芳香酰胺类衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种芳香酰胺类衍生物、其制备方法及含有该衍生物的药物组合物以及其作为治疗剂特别是作为 DHX9 抑制剂的用途。

背景技术

DExH-box 解旋酶 9（DExH-box Helicase 9，DHX9）属于解旋酶 DExD/H-box 家族的成员，是一种 NTP 依赖的解旋酶蛋白，可以解旋 RNA、DNA 以及异常的多核苷酸结构，因此又称细胞核 DNA 解旋酶 II（NDH II）和 RNA 解旋酶 A（RHA）。该家族的解旋酶核心结构域具有保守的 Asp-Glu-Ile-His（DEIH）序列，它是与 NTP 结合和水解发生的核心区域。

由于 DHX9 缺乏碱基选择性，因此 DHX9 能利用所有 4 种 NTP 来满足其对能量的需求，是一种多结构域、多功能的蛋白质，在生物发育，DNA 复制、转录、翻译、修复、剪切、编辑、RNA 加工、运输、重构，维持基因组稳定性等多个方面发挥重要作用。

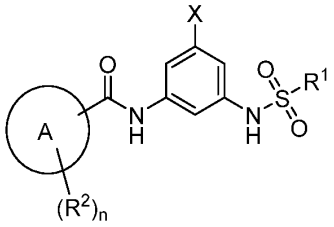
由于其在转录和维持基因组稳定性等过程中的调节作用，DHX9 已被证明是多种癌症类型中的关键调节因子，参与了与持续增殖信号传导、逃避生长抑制因子、逃避凋亡、血管生成和转移相关的基因的调节，所有这些都是癌症的标志。具体而言，微卫星不稳定癌症，如微卫星不稳定（MSI）结直肠癌，以及具有缺陷错配修复（MMR）的肿瘤表现出对 DHX9 的强烈依赖。

除了在癌症中的作用，DHX9 还与其他涉及基因复制、翻译或调节的疾病有关。这些疾病包括病毒感染和自身免疫性疾病。

针对 DHX9 靶点的抑制剂还没有新款药物上市，亦没有临床化合物信息。作为一个全新的抗肿瘤靶点，DHX9 靶点的研究有巨大的探索空间，很有必要开发针对该靶点的抑制剂。

发明内容

针对上述的技术问题，本发明提供一种通式(I)所示的芳香酰胺类衍生物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 选自三环杂芳基或三环稠合环；

X 选自卤素；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基或 3~5 元环烷基；其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^2 各自独立地选自氢原子、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、SF_5、$-O(CH_2)_tR^A$、$-C(O)R^3$、$-C(O)OR^3$、$-NHC(O)R^3$、$-NHC(O)OR^3$、$-NR^4R^5$、$-C(O)NR^4R^5$、$-S(O)_2NR^4R^5$、$-CH_2NHC(O)OR^3$、$-CH_2NR^4R^5$ 或 $-S(O)_tR^3$；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-OR^A$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或 $-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^3 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或 $-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

R^A 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或 $-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或 $-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

或者，R^4 和 R^5 与它们相连接的原子一起形成一个 4～8 元杂环基，其中 4～8 元杂环基内含有一个或多个 N、O 或 S(O)r，并且所述的 4～8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或 $-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

R^6、R^7 和 R^8 各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

t 选自 0 或 1；

n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；且

r 各自独立地为 0、1 或 2。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：环 A 选自 12~18 元三环稠合环或 12~18 元三环杂芳基，优选为 12~16 元三环稠合环或 12~14 元三环杂芳基。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^2 选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、SF_5、$-O(CH_2)_tR^A$、$-C(O)OR^3$、$-NHC(O)R^3$ 或 $-C(O)R^3$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、$-C(O)OR^6$ 或 $-OR^A$ 的取代基所取代；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^A 选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、$-NR^7R^8$、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^6 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

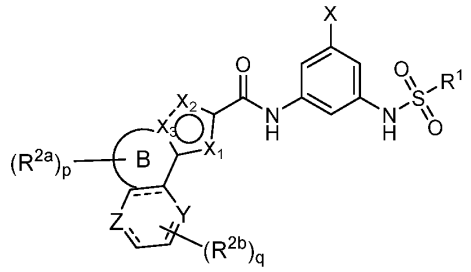
R^7、R^8 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

t 选自 0 或 1。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^2 选自氢原子、卤素、C_{1-6} 烷基、羟基、氰基、C_{1-6} 烷氧基、SF_5、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

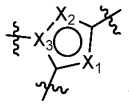
或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIA)

其中：


为 5 元杂芳基；

X_1 和 X_2 各自独立地选自 CH、S 或 N，且 X_1 和 X_2 不同时为 S；

X_3 选自 C 或 N；条件是，当 X_3 为 C 时，X_1 和 X_2 不同时为 CH；

环 B 选自 5~8 元杂环基、6~10 元芳基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

═══根据需要选自单键或双键，以使其每个原子呈现正常价态；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a、CHR^a、O、N 或 NR^b；

R^{2a} 选自氢原子、C_{3-8} 环烷基、C_{1-6} 烷基或-C(O)R^3，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^6 的取代基所取代；

或者，两个 R^{2a} 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^3；其中所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素或氰基的取代基所取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、-NHC(O)R^3 或-O$(CH_2)_tR^A$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR^A 的取代基所取代；

R^A 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子、C_{6-10} 芳基、C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{6-10} 芳基、C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^6 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^7、R^8 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

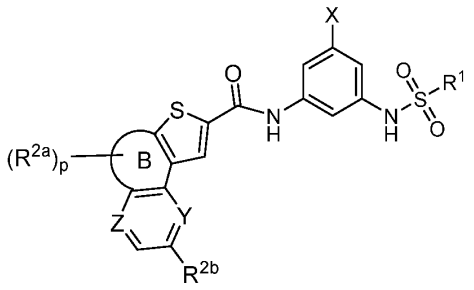
t 选自 0 或 1；

p 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

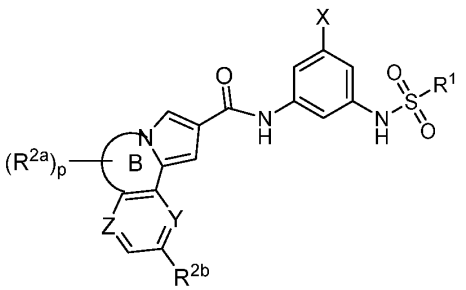
q 各自独立选自 0、1 或 2；

R^1 和 X 的定义如通式(I)中所述。

本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIIA)或(IIIB)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIIA)



(IIIB)

其中：

环 B 选自 5~8 元杂环基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a 或 N；

R^{2a} 选自氢原子、C_{1-6} 烷基或-C(O)R^3，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^6 的取代基所取代；

或者，两个 R^{2a} 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^3；

R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、-NHC(O)R^3 或-O$(CH_2)_tR^A$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR^A 的取代基所取代；

R^A 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子、C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^6 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

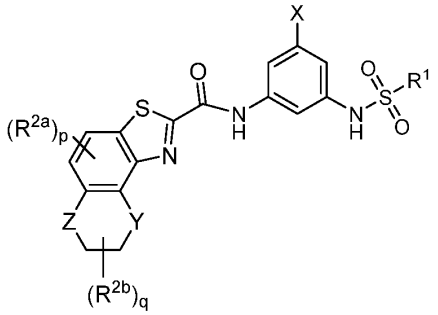
R^7、R^8 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

t 选自 0 或 1；

p 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

R^1 和 X 的定义如通式(IIA)中所述。

本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIIC)

其中：

Y 和 Z 各自独立地选自 CHR^a、O、NR^b；

R^{2a} 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

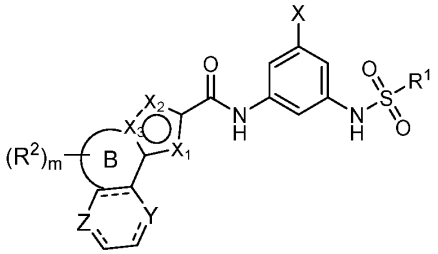
R^a 和 R^b 各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

p 各自独立选自 0、1 或 2；

q 各自独立选自 0、1 或 2；

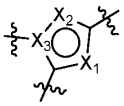
R^1 和 X 的定义如通式(IIA)中所述。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(II)

其中：



为 5 元杂芳基；

X_1 和 X_2 各自独立地选自 CH、S 或 N，且 X_1 和 X_2 不同时为 S；

X_3 选自 C 或 N；条件是，当 X_3 为 C 时，X_1 和 X_2 不同时为 CH；

环 B 选自 5~8 元杂环基、6~10 元芳基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；


为 6 元杂芳基或 6 元杂环基；

===根据需要选自单键或双键，以使其每个原子呈现正常价态；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a、O 或 NR^b；

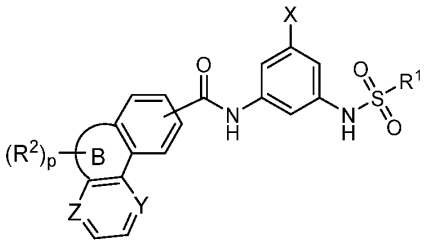
R^a 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^b 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

m 选自 0、1、2 或 3；

R^1、R^2 和 X 的定义如通式(I)中所述。

本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(III)

其中：

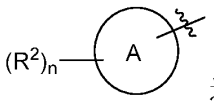
环 B 选自 5~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

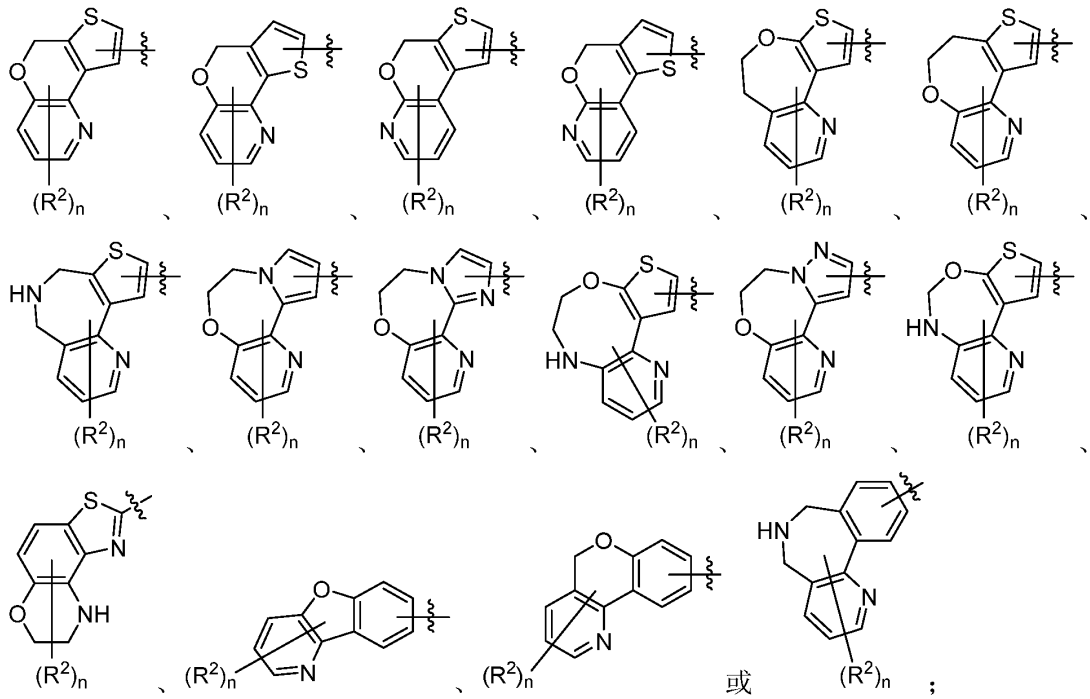
Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a 或 N；

R^a 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

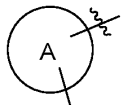
p 选自 0、1、2 或 3；

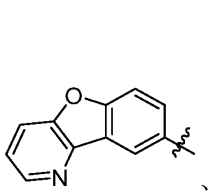
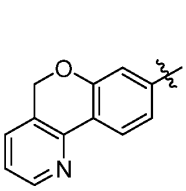
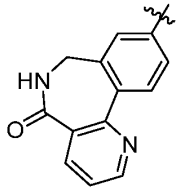
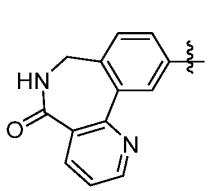
R^1、R^2 和 X 的定义如通式(I)中所述。

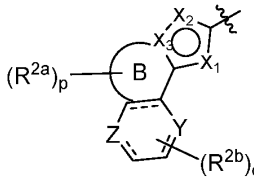
本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：选自以下基团：

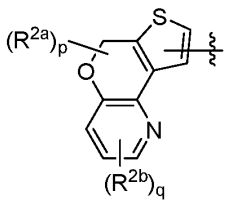
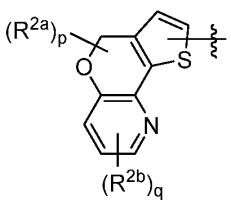
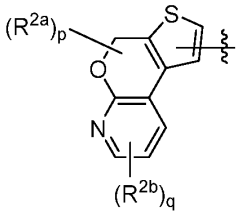
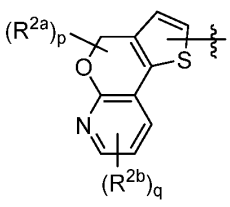


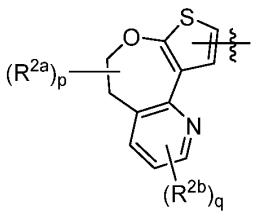
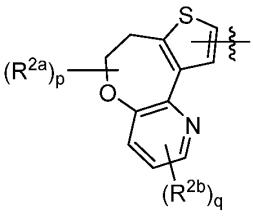
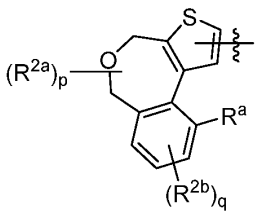
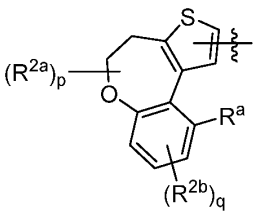
R^2 和 n 的定义如通式(I)中所述。

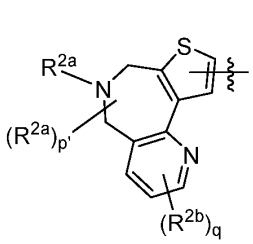
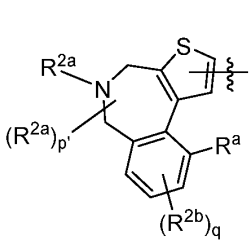
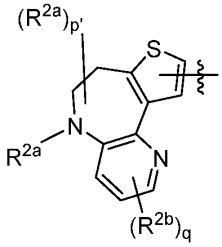
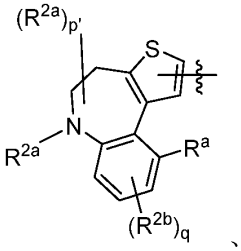
本发明的优选方案提供一种通式(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中： 选自以下基团：

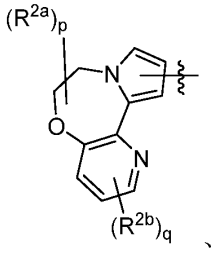
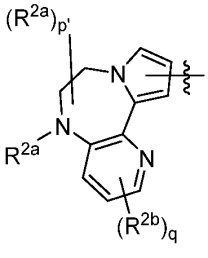
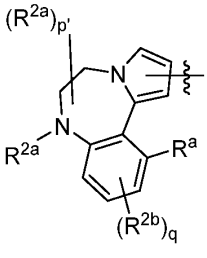
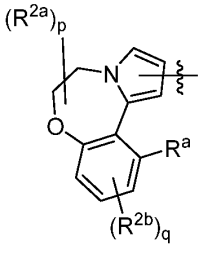
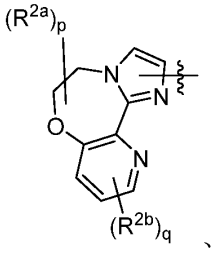

、
、
或
。

本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：选自以下基团：

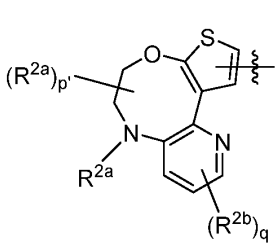
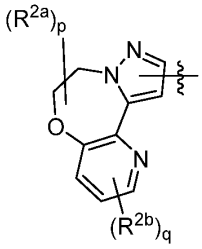
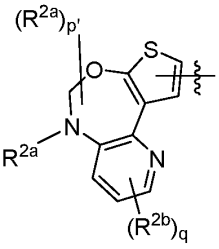
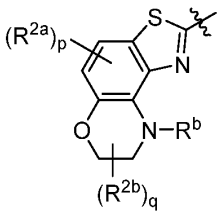

、
、
、
、


、
、
、
、


、
、
、
、


、
、
、
、
、

、
、
、
、
、

、、或；

R^{2a}选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基或-C(O)R^3，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或-C(O)OR^6的取代基所取代；

或者，两个R^{2a}与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b}各自独立地选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{1-6}烷氧基或-C(O)OR^3；

R^a各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6}烷基、氨基、-NHC(O)R^3或-O$(CH_2)_tR^A$，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6}烷基或-OR^A的取代基所取代；

R^b选自氢原子或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代；

R^A选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^3选自氢原子、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^6选自氢原子或C_{1-6}烷基；

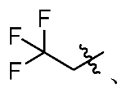
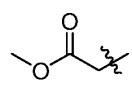
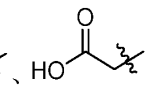
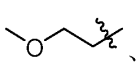
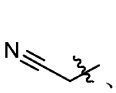
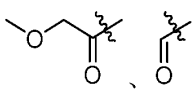
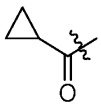
R^7、R^8各自独立地选自氢原子或C_{1-6}烷基；

t选自0或1；

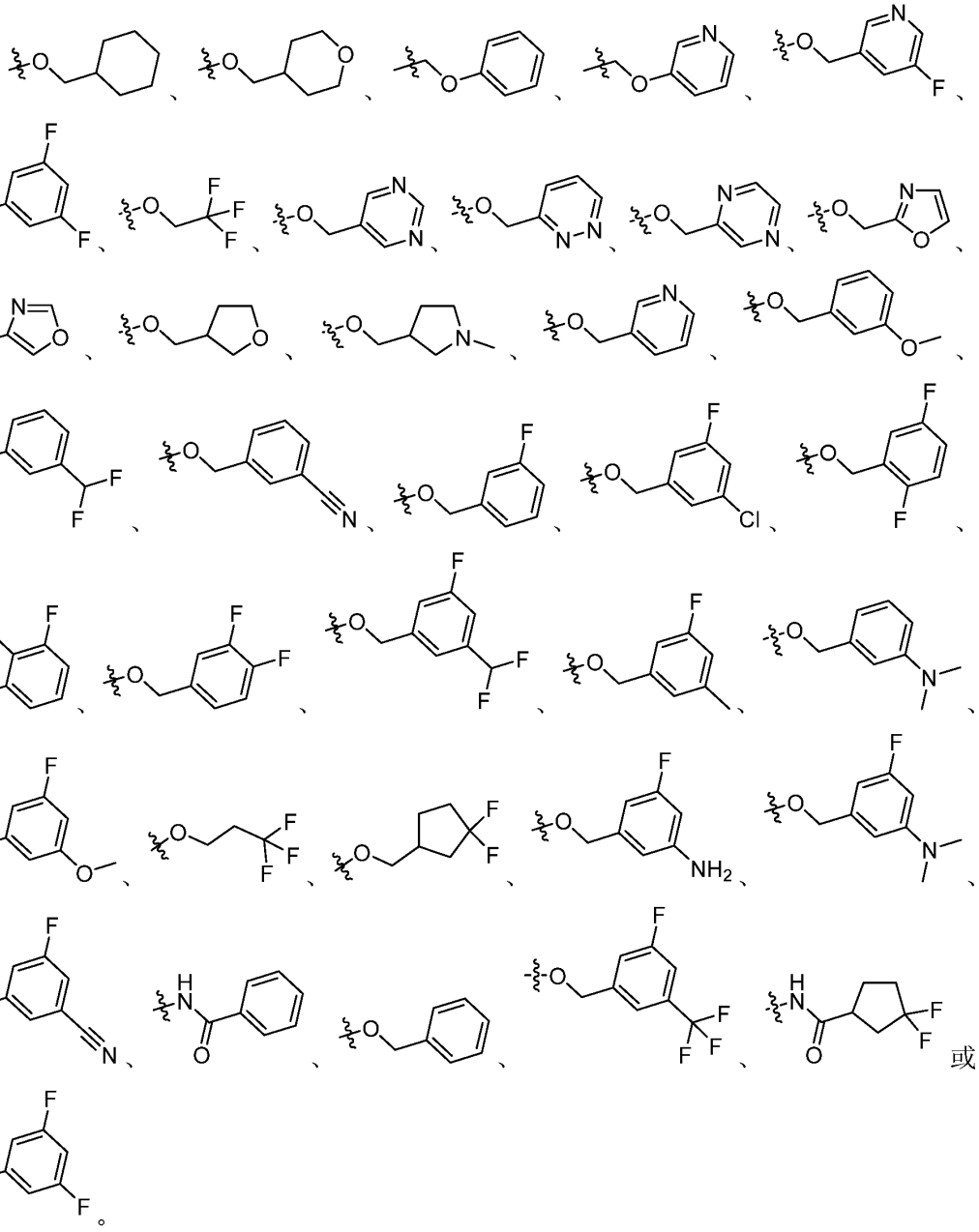
p各自独立选自0、1、2、3、4或5；

p’各自独立选自0、1、2、3或4；

q各自独立选自0、1或2。

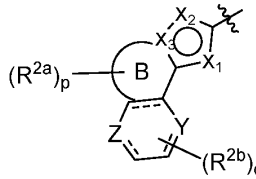
本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^{2a}选自氢原子、甲基、乙基、异丙基、、、、、、、、、或；

或者，两个R^{2a}与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基。

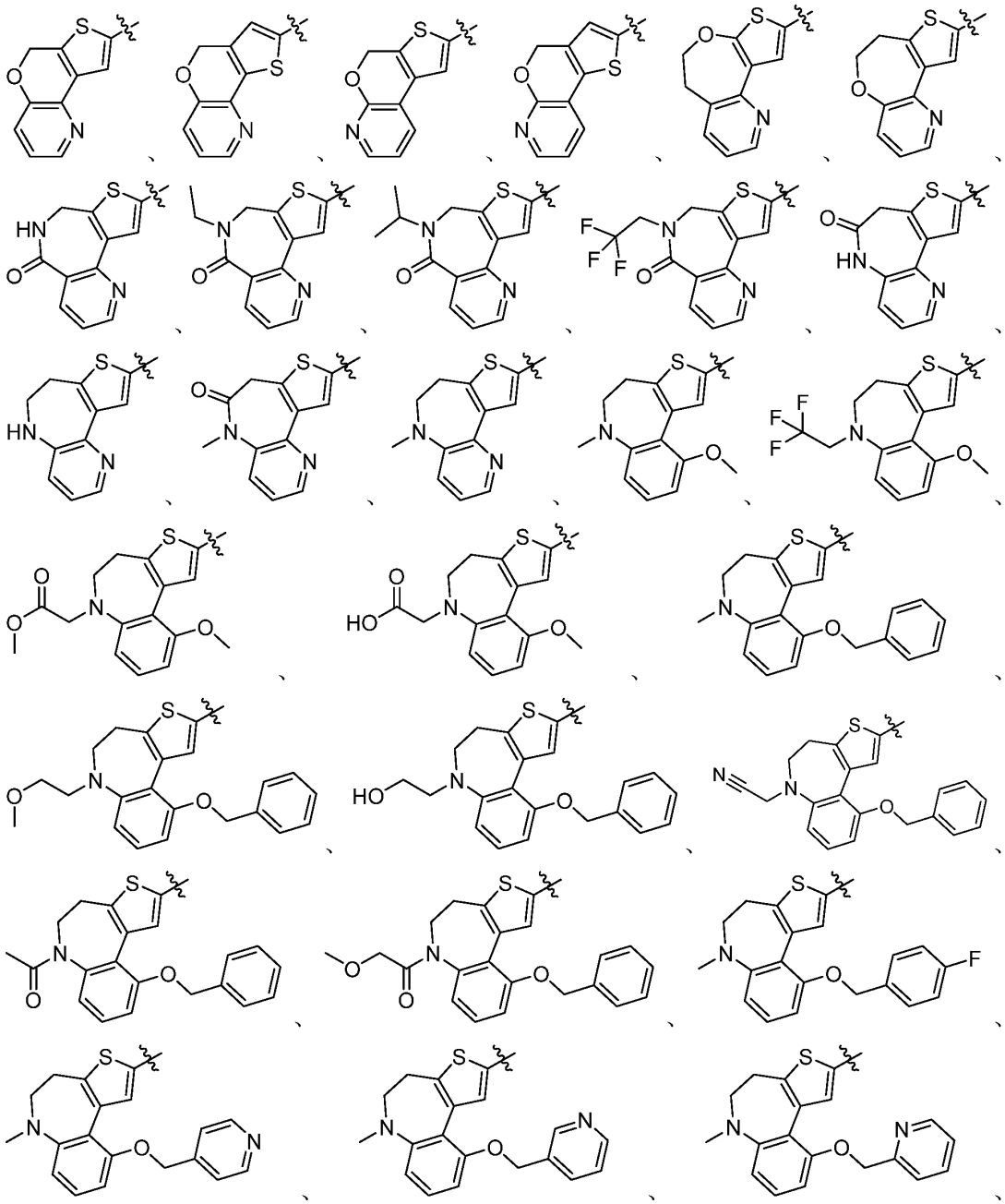
本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^a选自氢原子、羟基、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、或。

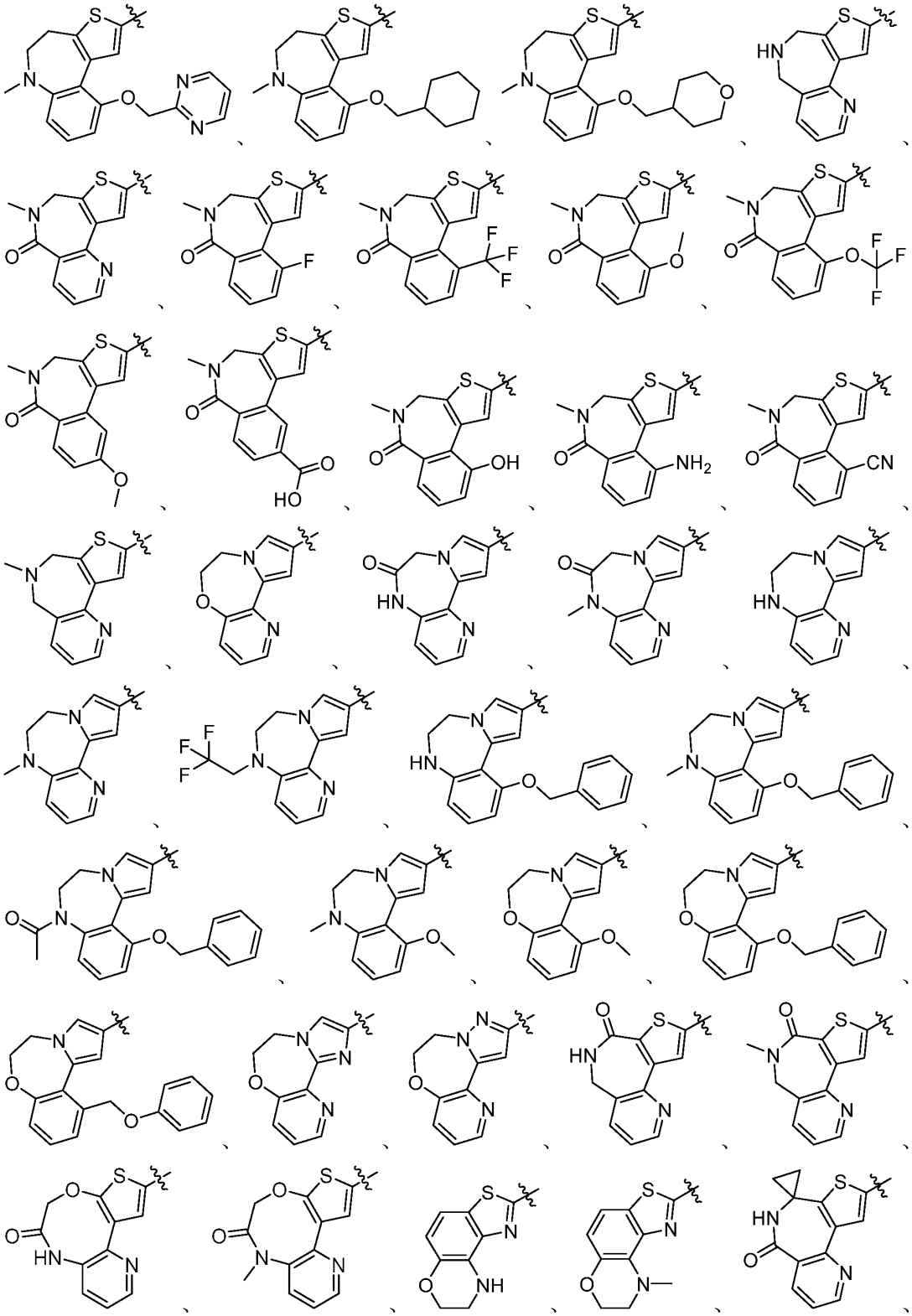
本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：q 为 0。

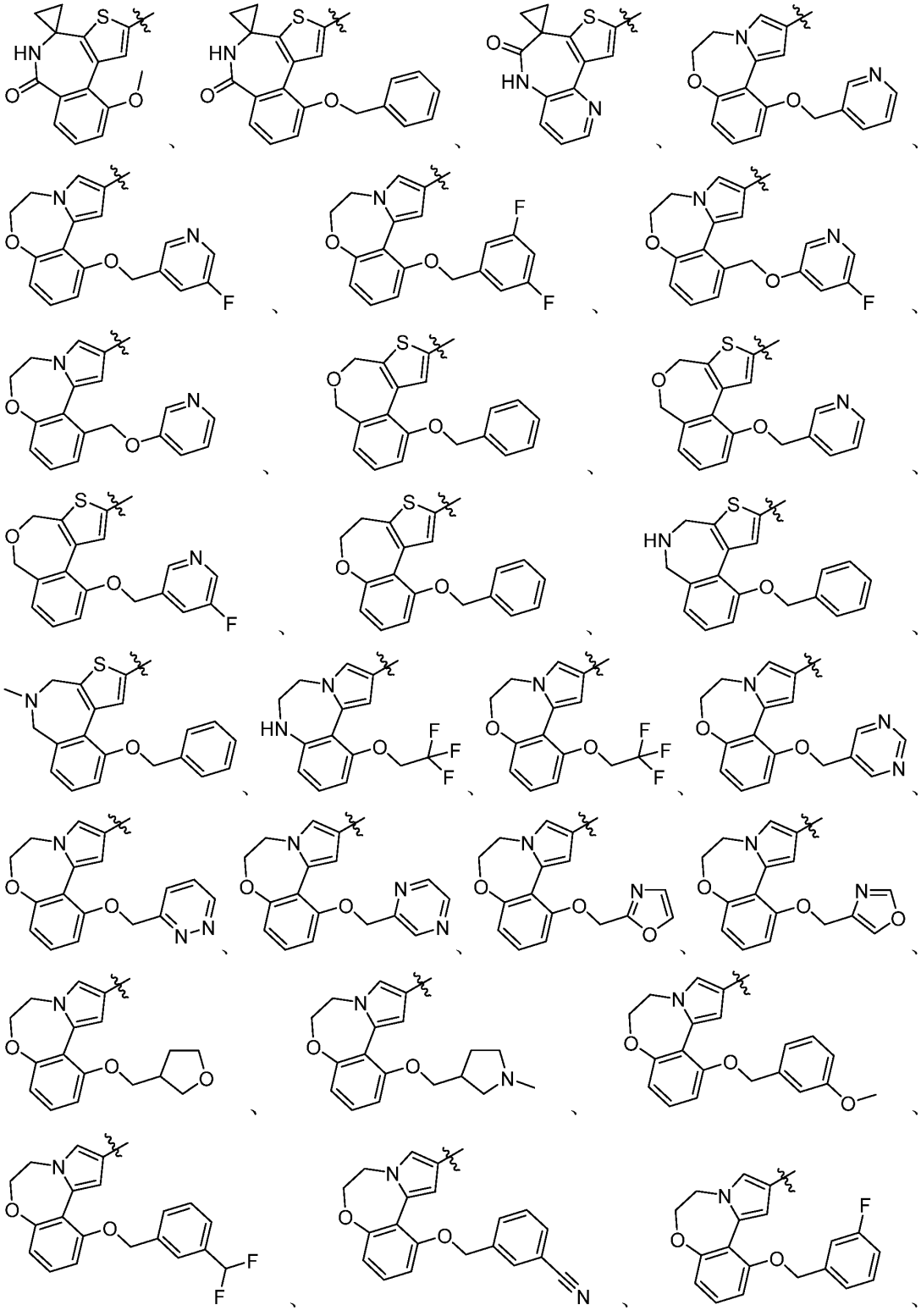
本发明的优选方案提供一种通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其

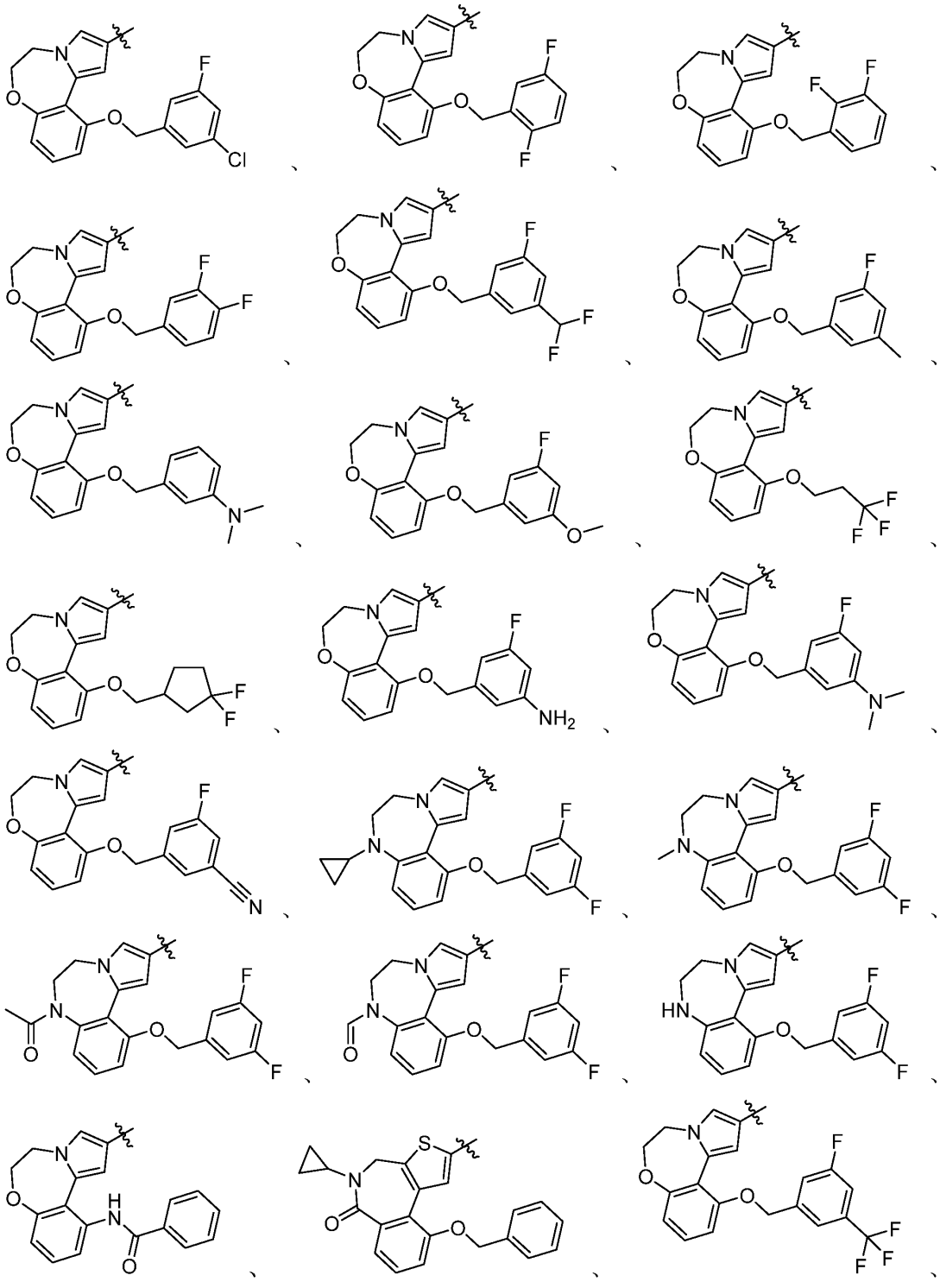


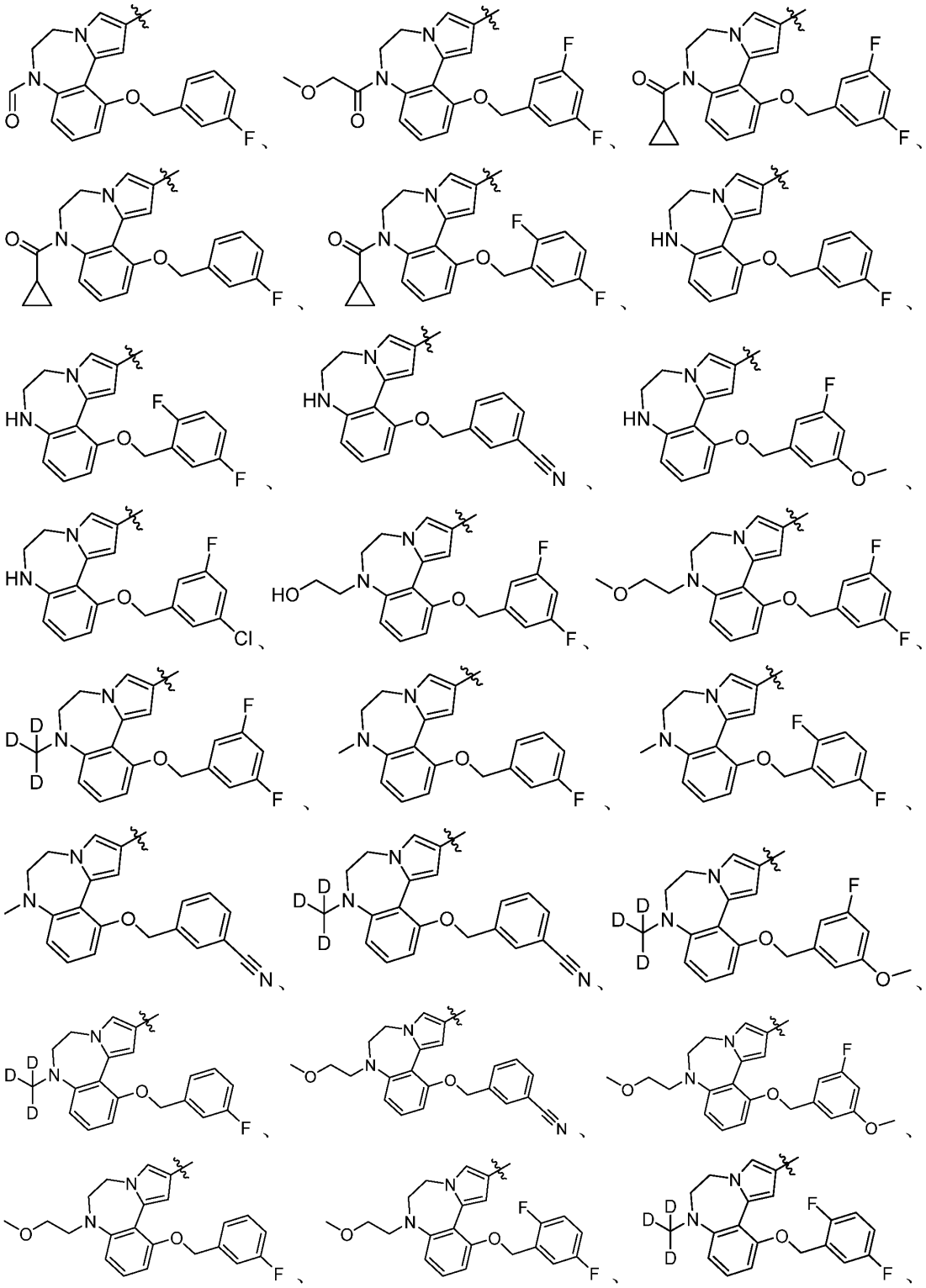
可药用的盐，其中：$(R^{2b})_q$ 选自以下基团：

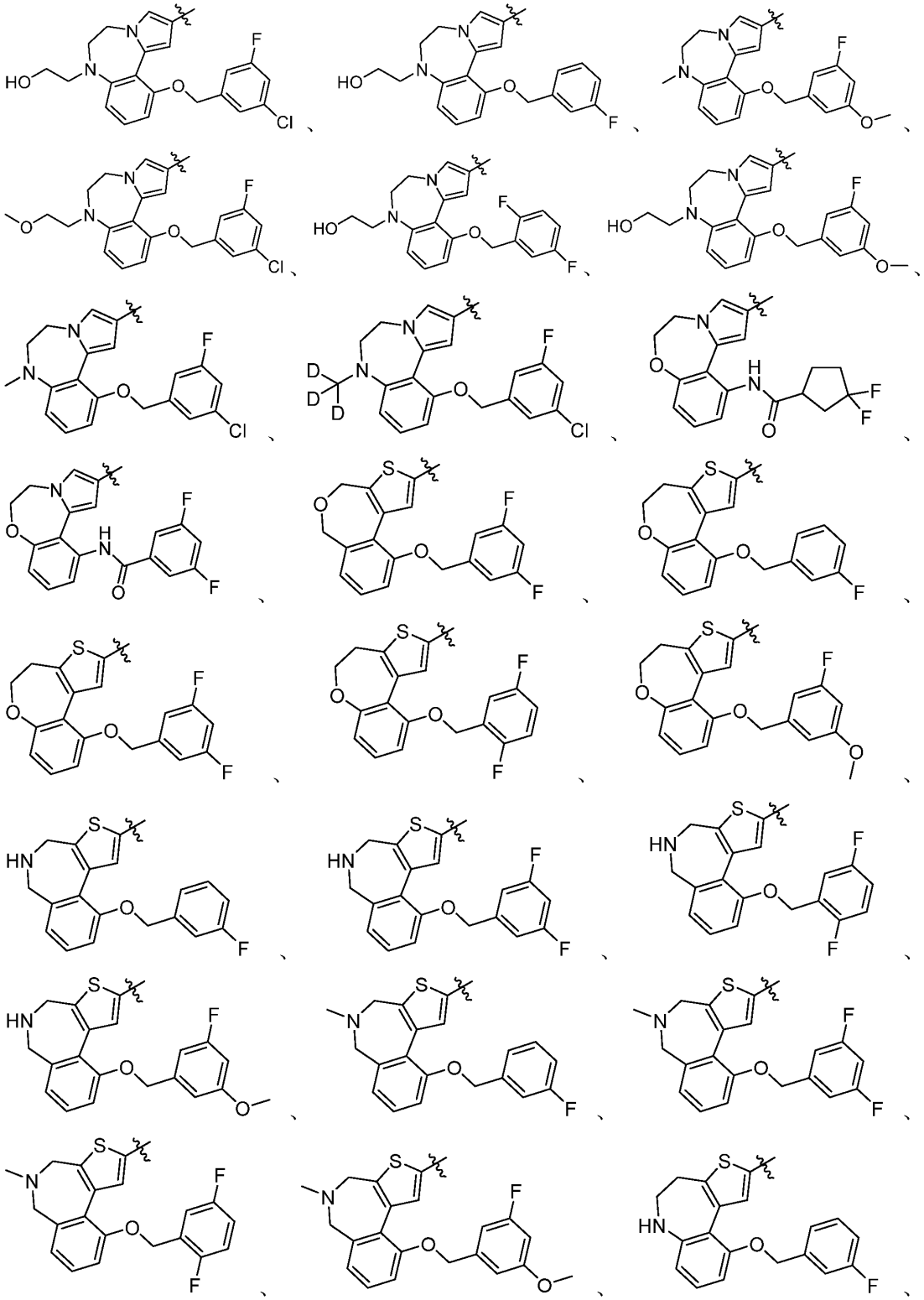


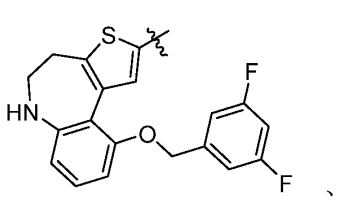
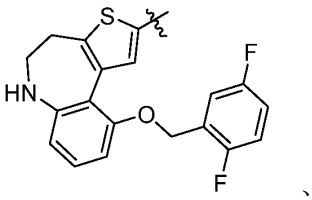
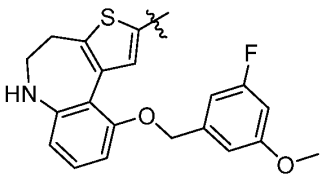
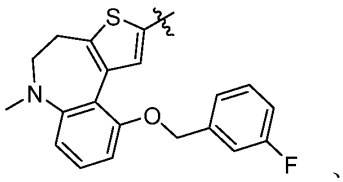
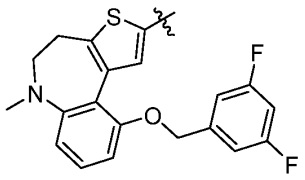
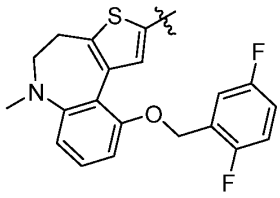
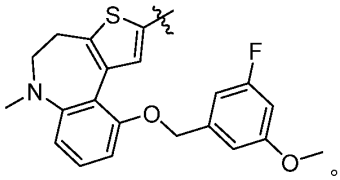








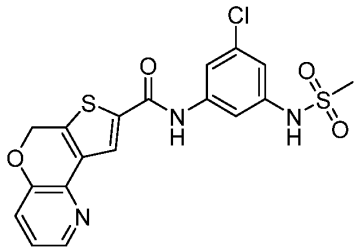
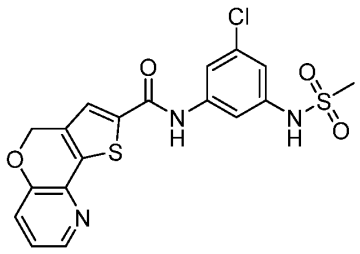


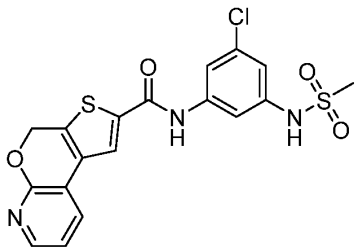
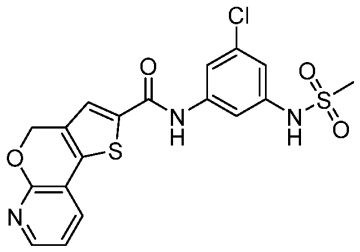
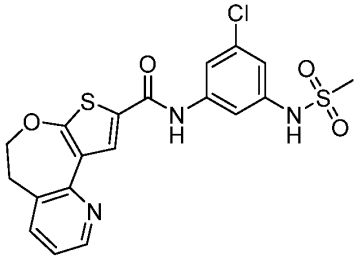
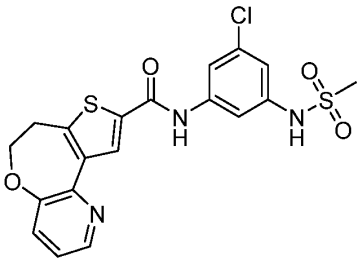
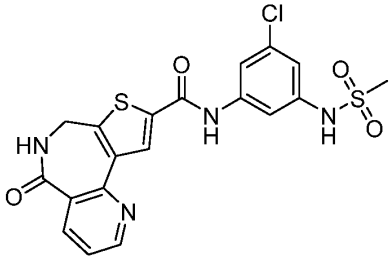
、、、、、或。

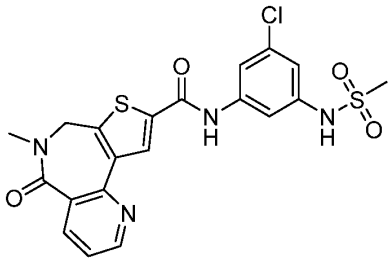
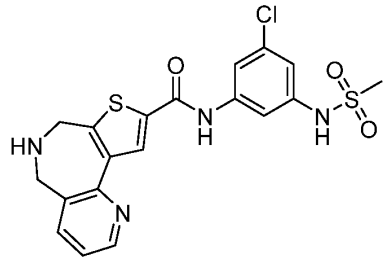
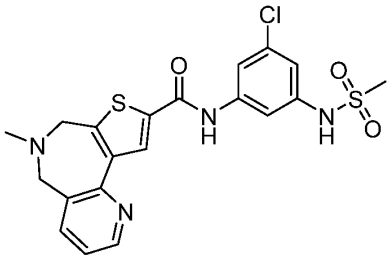
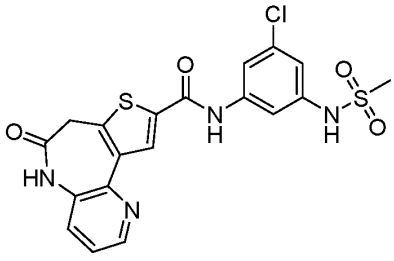
本发明的优选方案提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：X 选自 Cl 或 Br，优选为 Cl。

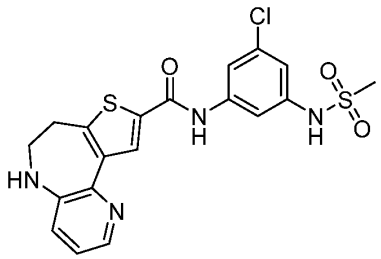
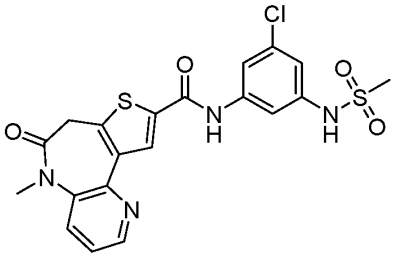
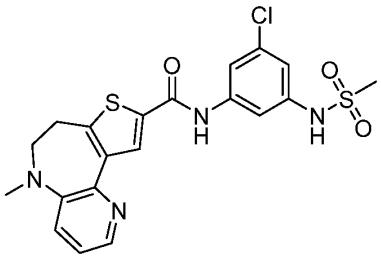
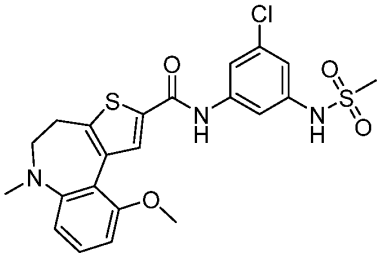
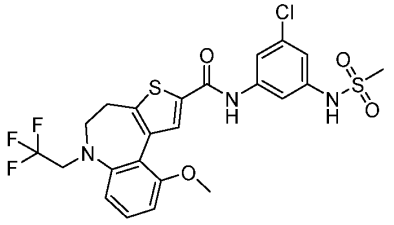
本发明的优选方案提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^1 选自甲基或乙基。

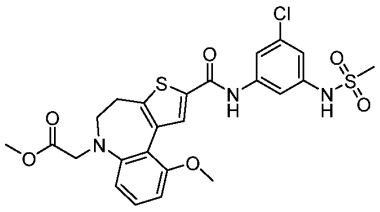
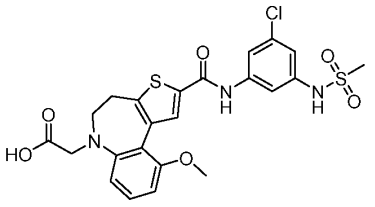
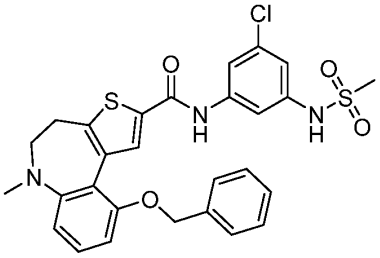
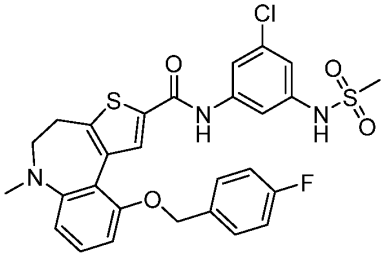
在本发明的优选方案中，通式所述的化合物选自：

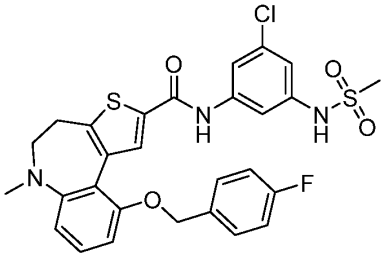
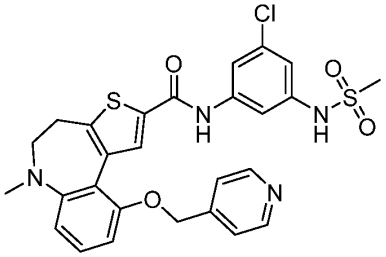
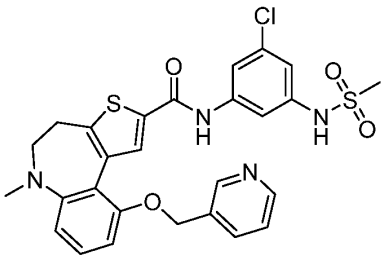
化合物编号	结构	名称
实施例 1		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6H-thieno[3',2':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-8-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-甲酰胺
实施例 2		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺

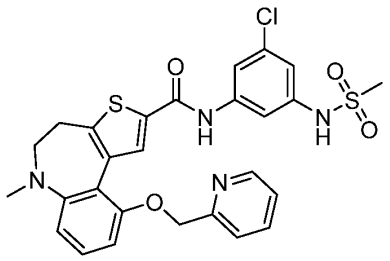
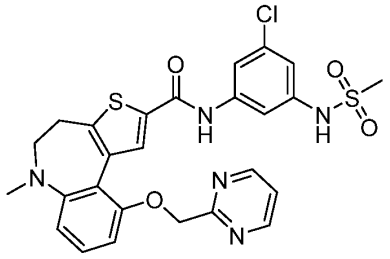
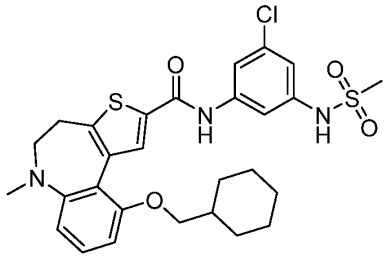
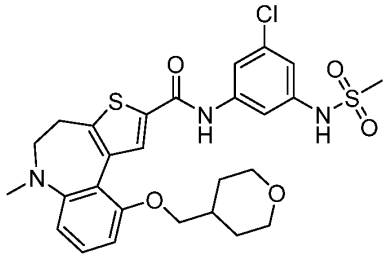
实施例 3		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4H-thieno[3',2':4,5]pyrano[2,3-b]pyridine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺
实施例 4		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[2,3-b]pyridine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[2,3-b]吡啶-2-甲酰胺
实施例 5		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrothieno[2',3':2,3]oxepino[4,5-b]pyridine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-甲酰胺
实施例 6		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydrothieno[3',2':4,5]oxepino[3,2-b]pyridine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3',2':4,5]氧杂䓬并[3,2-b]吡啶-9-甲酰胺
实施例 7		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺

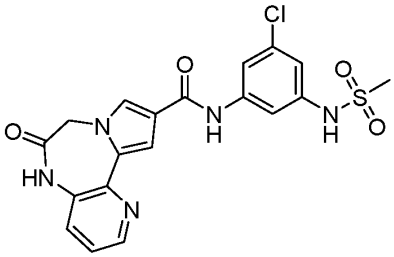
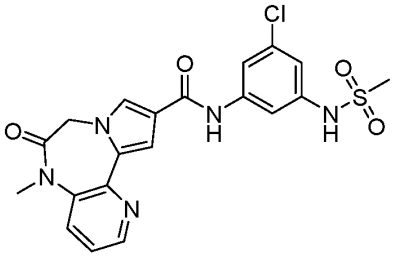
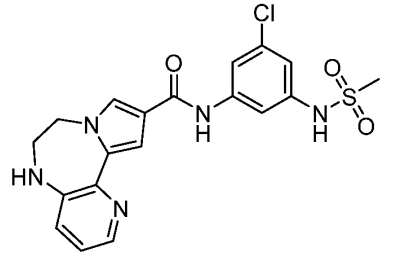
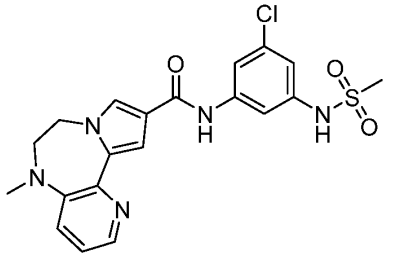
实施例 8		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 9		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 10		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e] 氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 11		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺

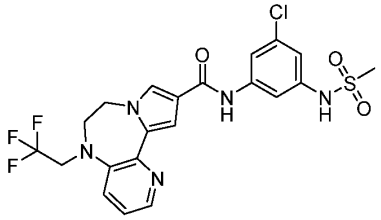
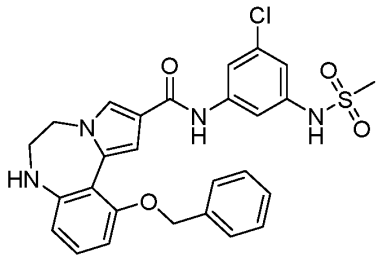
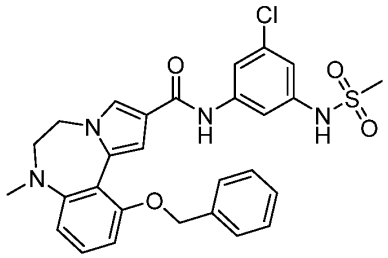
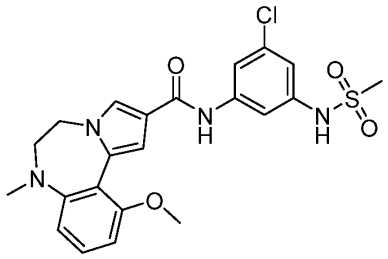
实施例 12		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 13		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d] 氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 14		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 15		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 16		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-6-(2,2,2-trifluoroethyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲

