

磺酰胺类衍生物及其制备方法和用途

技术领域

本发明涉及一种磺酰胺类衍生物、其制备方法及其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 CTPS1 抑制剂的用途。

背景技术

胞苷三磷酸(CTP)是人体细胞中 DNA、RNA 和磷脂代谢所需的重要前体，CTP 的产生有两个途径，一个是补救合成途径，一个是从头合成途径。CTP 合成酶(CTPS)是从头合成 CTP 的限速酶，该酶包括 CTPS1 和 CTPS2 两种亚型。CTPS1 和 CTPS2 有 74% 的序列同源性，但是具有不同的生理作用。CTPS2 在各组织中均匀表达，而 CTPS1 在各组织中表达水平普遍较低，但在活化的 T 细胞中表达快速上调。通过表达野生型 CTPS1 或添加外源性 CTP 或其核苷前体胞苷，CTPS1 缺陷细胞的 T 细胞恢复增殖。表明 CTPS1 在 B 细胞和 T 细胞的增殖中起着必要作用，是有效免疫应答所必需的。

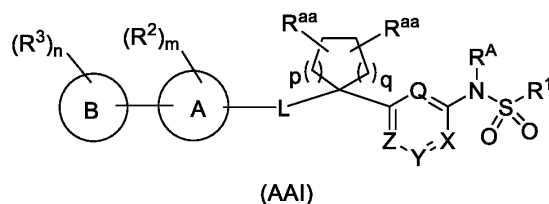
增殖的细胞如活化的淋巴细胞对核糖核苷酸有很高的需求，特别是 CTP 和 GTP。CTPS1 在淋巴细胞激活后大量表达，催化合成 CTP，为淋巴细胞增殖提供物质基础。同时 CTPS1 相对与 CTPS2 对 CTP 的反馈抑制的敏感性降低，赋予了 CTPS1 持续催化合成 CTP 的能力，这最终扩大了淋巴细胞增殖过程中所需的 CTP 储备。CTPS1 在活化的淋巴细胞中表达上调以扩大 CTP 池，满足了核酸和脂质合成需求的增加。其他组织对 CTP 的需求是通过 CTPS2 亚型和核苷回收途径来满足的。因此，选择性抑制增殖性 CTPS1 在免疫疾病和淋巴细胞癌的治疗中是可取的。这使 CTPS1 成为免疫抑制的理想靶点。

淋巴瘤是中国最常见的恶性肿瘤之一，主要分为霍奇金淋巴瘤(Hodgkin Lymphoma, HL)和非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin Lymphoma, NHL)两大类。在实际的临床诊断中，NHL 较为常见，约 80%~90% 确诊的淋巴瘤为 NHL。NHL 主要包括弥漫性大 B 细胞淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、皮肤 T 细胞淋巴瘤、惰性 B 细胞淋巴瘤和 NK 细胞淋巴瘤等。在 T 细胞非霍奇金淋巴瘤和急性 T 细胞淋巴瘤中，CTPS1 表达量较高，CTPS1 过量表达为这些 T 细胞淋巴瘤过度增殖提供物质基础，因此可以作为抗癌药物的靶点。

针对 CTPS1 靶点的抑制剂还没有新款药物上市，目前 Step Pharma 公司研发的 STP-938 已进入临床 I/II 期研究，用于治疗复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤，Nimbus 公司研发的 CTPS1 小分子抑制剂处于发现阶段。总的来说，作为比较前沿的研究方向，CTPS1 靶点的相关研究还有巨大的探索空间，很有必要继续开发新的抑制剂。

发明内容

针对上述技术问题，本发明提供一种通式(AAI)所示的磺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：



其中：

任意两个 R^{aa} 与其所连接的原子一起形成环 C，其中所述的环 C 任选进一步被一个或多个 R^d 所取代；

环 C 选自 6 元芳基、3~5 元环烷基、5~7 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

R^A 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

环 A 选自 6 元芳基、5~6 元杂芳基或 5~7 元杂环基；

环 B 选自 6 元芳基或 5~10 元杂芳基；

L 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 或 $-NR^bC(=O)-$ ；

R^a 、 R^b 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

X、Y、Z 和 Q 各自独立地选自 N 或 CR^c ；且 X、Y、Z、Q 中至多有两个原子同时为 N 原子；

或者 X 与 Y，Z 与 Y 各自独立地形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基；其中所述的 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卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

R^c 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、3~5 元环烷基的取代基所取代；

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

R^2 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 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；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个 $-C(O)-$ ；

R^3 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3~5 元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 SF_5 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^5$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 或 $-S(O)_rR^5$ ；其中所述的烷基、烷氧基、烯基或环烷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、 $=O$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

R^4 各自独立地选自氢原子、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-OR^5$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、 $-CH_2NHC(O)OR^5$ 、 $-CH_2NR^6R^7$ 或 $-S(O)_rR^5$ ；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、 $=O$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

R^5 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、 $=O$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

R^6 和 R^7 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、 $=O$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

或者， R^6 和 R^7 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、 $=O$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-C(O)OR^8$ 、 $-OC(O)R^8$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 或 $-NR^9C(O)R^{10}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 和 R^{10} 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；

m选自0、1或2；

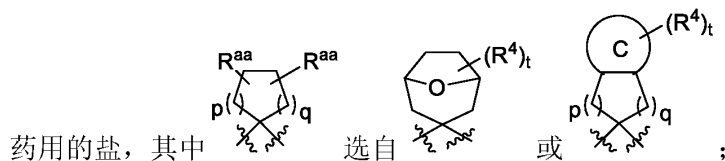
n选自0、1或2；

p选自0、1或2；

q选自0、1或2；且

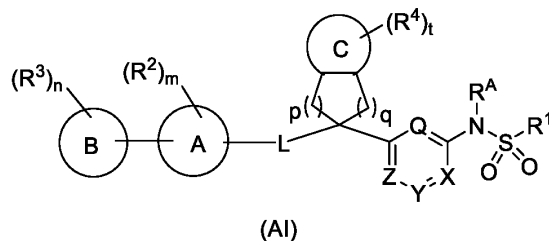
r各自独立地为0、1或2。

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



其中 t 选自 0、1 或 2；环 C、 R^4 、 p 或 q 的定义如通式(AAI)所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)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(AI)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：



其中：

X 、 Y 、 Z 和 Q 各自独立地选自 N 或 CR^c ；且 X 、 Y 、 Z 、 Q 中至多有两个原子同时为 N 原子；

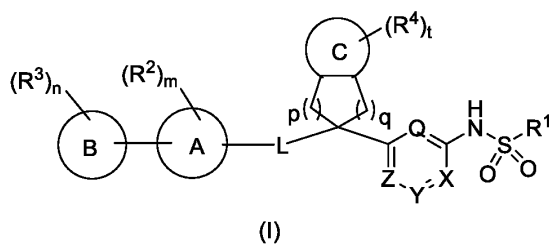
或者， Z 与 Y 形成一个 5-6 元杂芳基，其中所述的 5-6 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

或者， X 与 Y 形成一个 5-6 元杂芳基，其中所述的 5-6 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

t 选自 0、1 或 2；

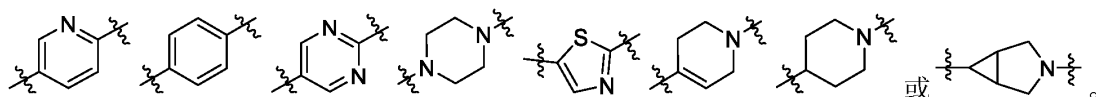
环 A、环 B、环 C、 L 、 R^1 ~ R^4 、 R^A 、 p 、 q 、 m 或 n 的定义如通式(AAI)所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)或(AI)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(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：

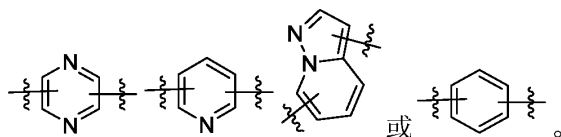


其中：环 A、环 B、环 C、 L 、 R^1 ~ R^4 、 X 、 Y 、 Z 、 Q 、 p 、 q 、 m 、 n 或 t 的定义如通式(AI)所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(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 选自以下基团：

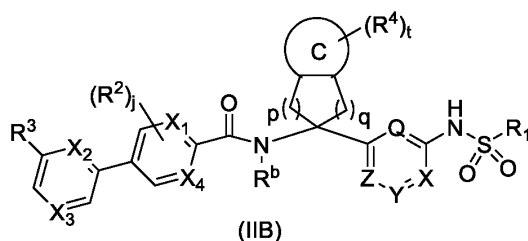
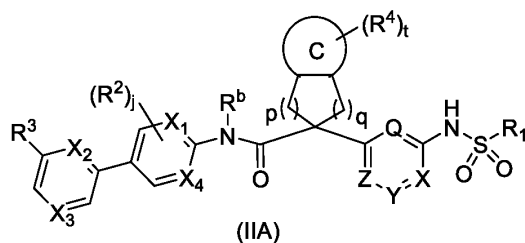


本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(I)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 B 选自以下基团：



本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(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：L 选自 -C(=O)-、-C(=O)NH-或-NHC(=O)-。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(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)或(IIB)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：X₁ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

X₄ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

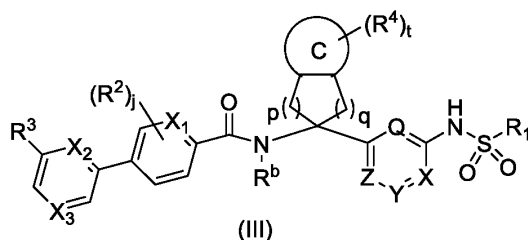
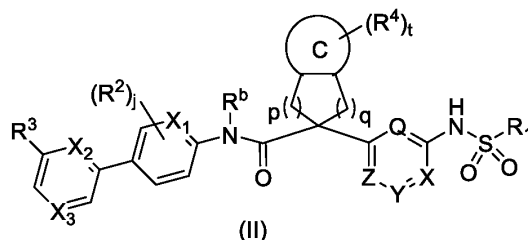
X₂ 和 X₃ 各自独立地选自 N 或 CR^e；

j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

环 C、X、Y、Z、Q、R¹~R⁴、p、q 或 t 的定义如通式(AI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(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)或(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：



其中：X₁ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

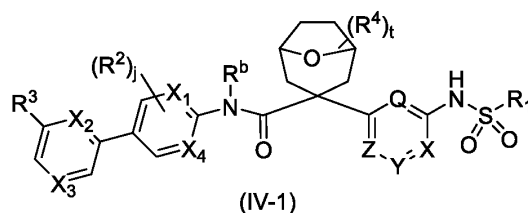
X₂ 和 X₃ 各自独立地选自 N 或 CR^e；

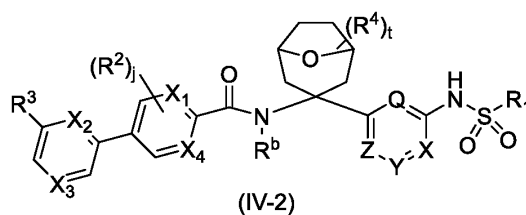
j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

环 C、X、Y、Z、Q、R¹~R⁴、p、q 或 t 的定义如通式(AI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)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(IV-1)或(IV-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：X₁ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

X₄ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

X₂ 和 X₃ 各自独立地选自 N 或 CR^e；

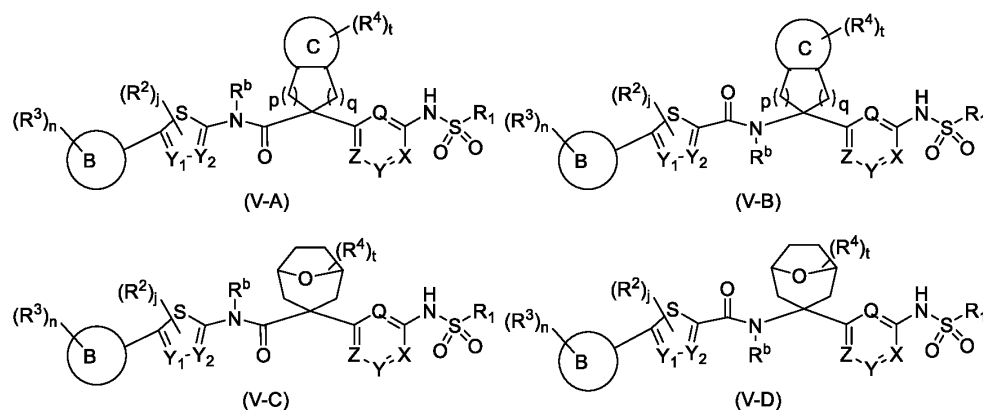
j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

t 选自 0、1 或 2；

X、Y、Z、Q 或 R¹~R⁴ 的定义如通式(AAI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)或(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(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

环 B 各自独立地选自 或 ；

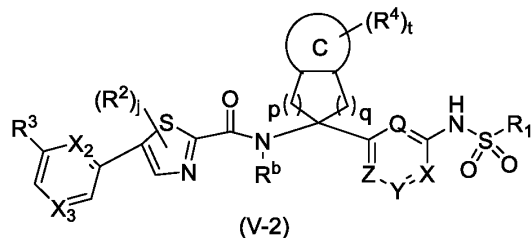
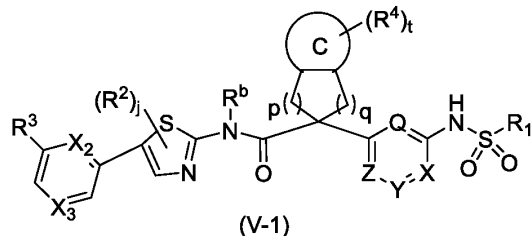
Y₁ 和 Y₂ 各自独立地选自 N 或 CH；

j 各自独立地选自 0 或 1；

t 各自独立地选自 0、1 或 2；

环 C、X、Y、Z、Q、R¹~R⁴、p、q 或 n 的定义如通式(AAI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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(V-1)或(V-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^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

X₂ 和 X₃ 各自独立地选自 N 或 CR^e；

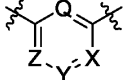
j 各自独立地选自 0 或 1；

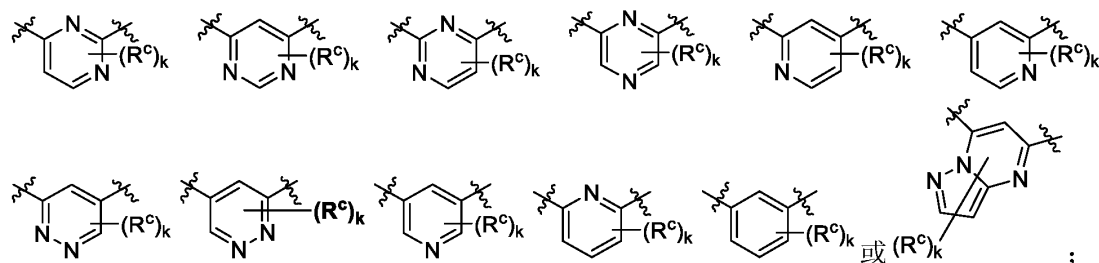
R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

t 选自 0、1 或 2；

环 C、X、Y、Z、Q、R¹~R⁴、p 或 q 的定义如通式(AAI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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：

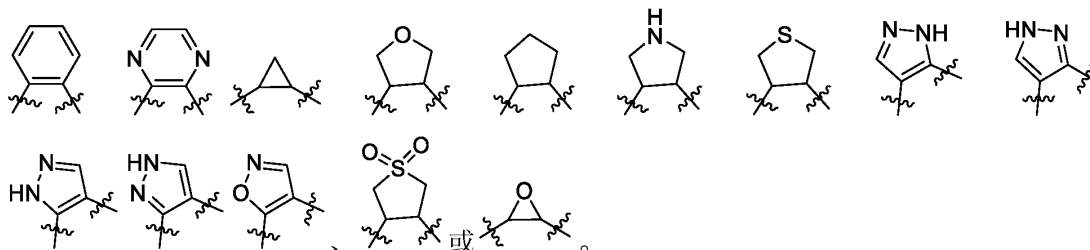


R^c 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧

基；

k 各自独立地选自 0、1 或 2。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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C选自以下基团：



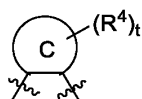
本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中R⁴选自氢原子、C₁₋₆烷基、-C(O)R⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-S(O)₂R⁵、-S(O)₂NR⁶R⁷、其中所述的C₁₋₆烷基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基或-C(O)OR⁸的取代基所取代；

R⁵各自独立地选自C₁₋₆烷基、3~5元环烷基或5~6元杂芳基，其中所述的C₁₋₆烷基、3~5元环烷基或5~6元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或C₁₋₆烷氧基的取代基所取代；

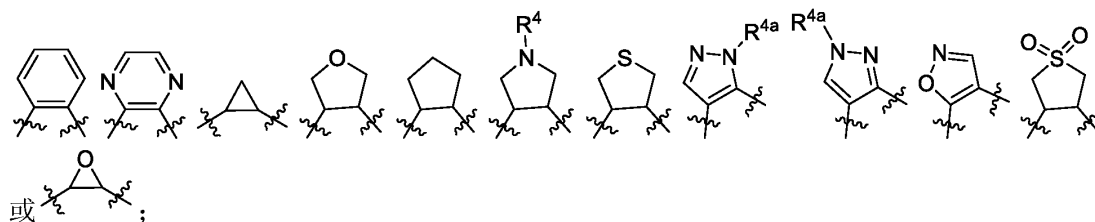
R⁶、R⁷各自独立地选自氢原子或C₁₋₆烷基;

R⁸选自氢原子或C₁₋₆烷基。

本发明的优选方案，一种通式(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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:



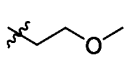
其中: R^{4a} 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^4 的定义如通式(AI)中所述。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、

(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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 C_{1-6} 烷基或 3~5 元环烷基，其中所述的 C_{1-6} 烷基或 3~5 元环烷基任选进一步被一个或多个选自 C_{1-3} 烷基、 C_{1-3} 烷氧基、卤素、羟基或氰基的取代基所取代。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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 选自环丙基、甲基、乙基、异丙基、二氟甲基、三氟甲基、、、 或 .

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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、 C_{1-6} 烷氧基、 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，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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^3 选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3~5 元环烷基、 SF_5 、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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^3 选自氯、三氟甲氧基、甲基、乙基或乙氧基。

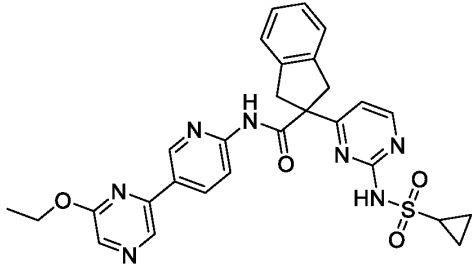
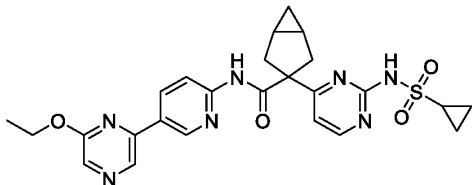
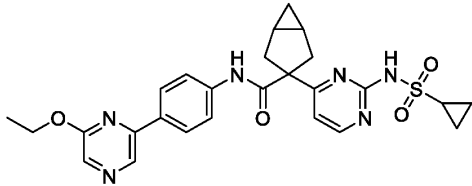
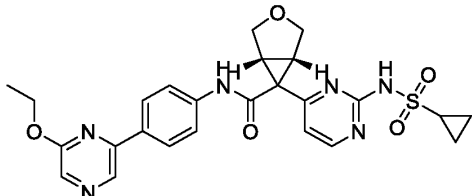
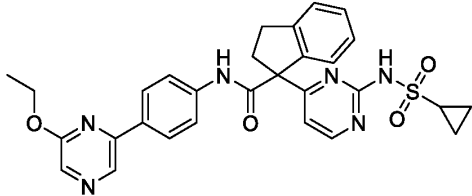
本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，，其中 p 为 0，q 为 0。

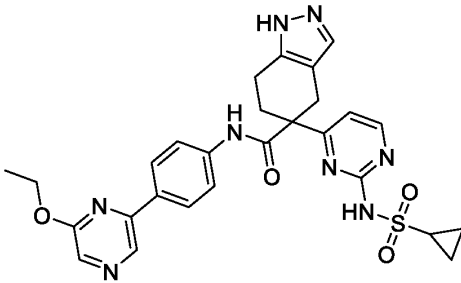
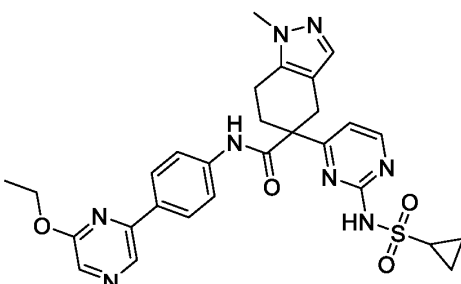
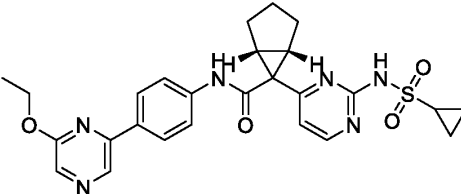
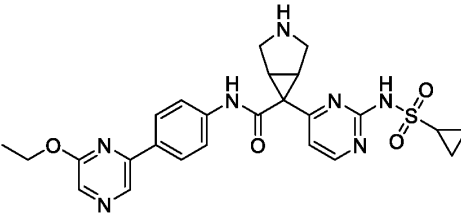
本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，，其中 p 为 1，q 为 1 或 2。

本发明的优选方案，一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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 p 为 2，q 为 0、1 或 2。

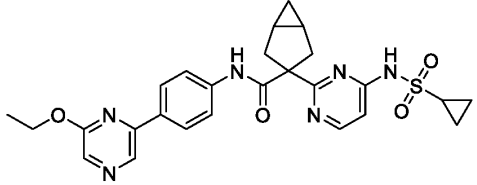
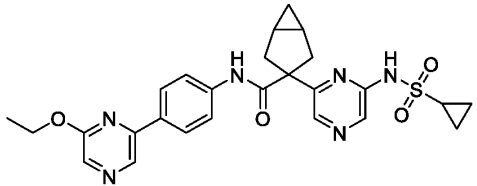
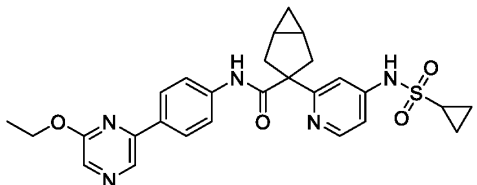
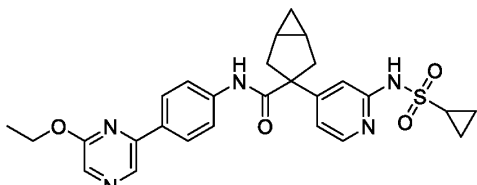
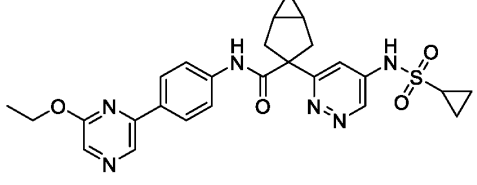
在本发明的优选方案中，通式所述的化合物选自：

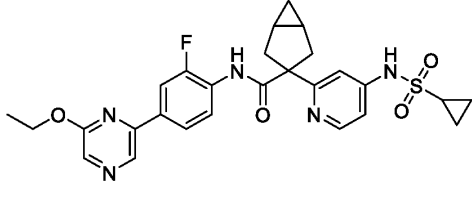
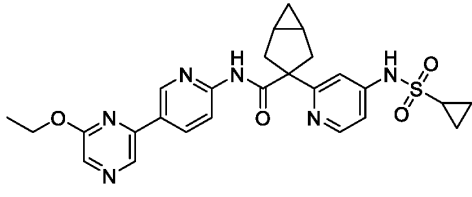
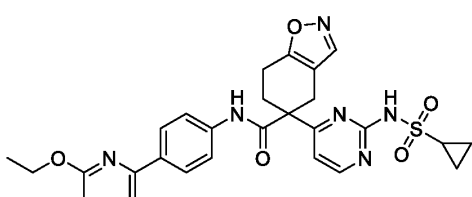
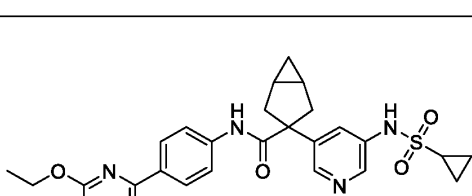
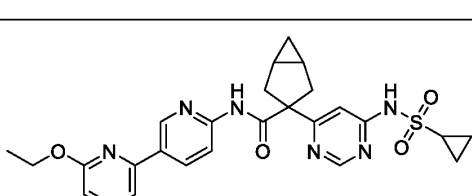
化合物编号	结构	名称
-------	----	----

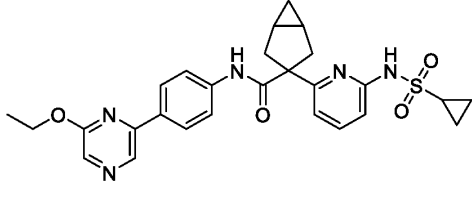
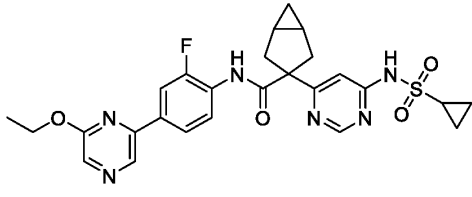
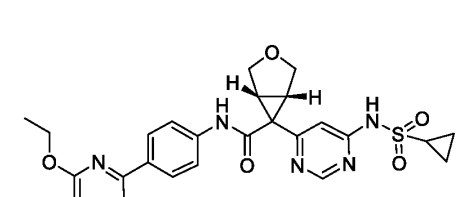
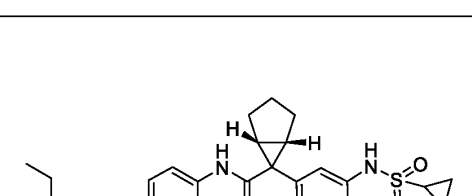
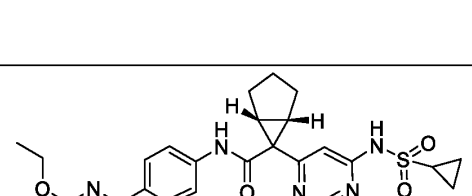
实施例 1		2-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 2		3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 3		3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 4		(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 5		1-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxamide 1-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺

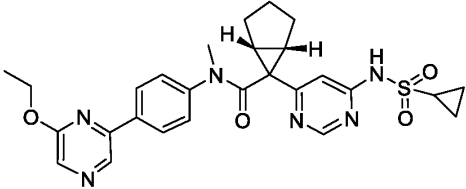
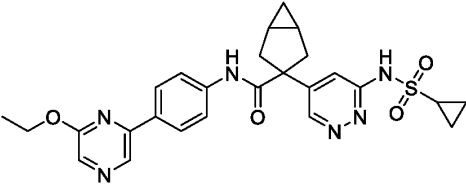
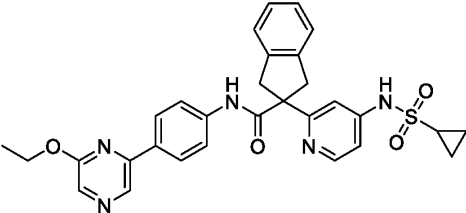
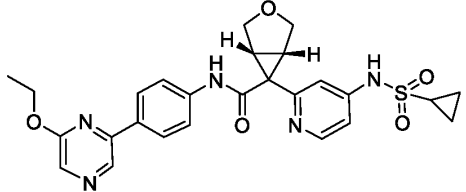
		基)-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酰胺
实施例 6		5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-5-甲酰胺
实施例 7		5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吲唑-5-甲酰胺
实施例 8		(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 9		6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide 6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

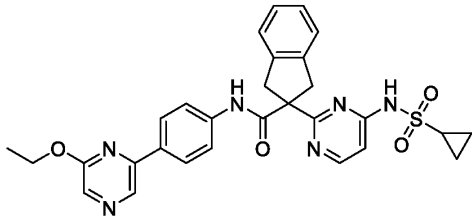
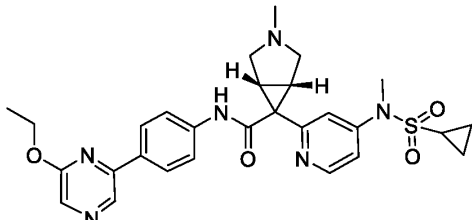
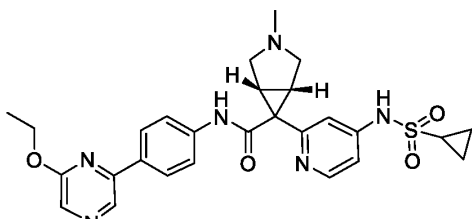
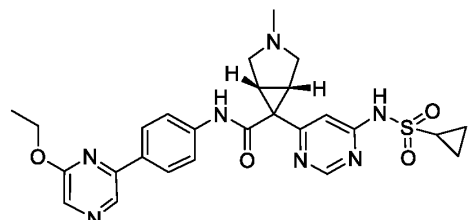
实施例 10		6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide 6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 11		3-acetyl-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide 3-乙酰基-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 12		3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 13		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 14		5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamide 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-5-甲酰胺

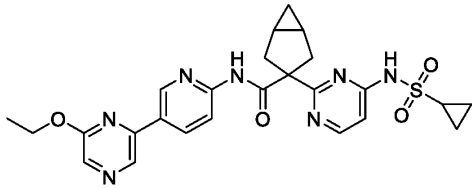
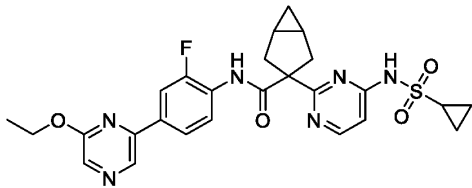
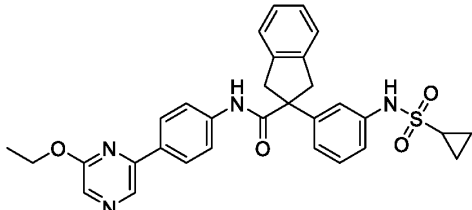
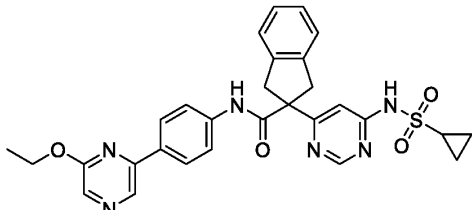
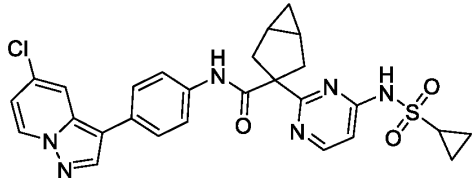
		基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-甲酰胺
实施例 15		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 16		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 17		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 18		3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 19		3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)哒嗪-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

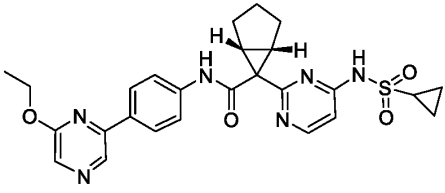
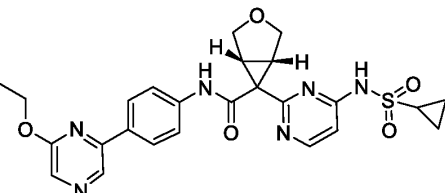
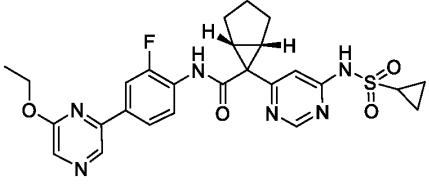
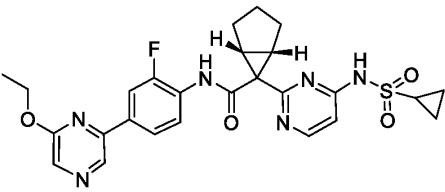
		基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 20		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 21		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 22		5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxamide 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-5-甲酰胺
实施例 23		3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 24		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡

		啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 25		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 26		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 27		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 28		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 29		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧

		啉-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 30		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-N-methylbicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 31		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)哒嗪-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 32		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 33		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

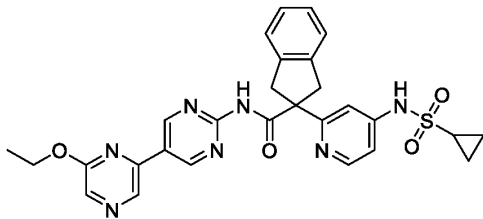
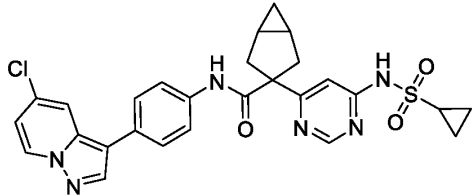
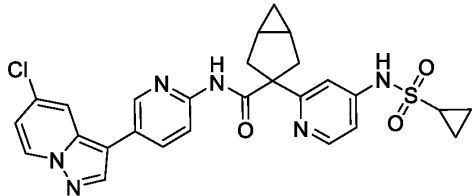
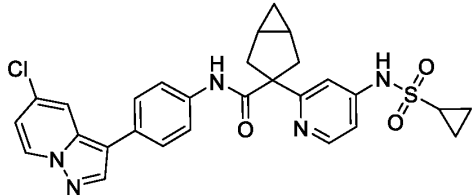
实施例 34		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 35		(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-6-(4-(N-methylcyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-6-(4-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 36		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 37		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

实施例 38		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 39		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 40		2-(3-(cyclopropanesulfonamido)phenyl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 41		2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 42		N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

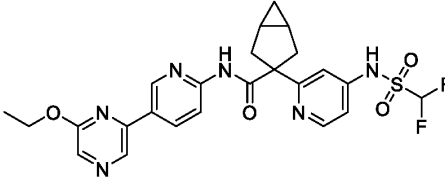
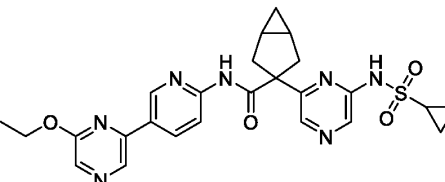
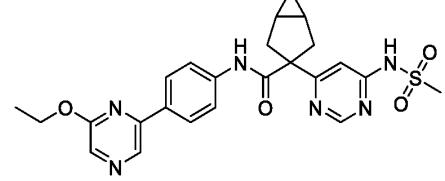
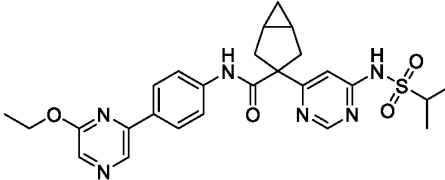
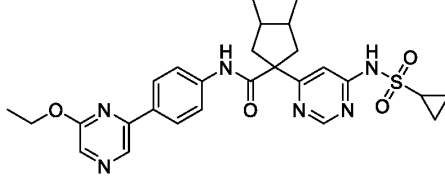
实施例 43		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 44		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 45		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 46		(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

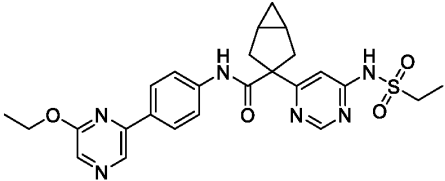
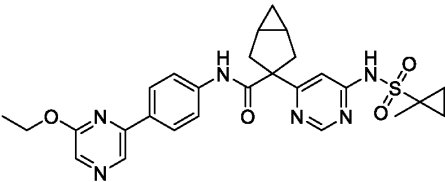
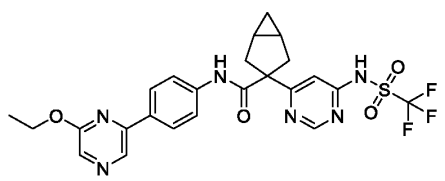
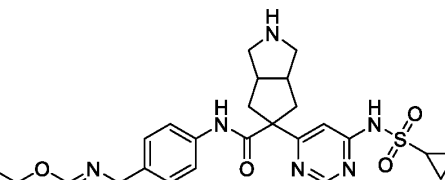
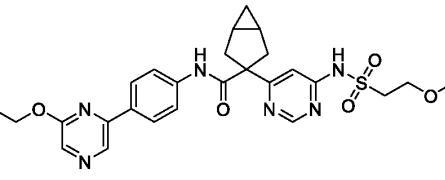
实施例 47		(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide (1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺
实施例 48		N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 49		N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 50		N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

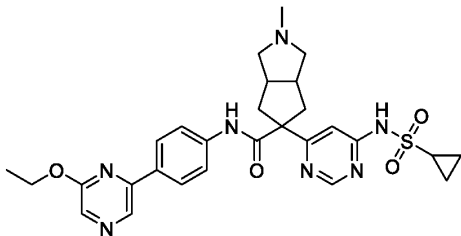
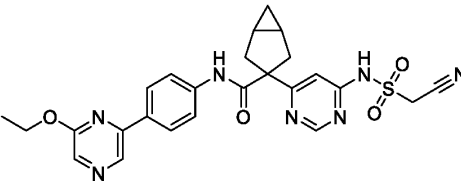
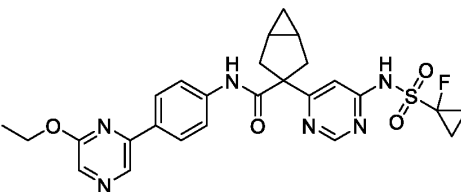
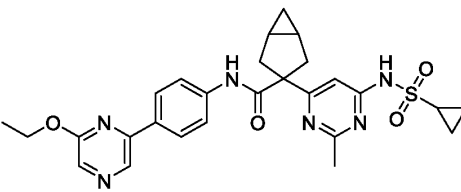
实施例 51		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 52		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 53		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 54		2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺
实施例 55		2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

		啉-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺
实施例 56		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺
实施例 57		N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 58		N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 59		N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

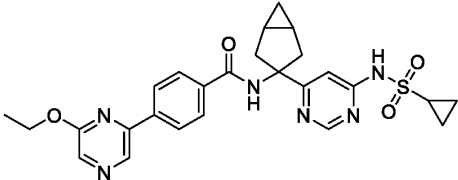
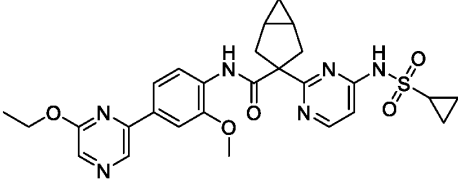
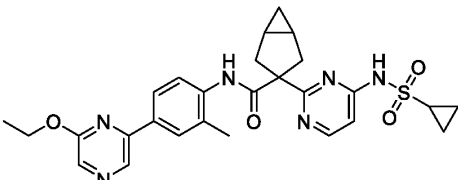
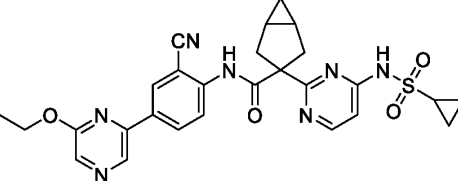
实施例 60		6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyrazine-6-carboxamide 6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-甲酰胺
实施例 61		2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺
实施例 62		N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 63		N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

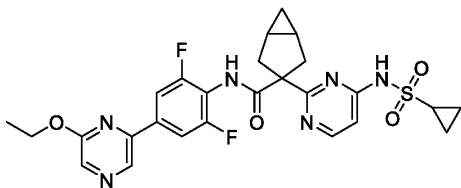
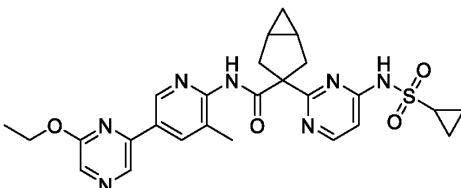
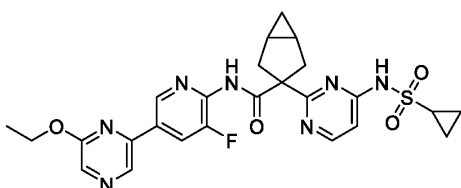
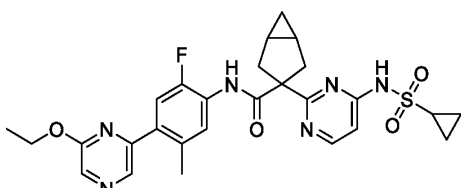
实施例 64		3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 65		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 66		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 67		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 68		2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydropentalene-2-carboxamide 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢戊烯-2-甲酰胺

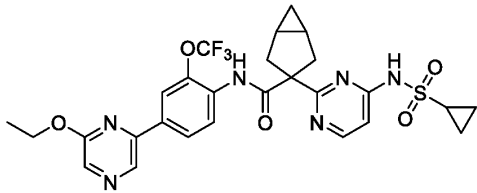
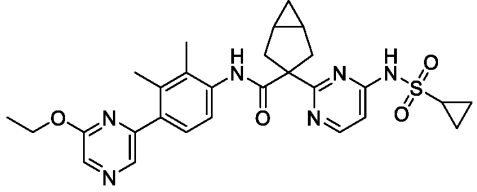
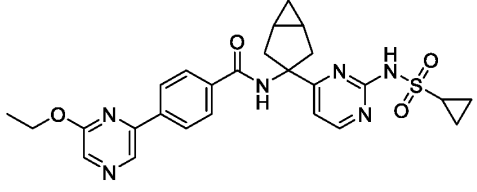
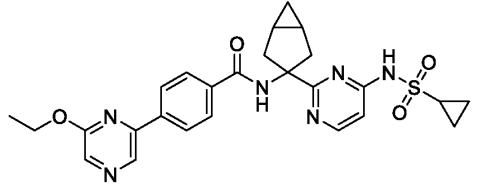
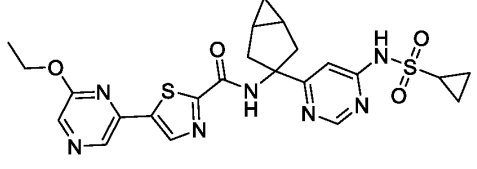
		基)八氢戊搭烯-2-甲酰胺
实施例 69		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 70		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylcyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 71		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((trifluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 72		5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-carboxamide 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺
实施例 73		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((2-methoxyethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

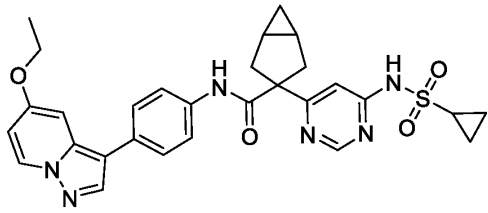
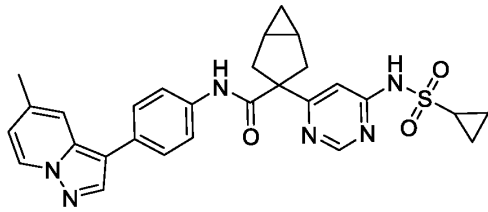
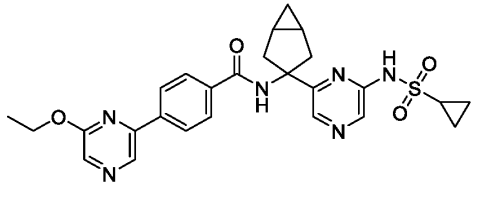
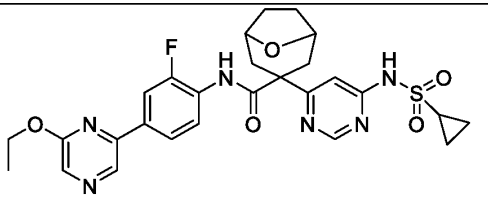
		基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 74		5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2-methyloctahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-carboxamide 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺
实施例 75		3-(6-((cyanomethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-((氰甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 76		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-fluorocyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 77		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺

实施例 78		N-(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
实施例 79		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methoxypyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺
实施例 80		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺
实施例 81		3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺
实施例 82		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-

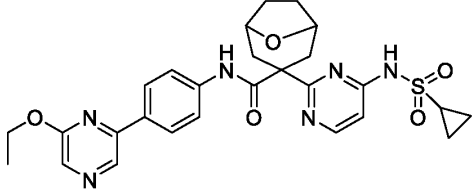
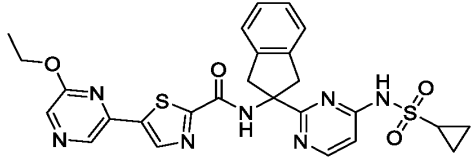
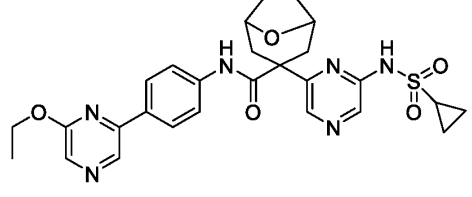
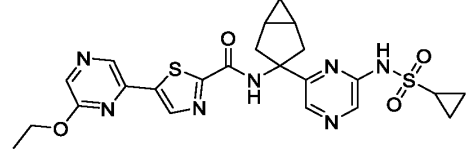
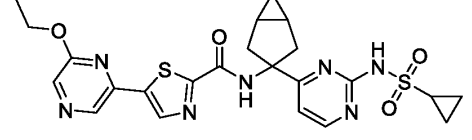
		基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 83		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
实施例 84		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 85		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 86		N-(2-cyano-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(2-氰基-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

实施例 87		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,6-difluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 88		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-methylpyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-甲基吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 89		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-fluoropyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 90		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluoro-5-methylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

实施例 91		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 92		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,3-dimethylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 93		N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
实施例 94		N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
实施例 95		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-

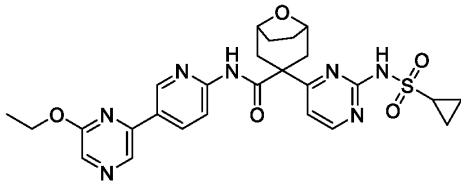
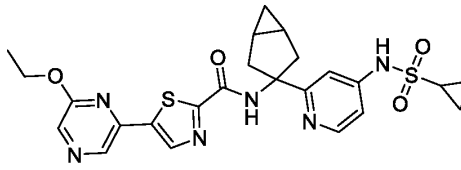
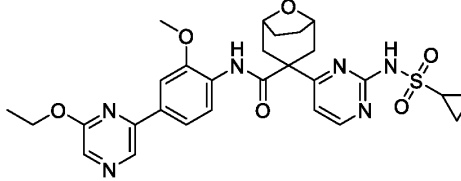
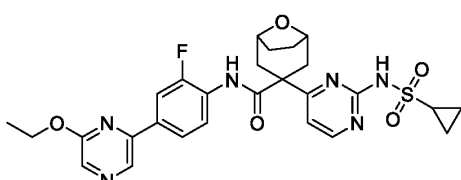
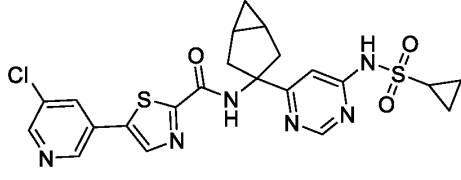
		基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 96		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 97		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 98		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
实施例 99		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

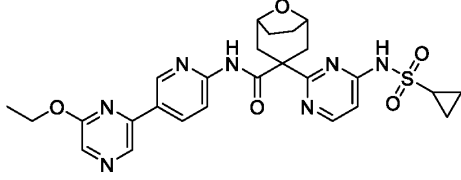
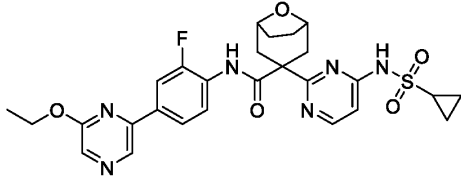
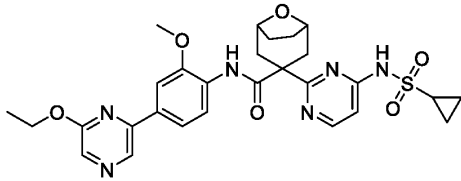
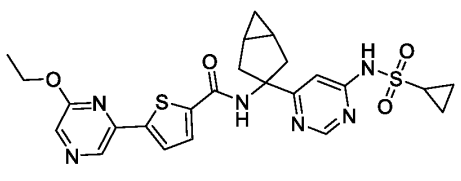
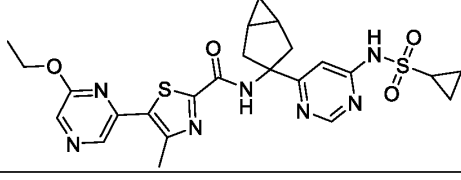
实施例 100		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 101		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 102		N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 103		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(3-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 104		3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-

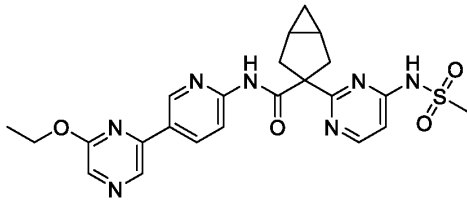
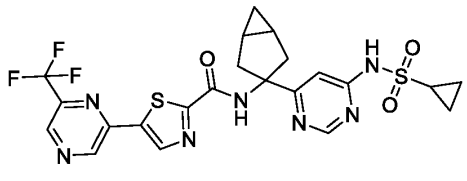
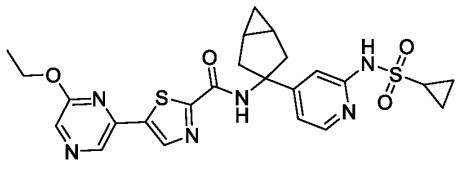
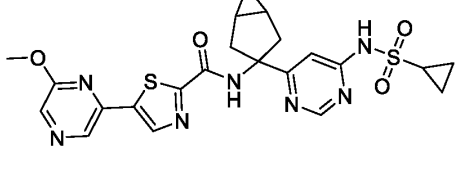
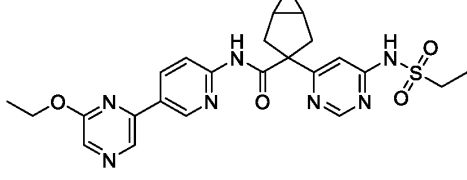
		基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 105		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 106		N-(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 107		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 108		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 109		N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

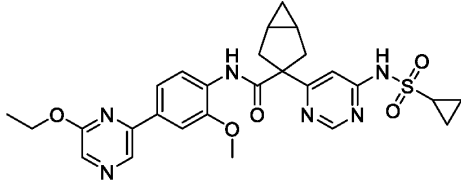
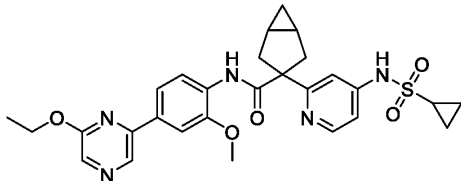
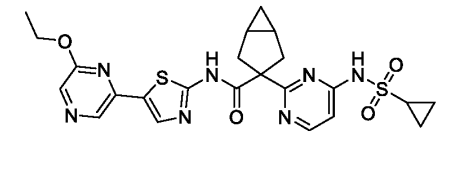
		N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 110		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)picolinamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶酰胺
实施例 111		N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 112		5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 113		5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 114		N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

		N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 115		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺
实施例 116		N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxamide N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酰胺
实施例 117		5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)thiazole-2-carboxamide 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 118		N-((1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-((1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

实施例 119		(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 120		N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 121		(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 122		(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 123		5-(5-chloropyridin-3-yl)-N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide 5-(5-氯吡啶-3-基)-N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己

		烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 124		(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 125		(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 126		(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide (1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺
实施例 127		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiophene-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻吩-2-甲酰胺
实施例 128		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-4-methylthiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻吩-2-甲酰胺

		N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺
实施例 129		N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(methylsulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 130		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 131		N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 132		N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-methoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺
实施例 133		N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)

		双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 134		3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 135		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
实施例 136		3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-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(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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。

本发明提供一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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，或其药物组合物在制备 CTPS1 抑制剂中的用途。

本发明还提供一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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，或其药物组合物在制备治疗由 CTPS1 介导的疾病的药物中的用途，其中所述的由 CTPS1 介导的疾病优选为淋巴瘤或实体瘤；更优选为复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤，最优选为套细胞淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，外周 T 细胞淋巴瘤，皮肤 T 细胞淋巴瘤或惰性 B 细胞淋巴瘤。

本发明进一步提供一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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，或其药物组合物在制备治疗淋巴瘤或实体瘤的药物中的用途。

本发明提供一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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，或其药物组合物在制备治疗复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤的药物中的用途。

本发明提供一种通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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，或其药物组合物在制备治疗套细胞淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，外周 T 细胞淋巴瘤，皮肤 T 细胞淋巴瘤或惰性 B 细胞淋巴瘤的药物中的用途。

相应地，本发明还提供了一种预防或治疗由 CTPS1 介导的疾病的方法，包括向有此需要的对象给予通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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。其中所述的由 CTPS1 介导的疾病优选为淋巴瘤或实体瘤；更优选为复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤，最优选为套细胞淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，外周 T 细胞淋巴瘤，皮肤 T 细胞淋巴瘤或惰性 B 细胞淋巴瘤。

本发明还提供了一种预防或治疗淋巴瘤或实体瘤的方法，包括向有此需要的对象给予通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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。本发明还提供了一种预防或治疗复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤的方法，包括向有此需要的对象给予通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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。本发明还提供了一种预防或治疗套细胞淋巴瘤，弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，外周 T 细胞淋巴瘤，皮肤 T 细胞淋巴瘤或惰性 B 细胞淋巴瘤的方法，包括向有此需要的对象给予通式(AAI)、(AI)、(I)、(IIA)、(IIB)、(II)、(III)、(IV-1)、(IV-2)、(V-1)、(V-2)、(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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。

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 C₁-C₂₀ 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 烷基或 C_1 - C_4 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 亚烷基或 C_1 - C_4 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 3-10 元环烷基或 3-8 元环烷基，例如 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。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。

“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：双环[3.1.0]己基、双环[3.2.0]庚-1-烯基、双环

[3.2.0]庚基、十氢化萘基或十四氢菲基。

“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)-双环[2.2.1]庚基、双环[3.2.1]辛基、(1s,5s)-双环 o[3.3.1]壬基、双环[2.2.2]辛基、(1r,5r)-双环[3.3.2]癸基。

“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，其中一个或多个成环的原子自氮、氧或 $S(O)_t$ (其中 t 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 7 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, 1-二氧化-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；

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，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。

“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-氮杂双环[3.1.0]己基，八氢苯并[b][1,4]二噁英(dioxine)。

“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或多环基团，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，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-氮杂双环[2.2.1]庚基，2-氮杂双环[2.2.2]辛基、2-氮杂双环[3.3.2]癸基。

“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 C₆-C₁₀ 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 元单环或 8 至 10 元双环，其可以包含 1 至 4 个选自氮、氧和/或硫中的原子。“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、异噻唑基、噻唑基、噻二唑基、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、苯并噻唑基、苯并异噻唑基、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、。

杂芳基可以是取代或未取代的。

“烷氧基”是指（烷基-O-）的基团。其中，烷基见本文有关定义。C₁-C₆ 的烷氧基为优先选择。其实例包括，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-NO₂ 基团。

“羟基”指-OH 基团。

“卤素”是指氟、氯、溴和碘。

“氨基”指-NH₂。

“氰基”指-CN。

“苄基”指-CH₂-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”指二甲基亚砷。

“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。

“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、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、-OR⁶、-C(O)R⁶、-C(O)OR⁶、-NHC(O)R⁶、-NHC(O)OR⁶、-NR⁷R⁸、-C(O)NR⁷R⁸、-CH₂NHC(O)OR⁶、-CH₂NR⁷R⁸ 或 -S(O)r⁶ 的取代基所取代；

R⁶ 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)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹ 或 -NR¹⁰C(O)R¹¹ 的取代基所取代；

R⁷ 和 R⁸ 各自独立地选自氢原子、羟基、卤素、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)R⁹、-C(O)OR⁹、-OC(O)R⁹、-NR¹⁰R¹¹、-C(O)NR¹⁰R¹¹、-SO₂NR¹⁰R¹¹ 或 -NR¹⁰C(O)R¹¹ 的取代基所取代；

或者，R⁷ 和 R⁸ 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、 $=O$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-OC(O)R^9$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 或 $-NR^{10}C(O)R^{11}$ 的取代基所取代；

R^9 、 R^{10} 和 R^{11} 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；

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。

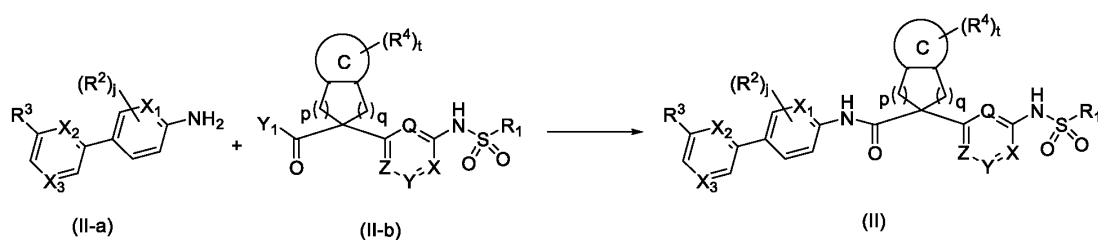
“药物组合物”表示含有一种或多种本文所述化合物或其生理学上可药用的盐或前体药物与其他化学组分的混合物，以及其他组分例如生理学可药用的载体和赋形剂。药物组合物的目的是促进对生物体的给药，利于活性成分的吸收进而发挥生物活性。

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：

方法一：

本发明提供了一种通式(II)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：



通式(II-a)化合物与(II-b)化合物发生酸胺缩合或胺酯交换反应，任选进一步进行取代反应，得到通式(II)化合物

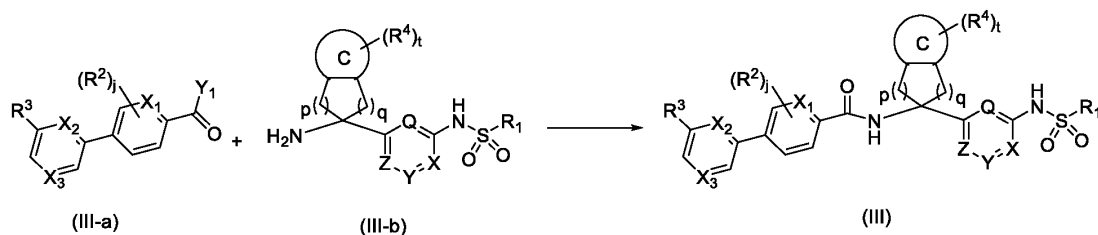
其中:

Y_1 选自羟基、甲氧基或乙氧基;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X 、 Y 、 Z 、 Q 、 $R^1 \sim R^4$ 、 p 、 q 、 j 和 t 的定义如通式(II)中所述。

方法二:

本发明提供了一种通式(III)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:



通式(III-a)化合物与(III-b)化合物发生酸胺缩合或胺酯交换反应,任选进一步进行取代反应,得到通式(III)化合物

其中:

Y_1 选自羟基、甲氧基或乙氧基;

X_1 、 X_2 、 X_3 、 X 、 Y 、 Z 、 Q 、 $R^1 \sim R^4$ 、 p 、 q 、 j 和 t 的定义如通式(III)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。 ^1H 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)。 ^1H 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 0.15mm~0.2 mm,薄层层析分离纯化产品采用的规格是 0.4mm~0.5mm。

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。

CD₃OD: 氘代甲醇。

CDCl₃: 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。

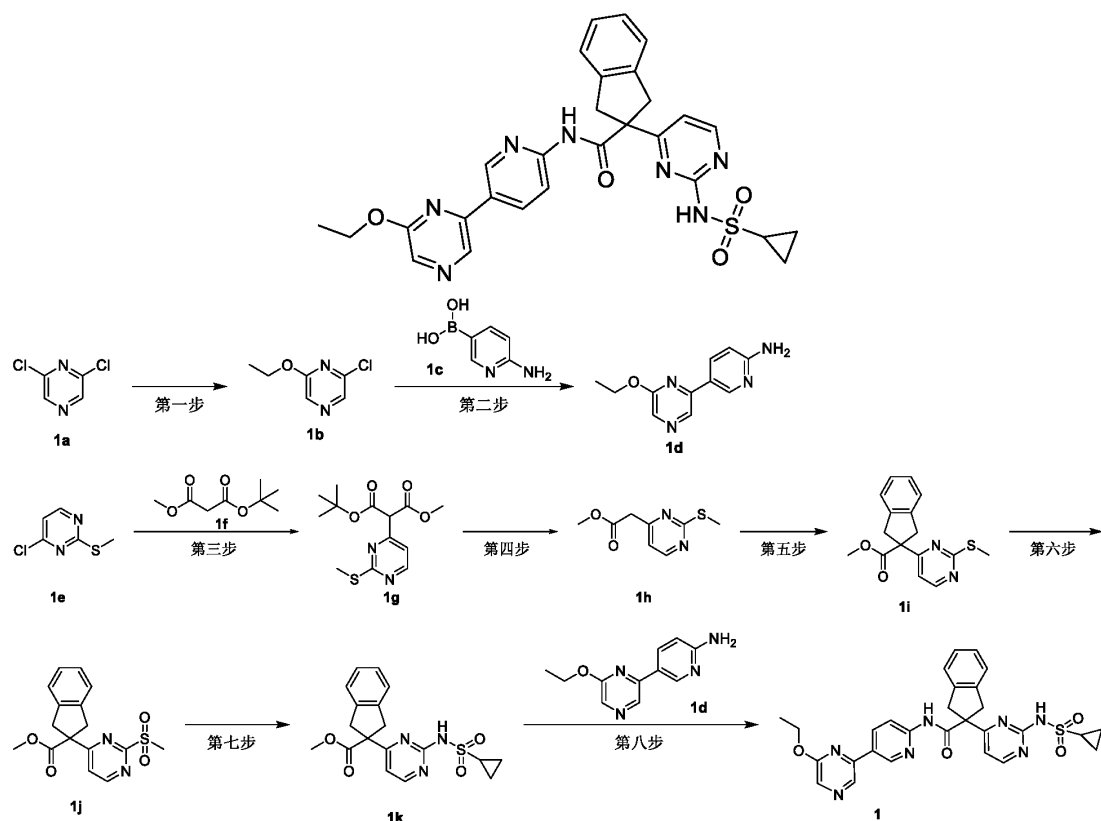
实施例 1 中无特殊说明，反应中的溶液是指水溶液。

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

2-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



第一步

2-chloro-6-ethoxypyrazine

2-氯-6-乙氧基吡嗪

冰水浴下, 将氢化钠(1.76 g, 40.61 mmol, 60% purity)加入乙醇(1.62 g, 35.24 mmol)的四氢呋喃(50 mL)溶液, 0.5 小时后加入 2,6-二氯吡嗪 **1a** (5 g, 33.56 mmol, 市售), 再升到室温搅拌 16 小时, 质谱检查原料基本反应完, 加水(20 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 无水硫酸钠干燥旋, 过滤, 减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (4 g), 产率 75.15%。
MS m/z (ESI): 159.0 [M+1]

第二步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-amine

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺

将 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (2 g, 12.61 mmol), (6-氨基吡啶-3-基)硼酸 **1c** (2.09 g, 15.13 mmol, 市售), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(922.78 mg, 1.26 mmol)和碳酸钾(5.23 g, 37.83 mmol)加入 1,4-二氧六环(60 mL)和水(15 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 下搅拌 3 小时, 反应完全后旋干溶剂, 粗品通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (3.5 g), 产率 96.26%。

MS m/z (ESI): 217.2 [M+1]

第三步

1-(tert-butyl) 3-methyl 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)malonate

2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)丙二酸 1-(叔丁基)3-甲基酯

将 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (5 g, 31.13 mmol, 市售), 丙二酸叔丁酯甲基酯 **1f** (7.05 g, 40.47 mmol, 6.84 mL, 市售), 碳酸铯(25.36 g, 77.82 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(45.27 mL)中, 70°C 下搅拌 3 小时, 冷却到室温, 加水(50 mL)淬灭, 用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(50 mL), 得到 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)丙二酸 1-(叔丁基)3-甲基酯 **1g** (8 g), 产率 86.14%, 粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 299.3 [M+1]

第四步

methyl 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acetate

2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸甲酯

将 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)丙二酸 1-(叔丁基)3-甲基酯 **1g** (9 g, 30.17 mmol)加入到二氯甲烷(50 mL)中, 缓慢滴加三氟乙酸(34.39 g, 301.65 mmol, 23.24 mL), 然后室温搅拌 1 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸甲酯 **1h** (4 g), 产率 66.89%。

MS m/z (ESI): 199.2 [M+1]

第五步

methyl 2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯

冰水浴下,将氢氧化钠(443.90 mg, 11.10 mmol, 60% purity)慢慢加入 2-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)乙酸甲酯 **1h** (1 g, 5.04 mmol)的 N,N-二甲基甲酰胺(8 mL)溶液, 0.5 小时后, 加入 1,2-双(氯甲基)苯(971.34 mg, 5.55 mmol), 室温搅拌 2 小时, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1i** (900 mg), 产率 59.40%。

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

第六步

methyl 2-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯

室温下, 将间氯过氧苯甲酸(1.44 g, 8.32 mmol)加入 2-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1i** (1 g, 3.33 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液, 室温搅拌 2 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 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, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1j** (950 mg), 产率 85.85%。

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

第七步

methyl 2-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯

将 2-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1j** (800 mg, 2.41 mmol), 环丙烷磺酰胺(437.43 mg, 3.61 mmol), 碳酸铯(1.57 g, 4.81 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(5 mL)中, 升至 90°C 反应 2 小时后, 冷却到室温, 向反应液中加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1k** (700 mg), 产率 77.88%。

MS m/z (ESI): 374.2 [M+1]

第八步

2-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺

冰水浴下, 将三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 187.45 μL)加入 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (30.11 mg, 139.25 μmol)的甲苯(1.95 mL)溶液中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **1k** (40 mg, 107.12 μmol), 升温至 90°C 反应 5 小时。向反应液中加入少量的甲醇和 1 N 盐酸淬灭, 用二氯甲烷萃取(30

mL×2), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺 **1** (3.48 mg), 产率 4.60%。

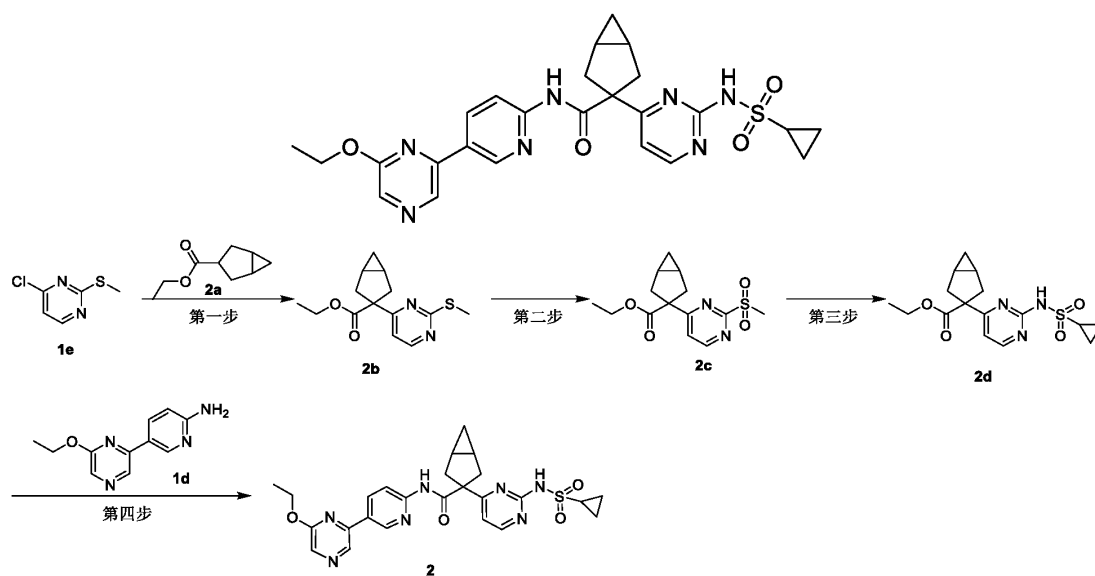
MS m/z (ESI): 558.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.52 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.62 – 8.42 (m, 2H), 8.40 – 8.23 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.22 – 7.14 (m, 2H), 7.07 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.00 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.66 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 3.21 – 3.03 (m, 1H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (s, 2H), 1.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

实施例 2

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 将双三甲基硅基胺基锂(1 M, 14.01 mL)加入 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (750 mg, 4.67 mmol), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (900.04 mg, 5.84 mmol, 市售)的四氢呋喃(10 mL)溶液中, 再升到室温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 乙酸乙酯萃取 (30 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, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-

羧酸乙酯 **2b** (1.25 g), 产率 96.17%。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]

第二步

ethyl 3-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

室温下, 将间氯过氧苯甲酸(1.12 g, 6.47 mmol)加入 3-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2b** (600 mg, 2.16 mmol)的二氯甲烷(10 mL)溶液中, 室温搅拌 2 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷萃取(30 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, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2c** (330 mg), 产率 49.33%。

MS m/z (ESI): 311.0 [M+1]

第三步

ethyl 3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2c** (330 mg, 1.06 mmol), 环丙烷磺酰胺(193.23 mg, 1.59 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时, 反应完全后, 冷却到室温, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2d** (250 mg), 产率 66.91%。

MS m/z (ESI): 352.0 [M+1]

第四步

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

室温下, 将三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 958.54 μ L), 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (142.13 mg, 657.28 μ mol)加入甲苯(2 mL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2d** (192.49 mg, 547.74 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 2 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **2** (12 mg), 产率 3.70%。

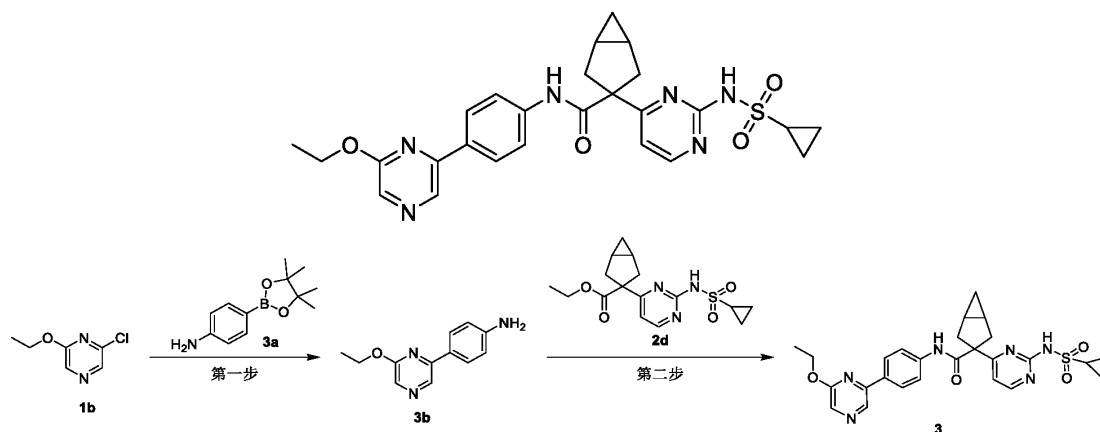
MS m/z (ESI): 522.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.26 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 – 8.44 (m, 2H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 – 4.45 (m, 2H), 3.25 (dt, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 2.87 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.43 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 2H), 1.40 (q, J = 7.0, 6.3 Hz, 5H), 1.07 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 0.92 (td, J = 8.4, 5.9 Hz, 2H), 0.47 – 0.39 (m, 1H), 0.18 – 0.07 (m, 1H)。

实施例 3

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)aniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺

将 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (1.52 g, 9.59 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **3a** (2 g, 9.13 mmol, 市售), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (667.95 mg, 912.88 μmol) 和碳酸钾 (3.79 g, 27.39 mmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (20 mL) 和水 (10 mL) 中, 置换氩气三次。升温至 80°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离 (洗脱剂: A 体系) 纯化, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (1.5 g), 产率 76.34%。

MS m/z (ESI): 216.0 [M+1]

第二步

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

室温下, 将三甲基铝 (2.0M 甲苯溶液) (2 M, 958.54 μL) 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (141.48 mg, 657.28 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中, 搅拌 1 小时后, 加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2d** (192.49 mg, 547.74 μmol), 升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸 (1 mL, 1

M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **3** (65 mg), 产率 17.71%。

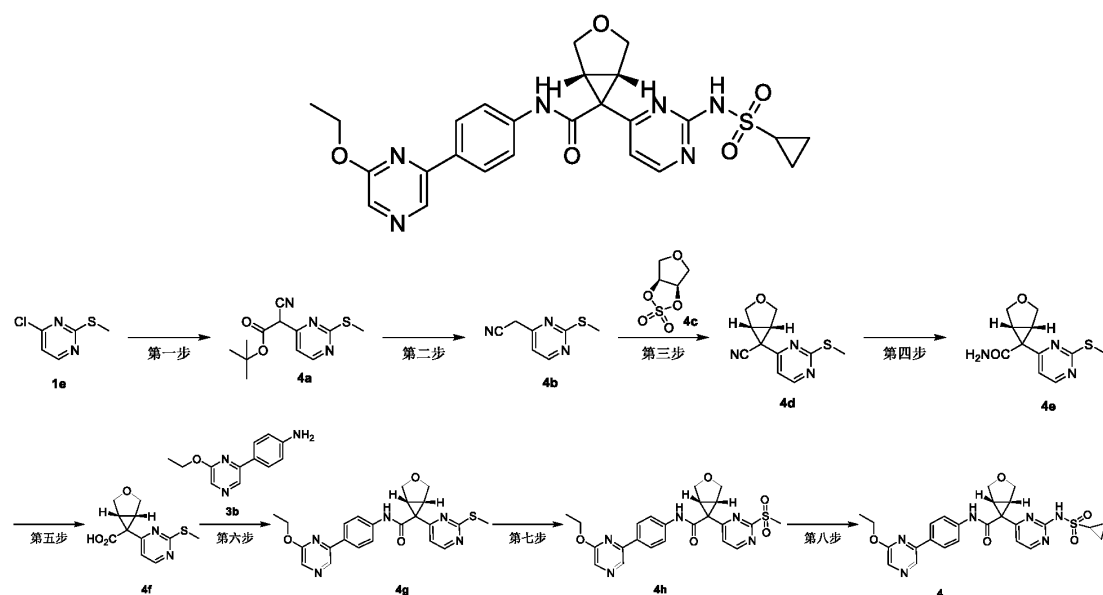
MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.12 – 8.03 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.31 – 3.21 (m, 1H), 2.86 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 1.41 (dt, J = 14.0, 5.5 Hz, 5H), 1.09 (dt, J = 6.7, 3.4 Hz, 2H), 0.96 (dt, J = 7.8, 3.6 Hz, 2H), 0.50 – 0.38 (m, 1H), 0.20 – 0.11 (m, 1H).

