、S(CO)Me、COOH、NHCH₂CH₂OMe、COOEt、H、卤素、NO₂、SO₂Ph、SO₂NH-(4-氟苯基)、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、吗啉-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、3-羟基-哌啶-1-基、吡啶-2-基；或者 R² 和 R³

15 形成任选被一个或多个卤素取代的苯基。

对于该实施方案更优选的是

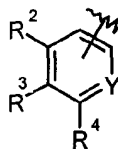
- R² 是卤素、SO₂Ph、NO₂、Et、SOMe、吗啉-4-基、NHCH₂CH₂OMe、3-羟基-哌啶-1-基、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基或 2-甲硫基-嘧啶-5-基；

- R³ 是卤素、SO₂NH-(4-氟苯基)、H、NO₂、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基或

20 N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基；以及

- R⁴ 是 H。

在另一特别优选的实施方案中，Ar¹ 是



Y 是 CH 或 N；以及

25 R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 H、OH、COOH、CF₃、OPh、OMe、NO₂、4-乙酰基-哌嗪-1-基、NH₂、卤素、吡唑-1-基、噁唑-2-基或 C₁₋₅ 烷基，或者

R^2 和 R^3 一起形成 $-OCH_2CH_2O-$ 或 $-N-S-N-$ 。

对于该实施方案更优选的是

当 Y 是 CH 时

- R^2 是 H、 NO_2 或 Cl;

5 - R^3 是 NO_2 、 NH_2 、Cl、 CF_3 、 $COOH$ 、4-乙酰基-哌嗪-1-基; 以及

- R^4 是 H、Cl、噁唑-2-基、OH、 NO_2 、 NH_2 、OMe 或 Me; 或者

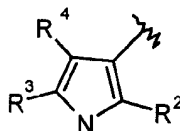
当 Y 是 N 时

- R^2 是 H;

- R^3 是 Br;

10 - R^4 是 Cl 或 OPh。

在本发明另一优选实施方案中, Ar^1 是



R^2 和 R^4 是 C_{1-5} 烷基, R^3 是 $COOH$ 或 $COOEt$ 。

在一优选实施方案中,

15 - R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是 H、卤素、OMe、 NO_2 、 C_{1-5} 烷基、 CF_3 或者 OH; 以及

- R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 都是 H。

进一步优选的是

- R^5 是 H、 C_{1-5} 烷基、或卤素;

20 - R^6 是 H、卤素、 NO_2 、或 CF_3 ;

- R^7 是 H、卤素、OMe、 NO_2 、OH 或 CF_3 ;

- R^8 是 H、卤素或 CF_3 ;

- R^9 是 H。

在本发明一优选实施方案中,

25 - W 是 CH_2 、 CH_2CH_2 或 $CH(CH_3)CH_2$; 以及

- R^1 是 H、 CH_2Ph 、 $CH_2CH(Me)_2$ 、3-(三氟甲基)苄基、或 Me。

在本发明第一方面的特别优选实施方案中, 通式 I 化合物是选自下面的化合物:

5-氯-4-硝基噁吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[1];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)-酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[4];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[8];
5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[9];
5-氯噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[10];
5-氯噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[11];
5-(2-甲硫基-嘧啶-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[12];
4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[13];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[14];
4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[15];
5-溴噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[16];
5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[17];
5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
N-(4-氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[19];
3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[20];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-硝基苯磺酰胺[21];
N-(2,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[22];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[23];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[24];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[25];
5-氯噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[26];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基苯磺酰胺[29];
4-氯-N-(3,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[30];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[31];

5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氟苯基)-酰胺][32];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺][33];
4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[34];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[35];
3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[36];
N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺[37];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)-酰胺[40];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[41];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[42];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-甲酰胺[51]; 以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-异丁基-酰胺[58];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];

- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
- 5-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[68];
- 4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
- 5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
- 5-乙基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[71];
- 硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
- 5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
- 5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[75];
- 4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[76];
- 4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[77];
- 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[78];
- 5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[79];
- 5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
- 4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺[81];
- N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺[82];
- N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
- 6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[84];
- 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷(dioxine)-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[85];
- 2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[86];
- 6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[87];
- 5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];
- N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺[89];
- 4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯[90];

- 4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[91];
4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[92];
2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯[93];
3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[94];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺[95];
3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[96];
N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯-磺酰胺[97];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[98];
4-氨基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺[99];
3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[100];
3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[101];
4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺[102];
3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺[103];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];
N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];
3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺
[106];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺[107];
3-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-苯甲酸[108];
3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[109];
3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[110];
3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-苯磺酰胺[111];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];
N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[113];
4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[114];
4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[115];
5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[116];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺[118];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[121];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[123];
5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[124];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];
3,5-二氯-N-(4-氟-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[127];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-酰胺[129];
5-(3-羟基-吡啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

在进一步优选的实施方案中, 通式 I 化合物是根据其抑制人类肿瘤细胞体内增殖活性(使用实施例 5 中描述的标准 72-h MTT 测定法)所具有的 IC₅₀ 值等于或小于 20 μM 来进行选择的。

- 5 在特别优选的实施方案中, 该化合物是选自下面的化合物:
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[35];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
15 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
20 4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47]; 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸

[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];

4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[75]; 以及

N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83]。

更加优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[5]、[6]、[7]、[35]、[39]、[40]、[44]-[46]、[48]、[49]、[53]-[57]、[61]、[63]、[65]-[67]、[75]以及[83]。

10 尤其更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[5]、[6]、[39]、[40]、[46]、[48]、[49]、[53]、[56]、[57]、[61]、[63]、[66]以及[83]。

进一步更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[46]、[49]、[61]、[63]以及[83]。

15 在另一优选实施方案中, 通式 I 化合物是根据其抑制 p53-HDM2 相互作用(使用实施例 3 中描述的竞争性 p53-衍生肽-HDM2 结合力测定方法)所具有的 IC₅₀ 值等于或小于 200 μM 来进行选择的。

因此, 在本发明特别优选的实施方案中, 通式 I 化合物是选自下面的化合物:

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];

20 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[9];5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-
5 苯基)酰胺[18];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[23];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基苯-磺酰胺[29];5-氯噻吩-2,4-二磺
10 酸双-[(4-三氟甲基-苯基)酰胺][33];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯-磺酰胺[35];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)
15 酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
20 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52]
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];

- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨基磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-
酰胺[75];
5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];
N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];
5 5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[116];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];
5-(3-羟基-哌啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130]; 以及
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

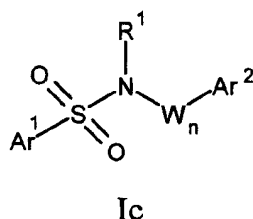
更加优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[6]、[7]、[33]、
[39]、[40]、[44]-[46]、[48]-[57]、[59]-[61]、[63]、[65]-[67]、[72]、[75]、[130]
以及[131]。

尤其更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [7]、[45]、[46]、

[50]-[53]、[65]-[67]、[72]以及[75]。

进一步更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物：[50]、[51]、[65]、[67]以及[75]。

本发明另一优选实施方案涉及通式 Ic 化合物在制备用于治疗增殖性疾
5 病的药物中的用途，



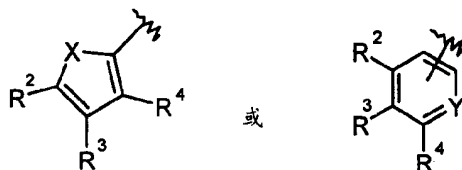
其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链烷基或者 C₂₋₅ 链烯基；

10 n 是 0 或 1；

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基；

Ar¹ 是



其中

15 X 是 S、O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基；

Y 是 CH 或 N；

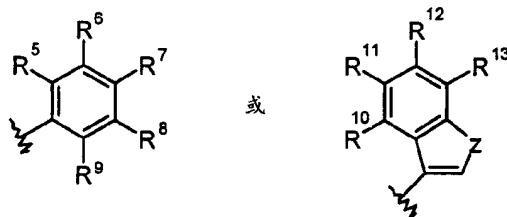
R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 (A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是 0 或 1, B 是
H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、
NHAr^a、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^c、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、
20 CONH₂、COONHAr^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、或者任选被一个或多个
C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代的杂芳基；

Ar^{a-c} 各自独立地是任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素或 CF₃ 基团取代的
芳基；

R^{a-i} 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基；

25 条件是, R²、R³ 和 R⁴ 中至少一个不是 H；

Ar² 是



其中

Z 是 S、O、NH 或 NR^r，其中 R^r 是 C₁₋₃ 烷基；

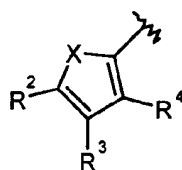
R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是 (L)_qM，其中 L 是 C₁₋₃ 烷基，q 是 0
5 或 1，M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHA^r、NHR^j、NR^kR^l、
SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHA^r、SO₂NHR^m、SO₂A^r、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、
COOR^p、CONH₂、CONHA^r、CONHR^q、COA^r 或者 COR^r；

R^{i-r} 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基；

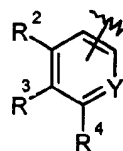
条件是，取代基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 中的至少一个不是 H；

10 R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂
或 CF₃。

在一优选实施方案中，Ar¹ 是

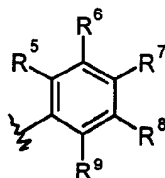


在另一优选实施方案中，Ar¹ 是

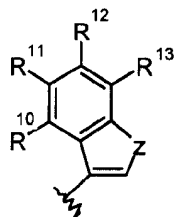


15

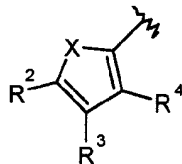
在一优选实施方案中，Ar² 是



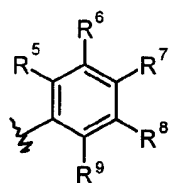
在另一优选实施方案中，Ar² 是



在一优选实施方案中， Ar^1 是



并且 Ar^2 是



5

优选地，

- R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(\text{A})_p\text{B}$ ，其中 A 是 C_{1-5} 烷基，p 是 0 或 1，B 是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 NHPh 、 $\text{SO}_2\text{NHA}r$ 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、
10 COOR^f 、 CONH_2 、 COONHPh 、 CONHR^g 、 COPh 、 COR^h 、或者选自吡啶基、嘧啶基、噁唑基、噻唑基和吡唑基的杂芳基，其中的每个可以任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素、 SR^i 或 CF_3 基团取代；以及

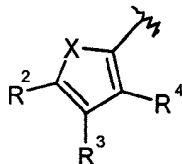
- R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、和 R^9 各自独立地是 $(\text{L})_q\text{M}$ ，其中 L 是 C_{1-5} 烷基，q 是 0 或 1，M 是 H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHPh 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、
15 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHPh 、 SO_2NHR 、 SO_2Ph 、 SO_2R^m 、 CF_3 、CN、COOH、 COOR^n 、 CONH_2 、 CONHPh 、 CONHR^p 、 COPh 或 COR^q 。

更优选地， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(\text{A})_p\text{B}$ ，其中 A 是 C_{1-5} 烷基，p 是 0 或 1，B 是 H、F、Cl、Br、I、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 NHPh 、 SO_2NHPh 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ph 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、
20 COOH、 COOR^f 、 CONH_2 、 COONHPh 、 CONHR^g 、 COPh 、 COR^h 、吡啶基、嘧啶基、2-甲基嘧啶-5-基、噁唑-2-基、噻唑-2-基、或者 1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基。

进一步更优选地， R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 H、卤素、 NO_2 、 SO_2Ph 、

1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基、N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基、噁唑-2-基、C₁₋₅烷基或者 NH₂。

在一优选实施方案中，Ar¹ 是



5 X 是 S;

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 H、卤素、NO₂、SO₂Ph、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基、2-甲硫基嘧啶-5-基、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基或 N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基。

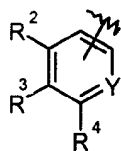
优选地，

10 - R² 是卤素、SO₂Ph、1-甲基-5-三氟甲基-1*H*-吡唑-4-基或 2-甲硫基-嘧啶-5-基;

- R³ 是卤素、H、NO₂、N-(4-氟苯基)亚磺酰氨基或 N-(4-三氟甲基-苯基)-亚磺酰氨基; 以及

- R⁴ 是 H。

15 更优选地，Ar¹ 是



Y 是 CH 或 N; 以及

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 H、NO₂、NH₂、卤素、噁唑-2-基或 C₁₋₅烷基。

更优选地，

20 当 Y 是 CH 时，

- R² 是 H;

- R³ 是 NO₂ 或 NH₂; 以及

- R⁴ 是 H、Cl、噁唑-2-基或 Me; 或者

当 Y 是 N 时

25 - R² 是 H;

- R³ 是 Br;

- R⁴ 是 Cl。

优选地，

- R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 和 R⁹ 各自独立地是 H、卤素、CF₃ 或 OH；以及

- R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 都是 H。

5 更优选地，

- R⁵ 是 H 或卤素；

- R⁶ 是 H、卤素或 CF₃；

- R⁷ 是 H、卤素、OH 或 CF₃；

- R⁹ 是 H。

10 优选地，

- W 是 CH₂、CH₂CH₂ 或 CH(CH₃)CH₂；以及

- R¹ 是 H 或 Me。

医疗用途

15 已经发现本发明的化合物具有抗增殖活性，因而认为其可用于治疗增殖性疾病例如癌症、白血病或者其它与细胞任意增殖相关的疾病例如牛皮癣和再狭窄。

20 如上所述，证明本发明所述的抗增殖活性效果可以通过例如使用任意一种细胞系 AGS、H1299 或 SJSA-1 测试其在体内完整细胞分析中抑制细胞增殖的能力，或者通过在适合的分析试验中测示其所显示出的对 HDM2 和 p53 之间相互作用的抑制能力。这些分析测试包括评价其效能的方法将在下面的实施例中给以更详细的描述。利用这样的测试方法可以确定化合物是否具有本发明含义上的抗增殖活性。

25 因此，本发明一方面涉及一种或多种本发明化合物在治疗增殖性疾病中的用途。

30 本文所使用的术语“增殖性疾病”广义上包括任意一种需要控制细胞周期的疾病，例如心血管疾病例如再狭窄和心肌症、自身免疫性疾病例如肾小球肾炎和类风湿性关节炎、皮肤学疾病例如牛皮癣、抗炎、抗真菌、抗寄生物疾病例如疟疾、肺气肿和脱发。在这些疾病中，本发明化合物在目标细胞中可以如所希望的那样诱导细胞凋亡或者维持停滞(stasis)。该增殖性疾病优选为癌症或白血病。

在本发明一优选实施方案中,本发明化合物按照足以调节 HDM2 和 p53 之间的相互作用的用量施用。

进一步更优选的是,本发明化合物按照足以抑制 HDM2 和 p53 之间的相互作用的用量施用。

- 5 本领域已知 HDM2 通过结合 p53 的 N-末端激活区域与 p53 形成负自身调节环,从而抑制 p53 功能同时加快 p53 的蛋白质降解。对该调节环的干扰作用可用于增加活性 p53 在细胞中的浓度。因此,在野生型 p53 肿瘤细胞中,活性 p53 的平衡浓度可以通过拮抗 HDM2 和 p53 之间的相互作用来增加。这将导致在这类肿瘤细胞中由 p53 介导的促凋亡和抗增殖活性效果得到恢
- 10 复。在对 p53 功能增加敏感的肿瘤型细胞中[Hansen R, Reddel R, Braithwaite A; *Oncogene* 1995; 11: 2535-2545],据期望本发明的化合物足以诱导细胞凋亡。

- HDM2 对 p53 的这种负调节作用可以限制目前所使用的 DNA 破坏剂(化学疗法和放射疗法)活化 p53 的数量级,从而限制其治疗效果。因此,如果
- 15 HDM2 对 p53 的反馈抑制作用被阻断,功能化 p53 水平的增加将会通过使导致细胞凋亡的野生型 p53 功能得以恢复和/或通过逆转与 p53 相关的耐药性而增强这类药物的治疗效果。由此说明,同时结合 HDM2 抑制作用[Wang H, Zeng X, Oliver P, Le LP, Chen J, Chen L, Zhou W, Agrawal S, Zhang R; *Int. J. Oncol.* 1999; 15: 653-660]和 DNA 体内破坏疗法可以导致协同地抗肿瘤效果。
- 20 因此,本发明化合物在对化学疗法和放射疗法敏感的肿瘤细胞中也有治疗应用。

评价 HDM2 的致癌能力不仅通过其抑制 p53 的能力,还通过其调节其它肿瘤抑制蛋白质的能力,特别是视网膜母细胞肿瘤蛋白 pRb 以及与 E2F1 十分相关的转录因子。

- 25 因此,在本发明更优选的实施方案中,本发明化合物按照足以调节 HDM2 和 E2F 转录因子之间的相互作用的用量施用。

进一步更优选的是,本发明化合物按照足以抑制 HDM2 和 E2F 转录因子之间的相互作用的用量施用。

- 已经表明, HDM2 直接与 pRb 调节转录因子 E2F1/DP1 相互作用[Martin
- 30 K, Trouche D, Hagemeyer C, Sorensen TS, La Thangue NB, Kouzarides T; *Nature* 1995; 375: 691-694],后者可以自身调节活化能力。因此, HDM2 的过

度表达增加了由 E2F1 介导的转活化作用[Daujat S, Neel H, Piette J; *Trends Genet.* 2001; 17: 459-464]。在没有 p53 的情况下, HDM2 通过倾向于杂二聚物降解来抑制 E2F1/DP1 的促凋亡活性[Kowalik TF, Degregori J, Leone G, Jakoi L, Nevins JR; *Cell Growth Differ.* 1998; 9: 113-118]。然而, HDM2 同时
 5 仍然与 E2F1/DP1 共同作用以刺激 DNA 的合成。上述完全对立的观察结果与这样的说法相一致, 那就是肿瘤细胞中的高 E2F1/DP1 水平是通过 HDM2 降低至适合于 G1-S 相转换的适当水平[Loughran O, La Thangue NB; *Mol. Cell. Biol.* 2000; 20: 2186-2197]。在某些情形下, HDM2 的抗凋亡和生长促进活性看起来都是集中在单一目标 E2F1 上, E2F1 对于 HDM2 的 p53 依赖型致癌
 10 活性可能是相当关键的[Daujat S 等人, 同上]。E2F1 的区域(氨基酸 390 至 406)显示出与 p53 的 HDM2 结合区域相当惊人的相似性。由于 HDM2 与 p53 和 E2F1 的相互作用都定位于 HDM2 上的相同结合位置, 因此可以预料到, HDM2/p53 拮抗剂例如本发明的化合物不仅会活化细胞 p53, 同时还会抑制 E2F1 活性, 这在肿瘤细胞中与通常情况是相反的。另外, 还可以预料到本
 15 发明的化合物在肿瘤细胞中显示出抗增殖活性, 即使这类细胞中缺乏功能化的 p53。

化合物

本发明另一方面涉及通式 Ia 的化合物



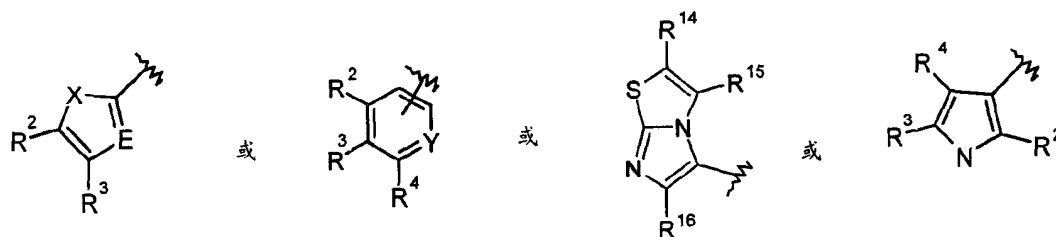
其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

n 是 0 或 1;

25 R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其每个可任选被一个或多个卤素或 CF₃ 基团取代;

Ar¹ 是



其中

X 是 O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基;

E 是 N 或 CR⁴;

5 Y 是 N;

R²、R³、R⁴、以及 R¹⁴⁻¹⁶ 各自独立地是 (A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHAr^a、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^e、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f、CONH₂、COONHAr^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、S(CO)R^s、ORⁱ、OAr^f、任选含有一个或多个杂原子的脂环基, 其任选被一个或多个 OH、COR^u、卤素或 CF₃ 基团取代、或任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代的杂芳基; 或者

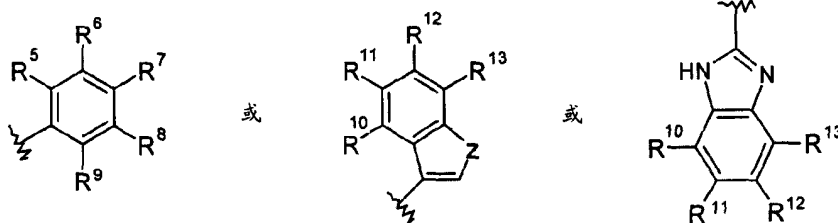
R² 和 R³ 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系, 其任选被一个或多个卤素、OH 或 CF₃ 基团取代;

15 Ar^{a-f} 各自独立地是芳基, 其任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素或 CF₃ 基团取代;

R^{a-i}、R^s、R^t 和 R^u 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基, 其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF₃ 基团取代;

条件是, R²、R³ 和 R⁴ 中至少一个不是 H;

20 Ar² 是



其中

Z 是 S、O、NH 或 NR'', 其中 R'' 是 C₁₋₃ 烷基;

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 各自独立地是 (L)_qM, 其中 L 是 C₁₋₃ 烷基, q 是

0 或 1, M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHAr^g、NHR^j、NR^kR^l、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHAr^h、SO₂NHR^m、SO₂Arⁱ、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、COOR^p、CONH₂、CONHAr^j、CONHR^q、OR^v、COAr^k 或 COR^t;

R^{j-r}、R^v 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基;

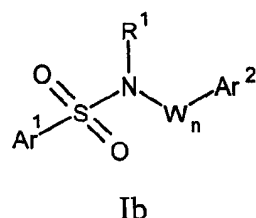
5 Ar^{g-k} 各自独立地是芳基;

条件是, 取代基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 中至少一个不是 H;

R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂ 或者 CF₃;