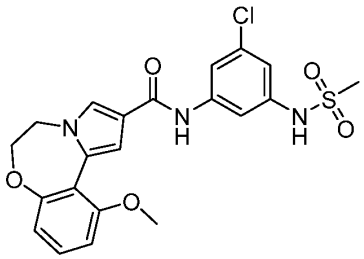
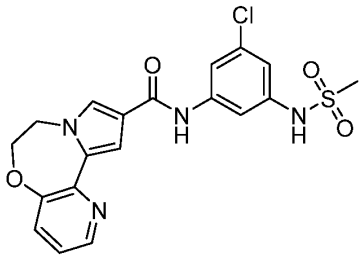
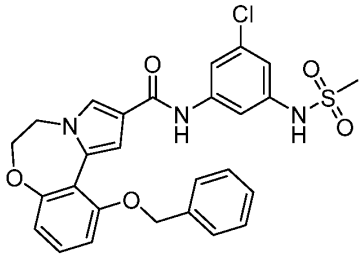
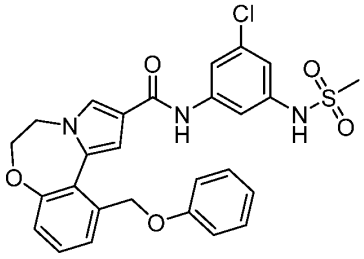
		氧基-6-(2,2,2-三氟乙基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 17		methyl 2-(2-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-10-methoxy-4,5-dihydro-6H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepin-6-yl)acetate 2-(2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-10-甲氧基-4,5-二氢-6H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-6-基)乙酸甲酯
实施例 18		2-(2-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-10-methoxy-4,5-dihydro-6H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepin-6-yl)acetic acid 2-(2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-10-甲氧基-4,5-二氢-6H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-6-基)乙酸
实施例 19		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 20		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((4-fluorobenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-

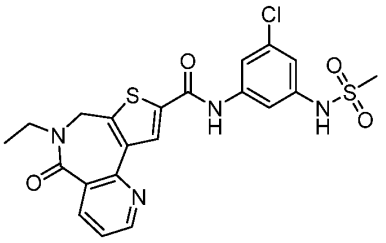
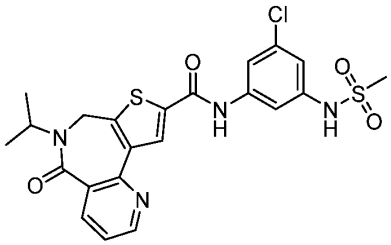
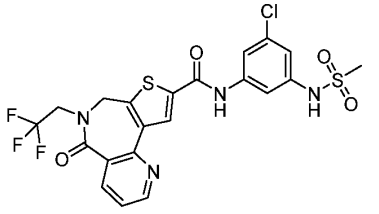
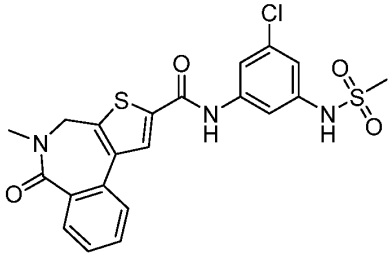
		((4-氟苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 20		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((4-fluorobenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((4-氟苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 21		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-10-(pyridin-4-ylmethoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-10-(吡啶-4-基甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 22		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-10-(pyridin-3-ylmethoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-10-(吡啶-3-基甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

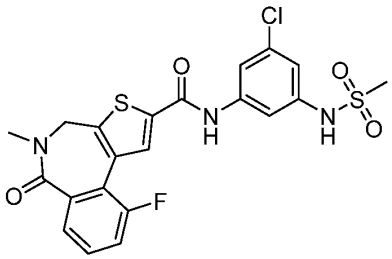
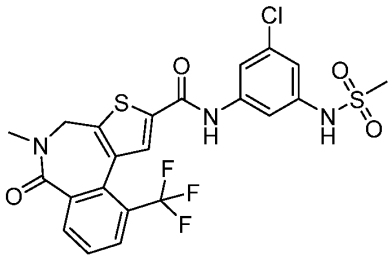
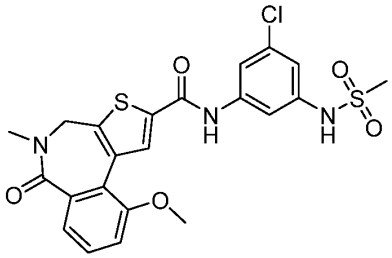
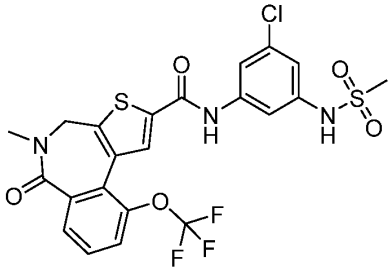
实施例 23		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-10-(pyridin-2-ylmethoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-10-(吡啶-2-基甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 24		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-10-(pyrimidin-2-ylmethoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-10-(嘧啶-2-基甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 25		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-(cyclohexylmethoxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基 l)-10-(环己基甲氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 26		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-10-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-10-((四氢-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并

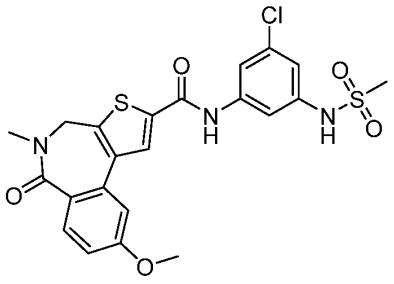
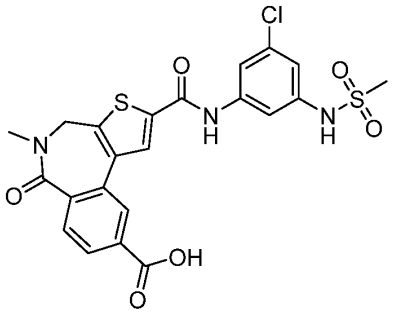
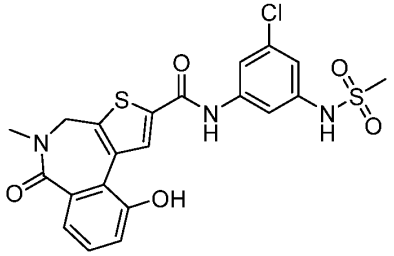
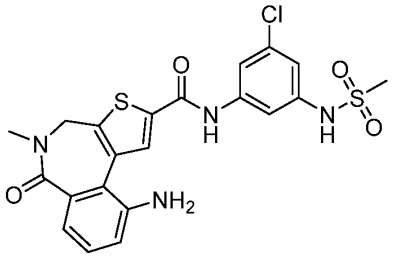
		[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 27		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺
实施例 28		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基) 苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺
实施例 29		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺
实施例 30		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲

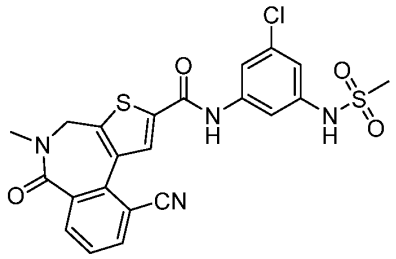
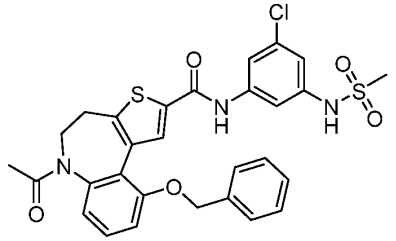
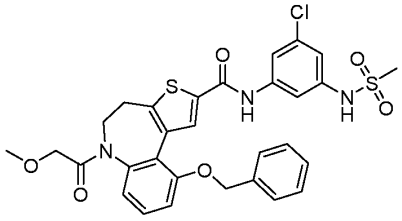
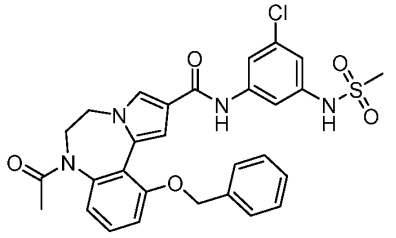
		酰胺
实施例 31		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺
实施例 32		11-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide 11-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 33		11-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide 11-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 34		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯

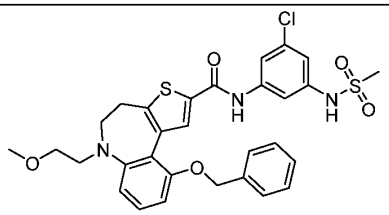
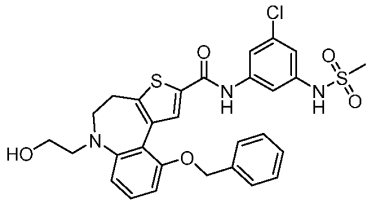
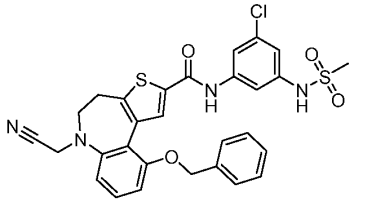
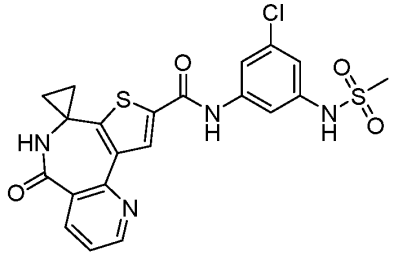
		并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 35		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 36		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydropyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-10-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-10-甲酰胺
实施例 37		11-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide 11-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 38		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(phenoxymethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

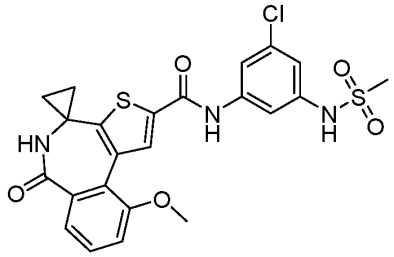
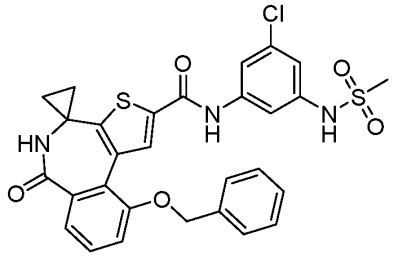
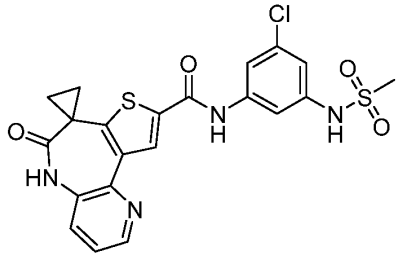
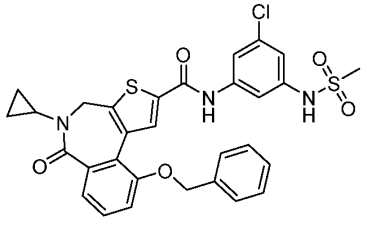
实施例 39		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-ethyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-乙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 40		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-isopropyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-异丙基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 41		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-oxo-6-(2,2,2-trifluoroethyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-氧代-6-(2,2,2-三氟乙基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺
实施例 42		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基 l)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

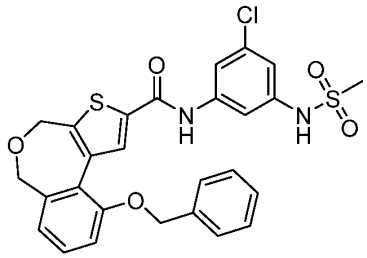
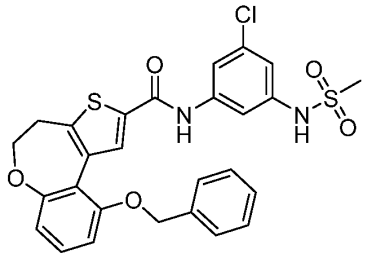
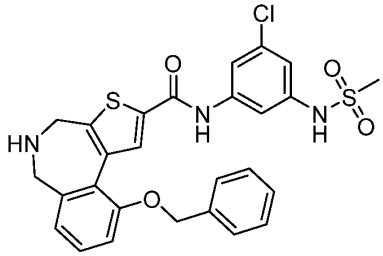
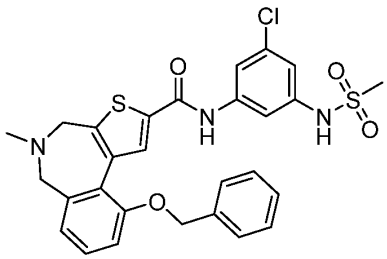
实施例 43		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-fluoro-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-氟-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 44		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-10-(trifluoromethyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-10-(三氟甲基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 45		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 46		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-10-(trifluoromethoxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-10-(三氟甲氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

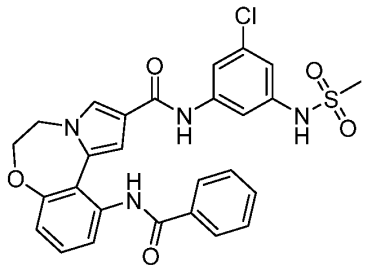
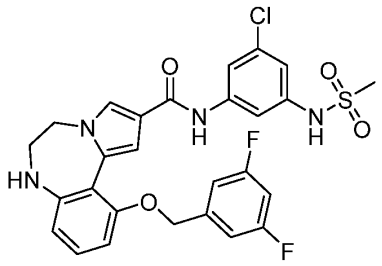
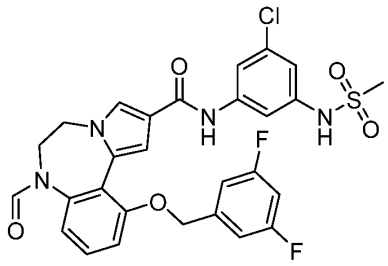
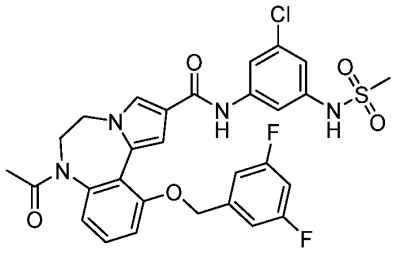
实施例 47		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-9-methoxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-9-甲氧基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 48		2-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylic acid 2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸
实施例 49		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 50		10-amino-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide 10-氨基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

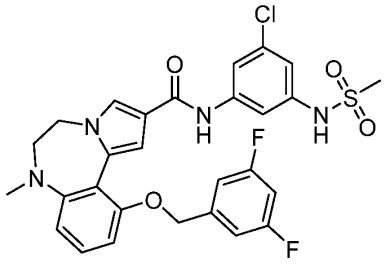
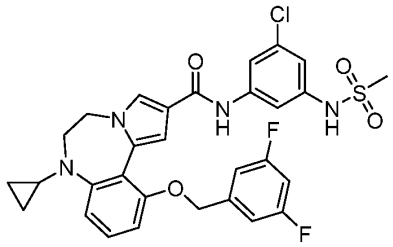
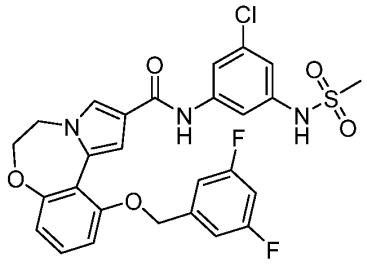
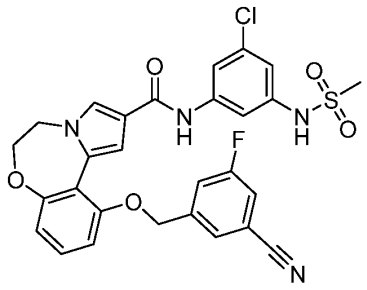
实施例 51		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-cyano-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 52		6-acetyl-10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 6-乙酰基-10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 53		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-(2-methoxyacetyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-(2-甲氧基乙酰基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂-2-甲酰胺
实施例 54		7-acetyl-11-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide 7-乙酰基-11-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-甲酰胺

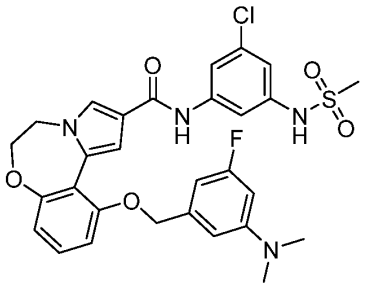
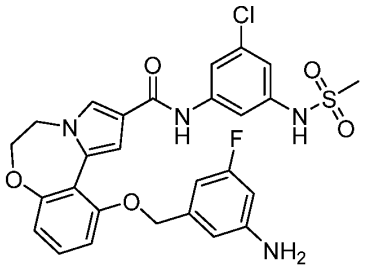
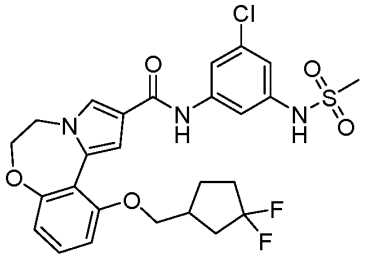
实施例 55		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-(2-methoxyethyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-(2-甲氧基乙基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂-2-甲酰胺
实施例 56		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-(2-hydroxyethyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-(2-羟乙基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂-2-甲酰胺
实施例 57		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-(cyanomethyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-(氰甲基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂-2-甲酰胺
实施例 58		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine]-9'-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1.7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-甲酰胺

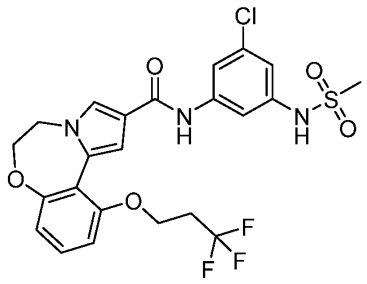
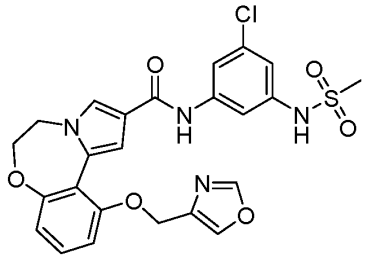
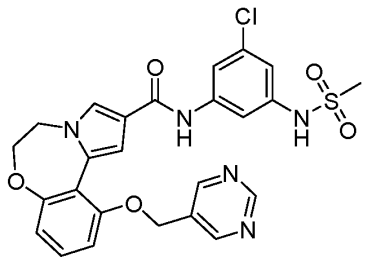
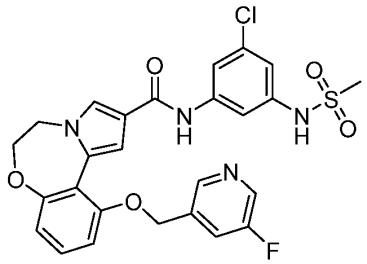
实施例 59		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-6-oxo-5,6-dihydrospiro[benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-4,1'-cyclopropane]-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-6-氧代-5,6-二氢螺[苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂-4,1 '-环丙烷]-2-甲酰胺
实施例 60		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-5,6-dihydrospiro[benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-4,1'-cyclopropane]-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-5,6-二氢螺[苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂-4,1'-环丙烷]-2-甲酰胺
实施例 61		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine]-9'-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-甲酰胺
实施例 62		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-cyclopropyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-环丙基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂-2-甲

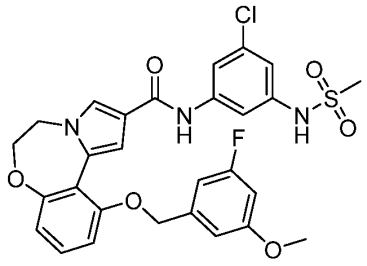
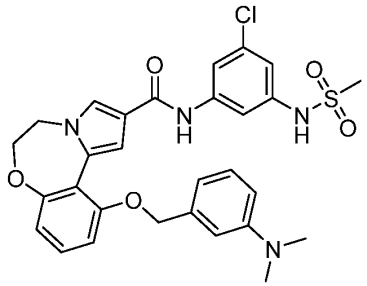
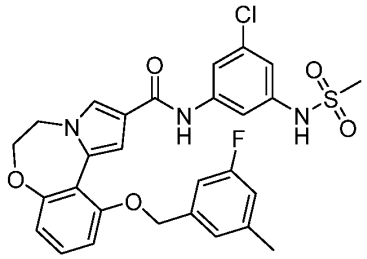
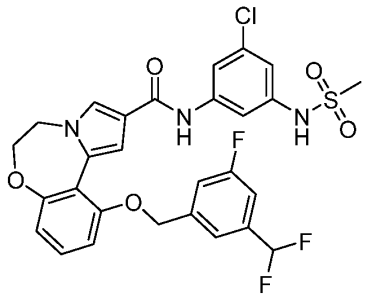
		酰胺
实施例 63		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 64		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 65		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 66		10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

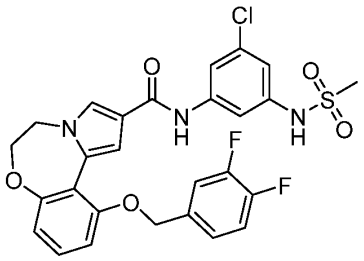
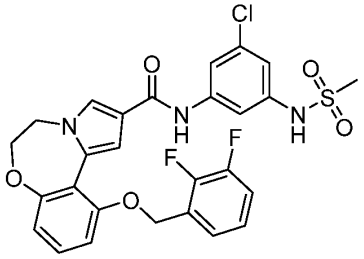
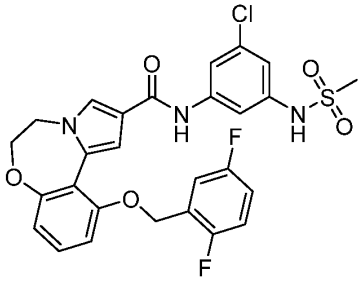
实施例 67		11-benzamido-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide 11-苯甲酰胺基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 68		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 69		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-formyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲酰基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 70		7-acetyl-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide 7-乙酰基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

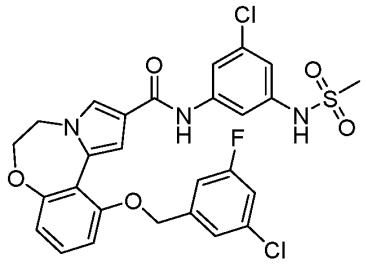
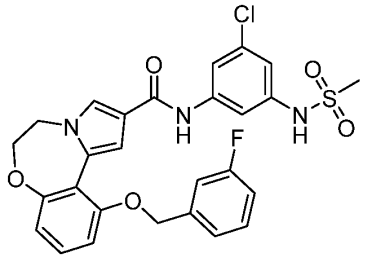
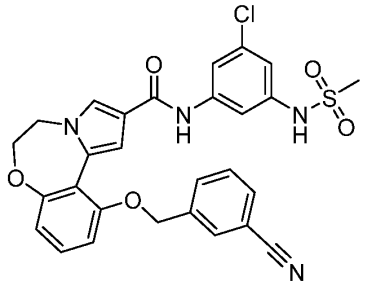
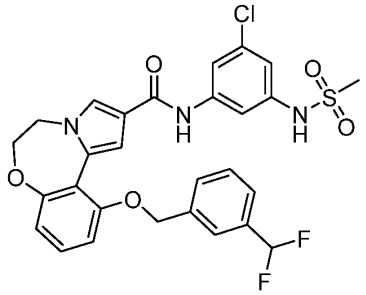
实施例 71		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 72		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-cyclopropyl-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 73		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 74		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyano-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂

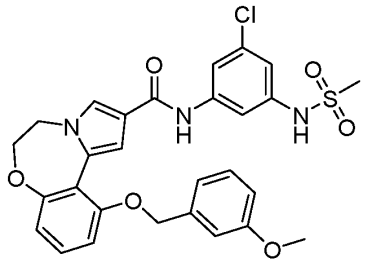
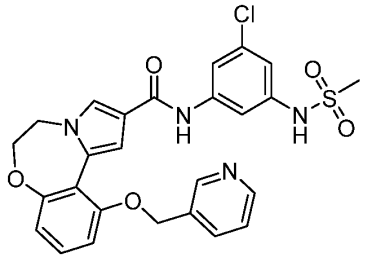
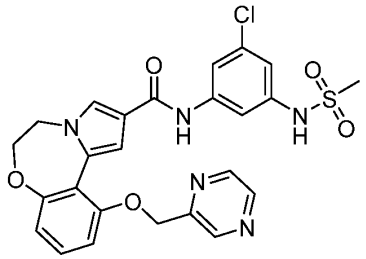
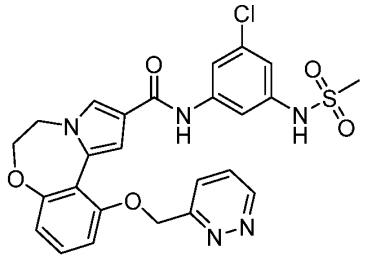
		萘-2-甲酰胺
实施例 75		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(dimethylamino)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二甲氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-甲酰胺
实施例 76		11-((3-amino-5-fluorobenzyl)oxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide 11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-甲酰胺
实施例 77		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,3-difluorocyclopentyl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-甲酰胺

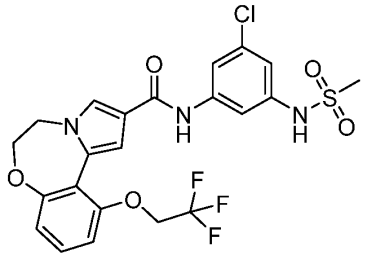
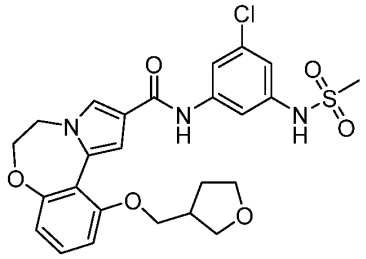
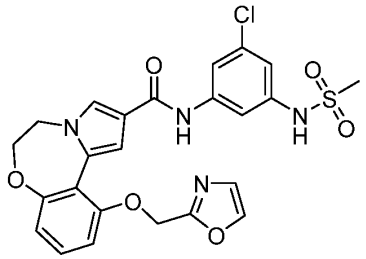
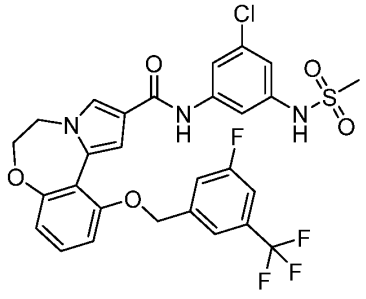
实施例 78		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(3,3,3-trifluoropropoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(3,3,3-三氟丙氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 79		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(oxazol-4-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(唑-4-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 80		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(pyrimidin-5-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(嘧啶-5-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 81		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((5-fluoropyridin-3-yl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((5-氟吡啶-3-基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

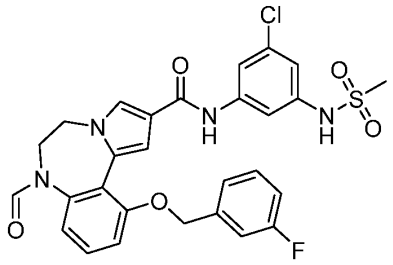
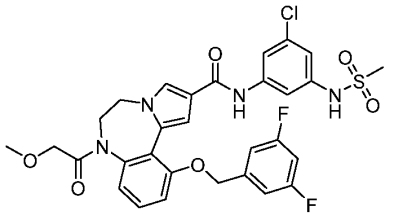
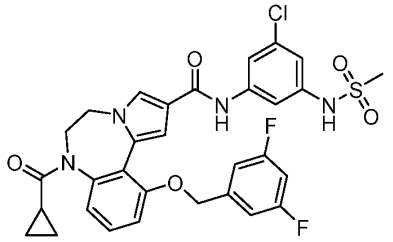
实施例 82		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 83		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(dimethylamino)benzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二甲氨基)苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 84		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methylbenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲基苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 85		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(difluoromethyl)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二氟甲基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂

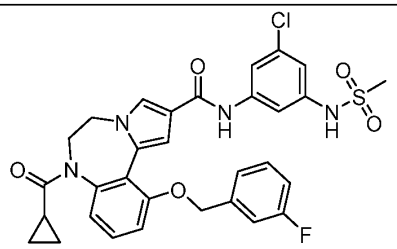
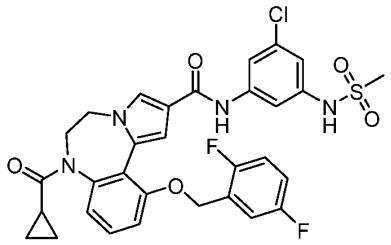
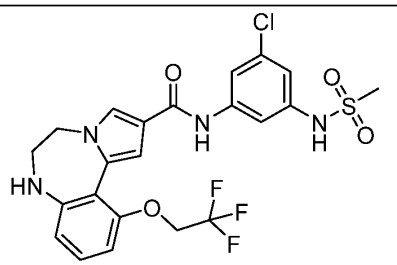
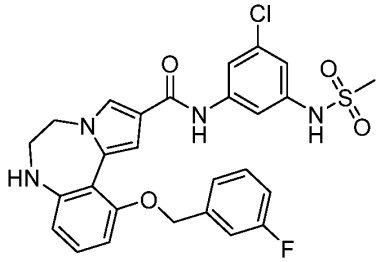
		氮杂萜-2-甲酰胺
实施例 86		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,4-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,4-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萜-2-甲酰胺
实施例 87		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,3-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,3-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萜-2-甲酰胺
实施例 88		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萜-2-甲酰胺

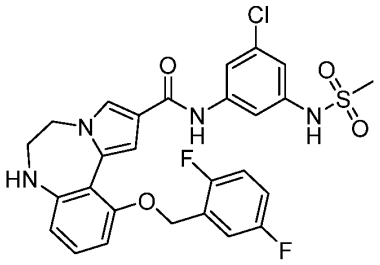
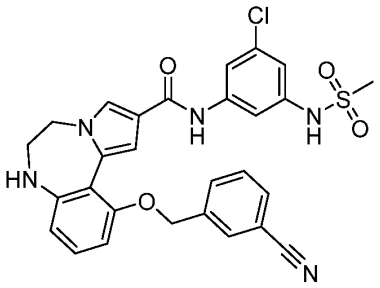
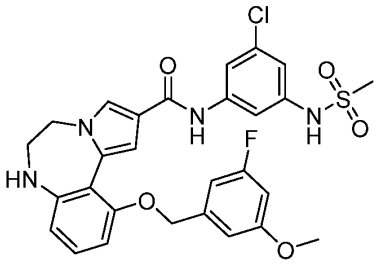
实施例 89		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 90		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 91		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyanobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 92		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(difluoromethyl)benzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二氟甲基)苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1，4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

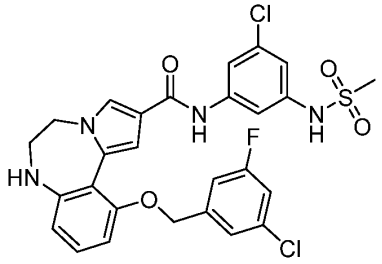
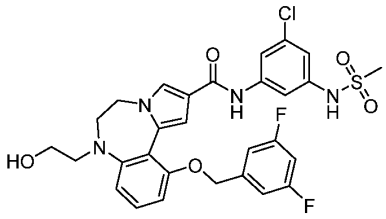
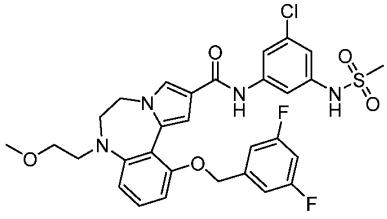
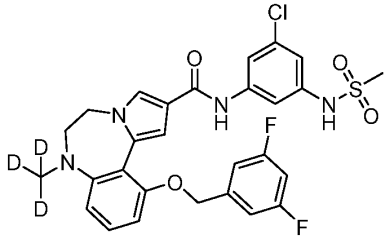
实施例 93		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-methoxybenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-甲氧基苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 94		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(pyridin-3-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(吡啶-3-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 95		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(pyrazin-2-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(吡嗪-2-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 96		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(pyridazin-3-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(哒嗪-3-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

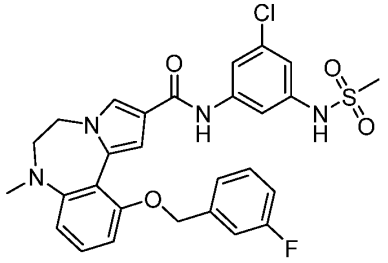
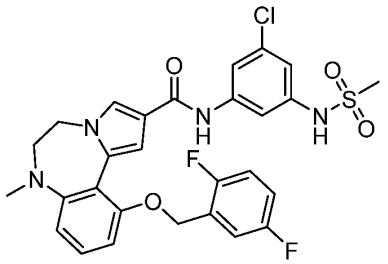
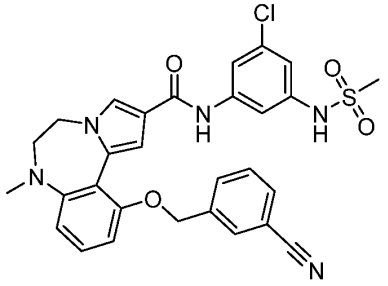
实施例 97		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(2,2,2-trifluoroethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(2,2,2-三氟乙氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 98		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((tetrahydrofuran-3-yl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((四氢呋喃-3-基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 99		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(oxazol-2-ylmethoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(唑-2-基甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 100		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-(三氟甲基)苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]

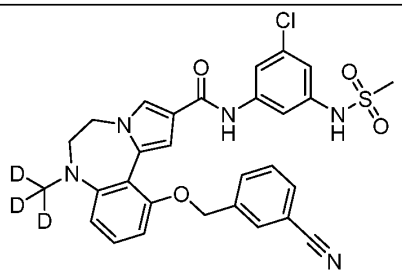
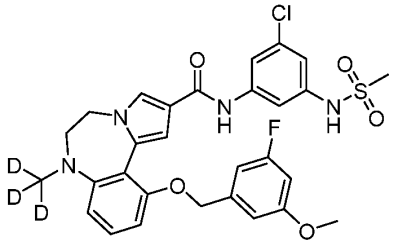
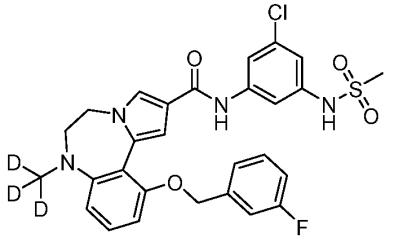
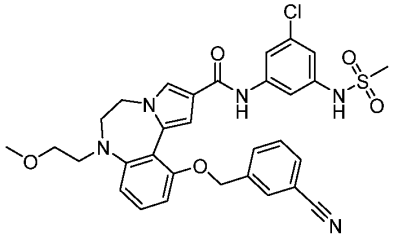
		氧杂氮杂萘-2-甲酰胺
实施例 101		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-7-formyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-7-甲酰基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂萘-2-甲酰胺
实施例 102		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyacetyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙酰基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂萘-2-甲酰胺
实施例 103		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-(cyclopropanecarbonyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-(环丙烷羰基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂萘-2-甲酰胺

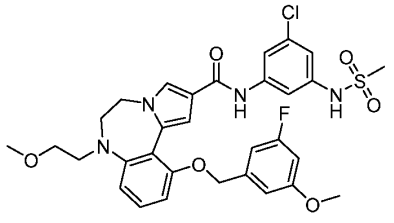
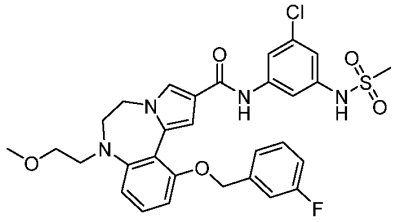
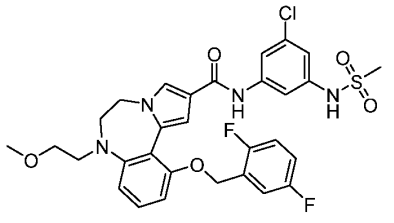
实施例 104		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-(cyclopropanecarbonyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-(环丙烷羰基)-11-((3-氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 105		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-(cyclopropanecarbonyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-(环丙烷羰基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 106		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(2,2,2-trifluoroethoxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(2,2,2-三氟乙氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 107		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-

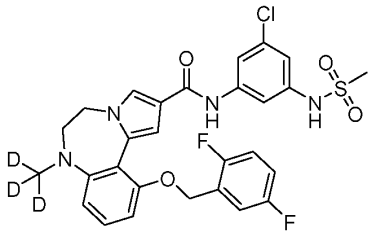
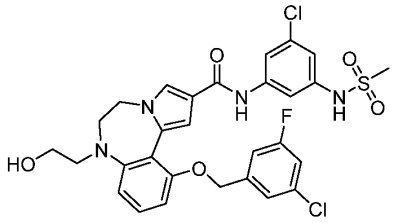
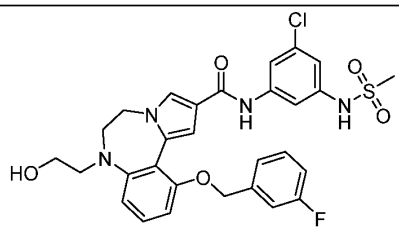
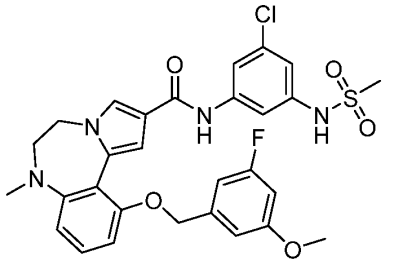
		2-甲酰胺
实施例 108		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 109		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyanobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 110		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

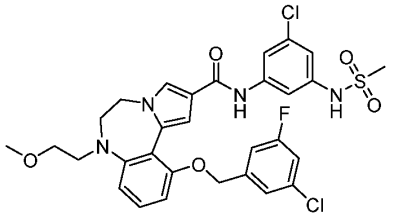
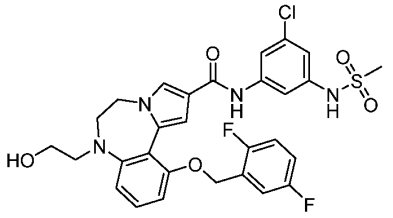
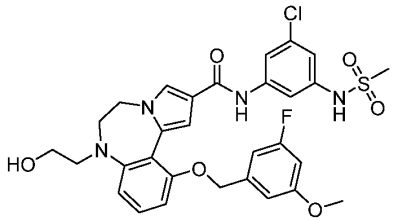
实施例 111		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 112		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(2-hydroxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-(2-羟乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 113		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 114		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-(甲基-

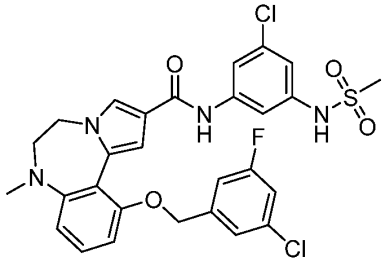
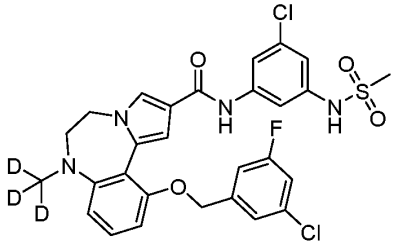
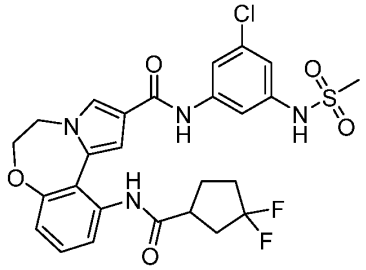
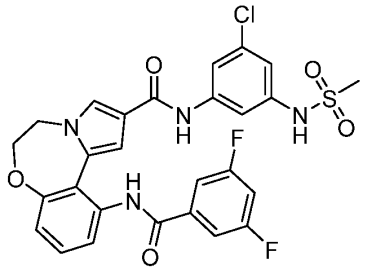
		d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 115		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1，2-d][1，4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 116		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 117		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyanobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

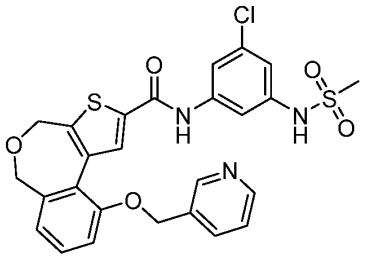
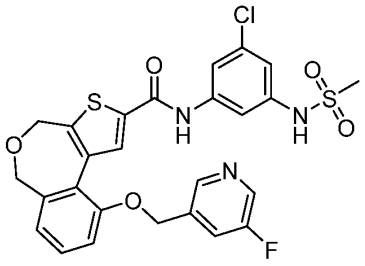
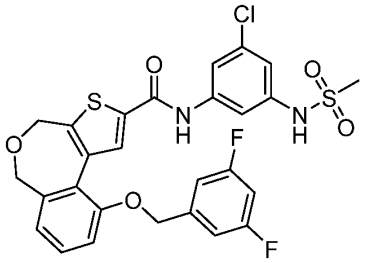
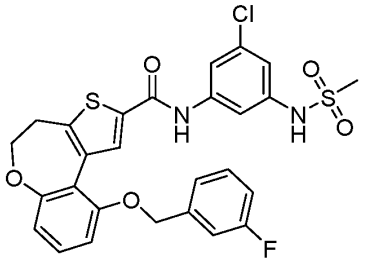
实施例 118		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyanobenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)-11-((3-氰苄基)氧基)-7-(甲基-d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 119		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-7-(甲基-d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 120		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-7-(甲基-d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 121		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyanobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并

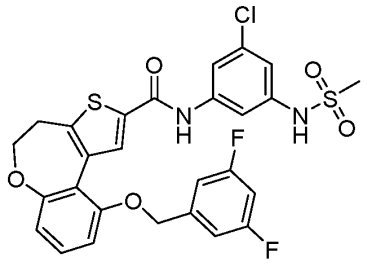
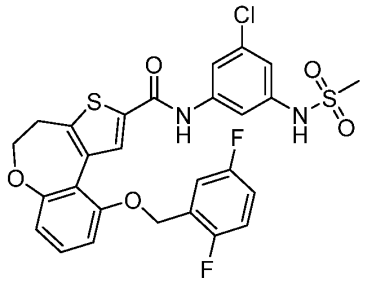
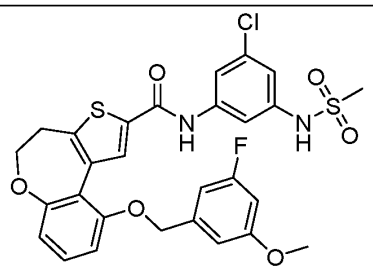
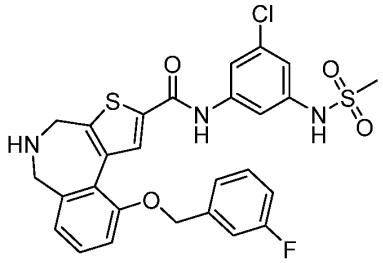
		[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 122		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 123		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 124		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

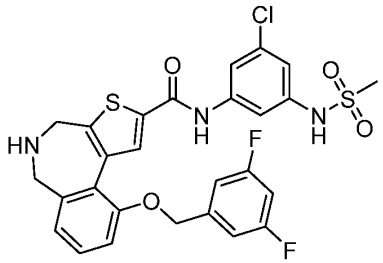
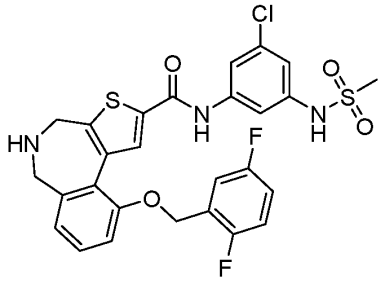
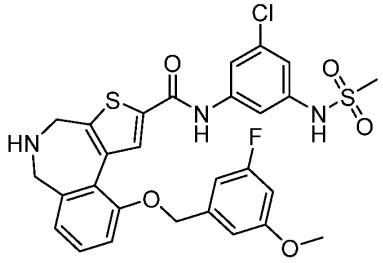
实施例 125		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-7-(甲基-d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 126		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-7-(2-hydroxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-7-(2-羟乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 127		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluorobenzyl)oxy)-7-(2-hydroxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟苄基)氧基)-7-(2-羟乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 128		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-

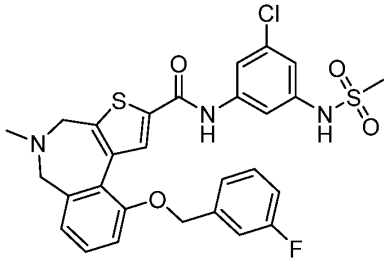
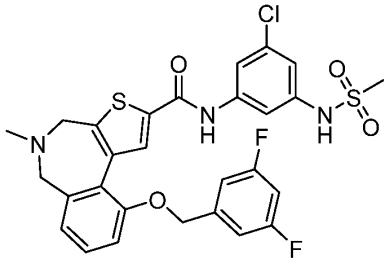
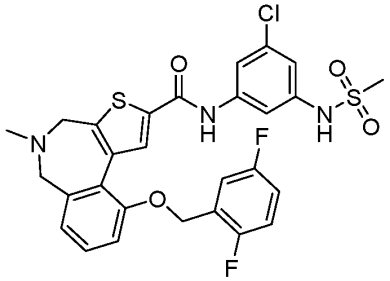
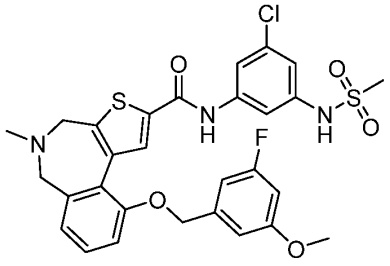
		11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 129		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-7-(2-methoxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-7-(2-甲氧基乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 130		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-7-(2-hydroxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((2,5-二氟苄基)氧基)-7-(2-羟乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 131		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-7-(2-hydroxyethyl)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-7-(2-羟乙基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

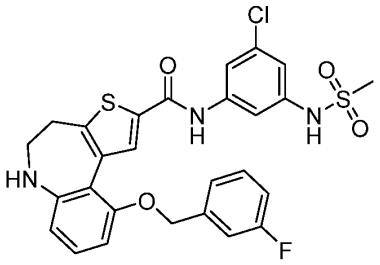
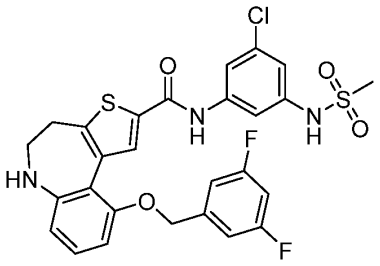
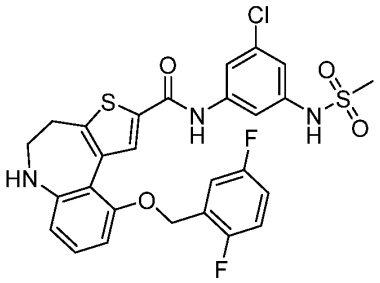
实施例 132		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 133		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-chloro-5-fluorobenzyl)oxy)-7-(methyl-d3)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)-11-((3-氯-5-氟苄基)氧基)-7-(甲基-d3)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 134		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(3,3-difluorocyclopentane-1-carboxamido)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(3,3-二氟环戊烷-1-甲酰胺基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 135		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(3,5-difluorobenzamido)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(3,5-二氟苯甲酰胺基)-5,6-二氢

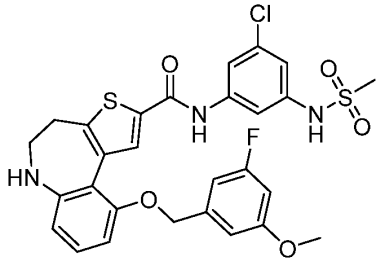
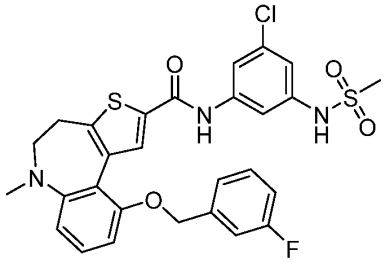
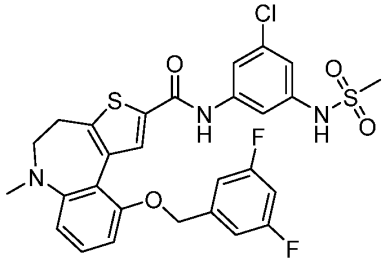
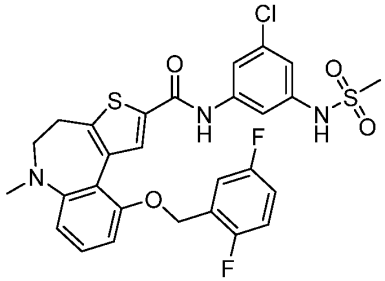
		苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 136		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-(pyridin-3-ylmethoxy)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-(吡啶-3-基甲氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 137		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((5-fluoropyridin-3-yl)methoxy)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((5-氟吡啶-3-基)甲氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 138		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 139		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluorobenzyl)oxy)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟苄基)氧基)-4,5-二氢苯并

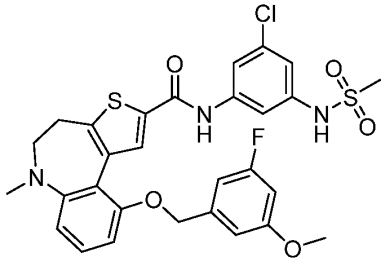
		[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 140		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 141		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((2,5-二氟苄基)氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 142		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺
实施例 143		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-

		苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 144		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 145		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((2,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 146		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

实施例 147		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluorobenzyl)oxy)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟苄基)氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 148		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 149		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((2,5-二氟苄基)氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 150		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-

		e]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 151		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 152		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 153		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((2，5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

实施例 154		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 155		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluorobenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 156		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3,5-二氟苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺
实施例 157		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((2,5-difluorobenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((2,5-二氟苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

实施例 158		N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-((3-fluoro-5-methoxybenzyl)oxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-((3-氟-5-甲氧基苄基)氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐。

注：如果在画出的结构和给出的该结构的名称之间有差异，则画出的结构将给予更大的权重。

更进一步，本发明提供一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

本发明提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）用作药物的用途（即用于治疗的用途）。

本发明提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备 DHX9 抑制剂中的用途。

本发明还提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备治疗由 DHX9 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 DHX9 介导的疾病优选为癌症、病毒感染或自身免疫性疾病，进一步优选为癌症；其中所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌，优选为结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌。

本发明还提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备治疗由 DHX9 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 DHX9 介导的疾病优选为癌症，其中所述的癌症为微卫星不稳定型(MSI)癌症，优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)癌症，更优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)结直肠癌。

本发明进一步提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物

或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备治疗癌症、病毒感染或自身免疫性疾病的药物中的用途。

本发明提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备治疗结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌的药物中的用途，优选为制备治疗结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌的药物中的用途。

本发明提供一种通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）在制备治疗微卫星不稳定型(MSI)癌症的药物中的用途，优选为制备治疗高度微卫星不稳定型(MSI-H)癌症的药物中的用途，更优选为制备治疗高度微卫星不稳定型(MSI-H)结直肠癌的药物中的用途。

本发明进一步提供一种预防和/或治疗由 DHX9 介导的疾病的方法，包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）；其中所述的由 DHX9 介导的疾病优选为癌症、病毒感染或自身免疫性疾病，进一步优选为癌症；其中所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌，优选为结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌；或者所述的癌症为微卫星不稳定型(MSI)癌症，优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)癌症，更优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)结直肠癌。

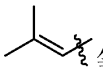
本发明进一步提供一种预防和/或治疗癌症、病毒感染或自身免疫性疾病的方法，包括向患者施用治疗有效剂量的通式(I)、(II)、(IIA)、(III)、(IIIA)、(IIIB)或(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或其药物组合物（例如前述技术方案所述的药物组合物）；其中所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌，优选为结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌；或者所述的癌症为微卫星不稳定型(MSI)癌症，优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)癌症，更优选为高度微卫星不稳定型(MSI-H)结直肠癌。

发明的详细说明

除非有相反陈述，否则本发明在说明书和权利要求书中所使用的部分术语定义如下：

“烷基”当作一基团或一基团的一部分时是指包括 C_1-C_{20} 直链或者带有支链的脂肪烃基团。优选为 C_1-C_{10} 烷基，更优选为 C_1-C_6 烷基。烷基基团的实施例包括但不限于甲基、乙

基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、仲丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以是取代或未取代的。

“烯基”指由至少两个碳原子和至少一个碳-碳双键组成的如上定义的烷基，代表性实例包括但不限于乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-，2-或3-丁烯基、等。优选 C_2-C_4 烯基。烯基可以是任选取代的或未取代的。

“炔基”是指含有一个碳碳三键的脂肪烃基团，可为直链也可以带有支链。优先选择的是 C_2-C_{10} 的炔基，更优选 C_2-C_6 炔基，最优选 C_2-C_4 炔基。炔基基团的实施例包括但不限于乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或3-丁炔基等。炔基可以是取代或未取代的。

“亚烷基”指饱和 C_1-C_{20} 直链或者带有支链的脂肪烃基团，其具有2个从母体烷的相同碳原子或两个不同的碳原子上除去两个氢原子所衍生的残基，优选为 C_1-C_{10} 亚烷基，更优选为 C_1-C_6 亚烷基。亚烷基基团的实施例包括但不限于亚甲基、1,1-亚乙基、1,2-亚乙基、1,1-亚丙基、1,2-亚丙基、1,3-亚丙基、1,4-亚丁基等。亚烷基可以是取代或未取代的。

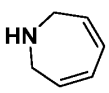
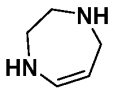
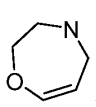
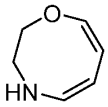
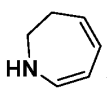
“环烷基”是指非芳香性环状烷基，其中一个或多个成环的原子是碳原子，包括单环、多环、稠环、桥环和螺环，优选具有5至7元单环或7至10元双环或三环。“环烷基”的实例包括但不限于环丙基、环戊基、环丁基等。环烷基可以是取代或未取代的。

“螺环烷基”指5至18元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个碳原子(称螺原子)的多环基团，环内含有1个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子的芳香系统。优选为6至14元，更优选为7至10元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺、双螺或多螺环烷基，优选为单螺和双螺环烷基，优选为4元/5元、4元/6元、5元/5元或5元/6元。“螺环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：螺[4.5]癸基、螺[4.4]壬基、螺[3.5]壬基、螺[2.4]庚基等。

“稠环烷基”指5至18元，含有两个或两个以上环状结构彼此公用一对碳原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子的芳香系统，优选为6至12元，更优选为7至10元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠环烷基，优选为双环或三环，更优选为5元/5元或5元/6元双环烷基。“稠环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：二环[3.1.0]己基、二环[3.2.0]庚-1-烯基、二环[3.2.0]庚基、十氢化萘基、十四氢菲基等。

“桥环烷基”指5至18元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接碳原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的π电子的芳香系统，优选为6至12元，更优选为7至10元。优选为6至14元，

更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥环烷基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。“桥环烷基”的非限制性实施例包括但不限于：(1s,4s)-二环[2.2.1]庚基、二环[3.2.1]辛基、(1s,5s)-二环 o[3.3.1]壬基、二环[2.2.2]辛基、(1r,5r)-二环[3.3.2]癸基等。

“杂环基”、“杂环烷基”、“杂环”或“杂环的”在本申请中可交换使用，都是指非芳香性杂环基，环内可以含有 0 个、1 个或多个双键、其中一个或多个成环的原子自氮、氧或 $S(O)_r$(其中 r 选自 0、1 或 2)的杂原子，包括单环、多环、稠环、桥环和螺环。优选具有 5 至 8 元单环或 7 至 10 元双环或三环，其可以包含 1，2 或 3 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“杂环基”的实例包括但不限于：吗啉基、氧杂环丁烷基、硫代吗啉基、四氢呋喃基、四氢吡喃基、1，1-二氧代-硫代吗啉基、哌啶基、2-氧代-哌啶基、吡咯烷基、2-氧代-吡咯烷基、哌嗪-2-酮、8-氧杂-3-氮杂-双环[3.2.1]辛基、哌嗪基、六氢嘧啶、、、、、、、、、等。杂环基可以是取代或未取代的。

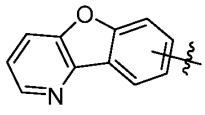
“螺杂环基”指 5 至 18 元，两个或两个以上环状结构，且单环之间彼此共用一个原子的多环基团，环内可以含有 0 个、1 个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$(其中 r 选自 0、1 或 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据环与环之间共用螺原子的数目将螺环烷基分为单螺杂环基、双螺杂环基或多螺杂环基，优选为单螺杂环基和双螺杂环基。更优选为 4 元/4 元、4 元/5 元、3 元/5 元、3 元/6 元、4 元/6 元、5 元/5 元或 5 元/6 元单螺杂环基。“螺杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：1,7-二氧杂螺[4.5]癸基、2-氧杂-7-氮杂螺[4.4]壬基、7-氧杂螺[3.5]壬基、5-氧杂螺[2.4]庚基等。

“稠杂环基”指含有两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的全碳多环基团，一个或多个环可以含有 0 个、一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_r$(其中 t 选自 0、1 或 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环稠杂环基，优选为双环或三环，更优选为 5 元/5 元或 5 元/6 元双环稠杂环基。“稠杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：八氢吡咯并[3,4-c]吡咯基、八氢-1H-异吲哚基、3-氮杂二环[3.1.0]己基、八氢苯并[b][1,4]二噁英(dioxine)等。

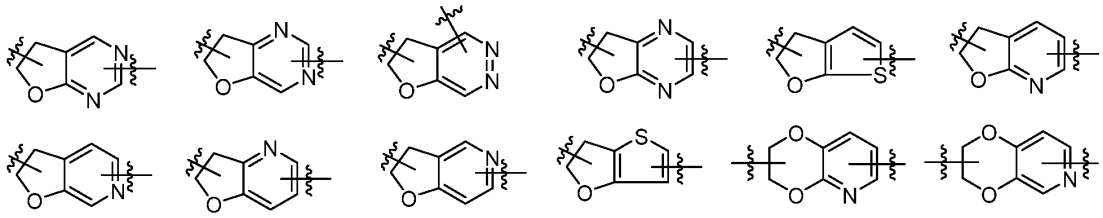
“桥杂环基”指 5 至 14 元，5 至 18 元，含有两个或两个以上环状结构，彼此共用两个不直接相连接的原子的多环基团，一个或多个环可以含有 0 个、一个或多个双键，但没有一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中一个或多个环原子选自氮、氧或 $S(O)_t$(其