实施例 4

(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

tert-butyl 2-cyano-2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acetate

2-氰基-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸叔丁酯

在冰浴条件下, 将 2-氰基乙酸叔丁酯(8.79 g, 62.26 mmol)的二甲基亚砜(50 mL)溶液滴加到氢化钠(2.54 g, 63.43 mmol, 60% purity)的二甲基亚砜(50 mL)溶液中, 持续搅拌 20 分钟。释放掉气体, 再加入 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (5 g, 31.13 mmol), 加热至 70°C 搅拌 18 小时。反应完全, 生成的固体过滤, 滤饼干燥, 得到 2-氰基-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸叔丁酯

4a (7.6 g), 产率 92.02%, 粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 266.3 [M+1]

第二步

2-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)acetonitrile

2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈

室温下, 将三氟乙酸(32.66 g, 286.43 mmol, 21.93 mL)加入 2-氰基-2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙酸叔丁酯 **4a** (7.6 g, 28.64 mmol)的二氯甲烷(100 mL)溶液, 搅拌 4 小时后旋干溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和至中性, 二氯甲烷萃取(30 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, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** (3.2 g), 产率 67.62%。

MS m/z (ESI): 166.0 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 向 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** (1 g, 6.05 mmol)的无水乙二醇二甲醚(8 mL)溶液加入(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **4c** (1.21 g, 7.26 mmol, 根据公开专利"WO2005005398"制备而得), 室温搅拌 1 小时, 升至 60°C 继续搅拌 18 小时。反应完全后, 加入水淬灭(20 mL), 二氯甲烷萃取(30 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, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **4d** (1.08 g), 产率 76.49%。

MS m/z (ESI): 234.1 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰浴下, 向(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **4d** (1 g, 4.29 mmol)的二甲亚砷(10 mL)溶液中, 加入双氧水(5 mL, 35%), 室温搅拌 16 小时, 倒入冰水中, 搅拌 30 分钟后有固体析出, 过滤收集固体, 滤饼干燥, 得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4e** (1 g), 产率 92.83%, 粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 252.0 [M+1]

第五步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

冰水浴下, 向(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4e** (1.1 g, 4.38 mmol)的乙酸(4 mL)和乙酸酐(8 mL)混合溶液中, 加入亚硝酸钠(3.02 g, 43.77 mmol),

室温搅拌 16 小时，倒入少量的水，有固体析出，减压过滤，滤饼干燥，得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **4f** (600 mg)，产率 54.33%。

第六步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下，将(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **4f** (180 mg, 713.47 μmol)，N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(599.31 mg, 2.14 mmol)，N-甲基咪唑(351.45 mg, 4.28 mmol)加入无水乙腈(5 mL)中，室温搅拌 0.5 小时，再加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (184 mg, 856.47 μmol)，升温至 60°C 搅拌 18 小时。反应完全后加入水(10 mL)，乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3)，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O，流动相 B: CH₃CN)，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4g** (120 mg)，产率 37.42%。
MS m/z (ESI): 449.8 [M+1]

第七步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

室温下，将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4g** (120 mg, 266.95 μmol)，间氯过氧苯甲酸(108.39 mg, 533.90 μmol , 85% purity)加入二氯甲烷(3 mL)中，室温搅拌 18 小时，加入饱和碳酸氢钠溶液中和，二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3)，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4h** (60 mg)，产率 48.28%，粗品直接投入下一步反应。
MS m/z (ESI): 435.1 [M+1]

第八步

(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将环丙烷磺酰胺(60.39 mg, 498.42 μmol)，(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4h** (120 mg, 249.21 μmol)和

碳酸铯(162.39 mg, 498.42 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时, 冷却到室温, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **4** (12.37 mg), 产率 9.50%。

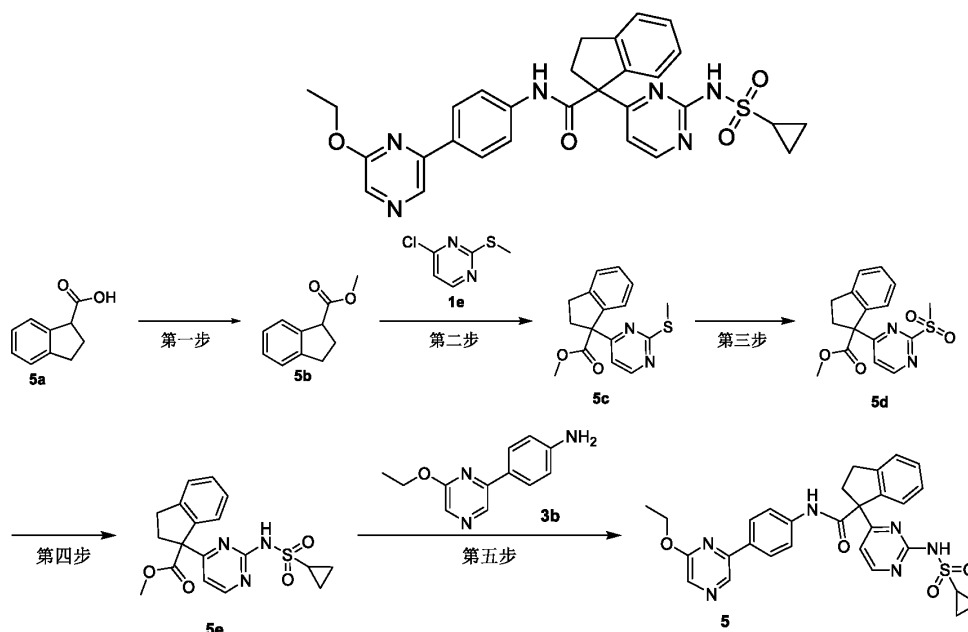
MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.19 – 7.96 (m, 3H), 7.73 (s, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.54 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.35 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 3.97 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H), 3.13 (s, 1H), 2.59 (s, 2H), 1.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.33 (s, 4H).

实施例 5

1-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxamide

1-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-1-甲酰胺



第一步

methyl 2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxylate
2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸甲酯

向 2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸 **5a** (600 mg, 3.70 mmol, 市售)的二氯甲烷(9.73 mL)溶液中, 加入氯化亚砷(880.26 mg, 7.40 mmol, 536.74 μL), 室温搅拌 2 小时, 除去部分溶剂, 加入无水甲醇(9.73 mL), 室温搅拌 18 小时, 减压浓缩, 后加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 得到 2,3-二氢-1H-茚-1-羧酸甲酯 **5b** (560 mg), 产率 85.90%。粗品直接投入下一步反应。

第二步

methyl 1-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxylate

1-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (400 mg, 2.49 mmol), 2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5b** (438.82 mg, 2.49 mmol) 的四氢呋喃(23.07 mL)中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 7.47 mL), 慢慢升到室温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 1-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5c** (530 mg), 产率 70.85%。

MS m/z (ESI): 301.2 [M+1]

第三步

methyl 1-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxylate

1-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯

室温下, 将 1-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5c** (650 mg, 2.16 mmol), 间氯过氧苯甲酸(878.67 mg, 4.33 mmol, 85% purity)加入二氯甲烷(7 mL)中, 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠中和, 二氯甲烷萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 1-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5d** (460 mg), 产率 63.96%。

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

第四步

methyl 1-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxylate

1-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯

将 1-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5d** (460 mg, 1.38 mmol), 环丙烷磺酰胺(335.36 mg, 2.77 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 随后加入碳酸铯(901.86 mg, 2.77 mmol), 升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 1-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5e** (350 mg), 产率 67.72%。

MS m/z (ESI): 374.1 [M+1]

第五步

1-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-1-carboxamide

1-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (121.05 mg, 562.36 μmol)和三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 702.95 μL)溶于甲苯(500.00 μL)中, 室温搅拌 1 小时, 加入 1-(2-(环丙烷磺酰氨基)

嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-1-羧酸甲酯 **5e** (175 mg, 468.63 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。原料都反应完全, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 1-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茛-1-甲酰胺 **5** (42 mg), 产率 12.19%。

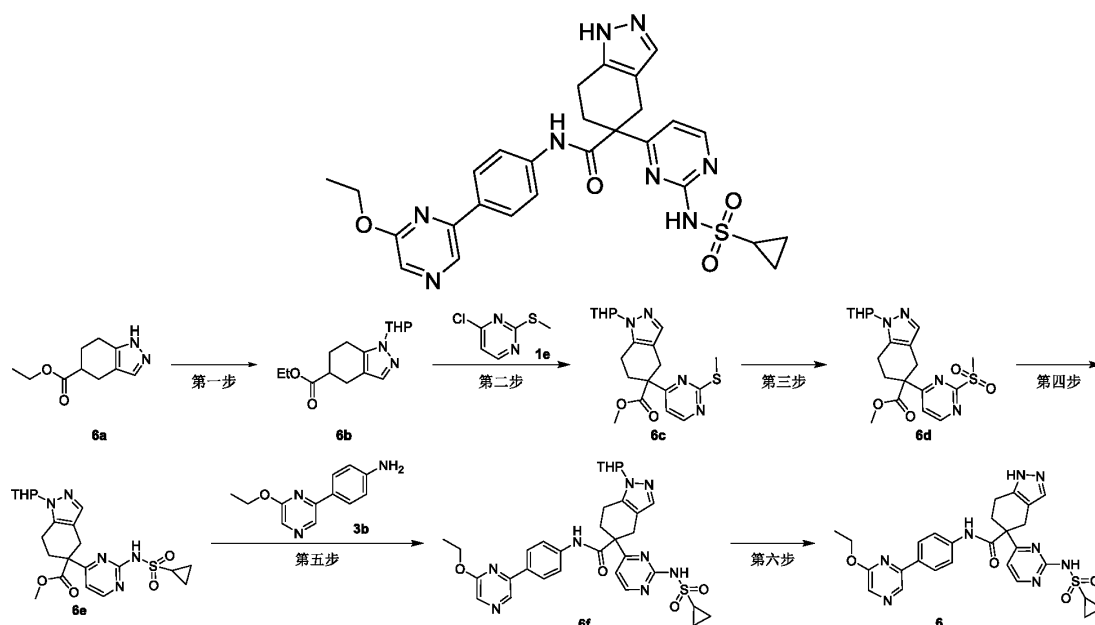
MS m/z (ESI): 556.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.80 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.34 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 7.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.10 (dt, J = 17.3, 5.8 Hz, 3H), 2.98 – 2.86 (m, 2H), 1.47 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

实施例 6

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺



第一步

ethyl 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

将 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **6a** (1 g, 5.15 mmol, 市售), 3,4-二氢-2H-吡喃(1.30 g, 15.45 mmol)和对甲基苯磺酸(98.85 mg, 514.85 μmol)加入四氢呋喃(10 mL)中, 升温至 80°C

搅拌 18 小时。反应完全后，加入饱和碳酸氢钠溶液中和，乙酸乙酯萃取(20 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，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化，得到 1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **6b** (1.2 g)，产率 83.74%。

MS m/z (ESI): 279.1 [M+1]

第二步

methyl

5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

-30°C 下，向 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (0.6 g, 3.74 mmol)，1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **6b** (1.25 g, 4.48 mmol) 的四氢呋喃(7 mL)中，加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 11.21 mL)，再升到室温搅拌 1 小时。原料反应完全后，加入饱和氯化铵的水溶液淬灭，加入乙酸乙酯萃取(20 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，过滤旋干，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化，得到 5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6c** (831 mg)，产率 55.27%。

MS m/z (ESI): 403.2 [M+1]

第三步

methyl

5-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

将 5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6c** (980 mg, 2.43 mmol)，间氯过氧苯甲酸(988.61 mg, 4.87 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(10 mL)中，室温搅拌 18 小时。反应完全后，加入饱和碳酸氢钠中和，二氯甲烷萃取(20 mL×3)，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化，得到 5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6d** (500 mg)，产率 47.26%。

MS m/z (ESI): 435.1 [M+1]

第四步

methyl

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

5-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

将 5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6d** (963.18 mg, 2.30 mmol)，环丙烷磺酰胺(557.36 mg, 4.67 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(3

mL)中, 随后加入碳酸铯(1.50 g, 4.60 mmol), 升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完全后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6e** (800 mg), 产率 75.32%。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]

第五步

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (195.88 mg, 910.01 μ mol), 三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 1.14 mL)溶于甲苯(65.0 μ L)中, 室温搅拌 1 小时后, 加入 5-(2-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **6e** (350 mg, 758.34 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺 **6f** (150 mg), 产率 30.68%。

MS m/z (ESI): 645.1 [M+1]

第六步

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺

室温下, 将 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-(四氢-2H-吡喃-2-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺 **6f** (100 mg, 155.10 μ mol)和三氟乙酸(1 mL)加入二氯甲烷(1 mL)中, 室温搅拌 4 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺 **6** (27 mg), 产率 24.51%。

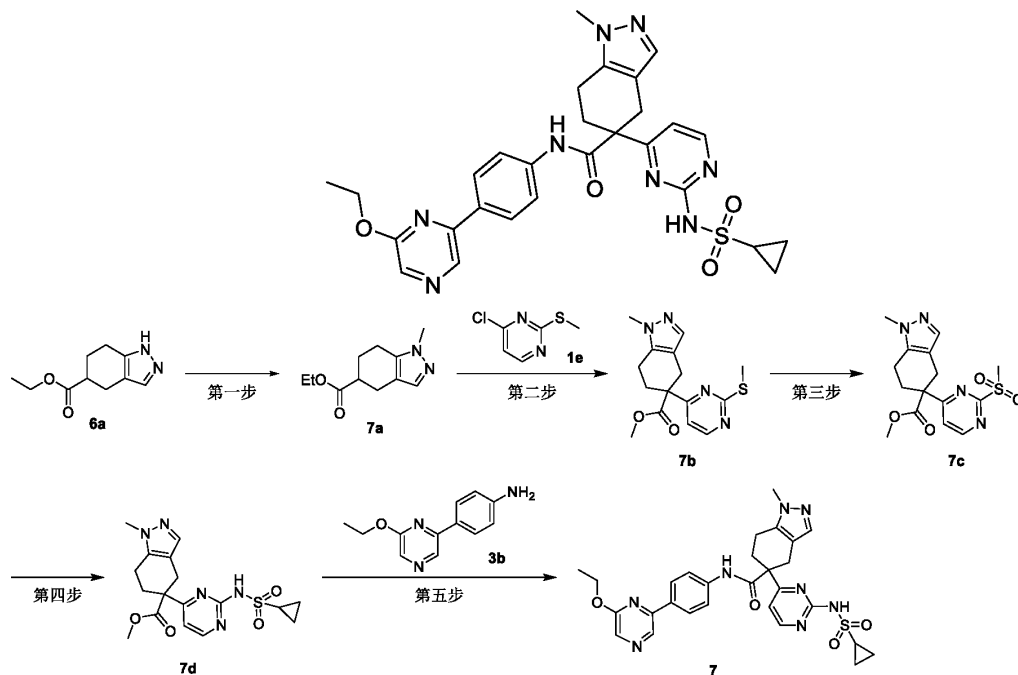
MS m/z (ESI): 560.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.15 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 3.35 – 3.12 (m, 3H), 2.71 (s, 1H), 2.57 (d, J = 18.1 Hz, 3H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.05 (dq, J = 10.4, 5.0 Hz, 2H), 0.94 – 0.74 (m, 2H).

实施例 7

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺



第一步

ethyl 1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯

将 4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **6a** (1.10 g, 7.72 mmol, 480.77 μ L), 碘甲烷(1.1 g, 7.72 mmol), 碳酸铯(3.35 g, 10.30 mmol)加入 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 加入水(20 mL), 用乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系), 得到 1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **7a** (1 g), 产率 93.26%。

MS m/z (ESI): 209.1 [M+1]

第二步

methyl 1-methyl-5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

1-甲基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

-30 $^{\circ}$ C 下, 向 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (900 mg, 5.60 mmol), 1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸乙酯 **7a** (1.17 g, 5.60 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 16.81 mL), 慢慢升至室温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭,

乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 1-甲基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7b** (800 mg), 产率 42.95%。

MS m/z (ESI): 333.9 [M+1]

第三步

methyl

1-methyl-5-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate
1-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

将 1-甲基-5-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7b** (800 mg, 2.41 mmol), 间氯过氧苯甲酸(977.19 mg, 4.81 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(20 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, 过滤旋干, 得到 1-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7c** (400 mg), 产率 45.61%, 粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 365.1 [M+1]

第四步

methyl

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxylate

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯

将环丙烷磺酰胺(532.4 mg, 4.40 mmol), 1-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7c** (764.88 mg, 2.20 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(4 mL)中, 随后加入碳酸铯(1.43 g, 4.39 mmol), 反应升温至 90°C 搅拌 1 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7d** (750 mg), 产率 84.26%。

MS m/z (ESI): 374.1 [M+1]

第五步

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-1-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-1H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺

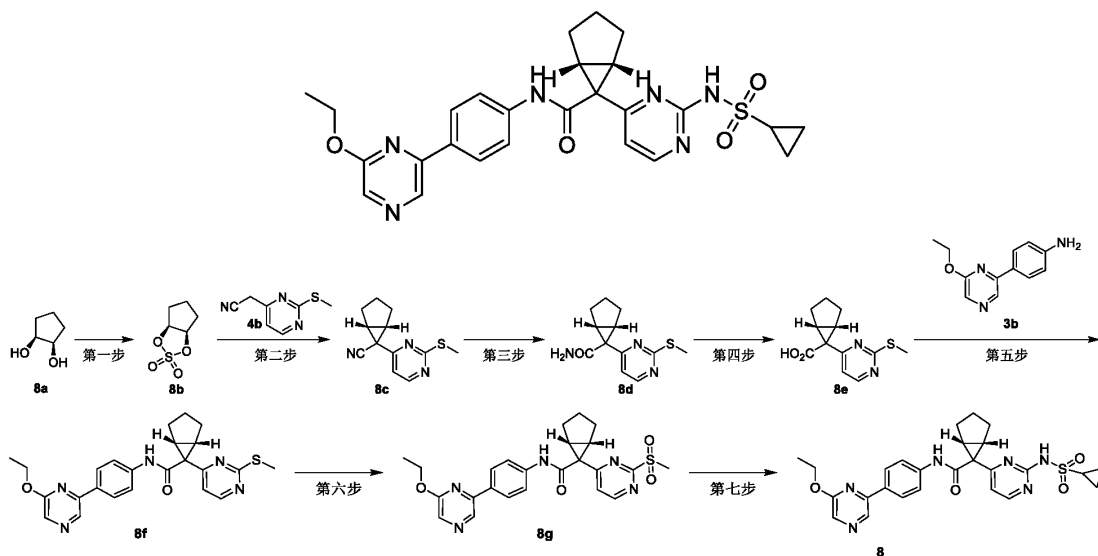
室温下, 将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (195.88 mg, 910.01 μmol)溶于甲苯(3 mL)中, 随后加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 1.14 mL), 室温搅拌 1 小时后加入 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-羧酸甲酯 **7d** (296.85 mg, 758.34 μmol),

升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-1-甲基-4,5,6,7-四氢-1H-吡唑-5-甲酰胺 **7** (98 mg), 产率 16.49%。

MS m/z (ESI): 574.8 [M+1]

实施例 8

(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide
(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

(3aR,6aS)-tetrahydro-4H-cyclopenta[d][1,3,2]dioxathiole 2,2-dioxide

(3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物

向(1R,2S)-环戊烷-1,2-二醇 **8a** (1.96 g, 19.21 mmol, 市售)的乙酸乙酯(20 mL)溶液中加入三乙胺(9.72 g, 96.06 mmol, 13.50 mL), 反应降温至-50°C, 滴加磺酰氯(3.37 g, 24.97 mmol, 2.02 mL)的乙酸乙酯(2 mL)溶液, 反应慢慢升至室温, 搅拌 18 小时。过滤除去固体, 滤液旋干, 粗品经过硅胶层析柱分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** (1.4 g), 产率 44.39%。

第二步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 向 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** (800 mg, 4.84 mmol) 的无水乙二醇二甲醚(32 mL)溶液中加入氢化钠(387.37 mg, 9.68 mmol, 1.61 μ L, 60% purity), 搅拌 10 分钟后, 加入(3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** (953.98 mg, 5.81 mmol), 室温搅拌 1 小时, 再升温至 60°C 继续搅拌 18 小时, 加入水(10 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **8c** (790 mg), 产率 70.53%。

MS m/z (ESI): 231.9 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **8c** (980 mg, 4.24 mmol) 溶二甲亚砜(10 mL)中, 随后加入双氧水(5 mL, 35%), 室温搅拌 18 小时, 随后加热至 50°C 继续搅拌 2 小时后, 原料反应完。将反应液倒入冰水(20 mL)中, 搅拌后有固体析出, 减压过滤, 滤饼干燥, 得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8d** (700 mg), 产率 66.27%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 249.8 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

冰水浴下, 向(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8d** (700 mg, 2.81 mmol) 的乙酸(3 mL)和乙酸酐(6 mL)溶液中加入亚硝酸钠(1.94 g, 28.08 mmol), 室温搅拌 18 小时。向反应液中加入水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **8e** (650 mg), 产率 92.49%, 粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 251.2 [M+1]

第五步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

室温下, 将(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **8e** (250 mg, 998.74 μ mol), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(838.94 mg, 3.00 mmol)和 N-甲基咪唑(327.99 mg, 3.99 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)溶液中, 搅拌半小时后, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (257 mg, 1.2 mmol), 反应升至 60°C 搅拌 18 小时, 随后加热到 120°C 搅拌 3 小

时。反应完全后，向反应液中加入水(20 mL)，乙酸乙酯萃取(20 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，过滤旋干，粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8f** (50 mg)，产率 11.19%。

MS m/z (ESI): 448.2 [M+1]

第六步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8f** (50 mg, 111.72 μmol)，间氯过氧苯甲酸(45.36 mg, 223.44 μmol, 85% purity)加入二氯甲烷(2 mL)中，室温搅拌 18 小时。反应完全后，加入饱和碳酸氢钠中和，二氯甲烷萃取(20 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，过滤旋干，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8g** (51 mg)，产率 98.48%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 464.9 [M+1]

第七步

(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将环丙烷磺酰胺(26.66 mg, 220.04 μmol)，(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8g** (51 mg, 110.02 μmol)和碳酸铯(71.69 mg, 220.04 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，反应升温至 90°C 搅拌 1 小时。反应完全后，冷却到室温，加入水(20 mL)，乙酸乙酯萃取(20 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，过滤旋干，粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **8** (30 mg)，产率 40.22%。

MS m/z (ESI): 520.9 [M+1]

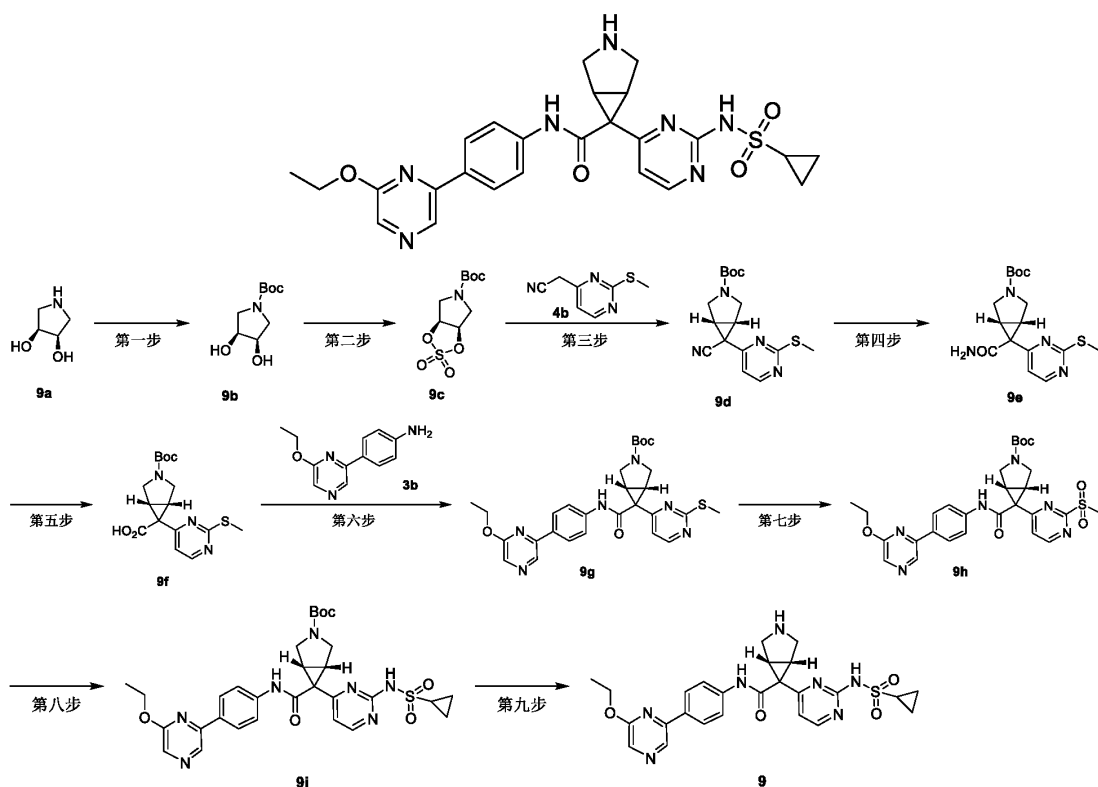
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.16 (s, 1H), 10.49 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (dt, J = 8.2, 3.6 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 2H), 2.06 – 1.95 (m, 2H), 1.74 – 1.58 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J =

9.0 Hz, 2H), 1.04 (q, J = 4.2 Hz, 2H), 0.94 (dq, J = 7.6, 4.9, 4.5 Hz, 2H).

实施例 9

6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

tert-butyl (3S,4R)-3,4-dihydroxypyrrolidine-1-carboxylate

(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯

室温下, 将(3S,4R)-吡咯烷-3,4-二醇 **9a** (3 g, 21.49 mmol, 市售), 二碳酸二叔丁酯(7.04 g, 32.24 mmol), 碳酸氢钠(18.06 g, 214.93 mmol)溶于二氧六环(30 mL)和水(30 mL), 室温搅拌 18 小时, 过滤除去不溶固体, 滤液直接旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **9b** (3.9 g), 产率 89.28%。

MS m/z (ESI): 147.1 [M+1-56]

第二步

tert-butyl (3aR,6aS)-tetrahydro-5H-[1,3,2]dioxathiol[4,5-c]pyrrole-5-carboxylate 2,2-dioxide

(3aR,6aS)-四氢-5H-[1,3,2]二氧噻吩并[4,5-c]吡咯-5-羧酸 2,2-二氧化物叔丁酯

-50°C 下, 向(3S,4R)-3,4-二羟基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 **9b** (3.90 g, 19.21 mmol)和三乙胺

(9.72 g, 96.06 mmol, 13.50 mL)的乙酸乙酯(20 mL)溶液, 加入滴加磺酰氯(3.37 g, 24.97 mmol, 2.02 mL)的乙酸乙酯(5 mL)溶液, 慢慢升至室温反应 18 小时。反应完全后, 过滤除去固体, 滤液旋干, 粗品经过硅胶层析柱分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(3aR,6aS)-四氢-5H-[1,3,2]二氧噻吩并[4,5-c]吡咯-5-羧酸 2,2-二氧化物叔丁酯 **9c** (3 g), 产率 58.86%。

第三步

tert-butyl

(1R,5S)-6-cyano-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-氰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 向 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** (650 mg, 3.93 mmol)的无水乙二醇二甲醚(28 mL), 加入氢氧化钠(314.74 mg, 7.87 mmol, 1.61 μ L, 60% purity), 搅拌十分分钟后, 加入(3aR,6aS)-四氢-5H-[1,3,2]二氧噻吩并[4,5-c]吡咯-5-羧酸 2,2-二氧化物叔丁酯 **9c** (1.57 g, 5.90 mmol), 室温搅拌 1 小时, 后升温至 60°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 加入水(10 mL)淬灭, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-氰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9d** (550 mg), 产率 29.44%。

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

第四步

tert-butyl

(1R,5S)-6-carbamoyl-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-氨基甲酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 向(1R,5S)-6-氰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9d** (600 mg, 1.80 mmol)的二甲基亚砷(3 mL)溶液加入氢氧化钠(144.40 mg, 3.61 mmol), 搅拌十分分钟后, 加入双氧水(1.5 mL, 35%), 室温搅拌 3 小时, 加入水(20 mL)淬灭, 减压过滤, 滤饼干燥, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-氨基甲酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9e** (410 mg), 产率 64.82%。

MS m/z (ESI): 351.0 [M+1]

第五步

(1R,5S)-3-(tert-butoxycarbonyl)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

冰水浴下, 向(1R,5S)-6-氨基甲酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9e** (260 mg, 741.94 μ mol), 乙酸(1.50 mL)和乙酸酐(3 mL)的二甲基亚砷(3 mL)溶液, 加入亚硝酸钠(511.94 mg, 7.42 mmol), 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应液倒入水中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 柠檬酸酸化, 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯

化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **9f** (150 mg)，产率 57.53%。

第六步

tert-butyl

(1R,5S)-6-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

冰水浴下，将(1R,5S)-3-(叔丁氧基羰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **9f** (170 mg, 483.75 μmol)溶在 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，随后加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(406.35 mg, 1.45 mmol)和 N-甲基咪唑(238.30 mg, 2.90 mmol)，室温搅拌半小时，加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (114 mg, 532.75 μmol)，升温至 100°C 搅拌 18 小时。反应完全后，向反应液中加入水(20 mL)，乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9g** (200 mg)，产率 75.35%。

MS m/z (ESI): 549.1 [M+1]

第七步

tert-butyl

(1R,5S)-6-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)-6-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

室温下，将(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9g** (200 mg, 364.53 μmol)，间氯过氧苯甲酸(162.82 mg, 801.96 μmol , 85% purity)溶于二氯甲烷(2 mL)中，室温搅拌 2 小时。反应完全后，加入饱和碳酸氢钠中和，二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤旋干，得到(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9h** (50 mg)，产率 24.29%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 565.1/581.1 [M+1]

第八步

tert-butyl

(1R,5S)-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-6-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

将(1R,5S)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9h** (200 mg, 354.20 μmol), 环丙烷磺酰胺(51.50 mg, 425.04 μmol), 碳酸铯(230.81 mg, 708.40 μmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时, 反应完全后, 冷却到室温, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9i** (30 mg), 产率 13.62%。

MS m/z (ESI): 622.1 [M+1]

第九步

6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9i** (20 mg, 32.17 μmol), 三氟乙酸(0.5 mL)溶于二氯甲烷(1.5 mL)中, 室温搅拌 1 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **9** (10 mg), 产率 44.02%。

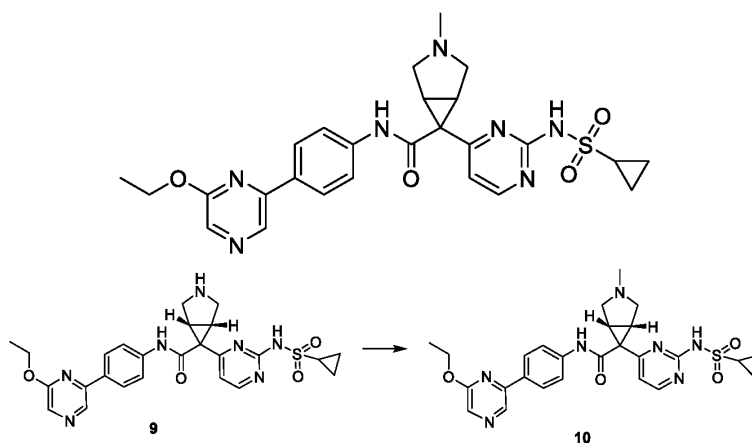
MS m/z (ESI): 522.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.85 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 8.25 – 8.06 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.64 – 3.56 (m, 2H), 3.16 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.76 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 (q, J = 4.1 Hz, 2H).

实施例 10

6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

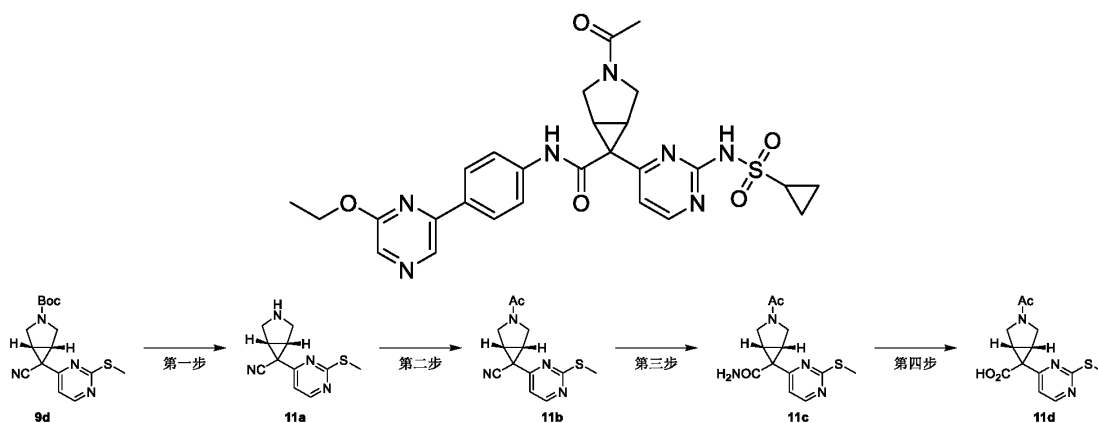


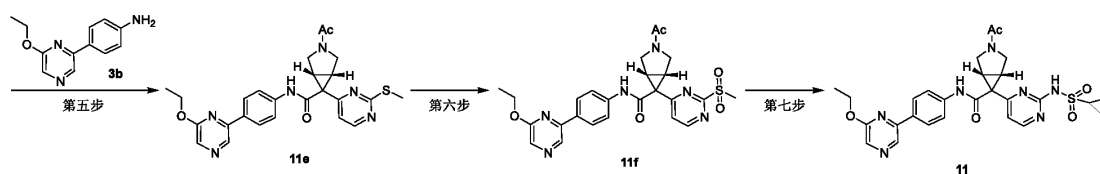
室温下，将 6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **9** (7 mg, 13.42 μmol) 和氢氧化钠 (536.82 μg , 13.42 μmol) 加入四氢呋喃 (1 mL) 中，搅拌 1 小时，随后加入多聚甲醛 (523.92 μg , 17.45 μmol) 和甲酸 (1.54 mg, 33.55 μmol)，加热至 70°C 搅拌 5 小时。反应完全后，减压浓缩除去溶剂，粗品经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **10** (4.02 mg)，产率 44.13%。
MS m/z (ESI): 536.1 [M+1]

实施例 11

3-乙酰基-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

3-乙酰基-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺





第一步

(1R,5S)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈

室温下，向(1R,5S)-6-氰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **9d** (2 g, 3.01 mmol)的二氯甲烷(20 mL)溶液中加入氯化氢的二氧六环溶液(15 mL, 4 M)，室温搅拌 5 小时。反应完全后，减压浓缩除去溶剂，加入饱和碳酸氢钠溶液中和，用二氯甲烷萃取(20 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，过滤旋干，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **11a** (500 mg)，产率 71.55%。

MS m/z (ESI): 232.9 [M+1]

第二步

(1R,5S)-3-acetyl-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下，向(1R,5S)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **11a** (350 mg, 1.51 mmol)和三乙胺(381.14 mg, 3.77 mmol, 529.37 μ L)的二氯甲烷(3 mL)溶液，加入乙酰氯(141.93 mg, 1.81 mmol, 128.56 μ L)，室温搅拌 18 小时。反应完全后，加入水(20 mL)，二氯甲烷萃取(20 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，过滤旋干，粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **11b** (400 mg)，产率 96.77%。

MS m/z (ESI): 274.3 [M+1]

第三步

(1R,5S)-3-acetyl-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **11b** (300 mg, 1.09 mmol)溶于二甲基亚砜(3 mL)，冰水浴下加入氢氧化钠(87.48 mg, 2.19 mmol)，搅拌 10 分钟后，加入双氧水(1.5 mL)，室温搅拌 3 小时，加入水(20 mL)淬灭，减压过滤，滤饼干燥，得到(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11c** (300 mg)，产率 93.84%。

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

第四步

(1R,5S)-3-acetyl-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

冰水浴下, 向(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11c** (400 mg, 1.37 mmol), 乙酸(1.50 mL)和乙酸酐(3 mL)的二甲亚砷(3 mL)溶液, 加入亚硝酸钠(944.05 mg, 13.68 mmol), 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应液倒入水(5 mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和后, 又用柠檬酸酸化, 乙酸乙酯萃取, 产物大部分都在水相, 水相经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **11d** (180 mg), 产率 44.85%。

MS m/z (ESI): 394.0 [M+1]

第五步

(1R,5S)-3-acetyl-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 向(1R,5S)-3-乙酰基-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **11d** (180 mg, 613.62 μ mol)的 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)的溶液中加入 N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(343.63 mg, 1.23 mmol)和 N-甲基咪唑(201.51 mg, 2.45 mmol), 室温搅拌半小时, 随后加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (145 mg, 672.62 μ mol), 升温至 100℃ 搅拌 18 小时, 向反应液中加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11e** (300 mg), 产率 99.66%。

MS m/z (ESI): 549.1 [M+1]

第六步

(1R,5S)-3-acetyl-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11e** (300 mg, 611.53 μ mol)和间氯过氧苯甲酸(273.14 mg, 1.35 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 室温搅拌 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(20 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, 过滤旋干, 得到(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11f** (300 mg), 产率 96.84%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 506.8 [M+1]

第七步

3-acetyl-6-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

3-乙酰基-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-3-乙酰基-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11f** (300 mg, 592.21 μmol), 环丙烷磺酰胺(86.10 mg, 710.65 μmol), 碳酸铯(385.91 mg, 1.18 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时, 冷却到室温, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-乙酰基-6-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **11** (55 mg), 产率 13.29%。

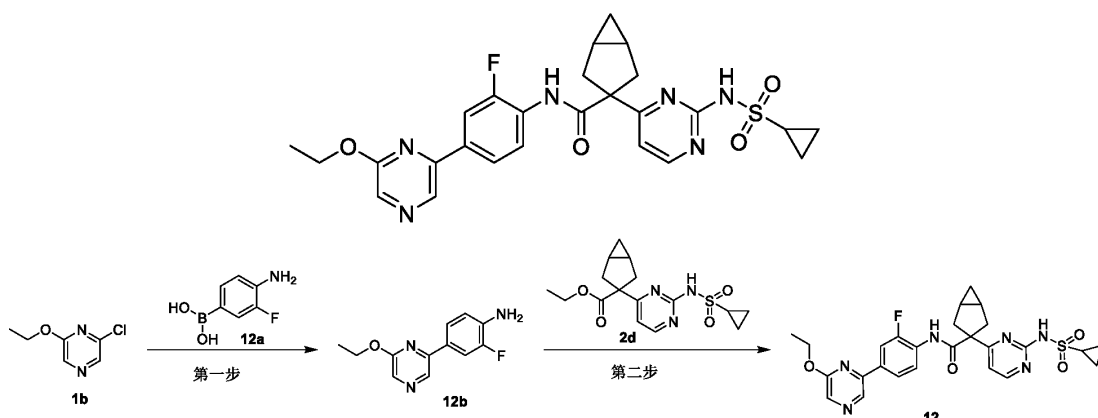
MS m/z (ESI): [M+1] 563.8

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 10.54 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 – 8.02 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.18 (s, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (s, 2H), 1.09 – 0.92 (m, 4H).

实施例 12

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluoroaniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺

将 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (500 mg, 3.15 mmol), (4-氨基-3-氟苯基)硼酸 **12a** (586.19 mg, 3.78 mmol, 市售), 1,1'-二(二苯膦基)二茂铁二氯化钯(II)(230.70 mg, 315.29 μ mol)和碳酸钾 (1.31 g, 9.46 mmol)加入 1,4-二氧六环(10 mL)和水(2.5 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系), 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (590 mg), 产率 80.23%。

MS m/z (ESI): 234.1 [M+1]

第二步

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (100 mg, 428.74 μ mol)和三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 643.11 μ L)加入甲苯(1 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2d** (150.67 mg, 428.74 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **12** (22 mg), 产率 7.71%。

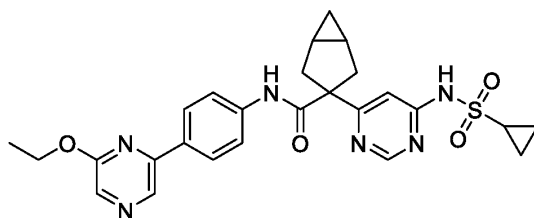
MS m/z (ESI): 538.8 [M+1]

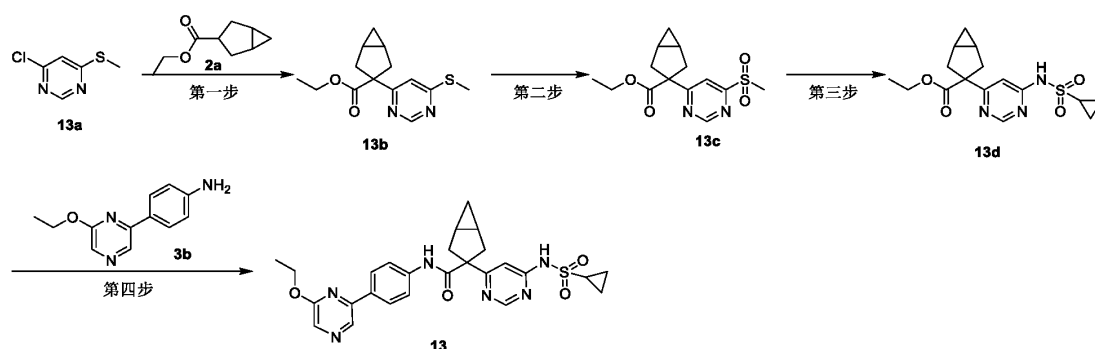
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.24 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.62 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.22 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.16 (q, J = 7.4 Hz, 5H), 0.94 – 0.74 (m, 4H), 0.19 (d, J = 7.0 Hz, 1H), -0.00 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

实施例 13

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





第一步

ethyl 3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 向 4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (300 mg, 1.87 mmol, 市售)和双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (302.41 mg, 1.96 mmol)的四氢呋喃(3.00 mL)加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.60 mL), 慢慢升至室温 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13b** (375 mg), 产率 72.13%。

MS m/z (ESI): 278.8 [M+1]

第二步

ethyl 3-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

室温下, 将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13b** (500 mg, 1.80 mmol)和间氯过氧苯甲酸(802.27 mg, 3.95 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷萃取(20 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, 过滤旋干, 得到 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (50 mg), 产率 9.46%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 310.8 [M+1]

第三步

ethyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (550 mg, 1.77 mmol), 环丙烷磺酰胺(279.11 mg, 2.30 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时, 反应完全后, 冷却到室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (620 mg), 产率

99.56%。

MS m/z (ESI): 352.0 [M+1]

第四步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
室温下, 将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (126.72 mg, 588.71 μmol) 和三甲基铝 (2.0M 甲苯溶液) (2 M, 883.06 μL) 加入甲苯 (1 mL) 中, 搅拌 1 小时, 随后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (172.40 mg, 490.59 μmol), 升温至 90°C 搅拌 2 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **13** (60 mg), 产率 18.12%。

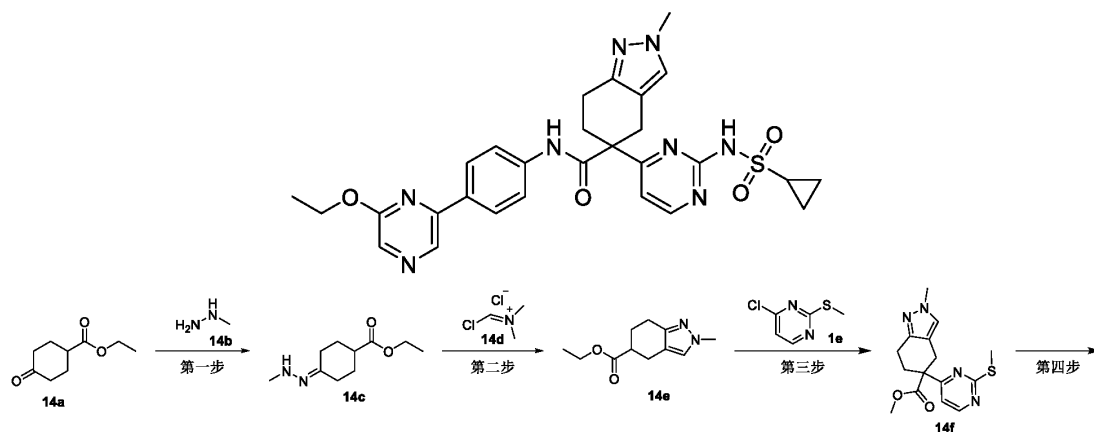
MS m/z (ESI): [M+1] 520.8

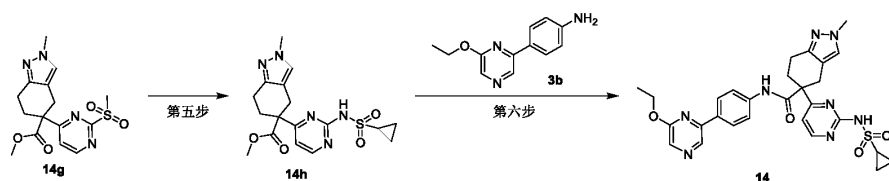
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 9.67 (s, 1H), 8.65 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.36 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.74 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.30 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.42 – 1.22 (m, 5H), 1.00 – 0.81 (m, 4H), 0.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.06 – -0.05 (m, 1H).

实施例 14

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吲唑-5-甲酰胺





第一步

ethyl 4-(2-methylhydrazineylidene)cyclohexane-1-carboxylate

4-(2-甲基肼亚基)环己烷-1-羧酸乙酯

将 4-氧代环己烷-1-羧酸乙酯 **14a** (2 g, 11.75 mmol, 市售), 甲基肼 **14b** (2.03 g, 14.10 mmol, 市售)和 N,N-二异丙基乙胺(3.80 g, 29.38 mmol, 5.27 mL)溶于乙醇(20 mL)中, 反应升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 将反应液减压浓缩除去溶剂, 得到 4-(2-甲基肼亚基)环己烷-1-羧酸乙酯 **14c** (2 g), 粗品直接投入下一步反应。

第二步

ethyl 2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate

2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸乙酯

将 4-(2-甲基肼亚基)环己烷-1-羧酸乙酯 **14c** (2 g, 10.09 mmol), (氯亚甲基)二甲基氯化铵 **14d** (1.29 g, 10.09 mmol, 市售)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(5 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液, 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸乙酯 **14e** (500 mg), 产率 23.80%。

MS m/z (ESI): 208.9 [M+1]

第三步

methyl 2-methyl-5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate

2-甲基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (385.64 mg, 2.40 mmol), 2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸乙酯 **14e** (500 mg, 1.20 mmol)的四氢呋喃(36.42 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 3.60 mL), 慢慢升至室温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-甲基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14f** (350 mg), 产率 87.71%。

MS m/z (ESI): 333.9 [M+1]

第四步

methyl

2-methyl-5-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate

2-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯

将 2-甲基-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14f** (350 mg, 1.05 mmol), 间氯过氧苯甲酸(470.27 mg, 2.32 mmol, 85% purity)加入二氯甲烷(5 mL)中, 室温搅拌 2 小时后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 2-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14g** (100 mg), 产率 27.26%。

MS m/z (ESI): 349.1 [M+1]

第五步

methyl

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxylate

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯

将 2-甲基-5-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14g** (500 mg, 1.44 mmol), 环丙烷磺酰胺(226.03 mg, 1.87 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 冷却到室温, 向反应液中加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14h** (300 mg), 产率 51.56%。

MS m/z (ESI): 406.1 [M+1]

第六步

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-2H-indazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-甲酰胺

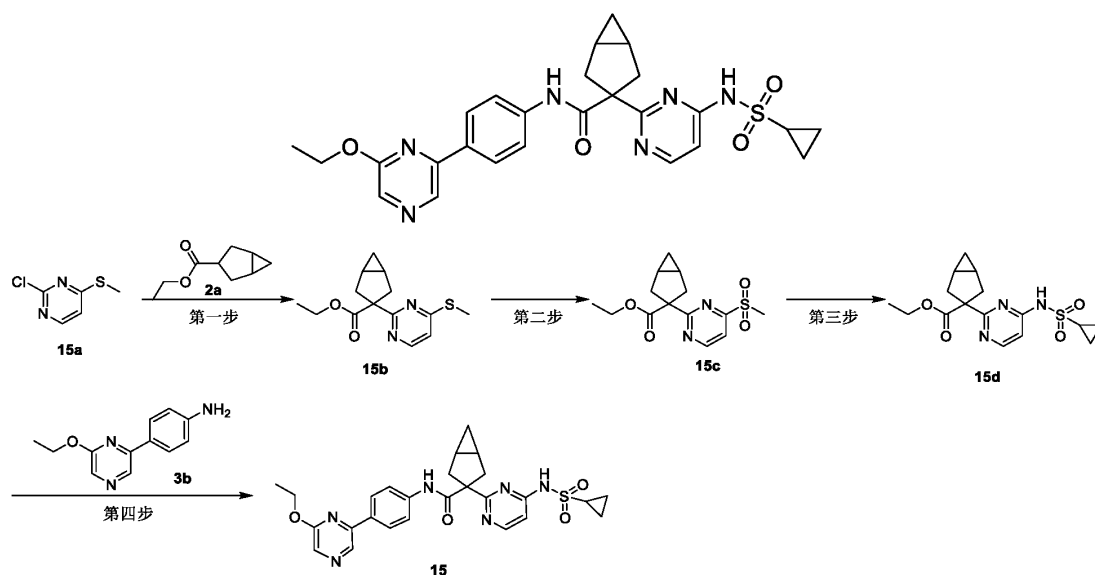
向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (95.56 mg, 443.93 μmol)的甲苯(1.22 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 665.89 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-羧酸甲酯 **14h** (150 mg, 369.94 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑-5-甲酰胺 **14** (6.9 mg), 产率 2.52%。

MS m/z (ESI): 574.8 [M+1]

实施例 15

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.

0]hexane-3-carboxamide
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 向 2-氯-4-(甲硫基)嘧啶 **15a** (374.98 mg, 2.33 mmol, 市售)和双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (300 mg, 1.95 mmol)的四氢呋喃(3.00 mL)加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.84 mL), 慢慢升至室温 1 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15b** (300 mg), 产率 55.40%。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]

第二步

ethyl 3-(4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

室温下, 将 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15b** (500 mg, 1.80 mmol)和间氯过氧苯甲酸(962.72 mg, 4.74 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷萃取(20 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, 过滤旋干, 得到 3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15c** (600 mg), 产率 89.69%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 310.8 [M+1]

第三步

ethyl 3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15c** (660.00 mg, 2.13 mmol), 环丙烷磺酰胺(309.17 mg, 2.55 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时, 反应完全后, 冷却到室温, 加入水, 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (600 mg), 产率 80.29%。

MS m/z (ESI): 352.0 [M+1]

第四步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
室温下, 将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (110.25 mg, 512.21 μmol)和三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 768.31 μL)加入甲苯(2 mL)中, 搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (150 mg, 426.84 μmol), 升温至 90°C 搅拌 2 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **15** (73 mg), 产率 26.53%。

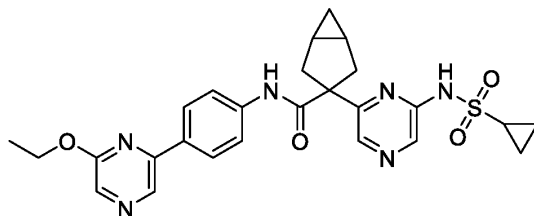
MS m/z (ESI): [M+1] 520.8

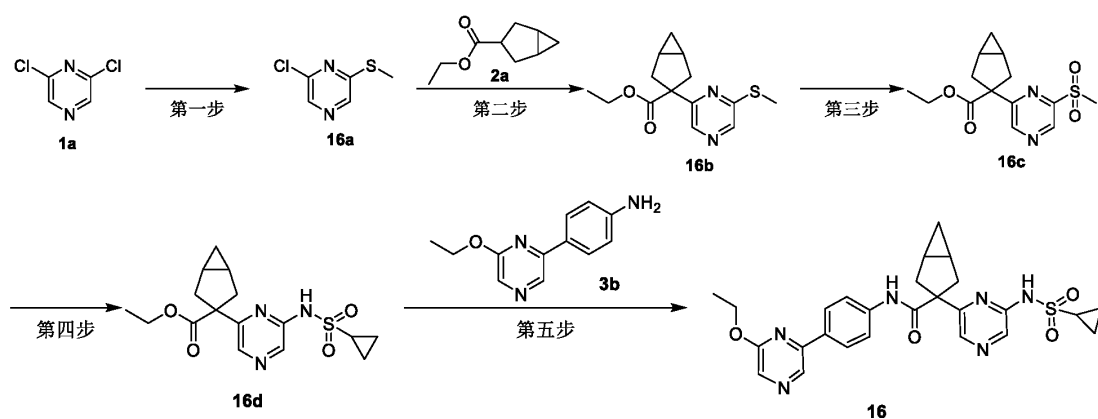
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.16 – 3.08 (m, 1H), 2.83 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 1.05 (dt, J = 7.0, 3.5 Hz, 2H), 0.83 (td, J = 7.4, 4.7 Hz, 2H), 0.43 – 0.33 (m, 1H), 0.15 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

实施例 16

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





第一步

2-chloro-6-(methylthio)pyrazine

2-氯-6-(甲硫基)吡嗪

将 2,6-二氯吡嗪 **1a** (5 g, 33.56 mmol), 碳酸钾(4.64 g, 33.56 mmol)和甲硫醇钠(10.59 g, 30.21 mmol, 20% purity)加入 N,N-二甲基甲酰胺(30 mL)中, 室温搅拌 18 小时, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-氯-6-(甲硫基)吡嗪 **16a** (3.2 g), 产率 59.36%。

MS m/z (ESI): 161.2 [M+1]

第二步

ethyl 3-(6-(methylthio)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 向 2-氯-6-(甲硫基)吡嗪 **16a** (437.48 mg, 2.72 mmol), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (350 mg, 2.27 mmol)的四氢呋喃(3 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 6.81 mL), 再升到室温搅拌 3 小时, 加入饱和氯化铵溶液淬灭, 加入乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16b** (370 mg), 产率 58.56%。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]

第三步

ethyl 3-(6-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(甲磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

室温下, 将 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16b** (370 mg, 1.33 mmol)和间氯过氧苯甲酸(593.68 mg, 2.92 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 用二氯甲烷萃取(20 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，过滤旋干，得到 3-(6-(甲磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16c** (400 mg)，产率 96.96%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 310.8 [M+1]

第四步

ethyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16c** (660.00 mg, 2.13 mmol)，环丙烷磺酰胺(309.17 mg, 2.55 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中，升温至 80°C 搅拌 2 小时，反应完全后，冷却到室温，加入水(30 mL)，乙酸乙酯萃取(30 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，残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16d** (350 mg)，产率 46.84%。

MS m/z (ESI): 352.0 [M+1]

第五步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (110.25 mg, 512.21 μmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 768.31 μL)溶于甲苯(1.5 mL)中，室温搅拌 1 小时，加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16d** (150.00 mg, 426.84 μmol)，升温至 90°C 搅拌 5 小时。冷却到室温，加入少量的甲醇淬灭，减压浓缩除去溶剂，加入稀盐酸和二氯甲烷，过滤除去不溶固体，滤液减压浓缩，粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **16** (12 mg)，产率 5.24%。

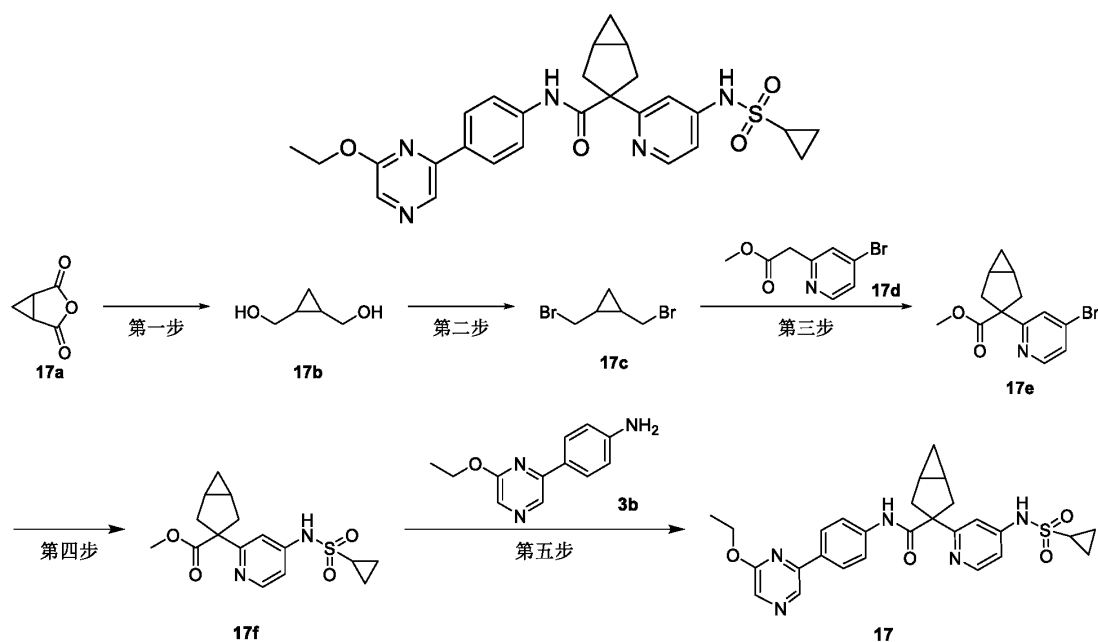
MS m/z (ESI): 520.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.93 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 1H), 2.76 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.23 (dt, J = 14.3, 7.3 Hz, 5H), 0.94 (s, 2H), 0.77 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 0.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 0.00 (s, 1H).