条件是, 所述化合物不是 5-[(4-氯苯基)氨基]磺酰基-2-呋喃羧酸。

10 本发明另一方面涉及通式 Ib 化合物,



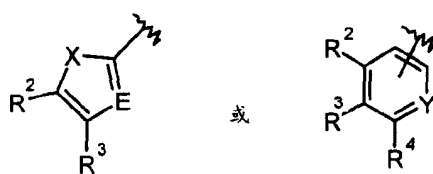
其中

W 是 C₁₋₅ 支链或直链亚烷基或 C₂₋₅ 亚链烯基;

15 n 是 0 或 1;

R¹ 是 H、C₁₋₈ 支链或直链烷基、C₂₋₈ 链烯基、或者芳基或芳烷基, 其中的每个可以任选被一个或多个卤素或 CF₃ 基团取代;

Ar¹ 是



20 其中

X 是 S、O、NH 或 NR', 其中 R' 是 C₁₋₃ 烷基;

E 是 N 或 CR⁴;

Y 是 CH 或 N;

R²、R³ 和 R⁴ 各自独立地是 (A)_pB, 其中 A 是 C₁₋₃ 烷基, p 是 0 或 1, B 是 H、卤素、C₁₋₅ 烷基、NO₂、OH、NH₂、NHR^a、NR^bR^c、SO₃H、SO₂NH₂、NHAr^a、SO₂NHAr^b、SO₂NHR^d、SO₂Ar^c、SO₂R^e、CF₃、CN、COOH、COOR^f,

25

CONH₂、COONHAr^d、CONHR^g、COAr^e、COR^h、S(CO)R^s、OR^t、OAr^f、任选含有一个或多个杂原子的脂环基，其任选被一个或多个 OH、COR^u、卤素或 CF₃ 基团取代、或者任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素、SRⁱ 或 CF₃ 基团取代的杂芳基；或者

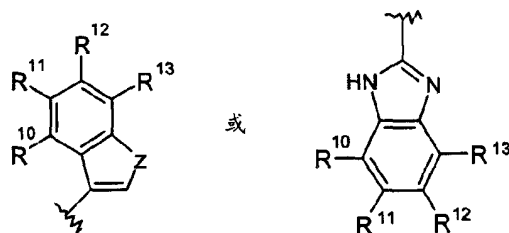
- 5 R² 和 R³ 连接形成任选含有一个或多个杂原子的饱和或不饱和环系，其任选被一个或多个卤素、OH 或 CF₃ 基团取代；

Ar^{a-f} 各自独立地是芳基，其任选被一个或多个 C₁₋₅ 烷基、卤素或 CF₃ 基团取代；

- 10 R^{a-i}、R^s、R^t 和 R^u 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基，其任选被一个或多个烷氧基、卤素或 CF₃ 基团取代；

条件是，R²、R³ 和 R⁴ 中至少一个不是 H；

Ar² 是



其中

- 15 Z 是 S、O、NH 或 NR^{''}，其中 R^{''} 是 C₁₋₃ 烷基；

R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 各自独立地是 (L)_qM，其中 L 是 C₁₋₃ 烷基，q 是 0 或 1，M 是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂、NHAr^g、NHR^j、NR^kR^l、SO₃H、SO₂NH₂、SO₂NHAr^h、SO₂NHR^m、SO₂Arⁱ、SO₂Rⁿ、CF₃、CN、COOH、COOR^p、CONH₂、CONHAr^j、CONHR^q、OR^v、COAr^k 或 COR^r；

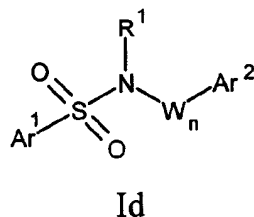
- 20 R^{j-r}、R^v 各自独立地是 C₁₋₅ 烷基；

Ar^{g-k} 各自独立地是芳基；

条件是，取代基 R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ 以及 R⁹ 中至少一个不是 H；

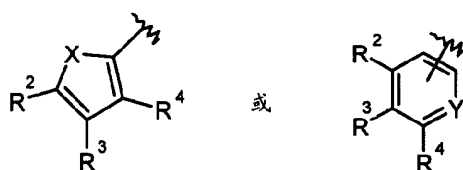
R¹⁰、R¹¹、R¹² 和 R¹³ 各自独立地是 H、C₁₋₅ 烷基、卤素、NO₂、OH、NH₂ 或者 CF₃。

- 25 本发明另一方面涉及通式 Id 化合物，



其中

- W 是 C_{1-5} 支链或直链烷基或 C_{2-5} 链烯基;
- 5 n 是 0 或 1;
- R^1 是 H、 C_{1-8} 支链或直链烷基、 C_{2-8} 链烯基、或者芳基或芳烷基;
- Ar^1 是



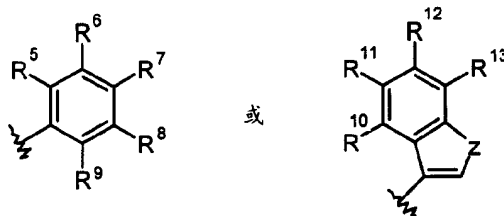
其中

- 10 X 是 O、NH 或 NR' ，其中 R' 是 C_{1-3} 烷基;
- Y 是 CH 或 N;
- R^2 、 R^3 和 R^4 各自独立地是 $(A)_pB$ ，其中 A 是 C_{1-3} 烷基，p 是 0 或 1，B 是 H、卤素、 C_{1-5} 烷基、 NO_2 、OH、 NH_2 、 NHR^a 、 NR^bR^c 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 $NHAr^a$ 、 SO_2NHAr^b 、 SO_2NHR^d 、 SO_2Ar^e 、 SO_2R^e 、 CF_3 、CN、COOH、 $COOR^f$ 、
- 15 $CONH_2$ 、 $COONHAr^d$ 、 $CONHR^g$ 、 $COAr^e$ 、 COR^h 、或者任选被一个或多个 C_{1-5} 烷基、卤素、 SR^i 或 CF_3 基团取代的杂芳基;

R^{a-i} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基;

条件是， R^2 、 R^3 和 R^4 中的至少一个不是 H;

- 20 Ar^2 是



其中

Z 是 S、O、NH 或 NR'' ，其中 R'' 是 C_{1-3} 烷基;

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 各自独立地是 $(L)_qM$ ，其中L是 C_{1-3} 烷基，q是0或1，M是H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 、 $NHAr$ 、 NHR^j 、 NR^kR^l 、 SO_3H 、 SO_2NH_2 、 SO_2NHAr 、 SO_2NHR^m 、 SO_2Ar 、 SO_2R^n 、 CF_3 、CN、COOH、 $COOR^p$ 、 $CONH_2$ 、 $CONHAr$ 、 $CONHR^q$ 、 $COAr$ 或者 COR^r ；

5 R^{i-r} 各自独立地是 C_{1-5} 烷基；

条件是，取代基 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 和 R^9 中的至少一个不是H；

R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 和 R^{13} 各自独立地是H、 C_{1-5} 烷基、卤素、 NO_2 、OH、 NH_2 或 CF_3 ；

条件是，所述化合物不是

10 5-[(4-氯苯基)氨基]磺酰基-2-呋喃羧酸；

N-[3,5-双(三氟甲基)苯基]-4-氯-3-硝基苯磺酰胺；

2,6-二氯-N-[4-氯-3-(3-二乙氨基丙基)-苯基]4-三氟甲基苯-磺酰胺；或

2,6-二氯-N-[4-氯-3-(3-二甲氨基丙基)-苯基]4-三氟甲基苯-磺酰胺。

关于通式1a、1b和1d的化合物的优选实施方案与上面通式I化合物的

15 定义相同。

本发明另一方面涉及选自下面的化合物：

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[1]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)-酰胺[2]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3]；

4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[4]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6]；

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7]；

4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[8]；

5-氯噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[11]；

5-(2-甲硫基-嘧啶-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[12]；

4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[13]；

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[14]；

4-溴-5-氯噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[15]；

5-溴噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[16]；

5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[17]；

- 5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
N-(4-氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[19];
3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[20];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-硝基苯磺酰胺[21];
N-(2,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[22];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[23];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[24];
5-苯磺酰基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[25];
5-氯噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[26];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
4-氯-N-(3,4-二氯苯基)-3-硝基苯磺酰胺[30];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[31];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯苯基)-酰胺][32];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺][33];
4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[34];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[35];
3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯磺酰胺[36];
N-(4-氯苯基)-4-甲基-3-硝基苯磺酰胺[37];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)-酰胺[39];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)-酰胺[40];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[41];
5-溴-6-氯吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[42];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-
苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氯苯甲酰胺[45];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
4-氯-N-(3,5-二氯苯基)-3-硝基-苯磺酰胺[47];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-甲酰胺[51]; 以及
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基苯基)酰胺[52];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯基-(4-氯-苯基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-异丁基-酰胺[58];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯基酰胺[62];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[64];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸苯基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯基)-酰胺[67];
5-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[68];
4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
5-乙基-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[71];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)-(4-三氟甲基-苯基)-
酰胺[75];
4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[76];
4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[77];

5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[78];

5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[79];

5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];

4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺[81];

N-[2-(5-氯-1H-吡唑-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺[82];

N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];

6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[84];

2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[85];

2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[86];

6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[87];

5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺[89];

4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯[90];

4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[91];

4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸[92];

2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯[93];

3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[94];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺[95];

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[96];

N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[97];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺[98];

4-氨基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺[99];

3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺[100];

3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺[101];

4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺[102];

3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺[103];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯磺酰胺[104];

N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];

3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺
[106];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺[107];

3-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-苯甲酸[108];

3,5-二氯-N-(4-氯-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺[109];

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯磺酰胺[110];

3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-苯磺酰胺[111];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];

N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺[113];

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[114];

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[115];

5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];

5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺[118];

5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];

苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[121];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];

苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[123];

5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[124];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];

3,5-二氯-N-(4-氯-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺[127];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-酰胺[129];

5-(3-羟基-哌啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130];以及

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131].

优选的化合物是选自下面的化合物:

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];

5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];

5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺[35];
4-氯-N-(4-氯苯基)-3-硝基苯-磺酰胺[38];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
5 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[44];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯甲基)-酰胺[53];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[64];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[75];以及
15 N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83]。
更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[5]、[6]、[7]、[35]、[39]、[40]、[44]-[46]、[48]、[49]、[53]-[57]、[61]、[63]-[67]、[75]以及[83]。

尤其更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[5]、[6]、[39]、[40]、[46]、[48]、[49]、[53]、[56]、[57]、[61]、[63]、[64]、[66]以及[83]。

进一步更优选的通式 I 化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[46]、[49]、
5 [61]、[63]和[83]。

在另一优选的实施方案中, 本发明化合物是选自下面的化合物:

- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)酰胺[2];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)酰胺[3];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-羟基苯基)酰胺[5];
- 10 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[6];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氟苯基)甲酰胺[7];
- 5-溴噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[18];
- 5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)酰胺[23];
- 4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)酰胺[27];
- 15 4,5-二溴噻吩-2-磺酸(3,4-二氯苯基)酰胺[28];
- 5-氯噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)酰胺][33];
- 4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)苯-磺酰胺[35];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氯苯基)酰胺[39];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-二氟苯基)酰胺[40];
- 20 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[43];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)酰胺[44];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-氟苯甲酰胺[45];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基苯甲酰胺[46];
- 25 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]酰胺[48];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基乙基]酰胺[49];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)酰胺[50];
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸(4-氯苯基)甲酰胺[51];以及
- 5-氯-4-硝基噻吩-2-磺酸甲基(4-三氟甲基-苯基)酰胺[52];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯基)-酰胺[53];
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[54];

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺[55];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺[56];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氯-苯基)-乙基]-酰胺[57];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺[59];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺[60];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺[61];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[62];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺[63];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺[64];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺[65];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺[66];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺[67];
4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[69];
5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][70];
硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨基磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯[72];
5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[73];
5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺][74];
5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基-苯甲基)-
酰胺[75];
5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[80];
N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺[83];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺[88];
N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯-磺酰胺[104];
N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺[105];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺[112];
5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[117];
5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[119];
苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[120];
苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺[122];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[125];
4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺[126];

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺[128];

5-(3-羟基-吡啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺[130];以及

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺[131]。

更优选的化合物是选自下面的化合物: [2]、[3]、[6]、[7]、[33]、[39]、[40]、[44]-[46]、[48]-[57]、[59]-[67]、[72]、[75]、[130]以及[131]。

尤其更优选的化合物是选自下面的化合物: [7]、[45]、[46]、[50]-[53]、[64]-[67]、[72]以及[75]。

- 5 进一步更优选的化合物是选自下面的化合物: [50]、[51]、[65]、[67]和[75]。

本发明还涉及上述化合物在制备用于治疗增殖性疾病的药物中的用途。

药物组合物

- 10 本发明第四方面涉及一种药物组合物,它含有与一种或多种可药用稀释剂、赋形剂或载体混合的如所述第一方面和第三方面所定义的通式I化合物。即使本发明的化合物(包括其可药用盐、酯以及可药用溶剂化物)可以单独施用,但是通常它们与药物载体、赋形剂或稀释剂混合施用,特别是用于人的治疗。该药物组合物可以以人药或兽药的形式用于人或动物。

- 15 这类适合用于本文所描述的各种不同形式的药物组合物的赋形剂实例可以参见由 A Wade 和 PJ Weller 编著的“Handbook of Pharmaceutical Excipients”, 第二版, (1994)。

- 适合于医疗应用的可接受载体或稀释剂是药物领域众所周知的,其描述在例如 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack 出版公司(A. R. Gennaro 编著, 1985)。

适宜载体的实例包括乳糖、淀粉、葡萄糖、甲基纤维素、硬脂酸镁、甘露醇、山梨醇等。适宜稀释剂的实例包括乙醇、甘油和水。

- 对药物载体、赋形剂或稀释剂的选择可以根据所希望的给药方式和常规药物操作经验。药物组合物除了可以含有载体、赋形剂或稀释剂之外,还可以含有任意适宜的粘合剂、润滑剂、助悬剂、包衣剂、助溶剂。

适宜粘合剂的实例包括淀粉、明胶、天然糖类例如葡萄糖、无水乳糖、自由流动的乳糖、 β -乳糖、玉米甜味剂、天然和合成树胶例如阿拉伯树胶、西黄芪胶或海藻酸钠、羧甲基纤维素和聚乙二醇。

适宜润滑剂的实例包括油酸钠、硬脂酸钠、硬脂酸镁、苯甲酸钠、乙酸钠、氯化钠等。

药物组合物中可以含有防腐剂、稳定剂、染料甚至调味剂。防腐剂的实例包括苯甲酸钠、山梨酸以及对-羟基苯甲酸酯。还可以使用抗氧化剂和助悬剂。

盐/酯

本发明化合物可以以盐或酯的形式存在，特别是可药用盐或酯。

本发明化合物的可药用盐包括其适宜的酸加成盐或碱式盐。有关适宜的可药用盐的综述可以参见 Berge 等人, J Pharm Sci, 66, 1-19(1977)。可以与例如下面的物质形成盐：强的无机酸，例如无机酸如硫酸、磷酸或盐酸；强的有机羧酸，例如未被取代或被取代(例如被卤素取代)的具有 1-4 个碳原子的烷基羧酸如乙酸；饱和或不饱和二元羧酸，例如草酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、反丁烯二酸、邻苯二甲酸或四酞酸(tetraphthalic)；羟基羧酸，例如抗坏血酸、羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；苯甲酸；或者有机磺酸，例如未被取代或被取代(例如被卤素取代)的(C₁-C₄)-烷基-或芳基-磺酸如甲磺酸或对甲苯磺酸。

使用有机酸或醇/氢氧化物可以形成酯，这取决于被酯化的官能团。有机酸包括羧酸，例如未被取代或被取代(例如被卤素取代)的具有 1-12 个碳原子的烷基羧酸如乙酸；饱和或不饱和二元羧酸，例如草酸、丙二酸、丁二酸、马来酸、反丁烯二酸、邻苯二甲酸或四酞酸；羟基羧酸，例如抗坏血酸、羟基乙酸、乳酸、苹果酸、酒石酸或柠檬酸；氨基酸，例如天冬氨酸或谷氨酸；苯甲酸；或者有机磺酸，例如未被取代或被取代(例如被卤素取代)的(C₁-C₄)-烷基-或芳基-磺酸如甲磺酸或对甲苯磺酸。适宜的氢氧化物包括无机氢氧化物，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢氧化铝。醇包括未被取代或被取代(例如被卤素取代)的具有 1-12 个碳原子的烷醇。

对映异构体/互变异构体

在前面所讨论的本发明各个方面中，本发明包括适宜的本发明化合物所有的对映异构体和互变异构体在内。本领域技术人员可以识别出那些具有光

学特性(一个或多个手性碳原子)或互变异构特性的化合物。相应的对映异构体和/或互变异构体可以按照本领域已知的方法分离/制备。

立体和几何异构体

- 5 某些本发明化合物可能存在立体异构体和/或几何异构体—例如它们可能具有一个或多个不对称和/或几何中心,因而可能存在两种或更多种立体异构和/或几何异构形式。本发明对这些化合物的所有单独立体异构体和几何异构体、以及它们的混合物的应用进行了预期。在权利要求书中所使用的术语均包括上述形式,只要所述形式仍然具有适宜的功能活性(虽然不必达到相同的程度)。

- 10 本发明还包括这些化合物或其可药用盐的所有适宜的同位素变化。将本发明化合物或其可药用盐的同位素变化定义为其中至少一个原子被具有相同原子序数但是原子质量不同于自然界通常发现的原子质量的原子所取代。可并入本发明化合物或其可药用盐的同位素实例包括氢、碳、氮、氧、磷、硫、氟以及氯的同位素,分别如 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本发明化合物或其可药用盐的某些同位素变化,例如那些合并有具有放射活性的同位素如 ^3H 或 ^{14}C 的同位素变化,可用于药物和/或底物组织分布研究。含氚即 ^3H 、和碳-14 即 ^{14}C 的同位素由于易于制备和检测因而尤其优选。另外,被同位素例如氘即 ^2H 取代,由于更高的代谢稳定性从而可以提供某些治疗优势,例如延长体内半衰期或降低所需剂量,因此在某些情形下可能优选这种情况。本发明所述的本发明化合物及其可药用盐的各种同位素变化通常可以按照常规方法使用适宜试剂的适宜同位素变化制备得到。

25 溶剂化物

本发明还包括本发明化合物的溶剂化物的用途。权利要求书中所使用的术语包括这些形式在内。

多晶型物

- 30 此外,本发明还涉及本发明化合物的各种晶型、多晶型以及无水/含水形式。在制药工业领域应该很容易理解,那就是这类化合物通过稍微改变纯化

方法和/或其合成制备过程中所使用的分离溶剂,就可以分离得到其任意一种上述形式。

前药

- 5 本发明另外还包括本发明化合物的前药形式。前药通常是指其中一个或多个适宜基团被结构修饰过的化合物,这种结构修饰在被给药至人或哺乳动物客体之后可以发生逆转。这种逆转通常是通过天然存在于这类客体中的酶来完成,当然为了在体内完成这种逆转也可以与前药一起同时服用第二药物。这种结构修饰的实例包括酯化(例如上文所述的任意一种情形),其中逆
- 10 转可以通过酯酶等来完成。其它的此类体系对于本领域技术人员而言也是众所周知的。

给药方法

- 本发明的药物组合物适合口服给药、直肠给药、阴道给药、肠胃外给药、
- 15 肌肉给药、腹膜内给药、动脉内给药、膜内给药、支气管内给药、皮下给药、皮内给药、静脉内给药、鼻腔给药、口腔给药或者舌下给药。

对于口服给药,优选使用的是制成压制片剂、丸剂、片剂、gellules、滴剂、以及胶囊剂。这些组合物每个剂量优选含有 1-250 mg、更优选含有 10-100 mg 活性成分。

- 20 其它的给药形式包括溶液剂或乳剂,它们可以通过静脉内、动脉内、鞘内、皮下、皮内、腹膜内或者肌肉内注射给药,并且可以由无菌或灭菌溶液制备得到。本发明的药物组合物还可以是栓剂、阴道栓剂、混悬剂、乳剂、洗剂、软膏剂、乳膏、凝胶剂、喷雾剂、溶液剂或者扑粉的形式。

- 经皮给药的替代方式就是使用皮肤贴片(skin patch)。例如,可以将活性
- 25 成分合并入由聚乙二醇的含水乳液或者液体石蜡组成的乳膏中。还可以将活性成分按照 1-10 重量%的浓度合并入软膏中,该软膏由白蜡或者混合有所需稳定剂和防腐剂的白色软石蜡基质组成。

可注射制剂每个剂量可含有 10-1000 mg、优选含有 10-250 mg 活性成分。

- 可以将组合物制成单位剂量形式,也就是含有单位剂量的单个部分或者
- 30 是单位剂量的多单元或亚单元形式。

剂量

本领域普通技术人员未经过度试验完全可以很容易确定施用给客体的任意一种即时组合物的适宜剂量。典型的是，医生可以确定最适合用于个体患者的实际剂量，其取决于各种因素包括所使用具体化合物的活性、该化合物的代谢稳定性和作用时间长短、年龄、体重、身体概况、性别、饮食、给药方式和时间、排泄速度、联合用药情况、具体症状的严重程度、以及该个体正在接受的治疗情况。本文所述的剂量可被解释成一般情形下使用的剂量。当然出现某些更高或者更低剂量范围的个别情形也是应该的，其也落入本发明的范围之内。

- 5 根据需要，本发明药物可以按照 0.01-30 mg/kg 体重的剂量给药，例如 0.1-10 mg/kg，更优选 0.1-1 mg/kg 体重。

在示例性实施方案中，为了治疗恶性肿瘤向患者施用一个或多个 10-150 mg/天的剂量。

15 并用药物

本发明另一方面还涉及含有至少一种上述的本发明化合物和至少一种细胞毒素剂的并用药物。

优选这种并用药物是协同并用。因此优选本发明化合物能够与一种或多种其它细胞毒素剂产生协同相互作用，例如增强其它药物的细胞毒素活性。

- 20 在一优选实施方案中，细胞毒素剂是化学治疗剂。

在特别优选的实施方案中，该化学治疗剂是顺铂或依托泊苷。进一步优选地，本发明化合物具有化学致敏活性，例如通过协同作用增强顺铂和依托泊苷的细胞毒素活性。换句话说，本发明化合物和细胞毒素剂的这种联合作用产生了比通过每种成分的单独活性相叠加的期望值更高的活性。在后文实施例中将会进一步具体描述这种协同效应。