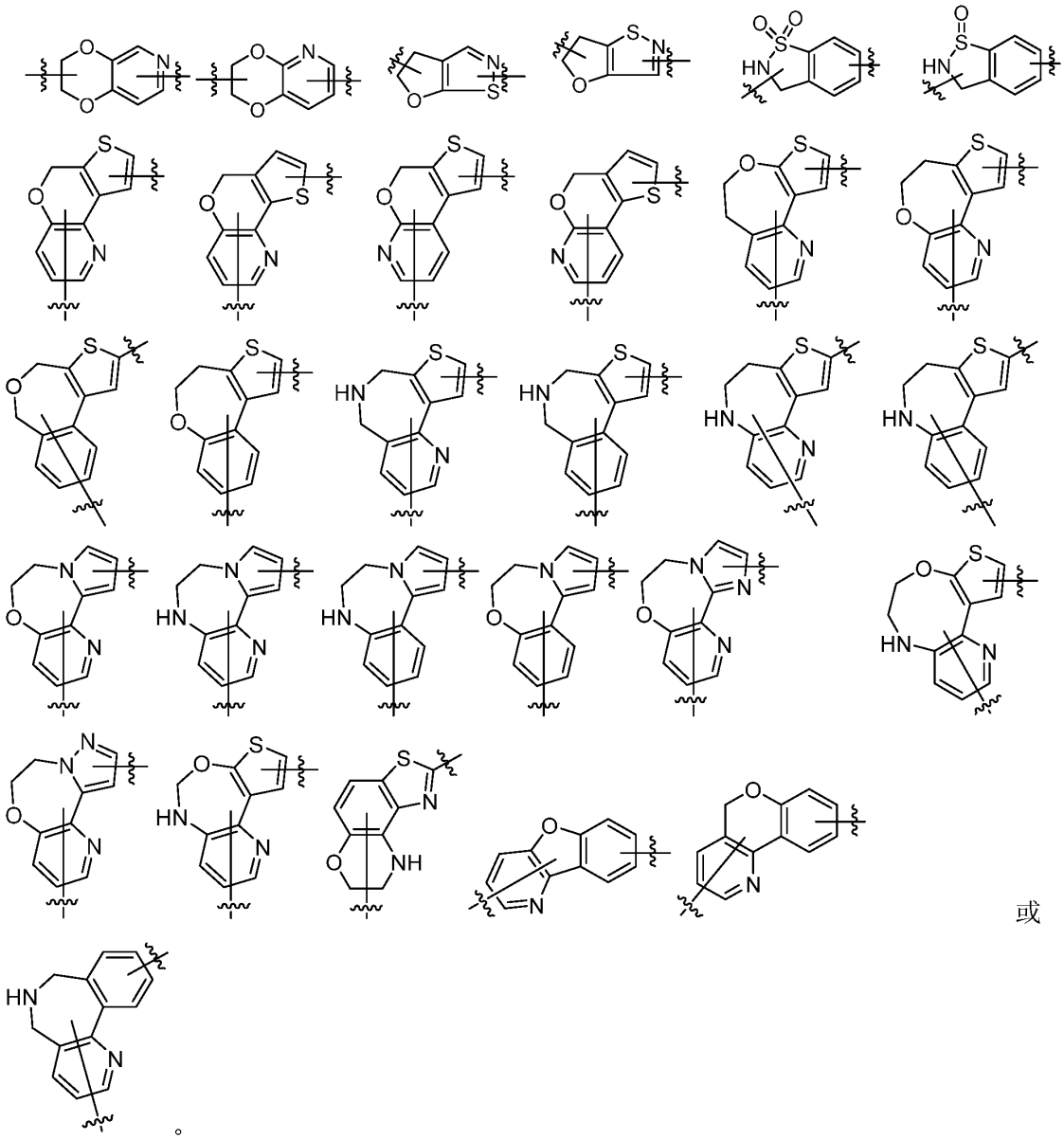
中 t 选自 0、1 或 2)的杂原子，其余环原子为碳。优选为 6 至 14 元，更优选为 7 至 10 元。根据组成环的数目可以分为双环、三环、四环或多环桥杂环基，优选为双环、三环或四环，更有选为双环或三环。“桥杂环基”的非限制性实施例包括但不限于：2-氮杂二环[2.2.1]庚基，2-氮杂二环[2.2.2]辛基、2-氮杂二环[3.3.2]癸基等。

“芳基”是指含有一个或者两个环的碳环芳香系统，其中所述环可以以稠合的方式连接在一起。术语“芳基”包括单环或双环的芳基，比如苯基、萘基、四氢萘基的芳香基团。优选芳基为 C_6-C_{10} 芳基，更优选芳基为苯基和萘基，最优选为萘基。芳基可以是取代或未取代的。

“杂芳基”是指芳香族 5 至 6 元单环、8 至 10 元双环或 12 至 14 元三环，其可以包含 1 至 4 个选自氮、氧或 $S(O)_r$(其中 r 选自 0、1 或 2)的杂原子。“杂芳基”的实施例包括但不限于呋喃基、吡啶基、2-氧代-1，2-二氢吡啶基、哒嗪基、嘧啶基、吡嗪基、噻吩基、异噁唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、吡咯基、吡唑基、三唑基、四氮唑基、噻唑基、异噻唑基、1，2，3-噻二唑基、苯并间二氧杂环戊烯基、苯并噻吩基、苯并咪唑基、吲哚基、异吲哚基、1，3-二氧代-异吲哚基、喹啉基、吲唑基、苯并异噻唑基、苯并噁唑基、苯并异噁唑基、异噻唑基、1H-1,2,4-三唑基、4H-1,2,4-三唑基、吡啶基、嘧啶基、吡嗪-2(1H)-酮基、嘧啶-4(3H)-酮基、哒嗪-3(2H)-酮基、1H-吲哚基、1H-苯并[d]咪唑基、1H-吡咯并[2,3-c]吡啶基、3H-咪唑并[4,5-c]吡啶基、异喹啉基、喹唑啉基、2H-异吲哚基、呋喃[3,2-b]吡啶基、呋喃[2,3-c]吡啶基、噻吩并[2,3-c]吡啶基、苯并呋喃基、苯并[b]噻吩基、1H-吡咯并[3,2-b]吡啶基、2H-吡咯并[3,4-c]吡啶基、 等。杂芳基可以是取代或未取代的。

“稠合环”是指两个或两个以上环状结构彼此共用一对原子的多环基团，其中至少一个环具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，同时，一个或多个环可以含有 0 个、1 个或多个双键，但至少一个环不具有完全共轭的 π 电子的芳香系统，其中环原子选自 0 个、1 个或多个选自氮、氧或 $S(O)_r$(其中 r 选自 0、1 或 2)的杂原子，其余环原子为碳。稠合环优选包括双环或三环的稠合环，其中双环稠合环优选为芳基或杂芳基与单环杂环基或单环环烷基的稠合环。优选为 6 至 16 元，更优选为 8 至 10 元双环稠合环或 12 至 17 元三环稠合环，“稠合环”的实施例包括但不限于：





或

。

“烷氧基”是指（烷基-O-）的基团。其中，烷基见本文有关定义。C_1-C_6 的烷氧基为优先选择。其实施例包括但不限于：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、异丁氧基、叔丁氧基等。

“硝基”指-NO_2 基团。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“氨基”指-NH_2。

“氰基”指-CN。

“苄基”指-CH_2-苯基。

“羧基”指-C(O)OH。

“羧酸酯基”指-C(O)O-烷基或-C(O)O-环烷基，其中烷基、环烷基的定义如上所述。

“羟烷基” 指羟基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“氨烷基” 指氨基取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤代烷基”指卤素取代的烷基，其中烷基的定义如上所述。

“卤代烷氧基”指卤素取代的烷氧基，其中烷氧基的定义如上所述。

“DMSO”指二甲基亚砜。

“BOC”指叔丁氧基羰基。

“Bn”指苄基。

“THP”指 2-四氢吡喃基。

“TFA”指三氟醋酸。

“Ts”指对甲苯磺酰基。

“SF_5”指五氟化硫基。

“离去基团(leaving group)”，或称离去基，在化学反应中从一较大分子中脱离的原子或官能基，是亲核取代反应与消除反应中应用的术语。在亲核取代反应中，被亲核试剂进攻的反应物称为底物(substrate)，而从底物分子中带着一对电子断裂出去的原子或原子团称为离去基团。易接受电子、承受负电荷能力强的基团是好的离去基团。当离去基团共轭酸的 pKa 越小，离去基团越容易从其他分子中脱离。原因是因为当其共轭酸的 pKa 越小，相应离去基团不需和其他原子结合，以阴离子（或电中性离去基团）的形式存在的趋势也就增强。常见的离去基团包括但不限于卤素、甲磺酰基、-OTs 或-OH。

“取代的”指基团中的一个或多个氢原子，优选为最多 5 个，更优选为 1～3 个氢原子彼此独立地被相应数目的取代基取代。不言而喻，取代基仅处在它们的可能的化学位置，本领域技术人员能够在不付出过多努力的情况下确定(通过实验或理论)可能或不可能的取代。例如，具有游离氢的氨基或羟基与具有不饱和(如烯属)键的碳原子结合时可能是不稳定的。

本说明书所述的“取代”或“取代的”，如无特别指出，均是指基团可被一个或多个选自以下的基团取代：烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基氨基、卤素、SF_5、巯基、羟基、硝基、氰基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、环烷氧基、杂环烷氧基、环烷硫基、杂环烷硫基、氨基、卤代烷基、羟烷基、羧基、羧酸酯基、=O、-$O(CH_2)_mR^A$、-$C(O)R^3$、-$C(O)OR^3$、-$NHC(O)R^3$、-$NHC(O)OR^3$、-NR^4R^5、-$C(O)NR^4R^5$、-$S(O)_2NR^4R^5$、-$CH_2NHC(O)OR^3$、-$CH_2NR^4R^5$ 或-$S(O)_rR^3$；

或者，两个取代基与其所连接的同一个碳原子形成一个环丙基；

R^A 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷

氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^7R^8、-C(O)NR^7R^8、-SO_2NR^7R^8或-NR^7C(O)R^8的取代基所取代；

R^3各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^7R^8、-C(O)NR^7R^8、-SO_2NR^7R^8或-NR^7C(O)R^8的取代基所取代；

R^4和R^5各自独立地选自氢原子、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^7R^8、-C(O)NR^7R^8、-SO_2NR^7R^8或-NR^7C(O)R^8的取代基所取代；

或者，R^4和R^5与它们相连接的原子一起形成一个4～8元杂环基，其中4～8元杂环基内含有一个或多个N、O或S(O)r，并且所述的4～8元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^7R^8、-C(O)NR^7R^8、-SO_2NR^7R^8或-NR^7C(O)R^8的取代基所取代；

R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

r选自0、1或2；

m选自0或1。

本发明化合物可以含有不对称中心或手性中心，因此以不同的立体异构体形式存在。所预期的是，本发明化合物的所有立体异构体形式，包括但不限于非对映异构体、对映异构体和阻转异构体(atropisomer)和几何(构象)异构体及它们的混合物，如外消旋体混合物，均在本发明的范围内。

除非另外指出，本发明描述的结构还包括此结构的所有异构体(如，非对映异构体、对映异构体和阻转异构体和几何(构象)异构体形式；例如，各不对称中心的R和S构型，(Z)和(E)双键异构体，以及(Z)和(E)构象异构体。因此本发明化合物的单个立体异构体以及对映体混合物、非对映异构体混合物和几何(构象)异构体混合物均在本发明范围内。

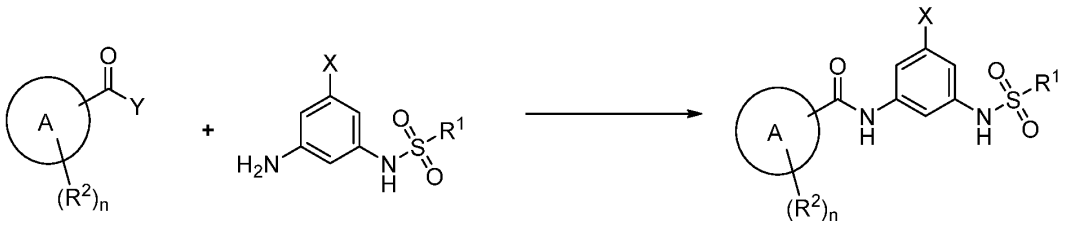
“可药用的盐”是指上述化合物能保持原有生物活性并且适合于医药用途的某些盐类。通式(I)所表示的化合物的可药用的盐可以为金属盐、与合适的酸形成的胺盐。

“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

本发明化合物的合成方法

为了完成本发明的目的，本发明采用如下技术方案：

本发明提供了一种通式(I)化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐的制备方法，所述方法包括：



(IA) (IB) (I)

通式(IA)化合物与(IB)化合物发生缩合反应，任选进一步进行取代反应，得到通式(I)化合物

其中：

Y 选自羟基或氯；

环 A、X、R^1、R^2 和 n 的定义如通式(I)中所述。

具体实施方式

以下结合实施例用于进一步描述本发明，但这些实施例并非限制着本发明的范围。

实施例

实施例给出了式(**I**)所表示的代表性化合物的制备及相关结构鉴定数据。必须说明，下述实施例是用于说明本发明而不是对本发明的限制。

^{1}H NMR 图谱是用 Bruker 仪器(400MHz)测定而得，化学位移用 ppm 表示。使用四甲基硅烷内标准(0.00ppm)。^{1}H NMR 的表示方法：s=单峰，d=双重峰，t=三重峰，m=多重峰，br=变宽的，dd=双重峰的双重峰，dt=三重峰的双重峰。若提供偶合常数时，其单位为 Hz。

质谱是用 LC/MS 仪测定得到，离子化方式可为 ESI 或 APCI。

薄层层析硅胶板使用烟台黄海HSGF254或青岛GF254硅胶板，薄层色谱法(TLC)使用的硅胶板采用的规格是0.15 mm~0.2 mm，薄层层析分离纯化产品采用的规格是0.4 mm～0.5 mm。

柱层析一般使用烟台黄海硅胶 200~300 目硅胶为载体。

在下列实施例中，除非另有指明，所有温度为摄氏温度，除非另有指明，各种起始原料和试剂来自市售或者是根据已知的方法合成，市售原料和试剂均不经进一步纯化直接使用，除非另有指明，市售厂家包括但不限于Aldrich Chemical Company，ABCR GmbH & Co.KG，Acros Organics，广赞化工科技有限公司和景颜化工科技有限公司等处购买。

CD_3OD：氘代甲醇。

$CDCl_3$：氘代氯仿。

DMSO-d_6：氘代二甲基亚砜。

氩气氛是指反应瓶连接一个约 1L 容积的氩气气球。

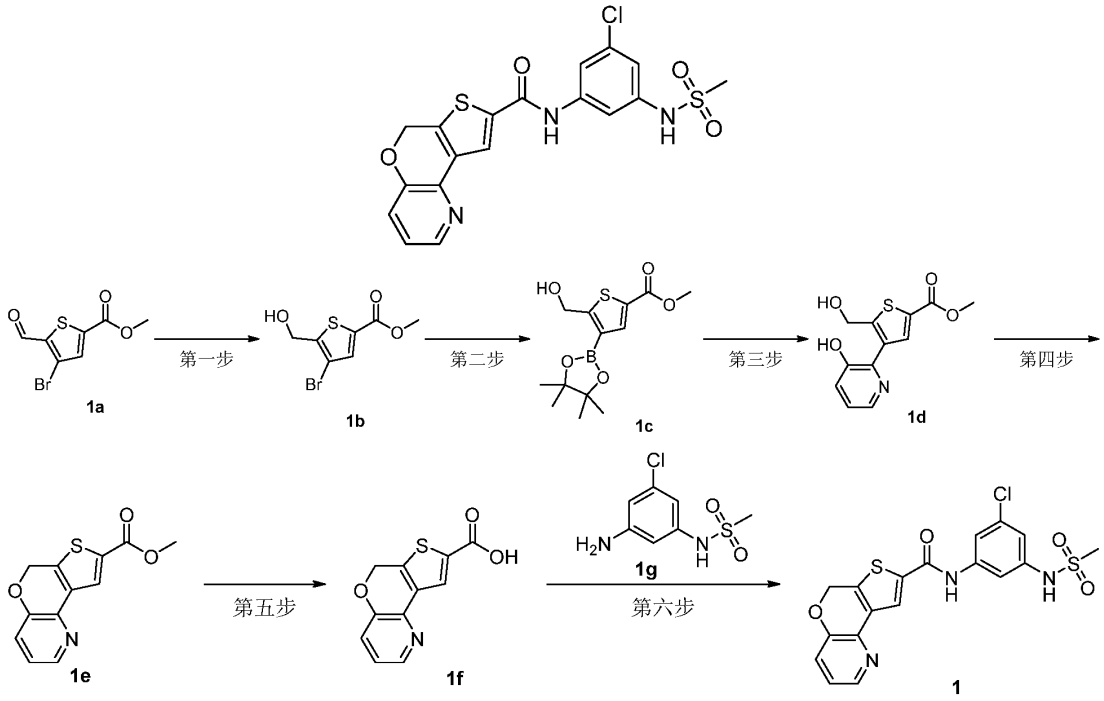
实施例中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

对化合物进行纯化，采用硅胶柱层析法和反相柱层析法，其中洗脱剂体系选自：A：石油醚和乙酸乙酯体系；B：二氯甲烷和甲醇体系；C：二氯甲烷：乙酸乙酯；D：三氟乙酸水溶液和乙腈体系。其中溶剂的体积比根据化合物的极性不同而不同，也可以加入少量的酸性或碱性试剂进行调节，如醋酸或三乙胺等。

实施例 1

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6H-thieno[3',2':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-8-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-甲酰胺



第一步

methyl 4-bromo-5-(hydroxymethyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-甲酰噻吩-2-羧酸甲酯 **1a** (800 mg, 3.21 mmol, 市售)溶于甲醇(10 mL)中，加入醋酸硼氢化钠(2.04 g, 9.64 mmol)，在 25℃下搅拌 2 小时。将反应液用水稀释，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到 4-溴-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1b** (800 mg)，产率：99.2%。

MS m/z (ESI): 251.0 [M+1].

第二步

methyl 5-(hydroxymethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-(羟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1b** (400 mg, 1.59 mmol)，联硼酸频那醇酯(606.79 mg, 2.39 mmol)和醋酸钾(312.68 mg, 3.19 mmol)加入到二氧六环(5 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，向反应液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(116.56 mg, 159.30 μmol)，升温至 90℃下搅拌 2 小时。反应液过滤，得到 5-(羟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1c** (473 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 299.0 [M+1].

第三步

methyl 5-(hydroxymethyl)-4-(3-hydroxypyridin-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-(羟甲基)-4-(3-羟基吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-(羟甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1c** (473 mg)，2-溴吡啶-3-醇(204.25 mg, 1.17 mmol)和碳酸钾(486.72 mg, 3.52 mmol)加入到二氧六环(4 mL)和水(1 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，向反应液中加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(85.89 mg, 117.39 μmol)，升温至 90℃下搅拌 2 小时。反应完全后，将反应液用水稀释，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-(羟甲基)-4-(3-羟基吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1d** (130 mg)，产率：41.75%。

MS m/z (ESI): 266.0 [M+1].

第四步

methyl 6H-thieno[3',2':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-8-carboxylate

6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸甲酯

将 5-(羟甲基)-4-(3-羟基吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **1d** (130 mg, 490.04 μmol)和三苯基膦(385.59 mg, 1.47 mmol)溶于四氢呋喃(6 mL)中，反应液用氮气置换三次。在 0℃下，逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(297.27 mg, 1.47 mmol)，室温下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸甲酯 **1e** (50 mg)，产率：41.26%。

MS m/z (ESI): 248.0 [M+1].

第五步

6H-thieno[3',2':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-8-carboxylic acid

6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸

将 6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸甲酯 **1e** (50 mg, 202.21 μmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)和水(0.5 mL)中，加入氢氧化锂一水合物(12.73 mg, 303.31 μmol)，25℃下搅拌

1 小时。反应结束后，旋干溶剂得到 6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸 **1f** (70 mg)，产率：74.21%，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 234.0 [M+1].

第六步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6H-thieno[3',2':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-8-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-甲酰胺

室温下，将 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(335.30 mg, 643.11 μmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(83.12 mg, 643.11 μmol)加入至 6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-羧酸 **1f** (50 mg, 214.37 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (70.96 mg, 321.55 μmol，根据公开专利 WO2023154519 制备而得)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中。反应液在 25℃下反应 3 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil； 250×21.2 mm I.D.； 5 μm， 20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6H-噻吩并[3',2':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-8-甲酰胺 **1** (6 mg)，产率：6.42%。

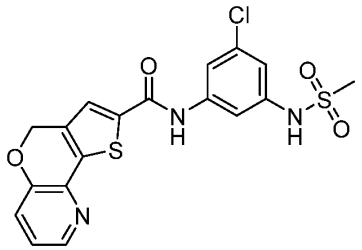
MS m/z (ESI): 435.8 [M+1].

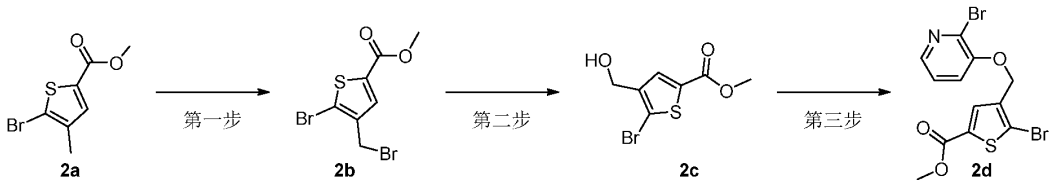
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.21 (dd, *J* = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

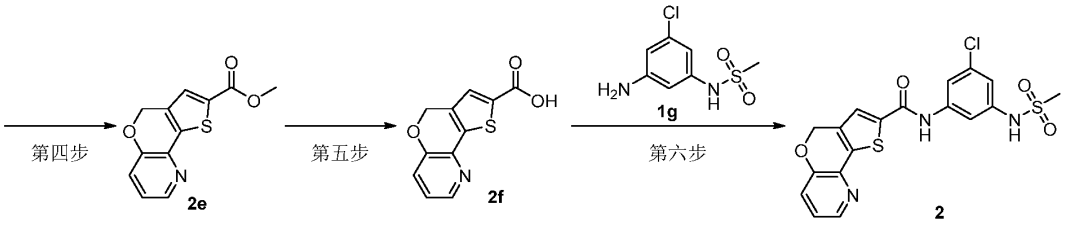
实施例 2

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺







第一步

methyl 5-bromo-4-(bromomethyl)thiophene-2-carboxylate

5-溴-4-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-溴-4-甲基噻吩-2-羧酸甲酯 **2a** (3 g, 12.76 mmol, 市售)和 *N*-溴代丁二酰亚胺(2.04 g, 11.48 mmol)加入到四氯化碳(30 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，向反应液中加入过氧化二苯甲酰(30.91 mg, 127.61 μmol)，升温至 80℃下搅拌 18 小时。反应液用水稀释，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 5-溴-4-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **2b** (4.1 g)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 314.8 [M+1].

第二步

methyl 5-bromo-4-(hydroxymethyl)thiophene-2-carboxylate

5-溴-4-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-溴-4-(溴甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **2b** (6.7 g, 21.34 mmol)溶于乙腈(60 mL)和水(20 mL)中，加入碳酸钾(8.85 g, 64.01 mmol)，升温至 60℃下搅拌 48 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-溴-4-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **2c** (1.3 g)，产率：24.26%。

MS m/z (ESI): 252.9 [M+1].

第三步

methyl 5-bromo-4-(((2-bromopyridin-3-yl)oxy)methyl)thiophene-2-carboxylate

5-溴-4-(((2-溴吡啶-3-基)氧基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-溴-4-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **2c** (350 mg, 1.39 mmol)，2-溴吡啶-3-醇(363.79 mg, 2.09 mmol)和三苯基膦(1.10 g, 4.18 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，反应液用氮气置换三次。在 0℃下，逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(845.56 mg, 4.18 mmol)，升温至 50℃下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-溴-4-(((2-溴吡啶-3-基)氧基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **2d** (600 mg)，产率：82.69%。

MS m/z (ESI): 407.9 [M+1].

第四步

methyl 4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-2-carboxylate

4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯

将化合物 **2d** (750 mg, 1.84 mmol), 联硼酸频那醇酯 (1.40 g, 5.53 mmol), 双(1-金刚烷

基)-丁基膦(264.23 mg, 736.96 μmol)和碳酸钾(1.27 g, 9.21 mmol) 溶于乙二醇二甲醚(10 mL)和水(1 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，加入醋酸钯(82.73 mg, 368.48 μmol)，升温至 80℃下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 **2e** (300 mg)，产率：65.82%。

MS m/z (ESI): 247.9 [M+1].

第五步

4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-2-carboxylic acid

4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸

将 4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸甲酯 **2e** (420 mg, 1.70 mmol)溶于四氢呋喃(12 mL)和水(4 mL)中，加入氢氧化锂一水合物(71.28 mg, 1.70 mmol)，在 25℃下搅拌 1 小时。反应结束后，用 1M 盐酸溶液将 pH 调至弱酸性，再用二氯甲烷(20 mL×3)萃取，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸 **2f** (270 mg)，产率：68.15%。

MS m/z (ESI): 233.9 [M+1].

第六步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4H-thieno[2',3':4,5]pyrano[3,2-b]pyridine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺

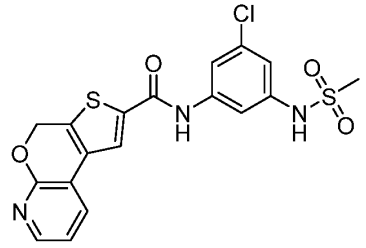
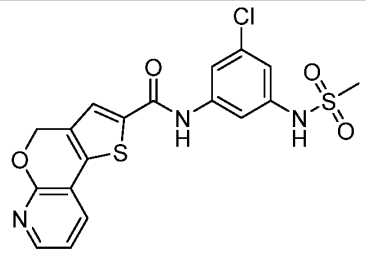
室温下，将 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸盐(1.48 g, 2.83 mmol)和 *N,N*-二异丙基乙胺(365.71 mg, 2.83 mmol)加入至 4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-羧酸 **2f** (220 mg, 943.22 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (312.22 mg, 1.41 mmol)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中。反应液在 25℃下反应 3 小时。将反应液用水稀释，乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm，20 mL/min; 流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4H-噻吩并[2',3':4,5]吡喃并[3,2-b]吡啶-2-甲酰胺 **2** (15 mg)，产率：3.65%。

MS m/z (ESI): 436.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.55 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 4.8, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 21.8, 1.8 Hz, 2H), 7.32 (ddd, J = 12.8, 8.2, 3.0 Hz, 2H), 6.97 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

按照本发明实施例 1-2 的合成方法合成实施例 3-4。实施例 3-4 的图谱参数如下表所示：

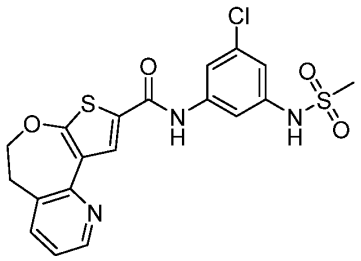
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR

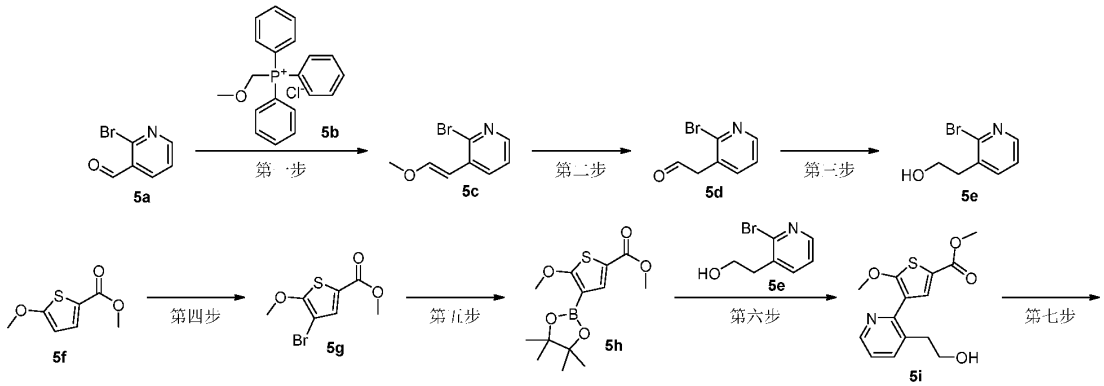
 3	436.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.09 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.15 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).
 4	435.8 [M+1]	^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.53 (s, 1H), 10.22 – 9.51 (m, 1H), 8.10 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 7.0, 2.2 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.4, 5.0 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 3.05 (s, 3H).

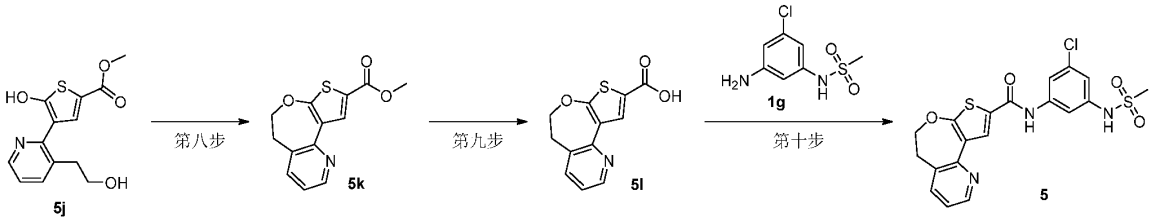
实施例 5

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrothieno[2',3':2,3]oxepino[4,5-b]pyridine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5，6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-甲酰胺







第一步

(E)-2-bromo-3-(2-methoxyvinyl)pyridine

(E)-2-溴-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶

将(甲氧基甲基)三苯基氯化磷 **5b** (13.8 g, 40.3 mmol, 市售)加入到四氢呋喃(50 mL)中，反应液用氮气置换三次，降至-78℃。向反应液中逐滴滴加双三甲基硅基胺基锂(6.75 g, 40.3 mmol.1 mol in THF)，-78℃下搅拌半小时后，将 2-溴-3-吡啶甲醛 **5a** (5 g, 26.9 mmol, 市售)用四氢呋喃溶解，缓慢滴加至反应液中，搅拌 16 小时，缓慢恢复至室温。0℃下将反应液用甲醇淬灭，减压浓缩。硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到(E)-2-溴-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶 **5c** (2.1 g)，产率：37%。

MS m/z (ESI): 215.9 [M+1].

第二步

2-(2-bromopyridin-3-yl)acetaldehyde

2-(2-溴吡啶-3-基)乙醛

室温下，将(E)-2-溴-3-(2-甲氧基乙烯基)吡啶 **5c** (2.1 g, 9.81 mmol)加入到甲酸(5 mL)溶液中。升温至 90℃下反应 16 小时。反应液减压浓缩。硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 2-(2-溴吡啶-3-基)乙醛 **5d** (700 mg)，产率：36%。

MS m/z (ESI): 201.9 [M+1].

第三步

2-(2-bromopyridin-3-yl)ethan-1-ol

2-(2-溴吡啶-3-基)乙-1-醇

室温下，将硼氢化钠(265 mg, 7.00 mmol)分批加入到 2-(2-溴吡啶-3-基)乙醛 **5d** (700 mg, 3.50 mmol)的乙醇(10 mL)溶液中。反应液室温下反应 16 小时。反应液用甲醇淬灭，减压浓缩，用硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 2-(2-溴吡啶-3-基)乙-1-醇 **5e** (430 mg)，产率：61%。

MS m/z (ESI): 204.0 [M+1].

第四步

methyl 4-bromo-5-methoxythiophene-2-carboxylate

4-溴-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯

室温下，将 *N*-溴代丁二酰亚胺(2.27 g, 12.8 mmol)加入到 5-甲氧基-2-噻吩甲酸甲酯 **5f** (2 g, 11.6 mmol, 市售)的二氯甲烷(50 mL)溶液中。反应液室温下反应 2 小时。反应液减压

浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4-溴-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯 **5g** (2.8 g)，产率：96%。

MS m/z (ESI): 251.0 [M+1].

第五步

methyl 5-methoxy-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

室温下，将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(291 mg, 0.4 mmol)，联硼酸频那醇酯(2.63 g, 10.3 mmol)，乙酸钾(1.56 g, 15.9 mmol)和 4-溴-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯 **5g** (2 g, 7.97 mmol)加入到二氧六环(20 mL)中，氮气置换三次，100℃下反应 2 小时。混合物过滤，滤饼用乙酸乙酯(150 mL)冲洗，滤液减压浓缩。硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **5h** (1.0 g)，产率：42%。

MS m/z (ESI): 299.2 [M+1].

第六步

methyl 4-(3-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl)-5-methoxythiophene-2-carboxylate

4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯

室温下，将[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(156 mg, 0.21 mmol)，2-(2-溴吡啶-3-基)乙-1-醇 **5e** (430 mg, 2.13 mmol)，碳酸钾(588 mg, 4.26 mmol)和 5-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **5h** (825 mg, 2.77 mmol)加入到二氧六环(5 mL)和水(1 mL)混合溶液中，氮气置换三次，升温至 100℃搅拌 16 小时。混合物过滤，滤饼用乙酸乙酯(50 mL)冲洗，滤液减压浓缩。硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯 **5i** (500 mg)，产率：80%。

MS m/z (ESI): 294.0 [M+1].

第七步

methyl 5-hydroxy-4-(3-(2-hydroxyethyl)pyridin-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-羟基-4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

室温下，将三氯化铝(2.27 g, 17.1 mmol)加入到 4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)-5-甲氧基噻吩-2-羧酸甲酯 **5i** (500 mg, 1.70 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中，反应液室温下反应 48 小时。将反应液投入水中，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-羟基-4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **5j** (300 mg)，产率：63%。

MS m/z (ESI): 280.0 [M+1].

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.42 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.41 – 7.33 (m, 1H), 4.90 (s, 1H), 3.77 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.06 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

第八步

methyl 5,6-dihydrothieno[2',3':2,3]oxepino[4,5-b]pyridine-9-carboxylate

5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸甲酯

室温下，将偶氮二甲酸二异丙酯(586 mg, 2.90 mmol)加入到 5-羟基-4-(3-(2-羟乙基)吡啶-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **5j** (270 mg, 0.97 mmol)和三苯基膦(760 mg, 2.90 mmol)的四氢呋喃(30 mL)溶液中。反应液室温下反应 16 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸甲酯 **5k** (230 mg)，产率：91%。

MS m/z (ESI): 262.0 [M+1].

第九步

5,6-dihydrothieno[2',3':2,3]oxepino[4,5-b]pyridine-9-carboxylic acid

5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸

室温下，将氢氧化锂一水合物(111 mg, 2.64 mmol)加入到 5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸甲酯 **5k** (230 mg, 0.88 mmol)的四氢呋喃(3 mL)、甲醇(3 mL)和水(3 mL)混合溶液中，反应液室温下反应 16 小时。反应液用稀盐酸调节 pH=6，用乙酸乙酯(30 mL×3) 萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸 **5l** (230 mg)，产率：91%。

MS m/z (ESI): 248.0 [M+1].

第十步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrothieno[2',3':2,3]oxepino[4,5-b]pyridine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-甲酰胺

25°C 下，将 5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-羧酸 **5l** (50.0 mg, 0.202 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (89.3 mg, 0.404 mmol)加入到 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，随后加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(211 mg, 0.404 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(78.4 mg, 0.607 mmol)，65°C 下反应 18 小时。将混合物倒入水中(50 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢噻吩并[2',3':2,3]氧杂䓬并[4,5-b]吡啶-9-甲酰胺 **5** (46 mg)，产率：51%。

MS m/z (ESI): 450.2 [M+1].

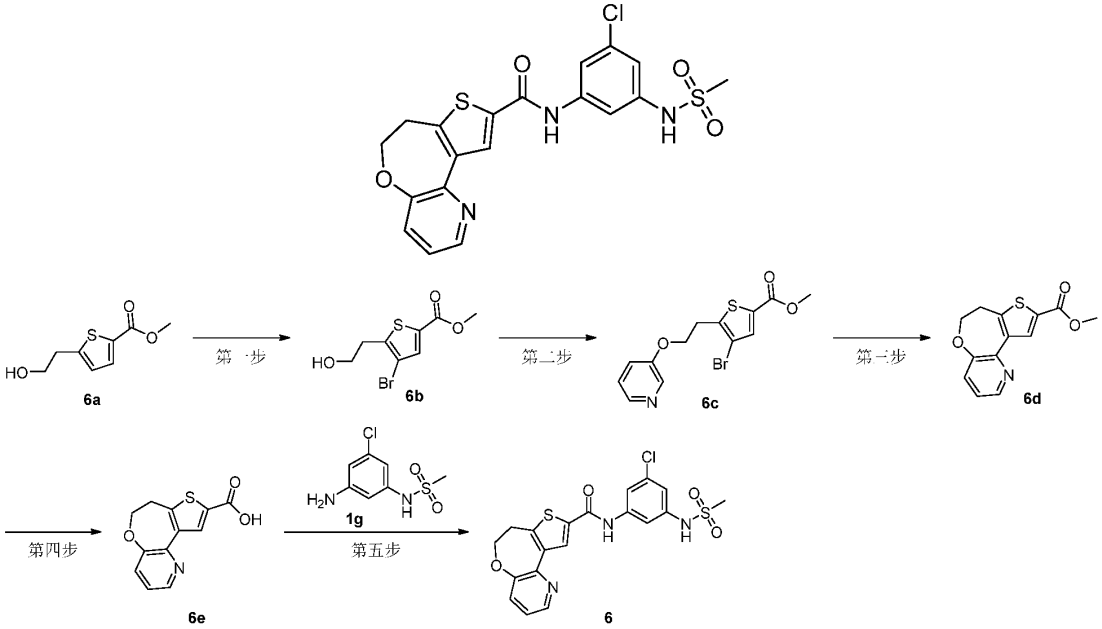
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.58 – 8.47 (m, 1H), 7.73 – 7.61 (m, 3H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.62 – 4.48 (m, 2H), 3.26 – 3.18 (m, 2H), 3.067 (s, 3H).

实施例 6

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydrothieno[3',2':4,5]oxepino[3,2-b]pyridine-

9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3',2':4,5]氧杂䓬并[3,2-b]吡啶-9-甲酰胺



第一步

methyl 4-bromo-5-(2-hydroxyethyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(2-羟乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-(2-羟乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **6a** (1.3 g, 6.98 mmol, 市售)加入到 N,N-二甲基甲酰胺(15 mL)中，随后加入 N-溴代丁二酰亚胺(2.48 g, 13.96 mmol)，升温至 50°C下搅拌 12 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4-溴-5-(2-羟乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **6b** (900 mg)，产率 48.36%。

MS (ESI) m/z: 264.9 [M+H].

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.70 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.63 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.93 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

第二步

methyl 4-bromo-5-(2-((2-bromopyridin-3-yl)oxy)ethyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-((2-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(2-羟乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **6b** (700 mg，2.64 mmol)，2-溴吡啶-3-醇(689.09 mg，3.96 mmol)和三苯基膦(2.08 g，7.92 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，反应液用氮气置换三次。在 0°C下，逐滴加入偶氮二甲酸二异丙酯(1.60 g，7.92mmol)，反应液在 50°C下搅拌 1 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)，得到 4-溴-5-((2-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **6c** (1.2 g)，产率 78.39%。

MS (ESI) m/z: 421.7 [M+H].

第三步

methyl 6,7-dihydrothieno[3',2':4,5]oxepino[3,2-b]pyridine-9-carboxylate

6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸甲酯

将 4-溴-5-((2-溴吡啶-3-基)氧基)乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **6c** (880 mg, 2.09 mmol)，联硼酸频那醇酯(1.59 g, 6.27 mmol)，双(1-金刚烷基)-丁基膦(299.70 mg, 835.90 μmol)和碳酸钾(1.44 g, 10.45 mmol)溶于乙二醇二甲醚(10 mL)和水(1 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，加入醋酸钯(93.83 mg, 417.95 μmol)，反应液在 100℃下搅拌 2 小时。反应液减压浓缩，硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)，得到 6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸甲酯 **6d** (270 mg)，产率 49.45%。

MS (ESI) m/z: 261.9 [M+H].

第四步

6,7-dihydrothieno[3',2':4,5]oxepino[3,2-b]pyridine-9-carboxylic acid

6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸

将 6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸甲酯 **6d** (300 mg, 1.15 mmol)溶于四氢呋喃(12 mL)和水(4 mL)中，加入氢氧化锂一水合物(53.00 mg, 1.26 mmol)，在 25℃下搅拌 1 小时。反应结束后，用 1 M 盐酸溶液将 pH 调至弱酸性，再用二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，得到 6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸 **6e** (230 mg)，产率 81.02%。

MS (ESI) m/z: 247.9 [M+H].

第五步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydrothieno[3',2':4,5]oxepino[3,2-b]pyridine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3',2':4,5]氧杂䓬并[3,2-b]吡啶-9-甲酰胺

室温下，将 O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(1.14 g, 2.18 mmol)和 N,N-二异丙基乙胺(282.25 mg, 2.18 mmol)加入 6,7-二氢噻吩并(3’,2’:4,5)氧杂䓬并(3,2-b)吡啶-9-羧酸 **6e** (180 mg, 727.95 μmol)和 N-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (240.96 mg, 1.09 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中。反应液在 25℃下反应 3 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢噻吩并[3',2':4,5]氧杂䓬并[3,2-b]吡啶-9-甲酰胺 **6** (12 mg)，产率 3.66 %。

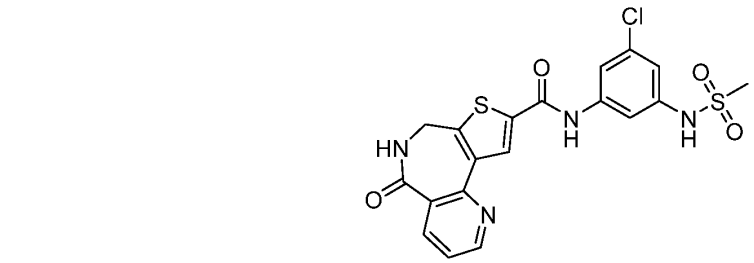
MS (ESI) m/z: 449.8 [M+H].

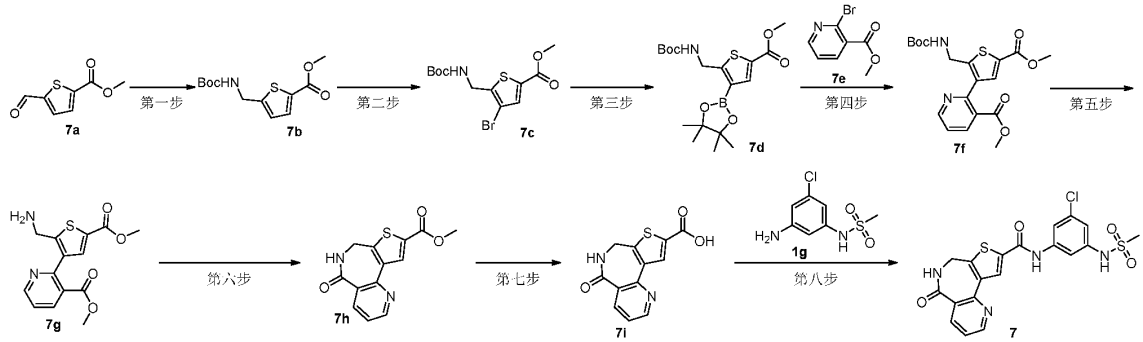
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.67 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.81 – 7.64 (m, 2H), 7.47 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).

实施例 7

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬并-9-甲酰胺





第一步

methyl 5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)thiophene-2-carboxylate

5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-醛基噻吩-2-甲酸甲酯 **7a** (5 g, 29.4 mmol, 市售)的二氯甲烷(50 mL)和乙腈(50 mL)的混合溶液中加入三乙基硅烷(10.3 g, 88.1 mmol)，氨基甲酸叔丁酯(10.3 g, 88.1 mmol)和三氟乙酸(6.70 g, 58.8 mmol)，室温下反应 18 小时。将混合物倒入饱和碳酸氢钠水溶液中(100 mL)，用乙酸乙酯(500 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7b** (7.0 g)，产率：88%。

MS m/z (ESI): 215.9 [M+1].

第二步

methyl 4-bromo-5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7b** (5.00 g, 18.4 mmol)的*N*,*N*-二甲基甲酰胺(30 mL)溶液中加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(9.84 g, 55.28 mmol)。50°C下反应 18 小时。将混合物倒入水中(500 mL)，用乙酸乙酯(400 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和

氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7c** (2.5 g)，产率：39%。

MS m/z (ESI): 372.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 4.24 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.41 (s, 9H).

第三步

methyl 5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

25°C 下，将 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7c** (500 mg, 1.43 mmol)的 1,4-二氧六环(10 mL)溶液加入醋酸钾(420 mg, 4.28 mmol)，联硼酸频那醇酯(725 mg, 2.86 mmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(261 mg, 0.286 mmol)和 2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯(204 mg, 0.428 mmol)，氮气置换三次，90°C下反应 1 小时。将混合物过滤后减压浓缩，得到 5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7d** (560 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 420.2 [M+1].

第四步

methyl 2-(2-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)-5-(methoxycarbonyl)thiophen-3-yl)nicotinate

2-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯

25°C 下，将 5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7d** (570 mg, 1.43 mmol)和 2-溴-3-吡啶甲酸甲酯 **7e** (620 mg, 2.87 mmol, 市售)的 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中加入 1,1-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(210 mg, 0.287 mmol)和碳酸钾(595 mg, 4.30 mmol)，升温至 90°C下反应 2 小时。将反应液过滤后减压浓缩，得到 2-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **7f** (500 mg)，产率：86%。

MS m/z (ESI): 407.1 [M+1].

第五步

methyl 2-(2-(aminomethyl)-5-(methoxycarbonyl)thiophen-3-yl)nicotinate

2-(2-(氨甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯

25°C 下，将 2-(2-(((叔丁氧羰基)氨基)甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **7f** (560 mg, 1.38 mmol)的二氯甲烷(4 mL)溶液中加入三氟乙酸(2 mL)，室温反应 2 小时。将混合物减压浓缩，得到 2-(2-(氨甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **7g** (420 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 306.9 [M+1].

第六步

methyl 5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylate

5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25ºC 下，将 2-(2-(氨甲基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **7g** (500 mg, 1.63 mmol)的甲苯(5 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(1.05 g, 8.16 mmol)，70ºC 下反应 18 小时。将混合物减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **7h** (200 mg)，产率：45%。

MS m/z (ESI): 275.0 [M+1].

第七步

5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylic acid

5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸

25ºC 下，将 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **7h** (130 mg, 0.474 mmol)的四氢呋喃(5 mL)和水(2 mL)的混合溶液中加入一水合氢氧化锂(59.7 mg, 1.42 mmol)，25ºC 下反应 2 小时。将混合物减压浓缩后，得到 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **7i** (120 mg)，产率：65.82%。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第八步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺

25ºC 下，将 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **7i** (130 mg, 0.499 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (220 mg, 0.999 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，随后加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(521 mg, 0.999 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(194 mg, 1.50 mmol)，升温至 65ºC 反应 18 小时。将混合物倒入水中(50 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺 **7** (50 mg)，产率：22%。

MS m/z (ESI): 463.0 [M+1].

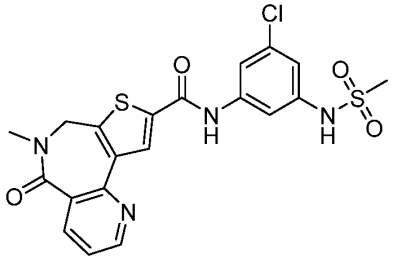
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.84 (dd, *J* = 4.8, 2.0 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.30 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 2H), 7.55 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).

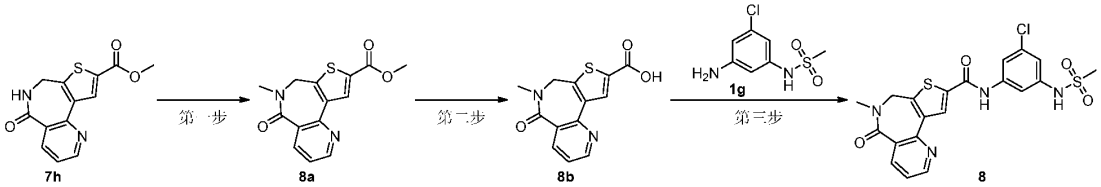
实施例 8

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-

c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺





第一步

methyl 6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylate

6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

0ºC 下，将 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **7h** (150 mg, 0.547 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中加入氢化钠(45.6 mg, 1.09 mmol, 60%纯度)，0℃下反应 0.5 小时。将碘甲烷(155 mg, 1.09 mmol)加入上述溶液中，25ºC 反应 1 小时。将混合物加饱和氯化铵水溶液(5 mL)淬灭后加入水(30 mL)，乙酸乙酯(100 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **8a** (130 mg)，产率：82%。

MS m/z (ESI): 289.0 [M+1].

第二步

6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylic acid

6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸

25ºC 下，将 6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **8a** (130 mg, 0.451 mmol)的四氢呋喃(5 mL)和水(2 mL)混合溶液中加入一水合氢氧化锂(56.8 mg, 1.35 mmol)，25ºC 下反应 2 小时。将混合物减压浓缩后，得到 6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **8b** (120 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 275.0 [M+1].

第三步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺

25°C 下，将 6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **8b** (125 mg, 0.456 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (201 mg, 0.911 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，随后加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(475 mg, 0.911 mmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(177 mg, 1.37 mmol)，升温至 65°C 下反应 3 小时。将混合物倒入水中(50 mL)，用乙酸乙酯(100 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺 **8** (40 mg)，产率：18%。

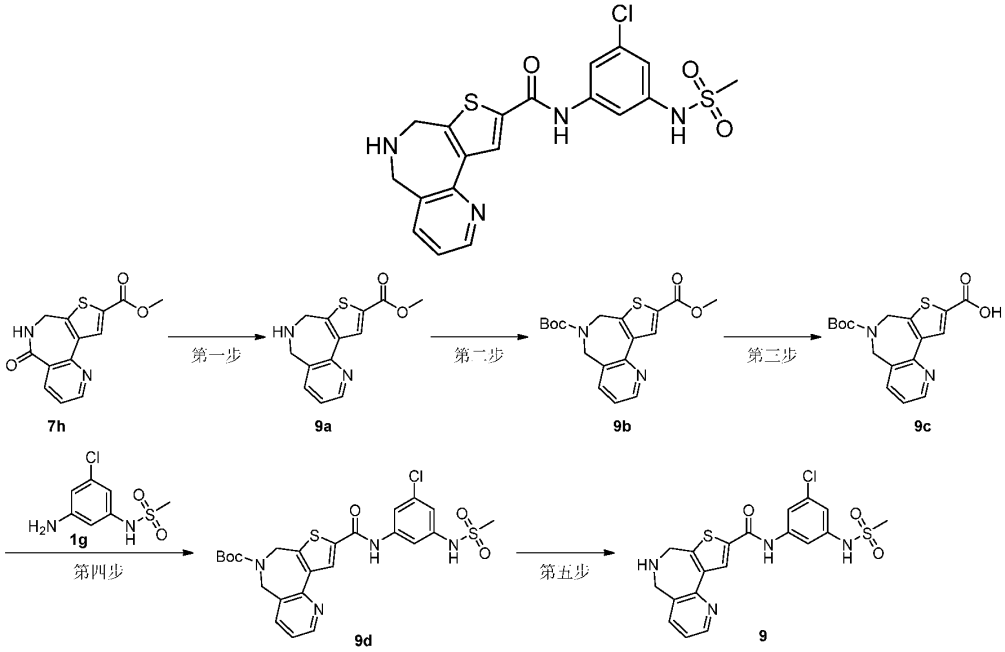
MS m/z (ESI): 477.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.08 (s, 3H).

实施例 9

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺



第一步

methyl 6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylate

6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **7h** (500 mg, 1.82 mmol)加入硼烷的四氢呋喃溶液(1 M, 10 mL)中，升温至 65°C反应 1 小时。体系加甲醇(20 mL)淬灭，将混合物减压浓缩，得到 6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **9a** (470 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第二步

6-(tert-butyl) 9-methyl 5,7-dihydro-6H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-6,9-dicarboxylate

6-(叔丁基)9-甲基 5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6,9-二羧酸酯

25°C 下，向 6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **9a** (470 mg, 1.81 mmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶液中加入 *N*,*N*-二异丙基乙胺(700 mg, 5.42 mmol)，二碳酸二叔丁酯(788 mg, 3.61 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(22.1 mg, 0.181 mmol)，室温搅拌 18 小时。将混合物倒入水中(50 mL)，用乙酸乙酯(200 mL×3)萃取，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 6-(叔丁基)9-甲基 5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6,9-二羧酸酯 **9b** (300 mg)，产率：46%。

MS m/z (ESI): 361.2 [M+1].

第三步

6-(tert-butoxycarbonyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxylic acid

6-(叔丁氧羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸

25°C 下，将 6-(叔丁基)9-甲基 5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6,9-二羧酸酯 **9b** (140 mg, 0.388 mmol)的四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)溶液中加入一水合氢氧化锂(48.9 mg, 1.17 mmol)，25°C 下反应 2 小时。将混合物减压浓缩后，得到 6-(叔丁氧羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **9c** (130 mg)，直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 347.0 [M+1].

第四步

tert-butyl 9-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-5,7-dihydro-6H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-6-carboxylate

9-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯

25°C 下，将 6-(叔丁氧羰基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-羧酸 **9c** (130 mg, 0.375 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (166 mg, 0.751 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，随后加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(391 mg, 0.751 mmol)，*N*,*N* -二异丙基乙胺(146 mg, 1.13 mmol)，反应升温至 65°C 下搅拌 3 小时。将混合物倒入水中(100 mL)，乙酸乙酯(150 mL×3)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，

无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 9-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯 **9d** (70 mg)，产率：34%。

MS m/z (ESI): 548.8 [M+1].

第五步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺

25°C 下，向 9-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,7-二氢-6H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-6-羧酸叔丁酯 **9d** (50.0 mg, 0.0911 mmol)的二氯甲烷(3 mL)溶液中加入三氟乙酸(1 mL)，25°C 下反应 2 小时。反应完全后，将混合物减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺 **9** (10 mg)，产率：24%。

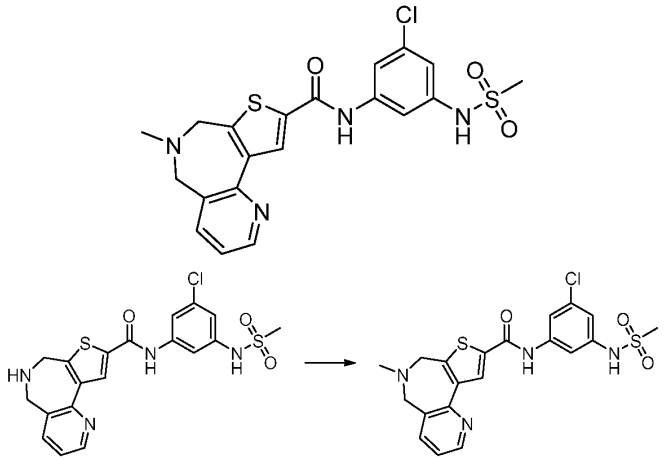
MS m/z (ESI): 449.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.62 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (dt, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

实施例 10

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺



9 10

25°C 下，向 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺 **9** (41.0 mg, 0.0913 mmol)的乙腈(3 mL)溶液中加入甲醛水溶液(37.1 mg, 0.0457

mmol，37%纯度)，25ºC 下反应 2 小时。将混合物减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-9-甲酰胺 **10** (10 mg)，产率：24%。

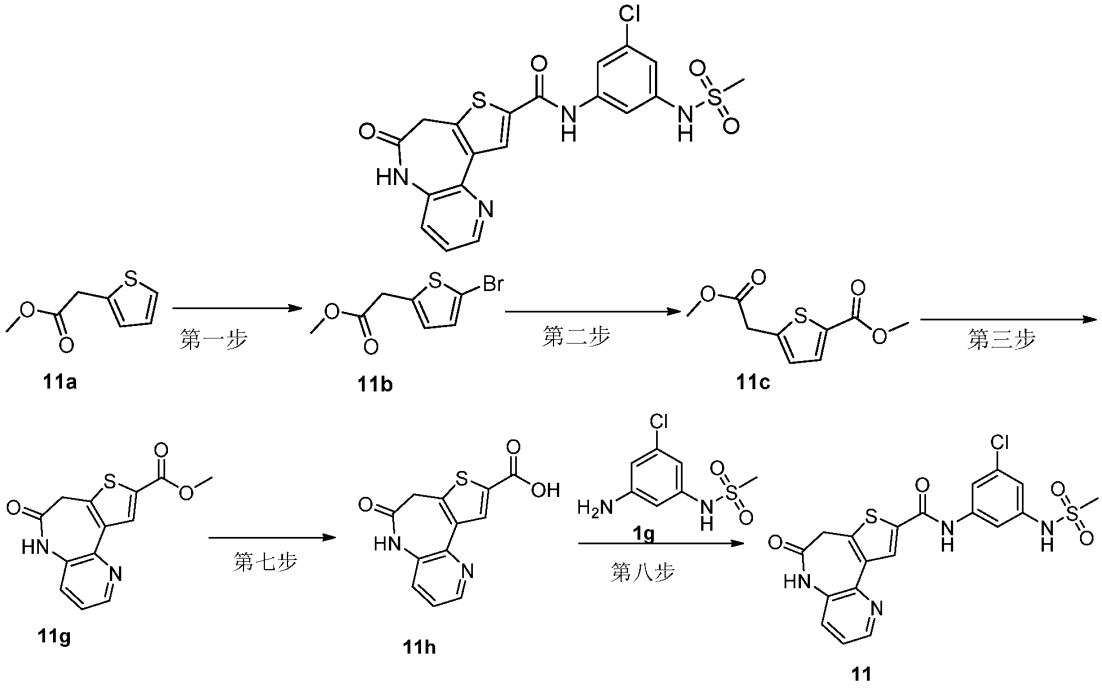
MS m/z (ESI): 463.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.32 (dd, J = 7.6, 4.8 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.15 (s, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

实施例 11

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺



第一步

methyl 2-(5-bromothiophen-2-yl)acetate

2-(5-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯

25ºC 下，将 2-噻吩乙酸甲酯 **11a** (10.0 g, 64.0 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(50 mL)溶液中加入 N-溴代丁二酰亚胺(13.7 g, 76.8 mmol)，25℃下反应 1 小时。将混合物倒入水中(500 mL)，用乙酸乙酯(400 mL)萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 2-(5-溴噻吩

-2-基)乙酸甲酯 **11b**(10.0 g)，产率：66%。

第二步

methyl 5-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiophene-2-carboxylate

5-(2-甲氧基-2-氧代以及)噻吩-2-羧酸甲酯

25℃下，将 2-(5-溴噻吩-2-基)乙酸甲酯 **11b** (3.60 g, 15.3 mmol)的甲醇(20 mL)溶液中加入 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(1.14 g, 1.53 mmol)和三乙胺(4.65 g, 45.9 mmol)，一氧化碳置换体系后，70℃下反应 18 小时。将混合物过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-(2-甲氧基-2-氧代以及)噻吩-2-羧酸甲酯 **11c** (1.5 g)，产率：46%。

MS m/z (ESI): 215.0 [M+1].

第三步

methyl 4-bromo-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

25℃下，将 5-(2-甲氧基-2-氧代以及)噻吩-2-羧酸甲酯 **11c** (1.80 g, 8.40 mmol)的三氟乙酸(10 mL)和醋酸(1 mL)溶液加入 N-溴代丁二酰亚胺 (1.94 g, 10.9 mmol)，25℃下反应 1 小时。将混合物加乙酸乙酯(100 mL)稀释，将上述乙酸乙酯溶液滴入饱和碳酸氢钠水溶液中将 pH 值调至 8-9，将有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-溴-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11d** (1.2 g)，产率：49%。

MS m/z (ESI): 293.0/295.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.75 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H).

第四步

methyl 5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

25℃下，将 4-溴-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11d** (3.70 g, 12.6 mmol)的 1,4-二氧六环(30 mL)溶液加入醋酸钾(3.72 g, 37.9 mmol)，联硼酸频那醇酯(9.62 g, 37.9 mmol)和 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(924 mg, 1.26 mmol)，氮气置换三次，90℃下反应 4 小时。将混合物过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11e** (3.50 g)，产率：82%。

MS m/z (ESI): 341.1 [M+1].

第五步

methyl 4-(3-aminopyridin-2-yl)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiophene-2-carboxylate

4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

25℃下，将 5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11e** (3.25 g, 9.55 mmol)和 2-溴-3-氨基吡啶(3.31 g, 19.1 mmol)的 1,4-二氧六环(30 mL)和水(6 mL)混合溶液中加入 1,1-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯 (698 mg, 0.955 mmol)和碳酸钾(3.96 g, 28.7 mmol)，90℃下反应 2 小时。反应液过滤后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11f** (1.60 g)，产率：55%。

MS m/z (ESI): 307.0 [M+1].