实施例 17

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

cyclopropane-1,2-diyldimethanol

环丙烷-1,2-二基二甲醇

冰水浴下，向四氢铝锂(6.81 g, 200.74 mmol)的四氢呋喃(250 mL)悬浮液中，慢慢加入3-氧杂双环[3.1.0]己烷-2,4-二酮 **17a** (15 g, 133.83 mmol)的四氢呋喃(100 mL)溶液，后慢慢升至室温后再加热到 70°C 搅拌 18 小时。反应完全后，冰水冷却，加入水(6.81 mL)和 15% 氢氧化钠溶液(6.81 mL)，随后加入乙酸乙酯(200 mL)，搅拌 30 分钟后过滤除去不溶固体，滤液用无水硫酸钠干燥，过滤浓缩，得到环丙烷-1,2-二基二甲基 **17b** (7 g)，产率 51.21%。

第二步

1,2-bis(bromomethyl)cyclopropane

1,2-双(溴甲基)环丙烷

冰水浴下，将三苯基膦(37.25 g, 122.39 mmol)溶在无水乙腈(300 mL)中，滴加液溴(19.56 g, 122.39 mmol, 6.72 mL)，搅拌 30 分钟，后加入环丙烷-1,2-二基二甲醇 **17b** (5 g, 48.96 mmol)的乙腈(50 mL)溶液，慢慢升至室温搅拌 18 小时。过滤反应液除去不溶固体，滤液减压浓缩，加入乙酸乙酯/石油醚(100 mL, 2/1)，搅拌 1 小时，过滤除去不溶固体，滤液减压浓缩，得到 1,2-双(溴甲基)环丙烷 **17c** (10.1 g)，产率 90.51%，粗品直接用于下一步反应。

第三步

methyl 3-(4-bromopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 2-(4-溴吡啶-2-基)乙酸甲酯 **17d** (500 mg, 2.17 mmol，市售)加入到 N,N-二甲基甲酰胺

胺(6 mL) 中, 置换氩气三次。冰水浴冷却下, 加入氢氧化钠(199.95 mg, 5.00 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入 1,2-双(溴甲基)环丙烷 **17c** (643.97 mg, 2.83 mmol), 室温搅拌 23 小时。反应完全后, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17e** (490 mg), 产率 76.13%。

第四步

methyl 3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17e** (100 mg, 337.66 μmol), 环丙烷磺酰胺(61.36 mg, 506.48 μmol), 碳酸铯(220.03 mg, 675.31 μmol), 烯丙基氯化钡(12.35 mg, 33.77 μmol)和 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(28.68 mg, 67.53 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入二氯甲烷(30 mL)和甲醇(5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17f** (50 mg), 产率 44.02%。

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

第五步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (110.25 mg, 512.21 μmol)和三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 768.31 μL)溶于甲苯(1.5 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17f** (143.59 mg, 426.84 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **17** (50 mg), 产率 17.03%。

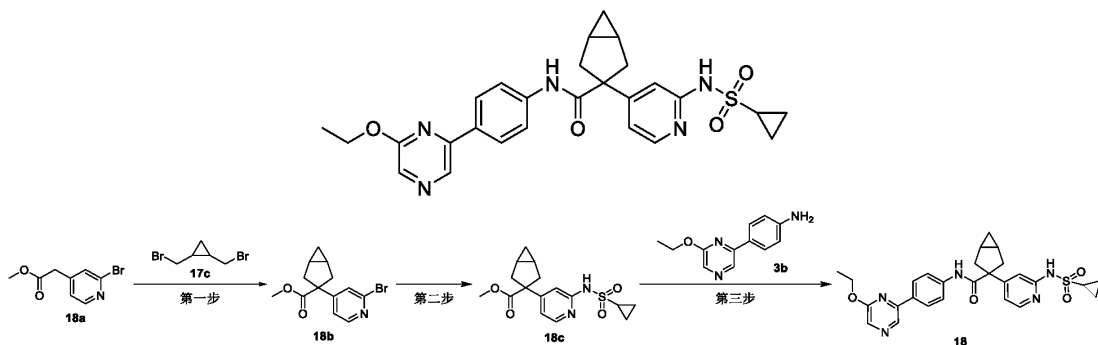
MS m/z (ESI): 519.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.95 – 2.78 (m, 3H), 2.65 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.46 (dt, J = 14.1, 5.8 Hz, 5H), 1.08 (ddd, J = 16.8, 7.2, 3.9 Hz, 4H), 0.45 (d, J = 4.9 Hz, 1H), -0.00 (d, J = 4.2 Hz, 1H).

实施例 18

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 3-(2-bromopyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(2-溴吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 2-(2-溴吡啶-4-基)乙酸甲酯 **18a** (900 mg, 3.91 mmol, 市售) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (6 mL) 中, 置换氩气三次。冰水浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠 (359.91 mg, 9.00 mmol), 搅拌 0.5 小时后, 加入 1,2-双(溴甲基)环丙烷 **17c** (1.16 g, 5.09 mmol)。室温搅拌 23 小时, 反应完全后, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯萃取 (30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(2-溴吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **18b** (800 mg), 产率 69.05%。

MS m/z (ESI): 296.3 [M+1]

第二步

methyl 3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 3-(2-溴吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **18b** (1 g, 3.38 mmol), 环丙烷磺酰胺 (613.65 mg, 5.06 mmol), 碳酸铯 (2.20 g, 6.75 mmol), 2-二叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (143.77 mg, 337.83 μmol) 和氯化烯丙基钯(II)二聚物 (61.77 mg, 168.83 μmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (10 mL) 中, 置换氩气 3 次, 升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入二氯甲烷 (30 mL) 和甲醇 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **18c** (900 mg), 产率 79.23%。

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

第三步

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (122.85 mg, 570.74 μmol) 和三甲基铝 (2.0 M 甲苯溶液)

(2 M, 856.11 μ L)溶于甲苯(1.5 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **18c** (160 mg, 475.62 μ mol), 升温至 90 $^{\circ}$ 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **18** (54 mg), 产率 17.32%。

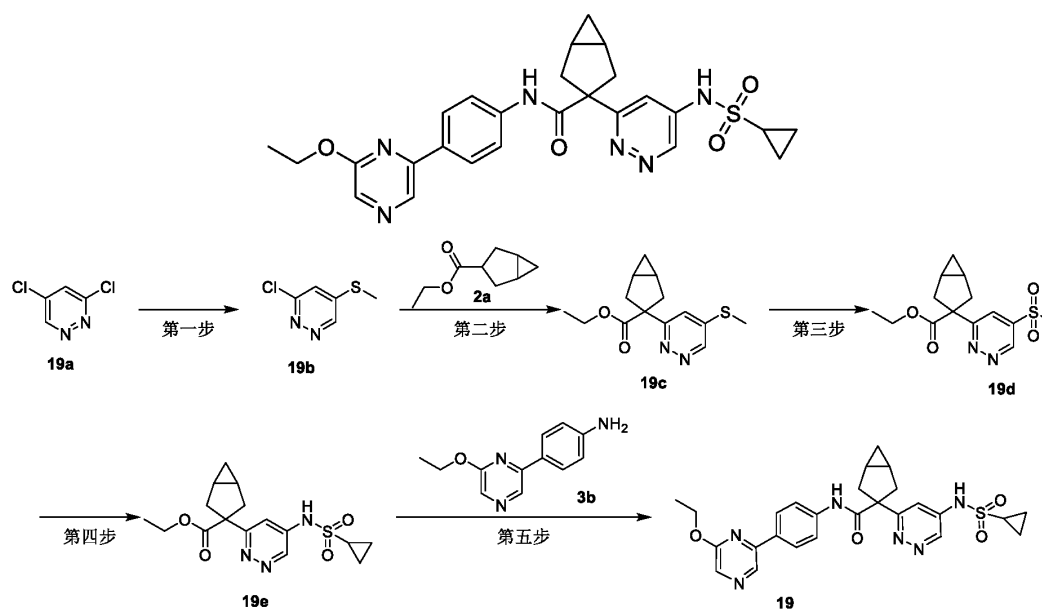
MS m/z (ESI): 520.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.56 (s, 1H), 8.63 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.13 – 7.87 (m, 4H), 7.60 (dd, J = 8.5, 5.5 Hz, 2H), 6.99 – 6.84 (m, 2H), 4.35 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.98 – 2.78 (m, 2H), 2.70 (dd, J = 14.5, 3.9 Hz, 1H), 2.15 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 2.03 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.28 (q, J = 7.1, 6.6 Hz, 5H), 0.86 (dd, J = 25.5, 6.6 Hz, 4H), 0.31 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.09 – -0.10 (m, 1H).

实施例 19

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

3-chloro-5-(methylthio)pyridazine

3-氯-5-(甲硫基)吡嗪

将 3,5-二氯吡嗪 **19a** (2.2 g, 14.77 mmol, 市售)和甲硫醇钠(6.21 g, 17.72 mmol, 20% purity)溶于四氢呋喃(10 mL)中, 室温搅拌 1 小时。反应完全后, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 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, 粗品

加入乙酸乙酯/石油醚=1/1(30 mL)混合溶剂搅拌 0.5 小时, 减压过滤, 滤饼干燥, 得到 3-氯-5-(甲硫基)吡嗪 **19b** (1.63 g), 产率 68.72%。

MS m/z (ESI): 161.0 [M+1]

第二步

ethyl 3-(5-(methylthio)pyridazin-3-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(5-(甲硫基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 向 3-氯-5-(甲硫基)吡嗪 **19b** (499.98 mg, 3.11 mmol)和双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (400 mg, 2.59 mmol)的四氢呋喃(2 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 7.78 mL), 慢慢升至室温搅拌 3 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵的水溶液淬灭(20 mL), 加入乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(5-(甲硫基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19c** (350 mg), 产率 48.47%。

MS m/z (ESI): 278.9 [M+1]

第三步

ethyl 3-(5-(methylsulfonyl)pyridazin-3-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(5-(甲磺酰基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(5-(甲硫基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19c** (370 mg, 1.33 mmol), 间氯过氧苯甲酸(431.76 mg, 2.13 mmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(3 mL)中, 室温搅拌 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(20 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, 过滤旋干, 得到 3-(5-(甲磺酰基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19d** (350 mg), 产率 89.45%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 294.9 [M+1]

第四步

ethyl 3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-3-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(5-(甲磺酰基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19d** (400 mg, 1.36 mmol)和环丙烷磺酰胺(197.56 mg, 1.63 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(3 mL)中, 升温至 80°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入水(30 mL), 乙酸乙酯萃取(30 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19e** (300 mg), 产率 62.82%。

MS m/z (ESI): 352.0 [M+1]

第五步

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
 将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (122.85 mg, 570.74 μmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 856.11 μL)溶于甲苯(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **19e** (160.47 mg, 475.62 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **19** (8 mg), 产率 2.39%。

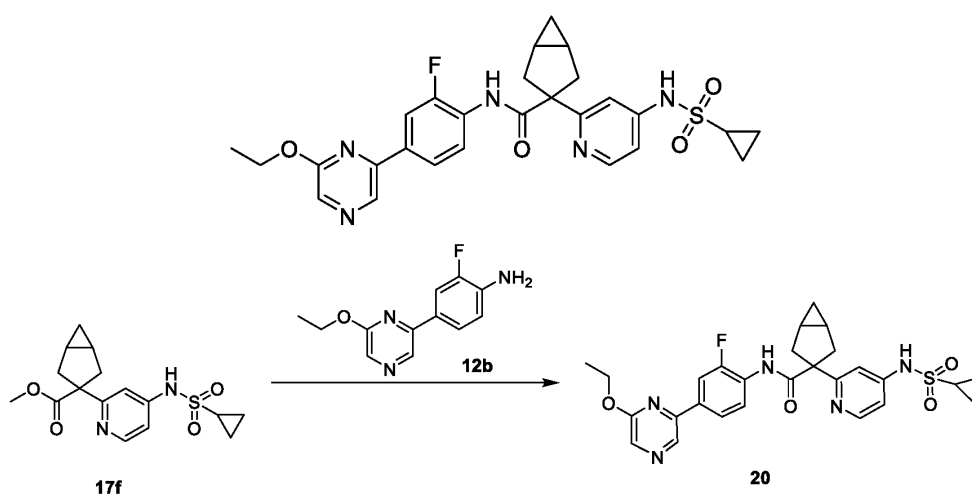
MS m/z (ESI): 520.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.85 (s, 1H), 8.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 8.07 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 3H), 4.46 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.09 – 2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.19 (t, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.41 (dt, *J* = 14.2, 5.6 Hz, 5H), 0.92 (t, *J* = 8.2 Hz, 4H), 0.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 0.12 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H)。

实施例 20

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (41.60 mg, 178.36 μmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 267.53 μL)溶于甲苯(2.00 mL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17f** (50 mg, 148.63 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL

Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **20** (21 mg), 产率 20.00%。

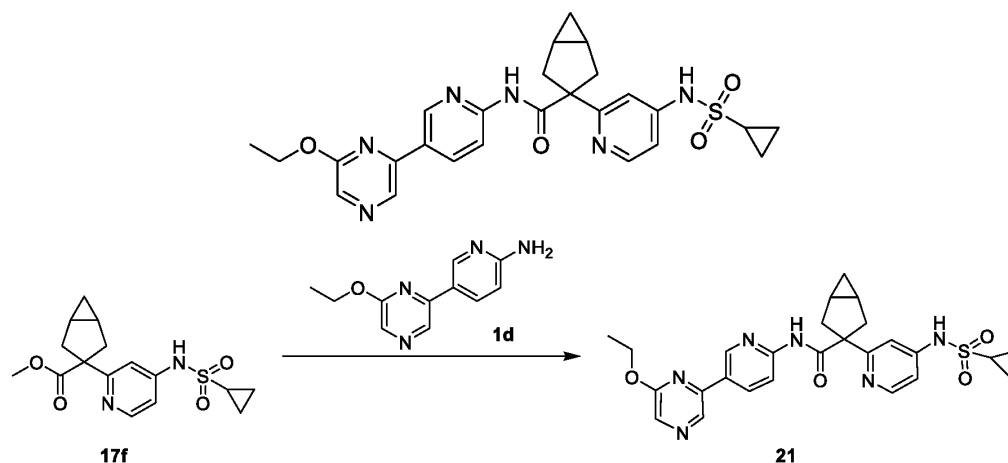
MS m/z (ESI): 537.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.30 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.02 – 7.90 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.82 – 2.72 (m, 2H), 2.61 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.46 – 1.35 (m, 5H), 1.04 (ddt, J = 10.5, 4.6, 2.4 Hz, 4H), 0.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), -0.16 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 21

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (38.57 mg, 178.36 μmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 267.53 μL)溶于甲苯(2.00 mL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17f** (50 mg, 148.63 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **21** (11 mg), 产率 11.00%。

MS m/z (ESI): 520.8 [M+1]

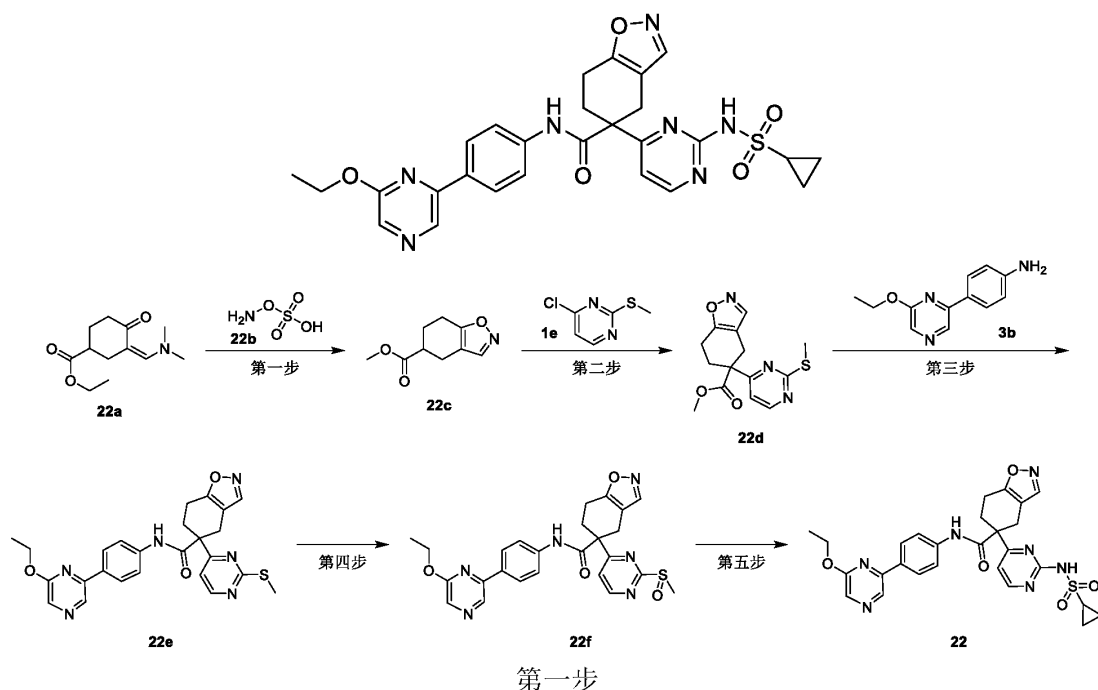
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.99 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (dd, J =

5.8, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.89 (dq, J = 10.2, 3.9, 2.8 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 13.9, 4.0 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 1.40 (dt, J = 14.1, 7.2 Hz, 5H), 1.02 (ddt, J = 10.8, 8.4, 2.4 Hz, 4H), 0.37 (q, J = 7.2 Hz, 1H), -0.17 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 22

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-5-甲酰胺



第一步

methyl 4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxylate
4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯

将 3-((二甲氨基)亚甲基)-4-氧代环己烷-1-羧酸乙酯 **22a** (10 g, 44.39 mmol, 根据公开专利"WO2008011130"制备而得), (氨基氧基)磺酸 **22b** (5.52 g, 48.83 mmol, 市售)加入甲醇(10 mL)中, 密封反应升温至 100°C, 搅拌 18 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(30 mL×2), 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, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯 **22c** (3.2 g), 产率 39.79%。

MS m/z (ESI): 181.9 [M+1]

第二步

methyl 5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxylate
5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噁唑-5-羧酸甲酯

将4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (4 g, 24.90 mmol), 4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-羧酸甲酯 **22c** (6.32 g, 34.86 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 降温至-30°C, 加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 74.71 mL), 随后反应慢慢升至室温搅拌 1 小时。原料反应完全, 加入饱和氯化铵溶液淬灭(20 mL), 加入乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-羧酸甲酯 **22d** (4.2 g), 产率 55.23%。

MS m/z (ESI): 306.2 [M+1]

第三步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-5-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺

将4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (504.02 mg, 2.34 mmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 3.51 mL)加入甲苯(10 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-羧酸甲酯 **22d** (858.00 mg, 2.81 mmol), 升温至 90°C 搅拌 18 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺 **22e** (200 mg), 产率 17.48%。

MS m/z (ESI): 489.1 [M+1]

第四步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-5-(2-(methylsulfinyl)pyrimidin-4-yl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺

将 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺 **22e** (200 mg, 409.37 μmol)和间氯过氧苯甲酸(182.84 mg, 900.60 μmol, 85% purity)溶于二氯甲烷(5 mL)中, 室温搅拌 18 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺 **22f** (120 mg), 产率 58.10%。

MS m/z (ESI): 505.5 [M+1]

第五步

5-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[d]isoxazole-5-carboxamide

5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻

唑-5-甲酰胺

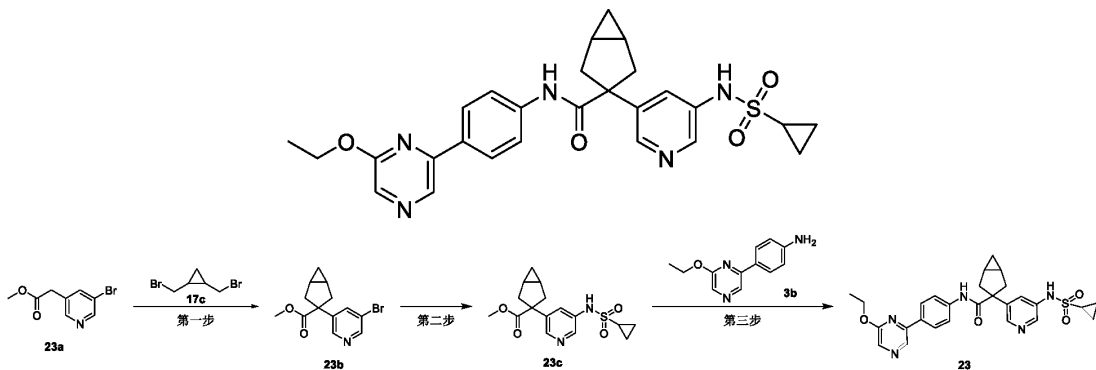
冰水浴下, 将环丙烷磺酰胺(57.63 mg, 475.66 μmol)和氢化钠(23.78 mg, 594.58 μmol , 60% purity)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 搅拌 0.5 小时, 随后加入 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-5-(2-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺 **22f** (120 mg, 237.83 μmol), 慢慢升至室温搅拌 5 小时。反应完全后, 加入水(10 mL), 乙酸乙酯萃取(10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-4,5,6,7-四氢苯并[d]异噻唑-5-甲酰胺 **22** (4.25 mg), 产率 1.59%。

MS m/z (ESI): 561.7 [M+1]

实施例 23

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 3-(5-bromopyridin-3-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(5-溴吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 2-(5-溴吡啶-3-基)乙酸甲酯 **23a** (500 mg, 2.17 mmol, 市售)加入 N,N-二甲基甲酰胺(6 mL)中, 置换氩气三次。冰水浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠(199.95 mg, 5.00 mmol), 搅拌 0.5 小时后加入 1,2-双(溴甲基)环丙烷 **17c** (643.97 mg, 2.83 mmol), 慢慢升至室温搅拌 23 小时。反应完全后, 向反应液中加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(5-溴吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **23b** (600 mg), 产率 55.93%。

MS m/z (ESI): 296.3 [M+1]

第二步

methyl 3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-3-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯

将 3-(5-溴吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **23b** (800 mg, 2.70 mmol), 环丙烷磺酰胺(392.73 mg, 3.24 mmol), 碳酸铯(1.76 g, 5.40 mmol), 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(114 mg, 270.06 μ mol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(49.42 mg, 135.06 μ mol)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 加入二氯甲烷(30 mL)和甲醇(5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **23c** (230 mg), 产率 20.25%。

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

第三步

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-3-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (102.38 mg, 475.62 μ mol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 856.11 μ L)溶于甲苯(1.41 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **23c** (160.00 mg, 475.62 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-3-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **23** (55 mg), 产率 16.79%。

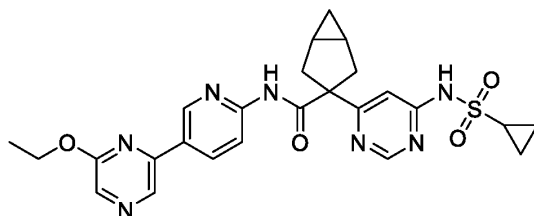
MS m/z (ESI): 520.8 [M+1]

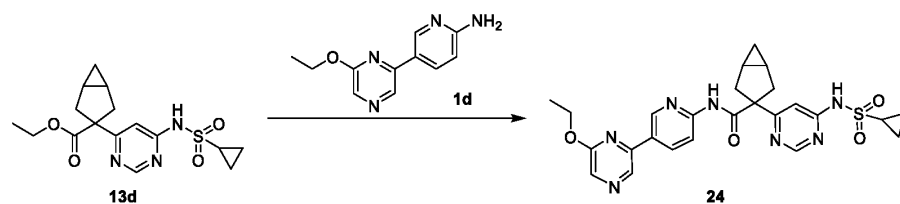
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (s, 1H), 9.45 (d, J = 97.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 108.2, 46.5 Hz, 3H), 8.17 – 7.71 (m, 4H), 7.58 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.31 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 3.03 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 2.78 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.59 – 2.47 (m, 1H), 2.10 (dd, J = 34.2, 13.6 Hz, 2H), 1.29 – 1.08 (m, 5H), 0.77 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 0.32 (t, J = 16.5 Hz, 1H), 0.05 (m, 1H).

实施例 24

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (40 mg, 184.98 μmol) 和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 277.47 μL) 加入甲苯(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时后, 加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (62.41 mg, 184.98 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **24** (5.46 mg), 产率 4.46%。

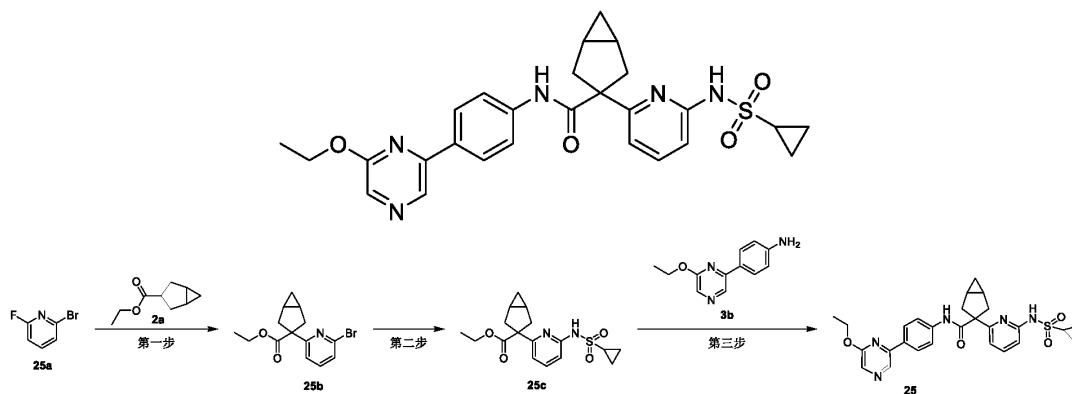
MS m/z (ESI): 521.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.00 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 – 8.40 (m, 2H), 8.30 – 8.15 (m, 2H), 6.80 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.13 – 3.07 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.58 (dd, $J = 13.0, 10.0$ Hz, 2H), 1.40 (t, $J = 7.0$ Hz, 5H), 1.06 (dt, $J = 6.7, 3.4$ Hz, 2H), 0.91 – 0.82 (m, 3H), 0.39 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 0.13 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H)

实施例 25

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-bromopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-30°C 下, 向 2-溴-6-氟吡啶 **25a** (547.80 mg, 3.11 mmol, 市售), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (400 mg, 2.59 mmol) 的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入六甲基二硅基胺基锂(1.2 M 四氢

呋喃溶液)(1 M, 7.78 mL), 慢慢升至室温搅拌 3 小时。反应完全后, 加入饱和氯化铵溶液(20 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **25b** (700 mg), 产率 87.00%。

MS m/z (ESI): 357.1 [M+1]

第二步

ethyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **25b** (800 mg, 2.58 mmol), 环丙烷磺酰胺(468.72 mg, 3.87 mmol), 碳酸铯(1.68 g, 5.16 mmol), 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(109 mg, 257 μmol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(47.18 mg, 128.96 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90°C 搅拌 2 小时。反应完全后, 减压浓缩除去溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **25c** (450 mg), 产率 49.79%。

MS m/z (ESI): 350.9 [M+1]

第三步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (99.82 mg, 463.73 μmol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 642.08 μL)加入甲苯(1.5 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **25c** (125.00 mg, 356.71 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **25** (80 mg), 产率 34.64%。

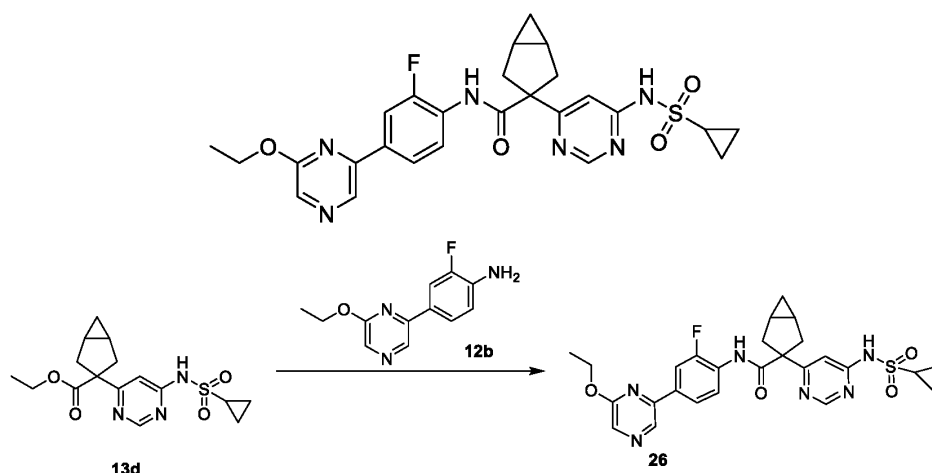
MS m/z (ESI): 519.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.51 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.31 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.13 – 3.04 (m, 1H), 2.77 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 0.98 – 0.89 (m, 2H), 0.83 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 0.24 (q, J = 7.0 Hz, 1H), -0.00 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

实施例 26

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (82.96 mg, 355.67 μmol)和三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 533.50 μL)溶于甲苯(1.73 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (100 mg, 296.39 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 减压浓缩除去溶剂, 加入稀盐酸 (1 mL, 1 M)和二氯甲烷(10 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 粗品经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **26** (49.42 mg), 产率 24.70%。

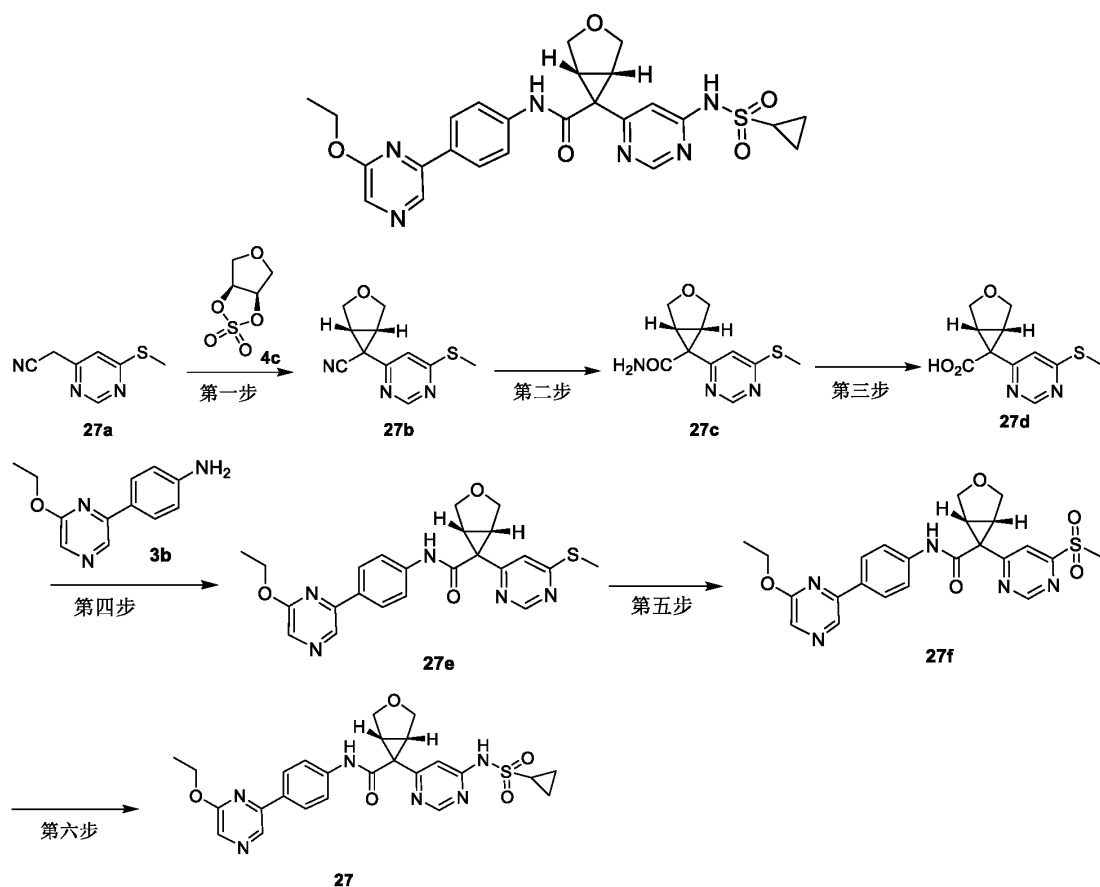
MS m/z (ESI): 538.8 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.43 (s, 1H), 8.57 (d, J = 17.4 Hz, 2H), 7.73 (t, J = 10.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.60 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.17 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.20 – 1.12 (m, 5H), 0.90 – 0.77 (m, 4H), 0.18 (d, J = 7.0 Hz, 1H), -0.01 (d, J = 5.9 Hz, 1H).

实施例 27

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **27a** (700 mg, 4.24 mmol, 根据公开专利"WO 2008042639A1"制备而得)溶于无水乙二醇二甲醚(28 mL)中, 加入 氢化钠 (372.85 mg, 9.32 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **4c** (844.76 mg, 5.08 mmol), 升温至 60°C 搅拌 18 小时, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **27b** (520 mg), 产率 52.61%。

MS m/z (ESI): 233.2 [M+1]

第二步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **27b** (520 mg, 2.23 mmol)

加入二甲基亚砩(3 mL)中,冰水浴下加入氢氧化钠(178.32 mg, 4.46 mmol),搅拌 10 分钟后,加入双氧水(1.5 mL),室温搅拌 3 小时,加入水(10 mL)淬灭,过滤收集固体,干燥,得到 (1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27c** (500 mg), 产率 89.26%。

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

第三步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27c** (560 mg, 2.23 mmol), 乙酸(1.50 mL), 乙酸酐(3 mL)加入二甲基亚砩(3 mL)中,冰水浴下,加入亚硝酸钠(1.54 g, 22.28 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液倒入水(10 mL)中,用饱和碳酸氢钠溶液中和,加入饱和柠檬酸溶液调节 pH 为酸性,乙酸乙酯萃取(20 mL×3),收集水相,水相经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **27d** (210 mg), 产率 37.35%。

MS m/z (ESI): 253.0 [M+1]

第四步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **27d** (210 mg, 832.38 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(2 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(466.13 mg, 1.66 mmol)和 N-甲基咪唑(273.35 mg, 3.33 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (197.09 mg, 915.62 μmol), 升温至 100°C 搅拌 5 小时。反应完全后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27e** (350 mg), 产率 93.54%。

MS m/z (ESI): 450.1 [M+1]

第五步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27e** (350 mg, 778.60 μmol), 间氯过氧苯甲酸(316.15 mg, 1.56 mmol, 85%纯度)加入二氯甲烷(5 mL)中, 室温搅拌过夜, 加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27f** (350 mg), 产率 96.56%。

MS m/z (ESI): 465.5 [M+1]

第六步

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27f** (360 mg, 773.32 μmol), 环丙烷磺酰胺(93.69 mg, 773.32 μmol), 碳酸铯(503.93 mg, 1.55 mmol), 加入 N-甲基吡咯烷酮(1.5 mL)中, 升温至 100°C 反应 2 小时。反应液直接加入水(2 mL)和甲醇(2 mL), 经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **27** (80 mg), 产率 15.83%。

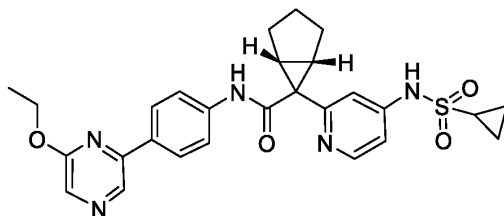
MS m/z (ESI): 523.1 [M+1].

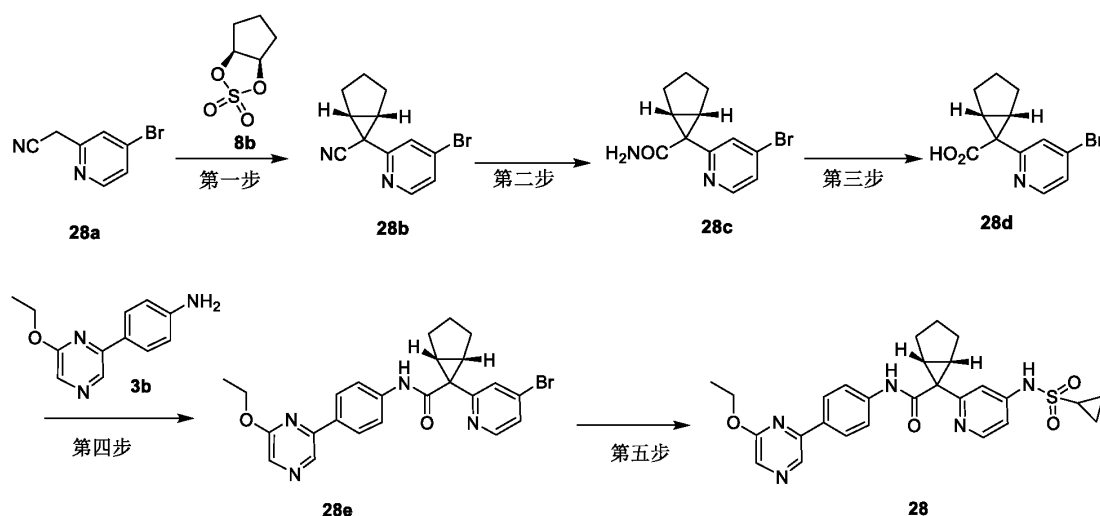
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (s, 1H), 8.76 (d, J = 21.9 Hz, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 (dd, J = 12.9, 6.6 Hz, 4H).

实施例 28

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺





第一步(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)bicyclo[3.1.0]hexane-6-碳腈

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 将 2-(4-溴吡啶-2-基)乙腈 **28a** (500 mg, 2.54 mmol) 加入无水乙二醇二甲醚 (20 mL) 中, 加入氢化钠 (223.31 mg, 5.58 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入 (3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** (499.96 mg, 3.05 mmol), 升温至 60 °C, 搅拌 18 小时, 加入水 (50 mL) 和乙酸乙酯 (50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离 (洗脱剂: B 体系) 纯化, 得到 (1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **28b** (260 mg), 产率 94%。

MS m/z (ESI): 263.0 [M+1]

第二步

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将 (1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **28b** (260 mg, 988.09 μmol)、氢氧化钠 (79.05 mg, 1.98 mmol) 和双氧水 (1.5 mL) 依次加入二甲基亚砜 (1.5 mL) 中, 升温至 40 °C 搅拌 3 小时, 加入水 (10 mL) 淬灭, 搅拌 0.5 小时, 过滤收集固体, 水相用乙酸乙酯 (10 mL×3) 萃取, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 与收集的固体合并, 干燥, 得到 (1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **28c** (260 mg), 产率 93.59%。

MS m/z (ESI): 281.5 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将 (1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **28c** (293.18 mg, 1.04 mmol)、乙酸 (1.50 mL) 和乙酸酐 (3 mL) 加入二甲基亚砜 (3 mL) 中, 冰水浴下, 加入亚硝酸钠 (719.53 mg,

10.43 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液倒入水(10 mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 加入饱和柠檬酸溶液调节 pH 为酸性, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 收集水相, 水相经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **28d** (210 mg), 产率 71.38%。

MS m/z (ESI): 282.0 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **28d** (180 mg, 638.00 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(1 mL), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(357.28 mg, 1.28 mmol)和 N-甲基咪唑(209.52 mg, 2.55 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (144.20 mg, 669.90 μmol), 升温至 65 °C, 搅拌 5 小时。加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **28e** (50 mg), 产率 16.35%。

MS m/z (ESI): 480.1 [M+1]

第五步

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **28e** (200 mg, 417.22 μmol)、环丙烷磺酰胺(75.82 mg, 625.82 μmol)、碳酸铯(271.87 mg, 834.43 μmol)、2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(17.72 mg, 41.72 μmol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(7.63 mg, 20.86 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(3 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90 °C, 搅拌 2 小时, 减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **28** (26 mg), 产率 97.6%。

MS m/z (ESI): 350.9 [M+1]

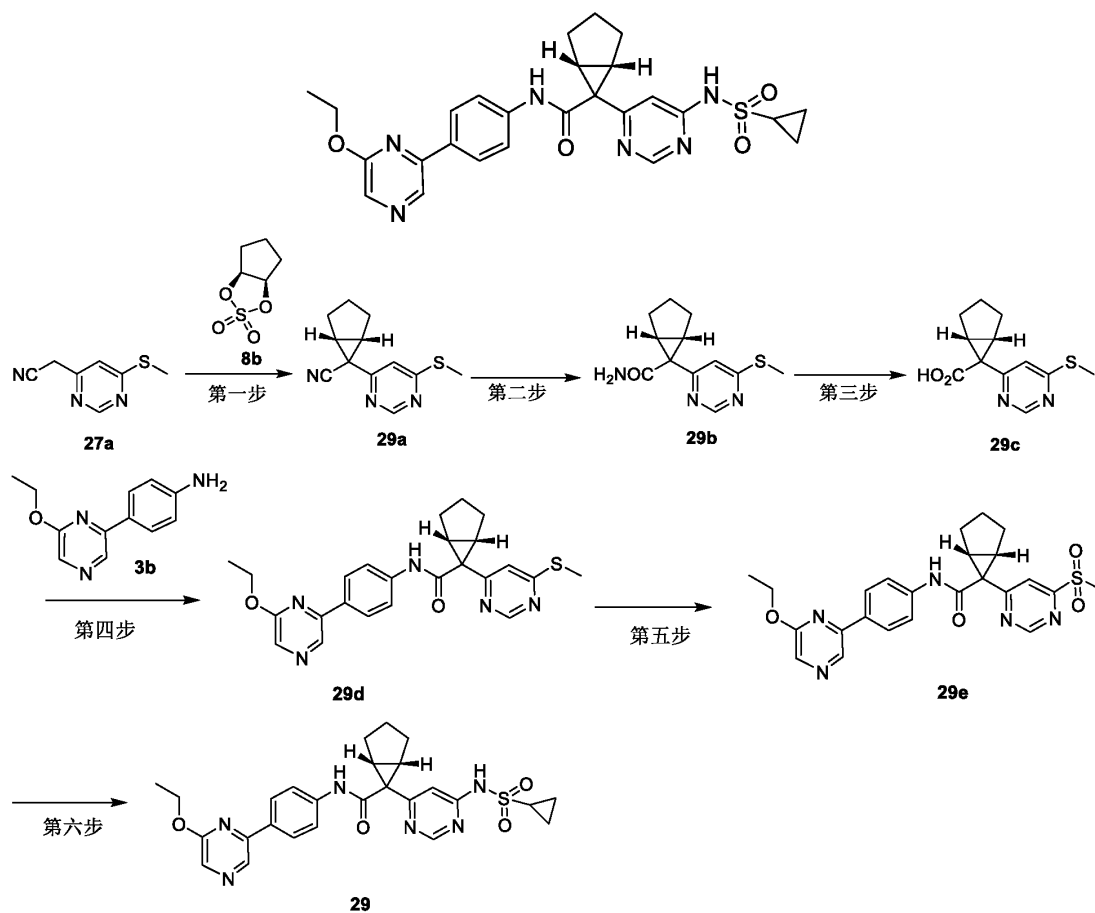
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.53 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.24 - 8.06 (m, 3H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.22 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 4H), 2.01 (q, J = 10.9 Hz, 2H), 1.68 (d, J =

10.3 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 - 1.15 (m, 1H), 1.16 - 0.94 (m, 5H).

实施例 29

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **27a** (800 mg, 4.84 mmol) 溶在无水乙二醇二甲醚(20 mL)中, 加入 氢氧化钠(426.11 mg, 10.65 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入 (3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** (953.98 mg, 5.81 mmol), 升温至 60°C 搅拌 18 小时, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **29a** (600 mg), 产率 53.57%。

MS m/z (ESI): 231.2 [M+1]

第二步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **29a** (600 mg, 2.59 mmol) 加入二甲基亚砜(3 mL)中, 冰水浴下加入氢氧化钠(207.51 mg, 5.19 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入双氧水(1.5 mL), 室温搅拌 3 小时, 加入水(10 mL)淬灭, 过滤收集固体, 干燥, 得到(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29b** (550 mg), 产率: 85.04%。

MS m/z (ESI): 249.0 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29b** (550 mg, 2.21 mmol), 乙酸(1.50 mL), 乙酸酐(3 mL) 加入二甲基亚砜(3 mL)中, 冰水浴下, 加入亚硝酸钠(1.52 g, 22.06 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液倒入水(10 mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 加入饱和柠檬酸溶液调节 pH 为酸性, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 收集水相, 水相经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **29c** (350 mg), 产率 63.39%。

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

第四步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **29c** (80 mg, 319.60 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(1 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(178.97 mg, 639.19 μmol) 和 N-甲基咪唑(104.96 mg, 1.28 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (72.23 mg, 335.58 μmol), 升温至 100°C 搅拌 18 小时。反应完全后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29d** (130 mg), 产率 90.89%。

MS m/z (ESI): 448.1 [M+1]

第五步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]

hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29d** (140 mg, 312.81 μmol), 间氯过氧苯甲酸(101.61 mg, 500.50 μmol , 85% 纯度)加入二氯甲烷(2 mL)中, 室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29e** (140 mg), 产率 96.55%。

MS m/z (ESI): 464.1[M+1]

第六步

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29e** (140 mg, 302.02 μmol), 环丙烷磺酰胺(43.91 mg, 362.42 μmol), 碳酸铯(196.81 mg, 604.03 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 100°C 反应 2 小时。反应液冷却到室温, 反应液直接经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **29** (40 mg), 产率 19.62%。

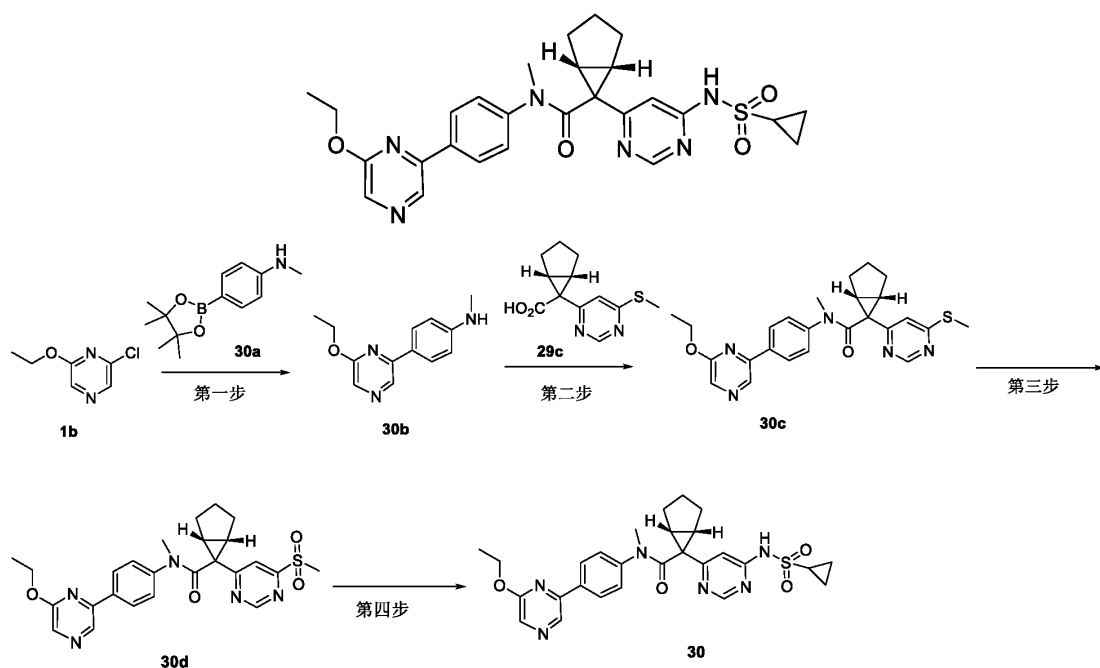
MS m/z (ESI): 521.3 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.47 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.21 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.10 (dd, J = 13.3, 8.5 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.61 (m, 1H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 - 0.93 (m, 5H).

实施例 30

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-N-methylbicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-methylaniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-甲基苯胺

将 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (340.15 mg, 2.14 mmol)、N-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **30a** (500 mg, 2.14 mmol, 市售)、1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(156.94 mg, 214.49 μ mol)和碳酸钾(889.33 mg, 6.43 mmol)依次加入到 1,4-二氧六环(6 mL)和水(3 mL)的混合溶剂中, 置换氩气三次, 升温至 80 $^{\circ}$ C 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-甲基苯胺 **30b** (450 mg), 产率 91.51%。

MS m/z (ESI): 230.0 [M+1]

第二步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-N-methyl-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **29c** (80 mg, 319.60 μ mol)、N-甲基吡咯烷酮(1 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(178.97 mg, 639.19 μ mol)和 N-甲基咪唑(104.96 mg, 1.28 mmol)加入 15 mL 单口瓶, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-甲基苯胺 **30b** (76.94 mg, 335.58 μ mol), 升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。反应完全后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥,

过滤，减压浓缩，残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **30c** (80 mg)，产率 54.23%。

MS m/z (ESI): 462.1 [M+1]

第三步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-N-methyl-6-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲磺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **30c** (60 mg, 129.99 μmol)，间氯过氧苯甲酸(42.23 mg, 207.98 μmol , 85% 纯度)加入二氯甲烷(2 mL)中，室温搅拌过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液中和，二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3)，合并的有机相用无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **30d** (40 mg)，产率 64.43%。

MS m/z (ESI): 478.1 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-N-methylbicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基-6-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **30d** (60 mg, 125.63 μmol)，环丙烷磺酰胺(18.27 g, 150.76 μmol)，碳酸铯(81.87 g, 251.27 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中，升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。反应液冷却到室温，减压浓缩，残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-N-甲基双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **30** (6 mg)，产率 7.36%。

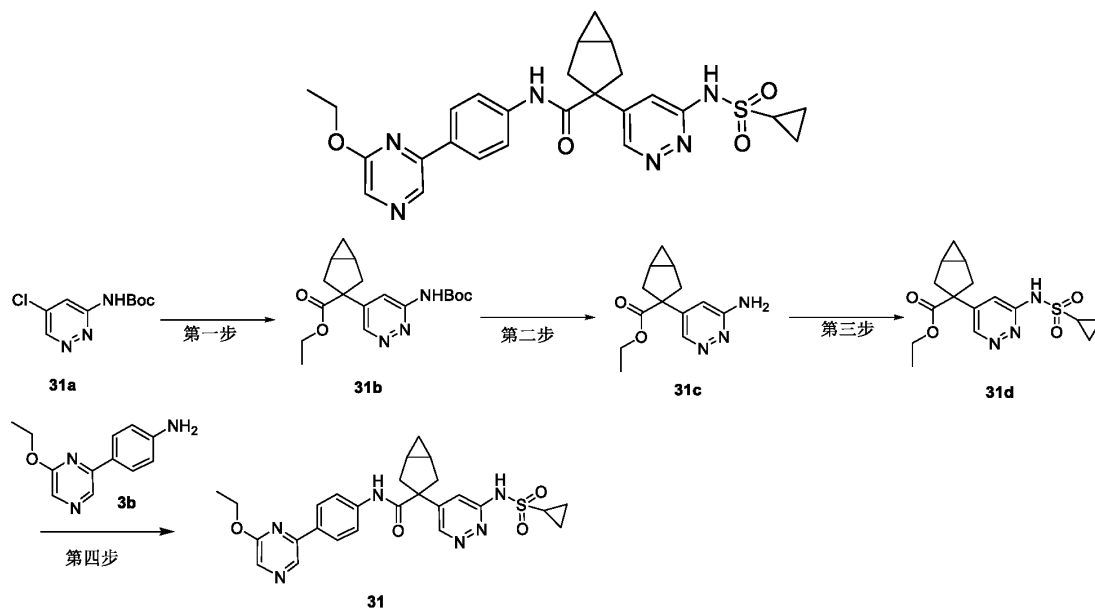
MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.69 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.97 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.32 (s, 3H), 3.05 (s, 1H), 2.55 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.12 (t, J = 13.0 Hz, 4H), 1.40 (q, J = 6.4, 5.8 Hz, 4H), 1.14 - 1.00 (m, 5H).

实施例 31

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-((tert-butoxycarbonyl)amino)pyridazin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将(5-氯吡嗪-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **31a** (700 mg, 3.05 mmol, 根据公开专利“WO2022128584 A1”制备而得), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯(564.01 mg, 3.66 mmol, 市售)加入四氢呋喃(4.69 mL)中, 冷却到-78°C, 加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 9.14 mL), 升到室温搅拌 1 小时。反应液加入饱和氯化铵溶液, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31b** (900 mg), 产率 85.00%。

MS m/z (ESI): 348.1[M+1]

第二步

ethyl 3-(6-aminopyridazin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-氨基吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-((叔丁氧基羰基)氨基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31b** (550 mg, 1.58 mmol) 加入 4 M 的盐酸二氧六环溶液(5 mL)中, 室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 得到 3-(6-氨基吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31c** (350 mg), 产率 89.97%。

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

第三步

ethyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-氨基吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31c** (350 mg, 1.42 mmol), 4-二甲氨基吡啶(345.82 mg, 2.83 mmol)、环丙磺酰氯(795.92 mg, 5.66 mmol)和吡啶(419.95 μ L)混合, 加热到 70 $^{\circ}$ C, 搅拌 2 小时, 再加热至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时, 减压浓缩旋干溶剂, 加入水(10 mL)和饱和柠檬酸溶液(10 mL), 用二氯甲烷(20 mL $\times$ 3)萃取, 合并有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31d** (150 mg), 产率 30.16%。

MS m/z (ESI): 352.1 [M+1]

第四步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyridazin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **31d** (66.15 mg, 307.32 μ mol)、甲苯(1.81 mL)和三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 460.99 μ L)混合, 室温搅拌 1 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (90 mg, 256.10 μ mol), 升温至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。加入甲醇(1 mL)淬灭, 直接减压浓缩, 残余物加入稀盐酸(1 M, 2 mL)和二氯甲烷(5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液分液, 收集二氯甲烷相, 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **31** (25 mg), 产率 14.92%。

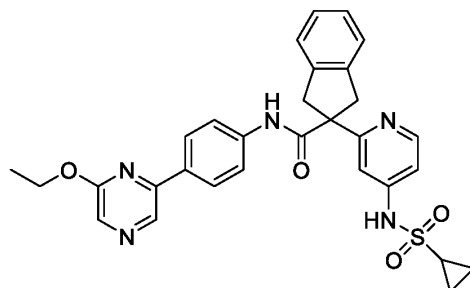
MS m/z (ESI): 521.8 [M+1]

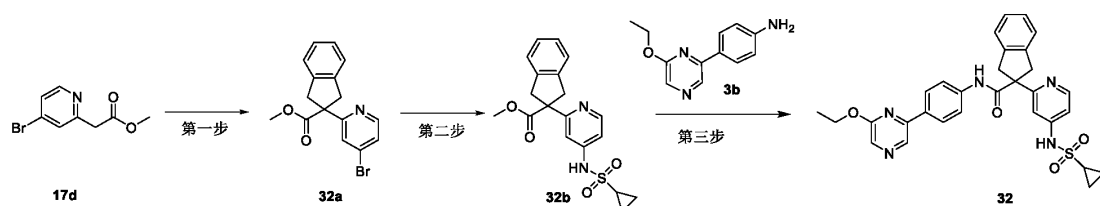
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 4.34 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.36 - 1.20 (m, 6H), 0.78 (d, J = 11.6 Hz, 4H), 0.34 (q, J = 7.3 Hz, 1H), -0.00 (q, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 32

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺





第一步

methyl 2-(4-bromopyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(4-溴吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯

将 2-(4-溴吡啶-2-基)乙酸甲酯 **17d** (500 mg, 2.17 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (1 mL) 中, 置换氩气三次, 冰水浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠 (199.95 mg, 5.00 mmol), 搅拌 0.5 小时, 加入 1,2-双(氯甲基)苯 (494.59 mg, 2.83 mmol), 室温搅拌 23 小时, 反应完全后, 加入加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL×2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂: B 体系) 纯化, 得到 2-(4-溴吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **32a** (280 mg), 产率 38.78%。

MS m/z (ESI): 333.0 [M+1]

第二步

methyl 2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯

将 2-(4-溴吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **32a** (230 mg, 692.37 μmol), 环丙烷磺酰胺 (125.83 mg, 1.04 mmol)、碳酸铯 (451.18 mg, 1.38 mmol)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯 (58.80 mg, 138.47 μmol) 和氯化烯丙基钯(II)二聚物 (25.33 mg, 69.24 μmol) 依次加入到 1,4-二氧六环 (2 mL) 中, 置换氩气 3 次, 升温至 90 °C 搅拌 2 小时。减压浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离 (洗脱剂: B 体系) 得到 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **32b** (100 mg), 产率 38.78%。

MS m/z (ESI): 373.1 [M+1]

第三步

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (57.80 mg, 268.50 μmol) 加入到甲苯 (1 mL) 中, 置换氩气三次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 469.88 μL), 搅拌 1 小时, 加入 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **32b** (100 mg, 268.50 μmol), 升温至 90 °C 搅拌 5 小时。反应完全后, 减压浓缩, 残留物制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B:

CH₃CN), 得到 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺 **32** (64.54 mg), 产率 33.74%。

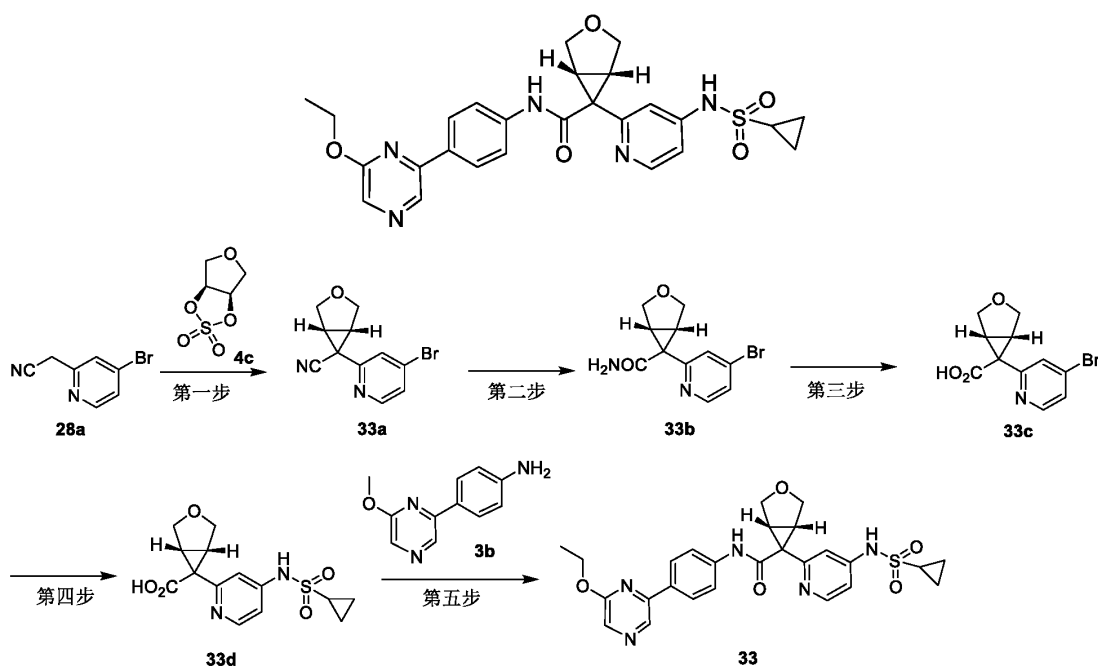
MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.35 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 7.20 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.45 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 9.0 Hz, 4H).

实施例 33

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



第一步

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 将 2-(4-溴吡啶-2-基)乙腈 **28a** (1 g, 5.08 mmol) 加入无水乙二醇二甲醚(40 mL)中, 加入 氢化钠(446.63 mg, 11.17 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **4c** (1.26 g, 7.61 mmol), 升温至 60°C 搅拌 18 小时, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂

双环[3.1.0]己烷-6-腈 **33a** (800 mg), 产率 59.46%。

MS m/z (ESI): 265.1 [M+1]

第二步

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-腈 **33a** (1.6 g, 6.04 mmol)加入二甲基亚砜(3 mL)中, 冰水浴下加入氢氧化钠(482.83 mg, 12.07 mmol), 搅拌 10 分钟后, 加入双氧水(1.5 mL), 室温搅拌 3 小时, 加入水(10 mL)淬灭, 乙酸乙酯萃取(10 mL×3), 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **33b** (1.2 g), 产率.23%。

MS m/z (ESI): 283.0 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **33b** (1.2 g, 4.24 mmol), 乙酸(1.50 mL), 乙酸酐(3 mL)加入二甲基亚砜(3 mL)中, 冰水浴下加入亚硝酸钠(2.92 g, 42.38 mmol), 室温搅拌过夜。将反应液倒入水(10 mL)中, 用饱和碳酸氢钠溶液中和, 加入饱和柠檬酸溶液调节 pH 为酸性, 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 收集水相, 水相经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **33c** (200 mg), 产率 16.61%。

MS m/z (ESI): 284.0 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **33c** (750 mg, 2.64 mmol), 环丙烷磺酰胺(383.81 mg, 3.17 mmol), 碳酸铯(1.72 g, 5.28 mmol), 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(112 mg, 263 μmol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(48.29 mg, 131.99 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(10 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90 °C 搅拌 2 小时。反应液降温至室温, 过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩, 残留物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **33d** (110 mg), 产率 12.85%。

MS m/z (ESI): 325.0 [M+1]

第五步

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide
(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

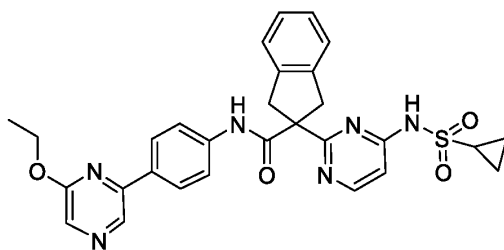
冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **33d** (110 mg, 339.14 μmol), N-甲基吡咯烷酮(1 mL), N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐 (189.92 mg, 678.28 μmol)和 N-甲基咪唑(111.37 mg, 1.36 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (87.60 mg, 406.97 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 反应 2 小时, 反应液冷却到室温, 加入水(10 mL)和 EA(10 mL), 萃取分液, 有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **33** (25 mg), 产率 11.50%。

MS m/z (ESI): 522.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.39 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 8.23 – 8.02 (m, 3H), 7.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.17 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.24 (s, 1H).

实施例 34

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide
2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



根据本发明实施例 15 的合成方法, 将实施例 15 中的起始原料双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** 替换为 2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯, 得到 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺 **34**。

MS m/z (ESI): 557.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.79 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.23 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 6.81 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 3.74 (d, J =

16.3 Hz, 2H), 2.83 (td, J = 8.1, 4.8 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 – 0.96 (m, 2H), 0.81 – 0.69 (m, 2H).