- 25 本发明另一方面涉及含有与可药用稀释剂、赋形剂或载体相混合的至少一种上述的本发明化合物、以及一种或多种细胞毒素剂。

- 在特别优选的实施方案中，联合施用一种或多种本发明的化合物和一种或多种其它的抗癌剂，例如市场上可得到的已有抗癌药物。在这种情形中，
30 在施用本发明化合物之前、同时或者之后还可以施用一种或多种其它的抗癌药物。

因此,本发明一方面在于提供一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向患者施用至少一种上述的本发明化合物,另外在给药之前、同时或者之后还施用一种或多种其它的细胞毒素剂。

抗癌药物通常是联合使用时更有效。特别是为了避免主要毒性反应、作用机理和耐药性机理的重复叠加,需要进行联合治疗。此外,为了在最短的时间间隔内以最大耐受剂量服用最多的药物也需要进行联合用药。并用化学治疗药物的主要优势在于它可以通过生物化学作用促进附加或可能的协同作用,并且它还可以在早期癌细胞中降低耐药性出现的几率,而耐药性的出现几率与最初使用单一药物进行的化学治疗有关。通过服用甲酰四氢叶酸以增强 5-氟尿嘧啶的活性细胞内代谢产物与其靶点胸苷酸合酶的结合,从而使其细胞毒素活性得到提高,上述实例也阐释了在选择药物并用时如何利用各种生物化学相互作用。

很多不同的联合疗法被用于当前癌症和白血病的治疗中。有关临床实践更深入的综述可以参见 E. E. Vokes 和 H. M. Golomb 编著的 "Oncologic Therapies", 由 Springer 出版。

通过对测试化合物以及现有药物或者在特定癌症的治疗初期或在来自于该类型癌症的细胞系中被认为具有重要价值的药物进行研究,可以寻求到有益的并用药物。上述过程还可用于确定药物服用的先后顺序,也就是确定在之前、同时还是在之后进行给药。这样的给药方案可能是本文所描述的所有周期活性药物的共有特征之一。

本发明化合物还可以与放射治疗进行联合应用。因此,本发明另一方面在于提供一种治疗增殖性疾病的方法,所述方法包括向患者施用至少一种上述的通式 I 化合物,另外在给药之前、同时或者之后结合使用放射治疗。

25 测定方法

本发明第五方面涉及上述第一方面所定义的通式 I 化合物在测定对 HDM2 结合力的方法中的用途。

优选地,该测定方法能够识别出可以影响 HDM2 对 p53 和/或 E2F 相互作用的候选化合物。

30 进一步更优选地,该测定方法能够识别出可以抑制 HDM2 与 p53 和/或 E2F 之间相互作用的候选化合物。

尤其优选地，该测定方法是竞争性结合测定方法。

优选地，该竞争性结合测定方法包括在 p53 衍生肽存在下，使本发明上述第一方面所定义的通式 I 化合物与 HDM2 接触，然后检测在 HDM2 和所述 p53 衍生肽之间的相互作用中所出现的任意变化。

- 5 在特别优选的实施方案中，所述 p53 衍生肽是荧光标记或者生物素化的 p53 衍生肽。

本发明第六方面提供了一种检测配体对 HDM2 结合力的方法，所述方法包括下述步骤：

- (i)在 p53 衍生肽存在下，使配体与 HDM2 接触；并
10 (ii)检测在 HDM2 和所述 p53 衍生肽之间的相互作用中所出现的任意变化；

其中所述配体是根据本发明上述第一方面的化合物。

本发明一方面涉及一种包括下述步骤的方法：

- (a)完成上文所述的测定方法；
15 (b)识别出能够结合配体结合区域的一种或多种配体；和
(c)制备一定量的所述一种或多种配体。

本发明另一方面提供了包括下述步骤的方法：

- (a)完成上文所述的测定方法；
(b)识别出能够结合配体结合区域的一种或多种配体；然后
20 (c)制备含有所述一种或多种配体的药物组合物。

本发明另一方面提供了包括下述步骤的方法：

- (a)完成上文所述的测定方法；
(b)识别出能够结合配体结合区域的一种或多种配体；
(c)对所述一种或多种能够结合配体结合区域的配体进行修饰；
25 (d)完成上文所述的测定方法；
(e)任选制备含有所述一种或多种配体的药物组合物。

本发明还涉及通过上文所述方法识别出来的配体。

本发明再一方面涉及含有通过上文所述方法识别出来的配体的药物组合物。

- 30 本发明另一方面涉及通过上文所述方法识别出来的配体在制备用于治疗增殖性疾病的药物组合物中的用途。

优选地,所述候选化合物是通过对本发明化合物进行常规 SAR 修饰而得到的。

本文所使用的术语“常规 SAR 修饰”是指本领域已知的通过化学衍生手段而对给定化合物进行变型的常规方法。

- 5 上述方法还可用于筛选可用作 HDM2 和 p53 之间相互作用的抑制剂的配体。

化学合成

- 本发明化合物可以按照本领域已知的方法制备。特别地,可以使用芳基磺酰基卤化物与芳基胺之间的缩合反应。通过在该反应中使用芳基仲胺或者通过将伯双芳基酰胺前体烷基化可以得到 N-取代的双芳基磺酰胺。利用烷基或芳烷基卤化物通过磺酰基氨基脱卤化反应或者利用烷基或芳烷基卤化物通过例如 Tsunoda 反应[Tsunoda T, Otsuka J, Yamamiya Y, Ito S; Chem. Lett. 1994: 539-542]可以完成烷基化。许多含有噻吩磺酰基官能团的本发明双芳基磺酰胺以及用于磺酰胺缩合反应的适宜噻吩磺酰基卤化物前体可以按照
- 10 [Cremllyn RJ, Goulding KH, Swinbourne FJ, Yung K-M; Phosphorus Sulfur 1981; 10: 111-119; Obafemi CA; Phosphorus Sulfur 1982; 13: 119-131.]所描述的方法制备。

- 20 通过下面的非限制性实施例同时参照下面的附图对本发明进行进一步描述,其中:

- 图 1 示出了化合物 2 或 DNA 破坏诱导剂在 HDM2 途径中的关键蛋白水平上和细胞系范围内的细胞形态学方面的作用。更具体地说,图 1 示出了:
- (A)化合物 2 或依托泊苷对于 AGS 细胞中的细胞凋亡蛋白的诱导活性。AGS
- 25 使用 5 倍[IC₅₀]值的化合物 2 或依托泊苷处理,然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液,然后利用所述抗体通过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化(cell rounding)程度的评价是在各自电泳泳道(lane)的上方进行的。箭头符号表示 PARP 的 85-kDa 分解产物(代表细胞凋亡)的位置。(B)化合物 2 在 AGS 细胞(野生型 53)的细胞周期性蛋白水平上的作用。
- 30 AGS 细胞使用 5 倍[IC₅₀]值的化合物 2 或依托泊苷处理,然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液,然后利用所述抗体通

过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化程度的评价是在各自电泳泳道的上方进行的。(C)阴性对照化合物(参考实施例 10)、化合物 2、顺铂、以及茴香霉素在 MCF7 细胞中的关键蛋白水平上的作用。MCF7 细胞使用 13.5 μM 的阴性对照化合物或者 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 2 处理。顺铂和茴香霉素(一种转录抑制剂)分别为 50 μM 或 37 μM 。在不同时间点上收获细胞; 然后制备得到溶菌液并通过 SDS-PAGE 分离, 再用免疫印迹法分析。这里示出了被检测到的蛋白质。评价了圆形化或移动细胞的程度以及活细胞的百分比。(D)化合物 2 或依托泊苷在蛋白质水平上和 H1299 细胞(p53 裸细胞)的细胞形态学方面的作用。H1299 使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 2 或依托泊苷处理, 然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液, 然后利用所述抗体通过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化程度的评价是在各自电泳泳道的上方进行的。(E)5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 2 在 SJSA1 细胞(过度表达 HDM2)的细胞周期蛋白水平上的作用。SJSA1 细胞使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 2 处理, 然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液, 然后利用一系列抗体通过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化程度的评价是在各自电泳泳道的上方进行的。

图 2 示出了化合物 49 对于 AGS、SJSA1 和 H1299 细胞的作用。每种细胞系使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物处理, 然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液, 然后利用所述抗体通过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化程度的评价是在各自电泳泳道的上方进行的。箭头符号表示 PARP 的 85-kDa 裂解产物(代表细胞凋亡)的位置。

图 3 示出了化合物 2 在 MCF7 和 H1299 细胞的形态学和细胞存活率方面的作用。细胞使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 2 处理, 然后在不同时间点上收集。在细胞被胰蛋白酶化之前计算圆形细胞的百分比, 然后利用锥虫蓝计算细胞存活率。

图 4 示出了化合物 68 和 69 对于 MCF7 细胞和 H1299 细胞的作用。更具体地说: (A)将 MCF7 细胞使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 69 以及相同浓度的 68 处理, 然后在指定的时间点上收集。通过 SDS-PAGE 分离出等量的细胞溶菌液, 然后利用各种抗体通过免疫印迹法进行分析。对细胞圆形化程度的评价是在各自电泳泳道的上方进行的。箭头符号表示 PARP 的 85-kDa 裂解产物(代表细胞凋亡)的位置。(B)将 H1299 细胞使用 5 倍 $[\text{IC}_{50}]$ 值的化合物 69

和相同浓度的 68 处理，然后在指定的时间点上收集并分析。

图 5 示出了化合物 2 和顺铂在 MCF7 和 H1299 细胞的细胞周期分布性方面的作用。细胞未经处理，或者使用 5 倍 $[IC_{50}]$ 值的化合物 2 或顺铂处理，然后在指定的时间点上收集。细胞用碘化丙啶(propidium iodide)染色，并使用

5 流式细胞测定器测定细胞周期位置。

图 6 示出了化合物 2 在 AGS 和 H1299 细胞的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)活化方面的作用。更具体地说：(A)将细胞使用 3 倍 $[IC_{50}]$ 值的化合物 2 或顺铂处理，然后在指定的时间点上收集。制备得到细胞溶菌液，利用 caspACE 测定方法测定出天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性，然后将

10 数值描在图上。(B)将细胞使用 5 倍 $[IC_{50}]$ 值的化合物 2 或顺铂处理，然后在指定的时间点上收集。AGS 细胞还用化合物 2 在天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂 Z-VAD.fmk 存在下进行培养。制备得到细胞溶菌液，利用 caspACE 测定方法测定出天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性，然后将数值描在图上。

15 图 7 示出了 HDM2 和 HDMX siRNA 在 MCF7 细胞的 p53 和 E2F-1 水平上的作用。更具体地说：(A)MCF7 细胞未经处理(电泳泳道 1-3)模拟转染(电泳泳道 4-6)，使用 gl3 对照 siRNA(电泳泳道 7-9)、HDM2 siRNA 1403(电泳泳道 10-12)、或 HDM2 siRNA 1403 和 1404(电泳泳道 13-15)转染。每隔 24 小时重复上述操作。每次转染 24 小时之后收集细胞，这样这些细胞就被转

20 染一次、两次、或者三次，然后通过 Western 印迹法分析。(B)MCF7 细胞未经处理(电泳泳道 1-3)模拟转染(电泳泳道 4-6)，使用 gl3 对照 siRNA(电泳泳道 7-9)、HDM2 siRNA 1403(电泳泳道 10-12)、HDMX siRNA(电泳泳道 13-15)或 HDM2 和 HDMX siRNA(电泳泳道 16-18)转染。在第 24、48、和 72 小时收集细胞，然后通过 Western 印迹法分析。

25

实施例

概述

使用 Vydac 218TP54 柱(C_{18} 反相固定相；4.5 x 250 mm 柱)、用所述的线性梯度的乙腈水溶液(含有 0.1% CF_3COOH)以 1 mL/min 的速度洗脱，然后再无

30 梯度洗脱，这样测得 HPLC 保留时间(t_R)。HPLC 方法 B 是指下面的方法：Supercosil ABZ+Plus 柱(21.2 x 250 mm)，使用 5-95% 的线性梯度的乙腈水溶液

以20 mL/min的速度洗脱10分钟,然后再无梯度洗脱。使用了UV监视器(254 nm)。除非另有说明,所有的纯化操作均是使用硅胶60A(粒径为35-70微米)、己烷/EtOAc(4:1)洗脱来完成的。薄层色谱(TLC)是使用预先涂覆有0.2 mm硅胶60 F₂₅₄的铝片完成的。¹H NMR光谱是使用各种不同的装置记录的。化学位移使用TMS为标准,以ppm给出的,耦合常数(J)单位为Hz。质谱是在正离子或负离子电喷雾条件下记录的。

实施例 1

制备伯双芳基磺酰胺的一般方法

10 将适宜的磺酰基氯化物(1.0 mol 当量)悬浮在二氯甲烷中。悬浮液冷却至0°C。反应混合物在搅拌的同时,加入适宜的氨基组分(适宜的如苯胺、苄基胺等)(1.1 mol 当量)和吡啶(1.5 mol 当量)。反应混合物慢慢温热至室温。继续搅拌直到 TLC[庚烷:乙酸乙酯(2:1)]表明反应进行完全。分离产物,按照下面的步骤纯化:将反应混合物用二氯甲烷稀释,然后连续用稀盐酸水溶液、饱和 NaHCO₃ 水溶液、水以及盐水洗涤。有机部分用 MgSO₄ 干燥,减压下浓缩得到粗产物磺酰胺。柱色谱处理[柱(Isolute SI; Jones Chromatography), 庚烷: 乙酸乙酯(12:1→3:1)]得到所需的双芳基磺酰胺。

按照上述方法制备得到本发明的伯双芳基磺酰胺化合物。代表化合物的具体解析结果如下所示:

20 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 2. TLC R_F = 0.72(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 17.08 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 6.64(1 H, br s, NH), 7.05(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.27(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.84(1 H, s, 噻吩-H); MS 352.94(M-H)⁻, C₁₀H₆Cl₂N₂O₄S₂ = 353.20。

25 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氟-苯基)-酰胺 3. TLC R_F = 0.35(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 6.83(1 H, br s, NH), 6.99(2 H, t, J 8.5, 9.0, Ph-H), 7.10(2 H, dd, J 8.5, 9.0 Ph-H), 7.82(1 H, s, 噻吩-H)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 6. TLC R_F = 0.45(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 7.37(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.62(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 8.01(1 H, s, 噻吩-H)。

30 5-氯-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 8. TLC R_F = 0.44(己烷:EtOAc, 4:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 6.86(d, 1 H, J 4.1, 噻吩-H), 6.95(s, 1 H, NH), 7.24(d,

2 H, J 8.4, Ph-H), 7.36(d, 1 H, J 4.1, 噻吩-H), 7.57(d, 2 H, J 8.4, Ph-H); MS 341[M]⁺, C₁₁H₇ClF₃NO₂S₂ = 341.76。

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 9。HPLC t_R 7.48 分钟(方法 B); MS 532.1(M-H)⁻ ⁷⁹Br⁸¹Br, C₁₂H₅Br₂F₆NO₂S₂ = 533.10。

5 5-氯-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 10。HPLC t_R 8.45 分钟(方法 B); MS 306.1(M-H)⁻ ³⁵Cl₂, C₁₀H₇Cl₂NO₂S₂ = 308.20。

5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 11。HPLC t_R 7.31 分钟(方法 B); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 6.85(d, 1 H, J 4.1, 噻吩-H), 7.31(s, 1 H, NH), 7.34(d, 1 H, J 4.1, 噻吩-H), 7.54(s, 2 H, Ph-H), 7.60(s, 1 H, Ph-H); MS 10 408.0(M-H)⁻ ³⁵Cl, C₁₂H₆ClF₆NO₂S₂ = 409.76。

5-(2-甲硫基-嘧啶-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 12。HPLC t_R 9.01 分钟(方法 B); MS 429.9(M-H)⁻ ³⁵Cl₂, C₁₅H₁₁Cl₂N₃O₂S₃ = 432.3677。

4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 13。HPLC t_R 9.02 分钟(方法 B); MS 367.1(M-H)⁻, C₁₆H₁₁F₃N₂O₃S = 368.33。

15 N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺 14。HPLC t_R 9.13 分钟(方法 B); MS 435.1(M-H)⁻, C₁₇H₁₀F₆N₂O₃S = 436.33。

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 15。HPLC t_R 8.25 分钟(方法 B); MS 419.9(M-H)⁻ ⁸¹Br³⁵Cl, C₁₁H₆BrClF₃NO₂S₂ = 420.65。

5-溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 16。HPLC t_R 9.57 分钟(方法 B); MS 20 352.0(M-H)⁻ ⁸¹Br³⁵Cl, C₁₀H₇BrClNO₂S₂ = 352.66。

5-溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 17。HPLC t_R 9.11 分钟(方法 B); MS 385.8(M-H)⁻ ⁸¹Br ³⁵Cl₂, C₁₀H₆BrCl₂NO₂S₂ = 387.10。

5-溴-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 18。HPLC t_R 8.07 分钟(方法 B); MS 453.9(M-H)⁻ ⁸¹Br, C₁₂H₆BrF₆NO₂S₂ = 454.21。

25 N-(4-氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 19。HPLC t_R 9.06 分钟(方法 B); MS 311.0(M-H)⁻ ³⁵Cl, C₁₂H₉ClN₂O₄S = 312.73。

3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 20。MS 345.0(M-H)⁻, C₁₃H₉F₃N₂O₄S = 346.28。

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 21。MS 413.0(M-H)⁻, 30 C₁₄H₈F₆N₂O₄S = 414.29。

N-(2,4-二氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 22。MS 344.8(M-H)⁻ ³⁵Cl₂,

- $C_{12}H_8Cl_2N_2O_4S = 347.17$ 。
- 5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 23。MS 446.0(M-H)⁻, $C_{17}H_{12}F_3NO_4S_3 = 447.47$ 。
- 5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 24。MS 411.9(M-H)⁻ ^{35}Cl , $C_{16}H_{12}ClNO_4S_3 = 413.92$ 。
- 5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 25。MS 446.0(M-H)⁻ $^{35}Cl_2$, $C_{16}H_{11}Cl_2NO_4S_3 = 448.36$ 。
- 5-氯-噻吩-2-磺酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺 26。MS 339.8[M-H]⁻ $^{35}Cl_3$, $C_{10}H_6Cl_3NO_2S_2 = 342.65$ 。
- 4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺 27。¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.69(s, 1 H, NH), 7.26(s, 1 H, Ph-H), 7.28(m, 1 H, Ph-H), 7.33(s, 1 H, 噻吩-H), 7.42(d, 2 H, J 4.2, Ph-H); MS 463.8(M-H)⁻ $^{79}Br^{81}Br$, $C_{11}H_6Br_2F_3NO_2S_2 = 465.10$ 。
- 4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺 28。MS 465.7(M-H)⁻ $^{81}Br^{79}Br^{37}Cl^{35}Cl_2$, $C_{10}H_5Br_2Cl_2NO_2S_2 = 466.00$ 。
- N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺 29。TLC R_F = 0.78(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.53(3 H, s, Ph-H), 7.60(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.85(1 H, m, Ph-H) 8.30(1 H, s, Ph-H); MS 447.0(M-H)⁻ ^{35}Cl , $C_{14}H_7ClF_6N_2O_4S = 448.72$ 。
- 4-氯-N-(3,4-二氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 30。MS 380.9(M-H)⁻ $^{37}Cl^{35}Cl_2$, $C_{12}H_7Cl_3N_2O_4S = 381.62$ 。
- 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基苯基)-酰胺 31。TLC R_F = 0.39(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 22.14 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 3.915(3 H, s, NCH₃), 6.60(1 H, s, 二唑-H), 7.06(1 H, d, J 3.5, 噻吩-H), 7.11(1 H, br s, NH), 7.23(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.52(3 H, m, Ph-H & 噻吩-H); MS 456.24(M+H)⁺, $C_{16}H_{11}F_6N_3O_2S_2 = 455.40$ 。
- 5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺] 32。HPLC t_R 19.68 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.88(4 H, m, Ph-H), 6.97(4 H, m, Ph-H), 7.47(1 H, s, 噻吩-H); MS 462.95(M-2H)⁻, $C_{16}H_{11}ClF_2N_2O_4S_3 = 464.92$ 。
- 5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺] 33。HPLC t_R 22.54 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.09(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.14(2 H, d, J

8.5, Ph-H), 7.40(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.46(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.66(1 H, s, 噻吩-H); MS 562.88(M-2H)⁺, C₁₈H₁₁ClF₆N₂O₄S₃ = 564.93。

4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 34。HPLC t_R 20.32 分钟 (10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.90(3 H, s, CH₃), 7.15(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.38(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.41(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.81(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 8.38(1 H, s, Ph-H); MS 359.11(M-H)⁺, C₁₄H₁₁F₃N₂O₄S = 360.31。

4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 35。TLC R_F = 0.40(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 15.45 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.16(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.43(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.57(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.83(1 H, dd, J 8.5, 8.5, Ph-H), 8.29(1 H, d, J 2.5, Ph-H)。

3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 36。HPLC t_R 17.14 分钟 (10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD)δ: 2.07(3 H, s, CH₃), 7.00(3 H, m, Ph-H), 7.11(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.37(2 H, d, J 8.0, Ph-H); MS 329.15(M-H)⁺, C₁₄H₁₃F₃N₂O₂S = 330.33。

N-(4-氯-苯基)-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺 37。¹H NMR(CDCl₃)δ: 2.58(3 H, s, CH₃), 6.72(1 H, br s, NH), 6.96(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.17(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.39(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.74(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 8.31(1 H, s, Ph-H)。

4-氯-N-(4-氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 38。¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.74(1 H, br s, NH), 6.98(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.19(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.57(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.71(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 8.20(1 H, s, Ph-H)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 39。TLC R_F = 0.75(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC 18.83 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.97(1H, br s, NH), 7.05(2 H, m, Ph-H), 7.17(1 H, m, Ph-H), 7.92(1 H, s, 噻吩-H)。MS 386.84(M-H)⁺, C₁₀H₅Cl₃N₂O₄S₂ = 387.65。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氟-苯基)-酰胺 40。HPLC t_R 16.59 分钟 (20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.63(1 H, m, Ph-H), 6.70(2 H, m, Ph-H), 7.01(1 H, br s, NH), 7.93(1 H, s, 噻吩-H)。MS 353.96(M-H)⁺, C₁₀H₅ClF₂N₂O₄S₂ = 354.74。