第六步

methyl 6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylate

6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25℃下，将 4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11f** (300 mg, 0.979 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入三甲基铝的正己烷溶液(2 M, 2.0 mL)，25℃下反应 1 小时。体系用甲醇淬灭后，将混合物减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **11g** (240 mg)，产率：89%。

MS m/z (ESI): 275.0 [M+1].

第七步

6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylic acid

6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸

25℃下，将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **11g** (80.0 mg, 0.292 mmol)加入四氢呋喃(1.5 mL)和水(1.5 mL)的混合溶液中，加入一水合氢氧化锂(36.7 mg, 0.875 mmol)，25℃下反应 18 小时。将混合物减压浓缩，得到 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸 **11h** (75.0 mg)，直接进行下一步反应。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第八步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺

25℃下，将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂卓-9-羧酸 **11h** (75.0 mg, 0.288 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (127 mg, 0.576 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)，将(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(300 mg, 0.576 mmol)，N,N -二异丙基乙胺(112 mg, 0.864 mmol)加入上述反应液，65℃下反应 2 小时。将混合物倒入水(50 mL)中，用乙酸乙酯(100 mL)萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2

mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺 **11** (3.00 mg)，产率：2%。

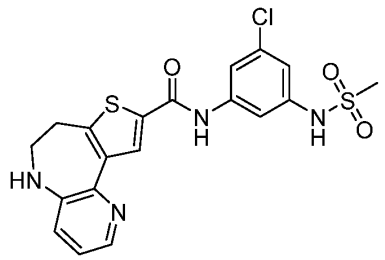
MS m/z (ESI): 463.0 [M+1].

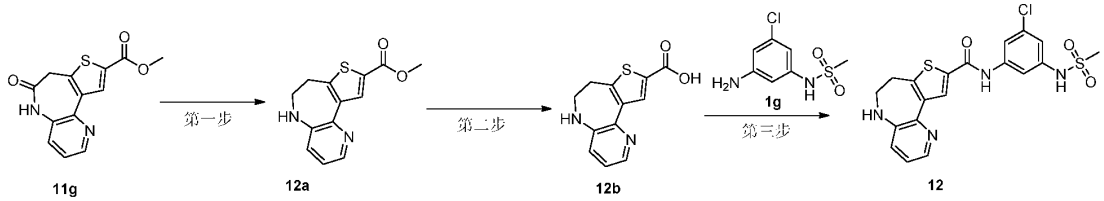
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.57 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 – 7.59 (m, 3H), 7.46 (dd, J = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.03 (s, 3H).

实施例 12

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺





第一步

methyl 6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylate

6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25℃下，将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **11g** (200 mg, 0.729 mmol)加入硼烷的四氢呋喃溶液(1 M, 10 mL)中，65℃下反应 1 小时。体系加甲醇(20 mL)淬灭，将混合物减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **12a** (160 mg)，产率：84%。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第二步

6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylic acid

6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸

25℃下，将 6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **12a** (40.0 mg, 0.154 mmol)加入四氢呋喃(1 mL)、甲醇(2 mL)和水(1 mL)的混合溶液中，加入一水合氢氧化锂(19.3 mg, 0.461 mmol)，25℃下反应 2 小时。将混合物减压浓缩后得到 6,7-二氢-5H-吡

啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸 **12b** (40 mg)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 247.0 [M+1].

第三步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺

25℃下，将 6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸 **12b** (40.0 mg, 0.162 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (71.7 mg, 0.325 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(4 mL)中，将(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(169 mg, 0.325 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(63.0 mg, 0.487 mmol)加入上述反应液，65℃ 下反应 3 小时。将混合物倒入水中(100 mL)，用乙酸乙酯(150 mL)萃取，将有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺 **12** (11.0 mg) ，产率：15%。

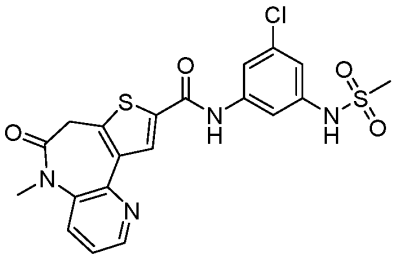
MS m/z (ESI): 449.0 [M+1].

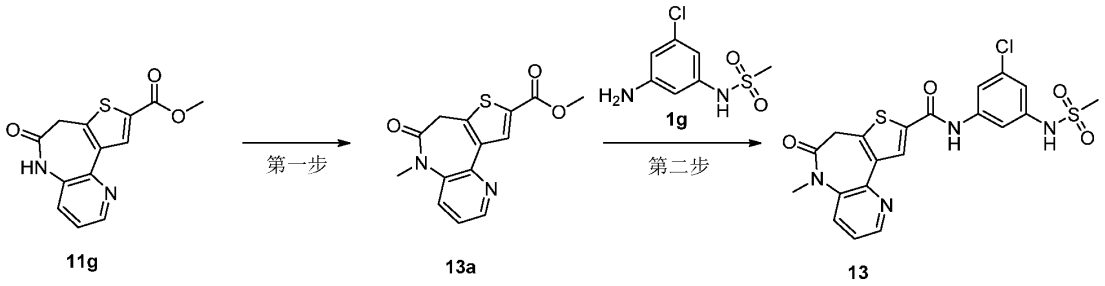
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.60 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 2H), 7.18 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.48 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 3.23 - 3.19 (m, 2H), 3.07 (s, 3H).

实施例 13

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d] 氮杂䓬-9-甲酰胺





第一步

methyl 5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylate

5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25℃下，将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **11g** (50.0 mg, 0.183 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入碘甲烷(51.8 mg, 0.365 mmol)和碳酸铯(178 mg, 0.547 mmol)，50℃下反应 1 小时。将混合物过滤，减压浓缩，得到 5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **13a** (50.0 mg)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 289.0 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺

25℃下，将 5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **13a** (50.0 mg, 0.173 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (76.5 mg, 0.347 mmol)加入四氢呋喃(10 mL)，将三甲基铝的正己烷溶液(2 M, 0.86 mL)加入上述反应液，60℃下反应 3 小时。将混合物倒入甲醇中(50 mL)后减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d] 氮杂䓬-9-甲酰胺 **13** (10.0 mg)，产率：12%。

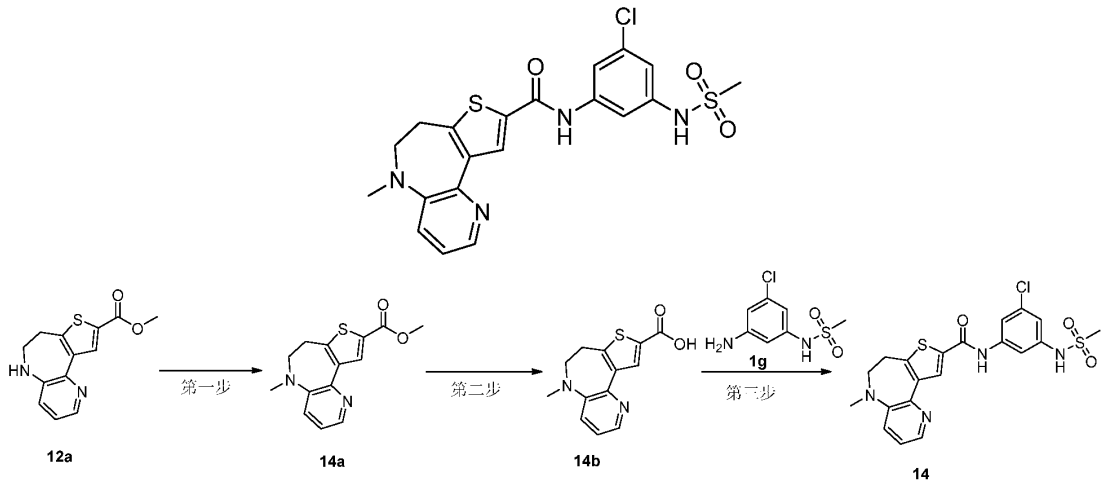
MS m/z (ESI): 472.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.59 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 8.69 – 8.49 (m, 2H), 8.03 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 2H), 7.55 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).

实施例 14

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺



第一步

methyl 5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylate

5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯

25°C 下，将 6,7-二氢-5*H*-吡啶并[3,2-*b*]噻吩并[3,2-*d*]氮杂䓬-9-羧酸酸甲酯 **12a** (100 mg, 0.384 mmol)的 1,2-二氯乙烷(5 mL)溶液中加入甲醛水溶液(156 mg, 1.92 mmol，37 %纯度)，醋酸(23.1 mg, 0.384 mmol)和三乙酰基硼氢化钠(244 mg, 1.15 mmol)，25°C 下反应 2 小时。将混合物倒入水中(100 mL)，用乙酸乙酯(150 mL)萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液洗涤（50 mL），用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **14a** (100 mg)，产率：95%。

MS m/z (ESI): 275.0 [M+1].

第二步

5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxylic acid

5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸

25°C 下，将 5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸甲酯 **14a** (85.0 mg, 0.310 mmol)加入四氢呋喃(3 mL)和水(1.5 mL)的混合溶液中，加入一水合氢氧化锂(39.0 mg, 0.930 mmol)，50°C 下反应 2 小时。将混合物减压浓缩后，得到 5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸 **14b** (80 mg)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第三步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6,7-dihydro-5H-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine-9-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺

25ºC 下，将 5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-羧酸 **14b** (80.0 mg, 0.307 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (136 mg, 0.615 mmol)加入 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)，将(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐(641 mg, 1.23 mmol)，*N*,*N*-二异丙基乙胺(238 mg, 1.84 mmol)加入上述反应液，65ºC 下反应 3 小时。将混合物倒入水中(100 mL)，用乙酸乙酯(150 mL)萃取。将有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6,7-二氢-5H-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-9-甲酰胺 **14** (10.0 mg)，产率：12%。

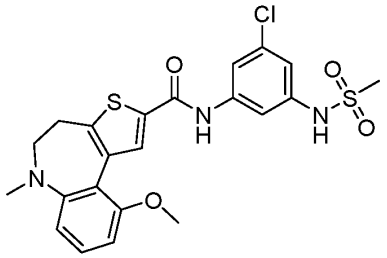
MS m/z (ESI): 463.2 [M+1].

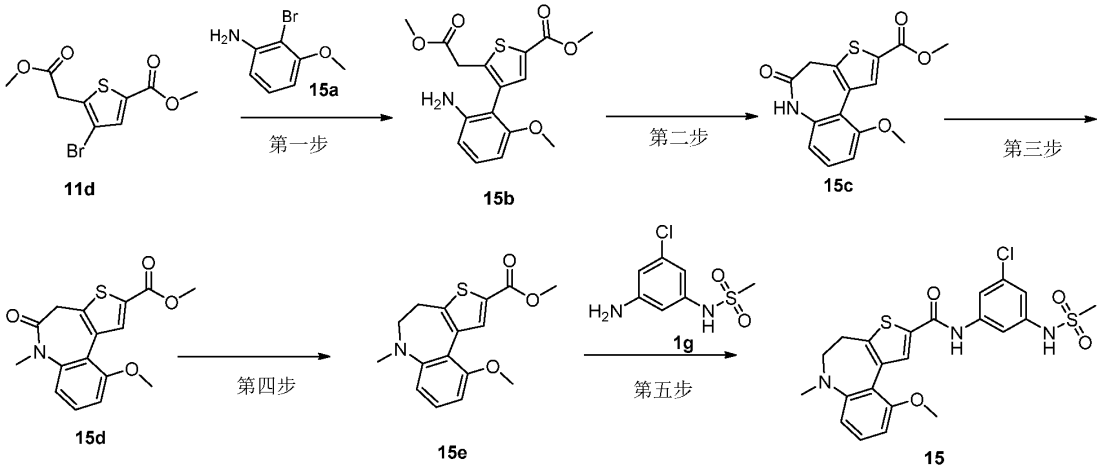
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 - 7.69 (m, 2H), 7.37 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.23 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.34 - 3.30 (m, 2H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.99 (s, 3H).

实施例 15

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 4-(2-amino-6-methoxyphenyl)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-氨基-6-甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将室温下，将 4-溴-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11d** (3.00 g，10.23 mmol)溶于乙二醇二甲醚(30 mL)和水(3 mL)混合溶液中，依次加入 2-溴-3-甲氧基苯胺 **15a** (6.20 g, 30.70 mmol)，碳酸钾 (4.24 g, 30.70 mmol)，频哪醇双联硼 (12.99 g, 51.17 mmol)，醋酸钯(459.53 mg, 2.05 mmol)和正丁基二(1-金刚烷基)膦(1.47 g, 4.09 mmol)。氮气置换三次后，反应于 80℃反应 18 小时。将反应液过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-(2-氨基-6-甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **15b** (2.80 g)，产率：81%。

MS m/z (ESI): 336.0 [M+1].

第二步

methyl 10-methoxy-5-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-甲氧基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 4-(2-氨基-6-甲氧基苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **15b** (2.80 g，8.35 mmol)溶于甲苯(15 mL)中，滴加 N,N-二异丙基乙胺(6.47 g，50.09 mmol)，氮气置换三次后，反应升温至 100℃反应 18 小时。将反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-甲氧基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15c** (1.30 g)，产率：51%。

MS m/z (ESI): 304.0 [M+1].

第三步

methyl 10-methoxy-6-methyl-5-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-甲氧基-6-甲基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 10-甲氧基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15c** (280.00 mg，0.92 mmol)溶于四氢呋喃(3 mL)溶液中，依次加入碳酸铯(902.27 mg, 2.77 mmol)，碘甲烷(262.04 mg, 1.85 mmol)，氮气置换三次后，反应于 25℃反应 3 小时。将反应液过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-甲氧基-6-甲基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15d** (220 mg)，产率：75%。

MS m/z (ESI): 318.0 [M+1].

第四步

methyl 10-methoxy-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 10-甲氧基-6-甲基-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15d** (200.00 mg，0.63 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)溶液中，滴加硼烷-四氢呋喃 (162.48

mg, 1.89 mmol，1 M)，反应于 25℃反应 1 小时。将反应液倒入甲醇(50 mL)中，在 50℃下搅拌 0.5 小时，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15e** (125 mg)，产率：65%。
MS m/z (ESI): 304.0 [M+1].

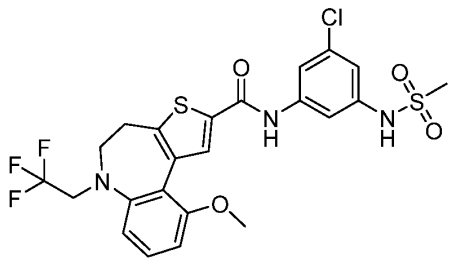
第五步

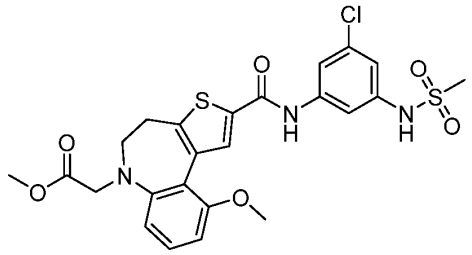
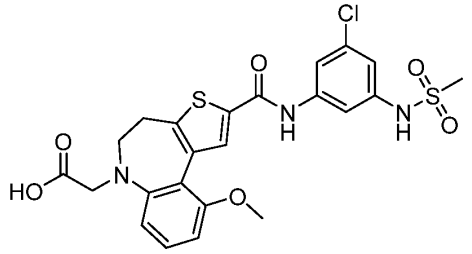
N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-methoxy-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

室温下，将 10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **15e** (125.00 mg，0.41 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (90.90 mg，0.41 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)溶液中，滴加三甲基铝的正己烷溶液(89.10 mg, 1.24 mmol，1 M)。反应于 60℃反应 18 小时。将反应液倒入甲醇(50 mL)中淬灭，减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺 **15** (106 mg)，产率：52%。
MS m/z (ESI): 492.0 [M+1].
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.31 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (dt, *J* = 15.2, 1.8 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.42 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.69 (s, 3H).

按照本发明实施例 15 的制备方法，制备实施例 16-18，具体结构及结构表征如下：

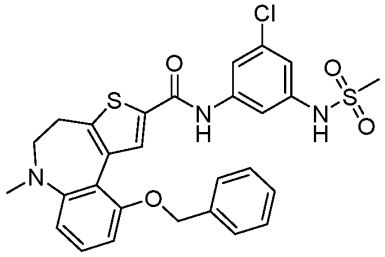
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 16	560.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.30 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 3.95 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.62 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.6 Hz, 2H).

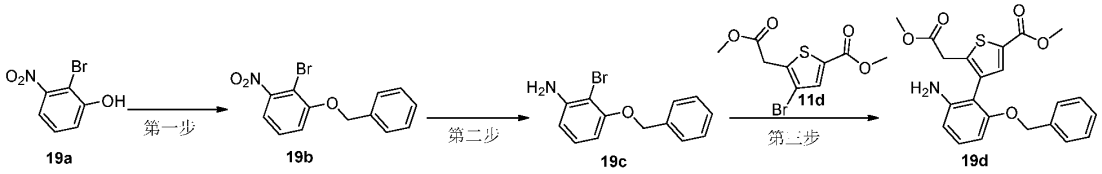
 17	550.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 10.04 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 3.58 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
 18	536.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.47 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 11.8, 1.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.91 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

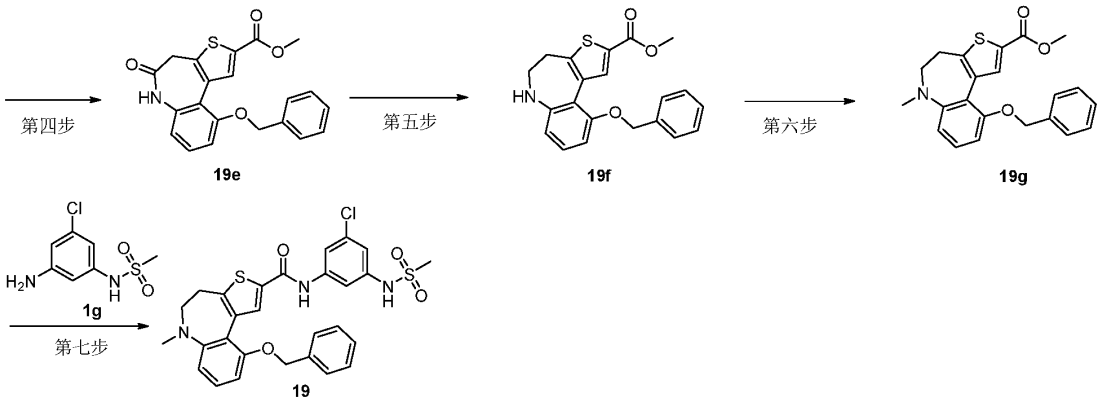
实施例 19

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺







第一步

1-(benzyloxy)-2-bromo-3-nitrobenzene

1-(苄氧基)-2-溴-3-硝基苯

将 2-溴-3-硝基苯酚 **19a** (1 g, 4.59 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，向所得溶液中加入碳酸铯 (4.48 g, 13.76 mmol)和溴化苄 (1.18 g, 6.88 mmol, 817.23 μL)，将反应液置于室温条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(5 mLx3)洗涤，所得滤液经减压浓缩后，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 1-(苄氧基)-2-溴-3-硝基苯 **19b** (1.26 g)，产率：89%。

MS m/z (ESI): 308.0 [M+1].

第二步

3-(benzyloxy)-2-bromoaniline

3-(苄氧基)-2-溴苯胺

将 1-(苄氧基)-2-溴-3-硝基苯 **19b** (1.26 g, 4.09 mmol)溶于乙醇(12 mL)中，向所得溶液中加入铁粉(685.15 mg, 12.27 mmol)，氯化铵(656.20 mg, 12.27 mmol)和水(1.5 mL)，反应液经氮气置换 3 次，氮气保护下于 90°C 条件下搅拌 2 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(5 mL x3)洗涤，所得滤液经减压浓缩后，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 3-(苄氧基)-2-溴苯胺 **19c** (1.0 g)，产率：88%。

MS m/z (ESI): 278.0 [M+1].

第三步

methyl 4-(2-amino-6-(benzyloxy)phenyl)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-氨基-6-(苄氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 3-(苄氧基)-2-溴苯胺 **19c** (1 g, 3.60 mmol)和 4-溴-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **11d** (702.60 mg, 2.40 mmol)溶于 1,4-二氧六环(20 mL)中，向所得溶液中加入联硼酸频那醇酯(1.83 g, 7.19 mmol)，正丁基二(1-金刚烷基)膦(343.75 mg, 958.74 μmol)，碳酸钾(993.77 mg, 7.19 mmol)，醋酸钯(107.62 mg, 479.37 μmol)和水(2 mL)，反应液经氮气置换 3 次，并在氮气保护下于 80°C 条件下搅拌 1 小时。所得混合溶液经减压浓缩，用硅胶柱层

析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-(2-氨基-6-(苄氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **19d** (900 mg)，产率：45%。

MS m/z (ESI): 412.2 [M+1].

第四步

methyl 10-(benzyloxy)-5-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 4-(2-氨基-6-(苄氧基)苯基)-5-(2-甲氧基-2-氧代乙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **19d** (800 mg, 972.12 μmol)溶于四氢呋喃(8 mL)中，向所得溶液缓慢滴加三甲基铝的正己烷溶液(1 M, 9.72 mL)，将反应液置于 60°C 条件下搅拌 1 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(20 mL)中。所得混合溶液经减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19e** (200 mg)，产率：54%。

MS m/z (ESI): 380.0 [M+1].

第五步

methyl 10-(benzyloxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

向硼烷四氢呋喃络合物(1 M, 4 mL)中缓慢加入 10-(苄氧基)-5-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19e** (150 mg, 395.33 μmol)，将反应液置于 60°C 条件下搅拌 1 小时，将反应液缓慢滴加至甲醇(20 mL)中并于 60 C 条件下搅拌 1 小时。所得混合溶液经减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19f** (100 mg)，产率：69%。

MS m/z (ESI): 336.2 [M+1].

第六步

methyl 10-(benzyloxy)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19f** (100 mg, 273.64 μmol)溶于 1,2-二氯乙烷(4.00 mL)中，向所得溶液中加入三乙酰氧基硼氢化钠(347.97 mg, 1.64 mmol)，醋酸(1.64 mg, 27.36 μmol, 1.57 μL)和甲醛水溶液(133.24 mg, 1.64 mmol, 122.24 μL, 37%纯度)，将反应液置于室温条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19g** (90 mg)，产率：86%。

MS m/z (ESI): 380.2 [M+1].

第七步

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂

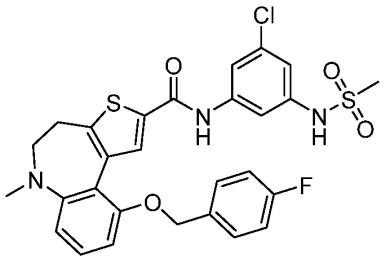
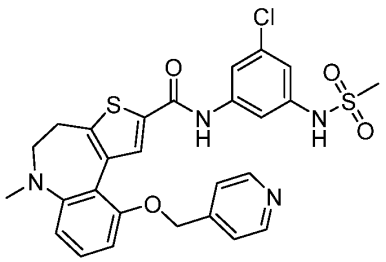
䓬-2-甲酰胺

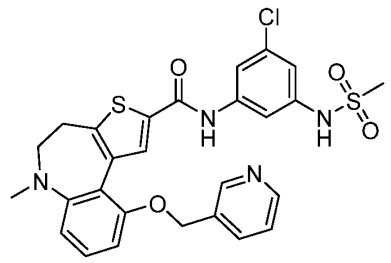
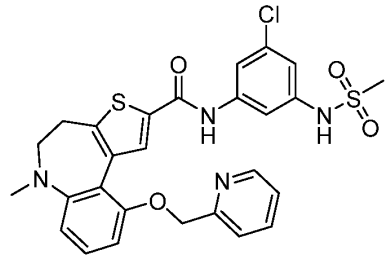
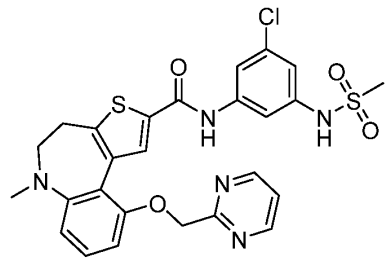
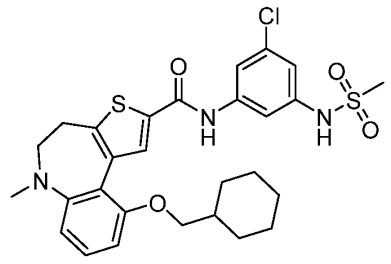
将 10-(苄氧基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19g** (20 mg, 52.70 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (17.45 mg, 79.06 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝的正己烷溶液(1 M, 527.05 μL)，将反应液置于 60℃条件下搅拌 1 小时，将反应液缓慢滴加至甲醇(5 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺 **19** (11 mg)，产率：36%。

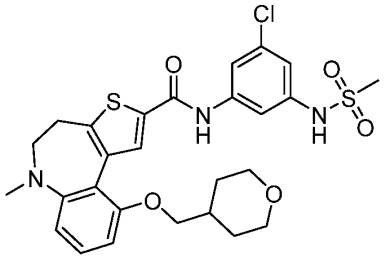
MS m/z (ESI): 568.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.63 (dt, *J* = 4.4, 2.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.30 – 7.22 (m, 4H), 6.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.42 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).

按照本发明实施例 19 的制备方法，制备实施例 20-26，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 20	586.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.64 (dt, J = 13.4, 1.8 Hz, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).
 21	569.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 10.05 (S, 1H), 8.45 (dd, J = 4.4, 1.6 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.45 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).

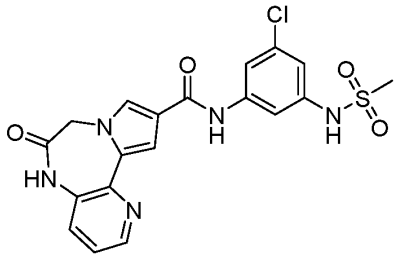
 22	569.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.25 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.62 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 4.8, 1.5 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.83 (dt, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 3.6, 1.8 Hz, 2H), 7.32 – 7.25 (m, 2H), 6.98 – 6.90 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.83 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).
 23	569.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.54-8.52 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.69 (td, J = 7.6, 2.0 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 – 7.24 (m, 2H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.22 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).
 24	570.3[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 2H), 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.80 -6.76 (m, 2H), 5.31 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70 (s, 3H).
 25	574.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.62 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.72 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 1.55 (dd, J

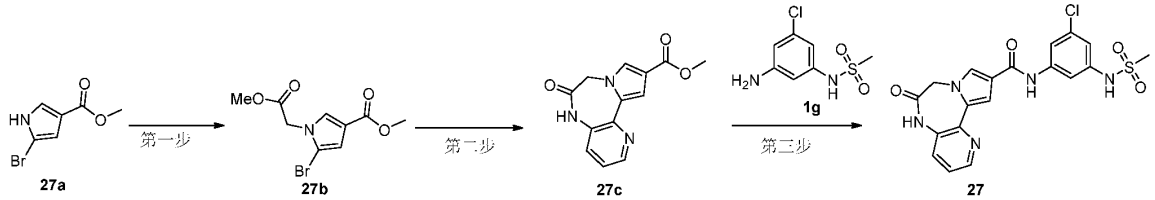
		= 25.6, 12.0 Hz, 3H), 1.27 – 0.97 (m, 6H).
 26	576.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 5.6 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.77 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.86 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.61 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.35 – 1.27 (m, 2H).

实施例 27

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺





第一步

methyl 5-bromo-1-(2-methoxy-2-oxoethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

将 5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27a** (1.5 g, 7.35 mmol)和溴乙酸甲酯(1.69 g, 11.03 mmol)

溶于乙腈(30 mL)中，然后加入碳酸钾(3.05 g, 22.06 mmol)，在室温下反应 12 小时。反应液经过硅藻土过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27b** (1.8 g)，产率：88%。

MS m/z (ESI): 276.0 [M+1].

第二步

methyl 6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxylate

6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]而氮杂䓬-10-羧酸甲酯

将 5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27b** (2 g, 2.09 mmol)，2-溴-3-氨基吡啶(3.76 g, 21.73 mmol)，联硼酸频那醇酯 (5.52 g, 21.73 mmol)，双(1-金刚烷基)-丁基膦 (1.04 g, 2.90 mmol)和碳酸钾 (5.01 g, 36.22 mmol)溶于乙二醇二甲醚(20 mL)和水(4 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，加入醋酸钯 (325.28 mg, 1.45 mmol)，反应在 80℃下反应 12 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯萃取 (100 mL×3)，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **27c** (600 mg)，产率：32%。

MS m/z (ESI): 258.2 [M+1].

第三步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺

将 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (171.57 mg, 777.47 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)和甲苯(1 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝的正己烷溶液(2 M, 583.10 μL)，然后在 25℃下搅拌 0.5 小时。将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **27c** (100 mg, 388.74 μmol)加入反应液中，然后在 60℃下反应 1 小时。反应结束后，用甲醇淬灭，旋干，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)后，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil； 250×21.2 mm I.D.； 5 μm， 20 mL/min； 流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺 **27** (7 mg)，产率：19%。

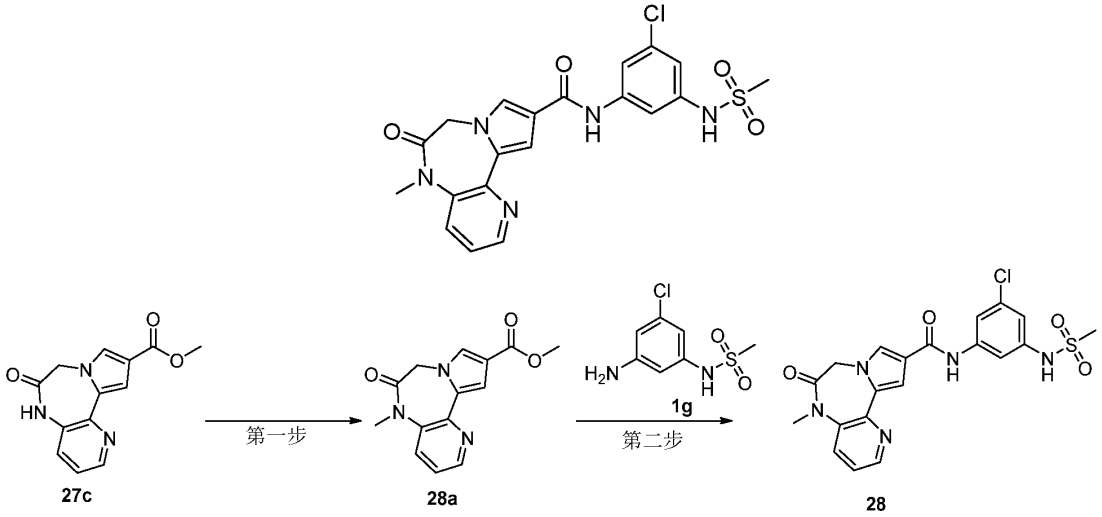
MS m/z (ESI): 446.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.03 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 8.46 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

实施例 28

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺



第一步

methyl 5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxylate

5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯

将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **27c** (300 mg, 1.17 mmol)和碳酸钾 (322.35 mg, 2.33 mmol)溶于 *N*, *N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，再加入碘甲烷 (248.29 mg, 1.75 mmol, 108.90 μL)，然后在室温下反应 3 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **28a** (300 mg)，产率：95%。

MS m/z (ESI): 272.1 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺

将 5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **28a** (250 mg, 921.59 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (406.75 mg, 1.84 mmol)溶于四氢呋喃(2 mL)和甲苯(2 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝的正己烷溶液 (2 M, 2.76 mL)，然后在 60℃下反应 3 小时。反应结束后，用甲醇淬灭，旋干，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)后，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；

5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺 **28** (92 mg)，产率：22%。

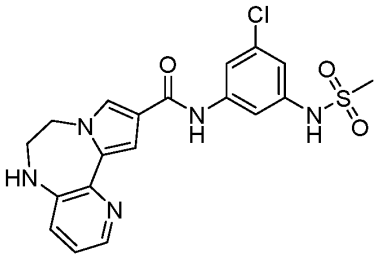
MS m/z (ESI): 460.0 [M+1].

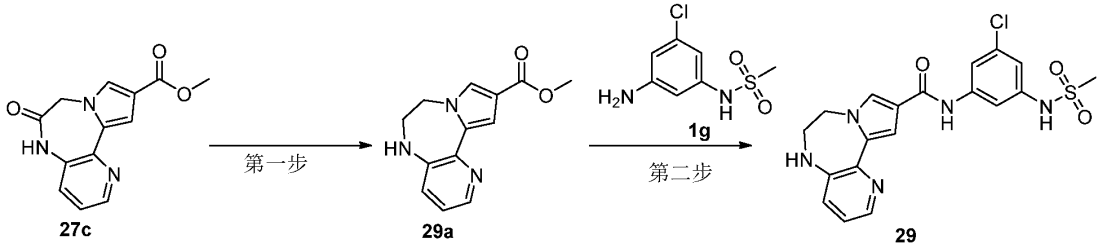
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 2H), 8.54 (dd, J = 4.8, 1.2 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

实施例 29

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺





第一步

methyl 6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxylate

6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯

将 6-氧代-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **27c** (200 mg, 777.47 μmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中，在 0℃下逐滴加入硼烷二甲硫醚 (2 M, 9.72 mL)，然后在室温下反应 1 小时。反应液用甲醇淬灭，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **29a** (110 mg)，产率：58%。

MS m/z (ESI): 244.0 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6,7-dihydro-5H-pyrido[2,3-f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-10-carboxamide

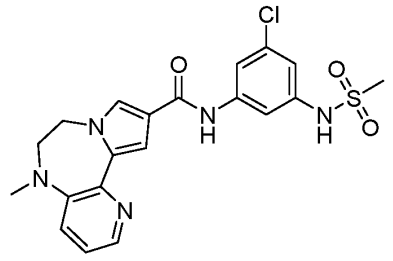
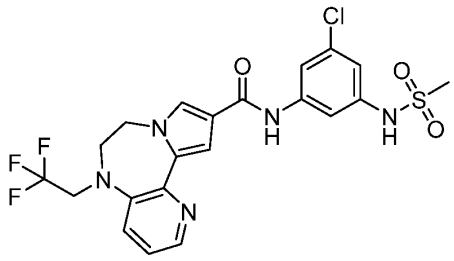
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺

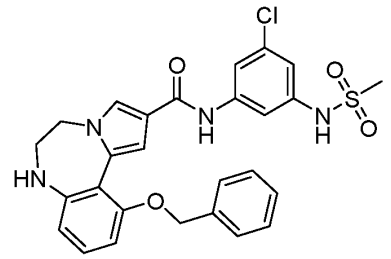
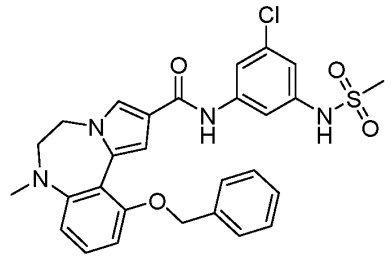
将 6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-羧酸甲酯 **29a** (90 mg, 369.97 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (163.29 mg, 739.95 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)和甲苯(2 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝 (2 M, 554.96 μL)，然后在 60℃下反应 3 小时。反应结束后，用甲醇淬灭，旋干，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)后，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6,7-二氢-5H-吡啶并[2,3-f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-10-甲酰胺 **29** (50 mg)，产率：31%。

MS m/z (ESI): 432.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.89 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 4.0, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.21 (m, 2H), 3.46 (dd, J = 7.2, 3.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).

按照本发明实施例 29 的制备方法，制备实施例 30-34，具体结构及结构表征如下：

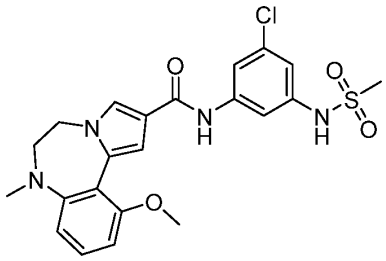
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 30	446.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.09 (dd, *J* = 4.4, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.22 (m, 2H), 3.60 – 3.45 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.95 (s, 3H).
 31	514.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.08 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.17 (dd, J = 4.3, 1.2 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 2H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.17 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.40 – 4.29 (m, 4H), 3.08-3.64 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

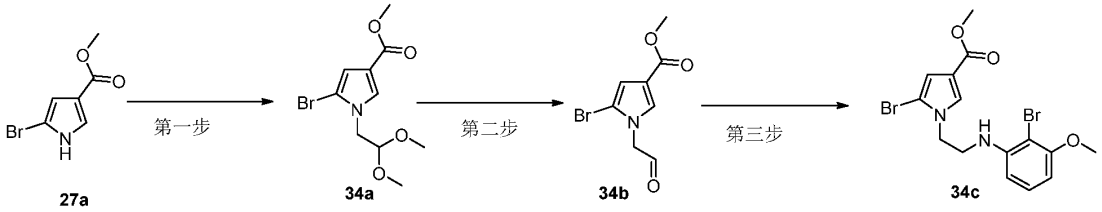
 32	537.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (s, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (dt, J = 18.4, 7.2 Hz, 3H), 7.01 – 6.96 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.50 (dd, J = 14.4, 8.0 Hz, 2H), 5.67 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.14 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).
 33	551.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 – 7.23 (m, 4H), 6.90 – 6.84 (m, 3H), 6.75 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

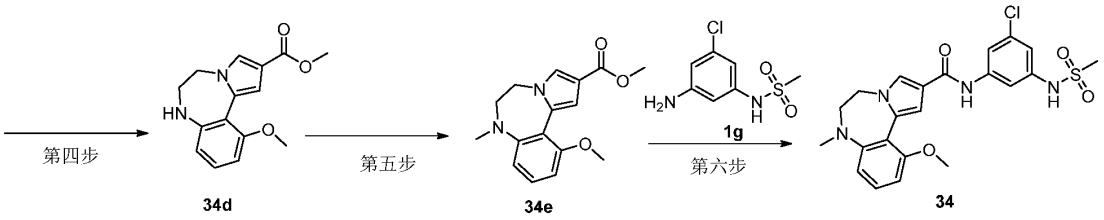
实施例 34

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺







第一步

methyl 5-bromo-1-(2,2-dimethoxyethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

25ºC 下，将 5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27a** (5.00 g, 24.5 mmol)，2-溴-1,1-二甲氧基乙烷 (8.28 g, 49.0 mmol)和碳酸铯 (24.0 g, 73.5 mmol)加入乙腈(50 mL)中，80 C 下反应 18 小时。过滤，滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34a** (5.0 g)，产率：70%。

MS m/z (ESI): 292.0/294 [M+1].

第二步

methyl 5-bromo-1-(2-oxoethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

25ºC 下，将 5-溴-1-(2,2-二甲氧基乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34a** (1.00 g, 3.42 mmol)加入三氟乙酸(10 mL)中，25ºC 下反应 0.5 小时。将体系减压浓缩后得到 5-溴-1-(2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34b** (800 mg)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 264.0/266 [M+1].

第三步

methyl 5-bromo-1-(2-((2-bromo-3-methoxyphenyl)amino)ethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-((2-溴-3-甲氧基苯基)氨基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

25ºC 下，将 5-溴-1-(2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34b** (700 mg, 2.84 mmol)加入 1,2-二氯乙烷(10 mL)中，将醋酸硼氢化钠 (1.81 g, 8.53 mmol)，醋酸 (17.1 mg, 0.284 mmol)和 2-溴-3-甲氧基苯胺 (575 mg, 2.84 mmol)加入上述反应液，25ºC 下反应 18 小时。将体系加甲醇(20 mL)后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2-((2-溴-3-甲氧基苯基)氨基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34c** (150 mg)，产率：12%。

MS m/z (ESI): 430.9/432.9/434.9 [M+1].

第四步

methyl 11-methoxy-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

11-甲氧基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯

25ºC 下，将 5-溴-1-(2-((2-溴-3-甲氧基苯基)氨基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **34c** (140 mg, 0.324 mmol)加入 1,4-二氧六环(5 mL)和水(1 mL)的混合溶液中，将醋酸钯 (14.5 mg, 0.0648 mmol)，联硼酸频那醇酯 (247 mg, 0.972 mmol)，碳酸钾 (134 mg, 0.972 mmol)和正

丁基二(1-金刚烷基)膦 (46.5 mg, 0.130 mmol)加入上述反应液，氮气保护下升温至 80°C 反应 18 小时。将体系过滤后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-甲氧基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **34d** (80 mg)，产率：91%。

MS m/z (ESI): 273.1 [M+1].

第五步

methyl 11-methoxy-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯

25°C 下，将 11-甲氧基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **34d** (80 mg, 0.294 mmol)加入甲醇(5 mL)中，将甲醛水溶液 (298 mg, 3.67 mmol, 0.27 mL, 37%纯度)和钯碳 (40.0 mg, 10 % 钯含量, 55% w/w 的含水量)加入上述反应液，氢气氛围下 25°C 反应 2 小时。将体系过滤后滤液减压浓缩，得到 11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **34e** (80.0 mg)，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 287.1 [M+1].

第六步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

25°C 下，将 11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **34e** (50.0 mg, 0.175 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (57.8 mg, 0.262 mmol)加入四氢呋喃(10 mL)中，将三甲基铝的正己烷溶液(1 M, 0.87 mL)加入上述反应液，60°C 下反应 18 小时。将混合物倒入甲醇中(50 mL)后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)后，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **34** (16 mg)，产率：19%。

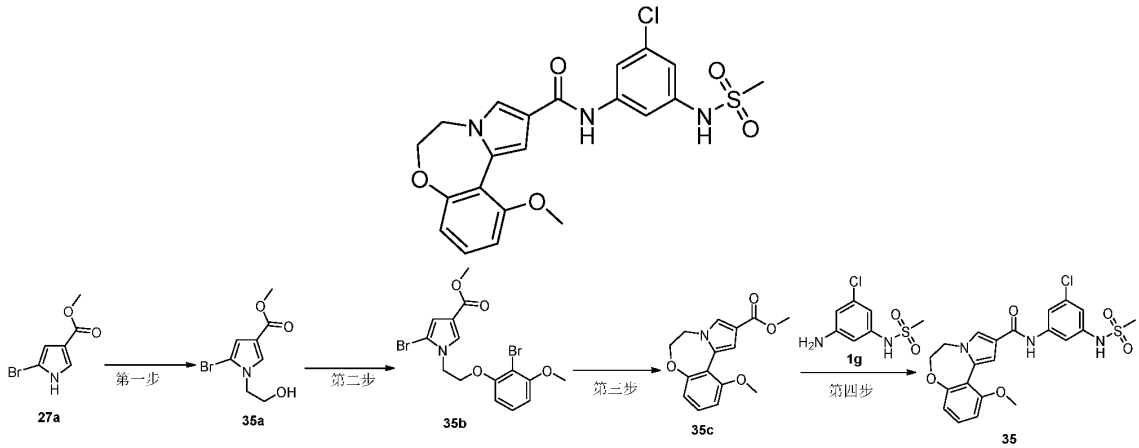
MS m/z (ESI): 475.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 2H), 6.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.01 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.70 (s, 3H).

实施例 35

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 5-bromo-1-(2-hydroxyethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27a** (1.00 g, 4.90 mmol)，2-溴乙醇 (9.19 g, 73.5 mmol)和碳酸铯 (24.0 g, 73.5 mmol)加入乙腈(50 mL)中，80°C 下反应 18 小时。将体系过滤后滤液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35a** (900 mg)，产率：74%。

MS m/z (ESI): 247.9/249.9 [M+1].

第二步

methyl 5-bromo-1-(2-(2-bromo-3-methoxyphenoxy)ethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35a** (400 mg, 1.61 mmol)，氰基亚甲基三正丁基膦 (973 mg, 4.03 mmol)和 2-溴-3-甲氧基苯酚 (491 mg, 2.42 mmol)加入甲苯(5 mL)中，80°C 下反应 2 小时。将体系减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35b** (400 mg)，产率：57%。

MS m/z (ESI): 431.9/433.9/435.9 [M+1].

第三步

methyl 11-methoxy-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

25°C 下，将 5-溴-1-(2-(2-溴-3-甲氧基苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35b** (400 mg, 0.927 mmol)加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2 mL)的混合溶液中，将醋酸钯 (62.2 mg, 0.277 mmol)，联硼酸频那醇酯 (1.06 g, 4.16 mmol)，碳酸钾 (574 mg, 4.16 mmol)和正丁基二(1-金

刚烷基)膦 (199 mg, 0.554 mmol)加入上述反应液，氮气保护下 80°C 反应 18 小时。将体系过滤后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **35c** (200 mg)，产率：79%。

MS m/z (ESI): 274.0 [M+1].

第四步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-methoxy-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

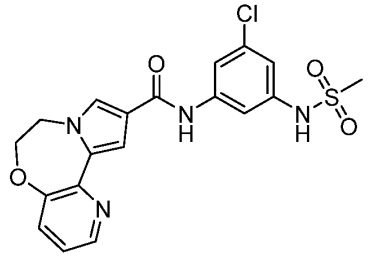
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

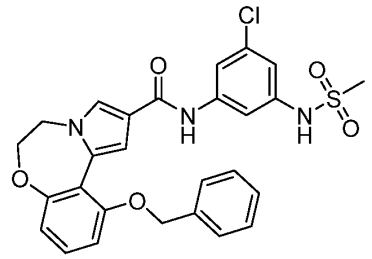
25°C 下，将 11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **35c** (200 mg, 0.732 mmol)，*N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (242 mg, 1.10 mmol)加入四氢呋喃 (10 mL)中，将三甲基铝的正己烷溶液 (2 M, 1.8 mL)加入上述反应液，60°C 下反应 18 小时。将混合物倒入甲醇中(50 mL)后减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)后，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-甲氧基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **35** (60 mg)，产率：18%。

MS m/z (ESI): 462.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.63 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.97 - 6.92 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

按照本发明实施例 35 的制备方法，制备实施例 36-37，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 36	433.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.96 (s, 1H), 8.30 (dd, *J* = 4.4, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 2H), 7.67 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.57 – 4.51 (m, 2H), 4.50 – 4.42 (m, 2H), 3.05 (s, 3H).

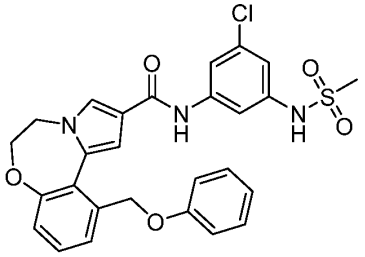
 37	538.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.21 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 2H), 7.04-6.98 (m, 2H), 6.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

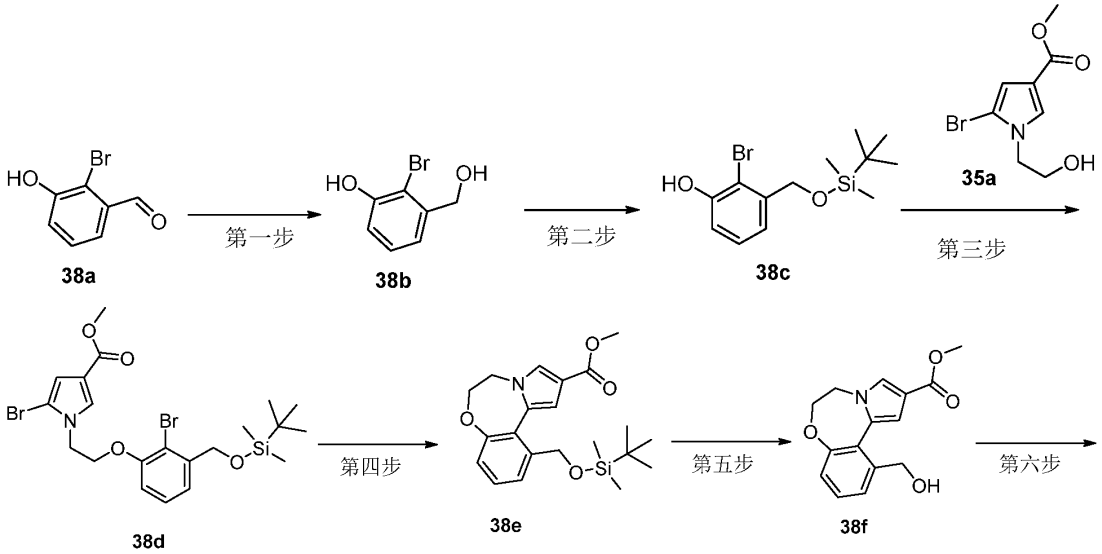
实施例 38

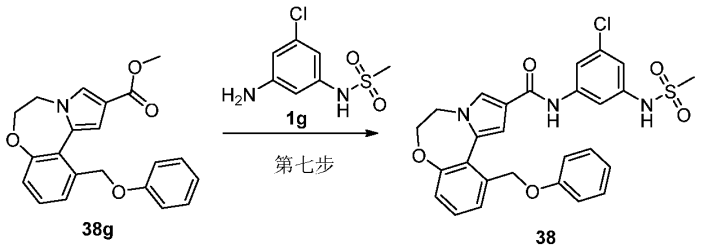
N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(phenoxymethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂

5 䓬-2-甲酰胺







第一步

2-bromo-3-(hydroxymethyl)phenol

2-溴-3-(羟甲基)苯酚

室温下，将 2-溴-3-羟基苯甲醛 **38a** (2.00 g，9.95 mmol)溶于甲醇(30 mL)中，加入硼氢化钠 (1.13 g, 29.85 mmol)，氮气置换三次后，反应于 25℃反应 18 小时。将反应液倒入甲醇(80 mL)中稀释，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 2-溴-3-(羟甲基)苯酚 **38b** (1.78 g)，产率：88%。

MS m/z (ESI): 185.0/187.0 [M+1].

第二步

2-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenol

2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯酚

室温下，将 2-溴-3-(羟甲基)苯酚 **38b** (1.78 g，8.77 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，加入咪唑(1.19 g, 17.53 mmol)，随后滴加叔丁基二甲基氯硅烷 (1.45 g, 9.64 mmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液。氮气置换三次后，反应于 25℃反应 18 小时。将反应液用水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(50 mL×2)提取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL)，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯酚 **38c** (1.5 g)，产率：54%。

MS m/z (ESI): 317.0/319.0 [M+1].

第三步

methyl 5-bromo-1-(2-(2-bromo-3-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)phenoxy)ethyl)-1H-pyrrole-3-carboxylate

5-溴-1-(2-(2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

室温下，将 2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯酚 **38c** (959.27 mg，3.02 mmol)和 5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35a** (500.00 mg，2.02 mmol)溶于甲苯(10 mL)中，滴加氰基亚甲基三正丁基膦 (1.46 g, 6.05 mmol，1.58 mL)，氮气置换三次后，反应于 80℃反应 18 小时。将反应液过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-溴-1-(2-(2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **38d** (580 mg)，产率：52%。

MS m/z (ESI): 568.0/570.0/572.0 [M+23].

第四步

methyl 11-(((tert-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 5-溴-1-(2-(2-溴-3-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)苯氧基)乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **38d** (580.00 mg，1.06 mmol)溶于乙二醇二甲醚(6 mL)和水(0.5 mL)的混合溶液中，依次加入碳酸钾 (439.35 mg, 3.18 mmol)，频哪醇双联硼 (807.25 mg, 3.18 mmol)，醋酸钯 (47.58 mg, 0.21 mmol)和正丁基二(1-金刚烷基)膦 (151.97 mg, 0.42 mmol)，氮气置换三次后，反应于 80℃反应 1 小时。将反应液过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38e** (327 mg)，产率：79%。

MS m/z (ESI): 388.2 [M+1].

第五步

methyl 11-(hydroxymethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-(羟甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 11-(((叔丁基二甲基甲硅烷基)氧基)甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38e** (277.00 mg，0.71 mmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，滴加氯化氢的乙酸乙酯溶液(1.2 mL，4 M)，反应于 25℃反应 1 小时。将反应液减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-(羟甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38f** (107 mg)，产率：55%。

MS m/z (ESI): 274.2 [M+1].

第六步

methyl 11-(phenoxymethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将 11-(羟甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38f** (107.00 mg，0.39 mmol)和苯酚(55.27 mg，0.59 mmol)溶于甲苯(1 mL)溶液中，滴加氰基亚甲基三正丁基膦 (283.50 mg, 1.17 mmol，0.31 mL)，氮气置换三次后，反应于 80℃反应 18 小时。将反应液过滤，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38g** (97 mg)，产率：71%。

MS m/z (ESI): 350.2 [M+1].

第七步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-(phenoxymethyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

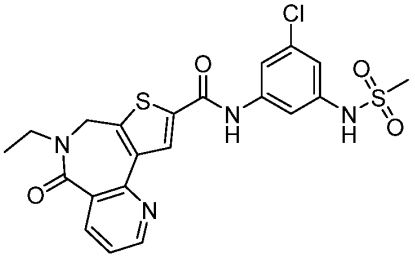
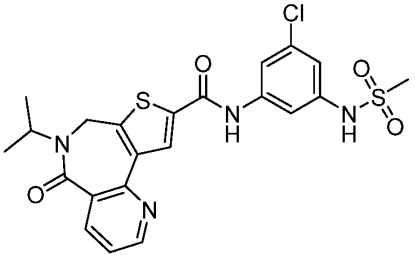
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

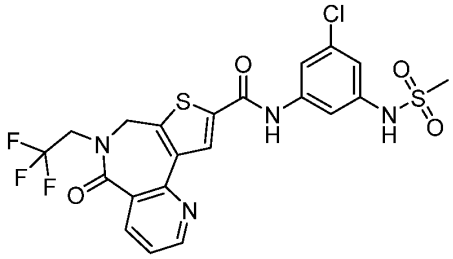
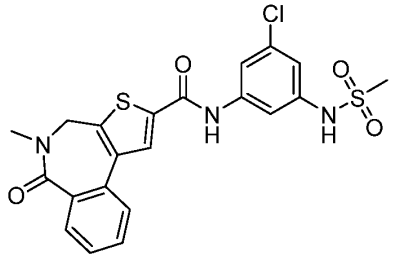
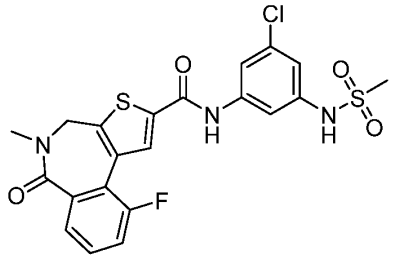
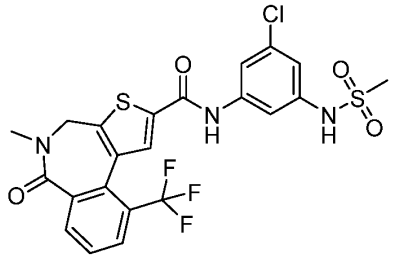
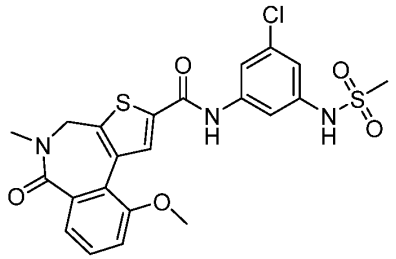
室温下，将 11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **38g** (97.00 mg，0.28 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (61.27 mg，0.28 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)溶液中，滴加三甲基铝 (80.00 mg, 1.11 mmol，2 M)。反应于 60℃反应 18 小时。将反应液倒入甲醇(50 mL)中淬灭，减压浓缩，残余物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil； 250×21.2 mm I.D.； 5 μm， 20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-(苯氧基甲基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **38** (57 mg)，产率：38%。

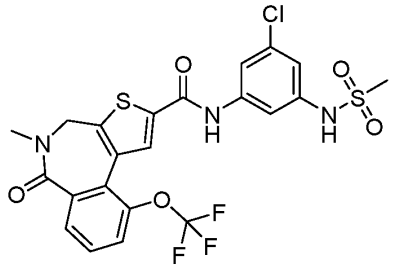
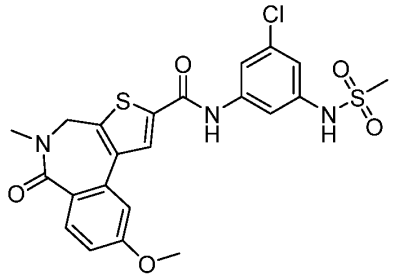
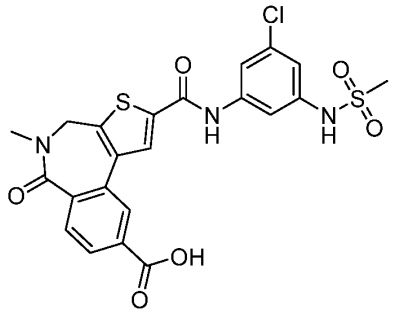
MS m/z (ESI): 538.2 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 – 7.26 (m, 2H), 7.19 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.98-6.89 (m, 5H), 5.16 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).

按照本发明实施例 9 的制备方法，制备实施例 39-48，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 39	491.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.83 – 8.80 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.31 – 8.27 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.56 – 7.51 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.64 – 3.57 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).
 40	505.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.63 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.84 – 8.79 (m, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.32 -8.27 (m, 1H), 7.71 – 7.65 (m, 2H), 7.55 – 7.50 (m, 1H), 6.96 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

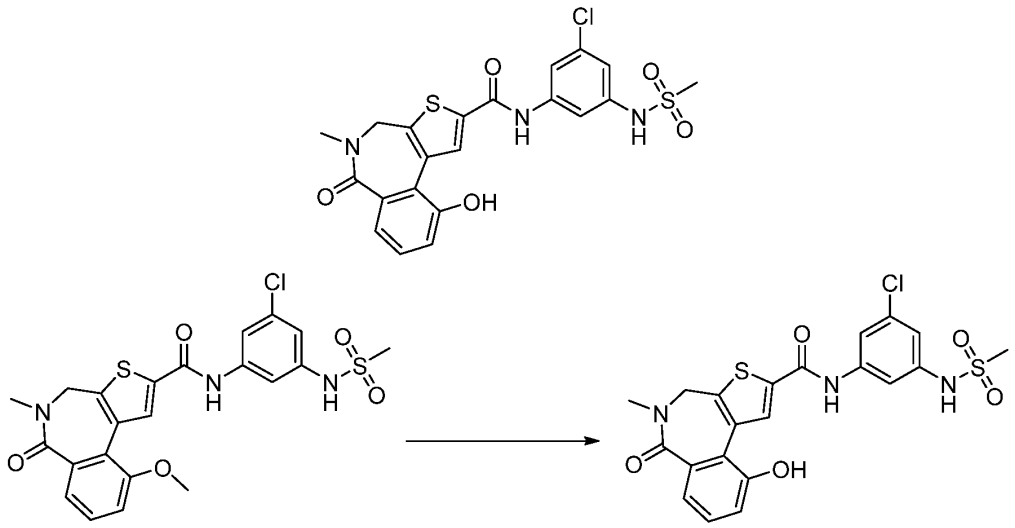
 41	545.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.65 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.90 – 8.85 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.34 – 8.30 (m, 1H), 7.73 – 7.65 (m, 2H), 7.60 – 7.55 (m, 1H), 6.96 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.54 – 4.43 (m, 2H), 3.07 (s, 3H).
 42	476.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.48 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.88 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69 – 7.64 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 1H), 6.96 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
 43	494.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 8.44 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.71 – 7.66 (m, 2H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.53 (m, 2H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.61 – 4.35 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
 44	544.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.56 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.55 - 4.37 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
 45	506.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.66 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 6.96 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H),

		3.06 (s, 3H). 3.05 (s, 3H).
 46	560.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.54 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 7.74 – 7.69 (m, 1H), 7.67-7.60 (m, 3H), 6.98 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 4.59 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H) , 3.06 (s, 3H).
 47	506.1 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.09 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
 48	520.0 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.72 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

实施例 49

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-hydroxy-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺



45 49

将 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-甲氧基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **45** (125.00 mg, 0.12 mmol)溶于二氯甲烷(2 mL)，氮气置换三次后，滴加三溴化硼 (185.67 mg, 0.74 mmol)，反应于 25°C搅拌 18 小时。将反应液倒入甲醇(50 mL)中搅拌 1 小时淬灭，过滤，减压浓缩，残余物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-羟基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **49** (5 mg)，产率：8%。

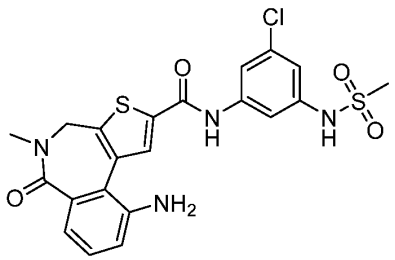
MS m/z (ESI): 492.0 [M+1].