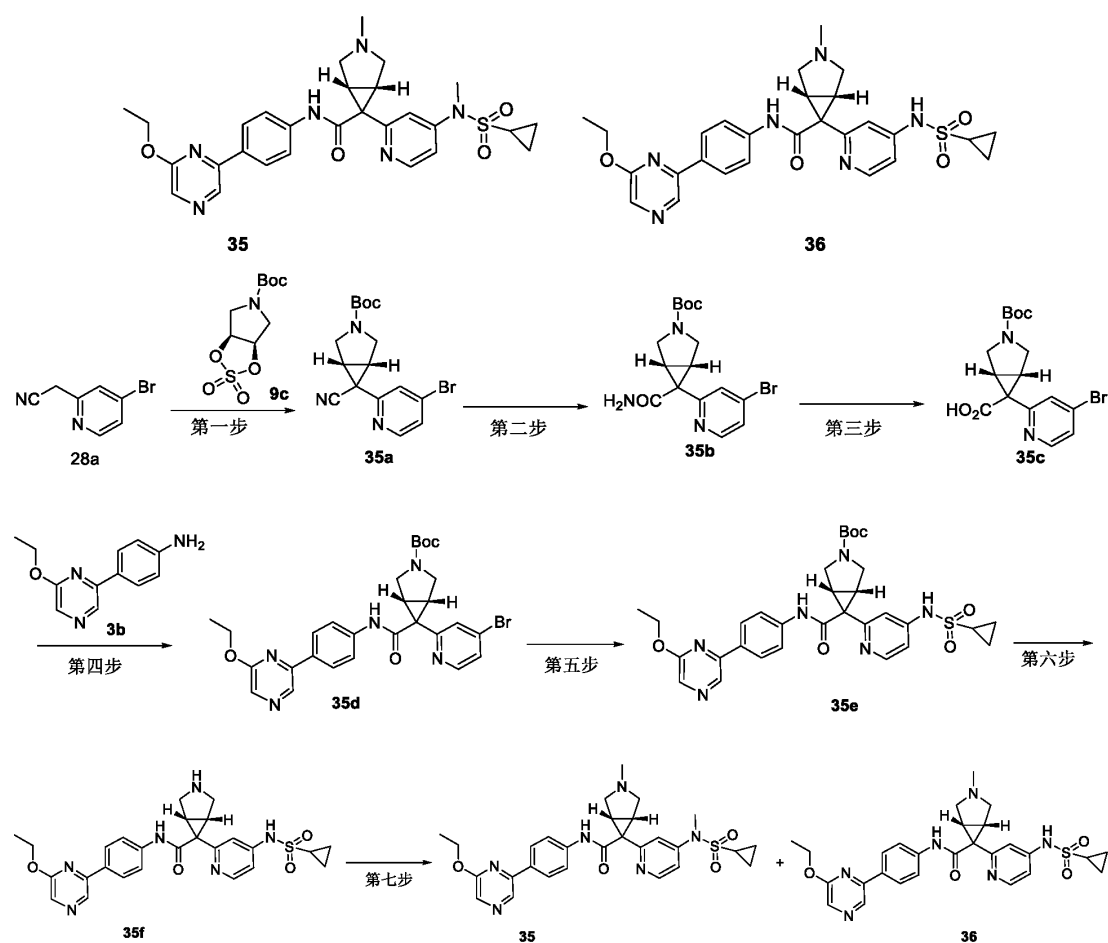
实施例 35 和实施例 36

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-6-(4-(N-methylcyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide 35

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-6-(4-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 35

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 36



第一步

tert-butyl (1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-6-cyano-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 2-(4-溴吡啶-2-基)乙腈 **28a** (1 g, 5.08 mmol)加入无水乙二醇二甲醚(40 mL)中, 加入氰化钠(446.63 mg, 11.17 mmol, 60% 纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入(3aR,6aS)-四氢-5H-[1,3,2]二氧噻吩并[4,5-c]吡咯-5-羧酸 2,2-二氧化物叔丁酯 **9c** (1.88 g, 7.11 mmol), 升温至 70 °C 搅拌 6 小时, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35a** (1.1 g), 产率 59.50%。

第二步

tert-butyl

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-6-carbamoyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氨基甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35a** (1.1 g, 3.02 mmol)、氢氧化钠(241.60 mg, 6.04 mmol)加入二甲基亚砜(3 mL)中, 室温下滴加 双氧水(1.5 mL), 室温搅拌 2 小时。加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氨基甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35b** (1 g), 产率 86.62%。

MS m/z (ESI): 383.0 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-3-(tert-butoxycarbonyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-氨基甲酰基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35b** (1.1 g, 2.88 mmol)、乙酸(3 mL)和乙酸酐(3 mL)混合, 加入亚硝酸钠(1.99 g, 28.78 mmol), 升温至 45 °C 搅拌 5 小时。加入水(3 mL)溶解, 混合物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **35c** (700 mg), 产率 63.47%。

MS m/z (ESI): 383.0 [M+1]

第四步

tert-butyl

(1R,5S)-6-(4-bromopyridin-2-yl)-6-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-3-(叔丁氧羰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **35c** (340 mg, 887.18 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(3 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐

(496.82 mg, 1.77 mmol)和 N-甲基咪唑(291.35 mg, 3.55 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (210.06 mg, 975.90 μmol), 升温至 50 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 18 小时。加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35d** (400 mg), 产率 77.67%。

MS m/z (ESI): 580.1 [M+1]

第五步

tert-butyl

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-6-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯

将(1R,5S)-6-(4-溴吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35d** (150 mg, 258.41 μmol)、环丙烷磺酰胺(37.57 mg, 310.09 μmol)、碳酸铯(168.39 mg, 516.82 μmol)、2-二-叔丁基膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(10.97 mg, 25.84 μmol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(4.73 mg, 12.92 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(4 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 2 小时, 减压浓缩, 残余物过滤除去不溶的固体, 经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35e** (100 mg), 产率 62.34%。

MS m/z (ESI): 621.0 [M+1]

第六步

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸叔丁酯 **35e** (100 mg, 161.10 μmol)加入氯化氢的二氧六环溶液(4 M, 5 mL), 室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残余物直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 521.1 [M+1]

第七步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-6-(4-(N-methylcyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide **35**

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-6-(4-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 35

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 36

将(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **35f** (60 mg, 115.25 μ mol)、氢氧化钠(4.61 mg, 115.25 μ mol)、多聚甲醛(3.46 mg, 115.25 μ mol)和甲酸(13.25 mg, 288.13 μ mol)加入四氢呋喃(5 mL)中, 升温至 80 $^{\circ}$ C 搅拌 3 小时。反应液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-6-(4-(N-甲基环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **35** 和(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **36**。

实施例 35: 5 mg, 产率 6.28%。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.41 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.21 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.4, 3.9 Hz, 1H), 3.39 – 3.31 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.50 (s, 6H), 2.48 – 2.35 (m, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.00 (dd, J = 12.8, 4.9 Hz, 4H).

实施例 36: 20 mg, 产率 26.22%。

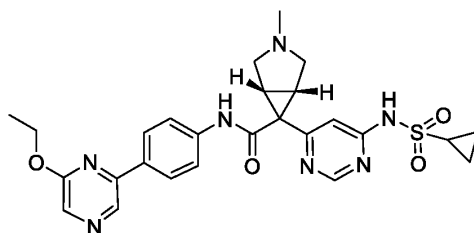
MS m/z (ESI): 535.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 10.81 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.51 – 2.48 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 – 0.85 (m, 4H).

实施例 37

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-methyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



根据本发明实施例 9 和 10 的合成方法, 将实施例 9 中的原料 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** 替换为 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **27a**, 得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-甲基-3-氮杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **37**。

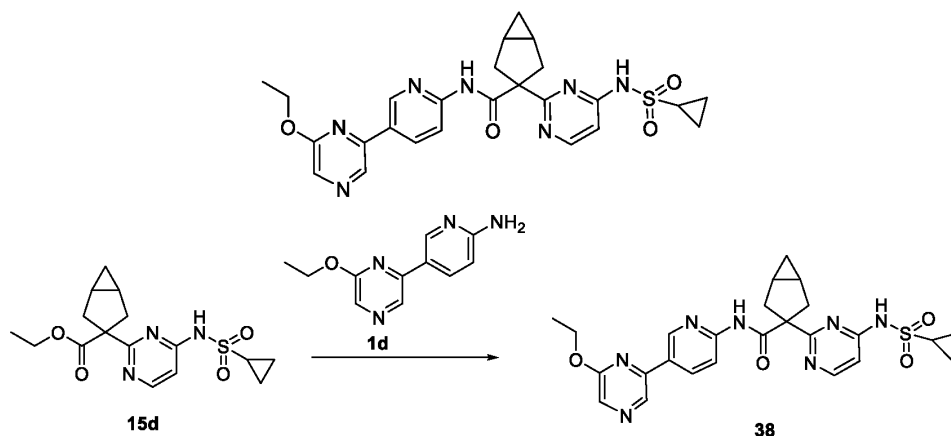
MS m/z (ESI): 536.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.81 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.87 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.17 – 7.09 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 1H), 3.67 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.16 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.67 – 2.60 (m, 1H), 2.51 – 2.48 (m, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 – 0.85 (m, 4H).

实施例 38

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (54.15 mg, 250.41 μmol) 加入甲苯(1.86 mL)中, 加入三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 409.77 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (80 mg, 227.65 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。反应液降温至室温, 加入甲醇(1 mL)淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸(2mL)和二氯甲烷(5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H $_2$ O, 流动相 B: CH $_3$ CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶

-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **38** (13 mg), 产率 8.86%。

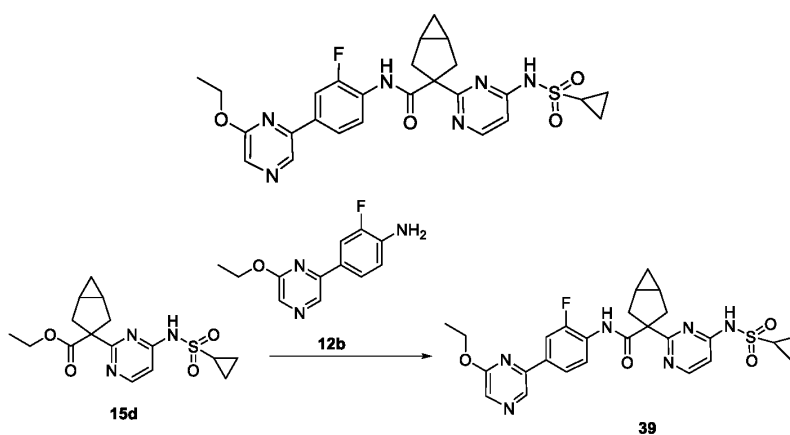
MS m/z (ESI): 522.1 $M+1$].

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.03 (s, 1H), 8.92 – 8.81 (m, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 8.14 – 7.97 (m, 2H), 6.67 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.97 (dt, $J = 8.0, 3.7$ Hz, 1H), 2.67 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 2.47 (d, $J = 13.5$ Hz, 2H), 1.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 5H), 0.93 (p, $J = 4.9$ Hz, 2H), 0.79 – 0.69 (m, 2H), 0.30 – 0.20 (m, 1H), -0.00 (q, $J = 4.3$ Hz, 1H).

实施例 39

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (58.41 mg, 250.41 μmol) 加入甲苯 (1.86 mL) 中, 加入三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 409.77 μL), 室温搅拌 1 小时。加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (80 mg, 227.65 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 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 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **39** (13 mg), 产率 7.44%。

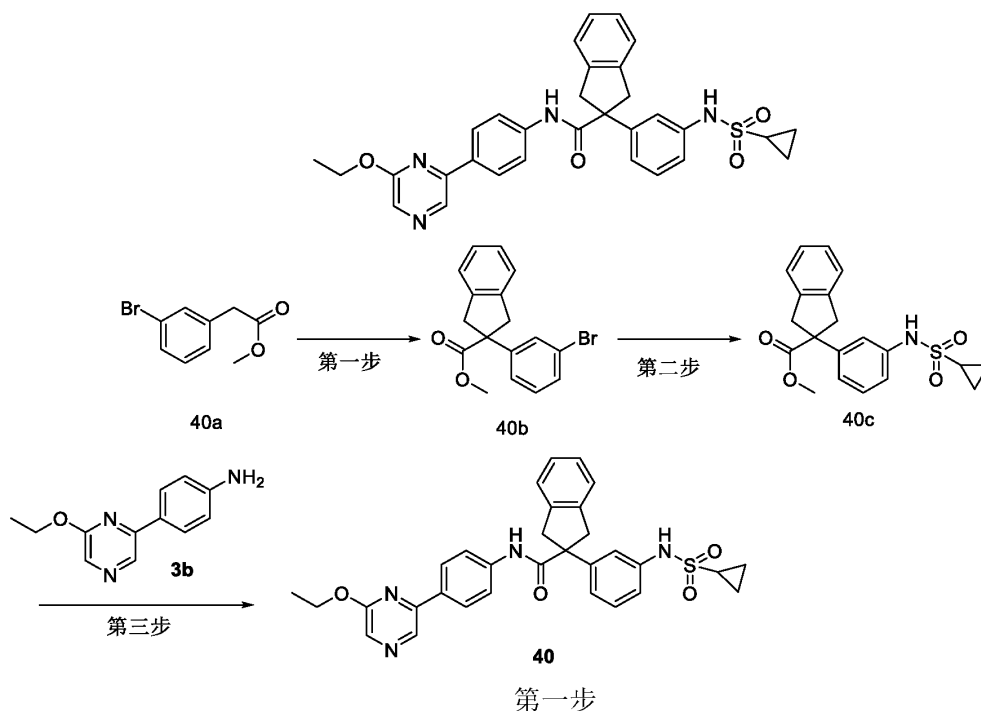
MS m/z (ESI): 521.8 $[M+1]$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.28 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.81 (s, 2H), 2.60 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 1.40 (s, 5H), 1.13 (s, 2H), 1.01 (s, 2H), 0.40 (s, 1H), 0.26 (s, 1H)

实施例 40

2-(3-(cyclopropanesulfonamido)phenyl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



methyl 2-(3-bromophenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(3-溴苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯

将 2-(3-溴苯基)乙酸甲酯 **40a** (2.5 g, 10.91 mmol)、1,2-双(氯甲基)苯(2.87 g, 16.37 mmol)、氢化钠(1.09 g, 27.28 mmol, 60% 纯度)加入四氢呋喃(50 mL)中, 升温至 60 °C 搅拌 18 小时。反应液冷却到室温, 加入乙酸乙酯(50 mL)和水(30 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤浓缩, 残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(3-溴苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **40b** (2.2 g), 产率 60.86%。

MS m/z (ESI):332.1 [M+1]

第二步

methyl 2-(3-(cyclopropanesulfonamido)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯

将 2-(3-溴苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **40b** (1.1 g, 3.32 mmol)、环丙烷磺酰胺(482.87 mg, 3.99 mmol)、碳酸铯(2.16 g, 6.64 mmol)、2-二叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(141.03 mg, 332.12 μmol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(60.76 mg, 166.06 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(4 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 100 °C 搅拌 1 小时。反应液降至室温, 减压浓缩, 残余物加入甲醇(10 mL), 过滤除去不溶物, 滤液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **40c**

(800 mg), 产率 64.85%。

MS m/z (ESI): 389.1[M+18]

第三步

2-(3-(cyclopropanesulfonamido)phenyl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

将 2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **40c** (122.85 mg, 570.72 μ mol) 加入甲苯 (1.24 mL) 中, 加入三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 1.03 mL), 室温搅拌 1 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (220 mg, 570.72 μ mol), 升温至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(3-(环丙烷磺酰胺基)苯基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺 **40** (160 mg), 产率 40.75%。

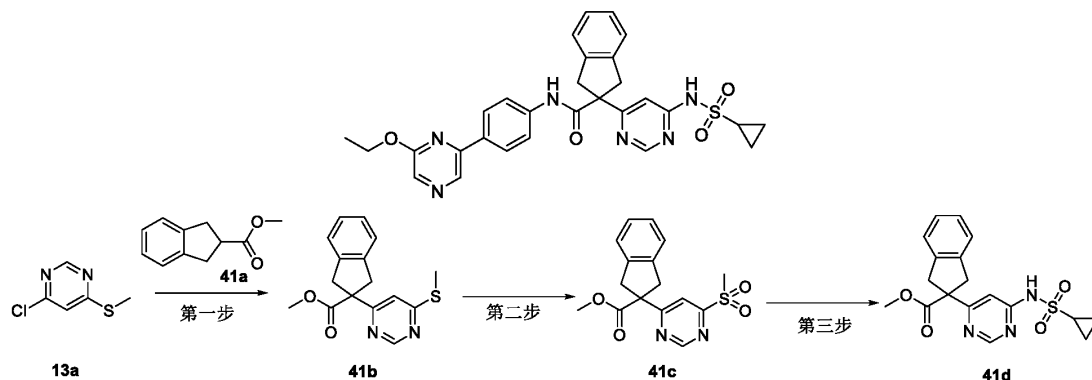
MS m/z (ESI): 555.1 [M+1]

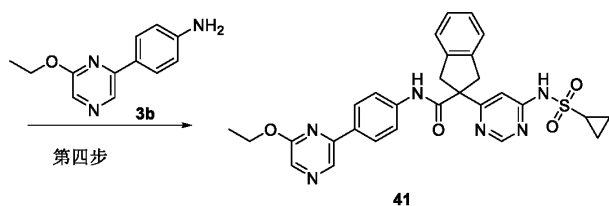
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.71 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.31 – 7.20 (m, 3H), 7.22 – 7.10 (m, 3H), 7.08 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 15.9 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 16.0 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.89 – 0.70 (m, 4H).

实施例 41

2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺





第一步

methyl 2-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯

将 4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (328.16 mg, 2.04 mmol) 和 2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41a** (300 mg, 1.70 mmol, 市售) 依次加入到四氢呋喃(1 mL)中, 置换氩气 3 次。-30 °C 下, 缓慢滴加六甲基二硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1 M, 5.11 mL), 室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41b** (290 mg), 产率 56.71%。

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

第二步

methyl 2-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯

将 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41b** (290 mg, 965.46 μmol) 和间氯过氧苯甲酸 (366.53 mg, 2.12 mmol) 依次加入到二氯甲烷(0.5 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温搅拌 16 小时。反应液加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41c** (220 mg), 产率 68.56%。

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

第三步

methyl 2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯

将 2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41c** (630 mg, 1.90 mmol)、环丙烷磺酰胺(275.58 mg, 2.27 mmol)和碳酸铯(1.24 g, 3.79 mmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 中, 置换氩气 3 次, 升温至 80 °C 搅拌 2 小时。反应液降至室温, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-羧酸甲酯 **41d** (398 mg), 产率 56.23%。

MS m/z (ESI): 374.1 [M+1]

第四步

2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (69.17 mg, 321.35 μ mol) 加入到甲苯 (1.24 μ L) 中, 置换氩气 3 次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 468.63 μ L), 搅拌 0.5 小时, 然后加入 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **41d** (100.00 mg, 267.79 μ mol) 升温至 90 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。反应液降至室温, 减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺 **41** (81 mg), 产率 41.90%。

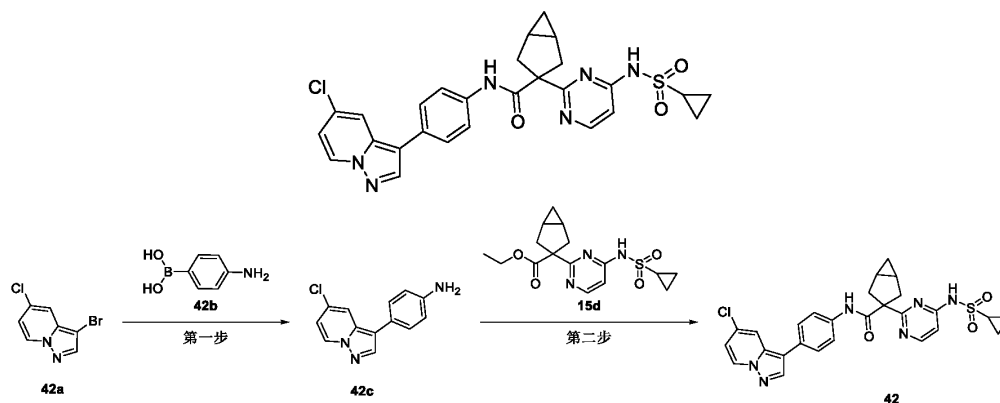
MS m/z (ESI): 557.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.50 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07-0.92 (m, 4H).

实施例 42

N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)aniline

4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺

将 3-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶 **42a** (230 mg, 993.62 μ mol, 根据公开专利“WO2022087634 A1”制备而得)、(4-氨基苯基)硼酸 **42b** (149.68 mg, 1.09 mmol, 市售), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (72.70 mg, 99.36 μ mol) 和碳酸钾 (411.98 mg, 2.98 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中, 氩气置换 3 次, 升温至 95 $^{\circ}$ C 搅拌 1.5 小时, 反应液冷却至室温, 减压浓缩, 残余物经硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化,

得到 4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **42c** (130 mg), 产率 53.69%。

MS m/z (ESI): 244.1[M+1]

第二步

N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **42c** (61.02 mg, 250.41 μmol) 加入甲苯 (1.86 mL) 中, 加入加入三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 409.77 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (80 mg, 227.65 μmol), 升温至 90 °C 搅拌 1.5 小时。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **42** (25 mg), 产率 15.57%。

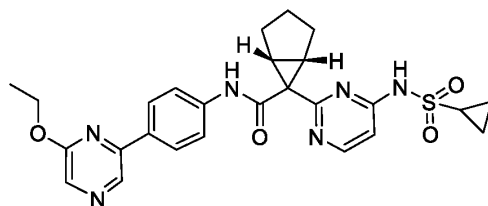
MS m/z (ESI): 549.1 [M+1]

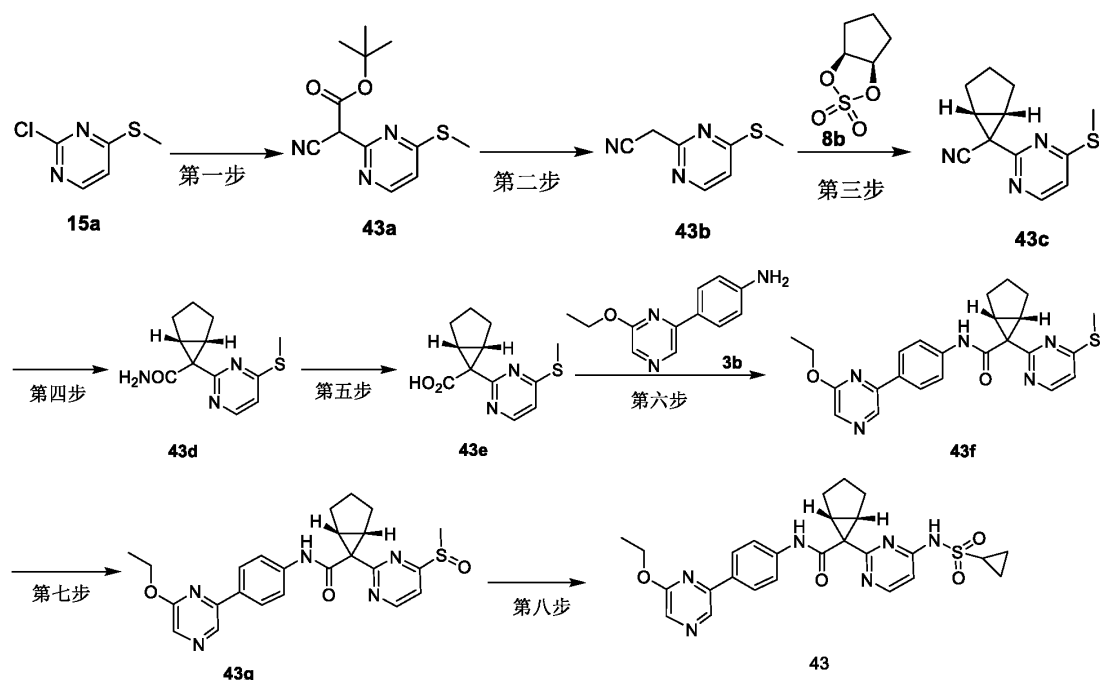
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.59 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 1H), 2.67 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.40 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.22 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 2H), 0.88 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 0.68 (dt, J = 7.9, 3.5 Hz, 2H), 0.20 (d, J = 6.8 Hz, 1H), -0.00 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 43

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺





第一步

tert-butyl 2-cyano-2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)acetate

2-氰基-2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙酸叔丁酯

冰水浴下, 将 2-氰基乙酸叔丁酯(11.86 g, 84.05 mmol, 市售)加入四氢呋喃(100 mL)中, 分批加入氢化钠(4.48 g, 112.06 mmol, 60%纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加 2-氯-4-(甲硫基)嘧啶 **15a** (9.00 g, 56.03 mmol), 升温至 75 °C 搅拌 18 小时, 加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到 2-氰基-2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙酸叔丁酯 **43a** (14 g), 产率 47.08%。

MS m/z (ESI): 266.3 [M+1]

第二步

2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)acetonitrile

2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙腈

将 2-氰基-2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙酸叔丁酯 **43a** (14.87 g, 28.02 mmol)和三氟甲酸(10 mL)加入二氯甲烷(30 mL)中, 室温搅拌过夜。反应液减压浓缩, 残余物加入饱和碳酸氢钠溶液调节 pH 为 7~8, 以乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙腈 **43b**(4.1 g), 产率 88.56%。

MS m/z (ESI): 166.2 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carbonitrile

(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈

冰水浴下, 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙腈 **43b** (1 g, 6.05 mmol)加入无水乙二醇二甲醚(40 mL)中, 加入氢化钠(532.64 mg, 13.32 mmol, 60%纯度), 室温搅拌 0.5 小时, 加入(3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** (1.49 g, 9.08 mmol), 升温至 65 °C 搅拌 6 小时, 加入水(50 mL)和乙酸乙酯(50 mL), 分液, 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **43c** (700 mg), 产率 50.00%。

MS m/z (ESI): 232.0 [M+1]

第四步

(1R,5S)-6-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-腈 **43c** (700 mg, 3.03 mmol)、氢氧化钠(242.09 mg, 6.05 mmol)加入二甲基亚砷(3 mL)中, 加入双氧水(3 mL), 升温至 30 °C 搅拌 18 小时, 加入水(30 mL), 以乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43d** (430 mg), 产率 56.99%。

MS m/z (ESI): 250.0 [M+1]

第五步

(1R,5S)-6-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxylic acid

(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸

将(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43d** (430 mg, 1.72 mmol), 乙酸(2 mL)和乙酸酐(4 mL)混合, 加入亚硝酸钠(1.19 g, 17.25 mmol), 室温下搅拌 2 小时。反应液加入水(5 mL)溶解, 经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **43e** (170 mg), 产率 39.38%。

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

第六步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下, 将(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **43e** (88 mg, 351.56 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(2 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(196.87 mg, 703.11 μmol)和 N-甲基咪唑(115.45 mg, 1.41 mmol)加入 15 mL 单口瓶中, 室温反应 0.5 小时, 加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (83.24 mg, 386.71 μmol), 升温至 90 °C 搅拌 18 小时。反应完全后加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压

浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43f** (120 mg), 产率 76.27%。

MS m/z (ESI): 448.0 [M+1]

第七步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-(4-(methylsulfinyl)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43f** (120 mg, 268.13 μmol)和间氯过氧苯甲酸(97.98 mg, 482.63 μmol , 85%纯度)加入二氯甲烷(2 mL)中, 室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液中和, 二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3), 合并的有机相用无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43g** (100 mg), 产率 80.46%。

MS m/z (ESI): [M+1] 464.0

第八步

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-(4-(甲基亚磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43g** (120 mg, 258.87 μmol)、环丙烷磺酰胺(47.05 mg, 388.31 μmol)和碳酸铯(168.69 mg, 517.74 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 反应 1 小时。反应液冷却到室温, 加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 用 1 M 的稀盐酸调节 pH 为 6~7, 以乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **43** (25 mg), 产率 14.76%。

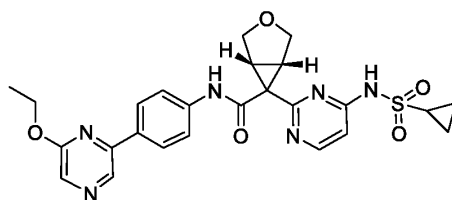
MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.14 (s, 1H), 10.31 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.42 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.15 (m, 1H), 2.21 (s, 2H), 2.12 (dd, J = 13.2, 8.5 Hz, 2H), 2.00 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.64 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.05 – 0.95 (m, 2H), 0.81 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

实施例 44

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



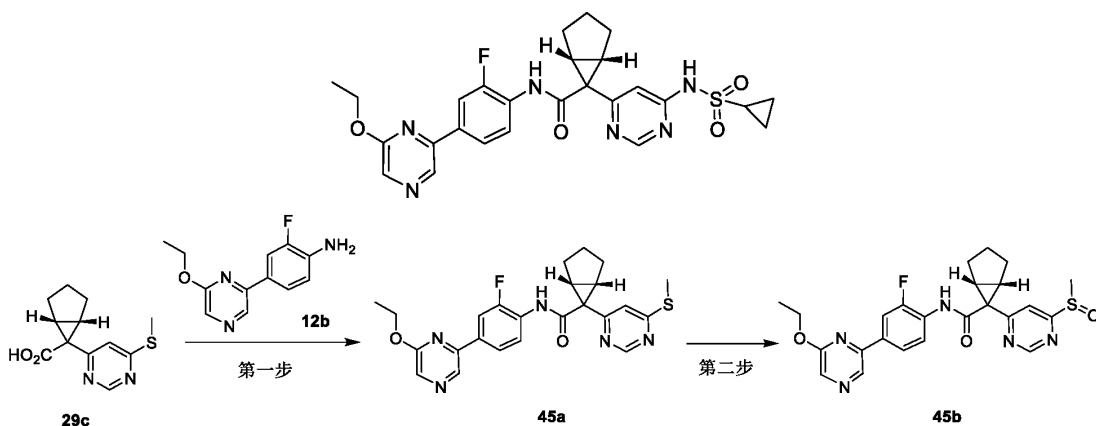
根据本发明实施例 43 的合成方法, 将实施例 43 中的原料(3aR,6aS)-四氢-4H-环戊二烯并[d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **8b** 替换为(3aR,6aS)-四氢呋喃并[3,4-d][1,3,2]二氧噻吩 2,2-二氧化物 **4c**, 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **44**。

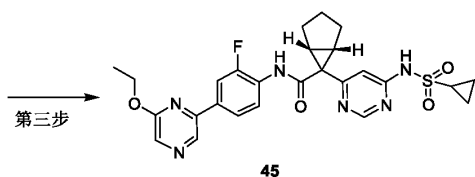
MS m/z (ESI): 523.2 [M+1].

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.25 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.30 – 3.20 (m, 1H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (dd, J = 7.2, 4.3 Hz, 2H), 0.86 (tt, J = 7.6, 5.1, 4.6 Hz, 2H).

实施例 45

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide
(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺





第一步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-6-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

冰水浴下,将(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **29c** (85 mg, 339.57 μmol)、N-甲基吡咯烷酮(2 mL)、N,N,N',N'-四甲基氯甲脒六氟磷酸盐(190.16 mg, 679.14 μmol)和 N-甲基咪唑(111.52 mg, 1.36 mmol)加入 15 mL 单口瓶中,室温反应 0.5 小时,加入 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (87.12 mg, 373.53 μmol),升温至 90 °C 搅拌 18 小时,反应液冷却到室温,加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL),以乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **45a** (60 mg),产率 18.98%。

MS m/z (ESI): 466.0 [M+1]

第二步

(1R,5S)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-6-(6-(methylsulfinyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **45a** (60 mg, 128.88 μmol)和间氯过氧苯甲酸(41.87 mg, 206.21 μmol , 85% 纯度)加入二氯甲烷(2 mL)中,室温搅拌 3 小时,加入饱和碳酸氢钠溶液中和,二氯甲烷萃取(10 mL $\times$ 3),合并的有机相用无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,得到(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **45b** (60 mg),产率 96.68%。

MS m/z (ESI): 482.0 [M+1]

第三步

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺

将(1R,5S)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-6-(6-(甲基亚磺酰基)嘧啶-4-基)双环

[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **45b** (60 mg, 124.60 μmol)、环丙烷磺酰胺(22.64 mg, 186.90 μmol)、碳酸铯(81.19 mg, 249.20 μmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90 °C 搅拌 1 小时, 反应液冷却到室温, 加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 用 1 M 的稀盐酸调节 pH 为 6~7, 以乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 有机相以无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **45** (3.53 mg), 产率 4.26%。

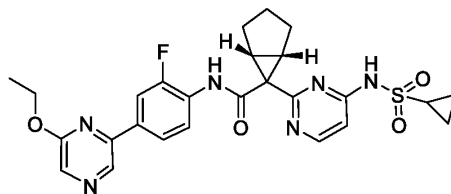
MS m/z (ESI): 539.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.07 – 7.93 (m, 3H), 7.01 (s, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 2.12 (dd, J = 13.3, 8.4 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.05 (d, J = 14.8 Hz, 4H).

实施例 46

(1R,5S)-6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



根据本发明实施例 45 的合成方法, 将实施例 45 中的原料(1R,5S)-6-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **29c** 替换为(1R,5S)-6-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-6-羧酸 **43e**, 得到(1R,5S)-6-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **46**。

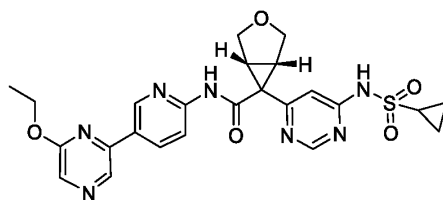
MS m/z (ESI): 539.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.12 (s, 1H), 10.06 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.20 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 13.2, 8.4 Hz, 2H), 1.98 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.64 (s, 1H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.17 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 1.05 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 0.92 (h, J = 5.2, 4.7 Hz, 2H).

实施例 47

(1R,5S)-6-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-oxabicyclo[3.1.0]hexane-6-carboxamide

(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺



根据本发明实施例 45 的合成方法, 将实施例 45 中的原料 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** 替换为 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d**, 得到(1R,5S)-6-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-氧杂双环[3.1.0]己烷-6-甲酰胺 **47**。

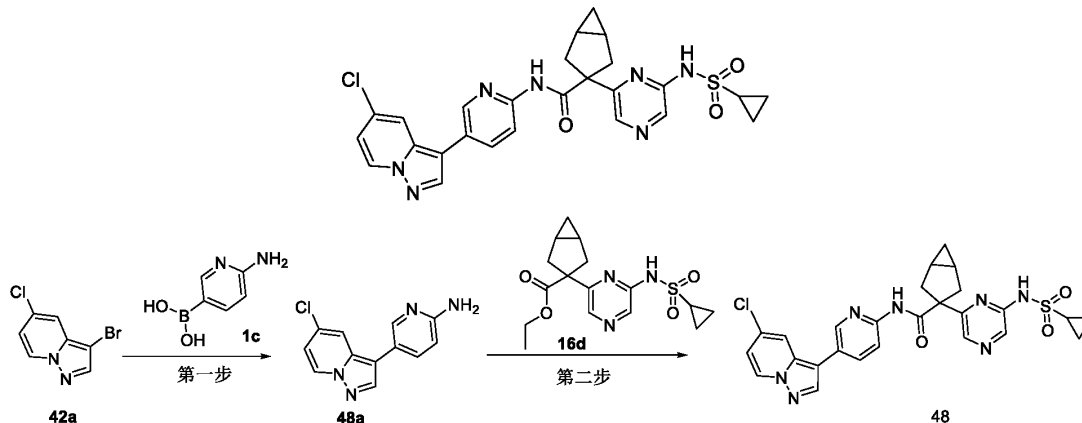
MS m/z (ESI): 524.2 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (s, 1H), 9.08 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.53 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 8.34 – 8.20 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.49 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 4.11 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.04 (s, 1H), 1.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.31 – 1.11 (m, 2H), 1.11 – 0.91 (m, 4H).

实施例 48

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-amine

5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺

将 3-溴-5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶 **42a** (1.1 g, 4.75 mmol), (6-氨基吡啶-3-基)硼酸 **1c** (721.01 mg, 5.23 mmol), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II) (347.71 mg, 475.21 μmol) 和碳酸钾 (1.97 g, 14.26 mmol) 加入 1,4-二氧六环 (2 mL) 和水 (0.5 mL) 的混合溶剂中, 氩气置换三次,

升温至 95 °C 搅拌 1.5 小时。反应液减压浓缩，残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系)纯化，得到 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 **48a** (900 mg, 3.68 mmol, 77.40% yield)。MS m/z (ESI): [M+1] 245.1

第二步

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 **48a** (114.88 mg, 469.52 μmol) 加入甲苯(2 mL)中，加入 三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 768.31 μL)，室温搅拌 1 小时，加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16d** (150 mg, 426.84 μmol)，升温至 90 °C 搅拌 1.5 小时。加入甲醇(1 mL)淬灭，减压浓缩，残余物加入 1M 的稀盐酸(2mL)和二氯甲烷(5 mL)，过滤除去不溶固体，滤液减压浓缩，残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **48** (3.5 mg)，产率 1.10%。

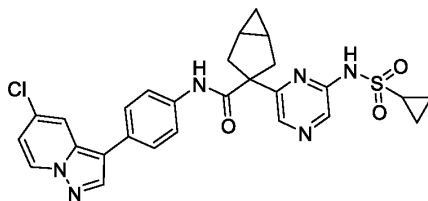
MS m/z (ESI): 550.1 [M+1]

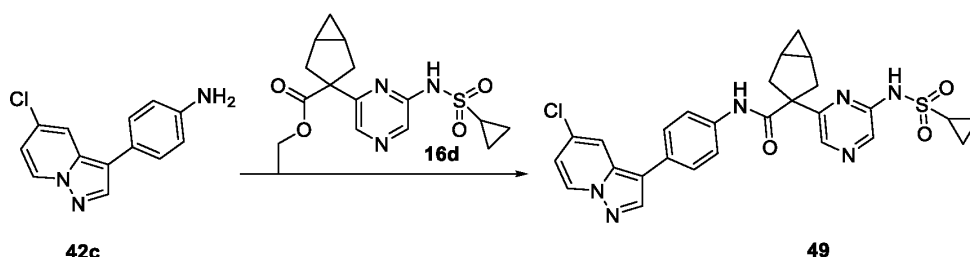
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.86 (s, 1H), 9.87 (s, 1H), 8.63 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 – 7.82 (m, 4H), 6.86 (dd, J = 7.4, 2.2 Hz, 1H), 2.99 – 2.93 (m, 1H), 2.77 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.27 (dd, J = 8.0, 4.2 Hz, 2H), 0.94 – 0.88 (m, 2H), 0.80 – 0.72 (m, 2H), 0.33 – 0.24 (m, 1H), 0.03 – 0.05 (m, 1H).

实施例 49

N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





将 4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **42c** (106.79 mg, 438.22 μmol) 加入甲苯 (1.55 mL) 中, 加入三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 717.09 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16d** (140 mg, 398.38 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **49** (10 mg), 产率 3.53%。

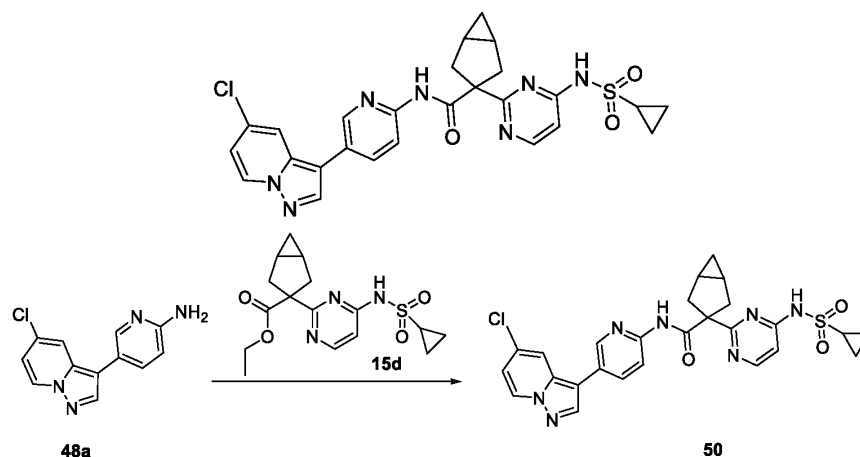
MS m/z (ESI): 549.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.02 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 4H), 6.98 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 2.93 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 1.47 – 1.39 (m, 2H), 1.10 (dt, J = 6.6, 3.3 Hz, 2H), 0.96 (dt, J = 7.8, 3.6 Hz, 2H), 0.44 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 0.18 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

实施例 50

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 **48a** (104.44 mg, 426.84 μmol) 加入甲苯 (2 mL) 中, 加入 三甲基铝的甲苯溶液 (2 M, 768.31 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (150.00 mg, 426.84 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 1.5 小时。加入甲醇 (1 mL) 淬灭, 减压浓缩, 残余物加入 1M 的稀盐酸 (2 mL) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤除去不溶固体, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **50** (35 mg), 产率 11.11%。

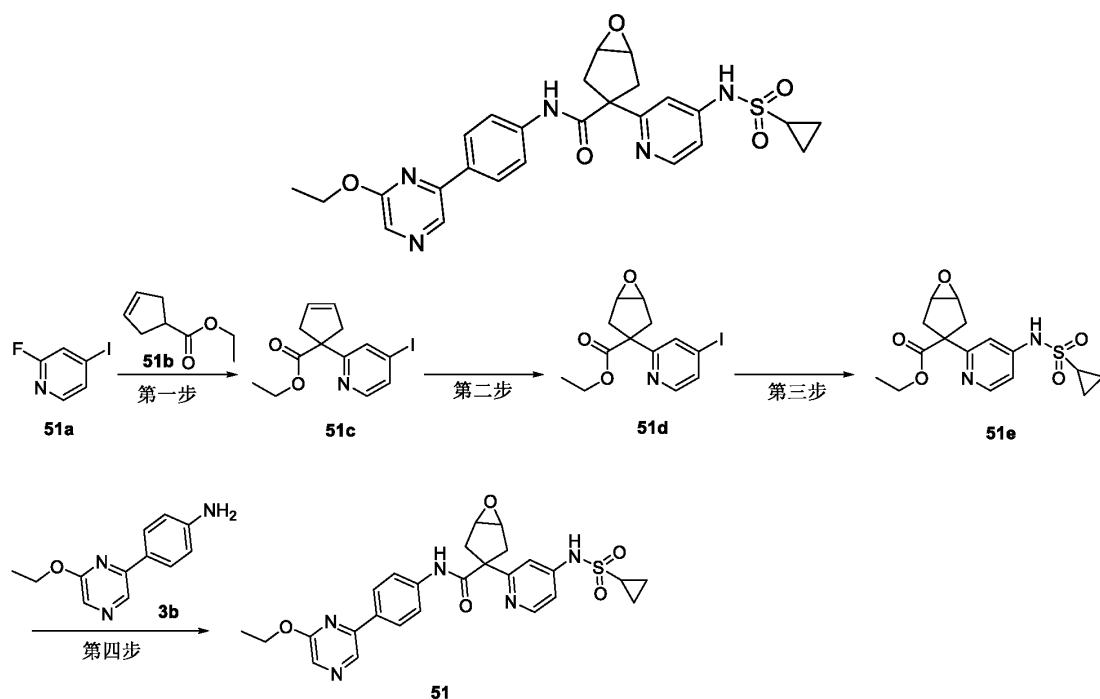
MS m/z (ESI): 550.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.38 – 8.29 (m, 2H), 7.94 (dd, $J = 21.1, 2.0$ Hz, 3H), 6.86 (dd, $J = 7.4, 2.2$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 5.7$ Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.66 (d, $J = 13.6$ Hz, 2H), 2.44 (dd, $J = 13.5, 3.3$ Hz, 2H), 1.24 (dt, $J = 7.8, 3.6$ Hz, 2H), 0.91 (dd, $J = 4.7, 2.4$ Hz, 2H), 0.74 (dd, $J = 7.9, 2.7$ Hz, 2H), 0.23 (td, $J = 8.0, 5.1$ Hz, 1H), 0.01 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H).

实施例 51

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 1-(4-iodopyridin-2-yl)cyclopent-3-ene-1-carboxylate
1-(4-碘吡啶-2-基)环戊-3-烯-1-羧酸乙酯

冰水浴下,将2-氟-4-碘吡啶 **51a** (279.38 mg, 1.25 mmol, 市售)和环戊-3-烯-1-羧酸乙酯 **51b** (263.45 mg, 1.88 mmol, 市售)加入四氢呋喃(3.81 mL)中,加入双三甲基硅基胺基锂的四氢呋喃溶液(1 M, 5.64 mL),室温搅拌1小时。加入饱和氯化铵溶液(3 mL)淬灭,以乙酸乙酯萃取(10 mL×3),无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B体系)纯化,得到1-(4-碘吡啶-2-基)环戊-3-烯-1-羧酸乙酯 **51c** (190 mg),产率26.51%。
MS m/z (ESI): 344.1 [M+1]

第二步

ethyl 3-(4-iodopyridin-2-yl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(4-碘吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将1-(4-碘吡啶-2-基)环戊-3-烯-1-羧酸乙酯 **51c** (2 g, 3.50 mmol)和间氯过氧苯甲酸(1.42 g, 6.99 mmol, 85%纯度)加入二氯甲烷(20 mL)中,室温反应过夜。加入饱和碳酸氢钠溶液(10 mL),分液,有机相以无水硫酸钠干燥,过滤,减压浓缩,残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: B体系)纯化,得到3-(4-碘吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **51d** (780 mg),产率62.10%。

MS m/z (ESI): 360.0 [M+1]

第三步

ethyl 3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将3-(4-碘吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **51d** (780 mg, 2.17 mmol)、环丙烷磺酰胺(315.75 mg, 2.61 mmol)、碳酸铯(1.42 g, 4.34 mmol)和烯丙基氯化钡(39.73 mg, 108.59 μmol)依次加入到1,4-二氧六环(10 mL)中,置换氩气3次,升温至90 °C搅拌2小时。反应液降温至室温,过滤除去不溶固体,滤液减压浓缩,残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN),得到3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯**51e** (270 mg),产率35.28%。

MS m/z (ESI): 353.0 [M+1]

第四步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6-oxabicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯**51e** (100 mg, 464.57 μmol)加入甲苯 (1.83 mL)中,加入三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 836.23 μL),室温搅拌1小时,加入4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺**3b** (163.72 mg, 464.57 μmol),升温至90 °C搅拌1.5小时。加入甲醇(1 mL)淬灭,减压浓缩,残余物加入1M的稀盐酸(2mL)和二氯甲烷(5 mL),

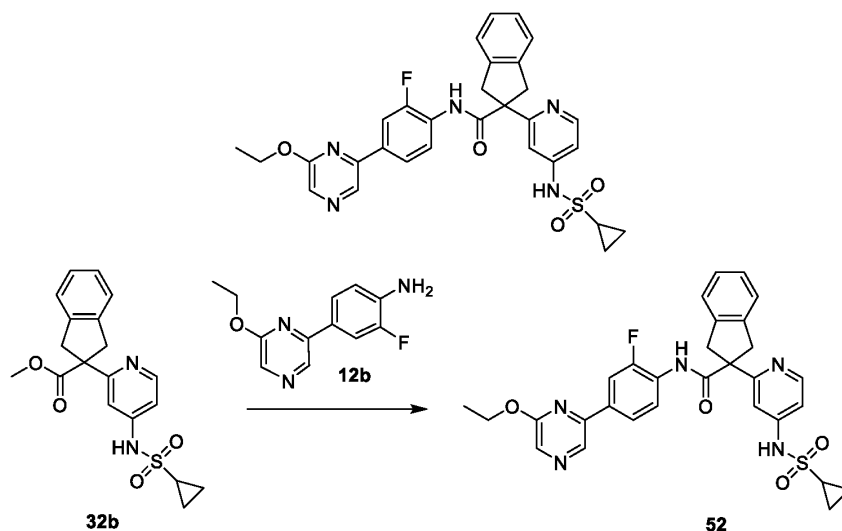
过滤除去不溶固体，滤液减压浓缩，残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6-氧杂双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺**51** (2.3 mg), 产率0.73%。

MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

实施例 52

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



将4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (31.31 mg, 134.25 μmol)加入到甲苯(1.23 mL)中, 置换氩气3次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 234.94 μL), 搅拌1小时, 加入 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯**32b** (50 mg, 134.25 μmol), 升温至 90 °C搅拌5小时。反应液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺**52** (22.2 mg), 产率22.27%。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

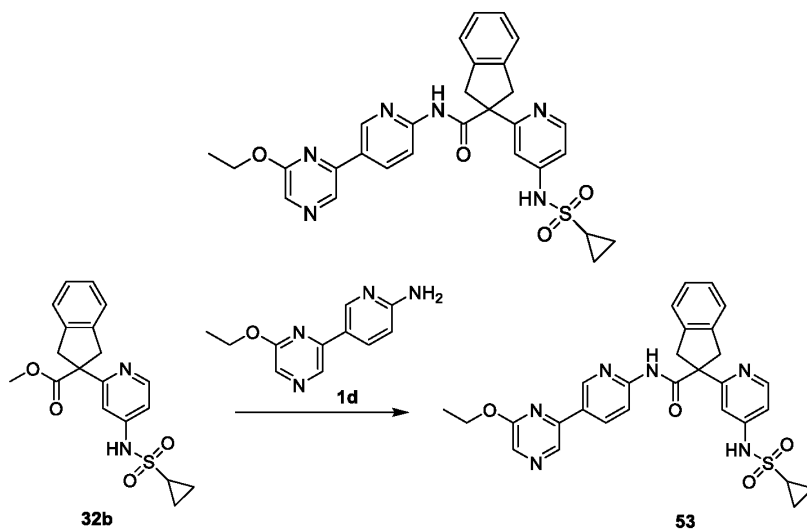
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 – 7.92 (m, 2H), 7.81 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 8.4, 4.1 Hz, 3H), 7.18 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 4.47 (q, J = 7.0 Hz, 3H), 3.92 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 3.59 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 2.83 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 – 0.93 (m, 4H).

实施例 53

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihy

dro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



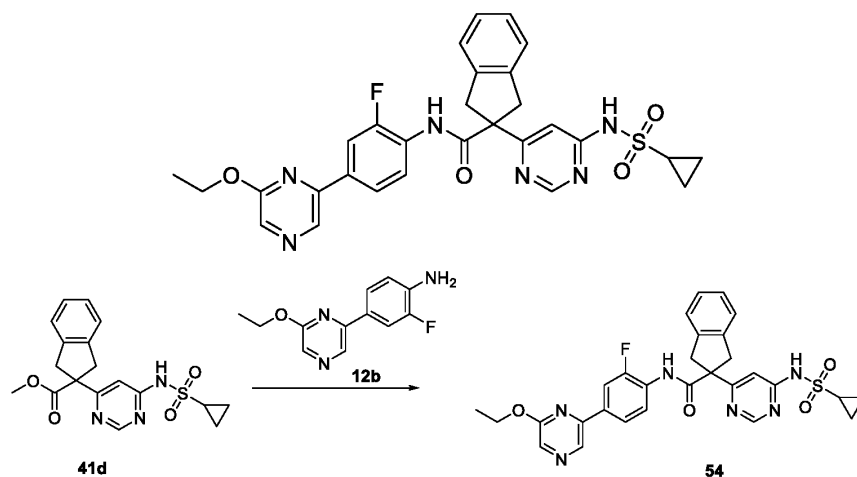
5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (29.03 mg, 134.25 μmol) 加入到甲苯(1.23 mL)中, 置换氩气3次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 234.94 μL), 搅拌1小时, 加入 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯 **32b** (50 mg, 134.25 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5小时。反应液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺**53** (10.2 mg), 产率9.52%。

MS m/z (ESI): 556.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.02 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.48 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (td, J = 5.5, 2.6 Hz, 3H), 7.15 (ddd, J = 10.4, 5.7, 2.6 Hz, 3H), 4.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 3.56 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 2.79 – 2.71 (m, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.98 – 0.91 (m, 4H).

实施例 54

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



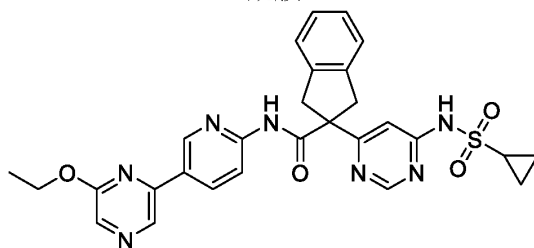
将4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺**12b** (74.95 mg, 321.35 μmol)加入到甲苯(2 mL)中, 置换氩气3次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 468.63 μL), 搅拌1小时, 加入2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯**41d** (100.00 mg, 267.79 μmol), 升温至90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5小时。反应液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺**54** (23.9 mg), 产率12.12%。

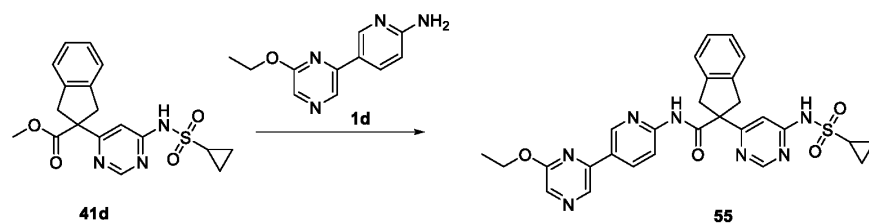
MS m/z (ESI): 575.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.68 (s, 1H), 8.82 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.02 – 7.93 (m, 2H), 7.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 5.5, 3.2 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 16.3 Hz, 2H), 3.07 (d, J = 28.3 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.12 – 0.91 (m, 4H).

实施例55

2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide
2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺





将5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (69.49 mg, 321.35 μmol)加入到甲苯(2 mL)中, 置换氩气3次, 缓慢滴加三甲基铝的甲苯溶液(2 M, 468.63 μL), 搅拌1小时后, 加入2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯**41d** (100.00 mg, 267.79 μmol), 升温至 90 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌5小时。反应液减压浓缩, 残余物经过制备液相色谱纯化(分离柱AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺**55** (1.91 mg), 产率1.01%。

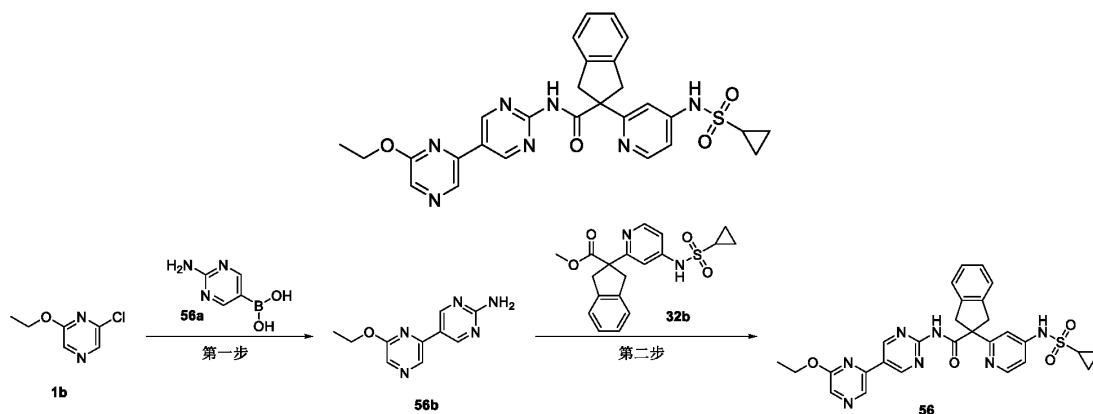
MS m/z (ESI): 558.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.48 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.26 – 8.18 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J = 5.6, 3.2 Hz, 3H), 6.97 (s, 1H), 4.51 – 4.45 (m, 2H), 3.83 (d, J = 16.4 Hz, 2H), 3.51 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 3.04 (d, J = 19.6 Hz, 1H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 - 0.95 (m, 4H).

实施例56

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



第一步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyrimidin-2-amine

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-胺

将2-氯-6-乙氧基吡嗪**1b** (500 mg, 3.15 mmol), (2-氨基嘧啶-5-基)硼酸**56a** (525.60 mg,

3.78 mmol, 市售), 1,1-双(二苯基膦)二茂铁二氯化钯(II)(230.70 mg, 315.29 μ mol)和碳酸钾(1.31 g, 9.46 mmol)依次加入到1,4-二氧六环(2 mL)和水(0.5 mL)中, 置换氩气三次, 95℃搅拌3小时。反应液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: B体系)分离纯化, 得到5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-胺**56b** (400 mg), 产率58.40%。

MS m/z(ESI): 218.0 [M+1]

第二步

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺

将5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-胺**56b** (58.33 mg, 268.50 μ mol)加入到甲苯(1 mL)中, 置换氩气三次。缓慢滴加三甲基铝(2.0 M甲苯溶液)(2 M, 469.88 μ mol), 搅拌1小时后, 加入2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-羧酸甲酯**32b** (100 mg, 268.50 μ mol), 然后90℃搅拌5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; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到2-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺**56** (17 mg), 产率9.05%。

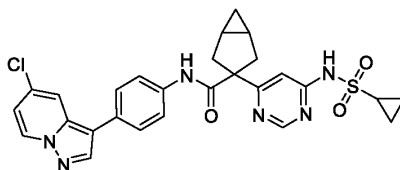
MS m/z(ESI): 558.1 [M+1]

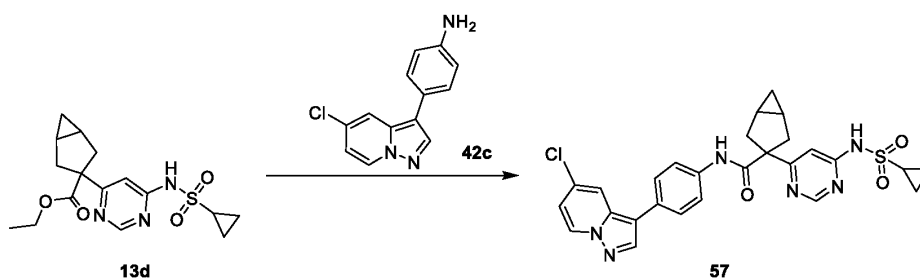
¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.30 (s, 2H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.29-7.24 (m, 3H), 7.16 (ddt, J=8.5, 5.8, 3.2Hz, 3H), 4.48 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.88 (d, J=16.3Hz, 2H), 3.54 (d, J=16.3Hz, 2H), 2.76 (tt, J=7.6, 5.2Hz, 1H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.93 (m, 4H).

实施例57

N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





将4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺**42c** (91.54 mg, 375.62 μ mol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2M, 614.65 μ l)加入甲苯(2.1mL)中, 室温搅拌1小时, 后加入3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯**13d** (120 mg, 341.47 μ mol), 升温至90℃搅拌1.5小时。加入少量的甲醇(1 mL)淬灭, 直接旋干溶剂, 残余物中加入稀盐酸((1 mL, 1 M))和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 所得残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺**57** (25 mg), 产率10.71%。

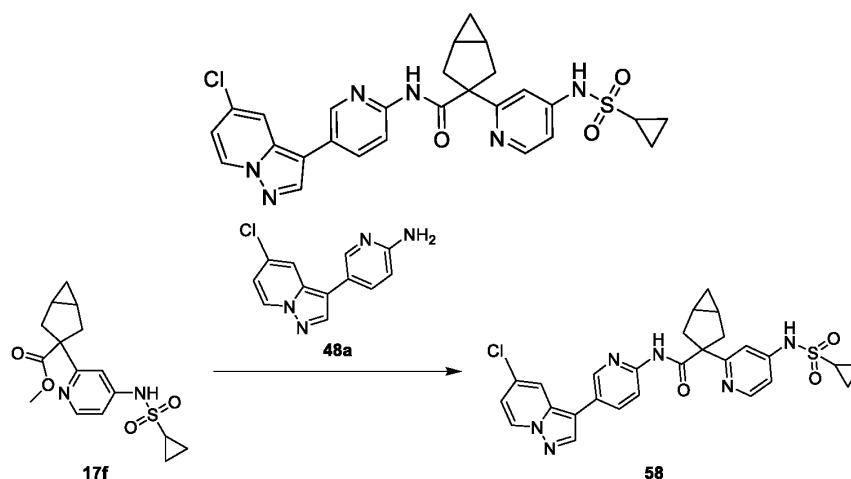
MS m/z(ESI): [M+1] 549.1。

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.51 (s, 1H), 8.63 (d, J=8.5Hz, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 6.90-6.78 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.27 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.28 (s, 2H), 0.97-0.84 (m, 5H), 0.28 (d, J=7.5Hz, 1H)。

实施例58

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺**48a** (69.12 mg, 282.51 μ mol)和三甲基铝 (2.0

M甲苯溶液)(2 M, 462.29 μ 6)溶于甲苯(2.3 mL)中, 室温搅拌1小时, 后加入3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯**17f** (90 mg, 256.83 μ mol), 升温至90℃搅拌1.5小时。加入少量的甲醇(1 mL)淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过制备液相分离(分离柱AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相B: CH₃CN), 得到N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺**58** (6 mg), 产率3.31%。

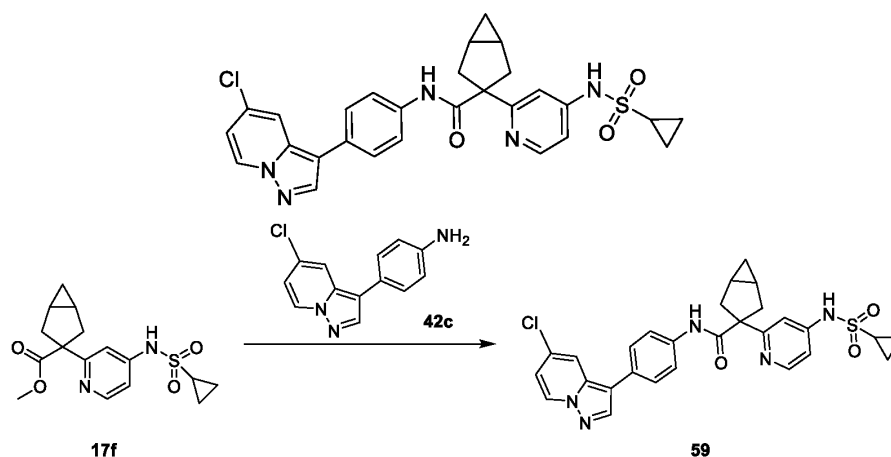
MS m/z(ESI): [M+1] 549.1.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.62 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.29 (d, J=16.5Hz, 2H), 8.04-7.85 (m, 3H), 7.07 (s, 2H), 6.85 (d, J=7.3Hz, 1H), 2.83-2.66 (m, 3H), 2.24 (d, J=13.4Hz, 2H), 1.26 (s, 2H), 0.85 (d, J=11.3Hz, 4H), 0.29 (d, J=7.8Hz, 1H), -0.00 (s, 1H).

实施例 59

N-(4-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **42c** (107.09 mg, 439.46 μ 39.)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 719.11 μ 1)加入甲苯(2.05 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸甲酯 **17f** (140 mg, 399.51 μ mol), 升温至 90℃搅拌 1.5 小时。加入少量的甲醇(1 mL)淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 液液减压浓缩, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **59** (4 mg), 产率 1.45%。

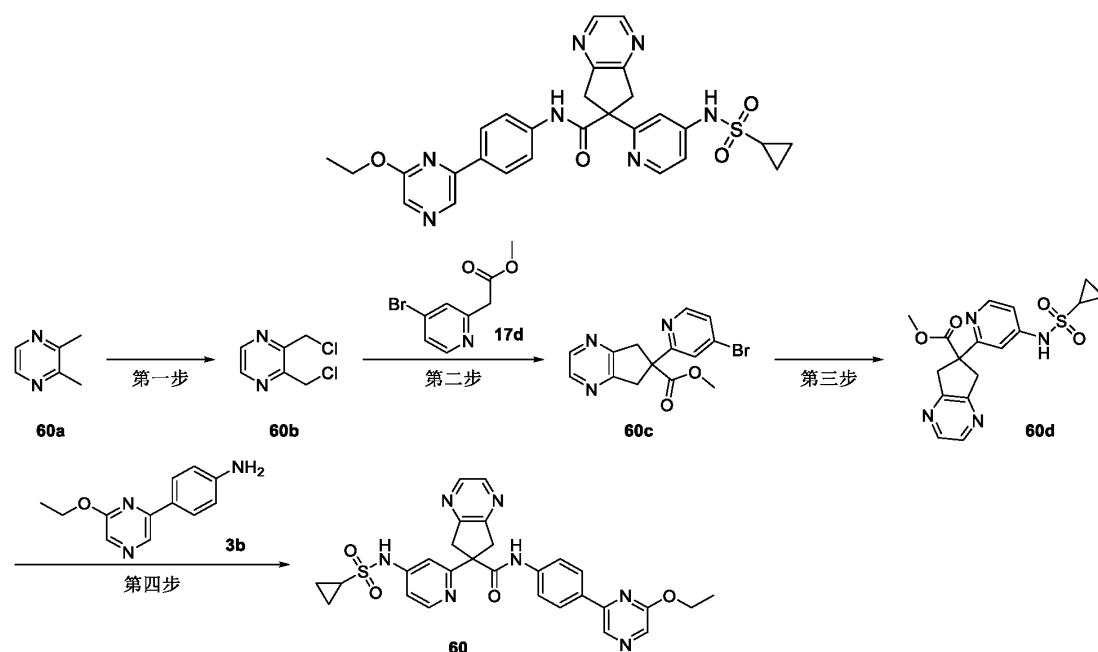
MS m/z(ESI): [M+1] 548.1.

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (s, 1H), 8.62 (d, J=7.4Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.3Hz, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.58-7.45 (m, 4H), 7.02 (d, J=6.7Hz, 2H), 6.84 (d, J=7.4Hz, 1H), 2.84 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.66 (d, J=8.1Hz, 1H), 2.26 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.32-1.24 (m, 2H), 0.94-0.78 (m, 4H), 0.27 (d, J=7.0Hz, 1H), 0.00 (d, J=4.9Hz, 1H).

实施例 60

6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyrazine-6-carboxamide

6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-甲酰胺



第一步

2,3-bis(chloromethyl)pyrazine

2,3-双(氯甲基)吡嗪

将 2,3-二甲基吡嗪 **60a** (500 mg, 4.62 mmol, 市售), N-氯代丁二酰亚胺(1.54 g, 11.56 mmol)和过氧化苯甲酰(112.00 mg, 462.36 μmol)依次加入到四氯化碳(1 mL)中, 置换氩气 2 分钟, 升温至 100° C 搅拌 16 小时。减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析法分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2,3-双(氯甲基)吡嗪 **60b** (400 mg), 产率 48.87%。

MS m/z (ESI): 176.9 [M+1]

第二步

methyl 6-(4-bromopyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyrazine-6-carboxylate

6-(4-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯

将 2-(4-溴吡啶-2-基)乙酸甲酯 **17d** (320 mg, 1.39 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(16 mL)中, 置换氩气三次。冰水浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠(255.94 mg, 6.40 mmol), 搅拌 0.5 小时后加入 2,3-双(氯甲基)吡嗪 **60b** (246.24 mg, 1.39 mmol)。室温搅拌 23 小时。反应液冷却到室温, 加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 以乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系), 得到 6-(4-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯 **60c** (240 mg), 产率 51.63%。

MS m/z (ESI): 333.9 [M+1]

第三步

methyl

6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyrazine-6-carboxylate

6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯

将 6-(4-溴吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯 **60c** (270 mg, 807.98 μ mol), 环丙烷磺酰胺(146.84 mg, 1.21 mmol), 碳酸铯(526.51 mg, 1.62 mmol), 2-二-叔丁膦基-2',4',6'-三异丙基联苯(68.62 mg, 161.60 μ mol)和氯化烯丙基钯(II)二聚物(29.56 mg, 80.80 μ mol)依次加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 90°C 搅拌 2 小时。加入水(20 mL)和乙酸乙酯(20 mL), 以乙酸乙酯萃取(20 mL×3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液(20 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离(洗脱剂: B 体系), 得到 6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯 **60d** (260 mg), 产率 85.95%。

MS m/z (ESI): 375.0 [M+1]

第四步

6-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]pyrazine-6-carboxamide

6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (50 mg, 232.29 μ mol) 加入到甲苯(2.83 mL)中, 置换氩气三次。缓慢滴加三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 mL, 406.50 μ mol), 搅拌 1 小时后, 加入 6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-羧酸甲酯 **60d** (86.97 mg, 232.29 μ mol), 然后升温至 90°C 搅拌 5 小时。减压浓缩, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 6-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-6,7-二氢-5H-环戊并[b]吡嗪-6-甲酰胺 **60** (35mg), 产率 21.74%

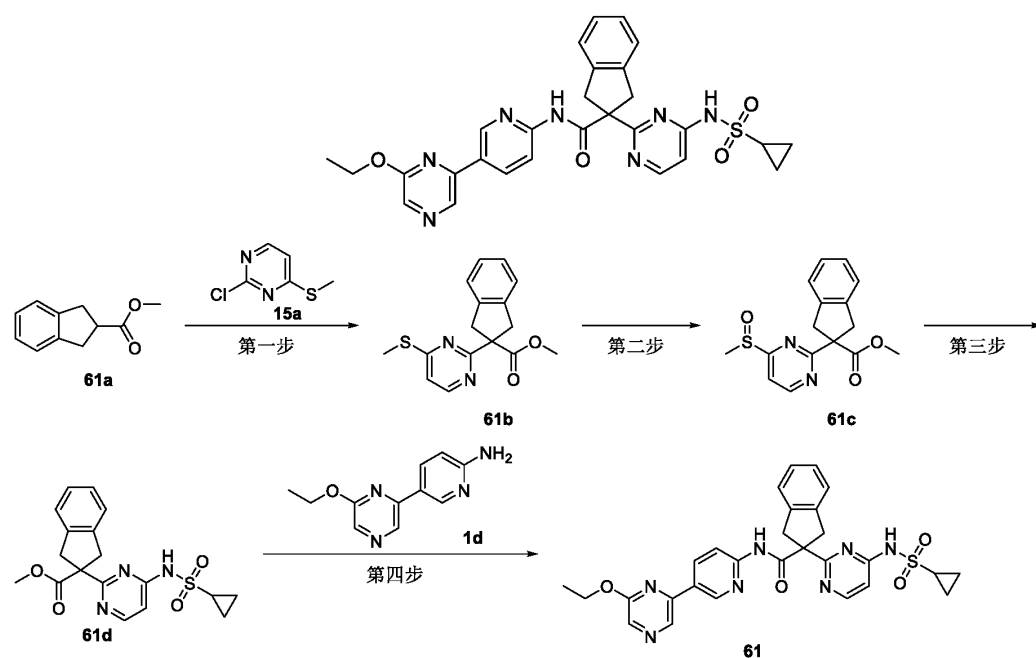
MS m/z (ESI): 558.2 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.36 (d, J=10.3Hz, 3H), 8.17 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (dd, J=5.6, 2.1Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.94 (d, J=17.2Hz, 2H), 3.68 (d, J=17.2Hz, 2H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 0.98-0.91 (m, 4H).

