



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公告本

(11)證書號數：TW I851747 B

(45)公告日：中華民國 113 (2024) 年 08 月 11 日

(21)申請案號：109121616

(22)申請日：中華民國 109 (2020) 年 06 月 24 日

(51)Int. Cl. : C07D403/14 (2006.01)

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/506 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2019/06/28 中國大陸

201910572091.9

(71)申請人：大陸商廣州諾誠健華醫藥科技有限公司 (中國大陸) GUANGZHOU INNOCARE PHARMA TECH CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：陳 向陽 CHEN, XIANGYANG (US)；龐 育成 PANG, YUCHENG (CN)

(74)代理人：閻啓泰；林景郁

(56)參考文獻：

CN 108137559A

審查人員：藍羿軒

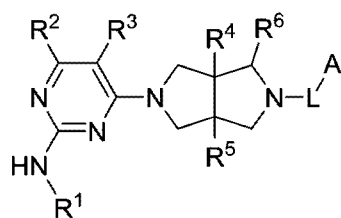
申請專利範圍項數：13 項 圖式數：0 共 143 頁

(54)名稱

介導酪氨酸激酶 2 活性的雜環化合物

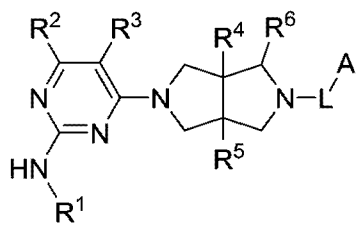
(57)摘要

本發明涉及適於抑制或調控 Janus 激酶 (JAK)，尤其是酪氨酸激酶 2 (TYK2) 的活性的雜環化合物。具體而言，本發明涉及通式 (I) 所示的化合物及其可藥用的鹽。本發明的化合物可用於預防和/或治療 JAK 介導的相關疾病，例如自身免疫性疾病、炎症和癌症。本發明還提供了製備化合物的方法。



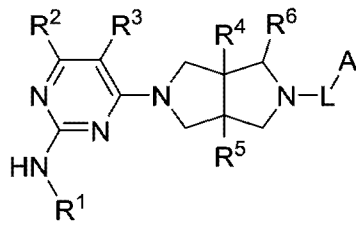
(I)

The present invention relates to heterocyclic compounds suitable for inhibiting or regulating the activity of Janus kinase (JAK), particularly tyrosine kinase 2 (TYK2). Specifically, the present invention relates to compounds shown in Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the present invention are useful for preventing and/or treating relevant JAK-mediated diseases, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, and cancers. The present invention also provides methods for preparing the compounds.



(I)

特徵化學式：



(I)



I851747

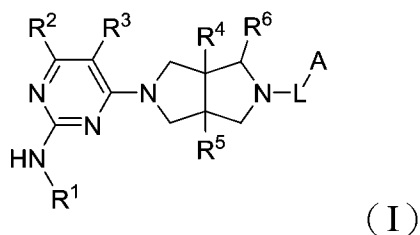
【發明摘要】

【中文發明名稱】 介導酪氨酸激酶2活性的雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR MEDIATING
TYROSINE KINASE 2 ACTIVITY

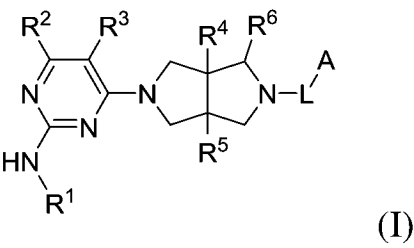
【中文】

本發明涉及適於抑制或調控Janus激酶(JAK)，尤其是酪氨酸激酶2(TYK2)的活性的雜環化合物。具體而言，本發明涉及通式(I)所示的化合物及其可藥用的鹽。本發明的化合物可用於預防和/或治療JAK介導的相關疾病，例如自身免疫性疾病、炎症和癌症。本發明還提供了製備化合物的方法。



【英文】

The present invention relates to heterocyclic compounds suitable for inhibiting or regulating the activity of Janus kinase (JAK), particularly tyrosine kinase 2 (TYK2). Specifically, the present invention relates to compounds shown in Formula (I) and pharmaceutically acceptable salts thereof. The compounds of the present invention are useful for preventing and/or treating relevant JAK-mediated diseases, such as autoimmune diseases, inflammatory diseases, and cancers. The present invention also provides methods for preparing the compounds.

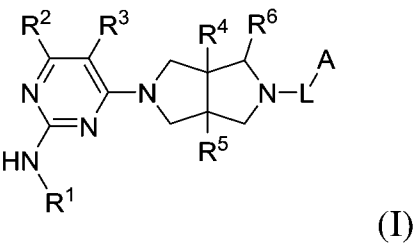


【指定代表圖】 無

【代表圖之符號簡單說明】

無

【特徵化學式】



【發明說明書】

【中文發明名稱】 介導酪氨酸激酶2活性的雜環化合物

【英文發明名稱】 HETEROCYCLIC COMPOUNDS FOR MEDIATING
TYROSINE KINASE 2 ACTIVITY

【技術領域】

【0001】 本發明涉及適於調節或抑制Janus激酶（JAK），尤其是酪氨酸激酶2（TYK2）活性的雜環化合物或其可藥用的鹽。本發明還涉及製備此雜環化合物的方法。本發明進一步涉及用於治療和/或預防由該激酶介導的疾病，特別是自身免疫性疾病，炎症和癌症的方法。

【先前技術】

【0002】 Janus激酶（JAK）是一種非受體酪氨酸蛋白激酶，由四個家族成員，即JAK1、JAK2、JAK3和TYK2所組成。JAK在結構上有7個同源結構域（JAK Homology Domain，JH），其中JH1為激酶區、JH2為偽激酶區（調節JH1的激酶活性）、JH6和JH7是受體結合區域。當細胞因數受體的細胞表面區域與細胞因數結合，引起與之細胞內區域相結合的JAK被磷酸化，從而為信號轉導和轉錄啟動因數蛋白（STATs）創建停泊位點。STAT蛋白進一步被啟動的JAK磷酸化，形成二聚體，進入細胞核，調控相關基因的表達和轉錄，實現信號從細胞膜至細胞核的轉導（Lionard et. al, Ann. Rev. Immunol. 1998, 16, 293-322）。因此，JAK通過JAK-STAT通路轉導細胞因數介導的信號，在細胞因數依賴性調節的細胞增殖、分化、凋亡以及免疫反應等許多細胞功能中起重要作用，是治療炎症、自身免疫性疾病和癌症的熱門靶點之一（Alicia-Velazquez et. al, Curr. Drug Targets 2011, 12, 546-55）。已有幾個調控JAK的藥物被批准上市或已遞交上市，包括用於治療骨髓纖

維化的JAK1/JAK2抑制劑ruxolitinib和JAK2抑制劑fedratinib、用於治療類風濕性關節炎的pan-JAK抑制劑tofacitinib、JAK1/JAK2抑制劑baricitinib、pan-JAK抑制劑peficitinib和JAK1抑制劑upadacitinib等等。

【0003】 基因敲除研究顯示JAKs和STATs對不同免疫應答的控制起高度的特異作用。一種JAK激酶可以參與多種細胞因數的信號轉導過程，一種細胞因數的信號通路也可以啟動多個JAK激酶，但細胞因數對啟動的STAT蛋白卻具有一定的選擇性，例如白細胞介素-4(IL-4)啟動STAT6，IL-12卻特異性啟動STAT4。JAK1、JAK2、TYK2廣泛存在於各種組織和細胞中，JAK1與IL-6和干擾素(IFN)等炎症因數的啟動密切相關，因此JAK1選擇性抑制劑被認為對治療類風濕性關節炎(RA)和銀屑病等自身免疫性疾病具有潛在的治療效果；JAK2可單獨介導紅細胞生成素(EPO)和血小板生成素(TPO)等細胞因數(Won et. al, BMC Bioinformatics 2009, 10, S53)，與血液細胞的增殖分化密切相關。JAK3僅存在於骨髓和淋巴系統，介導IL-2、IL-4、IL-7、IL-9、IL-15和IL-21的信號傳導。這些細胞因數對誘導T細胞的增殖分化、啟動B細胞產生抗體、活化巨噬細胞、增強自然殺傷細胞(NK細胞)的活性和IFN等其它細胞因數的誘導具有重要作用。因此，JAK3選擇性抑制劑有望對器官移植、自身免疫性疾病、炎性肺炎等治療具有重要作用。

【0004】 JAK/STAT通路可被自分泌和旁分泌細胞因數，以及一些突變過度啟動，與多種惡性腫瘤相關，例如乳腺癌、肝癌、前列腺癌、結腸癌、肺癌、胰腺癌、膀胱癌和彌漫性大B細胞淋巴瘤等(Tan et. al, Curr. Drug Targets 2014, 15, 1341-53; Lam et. al, Blood 2008, 111, 3701-13)。JAK2的突變體JAK2/V617F發生在JH2偽激酶區域，引起JAK2構象改變，造成了不依賴胞外細胞因數信號的JH1激酶區域的持續啟動，進而引起細胞增生和血液癌症，與真性紅血球增多症(PV)、原發性血小板增多症(Essential Thrombocythemia)和骨髓纖維化

(Myelofibrosis, MF) 密切相關 (O'Shea et. al, Ann. Rev. Med. 2015, 66, 311-28)。JAK2抑制劑Ruxolitinib可以用於這類血液疾病的治療，但療效與是否存在JAK2/V617F突變無關，表明抗腫瘤活性並不單是基於抑制JAK2/V617F參與的信號傳遞，還可能來自對JAK1-STAT的調控。

【0005】 TYK2涉及炎症細胞因數如干擾素 (IFNs)、IL-12和IL-23等的信號轉導，在先天免疫和適應性免疫中發揮著關鍵作用。TYK2剔除小鼠的紅細胞數正常，能夠存活。但JAK3缺陷的小鼠有嚴重的免疫缺陷，JAK1或JAK2剔除的小鼠會胚胎致死，但在人體中尚未發現JAK1/2功能缺失相關的疾病，也許間接表明了JAK1/2生理功能的重要性。1例具有TYK2基因無效突變的病人患有高免疫球蛋白E綜合征，但是其他七例TYK2同型結合的無效突變並沒有高免疫球蛋白E綜合征，而是由於對IL-12和INF- α/β 的反應減弱增加了對分枝細菌或病毒感染的敏感度。所以，抑制TYK2並不會引起急性毒性。TYK2表達的缺乏體現在多種促炎細胞因數的減弱的信號傳遞和T輔助細胞分化的嚴重的不平衡。此外，來自遺傳相關研究的證據支持了TYK2是一種共有的自身免疫性疾病易感基因。TYK2調控的通道在疾病治療上也被抗體療法進一步證實，例如用於治療銀屑病的靶向IL-12/IL-23的ustekinumab和針對系統性紅斑狼瘡在臨床試驗中有明顯療效的靶向於I型干擾素受體的anifrolumab。因此TYK2作為自身免疫性疾病的靶點也得到了極大的關注，比如TYK2抑制劑用於治療銀屑病、系統性紅斑狼瘡 (SLE) 和炎性腸疾病 (IBD) 等。

【0006】 TYK2還與一些癌症相關，比如急性淋巴細胞性白血病 (T-ALL) 細胞的異常生存與TYK2的啟動相關。基因敲除實驗顯示出88% T-ALL細胞系和63%來自病人的T-ALL細胞對TYK2有依賴性，因此，TYK2是T-ALL的致癌基因 (Sanda et. al, Cancer Disc. 2013, 3, 564-77)。TYK2選擇性抑制劑NDI-031301能夠誘導細胞凋亡來抑制人T-ALL細胞系的生長，在帶有KOPT-K1 T-ALL腫瘤細胞

的小鼠模型上也有很好的安全性和療效（ Akahane et. al, British J. Haematol. 2017, 177, 271-82），顯示出TYK2選擇性抑制劑在治療T-ALL方面的前景。

【0007】 除了眾多主要針對JAK1/2/3的抑制劑藥物，TYK2特異性抑制劑BMS-986165和JAK1/TYK2雙抑制劑PF-06700841已進入臨床試驗晚期。由於JAK在JAK-STAT中調控不同的免疫應答，不同JAK激酶選擇性的抑制劑在臨床中表現出不同的毒副作用，具有不同的臨床用途。Ruxolitinib用於治療骨髓纖維化，具有良好的安全性，對非靶器官無毒副作用。然而tofacitinib由於其抑制JAK2的活性，影響血紅細胞和淋巴細胞的生成，具有一定的貧血毒副作用，限制了該藥在RA臨床上的藥效。由於JAK抑制劑在治療炎症、自身免疫性疾病和癌症等所展示的前景，開發選擇性JAK抑制劑吸引了製藥公司的極大關注。可是由於JAK激酶家族的活性部位的高度序列相似性，研發一個選擇性JAK抑制劑是相當困難的。儘管目前已公開了一些TYK2選擇性抑制劑的專利申請，其中包括WO2010142752、WO2012062704、WO2013180265、WO2015032423、WO2015131080和WO2017040757等，仍需開發新的化合物，其具有更好成藥性，更強的藥效及對TYK2激酶或TYK2/JAK1有更高選擇性。

【發明內容】

定義

【0008】 除非另有相反陳述，否則下列用在本申請中的術語具有下述含義。

【0009】 “C_{x-y}”表示碳原子數的範圍，其中x和y均為整數，例如C₃₋₈環烷基表示具有3-8個碳原子的環烷基。還應理解，“C₃₋₈”還包含其中的任意亞範圍，例如C₃₋₇、C₃₋₆、C₄₋₇、C₄₋₆、C₅₋₆等。

【0010】 “烷基”指含有1至20個碳原子，例如1至8個碳原子、1至6個碳原

子或1至4個碳原子的飽和的直鏈或支鏈的烴基基團。烷基的非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、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-乙基丁基等。