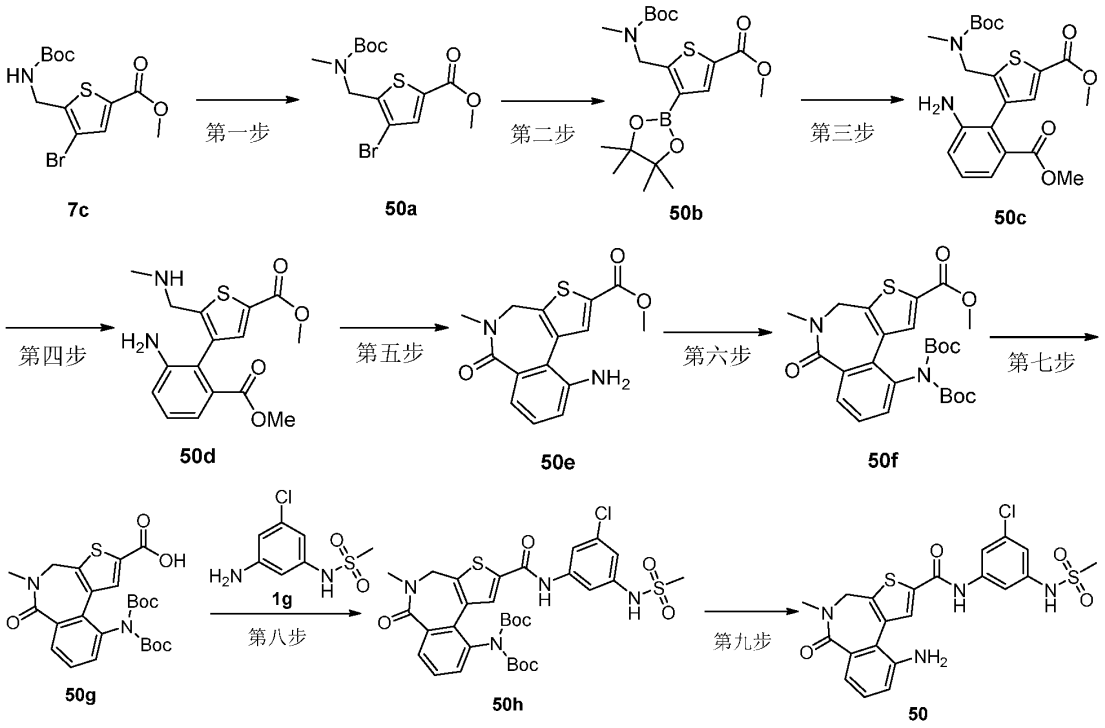
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.51 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.22 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.47 – 4.28 (m, 2H), 3.06 (s, 3H) , 3.05 (s, 3H).

实施例 50

10-amino-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-氨基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 4-bromo-5-(((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7c** (5 g, 14.28 mmol)和碳酸铯 (9.30 g, 28.55 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(50 mL)中，向所得混合物中加入碘甲烷 (6.08 g, 42.83 mmol, 2.67 mL)，将反应液置于室温下搅拌 12 小时。将反应液加水（500 mL）稀释，并用乙酸乙酯（100 mL×3）萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50a** (2.7 g)，产率：52%。

MS m/z (ESI): 386.0 [M+1].

第二步

methyl 5-(((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)-4-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thiophene-2-carboxylate

5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50a** (500 mg, 1.37 mmol)和联硼酸频那醇酯 (693.31 mg, 2.73 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中，向所得混合物中加入三(二亚苄基丙酮)二钯 (250.01 mg, 273.02 μmol)、2-二环己基膦-2',4',6'-三异丙基联苯 (195.23 mg, 409.53 μmol)和乙酸钾 (401.93 mg, 4.10 mmol)，反应液经氮气置换 3 次并在氮

气保护下于 90℃条件搅拌 2 小时。反应液过滤，得到 5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50b** 溶液，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 434.2 [M+1].

第三步

methyl 4-(2-amino-6-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(((tert-butoxycarbonyl)(methyl)amino)methyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

向上一步 5-(((叔丁氧基羰基)(甲基)氨基)甲基)-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50** 溶液中加入 3-氨基-2-溴苯甲酸甲酯 (335.59 mg, 1.46 mmol)、[1,1'-双（二苯基膦基）二茂铁]二氯化钯 (177.89 mg, 243.12 μmol)、碳酸钾 (504.02 mg, 3.65 mmol) 和水(2 mL)。反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于 90℃条件搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩后加水(20 mL)稀释并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，萃取液用无水硫酸钠干燥，浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50c** (154 mg)，产率：29%。

MS m/z (ESI): 335.0 [M+1].

第四步

methyl 4-(2-amino-6-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-((methylamino)methyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-((甲基氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧羰基)(甲基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50c** (150 mg, 345.22 μmol)溶于氯化氢的乙酸乙酯溶液(2 mL, 4 M)，将反应液置于室温条件下搅拌 6 小时。反应液经减压浓缩后，得 4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-((甲基氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50d** 残余物，直接用于下一步。

MS m/z (ESI):335.0 [M+1].

第五步

methyl 10-amino-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-氨基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 4-(2-氨基-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-((甲基氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **50d** 溶于四氢呋喃(2 mL)中，缓慢滴加三乙胺调节溶液的 pH 至 7，所得混合溶液经氮气置换 3 次，在 0℃条件下向反应液中缓慢滴加三甲基铝(86.23 mg, 1.20 mmol, 106.45 μL)。反应液在氮气保护下于 60℃条件搅拌 12 小时。将反应液缓慢加入甲醇溶液中进行淬灭，浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-氨基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **50e** (60 mg)，产率：66%。

MS m/z (ESI): 303.0 [M+1].

第六步

methyl 10-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methyl-6-oxo-4H-thieno[2,3-d][2]benzazepine-2-carboxylate

10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-氨基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **50e** (60 mg, 198.45 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，向所得混合溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (86.62 mg, 396.89 μmol, 91.18 μL)、4-二甲氨基吡啶 (2.42 mg, 19.84 μmol)和碳酸铯 (129.32 mg, 396.89 μmol)，将反应液置于 65℃条件下搅拌 1 小时。反应液经减压过滤，滤饼用乙酸乙酯洗涤，滤液浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **50f** (69 mg)，产率：86%。

MS m/z (ESI): 503.2 [M+1].

第七步

10-[bis(tert-butoxycarbonyl)amino]-5-methyl-6-oxo-4H-thieno[2,3-d][2]benzazepine-2-carboxylic acid

10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸

将 10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **50f** (69 mg, 137.29 μmol) 溶于四氢呋喃(2 mL)和水(1 mL)中，向所得混合溶液中加入氢氧化锂一水合物 (11.52 mg, 274.58 μmol)。将反应液置于室温条件下搅拌 2 小时。反应液浓缩后，得到 10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸 **50g**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 489.0 [M+1].

第八步

tert-butyl N-tert-butoxycarbonyl-N-[2-[[3-chloro-5-(methanesulfonamido)phenyl]carbamoyl]-5-methyl-6-oxo-4H-thieno[2,3-d][2]benzazepin-10-yl]carbamate

N-叔丁氧羰基-N-[2-[[3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基]氨基甲酰基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-10-基]氨基甲酸叔丁酯

将 10-[双(叔丁氧基羰基)氨基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-2-羧酸 **50g** 和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (42.81 mg, 194.00 μmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(1 mL)中，向所得混合溶液中加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐 (202.29 mg, 388.00 μmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺 (100.29 mg, 776.00 μmol, 137.57 μL)。将反应液置于 65℃条件下搅拌 2 小时。向反应液中加水(10 mL)稀释，并用乙酸乙酯(20 mL×3)萃取，萃取液经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 N-叔丁氧羰基-N-[2-[[3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基]氨基甲酰基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2,3-d][2]苯并氮杂䓬-10-基]氨基甲酸叔丁酯 **50h** (80 mg)，产率：89%。

MS m/z (ESI): 691.1 [M+1].

第九步

10-amino-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-氨基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

将 N-叔丁氧羰基-N-[2-[[3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基]氨基甲酰基]-5-甲基-6-氧代-4H-噻吩并[2，3-d][2]苯并氮杂䓬-10-基]氨基甲酸叔丁酯 **50h** (80 mg, 115.74 μmol) 溶于二氯甲烷(2 mL)中，向所得混合溶液中加入三氟乙酸 (13.20 mg, 115.74 μmol, 1 mL)。将反应液置于室温条件下搅拌 1 小时。反应液经减压浓缩，残余物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-氨基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **50** (3 mg)，产率：5%。

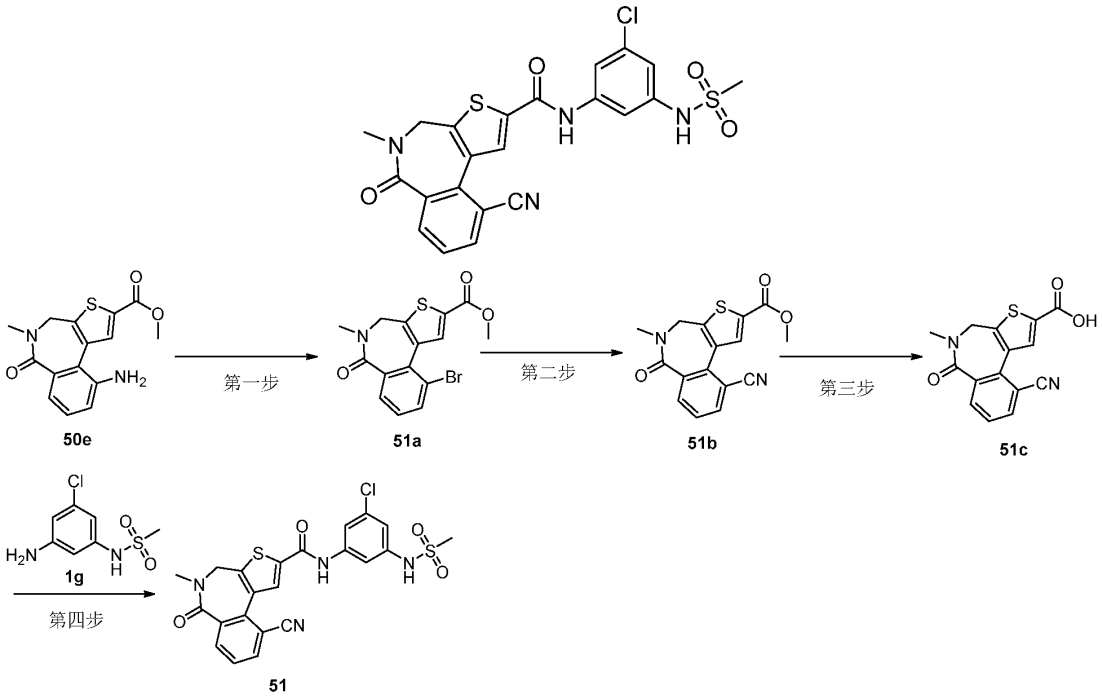
MS m/z (ESI): 491.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.16 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.96 – 6.92 (m, 2H), 6.01 (s, 2H), 4.43 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).

实施例 51

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-cyano-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 10-bromo-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-溴-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-氨基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **50e** (330 mg, 1.09 mmol)溶于二甲基亚砜(5 mL)中，向所得溶液中加入亚硝酸叔丁酯 (337.65 mg, 3.27 mmol, 389.45 μL)，反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于室温条件搅拌 20 分钟，将溴化亚铜 (469.71 mg, 3.27 mmol)加入反应液并于室温条件下搅拌 2 小时。向反应液中加水(100 mL)稀释，并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，萃取液经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-溴-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **51a** (150 mg)，产率：37%。

MS m/z (ESI): 366.0 [M+1].

第二步

methyl 10-cyano-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

向 10-溴-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **51a** (80 mg, 218.44 μmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，向所得溶液中加入氰化锌 (76.95 mg, 655.33 μmol)和四(三苯基膦)钯 (50.48 mg, 43.69 μmol)。反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于 100℃条件搅拌 3 小时。向反应液中加水(20 mL)稀释，并用乙酸乙酯(15 mL×3)萃取，萃取液经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **51b** (60 mg)，产率：88%。

第三步

10-cyano-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylic acid

10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸

将 10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **51b** (70 mg, 224.11 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，向所得溶液中加入氢氧化锂一水合物 (18.81 mg, 448.23 μmol)和水(1 mL)，将反应液置于室温条件下搅拌 2 小时。反应液经减压浓缩后，得到 10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸 **51c**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 299.0 [M+1].

第四步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-10-cyano-5-methyl-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

将 10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸 **51c** 和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (76.56 mg, 346.95 μmol)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中。向所得混合溶液中加入(7-氮杂苯并三唑-1-氧)三吡咯磷六氟磷酸盐 (361.78 mg, 693.89 μmol)和 *N*，*N*-二异丙基乙胺 (179.36 mg, 1.39 mmol, 246.04 μL)，将反应液置于 65℃条件下搅拌 2 小时。向反应液中加水(20 mL)稀释，并用乙酸乙酯(30 mL×3)萃取，萃取液经无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-10-氰基-5-甲基-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **51** (46 mg)，产率：40%。

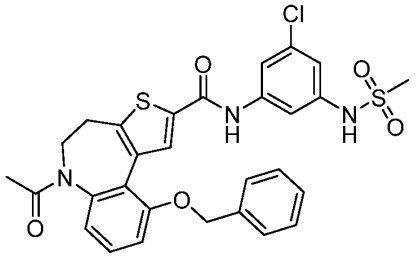
MS m/z (ESI): 501.0 [M+1].

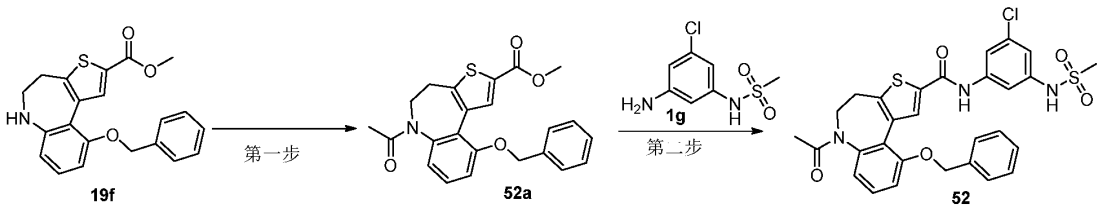
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.11 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.19 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.75 – 7.66 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).

实施例 52

6-acetyl-10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

6-乙酰基-10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 6-acetyl-10-(benzyloxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxylate

6-乙酰基-10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **19f** (40 mg, 109.46 μmol) 溶于二氯甲烷(1 mL)中，向所得溶液中加入三乙胺 (33.23 mg, 328.37 μmol, 45.64 μL)，将反应液置于冰浴中降温至 0℃后加入乙酰氯 (17.18 mg, 218.91 μmol, 15.57 μL)。将反应液置于室温条件下搅拌 1 小时。所得混合液经减压浓缩得到 6-乙酰基-10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **52a**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 408.2 [M+1].

第二步

6-acetyl-10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[b]thieno[3,2-d]azepine-2-carboxamide

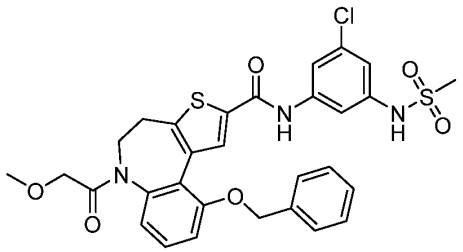
6-乙酰基-10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺

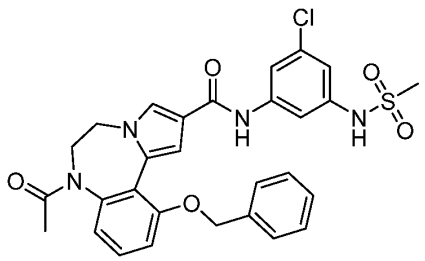
将 6-乙酰基-10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3,2-d]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **52a** 和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (64.99 mg, 294.49 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝的正己烷溶液 (2 M, 736.23 μL)，将反应液置于 60℃条件下搅拌 1 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(5 mL)中淬灭反应，减压浓缩，残余物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 6-乙酰基-10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[b]噻吩并[3，2-d]氮杂䓬-2-甲酰胺 **52** (30 mg)，产率：34%。

MS m/z (ESI): 596.1 [M+1].

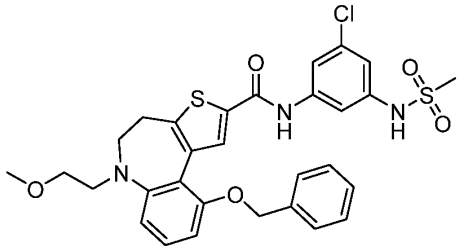
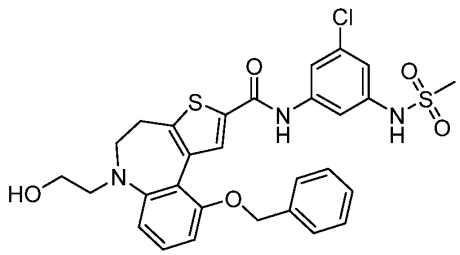
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.07 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.68 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 3H), 7.34 – 7.24 (m, 4H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.96 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.08 (s, 3H), 2.78 – 2.69 (m, 1H), 1.55 (s, 3H).

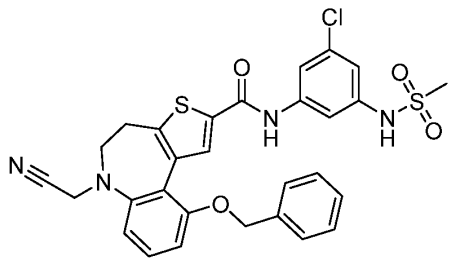
按照本发明实施例 52 的制备方法，制备实施例 53-54，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 53	626.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.35 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 15.6, 7.2 Hz, 3H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 3H), 7.13 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.85 (td, *J* = 12.4, 6.8 Hz, 1H), 3.73 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 12.0, 6.8 Hz, 1H), 3.24 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.17 – 3.12 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.78 – 2.71 (m, 1H).

 54	579.2 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.59 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 7.46 – 7.28 (m, 7H), 7.09 – 7.05 (m, 1H), 7.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 4.87 (ddd, J = 15.6, 9.6, 3.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J = 14.2, 6.2 Hz, 1H), 3.71 (ddd, J = 14.0, 9.8, 4.0 Hz, 1H), 3.37 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.05 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

按照本发明实施例 19 的制备方法，制备实施例 55-57 具体结构及结构表征如下：

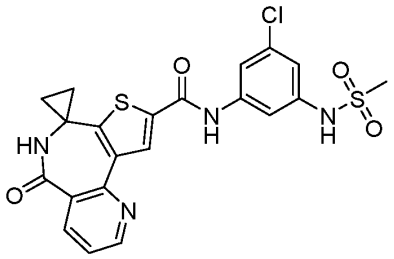
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 55	612.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.30 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.65 (dt, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 7.45 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 2H), 7.30 – 7.17 (m, 4H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.35 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.25 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
 56	598.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 – 7.61 (m, 2H), 7.45 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 2H), 7.27 – 7.21 (m, 4H), 6.95 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.46 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.41 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.87 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

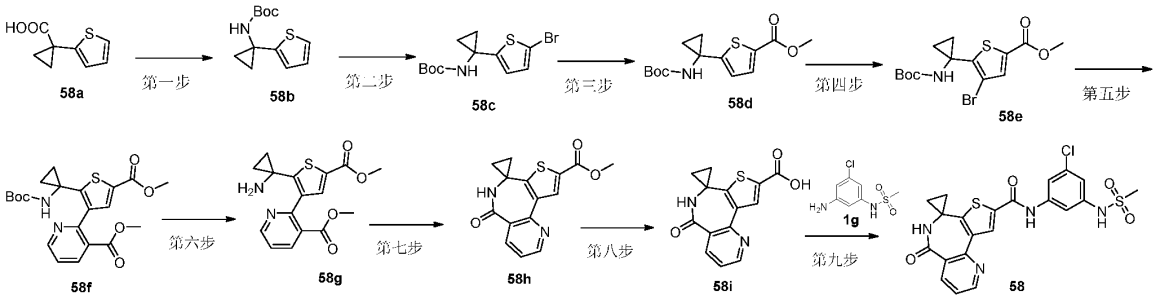
 57	593.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.61 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.48 – 7.42 (m, 2H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 3H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.56 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.90 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

实施例 58

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine]-9'-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1.7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-甲酰胺





第一步

tert-butyl (1-(thiophen-2-yl)cyclopropyl)carbamate

(1-(噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

将 1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸 **58a** (200 mg, 1.19 mmol, 市售)和三乙胺(200 mg, 1.19 mmol)溶于甲苯(10 mL)和叔丁醇(2 mL)中，再加入叠氮磷酸二苯酯(392.64 mg, 1.43 mmol)，然后在 80°C氮气氛围下反应 12 小时。将反应液用水稀释，用二氯甲烷(20 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化

(洗脱剂：A 体系)，得到(1-(噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **58b** (170 mg)，产率：59%。
MS m/z (ESI): 184.0 [M+1].

第二步

tert-butyl (1-(5-bromothiophen-2-yl)cyclopropyl)carbamate

(1-(5-溴噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯

将(1-(噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **58b** (1.1 g, 4.60 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(15 mL)中，然后加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(1.23 g, 6.89 mmol)，在室温下反应 2 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到(1-(5-溴噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **58c** (1.3 g)，产率 90%。
MS m/z (ESI): 263.9 [M+1].

第三步

methyl 5-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)thiophene-2-carboxylate

5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将(1-(5-溴噻吩-2-基)环丙基)氨基甲酸叔丁酯 **58c** (500 mg, 1.57 mmol)，三乙胺(476.97 mg, 4.71 mmol)溶于甲醇(10 mL)中，再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(233.10 mg, 314.24 μmol)，然后在一氧化碳气氛下 80℃反应 2 小时。反应结束后，将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(20 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **58d** (180 mg)，产率 81%。
MS m/z (ESI): 242.0 [M+1].

第四步

methyl 4-bromo-5-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **58d** (1.5 g, 4.13 mmol)溶于四氢呋喃(20 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝(2 M, 12.38 mL)，然后在 60℃下反应 12 小时。反应液用甲醇淬灭，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-溴-5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **58e** (400 mg)，产率 29%。
MS m/z (ESI): 332.0 [M+1].

第五步

methyl 2-(2-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)cyclopropyl)-5-(methoxycarbonyl)thiophen-3-yl)nicotinate

2-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯

将 4-溴-5-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **58e** (250 mg, 664.42 μmol)，2-溴烟酸甲酯(287.07 mg, 1.33 mmol)，联硼酸频那醇酯(506.17 mg, 1.99 mmol)，双(1-金刚

烷基)-丁基膦(95.29 mg, 265.77 μmol)和碳酸钾(459.14 mg, 3.32 mmol)溶于乙二醇二甲醚(10 mL)和水(2 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，加入醋酸钯(29.83 mg, 132.88 μmol)，反应液在 80℃下反应 1 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 2-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **58f** (170 mg)，产率 59%。

MS m/z (ESI): 433.2 [M+1].

第六步

methyl 2-(2-(1-aminocyclopropyl)-5-(methoxycarbonyl)thiophen-3-yl)nicotinate

2-(2-(1-氨基环丙基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯

将 2-(2-(1-((叔丁氧基羰基)氨基)环丙基)-5-(甲氧基羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **58f** (180 mg, 416.20 μmol)溶于 4 M 盐酸二氧六环(10 mL)中，然后在室温下反应 1 小时。反应结束后，将反应液减压浓缩，得到 2-(2-(1-氨基环丙基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **58g**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 333.2 [M+1].

第七步

methyl 5'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine]-9'-carboxylate

5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸甲酯

将 2-(2-(1-氨基环丙基)-5-(甲氧羰基)噻吩-3-基)烟酸甲酯 **58g** 溶于四氢呋喃(5 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝(2 M, 902.60 μL)，然在 25℃下反应 1 小时。反应结束后，用甲醇淬灭三甲基铝，用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸甲酯 **58h** (55 mg)，两步产率 40%。

MS m/z (ESI): 301.0 [M+1].

第八步

5'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine]-9'-carboxylic acid

5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸

将 5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸甲酯 **58h** (40 mg, 133.19 μmol)溶于四氢呋喃(4mL)和水(2 mL)中，再加入氢氧化锂一水合物(11.18 mg, 266.37 μmol)，然后在室温下反应 1 小时。反应液减压浓缩，得到 5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸 **58i**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 287.0 [M+1].

第九步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-c]thieno[3,2-e]azepine]-9'-carboxamide

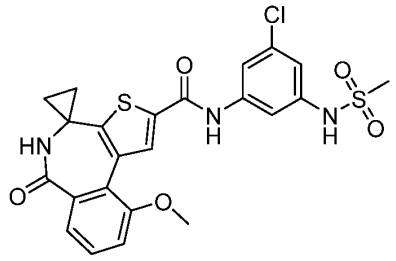
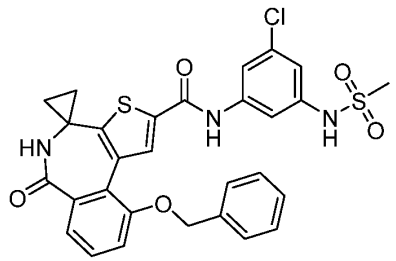
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1.7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-甲酰胺

室温下，将 *O*-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-*N*,*N*,*N*',*N*'-四甲基脲六氟磷酸盐(136.58 mg, 261.96 μmol)和 *N*,*N*-二异丙基乙胺(67.71 mg, 523.92 μmol)加入至 5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-羧酸 **58i** 和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (70.96 mg, 321.55 μmol)的 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中，反应液在 65℃下反应 1 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。残留物用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1.7'-吡啶并[3,2-c]噻吩并[3,2-e]氮杂]-9'-甲酰胺 **58** (8 mg)，产率 9%。

MS m/z (ESI): 489.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.64 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.28 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.29 (s, 2H), 1.12 (s, 2H).

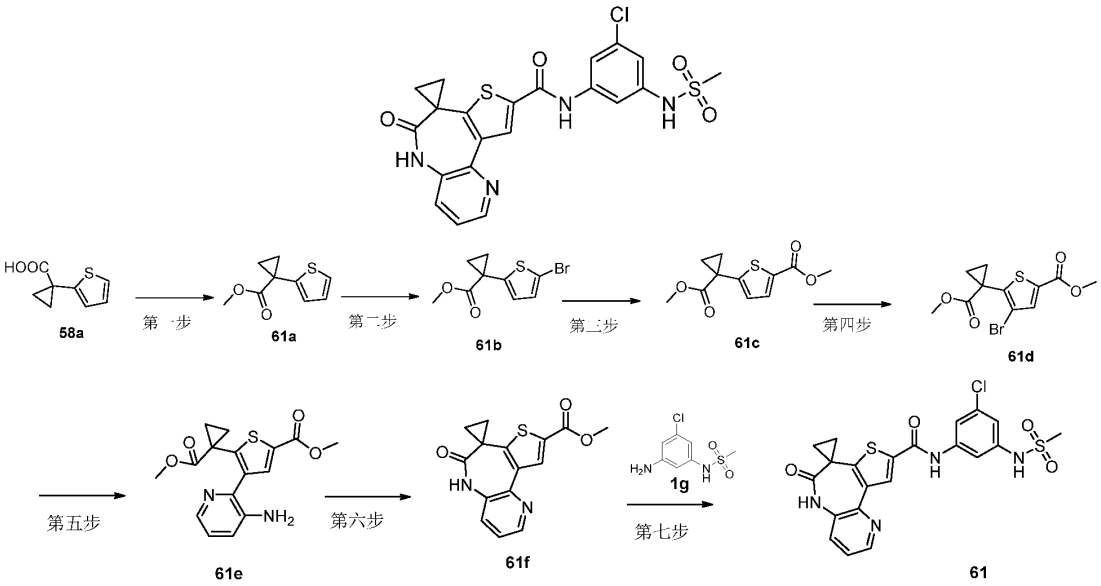
按照本发明实施例 58 的制备方法，制备实施例 59-60，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 59	518.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.04 (s, 3H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 0.97 – 0.90 (m, 1H), 0.68 – 0.61 (m, 1H).
 60	594.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.66 – 7.61 (m, 2H), 7.48 – 7.39 (m, 5H), 7.27 – 7.18 (m, 3H), 6.98 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.43 – 1.23 (m, 2H), 0.97 – 0.88 (m, 1H), 0.66 – 0.57 (m, 1H).

实施例 61

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine]-9'-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-甲酰胺



第一步

methyl 1-(thiophen-2-yl)cyclopropane-1-carboxylate

1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯

将 1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸 **58a** (2 g, 11.89 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(20 mL)中，在 0℃下分批加入氢化钠(1.43 g, 35.67 mmol, 60% purity)，然后在室温下搅拌 15 分钟。然后将碘甲烷滴加至反应液中，继续在室温下反应 1 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(30 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯 **61a** (1.9 g)，产率 87%。

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.19 (dd, J = 5.2, 1.2 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 3.6, 1.2 Hz, 1H), 6.91 (dd, J = 4.8, 3.6 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 1.70 (q, J = 4.0 Hz, 2H), 1.32 (q, J = 4.0 Hz, 2H).

第二步

methyl 1-(5-bromothiophen-2-yl)cyclopropane-1-carboxylate

1-(5-溴噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯

将 1-(噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯 **61a** (500 mg, 2.74 mmol)溶于 *N*,*N*-二甲基甲酰胺(5 mL)中，然后加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(976.65 mg, 5.49 mmol)，在室温下反应 1 小时。将反应液用水稀释，用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水

硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 1-(5-溴噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯 **61b** (460 mg)，产率 64%。

MS m/z (ESI): 261.0 [M+1].

第三步

methyl 5-(1-(methoxycarbonyl)cyclopropyl)thiophene-2-carboxylate

5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 1-(5-溴噻吩-2-基)环丙烷-1-羧酸甲酯 **61b** (1.3 g, 4.98 mmol)，三乙胺(2.01 g, 19.91 mmol, 2.77 mL)溶于甲醇(20 mL)中，再加入[1,1'-双(二苯基膦基)二茂铁]二氯化钯(738.56 mg, 995.65 μmol)，然后在一氧化碳气氛下 70℃反应 2 小时。反应结束后，将反应液用水稀释，用二氯甲烷(100 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61c** (300 mg)，产率 75%。

MS m/z (ESI): 241.0 [M+1].

第四步

methyl 4-bromo-5-(1-(methoxycarbonyl)cyclopropyl)thiophene-2-carboxylate

4-溴-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61c** (300 mg, 1.25 mmol)溶于三氟乙酸(3 mL)和硫酸(0.3 mL)中，然后加入 *N*-溴代丁二酰亚胺(288.89 mg, 1.62 mmol)，在室温下反应 1 小时。反应液用饱和碳酸氢钠溶液调碱，用乙酸乙酯(50 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-溴-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61d** (300 mg)，产率 75%。

MS m/z (ESI): 321.0 [M+1].

第五步

methyl 4-(3-aminopyridin-2-yl)-5-(1-(methoxycarbonyl)cyclopropyl)thiophene-2-carboxylate

4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61d** (700 mg, 2.19 mmol)，2-溴-3-氨基吡啶(758.89 mg, 4.39 mmol)，联硼酸频那醇酯(1.67 g, 6.58 mmol)，双(1-金刚烷基)-丁基膦(314.54 mg, 877.27 μmol)和碳酸钾(1.52 g, 10.97 mmol)溶于乙二醇二甲醚(20 mL)和水(4 mL)中，反应液用氮气置换三次。在氮气氛围保护下，加入醋酸钯(98.48 mg, 438.64 μmol)，反应液在 70℃下搅拌 2 小时。将反应液用水稀释，用二氯甲烷(100 mL)萃取三次，萃取液合并，用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，减压浓缩。用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系))，得到 4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61e** (590 mg)，产率 81%。

MS m/z (ESI): 333.1 [M+1].

第六步

methyl 6'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine]-9'-carboxylate

6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-羧酸甲酯

将 4-(3-氨基吡啶-2-基)-5-(1-(甲氧羰基)环丙基)噻吩-2-羧酸甲酯 **61e** (700 mg, 2.11 mmol)溶于四氢呋喃(10 mL)中，在 0℃下逐滴加入三甲基铝(2 M, 8.42 mL)，然在 60℃下反应 1 小时。反应结束后，用甲醇淬灭三甲基铝，用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系))，得到 6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-羧酸甲酯 **61f** (400 mg)，产率 63%。

MS m/z (ESI): 301.0 [M+1].

第七步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-6'-oxo-5',6'-dihydrospiro[cyclopropane-1,7'-pyrido[3,2-b]thieno[3,2-d]azepine]-9'-carboxamide

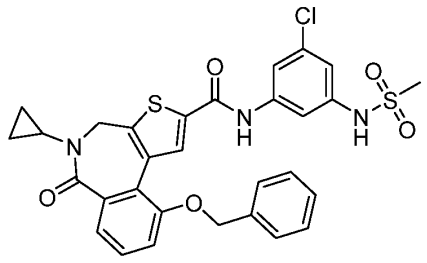
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-甲酰胺

将 6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-羧酸甲酯 **61f** (30 mg, 99.89 μmol)和 N-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (44.09 mg, 199.78 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)，在 0℃下逐滴加入三甲基铝(2 M, 399.56 μL)，然后在 60℃下搅拌 1 小时。反应结束后，用甲醇淬灭三甲基铝，用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-6'-氧代-5',6'-二氢螺[环丙烷-1,7'-吡啶并[3,2-b]噻吩并[3,2-d]氮杂]-9'-甲酰胺 **61** (5 mg)，产率 10%。

MS m/z (ESI): 489.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.61 (s, 1H), 10.42 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.12 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

按照本发明实施例 7 的制备方法，制备实施例 62，具体结构及结构表征如下：

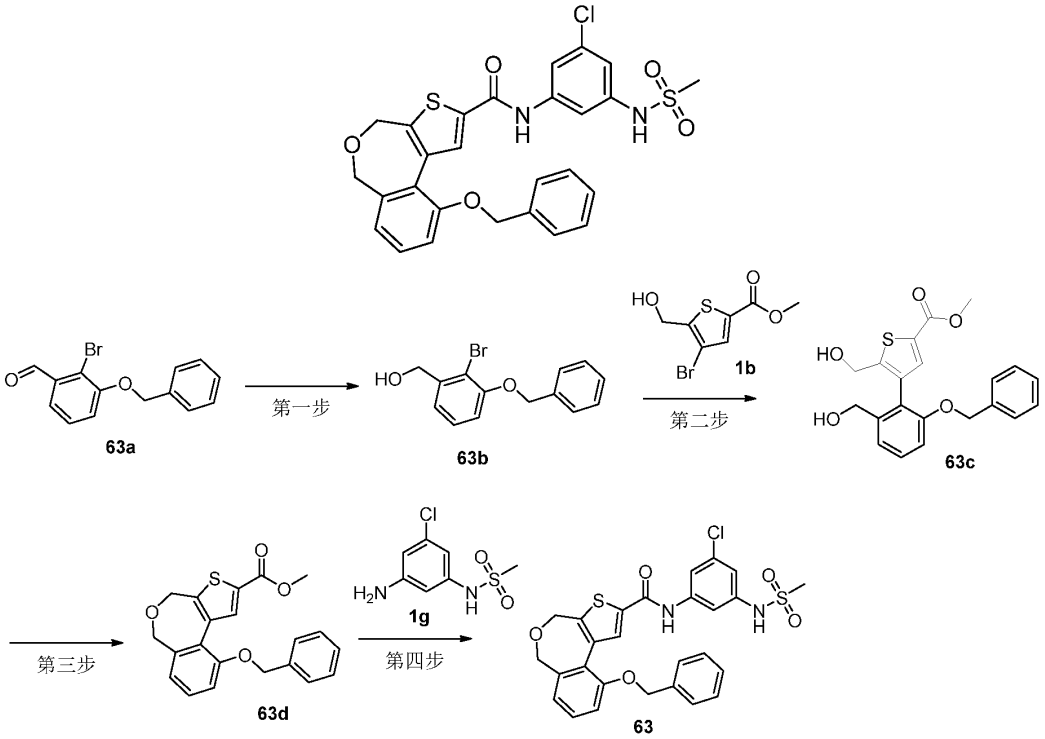
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 62	608.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.63 - 7.59 (m, 2H), 7.53 – 7.42 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.19 (m, 3H), 6.97 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.21

		(d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.94 - 2.84 (m, 1H), 0.91 - 0.73 (m, 3H), 0.73 - 0.59 (m, 1H).

实施例 63

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺



第一步

(3-(benzyloxy)-2-bromophenyl)methanol

(3-(苄氧基)-2-溴苯基)甲醇

0ºC 下，将 3-(苄氧基)-2-溴苯甲醛 **63a** (1.00 g, 3.43 mmol)的甲醇(20 mL)溶液加入硼氢化钠(390 mg, 10.3 mmol)，25℃下反应 18 小时。将混合物加甲醇(50 mL)稀释后减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，得到(3-(苄氧基)-2-溴苯基)甲醇 **63b** (900 mg)，产率：89%。

MS m/z (ESI): 292/294.0 [M+1].

第二步

methyl 4-(2-(benzyloxy)-6-(hydroxymethyl)phenyl)-5-(hydroxymethyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-(苄氧基)-6-(羟甲基)苯基)-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将(3-(苄氧基)-2-溴苯基)甲醇 **63b** (900 mg, 3.07 mmol)溶于 1,4-二氧六环(10 mL)中，向所得溶液中加入 4-溴-5-(羟甲基)噻吩-2-甲酸甲酯 **1b** (1.36 g, 5.18 mmol)，联硼酸频那醇酯 (3.03 g, 11.95 mmol)，正丁基二(1-金刚烷基)膦(571 mg, 1.59 mmol)，碳酸钾(1.65 g, 12.0 mmol)，醋酸钯(179 mg, 0.797 mmol)和水(1 mL)。反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于 80°C 条件下搅拌 2 小时。过滤后减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 4-(2-(苄氧基)-6-(羟甲基)苯基)-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **63c** (1.20 g, 60%纯度)。产率：64%。

MS m/z (ESI): 385.2 [M+1].

第三步

methyl 10-(benzyloxy)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-羧酸甲酯

将 4-(2-(苄氧基)-6-(羟甲基)苯基)-5-(羟甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **63c** (500 mg, 60%纯度，0.78 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中，向所得溶液中加入氢溴酸水溶液(2 mL, 24%浓度 w/w)，100°C 条件下搅拌 20 分钟得到黄色溶液。将混合物倒入水(60 mL)中并用乙酸乙酯(60 mL)萃取。合并的有机相用饱和氯化钠溶液(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 10-(苄氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-羧酸甲酯 **63d** (195 mg)，产率：68.3%。

MS m/z (ESI): 367.2 [M+1].

第四步

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,6-dihydrobenzo[c]thieno[3,2-e]oxepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺

将 10-(苄氧基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-羧酸甲酯 **63d** (60.0 mg, 0.164 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (72.3 mg, 0.327 mmol)溶于四氢呋喃(5.0 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 0.82 mL)。将反应液置于 65°C条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(50 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩后，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A体系)纯化，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,6-二氢苯并[c]噻吩并[3,2-e]氧杂䓬-2-甲酰胺 **63** (28.0 mg)，产率：31%。

MS m/z (ESI): 555.2 [M+1].

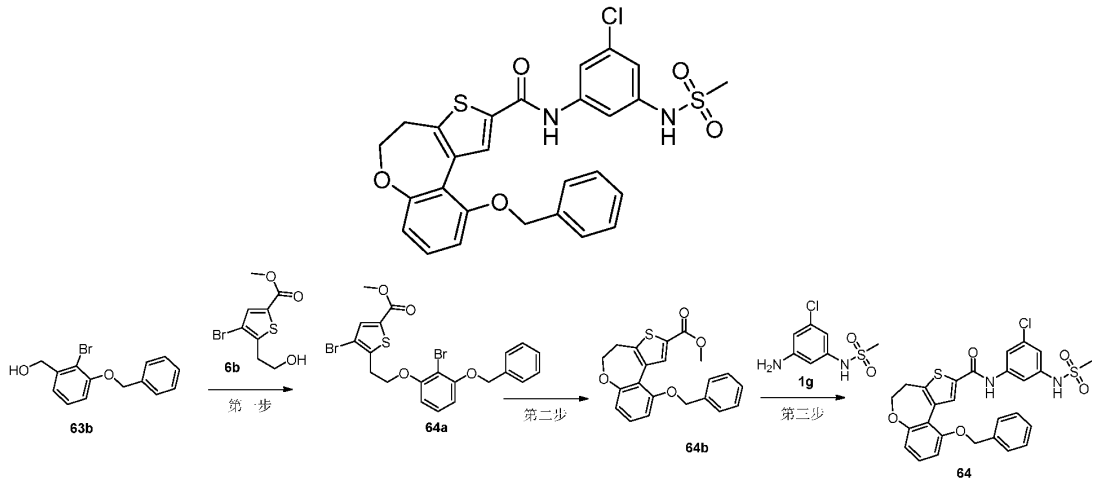
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.49 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.67 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.46 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H),

5.25 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).

实施例 64

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 5-(2-(3-(benzyloxy)-2-bromophenoxy)ethyl)-4-bromothiophene-2-carboxylate

5-(2-(3-(苄氧基)-2-溴苯氧基)乙基)-4-溴噻吩-2-羧酸甲酯

25ºC 下，将(3-(苄氧基)-2-溴苯基)甲醇 **63b** (70.0 mg, 0.264 mmol)加入甲苯(5 mL)中，将 3-(苄氧基)-2-溴苯酚 **6b** (111 mg, 0.396 mmol)和氰基亚甲基三正丁基膦(191 mg, 0.792 mmol)加入上述反应液，氮气保护下 90ºC 反应 18 小时。将体系减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 5-(2-(3-(苄氧基)-2-溴苯氧基)乙基)-4-溴噻吩-2-羧酸甲酯 **64a** (220 mg, 40% 纯度)。产率：63.6%。

MS m/z (ESI): 525.0 [M+1].

第二步

methyl 10-(benzyloxy)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-羧酸甲酯

将 5-(2-(3-(苄氧基)-2-溴苯氧基)乙基)-4-溴噻吩-2-羧酸甲酯 **64a** (200.0 mg, 40%纯度，0.152 mmol)溶于 1,4-二氧六环(5 mL)中，向所得溶液中加入联硼酸频那醇酯(116 mg, 0.456 mmol)，正丁基二(1-金刚烷基)膦(21.8 mg, 0.0608 mmol)，碳酸钾(63.0 mg, 0.456 mmol)，醋酸钯(6.83 mg, 0.0304 mmol)和水(1 mL)。反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于 80ºC 条件下搅拌 18 小时。所得混合溶液过滤后减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 10-(苄氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-羧酸甲酯 **64b** (20.0 mg)，产率：36%。

MS m/z (ESI): 367.2 [M+1].

第三步

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-4,5-dihydrobenzo[b]thieno[3,2-d]oxepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺

将 10-(苄氧基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-羧酸甲酯 **64b** (20.0 mg, 0.0546 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (24.1 mg, 0.109 mmol)溶于四氢呋喃(3.0 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 0.27 mL)。将反应液置于 65℃ 条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(50 mL)中淬灭反应。所得混合溶液减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-4,5-二氢苯并[b]噻吩并[3,2-d]氧杂䓬-2-甲酰胺 **64** (5.0 mg)，产率：17%。

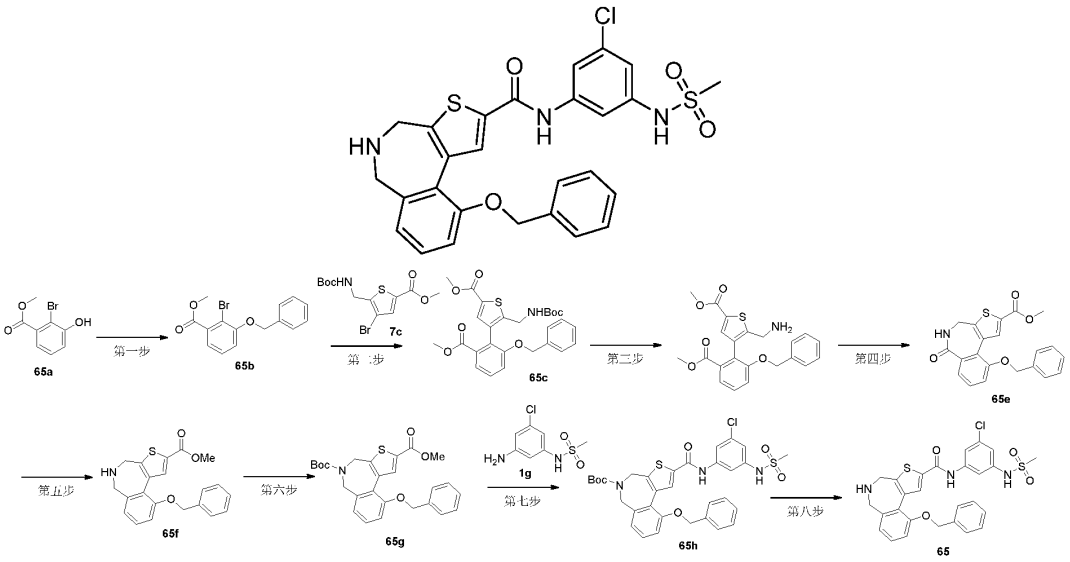
MS m/z (ESI): 555.0 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 – 7.51 (m, 2H), 7.50 – 7.45 (m, 2H), 7.32 – 7.22 (m, 4H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.51 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H).

实施例 65

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 3-(benzyloxy)-2-bromobenzoate

3-(苄氧基)-2-溴苯甲酸甲酯

将 2-溴-3-羟基苯甲酸甲酯 **65a** (1.00 g，4.33 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)溶液中，依次加入碳酸钾(1.20 g, 8.66 mmol)和苄溴(740.27 mg，4.33 mmol)。氮气置换三次后，在 25℃反应反应 3 小时。将反应液用水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(50 mL×2)萃取。合并的有机相用盐水(50 mL)洗涤，用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 3-(苄氧基)-2-溴苯甲酸甲酯 **65b** (950.00 mg)，产率：68.3%。

MS m/z (ESI): 321/323 [M+1].

第二步

methyl 4-(2-(benzyloxy)-6-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)thiophene-2-carboxylate

4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-溴-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **7c** (1.5 g, 4.28 mmol)和 3-(苄氧基)-2-溴苯甲酸甲酯 **65b** (1.58 g, 4.92 mmol)溶于 1,4-二氧六环(15 mL)中，向所得溶液中加入联硼酸频那醇酯(3.26 g, 12.85 mmol)，正丁基二(1-金刚烷基)膦(614.24 mg, 1.71 mmol)，碳酸钾(1.78 g, 12.85 mmol)，醋酸钯(192.31 mg, 856.58 μmol)和水(3 mL)。反应液经氮气置换 3 次，80ºC 条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **65c** (800 mg)，产率：36.5%。

MS m/z (ESI): 512.2 [M+1].

第三步

methyl 5-(aminomethyl)-4-(2-(benzyloxy)-6-(methoxycarbonyl)phenyl)thiophene-2-carboxylate

5-(氨甲基)-4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧羰基)苯基)噻吩-2-羧酸甲酯

将 4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧基羰基)苯基)-5-(((叔丁氧基羰基)氨基)甲基)噻吩-2-羧酸甲酯 **65c** (1.6 g, 3.13 mmol)溶于二氯甲烷(20 mL)中，向所得溶液中加入三氟乙酸(356.61 mg, 3.13 mmol, 5 mL)。将反应液置于室温条件下搅拌 1 小时。所得混合溶液经减压浓缩得到 5-(氨甲基)-4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧羰基)苯基)噻吩-2-羧酸甲酯 **65d**，直接用于下一步。

MS m/z (ESI): 412.2 [M+1].

第四步

methyl 10-(benzyloxy)-6-oxo-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 5-(氨甲基)-4-(2-(苄氧基)-6-(甲氧羰基)苯基)噻吩-2-羧酸甲酯 **65d** 粗品溶于甲苯(13 mL)中，向所得溶液中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(6.03 g, 46.65 mmol, 8.13 mL)。将反应液置于 70ºC 条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **65e**

(960 mg)，产率：80.1%。

MS m/z (ESI): 380.2 [M+1].

第五步

methyl 10-(benzyloxy)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-(苄氧基)-6-氧代-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **65e** (100 mg, 0.264 mmol)溶于硼烷四氢呋喃溶液(5 mL)中，将反应液置于 60°C 条件下反应 2 小时。将混合溶液滴至甲醇(20 mL)中淬灭后溶液减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **65f** (70.0 mg)，产率：62%。

MS m/z (ESI): 366.2 [M+1].

第六步

5-(tert-butyl) 2-methyl 10-(benzyloxy)-4,6-dihydro-5H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2,5-dicarboxylate

5-(叔丁基)2-甲基 10-(苄氧基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2,5-二羧酸酯

将 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **65f** (90.0 mg, 0.246 mmol)溶于二氯甲烷(5 mL)中，将二碳酸二叔丁酯(108 mg, 0.493 mmol)，4-二甲氨基吡啶(3.01 mg, 0.0246 mmol)和 *N*,*N* -二异丙基乙胺(95.5 mg, 0.739 mmol)加入上述反应液。将反应液置于 25°C 条件下反应 18 小时。将反应液加水(100 mL)稀释，用乙酸乙酯(100 mL)萃取上述水溶液，有机相用无水硫酸钠干燥后过滤，滤液浓缩后，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 5-(叔丁基)2-甲基 10-(苄氧基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2,5-二羧酸酯 **65g** (80.0 mg)，产率：70%。

MS m/z (ESI): 366.2 [M+1-100].

第七步

tert-butyl 10-(benzyloxy)-2-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-4,6-dihydro-5H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-5-carboxylate

10-(苄氧基)-2-((3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)氨基甲酰基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-5-羧酸叔丁酯

将 5-(叔丁基)2-甲基 10-(苄氧基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2,5-二羧酸酯 **65g** (60.0 mg, 0.129 mmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (56.9 mg, 0.258 mmol)溶于四氢呋喃(7.0 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 0.64 mL)。将反应液置于 60°C 条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(50 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩后，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-2-((3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)氨基甲酰基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-5-羧酸叔丁酯 **65h** (60.0 mg)，产率：71%。

第八步

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

将 10-(苄氧基)-2-((3-氯-5-(甲磺酰氨基)苯基)氨基甲酰基)-4,6-二氢-5H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-5-羧酸叔丁酯 **65h** (60.0 mg, 0.0917 mmol)溶于二氯甲烷(4.0 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三氟乙酸(1.0 mL)。25℃条件下反应 1 小时。将反应液减压浓缩后，用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **65** (32.0 mg)，产率：63%。

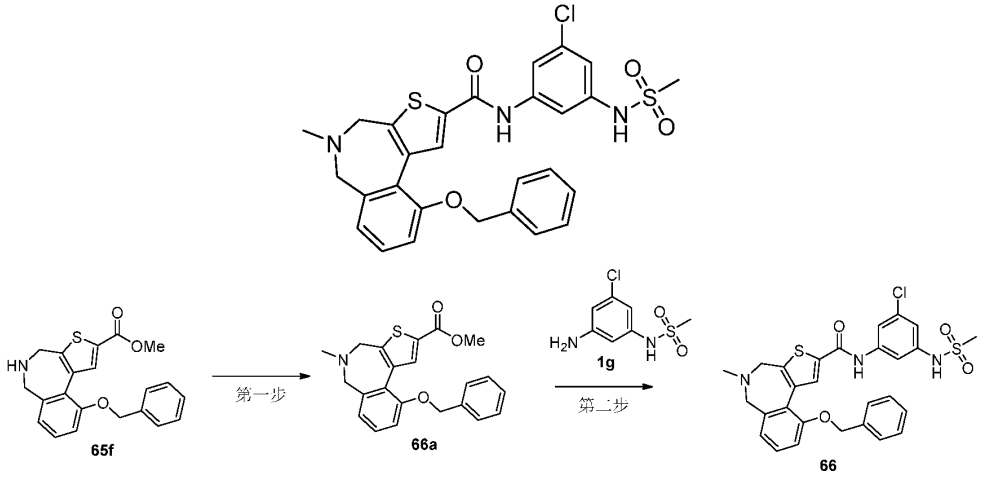
MS m/z (ESI): 554.2 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 7.50 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.19 (m, 5H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.08 (s, 3H).

实施例 66

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 10-(benzyloxy)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxylate

10-(苄氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 10-(苄氧基)-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **65f** (70 mg, 0.192 mmol)溶于 1,2-二氯乙烷(5 mL)中，向所得溶液中加入甲醛水溶液(77.7 mg, 0.958 mmol)和

三乙酰基硼氢化钠(122 mg, 0.575 mmol)。将反应液置于 25°C 条件下搅拌 2 小时。将混合溶液加甲醇淬灭后，溶液减压浓缩粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 10-(苄氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **66a** (50.0 mg)，产率：69%。

MS m/z (ESI): 380.2 [M+1].

第二步

10-(benzyloxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5-methyl-5,6-dihydro-4H-benzo[c]thieno[3,2-e]azepine-2-carboxamide

10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺

将 10-(苄氧基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **66a** (60.0 mg, 0.156 mmol)和 N-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (68.7 mg, 0.311 mmol)溶于四氢呋喃(5.0 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 0.78 mL)。将反应液置于 60°C 条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(50 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩后，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 10-(苄氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5-甲基-5,6-二氢-4H-苯并[c]噻吩并[3,2-e]氮杂䓬-2-甲酰胺 **66** (7.0 mg)，产率：8%。

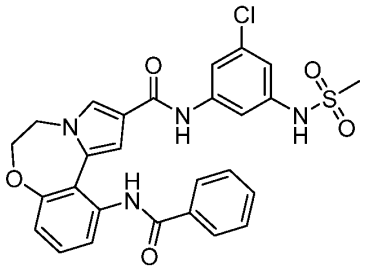
MS m/z (ESI): 568.2 [M+1].

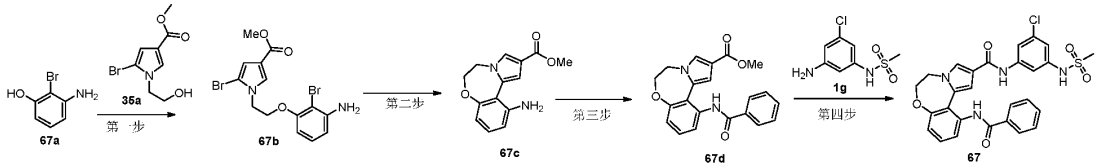
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 – 7.44 (m, 2H), 7.37 – 7.27 (m, 3H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.33 (s, 3H).

实施例 67

11-benzamido-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

11-苯甲酰胺基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 1-(2-(3-amino-2-bromophenoxy)ethyl)-5-bromo-1H-pyrrole-3-carboxylate

1-(2-(3-氨基-2-溴苯氧基)乙基)-5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

将 3-氨基-2-溴苯酚 **67a** (1.8 g, 9.57 mmol, 市售)和 5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35a** (4.75 g, 19.15 mmol)溶于甲苯(20 mL)中，向所得溶液中加入氰基亚甲基三正丁基膦(6.93 g, 28.72 mmol, 7.62 mL)。将反应液置于 80℃条件下搅拌 2 小时。所得混合溶液经减压浓缩后，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 1-(2-(3-氨基-2-溴苯氧基)乙基)-5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **67b** (1.88 g)，产率：46.9%。

MS m/z (ESI): 417.0 [M+1].

第二步

methyl 11-amino-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-氨基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 1-(2-(3-氨基-2-溴苯氧基)乙基)-5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **67b** (1.88 g, 4.50 mmol)溶于乙二醇二甲醚(30 mL)和水(6.0 mL)中，向所得溶液中加入联硼酸频那醇酯(3.43 g, 13.49 mmol)，正丁基二(1-金刚烷基)膦(644.9 mg, 1.80 mmol)，碳酸钾(1.86 g, 13.49 mmol)和醋酸钯(201.91 mg, 899.35 μmol)。反应液经氮气置换 3 次，升温至 70°C 搅拌 18 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(30 mL×3)洗涤，所得滤液经减压浓缩后用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-氨基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **67c** (250 mg, 71.7%纯度)，产率：15.4%。

MS m/z (ESI): 259.1 [M+1].

第三步

methyl 11-benzamido-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-苯甲酰胺基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-氨基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **67c** (111.6 mg, 71.7%纯度，309.751 μmol)溶于二氯甲烷(40 mL)中，向所得溶液中加入三乙胺(94.03 mg, 129.16 μL)和苯甲酰氯(43.54 mg, 309.75 μmol, 35.98 μL)。将反应液置于 25℃条件下搅拌 18 小时。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)，得到 11-苯甲酰胺基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **67d** (80 mg)，产率：71.2%。

MS m/z (ESI): 363.1 [M+1].

第四步

11-benzamido-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

11-苯甲酰胺基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

将 11-苯甲酰胺基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **67d** (20 mg, 55.19 μmol)和 N-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (24.36 mg, 110.38 mmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 275.95 μL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(10 mL)中，淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析纯化(洗脱剂：A 体系)，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 11-苯甲酰胺基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **67** (12.56 mg)，产率：41.3%。

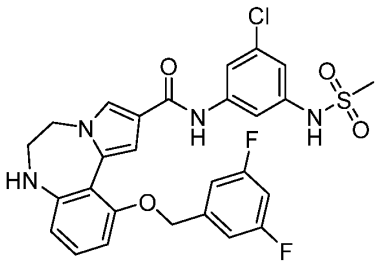
MS m/z (ESI): 551.1 [M+1].