实施例 61

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酰胺



第一步

methyl 2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate
2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酸甲酯

将 2-氯-4-(甲硫基)嘧啶 **15a** (250 mg, 1.56 mmol) 和 2,3-二氢-1H-茚-2-甲酸甲酯 **61a** (822.78 mg, 4.67 mmol, 市售) 依次加入到四氢呋喃(3mL)中, 置换氩气三次。-30℃下, 缓慢滴加六甲基二硅基胺基锂(1.2 M 四氢呋喃溶液)(1.2 M, 4.67 mL), 然后室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酸甲酯 **61b** (350mg), 产率 74.86%。

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

第二步

methyl 2-(4-(methylsulfinyl)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate
2-(4-(甲亚磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-甲酸甲酯

将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯 **61b** (450 mg, 1.50 mmol) 和间氯过氧苯甲酸 (568.77 mg, 3.30 mmol) 依次加入到二氯甲烷 (0.5 mL) 中, 置换氩气三次, 室温搅拌 16 小时。反应液减压浓缩, 得到 2-(4-(甲亚磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯 **61c** (473mg), 直接用于下一步反应。

MS m/z(ESI): 317.1 [M+1]

第三步

methyl 2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxylate
2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯

将 2-(4-(甲亚磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯 **61c** (474mg, 1.50mmol), 环丙磺酰胺 (217.83mg, 1.80mmol) 和碳酸铯 (976.30mg, 3.00mmol) 依次加入到 N-甲基吡咯烷酮 (2 mL) 中, 置换氩气三次, 升温至 80℃ 搅拌 2 小时。反应液加入水 (20 mL) 和乙酸乙酯 (20 mL), 以乙酸乙酯萃取 (20 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, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离 (洗脱剂: B 体系) 纯化, 得到 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯 **61d** (230 mg), 产率 41.11%。

MS m/z(ESI): 374.1 [M+1]

第四步

2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide
2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (50 mg, 231.23 μ mol) 加入到甲苯 (2 mL) 中, 置换氩气三次。缓慢滴加三甲基铝 (2.0 M 甲苯溶液) (2 M, 404.65 μ L), 搅拌 1 小时后, 加入 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酸甲酯 **61d** (86.35 mg, 231.23 μ mol), 然后升温至 90℃ 搅拌 5 小时。反应液降至室温, 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; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺 **61** (6.3mg), 产率 3.93%。

MS m/z(ESI): 556.2 [M+1]

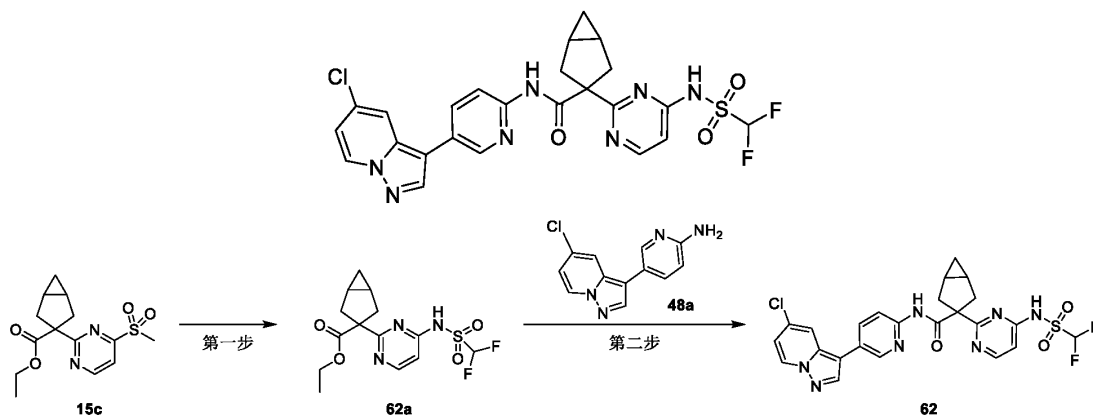
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.42 (s, 1H), 9.02 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.57-8.44 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.18 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.22 (dt, J=7.5, 3.7Hz, 2H), 7.13 (dd, J=5.5, 3.2Hz, 2H), 6.83 (d, J=5.7Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.85 (d, J=16.4Hz, 4H), 2.87 (tt, J=8.3, 4.8Hz, 1H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 3H), 1.01 (dt, J=6.9, 3.5Hz, 2H), 0.82-0.74 (m, 2H).

实施例 62

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环

[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15c** (110 mg, 354.42 μ mol), 二氟甲磺酰胺(46.46 mg, 354.42 μ mol)和碳酸铯(230.95 mg, 708.84 μ mol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时, 冷却到室温, 用 1 M 的稀盐酸调 pH=6, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 mL $\times$ 3), 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, 残留物用硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **62a** (60 mg), 产率 46.85%。

MS m/z (ESI): 362.0 [M+1]

第二步

N-(5-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 **48a** (45.95 mg, 187.81 μ mol)溶于甲苯(2.5 mL)中, 随后加入三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 307.32 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **62a** (61.70 mg, 170.74 μ mol), 升温至 90°C 下反应 1.5 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇(1 mL)淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液旋干, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **62** (14 mg), 产率 10.95%。

MS m/z (ESI): 560.1 [M+1]

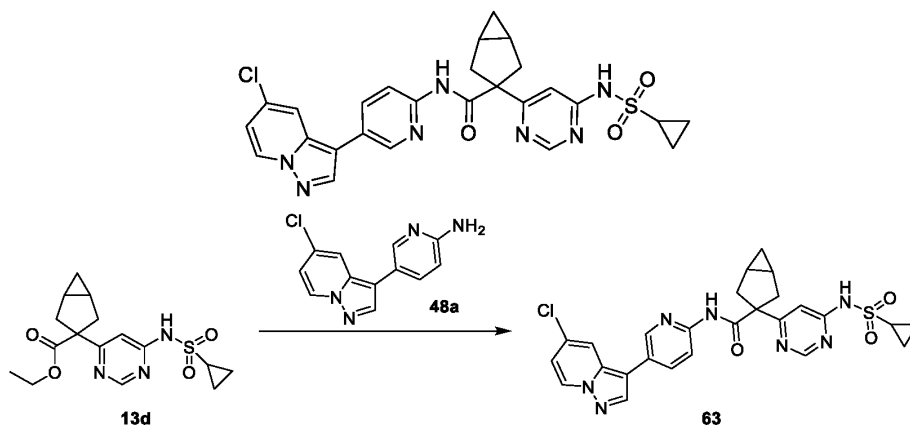
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.80 (d, *J*=7.4Hz, 1H), 8.65 (d, *J*=2.5Hz, 1H),

8.50 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 8.14-8.06 (m, 2H), 7.02 (dd, J=7.4, 2.3 Hz, 1H), 6.94-6.80 (m, 2H), 2.83 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.42 (dt, J=22.6, 4.5 Hz, 3H), 1.10 (t, J=6.9 Hz, 1H), 0.46-0.41 (m, 1H), 0.15 (d, J=4.4 Hz, 1H).

实施例 63

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



向 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-胺 **48a** (153.18 mg, 626.03 μ mol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 甲苯溶液) (2 M, 1.02 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (200 mg, 569.12 μ mol), 升温至 90°C 下反应 18 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇 (1 mL) 淬灭, 直接旋干溶剂, 残余物加入稀盐酸 (1 mL, 1 M) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)吡啶-2-基)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **63** (3 mg), 产率 0.96%。

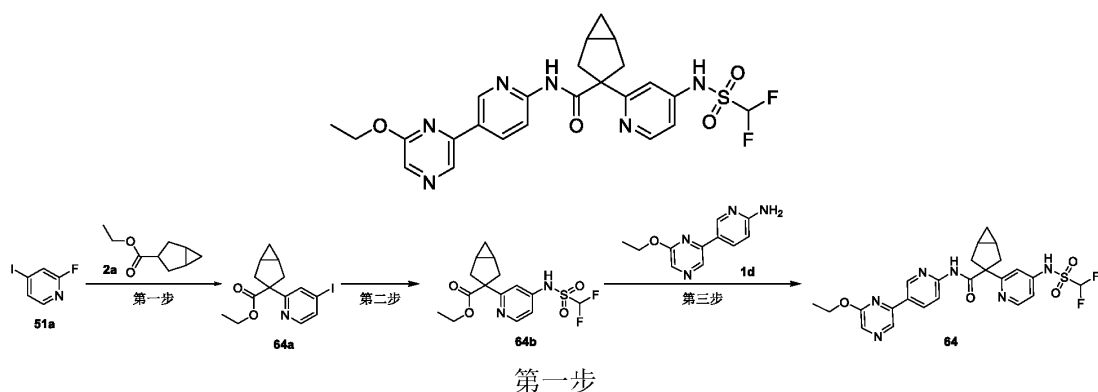
MS m/z (ESI): 550.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.09 (s, 1H), 8.81-8.74 (m, 2H), 8.64 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=5.5, 3.2 Hz, 2H), 7.05-6.91 (m, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.82 (d, J=13.7 Hz, 2H), 2.45-2.37 (m, 2H), 1.41 (dt, J=7.9, 3.6 Hz, 2H), 1.11-0.99 (m, 4H), 0.45 (d, J=6.4 Hz, 1H), 0.15 (d, J=4.5 Hz, 1H).

实施例 64

3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



ethyl 3-(4-iodopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-碘吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

2-氟-4-碘吡啶 **51a** (867.62 mg, 3.89 mmol), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (500 mg, 3.24 mmol)加入四氢呋喃(8 mL)中, 降温至-30℃, 加入六甲基二硅基胺基锂(1.2 M 四氢呋喃溶液)(1 M, 9.73 mL), 再升到室温搅拌 18 小时。加入饱和氯化铵淬灭, 加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-碘吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **64a** (600 mg), 产率 51.81%。

MS m/z (ESI): 357.1 [M+1]

第二步

ethyl 3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(4-碘吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **64a** (300 mg, 967.16 μ 67.), 二氟甲磺酰胺(507.19 mg, 3.87 mmol), 碳酸铯(630.24 mg, 1.93 mmol)和二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(41.07 mg, 96.72 μ 2.0, 烯丙基氯化钯(17.69 mg, 48.36 μ 8.3)依次加入到 1,4-二氧六环(3 mL)中, 置换氩气 3 次, 100° C 搅拌 2 小时。加入水(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤, 减压浓缩, 残留物用硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **64b** (50 mg, 138.74 μ 38.7, 产率 14.35%。

MS m/z(ESI): 361.0 [M+1]

第三步

3-(4-((difluoromethyl)sulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (72.00 mg, 332.99 μ 32.9 的甲苯(2 mL)溶液中加入

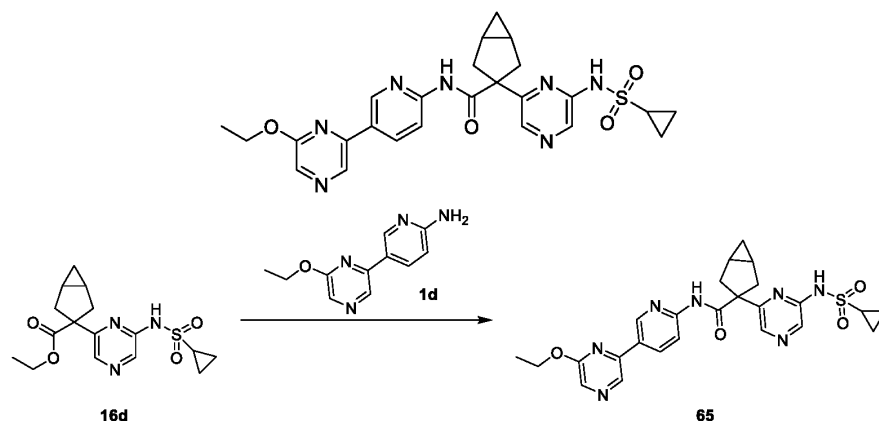
入三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 499.48 μ 99, 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **64b** (100 mg, 277.49 μ 77.4, 升温至 90° C 搅拌 1.5 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-((二氟甲基)磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **64** (13 mg), 产率 6.92%。

MS m/z(ESI): 531.1 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.60 (s, 1H), 8.97 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (dd, J=8.8, 2.5Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.1Hz, 1H), 7.09 (dd, J=6.9, 2.3Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.3Hz, 1H), 6.56 (t, J=53.4Hz, 1H), 4.38 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.03 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.20 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.40–1.25 (m, 5H), 0.35 (d, J=7.1Hz, 1H), -0.01 (d, J=4.5Hz, 1H).

实施例 65

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺)吡嗪-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (59.07 mg, 273.18 μ mol)和三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 409.77 μ 0)溶于甲苯(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **16d** (80 mg, 227.65 μ mol), 升温至 90° C 搅拌 1.5 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)分离, 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺)吡嗪-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(8mg), 产率 5.31%。

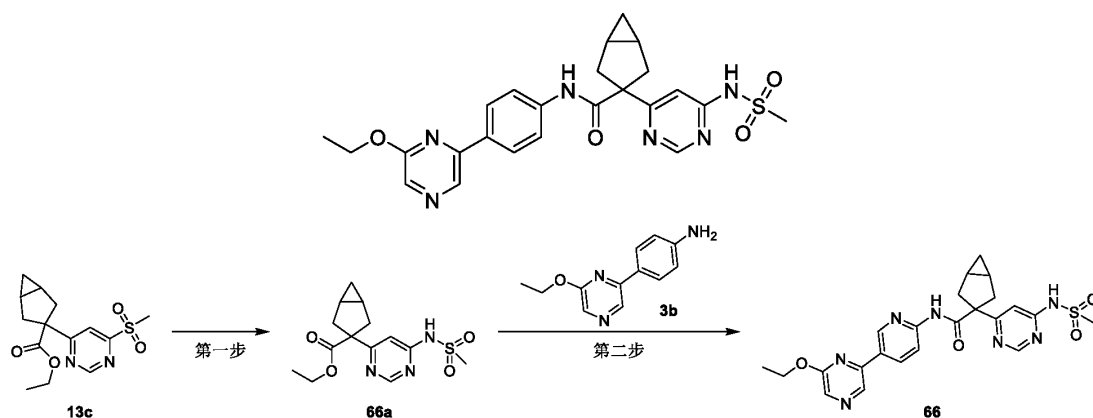
MS m/z(ESI): 522.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.85 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.85 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.32 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01-7.94 (m, 2H), 4.32 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 2.94 (s, 1H), 2.75 (d, $J=13.8\text{Hz}$, 2H), 2.32-2.24 (m, 2H), 1.25 (dt, $J=14.1, 7.6\text{Hz}$, 5H), 0.91 (dd, $J=4.7, 2.5\text{Hz}$, 2H), 0.75 (dd, $J=7.9, 2.7\text{Hz}$, 2H), 0.30 (td, $J=8.0, 5.3\text{Hz}$, 1H), -0.01 (d, $J=4.4\text{Hz}$, 1H).

实施例 66

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (200 mg, 679.42 μmol), 甲基磺酰胺(129.25 mg, 1.36 mmol), 碳酸铯(442.74 mg, 1.36 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **66a** (200 mg), 产率 90.47%。

MS m/z(ESI): 326.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (63.51 mg, 295.04 μmol)的甲苯(1 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 442.56 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(甲基磺酰胺基)

嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **66a** (80 mg, 245.86 μ mol), 升温至 90° C 搅拌 1.5 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 减压浓缩, 残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **66** (9 mg), 产率 5.68%。

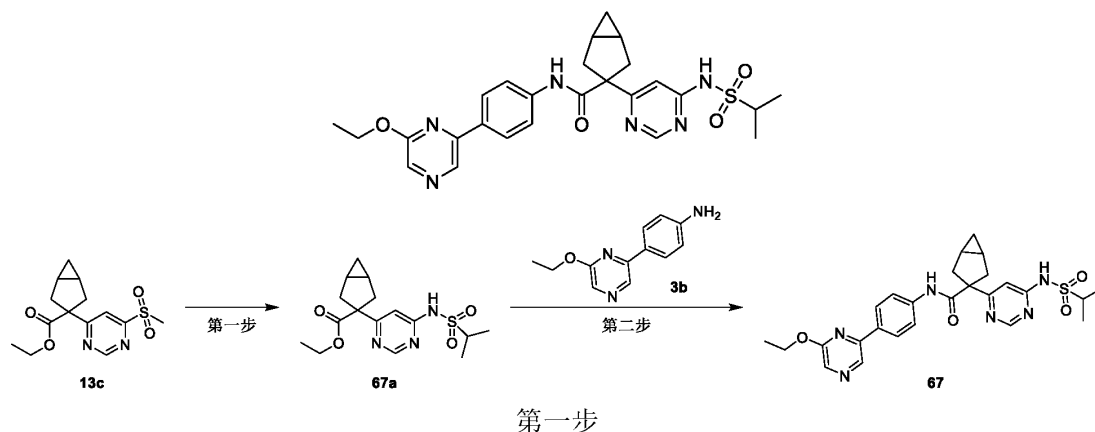
MS m/z(ESI): 495.1 [M+1]

¹HNMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.65 (d, J=15.9Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.73 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.35–2.26 (m, 2H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 5H), 0.30 (d, J=6.5Hz, 1H), -0.01 (d, J=4.4Hz, 1H).

实施例 67

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



ethyl 3-(6-((1-methylethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (158.15 mg, 509.57 μ mol), 丙烷-2-磺酰胺(94.15 mg, 764.35 μ mol), 碳酸铯(332.05 mg, 1.02 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 90° C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **67a** (170 mg), 产率 94.39%。

MS m/z(ESI): 354.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (73.08 mg, 339.52 μ mol) 的甲苯 (3 mL) 中加入三甲基铝 (1.0 M 正己烷溶液) (1 M, 1.02 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **67a** (100 mg, 282.94 μ mol), 升温至 105 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸 (1 mL, 1 M) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **67** (37 mg), 产率 20.13%。

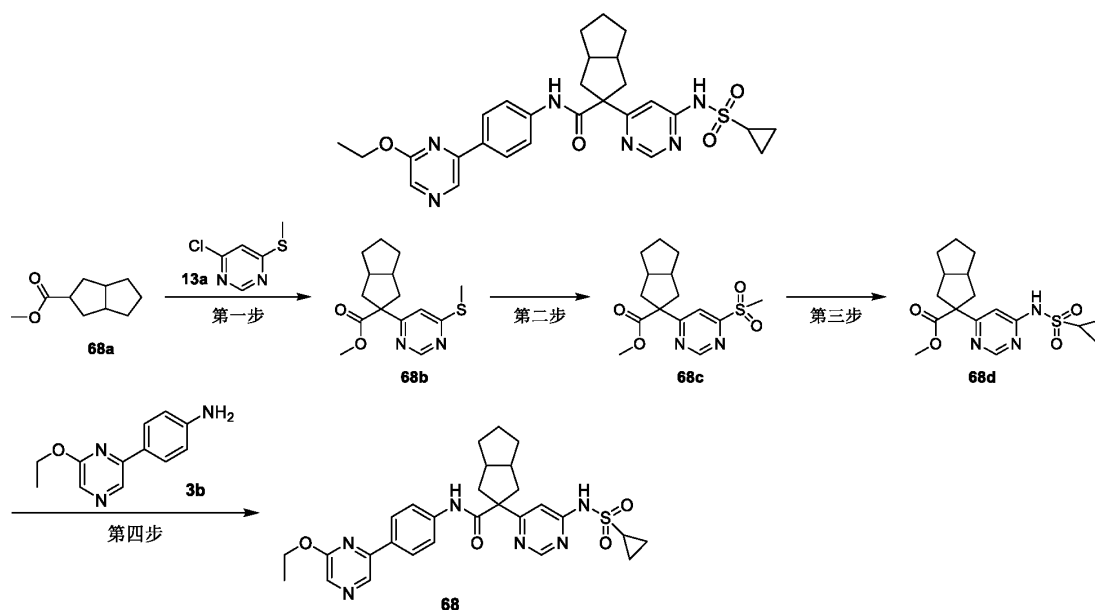
MS m/z (ESI): 523.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.6Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.93–2.72 (m, 3H), 2.44–2.34 (m, 2H), 1.39 (t, J=7.0Hz, 5H), 1.24 (d, J=6.7Hz, 6H), 0.41 (d, J=6.0Hz, 1H), 0.11 (d, J=4.4Hz, 1H).

实施例 68

2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydropentalene-2-carboxamide

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢戊搭烯-2-甲酰胺



第一步

methyl 2-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)octahydropentalene-2-carboxylate

2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯

将 4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (572.87 mg, 3.57 mmol), 八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68a** (500 mg, 2.97 mmol, 市售)溶于四氢呋喃(7 mL)中,降温至-30° C,加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 8.92 mL),再升到室温搅拌 4 小时。加入饱和氯化铵(50 mL)淬灭,乙酸乙酯(50 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,过滤旋干,残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系),得到 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68b** (630 mg),产率 72.50%。

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

第二步

methyl 2-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)octahydropentalene-2-carboxylate

2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯

将 2-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68b** (750 mg, 2.57 mmol), 间氯过氧苯甲酸(1.04 g, 5.13mmol, 85%purity)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 室温搅拌 4 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠(50 mL), 用二氯甲烷(50 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, 过滤旋干, 得到 2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68c** (830 mg), 产率 99.75%。直接投入下一步反应。

MS m/z(ESI): 325.0 [M+1]

第三步

methyl 2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)octahydropentalene-2-carboxylate

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯

2-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68c** (830 mg, 2.69 mmol), 环丙烷磺酰胺(423.90 mg, 3.50 mmol), 碳酸铯(1.75g,5.38mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(8 mL)中, 升温至 90° C 搅拌 2 小时。反应液减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68d** (600 mg), 产率 61.00%。

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

第四步

2-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydropentalene-2-carboxamide

2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢戊搭烯-2-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (70.68 mg, 328.37 μ mol)的甲苯(3 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 甲苯溶液)(2 M, 492.55 μ mol), 室温搅拌 1 小时, 后加入 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)八氢戊搭烯-2-羧酸甲酯 **68d** (100 mg, 273.64 μ mol), 升温至 105° C 搅拌 18 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN),

得到 2-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢戊搭烯-2-甲酰胺 **68** (11 mg), 产率 5.94%。

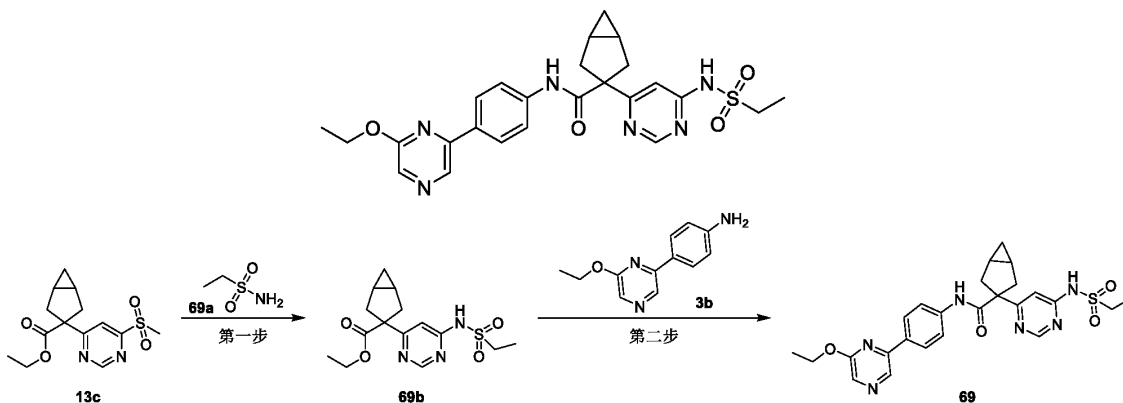
MS m/z (ESI): 549.1 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.34 (s, 1H), 8.75 (s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.74 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.47 (q, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 3.09 (s, 1H), 2.62 (d, $J=10.3\text{Hz}$, 3H), 1.87(t, $J=10.5\text{Hz}$, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.41 (q, $J=9.7, 6.9\text{Hz}$, 6H), 1.14–1.00 (m, 4H).

实施例 69

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (200 mg, 679.42 μmol), 乙磺酰胺 **69a** (148.31 mg, 1.36 mmol, 市售), 碳酸铯(442.74 mg, 1.36 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 90° C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **69b** (200 mg), 产率 86.73%。

MS m/z (ESI): 340.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μmol) 的甲苯(3 mL)溶液中加入三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 848.53 μmol), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **69b** (80 mg, 235.70 μmol), 升温至 105° C 搅拌 18

小时。冷却到室温，加入少量的甲醇淬灭，旋干溶剂，加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL)，过滤，滤液减压浓缩，残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5μm, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **69** (23 mg)，产率 15.05%。

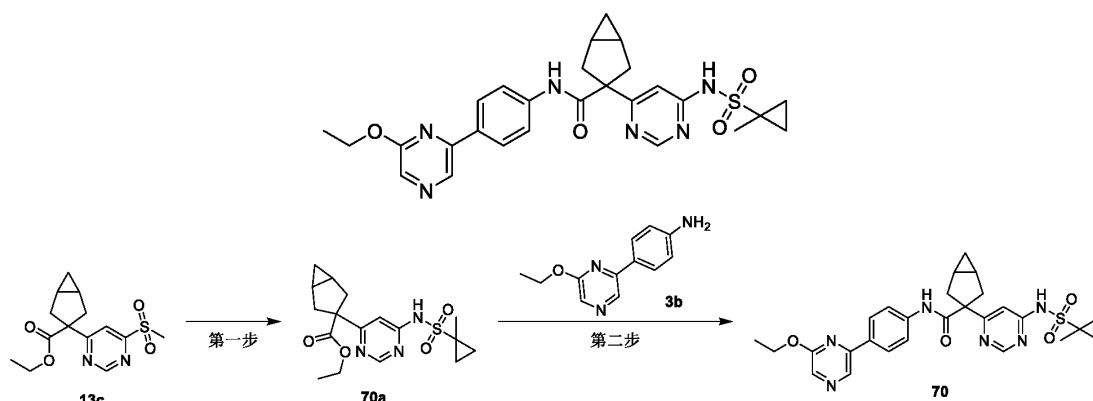
MS m/z(ESI): 509.1 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.65 (d, J=9.5Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.72 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.29 (dd, J=13.2,3.3Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.0Hz, 5H), 1.07 (t, J=7.3Hz, 3H), 0.30 (d, J=6.2Hz, 1H), -0.01 (d, J=4.4Hz, 1H).

实施例 70

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylcyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl

3-(6-((1-methylcyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (158.15 mg, 509.57 μmol), 1-甲基环丙烷磺酰胺(137.77 mg, 1.02 mmol), 碳酸铯(332.05mg,1.02mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，升温至 90°C 搅拌 3 小时。减压浓缩，残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)，得到 3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **70a** (170 mg)，产率 91.29%。

MSm/z(ESI): 366.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-methylcyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μ mol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (1.0 M 正己烷溶液) (1 M, 848.53 μ mol), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **70a** (86.14 mg, 235.70 μ mol), 升温至 105 $^{\circ}$ C 搅拌 18 小时。反应液冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 旋干溶剂, 加入稀盐酸 (1 mL, 1 M) 和二氯甲烷 (5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-甲基环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **70** (12 mg), 产率 7.53%。

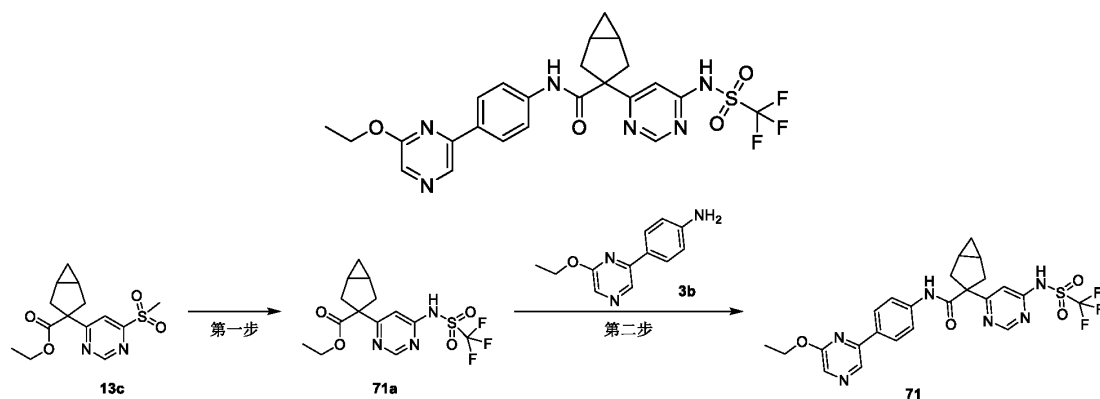
MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.65 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 4.36 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.73 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.30 (d, J=13.2Hz, 2H), 1.35–1.15 (m, 10H), 0.73 (s, 2H), 0.31 (d, J=6.8Hz, 1H), 0.04–0.07 (m, 1H).

实施例 71

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((trifluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-((trifluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (150 mg, 83.3 μ mol), 三氟甲磺酰胺 (144.11 mg, 83.3 μ mol), 碳酸铯 (314.94 mg, 83.3 μ mol) 加入 N-甲基吡

咯烷酮(2 mL)中,升温至 120° C 搅拌 2 小时。反应液减压除去溶剂,残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化,得到 3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **71a** (80 mg), 产率 43.63%。

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

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((trifluoromethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (68.09 mg, 316.33 μ 16.3 的甲苯(3 mL)溶液中加入三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 948.98 μ 4), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **71a** (100 mg, 263.61 μ 63.6, 升温至 105° C 搅拌 18 小时。加入少量的甲醇淬灭, 旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250 $\times$ 21.2mmI.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((三氟甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(35 mg), 产率 19.44%。

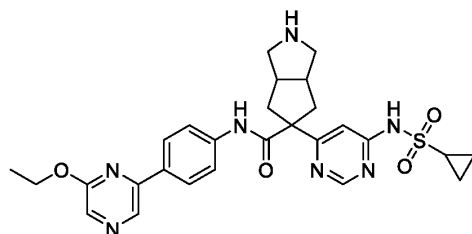
MS m/z(ESI): 549.1 [M+1]

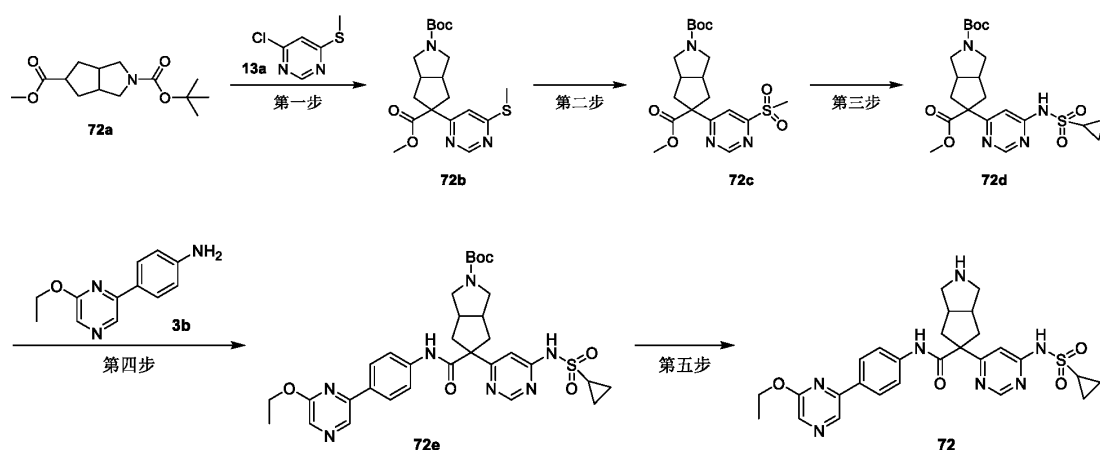
¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.62 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.57 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.20 (s, 1H), 4.33 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.71 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.26–2.16 (m, 2H), 1.27 (dt, J=14.0,5.5Hz, 5H), 0.32 (d, J=5.6Hz, 1H), -0.01 (d, J=4.6Hz, 1H).

实施例 72

5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-carboxamide

5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺





第一步

2-(tert-butyl) 5-methyl

5-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2,5(1H)-dicarboxylate

2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯

4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (524.81 mg, 3.27 mmol), 2-(叔丁基)5-甲基六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯 **72a** (800 mg, 2.97 mmol)溶于四氢呋喃(4.77mL)中, 降温至-30° C, 加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 8.91 mL), 再升到室温搅拌 4 小时。加入饱和氯化铵溶液(50 mL)淬灭反应, 乙酸乙酯(50 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和氯化钠洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯 **72b** (360 mg), 产率 30.80%。
MS m/z(ESI): 394.0 [M+1]

第二步

2-(tert-butyl) 5-methyl

5-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2,5(1H)-dicarboxylate

2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯

将 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯 **72b** (320 mg, 813.22 μmol), 间氯过氧苯甲酸(330.20 mg, 1.63mmol, 85%purity)溶于二氯甲烷(4 mL)中, 室温反应 2 小时。反应完全后, 加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 用二氯甲烷(50 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, 过滤旋干, 得到 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯 **72c** (250 mg), 产率 75.07%。直接投入下一步反应。

MS m/z(ESI): 354.0 [M+1-56]

第三步

2-(tert-butyl) 5-methyl

5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2,5(1H)-dicarbo

xylate

2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸甲酯
 将 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸酯 **72c** (360 mg, 879.12 μ mol), 环丙烷磺酰胺(213.03 mg, 1.76 mmol), 碳酸铯(572.87 mg, 1.76 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90° C 搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸甲酯 **72d** (280 mg), 产率 68.27%。
 MS m/z(ESI): 467.0 [M+1]

第四步

tert-butyl

5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-5-((4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)carbamoyl)hexahydrocyclopenta[c]pyrrole-2(1H)-carboxylate
 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-5-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (107.96 mg, 501.55 μ mol)的甲苯(3 mL)中加入三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 1.39 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 2-(叔丁基)5-甲基-5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2,5(1H)-二羧酸甲酯 **72d** (180 mg, 385.81 μ mol), 升温至 105° C 搅拌 18 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-5-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 **72e** (180 mg), 产率 71.80%。
 MS m/z(ESI): 550.1 [M+1-100]

第五步

5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)octahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-carboxamide
 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺

将 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-5-((4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)氨基甲酰基)六氢环戊[c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 **72e** (180 mg, 277.03 μ mol)溶于盐酸 1,4-二氧六环溶液(10 mL, 4 M), 室温搅拌 4 小时。减压浓缩旋干溶剂, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺 **72** (150 mg), 产率 79.96%。

MSm/z(ESI): 550.1 [M+1]

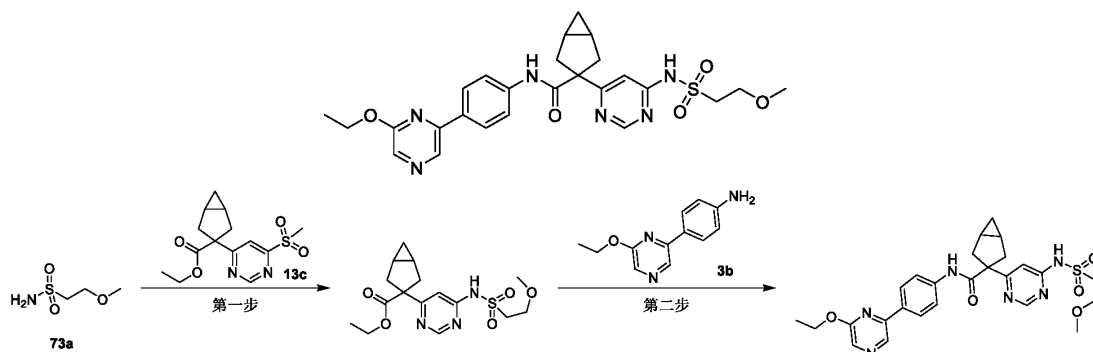
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.57 (s, 1H), 8.97 (s, 2H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.30-6.98 (m, 2H), 4.47 (d, J=7.1Hz, 2H), 3.18 (d,

$J=10.3\text{Hz}$, 5H), 2.86 (s, 2H), 2.68 (s, 2H), 2.25 (s, 2H), 1.39 (t, $J=7.0\text{Hz}$, 3H), 1.06 (dd, $J=23.4, 6.3\text{Hz}$, 4H).

实施例 73

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((2-methoxyethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-((2-methoxyethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (150 mg, 483.30 μmol), 2-甲氧基乙磺酰胺 **73a** (134.52 mg, 966.59 μmol , 市售), 碳酸铯(314.94 mg, 966.59 μmol) 加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 120°C 搅拌 2 小时。减压除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **73b** (130 mg), 产率 72.81%。

MS m/z (ESI): 370.0 $[M+1]$

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((2-methoxyethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μmol) 的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 848.53 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **73b** (87.08 mg, 235.70 μmol), 升温至 105°C 搅拌 18 小时。反应液冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; $250 \times 21.2\text{mm I.D.}$; $5\mu\text{m}$, 20mL/min ; 流动相 A: 0.05% TFA+ H_2O ,

流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((2-甲氧基乙基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺(23 mg), 产率 14.20%。

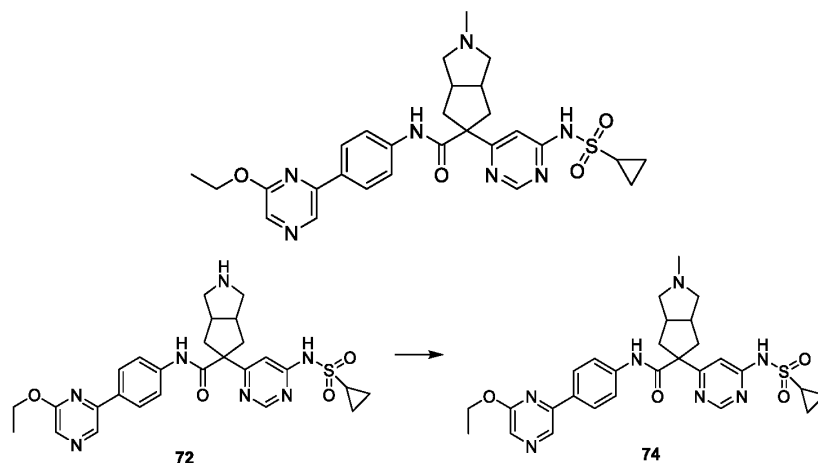
MSm/z(ESI): 539.1 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.63 (s, 1H), 8.65 (d, J=8.6Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.35 (q, J=7.0Hz, 2H), 3.70-3.53 (m, 4H), 3.01 (s, 3H), 2.73 (d, J=13.5Hz, 2H), 2.29 (d, J=13.3Hz, 2H), 1.28 (t, J=7.1Hz, 5H), 0.30(d, J=6.8Hz, 1H), -0.01 (d, J=4.2Hz, 1H).

实施例 74

5-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-2-methylcyclopentahydrocyclopenta[c]pyrrole-5-carboxamide

5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺



将 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺 **72** (90 mg, 163.74 μmol), 甲酸(18.83 mg, 409.36 μmol), 多聚甲醛(14.74 mg, 491.23 μmol)和氢氧化钠(6.55 mg, 163.74 μmol)溶于四氢呋喃(5 mL)中, 升温至 75° C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 残余物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBELKromasil; 250×21.2mmI.D.; 5μm, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-2-甲基八氢环戊[c]吡咯-5-甲酰胺 **74** (1.29 mg), 产率 1.15%。

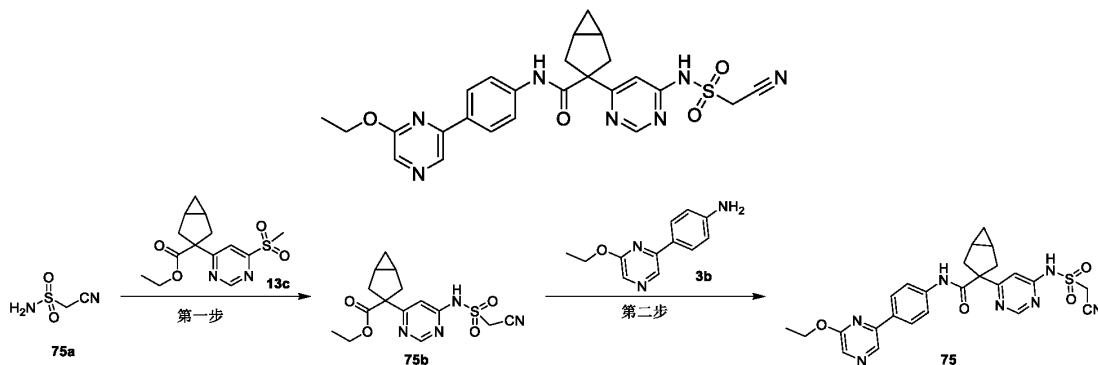
MS m/z(ESI): 564.2 [M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.89 (s, 1H), 9.57 (d, J=40.9Hz, 1H), 8.78 (d, J=22.1Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.76 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.09 (d, J=14.2Hz, 1H), 4.47 (d, J=7.1Hz, 2H), 4.13-3.94 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.48 (d, J=10.8Hz, 1H), 3.10 (d, J=14.4Hz, 2H), 2.88 (d, J=43.6Hz, 7H), 2.21 (s, 2H), 1.38 (d, J=7.1Hz, 3H), 1.12-0.96 (m, 4H).

实施例 75

3-(6-((cyanomethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-((氰甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-((cyanomethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-((氰基甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (200 mg, 644.40 μ mol), 氰基甲磺酰胺 **75a** (154.82 mg, 1.29 mmol, 市售), 碳酸铯(419.91 mg, 1.29 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 90° C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(6-((氰基甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **75b** (150 mg), 产率 66.43%。

MS m/z(ESI): 351.0 [M+1]

第二步

3-(6-((cyanomethyl)sulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-((氰甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 848.53 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-((氰基甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **75b** (82.59 mg, 235.70 μ mol), 升温至 105° C 搅拌 18 小时。冷却到室温, 加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸(1 mL, 1 M)和二氯甲烷(5 mL), 过滤, 滤液减压浓缩, 残余物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2mm I.D.; 5 μ m, 20mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-((氰甲基)磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **75** (1.07 mg), 产率 0.85%。

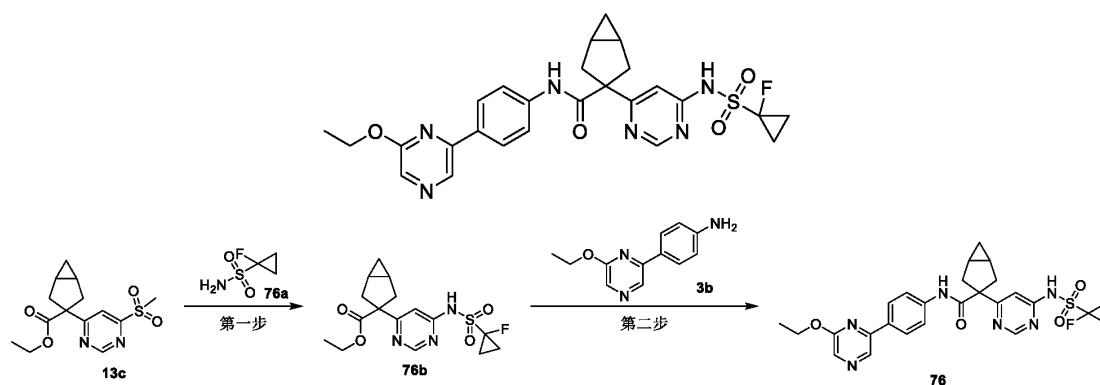
MS m/z(ESI): 520.1[M+1]

¹HNMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.74 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.6Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.47 (q, J=7.0Hz, 2H), 2.84 (d, J=13.6Hz, 2H), 2.41–2.31 (m, 2H), 1.40 (q, J=7.2Hz, 5H), 0.44 (d, J=6.5Hz, 1H), 0.13 (d, J=4.4Hz, 1H).

实施例 76

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-fluorocyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl

3-(6-((1-fluorocyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13c** (170 mg, 547.74 μmol), 1-氟环丙烷磺酰胺 **76a** (76.22 mg, 547.74 μmol) 和碳酸铯 (356.93 mg, 1.10 mmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (1.5 mL) 中, 升温至 90°C 搅拌 1 小时。油泵拉干溶剂, 残留物经过硅胶柱层析法 (洗脱剂: A 体系) 分离纯化, 得到 3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **76b** (150 mg), 产率 74.13%。

MS m/z (ESI): 370.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-((1-fluorocyclopropane)-1-sulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μmol) 和三甲基铝 (1.0 M 正己烷溶

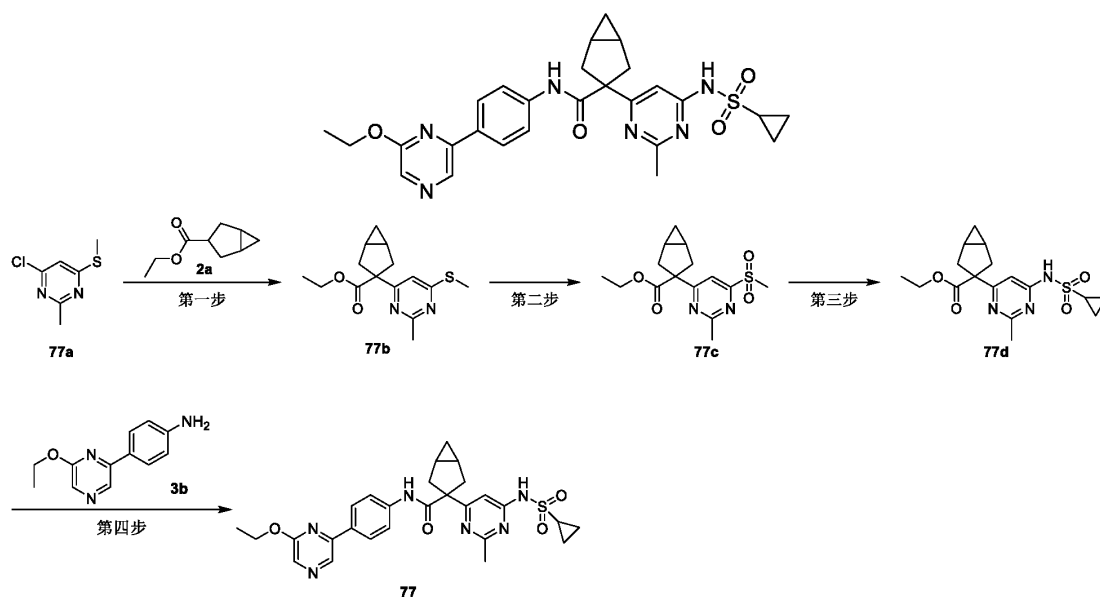
液)(1 M, 848.53 μ L)加入甲苯(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **76b** (87.07 mg, 235.70 μ mol), 升温至 105°C 搅拌 18 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 减压浓缩, 残留物再用甲醇溶解后通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-((1-氟环丙烷)-1-磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **76** (6 mg), 产率 3.62%。

MS m/z (ESI): 539.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 1H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.83 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.38 (d, J=13.4 Hz, 2H), 1.51-1.36 (m, 9H), 0.43 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.12 (t, J=4.4 Hz, 1H)。

实施例 77

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(2-methyl-6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(2-甲基-6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-70°C 下, 向 4-氯-2-甲基-6-甲基氨基嘧啶 **77a** (679.55 mg, 3.89 mmol, 市售)和双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **2a** (300 mg, 1.95 mmol)的四氢呋喃(10 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.84 mL), 后慢慢升至室温搅拌 2 小时。加入饱和氯化铵的溶液淬灭反应,

加入乙酸乙酯(50 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, 粗品经过硅胶柱层析法分离(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(2-甲基-6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77b** (160 mg), 产率 28.13%。

MS m/z (ESI): 293.1 [M+1]

第二步

ethyl 3-(2-methyl-6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(2-甲基-6-(甲基硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77b** (220 mg, 752.41 μ mol)加入间氯过氧苯甲酸(305.51 mg, 1.50 mmol, 85% purity)的二氯甲烷(4 mL)溶液中, 室温下搅拌 3 小时。向反应液中加入饱和碳酸氢钠溶液, 用二氯甲烷(10 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 3-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77c** (244 mg), 产率 99.97%, 粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 325.0 [M+1]

第三步

ethyl

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methylpyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate
3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(2-甲基-6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77c** (255.63 mg, 828.89 μ mol), 环丙烷磺酰胺(120.51 mg, 994.67 μ mol)和碳酸铯(540.14 mg, 1.66 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(1.5 mL)中, 升温至 100°C 搅拌 1 小时。油泵将溶剂拉干, 粗品经过硅胶柱层析法分离(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77d** (200 mg), 产率 66.02%

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

第四步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methylpyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(6-(环丙基磺酰胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μ mol)和三甲基铝(1.0 M 正己烷溶液)(1 M, 848.53 μ L)溶于甲苯(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **77d** (86.14 mg, 235.70 μ mol), 升温至 105°C 搅拌 18 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 减压浓缩, 残留物再用甲醇溶解通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺 **77** (36 mg), 产率 22.82%。

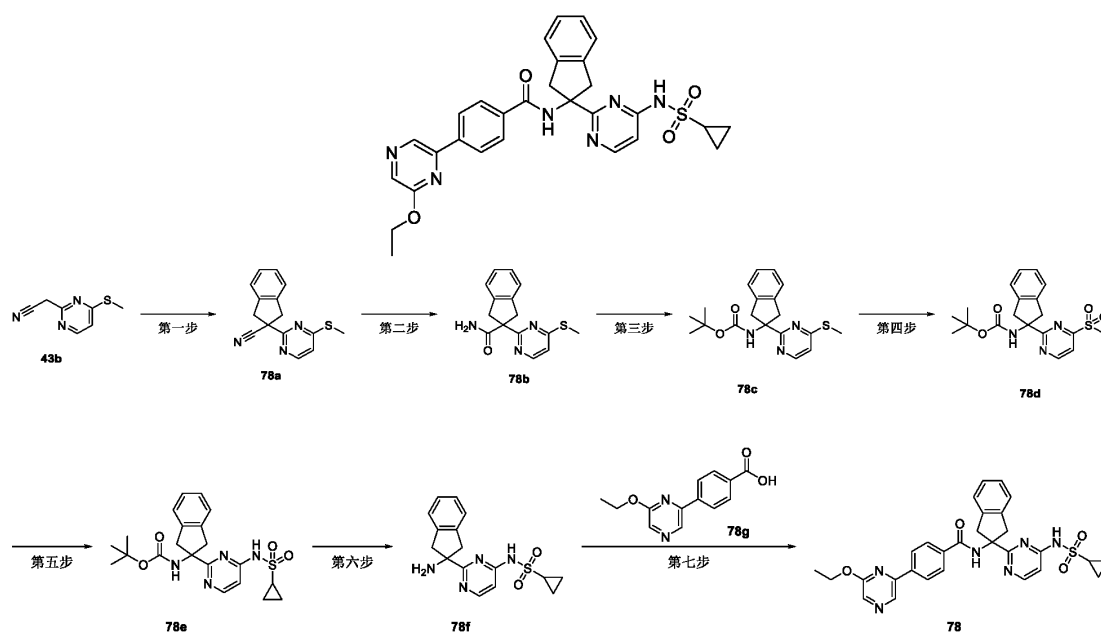
MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.64 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.69 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.39 (s, 6H), 1.29 (t, J=6.7 Hz, 5H), 0.87 (d, J=23.0 Hz, 4H), 0.29 (d, J=6.9 Hz, 1H), -0.00 (d, J=4.7 Hz, 1H).

实施例 78

N-(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺



第一步

2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carbonitrile

2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-腈

将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙腈 **43b** (600 mg, 3.63 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 置换氩气三次。冰浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠(334.11 mg, 8.35 mmol), 搅拌半小时后加入 1,2-双(氯甲基)苯(826.45 mg, 4.72 mmol)。室温搅拌 23 小时。向反应液中加入水(100 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(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-腈 **78a** (700 mg), 产率 72%。

MS m/z (ESI): 268.1 [M+1]

第二步

2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-indene-2-carboxamide

2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺

将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-腈 **78a** (700 mg, 2.62 mmol), 碳酸钾 (144.75 mg, 1.05 mmol) 依次加入到二甲基亚砷 (20 mL) 中, 冰浴下滴加双氧水 (2 mL), 室温搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法 (洗脱剂: A 体系) 分离纯化, 得到 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺 **78b** (500 mg), 产率 65%。

MS m/z (ESI): 286.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (2-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)carbamate

(2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-甲酰胺 **78b** (200 mg, 700.86 μmol), 四乙酸铅 (1.24 g, 2.80 mmol) 依次加入到叔丁醇 (5 mL) 中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 7 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法 (洗脱剂: A 体系) 分离纯化, 得到 (2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **78c** (150 mg), 产率 60%。

MS m/z (ESI): 358.0 [M+1]

第四步

tert-butyl (2-(4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)carbamate

(2-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸酯

将 (2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **78c** (150 mg, 419.62 μmol), 间氯过氧苯甲酸 (127.79 mg, 629.43 μmol) 依次加入到二氯甲烷 (3 mL) 中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入亚硫酸钠水溶液淬灭, 再加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL × 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL × 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到粗品 (2-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸酯 **78d** (160 mg)。粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 290.1 [M+1-100]

第五步

tert-butyl

(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)carbamate

(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (2-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)氨基甲酸酯 **78d** (160 mg, 410.82

μmol), 环丙烷磺酰(59.73 mg, 492.98 μmol), 碳酸铯(267.70 mg, 821.63 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加热至 100°C 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **78e** (120 mg), 产率 68%。

MS m/z (ESI): 431.1 [M+1]

第六步

N-(2-(2-amino-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)pyrimidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(2-(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **78e** (120 mg, 278.73 μmol), 加入到 1M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到粗品 N-(2-(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **78f** (90 mg), 产率 97%。

MS m/z (ESI): 331.0 [M+1]

第七步

N-(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酸 **78g** (70 mg, 286.60 μmol , 根据公开专利"WO2022087634"制备而得), N-(2-(2-氨基-2,3-二氢-1H-茚-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **78f** (94.69 mg, 286.60 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(130.77 mg, 343.92 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(150.16 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 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+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茚-2-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺 **78** (64mg), 产率 39%。

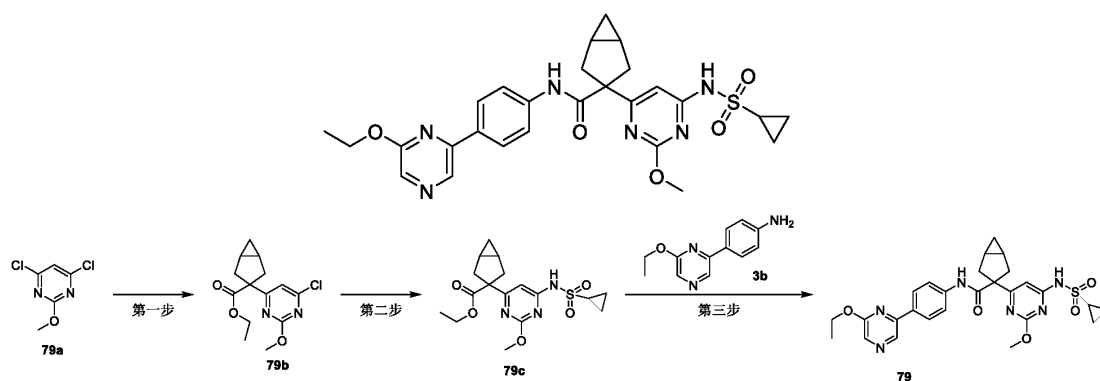
MS m/z (ESI): 557.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.20(d, J=8.4 Hz, 2H), 8.02 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (dd, J=5.4, 3.3 Hz, 2H), 7.19-7.14 (m, 2H), 6.76 (d,J=5.7 Hz, 1H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.82 (d, J=16.6 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.86 (tt, J=8.3, 3.9 Hz,1H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.00-0.93 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H).

实施例 79

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methoxypyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(6-chloro-2-methoxypyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-70°C 下, 向 4,6-二氯-2-甲氧基嘧啶 **79a** (413.79 mg, 2.88 mmol), 双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯(300 mg, 1.95 mmol)的四氢呋喃(5 mL)溶液中加入加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.84 mL), 再升到室温搅拌 2 小时。想反应一下加入饱和氯化铵的水溶液(50 mL)淬灭, 加入乙酸乙酯(50 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, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **79b** (570 mg), 产率 98.73%。

MS m/z (ESI): 297.1 [M+1]

第二步

ethyl

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methoxypyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(6-氯-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **79b** (100 mg, 336.99 μmol), 环丙烷磺酰胺(61.24 mg, 505.48 μmol), 碳酸铯(219.59 mg, 673.97 μmol)和二叔丁基-[2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基]膦(14.31 mg, 33.70 μmol), 氯化烯丙基钯(II)二聚物(6.16 mg, 16.85 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 100°C 搅拌 2 小时。减压浓缩除去溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **79c** (50 mg), 产率 38.90%。

MS m/z (ESI): 382.0 [M+1]

第三步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)-2-methoxypyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙基磺酰胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺

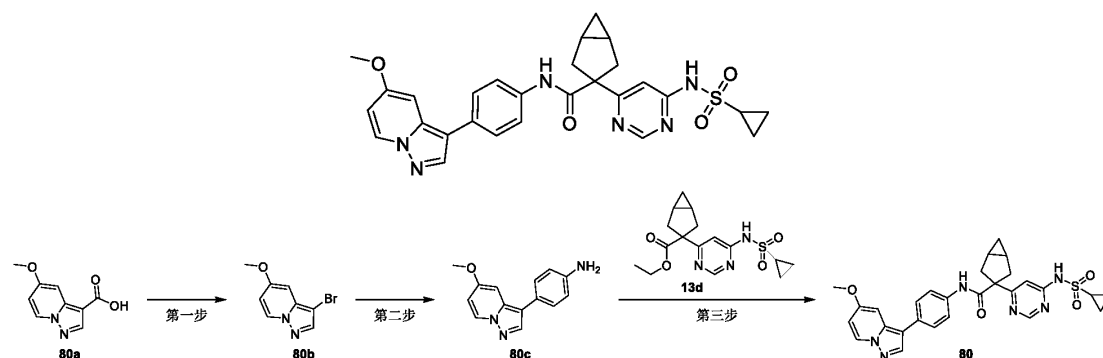
向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (60.88 mg, 282.84 μmol) 的甲苯 (1.58 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 甲苯溶液) (2 M, 424.27 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙基磺酰基氨基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **79c** (89.91 mg, 235.70 μmol), 升温至 105°C 搅拌 18 小时。向反应液中加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解后经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)-2-甲氧基嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己基-3-甲酰胺 **79** (20 mg), 产率 10.60%。MS m/z (ESI): 551.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.60 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.97 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 2H), 6.40 (s, 1H), 4.41-4.34 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.99 (tt, J=8.0, 4.9 Hz, 1H), 2.69 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.36-2.28 (m, 2H), 1.29 (t, J=6.9 Hz, 5H), 0.99-0.90 (m, 4H), 0.30 (td, J=8.0, 5.4 Hz, 1H).

实施例 80

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

3-bromo-5-methoxy-pyrazolo[1,5-a]pyridine

3-溴-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶

将 5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸 **80a** (530 mg, 2.76 mmol, 市售) 和 N-溴代丁二酰亚胺 (589.03 mg, 3.31 mmol) 溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (5 mL), 室温搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 用乙酸乙酯 (50 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 3-溴-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶 **80b** (600 mg), 产率 95.81%。

MS m/z (ESI): 227.1 [M+1]

第二步

4-(5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)aniline

4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺

将 3-溴-5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶 **80b** (350 mg, 1.54 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(439.03 mg, 2.00 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(112.79 mg, 154.15 μ mol), 碳酸钾(639.13 mg, 4.62 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (5 mL)和水(1 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 1.5 小时。减压浓缩, 直接旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **80c** (350 mg), 产率 94.90%。

MS m/z (ESI): 240.1 [M+1]

第三步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **80c** (74.90 mg, 313.02 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 512.21 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (100 mg, 284.56 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 1.5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液除去有机相后, 粗品经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **80** (44 mg), 产率 20.66%。

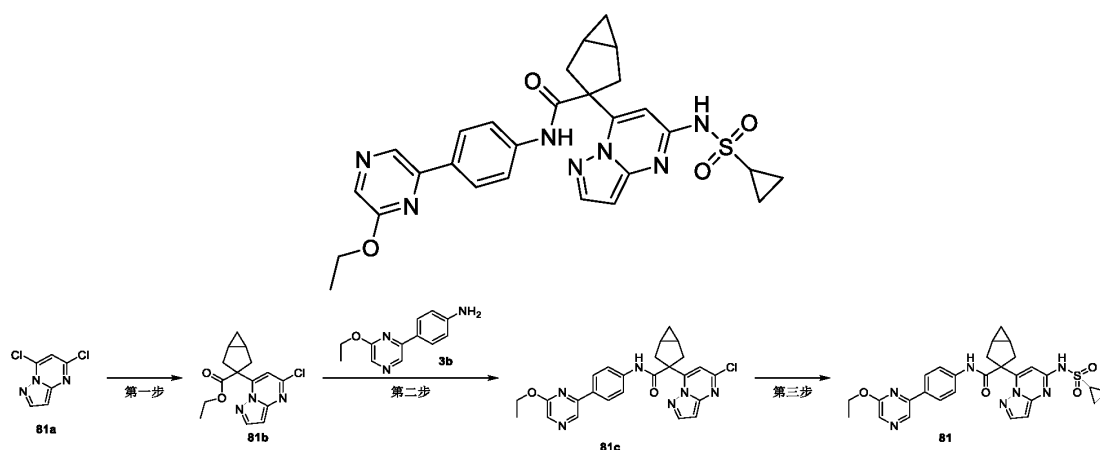
MS m/z (ESI): 545.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.48 (dd, J=7.6, 2.7 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.27 (d, J=13.6 Hz, 2H), 1.27 (dt, J=7.8, 3.4 Hz, 2H), 0.91 (dt, J=23.6, 5.1 Hz, 4H), 0.31-0.23 (m, 1H), -0.01 (d, J=4.5 Hz, 1H).