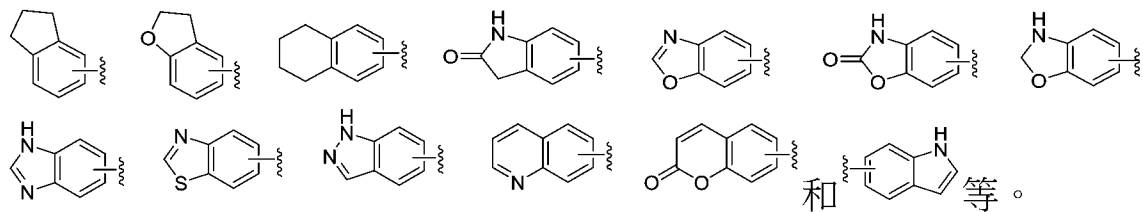
【0011】 “亞烷基”指含有1至20個碳原子，例如1至6個碳原子或1至4個碳原子的直鏈或支鏈的飽和烴的二價基團。亞烷基的非限制性實例包括 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$ 等。

【0012】 “環烷基”指含有3至14個碳環原子的飽和環狀烴基取代基。環烷基可以是單碳環，通常含有3至8個、3至7個或3至6個碳環原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等。環烷基還可以是稠合到一起的雙或三環，如十氫萘基。

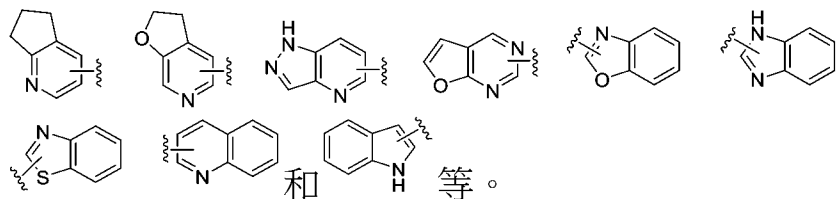
【0013】 “雜環基或雜環”指飽和或部分不飽和的單環或多環基團，其包括3至20個環原子，例如可以是3至14個、3至12個、3至10個、3至8個、3至6個或5至6個環原子，其中一個或多個環原子選自氮、氧或 $\text{S}(\text{O})_m$ （其中 m 是0至2的整數），但不包括 $-\text{O}-\text{O}-$ 、 $-\text{O}-\text{S}-$ 或 $-\text{S}-\text{S}-$ 的環部分，其餘環原子為碳。優選包括3至12個環原子，更優選3至10個環原子，4至7個環原子，4至6個環原子，其中1~4個是雜原子，更優選1~3個是雜原子，或1~2個是雜原子。單環雜環基的非限制性實例包含吡咯烷基、噁丁環基、呋啉基、呋嗪基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、四氫噻喃基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高呋嗪基、吡啶基等。多環雜環基包括稠合、橋接或螺多環雜環基，如八氫環戊二烯並[c]吡咯、八氫吡咯並[1,2-a]吡嗪、3,8-二氮雜二環[3.2.1]辛烷、5-氮雜螺[2.4]庚烷、2-氧雜-7-氮雜螺[3.5]壬烷等。

【0014】 “芳基或芳環”指含有6至14個碳原子的芳香族單環或稠合多環基

團，優選為6至10元，例如苯基和萘基，最優選為苯基。所述芳環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，非限制性實例包括：



【0015】 “雜芳基或雜芳環”指包含5至14個環原子的雜芳族體系，其中1至4個環原子選自氧、硫和氮的雜原子。雜芳基優選為5至10元，更優選為5元或6元，例如呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、吡唑基、咪唑基、四唑基、惡唑基、異惡唑基、噻唑基、異噻唑基、喹啉基、異喹啉基、吲哚基、異吲哚基等。所述雜芳環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，非限制性實例包括：



【0016】“卤素”指氟、氯、溴或碘。

【0017】“氰基”指-CN。

【0018】“氧代”指=O。

【0019】“羰基”指-C(=O)-基團。

【0020】“磺醯基”指-S(O)₂-基團。

【0021】“亞硫醯基”指-S(O)-基團。

【0022】 “任選取代”指基團中的一個或多個氫原子，首選為5個，更首選為1至3個氫原子獨立地被相應數目的取代基所取代。不言而喻，取代基僅處在可能的化學位置，並且本領域技術人員不付出過多努力的情況下（通過實驗或理論）即可確定可能或不可能的取代。例如，帶有活潑氫的氨基或羥基在與帶有不飽和鍵的碳原子（如烯鍵）結合時可能不穩定。取代基包括但不限於鹵素、氰基、

硝基、氧代、 $-\text{SF}_5$ 、 C_{1-4} 烷基、 C_{3-7} 環烷基等。

【0023】 “異構體”指具有相同分子式但其原子結合的性質或順序或其原子的空間排列不同的化合物。原子空間排列不同的異構體稱為“立體異構體”。立體異構體包括旋光異構體、幾何異構體和構象異構體。

【0024】 本發明的化合物可以旋光異構體的形式存在。旋光異構體包括對映異構體和非對映異構體。對映異構體是不可重疊且互為鏡像的兩個立體異構體之一。外消旋混合物或外消旋體是具有相等數量左旋和右旋對映異構體的手性分子混合物。非對映異構體是彼此互不鏡像且彼此不可重疊的立體異構體。製備和分離旋光異構體的方法是本領域已知的。當化合物為單一異構體並確定其絕對構型時，根據手性碳原子周圍取代基的構型，將其稱為“R”或“S”異構體。當未確定其絕對構型時，根據其測得的旋光度值將其稱為(+)或(-)異構體。

【0025】 本發明的化合物還可具有由取代基在碳-碳雙鍵，碳-氮雙鍵，環烷基或雜環基周圍分佈的幾何異構體。碳-碳雙鍵或碳-氮鍵周圍的取代基被指定為Z或E構型，而環烷基或雜環周圍的取代基被指定為順式或反式構型。

【0026】 本發明的化合物還可能顯示互變異構現象，例如酮-烯醇互變異構。

【0027】 本發明包括任何互變異構或立體異構形式及其混合物，並且不僅僅限於化合物的命名或化學結構式中所使用的任何一個互變異構或立體異構形式。

【0028】 “同位素”包括在本發明的化合物中出現的原子的所有同位素。同位素包括具有相同原子序數但不同質量數的原子。適合併入本發明的化合物中的同位素的實例是氫、碳、氮、氧、磷、氟和氯的同位素，分別例如但不限於 ^2H (D)、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 和 ^{36}Cl 。本發明的同位素標記化合物通常可通過本領域技術人員已知的傳統技術或通過與所附實施例

中描述的類似方法使用適當的同位素標記的試劑代替非同位素標記的試劑來製備。這樣的化合物具有多種潛在用途，例如可作為測定生物活性中的標樣和試劑。就穩定同位素而言，例如氘²H (D)、¹³C和¹⁵N，此類化合物具有潛在地改變生物學、藥理或藥代動力學特性的潛力。氘²H (D)是本發明的優選同位素。例如，-CH₃的氫可以被D取代為-CD₃。例如，環丙基的一個或多個氫可以被D所取代。

【0029】 本發明的化合物可以以前藥的形式給予。“前藥”是指在體內的生理條件下例如通過氧化、還原、水解等(它們各自利用酶或在沒有酶參與下進行)轉化成本發明的生物活性化合物的衍生物。前藥的實例包括本發明的化合物中的氨基被醯化、烷基化或磷酸化，例如二十烷醯基氨基、丙氨醯氨基、新戊醯氧基甲基氨基，或羥基被醯化、烷基化、磷酸化或轉化成硼酸鹽，例如乙醯氧基、棕櫚醯氧基、新戊醯氧基、琥珀醯氧基、富馬醯氧基、丙氨醯氧基，或羧基被酯化或醯胺化，或巰基與選擇性地向靶和/或向細胞的胞質溶膠遞送藥物的載體分子，例如肽形成二硫橋鍵。前藥可以由本發明的化合物根據公知方法製備。

【0030】 “可藥用的鹽”指在本發明的化合物含有一個或多個酸性或鹼性基團的情況下，由可藥用的鹼或酸，包括無機鹼或酸和有機鹼或酸製成的鹽。因此，含有酸性基團的本發明的化合物可以以鹽形式存在，例如作為鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽或作為銨鹽。這樣的鹽的更確切實例包括鈉鹽、鉀鹽、鈣鹽、鎂鹽或與氨或有機胺，例如乙胺、乙醇胺、三乙醇胺或氨基酸的鹽。含有鹼性基團的本發明的化合物可以以無機酸或有機酸鹽形式存在。合適的酸的實例包括鹽酸、氫溴酸、磷酸、硫酸、硝酸、甲磺酸、對甲苯磺酸、萘二磺酸、草酸、乙酸、酒石酸、乳酸、水楊酸、苯甲酸、甲酸、丙酸、特戊酸、丙二酸、琥珀酸、庚二酸、富馬酸、馬來酸、蘋果酸、氨基磺酸、苯基丙酸、葡糖酸、抗壞血酸、異煙酸、檸檬酸、己二酸和本領域已知的其它酸。如果本發明的化合物在分子中同時含有酸性

和鹼性基團，本發明除所提到的鹽形式外還包括內鹽。各鹽可通過本領域技術人員已知的常規方法獲得，例如通過在溶劑或分散劑中使化合物與有機或無機酸或鹼混合或通過與其它鹽陰離子或陽離子交換獲得。

【0031】 “藥物組合物”指含有一種或多種本發明所述的化合物或其可藥用的鹽、前藥、穩定同位素衍生物、異構體以及其他組分例如可藥用的載體和輔料的組合物。

【0032】 因此，在本申請中當提及“化合物”時，包括所有所述化合物形式，例如其可藥用的鹽、前藥、穩定同位素衍生物、異構體及其混合物。

【0033】 “自身免疫性疾病或炎症”包括但不限於關節炎、橋本氏甲狀腺炎、自身免疫性溶血性貧血、惡性貧血的自身免疫性萎縮性胃炎、自身免疫性腦脊髓炎、自身免疫性睪丸炎、古德帕斯丘病、自身免疫性血小板減少症、交感性眼炎、重症肌無力、格雷夫斯病、原發性膽汁性肝硬化、肝炎、原發性硬化性膽管炎、慢性侵襲性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、非酒精性脂肪性肝炎、潰瘍性結腸炎、膜性腎小球病、系統性紅斑狼瘡、類風濕性關節炎、銀屑病性關節炎、乾燥綜合征、賴特綜合征、多肌炎、皮肌炎、I-型干擾素病包括Aicardi-Goutières綜合征和其他過度表達I-型干擾素的系統性硬化症、孟德爾疾病、結節性多動脈炎、多發性硬化症、復發緩解型多發性硬化症、原發性進行性多發性硬化症、繼發性進展性多發性硬化症、大疱性類天疱瘡；另外基於O-細胞（體液）或T-細胞的自身免疫性疾病，包括科根綜合征、僵直性脊柱炎、韋格納肉芽腫病、自身免疫性脫髮、I-型或青少年型糖尿病、甲狀腺炎。

【0034】 “腸炎症”包括但不限於克羅恩氏病、潰瘍性結腸炎、炎性腸病、乳糜瀉、直腸炎、嗜酸性粒細胞胃腸炎、肥大細胞增多症。

【0035】 “癌症/腫瘤”包括但不限於消化道/胃腸道癌、結腸癌、肝癌、皮膚癌（包括肥大細胞瘤和鱗狀細胞癌）、乳腺癌、卵巢癌、前列腺癌、淋巴瘤、

白血病（包括急性骨髓性白血病和慢性髓細胞性白血病）、腎癌、肺癌、肌肉癌、骨癌、膀胱癌、腦癌、黑素瘤（包括口腔和轉移性黑素瘤）、卡波西肉瘤（包括多發性骨髓瘤的骨髓瘤）、骨髓增殖性疾病、增殖性糖尿病視網膜病變、血管增生相關病症/腫瘤。

【0036】 “皮膚病”包括但不限於特應性皮炎、濕疹、銀屑病、硬皮病、搔癢症或其他搔癢症狀、白癜風、脫髮。

【0037】 “糖尿病”包括但不限於I-型糖尿病和糖尿病併發症。

【0038】 “眼病”包括但不限於角膜結膜炎、葡萄膜炎（包括與白塞病有關的葡萄膜炎和晶狀體引起的葡萄膜炎）、角膜炎、疱疹性角膜炎、圓錐角膜炎、角膜上皮營養不良、角膜白細胞減少症、眼球前膜炎、Mooren's潰瘍、鞏膜炎、格雷夫斯眼病、Vogt-Koyanagi-Harada綜合征、乾燥性角膜結膜炎（乾眼）、小水疱、虹膜睫狀體炎、結節病、內分泌性眼病、交感性眼炎、過敏性結膜炎、眼部新生血管。

【0039】 “神經退行性疾病”包括但不限於運動神經元病、阿茲海默病、帕金森氏病、肌萎縮性側索硬化症、亨廷頓舞蹈病、腦缺血；由創傷、損傷、谷氨酸神經毒性或缺氧引起的神經變性疾病；在中風、心肌缺血、腎缺血、心臟病發作、心臟肥大、動脈粥狀硬化和動脈硬化、器官缺氧或血小板聚集中的缺血/再灌注損傷。

【0040】 “過敏反應”包括但不限於哺乳動物過敏性皮炎（包括馬過敏性疾病，如咬過敏症）、夏季濕疹、馬蹄癢、痙攣、炎性氣道疾病、氣道反覆阻塞、氣道高反應性、慢性阻塞性肺病。

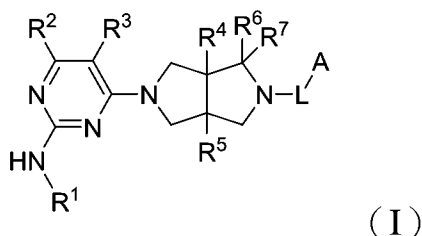
【0041】 “哮喘和其它阻塞性氣道疾病”包括但不限於慢性或過度哮喘、遲發性哮喘、支氣管炎、支氣管哮喘、過敏性哮喘、內源性哮喘、外源性哮喘、塵埃性哮喘。