5-溴-6-氯-吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 41。TLC R_F = 0.75(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 21.09 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.17(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.47(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 8.23(1 H, m, 吡啶-H),

8.62(1 H, m, 吡啶-H); MS 414.88(M-H)⁻, C₁₂H₇BrClF₃N₂O₂S = 415.61。

5-溴-6-氯-吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 42。HPLC t_R 23.17 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.54(3 H, s, Ph-H), 8.26(1 H, m, 吡啶-H), 8.65(1 H, m, 吡啶-H); MS 482.80(M-H)⁻, C₁₃H₆BrClF₆N₂O₂S = 483.61。

5 5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 43。TLC R_F = 0.63(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 3.97(3 H, s, NCH₃), 6.82(1 H, s, 二唑-H), 7.37(1 H, dd, J 4.0, 4.0, 噻吩-H), 7.64(1 H, dd, J 4.0, 4.0, 噻吩-H), 7.68(1 H, s, Ph-H), 7.73(2 H, s, Ph-H)。

10 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 44。HPLC t_R 19.49 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 7.19(1 H, s, Ph-H), 7.58(2 H, s, Ph-H), 7.67(1 H, br s, NH), 7.95(1 H, s, 噻吩-H); MS 452.51(M-2H)⁻, C₁₂H₅ClF₆N₂O₄S₂ = 454.75。

15 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氟-苯甲酰胺 45。HPLC t_R 15.89 分钟(20-80%, 20 分钟); TLC R_F = 0.64(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.20(2 H, d, J 6.0, ArCH₂), 6.95(2 H, t, J 8.5, Ph-H), 7.17(2 H, dd, J 8.5, 8.5, Ph-H), 7.82(1 H, s, 噻吩-H); MS 348.96(M-2H)⁻, C₁₁H₈ClFN₂O₄S₂ = 350.78。

20 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基-苯甲酰胺 46。TLC R_F = 0.71(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 15.16 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.30(2 H, d, J 6.0, ArCH₂), 5.08(1 H, br s, NH), 7.34(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.54(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.86(1 H, s, 噻吩-H); MS 398.91(M-2H)⁻, C₁₂H₈ClF₃N₂O₄S₂ = 400.78。

25 4-氯-N-(3,5-二氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺 47。HPLC t_R 18.64 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 6.98(2 H, m, Ph-H), 7.01(1 H, m, Ph-H), 7.60(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.84(1 H, dd J 2.0, 8.5, Ph-H), 8.27(1 H, d, J 2.0, Ph-H); MS 380.91(M-H)⁻, C₁₂H₇Cl₃N₂O₄S = 381.62。

30 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺 48。TLC R_F = 0.44(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 13.48 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 2.91(2 H, t, J 6.5, CH₂), 3.43(2 H, t, J 6.5, CH₂), 6.89(1 H, t, J 8.0, 吡啶-H), 6.97(1 H, t, J 8.0, 吡啶-H), 7.01(1 H, s, 吡啶-H), 7.23(1 H, d, J 8.0, 吡啶-H), 7.38(1 H, d, J 8.0, Ar), 7.47(1 H, s, 噻吩-H); MS 384.21(M-H)⁻, C₁₄H₁₂ClN₃O₄S₂ = 385.85。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-1-甲基-乙基]-酰胺 49。TLC $R_F = 0.49$ (庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 13.48 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 1.40(3 H, d, J 6.5, $CHCH_3$), 2.58(1 H, dd, J 10.5, 10.5, CH_2), 2.96(1 H, dd, J 3.5, 3.5, CH_2), 3.64(1 H, m, $CHCH_3$), 6.91(2 H, m, 吡啶-H), 7.04(1 H, t, J 8.0, 7.0, 吡啶-H), 7.17(1 H, d, J 8.0, 吡啶-H), 7.25(2 H, m, 吡啶-H & 噻吩-H), 8.105(1 H, br s, NH); MS 398.63(M-H) $^-$, $C_{15}H_{14}ClN_3O_4S_2 = 399.87$ 。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氯-苯甲酰胺 54。HPLC t_R 18.14 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.20(2 H, d, J 6.0, $ArCH_2$), 5.16(1 H, br s, NH), 7.07(2 H, s, Ph-H), 7.23(1 H, s, Ph-H), 7.84(1 H, s, 噻吩-H); MS 400.86(M-H) $^-$, $C_{11}H_7Cl_3N_2O_4S_2 = 401.67$ 。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5-二氟-苯甲酰胺 55。HPLC t_R 16.42 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.21(2 H, d, J 6.0, $ArCH_2$), 5.20(1 H, br s, NH), 6.69(1 H, m, Ph-H), 6.75(2 H, m, Ph-H), 7.87(1 H, s, 噻吩-H)。MS 367.16(M-H) $^-$, $C_{11}H_7ClF_2N_2O_4S_2 = 368.77$ 。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯-苯甲酰胺 56。HPLC t_R 16.82 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.20(2 H, d, J 6.0, $ArCH_2$), 5.13(1 H, br s, NH), 7.07(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.23(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.82(1 H, s, 噻吩-H); MS 366.95(M-H) $^-$, $C_{11}H_8Cl_2N_2O_4S_2 = 367.23$ 。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺 57。HPLC t_R 16.25 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 1.45(3 H, d, J 7.0, CH_3), 4.54(1 H, m, PhCH), 5.18(1 H, br s, NH), 6.90(2 H, m, Ph-H), 7.10(2 H, m, Ph-H), 7.55(1 H, s, 噻吩-H); MS 363.18(M-H) $^-$, $C_{12}H_{10}ClFN_2O_4S_2 = 364.80$ 。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-异丁基-酰胺 58。HPLC t_R 20.04 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 0.85(6 H, d, J 7.0, CH_3), 1.53(1 H, m, $CH(CH_3)_2$), 5.18(2 H, d, J 7.5, NCH_2), 7.08(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.26(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.61(1 H, s, 噻吩-H)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H-苯并咪唑-2-基)-酰胺 59。HPLC t_R 17.89 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.10(1 H, t, J 8.0, 苯并咪唑-5/6), 7.23(2 H, m, 苯并咪唑-4/7 & 5/6), 7.63(1 H, d, J 8.5, 苯并咪唑-4/7), 8.15(1 H, s, 噻吩-H); MS 359.03(M+H) $^+$, $C_{11}H_7ClN_4O_4S_2 = 358.78$ 。

- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(6-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺 60. HPLC t_R 23.16 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.91(2 H, t, J 6.5, CH_2), 3.38(2 H, t, J 6.5, CH_2), 4.70(1 H, br s, NH), 6.89(1 H, t, J 8.0, 吡啶-H), 6.95(2 H, m, 吡啶-H), 7.23(2 H, m, 吡啶-H), 7.59(1 H, s, 噻吩-H), 8.06(1 H, br s, 吡啶-NH); MS 419.94(M-H) $^-$, $C_{14}H_{11}Cl_2N_3O_4S_2 = 420.29$.
- 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-苯基)-酰胺 61. HPLC t_R 12.81 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR(DMSO- d_6) δ : 3.70(3 H, s, OMe), 6.88(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.07(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.82(1 H, s, 噻吩-H); MS 349.26(M+H) $^+$, $C_{11}H_9ClN_2O_5S_2 = 348.78$.
- 10 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯酰胺 62. HPLC t_R 15.36 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 6.66(1 H, s, NH), 7.10(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.20(1 H, m, Ph-H), 7.28(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.82(1 H, s, 噻吩-H); MS 317.22(M-H) $^-$, $C_{10}H_7ClN_2O_4S_2 = 318.76$.
- 15 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲苯酰胺 63. HPLC t_R 16.59 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.27(3 H, s, CH_3), 6.54(1 H, br s, NH), 6.98(2 H, d, J 7.5, Ph-H), 7.08(2 H, d, J 7.5, Ph-H), 7.79(1 H, s, 噻吩-H); MS 331.24(M-H) $^-$, $C_{11}H_9ClN_2O_4S_2 = 332.78$.
- 20 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲酰胺 64. HPLC t_R 15.73 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.24(2 H, d, J 5.5, CH_2), 5.05(1 H, br s, NH), 7.16(2 H, m, Ph-H), 7.24(3 H, m, Ph-H), 7.76(1 H, s, 噻吩-H); MS 331.04(M-H) $^-$, $C_{11}H_9ClN_2O_4S_2 = 332.78$.
- 25 5-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 68. HPLC t_R 22.61 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.11(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.32(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.38(1 H, d, J 6.0, 噻吩 3/4), 7.95(1 H, d, J 6.0, 噻吩 3/4); MS 317.02(M-H) $^-$, $C_{10}H_7ClN_2O_4S_2 = 318.76$.
- 4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 69. HPLC t_R 21.86 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.11(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.32(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 8.00(1 H, s, 噻吩 3/5), 8.43(1 H, s, 噻吩 3/5). MS 317.08(M-H) $^-$, $C_{10}H_7ClN_2O_4S_2 = 318.76$.
- 30 5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺] 70. HPLC t_R 19.66 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 6.96(4 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.04(1 H, m,

NH), 7.19(5 H, m, Ph-H & NH), 7.57(1 H, s, 噻吩-H). MS 496.83(M-H)⁻, C₁₆H₁₁Cl₃N₂O₄S₃ = 497.83。

5-乙基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 71。HPLC t_R 17.41 分钟 (20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 1.36(3 H, t, J 7.0, CH₂CH₃), 3.28(2 H, dd, J 7.0, 7.0, CH₂H₃), 6.65(1 H, br s, NH), 7.10(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.30(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.96(1 H, s, 噻吩-H); MS 345.05(M-H)⁻, C₁₂H₁₁ClN₂O₄S₂ = 346.81。

硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯 72。HPLC t_R 21.56 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 2.59(3 H, s, CH₃), 7.15(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.28(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.91(1 H, s, 噻吩-H); MS 391.15(M-H)⁻, C₁₂H₉ClN₂O₅S₃ = 392.86。

5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 73。HPLC t_R 17.95 分钟 (20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 2.66(3 H, s, CH₃), 7.13(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.32(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.70(1 H, s, 噻吩-H); MS 333.50(M-H)⁻, C₁₁H₉ClN₂O₄S₂ = 332.78。

5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺] 74。HPLC t_R 22.19 分钟 (20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.31(3 H, s, CH₃), 7.01(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.10(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.26(4 H, m, Ph-H), 7.81(1 H, s, 噻吩-H); MS 476.94(M-H)⁻, C₁₇H₁₄Cl₂N₂O₄S₃ = 477.41。

4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 76。HPLC t_R 15.99 分钟 (20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 7.28(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.53(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 8.03(1 H, s, 噻吩 3/5), 8.41(1 H, s, 噻吩 3/5); MS 351.18(M-H)⁻, C₁₁H₇F₃N₂O₄S₂ = 352.31。

4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-酰胺 77。HPLC t_R 14.01 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 2.97(2 H, t, J 6.5, CH₂), 3.41(2 H, t, J 6.5, CH₂), 7.01(2 H, m, 吡啶-H), 7.13(1 H, t, J 7.5, 吡啶-H), 7.30(1 H, d, J 7.5, 吡啶-H), 7.38(1 H, d, J 7.5, 吡啶-H), 7.75(1 H, s, 噻吩 3/5), 8.16(1 H, s, 噻吩 3/5); MS 350.24(M-H)⁻, C₁₄H₁₃N₃O₄S₂ = 351.40。

5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 79。HPLC t_R 18.52 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 3.33(4 H, t, J 5.0, 吗啉-H), 3.88(4 H, t, J 5.0, 吗啉-H), 7.03(1 H, br s, NH), 7.13(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.29(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.91(1 H, s, 噻吩-H); MS 404.26(M+H)⁺, C₁₄H₁₄ClN₃O₅S₂ =

403.86。

5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 80。HPLC t_R 18.38 分钟(10-70%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 3.33(3 H, s, OMe), 3.37(2 H, t, J 5.5, CH_2), 3.58(2 H, t, J 5.5, CH_2), 7.06(2 H, d, J 7.0, Ph-H), 7.21(2 H, d, J 7.0, Ph-H), 7.33(1 H, br s, NH), 7.70(1 H, s, 噻吩-H), 8.47(1 H, br s, NH); MS 390.21(M-H) $^-$, $C_{13}H_{14}ClN_3O_5S_2 = 391.85$ 。

4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺 81。HPLC t_R 16.63 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.83(2 H, t, J 6.0, CH_2), 3.29(2 H, t, J 6.0, CH_2), 6.54(1 H, br s, NH), 6.90(2 H, m, 吡啶-H), 7.23(2 H, m, 吡啶-H), 7.34(1 H, dd, J 1.5, 8.0, Ph-H), 7.62(1 H, dd, J 1.5, 8.0, Ph-H), 8.15(1 H, d, J 1.5, Ph-H), 9.54(1 H, br s, 吡啶 NH); MS 412.19(M-2H) $^-$, $C_{16}H_{13}Cl_2N_3O_4S = 414.26$ 。

N-[2-(5-氯-1H-吡啶-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺 82。HPLC t_R 16.25 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.73(3 H, s, CH_3), 2.82(2 H, t, J 6.0, CH_2), 3.22(2 H, t, J 6.0, CH_2), 6.86(1 H, m, 吡啶-H), 6.91(1 H, s, 吡啶-H), 7.15(2 H, m, 吡啶-H), 7.20(1 H, m, Ph-H), 7.63(1 H, dd, J 2.0, 8.0, Ph-H), 8.13(1 H, d, J 2.0, Ph-H); MS 392.03(M-H) $^-$, $C_{17}H_{16}ClN_3O_4S = 393.85$ 。

N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺 83。HPLC t_R 17.55 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 7.07(1 H, t, J 8.0, Ph-H), 7.16(1 H, t, J 8.0, Ph-H), 7.22(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.64(2 H, d, J 7.5, Ph-H), 7.97(1 H, dd, J 2.5, 9.0, Ph-H), 8.42(1 H, d, J 2.5, NH); MS 351.25(M-H) $^-$, $C_{13}H_9ClN_4O_4S = 352.75$ 。

6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 84。HPLC t_R 24.09 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 3.40(1 H, br s, NH), 7.10(1 H, d, J 4.5, 噻唑-H), 7.54(1 H, s, Ph-H), 7.56(2 H, s, Ph-H), 7.90(1 H, d, J 4.5, 噻唑-H); MS 447.86(M-2H) $^-$, $C_{13}H_6ClF_6N_3O_2S_2 = 449.78$ 。

2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 85。HPLC t_R 21.20 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.27(4 H, m, CH_2), 6.88(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.04(3 H, m, Ph-H), 7.19(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.25(1 H, m, Ph-H), 7.31(1 H, br s, NH); MS 326.11(M+H) $^+$, $C_{14}H_{12}ClNO_4S = 325.77$ 。

2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺

86. HPLC t_R 24.58 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 4.21(4 H, m, CH_2), 6.86(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.27(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.30(1 H, d, J 2.0, Ph-H), 7.47(2 H, s, Ph-H), 7.50(1 H, s, Ph-H), 7.56(1 H, br-s, NH); MS 425.9(M-2H) $^-$, $C_{16}H_{11}F_6NO_4S = 427.32$ 。

5 6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 87. HPLC t_R 23.20 分钟(10-70%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 6.99(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.11(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.26(1 H, m, Ph-H), 7.41(2 H, m, Ph-H), 7.57(3 H, m, Ph-H), 7.63(1 H, s, Ph-H), 8.03(1 H, d, J 8.5, Ph-H), 8.57(1 H, br s, NH); MS 463.90(M+2H) $^+$, $C_{17}H_{13}ClN_2O_3S = 360.82$ 。

10 5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺 88. HPLC t_R 22.79 分钟(10-70%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.55(3 H, s, CH_3), 7.38(2 H, m, Ph-H), 7.42(1 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.66(1 H, s, Ph-H), 7.69(1 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.73(1 H, s, Ph-H); MS 416.91(M-H) $^-$, $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_4S_2 = 417.29$ 。

15 N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺 89. HPLC t_R 21.58 分钟(10-70%, 20 分钟); ^1H NMR(CD_3OD) δ : 6.53(1 H, s, Ph-H), 7.57(1 H, s, Ph-H), 7.65(2 H, s, Ph-H), 7.73(1 H, s, Ph-H), 7.92(4 H, s, Ph-H), 8.28 (1 H, s, Ph-H); MS 434.03(M-H) $^-$, $C_{17}H_{11}F_6N_3O_2S = 435.34$ 。

20 4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙基酯 90. HPLC t_R 20.99 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR(CD_3OD) δ : 1.32(3 H, t, J 7.0, CH_2CH_3), 2.30(3 H, s, CH_3), 2.40(3 H, s, CH_3), 4.26(2 H, dd, J 7.0, 7.0, CH_2CH_3), 7.01(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.20(2 H, d, J 9.0, Ph-H); MS 355.03(M-H) $^-$, $C_{15}H_{17}ClN_2O_4S = 356.83$ 。

25 4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸 91. HPLC t_R 23.28 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.42(3 H, s, CH_3), 2.47(3 H, s, CH_3), 7.45(3 H, s, Ph-H), 10.35(1 H, br s, COOH); MS 428.98(M-H) $^-$, $C_{15}H_{12}F_6N_2O_4S = 430.32$ 。

30 4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸 92. HPLC t_R 19.59 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR($CDCl_3$) δ : 2.37(3 H, s, CH_3), 2.45(3 H, s, CH_3), 6.99(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.07(1 H, br s, NH), 7.21(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 9.47(1 H, br s, COOH); MS 327.26(M-H) $^-$, $C_{13}H_{13}ClN_2O_4S = 328.77$ 。

2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯 93. HPLC t_R 21.74 分钟

(10-70%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.26(3 H, t, J 7.5, CH_2CH_3), 2.47(3 H, s, CH_3), 4.21(2 H, dd, J 7.5, CH_2CH_3), 7.21(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.28(2 H, d, J 8.0, Ph-H)。

3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺 94。HPLC t_R 21.65 分钟
5 (10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 6.67(1 H, s, OH), 7.06(2 H, d, ArH, J 8.9), 7.21(2 H, d, ArH, J 8.9), 7.72(2H, s, ArH), 8.30(1H, s, NH); MS 352.01(M-H) $^-$, $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{Cl}_3\text{NO}_3\text{S} = 352.62$ 。

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺 95。HPLC t_R 24.06
10 分钟(10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.8(2 H, d, ArH, J 8.7), 7.68(1 H, s, ArH), 7.67(2 H, s, ArH); MS 454.81(M), $\text{C}_{14}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{F}_6\text{NO}_3\text{S} = 454.17$ 。

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 96。HPLC t_R 22.46 分钟
(10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.28(2 H, d, ArH, J 8.7), 7.56(2 H, d, ArH, J 8.7), 7.67(2 H, s, ArH); MS 386.06(M), $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{F}_3\text{NO}_3\text{S} = 386.17$ 。

N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺 97。HPLC t_R 12.24 分钟(10-60%, 20 分
15 钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.08(2 H, d, ArH, J 8.8), 7.23(2 H, d, ArH, J 8.8), 7.96(2 H, d, ArH, J 8.8), 8.32(2 H, d, ArH, J 8.8). MS 311.33(M-1) $^-$, $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S} = 312.73$ 。

N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺 98。HPLC t_R 15.36 分钟
20 (10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.65(1 H, s, ArH), 7.66(2 H, s, ArH), 8.06(2 H, d, ArH, J 9.0)8.39(2 H, d, ArH, J 9.0); MS 413.43(M-1) $^-$, $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{F}_6\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 414.28$ 。

4-氯基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺 99。HPLC t_R 18.38 分
钟(10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 6.78(1 H, d, ArH, J 7.8), 7.41(1 H, d, ArH, J 7.8), 7.56(1 H, s, ArH), 7.62(2 H, s, ArH), 7.72(1 H, s, ArH); MS
25 419.77(M+H) $^+$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{ClF}_6\text{N}_2\text{O}_2\text{S} = 418.74$ 。

3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺 100。HPLC t_R 23.04 分钟(10-60%,
20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 7.30(2 H, d, ArH, J 8.3), 7.63(2 H, d, ArH, J 8.3), 8.06(2 H, d, ArH, J 8.8), 8.38(2 H, d, ArH, J 8.8), 11.17(1 H, s, NH); MS 345.05(M-H) $^-$, $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S} = 346.28$ 。

3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺 101。HPLC t_R 16.69 分钟
30 (10-60%, 20 分钟); $^1\text{H NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ : 7.08(2 H, s, ArH), 7.30(1 H, s, ArH),

7.71(2 H, s, ArH); MS 383.77(M-H)⁻, C₁₂H₇Cl₄NO₃S = 384.89。

4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺 102。HPLC t_R 14.17 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 6.75(1 H, d, ArH, J 8.3), 7.07,(2 H, d, ArH, J 8.8), 7.28(2 H, d ArH, J 8.3), 7.32(1 H, d, ArH, J 8.8), 7.49(1 H, s, ArH); MS
5 317.43(M), C₁₂H₁₀Cl₂N₂O₂S = 317.19。

3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺 103。HPLC t_R 16.65 分钟 (10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 3.31(3 H, s, OCH₃), 7.08(2 H, d, ArH, J 8.3), 7.27(1 H, d, ArH, J 8.8), 7.30(2 H, d, ArH, J 8.3), 7.64(1 H, d, ArH, J 8.8), 7.74,(1 H, s, ArH), 10.35,(1 H, s, NH); MS 332.02(M), C₁₃H₁₁Cl₂NO₃S = 332.20。

10 N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯磺酰胺 104。HPLC t_R 19.21 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 3.30(3 H, s, OCH₃), 7.31(1 H, d, ArH, J 8.8), 7.65(2 H, s, ArH), 7.73(1 H, dd, ArH, J 8.8, 2.4), 7.77(1 H, s, ArH), 7.80(1 H, d, ArH, J 2.4), 11.12(1 H, s, NH); MS 433.98(M), C₁₅H₁₀ClF₆NO₃S = 433.75。