实施例 81

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

-70°C 下, 向 5,7-二氯吡唑并[1,5-a]嘧啶 **81a** (731.54 mg, 3.89 mmol, 市售)的四氢呋喃 (10 mL)中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 9.73 mL), 慢慢升温至-30°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入饱和氯化铵的水溶液(20 mL), 乙酸乙酯萃取(20 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, 过滤, 减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **81b** (750 mg), 产率 75.65%。

MS m/z (ESI): 306.1 [M+1]

第二步

3-(5-chloropyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-N-[4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl]bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-[4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基]双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (591.35 mg, 2.75 mmol)的甲苯(5 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 4.12 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **81b** (700 mg, 2.29 mmol)的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸到 pH=3-4, 加入乙酸乙酯, 搅拌 0.5 小时, 再用饱和碳酸氢钠溶液(20 mL)中和, 过滤除去不溶固体, 滤液分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-[4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基]双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **81c** (100 mg), 产率 9.20%。

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

第三步

3-(5-(cyclopropanesulfonamido)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phe

nyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(5-氯吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-[4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基]双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **81c** (100 mg, 210.55 μmol), 环丙烷磺酰胺(33.16 mg, 273.72 μmol), 碳酸铯(137.20 mg, 421.10 μmol)和二叔丁基-(2-(2,4,6-三异丙基苯基)苯基)膦(8.94 mg, 21.06 μmol), 氯化烯丙基钯(II)二聚物(3.85 mg, 10.53 μmol)依次加入到 1,4-二氧六环(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 升温至 100°C 搅拌 2 小时。旋干溶剂, 粗品过滤不溶固体, 再通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(5-(环丙烷磺酰胺基)吡唑并[1,5-a]嘧啶-7-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **81** (25 mg), 产率 15.83%。

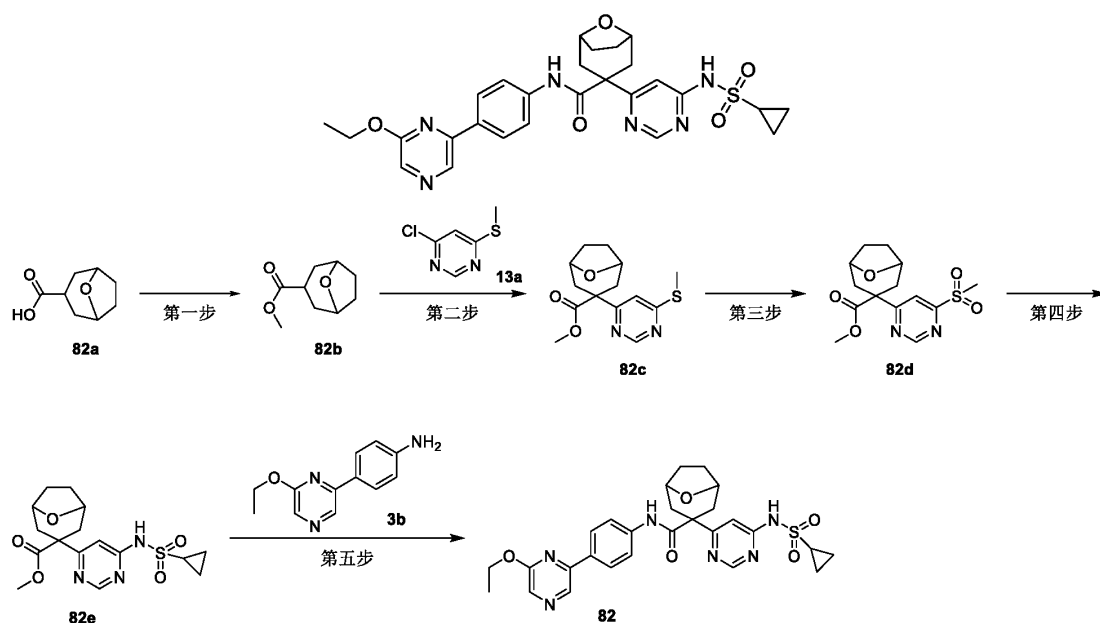
MS m/z (ESI): 560.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.18 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07-7.94 (m, 3H), 7.59 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.45 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.63-2.53 (m, 4H), 1.53-1.45 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.19-1.07 (m, 4H), 0.81 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 0.46 (d, $J=4.5$ Hz, 1H).

实施例 82

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸 **82a** (1.7 g, 10.88 mmol, 市售), 碳酸钾(4.51 g, 32.65 mmol), 碘甲烷(4.64 g, 32.65 mmol, 2.03 mL)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 升温至 60°C 搅拌 18 小时。向反应液中加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL), 有机相分离, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82b** (1.1 g), 产率 59.37%。

第二步

methyl 3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 4-氯-6-甲基氨基嘧啶 **13a** (1.14 g, 7.11 mmol), 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82b** (1.1 g, 6.46 mmol)的四氢呋喃(15 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 19.39 mL), 再升到室温搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵(100 mL)淬灭反应, 分离有机相, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 残留物通过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82c** (1.2 g), 产率 63.08%。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

第三步

methyl 3-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82c** (1.2 g, 4.08 mmol), 间氯过氧苯甲酸(1.66 g, 8.15 mmol)溶于二氯甲烷(10 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 二氯甲烷(50 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, 过滤旋干, 得到 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82d** (1.2 g), 产率 90.20%。粗品直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 327.0 [M+1]

第四步

methyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82d** (1.1 g, 3.37 mmol), 环丙烷磺酰胺(490.03 mg, 4.04 mmol)和碳酸铯(2.20 g, 6.74 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(8 mL), 升温至 100°C 搅拌 1 小时。向反应液中加入水 (50 mL), 乙酸乙酯萃取(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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (1 g), 产率 80.75%。

MS m/z (ESI): 368.0 [M+1]

第五步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (351.51 mg, 1.63 mmol) 的甲苯 (5 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (2 M, 2.45 mL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (500 mg, 1.36 mmol) 的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 后经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **82** (65 mg), 产率 6.90%。

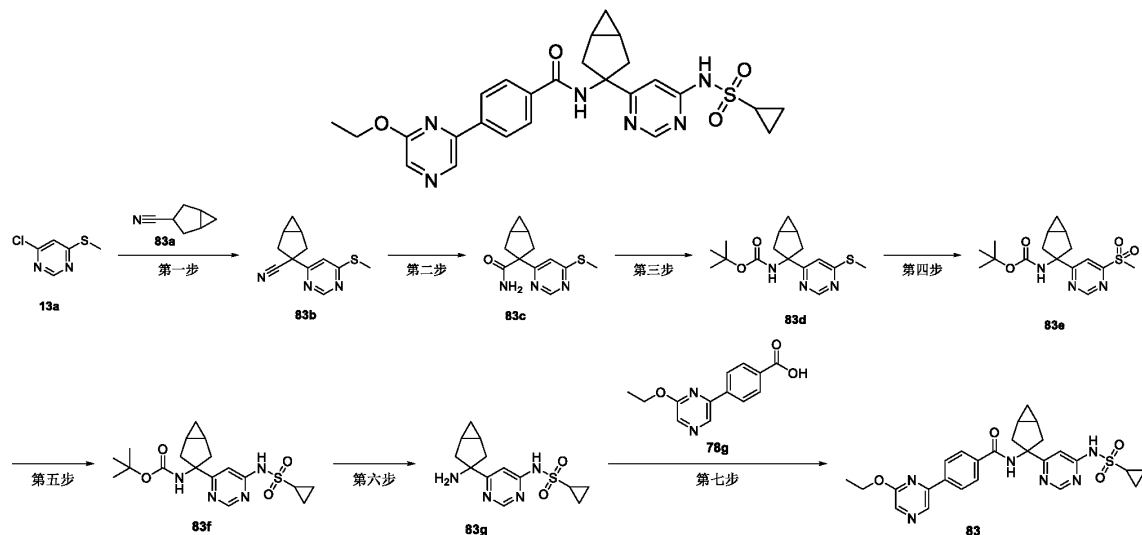
MS m/z (ESI): 551.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.83 (d, J=15.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.52 (q, J=7.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.80 (d, J=14.3 Hz, 2H), 2.28 (dd, J=14.5, 3.9 Hz, 2H), 1.94 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.81 (dd, J=8.3, 4.4 Hz, 2H), 1.45 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.09 (dd, J=23.0, 6.4 Hz, 4H).

实施例 83

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺



第一步

3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

将 4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (296.81 mg, 1.85 mmol, 市售), 双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83a** (180 mg, 1.68 mmol, 市售)加入到无水四氢呋喃(5 mL)中, 降温至-30℃, 加入 1 M 双三甲基硅基胺基锂(5.0 mL), 再升到室温反应 2 小时, 加入饱和氯化铵的水溶液淬灭, 用乙酸乙酯萃取(100 mL), 有机相用饱和氯化钠水溶液洗(100 mL×3), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得的残余物通过硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83b** (222.0 mg), 产率 57%。

MS m/z (ESI): 232.1 [M+1]

第二步

3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83b** (220 mg, 951.08 μmol), 2.5 M 氢氧化钠水溶液(0.5 mL)依次加入到二甲基亚砷(2.0 mL)中, 冰浴下滴加双氧水(0.5 mL), 室温下搅拌 1 小时。再加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **83c** (230 mg), 产率 97%。

MS m/z (ESI): 250.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **83c** (230 mg, 922.47 μmol), 四乙酸铅(1.64 g, 3.69 mmol)依次加入到叔丁醇(3 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100℃ 持续搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83d** (166 mg), 产率 56%。

MS m/z (ESI): 322.1 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83d** (166 mg, 516.43 μmol), 间氯过氧苯甲酸(209.70 mg, 1.03 mmol)依次加入到二氯甲烷(5 mL)中, 室温下持续

搅拌 2 小时。加入亚硫酸钠水溶液淬灭，再加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL)，分液，水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到(3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83e** (180 mg)，产率 98.6%。粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 298.0 [M+1-56]

第五步

tert-butyl (3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83e** (180 mg, 509.29 μmol)，环丙烷磺酰胺(74.04 mg, 611.14 μmol)，碳酸铯(331.87 mg, 1.02 mmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中，加热至 100°C 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干，得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂：A 体系)分离纯化，得到(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83f** (200 mg)，产率 99.5%。

MS m/z (ESI): [M+1] 395.2

第六步

N-(6-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide
N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83f** (200 mg, 506.99 μmol)，加入到 1 M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL)中，室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干，得到 N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (90 mg)，粗品直接用于下一步反应。

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

第七步

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide
N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酸 **78g** (50 mg, 204.71 μmol)，N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (60.26 mg, 204.71 μmol)，O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(93.41 mg, 245.65 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(110 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中，室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干，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.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺 **83** (3.1 mg)，产率 3%。

MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

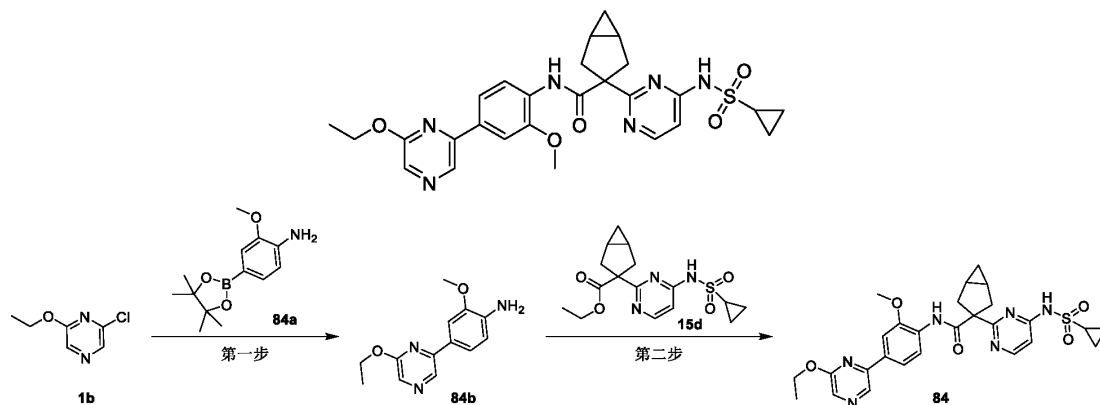
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.25 (d,

J = 8.1 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (s, 1H), 4.51 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.61 (dd, J = 14.1, 3.3 Hz, 4H), 1.47 (dt, J = 8.0, 3.8 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.07 – 0.98 (m, 4H), 0.63 (q, J = 4.2 Hz, 1H), 0.56 (td, J = 8.3, 4.9 Hz, 1H).

实施例 84

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyaniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺

2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (360.00 mg, 2.27 mmol, 市售), 2-甲氧基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **84a** (471.25 mg, 1.89 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(138.42 mg, 189.17 μ mol), 碳酸钾(784.37 mg, 5.68 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残留物通过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (300 mg), 产率 64.66%。

MS m/z (ESI): 246.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (49.90 mg, 203.46 μ mol)的甲苯(3 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 332.94 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙

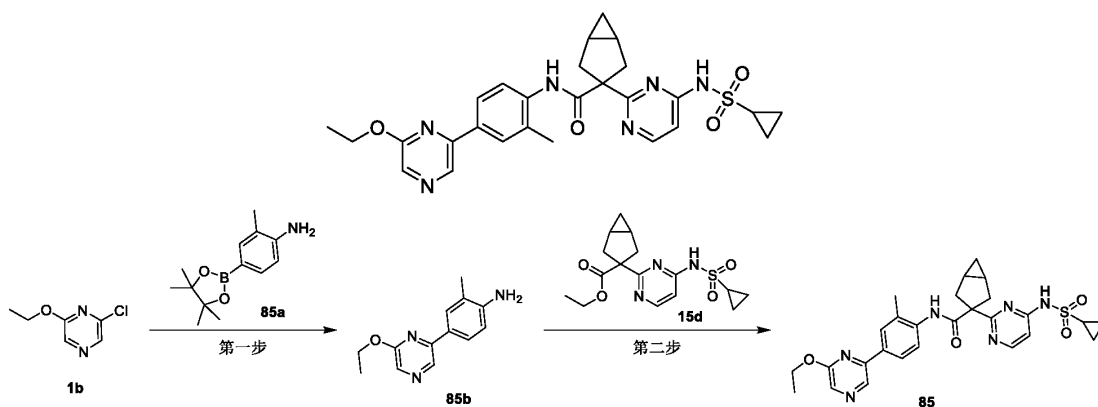
烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (65 mg, 184.96 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 旋干溶剂, 残留物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **84** (10 mg), 产率 7.37%。

MS m/z (ESI): 551.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.33 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 6.63 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.23 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.89 (s, 1H), 2.53 (d, $J=13.7$ Hz, 2H), 2.47-2.36 (m, 2H), 1.15 (t, $J=7.0$ Hz, 5H), 0.89 (q, $J=4.7, 4.0$ Hz, 2H), 0.79 (dt, $J=7.8, 3.4$ Hz, 2H), 0.19 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.00 (d, $J=4.3$ Hz, 1H).

实施例 85

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methylphenyl)bi
cyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-
甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methyl-aniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯胺

2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (450.00 mg, 2.84 mmol), 2-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺 **85a** (440.99 mg, 1.89 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (138.42 mg, 189.17 μmol), 碳酸钾(784.37 mg, 5.68 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。减压浓缩旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯胺 **85b** (370 mg), 产率 85.31%。

MS m/z (ESI): 230.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯胺 **85b** (46.65 mg, 203.46 μmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (2 M, 332.94 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (65 mg, 184.96 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 粗品经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **85** (32 mg), 产率 25.75%。

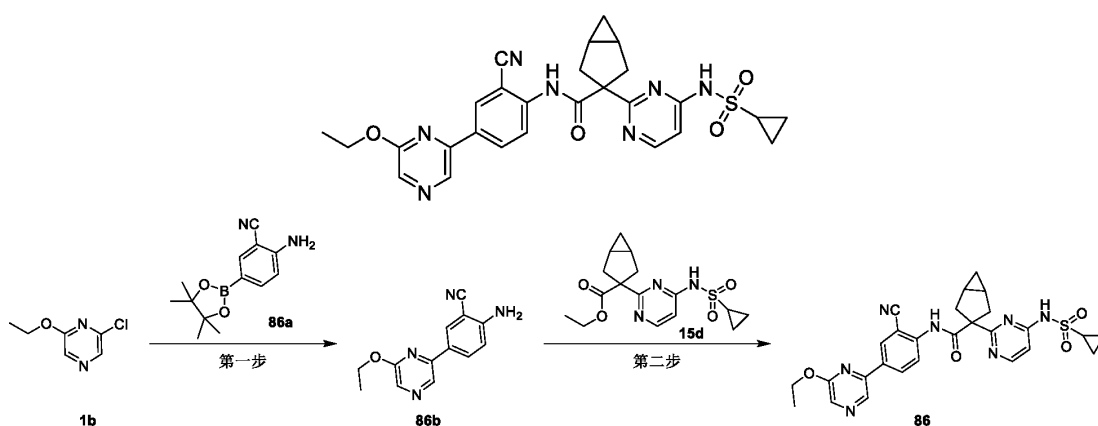
MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.28 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99-7.83 (m, 2H), 7.48 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.47 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 1H), 2.85 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.61 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.6 Hz, 5H), 1.18-0.99 (m, 4H), 0.44 (s, 1H), 0.27 (s, 1H).

实施例 86

N-(2-cyano-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(2-氰基-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

2-amino-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzonitrile

2-氨基-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苄腈

将 2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (390.00 mg, 2.46 mmol), 2-氨基-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苄腈 **86a** (461.76 mg, 1.89 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(138.42 mg, 189.17 μ mol), 碳酸钾(784.37 mg, 5.68 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 2-氨基-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苄腈 **86b** (430 mg), 产率 94.61%。
MS m/z (ESI): 241.1 [M+1]

第二步

N-(2-cyano-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
N-(2-氰基-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

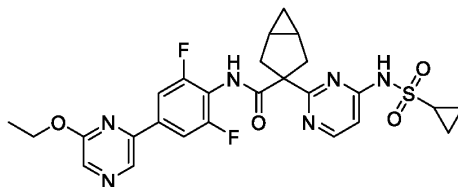
向 2-氨基-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苄腈 **86b** (48.88 mg, 203.46 μ mol)的甲苯(6.98 mL)中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 332.94 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (65 mg, 184.96 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯己烷, 过滤除去不溶固体, 粗品再经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(2-氰基-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **86** (8 mg), 产率 6.25%。

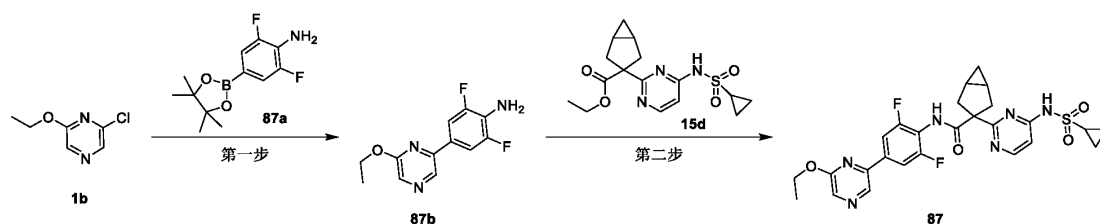
MS m/z (ESI): 546.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.27 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.56-8.46 (m, 2H), 8.39 (dd, J=8.7, 2.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.83 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.64 (dd, J=13.4, 3.4 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 5H), 1.14 (q, J=4.8, 4.0 Hz, 2H), 1.03 (dt, J=7.7, 3.5 Hz, 2H), 0.39 (dp, J=13.5, 5.2, 4.8 Hz, 2H).

实施例 87

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,6-difluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,6-difluoro-aniline 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯胺

将 2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (404.13 mg, 2.55 mmol), 2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 **87a** (500 mg, 1.96 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(143.43 mg, 196.03 μmol), 碳酸钾(812.78 mg, 5.88 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯胺 **87b** (150 mg), 产率 30.46%。
MS m/z (ESI): 251.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,6-difluorophenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

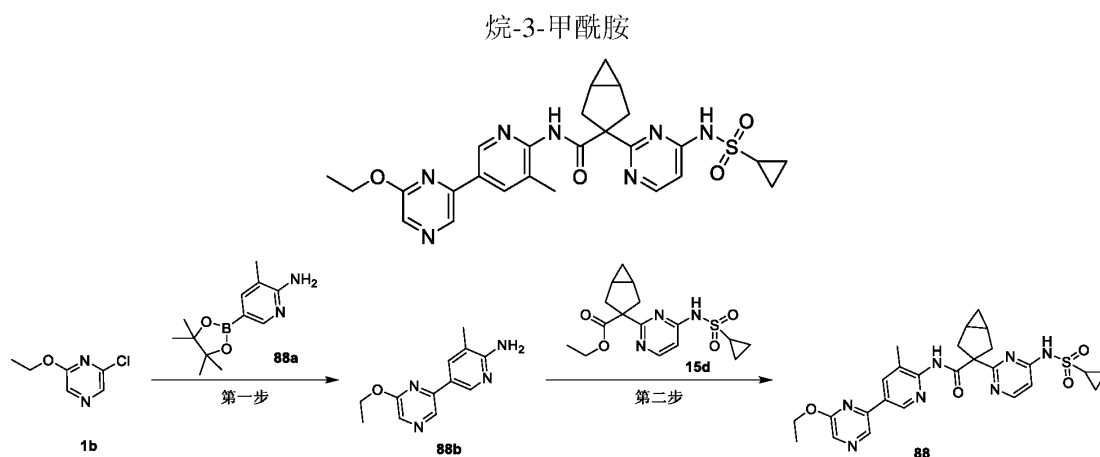
向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯胺 **87b** (51.12 mg, 203.46 μmol)的甲苯 (6.98 mL)的溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 332.94 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (65 mg, 184.96 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液除去有机溶剂后经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,6-二氟苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **87** (5 mg), 产率 3.93%。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.26 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.87 (d, J=9.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.85 (d, J=12.3 Hz, 2H), 2.60 (s, 2H), 1.40 (s, 5H), 1.22-0.98 (m, 4H), 0.37 (d, J=24.3 Hz, 2H).

实施例 88

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-methylpyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-甲基吡啶-2-基)双环[3.1.0]己



第一步

4-(6-ethoxypyridin-2-yl)-2,6-difluoroaniline

4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2,6-二氟苯胺

将 2-氯-6-乙氧基-吡啶 **1b** (404.13 mg, 2.55 mmol), 2,6-二氟-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 **88a** (500 mg, 1.96 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(143.43 mg, 196.03 μ mol), 碳酸钾(812.78 mg, 5.88 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2,6-二氟苯胺 **88b** (150 mg), 产率 30.46%。

MS m/z (ESI): 251.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-3-methylpyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2,6-二氟苯胺 **88b** (51.12 mg, 203.46 μ mol)的甲苯(6.98 mL)中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 332.94 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (65 mg, 184.96 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 滤液除去有机相后, 粗品经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡啶-2-基)-3-甲基吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **88** (5 mg), 产率 3.93%。

MS m/z (ESI): 535.1 [M+1]

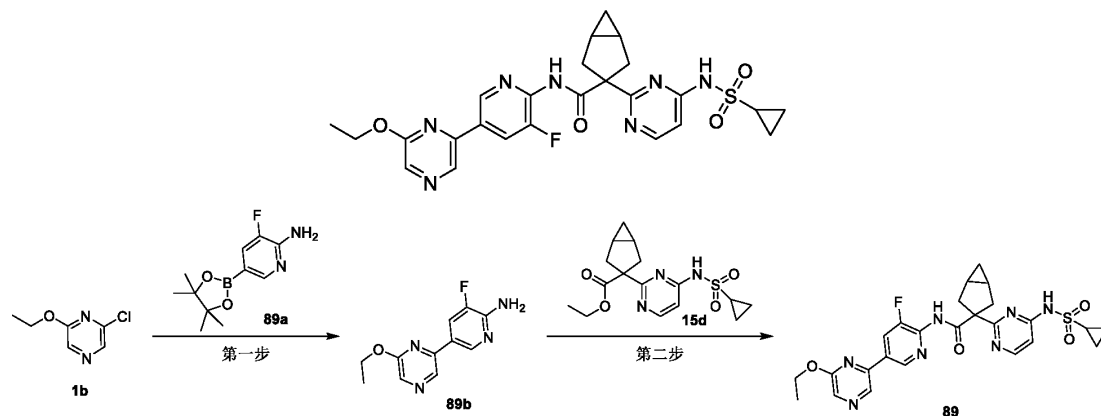
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.60 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.7 Hz,

1H), 8.30 (d, J=19.1 Hz, 2H), 6.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.48 (d, J=7.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 1H), 2.86 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.60 (d, J=12.9 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.40 (t, J=6.8 Hz, 5H), 1.13 (d, J=4.6 Hz, 2H), 1.06 (d, J=7.7 Hz, 2H), 0.42 (s, 1H), 0.32 (d, J=4.3 Hz, 1H).

实施例 89

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-fluoropyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-fluoro-pyridin-2-amine

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-胺

将 2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (399.68 mg, 2.52 mmol), 3-氟-5-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡啶-2-胺 **89a** (500 mg, 2.10 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯 (153.68 mg, 210.03 μmol), 碳酸钾 (870.83 mg, 6.30 mmol) 溶于 1,4-二氧六环 (8 mL) 和水 (2 mL) 中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂 A 体系)分离, 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-胺 **89b** (350 mg), 产率 71.15%。

MS m/z (ESI): 251.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-3-fluoropyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-胺 **89b** (79.98 mg, 341.47 μmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (2 M, 512.21 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (100 mg, 284.56 μmol), 升温至 90°C

搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭，直接旋干溶剂得到粗品，加入稀盐酸和二氯甲烷，过滤除去不溶固体，旋干溶剂，粗品经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 × 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-3-氟吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **89** (24 mg), 产率 12.49%。

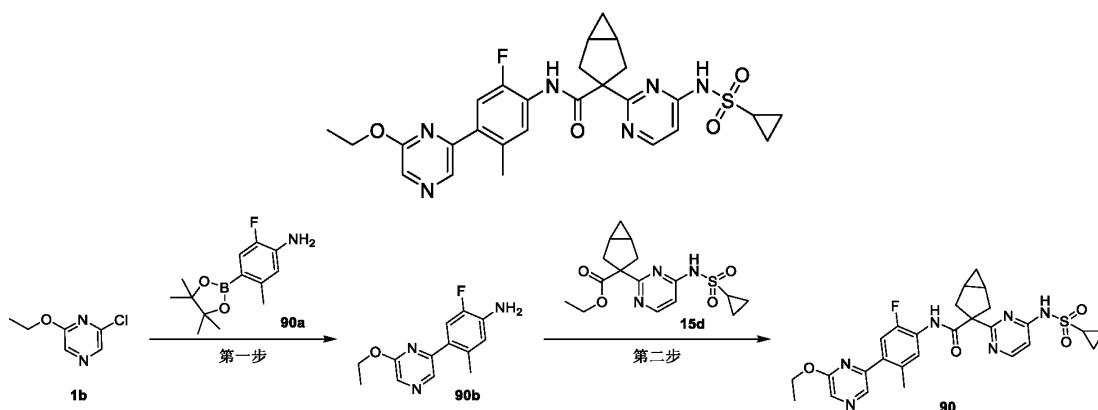
MS m/z (ESI): 540.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.99 (s, 1H), 8.92 (d, J=13.1 Hz, 2H), 8.51 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.38 (d, J=11.1 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.85 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, J=9.3, 4.5 Hz, 1H), 2.85 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.58 (d, J=13.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J=7.0 Hz, 5H), 1.12 (d, J=4.7 Hz, 2H), 1.05 (d, J=8.2 Hz, 2H), 0.38 (q, J=5.8, 5.1 Hz, 2H).

实施例 90

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluoro-5-methylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluoro-5-methyl-aniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯胺

将 2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (378.93 mg, 2.39 mmol), 2-氟-5-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 **90a** (600 mg, 2.39 mmol, 根据公开专利" WO2010002655"制备而得), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(174.84 mg, 238.94 μ mol)和碳酸钾(990.74 mg, 7.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯胺 **90b** (400 mg), 产率 67.70%。

MS m/z (ESI): 248.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluoro-5-methylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯胺 **90b** (59.10 mg, 239.03 μmol) 的甲苯 (2.97 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (2 M, 358.55 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (70 mg, 199.19 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 旋干溶剂, 粗品经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟-5-甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **90** (15 mg), 产率 10.87%。

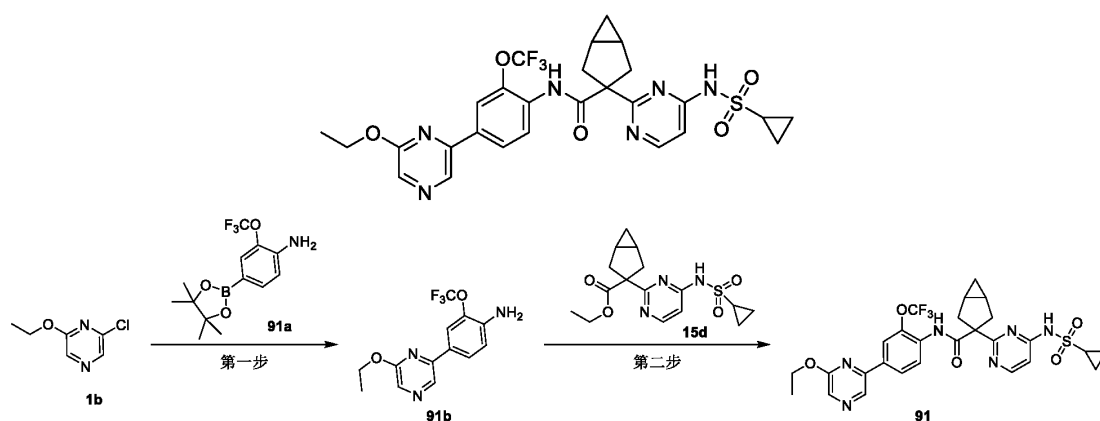
MS m/z (ESI): 553.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 8.74 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 8.16-8.00 (m, 3H), 7.12 (d, $J=11.6$ Hz, 1H), 6.97 (d, $J=5.7$ Hz, 1H), 4.33 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.81 (t, $J=13.2$ Hz, 3H), 2.64 (dd, $J=13.8, 3.4$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.38-1.24 (m, 7H), 1.02 (dt, $J=7.9, 3.6$ Hz, 2H), 0.44 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 0.32-0.22 (m, 1H).

实施例 91

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)aniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺

将 2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (338.71 mg, 2.14 mmol, 市售), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺 **91a** (647.34 mg, 2.14 mmol, 市售), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(156.28 mg, 213.58 μ mol), 碳酸钾(885.58 mg, 6.41 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺 **91b** (250 mg), 产率 39.11%。

MS m/z (ESI): 300.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯胺 **91b** (71.53 mg, 239.03 μ mol)的甲苯(2.97 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 358.55 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (70 mg, 199.19 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 旋干溶剂, 粗品经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-(三氟甲氧基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **91** (45 mg), 产率 31.01%。

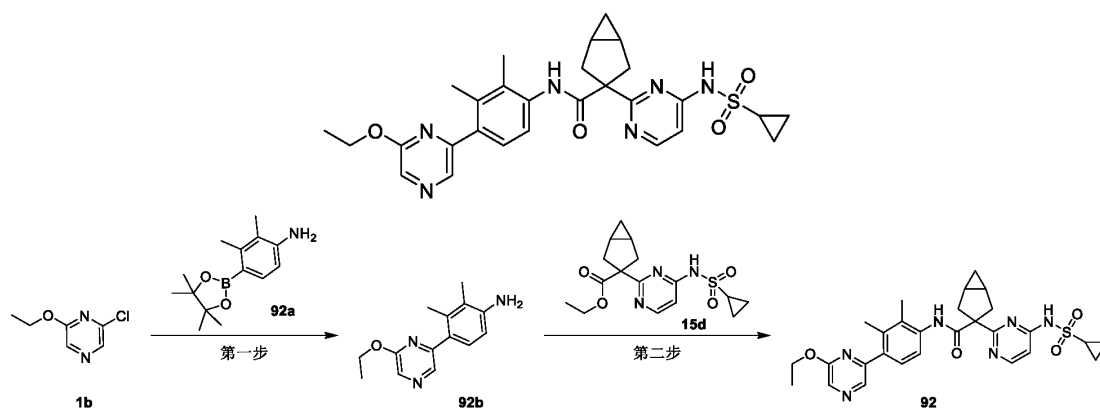
MS m/z (ESI): 605.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.06 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91-7.78 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.61 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.23 (q, J=7.0 Hz, 2H), 2.90 (dd, J=8.4, 4.0 Hz, 1H), 2.56 (d, J=13.6 Hz, 2H), 2.38 (d, J=13.3 Hz, 2H), 1.16 (t, J=6.9 Hz, 5H), 0.89 (q, J=4.7, 4.0 Hz, 2H), 0.79 (dt, J=7.8, 3.4 Hz, 2H), 0.16 (d, J=6.5 Hz, 1H), 0.04--0.07 (m, 1H).

实施例 92

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,3-dimethylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,3-dimethyl-aniline

4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯胺

2-氯-6-乙氧基-吡嗪 **1b** (378.93 mg, 2.39 mmol), 2,3-二甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧硼杂环戊烷-2-基)苯胺 **92a** (590.53 mg, 2.39 mmol, 根据公开文献" ACS Chemical Biology (2016), 11(8), 2195-2205"制备而得), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(174.84 mg, 238.94 μmol), 碳酸钾(990.74 mg, 7.17 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯胺 **92b** (240 mg), 产率 41.28%。

MS m/z (ESI): 241.1 [M+1]

第二步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2,3-dimethylphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯胺 **92b** (58.16 mg, 239.03 μmol) 的甲苯(2.97 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 358.55 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (70 mg, 199.19 μmol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸和二氯甲烷, 过滤除去不溶固体, 旋干溶剂, 粗品经过制备液相(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)分离, 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2,3-二甲基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **92** (15 mg), 产率 9.92%。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+1]

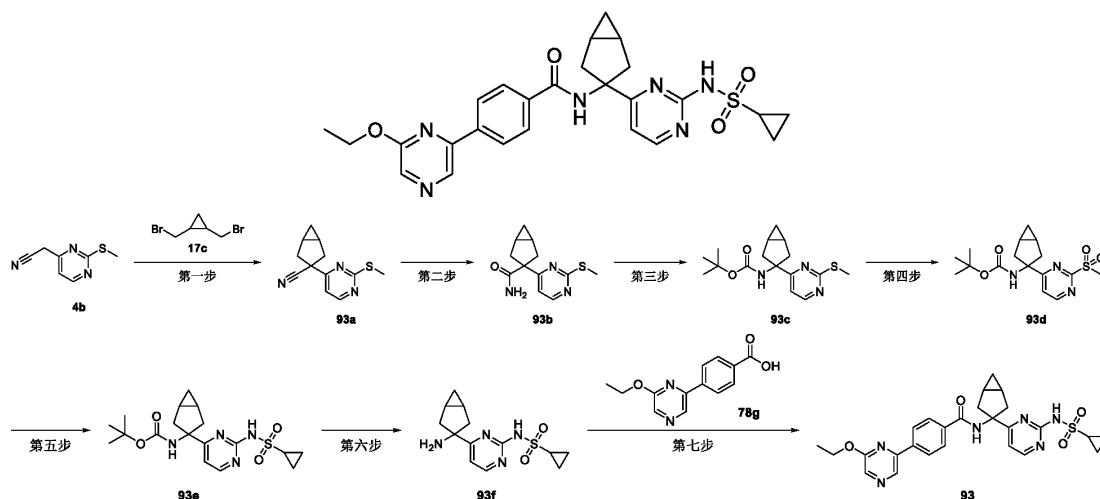
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=6.2 Hz, 2H),

7.24-7.08 (m, 2H), 6.87 (d, J=5.7 Hz, 1H), 4.36 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.18 (t, J=4.3 Hz, 1H), 2.86 (d, J=13.5 Hz, 2H), 2.59 (d, J=14.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.36 (dt, J=14.0, 6.0 Hz, 5H), 1.15 (p, J=4.5 Hz, 2H), 1.10-1.01 (m, 2H), 0.41 (d, J=6.6 Hz, 1H), 0.28 (d, J=4.2 Hz, 1H).

实施例 93

N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺



第一步

3-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

将 2-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)乙腈 **4b** (540 mg, 3.27 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 氩气置换三次。冰浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠(300.70 mg, 7.52 mmol), 搅拌 0.5 小时后加入 1,2-双溴甲基环丙烷 **17c** (931.20 mg, 3.27 mmol)。室温搅拌 23 小时, 加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **93a** (300 mg), 产率 40%。

MS m/z (ESI): 232.0 [M+1]

第二步

3-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **93a** (300 mg, 1.30 mmol), 2.5 M 氢氧化钠水溶液(1 mL) 依次加入到二甲基亚砷(2 mL)中, 冰浴下滴加双氧水(0.5 mL), 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合

并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,反应液减压浓缩,得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化,得到 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **93b** (290 mg), 产率 89%。

MS m/z (ESI): 250.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **93b** (500 mg, 2.01 mmol), 四乙酸铅(3.56 g, 8.02 mmol)依次加入到叔丁醇(5 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 7 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93c** (220 mg), 产率 34%。

MS m/z (ESI): 322.1 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93c** (220 mg, 684.43 μmol), 间氯过氧苯甲酸(250.12 mg, 1.23 mmol)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入亚硫酸钠水溶液淬灭, 再加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到粗品(3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93d** (240 mg), 粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 354.0 [M+1]

第五步

tert-butyl (3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(2-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93d** (240 mg, 679.05 μmol), 环丙烷磺酰(98.73 mg, 814.86 μmol), 碳酸铯(442.50 mg, 1.36 mmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(5 mL)中, 加热至 100°C 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93e** (200 mg), 产率 75%。

MS m/z (ESI): 395.0 [M+1]

第六步

N-(4-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-2-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **93e** (200 mg, 506.99 μmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 再加入 1 M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL), 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺 **93f** (140 mg), 产率 94%。

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

第七步

N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酸 **78g** (50 mg, 204 μmol), N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺 **93f** (60 mg, 204 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(93.4 mg, 245.6 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(110 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺 **93** (21.0 mg), 产率 20%。

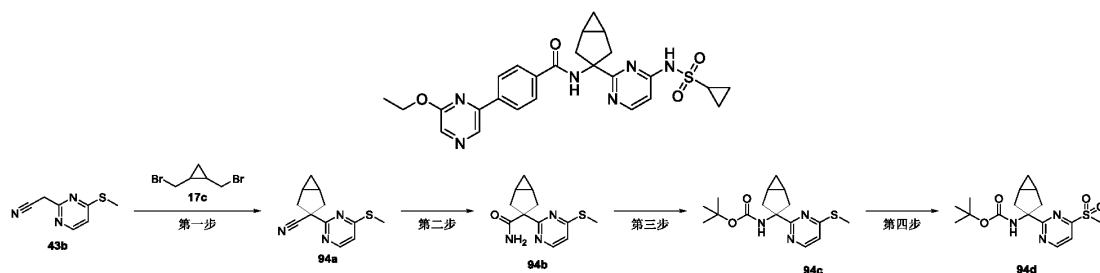
MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

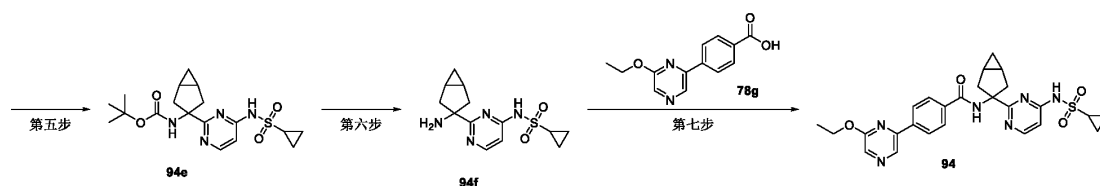
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.48-8.42 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.00 (dd, J=15.9, 8.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, J=21.4, 5.3 Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.22 (dd, J=13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.65 (dd, J=13.2, 3.3 Hz, 2H), 2.45 (s, 1H), 2.22 (d, J=14.1 Hz, 1H), 1.49 (dq, J=12.6, 5.1, 4.0 Hz, 2H), 1.41 (t, J=7.0 Hz, 3H), 1.12 (td, J=7.8, 4.3 Hz, 2H), 0.99 (qd, J=7.4, 4.8 Hz, 2H), 0.81 (td, J=8.1, 4.4 Hz, 1H), 0.61 (ddt, J=21.2, 8.2, 4.6 Hz, 1H).

实施例 94

N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺





第一步

3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

将 2-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)乙腈 **43b** (250 mg, 1.51 mmol) 加入到 N,N-二甲基甲酰胺(10 mL)中, 置换氩气三次。冰浴冷却下, 缓慢加入氢氧化钠(139.21 mg, 3.48 mmol), 搅拌 0.5 小时后加入 1,2-双溴甲基环丙烷(700.00 mg, 2.46 mmol)。室温搅拌 23 小时, 加入水(100 mL)和乙酸乙酯(100 mL×3)萃取, 合并的有机相用饱和食盐水洗(100 mL), 无水硫酸钠干燥, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **94a** (140 mg), 产率 40%。

MS m/z (ESI): 232.0 [M+1]

第二步

3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **94a** (140 mg, 605.23 μmol), 2.5 M 氢氧化钠水溶液(1 mL)依次加入到二甲基亚砜(2 mL)中, 冰浴下滴加双氧水(0.5 mL), 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 反应液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **94b** (120 mg), 产率 79%。

MS m/z (ESI): 250.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **94b** (120 mg, 481.29 μmol), 四乙酸铅(853.57 mg, 1.93 mmol)依次加入到叔丁醇(5 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 7 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94c** (83 mg), 产率 53%。

MS m/z (ESI): 322.1 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94c** (83 mg, 258.22 μmol), 间氯过氧苯甲酸(94 mg, 464.79 μmol)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入亚硫酸钠水溶液淬灭, 再加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到粗品(3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94d** (90 mg), 粗品直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 354.0 [M+1]

第五步

tert-butyl (3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(4-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94d** (90 mg, 254.64 μmol), 环丙烷磺酰(37.02 mg, 305.57 μmol), 碳酸铯(165.94 mg, 509.29 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94e** (65 mg), 产率 65%。

MS m/z (ESI): 395.2 [M+1]

第六步

N-(2-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **94e** (65 mg, 164.77 μmol)溶于二氯甲烷(2 mL), 再加入 1M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL), 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到粗品 N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **94f** (48 mg), 产率 98%。

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

第七步

N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺

将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酸 **78g** (40 mg, 163.77 μmol), N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **94f** (48.21 mg, 163.77 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(74.72 mg, 196.52 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(88 μL)依次加入到二氯甲烷(2 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 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.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺 **94** (1.6 mg), 产率 1.8%。

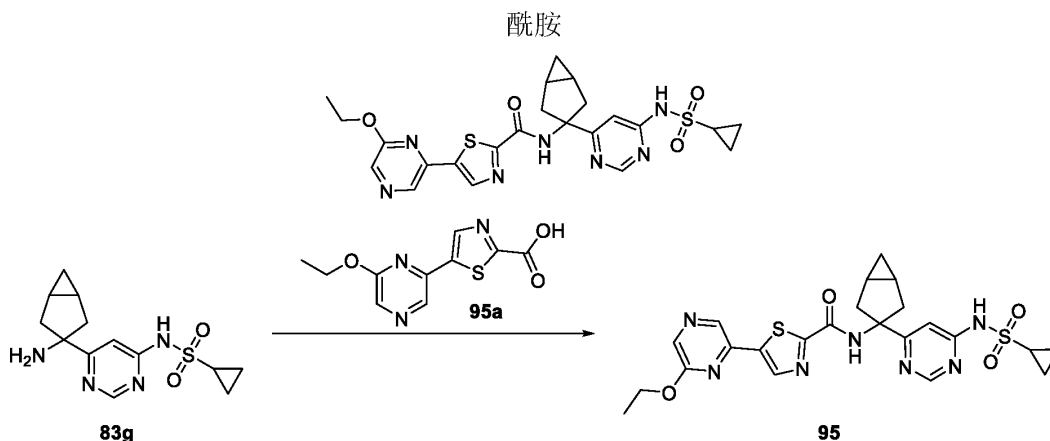
MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.2 Hz, 2H), 6.75 (d, J=5.9 Hz, 1H), 4.51 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.75 (dd, J=14.0, 3.6 Hz, 2H), 2.48-2.34 (m, 2H), 1.44 (dt, J=14.1, 5.6 Hz, 5H), 1.02 (dt, J=6.9, 3.5 Hz, 2H), 0.81-0.74 (m, 2H), 0.68 (q, J=4.2 Hz, 1H), 0.56 (td, J=8.2, 4.6 Hz, 1H).

实施例 95

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (50 mg, 199.00 μmol, 根据公开专利“WO2022087634”制备而得), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (58.6 mg, 199.00 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(90.80 mg, 238.8 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(107 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 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.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **95** (16.7 mg), 产率 15.7%。

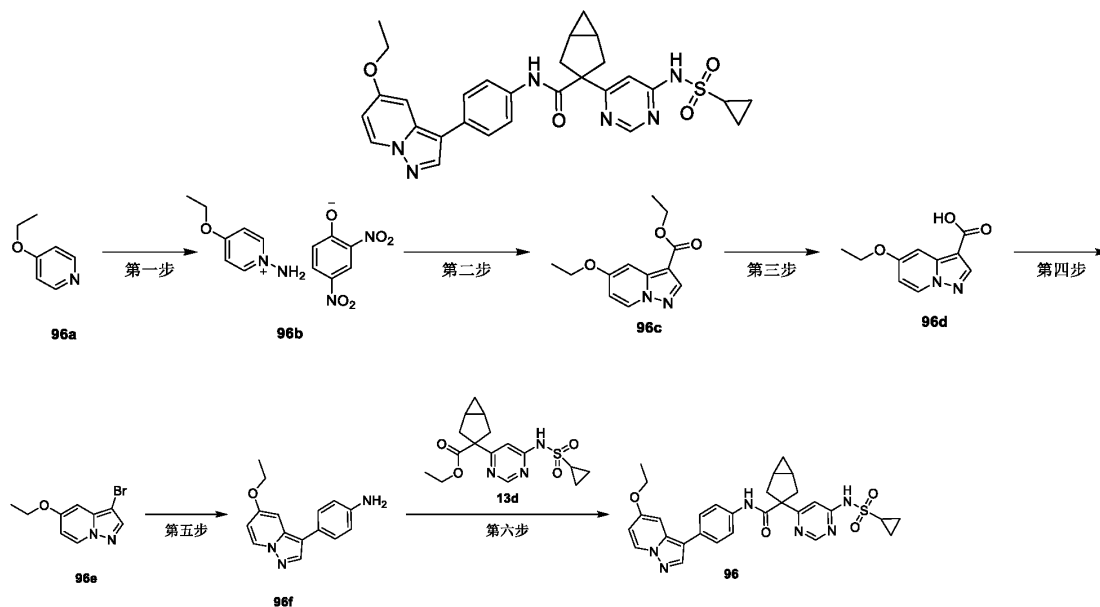
MS m/z (ESI): 528.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (d, J=15.9 Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.42 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.03 (d, J=8.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.51 (m, 4H), 1.54-1.33 (m, 5H), 1.12 - 0.94 (m, 4H), 0.66-0.47 (m, 2H).

实施例 96

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

1-amino-4-ethoxypyridin-1-ium 2,4-dinitrophenolate

1-氨基-4-乙氧基吡啶-1-鎓 2,4-二硝基苯酚

将 4-乙氧基吡啶 **96a** (2 g, 16.24 mmol, 市售), O-(2,4-二硝基苯基)羟胺(3.56 g, 17.86 mmol)溶于乙腈(40 mL)中, 升温至 70°C 搅拌 4 小时。将反应物浓缩, 后使用甲基叔丁基醚(100 mL)洗涤, 过滤收集固体, 并在真空下干燥, 得到 1-氨基-4-乙氧基吡啶-1-鎓 2,4-二硝基苯酚 **96b** (5.1 g), 产率 97.34%。

MS m/z (ESI): 139.1 [M+1]

第二步

ethyl 5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylate

5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯

将 1-氨基-4-乙氧基吡啶-1-鎓 2,4-二硝基苯酚 **96b** (5.1 g, 15.81 mmol), 丙炔酸乙酯(1.55 g, 15.81 mmol), 碳酸钾(4.37 g, 31.61 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(20 mL)中, 室温搅拌 18 小时。油泵真空抽干溶剂, 后加入水(200 mL)和乙酸乙酯(200 mL), 过滤除去不溶固体, 有机相相分离, 饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 残留物通过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯 **96c** (1.2 g), 产率 32.41%。

MS m/z (ESI): 235.1 [M+1]

第三步

5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridine-3-carboxylic acid

5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸

将 5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸乙酯 **96c** (1.2 g, 5.12 mmol), 氢氧化钠(614.73 mg, 15.37 mmol)溶于乙醇(30 mL)和水(15 mL)中, 升温至 85°C 搅拌 5 小时。减压除去有机溶剂, 水相加入 12 N 盐酸调 pH=1, 过滤收集固体, 干燥, 得到 5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸 **96d** (1 g), 产率 94.67%。直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 207.1 [M+1]

第四步

3-bromo-5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridine

3-溴-5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶

将 5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸 **96d** (1 g, 4.85 mmol), N-溴代丁二酰亚胺(1.04 g, 5.82 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温搅拌 1 小时。向反应液中加入水(50 mL), 乙酸乙酯(50 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, 过滤旋干, 得到 3-溴-5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶 **96e** (1 g, 2.49 mmol), 产率 51.32%。直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 241.1 [M+1]

第五步

4-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)aniline

4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺

将 3-溴-5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶 **96e** (500 mg, 2.07 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(499.82 mg, 2.28 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(151.75 mg, 207.40 μmol), 碳酸钾(859.93 mg, 6.22 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL)的混合溶液中, 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **96f** (450 mg, 1.78 mmol), 产率 85.66%。

MS m/z (ESI): 254.1 [M+1]

第六步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-ethoxypyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **96f** (79.29 mg, 313.02 μmol)的甲苯(2 mL)中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 512.21 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷

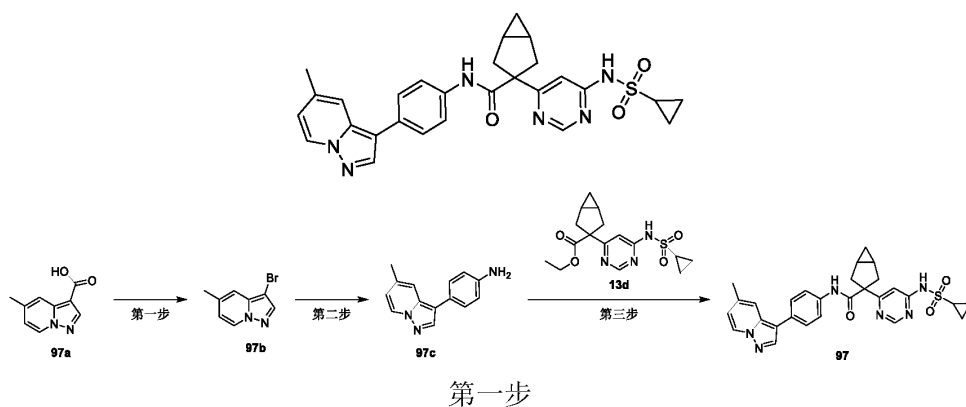
磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (100 mg, 284.56 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 旋干溶剂, 加入稀盐酸(1 N)调节 Ph 至 5-6, 搅拌 10 分钟, 再用少量甲醇溶解, 经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)纯化, 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-乙氧基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **96** (16 mg), 产率 7.45%。

MS m/z (ESI): 549.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.03 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.25 (q, J = 7.4 Hz, 5H), 0.98 – 0.83 (m, 4H), 0.27 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 0.05 – -0.08 (m, 1H).

实施例 97

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

3-bromo-5-methylpyrazolo[1,5-a]pyridine

3-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶

将 5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-羧酸 **97a** (2 g, 11.35 mmol, 根据公开专利”WO2009008748”制备而得), N-溴代丁二酰亚胺(2.42 g, 13.62 mmol)溶于 N,N-二甲基甲酰胺 (2 mL), 室温搅拌 1 小时。加入水(50 mL), 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤旋干, 得到 3-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶 **97b** (1.9 g), 产率 47.58%。

MS m/z (ESI): 211.1 [M+1]

第二步

4-(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)aniline

4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺

将 3-溴-5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶 **97b** (1.9 g, 9.00 mmol), 4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(2.17 g, 9.90 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(658.70 mg, 900.23 μ mol), 碳酸钾(3.73 g, 27.01 mmol)溶于 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **97c** (1.6 g), 产率 79.60%。

MS m/z (ESI): 224.1 [M+1]

第三步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(5-methylpyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)phenyl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向 4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯胺 **97c** (69.89 mg, 313.02 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(2 M, 512.21 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (100 mg, 284.56 μ mol), 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 加入稀盐酸(1 N)调节 pH 至 5-6, 搅拌 10 分钟, 再用少量甲醇溶解, 经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(5-甲基吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **97** (25 mg), 产率 11.98%。

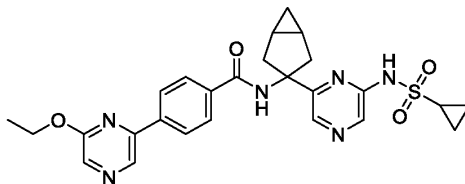
MS m/z (ESI): 529.2 [M+1]

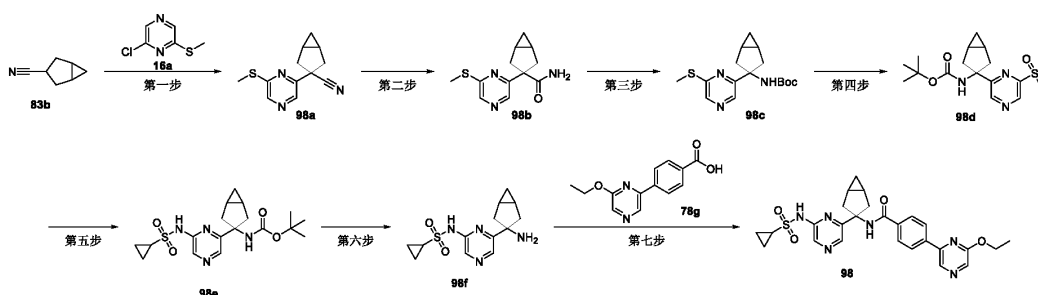
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.63 – 7.51 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.63 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.73 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.27 (d, J = 10.1 Hz, 5H), 1.26 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 0.97 – 0.82 (m, 4H), 0.27 (q, J = 7.2 Hz, 1H), -0.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H).

实施例 98

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺





第一步

3-(6-(methylthio)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

将双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83b** (200 mg, 1.87 mmol), 2-氯-6-(甲硫基)吡嗪 **16a** (299.80 mg, 1.87 mmol) 加入到无水四氢呋喃(5 mL)中, 降温至 -30°C , 加入双三甲基硅基胺基锂(5.6 mL, 1 M), 再升到室温反应 2 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 用乙酸乙酯萃取($100\text{ mL} \times 3$), 有机相用饱和氯化钠溶液洗($100\text{ mL} \times 2$), 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩, 所得的残余物通过硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **98a** (300.0 mg), 产率 69%。

MS m/z (ESI): 232.1 [M+1]

第二步

3-(6-(methylthio)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **98a** (300 mg, 1.30 mmol), 氢氧化钠水溶液(1.0 mL, 2.5 M)依次加入到二甲基亚砷(2.0 mL)中, 冰浴下滴加双氧水(0.5 mL), 室温下搅拌 1 小时。再加入饱和亚硫酸钠水溶液淬灭, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取($30\text{ mL} \times 2$), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液($30\text{ mL} \times 2$)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 滤液减压浓缩, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **98b** (320 mg), 产率 98%。

MS m/z (ESI): 250.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(6-(methylthio)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **98b** (320 mg, 1.28 mmol), 四乙酸铅(2.28 g, 5.13 mmol)依次加入到叔丁醇(5 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 4 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 2 次($30\text{ mL} \times 2$), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液($30\text{ mL} \times 2$)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]

己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98c** (250 mg), 产率 60%。

MS m/z (ESI): 322.1 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(6-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(6-(甲基磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98c** (250 mg, 777.7 μ mol), 间氯过氧苯甲酸(315.81 mg, 1.56 mmol)依次加入到二氯甲烷(5 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入亚硫酸钠水溶液淬灭, 再加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 2 次(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到(3-(6-(甲基磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98d** (270 mg), 产率 98.2%。直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 254.0 [M+1-100]

第五步

tert-butyl (3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲基磺酰基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98d** (270 mg, 763.93 μ mol), 环丙磺酰胺(138.83 mg, 1.15 mmol), 碳酸铯(497.81 mg, 1.53 mmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加热至 100 $^{\circ}$ C 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98e** (150 mg), 产率 49.7%。

MS m/z (ESI): 395.2 [M+1]

第六步

N-(6-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrazin-2-yl)cyclopropanesulfonamide
N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡嗪-2-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **98e** (50 mg, 126.75 μ mol), 加入到盐酸二氧六环溶液(0.5 mL, 1 M)中, 室温下持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡嗪-2-基)环丙烷磺酰胺 **98f** (90 mg), 产率 80.4%。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

第七步

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)benzamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺
将 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酸 **78g** (30 mg, 122.83 μ mol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡嗪-2-基)环丙烷磺酰胺 **98f** (36.1 mg, 122.8 μ mol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-

基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(56.0 mg, 147.4 μ mol)和 N,N-二异丙基乙胺(66 μ L)依次加入到二氯甲烷(1 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯甲酰胺 **98** (20.0 mg), 产率 29.2%。

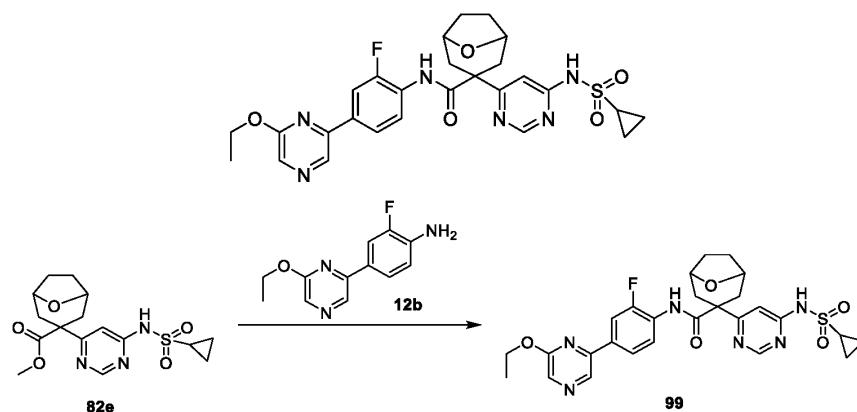
MS m/z (ESI): 521.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.62 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.10 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.73 (d, J = 15.8 Hz, 3H), 2.52 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.48 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.28 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.01 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 0.84 – 0.69 (m, 2H).

实施例 99

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (76.18 mg, 326.60 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(489.90 μ L), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(6-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (100 mg, 272.17 μ mol)的甲苯溶液, 升温至 100 $^{\circ}$ C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 旋干溶剂, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 后经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **99** (5 mg), 产率 2.52%。

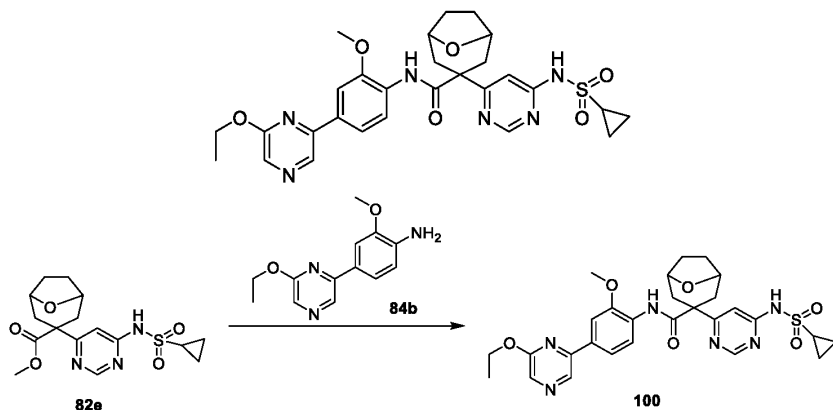
MS m/z (ESI): 569.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (s, 1H), 8.82 (d, J = 9.5 Hz, 2H), 8.25 (s, 1H), 7.98 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.08 (s, 1H), 2.72 (d, J = 14.3 Hz,

2H), 2.27 – 2.19 (m, 2H), 2.00 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.79 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.14 – 1.01 (m, 4H).

实施例 100

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



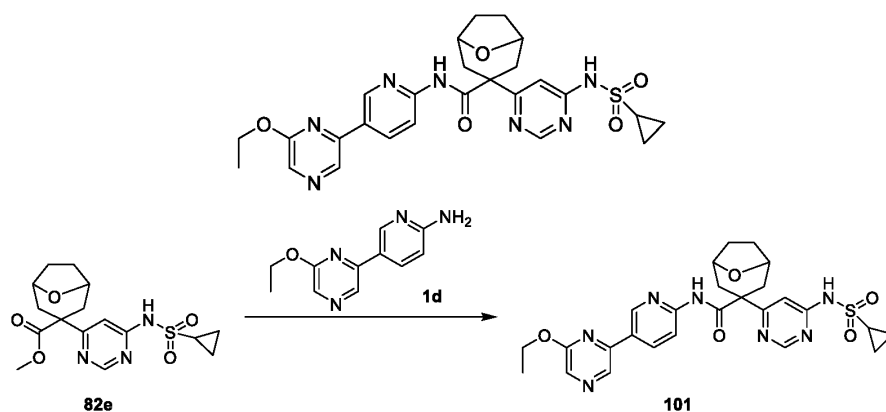
冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (80.11 mg, 326.60 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (100 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 90°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **100** (8 mg), 产率 4.10%。

MS m/z (ESI): 581.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 4.52 – 4.38 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.15 (m, 1H), 2.71 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 1.97 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.23 (s, 2H), 1.03 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

实施例 101

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (70.62 mg, 326.60 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰氨基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (100 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 120°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **101** (4 mg), 产率 1.98%。

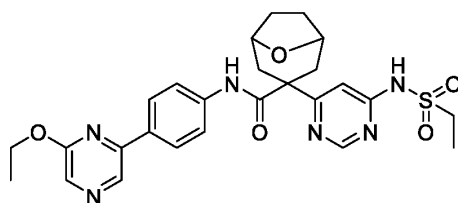
MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

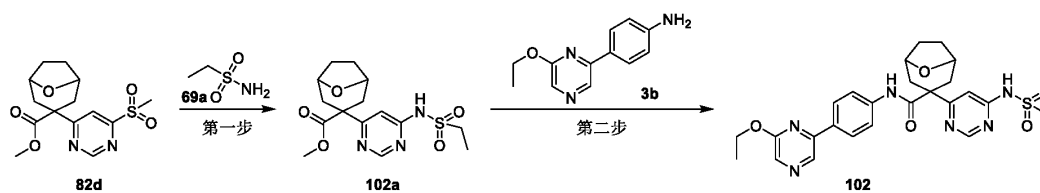
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.84 (s, 1H), 8.83 (d, J = 15.8 Hz, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 4.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.46 (s, 2H), 3.11 (s, 1H), 2.80 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.28 (dd, J = 14.5, 3.9 Hz, 2H), 1.94 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 1.45 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 (dd, J = 23.0, 6.4 Hz, 4H).

实施例 102

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺





第一步

methyl 3-(6-(ethylsulfonylamino)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate
3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

向 3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82d** (80 mg, 245.12 μmol), 乙磺酰胺 **69a** (32.11 mg, 294.15 μmol), 碳酸铯 (159.73 mg, 490.25 μmol) 溶于 N-甲基吡咯烷酮 (1 mL) 中, 升温至 100°C 搅拌 1 小时。冷却到室温, 加入水 (30 mL), 乙酸乙酯 (30 mL $\times$ 2) 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, 过滤旋干, 粗品经过硅胶柱层析 (洗脱剂: A 体系) 分离纯化, 得到 3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **102a** (80 mg), 产率 91.83%。

MS m/z (ESI): 356.0 [M+1]

第二步

N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-3-(6-(ethylsulfonylamino)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (72.68 mg, 337.64 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0 M 正己烷溶液) (703.41 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **102a** (100 mg, 281.37 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 120°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 粗品经过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **102** (3 mg), 产率 1.51%。

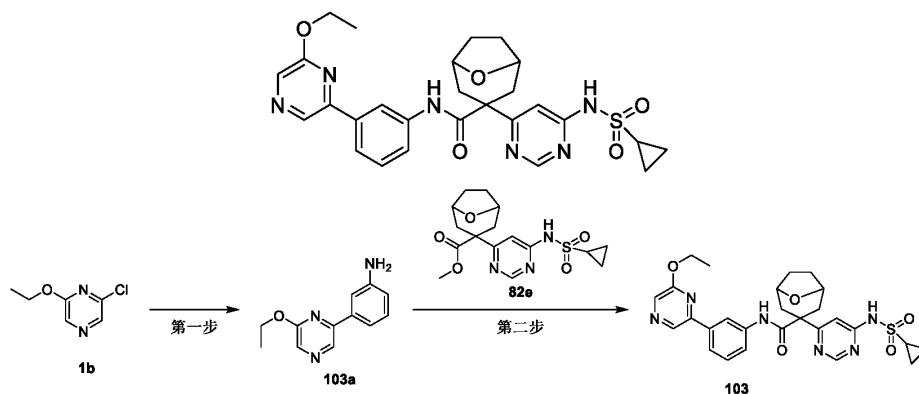
MS m/z (ESI): 539.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.78 (s, 1H), 8.78 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.90 (s, 1H), 4.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 2.74 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 1.89 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.76 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.20 (dd, J = 15.8, 8.6 Hz, 5H).

实施例 103

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(3-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



第一步

3-(6-ethoxypyrazin-2-yl)aniline

3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺

将 2-氯-6-乙氧基吡嗪 **1b** (650 mg, 4.10 mmol), 3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)苯胺(1.08 g, 4.92 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钯(299.90 mg, 409.87 μ mol), 碳酸钾(1.70 g, 12.30 mmol)加入 1,4-二氧六环(8 mL)和水(2 mL), 氩气置换三次, 升温至 95°C 搅拌 3 小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **103a** (800 mg), 产率 90.68%。

MS m/z (ESI): 232.1 [M+1]

第二步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(3-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **103a** (56.24 mg, 261.28 μ mol)的甲苯(7.06 mL)溶液加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(391.92 μ L), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82e** (80 mg, 217.74 μ mol)的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(3-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **103** (17 mg), 产率 11.05%。

MS m/z (ESI): 551.1 [M+1]

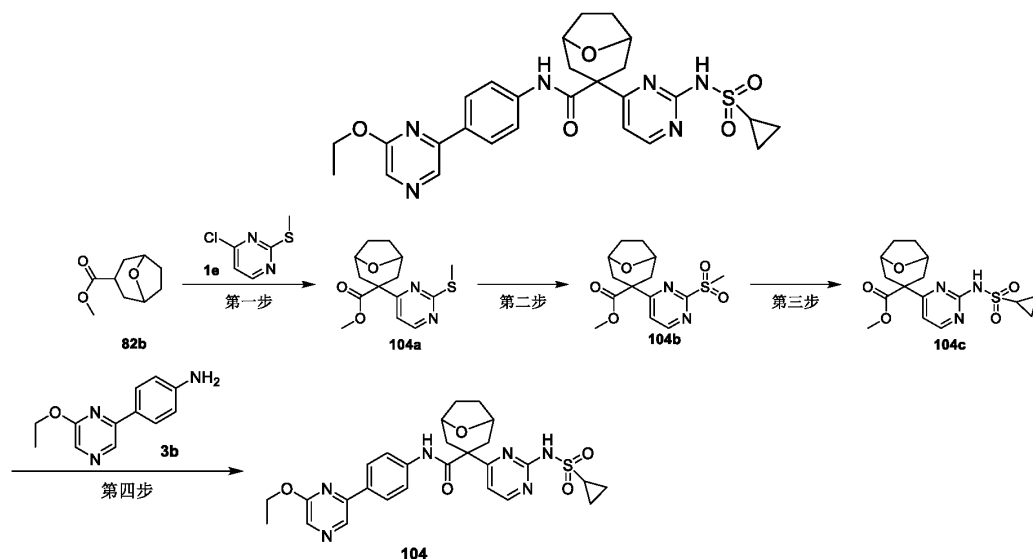
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.76 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.26 (d, J = 10.8 Hz,

2H), 7.83 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.97 (s, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.04 (s, 1H), 2.76 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.23 (dd, J = 14.6, 3.9 Hz, 2H), 1.91 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.80 – 1.71 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.10 – 0.96 (m, 4H).