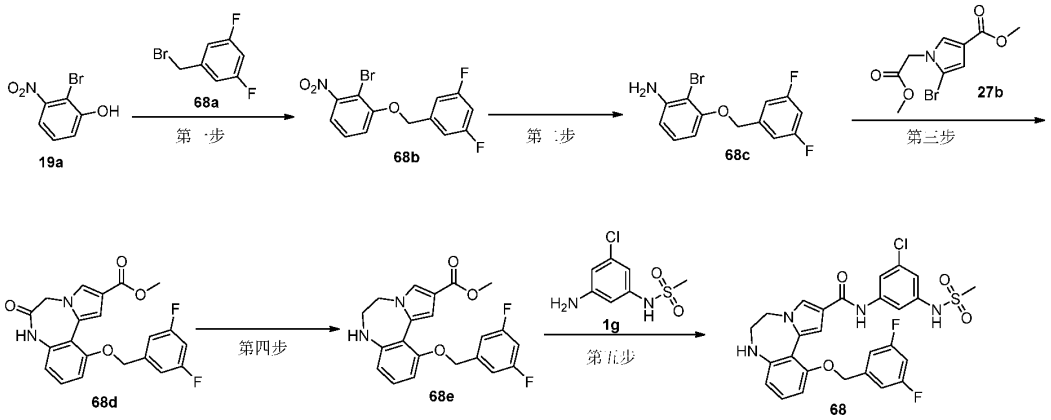
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.81 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.51 (dt, J = 10.7, 5.5 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 4.46 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).

实施例 68

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

2-bromo-1-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-3-nitrobenzene

2-溴-1-((3,5-二氟苄基)氧基)-3-硝基苯

室温下，碳酸钾(24.88 g, 180.00 mmol)和 1-(溴甲基)-3,5-二氟苯 **68a** (12.55 g, 60.60 mmol)加入到 2-溴-3-硝基苯酚 **19a** (13.08g, 60 mmol)的乙腈(150 mL)溶液中，加热 70ºC 搅拌 4 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，得到 2-溴-1-((3,5-二氟苄基)氧基)-3-硝基苯 **68b** (19.5 g)，产率：94.5%。

1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.67–7.53 (m, 2H), 7.51–7.44 (m, 1H), 7.30-7.18 (m, 3H), 5.35 (s, 2H).

第二步

2-bromo-3-((3,5-difluorobenzyl)oxy)aniline

2-溴-3-((3,5-二氟苄基)氧基)苯胺

将铁粉(11.68 g, 209.24 mmol)和氯化铵(11.19 g, 209.24 mmol)加入到 2-溴-1-((3,5-二氟苄基)氧基)-3-硝基苯 **68b** (18 g, 52.31 mmol)的水(100 mL)和乙醇(200 mL)的混合溶液中，加热 80ºC 搅拌 2 小时。反应液过滤，滤液用乙酸乙酯萃取(100 mL×3)，合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤(100 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，滤液减压浓缩，得到 2-溴-3-((3,5-二氟苄基)氧基)苯胺 **68c** (13.00 g)，产率：79.1%。

MS m/z (ESI): 316.0 [M+1].

第三步

methyl 11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6-oxo-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，醋酸钯(571mg, 2.55 mmol)和正丁基二(1-金刚烷基)膦(1.83 g, 5.09 mmol)加入到二氧六环(200 mL)中，氩气置换后搅拌 10 分钟，随后加入 2-溴-3-((3,5-二氟苄基)氧基)苯胺 **68c** (4.00 g, 12.73 mmol)，5-溴-1-(2-甲氧基-2-氧代乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **27b** (4.22 g,

15.28 mmol)，联硼酸频哪醇(6.47 g, 25.47 mmol)，碳酸钾(5.28 g, 38.20 mmol)和水(20 mL)，氩气置换后加热 100°C 搅拌 16 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，加入水(50 mL)、乙酸乙酯(100 mL)和石油醚(50 mL)，搅拌 30 分钟，过滤，滤饼真空干燥，得到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68d** (1.80 g)，产率：35.5%。

MS m/z (ESI): 399.1 [M+1].

第四步

methyl 11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯

硼烷二甲硫醚络合物(312.56 mg, 22.59 mmol, 2 M 四氢呋喃溶液)加入到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6-氧代-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68d** (4.5 g, 11.30 mmol)的四氢呋喃(80 mL)溶液中，加热 60°C 搅拌 1 小时。慢慢滴加甲醇(10 mL)淬灭反应，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯**68e** (3.5 g)，产率：80.6%。

MS m/z (ESI): 385.1 [M+1].

第五步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

室温下，将三甲基铝(1.59 g, 22.11 mmol, 2 M 四氢呋喃)滴加到 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (585mg, 2.65 mmol)和 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68e** (850 mg, 2.21 mmol)的四氢呋喃(20 mL)溶液中，氩气置换后加热回流搅拌 2 小时。慢慢滴加甲醇(10 mL)淬灭反应，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：**A** 体系)纯化，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **68** (596 mg)，产率：45.9%。

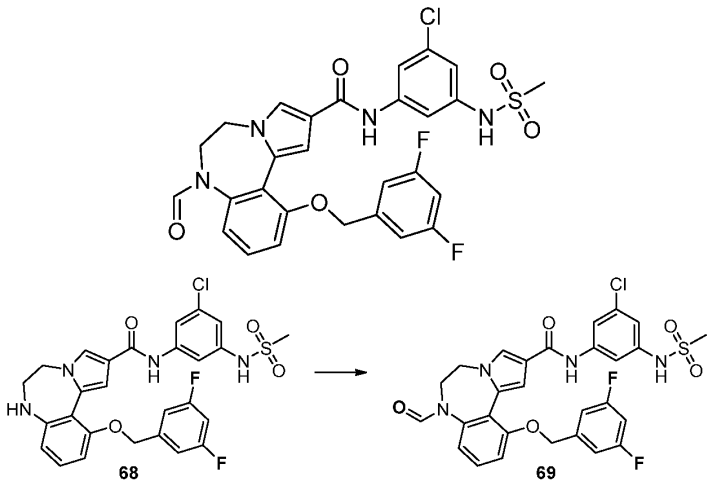
MS m/z (ESI): 573.2 [M+1].

1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.96 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 3H), 7.06 – 6.98 (m, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.50 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.23 – 4.03 (m, 2H), 3.54-3.45 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

实施例 69

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-formyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲酰基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺



68 69

室温下，N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **68** (50 mg, 87.26 μmol)加入到甲酸(1 mL)溶液中，加热100°C 搅拌 4 小时。反应液减压浓缩，所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲酰基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **69** (14 mg)，产率：26.4%。

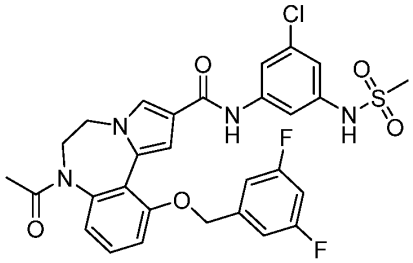
MS m/z (ESI): 603.0 [M+1].

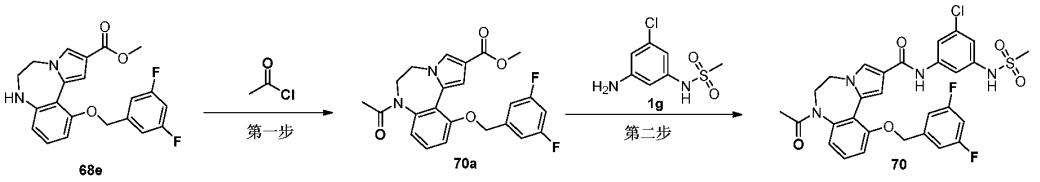
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.44 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.90 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).

实施例 70

7-acetyl-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

7-乙酰基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 7-acetyl-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

7-乙酰基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯

冰浴下，乙酰氯(15 mg, 195.12 μmol)滴加到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68e** (50 mg, 130.08 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(50 mg, 390.24 μmol)的二氯甲烷(2 mL)溶液中，室温搅拌 2 小时。反应液减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 7-乙酰基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯 **70a** (50 mg)，产率：90.9%。

MS m/z (ESI): 427.1 [M+1].

第二步

7-acetyl-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

7-乙酰基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

室温下，三甲基铝(85 mg, 1.17 mmol)滴加到 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (31 mg, 140.71 μmol)和 7-乙酰基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯 **70a** (50 mg, 117.26 μmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中，氩气置换后加热回流搅拌 2 小时。反应液慢慢滴加稀盐酸溶液(2 mL, 1M)淬灭反应，加入乙酸乙酯萃取(5 mL×3)，合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤(5 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 7-乙酰基-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **70** (35 mg)，产率：47.1%。

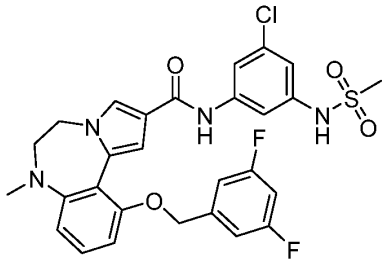
MS m/z (ESI): 615.1 [M+1].

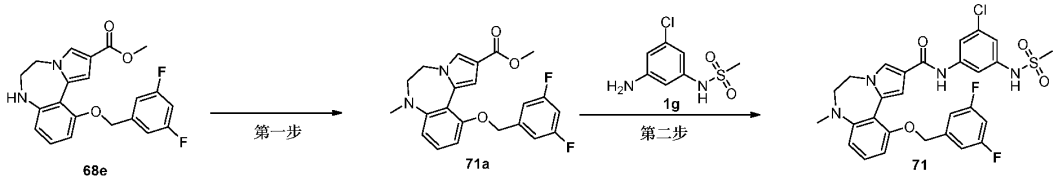
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.65 – 7.58 (m, 1H), 7.45 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 5H), 6.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 4.88 (td, *J* = 12.8, 6.0 Hz, 1H), 4.43 – 4.26 (m, 1H), 3.82 – 3.65 (m, 1H), 3.36 (dd, *J* = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

实施例 71

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，碘甲烷(52 mg, 364.23 μmol)滴加到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68e** (70 mg, 182.11 μmol)和碳酸钾(75mg, 546.34 μmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)溶液中，室温搅拌 6 小时。反应液过滤，滤液减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **71a** (61 mg)，产率：84.1%。

MS m/z (ESI): 399.1 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-7-methyl-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

室温下，将三甲基铝(127mg, 1.76 mmol)滴加到 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (47mg, 210.84 μmol)和 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **71a** (70 mg, 175.70 μmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中，氩气置换后加热回流搅拌 2 小时。反应液慢慢滴加稀盐酸溶液(2 mL, 1 M)淬灭反应，加入乙酸乙酯萃取(10 mL×3)，

合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤(10 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-7-甲基-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **71** (25 mg)，产率：24.2%。

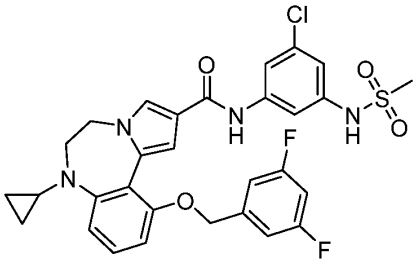
MS m/z (ESI): 587.1 [M+1].

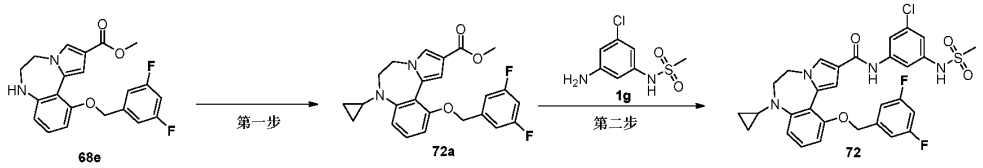
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.97 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.74 – 7.68 (m, 2H), 7.67 – 7.62 (m, 1H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.12 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.02 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).

实施例 72

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-cyclopropyl-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 7-cyclopropyl-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxylate

7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯

室温下，将(1-乙氧基环丙氧基)-三甲基硅烷(79 mg, 455.28 μmol)加入到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **68e** (50 mg, 130.08 μmol)和乙酸(78 mg, 1.30 mmol)的甲醇(3 mL)溶液中，室温搅拌 10 分钟，硼氢化钠(41 mg, 650.41 μmol)加入其中，室温搅拌 30 分钟，加热 60°C 搅拌 16 小时。反应液减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯 **72a** (48 mg)，产率 86.9%。

MS m/z (ESI): 425.1 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-7-cyclopropyl-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-6,7-dihydro-5H-benzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]diazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺

室温下，将三甲基铝(87 mg, 1.21 mmol)滴加到 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (32 mg, 145.49 μmol)和 7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂-2-羧酸甲酯 **72a** (51.46 mg, 121.25 μmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中，氩气置换后加热回流搅拌 2 小时。反应液慢慢滴加稀盐酸溶液(2 mL, 1 M)淬灭反应，加入乙酸乙酯萃取(5 mL×3)，合并有机相，饱和氯化钠水溶液洗涤(5 mL×2)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%TFA+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-7-环丙基-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-6,7-二氢-5H-苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]二氮杂䓬-2-甲酰胺 **72** (25 mg)，产率 28.2%。

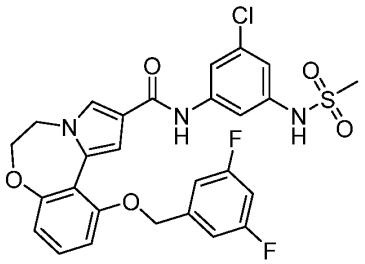
MS m/z (ESI): 613.2 [M+1].

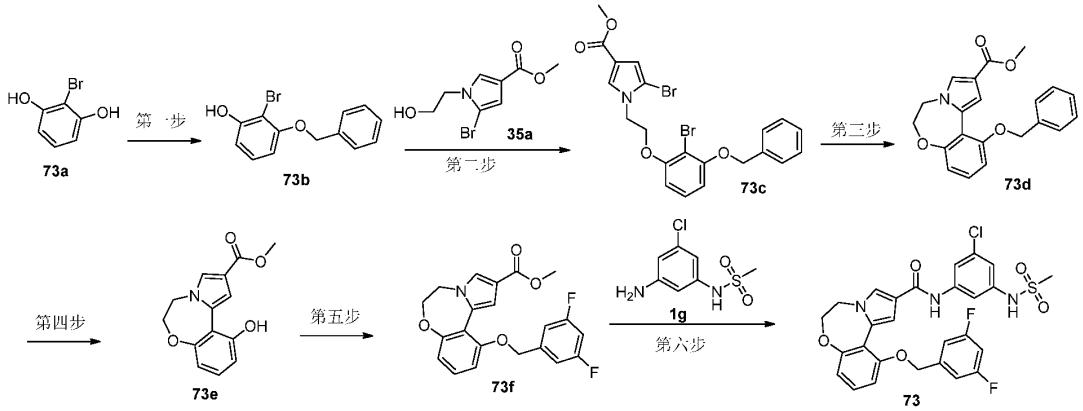
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.66 (d, J = 19.8 Hz, 3H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 4H), 6.90 (s, 2H), 6.82 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.68 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 0.63 (s, 2H), 0.11 (s, 2H).

实施例 73

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

3-(benzyloxy)-2-bromophenol

3-(苄氧基)-2-溴苯酚

室温下，将 2-溴苯-1,3-二醇 **73a** (1.00 g，5.29 mmol)溶于乙腈(10 mL)溶液中，依次加入碳酸钾(1.46 g, 10.58 mmol)，苄溴(542.95 mg, 3.17 mmol)于 25℃反应 2 小时。将反应液过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 3-(苄氧基)-2-溴苯酚 **73b** (533 mg)，产率：36.1%。

MS m/z (ESI): 279.0/281.0 [M+1].

第二步

methyl 1-(2-(3-(benzyloxy)-2-bromophenoxy)ethyl)-5-bromo-1H-pyrrole-3-carboxylate

1-(2-(3-(苄氧基)-2-溴苯氧基)乙基)-5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯

室温下，将 5-溴-1-(2-羟乙基)-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **35a** (200.0 mg，0.81 mmol)溶于甲苯(2 mL)溶液中，依次加入 3-(苄氧基)-2-溴苯酚 **73b** (247.5 mg, 0.89 mmol)，氰基亚甲基三正丁基膦(583.7 mg, 2.42 mmol)。氮气置换三次后，于 80℃反应 18 小时。将反应液过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 1-(2-(3-(苄氧基)-2-溴苯氧基)乙基)-5-溴-1H-吡咯-3-羧酸甲酯 **73c** (150 mg)，产率：36.5%。

MS m/z (ESI): 508.0/510.0/512.0 [M+1].

第三步

methyl 11-(benzyloxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-(苄氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

室温下，将化合物 **73c** (150.0 mg，0.29 mmol)溶于乙二醇二甲醚(4 mL)和水(0.5 mL)溶液中，依次加入碳酸钾(122.0 mg, 0.88 mmol)，频哪醇双联硼(224.4 mg, 0.88 mmol)，醋酸钯(13.3 mg, 0.06 mmol)和正丁基二(1-金刚烷基)膦(42.2 mg, 0.12 mmol)。氮气置换三次后，于 80℃反应 18 小时。将反应液过滤，减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-(苄氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73d** (72 mg)，产率：69.9%。

MS m/z (ESI): 350.0 [M+1].

第四步

methyl 11-hydroxy-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-羟基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-(苄氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73d** (800 mg, 2.29 mmol)溶于甲醇(20 mL)中，向所得溶液中加入钯/碳(10%)(1.00 g, 9.40 mmol)，反应液经氢气置换 3 次并在氢气气氛下于室温条件搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用甲醇(50 mL×3)洗涤，所得滤液经减压浓缩后，加入石油醚/乙酸乙酯(30 mL, 3: 1)搅拌 30 分钟，过滤，干燥滤饼得到 11-羟基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73e** (300 mg)，产率：50.5%。

MS m/z (ESI): 260.2 [M+1].

第五步

methyl 11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-羟基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73e** (2.0 g, 7.71 mmol)溶于四氢呋喃(40 mL)中，向所得溶液中加入碳酸铯(5.0 g, 15.43 mmol)和 1-(氯甲基)-3,5-二氟苯(2.5 g, 15.43 mmol, 1.94 mL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用甲醇(5 mL ×3)洗涤，石油醚/乙酸乙酯(30 mL, 10: 1)搅拌 30 分钟，过滤，干燥滤饼得到 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73f** (2.8 g)，产率：94.2%。

MS m/z (ESI): 386.2 [M+1].

第六步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,5-difluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

将 11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73f** (200 mg, 519.00 μmol)和 N-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (229.1 mg, 1.04 mmol)溶于四氢呋喃(4 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 2.08 mL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(10 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil； 250×21.2 mm I.D.； 5 μm， 20 mL/min； 流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,5-二氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **73** (80 mg)，产率：

26.8%。

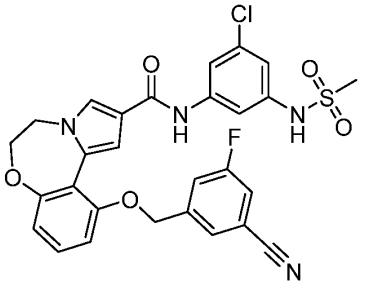
MS m/z (ESI): 574.2 [M+1].

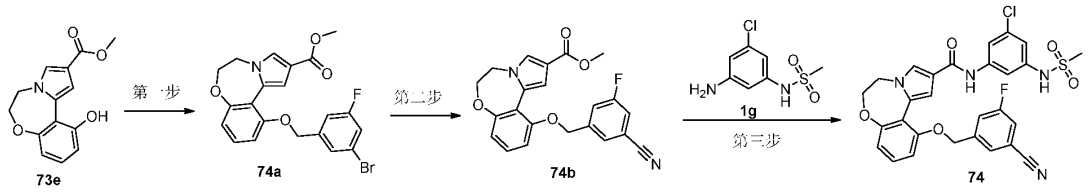
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 3H), 7.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

实施例 74

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyano-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

methyl 11-((3-bromo-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3-溴-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-羟基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **73e** (100 mg, 385.72 μmol)溶于四氢呋喃(3 mL)中，向所得溶液中加入碳酸铯(251.35 mg, 771.44 μmol)和 3-氟-5-溴溴苄(206.68 mg, 771.44 μmol, 市售)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 3 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(20 mL×3)洗涤，所得滤液经石油醚/乙酸乙酯(30 mL, 3: 1)搅拌 30 分钟，过滤，干燥滤饼得到 11-((3-溴-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **74a** (160 mg)，产率：92.9%。

MS m/z (ESI): 446.0/448.0 [M+1].

第二步

methyl 11-((3-cyano-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-

carboxylate

11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-((3-溴-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **74a** (80 mg, 179.27 μmol) 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，向所得溶液中加入氰化锌(63.15 mg, 537.80 μmol)和四(三苯基膦)钯(41.43 mg, 35.85 μmol)。反应液经氮气置换三次并在氮气保护下于 90℃条件搅拌 3 小时。向所得混合溶液中加水(20 mL)稀释，并用乙酸乙酯(15 mL×2)萃取。萃取液静置后析出固体，过滤，干燥后得到 11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **74b** (50 mg)，产率：71.1%。

MS m/z (ESI): 393.2 [M+1].

第三步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-cyano-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

将 11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **74b** (40 mg, 101.94 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (44.99 mg, 203.88 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 407.77 μL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(10 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-氰基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **74** (6 mg)，产率：10.1%。

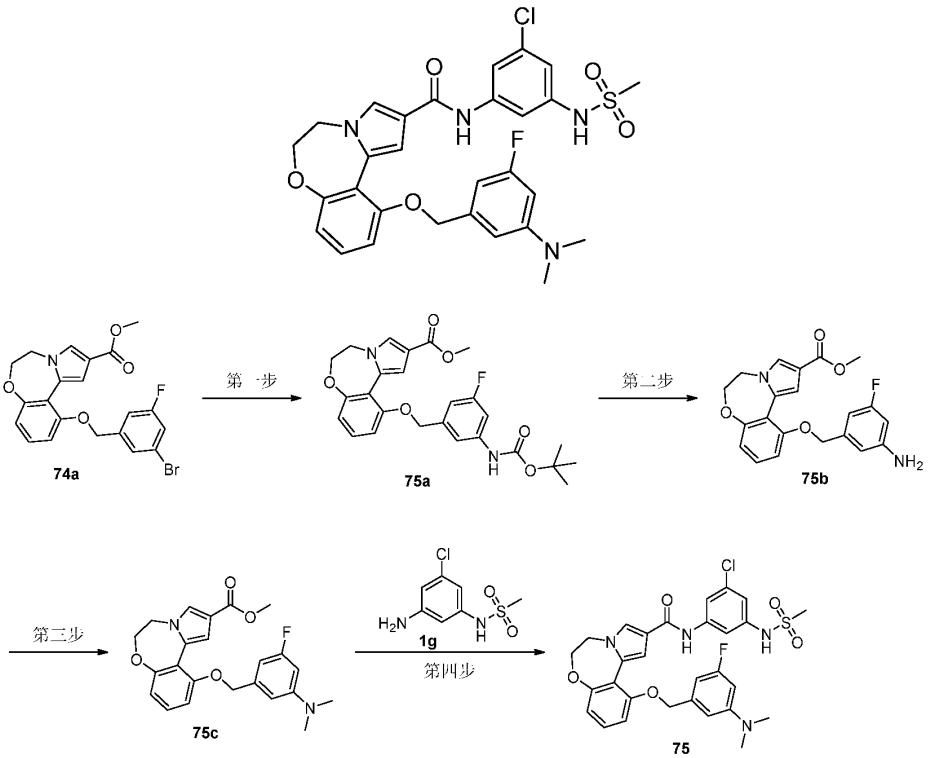
MS m/z (ESI): 581.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.80 – 7.77 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.73 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 7.61 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

实施例 75

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(dimethylamino)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二甲氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺



第一步

methyl 11-((3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-((3-溴-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **74a** (60 mg, 134.45 μmol)和氨基甲酸叔丁酯(47.25 mg, 403.35 μmol)溶于 1,4-二氧六环(2 mL)中，向所得溶液中加入碳酸铯(131.42 mg, 403.35 μmol)，三(二亚苄基丙酮)二钯(12.31 mg, 13.44 μmol)和 4,5-双二苯基膦-9,9-二甲基氧杂蒽(15.56 mg, 26.89 μmol)。反应液经氮气置换 3 次并在氮气保护下于 100°C 条件下搅拌 3 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(10 mL×2)洗涤，所得滤液经减压浓缩后，剩余物用硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75a** (60 mg)，产率：92.5%。

MS m/z (ESI): 483.2 [M+1].

第二步

methyl 11-((3-amino-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75a** (60 mg, 124.35 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，向所得溶液中加入三氟乙酸(14.18 mg, 124.35 μmol, 0.5 mL)。将反应液置于 25℃条件下搅拌 1 小时。所得混合溶液经减压浓缩，得到 11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75b**，直接用于下一步合成。

MS m/z (ESI): 383.2 [M+1].

第三步

methyl 11-((3-(dimethylamino)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3-(二甲基氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯

将 11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75b** 溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(2 mL)中，向所得溶液中加入碳酸钾(65.06 mg, 470.73 μmol)和碘甲烷(222.72 mg, 1.57 mmol, 97.68 μL)。将反应液置于 25℃条件下搅拌 12 小时。所得混合溶液经减压过滤，滤饼用二氯甲烷(5 mL×2)洗涤，所得滤液经减压浓缩后，剩余物用硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-((3-(二甲基氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75c** (20 mg)，产率：39.2%。

MS m/z (ESI): 411.2 [M+1].

第四步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3-(dimethylamino)-5-fluorobenzyl)oxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二甲氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

将 11-((3-(二甲基氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75c**(20 mg, 48.73 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (21.51 mg, 97.46 μmol)溶于四氢呋喃(1 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 194.91 μL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(5 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3-(二甲氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **75** (9 mg)，产率：30.8%。

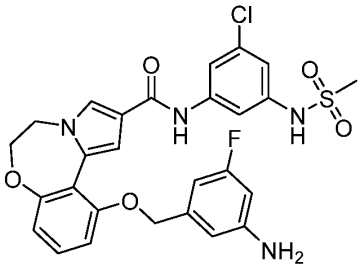
MS m/z (ESI): 599.1 [M+1].

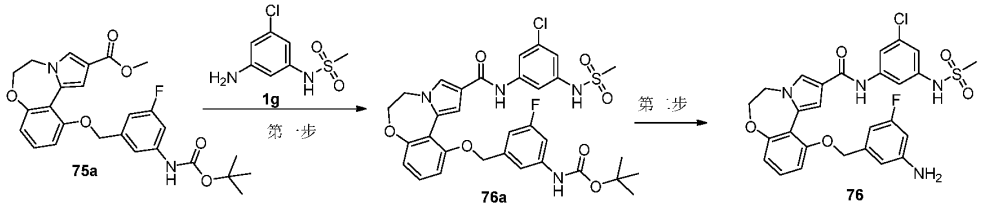
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.37 (dt, J = 12.8, 2.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (s, 6H).

实施例 76

11-((3-amino-5-fluorobenzyl)oxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺





第一步

tert-butyl (3-(((2-((3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)carbamoyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepin-11-yl)oxy)methyl)-5-fluorophenyl)carbamate

(3-(((2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-11-基)氧基)甲基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯

将 11-((3-((叔丁氧基羰基)氨基)-5-氟苄基)氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **75a** (60 mg, 124.35 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (54.88 mg, 248.70 μmol)溶于四氢呋喃(1.5 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 497.41 μL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(10 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，剩余物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)纯化，得到(3-(((2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-11-基)氧基)甲基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯 **76a** (30 mg)，产率：35.9%。

MS m/z (ESI): 693.2 [M+23].

第二步

11-((3-amino-5-fluorobenzyl)oxy)-N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

将(3-(((2-((3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)氨基甲酰基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧

杂氮杂萘-11-基)氧基)甲基)-5-氟苯基)氨基甲酸叔丁酯 **76a** (40 mg, 59.60 μmol)溶于二氯甲烷(1 mL)中，向所得溶液中加入三氟乙酸(6.80 mg, 59.60 μmol, 0.5 mL)。将反应液置于 25℃条件下搅拌 1 小时。所得混合溶液经减压浓缩后，用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 11-((3-氨基-5-氟苄基)氧基)-N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-甲酰胺 **76** (10 mg)，产率：29.3%。

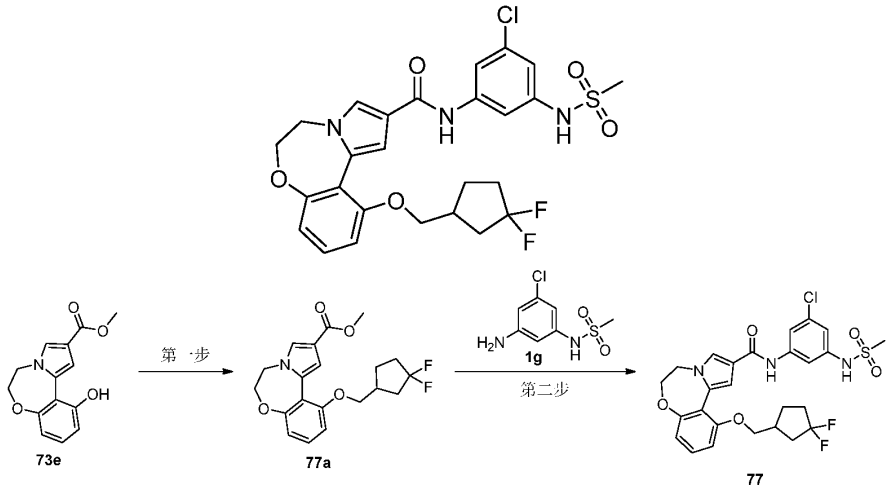
MS m/z (ESI): 571.1 [M+1].

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.33 (dt, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (dt, J = 11.6, 2.0 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.06 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).

实施例 77

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,3-difluorocyclopentyl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-甲酰胺



第一步

methyl 11-((3,3-difluorocyclopentyl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxylate

11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-羧酸甲酯

将 11-羟基-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂萘-2-羧酸甲酯 **73e** (30 mg, 115.72 μmol)和 3,3-二氟环戊基甲醇(31.51 mg, 231.43 μmol)溶于甲苯(1 mL)中，向所得溶液中加入氰基亚甲基三正丁基膦(83.78 mg, 347.15 μmol, 90.97 μL)。将反应液置于 80℃条件下搅拌 2

小时。所得混合溶液经减压浓缩后，剩余物用硅胶柱层析法分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **77a** (35 mg)，产率：80.1%。

MS m/z (ESI): 378.2 [M+1].

第二步

N-(3-chloro-5-(methylsulfonamido)phenyl)-11-((3,3-difluorocyclopentyl)methoxy)-5,6-dihydrobenzo[f]pyrrolo[1,2-d][1,4]oxazepine-2-carboxamide

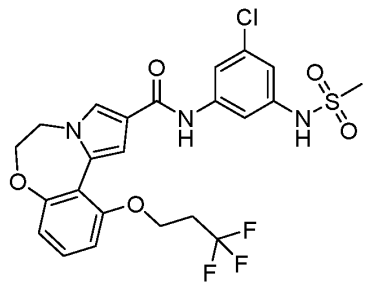
N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺

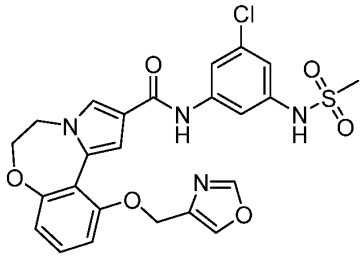
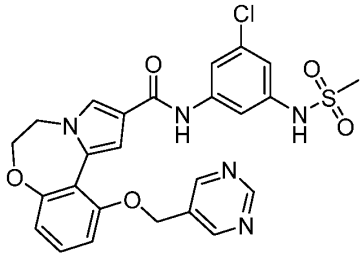
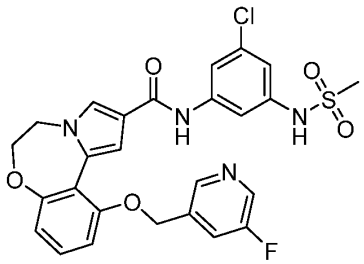
将 11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-羧酸甲酯 **77a** (60 mg, 158.99 μmol)和 *N*-(3-氨基-5-氯苯基)甲磺酰胺 **1g** (70.17 mg, 317.98 μmol)溶于四氢呋喃(2 mL)中，向所得混合溶液中缓慢滴加三甲基铝(2 M, 635.96 μL)。将反应液置于 60℃条件下搅拌 2 小时。将反应液缓慢滴加至甲醇(10 mL)中淬灭反应。所得混合溶液经减压浓缩，粗产物用硅胶柱层析法纯化(洗脱剂：A 体系)纯化，再用制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil；250×21.2 mm I.D.；5 μm，20 mL/min；流动相 A：0.05%NH_4HCO_3+H_2O，流动相 B：CH_3CN)，得到 N-(3-氯-5-(甲磺酰胺基)苯基)-11-((3,3-二氟环戊基)甲氧基)-5,6-二氢苯并[f]吡咯并[1,2-d][1,4]氧杂氮杂䓬-2-甲酰胺 **77** (25 mg)，产率：27.7%。

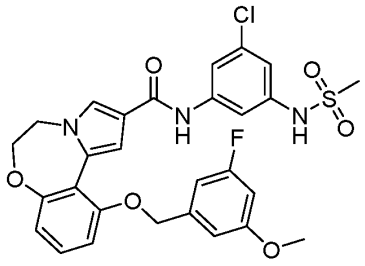
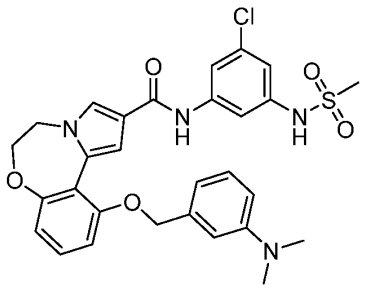
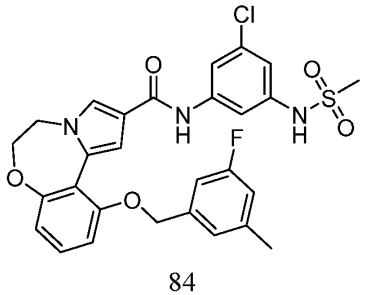
MS m/z (ESI): 566.1 [M+1].

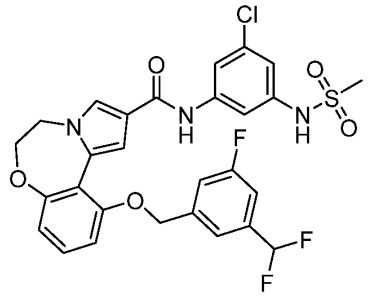
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.95 – 6.91 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.79 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.99 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.62–2.54 (m, 1H), 2.29 – 1.93 (m, 5H), 1.70–1.60 (m, 1H).

按照本发明实施例 77 的制备方法，制备实施例 78-85，具体结构及结构表征如下：

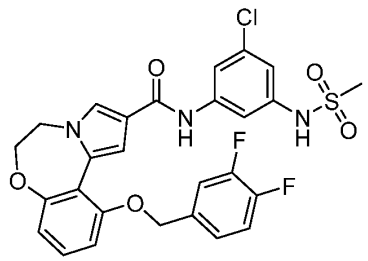
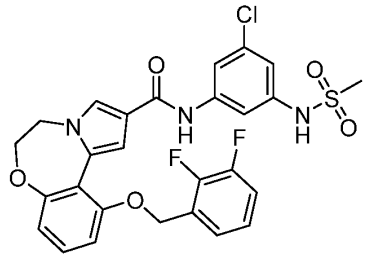
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 78	544.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.25 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.90 – 2.75

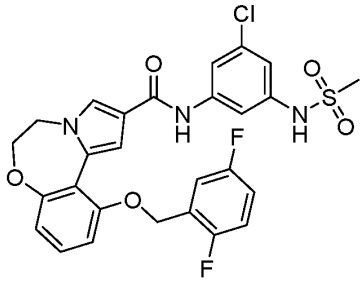
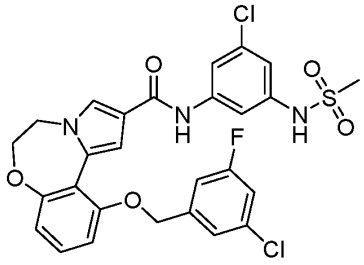
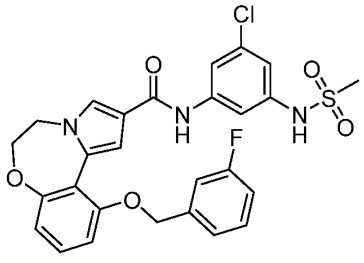
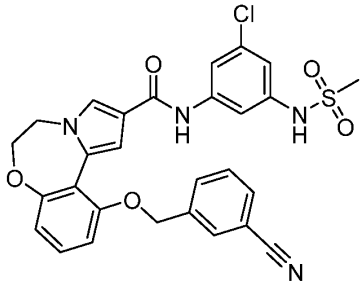
		(m, 2H).
 79	529.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.40 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 80	540.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.80 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (s, 2H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).
 81	557.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.82 (s, 1H), 8.54 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.52 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.81 – 7.77 (m, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 - 7.03 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.44 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

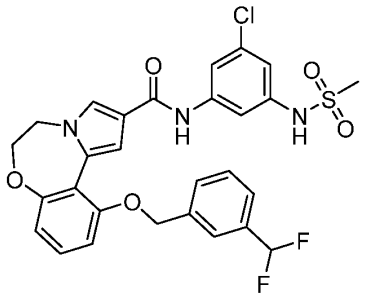
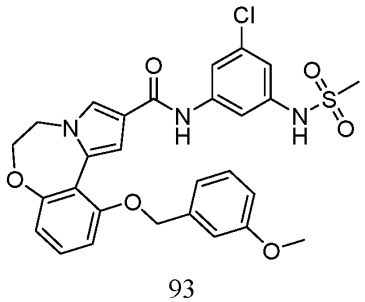
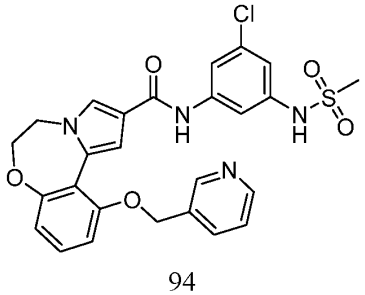
 82	586.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.77 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 2H), 6.72 (dt, J = 12.0, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).
 83	581.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, J = 8.0, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 6H).
 84	570.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.05-7.00 (m, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.92 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 6.89 – 6.85 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.25 (s, 3H).

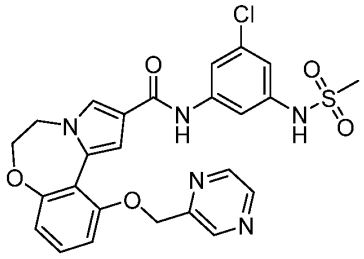
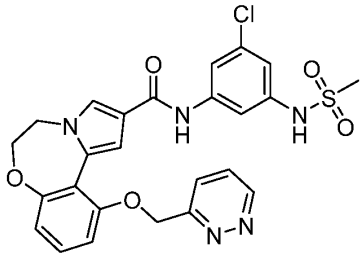
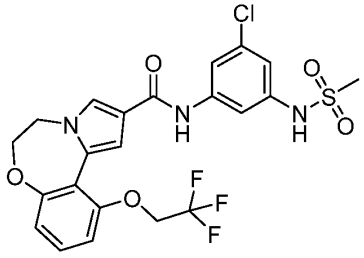
 85	606.1 [M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 16.0 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.03-7.00 (m, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.04 (s, 3H).

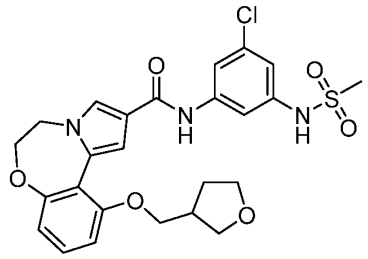
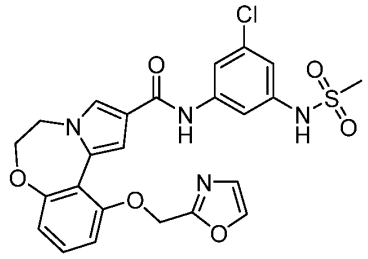
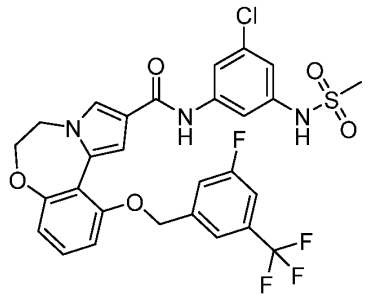
按照本发明实施例 73 的制备方法，制备实施例 86-99，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 86	574.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.55 – 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 9.6, 5.1 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).
 87	574.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.44 – 7.34 (m, 2H), 7.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.43 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).

 88	573.6[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H).
 89	590.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.34 (dt, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 16.0, 8.8 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.44 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 90	555.8[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 7.15 – 7.08 (m, 1H), 7.05 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
	563.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.85 (s, 1H), 7.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.81-7.77 (m, 3H), 7.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.64 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (t,

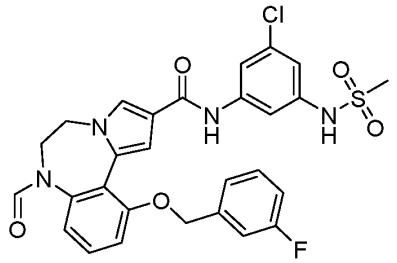
91		J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H).
 92	588.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.99 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (dd, J = 4.8, 3.2 Hz, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.0, 0.4 Hz, 1H), 6.99 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, J = 7.2, 0.8 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 93	568.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.76 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 10.0, 8.0 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).
 94	539.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 8.69 – 8.64 (m, 1H), 8.51 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 7.86 (dt, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0, 4.8, 1H), 7.29 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.82 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.43 (t, J = 6.0

		Hz, 2H), 4.14 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).
 95	540.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.00 (s, 1H), 9.81 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 8.67 – 8.65 (m, 1H), 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.08-7.04 (m, 2H), 6.89 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.44 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).
 96	540.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.11 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.21 (dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J* = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.46 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).
 97	530.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.07 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.89- 6.87(m, 3H), 4.79 (q, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

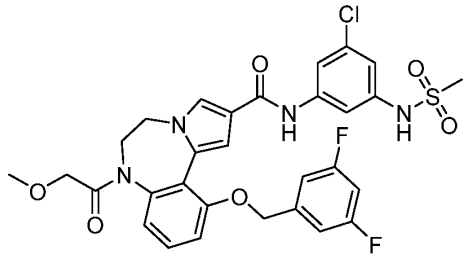
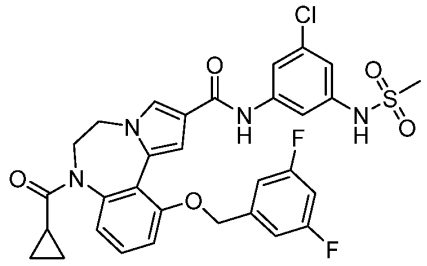
 98	532.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.85 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, J = 17.8 Hz, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 17.3 Hz, 3H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.67 – 2.55 (m, 2H), 2.41–2.26 (m, 3H), 1.93 (m, 1H), 1.55 (m, 1H).
 99	529.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 8.15 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.26 – 7.26 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.15 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 100	624.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 7.74 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.30 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.41 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.13 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H).

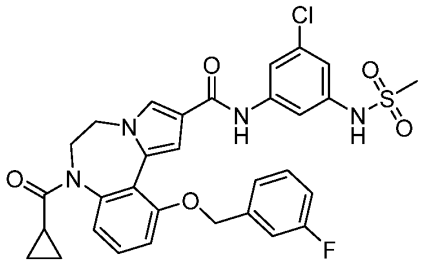
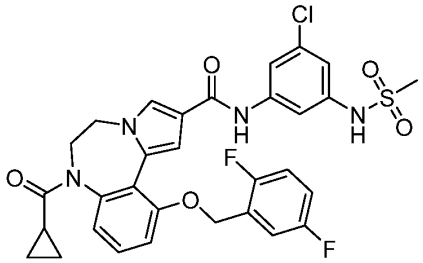
按照本发明实施例 69 的制备方法，制备实施例 101，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR

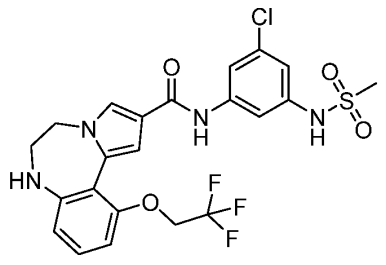
 101	583.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.02 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.79– 7.75 (m, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 1H), 7.63 – 7.60 (m, 1H), 7.45 – 7.42 (m, 1H), 7.41 – 7.37 (m, 1H), 7.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.25 (dd, J = 12.8, 7.1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.06 – 3.96 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

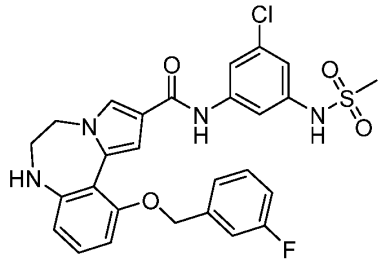
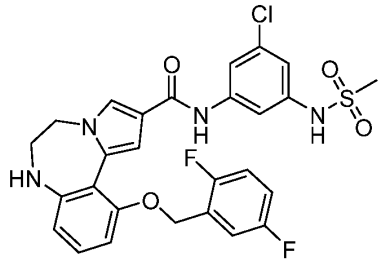
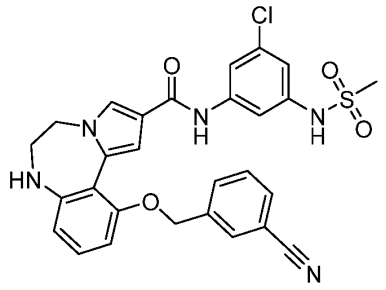
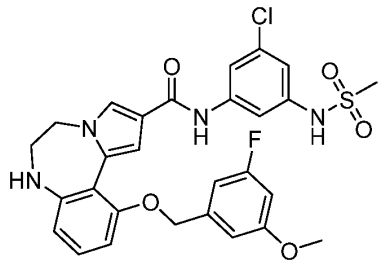
按照本发明实施例 70 的制备方法，制备实施例 102-105，具体结构及结构表征如下：

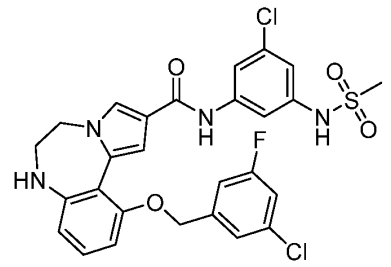
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 102	645.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.15 (s, 4H), 7.08 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.36 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.98 – 4.81 (m, 1H), 4.45 – 4.30 (m, 1H), 3.73 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.01 (s, 3H).
 103	641.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 20.2, 9.0 Hz, 5H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.89 – 4.71 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 14.0, 5.4 Hz, 1H), 3.89 – 3.71 (m, 1H), 3.44 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 0.97 (m, 1H), 0.78 – 0.52 (m, 3H), 0.46 (m, 1H).

 104	623.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.03 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.30 – 7.26 (m, 3H),7.14 – 7.05 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 5.34 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.82-4.73 (m,1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.84 – 3.74 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.07 (s, 3H), 1.01 – 0.93 (m, 1H), 0.68 – 0.54 (m, 3H), 0.49 – 0.41 (m, 1H).
 105	641.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.84 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.33 (m, 2H), 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.32 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.78 – 4.70 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 1.01 – 0.90 (m, 1H), 0.66 – 0.60 (m, 2H), 0.58 – 0.49 (m, 1H), 0.44 – 0.39 (m, 1H).

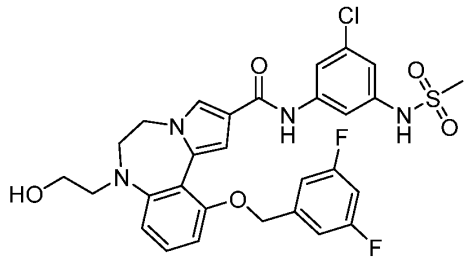
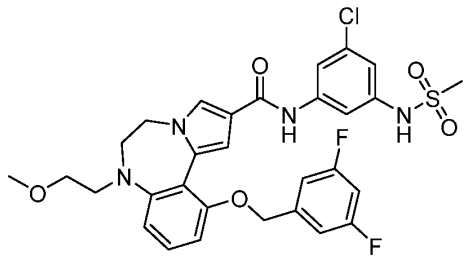
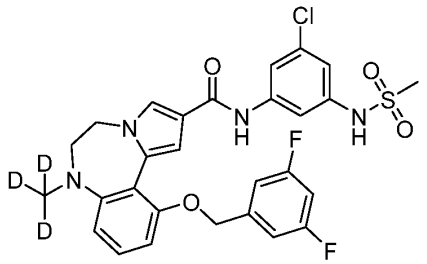
按照本发明实施例 68 的制备方法，制备实施例 106-111，具体结构及结构表征如下：

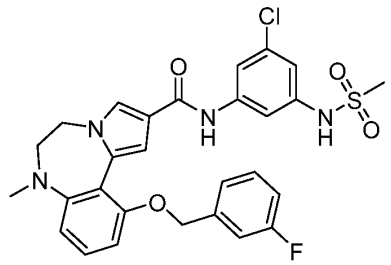
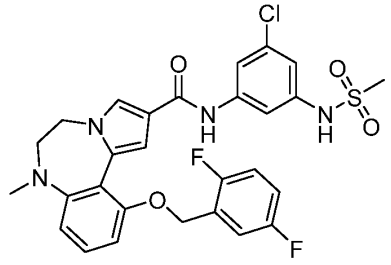
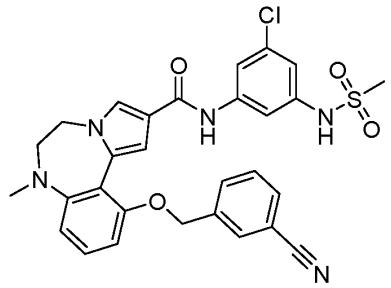
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 106	529.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.05 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 7.68 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.55 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 4.63 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.16 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.04 (s, 3H).

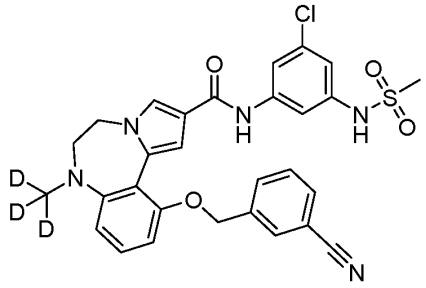
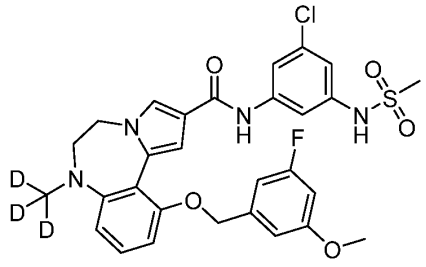
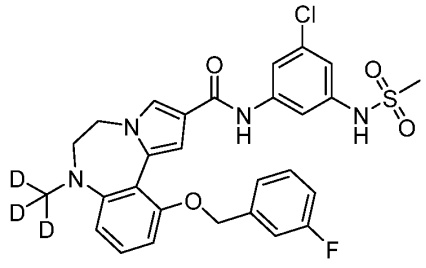
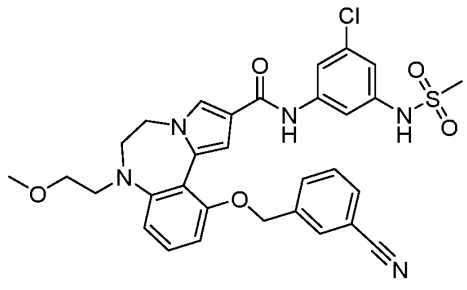
 107	555.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 3H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.64 – 6.50 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 4.15 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.08 – 3.82(m, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.06 (s, 3H).
 108	573.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.25 (m, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 7.09 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.19 – 4.13 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).
 109	562.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 4H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 – 7.02 (m, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.75 – 6.59 (m, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.59 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).
 110	585.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 6.81 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.72 – 6.61 (m, 2H), 6.60 – 6.53 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.16 – 4.12 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.65 – 3.52 (m, 2H), 3.05 (s, 3H).

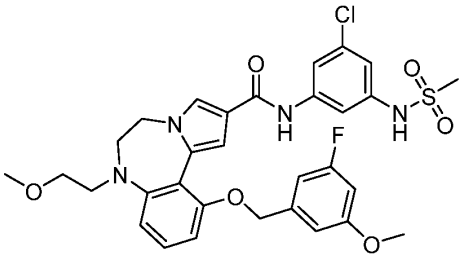
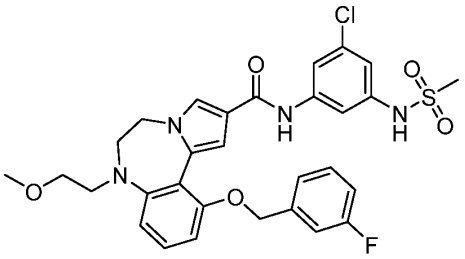
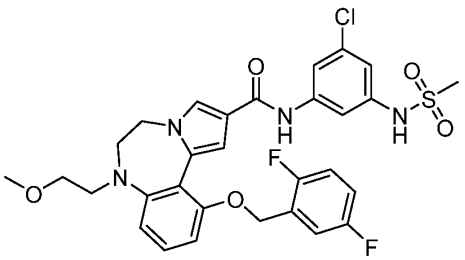
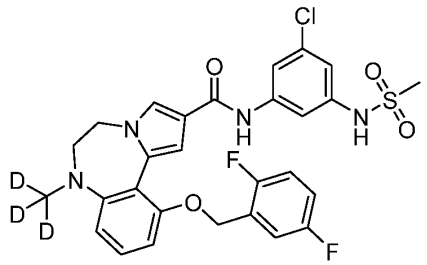
 111	589.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.70 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.36 (m, 1H), 7.32 (dt, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.26 (dt, J = 9.6, 2.0 Hz, 1H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.16 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.72 – 3.64 (m, 3H), 3.06 (s, 3H).

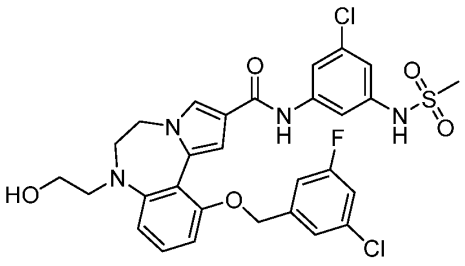
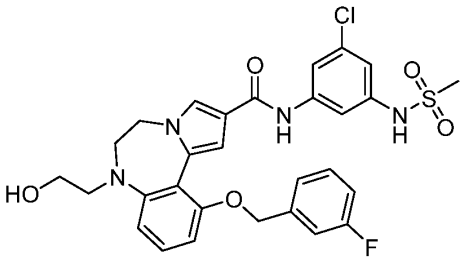
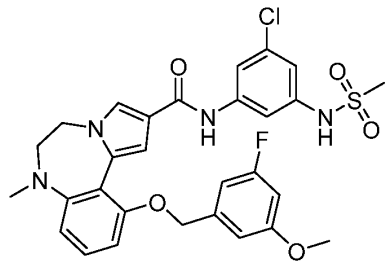
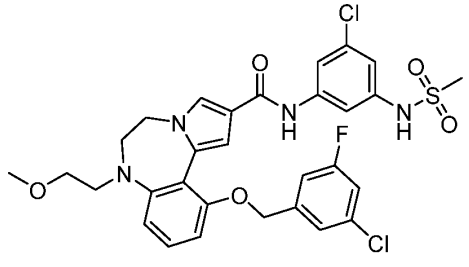
按照本发明实施例 71 的制备方法，制备实施例 112-133，具体结构及结构表征如下：

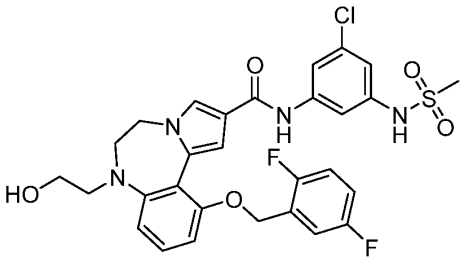
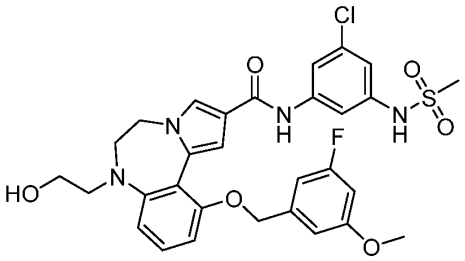
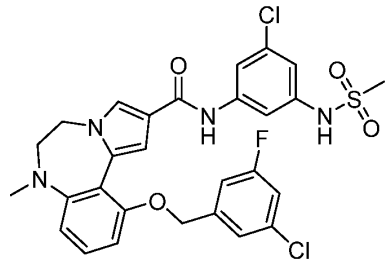
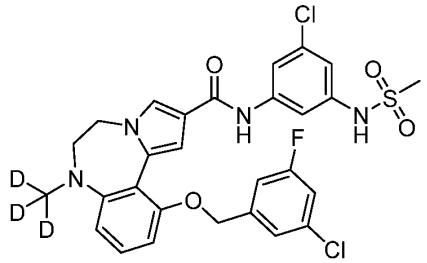
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 112	617.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.99 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 6.95 (s, 1H), 6.92 – 6.80 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.43 (q, J = 6.2 Hz, 4H), 3.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 113	631.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.98 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.69 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.1, 5.3 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.44 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.06 (s, 3H).
	590.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.71 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 6.96 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.4

114		Hz, 2H), 3.38 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 115	569.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.00 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.41 – 7.35 (m, 1H), 7.27 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 7.10 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).
 116	587.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.34 – 7.31 (m, 1H), 7.30 – 7.24 (m, 2H), 7.22 – 7.15(m, 1H), 6.93 – 6.86 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.36 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.71 (s, 3H).
 117	576.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.90 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 2H), 6.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.35 (t, *J* = 5.5 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.69 (s, 3H).

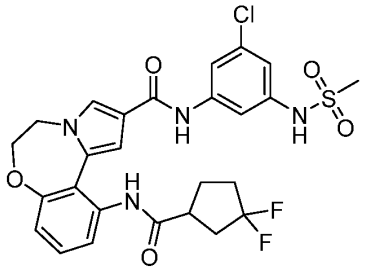
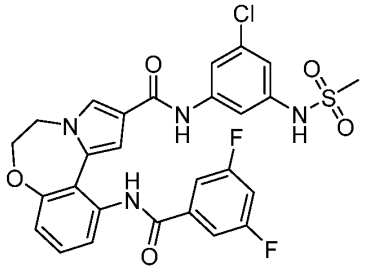
 118	579.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.77 – 7.67 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.76 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).
 119	602.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 3H), 6.76 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 6.68 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.05–3.95 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.35–3.20 (m, 2H), 3.05 (s, 3H).
 120	572.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.71 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.20 (m, 3H), 7.08 (t, J = 9.1 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.00 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H).
 121	620.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.77-7.67 (m, 4H), 7.60 (s, 1H), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.88 – 6.81 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 3.97 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).

 122	643.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.69 – 7.66 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.25 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.93 – 6.91 (m, 1H), 6.88 – 6.86 (m, 1H), 6.84 (s, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.77 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.40 – 3.96 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.40 – 3.96 (m, 2H), 3.33 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
 123	613.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.02 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.70 – 7.67 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.40 – 7.34 (m, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 3H), 7.08 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.87 – 6.81 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.02 – 3.95 (m, 2H), 3.45 – 3.38 (m, 2H), 3.33 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
 124	631.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 3H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.84 (m, 3H), 5.14 (s, 2H), 4.05 – 3.93 (m, 2H), 3.40 – 3.30 (m, 2H), 3.33 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.21 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.05 (s, 3H).
 125	590.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.72 – 7.70 (m, 2H), 7.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.26 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.94 – 6.89 (m, 3H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.17 (t, J = 10.0 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.37 (t, J = 12.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).