15 N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺 105。HPLC t_R 19.56 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 7.38(1 H, dd, ArH, J 8.8, 2.4), 7.66(1 H, d, ArH, J 8.8), 7.76(1 H, d, ArH, J 2.4), 8.34(2 H, s, ArH), 8.51(1 H, s, ArH), 11.12(1 H, s, NH); MS 448.84(M), C₁₄H₇ClF₆N₂O₄S = 448.73。

3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺
20 106。HPLC t_R 22.57 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 2.15(3 H, s, CH₃), 3.20(4 H, m, CH₂), 3.68(2 H, m, CH₂), 3.84(2 H, m, CH₂), 7.12(2 H, m, ArH), 7.46(1 H, s, ArH), 8.26(1 H, s, ArH), 8.38(2 H, s, ArH); MS 540.09(M), C₂₀H₁₈F₆N₄O₅S = 540.44。

25 N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺 107。HPLC t_R 16.25 分钟 (10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(DMSO-d₆) δ: 7.58(2 H, s, ArH), 7.82(1 H, d, ArH, J 8.6), 7.88(1 H, dd, ArH, J 8.6, 8.6), 8.13(1 H, dd, ArH, J 8.6, 8.6), 8.37(1 H, s, ArH), 8.38(1 H, d, ArH, J 8.6), 11.60(1 H, s, NH); MS 414.85(M), C₁₄H₈F₆N₂O₄S = 414.28。

30 3-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-苯甲酸 108。HPLC t_R 22.39 分钟 (10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 7.57(2 H, s, ArH), 7.62(2 H, s, ArH), 7.67(1 H, dd, ArH, J 7.8, 7.8), 7.97(1 H, dd, ArH, J 7.8, 1.0), 8.12(1 H, dd, ArH, J

7.8, 1.0), 8.30(1 H, d, ArH, J 1.0); MS 411.99(M-2H)⁻, C₁₅H₉F₆NO₄S = 413.29。

- 3,5-二氯-N-(4-氯-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺 109。HPLC t_R 24.04 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 4.16(2 H, s, CH₂), 7.97(2 H, d, ArH), J 8.8), 8.81(2 H, s, ArH) 8.39(2 H, d, ArH, J 8.8); MS 365.26(M-H)⁻,
5 C₁₃H₁₀Cl₃NO₃S = 366.65。

3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯甲基)-苯磺酰胺 110。HPLC t_R 23.61 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 4.24(2 H, s, CH₂), 7.32(2 H, d, ArH, J 8.7), 7.54(2 H, d, ArH, J 8.7), 7.81(2 H, s, ArH); MS 400.19(M), C₁₄H₁₀Cl₂F₃NO₃S = 400.20。

- 10 3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吡啶-3-基)-乙基]-苯磺酰胺 111。HPLC t_R 16.56 分钟(10–60%, 20 分钟); ¹H NMR(CD₃OD) δ: 2.95(2 H, d, CH₂, J 7.2), 3.32(2 H, s, CH₂, J 7.2), 6.99(1 H, s, ArH), 7.06(1 H, dd, ArH, J 8.1, 8.1), 7.17(1 H, dd, ArH, J 8.1, 8.1), 7.33(1 H, d, ArH, J 8.1), 7.39(1 H, d, ArH, J 8.1), 7.50(2 H, s, ArH); MS 382.82(M-2H)⁻, C₁₆H₁₄Cl₂N₂O₃S = 385.27。

- 15 4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 112。HPLC t_R 8.21 分钟(方法 B); MS 463.9(M-H)⁻ ⁷⁹Br⁸¹Br³⁵Cl₂, C₁₀H₅Br₂Cl₂NO₂S₂ = 466.00。

N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺 113。HPLC t_R 9.04 分钟(方法 B); MS 367.0(M-H)⁻ ³⁵Cl₂, C₁₅H₁₀Cl₂N₂O₃S = 369.22。

- 4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 114。HPLC t_R 9.22 分钟(方法 B); MS 487.9(M-H)⁻ ⁸¹Br³⁵Cl, C₁₂H₅BrClF₆NO₂S₂ = 488.65。

4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺 115。HPLC t_R 9.12 分钟(方法 B); MS 419.9(M-H)⁻ ⁸¹Br³⁵Cl₃, C₁₀H₅BrCl₃NO₂S₂ = 421.54。

5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 116。HPLC t_R 8.28 分钟(方法 B); MS 385.9(M-H)⁻ ⁸¹Br, C₁₁H₇BrF₃NO₂S₂ = 386.21。

- 25 5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 117。MS 514.2(M-H)⁻, C₁₈H₁₁F₆NO₄S₃ = 515.47。

5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺 118。MS 446.0(M-H)⁻ ³⁵Cl², C₁₆H₁₁Cl₂NO₄S₃ = 448.36。

- 5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 119。 ¹H
30 NMR(CDCl₃)δ: 2.51(s, 3 H, CH₃), 7.40(dd, 1 H, J 2.0, 8.7, Ar-H), 7.51(s, 1 H, NH), 7.55(s, 3 H, Ar-H), 7.67(d, 1 H, J 8.7, Ar-H), 7.69(s, 1 H, Ar-H); MS(FAB

校正)472.97412(M)⁺ ³⁵Cl, C₁₇H₁₀ClF₆NO₂S₂ = 472.9746。

苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 120。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.27(s, 1 H, NH), 7.45(m, 5 H, Ar-H), 7.83(m, 1 H, Ar-H), 8.06(m, 1 H, Ar-H), 8.24(s, 1 H, Ar-H); MS(FAB 校正)426.0049(MH)⁺, C₁₆H₉F₆NO₂S₂ = 424.9979。

5 苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 121。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.83(s, 1 H, NH), 7.00(m, 2 H, Ar-H), 7.16(m, 2 H, Ar-H), 7.79(dd, 1 H, J 1.8, 9.2, Ar-H), 8.03(dd, 1 H, J 0.7, 9.2, Ar-H), 8.46(dd, J 0.7, 1.8, 1 H, Ar-H); MS(FAB 校正)325.9821(MH)⁺, C₁₂H₈ClN₃O₂S₂ = 324.9746。

10 苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 122。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.43(s, 1 H, NH), 7.58(s, 3 H, Ar-H), 7.84(dd, 1 H, Ar-H), 8.09(dd, 1 H, J 1.8, 9.2, Ar-H), 8.03(dd, 1 H, J 0.7, 9.2, Ar-H), 8.57(dd, J 0.7, 1.8, 1 H, Ar-H); MS(FAB 校正)427.9960(MH)⁺, C₁₄H₇F₆N₃O₂S₂ = 426.9884。

15 苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 123。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.19(d, 2 H, Ar-H), 7.44(m, 3 H, Ar-H & NH), 7.87(dd, 1 H, J 1.8, 9.2, Ar-H), 8.06(dd, 1 H, J 0.7, 9.2, Ar-H), 8.58(dd, J 0.7, 1.8, 1 H, Ar-H); MS(FAB 校正)360.0080(MH)⁺, C₁₃H₈F₃N₃O₂S₂ = 359.0010。

20 5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺 124。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.21(m, 1 H, 吡啶-H), 7.40(d, 1 H, J 4.0, 噻吩-H), 7.54(s, 3 H, Ph-H), 7.55(d, 1 H, J 4.0, 噻吩-H), 7.61(m, 1 H, 吡啶-H), 7.68(m, 1 H, 吡啶-H), 7.80(s, 1 H, NH), 8.51(m, 1 H, 吡啶-H); MS(FAB 校正)453.0164(MH)⁺, C₁₇H₁₀F₆N₂O₂S₂ = 452.0088。

25 4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺 125。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 6.91(s, 1 H, NH), 7.04(d, 2 H, J 6.7, Ph-H), 7.23(s, 1 H, 噻吩-H), 7.24(d, 2 H, J 6.7, Ph-H); MS(FAB 校正)431.7963(MH)⁺ ⁸¹Br⁷⁹Br³⁵Cl, C₁₀H₆Br₂ClNO₂S₂ = 428.7895。

4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 126。 ¹H NMR(CDCl₃)δ: 7.20(d, 2 H, J 8.4, Ph-H), 7.33(s, 1 H, 噻吩-H), 7.35(s, 1 H, NH), 7.53(d, 2 H, J 8.4, Ph-H); MS(FAB 校正)465.82122(MH)⁺ ⁷⁹Br⁸¹Br, C₁₁H₆Br₂F₃NO₂S₂ = 465.1040。

30

实施例 2

制备 N-烷基化的伯双芳基磺酰胺的一般方法

将实施例 1 的伯双芳基磺酰胺(1.0 mol 当量)溶解于无水丙酮中, 溶液冷却至 0℃, 然后慢慢加入三乙胺(5.0 mol 当量)。30 分钟后, 慢慢加入烷基化试剂(烷基或芳烷基卤化物; 5.0 mol 当量), 搅拌溶液直到 TLC[庚烷:乙酸乙酯 (2:1)]表明反应完全。然后将反应混合物浓缩, 用水稀释, 乙酸乙酯萃取。萃取液浓缩之后, 残余物经柱色谱处理[柱(Isolute SI; Jones Chromatography), 庚烷:乙酸乙酯(12:1→3:1)], 得到所需的烷基化的磺酰胺。

按照上述方法制备本发明的 N-烷基化的双芳基磺酰胺化合物。代表性化合物的具体解析结果如下所示:

10 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氟-苯基)-甲基-酰胺 7。TLC R_F = 0.72(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.22(3 H, s, NCH_3), 7.02(2 H, m, Ph-H) 7.12(2 H, m, Ph-H), 7.73(1 H, d, J 1.0, 噻吩-H)。

15 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 50。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.27(3 H, s, NMe), 7.30(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.60(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.75(1 H, s, 噻吩)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-甲基-酰胺 51。TLC R_F = 0.69(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 18.49 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.22(3 H, s, NCH_3), 7.08(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.29(2 H, d, J 9.0, Ph-H), 7.38(1 H, s, 噻吩-H)。

20 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸甲基-(4-三氟甲基-苯基)-酰胺 52。TLC R_F = 0.70(庚烷:乙酸乙酯, 2:1); HPLC t_R 19.72 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR(CDCl_3) δ : 2.71(3 H, s, NCH_3), 4.25(2 H, s, ArCH_2), 7.39(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.58(2 H, d, J 8.0, Ph-H), 7.91(1 H, s, 噻吩-H)。

25 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氟-苯基)-酰胺 53。 ^1H NMR(CDCl_3) δ : 4.70(2 H, s, CH_2), 6.92(2 H, m, Ph-H), 6.97(2 H, m, Ph-H), 7.14(2 H, m, Ph-H), 7.19(3 H, m, Ph-H), 7.75(1 H, s, 噻吩)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-氯-苯基)-酰胺 65。HPLC t_R 20.98 分钟(20-80%, 20 分钟); ^1H NMR(CDCl_3) δ : 4.78(2 H, s, CH_2), 7.00(2 H, m, Ph-H), 7.20(2 H, m, Ph-H), 7.26(5 H, m, Ph-H), 7.76(1 H, s, 噻吩-H)。

30 5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺 66。HPLC t_R 22.76 分钟(0-60%, 20 分钟); ^1H NMR(CDCl_3) δ : 3.70(3 H, s, OMe), 4.69(2 H, s,

CH₂), 6.72(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 6.89(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.19(5 H, m, Ph-H), 7.74(1 H, s, 噻吩-H)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-(3-三氟甲基-苄基)-酰胺 67。HPLC t_R 23.62 分钟(0-60%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.77(2 H, s, CH₂), 6.95(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.19(1 H, s, Ph-H), 7.24(2 H, d, J 8.5, Ph-H), 7.37(3 H, m, Ph-H), 7.46(1 H, m, Ph-H), 7.79(1 H, s, 噻吩-H)。

5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲基苯甲基)-酰胺 75。HPLC t_R 22.73 分钟(20-80%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.38(4 H, s, CH₂), 7.19(3 H, m, Ph-H), 7.30(2 H, m, Ph-H), 7.45(3 H, m, Ph-H), 7.80(1 H, s, 噻吩-H)。

5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲基)-酰胺 78。HPLC t_R 24.01 分钟(10-70%, 20 分钟); ¹H NMR(CDCl₃) δ: 4.03(3 H, s, NCH₃), 4.92(2 H, s, CH₂), 6.73(1 H, s, 吡唑-H), 7.23(1 H, dd, J 1.0, 4.0, Ph-H), 7.26(1 H, d, J 1.0, Ph-H), 7.46(3 H, m, Ph-H), 7.55(2 H, m, Ph-H), 7.59(1 H, d, J 7.5, Ph-H), 7.80(1 H, s, Ph-H); MS 682.08(M+H)⁺, C₂₅H₁₅F₁₂N₃O₂S₂ = 681.52。

实施例 3

荧光偏振竞争性结合测定

20 使用 96-孔微量滴定法(Costar)完成该测定。将重组体 HDM2(1.5 μg/孔)的 TBS-BSA 缓冲溶液(50 mM Tris pH 7.4、150 mM NaCl、和 0.1% BSA)在室温下、在连续稀释的测试化合物存在下(在最终浓度为 5% DMSO 的 TBS-BSA 缓冲溶液中)培养 5 分钟。向每个孔中加入荧光标记的 p53 衍生肽(荧光素-Met-Pro-Arg-Phe-Met-Asp-Tyr-Trp-Glu-Gly-Leu-Asn-NH₂, 0.2 μM), 然后滴定板在 25 室温下培养 45 分钟。测量该肽的荧光偏振现象(激发 485 nm, 发射 520 nm)。根据剂量-响应曲线计算出 IC₅₀ 值。

ELISA-类型竞争性结合测定

30 使用 TBS/BSA(25 mM Tris-HCl pH 7.5、150 mM NaCl、0.05% Tween 20、0.1% BSA)洗涤涂覆有 Streptavidin 的 96 孔板(Pierce Chemical Co., St. Louis, MO, USA)。生物素化的 p53 衍生肽(生物素-Ahx-Met-Pro-Arg-Phe-Met-Asp-Tyr-Trp-Glu-Gly-Leu-Asn-NH₂) 用 25 mM

Tris-HCl、pH 7.5 稀释至 1 μ M, 其中等分部分加入至每个小孔中(0.1 mL/孔)。在室温下恒速振摇培养 1 小时之后, 滴定板用 TBS/BSA 缓冲溶液充分洗涤。将 HDM2(50 μ L/孔, 10 μ g/mL 溶于 TBS/BSA 缓冲溶液中的储存溶液)和连续稀释的(溶于 TBS/BSA 缓冲溶液)测试化合物(50 μ L/孔)混合, 然后在室温下

5 培养 30 分钟。随后将反应混合物转移至涂覆有肽的 streptavidin 板中, 在室温下继续恒速振摇培养 1 小时。然后再将板用 TBS/BSA 缓冲溶液充分洗涤。加入抗-HDM2 抗体(SMP14 mAb, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, USA; 0.1 mL/孔、0.125 μ g/mL TBS/BSA 缓冲稀释液), 并在室温下培养 1 小时。再次洗涤之后, 加入第二抗体(anti-mouse Ab, Sigma Cat. No. A 4789;

10 0.1 mL/孔、1:10,000 TBS/BSA 缓冲稀释液), 在室温下培养 1 小时。充分洗涤之后, 加入 TMB ELISA 试剂(Pierce; 0.1 mL/孔)培养 1 分钟, 通过加入 2 M H_2SO_4 溶液(0.1 mL/孔)以停止颜色反应。然后计算在 450 nm 处的吸收值。根据剂量响应曲线计算出 IC_{50} 值。

15 实施例 4

代表性双芳基磺酰胺化合物的初步筛选数据汇总在表 1 中。利用实施例 3 所述的荧光素偏振竞争性 HDM2 结合测定方法。此外, 还测定了这些化合物对于具有不同基因组成的三种人类肿瘤细胞系的抗增殖活性。统计于表 1 中的抗增殖性 IC_{50} 值是使用标准 72-h MTT 细胞毒性测定方法[Haselsberger K,

20 Peterson DC, Thomas DG, Darling JL; *Anti Cancer Drugs* 1996; 7: 331-338]测得的。所用的细胞系如下: AGS, 胃腺癌, 野生型 p53; H1299, 大细胞肺癌, 裸 p53, 低 HDM2; SJSA-1, 原发性多病因骨癌, 野生型 p53, HDM2 表达过度。

在相应的 ELISA-型测定形式(实施例 3)中还连续测试了在荧光素偏振竞争性 HDM2 结合测定方法中具有活性的化合物。根据两种测定形式获得类

25 似的 IC_{50} 值。总的来说, 在双芳基磺酰胺的体内竞争性 HDM2 结合力和细胞抗增殖活性之间观察到很好的相关性。因此, 只有能够拮抗 p53 肽结合体内 HDM2 的化合物才具有抗增殖活性。此外, 化合物在体内的效力大小顺序也与细胞分析结果很相似。上述结果清楚表明, 观察到的抗增殖活性归因于该双芳基磺酰胺调节细胞的 HDM2 功能所致。下面的事实也支持了这样

30 的结论, 那就是通常其中 HDM2 过度表达的细胞系(SJSA-1)比另外两种被测试的细胞系对于活性双芳基磺酰胺测试化合物具有更低的敏感性。通过调节

HDM2, 在缺乏功能化 p53 的肿瘤细胞中也可以获得抗增殖活性的事实可以这样来解释, 那就是 p53^{-/-}细胞系 H1299 对测试化合物具有与另外两种具有正常 p53 的细胞系类似的响应性。

5 实施例 5

应用标准 72-h MTT 细胞毒素测定方法[Haselsberger K 等人, 同上], 将代表性双芳基磺酰胺化合物在具有变形(transform)和非变形人类细胞系的滴定板上进行了测试。其结果汇总在表 2 中。

可以看出, 化合物 2、3、6、和 7 对于变形细胞系的抗增殖活性比对于非变形细胞系的抗增殖活性高 3-4 倍。此外, 这些化合物对抗癌症的平均效力也高于对肉瘤细胞系的平均效力, 这与对照化合物 roscovitine 相反, 该对照化合物是通过不同机理也就是抑制细胞周期蛋白依赖型激酶而产生抗增殖活性[Wang S, McClue SJ, Ferguson JR, Hull JD, Stokes S, Parsons S, Westwood R, Fischer PM; *Tetrahedron: Asymmetry* 2001; 12: 2891-2894]。这种不同的选择性进一步表明双芳基磺酰胺可以调节细胞的 HDM2 功能。已知 HDM2 放大现象通常在软组织肉瘤和骨肉瘤中尤其普遍[Momand J 等人, 同上; Bartel F, Meye A, Wurl P, Kappler M, Bache M, Lautenschlager C, Grunbaum U, Schmidt H, Taubert H; *Int. J. Cancer* 2001; 95: 168-175]。

20 实施例 6

p53 报道基因(reporter gene)测试

进行可以同时评价细胞存活率和 p53 响应的二重测试。将 U2OS 衍生细胞系稳定地用 p53 响应元件(response element)转染, 生成荧光素酶报道基因。用于该目的的这种基因表达盒式结构先前已有描述[Zhu J, Gao B, Zhao J, Balmain A; *Cancer Gene Ther.* 2000; 7: 4-12]。在将细胞接种到 96 孔组织培养板之后, 用测试化合物处理, 然后培养一定时间, 使用细胞增殖试剂 WST-1(Roche Molecular Biochemicals)测量细胞存活率。使用 Bright-GloTM 荧光素酶分析系统(Promega)测试荧光素酶活性。使用由细胞存活率分析方法得到的数据来标准化(normalise)由荧光素酶分析方法得到的数据。分析方法先前已有描述[Krausz E, Watt K, Cummings L, Baxter C, Blake DG; *Biochemica* 2001: 26-27]。

E2F 报道基因测试

使用与上述 p53 报道分析系统相类似的系统，除了该系统被设计为对 E2F 转录因子而不是对 p53 响应之外。将 A549 衍生细胞系稳定地用 E2F 响应元件转染，生成荧光素酶报道基因。所使用的基因表达盒式结构来自

5 Clontech(Mercury™ Cell Cycle Profiling System)。按照上述方法进行测试。

实施例 7

在实施例 6 描述的 p53 基因报道分析试验中对代表性的双芳基磺酰胺进行了测试。其结果汇总在表 3 中。

10 先前已经报道过，p53 衍生优化的细胞渗透性肽(上表中的阳性对照肽)能够通过抑制 HDM2/p53 相互作用来活化肿瘤细胞中的 p53 途径[Chène P, Fuchs J, Bohn J, García-Echeverría C, Furet P, Fabbro D; *J. Molec. Biol.* 2000; 299: 245-253]。我们的结果证实了该发现(参见上文)。此外，代表性的双芳基磺酰胺在相同的测试系统中还显著地诱导了 p53 响应荧光素酶活性。通常

15 发现在体内竞争性 HDM2 结合测试中不具有活性的化合物也不具有诱导细胞 p53 的这种能力。例如，边缘活性(marginally active)化合物 4 的作用效果比更具活性的化合物微弱得多。双芳基磺酰胺确实能够活化细胞 p53 转活活性的事实证实了它们可以调节细胞 HDM2 活性。

20 实施例 8

在实施例 6 描述的 E2F 基因报道分析试验中对代表性的双芳基磺酰胺进行了测试。其结果汇总在表 4 中。

只有具有 HDM2 拮抗剂活性的双芳基磺酰胺才能够反向调节基因报道分析试验中的 E2F 转录活性。不管是否使用了不同步的细胞群体或者同步处于 G1/S 晚期的细胞，均可以观察到这种活性[Ji C, Marnett LJ, Pietenpol JA; *Oncogene* 1997; 15: 2749-2753]。双芳基磺酰胺确实能够抑制 E2F 转录活性的