【0042】 “移植排斥”包括但不限於胰島移植排斥、骨髓移植排斥、移植物抗宿主病、器官和細胞移植排斥（如骨髓、軟骨、角膜、心臟、椎間盤、胰島、腎、肢體、肝、肺、肌肉、成肌細胞、神經、胰腺、皮膚、小腸或氣管）、異種移植。

【0043】 “治療有效量”指可以有效抑制JAK，特別是TYK2的功能和/或治療或預防由該激酶介導的疾病的本發明的化合物的量。

【0044】 “患者”是指哺乳動物，尤其是人類。

【0045】 本發明提供了可用作JAK，尤其是TYK2抑制劑的化合物。化合物如通式（I）所示，或其前藥、穩定同位素衍生物、可藥用的鹽及其異構體：



其中：

R^1 是芳基或雜芳基，其中所述芳基和雜芳基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、 $-OR^b$ 、 $-NR^bR^c$ 、 $-COOR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-NR^bC(O)R^c$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 $-S(O)_2R^b$ 、 $-S(O)_2NR^bR^c$ 、 $-S(O)(NR^b)R^c$ 、 $-P(O)(CH_3)_2$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3至8元雜環基或5至6元雜芳基所取代；

R^2 為H、D或 $-NHR^a$ ；

R^3 為H、D、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D或氟所取代；

R^4 和 R^5 各自獨立地選自H、D、鹵素、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基，其中所述烷基的一個或多個氫任選被D或氟所取代；

R^6 和 R^7 各自獨立地選自H、D、氰基或 C_{1-6} 烷基，其中所述烷基的一個或多個氫任選被D或氟所取代，或者 R^6 和 R^7 一起為氧代；

L為鍵、 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)N(R^a)-$ 、 $-S(O)_2-$ 或 $-S(O)_2N(R^a)-$ ；

A為H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、3-8元雜環基、芳基或雜芳基，其中所述烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、 $-OR^d$ 、 $-NR^dR^e$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3至8元雜環基所取代；

R^a 為H、 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D或F所取代；

R^b 和 R^c 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的3至8元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D、鹵素、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基所取代，且

R^d 和 R^e 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3至8元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D或F所取代。

【0046】 在一個實施方案中， R^1 為苯基。

【0047】 在一個實施方案中， R^1 為5至6元雜芳基，例如， R^1 為吡啶基、嘧啶基或吡唑基。

【0048】 在一個實施方案中， R^1 的苯基和雜芳基的一個或多個氫任選被鹵素、 $-COOR^b$ 、 $-C(O)R^b$ 、 $-C(O)NR^bR^c$ 、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的4至6元雜環基所取代，優選被 C_{1-6} 烷基、4至6元雜環基、 $-C(O)R^b$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 所取代，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D、鹵素、CN、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基所取代，優選被D、F、CN、 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷基所取代。

【0049】 在一個實施方案中， R^b 和 R^c 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的4至6元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被 C_{1-6} 烷基所取代。

【0050】 在一個優選的實施方案中， R^2 為H。

【0051】 在一個優選的實施方案中， R^3 為H、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基。

【0052】 在一個優選的實施方案中， R^4 和 R^5 各自獨立地為H或 C_{1-6} 烷基。

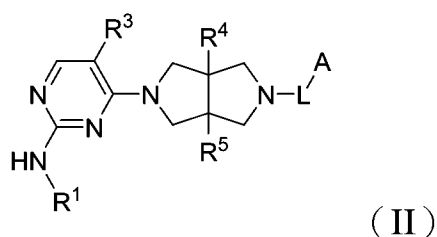
【0053】 在一個優選的實施方案中， R^6 和 R^7 為H，或 R^6 和 R^7 一起為氧代。

【0054】 在一個優選的實施方案中，L為鍵、 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-S(O)_2-$ 。

【0055】 在一個實施方案中，A為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ 烷基或 C_{1-2} 烷基所取代。

【0056】 在一個實施方案中，A為吡啶基、嘧啶基、5元雜芳基或4至6元雜環基，其中所述雜環基和雜芳基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ 烷基或 C_{1-2} 烷基所取代，優選被 C_{1-2} 烷基所取代。

【0057】 在一些實施方案中，通式(I)的化合物如以下通式(II)所示：



其中：

R^1 為苯基、吡啶基或吡啶基，所述苯基、吡啶基和吡啶基的一個或多個氫任選被鹵素、 C_{1-6} 烷基、含N和/或O的4至6元雜環基（例如嗎啉、呋喃、吡啶、吡咯烷和氧雜環丁烷）、 $-C(O)R^b$ 或 $-C(O)NR^bR^c$ 所取代，其中所述烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D、F、CN、 $-OH$ 或 C_{1-6} 烷基所取代；

R^b 和 R^c 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的4至6元雜環基（例如嗎啉、呋喃、吡啶、吡咯烷和氧雜環丁烷），其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被 C_{1-2} 烷基所取代；

R^3 為H、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基；

R^4 和 R^5 各自獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；

L為鍵、 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-S(O)_2-$ ，且

A為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、含N和/或O的4至6元雜環基（例如嗎啉、呋喃、吡啶、吡咯烷和氧雜環丁烷）、吡啶基、嘧啶基或5元雜芳基（例如異惡唑和吡唑），其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、 $-OH$ 、 $-OC_{1-2}$ 烷基或 C_{1-2} 烷基所取代，雜環基和雜芳基的一個或多個氫任選被 C_{1-2} 烷基所取代。

【0058】 在一個優選的實施方案中， R^1 為吡啶基。

【0059】 在一個優選的實施方案中， R^3 為H、鹵素或 C_{1-6} 烷基。

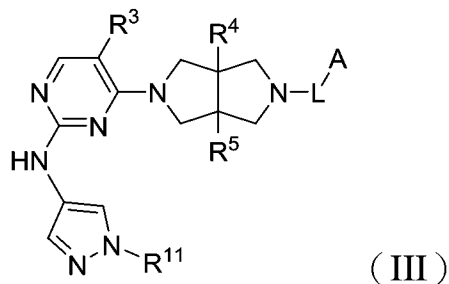
【0060】 在一個優選的實施方案中， R^4 為H或甲基。

【0061】 在一個優選的實施方案中， R^5 為H或甲基。

【0062】 在一個優選的實施方案中，L為 $-C(O)-$ 。

【0063】 在一個優選的實施方案中，A為 C_{1-6} 烷基或 C_{3-6} 環烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、 $-OH$ 或 $-OC_{1-2}$ 烷基所取代。

【0064】 在一些實施方案中，通式（II）的化合物如以下通式（III）所示：



其中

R^3 為H、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基或 $-OC_{1-6}$ 烷基；

R^4 和 R^5 各自獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；

L為鍵、 C_{1-6} 亞烷基、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-C(O)NH-$ 或 $-S(O)_2-$ ；

A為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、含N和/或O的4至6元雜環基（例如嗎啉、呋喃、吡啶、吡咯烷和氧雜環丁烷）、吡啶基、嘧啶基或5元雜芳基（例如異惡唑和吡

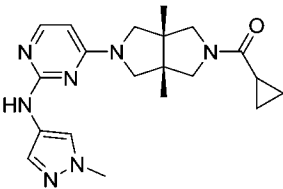
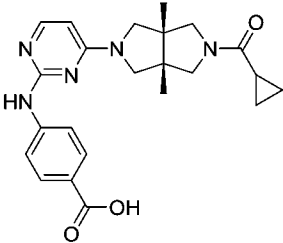
唑)，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、-OH、-OC₁₋₂烷基或C₁₋₂烷基所取代，雜環基和雜芳基的一個或多個氫任選被C₁₋₂烷基所取代，且

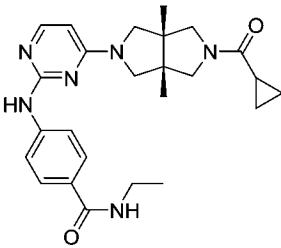
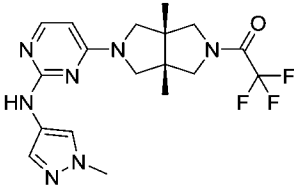
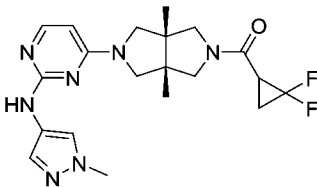
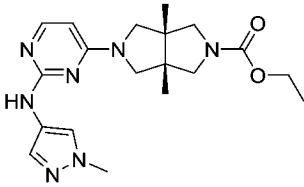
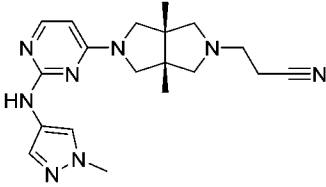
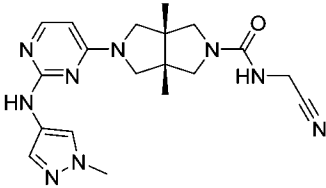
R¹¹為H、C₁₋₆烷基或含N和/或O的4至6元雜環基（例如嗎啉、呱嗪、呱啶、吡咯烷和氧雜環丁烷），其中所述烷基和雜環基的一個或多個氫任選被D、F、CN、-OH或C₁₋₆烷基所取代。

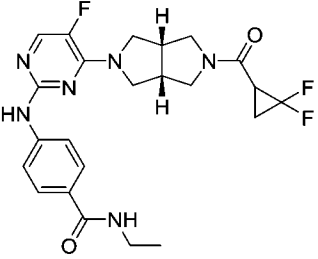
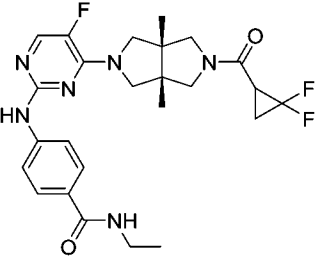
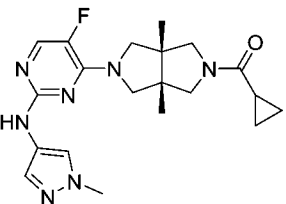
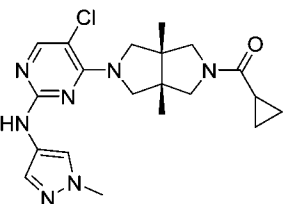
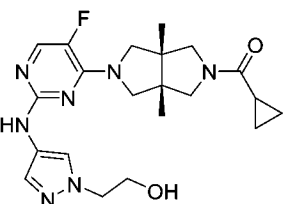
【0065】 通式III中的A優選為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、-OH或-OC₁₋₂烷基所取代。

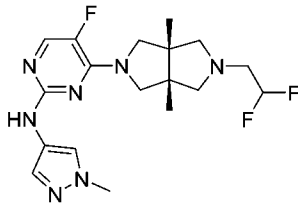
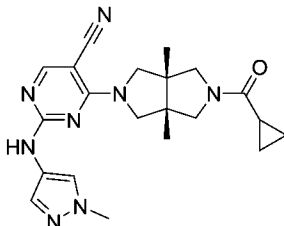
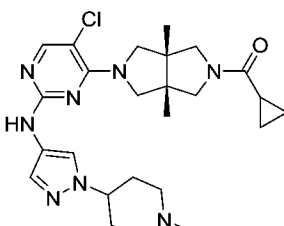
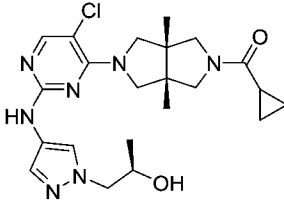
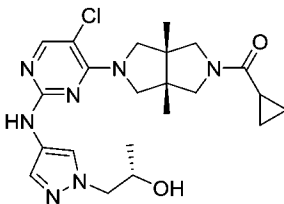
【0066】 R¹¹優選為C₁₋₆烷基（例如甲基），其中所述烷基的一個或多個氫任選被D、F、CN、-OH或C₁₋₆烷基所取代。

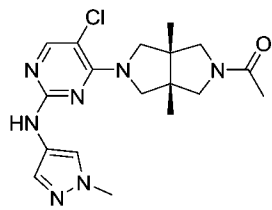
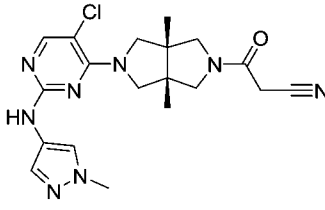
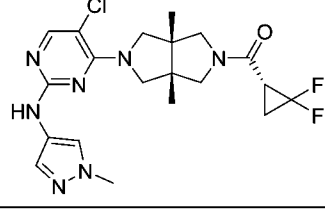
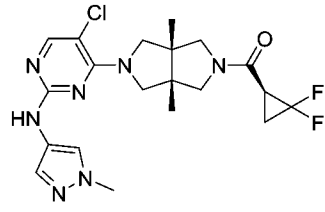
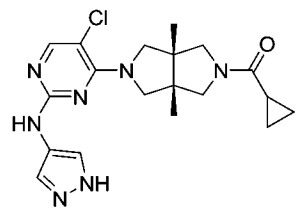
【0067】 本發明還涉及以下化合物1-100或其可藥用的鹽、前藥、穩定同位素衍生物、異構體及其混合物。

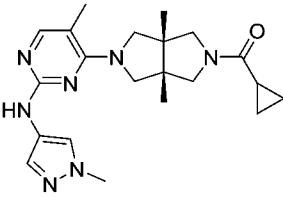
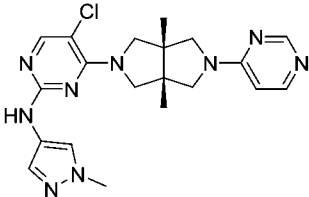
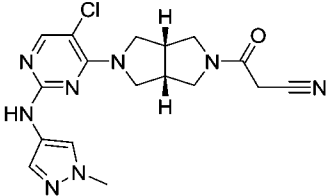
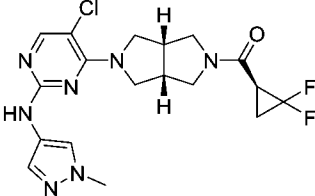
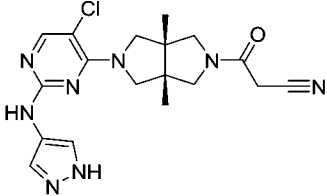
化合物編號	化合物結構與命名
1.	
	環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
2.	
	4-((4-((3aR,6aS)-5-(環丙基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸

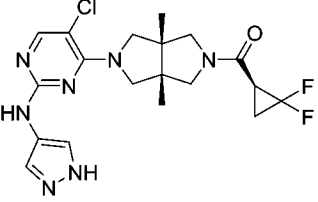
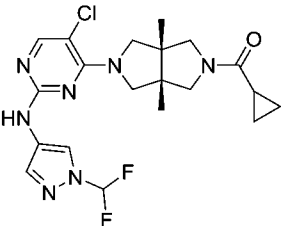
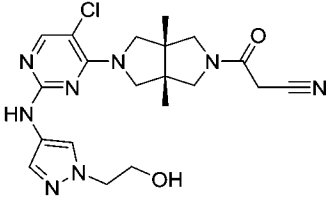
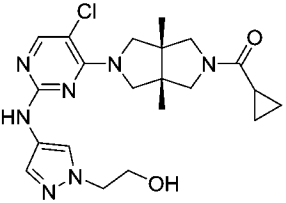
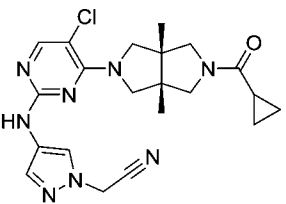
3.	
	4-((4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺
4.	
	1-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮
5.	
	(2,2-二氟環丙基)((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
6.	
	(3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸乙酯
7.	
	3-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙腈
8.	