实施例 104

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 3-(2-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate
3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 4-氯-2-(甲硫基)嘧啶 **1e** (207.62 mg, 1.29 mmol), 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82b** (200 mg, 1.18 mmol) 的四氢呋喃(46.73 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 3.53 mL), 再升到室温继续搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵溶液淬灭反应, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL×3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104a** (190 mg), 产率 54.93%。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

第二步

methyl 3-(2-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate
3-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

向 3-(2-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104a** (190 mg, 645.45 μmol) 的二氯甲烷(5 mL)溶液中加入间氯过氧苯甲酸(288.29 mg, 1.42 mmol, 85% purity), 室

温下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL)，二氯甲烷萃取(50 mL×3)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到 3-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104b** (200 mg)，产率 94.94%，直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 327.0 [M+1]

第三步

methyl 3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate
3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(2-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104b** (210 mg, 643.45 μ mol)，环丙烷磺酰胺(93.55 mg, 772.14 μ mol)和碳酸铯(419.30 mg, 1.29 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中，升温至 100°C 搅拌 2 小时。冷却到室温，加入水(50 mL)，乙酸乙酯萃取(50 mL×3)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104c** (150 mg)，产率 63.45%。

MS m/z (ESI): 368.1 [M+1]

第四步

3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下，向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (70.30 mg, 326.60 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(489.90 μ L)，室温搅拌 1 小时，后加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104c** (100 mg, 272.17 μ mol)的甲苯溶液，升温至 100°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭，直接旋干溶剂得到粗品，加入稀盐酸，搅拌 10 分钟，粗品直接旋干，再用甲醇溶解，经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)，得到 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **104** (4 mg)，产率 2.16%。

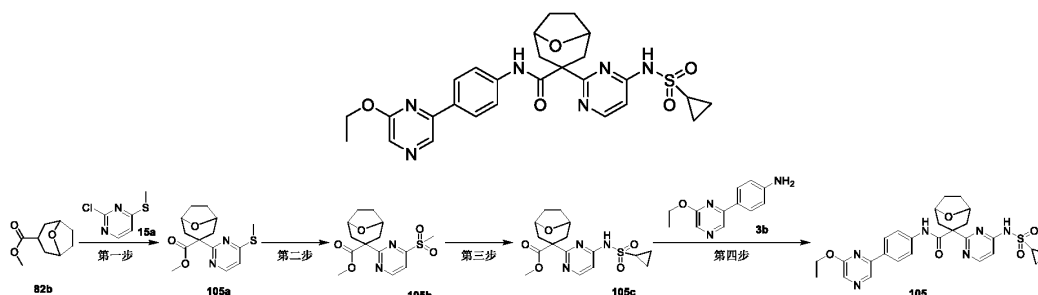
MS m/z (ESI): 551.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.31 (s, 1H), 9.63 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 1H), 4.46 (dd, J = 19.7, 12.6 Hz, 4H), 3.31 (s, 1H), 2.75 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.10 (s, 2H), 0.96 (d, J = 7.9 Hz, 2H).

实施例 105

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 2-氯-4-(甲硫基)嘧啶 **15a** (207.62 mg, 1.29 mmol), 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82b** (200 mg, 1.18 mmol) 的四氢呋喃(1.47 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 3.53 mL), 再升到室温搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL × 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105a** (210 mg), 产率 60.71%。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

第二步

methyl 3-(4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(4-(甲基磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

向 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105a** (210 mg, 713.39 μmol) 的二氯甲烷(2 mL)溶液加入间氯过氧苯甲酸(289.67 mg, 1.43 mmol, 85% purity), 室温搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 二氯甲烷萃取(50 mL × 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL × 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到 3-(4-(甲基磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105b** (230 mg), 产率 98.79%, 没有分离, 直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 327.0 [M+1]

第三步

methyl 3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(4-(甲基磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105b** (232 mg, 710.86 μmol), 环丙烷磺酰胺(103.35 mg, 853.03 μmol), 碳酸铯(463.22 mg, 1.42 mmol)加入 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 100°C 搅拌 2 小时。加入水(50 mL), 乙酸乙酯萃取(50 mL

×3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105c** (200 mg), 产率 76.57%。

MS m/z (ESI): 368.1 [M+1]

第四步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (70.30 mg, 326.60 μmol) 的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105c** (100.00 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **105** (4 mg), 产率 2.12%。

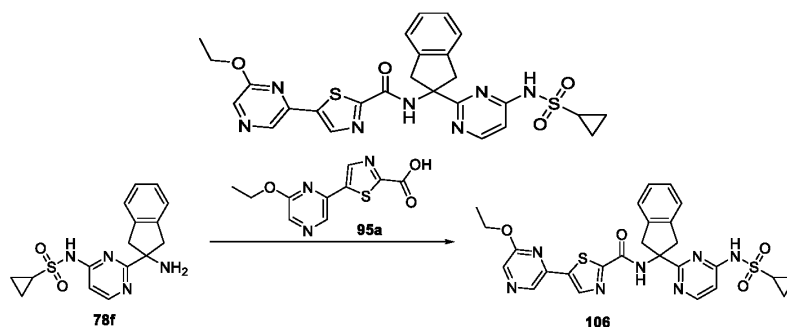
MS m/z (ESI): 551.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.52 – 4.45 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.20 (s, 1H), 2.68 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.92 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.06 (s, 2H), 0.84 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

实施例 106

N-(2-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (65 mg, 258.70 μmol), N-(2-(2-氨基-2,3-二氢

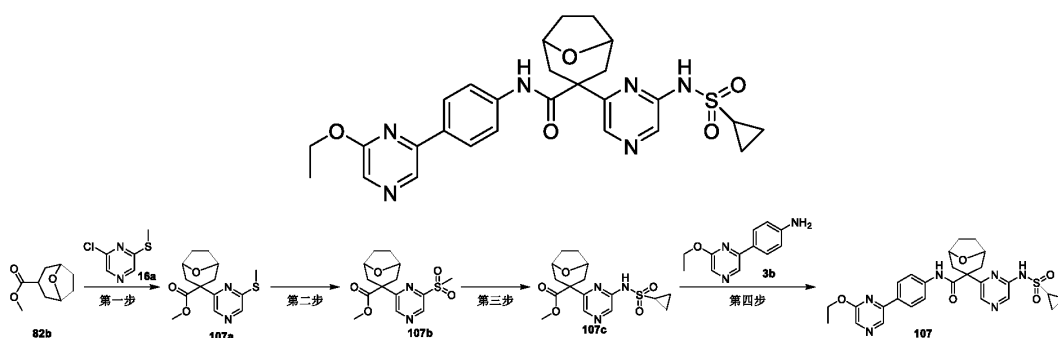
-1H-茛-2-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **78f** (85.47 mg, 258.70 μ mol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(118.04 mg, 310.43 μ mol)和N,N-二异丙基乙胺(139.3 μ L)依次加入到二氯甲烷(2 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(2-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-2,3-二氢-1H-茛-2-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **106** (1.3mg), 产率 1%。

MS m/z (ESI): 564.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.21 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.35 – 7.07 (m, 4H), 6.78 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 16.6 Hz, 4H), 2.76 (s, 1H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 – 0.92 (m, 2H), 0.74 (d, J = 7.5 Hz, 2H).

实施例 107

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide
3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



第一步

methyl 3-(6-(methylthio)pyrazin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate
3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

-30°C 下, 向 2-氯-6-(甲硫基)吡嗪 **16a** (207.62 mg, 1.29 mmol)和 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **82b** (200 mg, 1.18 mmol)的四氢呋喃(46.73 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 3.53 mL), 升至室温搅拌 1 小时。加入饱和氯化铵淬灭, 水相用乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107a** (190 mg), 产率 54.93%。

MS m/z (ESI): 295.1 [M+1]

第二步

methyl 3-(6-(methylsulfonyl)pyrazin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(6-(甲基磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(6-(甲硫基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107a** (200 mg, 679.42 μmol)和间氯过氧苯甲酸(275.88 mg, 1.36 mmol, 85% purity)加入二氯甲烷(5 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加入饱和碳酸氢钠溶液(50 mL), 二氯甲烷萃取(50 mL $\times$ 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到 3-(6-(甲基磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107b** (150 mg), 产率 67.65%, 没有分离, 直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 327.0 [M+1]

第三步

methyl 3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxylate

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯

将 3-(6-(甲基磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107b** (200 mg, 612.81 μmol), 环丙烷磺酰胺(96.52 mg, 796.65 μmol), 碳酸铯(399.33 mg, 1.23 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时。冷却到室温, 加入水(50 mL), 乙酸乙酯萃取(50 mL $\times$ 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析(洗脱剂: A 体系)分离, 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107c** (100 mg), 产率 44.41%。

MS m/z (ESI): 368.1 [M+1]

第四步

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)phenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯胺 **3b** (70 mg, 325.20 μmol)的甲苯(1 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0 M 正己烷溶液)(532.15 μL), 室温下搅拌 1 小时, 加入 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **107c** (108.62 mg, 295.64 μmol)的甲苯溶液, 升温至 120 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 小时。加入少量的甲醇淬灭, 直接旋干溶剂得到粗品, 加入稀盐酸, 搅拌 10 分钟, 粗品直接旋干, 再用甲醇溶解, 经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **107** (3 mg), 产率 1.44%。

MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

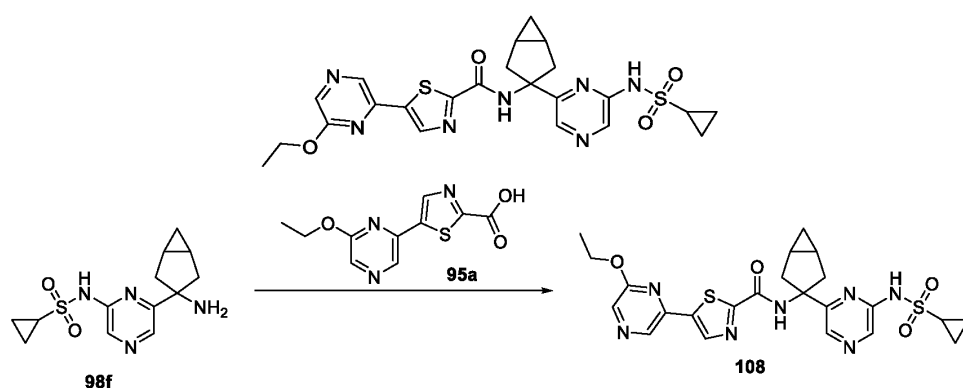
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.16 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 4.48 – 4.40 (m, 4H), 3.20 (s, 1H), 2.85 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.24 (s, 2H), 1.92 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.80 – 1.75 (m, 2H), 1.39 (t,

J = 7.1 Hz, 3H), 1.11 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 0.97 – 0.92 (m, 2H).

实施例 108

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrazin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (30 mg, 119.40 μmol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡嗪-2-基)环丙烷磺酰胺 **98f** (35.15 mg, 119.40 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (54.48 mg, 143.28 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (64 μL) 依次加入到二氯甲烷 (2 mL) 中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡嗪-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **108** (2.3 mg), 产率 3.4%。

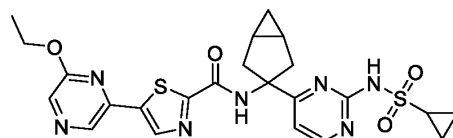
MS m/z (ESI): 528.1 [M+1]

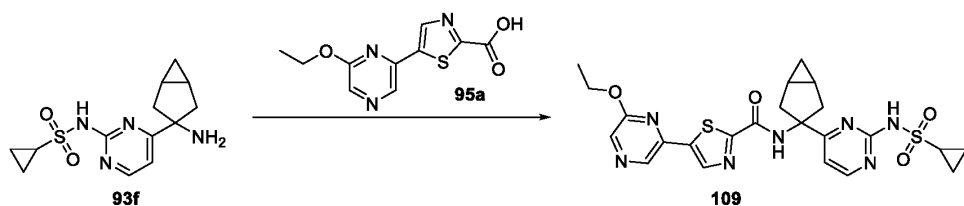
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 1H), 2.61 (s, 4H), 1.48 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.11 (p, J = 4.7 Hz, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.63-0.55 (m, 2H).

实施例 109

N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺





将 5-(6-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (76.82 mg, 305.74 μmol), N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-2-基)环丙烷磺酰胺 **93f** (75 mg, 254.78 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(116.25 mg, 305.74 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(137 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **109** (1.8 mg), 产率 1.2%。

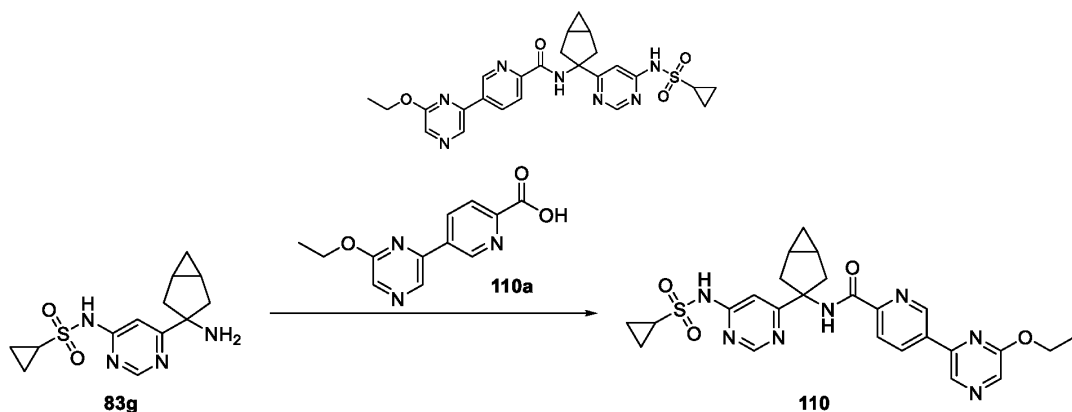
MS m/z (ESI): 528.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.04 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 – 3.19 (m, 1H), 2.59 (d, J = 18.0 Hz, 4H), 1.47 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.24 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 1.16 – 1.08 (m, 2H), 1.02 (dd, J = 7.8, 2.8 Hz, 2H).

实施例 110

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyridin-2-yl)picolinamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-2-基)吡啶酰胺



将 5-(6-乙氧基吡啶-2-基)吡啶甲酸 **110a** (100 mg, 407.77 μmol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (120.04 mg, 407.77 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(170.55 mg, 448.55 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(219 μL)依次加入到二氯甲烷(3 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min;

流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶酰胺 110 (6.3 mg), 产率 2.8%。

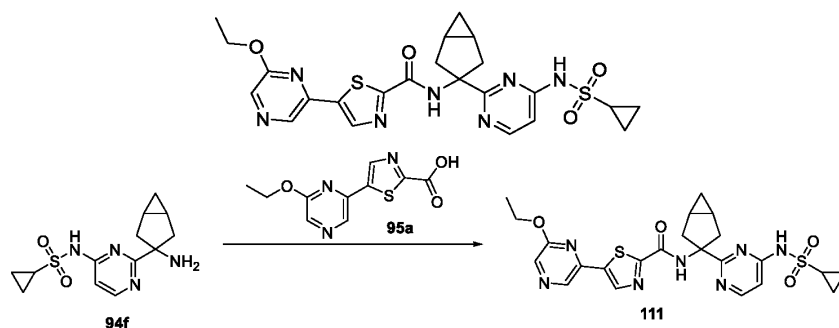
MS m/z (ESI): 522.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.41 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 8.68 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.53 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.72 – 2.51 (m, 4H), 1.49 (dd, J = 8.4, 4.3 Hz, 2H), 1.42 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 – 0.97 (m, 4H), 0.60-0.56 (m, 2H).

实施例 111

N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



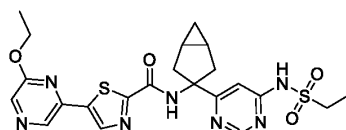
将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (60 mg, 238.80 μmol), N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **94f** (70.29 mg, 238.80 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(99.88 mg, 262.68 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(128 μL)依次加入到二氯甲烷(5 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **111** (2.0 mg), 产率 1.5%。

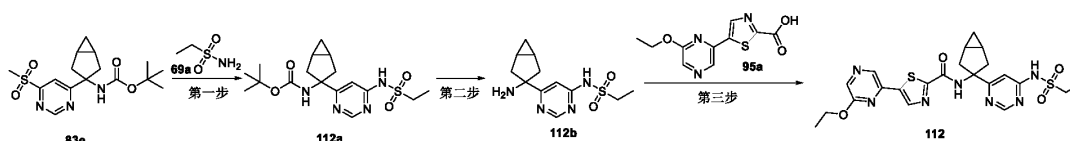
MS m/z (ESI): 528.2 [M+1]

实施例 112

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺





第一步

tert-butyl (3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲磺酰基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83e** (130 mg, 367.82 μmol), 乙磺酰胺 **69a** (44.16 mg, 404.6 μmol), 碳酸铯(239.68 mg, 735.64 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加热至 100°C 持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **112a** (135 mg), 产率 95.5%。

MS m/z (ESI): 383.2 [M+1]

第二步

N-(6-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-4-yl)ethanesulfonamide

N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)乙磺酰胺

将(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **112a** (135 mg, 352.96 μmol), 加入到 1M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)乙磺酰胺 **112b** (110 mg), 产率 97.7%。

MS m/z (ESI): 283.1 [M+1]

第三步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (130 mg, 517.39 μmol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)乙磺酰胺 **112b** (164.96 mg, 517.39 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(216.40 mg, 569.13 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(278 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(4 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺 **112** (3.6 mg), 产率 1.2%。

MS m/z (ESI): 516.1 [M+1]

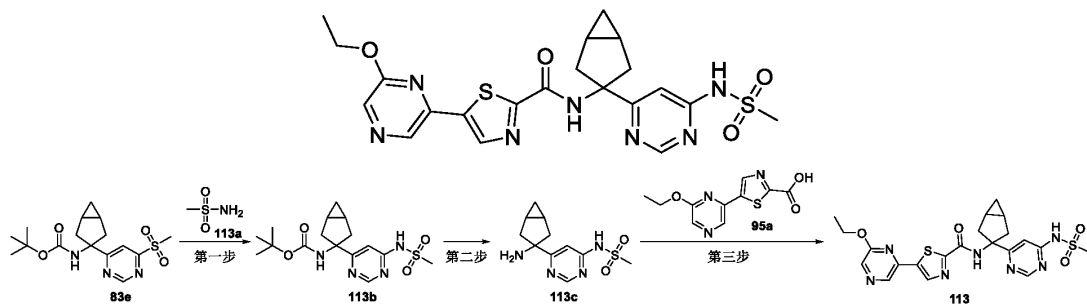
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.77 (s,

1H), 8.29 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.58 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 1.51 – 1.43 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 – 1.15 (m, 5H), 0.56 (dt, J = 23.5, 3.8 Hz, 2H).

实施例 113

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺



第一步

tert-butyl (3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate
(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **83e** (150 mg, 424.41 μmol), 甲基磺酰胺 **113a** (44.41 mg, 466.85 μmol , 市售), 碳酸铯(276.56 mg, 848.81 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 加热至 100°C 持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **113b** (120 mg), 产率 76.7%。

MS m/z (ESI): 369.1 [M+1]

第二步

N-(6-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyrimidin-4-yl)methanesulfonamide
N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)甲磺酰胺

将(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **113b** (120 mg, 325.69 μmol), 加入到 1M 盐酸二氧六环溶液(0.5 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)甲磺酰胺 **113c** (95 mg), 产率 95.7%。

MS m/z (ESI): 269.1 [M+1]

第三步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-N-(3-(6-(methylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(甲基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (90 mg, 358.19 μmol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)甲磺酰胺 **113c** (96.12 mg, 358.19 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(149.82 mg, 394.0 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(192 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 所得的残余物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-N-(3-(6-(甲磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺 **113** (25.0 mg), 产率 13.4%。

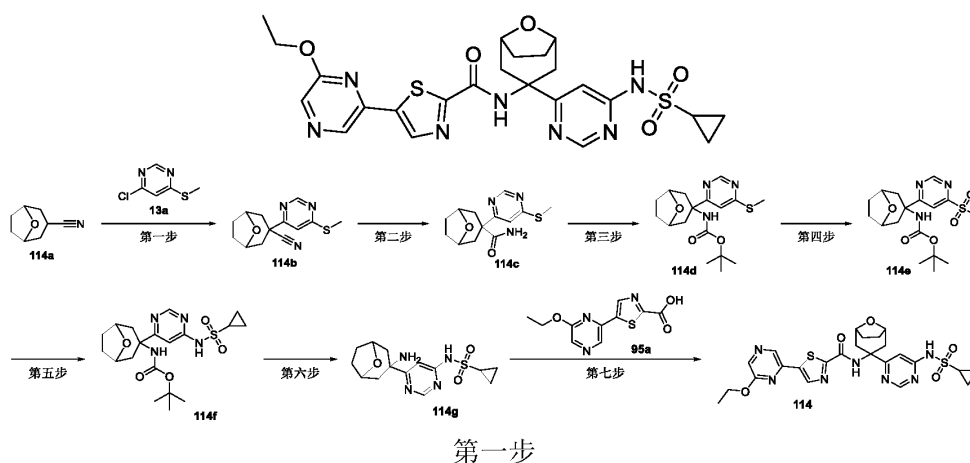
MS m/z (ESI): 502.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30(s, 3H), 2.59 (s, 4H), 1.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.57 (ddt, J = 21.2, 8.2, 4.7 Hz, 2H).

实施例 114

N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



第一步

3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carbonitrile

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈

将 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **114a** (200 mg, 1.46 mmol, 市售), 4-氯-6-(甲硫基)嘧啶 **13a** (234.18 mg, 1.46 mmol), 六甲基二硅基胺基锂(1 M, 4.37 mL)依次加入到四氢呋喃(4 mL)中, 置换氩气 3 次, -30 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 2 小时逐渐升至 0 $^{\circ}\text{C}$, 搅拌 0.5 小时。滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-

氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **114b** (340 mg), 产率 89.23%。

MS m/z (ESI): 262.1 [M+1]

第二步

3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **114b** (1.5 g, 6.48 mmol) 溶于二甲基亚砜(15 mL)中, 冰浴下依次加入 2.5 M 氢氧化钠溶液(4 mL), 再缓慢滴加双氧水(2 mL), 室温下持续搅拌 0.5 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **114c** (1.5 g), 产率 92.77%。

MS m/z (ESI): 280.1 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(6-(methylthio)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate

(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **114c** (320 mg, 1.15 mmol), 四乙酸铅(2.03 g, 4.58 mmol)依次加入到叔丁醇(3 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 5 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114d** (150 mg), 产率 37.26%。

MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(6-(methylsulfonyl)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate

(3-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲硫基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114d** (150 mg, 426.79 μmol), 间氯过氧苯甲酸(216.62 mg, 1.07 mmol, 85% purity)加入到二氯甲烷(2 mL)中, 室温下持续搅拌 1.0 小时。加入二氯甲烷(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 得到(3-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114e** (150 mg), 产率 91.66%, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 328.1[M+1-56]

第五步

tert-butyl

(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate

(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(6-(甲基磺酰基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114e** (130 mg, 339.02 μmol), 环丙磺酰胺(45.18 mg, 372.92 μmol), 碳酸铯(220.92 mg, 678.03 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到的残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114f** (140 mg), 产率 97.28%。
MS m/z (ESI): 425.2 [M+1]

第六步

N-(6-(3-amino-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(6-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **114f** (140 mg, 329.79 μmol)加入到盐酸的 1,4 二氧六环溶液(0.5 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(6-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **114g** (100 mg), 产率 93.47%, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 325.1 [M+1]

第七步

N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

将 N-(6-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **114g** (103.29 mg, 318.39 μmol), 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (100.00 mg, 318.39 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(133.17 mg, 350.23 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(123.45 mg, 955.18 μmol , 171.45 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 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+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **114** (30 mg), 产率 16.61%。

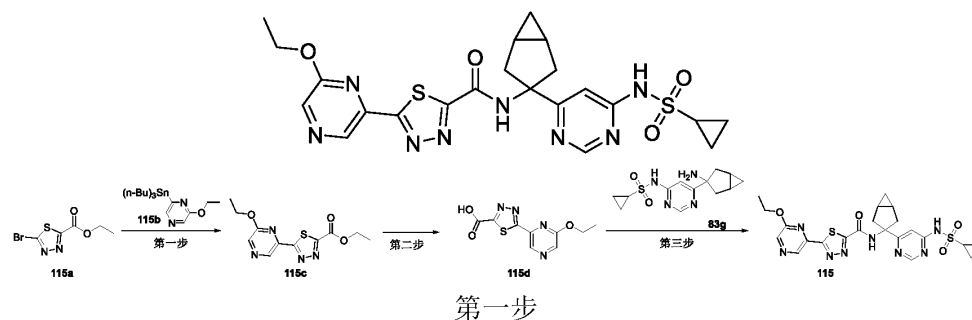
MS m/z (ESI): 558.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.19 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.43 (q, J = 6.8 Hz, 4H), 3.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 2.55 (s, 1H), 2.37 (dd, J = 14.8, 4.2 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 1.86 (dd, J = 8.4, 4.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (dt, J = 14.4, 4.4 Hz, 4H).

实施例 115

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺



ethyl 5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylate
5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯

将 5-溴-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯 **115a** (200 mg, 843.62 μmol , 市售), 2-乙氧基-6-(三丁基锡基)吡嗪 **115b** (633.76 mg, 1.01 mmol, 市售), 四三苯基磷钯(97.49 mg, 84.36 μmol)依次加入到甲苯(3 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100 $^{\circ}\text{C}$ 持续搅拌 16 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯 **115c** (50 mg), 产率 21.14%。

MS m/z (ESI): 281.0 [M+1]

第二步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxylic acid
5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-羧酸乙酯 **115c** (50 mg, 178.38 μmol), 三甲基硅醇钾(27.46 mg, 214.05 μmol)依次加入到四氢呋喃(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸 **115d** (45 mg), 产率 80.01%, 直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 253.0 [M+1]

第三步

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-1,3,4-thiadiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酸 **115d** (45 mg, 178.39 μmol), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (52.51 mg, 178.39 μmol), O-(7-氮杂苯并

三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(74.61 mg, 196.23 μ mol)和 N,N-二异丙基乙胺(69.17 mg, 535.18 μ mol, 96.07 μ L)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-1,3,4-噻二唑-2-甲酰胺 **115** (5.0 mg), 产率 5.24%。

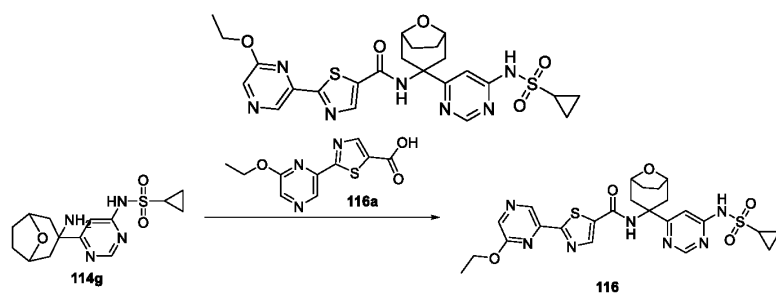
MS m/z (ESI): 529.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.55 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 4.45 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 4H), 1.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.05 (s, 4H), 0.64 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 0.60 – 0.51 (m, 1H)。

实施例 116

N-((1R,5S)-3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-2-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-5-carboxamide

N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酰胺



将 2-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-5-羧酸 **116a** (75 mg, 298.49 μ mol, 根据公开专利”WO2022087634”制备而得), N-(6-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **114g** (96.83 mg, 298.49 μ mol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(124.85 mg, 328.34 μ mol)和 N,N-二异丙基乙胺 (115.73 mg, 895.48 μ mol, 160.74 μ L)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下持续搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-2-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-5-甲酰胺 **116** (8.7 mg), 产率 5.18%。

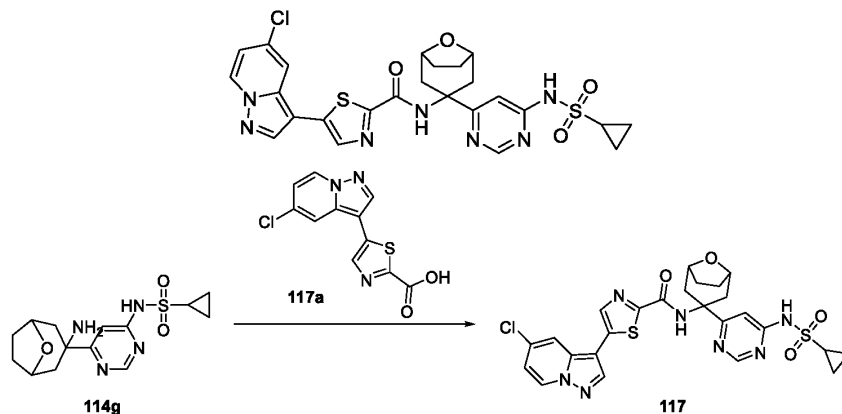
MS m/z (ESI): 558.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.47 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.46 – 2.31 (m, 4H), 2.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.41 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 – 0.99 (m, 4H)。

实施例 117

5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-2-甲酰胺

5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)噻唑-2-甲酸 **117a** (30 mg, 107.26 μmol , 根据公开专利” WO2022087634” 制备而得), N-(6-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **114g** (34.79 mg, 107.26 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐(48.94 mg, 128.71 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(41.59 mg, 321.77 μmol , 57.76 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 置换氩气 3 次, 室温下持续搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(5-氯吡唑并[1,5-a]吡啶-3-基)-N-((1R,5S)-3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)噻唑-2-甲酰胺 **117** (1.2 mg), 产率 1.77%。

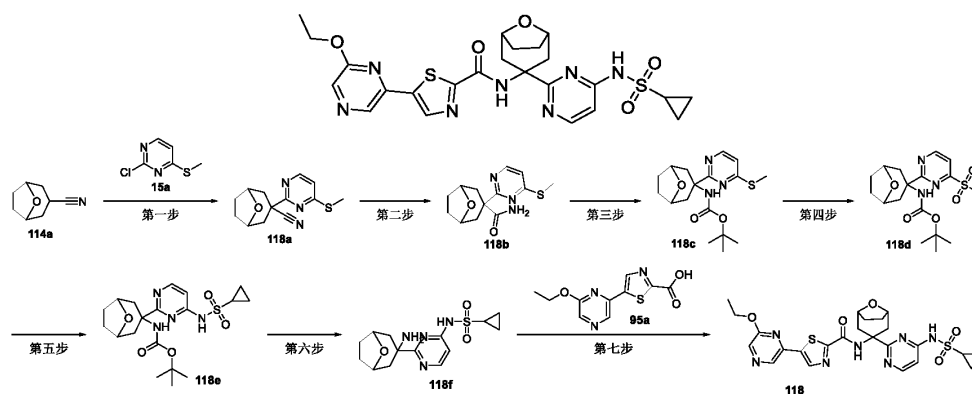
MS m/z (ESI): 586.0 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.17 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.86 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.13 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.4, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.01-3.00(m, 1H), 2.67-2.65(m, 2H), 2.37 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 2.14 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.86 (s, 2H), 1.05 (s, 4H).

实施例 118

N-((1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

N-((1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



第一步

3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carbonitrile

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈

将 8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **114a** (300 mg, 2.19 mmol), 2-氯-4-(甲硫基)嘧啶 **15a** (351.27 mg, 2.19 mmol), 六甲基二硅基胺基锂(1 M, 6.56 mL)依次加入到四氢呋喃(6 mL)中, 置换氩气 3 次, -30°C 搅拌 2 小时逐渐升至 0°C, 搅拌 2 小时。滴加饱和氯化铵水溶液淬灭反应, 加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: A 体系)分离纯化, 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **118a** (380 mg), 产率 66.49%。

MS m/z (ESI): 262.1 [M+1]

第二步

3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺

将 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-腈 **118a** (380 mg, 1.45 mmol)加入到二甲亚砜(2 mL)和 2.5 M 氢氧化钠溶液(1 mL)混合溶液中, 滴加双氧水(0.5 mL), 室温下持续搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **118b** (380 mg), 产率 93.55%。

MS m/z (ESI): 280.1 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(4-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate

(3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **118b** (350 mg, 1.25 mmol),

四乙酸铅(2.22 g, 5.01 mmol)依次加入到叔丁醇(5 mL)中, 置换氩气 3 次, 加热至 100°C 持续搅拌 5 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118c** (70 mg), 产率 15.90%。

MS m/z (ESI): 352.2 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(4-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate
(3-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(4-(甲硫基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118c** (70 mg, 199.17 μmol), 间氯过氧苯甲酸(101.09 mg, 497.92 μmol, 85% purity)依次加入到二氯甲烷(2 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入二氯甲烷(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用二氯甲烷萃取(30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(3-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118d** (60 mg), 产率 78.56%。

MS m/z (ESI): 328.1 [M+1-56]

第五步

tert-butyl

(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)carbamate
(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将(3-(4-(甲基磺酰基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118d** (60 mg, 156.47 μmol), 环丙磺酰胺(24.64 mg, 203.41 μmol), 碳酸铯(101.96 mg, 312.94 μmol)依次加入到 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 加热至 100°C 持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 残留物用硅胶柱层析法(洗脱剂: B 体系)分离纯化, 得到(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118e** (50 mg), 产率 75.27%。

MS m/z (ESI): 425.2 [M+1]

第六步

N-(2-(3-amino-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)pyrimidin-4-yl)cyclopropanesulfonamide
N-(2-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **118e** (50 mg, 117.78 μmol)加入到盐酸的 1,4-二氧六环溶液(0.5 mL)中, 室温下持续搅拌 1 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(2-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **118f** (30 mg), 产率 78.52%。直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 325.0 [M+1]

第七步

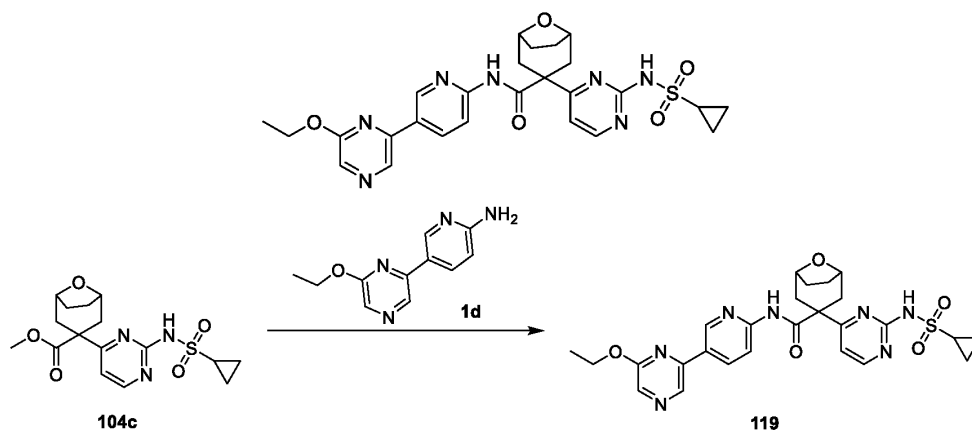
N-((1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide
 N-((1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-羧酸 **95a** (40 mg, 159.20 μmol), N-(2-(3-氨基-8-氧杂双环[3.2.1]辛-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **118f** (51.64 mg, 159.20 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(72.64 mg, 191.04 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(61.72 mg, 477.59 μmol , 85.73 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离纯化(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-((1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **118** (0.95 mg), 产率 1.03%。

MS m/z (ESI): 558.2 [M+1]

实施例 119

(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide
 (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (70.62 mg, 326.60 μmol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 正己烷溶液)(2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104c** (100.00 mg, 272.17 μmol)

的甲苯溶液，再升温至 100°C 搅拌 5 小时。冷却到室温，加入甲醇淬灭，用 1N 盐酸调 PH =4-5，用乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩，通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)纯化，得到 (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环 [3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **119** (0.99 mg)，产率 0.66%。

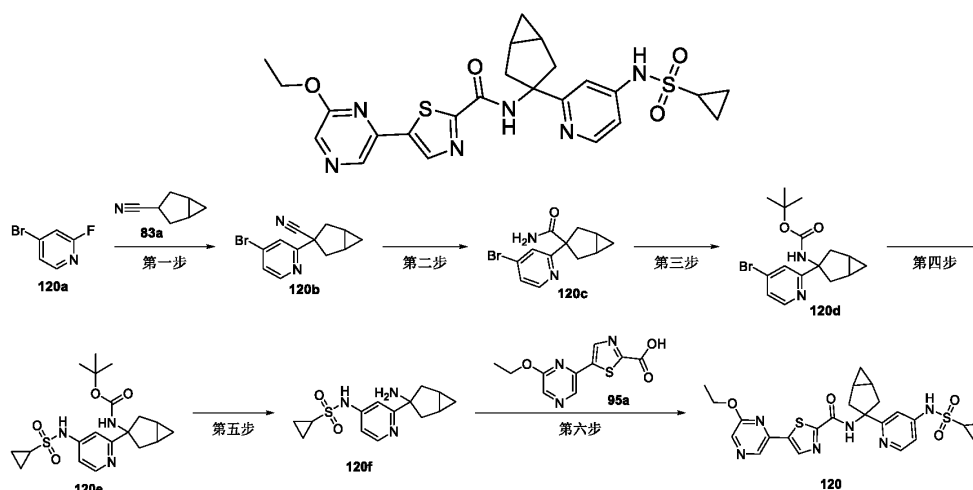
MS m/z (ESI): [M+1] 552.1

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.21 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 8.8, 2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.81 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.25 – 2.18 (m, 2H), 1.88 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (dd, J = 8.3, 4.4 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 2H), 0.94 (dd, J = 7.9, 2.8 Hz, 2H).

实施例 120

N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



第一步

3-(4-bromopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

-30°C 下，向 4-溴-2-氟吡啶 **120a** (492.72 mg, 2.80 mmol, 市售)，双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83a** (300 mg, 2.80 mmol)的四氢呋喃(5.00 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.60 mL)，再升到室温搅拌 2 小时。原料反应完，加入饱和氯化铵的水溶液淬灭(30 mL)，加入乙酸乙酯萃取(30 mL×3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，

过滤旋干，残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂：A 体系)纯化，得到 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **120b** (160 mg)，产率 21.72%。

MS m/z (ESI): 265.0 [M+1]

第二步

3-(4-bromopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

将 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **120b** (160 mg, 608.06 μmol) 加入到氢氧化钠 (0.5 mL, 2.5M) 和二甲基亚砷 (1 mL) 中，滴加双氧水 (0.5 mL)，室温下搅拌 1 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL)，分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **120c** (150 mg)，产率 97.7%。

MS m/z (ESI): 283.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(4-bromopyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **120c** (350 mg, 1.24 mmol)，四乙酸铅 (2.21 g, 4.98 mmol) 依次加入到叔丁醇 (5 mL) 中，置换氩气 3 次，加热至 100°C 持续搅拌 3 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL)，分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到 (3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **120d** (95 mg)，产率 21.60%。

MS m/z (ESI): 355.1 [M+1]

第四步

tert-butyl (3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将 (3-(4-溴吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **120d** (95 mg, 268.93 μmol)，环丙磺酰胺 (39.10 mg, 322.71 μmol)，碳酸铯 (175.24 mg, 537.86 μmol) 和烯丙基氯化钡 (9.84 mg, 26.89 μmol) 依次加入到二氧六环 (2 mL) 中，置换氩气 3 次，加热至 100°C 持续搅拌 6 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL)，分离有机相，水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2)，合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤，无水硫酸钠干燥，过滤，减压浓缩至干，残留物经硅胶柱层析分离(洗脱剂：B 体系)纯化，得到 (3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **120e** (32 mg)，产率 30.24%。

MS m/z (ESI): 394.2 [M+1]

第五步

N-(2-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyridin-4-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-4-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **120e** (32 mg, 81.32 μmol)依次加入到盐酸二氧六环溶液(0.5 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。减压浓缩至干, 得到 N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **120f** (20 mg), 产率 83.83%。直接用于下一步反应。

MS m/z (ESI): 294.2 [M+1]

第六步

N-(3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酸 **95a** (30 mg, 119.40 μmol), N-(2-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-4-基)环丙烷磺酰胺(35.03 mg, 119.40 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(49.94 mg, 131.34 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(46.29 mg, 358.19 μmol , 64.30 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1.04 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分离有机相, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL $\times$ 2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)纯化, 得到 N-(3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **120** (10.5 mg), 产率 13.45%。

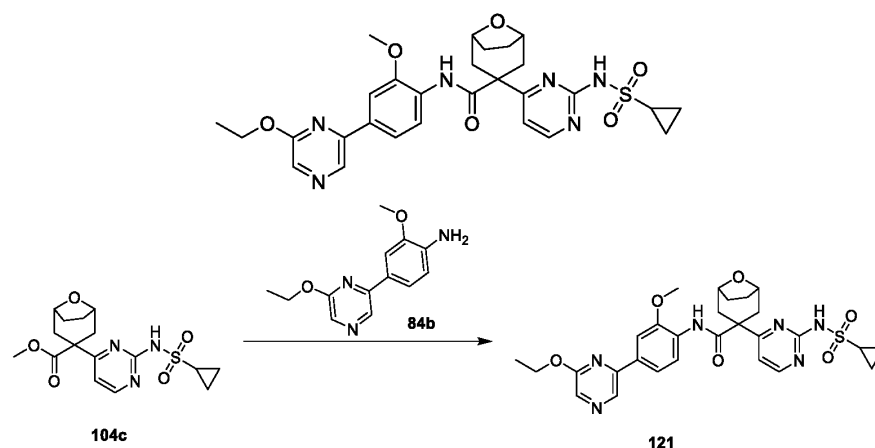
MS m/z (ESI): 527.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 – 2.80 (m, 1H), 2.59 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 1.48 (dd, J = 8.1, 4.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 – 0.96 (m, 4H), 0.63 (dp, J = 8.4, 4.8 Hz, 2H).

实施例 121

(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

(1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (80.11 mg, 326.60 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0M 正己烷溶液) (2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104c** (100.00 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 再升温至 120°C 搅拌 8 小时。反应完全后, 冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH = 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 (1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **121** (5 mg), 产率 2.50%。

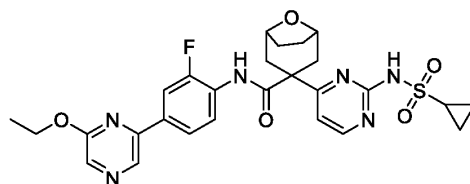
MS m/z (ESI): 581.1 [M+1]

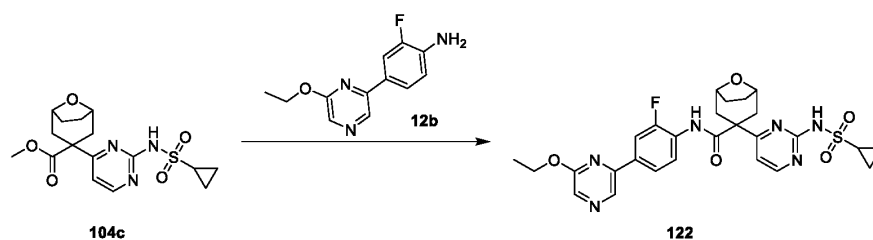
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.32 (s, 1H), 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 6.2 Hz, 3H), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.49 – 4.39 (m, 4H), 3.88 (d, J = 4.0 Hz, 3H), 3.29 (s, 1H), 2.74 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 2.25 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.97 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.78 (s, 2H), 1.39 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 2H), 1.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

实施例 122

(1R,5S)-3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

(1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺





冰水浴下，向 4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (76.18 mg, 326.60 μmol) 的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 正己烷溶液)(2 M, 489.90 μL)，室温搅拌 1 小时，后加入 3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **104c** (100.00 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液，再升温至 120°C 搅拌 8 小时。冷却到室温，加入甲醇淬灭，用 1 N 盐酸调 PH = 4-5，用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3)，合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL)，无水硫酸钠干燥，减压浓缩，残留物经过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN) 纯化，得到(1R,5S)-3-(2-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡啶-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **122** (1.27 mg)，产率 0.75%。

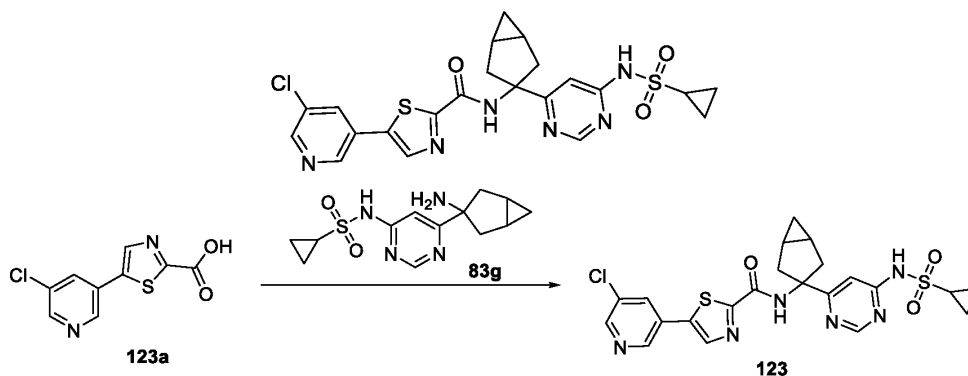
MS m/z (ESI): 569.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.29 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.98 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.51 – 4.46 (m, 2H), 4.42 (s, 2H), 2.73 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 14.3, 4.0 Hz, 2H), 1.99 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.79 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 1.39 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.16 – 1.10 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

实施例 123

5-(5-chloropyridin-3-yl)-N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)thiazole-2-carboxamide

5-(5-氯吡啶-3-基)-N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(5-氯吡啶-3-基)噻唑-2-甲酸 **123a** (18 mg, 74.79 μmol , 根据公开专利"WO2022087634"制备而得)，N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺

83g (31.08 mg, 89.75 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(31.28 mg, 82.27 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(29.00 mg, 224.38 μmol , 40.28 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1.96 mL)中, 室温下持续搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 5-(5-氯吡啶-3-基)-N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)噻唑-2-甲酰胺 **123** (8.0 mg), 产率 13.8%。

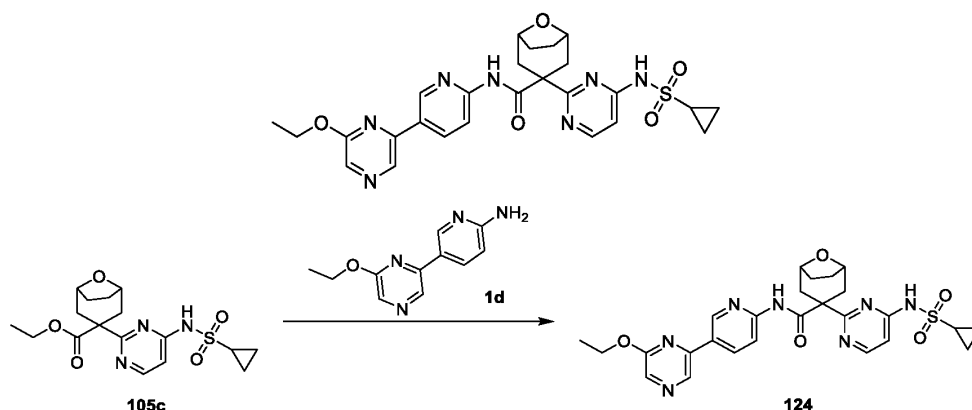
MS m/z (ESI): 517.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.08 (s, 1H), 8.96 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.46 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.59 (s, 4H), 1.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.08 – 0.98 (m, 4H), 0.58 (dd, J = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 0.53 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H).

实施例 124

(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (176.56 mg, 816.51 μmol)的甲苯(2.5 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105c** (100.00 mg, 272.17 μmol)的甲苯溶液, 升温至 100 $^{\circ}\text{C}$ 搅拌 5 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH =4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **124** (11 mg), 产率 6.01% yield。

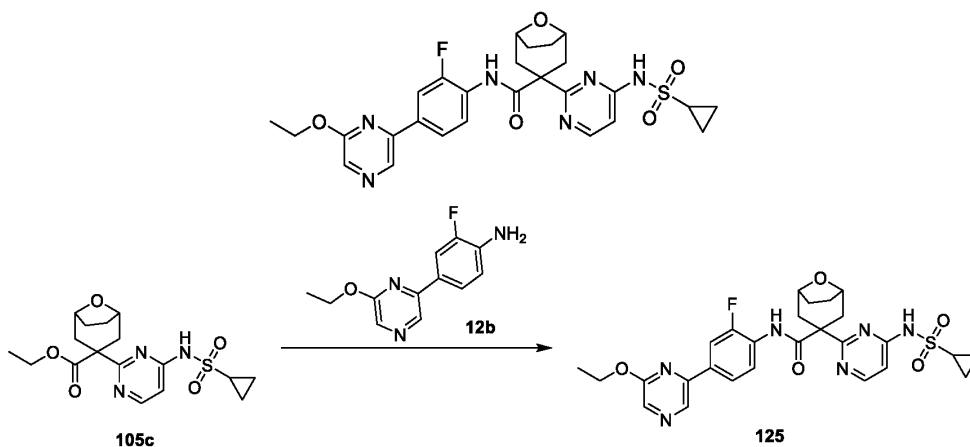
MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.24 (s, 1H), 10.12 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.51 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 8.30 – 8.13 (m, 2H), 6.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.65 (d, J = 14.5 Hz, 2H), 2.45 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.90 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 1.75 (s, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 2H), 0.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H).

实施例 125

(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-fluorophenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯胺 **12b** (190.44 mg, 816.51 μmol) 的甲苯(2.5 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105c** (100 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 120°C 搅拌 8 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH = 4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL × 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 × 21.2 mm I.D.; 5 μm, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-氟苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **125** (20 mg), 产率 10.65%。

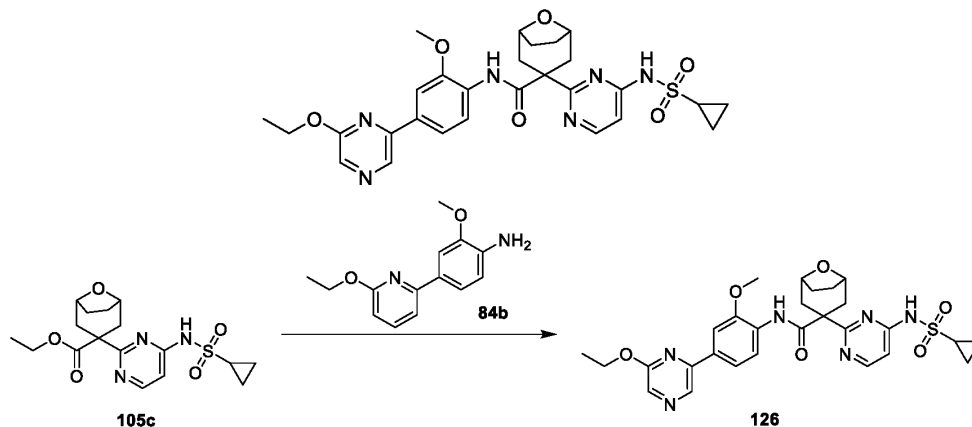
MS m/z (ESI): 569.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.29 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.97 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 7.76 – 7.65 (m, 2H), 6.83 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.51 – 4.47 (m, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.69 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 15.2 Hz, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 1.77 (s, 2H), 1.40 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 1.13 (s, 2H), 1.01 (d, J = 7.7 Hz, 2H).

实施例 126

(1R,5S)-3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide

yphenyl)-8-oxabicyclo[3.2.1]octane-3-carboxamide
(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂
双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺



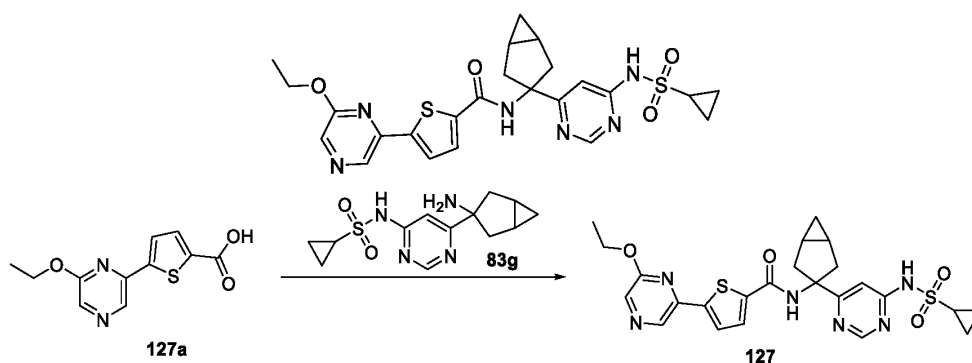
冰水浴下, 向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (200.27 mg, 816.51 μmol) 的甲苯(2.5 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-羧酸甲酯 **105c** (100 mg, 272.17 μmol) 的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 18 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH=4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到(1R,5S)-3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)-8-氧杂双环[3.2.1]辛烷-3-甲酰胺 **126** (11 mg), 产率 5.37%。

MS m/z (ESI): 581.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.31 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 6.85 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.40 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.18 (dd, J = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 2.67 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 2H), 1.93 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.77 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.17 – 1.09 (m, 2H), 1.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

实施例 127

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyridin-2-yl)thiophene-2-carboxamide
N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻吩-2-甲酰胺



将 5-(6-乙氧基吡啶-2-基)噻吩-2-甲酸 **127a** (80 mg, 319.65 μmol , 根据公开专利"WO2022087634"制备而得), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (132.84 mg, 383.58 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (133.69 mg, 351.62 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (123.93 mg, 958.95 μmol , 172.13 μL) 依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (1.57 mL) 中, 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-2-基)噻吩-2-甲酰胺 **127** (22.3 mg), 产率 12.97%。

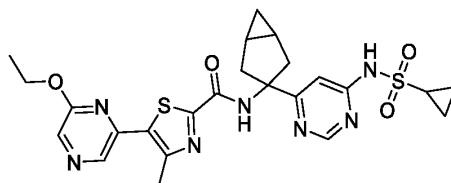
MS m/z (ESI): 527.2 [M+1]

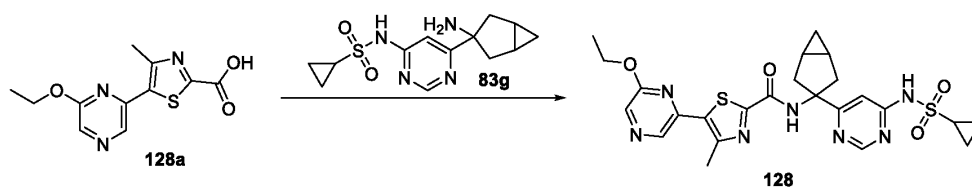
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.80 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 – 7.93 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 1H), 2.67 – 2.53 (m, 4H), 1.47 (dt, J = 8.1, 3.8 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.08 – 0.97 (m, 4H), 0.57 (dp, J = 13.0, 4.6 Hz, 2H).

实施例 128

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyridin-2-yl)-4-methylthiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡啶-2-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺





将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-4-甲基噻唑-2-甲酸 **128a** (80 mg, 301.56 μmol , 根据公开专利"WO2022087634"制备而得), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (125.32 mg, 361.87 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐 (126.13 mg, 331.71 μmol) 和 N,N-二异丙基乙胺 (116.92 mg, 904.68 μmol , 162.39 μL) 依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺 (1.84 mL) 中, 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯 (30 mL) 和水 (15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液 (30 mL $\times$ 2) 洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-4-甲基噻唑-2-甲酰胺 **128** (28.8 mg), 产率 16.2%。

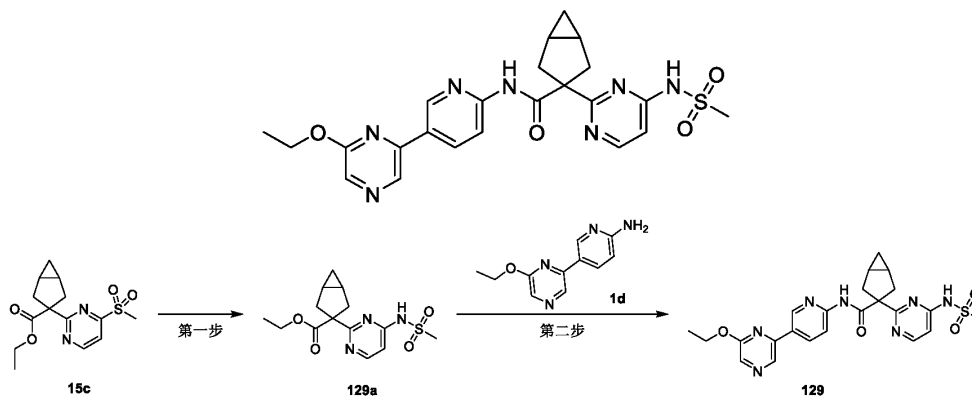
MS m/z (ESI): 542.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 4.42 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.56 (d, J = 18.1 Hz, 7H), 1.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (dt, J = 10.3, 4.8, 2.4 Hz, 4H), 0.57 (dq, J = 16.7, 3.8, 3.3 Hz, 2H).

实施例 129

N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(methylsulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



第一步

ethyl 3-(4-(methylsulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxylate

3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯

将 3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15c** (200 mg, 679.42 μmol),

甲基磺酰胺(129.25 mg, 1.36 mmol), 碳酸铯(442.74 mg, 1.36 mmol)溶于 N-甲基吡咯烷酮(1 mL)中, 升温至 90°C 搅拌 3 小时。减压浓缩除去溶剂, 残余物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到 3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **129a** (180 mg), 产率 81.5%。

MS m/z(ESI): 326.0 [M+1]

第二步

N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-(4-(methylsulfonamido)pyrimidin-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺
冰水浴下, 向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (117.71 mg, 544.34 μmol)的甲苯(2.5 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 489.90 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **129a** (84.74 mg, 272.17 μmol)的甲苯溶液, 升温至 100°C 搅拌 5 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH = 4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(4-(甲磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **129** (45 mg), 产率 25.58%。

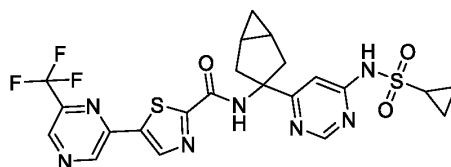
MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

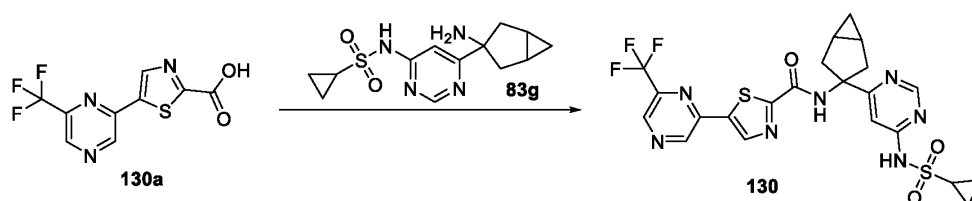
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.10 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.34 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.33 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.66 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 2.44 (dd, J = 13.6, 3.3 Hz, 2H), 1.25 (t, J = 6.9 Hz, 5H), 0.25 (d, J = 6.6 Hz, 1H), -0.01 (q, J = 4.3 Hz, 1H).

实施例 130

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-(三氟甲基)吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺





将 5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酸 **130a** (100 mg, 363.36 μmol , 根据公开专利”WO2022087634”制备而得), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (151.01 mg, 436.04 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脒六氟磷酸盐 (151.98 mg, 399.70 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(140.88 mg, 1.09 mmol, 195.67 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-(三氟甲基)吡啶-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **130** (19.7 mg), 产率 9.27%。

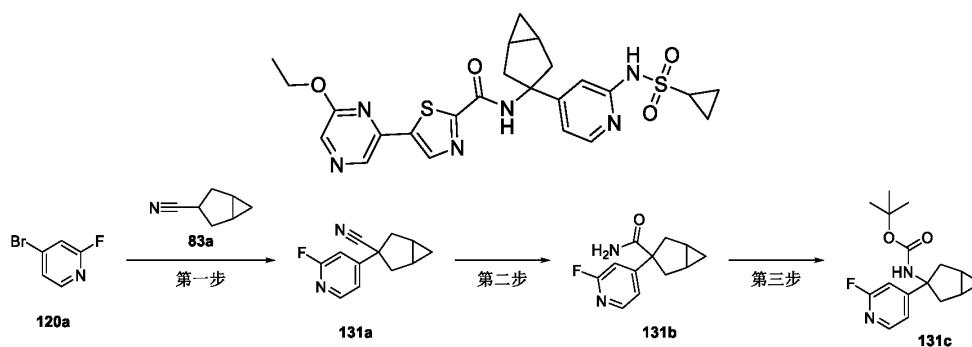
MS m/z (ESI): 552.1 [M+1]

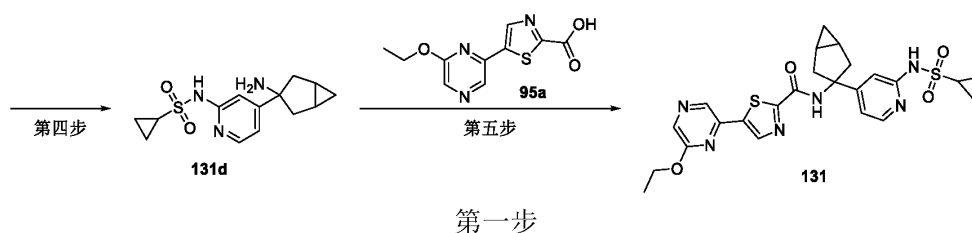
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.74 (s, 1H), 9.18 (s, 2H), 9.02 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.02 (q, J = 6.4, 5.9 Hz, 1H), 2.59 (s, 4H), 1.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.08 – 0.97 (m, 4H), 0.57 (ddt, J = 21.2, 8.2, 4.6 Hz, 2H).

实施例 131

N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺





3-(2-fluoropyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carbonitrile

3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈

-30°C下,向4-溴-2-氟吡啶 **120a** (492.72 mg, 2.80 mmol)和双环[3.1.0]己烷-3-腈 **83a** (300 mg, 2.80 mmol)的四氢呋喃(5.00 mL)溶液中加入双三甲基硅基胺基锂(1 M, 5.60 mL),再升到室温搅拌2小时。原料反应完,加入饱和氯化铵的水溶液淬灭(30 mL),加入乙酸乙酯萃取(30 mL×3),合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL),无水硫酸钠干燥,过滤旋干,残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:A体系)纯化,得到3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **131a** (240 mg),产率42.39%。

MS m/z (ESI): 203.1 [M+1]

第二步

3-(2-fluoropyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-腈 **131a** (240 mg, 1.19 mmol)的氢氧化钠水溶液(0.5 mL, 2.5M)和二甲基亚砜(1 mL)混合溶液中,滴加双氧水(0.5 mL),室温下搅拌1小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL),分液,水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2),合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:A体系)纯化,得到3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **131b** (250 mg),产率95.65%。

MS m/z (ESI): 221.0 [M+1]

第三步

tert-butyl (3-(2-fluoropyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)carbamate

(3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯

将3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **131b** (400 mg, 1.82 mmol),四乙酸铅(3.22 g, 7.26 mmol)依次加入到叔丁醇(1 mL)中,加热至100°C持续搅拌3小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL),分液,水相用乙酸乙酯萃取(30 mL×2),合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤,无水硫酸钠干燥,过滤旋干,残留物经过硅胶柱层析分离(洗脱剂:A体系)纯化,得到(3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **131c** (200 mg),产率37.6%。

MS m/z (ESI): 293.2 [M+1]

第四步

N-(4-(3-aminobicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)pyridin-2-yl)cyclopropanesulfonamide

N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺

将(3-(2-氟吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)氨基甲酸叔丁酯 **131c** (130 mg, 444.68 μmol), 环丙磺酰胺(107.75 mg, 889.35 μmol), 碳酸铯(289.77 mg, 889.35 μmol)依次加入到二甲基亚砜(2 mL)中, 封管加热至 150°C 持续搅拌 5 小时。残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺 **131d** (20 mg), 产率 15.33%。

MS m/z (ESI): 294.1 [M+1]

第五步

N-(3-(2-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺

将 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酸 **95a** (25.69 mg, 102.26 μmol), N-(4-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)吡啶-2-基)环丙烷磺酰胺 **131d** (30 mg, 102.26 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(42.77 mg, 112.48 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(39.65 mg, 306.77 μmol , 55.06 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(1 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取 (30 mL×2), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL×2)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250×21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN)纯化, 得到 N-(3-(2-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **131** (5.6 mg), 产率 7.76%。

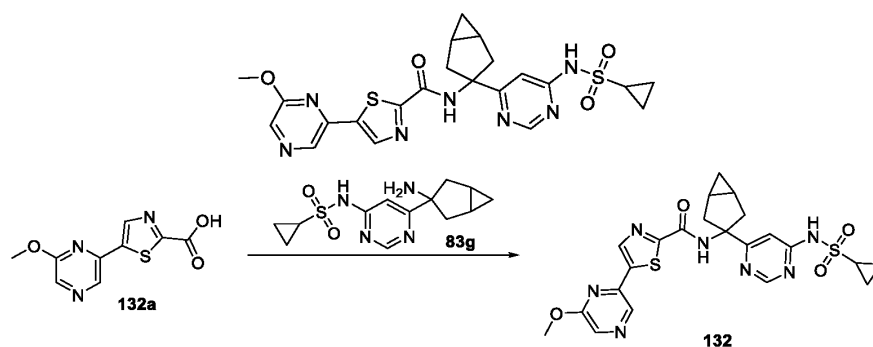
MS m/z (ESI): 527.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.99 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.59 (d, J = 14.3 Hz, 3H), 2.42 – 2.31 (m, 3H), 1.46 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 1.38 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.03 – 0.89 (m, 4H), 0.62 (dt, J = 12.9, 4.6 Hz, 2H).