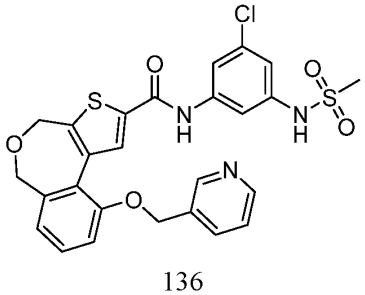
 126	633.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ9.99 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.8 Hz, 2H), 7.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.29 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 17.9, 8.8 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.82 (m, 3H), 5.17 (s, 2H), 4.47 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H).
 127	599.1[M+1]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.72 – 7.68 (m, 2H), 7.64 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.40 –7.35 (m, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 3H), 7.12 – 7.04 (m, 1H), 6.92 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.3, 3.1 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.42 (m, 4H), 3.14 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).
 128	599.3[M+1]	1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.71 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.90 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 6.87 – 6.84 (m, 2H), 6.81 – 6.77 (m, 2H), 6.70 (dt, J = 11.0, 2.4 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.37 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
 129	647.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.70 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 7.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.90 – 6.85 (m, 3H), 5.18 (s, 2H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.44

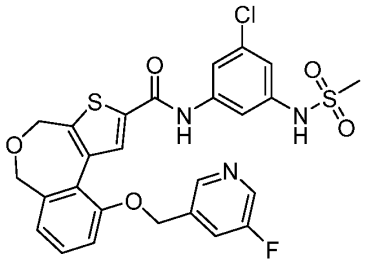
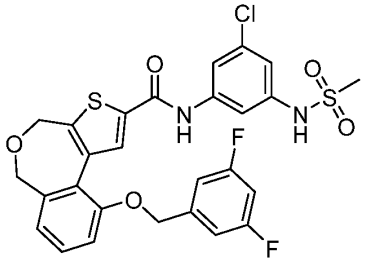
		(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.14 (s, 3H), 3.02 (s, 3H).
 130	617.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 7.69 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 7.62 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 – 7.25 (m, 3H), 7.22 – 7.16 (m, 1H), 6.92 – 6.87 (m, 4H), 5.16 (s, 2H), 4.00 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45 – 3.41 (m, 5H), 3.15 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).
 131	629.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.01 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.92 – 6.83 (m, 4H), 6.79 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.87-4.86 (m, 1H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48-3.38 (m, 4H), 3.15 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).
 132	603.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 6.97 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.72 (s, 3H).
 133	606.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.37 – 7.19 (m, 4H), 6.98 (s, 1H), 6.90 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.06-4.02(m, 2H), 3.38 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H).

按照本发明实施例 67 的制备方法，制备实施例 134-135，具体结构及结构表征如下：

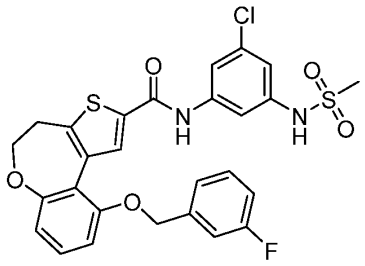
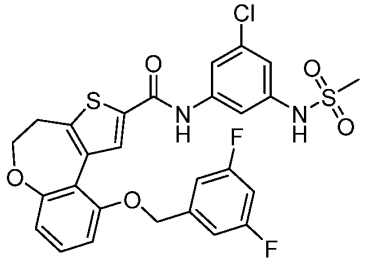
实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 134	579.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.00 (s, 1H), 9.82 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.70 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35-7.28 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.42 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.08 – 3.03 (m, 4H), 2.34-2.25 (m, 2H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 2.07 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H).
 135	587.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.06 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 9.78 (s, 1H), 7.80 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.59-7.54 (m, 3H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 6.87 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 4.45 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H).

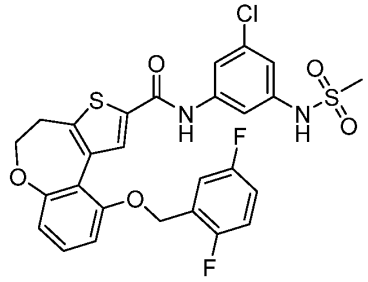
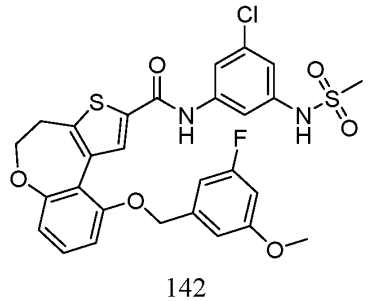
按照本发明实施例 63 的制备方法，制备实施例 136-138，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 136	556.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 10.10 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.49 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.58 (m, 2H), 7.49 – 7.37 (m, 1H), 7.37 - 7.32 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).

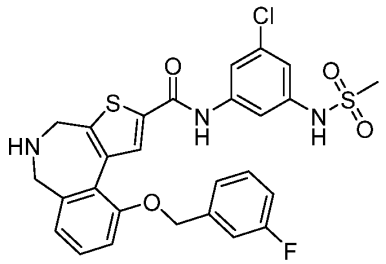
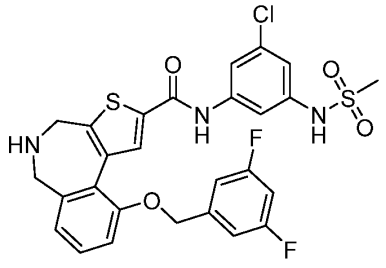
 137	574.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.47 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.70 – 7.58 (m, 2H), 7.50 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.06 (s, 3H).
 138	591.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.65 - 7.59 (m, 2H), 7.43 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 3.05 (s, 3H).

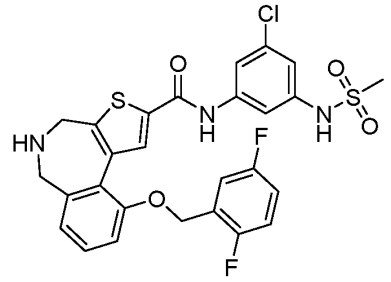
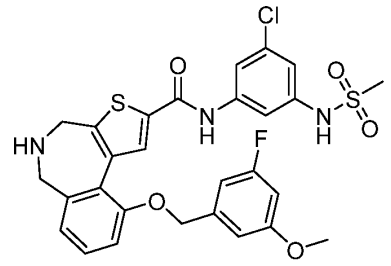
按照本发明实施例 64 的制备方法，制备实施例 139-142，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 139	573.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.06 (mz, 2H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
 140	591.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.68 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.65 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.55 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.08 (s, 3H), 3.04 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

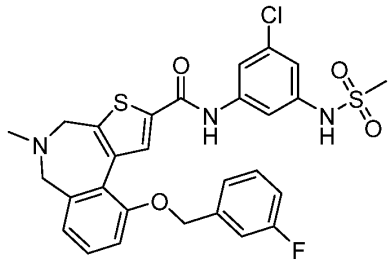
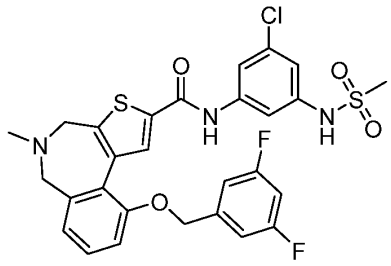
 141	591.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ10.35 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 – 7.31 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.18 – 7.09 (m, 2H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H).
 142	603.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.32 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.85 (m, 3H), 6.68 (m, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.52 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 3.02 (t, J = 6.4 Hz, 2H).

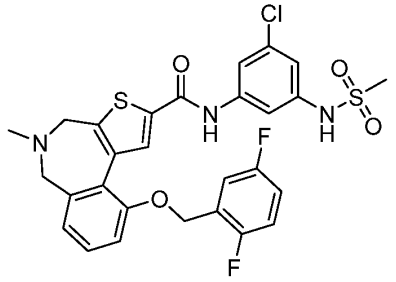
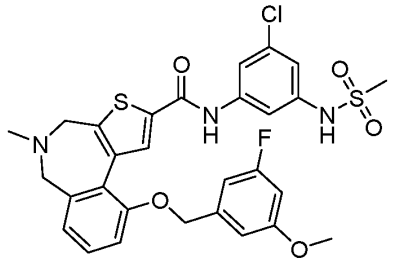
按照本发明实施例 65 的制备方法，制备实施例 143-146，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 143	572.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.44 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.24 (m, 4H), 7.20 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).
 144	590.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.65 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 5H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.24 (s, 2H), 3.84 - 3.63 (m, 2H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.06 (s, 3H).

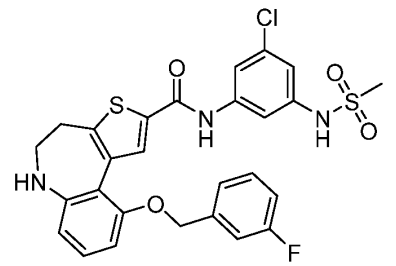
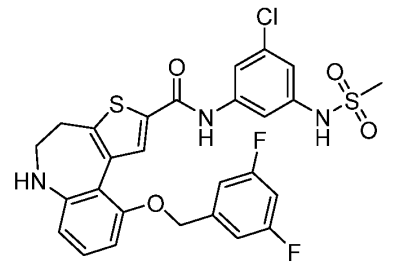
 145	590.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 2H), 7.46 – 7.39 (m, 1H), 7.39 – 7.30 (m, 2H), 7.29 – 7.22 (m, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 2H), 6.98 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.09 (s, 3H).
 146	602.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.43 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H),7.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 – 7.32 (m, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.79 (m, 2H), 6.68 (dt, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.53 (s, 2H), 3.07 (s, 3H).

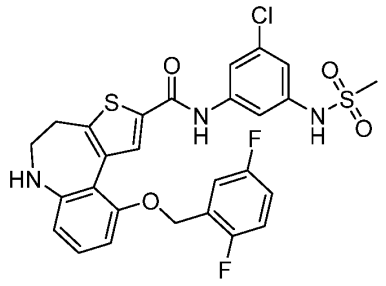
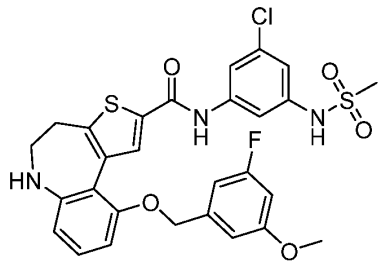
按照本发明实施例 66 的制备方法，制备实施例 147-150，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 147	586.0[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 2H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).
 148	604.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.46 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 5H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.39 (s, 3H).

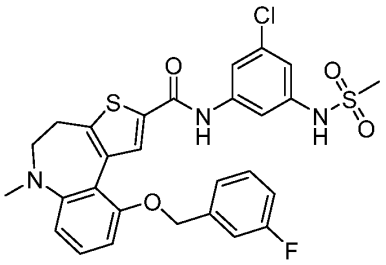
 149	604.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.41 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.40 – 7.21 (m, 4H), 7.19 – 7.10 (m, 2H), 6.96 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.34 (s, 3H).
 150	616.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.45 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.65 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 – 6.80 (m, 2H), 6.69 (dt, J = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).

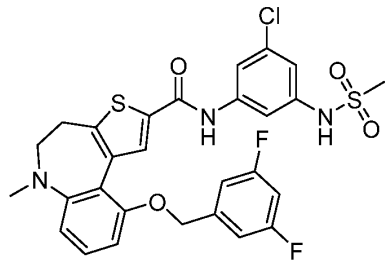
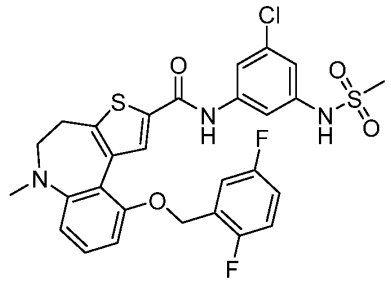
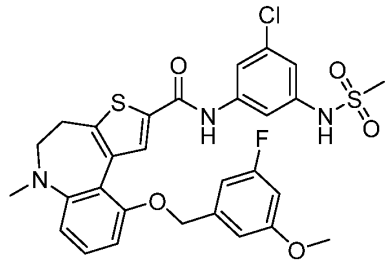
按照本发明实施例 68 的制备方法，制备实施例 151-154，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 151	572.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64 – 7.58 (m, 2H), 7.34 – 7.25 (m, 3H), 7.08 – 7.00 (m, 2H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 15.2, 8.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.57 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H).
 152	590.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 6.93 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 2H), 5.60 (s, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.57 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H),

		2.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).
 153	590.1[M+1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.22 (s, 1H), 9.93 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 1H), 7.23 -7.17 (m, 1H), 7.15 – 7.09 (m, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.93 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.68 – 6.63 (m, 1H), 6.61 - 6.56 (m, 1H), 5.60 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 3.57 (td, *J* = 5.6, 3.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).
 154	602.1[M+1	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.27 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 - 6.83 (m, 2H), 6.67 - 6.62 (m, 1H), 6.61 - 6.55 (m, 2H), 5.56 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.66 - 3.52 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 2.98 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H).

按照本发明实施例 19 的制备方法，制备实施例 155-158，具体结构及结构表征如下：

实施例编号及结构	MS m/z (ESI)	^{1}H NMR
 155	586.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.33 – 7.23 (m, 4H), 7.05 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.95 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.16 (s, 2H), 3.44 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H),

		2.71 (s, 3H).
 156	604.1[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.29 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.16 – 7.05 (m, 3H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.72 (s, 3H).
 157	604.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.26 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 - 7.60 (m, 2H), 7.33 - 7.26 (m, 2H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 7.01 – 6.92 (m, 2H), 6.88 – 6.82 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).
 158	616.2[M+1]	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.28 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.64 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.95 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 – 6.78 (m, 3H), 6.69 - 6.63 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.85 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.71 (s, 3H).

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对 CCRF-CEM 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对CCRF-CEM细胞增殖的影响。CCRF-CEM细胞（MSI-H细胞）购于中国科学院细胞库，培养于含10%胎牛血清、100 U青霉素和100 μg/mL链霉素的RPMI-1640培养基中。细胞活力通过CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay试剂盒（Promega，货号G7573）进行测定。

实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作，简述如下：受试化合物首先溶解于DMSO中制备为10 mM贮存液，随后以培养基进行稀释，配制成测试样品，化合物的终浓度范围在

10000 nM-1.52 nM。将处于对数生长期的细胞以1000个细胞每孔的密度接种至96孔细胞培养板中，随后加入受试化合物后，在37℃空气培养箱中培养120小时。培养结束后，向每孔加入50 μL体积的CellTiter-Glo检测液，震荡5分钟后静置10分钟，随后在酶标仪上使用Luminescence模式读取样品各孔发光值。通过与对照组（0.1% DMSO）的数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率，之后在GraphPad Prism 9软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析，获得化合物抑制细胞增殖的IC_{50}值，见表1。

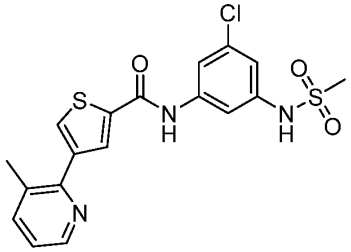
表1 本发明化合物对CCRF-CEM细胞增殖抑制的IC_{50}数据

实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)
5	18.6	59	7.2	96	80.4
7	12.5	60	4.1	97	54.2
8	12.2	61	64.1	99	76.8
9	19.7	62	5.3	100	18
10	16.4	64	25.1	101	1.6
11	62.9	65	6.2	102	4.6
12	36.9	66	37.3	103	4.5
13	11.6	67	1.2	104	13.4
14	27.6	68	12.4	105	25.2
17	76.9	69	1.9	107	4.9
22	53	70	2.6	108	17.2
23	79	71	11.96	109	29
29	51.6	72	11.2	112	4.0
30	65.9	73	6.5	113	6.9
31	34.1	74	7.0	114	3.7
32	49.3	75	7.3	115	20.5
35	99.6	76	2.0	116	61.1
36	65.8	79	63.1	117	51.2
39	21.8	80	12.5	135	0.64
41	32.5	81	2.3	137	14.7
42	63.6	82	9.1	138	20.6
43	41.8	83	64.7	139	7.4
45	14.9	86	24.8	140	3.0
48	18.1	87	76.1	141	14
50	22.1	88	7.7	142	8.3
51	40.1	89	13.2	143	0.96
52	61.6	90	4.6	144	0.61
53	88.3	91	10.3	147	11.3

54	67.9	92	23.4	148	5.7
56	28.4	93	50.3	152	28.9
57	10.7	94	26.5	156	28.7
58	10.4	95	28.8	ATX-968	104

结论：本发明化合物对于 CCRF-CEM 细胞增殖 IC_{50}<100 nM，具有较好的抑制作用。

备注：ATX-968的结构（根据公开专利WO2023154519A1的实施例31制备而得）如下：



测试例 2、本发明化合物对 LS411N 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对LS411N细胞增殖的影响。LS411N细胞（MSI-H细胞）购于美国菌种保藏中心（ATCC），培养于含10%胎牛血清、100 U青霉素和100 μg/mL链霉素的RPMI-1640培养基中。细胞活力通过CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay试剂盒 (Promega，货号G7573)进行测定。

实验方法按照试剂盒说明书的步骤操作，简述如下：受试化合物首先溶解于 DMSO 中制备为 10 mM 贮存液，随后以培养基进行稀释，配制成测试样品，化合物的终浓度范围在 10000 nM-0.152 nM。将处于对数生长期的细胞以 1000 个细胞每孔的密度接种至 96 孔细胞培养板中，随后加入受试化合物后，在 37℃空气培养箱中培养 120 小时。培养结束后，向每孔加入 50 μL 体积的 CellTiter-Glo 检测液，震荡 5 分钟后静置 10 分钟，随后在酶标仪上使用 Luminescence 模式读取样品各孔发光值。通过与对照组(0.1% DMSO)的数值进行比较计算化合物在各浓度点的百分比抑制率，之后在 GraphPad Prism 9 软件中以化合物浓度对数-抑制率进行非线性回归分析，获得化合物抑制细胞增殖的 IC_{50} 值，见表 2。

表2 本发明化合物对LS411N细胞增殖抑制的IC_{50}数据

实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)
8	79	64	16.1	88	4.0
10	84.9	65	6.0	89	13.4
12	61.5	66	23.6	90	1.9
13	88.8	67	17.1	91	21.6
14	18.7	68	38.2	92	16.2
17	54.5	69	33.3	93	74.3
22	39.6	70	25.6	100	35.4

32	67	71	11.1	102	12.5
37	26.9	72	10.9	103	3.9
48	93.5	73	3.3	107	10.4
52	19.3	74	44.7	108	11.1
53	23.6	75	8.3	112	36.2
54	22	76	16.2	113	23.7
55	70.9	80	131	115	24.7
56	64.4	81	5.2	135	25.1
57	17.4	82	6.1	137	21.7
58	57.5	83	75.3	138	27
60	8.8	86	29.7	140	4.7
62	25	87	66.1	ATX-968	130

结论：本发明化合物对于 LS411N 细胞增殖 IC_{50}<100 nM，具有较好的抑制作用。

测试例3、本发明化合物对hDHX9酶（ATPase）活性抑制的测试

以下方法用于测定本发明化合物在体外条件下对重组人源DExH-box解旋酶9（hDHX9，ATP酶）活性的抑制程度。本方法使用Promega公司的ADP-Glo™ Kinase Assay试剂盒（货号V9102）。详细实验操作可参考试剂盒说明书。

将实验流程简述如下：受试化合物首先溶解于 DMSO 中制备为贮存液，随后使用反应缓冲液（40 mM HEPES，pH7.5，20 mM $MgCl_2$，0.01% Tween-20，0.01% BSA，1 mM DTT，0.004 U/ml RNaseOUT™ Recombinant Ribonuclease Inhibitor）进行梯度稀释，受试化合物在反应体系中的终浓度范围为 10000 nM~0.04 nM；使用反应缓冲液配制 hDHX9 蛋白（委托南京金斯瑞生物科技有限公司表达纯化），DHX9 的双链 RNA 底物委托苏州金唯智生物科技有限公司合成并退火获得（序列 1：5’-GAAUUAACCAAGGAAAAUAACAAGGACAGGGACCAGG-3’ 和序列 2：5’-GCCUGGUCCCUGUCCUUGUUAUUUUCCUUGGUUAAUU-3’）。反应在 384 孔微孔板中进行，首先向孔中加入受试化合物和重组人源 DHX9 蛋白（终浓度 6.3 nM），并在室温下孵育 15 分钟，随后向反应液中加入双链 RNA 序列溶液（终浓度 18.8 nM）和 ATP 溶液（终浓度 30 μM，来自 ADP-Glo™ Kinase Assay 试剂盒组分 V915A），并在室温下孵育 45 分钟。随后向反应体系中加入 5 μL ADP-Glo Reagent，并在室温下孵育 50 分钟。之后向反应体系中加入 10 μL Kinase Detection Reagent，并在室温下孵育 30 分钟。孵育结束后，在酶标仪以 Luminescence 模式测定各孔的化学发光强度值。通过与对照组（0.1% DMSO）的发光强度比值进行比较计算化合物在各浓度下的百分比抑制率，并通过 GraphPad Prism 9 软件以化合物浓度对数值-抑制率进行非线性回归分析，获得化合物的 IC_{50} 值，见表 3。

表3 本发明化合物抑制hDHX9酶（ATPase）活性的IC_{50}数据

实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)	实施例编号	IC_{50}(nM)
1	7.7	49	1.1	93	92.9
3	78.2	51	12.9	94	26.5
5	31	52	6.1	95	4.0
7	1.7	53	2.4	96	6.3
8	10.8	54	1.2	97	5.8
10	9.4	55	57.5	98	10.9
11	2.1	56	8.9	99	3.6
12	4.7	57	31.8	102	2.4
13	6.0	58	1.6	103	10.6
14	1.6	60	1.8	106	17.2
15	13.3	61	4.8	112	4.4
17	11.6	62	5.9	113	4.4
18	13.4	63	26.3	114	29.5
19	58.5	64	26.1	115	32.9
21	22.7	66	2.1	134	2.6
22	1.1	67	1.2	135	0.9
23	5.7	68	50.6	136	1.6
24	75.9	69	4.3	137	1.6
26	28.1	70	2.3	138	25.1
27	3.5	71	5.8		
28	11.3	72	47.2		
29	12.6	73	8.3		
30	14.1	74	3.6		
31	1.9	75	47.5		
32	26.7	76	6.1		
33	14.4	77	68.8		
34	34.5	78	16.6		
35	6.6	79	2.9		
36	8.3	80	33.6		
37	24.6	81	0.16		
39	4.0	82	12.2		
40	5.9	83	30.4		
41	3.2	86	10		
42	3.6	87	45		

43	4.2	88	9.2		
44	6.0	89	28		
45	2.4	90	6.4		
46	6.2	91	2.6		
47	3.1	92	17.6		

结论：本发明化合物对于抑制 hDHX9 酶（ATPase）活性的 IC_{50}<100 nM，具有较好的抑制作用。

测试例4、本发明化合物的小鼠药代动力学测试

1、实验目的

以 ICR 小鼠为受试动物，灌胃给予对照化合物 ATX-968 与本发明化合物后，采用 LC/MS/MS 法测定其不同时刻血浆中的药物浓度，研究本发明化合物在小鼠体内的药代动力学特征。

2、实验方案

2.1 实验药品与动物；

对照化合物 ATX-968、化合物 68 和 73。

ICR 小鼠，雄性，32.8-38.0 g，购买于维通利华实验动物技术有限公司。

2.2 药物配制

称取适量待测化合物，依次加入适量 DMA（N,N-二甲基乙酰胺）、30% Solutol HS15（30%聚乙二醇-15 羟基硬脂酸酯）和 Saline（生理盐水），超声涡旋混匀，配制成 1 mg/mL 的给药制剂。其中 DMA:30% Solutol HS15:Saline = 10:10:80 (v/v/v)。

2.3 给药

每个待测化合物组（每组 9 只）的 ICR 小鼠禁食过夜后灌胃给药（PO，化合物给药剂量为 10 mg/kg，给药体积为 10 mL/kg），给药 4 小时后进食。

3、操作

于给药前和给药后 0.25 小时、0.5 小时、1 小时、2 小时、4 小时、8 小时、10 小时和 24 小时经眼眶采约 0.1 mL 血液，全血样品置于含 EDTA-K2 的抗凝管中。血液样本采集后置于冰上，离心分离血浆（离心条件：1500 g，10 分钟）。收集的血浆分析前存放于–40～–20℃。

采用 LC-MS/MS 测定灌胃给药后小鼠血浆中待测化合物含量。

4、药代动力学参数结果

待测化合物的药代动力学参数如下表 4 所示。

表 4 待测化合物的小鼠药代动力学参数

实施例编号	药代实验			
	给药方式（给药剂量）	血药浓度 Cmax (ng/ mL)	曲线面积 AUC_{0-t} (ng·h/mL)	半衰期 $T_{1/2}$ (h)
ATX-968	口服（10 mg/kg）	1930	1510	1.22
68	口服（10 mg/kg）	12322	37339	2.35
73	口服（10 mg/kg）	3230	11500	1.27

测试例 5、本发明化合物的小鼠药效测试

1．实验目的

评价对照化合物 ATX-968 和本发明化合物 68、73 在 LS411N 人盲肠癌皮下异种移植 BALB/c nude 小鼠动物模型中的抗肿瘤作用。

2. 实验动物

BALB/c 裸小鼠，雌性，6-7 周，购自江苏集萃药康生物科技有限公司。动物生产许可证号：SCXK（苏）2023-0009，动物合格证编号：No. B202409230909。

3. 受试物配制

溶媒对照组给予 DMA: Solutol HS 15:20% HP-β-CD=10:10:80 (v/v/v)。

ATX-968：称取适量的 ATX-968，依次加入适量 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD，超声涡旋混匀，配制成 20 mg/mL 的给药制剂。其中 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD =10：10：80 (v:v:v)。

化合物 68：称取适量的化合物 68，依次加入适量 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD，超声涡旋混匀，配制成 10 mg/mL 的给药制剂。其中 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD =10：10：80 (v:v:v)。

化合物 73：称取适量的化合物 73，依次加入适量 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD，超声涡旋混匀，配制成 10 mg/mL 的给药制剂。其中 DMA、Solutol HS 15 和 20% HP-β-CD =10：10：80 (v:v:v)。

4. LS411N 细胞培养

LS411N 人盲肠癌细胞培养在含 10%胎牛血清和 1%青霉素-链霉素-两性霉素 B 溶液的 RPMI Medium 1640 培养液中。收集指数生长期的 LS411N 细胞，重悬于 PBS 与基质胶 Matrigel（1:1）混合液，至适合浓度用于 BALB/c nude 小鼠背部右侧皮下肿瘤接种。

5．动物接种及分组

在雌性 BALB/c nude 小鼠背部右侧皮下接种约 4.0×10^6 LS411N 细胞。待肿瘤平均体积达到约 100-250 mm^3 时，根据肿瘤大小随机分组，每组 6 只。

6．动物给药和观察

各组动物每天固定时间根据动物体重给予受试物 1 天 2 次，口服给药(po)，于分组当天开始第一次给药，连续 21 天，并记录每天动物体重。

第 1 组(G1)，溶媒对照组；

第 2 组(G2)，口服给药 ATX-968，给药剂量分别为 200 mg/kg，每天 2 次(BID)；

第 3 组(G3)，口服给药化合物 68，给药剂量分别为 100 mg/kg，每天 2 次(BID)；

第 3 组(G4)，口服给药化合物 73，给药剂量分别为 100 mg/kg，每天 2 次(BID)；

观察各组动物接种部位肿瘤的形成状况，每周 2 次测量肿瘤体积，肿瘤体积（TV）、相对肿瘤体积（RTV）、相对肿瘤增殖率（T/C）及相对肿瘤抑制率（TGI）计算公式如下：

（1）TV（tumor volume）= $1/2\times a\times b^2$，其中 a、b 分别表示肿瘤的长和宽；

（2）RTV（relative tumor volume）= V_t/V_0，其中 V_0 为分组时测量所得肿瘤体积，V_t 为每一次测量时肿瘤体积；

（3）T/C（%）= $T_{RTV}/ C_{RTV}\times 100\%$，其中 T_{RTV} 为治疗组的 RTV，C_{RTV} 为溶媒对照组的 RTV；

（4）TGI% = (1-T/C) × 100%；其中 T 和 C 分别为治疗组和溶媒对照组某一特定时间点的相对肿瘤体积。

7. 结果

如表 5 所示。

表 5 待测化合物在 LS411N 人盲肠癌皮下移植瘤模型中各组药效分析表

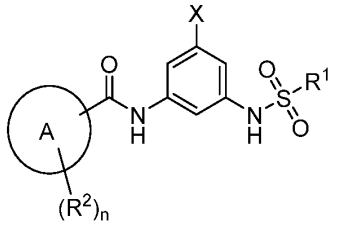
组别	给药后 21 天		
	肿瘤体积（x±S）	相对肿瘤体积（x±S）	TGI%
第 1 组 溶媒对照组	1001±131	4.80±0.17	—
第 2 组 ATX-968（200 mg/kg）	603±83	2.90±0.24	39.6%
第 3 组 实施例 68 （100 mg/kg）	572±75	2.72±0.13	43.3%
第 4 组 实施例 73 （100 mg/kg）	396±74	1.85±0.25	61.4%

注：数据以“平均值 ± 标准误差”表示；

结论：在本实验所设定条件下，在 LS411N 人盲肠癌皮下移植瘤小鼠动物模型中，相较于溶媒和 200 mg/kg 剂量下的 ATX-968，本发明化合物 68 和 73 在更低给药剂量（100 mg/kg）下均表现出更明显的抑制肿瘤生长作用。

权利要求书

1. 一种通式(I)所示的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(I)

其中：

环 A 选自三环杂芳基或三环稠合环；

X 选自卤素；

R^1 选自 C_{1-6} 烷基或 3~5 元环烷基；其中所述的烷基或环烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^2 各自独立地选自氢原子、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、SF_5、$-O(CH_2)_rR^A$、$-C(O)R^3$、$-C(O)OR^3$、$-NHC(O)R^3$、$-NHC(O)OR^3$、$-NR^4R^5$、$-C(O)NR^4R^5$、$-S(O)_2NR^4R^5$、$-CH_2NHC(O)OR^3$、$-CH_2NR^4R^5$ 或$-S(O)_rR^3$；其中所述的烷基、烯基、炔基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、硝基、氰基、烷基、卤代烷基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-OR^A$、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或$-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^3 各自独立地选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或$-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

R^A 选自氢原子、烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、卤代烷基、卤代烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或$-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

R^4 和 R^5 各自独立地选自氢原子、羟基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、$-C(O)R^6$、$-C(O)OR^6$、$-OC(O)R^6$、$-NR^7R^8$、$-C(O)NR^7R^8$、$-SO_2NR^7R^8$ 或$-NR^7C(O)R^8$ 的取代基所取代；

或者，R^4 和 R^5 与它们相连接的原子一起形成一个 4～8 元杂环基，其中 4～8 元杂环

基内含有一个或多个 N、O 或 S(O)r，并且所述的 4～8 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、=O、-C(O)R^6、-C(O)OR^6、-OC(O)R^6、-NR^7R^8、-C(O)NR^7R^8、-SO_2NR^7R^8或-NR^7C(O)R^8的取代基所取代；

R^6、R^7和R^8各自独立地选自氢原子、烷基、氨基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基，其中所述的烷基、环烷基、杂环基、芳基或杂芳基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、硝基、氨基、氰基、烷基、烷氧基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、羧基或羧酸酯基的取代基所取代；

t 选自 0 或 1；

n 选自 0、1、2、3、4、5、6、7 或 8；且

r 各自独立地为 0、1 或 2。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：环 A 选自 12~18 元三环稠合环或 12~18 元三环杂芳基，优选为 12~16 元三环稠合环或 12~14 元三环杂芳基。

3. 根据权利要求 1 或 2 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^2选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6}烷基、氨基、SF_5、-O$(CH_2)_t$$R^A$、-C(O)O$R^3$、-NHC(O)$R^3$或-C(O)$R^3$，其中所述的$C_{1-6}$烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、氰基、C_{1-6}烷基、-C(O)OR^6或-OR^A的取代基所取代；

或者，两个R^2与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^A选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^3选自氢原子、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基或C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^6选自氢原子或C_{1-6}烷基；

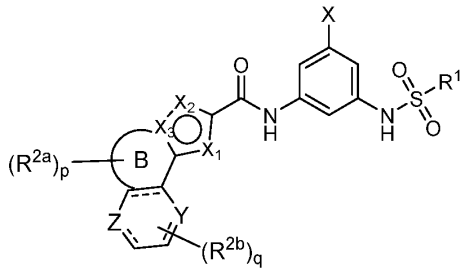
R^7、R^8各自独立地选自氢原子或C_{1-6}烷基；

t 选自 0 或 1。

4. 根据权利要求 1-3 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^2选自氢原子、卤素、C_{1-6}烷基、羟基、氰基、C_{1-6}烷氧基、SF_5、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}卤代烷氧基；

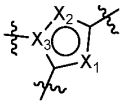
或者，两个R^2与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)。

5. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIA)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIA)

其中：



为 5 元杂芳基；

X_1 和 X_2 各自独立地选自 CH、S 或 N，且 X_1 和 X_2 不同时为 S；

X_3 选自 C 或 N；条件是，当 X_3 为 C 时，X_1 和 X_2 不同时为 CH；

环 B 选自 5~8 元杂环基、6~10 元芳基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

===根据需要选自单键或双键，以使其每个原子呈现正常价态；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a、CHR^a、O、N 或 NR^b；

R^{2a} 选自氢原子、C_{3-8} 环烷基、C_{1-6} 烷基或-C(O)R^3，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^6 的取代基所取代；

或者，两个 R^{2a} 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^3；其中所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素或氰基的取代基所取代；

R^a 和 R^b 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、-NHC(O)R^3 或-O$(CH_2)_tR^A$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR^A 的取代基所取代；

R^A 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子、C_{6-10} 芳基、C_{3-8} 环烷基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{6-10} 芳基、C_{3-8} 环烷

基或 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^6 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

R^7、R^8 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

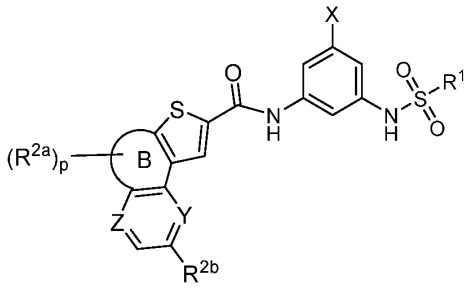
t 选自 0 或 1；

p 各自独立选自 0、1、2、3、4 或 5；

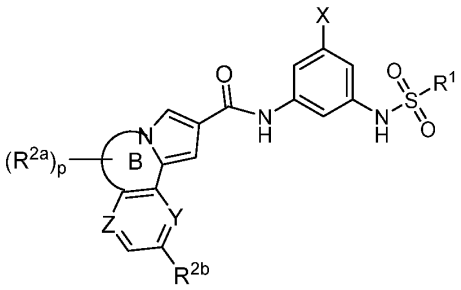
q 各自独立选自 0、1 或 2；

R^1 和 X 的定义如权利要求 1 中所述。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIIA)或(IIIB)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIIA)



(IIIB)

其中：

环 B 选自 5~8 元杂环基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a 或 N；

R^{2a} 选自氢原子、C_{1-6} 烷基或-C(O)R^3，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^6 的取代基所取代；

或者，两个 R^{2a} 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^3；

R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、-NHC(O)R^3 或-O$(CH_2)_tR^A$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR^A 的取代基所取代；

R^A 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基，其中所述的 C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基、C_{6-10} 芳基、5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、-NR^7R^8、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^3 选自氢原子、C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基，其中所述的 C_{6-10} 芳基或 C_{1-6} 烷基任选进一步

被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^6选自氢原子或C_{1-6}烷基；

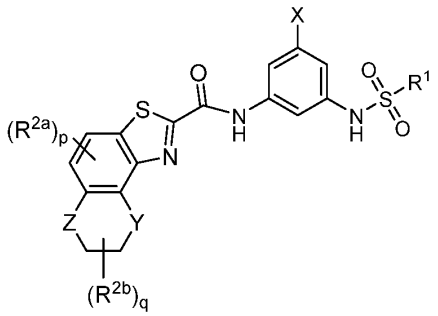
R^7、R^8各自独立地选自氢原子或C_{1-6}烷基；

t选自0或1；

p各自独立选自0、1、2、3、4或5；

R^1和X的定义如权利要求5中所述。

7. 根据权利要求5所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(IIIC)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(IIIC)

其中：

Y和Z各自独立地选自CHR^a、O、NR^b；

R^{2a}选自氢原子或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^{2b}各自独立地选自氢原子或C_{1-6}烷基；

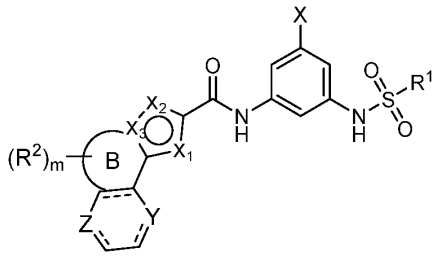
R^a和R^b各自独立地选自氢原子、卤素、羟基、氰基或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

p各自独立选自0、1或2；

q各自独立选自0、1或2；

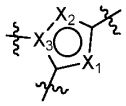
R^1和X的定义如权利要求5中所述。

8. 根据权利要求1-4任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(II)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(II)

其中：

 为 5 元杂芳基；

X_1 和 X_2 各自独立地选自 CH、S 或 N，且 X_1 和 X_2 不同时为 S；

X_3 选自 C 或 N；条件是，当 X_3 为 C 时，X_1 和 X_2 不同时为 CH；

环 B 选自 5~8 元杂环基、6~10 元芳基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

 为 6 元杂芳基或 6 元杂环基；

═══根据需要选自单键或双键，以使其每个原子呈现正常价态；

Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a、O 或 NR^b；

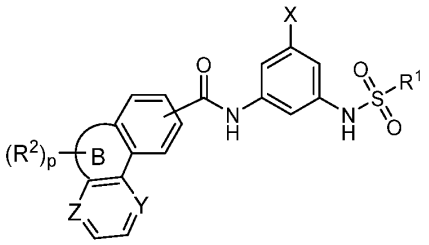
R^a 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述的烷基或烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

R^b 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基，其中所述的烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

m 选自 0、1、2 或 3；

R^1、R^2 和 X 的定义如权利要求 1 中所述。

9. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其为通式(III)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐：



(III)

其中：

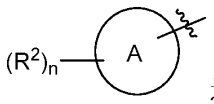
环 B 选自 5~8 元杂环基或 5~6 元杂芳基，其中所述的杂环基中含有 1 个或 2 个双键；

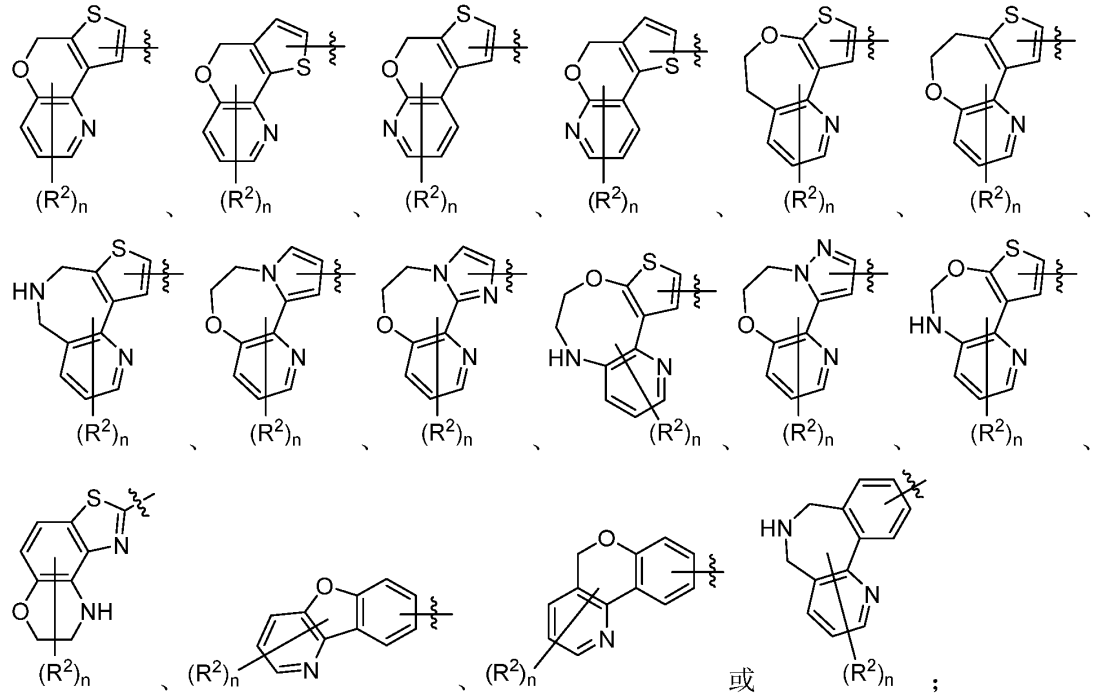
Y 和 Z 各自独立地选自 CR^a 或 N；

R^a 选自氢原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基，其中所述的 C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代；

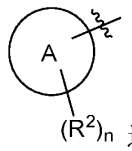
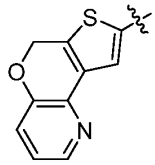
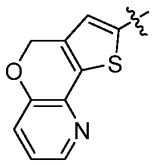
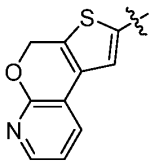
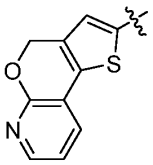
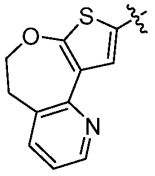
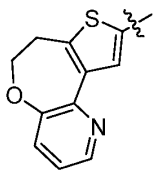
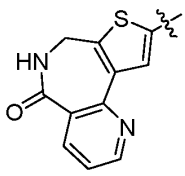
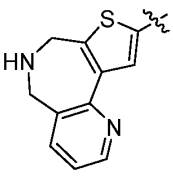
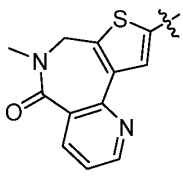
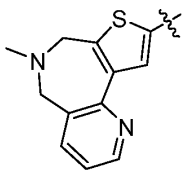
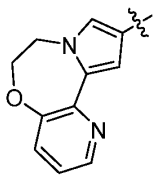
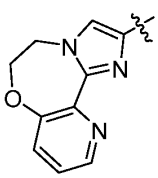
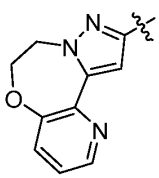
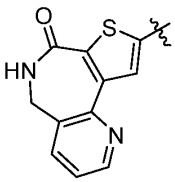
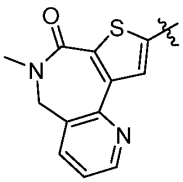
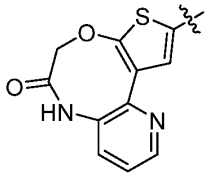
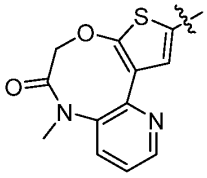
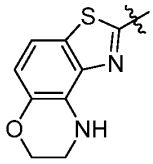
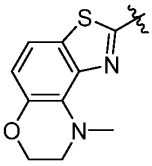
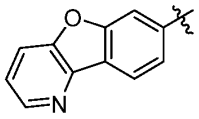
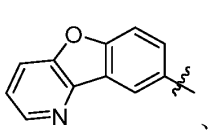
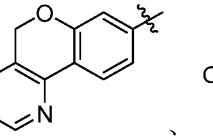
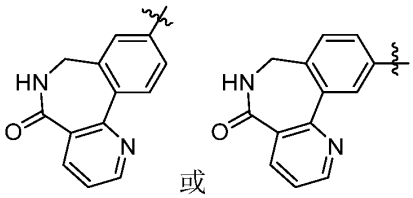
p 选自 0、1、2 或 3；

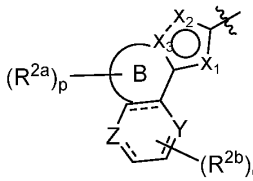
R^1、R^2 和 X 的定义如权利要求 1 中所述。

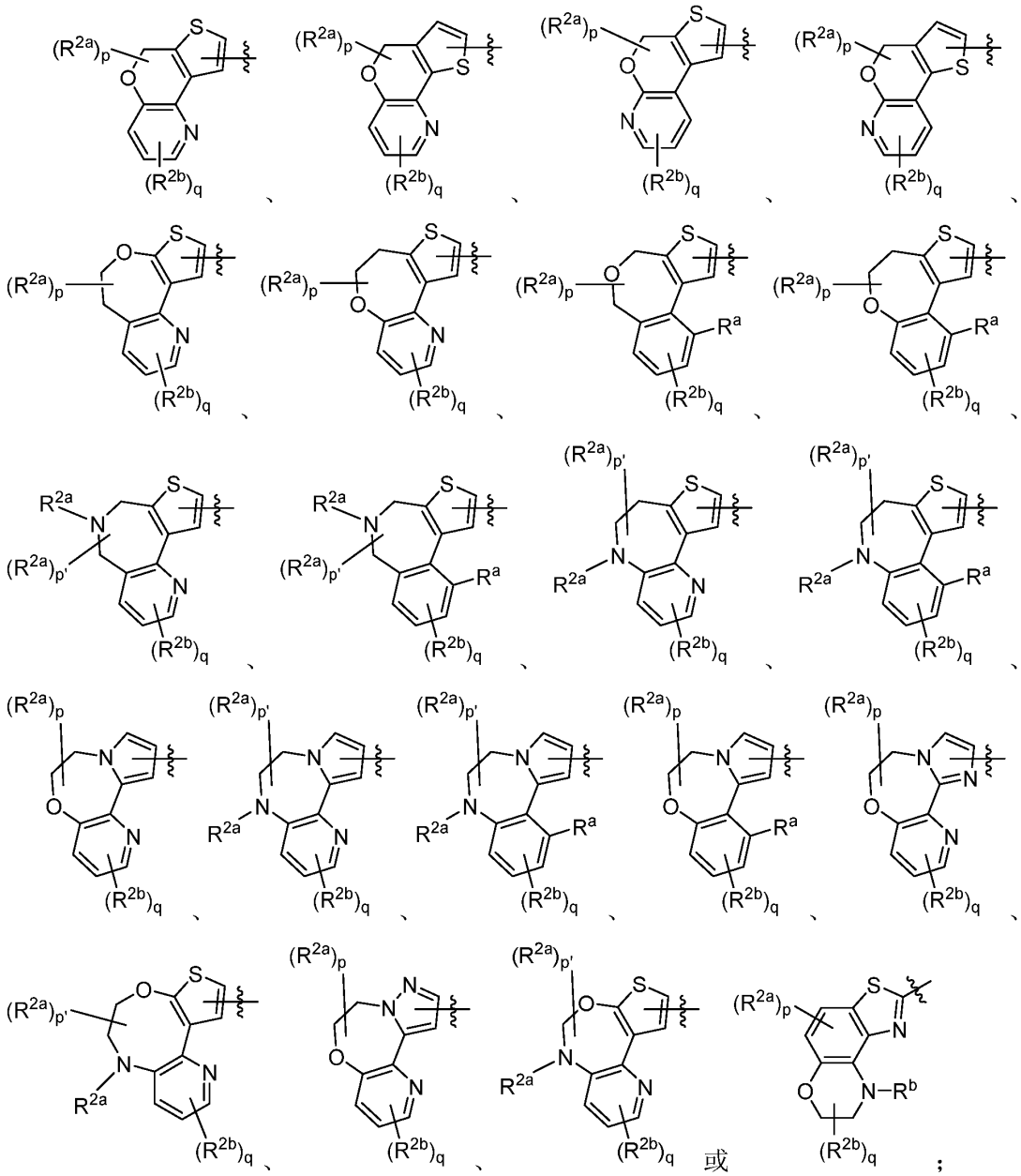
10. 根据权利要求 1-4 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中： 选自以下基团：



R^2 和 n 的定义如权利要求 1 中所述。

11. 根据权利要求 10 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中： 选自以下基团：、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、、或。

12. 根据权利要求 5 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中： 选自以下基团：



或 ；

R^{2a} 选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{3-8} 环烷基或-C(O)R^3，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自氘原子、卤素、羟基、氰基、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^6 的取代基所取代；

或者，两个 R^{2a} 与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基；

R^{2b} 各自独立地选自氢原子、C_{1-6} 烷基、C_{1-6} 烷氧基或-C(O)OR^3；

R^a 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C_{1-6} 烷基、氨基、-NHC(O)R^3 或-O$(CH_2)_t R^A$，其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、氰基、C_{1-6} 烷基或-OR^A 的取代基

所取代；

R^b选自氢原子或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个卤素所取代；

R^A选自氢原子、C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基，其中所述的C_{1-6}烷基、C_{3-8}环烷基、C_{6-10}芳基、5-6元杂芳基或5-6元杂环基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基、$-NR^7R^8$、C_{1-6}烷基、C_{1-6}卤代烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^3选自氢原子、C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基，其中所述的C_{6-10}芳基、C_{3-8}环烷基或C_{1-6}烷基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、C_{1-6}烷基或C_{1-6}烷氧基的取代基所取代；

R^6选自氢原子或C_{1-6}烷基；

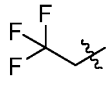
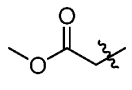
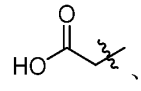
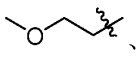
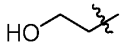
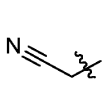
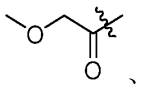
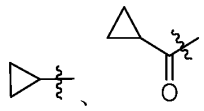
R^7、R^8各自独立地选自氢原子或C_{1-6}烷基；

t选自0或1；

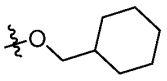
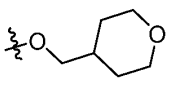
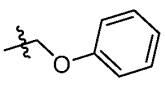
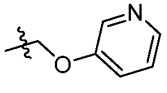
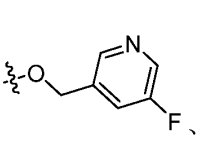
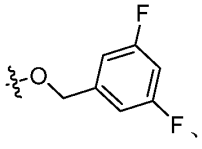
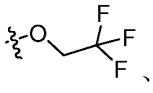
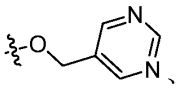
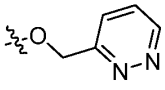
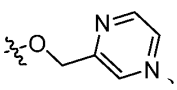
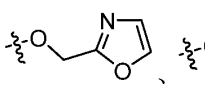
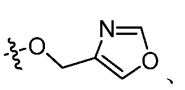
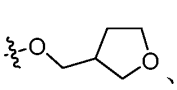
p各自独立选自0、1、2、3、4或5；

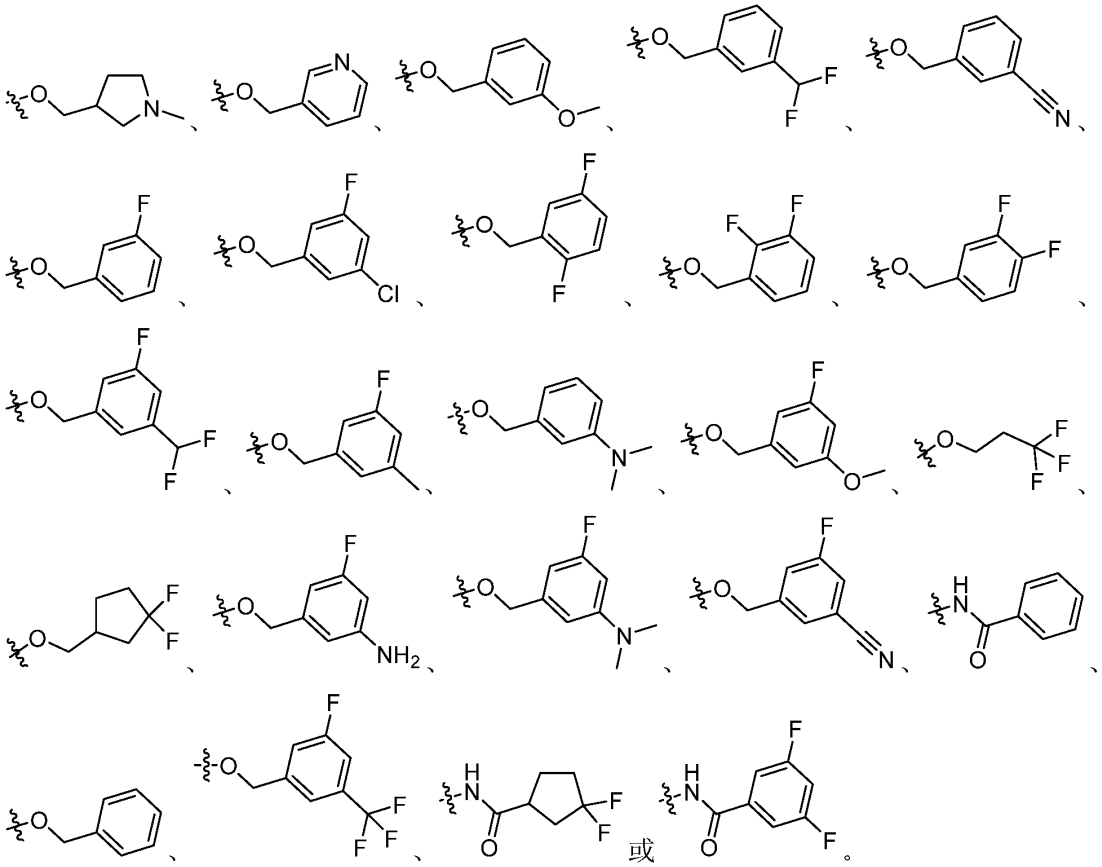
p'各自独立选自0、1、2、3或4；

q各自独立选自0、1或2。

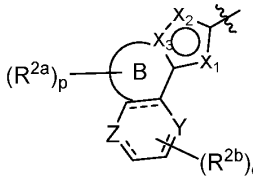
13. 根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^{2a}选自氢原子、甲基、乙基、异丙基、、、、、、、、、、、或；

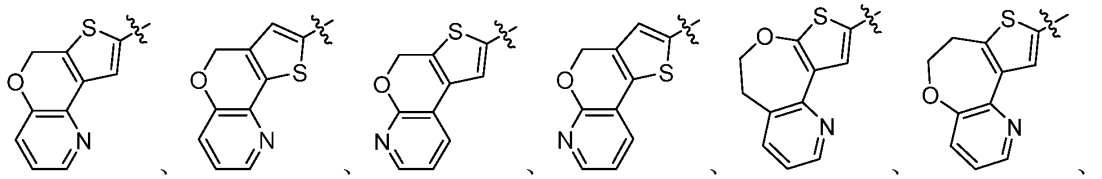
或者，两个R^{2a}与其所连接的同一个碳原子形成一个-C(O)或环丙基。

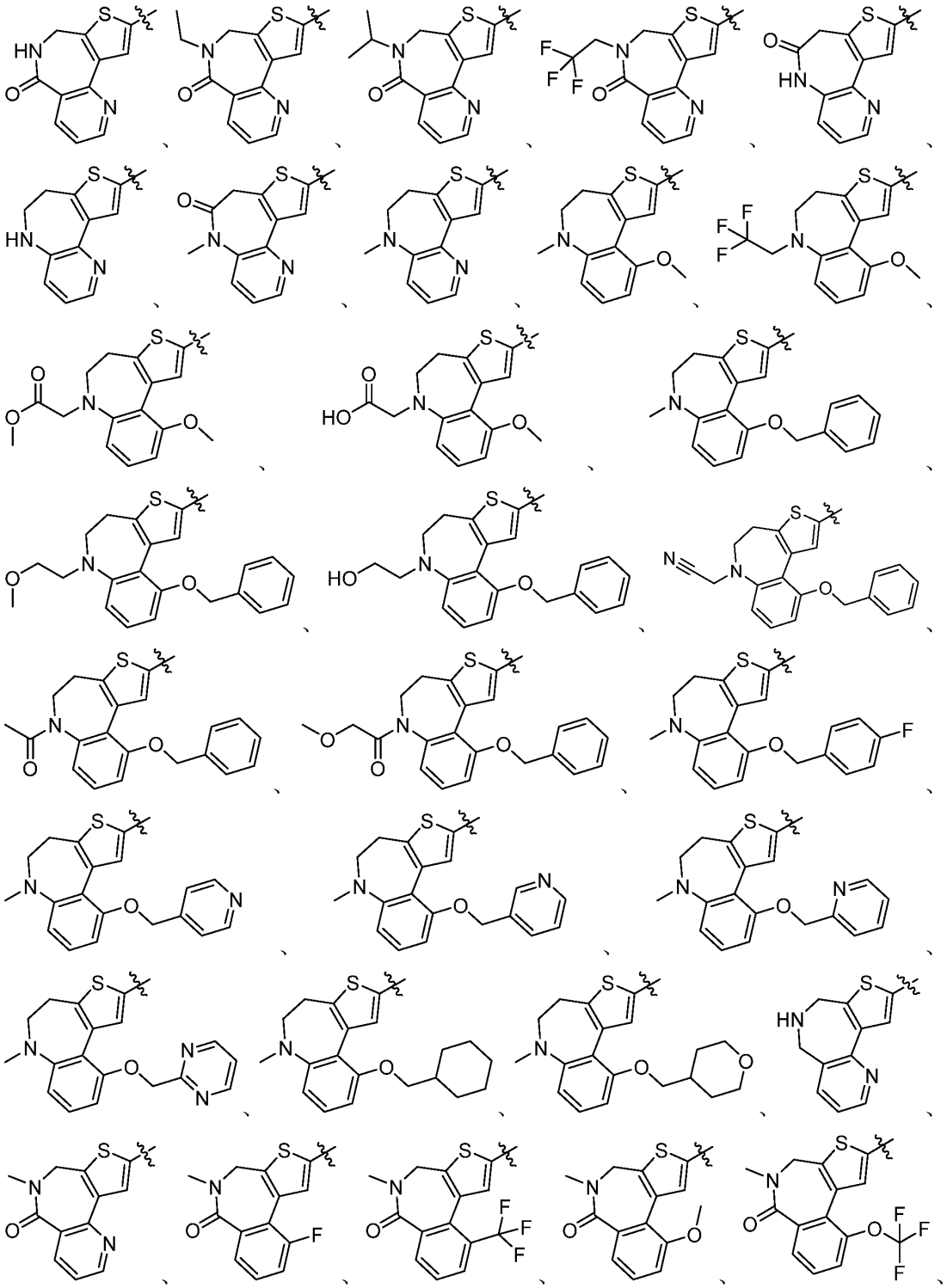
14. 根据权利要求12所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^a选自氢原子、羟基、氰基、甲基、甲氧基、三氟甲基、三氟甲氧基、氨基、、、、、、、、、、、、、、