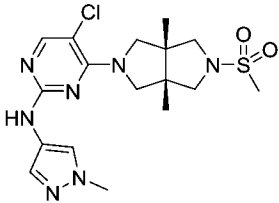
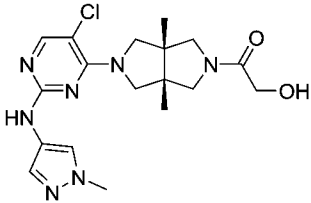
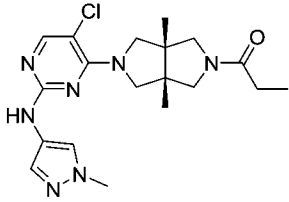
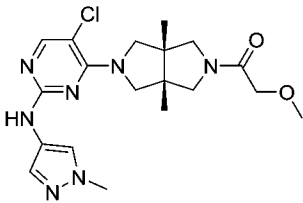
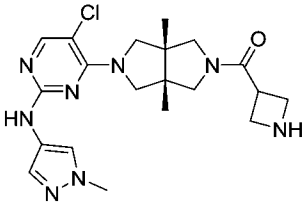
	(3aR,6aS)-N-(氰基甲基)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醯胺
9.	
	4-((4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺
10.	
	4-((4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺
11.	
	環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
12.	
	環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
13.	

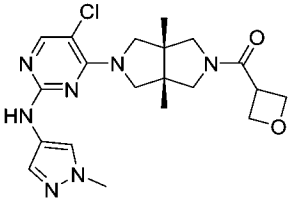
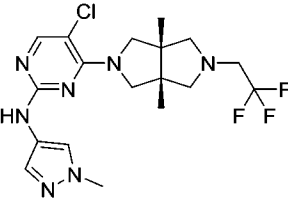
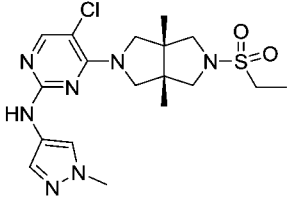
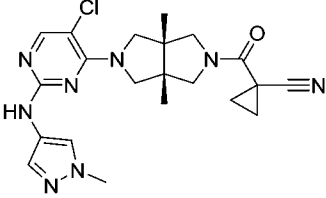
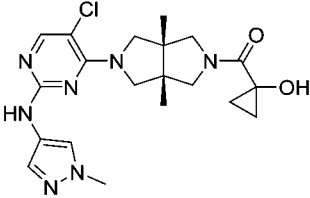
	環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
14.	
	4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟乙基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
15.	
	4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈
16.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(1-甲基哌啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
17.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-((R)-2-羥基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
18.	

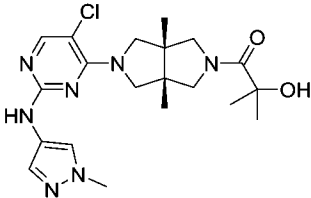
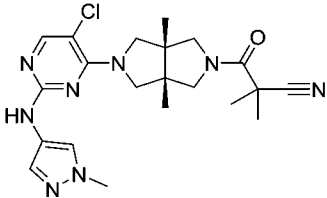
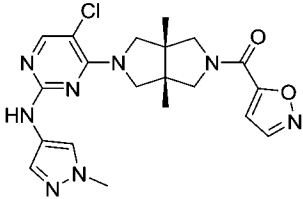
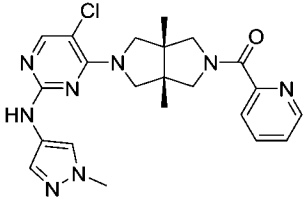
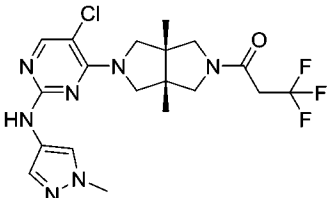
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-((S)-2-羟基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(环丙基)甲酮
19.	 1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙烷-1-酮
20.	 3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
21.	 ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((R)-2,2-二氟环丙基)甲酮
22.	 ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟环丙基)甲酮
23.	 ((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二

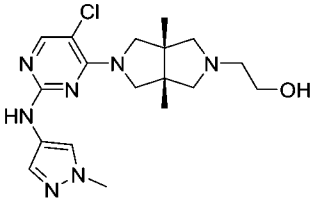
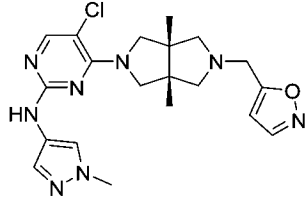
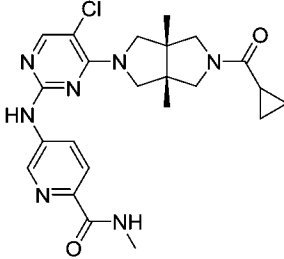
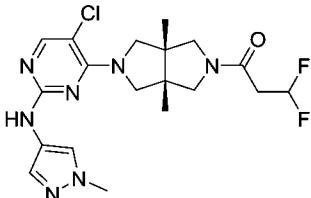
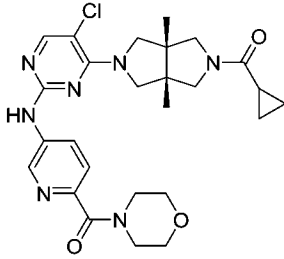
	甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
24.	
	環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
25.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
26.	
	3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
27.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮
28.	
	3-((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

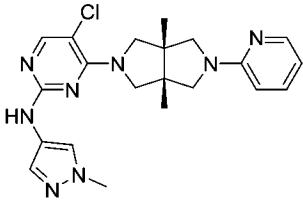
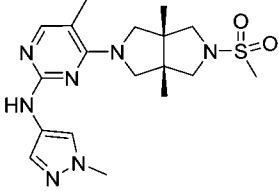
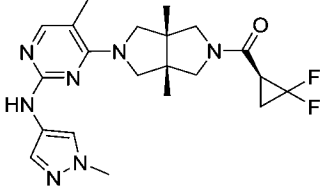
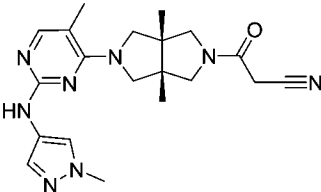
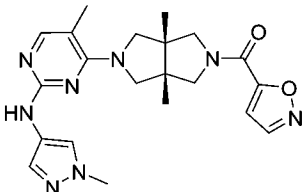
29.	
	((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟环丙基)甲酮
30.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(环丙基)甲酮
31.	
	3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
32.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(2-羟基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(环丙基)甲酮
33.	
	2-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(环丙基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯并[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈

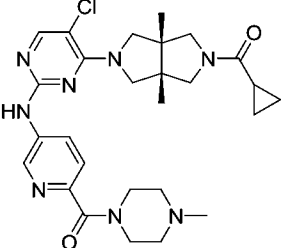
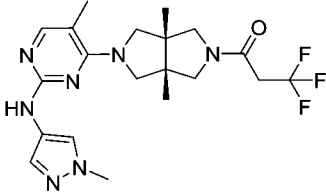
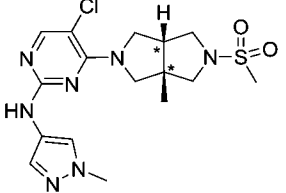
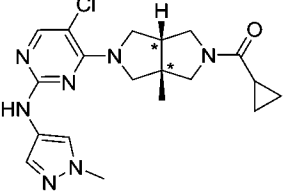
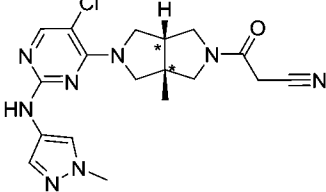
34.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
35.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羥基乙烷-1-酮
36.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙烷-1-酮
37.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮
38.	
	吡丁啶-3-基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮

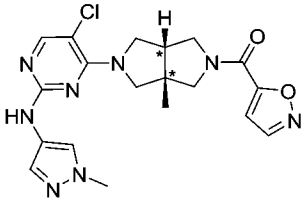
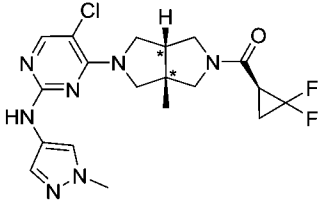
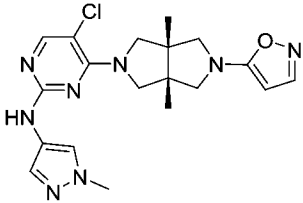
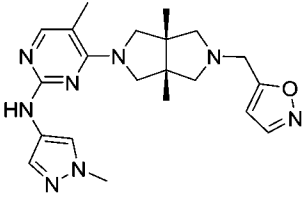
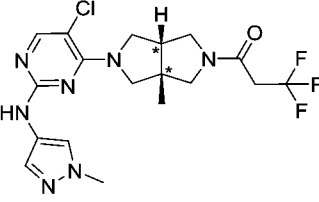
39.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(噁丁環-3-基)甲酮
40.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
41.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(乙基磺酰)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
42.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2-羰基)環丙烷-1-甲腈
43.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-羟基環丙基)甲酮

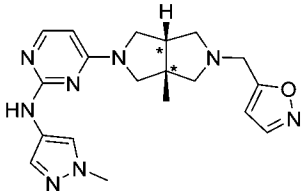
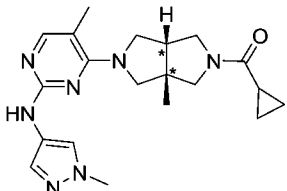
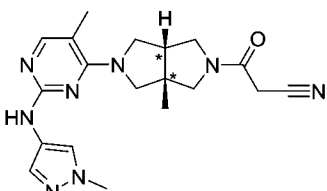
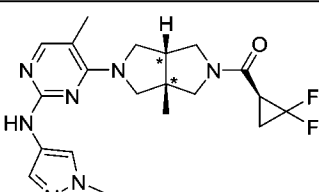
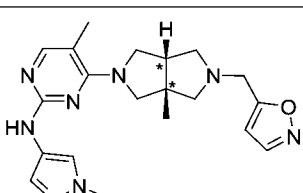
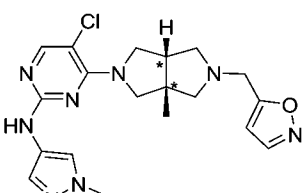
44.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羟基-2-甲基丙烷-1-酮
45.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羧基-2-甲基丙烷-1-酮
46.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮
47.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吡啶-2-基)甲酮
48.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮

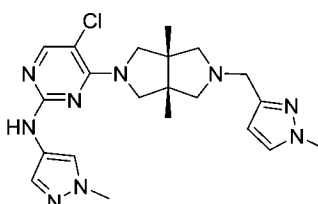
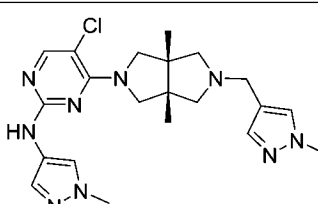
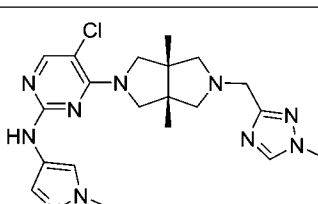
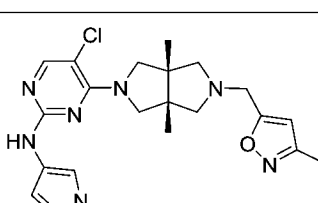
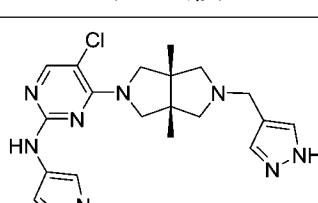
49.	
	2-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙烷-1-醇
50.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
51.	
	5-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺
52.	
	1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3-二氟丙烷-1-酮
53.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((6-(嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮

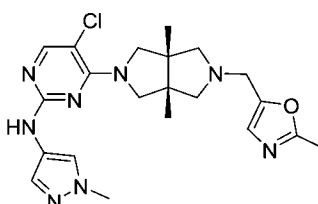
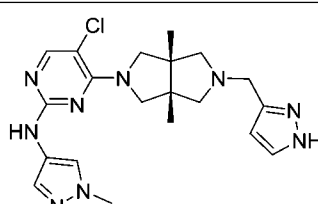
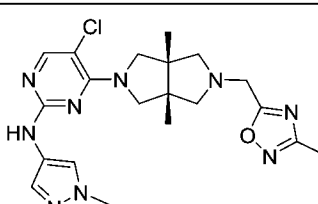
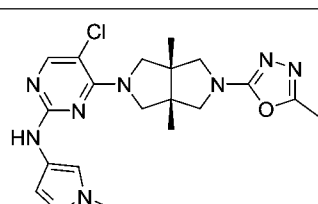
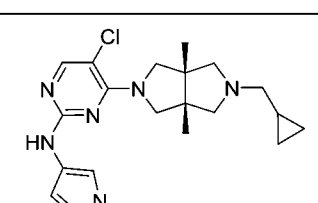
54.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(吡啶-2-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
55.	
	4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
56.	
	((S)-2,2-二氟環丙基)((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
57.	
	3-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
58.	
	((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮

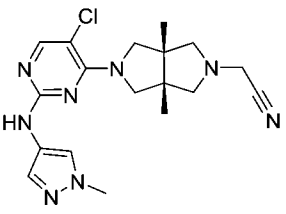
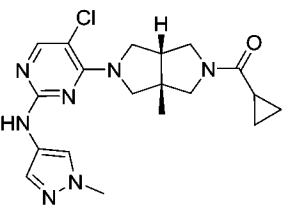
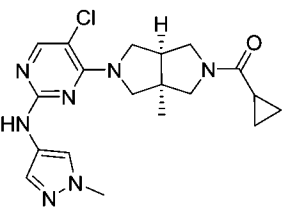
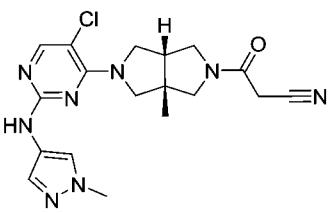
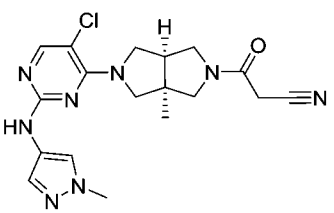
59.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((6-(4-甲基吡嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
60.	
	1-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮
61.	
	順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺
62.	
	順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
63.	
	順-3-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

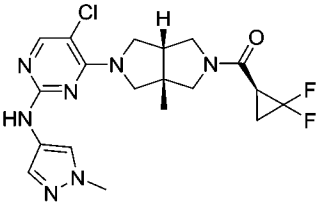
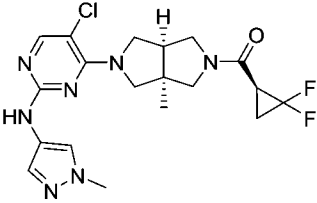
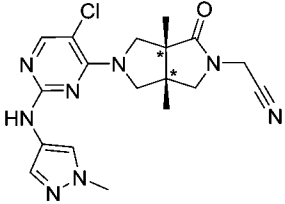
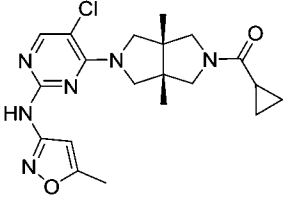
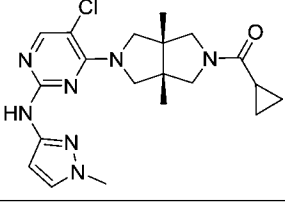
64.	
	順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮
65.	
	順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮
66.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
67.	
	4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
68.	
	順-1-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮

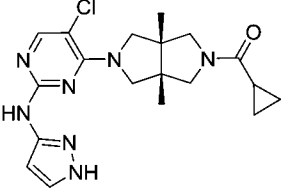
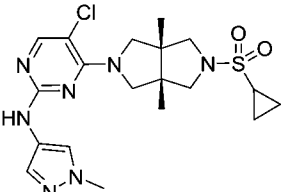
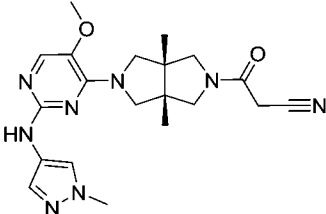
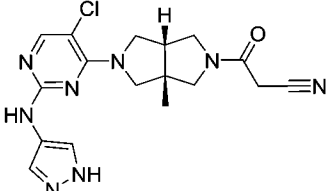
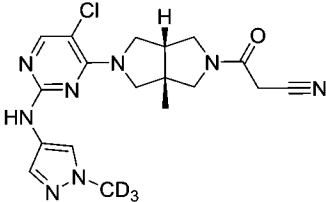
69.	
	順-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
70.	
	順-環丙基(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
71.	
	順-3-(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
72.	
	順-((S)-2,2-二氟環丙基)(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮
73.	
	順-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
74.	

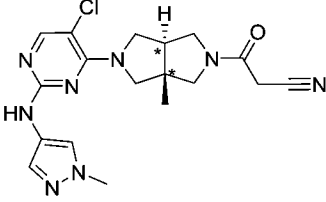
	順-5-氯-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
75.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
76.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
77.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
78.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((3-甲基異惡唑-5-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
79.	

	4-((3aR,6aS)-5-((1H-吡唑-4-基)甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
80.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((2-甲基惡唑-5-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
81.	
	4-((3aR,6aS)-5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
82.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
83.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
84.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

	[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
85.	
	2-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈
86.	
	((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
87.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
88.	
	3-((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
89.	
	3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

90.	
	((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮
91.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮
92.	
	順-2-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基-1-氧代六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈
93.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((5-甲基異惡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
94.	
	((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮

95.	
	((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮
96.	
	5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基磺醯)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺
97.	
	3-((3aR,6aS)-5-(5-甲氧基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
98.	
	3-((3aS,6aR)-5-(2-(((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈
99.	
	3-((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

100.	
	反-3-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

【0068】 化合物61、62、63、64、65、68、69、70、71、72、73、74、92和100均為外消旋體或一對非對應異構體。化合物86、87、88、89、90、91、98和99均為單一的旋光異構體。化合物86/87和88/89各自為一對對映異構體。化合物90和91為一對非對映異構體。

【0069】 本發明的化合物有效地抑制JAK、尤其是TYK2的活性，其IC₅₀優選為10至100 nM，更優選小於10 nM。本發明的化合物對NK92細胞中IL-2誘導的IFN-γ分泌具有顯著抑制效應，其IC₅₀優選小於1000 nM。

【0070】 本發明進一步涉及藥物組合物，其包含通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽、前藥、穩定同位素衍生物及其異構體，以及藥學上可接受的載體或輔料。藥物組合物可用於治療或預防JAK，尤其是TYK2介導的疾病，包括但不限於自身免疫性疾病，包括腸道疾病在內的炎症、癌症、皮膚病、糖尿病、眼病、神經退行性疾病、過敏反應、哮喘和其它阻塞性氣道疾病、移植排斥。

【0071】 本發明進一步提供一種用於治療或預防由JAK，尤其是TYK2介導的疾病的方法。該方法包括向有需要的患者施用治療有效量的通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽、前藥、穩定同位素衍生物及其異構體。所述疾病包括但不限於自身免疫疾病，包括腸道疾病在內的炎症、癌症、皮膚疾病、糖尿病、眼病、神經退行性疾病、過敏反應、哮喘和其它阻塞性氣道疾病如慢性阻塞性肺疾病(COPD)以及移植排斥。本發明化合物特別適用於治療銀屑病、銀屑病性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、系統性紅斑狼瘡(SLE)、狼瘡性腎炎、白

癬風、斑禿、皮炎、哮喘、特應性濕疹。

【0072】 根據本發明，所述藥物可以是任何劑型，包括但不限於片劑、膠囊劑、溶液劑、凍干製劑、注射劑。

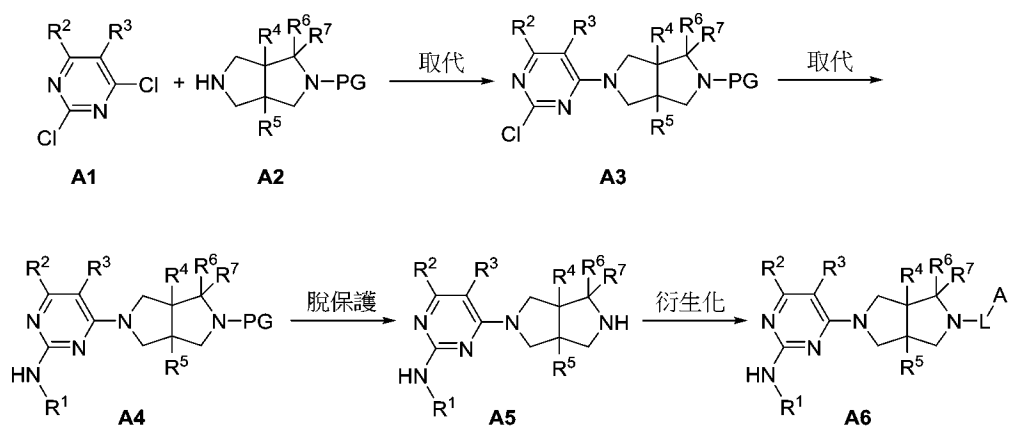
【0073】 本發明的藥物製劑可以以每劑量單位包含預定量活性成分的劑量單位形式給藥。這種單位可根據治療的病症、給藥方法和患者的年齡、體重和狀況包含例如0.5毫克至1克，優選1毫克至700毫克，特別優選5毫克至300毫克的化合物的本發明的化合物。此外，所述藥物製劑可以使用藥學領域眾所周知的方法來製備，例如通過將活性成分與一種或多種輔料或一種或多種佐劑一起配製。

【0074】 本發明的藥物製劑可通過任何所需的合適方法給藥，例如通過經口（包括口腔或舌下）、直腸、經鼻、局部（包括口腔、舌下或經皮）、陰道或腸道外（包括皮下、肌內、靜脈內或皮內）給藥。

【0075】 本發明還提供製備所述化合物的方法。通式(I)所示的本發明的化合物的製備可通過以下示例性方法和實施例完成，但這些方法和實施例不應以任何方式被認為是對本發明範圍的限制。本發明所述的化合物也可通過本領域技術人員所知的合成技術合成，或者綜合使用本領域已知方法和本發明所述方法。每步反應所得的產物用本領域已知的分離技術得到，包括但不限於萃取、過濾、蒸餾、結晶、色譜分離等。合成所需的起始物料和化學試劑可以根據文獻（可從SciFinder上查詢）常規合成或購買。

【0076】 本發明通式(I)所示的雜環化合物可按照下圖所述路線合成：
1) 起始物料A1與A2在有機鹼催化下發生取代反應得到中間體A3；2) A3與一級胺(R^1-NH_2)進行酸催化取代反應或通過Buchwald-Hartwig偶聯反應生成A4；3) A4在酸中（比如PG為Boc）或氫化下（比如PG為Bn）去保護生成A5；4) A5接著被衍生化得到各種目標化合物，比如被醯氯或酸酐醯胺化、與酸發生耦合反應、被磺醯氯磺醯化、與鹵化物進行取代反應、與氨耦合生成尿或與(雜)芳基-鹵

素通過Buchwald-Hartwig偶聯等。



【圖式簡單說明】

無

【實施方式】

實施例

【0077】 化合物的結構是通過核磁共振 (NMR) 或質譜 (MS) 來確定的。NMR的測定是用Bruker ASCEND-400核磁儀，測定溶劑為氘代二甲基亞砜 (DMSO-*d*₆)、氘代氯仿 (CDCl₃)、氘代甲醇 (CD₃OD)，內標為四甲基甲矽烷 (TMS)，化學位移是以10⁻⁶ (ppm) 作為單位給出。

【0078】 MS的測定使用Agilent SQD (ESI) 質譜儀 (安捷倫6120)。

【0079】 HPLC的測定使用安捷倫1260 DAD高壓液相色譜儀 (色譜柱：Poroshell120 EC-C18，50×3.0 mm，2.7 μm) 或Waters Arc高壓液相色譜儀 (色譜柱：Sunfire C18，150×4.6 mm，5 μm)。

【0080】 薄層色譜法 (TLC) 採用青島海洋化工公司的厚度為0.15~0.2 mm 的GF254矽膠板，薄層層析分離純化產品採用其厚度為0.4~0.5 mm的矽膠板。

【0081】 柱層析一般使用青島海洋化工公司的200~300目矽膠。

【0082】 本發明中已知的起始原料可以採用或按照本領域已知的方法來合成，或可購自 ABCR GmbH & Co. KG、Acros Organics、Aldrich Chemical Company、韶遠化學科技（Accela ChemBio Inc.）、北京偶合等。

【0083】 實施例中如無特殊說明，反應均在由一個約1 L容積的氣球所提供的氫氣或氮氣氣氛下進行。

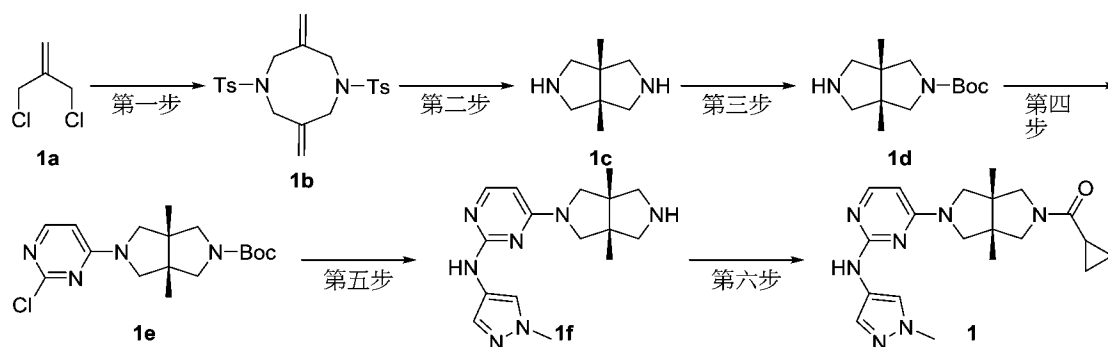
【0084】 氫化反應在氫氣氣氛下進行，所用反應瓶經3次反復抽真空再充入氫氣操作後連接一個約1 L容積的氫氣氣球。

【0085】 微波反應使用CEM Discover-SP型微波反應器。

【0086】 實施例中如無特殊說明，反應的溫度為室溫。

【0087】 實施例中的反應監測使用安捷倫的液質聯用儀（1260/6120）或薄層色譜法。用於柱層析和TLC的溶劑洗脫系統包括：a）二氯甲烷/甲醇，b）石油醚/乙酸乙酯，或其它所述的體系。溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以根據需要加入少量的三乙胺和酸性或鹼性試劑等來進一步調節。純化化合物還可以採用帶有質譜檢測器（SQD2）的Waters質譜導向自動製備系統（縮寫為prep-HPLC），根據化合物的極性用適當的乙腈/水（含0.1%三氟乙酸或甲酸）或乙腈/水（含0.05%氨水）梯度於20 mL/min的流速洗脫反相高壓柱（XBridge-C18，19×150 mm，5 μm）。部分實施例可在使用prep-HPLC純化後所收集的餾分中加入1 N鹽酸，然後減壓乾燥得到其鹽酸鹽。

【0088】 實施例1. 環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



第一步

3,7-二亞甲基-1,5-二甲苯磺醯-1,5-二氮雜環辛烷 (**1b**)

將對甲苯磺醯胺 (17.12 g, 100 mmol)、無水碳酸鉀 (27.6 g, 200 mmol) 和無水乙腈 (200 mL) 混合，然後緩慢 (10分鐘) 加入3-氯-2-氯甲基-1-丙烯**1a** (12.5 g, 100 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液。該混合物在回流下攪拌18小時後，冷卻至室溫，加入水 (250 mL)，然後攪拌30分鐘。過濾收集沉澱物，得到20 g粗品。將該粗品通過矽膠柱層析 (石油醚/二氯甲烷 = 100/0至0/100) 純化，得到目標產物**1b** (10.8 g, 48%)。

MS m/z (ESI): 447 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 - 7.64 (m, 4H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 4H), 5.19 (s, 4H), 3.82 (s, 8H), 2.43 (s, 6H).