实施例 132

N-(3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexan-3-yl)-5-(6-methoxypyrazin-2-yl)thiazole-2-carboxamide

N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺



将 5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酸 **132a** (85 mg, 358.29 μmol , 根据公开专利”WO2022087634”制备而得), N-(6-(3-氨基双环[3.1.0]己烷-3-基)嘧啶-4-基)环丙烷磺酰胺 **83g** (148.90 mg, 429.95 μmol), O-(7-氮杂苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲六氟磷酸盐(149.86 mg, 394.12 μmol)和 N,N-二异丙基乙胺(1.07 mmol, 192.94 μL)依次加入到 N,N-二甲基甲酰胺(2 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。加入乙酸乙酯(30 mL)和水(15 mL), 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-基)-5-(6-甲氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-甲酰胺 **132** (18.0 mg), 收率 9.72%。

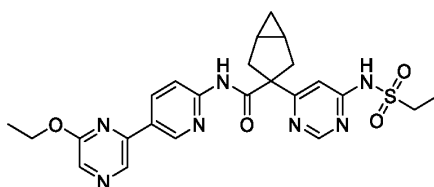
MS m/z (ESI): 514.1 [M+1]

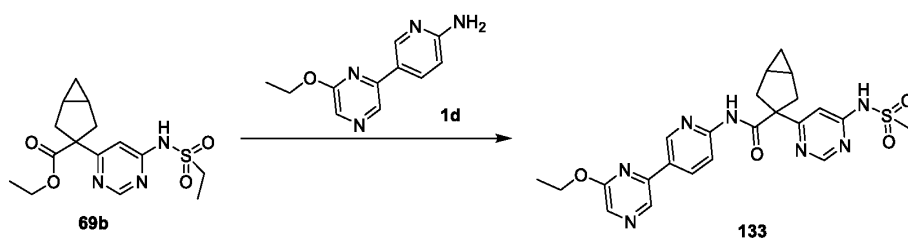
¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.04 (s, 1H), 2.59 (s, 4H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.10 – 0.99 (m, 4H), 0.59 (dd, J = 10.7, 6.5 Hz, 1H), 0.54 (dt, J = 8.2, 4.1 Hz, 1H).

实施例 133

N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)pyridin-2-yl)-3-(6-(ethylsulfonamido)pyrimidin-4-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺





向 5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-胺 **1d** (95.57 mg, 441.94 μmol) 的甲苯 (2 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0M 甲苯溶液) (2 M, 530.33 μL), 室温搅拌 1 小时, 后加入 3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **69b** (100 mg, 294.63 μmol), 升温至 110°C 搅拌 5 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH=4-5, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05%TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)吡啶-2-基)-3-(6-(乙基磺酰胺基)嘧啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **133** (10 mg), 产率 5.12%。

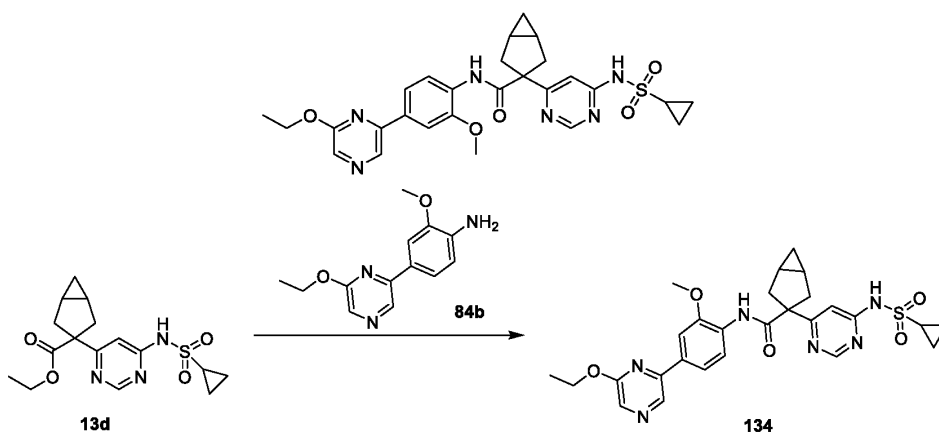
MS m/z (ESI): 510.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.89 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.36 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.34 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.36 (m, 2 H), 2.66 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.26 (dd, J = 13.8, 3.5 Hz, 2H), 1.26 (t, J = 7.0 Hz, 5H), 1.06 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 0.31 (d, J = 5.5 Hz, 1H), -0.01 (d, J = 4.4 Hz, 1H).

实施例 134

3-(6-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-4-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(6-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (104.69 mg, 426.84 μmol) 的甲苯 (3.00 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0M 甲苯溶液) (2 M, 512.21 μL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(6-(环

丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **13d** (100 mg, 284.56 μmol), 升温至 110°C 搅拌 5 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1 N 盐酸调 PH = 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(6-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-4-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **13a** (13 mg), 产率 6.08%。

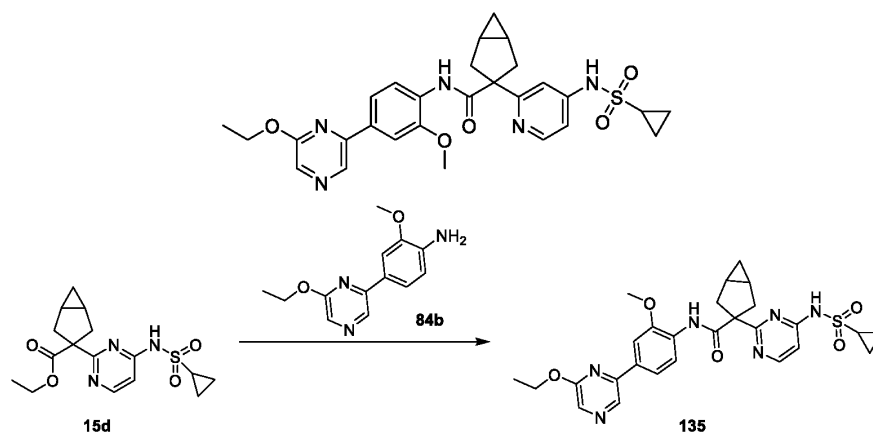
MS m/z (ESI): 551.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.59 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 4.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.70 (s, 3H), 2.85 (s, 1H), 2.58 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.16 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 1.16 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 0.91 – 0.73 (m, 4H), 0.29 – 0.14 (m, 1H), -0.00 (s, 1H).

实施例 135

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyridin-2-yl)-N-(4-(6-ethoxypyrazin-2-yl)-2-methoxyphenyl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



向 4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯胺 **84b** (104.69 mg, 426.84 μmol) 的甲苯 (3 mL) 溶液中加入三甲基铝 (2.0M 甲苯溶液) (2 M, 512.21 μL), 室温搅拌 1 小时, 随后加入 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (99.72 mg, 284.56 μmol), 升温至 110°C 搅拌 5 小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用 1N 盐酸调 PH = 4-5, 用乙酸乙酯萃取 (30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤 (30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离 (分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μm , 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA + H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到 3-(4-(环丙烷磺酰胺基)吡啶-2-基)-N-(4-(6-乙氧基吡嗪-2-基)-2-甲氧基苯基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **135** (16 mg), 产率 7.70%。

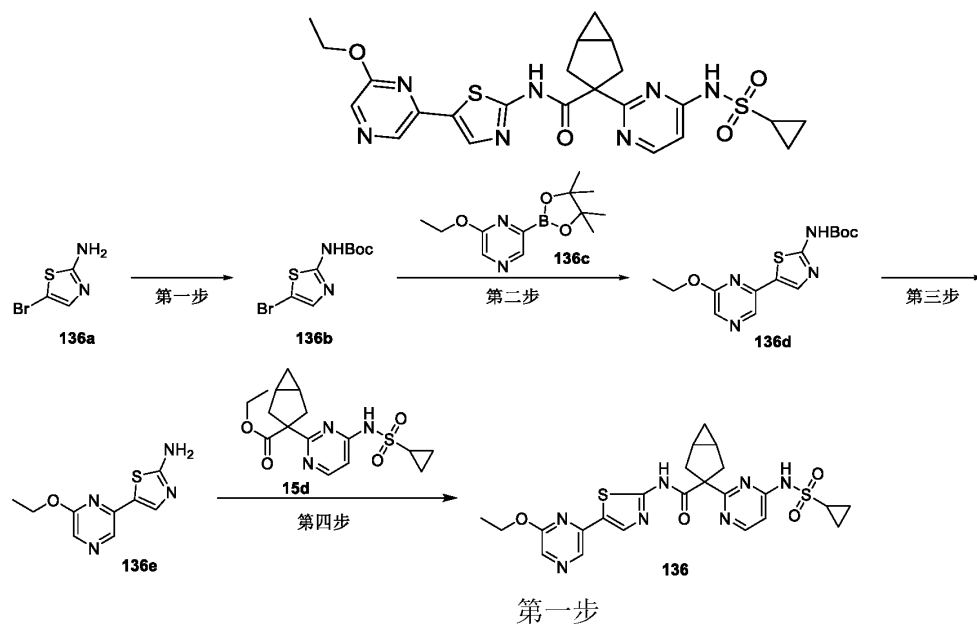
MS m/z (ESI): 550.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.55 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.47 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.01 (m, 2H), 7.70 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 2H), 4.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.34 (s, 1H), 2.83 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 2.43 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.39 (t, J = 7.1 Hz, 5H), 1.05 – 0.94 (m, 4H), 0.43 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 0.26 (s, 1H).

实施例 136

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺



tert-butyl (5-bromothiazol-2-yl)carbamate
(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将 5-溴噻唑-2-胺 **136a** (3 g, 16.76 mmol, 市售), 三乙胺(5.09 g, 50.27 mmol, 7.06 mL), 二碳酸二叔丁酯(4.02 g, 18.43 mmol)和 4-二甲氨基吡啶(204.71 mg, 1.68 mmol)溶于四氢呋喃(30 mL)中, 室温下搅拌 2 小时。反应完全后, 旋干溶剂, 加入水(30 mL), 二氯甲烷萃取(30 mL×3), 合并的有机相以饱和氯化钠溶液(30 mL)洗涤, 无水硫酸钠干燥, 过滤, 减压浓缩至干, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A 体系)纯化, 得到(5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **136b** (4 g), 产率 85.51%。

MS m/z (ESI): 223.0 [M+1-56]

第二步

tert-butyl (5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazol-2-yl)carbamate
(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯

将2-乙氧基-6-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧杂硼烷-2-基)吡嗪 **136c** (4.10 g, 11.46 mmol, 市售), (5-溴噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **136b** (1.6 g, 5.73 mmol), [1,1'-双(二苯基膦)二茂铁]二氯化钿(419.38 mg, 573.16 μ mol)和碳酸钾(2.38 g, 17.19 mmol)依次加入到1,4-二氧六环(50 mL)和水(10 mL)中, 置换氩气三次。升温至100°C搅拌2小时。旋干溶剂, 粗品经过硅胶柱层析分离(洗脱剂: A体系)纯化, 得到(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **136d** (500 mg, 1.55 mmol), 产率27.06%。

MS m/z (ESI): 323.1 [M+1]/267.1 [M+1-56]

第三步

5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazol-2-amine

5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-胺

将(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)氨基甲酸叔丁酯 **136d** (200 mg, 620.38 μ mol)溶于4 M 盐酸 1,4-二氧六环溶液(10 mL)中, 室温搅拌18小时。反应完全后, 旋干溶剂, 得到5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-胺 **136e** (130 mg, 盐酸盐), 产率94.28%。没有后处理, 直接投入下一步反应。

MS m/z (ESI): 223.1 [M+1]

第四步

3-(4-(cyclopropanesulfonamido)pyrimidin-2-yl)-N-(5-(6-ethoxypyrazin-2-yl)thiazol-2-yl)bicyclo[3.1.0]hexane-3-carboxamide

3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺

向5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-胺 **136e** (18.97 mg, 85.37 μ mol)的甲苯(2 mL)溶液中加入三甲基铝(2.0M 甲苯溶液)(2 M, 102.44 μ L), 室温搅拌1小时, 随后加入3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-羧酸乙酯 **15d** (20 mg, 56.91 μ mol), 升温至120°C搅拌5小时。冷却到室温, 加入甲醇淬灭, 用1N 盐酸调PH=4-5, 用乙酸乙酯萃取(30 mL $\times$ 3), 合并的有机相用饱和氯化钠溶液洗涤(30 mL), 无水硫酸钠干燥, 减压浓缩, 残留物通过制备液相分离(分离柱 AKZONOBEL Kromasil; 250 $\times$ 21.2 mm I.D.; 5 μ m, 20 mL/min; 流动相 A: 0.05% TFA+H₂O, 流动相 B: CH₃CN), 得到3-(4-(环丙烷磺酰胺基)嘧啶-2-基)-N-(5-(6-乙氧基吡嗪-2-基)噻唑-2-基)双环[3.1.0]己烷-3-甲酰胺 **136** (1.02 mg), 产率2.52%。

MS m/z (ESI): 510.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.15 (s, 1H), 11.22 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.42 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.78 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.62 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 1.53 – 1.34 (m, 5H), 1.04 (s, 2H), 0.84 (s, 2H), 0.38 (s, 1H), 0.00 (s, 1H).

生物学评价

测试例 1、本发明化合物对 Jurkat 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对Jurkat细胞增殖的影响。Jurkat(Clone E6-1)细胞购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心，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10mM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10000nM-1.52nM。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，在37℃，CO₂培养箱中培养72小时。培养结束后，向每孔加入50uL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IC₅₀值，见表1。

表1 本发明化合物对Jurkat细胞增殖抑制的IC₅₀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	72.3	45	16.6	102	11.9
2	67.4	48	42.8	104	13.8
3	69.7	50	10.6	105	2.79
4	60.8	53	27.2	106	98.7
7	29.8	57	8.35	107	22.96
10	48.9	58	16.9	108	44.55
12	64.9	59	12.9	109	81.4
13	3.59	60	5.2	110	26.5
14	21.7	61	40.84	111	12.1
15	14.2	63	28.7	112	7.42
16	42.1	64	9.11	113	10.6
17	1.58	65	16.5	114	4.29
18	63.7	66	15.6	115	8.30
20	7.24	68	34.8	116	37.9
21	8.81	69	8.48	117	41.7
23	48.8	77	40.2	119	14.79
24	6.96	80	76.9	120	2.97
26	11.1	82	1.37	121	54.6
28	3.37	83	31.9	122	49.4
29	3.3	84	8.73	123	86.1
31	30.1	85	57.2	124	3.24
32	8.45	86	33.4	125	15.18

33	10.69	87	84.9	126	14.14
34	25.66	89	50.6	127	2.37
36	15.75	91	26.9	128	2.49
37	40.81	95	4.32	129	11.59
38	2.49	97	13.4	130	21.48
39	9.19	99	5.59	132	24.38
41	27.7	100	9.17	133	4.79
42	24.2	101	4.1	134	4.48

结论:: 本发明化合物对于Jurkat细胞增殖IC₅₀<100 nM，具有较好的抑制作用。

测试例2、本发明化合物对hCTPS1酶活抑制的测试

以下方法用于测定本发明化合物在体外条件下对人源胞苷三磷酸合成酶 1 (hCTPS1) 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。

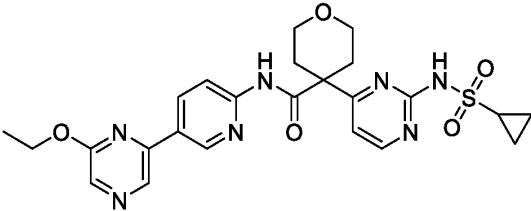
将实验流程简述如下：反应在含有 50 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES)，10 mM 氯化镁，5 mM 氯化钾，0.01 % Pluronic F127和4 mM 二硫苏糖醇的缓冲液中于384孔板进行，首先将100 nL的梯度稀释的化合物通过钠升级声波移液转移系统(厂家：Labcyte；货号：Echo 655)转移至384反应板中，并加入2.5 μL含有hCTPS1的缓冲液，在25℃培养箱中孵育10分钟。再加入2.5 μL含有ATP和UTP的缓冲液，在25℃培养箱中孵育10分钟，最终加入5 μL含有GTP和L-谷氨酰胺(L-Gln)的缓冲液，启动反应。最终反应体系为：40 nM hCTPS1, 120 μM ATP, 160 μM UTP, 60 μM GTP, 100 μM L-Glutamine, 1% DMSO，测定总体积为 10 μL。反应120分钟，加入10 μL ADP-Glo Reagent，然后孵育 1 小时，再加入20 μL Kinase Detection Reagent，1小时后，在Microbeta微孔板酶标仪(厂家：Perkin Elmer ;货号：Envision)上记录化学发光值。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 5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IC₅₀值，见表2。

表 2 本发明化合物抑制 hCTPS1 酶活性的 IC₅₀ 数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
1	25.3	28	5.9
3	18	33	20.1
7	16.3	36	14.5
13	11	84	10.7
15	5.2	95	9.2
17	5.6	STP-B	37.2

26	9.0		
----	-----	--	--

结论:本发明化合物对于hCTPS1酶活性抑制 $IC_{50}<50\text{ nM}$ ，具有显著的抑制作用。
对照化合物STP-B根据公开专利WO2021053403A1实施例P115制备，结构如下：



测试例3、本发明化合物对hCTPS1与hCTPS2酶活抑制选择性评价

以下方法用于测定本发明化合物在体外条件下对人源胞苷三磷酸合成酶 2 (hCTPS2) 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：反应在含有 50 mM 4-羟乙基哌嗪乙磺酸 (HEPES)，10 mM 氯化镁，5 mM 氯化钾，0.01 % Pluronic F127 和 4 mM 二硫苏糖醇的缓冲液中于 384 孔板进行，首先将 100 nL 的梯度稀释的化合物通过钠升级声波移液转移系统(厂家：Labcyte；货号：Echo 655)转移至 384 反应板中，并加入 2.5 μL 含有 hCTPS2 的缓冲液，在 25℃ 培养箱中孵育 10 分钟。再加入 2.5 μL 含有 ATP 和 UTP 的缓冲液，在 25℃ 培养箱中孵育 10 分钟，最终加入 5 μL 含有 GTP 和 L-谷氨酰胺(L-Gln)的缓冲液，启动反应。最终反应体系为：40 nM hCTPS2, 120 μM ATP, 160 μM UTP, 60 μM GTP, 100 μM L-Glutamine, 1% DMSO，测定总体积为 10 μL。反应运行 120 分钟，加入 10 μL ADP-Glo 试剂终止反应，然后孵育 1 小时，再加入 20 μL 激酶检测试剂，1 小时后，在 Envision 多标记微孔板检测仪(厂家：Perkin Elmer ;货号：Envision 2104)上记录化学发光值。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 5 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。

根据如下方程计算CTPS1与CTPS2之间的倍数选择性：
$$\text{倍数选择性} = \text{hCTPS2 } IC_{50} / \text{hCTPS1 } IC_{50}$$

在上述测定法中测试了本发明某些化合物，数据见表3。

表3 本发明化合物抑制hCTPS1酶活性的选择性

实施例编号	hCTPS2 IC_{50} (nM)	hCTPS1 IC_{50} (nM)	倍数选择性
15	766	5.2	~150
17	6020	5.6	~1000
95	>10000	9.2	>1000

结论:: 本发明化合物对于CTPS1的选择性超过100倍。

测试例 4、本发明化合物对 BxPC-3 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对BxPC-3细胞（人原位胰腺癌细胞）增殖的影响。BxPC-3细胞购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心，培养于含10%胎牛血清、100 U青霉素和100 μg/mL链霉素的DMEM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10mM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10000nM-1.52nM。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，在37℃，CO2培养箱中培养120小时。培养结束后，向每孔加入50uL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IC₅₀值，见表4。

表4 本发明化合物对BxPC-3细胞增殖抑制的IC₅₀数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
20	5.96	39	24.08
21	1.54	95	24.81
26	16.4	STP-B	41.3
38	9.64		

结论:： 本发明化合物对于BxPC-3细胞增殖IC₅₀<100 nM，具有较好的抑制作用。

测试例 5、本发明化合物对 MIA PaCa-2 细胞增殖抑制测定

以下方法用于测定本发明化合物对MIA PaCa-2细胞（人胰腺癌细胞）增殖的影响。MIA PaCa-2细胞购于中国科学院上海生命科学研究院细胞资源中心，培养于含10%胎牛血清、2.5%热灭活马血清、1%丙酮酸钠（Gibco, 货号11360070）、100 U青霉素和100 μg/mL链霉素的DMEM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10mM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10000nM-1.52nM。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，在37℃，CO2培养箱中培养120小时。培养结束后，向每孔加入50uL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IC₅₀值，见表5。

表5 本发明化合物对MIA PaCa-2细胞增殖抑制的IC₅₀数据

实施例编号	IC ₅₀ (nM)	实施例编号	IC ₅₀ (nM)
20	35.46	95	45.5

21	15.65	STP-B	117.2
26	50.83		
38	39.71		

结论:： 本发明化合物对于MIA PaCa-2细胞增殖IC₅₀<100 nM，具有较好的抑制作用。

测试例6、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，采用 LC/MS/MS 法测定灌胃给予对照化合物 STP-B 与本发明化合物后，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

6.1 实验药品与动物；

对照化合物 STP-B、化合物 13、15、17、20、21、26、38、39、41、50、57、65、69、84、95、99、104、 、112、113、125 和 127。

ICR 小鼠，雄性，30.8-38.0 g，购买于维通利华实验动物技术有限公司。

6.2 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

每个待测化合物注射组（每组 9 只）的 ICR 小鼠禁食过夜后灌胃给药（PO，化合物给药剂量为剂量 10 mg/kg，给药体积 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℃。

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 6 所示。

表 6 待测化合物的小鼠药代动力学参数

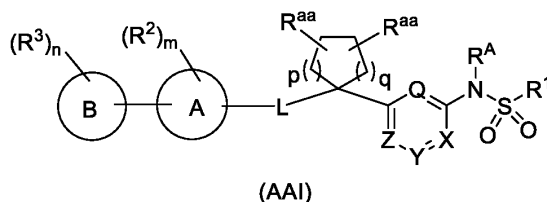
实施例编号	药代实验			
	给药方式 (给药剂量)	血药浓度 C _{max} (ng/ mL)	曲线面积 AUC _{0-t} (ng·h/mL)	半衰期 T _{1/2} (h)

STP-B	口服 (10 mg/kg)	34375	37484	3.05
13	口服 (10 mg/kg)	13438	72611	4.52
15	口服 (10 mg/kg)	20300	59700	2.27
17	口服 (10 mg/kg)	27571	125552	1.87
20	口服 (10 mg/kg)	28222	106895	1.06
21	口服 (10 mg/kg)	26392	188312	2.29
26	口服 (10 mg/kg)	80937	651817	4.87
38	口服 (10 mg/kg)	34464	138092	3.32
39	口服 (10 mg/kg)	38390	369691	6.3
41	口服 (10 mg/kg)	36900	142000	2.86
50	口服 (10 mg/kg)	36550	329711	5.32
57	口服 (10 mg/kg)	21738	151721	5.73
65	口服 (10 mg/kg)	28500	111000	2.8
69	口服 (10 mg/kg)	14700	124000	2.15
84	口服 (10 mg/kg)	28700	106000	2.8
95	口服 (10 mg/kg)	23800	118000	7.41
99	口服 (10 mg/kg)	15294	66475	2.06
104	口服 (10 mg/kg)	38635	113217	2.35
112	口服 (10 mg/kg)	25900	92300	2.69
113	口服 (10 mg/kg)	15600	64400	2.6
125	口服 (10 mg/kg)	45501	180249	2.41
127	口服 (10 mg/kg)	45398	59792	2.24

结论：与对照化合物 STP-B 相比，本发明各化合物具有更大的曲线下面积，具有显著提升的药代动力学性质

权利要求书

1. 一种通式(AAI)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：



其中：

任意两个 R^{aa} 与其所连接的原子一起形成环 C，其中所述的环 C 任选进一步被一个或多个 R^4 所取代；

环 C 选自 6 元芳基、3~5 元环烷基、5~7 元杂环基或 5~6 元杂芳基；

R^A 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

环 A 选自 6 元芳基、5~6 元杂芳基或 5~7 元杂环基；

环 B 选自 6 元芳基或 5~10 元杂芳基；

L 选自 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^a-$ 或 $-NR^bC(=O)-$ ；

R^a 、 R^b 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基；

X、Y、Z 和 Q 各自独立地选自 N 或 CR^c ；且 X、Y、Z、Q 中至多有两个原子同时为 N 原子；

或者 X 与 Y，Z 与 Y 各自独立地形成 5-6 元杂芳基或 5-6 元杂环基；其中所述的 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卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

R^c 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、3~5 元环烷基的取代基所取代；

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

R^2 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 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；

或者，两个 R^2 与其所连接的同一个碳原子形成一个 $-C(O)-$ ；

R^3 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3~5 元环烷基、 C_{2-6} 烯基、 SF_5 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-NHC(O)R^5$ 、 $-NHC(O)OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、

$-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^5$ ；其中所述的烷基、烷氧基、烯基或环烷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、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

R^4 各自独立地选自氢原子、氰基、卤素、烷基、烯基、炔基、羟基、环烷基、杂环基、芳基、杂芳基、 $-\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^5$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{CH}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ 或 $-\text{S}(\text{O})_r\text{R}^5$ ；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、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

R^5 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、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

R^6 和 R^7 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、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

或者， R^6 和 R^7 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 $\text{S}(\text{O})_r$ ，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、 $=\text{O}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^8$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 或 $-\text{NR}^9\text{C}(\text{O})\text{R}^{10}$ 的取代基所取代；

R^8 、 R^9 和 R^{10} 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；

m 选自 0、1 或 2；

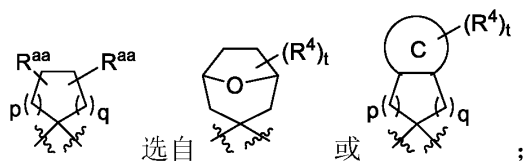
n 选自 0、1 或 2；

p 选自 0、1 或 2；

q 选自 0、1 或 2；且

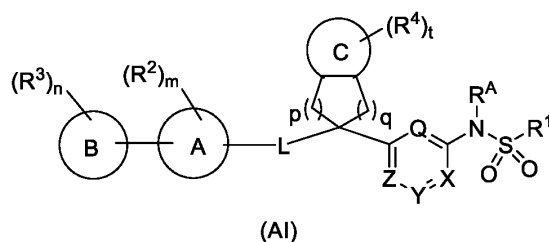
r 各自独立地为 0、1 或 2。

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



其中 t 选自 0、1 或 2；环 C、 R^4 、 p 或 q 的定义如权利要求 1 所述。

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，其为通式(AI)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：



其中：

X、Y、Z 和 Q 各自独立地选自 N 或 CR^c ；且 X、Y、Z、Q 中至多有两个原子同时为 N 原子；

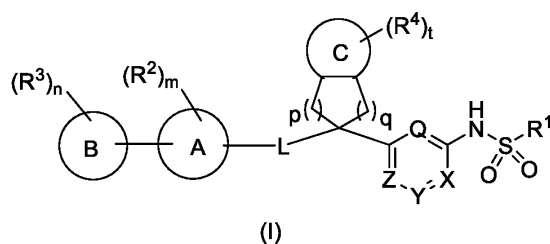
或者，Z 与 Y 形成一个 5-6 元杂芳基，其中所述的 5-6 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

或者，X 与 Y 形成一个 5-6 元杂芳基，其中所述的 5-6 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素、羟基、氰基、3~5 元环烷基的取代基所取代；

t 选自 0、1 或 2；

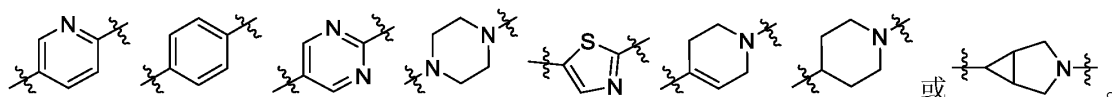
环 A、环 B、环 C、L、 R^1 ~ R^4 、 R^A 、 p 、 q 、 m 或 n 的定义如权利要求 1 所述。

4. 根据权利要求 3 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(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：

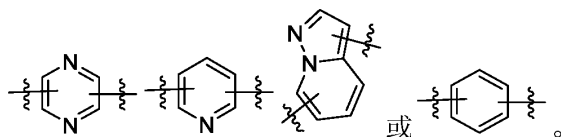


其中：环 A、环 B、环 C、L、 R^1 ~ R^4 、X、Y、Z、Q、 p 、 q 、 m 、 n 或 t 的定义如权利要求 3 所述。

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，其中环 A 选自以下基团：

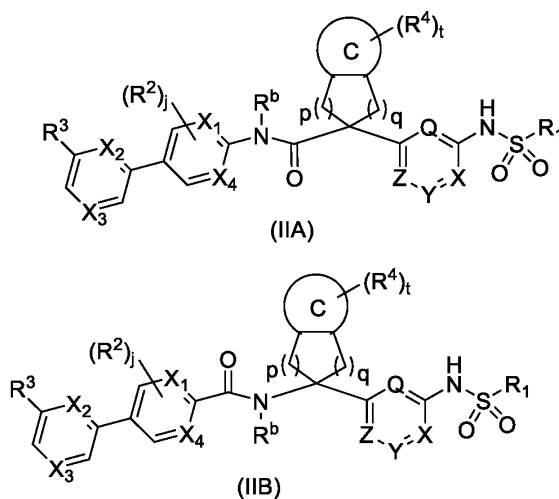


6. 根据权利要求 1-5 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐，其中环 B 选自以下基团：



7. 根据权利要求 1-6 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：L 选自 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 或 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 。

8. 根据权利要求 1-7 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) 或 (IIB) 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_1 各自独立地选自 N 或 CR^d ；

X_4 各自独立地选自 N 或 CR^d ；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

X_2 和 X_3 各自独立地选自 N 或 CR^e ；

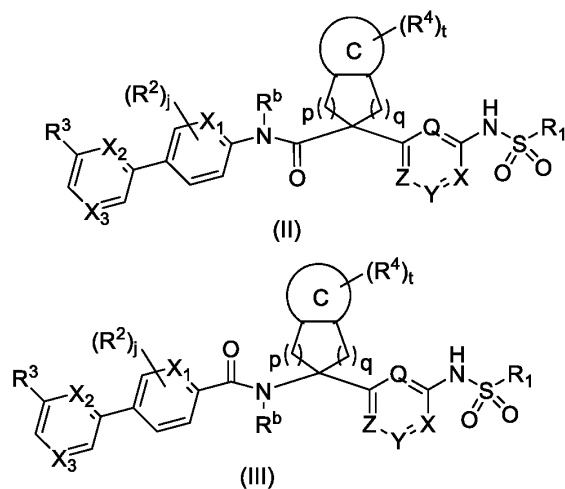
j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

环 C、X、Y、Z、Q、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^4$ 、p、q 或 t 的定义如权利要求 3 中所述。

9. 根据权利要求 1-8 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)或(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：



其中：X₁ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

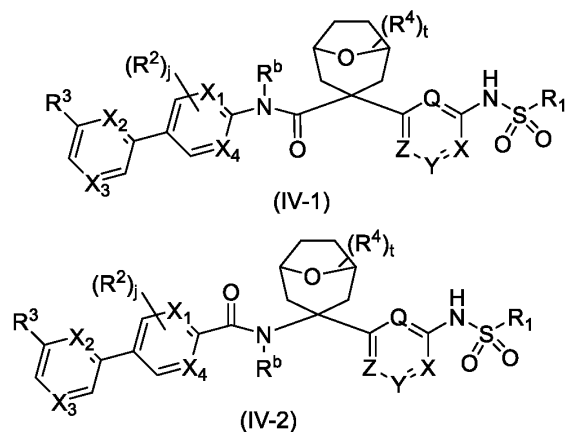
X₂ 和 X₃ 各自独立地选自 N 或 CR^e；

j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、C₁₋₆ 烷基、C₁₋₆ 烷氧基、C₁₋₆ 卤代烷基或 C₁₋₆ 卤代烷氧基；

环 C、X、Y、Z、Q、R¹~R⁴、p、q 或 t 的定义如权利要求 3 中所述。

10. 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，其为通式(IV-1)或(IV-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：X₁ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

X₄ 各自独立地选自 N 或 CR^d；

R^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

R^d 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

X_2 和 X_3 各自独立地选自 N 或 CR^e ；

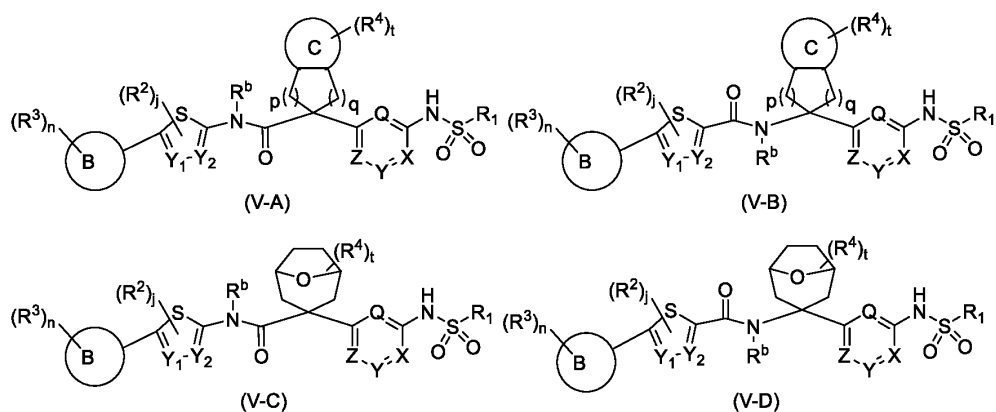
j 各自独立地选自 0 或 1；

R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

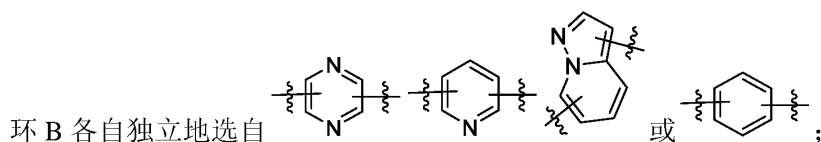
t 选自 0、1 或 2；

X、Y、Z、Q 或 $R^1 \sim R^4$ 的定义如权利要求 1 中所述。

11. 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(V-A)、(V-B)、(V-C)或(V-D)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^b 各自独立地选自氢原子或甲基；



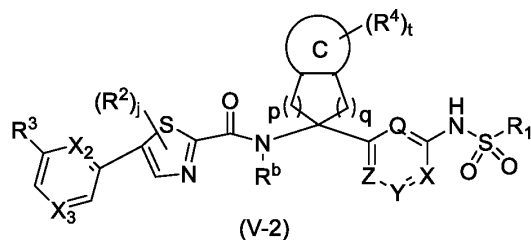
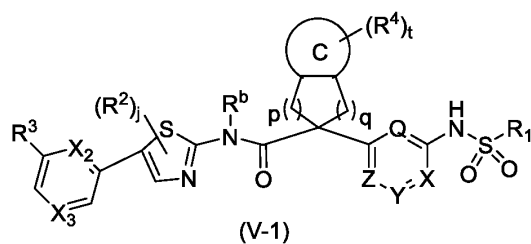
Y_1 和 Y_2 各自独立地选自 N 或 CH；

j 各自独立地选自 0 或 1；

t 各自独立地选自 0、1 或 2；

环 C、X、Y、Z、Q、 $R^1 \sim R^4$ 、 p 、 q 或 n 的定义如权利要求 1 中所述。

12. 根据权利要求 11 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(V-1)或(V-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^b 各自独立地选自氢原子或甲基；

X_2 和 X_3 各自独立地选自N或 CR^e ；

j 各自独立地选自0或1；

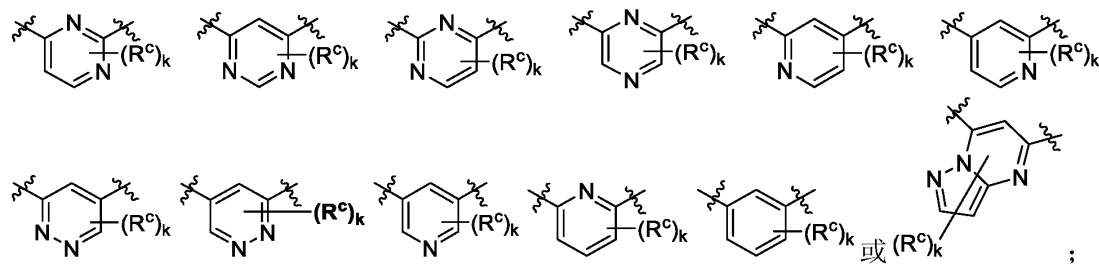
R^e 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

t 选自0、1或2；

环C、X、Y、Z、Q、 $R^1 \sim R^4$ 、 p 或 q 的定义如权利要求1中所述。

13. 根据权利要求1~12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

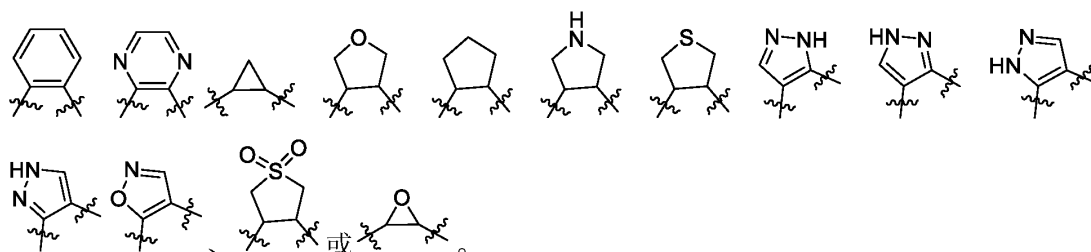
的盐，其中 选自以下基团：



R^c 各自独立地选自氢原子、卤素、氰基、 C_{1-6} 烷氧基、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基；

k 各自独立地选自0、1或2。

14. 根据权利要求1~13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，其中环C选自以下基团：



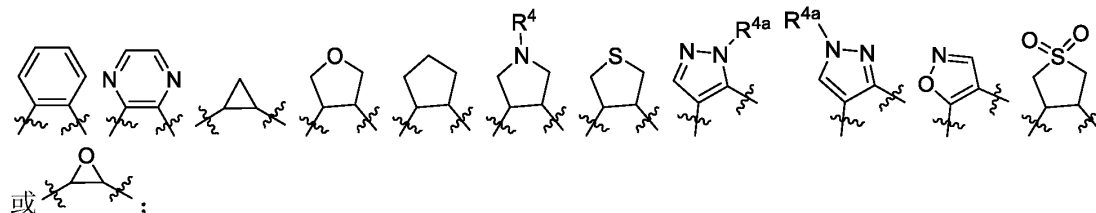
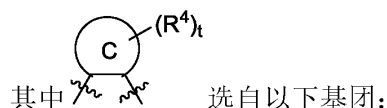
15. 根据权利要求 1~14 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中 R^4 选自氢原子、 C_{1-6} 烷基、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、其中所述的 C_{1-6} 烷基任选进一步被一个或多个选自羟基、卤素、氰基或 $-C(O)OR^8$ 的取代基所取代;

R^5 各自独立地选自 C_{1-6} 烷基、3~5 元环烷基或 5~6 元杂芳基, 其中所述的 C_{1-6} 烷基、3~5 元环烷基或 5~6 元杂芳基任选进一步被一个或多个选自卤素或 C_{1-6} 烷氧基的取代基所取代;

R^6 、 R^7 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^8 选自氢原子或 C_{1-6} 烷基。

16. 根据权利要求 14 或 15 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,

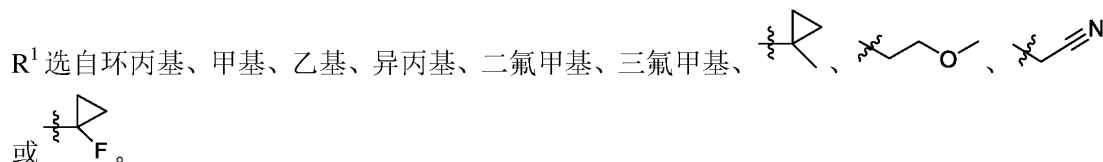


其中: R^{4a} 各自独立地选自氢原子或 C_{1-6} 烷基;

R^4 的定义如权利要求 14 中所述。

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

18. 根据权利要求 17 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



19. 根据权利要求 1~18 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、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、 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 $-C(O)-$ 。

20. 根据权利要求 1~19 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^3 选自氢原子、卤素、氰基、羟基、 C_{1-6} 烷基、 C_{1-6} 烷氧基、3~5 元环烷基、 SF_5 、 C_{1-6} 卤代烷基或 C_{1-6} 卤代烷氧基。

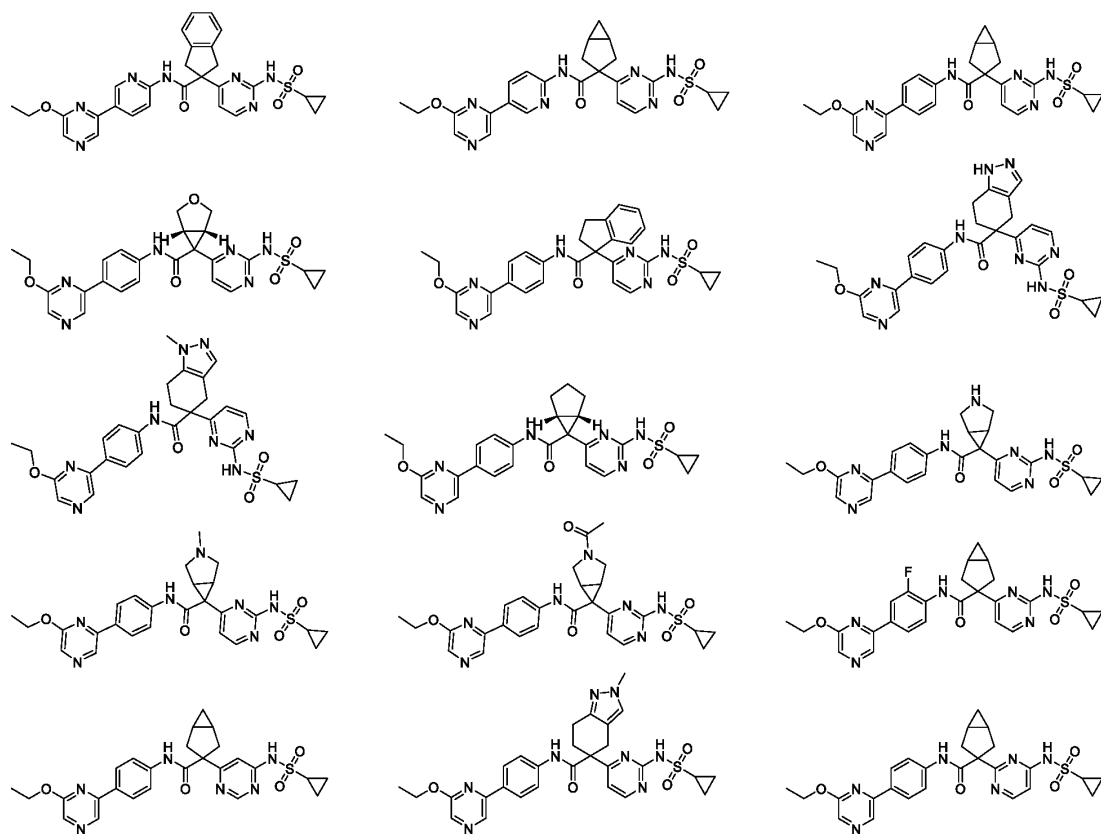
21 根据权利要求 20 所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中 R^3 选自氯、三氟甲氧基、甲基、乙基或乙氧基。

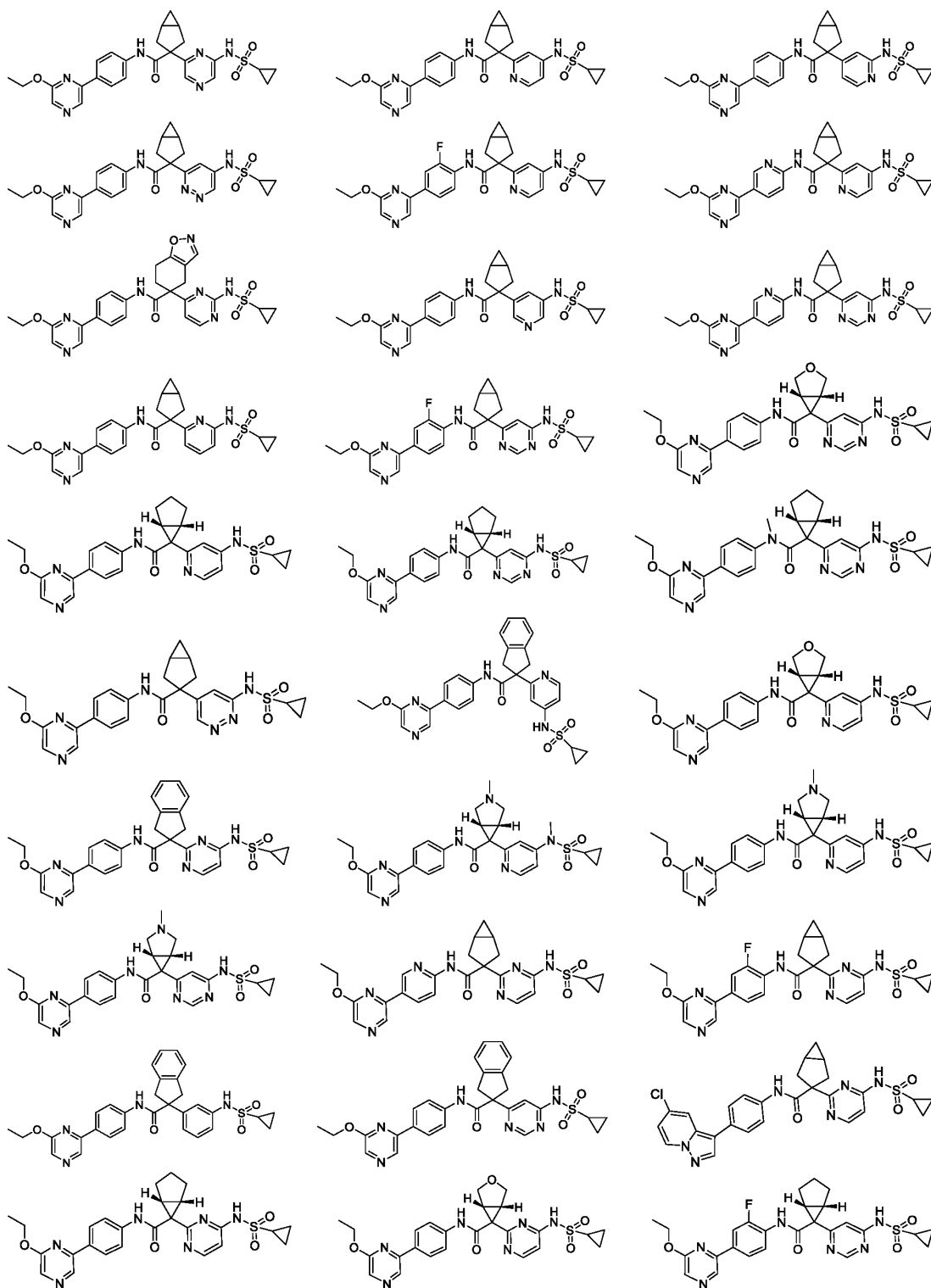
22. 根据权利要求 1~21 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中 p 为 0, q 为 0。

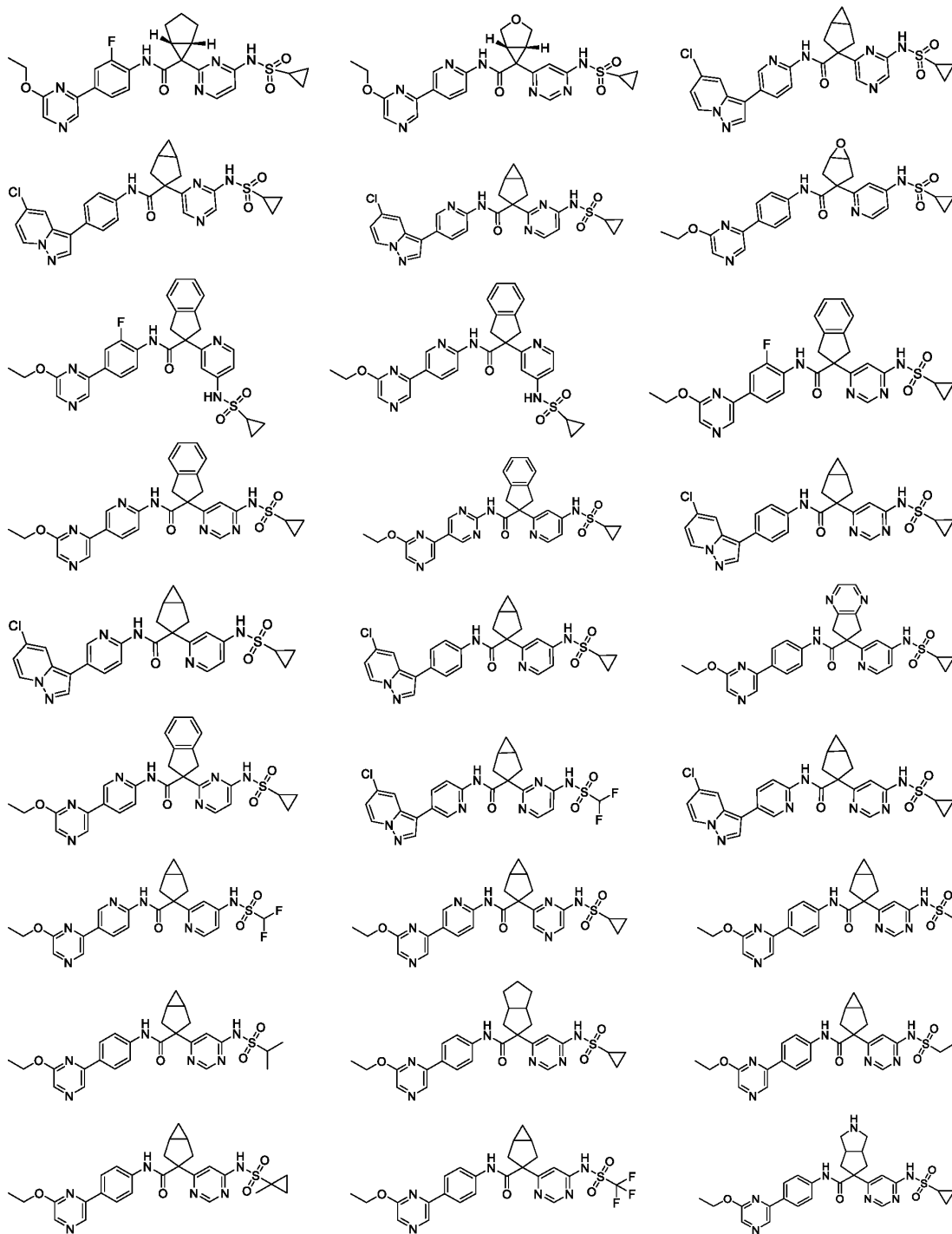
23 根据权利要求 1~21 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中 p 为 1, q 为 1 或 2。

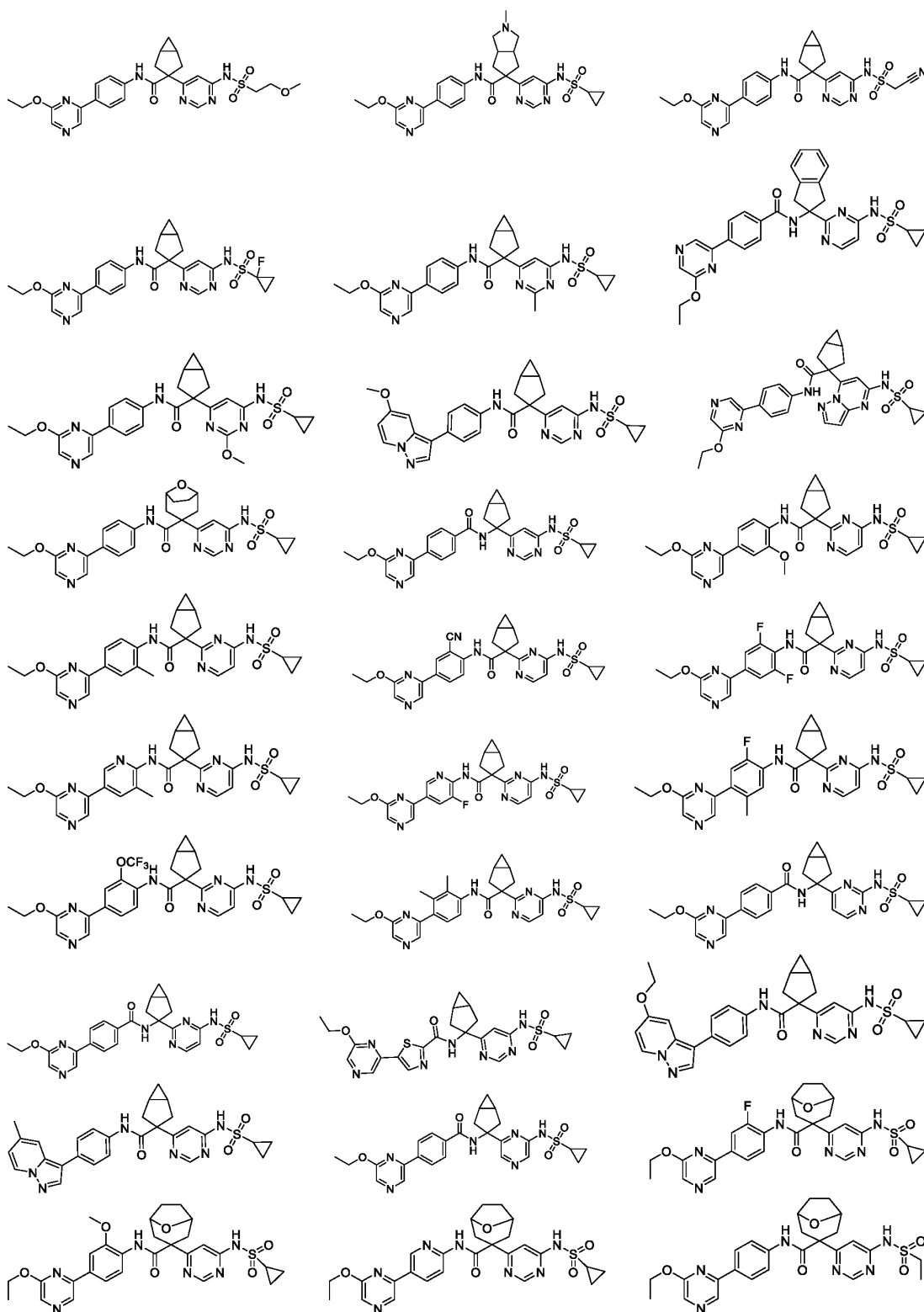
24. 根据权利要求 1~21 任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中 p 为 2, q 为 0、1 或 2。

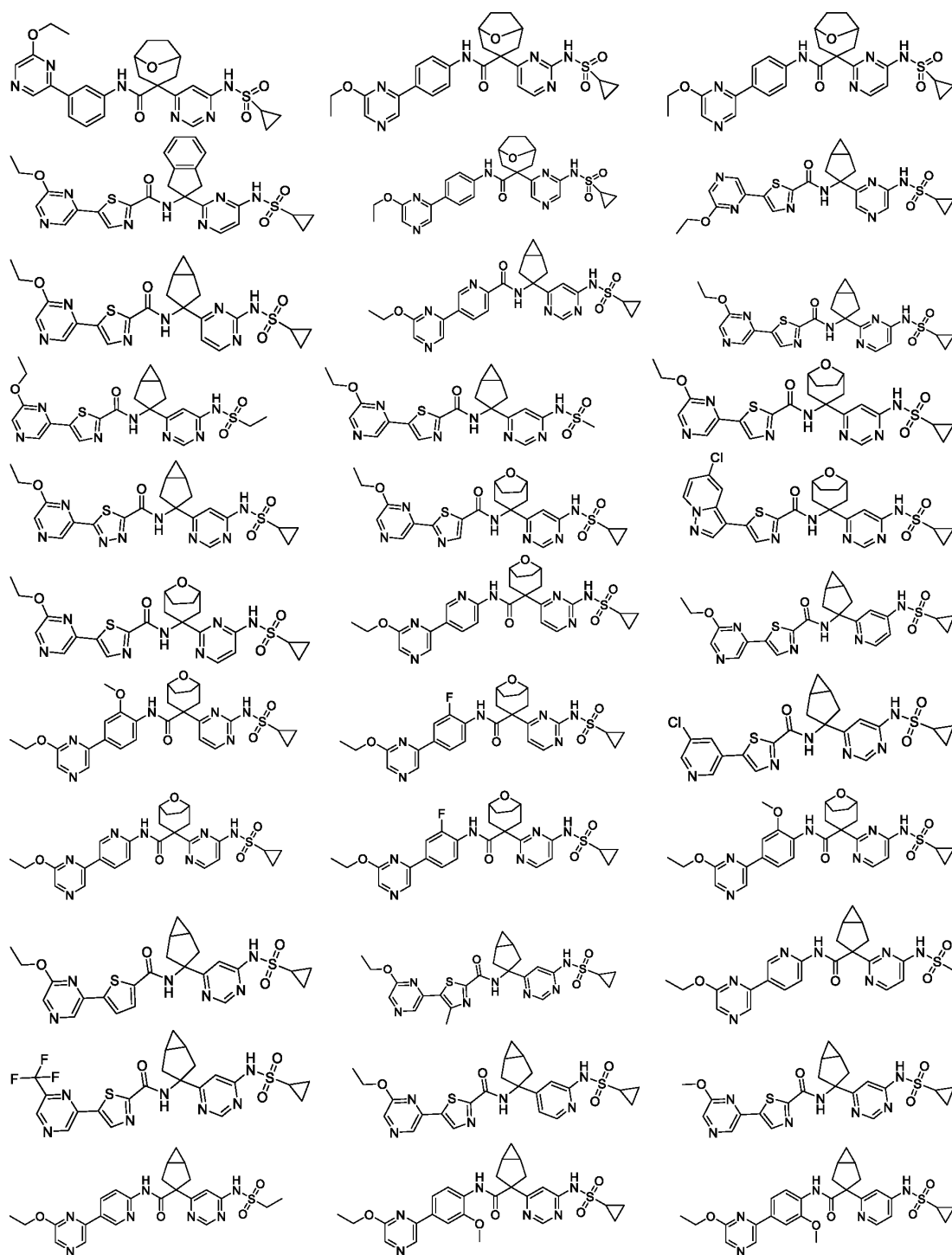
25. 根据权利要求 1~24 中任一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 其中所述的化合物为:

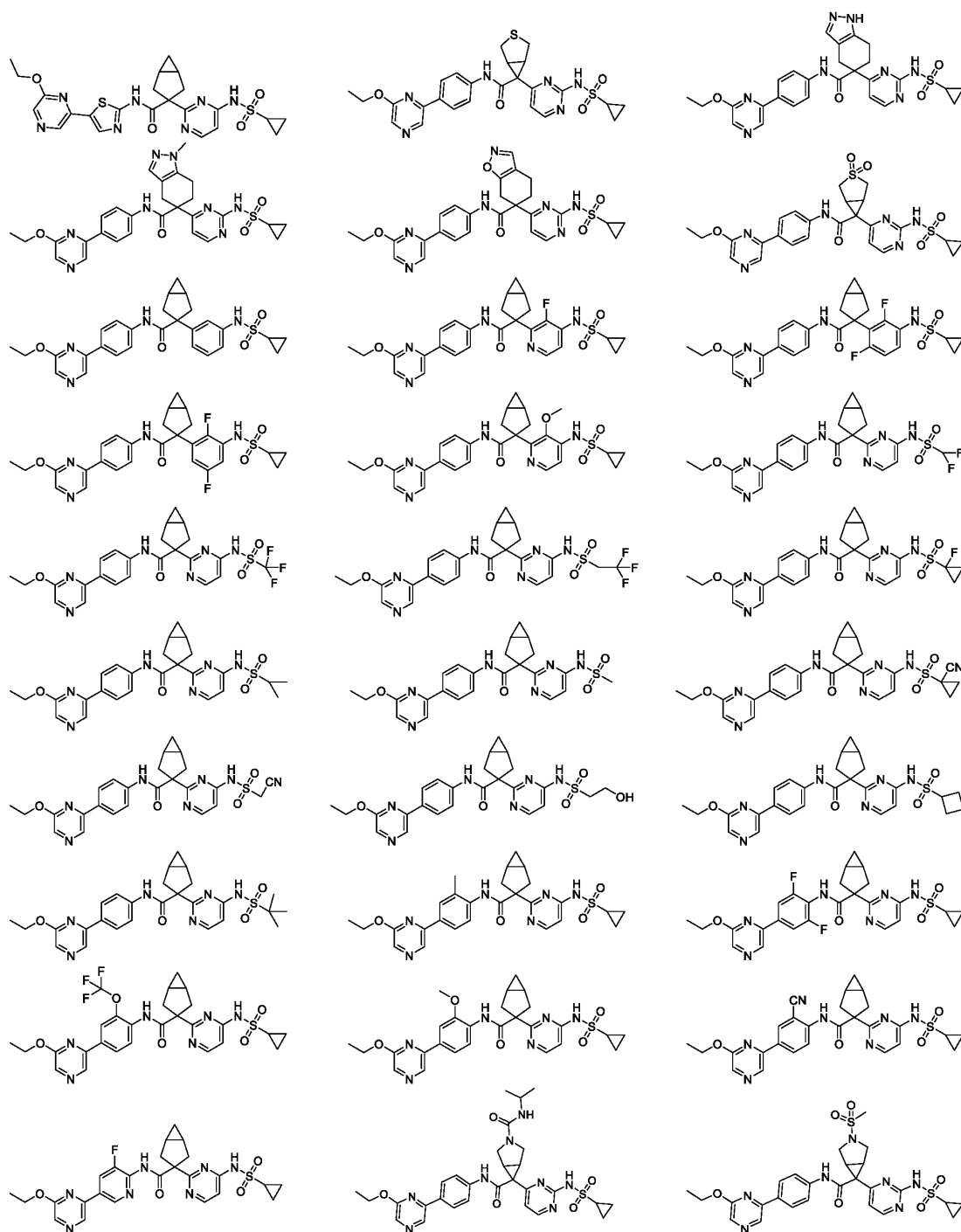


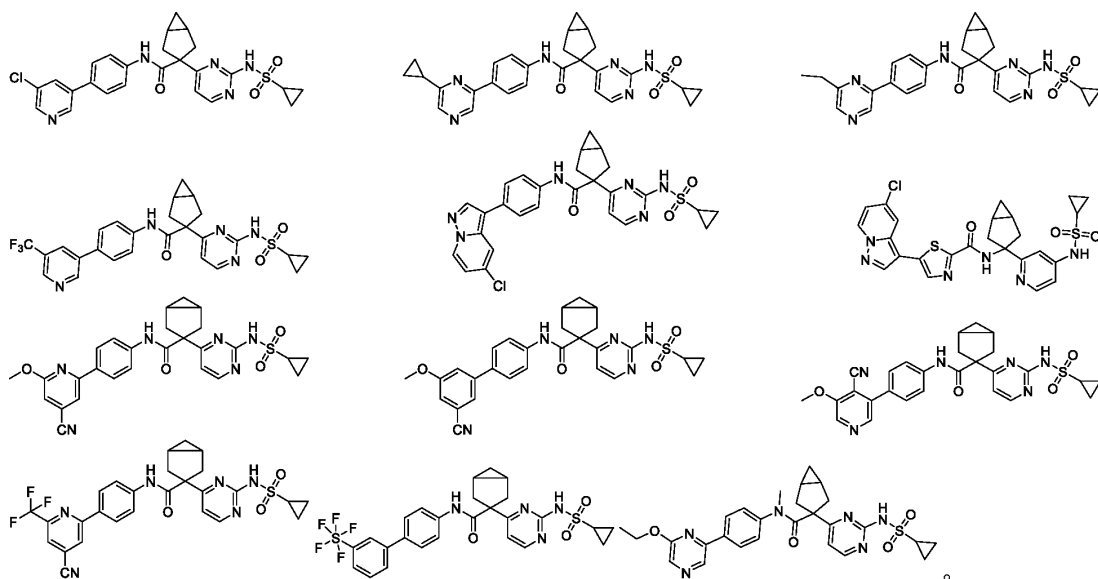












26. 一种药物组合物, 所述的药物组合物含有有效剂量的根据权利要求 1~25 中任何一项所述的化合物或其立体异构体、互变异构体或其可药用的盐, 及可药用的载体。

27. 根据权利要求 1~25 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 26 所述的药物组合物在制备 CTPS1 抑制剂中的用途。

28. 根据权利要求 1~25 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 26 所述的药物组合物在制备治疗由 CTPS1 介导的疾病的药物中的用途, 优选地, 其中所述的由 CTPS1 介导的疾病为淋巴瘤或实体瘤。

29. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中所述的淋巴瘤为复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤。

30. 根据权利要求 29 所述的用途, 其中所述的复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤为套细胞淋巴瘤, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 外周 T 细胞淋巴瘤, 皮肤 T 细胞淋巴瘤, 惰性 B 细胞淋巴瘤。

31. 根据权利要求 1~25 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 26 所述的药物组合物在制备治疗淋巴瘤或实体瘤的药物中的用途。

32. 根据权利要求 31 所述的用途, 其中所述淋巴瘤为复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤。

33. 根据权利要求 32 所述的用途, 其中所述复发/难治性 B 细胞和 T 细胞淋巴瘤为套细胞淋巴瘤, 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤, 外周 T 细胞淋巴瘤, 皮肤 T 细胞淋巴瘤, 惰性 B 细胞淋巴瘤。

34. 根据权利要求 28 所述的用途, 其中所述的实体瘤优选为胰腺癌。