25 事实证实了它们可以调节细胞 HDM2/E2F 的相互作用。

实施例 9

30 已经充分认识到，放射治疗和目前最通用的化学治疗方式会引起严重的基因损伤，同时还会诱导 p53 依赖型细胞凋亡生物途径，这就决定了这种肿

瘤抑制蛋白在癌症治疗方面的重要作用。另一方面, HDM2 作为 p53 的转录产物和负调节物可以使 p53 不稳定化同时还可以消除其促凋亡功能。p53-HDM2 负反馈圈的抑制剂(例如破坏 p53-HDM2 络合物的化合物)被期望能够与细胞毒素剂一起协同用于诱导 p53 以及接下来的细胞凋亡。为了研究该假设, 我们使用了已知可以诱导 p53 和细胞凋亡的三种细胞系作为模型系统: AGS(胃腺癌, 野生型 p53)、H1299(结肠腺癌, 裸 p53)和 SJSA-1(骨肉瘤, 野生型 p53, HDM2 过度表达)以及两种细胞毒素剂: 顺铂(DNA 烷基化试剂)和依托泊苷(拓扑异构酶抑制剂)。作为 HDM2-p53 相互作用的抑制剂的代表性双芳基磺酰胺, 化合物 2 是按照每种细胞系所测得的抗增殖 IC_{50} 浓度使用的, 也就是分别为 1、5 和 15 μM 。联合治疗方案包括在施用顺铂或依托泊苷的同时、之前 6 小时或者之后 6 小时还向细胞中加入 2。这两种化学治疗药物都是按照浓度范围为 100–0.19 μM 使用的。在总共培养 72 小时之后, 使用标准 MTT 分析方法测量在有或没有 HDM2-p53 抑制剂存在的条件下依托泊苷和顺铂的细胞毒素活性。顺铂的细胞毒性结果如表 5 所示。

化合物 2 增强了顺铂对所用三种细胞系的细胞毒素活性。当 2 在使用顺铂进行治疗之前加入, 此时的协同效应是最高的, 在 AGS、H1299 和 SJSA-1 细胞中效力分别增加 18.5、16 和 357 倍。

当化合物与依托泊苷联合使用时, 也观察 2 的类似协同效应。其结果如表 6 所示。

在存在 2 的情况下, 依托泊苷的细胞毒素活性显著增强, 并且当该 HDM2-p53 相互作用的抑制剂在依托泊苷之前 6 小时加入的话, 此时达到最高效应。依托泊苷在预先使用 2 进行治疗后的 AGS、H1299 和 SJSA-1 细胞中的 IC_{50} 计算值比没有使用 2 的情况低 3.5、25 和 726 倍。

双芳基磺酰胺和细胞毒素剂的协同效应在 SJSA-1 细胞中是最高的。该结果可以推断为 SJSA-1 细胞过度表达 HDM2, 这表明 DNA 破坏诱导的 p53 可以脱稳定化从而使得细胞毒素剂的活性消失。SJSA-1 对于使用依托泊苷和顺铂治疗所产生的相对抗药性(resistance)可能归因于 HDM2 的抗细胞凋亡作用。破坏 HDM2 和 p53 之间的这种相互作用可以很快地使 p53 堆积和稳定下来, 从而诱导细胞死亡。双芳基磺酰胺的化学致敏活性涉及到 p53 依赖型机理, 同时还因为在裸 p53 的 H1299 细胞中也发现这种活性。

实施例 10

作用研究模型

很多不同类型的细胞应激(cellular stress)汇集于(converge)p53 生物途径并诱导其活性。因此,重要的是需要证明本发明的化合物之所以能够活化 p53 是直接定位于 p53 和 HDM2 之间的相互作用而不是间接定位于活化例如上游的激酶。利用代表性化合物(主要是化合物 2)和一系列具有不同 HDM2 和 p53 组成的细胞系研究了双芳基磺酰胺在细胞水平上的生理活性。这些细胞系是过度表达的 Hdm2(SJSA1-骨肉瘤)、野生型 p53 以及正常水平的 HDM2(AGS-胃腺癌、MCF7-乳腺癌)、或者裸 p53、低水平的 HDM2(H1299-大细胞肺癌)。在 HDM2 生物途径中的关键蛋白质的细胞水平上分析双芳基磺酰胺的活性,并将其与那些由效果明显的抗癌药物例如依托泊苷和顺铂所诱导的活性进行比较。

将 AGS、H1299、MCF7 或 SJSA1 细胞使用 5 倍抗增殖活性 IC_{50} 浓度的化合物 2 或者在某些情形中使用依托泊苷或顺铂处理(图 1)。在不同间隔收集细胞,并且在收集的时候注意形态学的变化。细胞溶解后,相同量的溶菌液通过 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)和免疫印迹法分析。使用依托泊苷或顺铂处理的 AGS 或 MCF7 细胞得到标准的应激响应(stress response)(图 1B、1C 和 1D),其诱导了 p53 在丝氨酸 15 位置上的磷酸化,还提高了 p53 和 E2F-1 蛋白质水平。在较晚的时间点上,它还与 PARP 分裂有关;85-kDa 分裂产物的产生标志细胞凋亡,这与细胞死亡的形态学变化特征相一致。相反,使用化合物 2 处理 AGS、H2199、MCF7 或 SJSA1 细胞之后,可以很快诱导 HDM2 和 E2F-1 水平(而不是 E2F-2)降低,而不会诱导 p53 或者诱导 p53 在丝氨酸 15 位置的磷酸化(图 1A、1B、1D 和 1E)。E2F-1 水平的降低与通过 E2F 依赖型荧光素酶报道分析试验测得的 E2F 转录活性降低有关(参见实施例 6)。MCF7 细胞使用 4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基-苯甲酰胺(阴性对照化合物)处理,该化合物在体内不会抑制 HDM2-p53 相互作用但是具有与化合物 2 相类似的化学结构,这样的处理并没有在所测试的蛋白质水平上或者细胞形态学方面产生任何显著的变化(图 1D)。

化合物 2 所迅速诱导的形态学变化在 SJSA1 细胞中最为显著,该细胞具有很重要的细胞质组分。在被测试的所有细胞类型中检测了细胞快速圆形化的能力。

对使用化合物 2 处理之后的 MCF7 细胞中的其它应激途径进行分析,表明出现短暂的诱导 JNK 磷酸化现象,但是并没有明显诱导 p38 MAPK 生物途径。使用茴香霉素(mRNA 翻译抑制剂)作为诱导这些应激途径的阳性对照(图 1D)。在其它细胞类型中没有发现诱导 JNK 磷酸化。

- 5 在 H1299 细胞中 PARP 分裂的诱导表现很快,但是仍然慢于在 AGS、MCF7 或 SJSA1 细胞中的诱导速度(图 1A、1B、1C、1D 和 1E)。在 MCF7 细胞中,尽管不存在 85-kDa PARP 分裂产物,但是 PARP 蛋白质水平仍然有显著降低(图 1D)。另外还在 AGS、SJSA1 和 H1299 中对另一种体内抑制剂化合物 49 进行了测试(图 2)。这种化合物诱导出现了更迅速的细胞圆形化现象,同时在蛋白质水平上还表现出与使用化合物 2 相类似的变化。

- 10 重要的是,需要判断快速的细胞圆形化现象是否与细胞死亡相关。将 MCF7 或 H1299 细胞使用化合物 2 处理,在不同时间间隔利用锥虫蓝排除法计算圆形细胞的数目和存活细胞的数目。在两种细胞类型中快速细胞圆形化现象出现明显不同于细胞死亡的动力学曲线(图 3)。该数据表明细胞圆形化现象与死亡细胞并不相关。

- 15 分析了一对化合物 68(竞争性抑制作用 $IC_{50} = 431 \mu M$)和 69($IC_{50} = 151 \mu M$; 参见表 1)对于 MCF7 和 H1299 细胞的活性。将细胞使用 5 倍 IC_{50} 浓度的具有更高活性的化合物 69 处理。当使用 68 处理时,仅仅检测到蛋白质水平有细小变化。相反地,69 在形态学和蛋白质水平方面均诱导产生了变化。
- 20 在两种细胞系中,利用在稍晚时间点上可检测到的 85-kDa 分裂产物的产生来检测 PARP 水平的快速降低(图 4A 和 4B)。MCF7 细胞中的 HDM2 和 HDMX 水平在使用化合物 69 处理之后立即降低(图 4A)。在 H1299 细胞中使用化合物 69 处理之后使得 HDM2 水平迅速降低,在稍晚的时间点上又恢复过来(图 4B)。相对于对照品而言, E2F-1 水平几乎没有变化(图 4B)。在两种细胞类型中都没有检测到快速圆形化现象。使用化合物 69 处理之后检测到 68 小时均在迁移的 MCF7 细胞(具有与死亡细胞之一相对应的形态学特征),而使用化合物 68 处理之后却没有检测到这种现象。这明显与由化合物 2 观察到细胞圆形化现象不同。

- 25 为了确定双芳基磺酰胺是否诱导细胞周期变化,将 MCF7 或 H1299 细胞使用顺铂或化合物 2 处理(图 5)。顺铂和化合物 2 都诱导了作为细胞凋亡标志物的亚 G1 细胞,但是没有观察到其在细胞周期的任何阶段出现过

(arrest)。

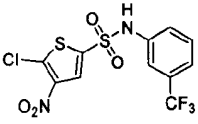
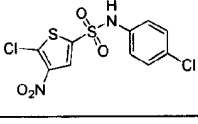
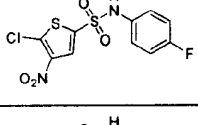
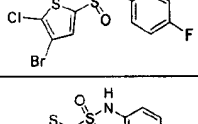
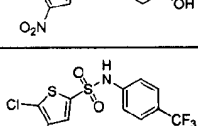
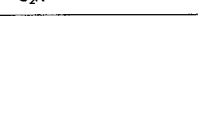
为了表征双芳基磺酰胺的诱导细胞凋亡特性,对天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶(caspase)1/3 活性进行了测试。将 AGS 或 H1299 细胞使用低浓度的化合物 2 或顺铂(相应于 2 倍 IC_{50} 值)处理(图 6A)。检测 72 小时内 10-20%的细胞所出现的形态学变化,相当于在 48 小时首先检测天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性的诱导,然后增加至 72 小时。我们还使用更高的浓度(相当于 5 倍 IC_{50} 值)对 AGS 和 H1299 细胞进行处理(图 6B)。在该试验中,我们使用具体的天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 抑制剂 Z-VAD.fmk 来确定天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶的响应性。检测了天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶在 H1299 中 4 小时内的活性大小,这与通过 Western 印迹法检测到的 PARP 分裂产物有关(图 1C)。与使用顺铂处理相比,在 AGS 细胞中在 24 小时之内仅微弱地诱导了天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性。该活性属于天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶 3 依赖型的,因为天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂在 24 小时时将天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶活性降低至电泳泳道水平(图 6B)。特别地,尽管存在天冬氨酸特异性半胱氨酸蛋白酶抑制剂,但是在 AGS 细胞中仍然检测到快速细胞圆形化现象,这进一步证实了我们的结论,那就是细胞圆形化并不意味着细胞死亡。

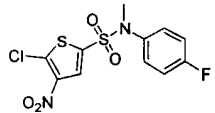
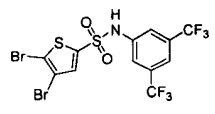
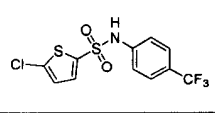
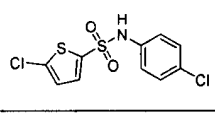
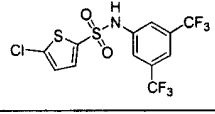
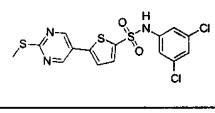
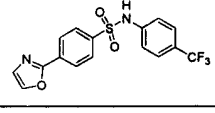
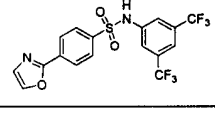
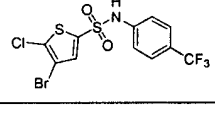
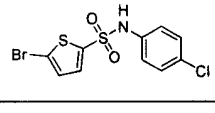
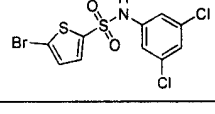
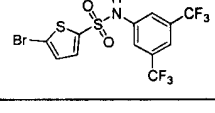
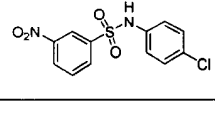
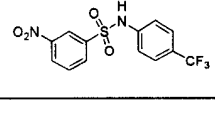
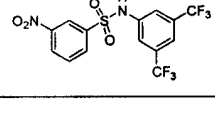
我们的试验结果始终表明,双芳基磺酰胺这种 HDM2 抑制剂能够诱导 E2F-1 水平迅速降低。为了确定这是否是反靶向活性(off-target effect)或者通过抑制 HDM2/HDMX 活性就可能出现的结果,使用两种不同的 siRNAs(一种抗 HDM2、一种抗 HDMX)转染 MCF7 细胞。首先,将细胞使用 HDM2 或对照 siRNAs 每隔 24 小时连续进行转染,然后 24 小时后收集起来。细胞溶解之后,通过 SDS-PAGE 分离出等量蛋白质,然后通过 Western 印迹法分析。使用对照 siRNAs 处理后在 HDM2 水平上没有显示出效果(图 7A 电泳泳道 1-9)。使用 HDM2 siRNA 处理后显著降低了所有时间点上的 HDM2 蛋白质水平(图 7A,电泳泳道 10-15)。这相应说明了是 E2F-1 水平降低而不是 E2F-4 水平降低,同时还诱导了 p53 蛋白水平。使用肌动蛋白作为加样对照(loading control)。HDMX 显示出能够稳定 HDM2 水平。接下来,我们对 HDM2 水平是否受 MCF7 细胞中的 HDMX 水平影响以及降低 HDMX 水平是否能够降低 E2F-1 水平进行确定。将 MCF7 细胞使用单独或者混合的 HDM2 siRNA 和 HDMX siRNA 进行转染。在存在 HDM2 siRNA 的情况下,所有时间点上的

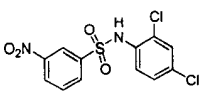
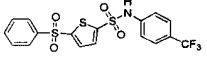
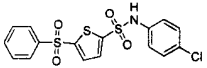
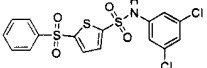
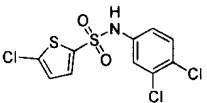
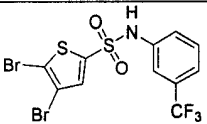
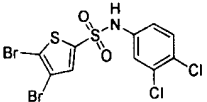
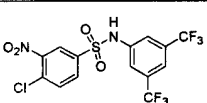
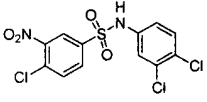
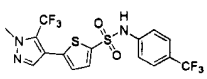
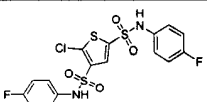
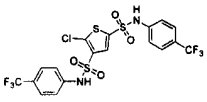
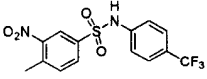
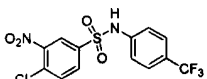
HDM2 水平都降低了(图 7B 电泳泳道 10-12)。使用 HDMX siRNA 处理细胞后降低了 HDMX 的细胞水平,同时还降低了 HDM2 水平(图 7B 电泳泳道 13-15)。在两种情形中,E2F-1 水平也有所降低。联合使用 HDM2 和 HDMX siRNA 进行处理具有叠加效应,也就是显著降低了 E2F-1 在 48 小时时的水平(图 7B 电泳泳道 17)。这些试验表明,HDM2 和 HDMX 都能调节 E2F-1。HDMX 可能是间接通过稳定 HDM2 来调节 E2F-1 的。

对本发明进行各种修饰和变型对于本领域技术人员而言是显而易见的,只要其没有偏离本发明范围和主旨。尽管结合具体优选的实施方案对本发明进行了描述,但是应该理解的是,本发明并不仅仅限于这些具体的实施方案。实际上,为了完成本发明而对所述方案进行于相关领域技术人员而言显而易见的各种变型也是被包括在本发明范围之内的。

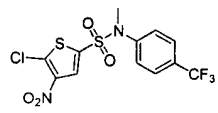
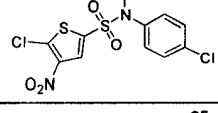
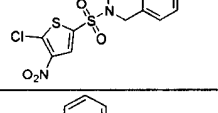
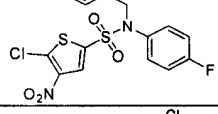
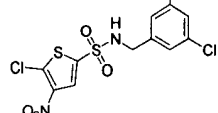
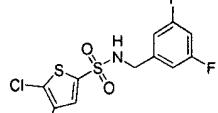
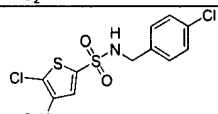
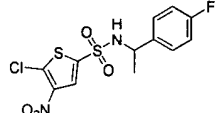
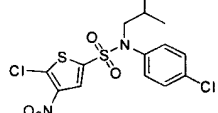
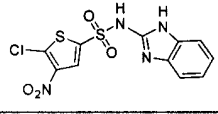
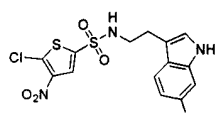
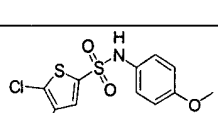
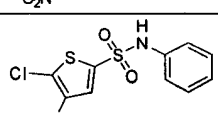
表 1

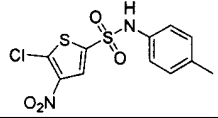
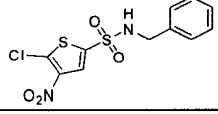
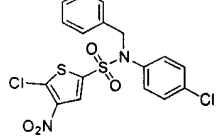
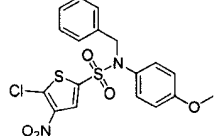
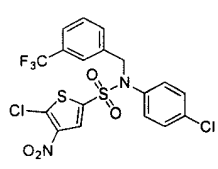
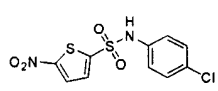
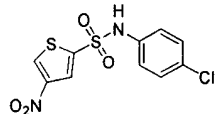
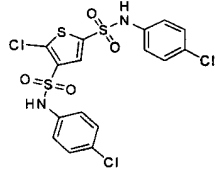
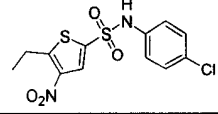
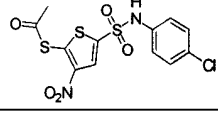
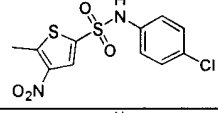
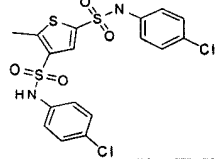
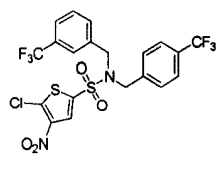
编 号	结构式	名称	IC ₅₀ (μM)			
			体内竞争性 HDM2 结合 力测定	对细胞系的抗增殖活性		
				AGS	H 1299	SJSA-1
1		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺	409±84	n.d.	n.d.	n.d.
2		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	26.4±3.4	1.1±0.2	5.1±0.7	13.6±1.1
3		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氟-苯基)-酰胺	41.9±5.8	1.5±0.3	5.7±0.4	17.1±0.4
4		4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(4-氟-苯基)-酰胺	378	n.d.	n.d.	n.d.
5		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-羟基-苯基)-酰胺	105±26	2.2±0.6	8.7±2.2	24.0±2.1
6		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	20.4±1.4	2.0±0.3	8.1±1.3	22.5±0.6

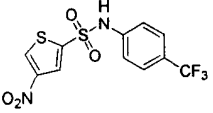
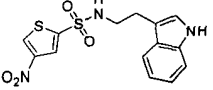
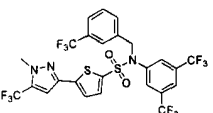
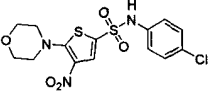
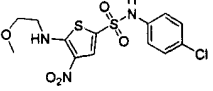
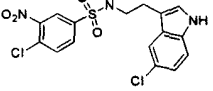
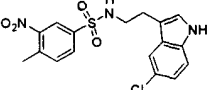
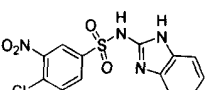
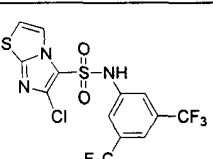
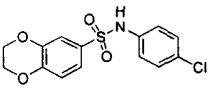
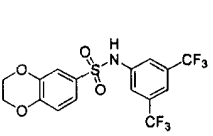
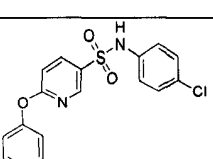
7		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氟-苯基)-甲基-酰胺	15.4±7.8	7.0±1.3	12.9±0.7	9.3±2.7
8		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	407	n.d.	n.d.	n.d.
9		5-氯-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	102±13	n.d.	n.d.	n.d.
10		5-氯-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	320	n.d.	n.d.	n.d.
11		5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	435±76	n.d.	n.d.	n.d.
12		5-(2-甲基硫基-噻唑-5-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	374±12	n.d.	n.d.	n.d.
13		4-噁唑-2-基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺	494	n.d.	n.d.	n.d.
14		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺	448±55	n.d.	n.d.	n.d.
15		4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	218±15	n.d.	n.d.	n.d.
16		5-溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	290±54	n.d.	n.d.	n.d.
17		5-溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	291	n.d.	n.d.	n.d.
18		5-溴-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	172±21	n.d.	n.d.	n.d.
19		N-(4-氯-苯基)-3-硝基-苯-磺酰胺	295±45	n.d.	n.d.	n.d.
20		3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺	482±26	n.d.	n.d.	n.d.
21		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺	209±38	n.d.	n.d.	n.d.