第二步

(3ar,6ar)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**1c**)

將化合物**1b** (10.8 g, 24.2 mmol) 溶於四氫呋喃 (400 mL) 並冷卻至 0°C ，然後分批加入氫化鋁鋰 (9.2 g, 242 mmol)。室溫下攪拌4天后，冷卻至 0°C ，緩慢滴加20%氫氧化鈉水溶液 (18 mL)。將該混合物逐漸升溫到室溫，攪拌1小時後用矽藻土墊過濾，濾餅用四氫呋喃 (3×200 mL) 洗滌。濾液合併後，在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**1c** (2.25 g, 66%)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 141 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2.90 (d, $J = 11.0$ Hz, 4H), 2.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 4H), 2.39 (brs, 2H), 0.98 (s, 6H).

第三步

(3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**1d**)

將化合物**1c** (2.25 g, 16 mmol) 溶於二氯甲烷 (100 mL), 冷卻到 0°C 後依次加入三乙胺 (4.8 g, 48 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (3.5 g, 16 mmol) 的二氯甲烷溶液 (100 mL)。逐漸升溫到室溫後攪拌1小時, 然後用水 (100 mL) 淬滅, 混合物用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 濃縮, 殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1-10/1) 純化, 得到目標產物**1d** (1.37 g, 36%)。

MS m/z (ESI): 241 [$\text{M}+1$]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3.47 (s, 2H), 3.20 (d, $J = 10.2$ Hz, 2H), 3.09 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.06 (s, 6H).

第四步

(3aR,6aS)-5-(2-氯嘓啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**1e**)

將化合物**1d** (1.37 g, 5.7 mmol) 溶於乙腈 (50 mL), 然後依次加入2,4-二氯嘓啶 (850 mg, 5.7 mmol) 和二異丙基乙基胺 (2.21 g, 17.1 mmol)。加熱回流16小時後冷卻至室溫, 在減壓條件下濃縮至乾, 殘餘物用水 (50 mL) 稀釋, 然後用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。有機相合併後經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1至1/1) 純化, 得到目標產物**1e** (1.47 g, 73%)。

MS m/z (ESI): 353 [$\text{M}+1$]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.17 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H),

3.77 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 3.57 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 3H), 3.35 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.32 - 3.24 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.15 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).

第五步

4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽 (**1f**)

向30-mL微波反應瓶中加入**1e** (353 mg, 1 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (102 mg, 1.05 mmol)、對甲基苯磺酸 (4 mg, 0.02 mmol) 和異丙醇 (25 mL)。該混合物在微波反應器中加熱到100°C並攪拌1小時，冷卻至室溫，然後加入氯化氫溶液 (33%乙醇溶液, 2 mL)，所得混合物在微波反應器中在80°C下反應30分鐘。使用上面相同的操作步驟重複合成3個批次，然後將總共4個批次的反應混合物冷卻至室溫，混合過濾收集沉澱物，得到目標產物**1f** (1 g, 54%)。

MS m/z (ESI): 314 [M+1]

第六步

環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**1**)

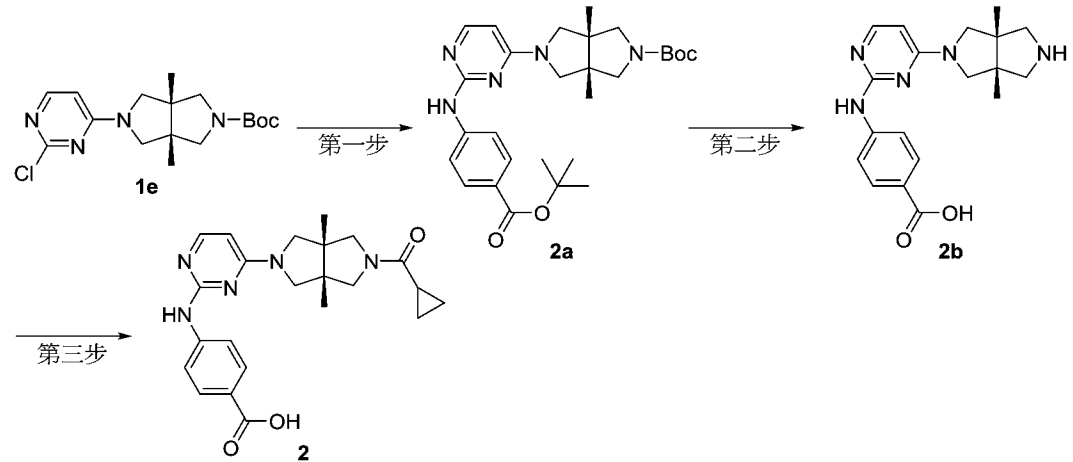
將化合物**1f** (46 mg, 0.1 mmol) 和三乙胺 (50 mg, 0.5 mmol) 溶解在二氯甲烷 (5 mL) 中，冷卻至0°C，然後加入環丙基甲醯氯 (11 mg, 0.1 mmol)。將反應混合物在0°C下攪拌20分鐘後用水 (20 mL) 淬滅，然後用二氯甲烷 (2×20 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**1** (23 mg, 固體, 61%)。

MS m/z (ESI): 382 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.76 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.61 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.23

(s, 3H), 0.96 - 0.82 (m, 4H).

【0089】 實施例2. 4-((4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸



第一步

(3aR,6aS)-5-(2-((4-(叔-丁氧基羰基)苯基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (2a)

向10-mL微波反應瓶中加入**1e** (100 mg, 0.283 mmol)、4-氨基苯甲酸叔丁酯 (55 mg, 0.283 mmol)、對甲基苯磺酸 (5 mg, 0.0283 mmol) 和異丙醇 (4 mL)，然後將該混合物在微波反應器於100℃下攪拌1小時。冷卻至室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1至1/2) 純化，得到目標產物**2a** (102 mg, 71%)。

MS m/z (ESI): 510 [M+1]

第二步

4-((4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸 (2b)

將化合物**2a** (30 mg, 0.06 mmol) 溶於乙醇 (2 mL)，然後加入HCl溶液 (33% 乙醇溶液, 2 mL)。室溫下攪拌2小時後，在減壓條件下濃縮至乾，得到目標產物**2b** (36 mg)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 354 [M+1]

第三步

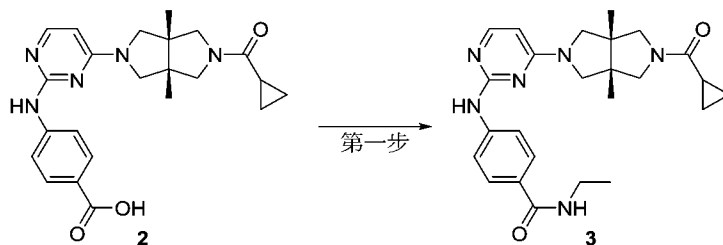
4-((4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯甲酸 (**2**)

將化合物**2b** (36 mg, 白色固體粗品) 和三乙胺 (30 mg, 0.3 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL), 然後加入環丙基甲醯氯 (6 mg, 0.06 mmol)。室溫下攪拌10分鐘後, 用水 (0.5 mL) 淬滅, 在減壓條件下濃縮至乾。殘餘物溶於四氫呋喃 (2 mL) 中, 然後加入20%氫氧化鈉水溶液 (2 mL)。室溫下攪拌2小時後, 用1 N鹽酸調節至pH = 3-4, 然後用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有機相合併後經無水硫酸鈉乾燥, 過濾並濃縮, 殘餘物用prep-HPLC純化, 得到目標產物**2** (20 mg, 固體, 79%)。

MS m/z (ESI): 422 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.96 (dd, *J* = 10.3, 7.5 Hz, 3H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 3.49 (d, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.24 (s, 3H), 0.95 - 0.84 (m, 4H).

【0090】 實施例3. 4-((4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺



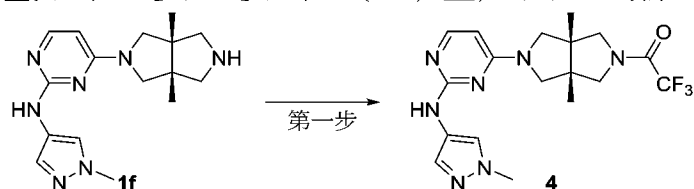
將**2** (56 mg, 0.133 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中, 然後依次加入二異丙基乙胺 (59 mg, 0.153 mmol) 和HATU (58 mg, 0.153 mmol)。室溫下攪拌5分鐘後, 加入3滴乙胺水溶液 (65% - 70% wt)。將混合物在室溫下繼續攪拌30分

鐘，然後在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**3**（3.3 mg，固體，6%）。

MS m/z (ESI): 449 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.94 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 4H), 6.04 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.90 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.76 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 3.62 (d, $J = 12.4$ Hz, 2H), 3.48 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 3.43 (q, $J = 14.5, 7.3$ Hz, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 9H), 0.95 - 0.83 (m, 4H).

【0091】 實施例4. 1-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘓啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2,2,2-三氟乙烷-1-酮鹽酸鹽



將化合物**1f**（69 mg，0.15 mmol）和二異丙基乙胺（116 mg，0.9 mmol）溶於二氯甲烷（2 mL）中，然後加入三氟乙酸酐（32 mg，0.15 mmol）的二氯甲烷（2 mL）溶液。室溫下攪拌20分鐘後，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**4**（鹽酸鹽固體，36.4 mg，54%）。

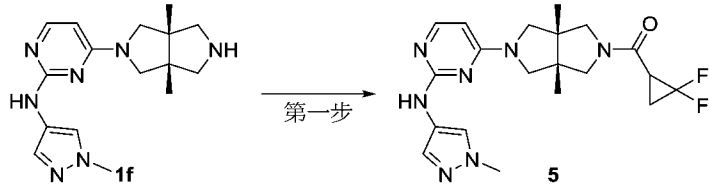
MS m/z (ESI): 410 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.31 (dd, $J = 7.4, 5.0$ Hz, 1H), 4.00 - 3.73 (m, 9H), 3.70 - 3.61 (m, 2H), 1.27 (s, 6H).

【0092】 實施例6參照實施例4的操作方法合成，但在第一步中用氯甲酸乙酯代替三氟乙酸酐，如下所示：

實施例	鹼氯或 酸酐	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
(3aR,6aS)-3a,6a- 二甲基-5-(2-((1- 甲基-1H-吡唑-4- 基)氨基)嘧啶-4- 基)六氫吡咯並 [3,4-c]吡咯- 2(1H)-羧酸乙酯 (6)	氯甲酸 乙酯	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 5.75 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 1H), 4.13 (q, <i>J</i> = 7.1 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.63 - 3.25 (m, 7H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.1 Hz, 3H), 1.16 (s, 6H).	386 [M+1]

【0093】 實施例5. (2,2-二氟環丙基)((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮鹽酸鹽

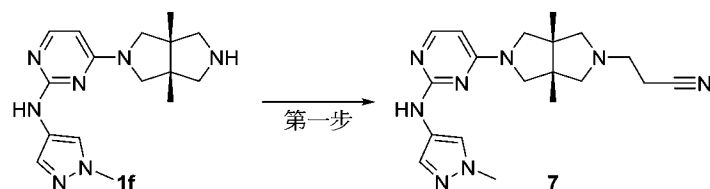


將化合物**1f** (69 mg, 0.15 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，然後依次加入二異丙基乙胺 (116 mg, 0.9 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol) 和2,2-二氟環丙烷-1-羧酸 (19 mg, 0.15 mmol)。室溫下攪拌20分鐘後，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**5** (鹽酸鹽固體，32.8 mg, 52%)。

MS m/z (ESI): 418 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (t, *J* = 4.0 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 10.9 Hz, 4H), 3.78 (q, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.66 (d, *J* = 11.9 Hz, 3H), 3.52 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.28 - 1.19 (m, 6H).