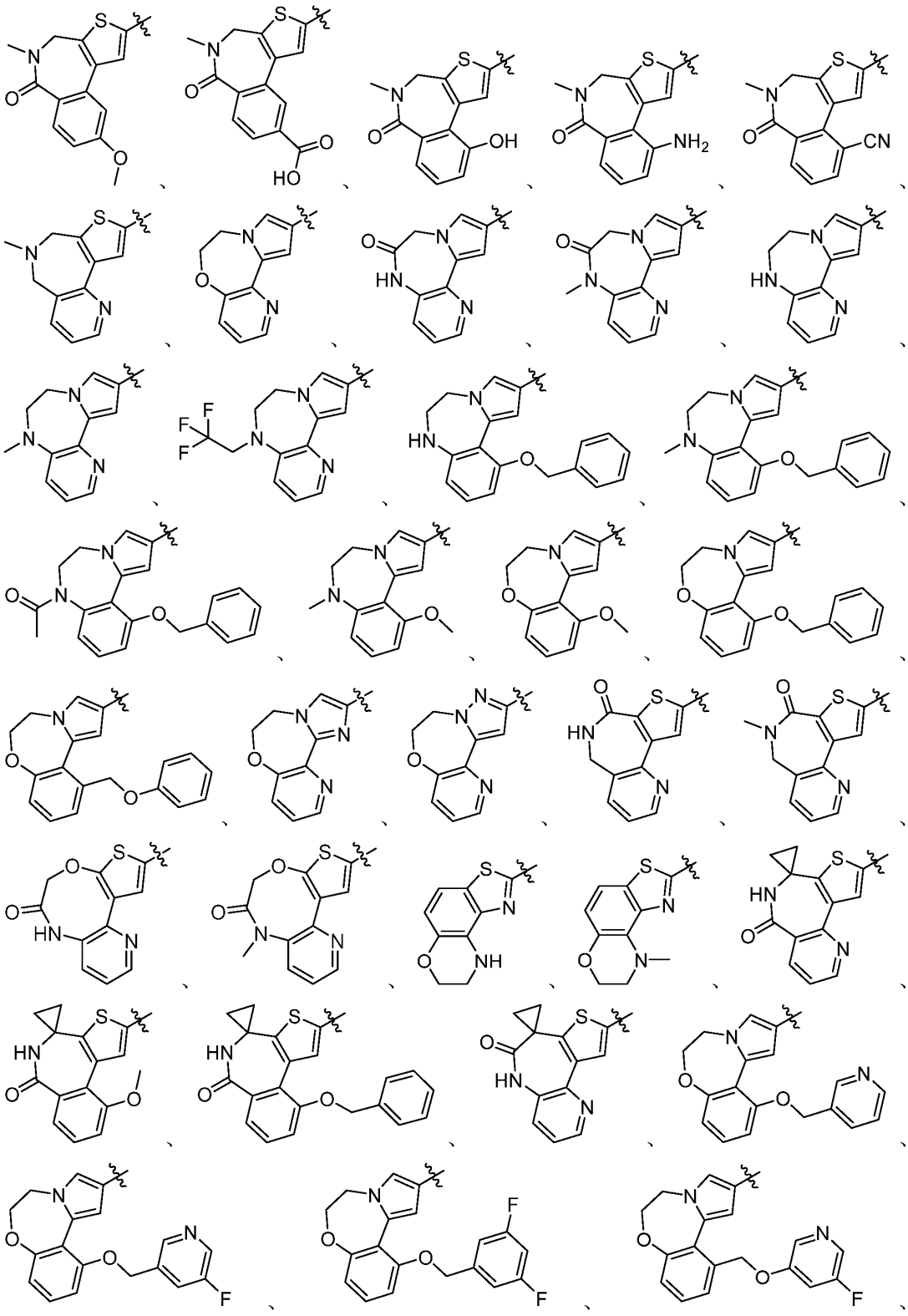


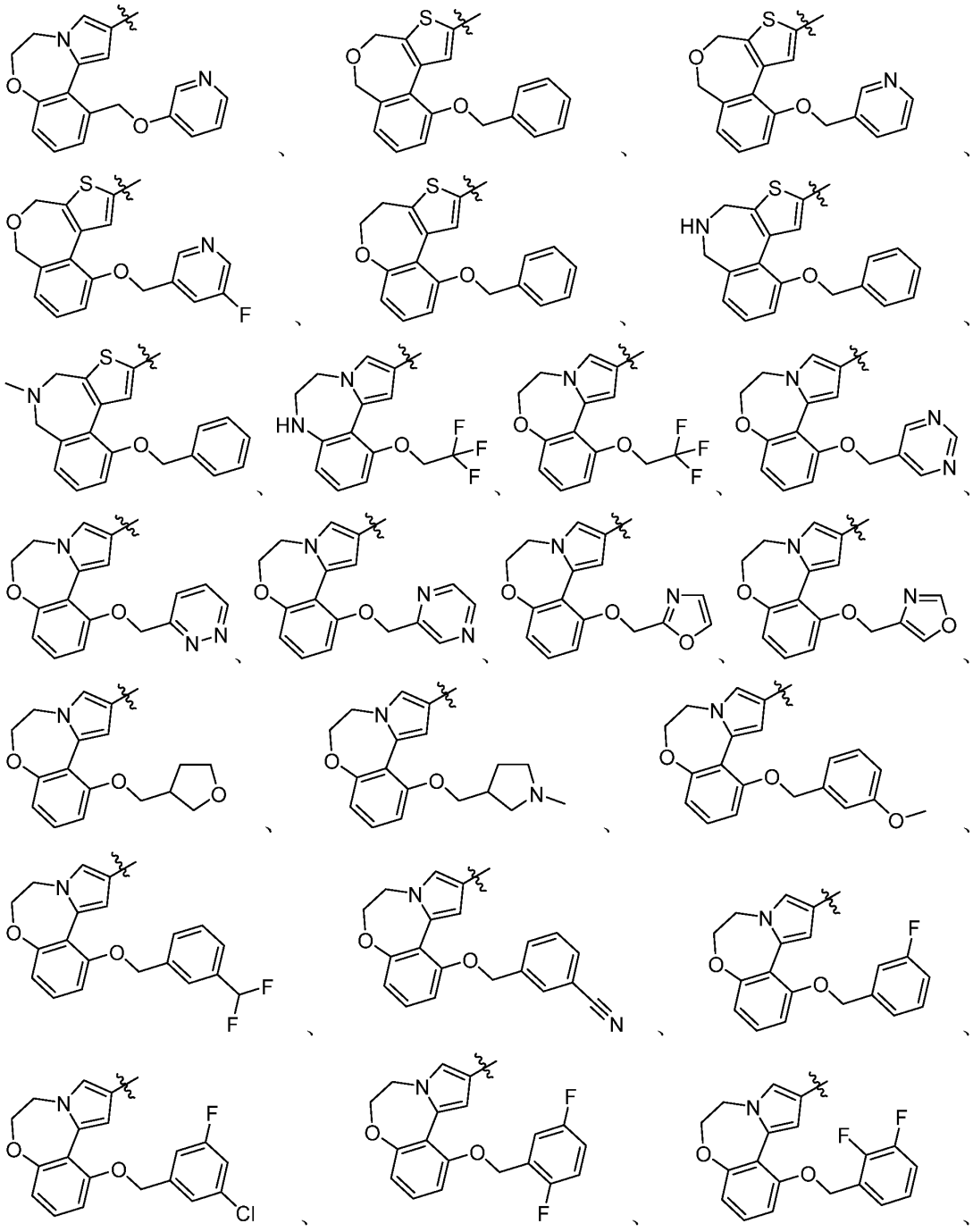
15. 根据权利要求 12 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：q 为 0。

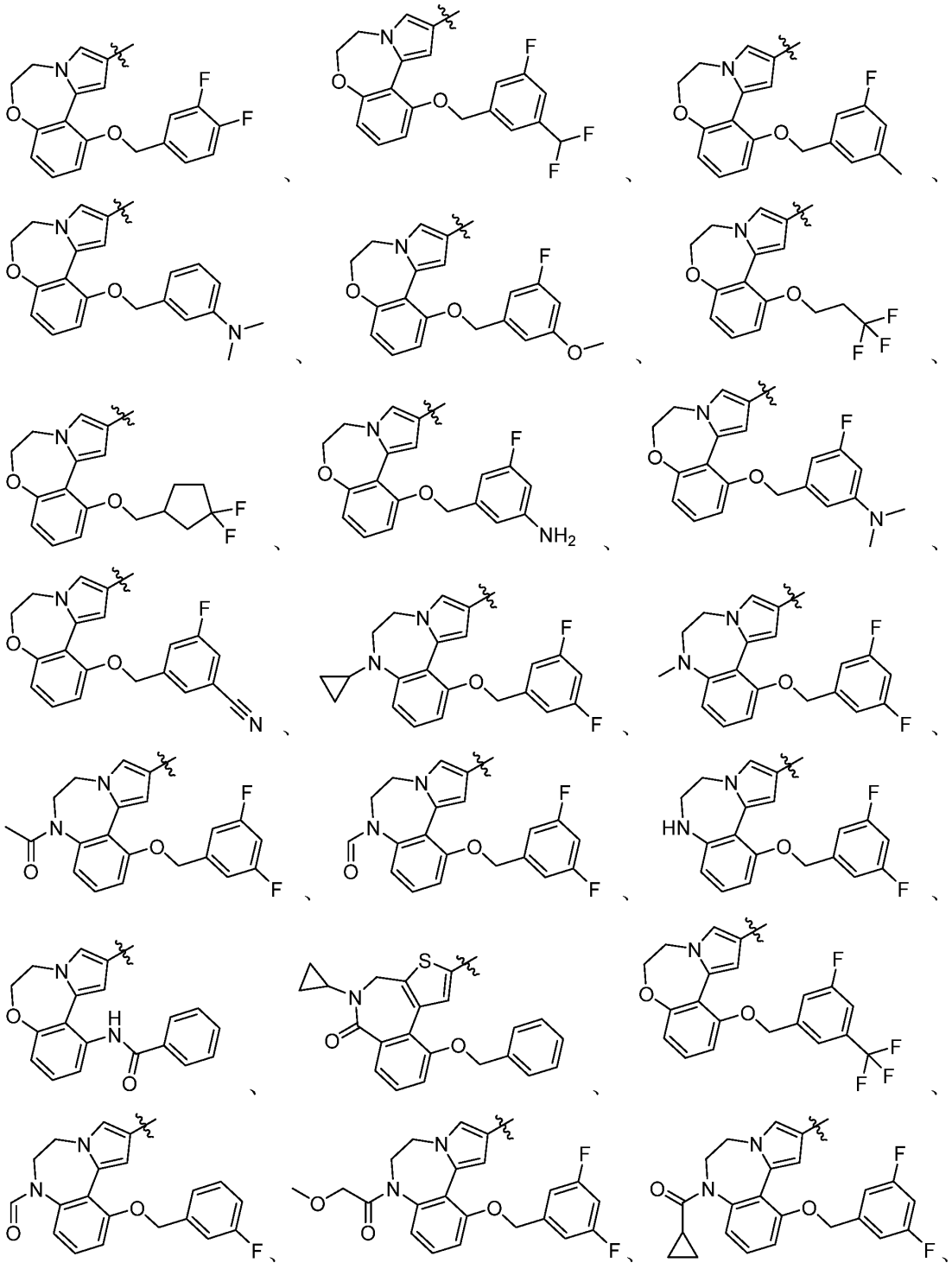
16. 根据权利要求 12-15 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：选自以下基团：

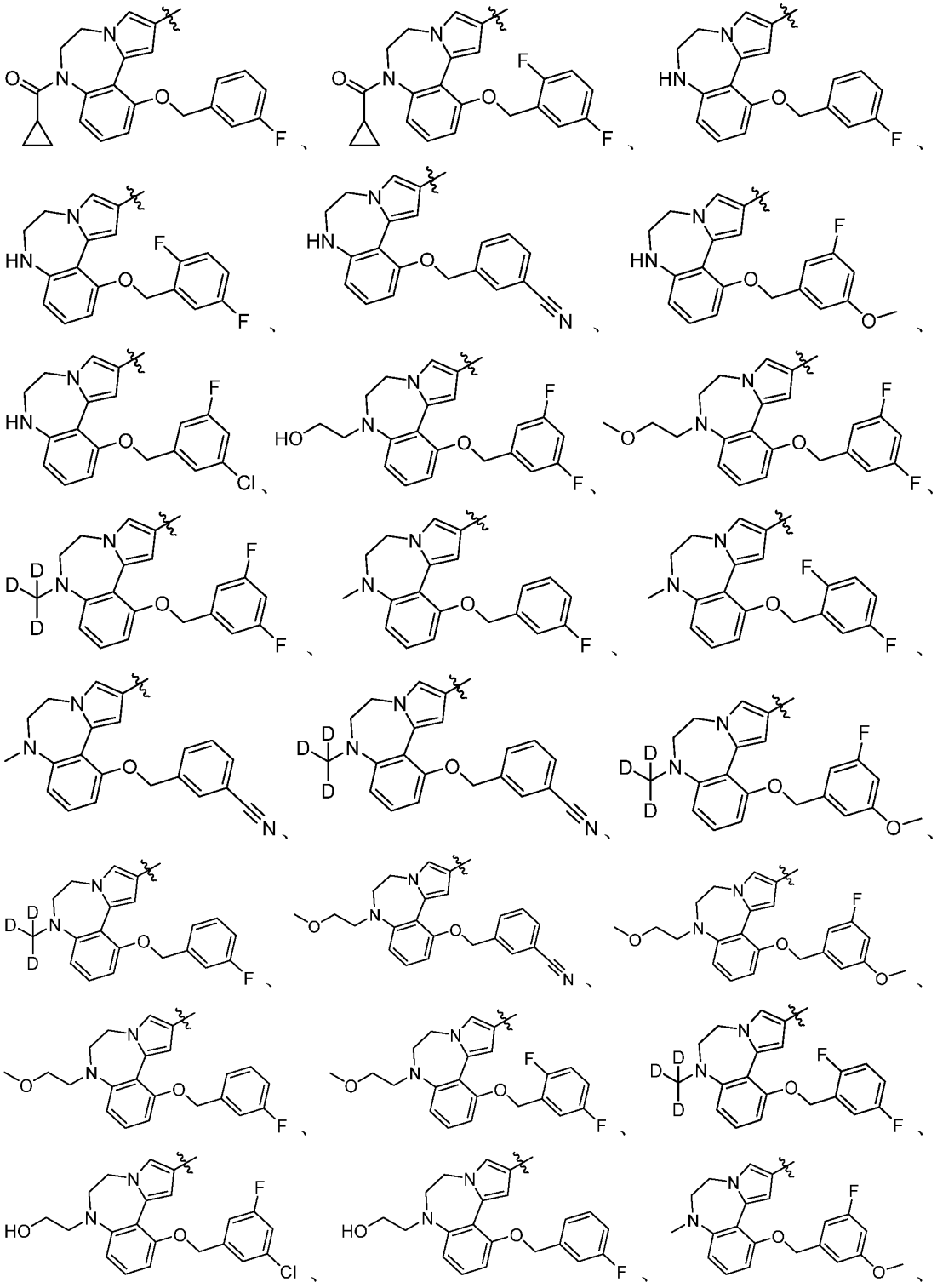


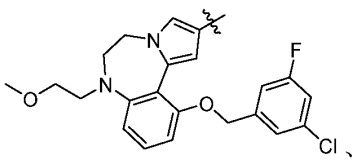
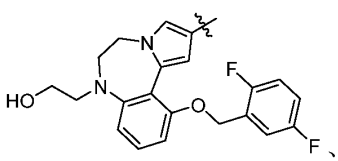
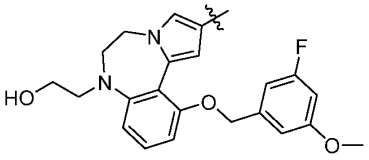
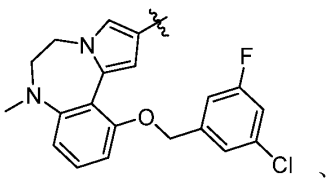
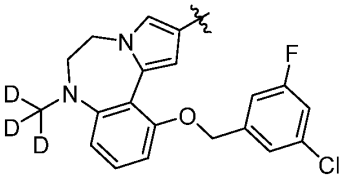
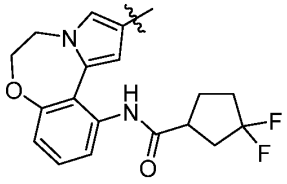
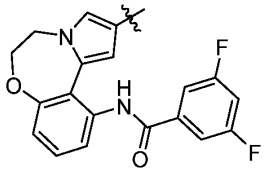
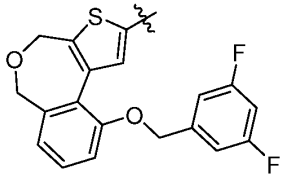
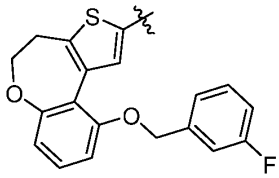
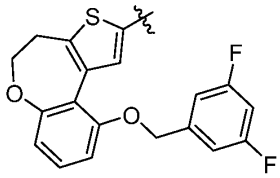
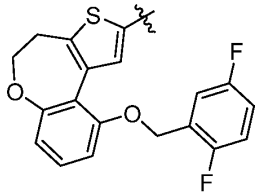
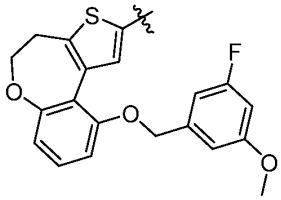
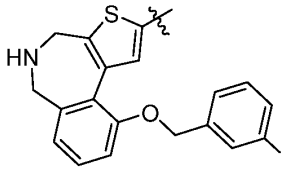
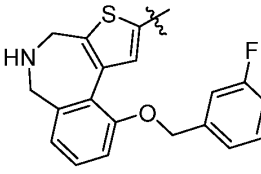
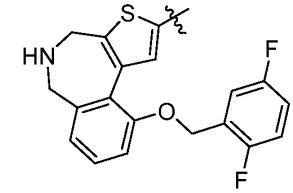
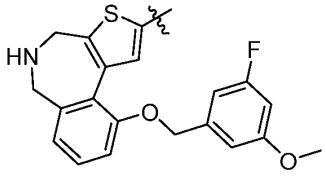
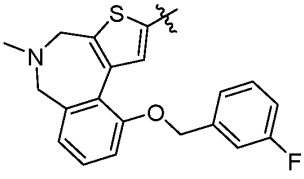
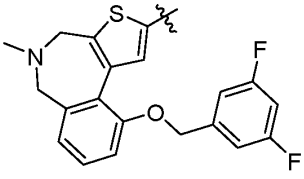
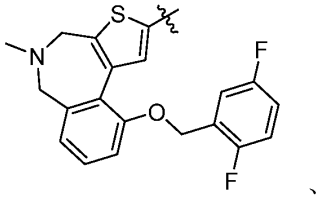
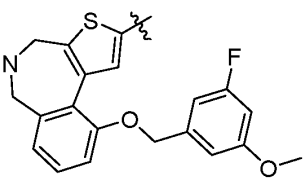
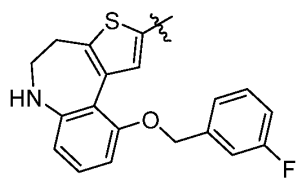


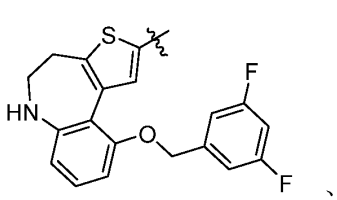
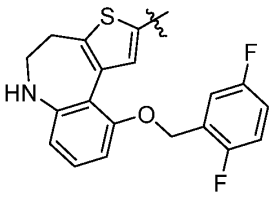
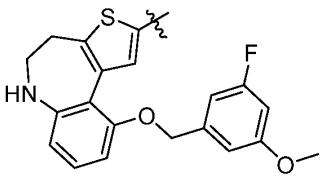
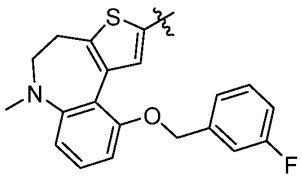
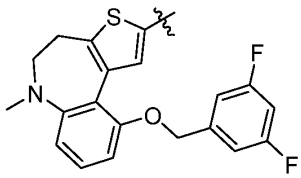
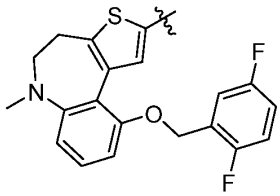
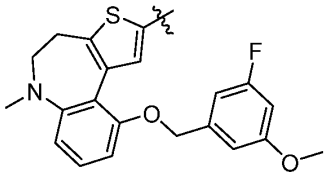








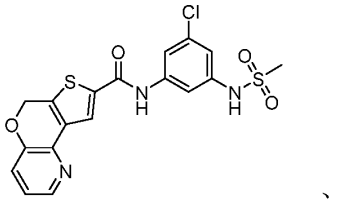
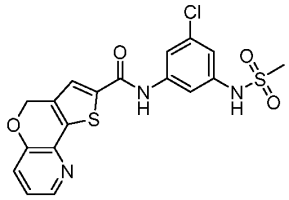
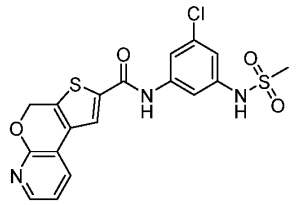
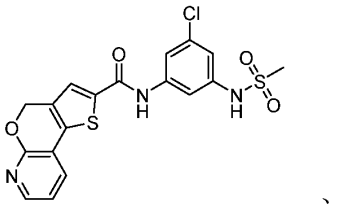
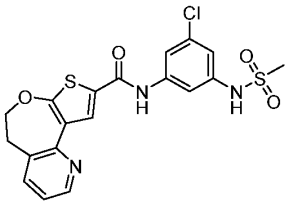
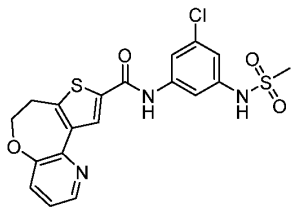

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、

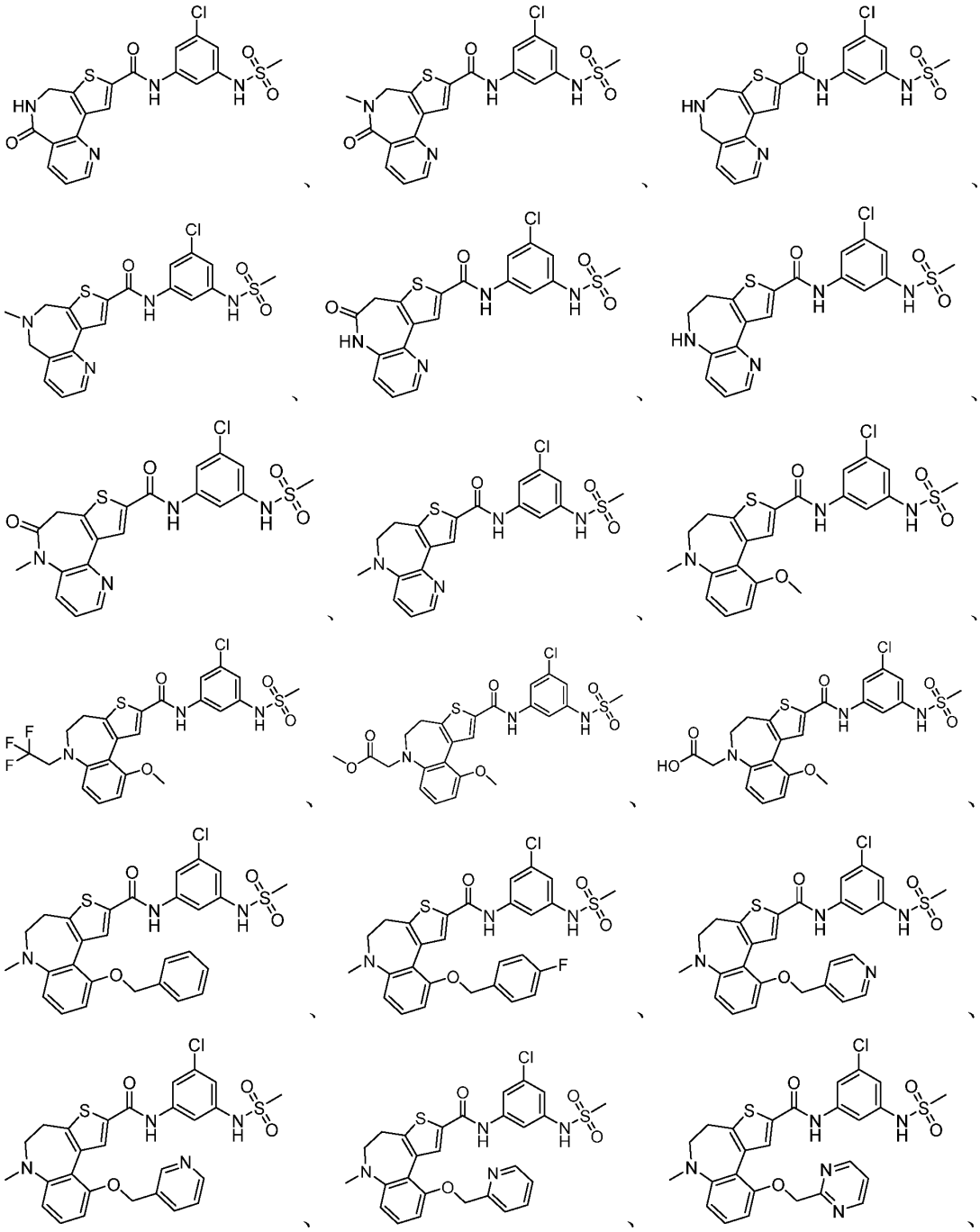
、、、、、或。

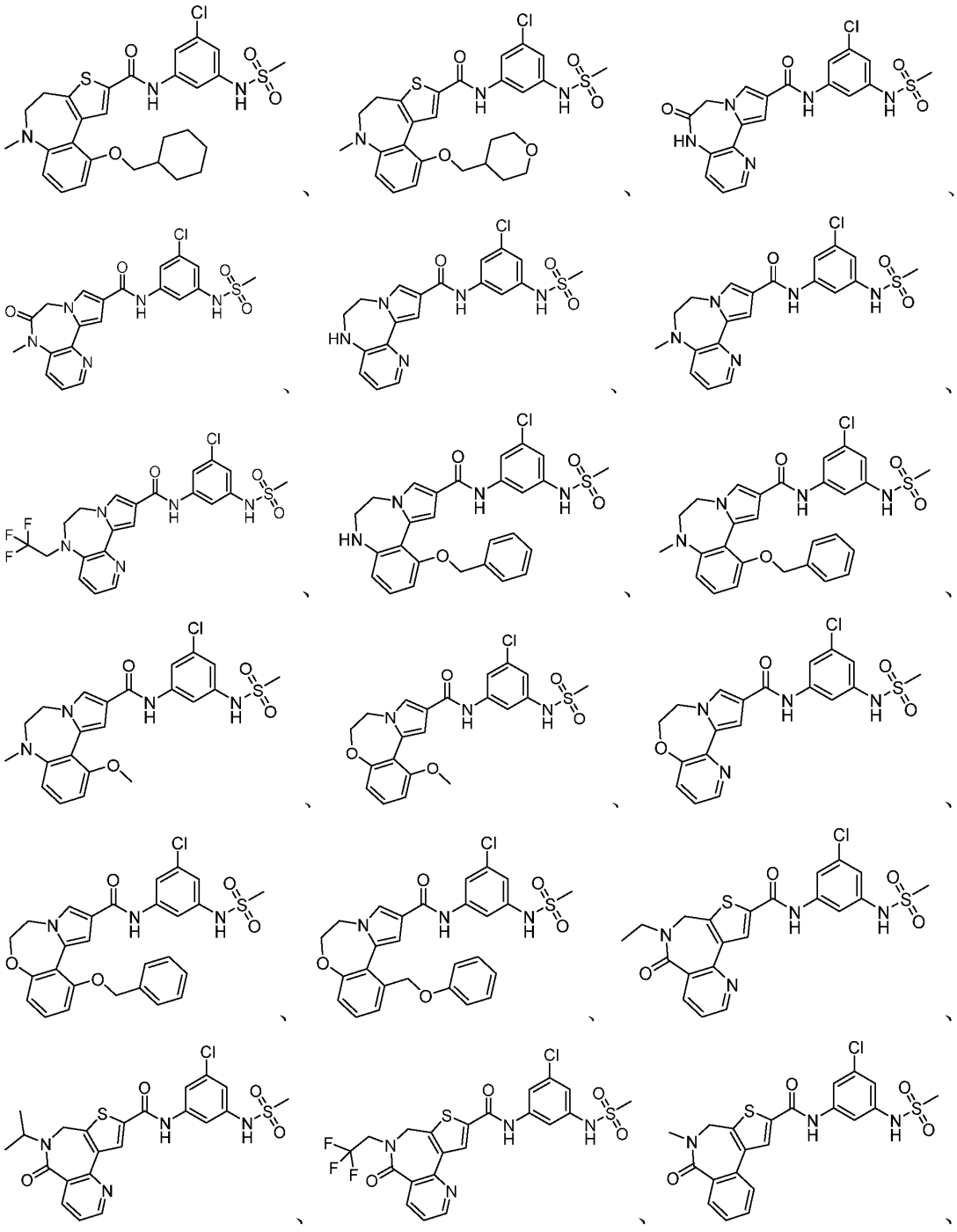
17. 根据权利要求 1-16 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：X 选自 Cl 或 Br，优选为 Cl。

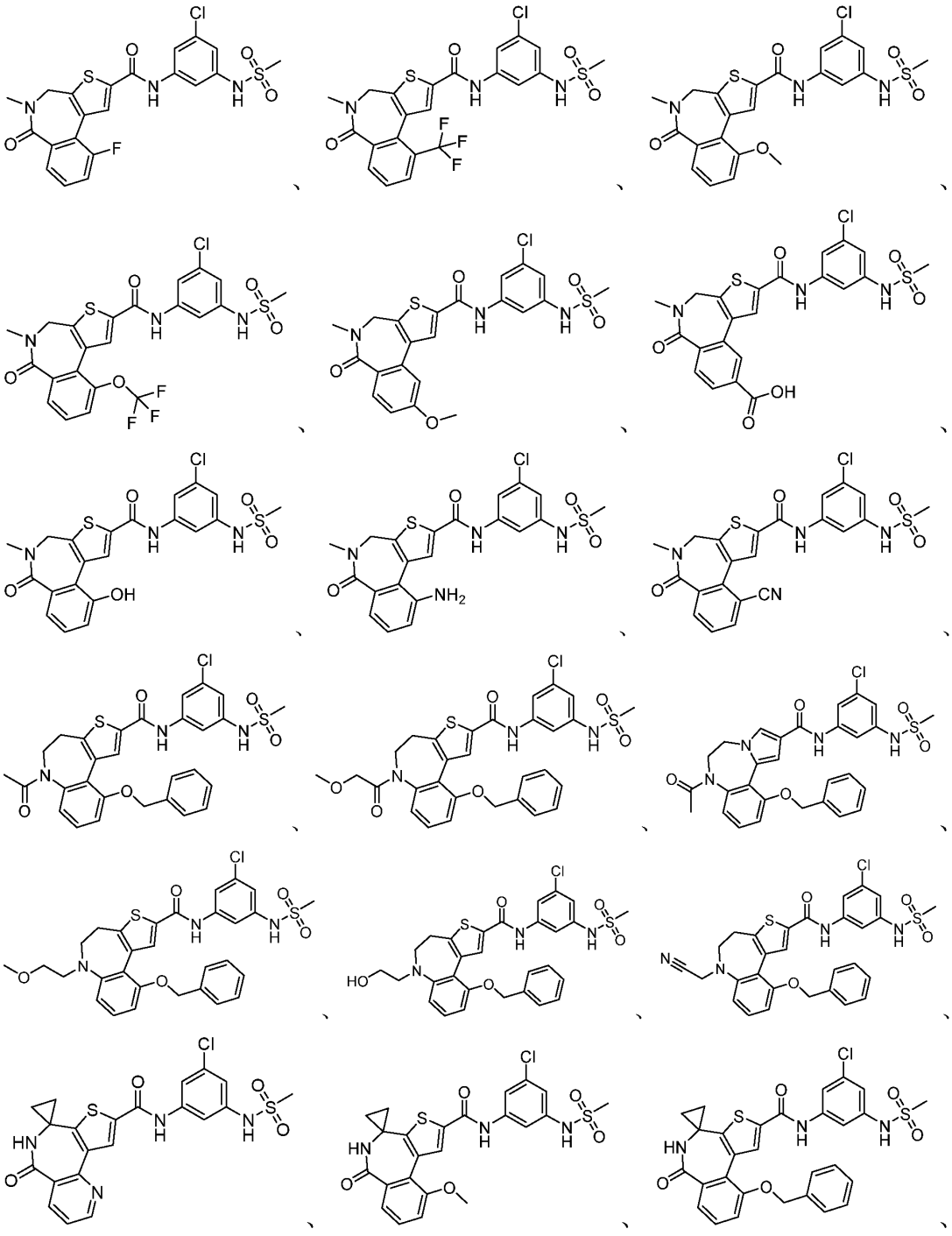
18. 根据权利要求 1-17 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：R^1 选自甲基或乙基。

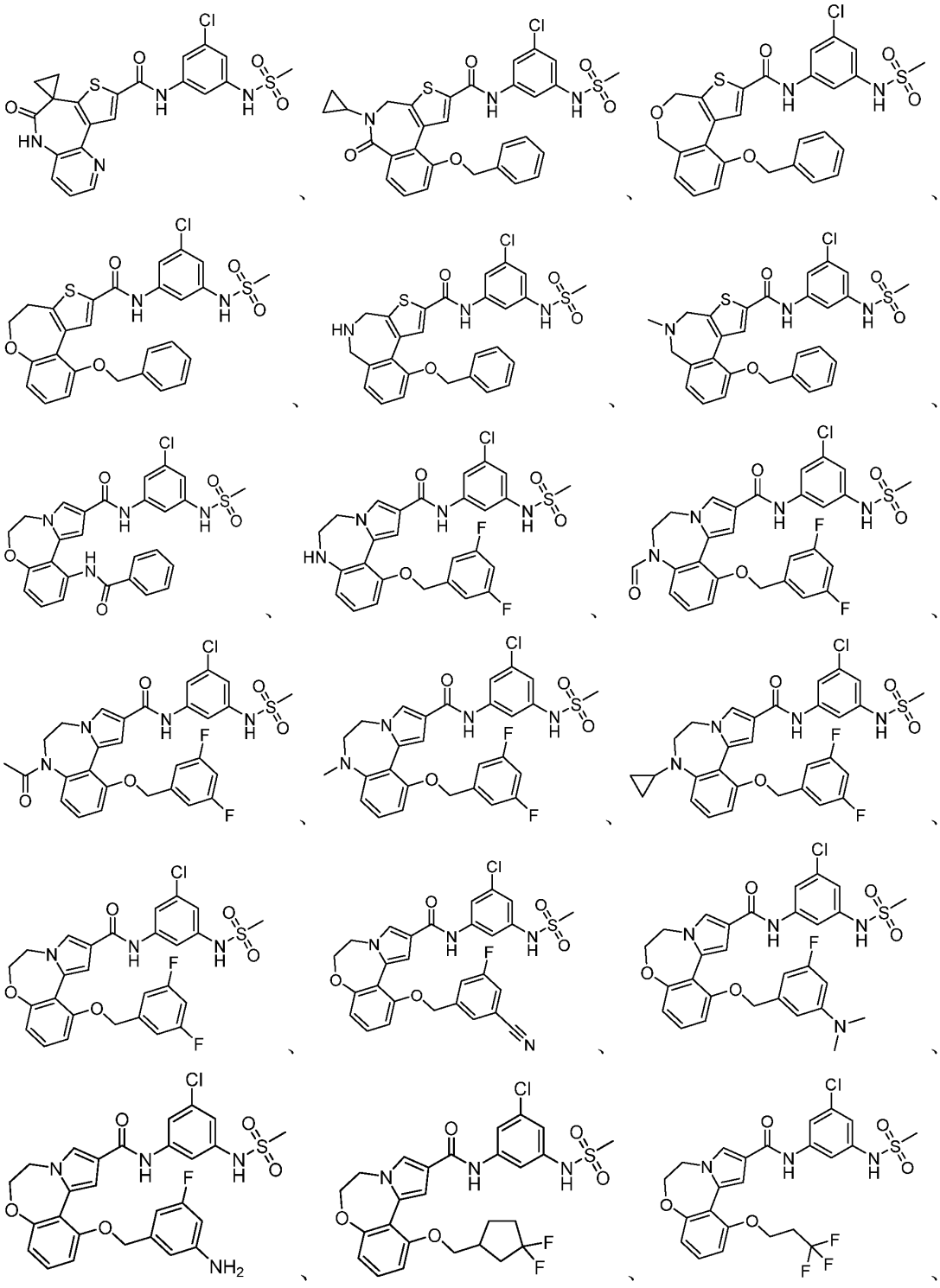
19. 根据权利要求 1-18 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中：所述的化合物为：

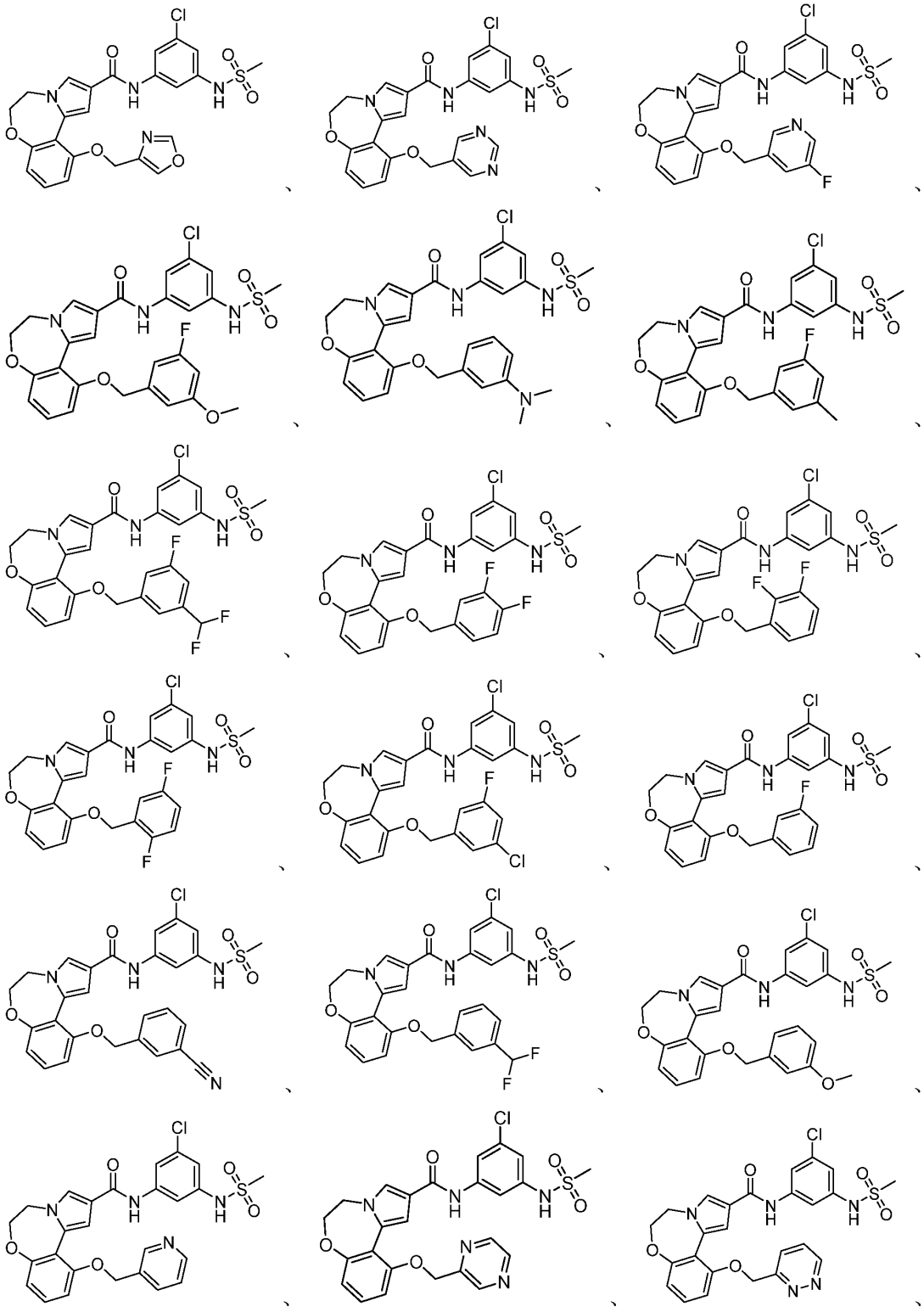
、、、、、、

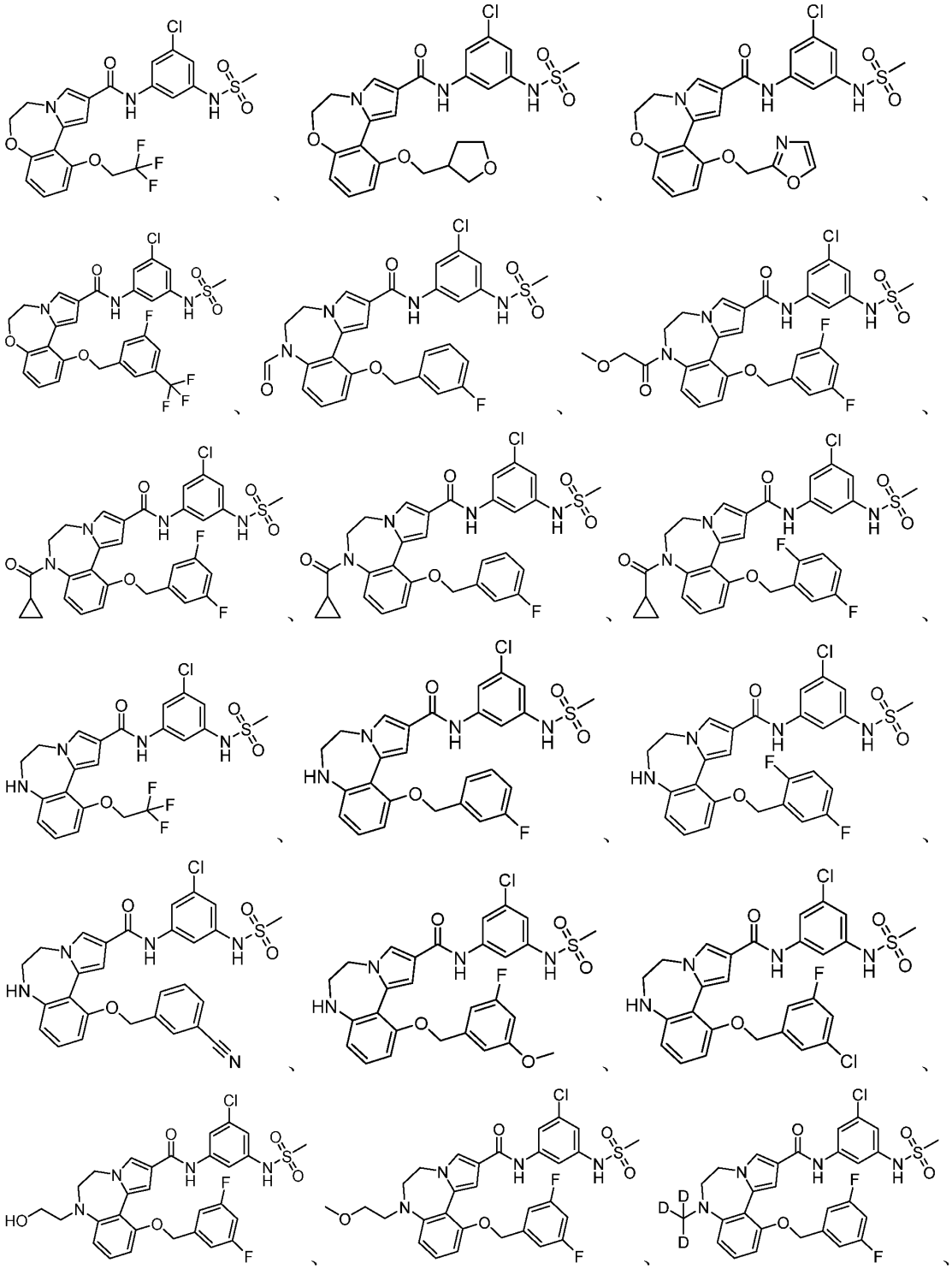


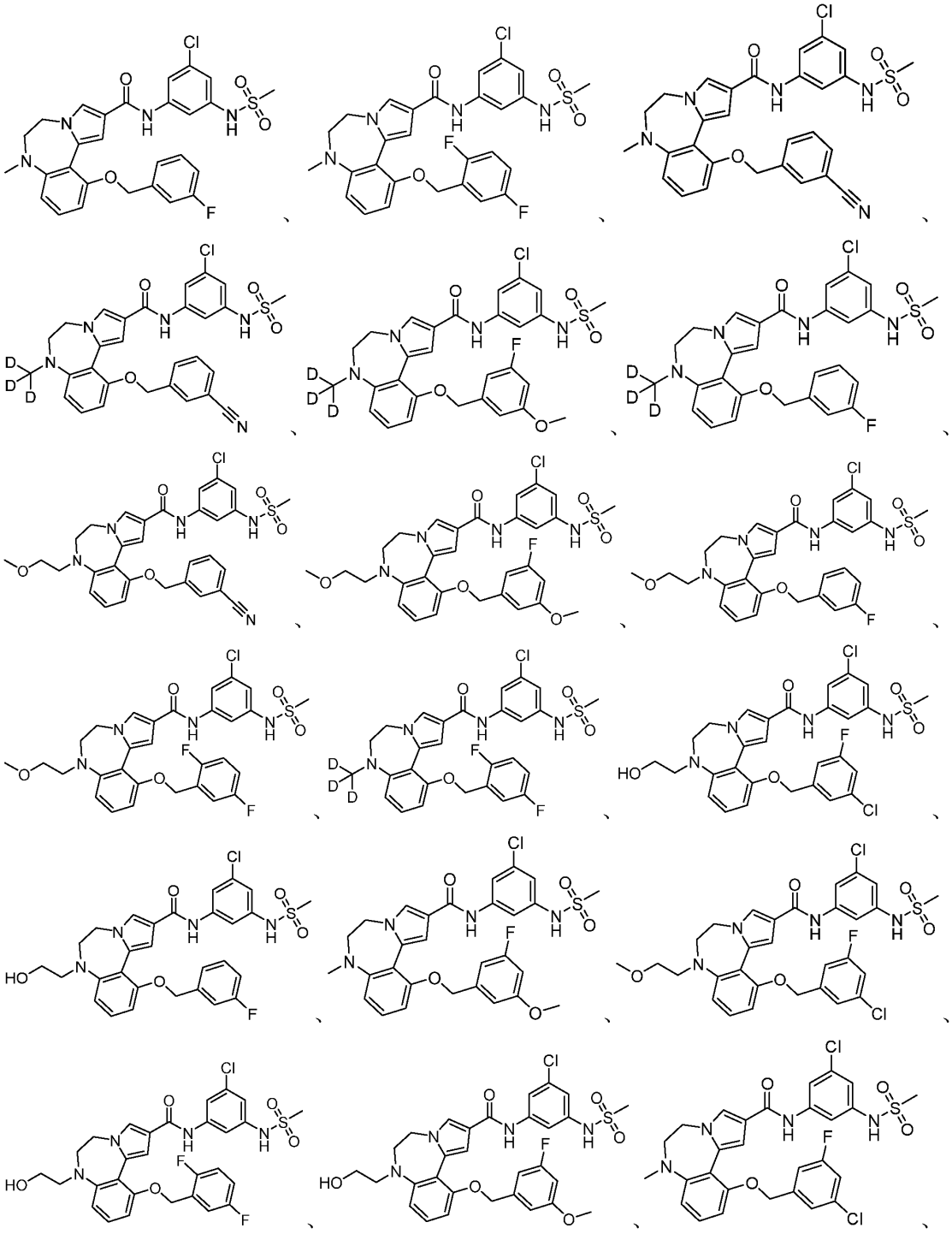


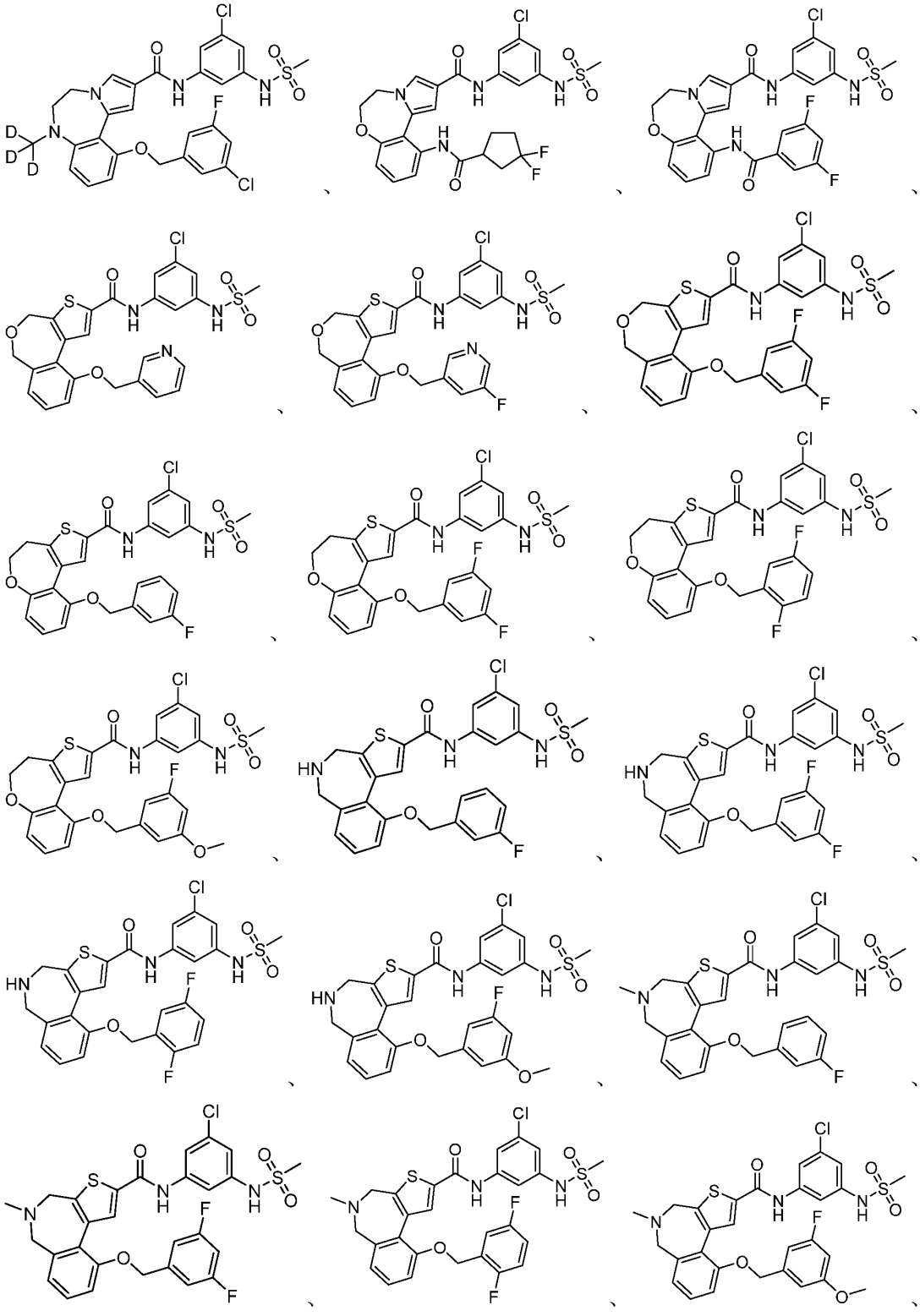


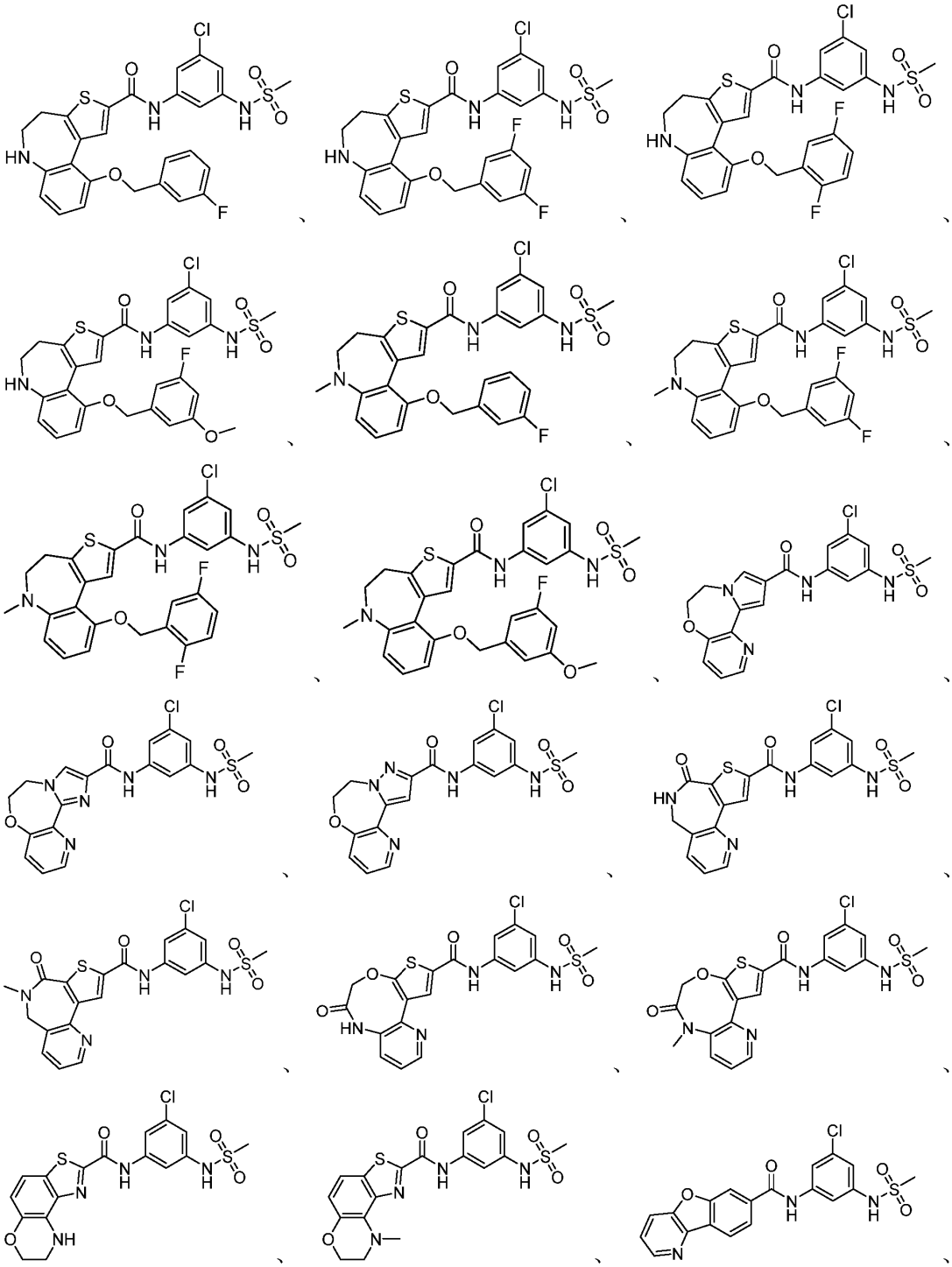


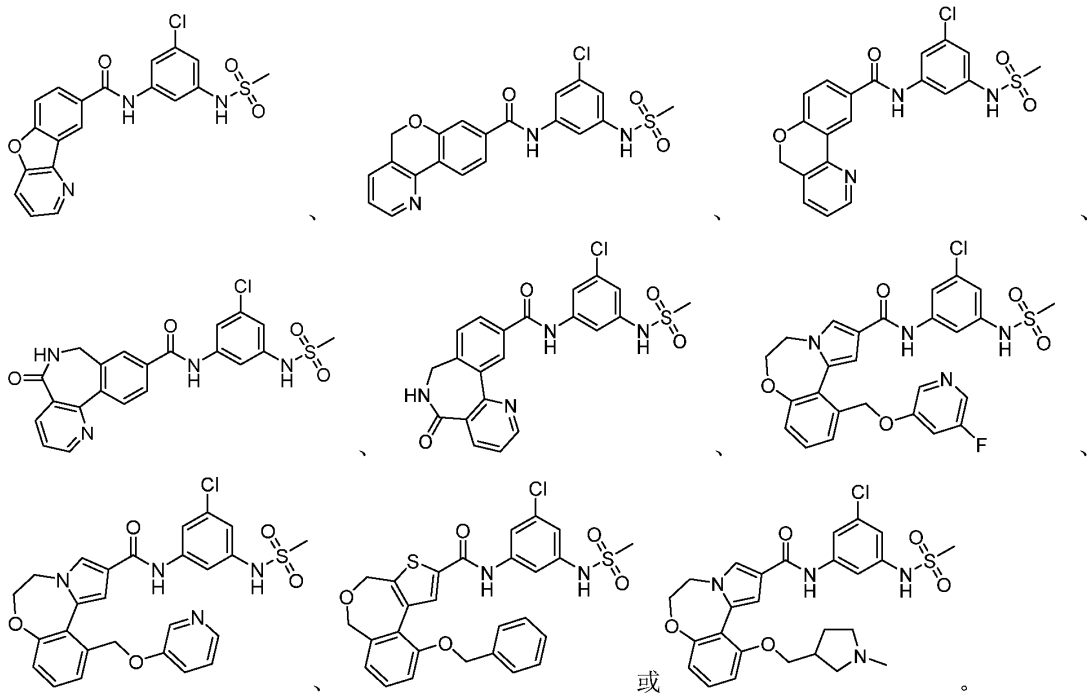












20. 一种药物组合物，所述的药物组合物含有有效剂量的根据权利要求 1-19 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，及可药用的载体、赋形剂或它们的组合。

21. 根据权利要求 1-19 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备 DHX9 抑制剂中的用途。

22. 根据权利要求 1-19 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备治疗由 DHX9 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 DHX9 介导的疾病优选为癌症、病毒感染或自身免疫性疾病，进一步优选为癌症；再一步优选地，所述的癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌，更一步优选为结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌。

23. 根据权利要求 22 所述的用途，其中所述的癌症为微卫星不稳定型癌症，优选为高度微卫星不稳定型癌症，进一步优选为高度微卫星不稳定型结直肠癌。

24. 根据权利要求 1-19 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，或根据权利要求 20 所述的药物组合物在制备治疗癌症、病毒感染或自身免疫性疾病的药物中的用途，优选地，其中所述癌症选自结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、胃癌、造血系统癌、乳腺癌、脑癌、皮肤癌、肺癌、血液癌、前列腺癌、头颈癌、胰腺癌、膀胱癌、骨癌、软组织癌、肾癌和肝癌，进一步优选地，所述癌症为结直肠癌、子宫内膜癌、卵巢癌、造血系统癌和胃癌。

25. 根据权利要求 24 所述的用途，其中所述的癌症为微卫星不稳定型癌症，优选为高度微卫星不稳定型癌症，进一步优选为高度微卫星不稳定型结直肠癌。