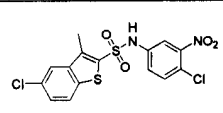
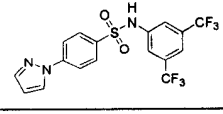
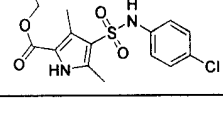
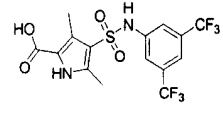
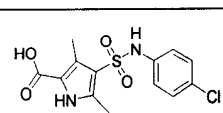
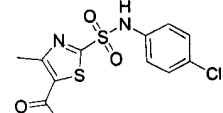
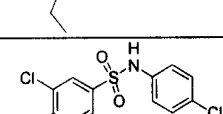
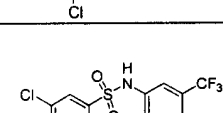
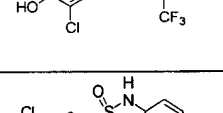
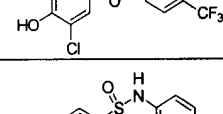
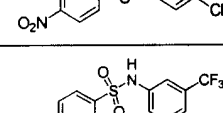
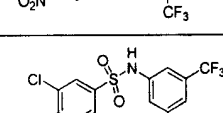
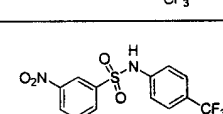
22		N-(2,4-二氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺	441±69	n.d.	n.d.	n.d.
23		5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	146±5	n.d.	n.d.	n.d.
24		5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	243±59	n.d.	n.d.	n.d.
25		5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	288±39	n.d.	n.d.	n.d.
26		5-氯-噻吩-2-磺酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺	295±36	n.d.	n.d.	n.d.
27		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3-三氟甲基-苯基)-酰胺	199±28	n.d.	n.d.	n.d.
28		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,4-二氯-苯基)-酰胺	160±31	n.d.	n.d.	n.d.
29		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺	129±22	n.d.	n.d.	n.d.
30		4-氯-N-(3,4-二氯-苯基)-3-硝基-苯磺酰胺	427±3	n.d.	n.d.	n.d.
31		5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	350±10	n.d.	n.d.	n.d.
32		5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-氯-苯基)-酰胺]	408±31	n.d.	n.d.	n.d.
33		5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4-三氟甲基-苯基)-酰胺]	65±5	68±1	69±1	>100
34		4-甲基-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺	295±23	n.d.	n.d.	n.d.
35		4-氯-3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺	192±8	13.0±3.3	9.3±1.7	26.5±1.6

36		3-氨基-4-甲基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯-磺酰胺	429	n.d.	n.d.	n.d.
37		N-(4-氯-苯基)-4-甲基-3-硝基-苯-磺酰胺	294±52	n.d.	n.d.	n.d.
38		4-氯-N-(4-氯-苯基)-3-硝基-苯-磺酰胺	232±13	16±4	11±4	22±4
39		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	46.1±3.4	4.9±1.6	12.1±4.0	27.2±0.4
40		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-二氟-苯基)-酰胺	59.6±10.5	4.0±0.3	10.6±0.4	26.4±0.2
41		5-溴-6-氯-吡啶-3-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	258±12	31±2	28±0	53±3
42		5-溴-6-氯-吡啶-3-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	278±50	30±7	32±7	65±18
43		5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-4-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	133±11	20.9±1.0	18.0±0.8	33.7±0.3
44		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	25.4±0.2	10±0	14±2	19±3
45		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氟-苯甲酰胺	16.0±3.7	7.5±4.4	11.1±3.1	11.5±3.0
46		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-三氟甲基-苯甲酰胺	11.1±1.7	1.3±0.5	3.4±0.5	4.4±1.1
47		4-氯-N-(3,5-二氯-苯基)-3-硝基-苯-磺酰胺	234±37	23±2	18±8	37±6
48		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 [2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺	25.3±4.6	2.6±1.4	3.6±0.9	3.1±1.0
49		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 [2-(1H-吲哚-3-基)-1-甲基-乙基]-酰胺	46.3±4.0	2.2±2.3	1.5±0.4	2.0±0.2

50		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸甲基 -(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	7.3±0.6	30.3±0.3	34.7±6.1	35.4±11.5
51		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4- 氯-苯基)-甲基-酰胺	5.9±0.7	11.3±1.0	17.4±3.8	15.6
52		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸甲基 -(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	10.7±0.2	23.3±1.4	28.5±1.9	27.5±1.3
53		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲 基-(4-氟-苯基)-酰胺	15	3.6±0.3	5.6±1.0	5.1±0.4
54		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5- 二氯-苯甲酰胺	20.2±1.3	5.6±0.2	9.7±2.9	12.0±0.4
55		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 3,5- 二氟-苯甲酰胺	27.0±10.1	7.0±0.0	9.3±2.5	13.3±2.1
56		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 4-氯 -苯甲酰胺	24.8±5.4	4.3±0.6	6.3±1.9	9.3±2.7
57		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 [1-(4-氟-苯基)-乙基]-酰胺	31.1±5.6	1.7±0.3	2.7±0.6	5.9±0.2
58		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4- 氯-苯基)-异丁基-酰胺	249±30	n.d.	n.d.	n.d.
59		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(1H- 苯并咪唑-2-基)-酰胺	40±1	n.d.	n.d.	n.d.
60		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸 [2-(6-氯-1H-吲哚-3-基)-乙 基]-酰胺	29±6	n.d.	n.d.	n.d.
61		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4- 甲氧基-苯基)-酰胺	45±14	1.8±0.4	2.7±0.4	2.8±0.2
62		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯酰 胺	67±1	n.d.	n.d.	n.d.

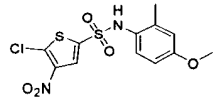
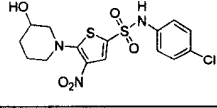
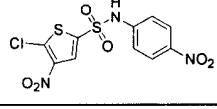
63		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸对甲 苯酰胺	35±8	1.7±0.6	3.9±0.9	5.7±1.6
64		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲 酰胺	18±0	3.6±0.2	6.3±2.1	7.3±1.7
65		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲 基-(4-氯-苯基)-酰胺	7.4±1.0	5.2±2.2	10.8±4.3	11.1±6.7
66		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸苯甲 基-(4-甲氧基-苯基)-酰胺	14.7±0.9	2.4±0.2	3.9±0.5	3.9±1.3
67		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4- 氯-苯基)-(3-三氟甲基-苯甲 基)-酰胺	8.5±3.2	6.7±0.9	12.0±1.0	11.8±1.6
68		5-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯 基)-酰胺	431±37	76	n.d.	n.d.
69		4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯 基)-酰胺	151±24	19	30	28
70		5-氯-噻吩-2,4-二磺酸双-[(4- 氯-苯基)-酰胺]	135±19	n.d.	n.d.	n.d.
71		5-乙基-4-硝基-噻吩-2-磺酸 (4-氯-苯基)-酰胺	237±35	n.d.	n.d.	n.d.
72		硫代乙酸 S-[5-(4-氯-苯基氨 磺酰基)-3-硝基-噻吩-2-基]酯	16.2±0.0	61	n.d.	n.d.
73		5-甲基-4-硝基-噻吩-2-磺酸 (4-氯-苯基)-酰胺	> 167	53	66	n.d.
74		5-甲基-噻吩-2,4-二磺酸双 -[(4-氯-苯基)-酰胺]	123±15	n.d.	n.d.	n.d.
75		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(3- 三氟甲基-苯甲基)-(4-三氟甲 基-苯甲基)-酰胺	3.5±1.0	9	16	18

76		4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	366±7	n.d.	n.d.	n.d.
77		4-硝基-噻吩-2-磺酸[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-酰胺	247±61	n.d.	n.d.	n.d.
78		5-(1-甲基-5-三氟甲基-1H-吡唑-3-基)-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-(3-三氟甲基-苯基)-酰胺	315±83	n.d.	n.d.	n.d.
79		5-吗啉-4-基-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	419±31	n.d.	n.d.	n.d.
80		5-(2-甲氧基-乙基氨基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	154±27	n.d.	n.d.	n.d.
81		4-氯-N-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙基]-3-硝基-苯磺酰胺	311±21	29±2	39±6	51±1
82		N-[2-(5-氯-1H-吲哚-3-基)-乙基]-4-甲基-3-硝基-苯磺酰胺	338±111	50±0	49±0	65±4
83		N-(1H-苯并咪唑-2-基)-4-氯-3-硝基-苯磺酰胺	119±43	0.9±0.1	1.4±0.2	2.3±0.9
84		6-氯-咪唑并[2,1-b]噻唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	308±17	n.d.	n.d.	n.d.
85		2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	432±7	n.d.	n.d.	n.d.
86		2,3-二氢-苯并[1,4]二氧杂环己烷-6-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	375±39	n.d.	n.d.	n.d.
87		6-苯氧基-吡啶-3-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	212±27	n.d.	n.d.	n.d.

88		5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(4-氯-3-硝基-苯基)-酰胺	174±11	n.d.	n.d.	n.d.
89		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-吡唑-1-基-苯磺酰胺	275±45	n.d.	n.d.	n.d.
90		4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸乙酯	331±52	n.d.	n.d.	n.d.
91		4-(3,5-双-三氟甲基-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸	481	n.d.	n.d.	n.d.
92		4-(4-氯-苯基氨磺酰基)-3,5-二甲基-1H-吡咯-2-羧酸	418	n.d.	n.d.	n.d.
93		2-(4-氯-苯基氨磺酰基)-4-甲基-噻唑-5-羧酸乙酯	373±373	n.d.	n.d.	n.d.
94		3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺	227±7	n.d.	n.d.	n.d.
95		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3,5-二氯-4-羟基-苯磺酰胺	243±11	n.d.	n.d.	n.d.
96		3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺	449±51	n.d.	n.d.	n.d.
97		N-(4-氯-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺	394±13	n.d.	n.d.	n.d.
98		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺	207±0	n.d.	n.d.	n.d.
99		4-氨基-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-苯磺酰胺	248±29	n.d.	n.d.	n.d.
100		3-硝基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺	431±5	n.d.	n.d.	n.d.

101		3,5-二氯-N-(3,5-二氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺	299±31	n.d.	n.d.	n.d.
102		4-氨基-3-氯-N-(4-氯-苯基)-苯磺酰胺	467±35	n.d.	n.d.	n.d.
103		3-氯-N-(4-氯-苯基)-4-甲氧基-苯磺酰胺	408±18	n.d.	n.d.	n.d.
104		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-3-氯-4-甲氧基-苯磺酰胺	151±26	25	n.d.	n.d.
105		N-(3-氯-4-硝基-苯基)-3,5-双-三氟甲基-苯磺酰胺	153±18	24±3	25±1	37±18
106		3-(4-乙酰基-哌嗪-1-基)-N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-4-硝基-苯磺酰胺	241±158	n.d.	n.d.	n.d.
107		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2-硝基-苯磺酰胺	401±46	n.d.	n.d.	n.d.
108		3-(3,5-双-三氟甲基-苯基)磺酰基)-苯甲酸	451±118	n.d.	n.d.	n.d.
109		3,5-二氯-N-(4-氯-苯基)-4-羟基-苯磺酰胺	375±41	n.d.	n.d.	n.d.
110		3,5-二氯-4-羟基-N-(4-三氟甲基-苯基)-苯磺酰胺	242	n.d.	n.d.	n.d.
111		3,5-二氯-4-羟基-N-[2-(1H-吲哚-3-基)-乙基]-苯磺酰胺	448	n.d.	n.d.	n.d.
112		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	194	n.d.	n.d.	n.d.
113		N-(3,5-二氯-苯基)-4-噁唑-2-基-苯磺酰胺	246	n.d.	n.d.	n.d.
114		4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	293	n.d.	n.d.	n.d.

115		4-溴-5-氯-噻吩-2-磺酸(3,5-二氯-苯基)-酰胺	431	n.d.	n.d.	n.d.
116		5-溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	152	n.d.	n.d.	n.d.
117		5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	147	n.d.	n.d.	n.d.
118		5-苯磺酰基-噻吩-2-磺酸(2,4-二氯-苯基)-酰胺	305	n.d.	n.d.	n.d.
119		5-氯-3-甲基-苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	106±13	n.d.	n.d.	n.d.
120		苯并[b]噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	193±12	n.d.	n.d.	n.d.
121		苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	314±29	n.d.	n.d.	n.d.
122		苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	165±8	n.d.	n.d.	n.d.
123		苯并[1,2,5]噻二唑-5-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	329±42	n.d.	n.d.	n.d.
124		5-吡啶-2-基-噻吩-2-磺酸(3,5-双-三氟甲基-苯基)-酰胺	265±64	n.d.	n.d.	n.d.
125		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	198±17	n.d.	n.d.	n.d.
126		4,5-二溴-噻吩-2-磺酸(4-三氟甲基-苯基)-酰胺	163±27	n.d.	n.d.	n.d.
127		3,5-二氯-N-(4-氟-苯甲基)-4-羟基-苯磺酰胺	325±24	n.d.	n.d.	n.d.
128		N-(3,5-双-三氟甲基-苯基)-2,6-二氯-苯磺酰胺	134±28	53	n.d.	n.d.

129		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-甲氧基-2-甲基-苯基)-酰胺	278±19	n.d.	n.d.	n.d.
130		5-(3-羟基-哌啶-1-基)-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-氯-苯基)-酰胺	64±1	n.d.	n.d.	n.d.
131		5-氯-4-硝基-噻吩-2-磺酸(4-硝基-苯基)-酰胺	41±4	n.d.	n.d.	n.d.

n.d.表示未测出。

表 2

细胞系		抗增殖活性, 72-h MTT IC ₅₀ (μ M)				
		2	3	6	7	Roscovitine
AGS	胃腺癌	1.2	1.7	2.2	5.0	10.7
DU145	前列腺癌	3.1	3.6	6.1	9.1	8.5
HT29	结肠腺癌	2.1	2.3	3.5	4.6	15.6
Lovo	结肠腺癌	2.1	2.3	3.9	8.5	13.8
Nci-H460	大细胞肺癌	3.3	5.2	8.0	9.6	12.8
SK-N-MC	神经性上皮癌 (Neuriepithelioma)	3.0	3.8	2.9	3.0	7.1
A549	肺癌	5.2	5.9	10.0	19.3	9.2
H1299	大细胞肺癌	4.4	5.2	4.9	14.0	11.9
HCT116	结肠腺癌	2.8	3.5	6.0	12.2	9.7
HeLa	子宫颈癌	2.8	2.7	3.9	13.7	16.1
MCF7	乳腺癌	2.7	1.9	3.3	11.2	12.1
Messa	子宫癌	13.1	18.3	16.0	8.1	9.9
Messa-Dx5	子宫癌	9.5	12.1	15.5	7.6	5.3
Saos-2	骨肉瘤	9.5	8.9	12.0	13.3	17.4
NaCat	人类角质化细胞	9.3	10.5	10.6	12.9	16.3
SJSA-1	骨肉瘤	13.5	14.1	17.8	17.0	17.8
U2OS	骨肉瘤	6.2	8.2	10.2	8.8	16.4
SKUT-1	子宫平滑肌肉瘤	8.8	14.1	15.0	6.1	10.5
HS27	包皮成纤维细胞	17.3	15.2	21.4	39.2	43.1
IMR90	肺成纤维细胞	23.1	19.8	29.8	41.8	44.2
WI38	肺成纤维细胞	22.7	21.1	30.0	52.3	34.5
变形平均值		5.7 $\pm$ 3.9	6.9 $\pm$ 5.0	8.4 $\pm$ 5.1	10.2 $\pm$ 4.4	12.3 $\pm$ 3.7
癌症平均值		3.1 $\pm$ 1.2	3.8 $\pm$ 1.8	4.9 $\pm$ 2.3	9.7 $\pm$ 4.7	11.2 $\pm$ 3.0
肉瘤平均值		10.2 $\pm$ 2.7	12.1 $\pm$ 3.8	13.7 $\pm$ 3.1	11.3 $\pm$ 3.7	13.8 $\pm$ 5.1
非变形平均值		21.0 $\pm$ 3.1	18.7 $\pm$ 3.1	27.1 $\pm$ 4.9	44.6 $\pm$ 6.9	40.6 $\pm$ 5.3

表 3

化合物	浓度 ^b (μ M)	荧光素酶活性的诱导倍数 ^c	体内竞争性 HDM2 结合测定 ^d IC ₅₀ (μ M)
对照 ^a	150 - 200	4	0.19
2	6	231	26.4 $\pm$ 3.4
3	6	200	41.9 $\pm$ 5.8
4	100 ^e	< 2	378
6	5.5	84	20.4 $\pm$ 1.4
7	9	32	15.4 $\pm$ 7.8
39	15	64	46.1 $\pm$ 3.4
40	13	68	59.6 $\pm$ 10.9
45	15	67	16 $\pm$ 3.7
46	6	55	11.1 $\pm$ 1.7
48	5.5	43.5	25.3 $\pm$ 4.6
49	5.5	117	46.3 $\pm$ 4
50	39	21	7.3 $\pm$ 0.6
54	10	90	20.2 $\pm$ 1.3
55	10	53	27 $\pm$ 10.1
57	7	25	31.1 $\pm$ 5.6
60	7.5	48	29 $\pm$ 6
61	4.8	34	45 $\pm$ 14
63	6.4	95	35 $\pm$ 8
129	100	5	278 $\pm$ 19
65	10	74	7.4 $\pm$ 1
66	4.2	65	14.7 $\pm$ 0.9
38	13	4	231 $\pm$ 13
83	5	10	119 $\pm$ 42.5

^a H-Phe-Met-Aib-Pmp-(6-Cl-Trp)-Glu-Ac₃c-Leu-NH₂。

^b 该浓度的测试化合物其 p53 诱导活性最大。

^c 相对于基本的荧光素酶活性而言(16-h 时间点)。

^d 按照实施例 3 中描述的荧光素偏振测定方法测量。

^e 最高测试浓度。

表 4

化合物	IC ₅₀ (μ M) ^a	
	非同步细胞	同步细胞 ^b
2	23.2 $\pm$ 4.0	n.d.
3	28.8 $\pm$ 2.3	69 $\pm$ 30
5	73.3 $\pm$ 33.4	72 $\pm$ 31
6	37.5 $\pm$ 12.9	39
41	76.6	84
39	90.0	n.d.
40	99.5	n.d.
46	25.5 $\pm$ 3.1	n.d.
48	31.3 $\pm$ 2.6	n.d.
49	36.3 $\pm$ 2.9	n.d.
60	29.2 $\pm$ 6.8	n.d.
61	34.6 $\pm$ 22.9	n.d.
64	44.6 $\pm$ 2.3	n.d.
83	29.4 $\pm$ 6.0	n.d.

^a 使用测试化合物处理 3 小时之后。

^b 使用 0.3 mM 含羞草素同步化 24 小时，然后冲洗。

表 5

给药顺序	IC ₅₀ (μM)		
	AGS	H1299	SJSA-1
单独施用 2	1.1	5.1	14
单独施用顺铂	3.8	2.9	6.1
同时施用 2 + 顺铂	0.11	0.11	0.11
顺铂 + 6 小时后施用 2	1.5	0.03	0.23
2 + 6 小时后施用顺铂	0.21	0.18	0.02

表 6

给药顺序	IC ₅₀ (μM)		
	AGS	H1299	SJSA-1
单独施用 2	1.1	5.1	14
单独施用依托泊苷	0.28	1.3	16
同时施用 2 + 依托泊苷	0.20	0.04	0.19
依托泊苷 + 6 小时后施用 2	0.25	0.06	1.1
2 + 6 小时后施用依托泊苷	0.08	0.05	0.02