【0094】 實施例7. 3-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙腈

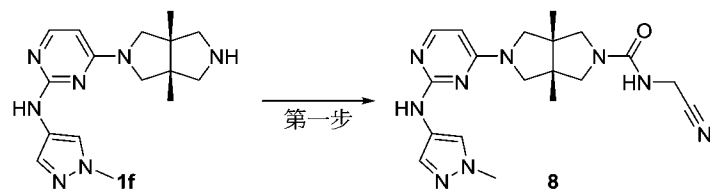


將化合物**1f** (69 mg, 0.15 mmol) 溶於乙腈 (5 mL) 中，然後依次加入3-溴丙腈 (20 mg, 0.15 mmol) 和二異丙基乙胺 (116 mg, 0.9 mmol)。室溫下攪拌20小時，然後在90°C下再加熱24小時，LCMS顯示僅有痕量的所需產物產生。將反應混合物轉移到15-mL密封管中，並使其在120°C下反應72小時。冷卻到室溫後，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**7** (3.2 mg, 固體, 4%)。

MS m/z (ESI): 367 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.81 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 7.61 (s, 1H), 5.92 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.77 (dd, $J = 19.3, 12.2$ Hz, 2H), 3.48 - 3.39 (m, 2H), 2.97 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.79 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.61 (dd, $J = 12.8, 8.0$ Hz, 4H), 1.20 (s, 6H).

【0095】 實施例8. (3aR,6aS)-N-(氰基甲基)-3a,6a-二甲基-5-(2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-甲醯胺

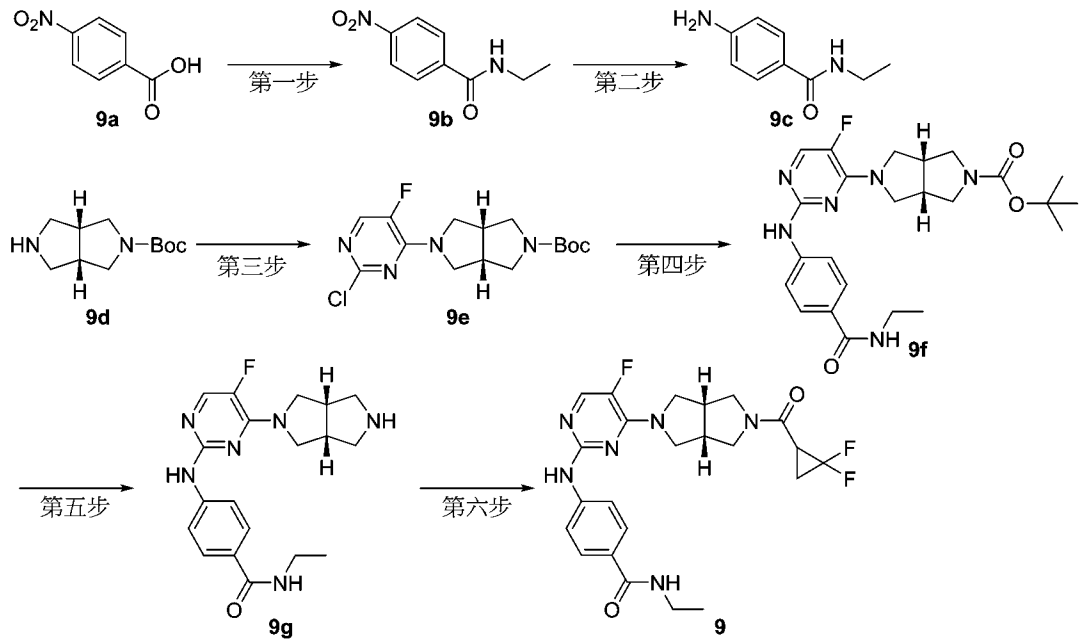


向2-氨基乙腈 (14 mg, 0.24 mmol) 的DMF (3 mL) 溶液中加入1,1'-羰基二咪唑 (49 mg, 0.3 mmol)，加熱至65°C並攪拌2小時，然後加入**1f** (69 mg, 0.15 mmol)。該混合物在65°C下繼續攪拌2小時後，減壓除去溶劑，殘餘物分散在飽和碳酸氫鈉溶液 (20 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有機相合併後，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**8** (19.2 mg, 固體, 32%)。

MS m/z (ESI): 396 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (s, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.51 (d, *J* = 9.9 Hz, 3H), 3.37 (d, *J* = 10.3 Hz, 3H), 1.19 (s, 6H).

【0096】 實施例9. 4-((4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺



第一步

N-乙基-4-硝基苯甲醯胺 (9b)

將4-硝基苯甲酸**9a** (5 g, 30 mmol) 溶解在二氯甲烷 (100 mL) 中，逐滴加入草醯氯 (7.6 g, 60 mmol)，然後滴加DMF (0.1 mL)。室溫下攪拌30分鐘後在減壓條件下濃縮至乾。將殘留的固體溶解在無水四氫呋喃 (50 mL) 中，然後滴加乙胺水溶液 (60 - 70% wt, 10 mL)。室溫下攪拌30分鐘後，將混合物倒入水 (200 mL) 中，用乙酸乙酯 (2×100 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1至0/100) 純化，得到目標產物**9b** (5.13 g, 88%)。

MS m/z (ESI): 195 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.33 - 8.23 (m, 2H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 6.16 (s, 1H), 3.54 (qd, $J = 7.3, 5.7$ Hz, 2H), 1.29 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H).

第二步

4-氨基-N-乙基苯醯胺 (**9c**)

向**9b** (5.13 g, 26.42 mmol)、乙醇 (100 mL)、水 (40 mL)、乙酸 (4 mL) 和氯化銨 (14.13 g, 264.2 mmol) 的混合物中分批加入鋅粉 (8.64 g, 132 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時後，再次將鋅粉 (8.64 g, 132 mmol) 分批加入到反應混合物中。將所得混合物在60°C下攪拌1小時，冷卻到室溫後，通過矽藻土墊過濾。濾液在減壓條件下濃縮至乾，殘餘物分散到飽和碳酸氫鈉溶液 (50 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (4×50 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1 至 0/100) 純化，得到目標產物4-氨基-N-乙基苯醯胺**9c** (3.25 g, 75%)。

MS m/z (ESI): 165 [$M+1$]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.94 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 6.52 (dd, $J = 9.0, 2.2$ Hz, 2H), 5.54 (s, 2H), 3.26 - 3.16 (m, 2H), 1.08 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

第三步

(3aR,6aS)-5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**9e**)

向**9d** (900 mg, 4.24 mmol) 的乙腈 (50 mL) 溶液中加入2,4-二氯-5-氟嘧啶 (708 mg, 4.24 mmol) 和二異丙基乙胺 (1.64 g, 12.72 mmol)。室溫下攪拌2小時，然後在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 純化，得到目標產物**9e** (1.13 g, 78%)。

MS m/z (ESI): 343 [$M+1$]

第四步

(3aR,6aS)-5-(2-((4-(乙基氨基甲醯)苯基)氨基)-5-氟嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**9f**)

向10-mL微波小瓶中依次加入**9e** (68 mg, 0.2 mmol)、4-氨基-N-乙基苯甲醯胺 (33 mg, 0.2 mmol)、1,4-二氧六環 (3 mL) 和叔丁醇鉀 (48 mg, 0.5 mmol), 然後在氮氣氣氛下加入RuPhos-Pd-G2 (7 mg, 0.01 mmol)。該混合物在微波反應器中於120°C下攪拌1小時。冷卻至室溫後, 倒入水 (20 mL) 中, 然後用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥, 過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 10/1至5/1) 純化, 得到目標產物**9f** (56 mg, 63%)。

MS m/z (ESI): 471 [M+1]

第五步

N-乙基-4-((5-氟-4-((3aR,6aS)-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯醯胺鹽酸鹽 (**9g**)

將化合物**9f** (56 mg, 0.112 mmol) 溶於乙醇 (2 mL), 然後加入氯化氫的乙醇溶液 (33%, 2 mL)。室溫下攪拌14小時, 在減壓條件下濃縮至乾, 得到目標產物N-乙基-4-((5-氟-4-((3aR,6aS)-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯醯胺鹽酸鹽**9g** (57 mg)。該產品未經進一步純化, 直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 371 [M+1]

第六步

4-((4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺 (**9**)

將化合物N-乙基-4-((5-氟-4-((3aR,6aS)-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)苯醯胺鹽酸鹽**9g** (57 mg, 0.112 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中,

然後依次加入二異丙基乙胺（91 mg，0.696 mmol）、2,2-二氟環丙烷-1-羧酸（15 mg，0.12 mmol）和HATU（46 mg，0.12 mmol）。室溫下攪拌1小時後，減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**9**（21 mg，固體，40%）。

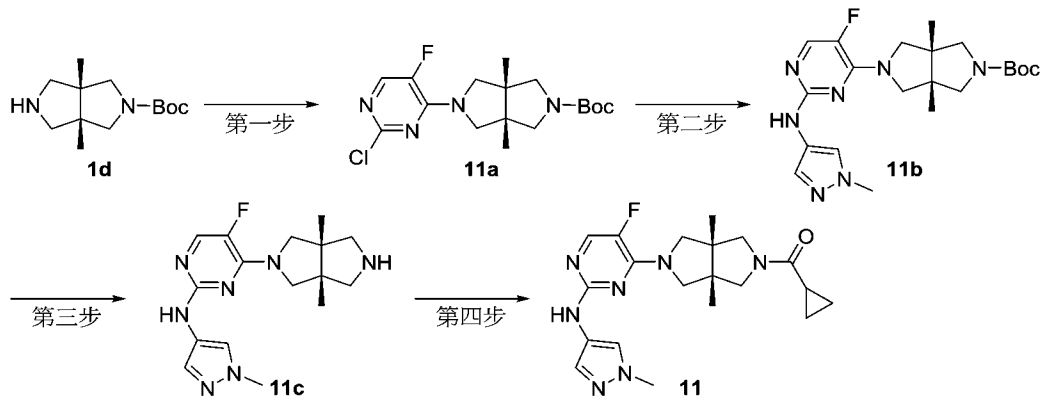
MS m/z (ESI): 475 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H), 7.77 - 7.70 (m, 4H), 4.09 - 3.90 (m, 3H), 3.82 - 3.56 (m, 4H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.40 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.05 (m, 2H), 2.88 - 2.77 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

【0097】 實施例10參照實施例9的操作方法合成，但在第三步中用**1d**代替**9d**，如下所示：

實施例	胺	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
4-((4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟環丙烷-1-羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟嘧啶-2-基)氨基)-N-乙基苯醯胺（ 10 ）	1d	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.68 (m, 4H), 3.94 - 3.58 (m, 7H), 3.49 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.40 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.83 - 1.70 (m, 1H), 1.27 - 1.09 (m, 9H).	503 [M+1]

【0098】 實施例11. 環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



第一步

(3aR,6aS)-5-(2-氯-5-氟嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**11a**)

將2,4-二氯-5-氟嘧啶 (680 mg, 4 mmol) 和**1d** (1.96 g, 粗品, 含量約50%) 溶解在乙腈 (40 mL) 中, 加入三乙胺 (1.55 g, 12 mmol), 加熱至90°C並攪拌18小時。冷卻至室溫, 加入飽和氯化銨水溶液 (100 mL) 中, 然後用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有機相合併後, 用飽和食鹽水 (100 mL) 洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至7/3) 純化, 得到目標產物**11a** (245 mg, 17%)。

MS m/z (ESI): 371 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.15 (s, 6H).

第二步

(3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**11b**)

向30-mL微波小瓶中加入**11a** (245 mg, 0.66 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (64 mg, 0.66 mmol)、1,4-二氧六環 (8 mL)、叔丁醇鈉 (159 mg, 1.65 mmol) 和RuPhos-Pd-G2 (24 mg, 0.033 mmol), 然後在氮氣氣氛下將該混合物在微波反應器中加熱到120°C並攪拌1小時。冷卻至室溫後, 通過矽藻土過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 100/0至0/100) 純化, 得到目標產物**11b** (147 mg, 52%)。

MS m/z (ESI): 432 [M+1]

第三步

4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟-N-(1-甲基-

1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽 (**11c**)

將化合物**11b** (147 mg, 0.34 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，加入三氟乙酸 (2 mL)。室溫下攪拌18小時後，在減壓條件下濃縮至乾。將殘餘物溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，加入氯化氫的乙醇溶液 (9 M, 1 mL)。將混合物再次濃縮至乾，得到目標產物**11c** (160 mg, 98%)，產率：。

MS m/z (ESI): 332 [M+1]

第四步

環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**11**)

將化合物**11c** (160 mg, 0.34 mmol) 和三乙胺 (243 mg, 2.4 mol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，冷卻至0°C後，然後加入環丙基甲醯氯 (42 mg, 0.4 mmol)。在0°C下攪拌30分鐘，用二氯甲烷 (20 mL) 稀釋，然後用水 (20 mL) 洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**11** (12.5 mg, 固體, 9%)。

MS m/z (ESI): 400 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (dd, *J* = 20.0, 10.7 Hz, 3H), 3.64 (t, *J* = 11.8 Hz, 4H), 3.48 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.60 - 1.52 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.05 - 0.96 (m, 2H), 0.83 - 0.73 (m, 2H).