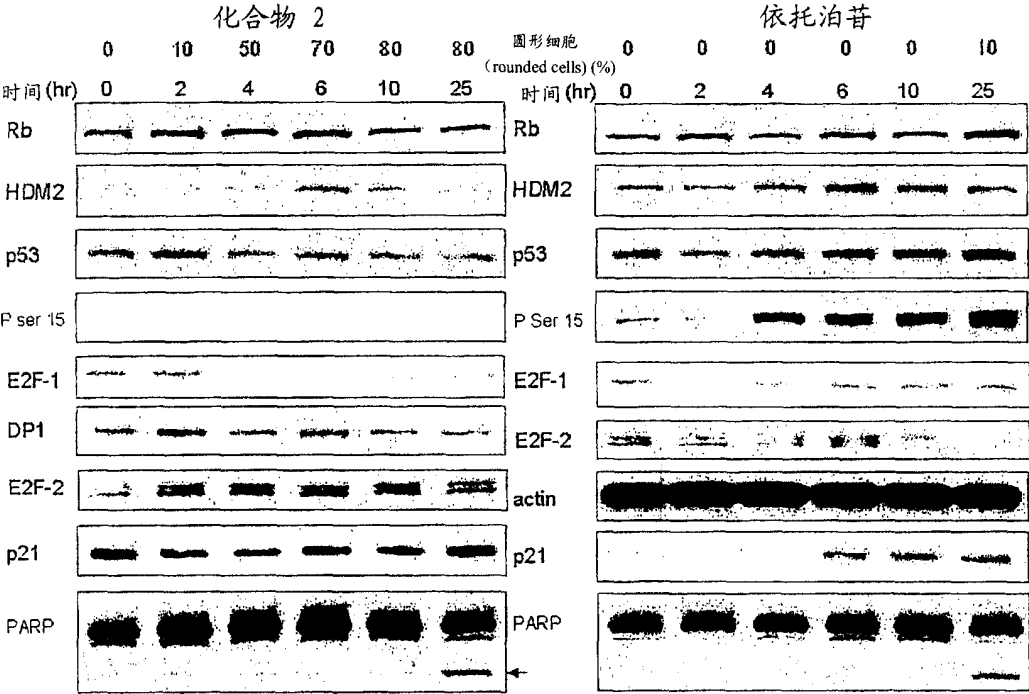


图 1A

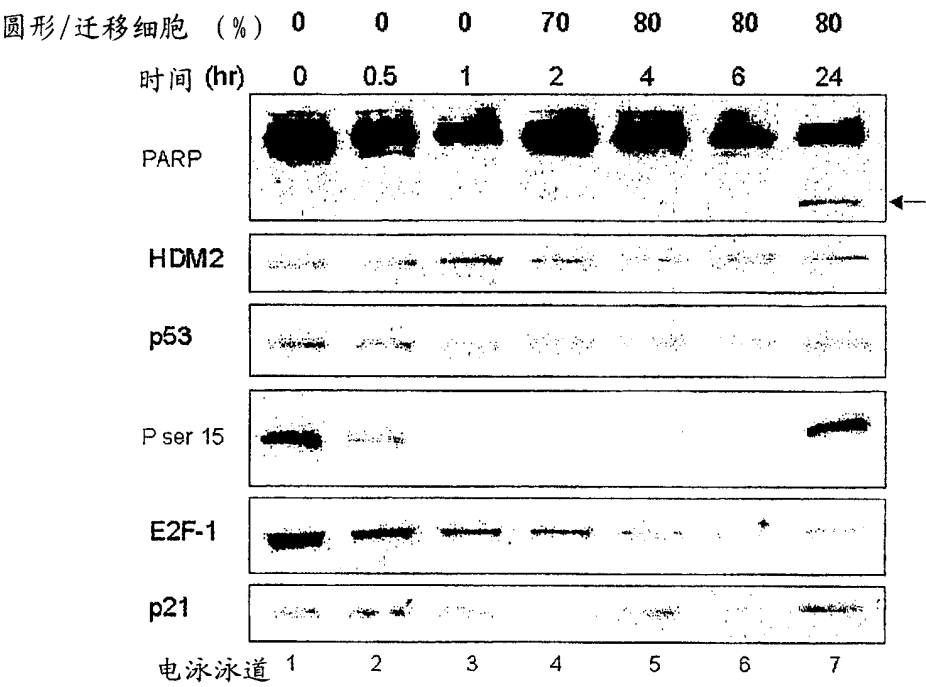


图 1B

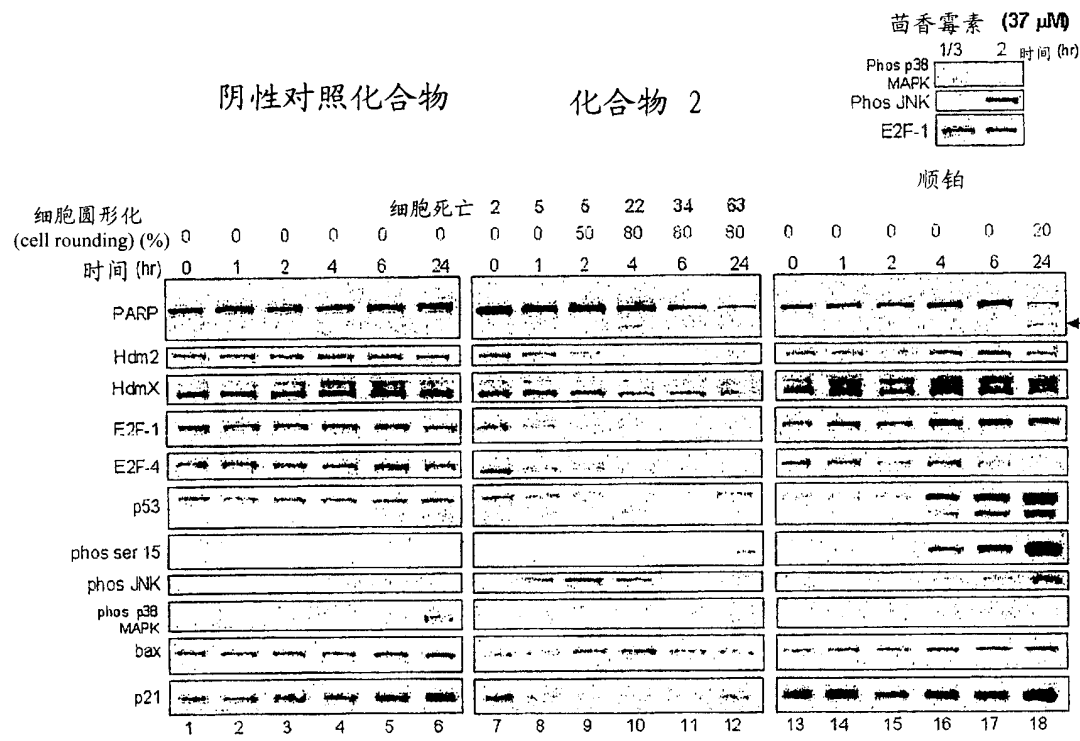


图 1C

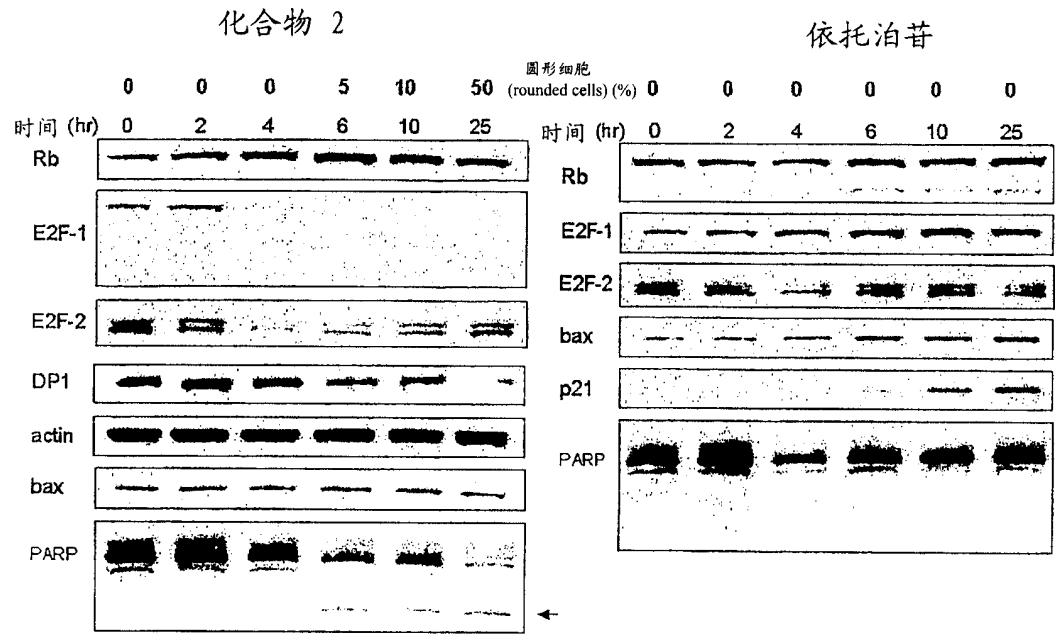


图 1D

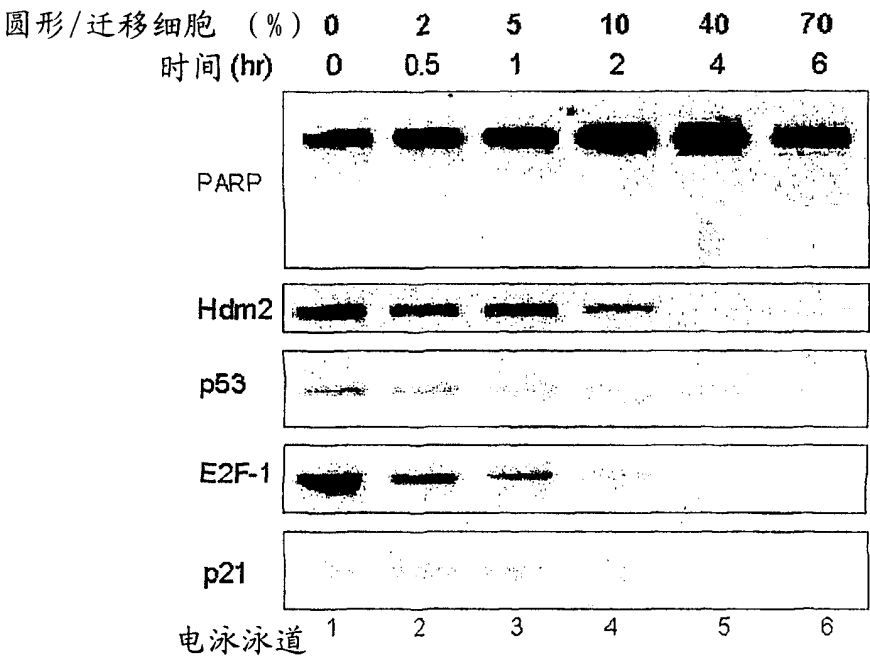


图 1E

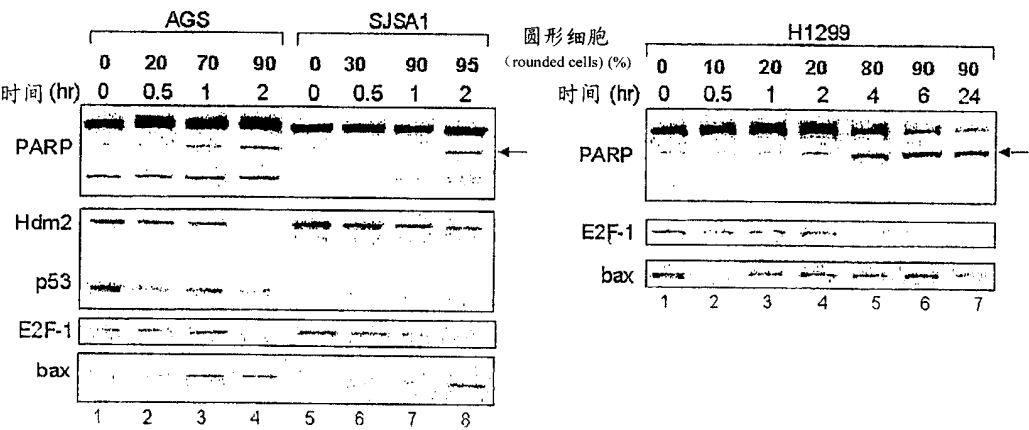


图 2

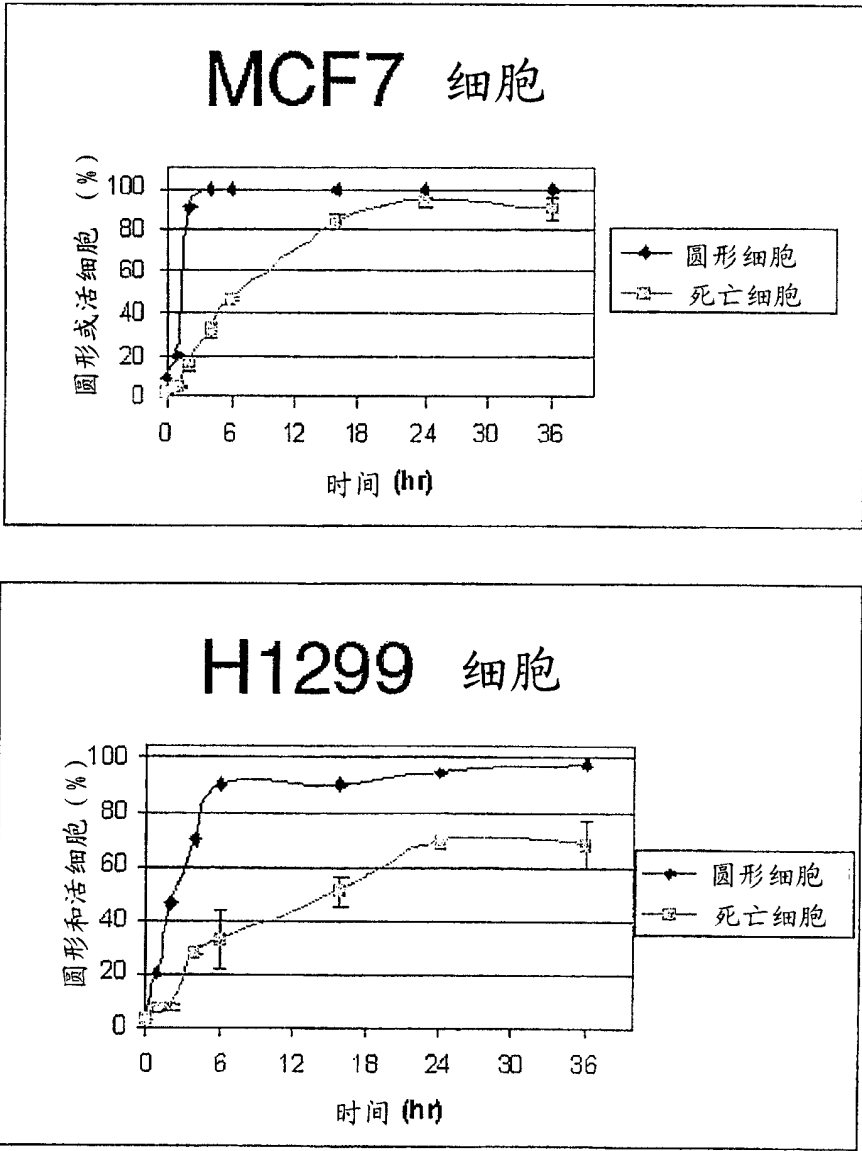


图 3

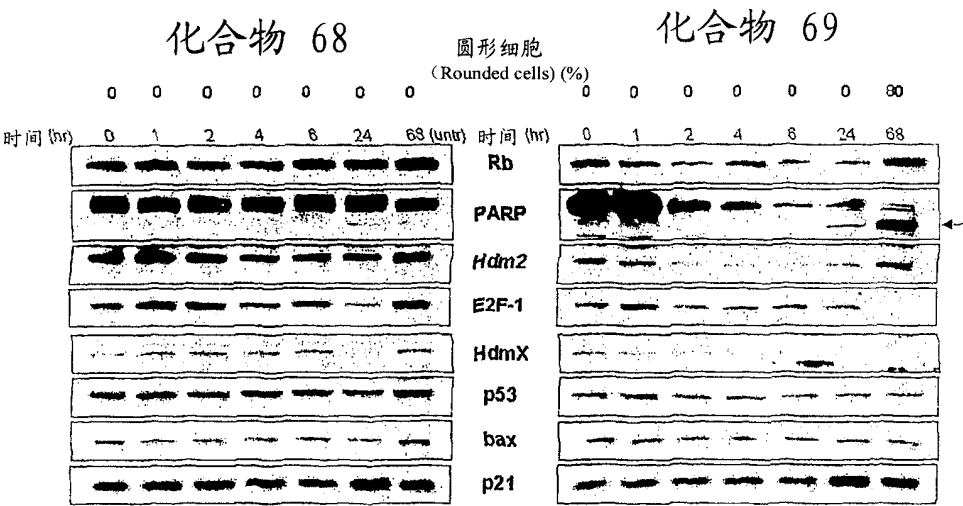


图 4A

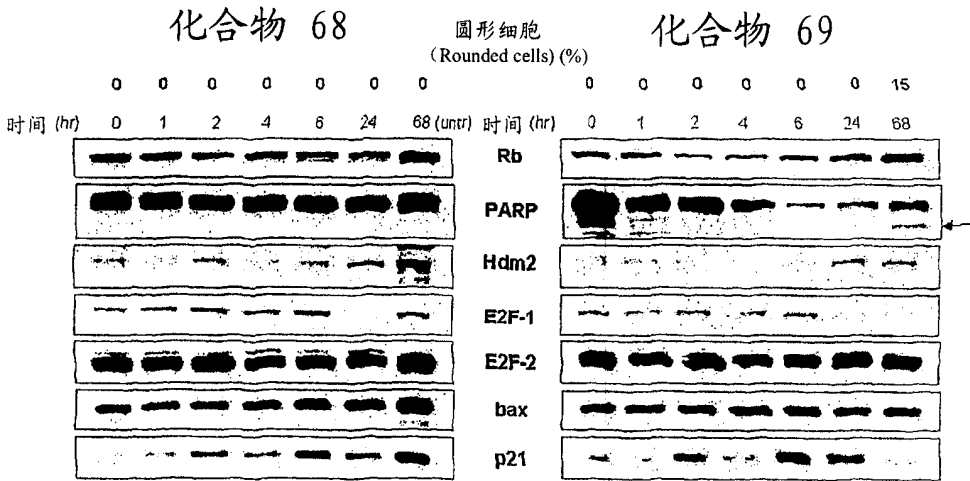


图 4B

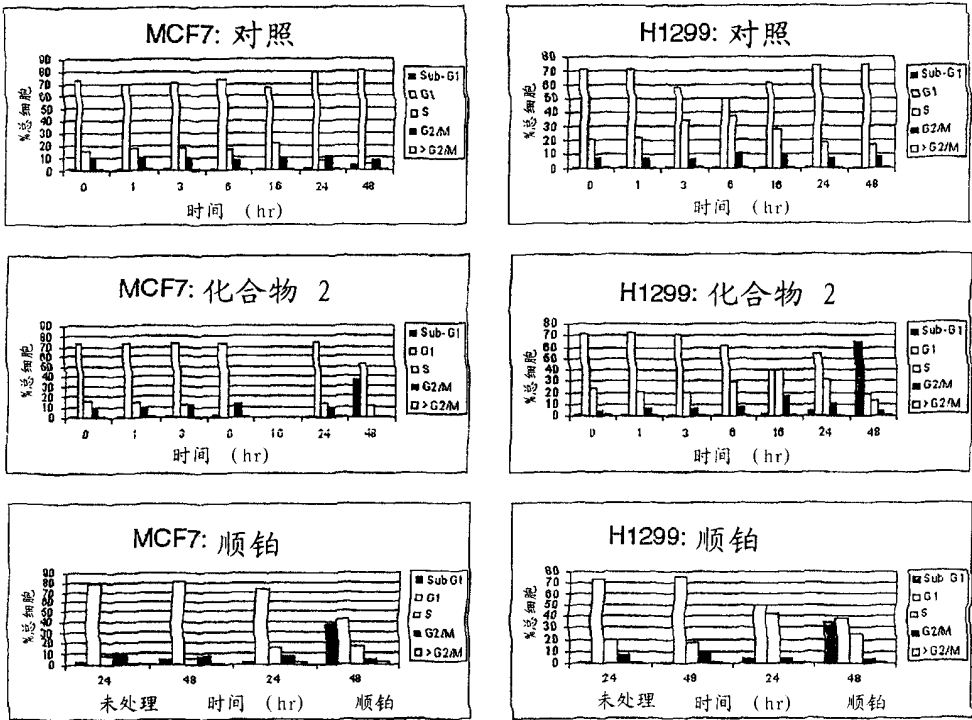


图 5

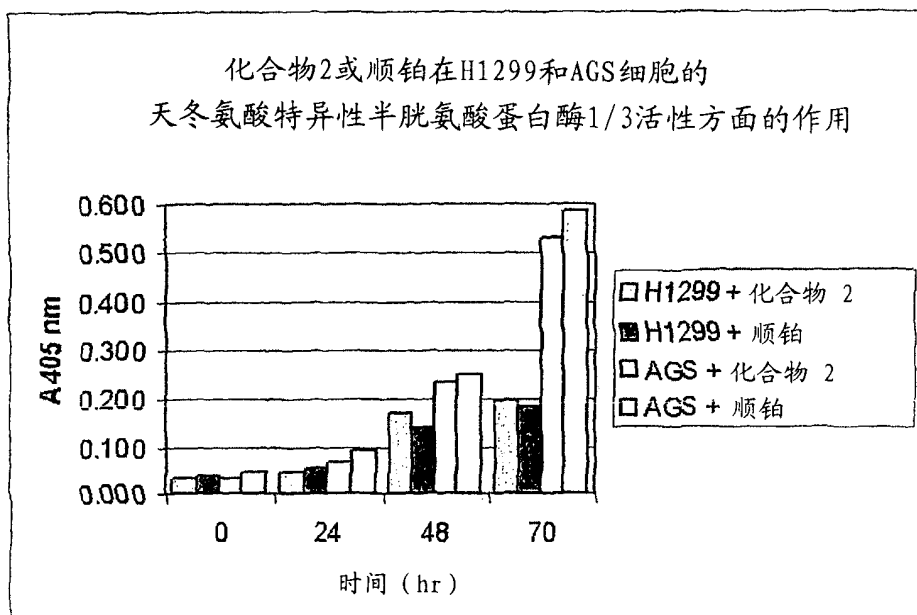


图 6A

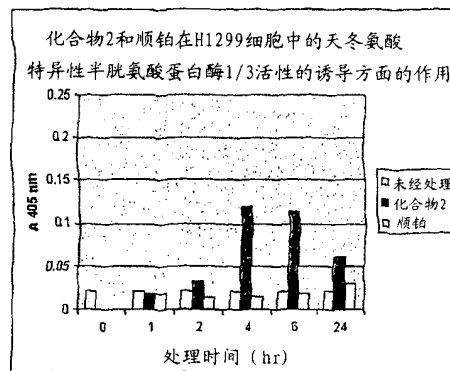
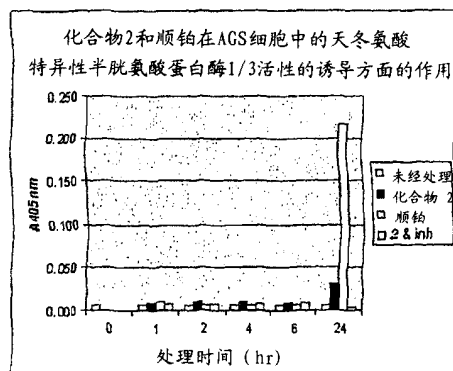


图 6B

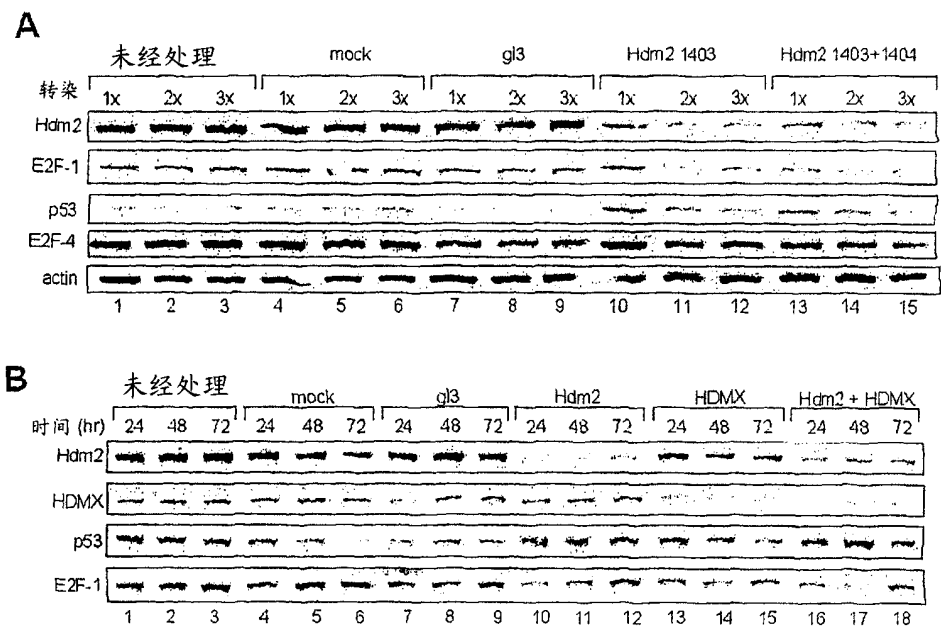


图 7