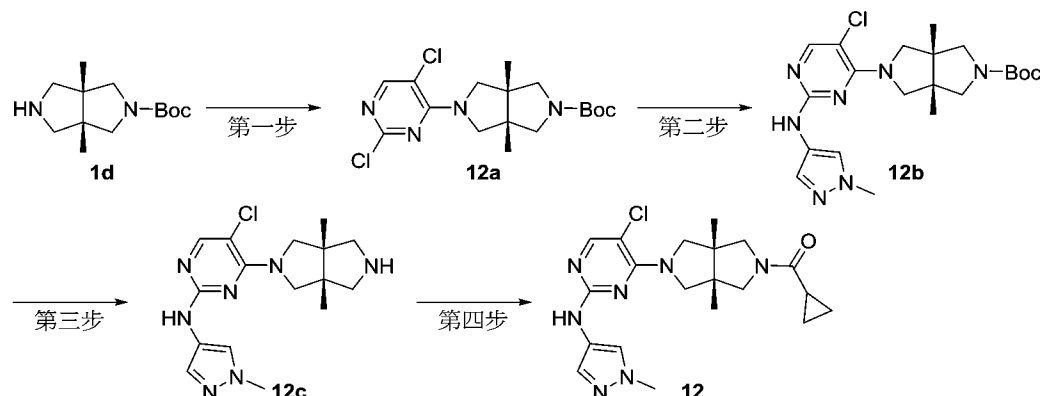
【0099】 實施例13參照實施例11的操作方法合成，但在第二步中用2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇代替1-甲基-1H-吡唑-4-胺，如下所示：

實施例	代替1-甲基-1H-吡唑-4-胺的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氟-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(13)	2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.93 (s, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.17 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.93 - 3.80 (m, 5H), 3.74 - 3.70 (m, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.81 - 1.75 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.87 - 0.80 (m, 2H).	430 [M+1]

【0100】 實施例15和實施例24均參照實施例11的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替2,4-二氯-5-氟嘧啶，如下所示：

實施例	代替2,4-二氯-5-氟嘧啶的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-5-甲腈(15)	2,4-二氯嘧啶-5-甲腈	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 6.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 4H), 3.72 - 3.58 (m, 3H), 3.58 - 3.44 (m, 3H), 3.34 (dd, <i>J</i> = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.12(d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 1.09(d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 0.81 - 0.78 (m, 2H), 0.76 - 0.69 (m, 2H).	407 [M+1]
環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮(24)	2,4-二氯-5-甲基嘧啶	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.80 - 3.70 (m, 3H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.87 - 0.83 (m, 2H).	396 [M+1]

【0101】 實施例12. 環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



第一步

((3aR,6aS)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**12a**)

將2,4,5-三氯嘧啶 (183 mg, 1 mmol) 和**1d** (770 mg, 粗品, 約1 mmol) 溶解在乙腈 (40 mL) 中, 加入二異丙基乙胺 (388 mg, 3 mmol), 加熱至90°C並攪拌24小時。冷卻至室溫, 加入飽和氯化銨水溶液 (50 mL) 中, 然後用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。有機相合併後, 用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌, 然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後, 濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至7/3) 純化, 得到目標產物**12a** (90 mg, 固體, 23%)。

MS m/z (ESI): 387 [M+1]

第二步

((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**12b**)

向30-mL微波小瓶中加入**12a** (90 mg, 0.23 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (23 mg, 0.23 mmol)、1,4-二氧六環 (5 mL)、叔丁醇鈉 (49 mg, 0.506 mmol) 和RuPhos-Pd-G2 (9 mg, 0.0115 mmol), 然後在氮氣氣氛下將該混合物在微波反應器中加熱到110°C並攪拌1小時。冷卻至室溫後, 通過矽藻土過濾。濾液在減壓條件下除

去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析（二氯甲烷/乙酸乙酯 = 100/0至0/100）純化，得到目標產物**12b**（61 mg，59%）。

MS m/z (ESI): 448 [M+1]

第三步

5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽（**12c**）

將化合物**12b**（61 mg，0.136 mmol）溶於二氯甲烷（5 mL）中，加入三氟乙酸（2 mL）。室溫下攪拌20小時後，在減壓條件下濃縮至乾。將殘餘物溶於甲醇（2 mL）和水（10 mL）的混合溶劑中，加入氯化氫的乙醇溶液（9 M，0.2 mL）。將混合物再次濃縮至乾，得到目標產物**12c**（67 mg，100%）。

MS m/z (ESI): 348 [M+1]

第四步

環丙基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮（**12**）

將化合物**12c**（67 mg，0.136 mmol）和三乙胺（55 mg，0.544 mol）溶於二氯甲烷（20 mL）中，冷卻至0℃後，然後加入環丙基甲醯氯（14 mg，0.136 mmol）。在0℃下攪拌30分鐘後用飽和氯化銨溶液（20 mL）洗滌。有機相經無水硫酸鈉乾燥後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**12**（1.9 mg，固體，3%）。

MS m/z (ESI): 416 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 3.97 (dd, *J* = 15.1, 11.8 Hz, 2H), 3.90 - 3.78 (m, 6H), 3.71 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.42 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 8.7, 3.9 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 0.92 - 0.87 (m, 2H), 0.86 - 0.82 (m, 2H).

【0102】 實施例19、34、37、41和96均參照實施例12的操作方法合成，但在第四步中用不同的化合物代替環丙基甲醯氯，如下所示：

實施例	代替環丙基甲醯氯的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙烷-1-酮 (19)	乙醯氯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.86 - 3.80 (m, 2H), 3.71 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.59 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.55 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.43 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H).	390 [M+1]
5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (34)	甲磺醯氯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.03 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.52 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).	426 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-甲氧基乙烷-1-酮 (37)	2-甲氧基乙醯氯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 11.7, 4.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 2H), 3.65 (dd, J = 11.6, 9.2 Hz, 2H), 3.49 (dd, J = 11.6, 9.4 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 1.20 (d, J = 1.3 Hz, 6H).	420 [M+1]
5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(乙基磺醯)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-	乙基磺醯氯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.04 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 10.0 Hz,	440 [M+1]

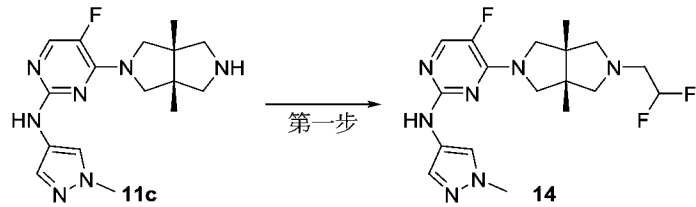
甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (41)		2H), 3.38 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 3.14 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 1.34 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H), 1.21 (s, 6H).	
5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基磺醯)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (96)	環丙基磺醯氯	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.08 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.93 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.48 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 2H), 3.30 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 1.12 (s, 6H), 0.94 (dd, <i>J</i> = 8.1, 5.2 Hz, 4H).	452 [M+1]

【0103】 實施例23、30和32均參照實施例12的操作方法合成，但在第二步中用不同的化合物代替1-甲基-1H-吡唑-4-胺，如下所示：

實施例	代替1-甲基-1H-吡唑-4-胺的化合物	¹ H NMR	MS <i>m/z</i> (ESI)
((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮鹽酸鹽 (23)	1H-吡唑-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 4.31 (d, <i>J</i> = 52.8 Hz, 2H), 4.05 – 3.80 (m, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.26 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.97 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.85 (m, 2H).	402 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (30)	1-(二氟甲基)-1H-吡唑-4-胺	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.23 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 60.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (td, <i>J</i> = 11.2, 7.5 Hz, 3H), 3.74 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.94 - 0.90 (m, 2H), 0.88 - 0.84 (m, 2H).	452 [M+1]

((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮鹽酸鹽 (32)	2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 4.37 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.15 (m, 3H), 4.02 – 3.80 (m, 4H), 3.74 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.65 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.57 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.25 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 0.96 - 0.80 (m, 4H).	446 [M+1]
---	--------------------------	---	-----------

【0104】 實施例14. 4-((3aR,6aS)-5-(2,2-二氟乙基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氟-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



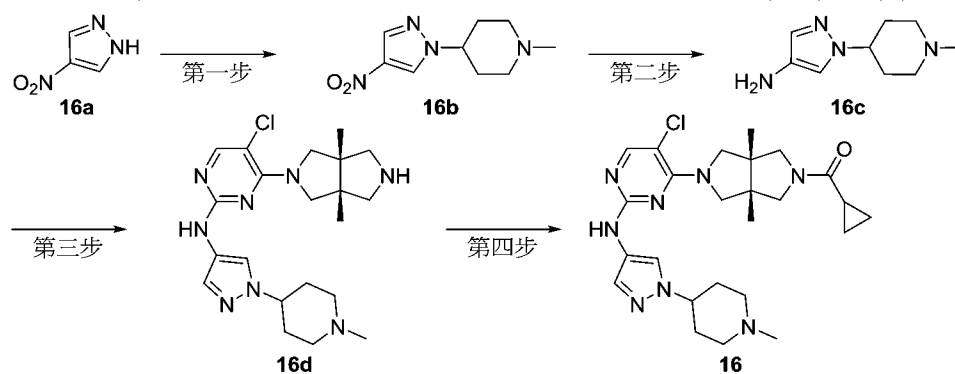
將化合物**11c**（135 mg，0.255 mmol）溶於DMF（2 mL）中，然後依次加入二異丙基乙胺（132 mg，1.02 mmol）和1,1-二氟-2-碘乙烷（49 mg，0.255 mmol）。將混合物在70℃下攪拌24小時，然後轉移到15-mL密封管中，再加入二異丙基乙胺（132 mg，1.02 mmol）和1,1-二氟-2-碘乙烷（98 mg，0.51 mmol）。將混合物於80℃下在密封管中攪拌72小時，冷卻至室溫後用prep-HPLC純化，得到目標產物**14**（16.9 mg，固體，17%）。

MS *m/z* (ESI): 396 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.77 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 5.89 (tt, *J* = 56.1, 4.3 Hz, 1H), 3.96 (dd, *J* = 11.7, 1.9 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (dd, *J* = 11.6, 1.2 Hz, 2H), 2.99 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.89 (td, *J* = 15.3, 4.3 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 1.17 (s, 6H).

【0105】 實施例16. ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(1-甲基嘧啶-4-基)-1H-吡唑-4-

基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮



第一步

1-甲基-4-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)吡啶 (16b)

將4-硝基-1H-吡唑**16a** (1.13 g, 10 mmol)、1-甲基吡啶-4-醇 (1.15 g, 10 mmol) 和三苯基磷 (3.15 g, 12 mmol) 溶於四氫呋喃 (25 mL) 中，冷卻至0℃後，在氮氣氣氛中滴加偶氮二甲酸二異丙酯 (2.63 g, 13 mmol)。室溫下將混合物在氮氣氣氛下攪拌4小時，用水 (100 mL) 稀釋，然後用6 N鹽酸調節至pH = 1。所得混合物用乙酸乙酯 (2×50 mL) 洗滌，然後用氫氧化鋰固體將水層調節至pH = 10，然後用乙酸乙酯 (3×50 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥，濾液過濾後在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至94/6) 純化，得到目標產物**16b** (800 mg, 38%)。

MS m/z (ESI): 211 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 3.04 - 2.96 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.24 - 2.12 (m, 4H), 2.10 - 2.00 (m, 2H).

第二步

1-甲基-4-(4-胺-1H-吡唑-1-基)吡啶 (16c)

將**16b** (800 mg, 3.8 mmol) 溶於甲醇 (10 mL) 中，加入10%鈀碳 (400 mg)。將混合物在室溫下於氫氣氣氛下攪拌2小時後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**16c** (688 mg, 100%)。該產品未經進一步純化，直接用於下

一步反應。

MS m/z (ESI): 181 [M+1]

第三步

5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-(1-甲基呋啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (**16d**)

向10-mL微波小瓶中加入**12a** (39 mg, 0.1 mmol)、1-甲基-4-(4-胺-1H-吡唑-1-基)呋啶**16c** (18 mg, 0.1 mmol)、對甲基苯磺酸 (38 mg, 0.2 mmol) 和異丙醇 (2 mL)。將混合物在微波反應器中在100°C下攪拌1小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，得到目標產物**16d** (60 mg)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 431 [M+1]

第四步

((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(1-甲基呋啶-4-基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (**16**)

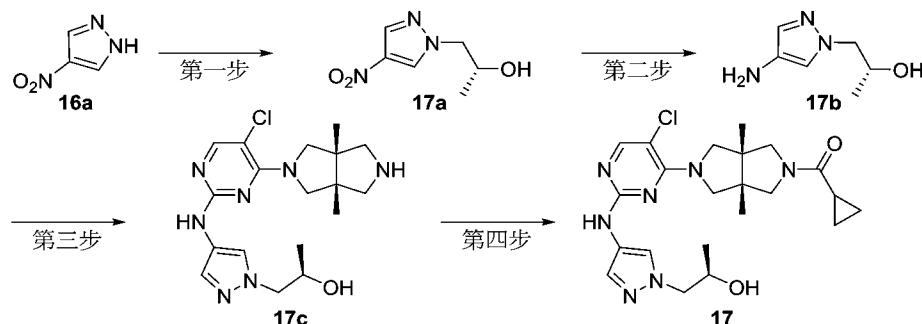
向**16d** (60 mg, 粗品) 和三乙胺 (51 mg, 0.5 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液中加入環丙基甲醯氯 (11 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。將混合物在室溫下攪拌30分鐘，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**16** (22.3 mg, 固體，兩步45%)。

MS m/z (ESI): 499 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 1H), 4.19 - 4.11 (dd, *J* = 18.7, 11.6 Hz, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 3H), 3.73 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.29 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.16 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.07 (dd, *J* = 16.7, 8.0 Hz, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H),

0.88 - 0.82 (m, 2H).

【0106】 實施例17. ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-((R)-2-羥基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮



第一步

(R)-1-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (**17a**)

將4-硝基-1H-吡唑**16a** (2.26 g, 20 mmol) 和(R)-2-甲基環氧乙烷 (3.48 g, 60 mmol) 溶於DMF (15 mL) 後，加入碳酸銨 (13 g, 40 mmol)。將混合物在 100°C 下于密封管中攪拌4小時。冷卻到室溫後，倒入水 (100 mL) 中，然後用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。有機相合後用水 (3×100 mL) 洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至7/3) 純化，得到的粗品用prep-HPLC純化，得到目標產物**17a** (1.2 g, 35%)。

MS m/z (ESI): 172 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.77 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 5.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.17 - 4.09 (m, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 1.08 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).

第二步

(R)-1-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (**17b**)

將**17a** (1.2 g, 7 mmol) 溶於甲醇 (20 mL) 中，加入10%鈀碳 (120 mg)。將混合物在室溫下於氫氣氣氛下攪拌16小時後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至19/1) 純化，得到目標產物

17b (848 mg , 86%) 。

MS m/z (ESI): 142 [M+1]

第三步

(R)-1-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)丙烷-2-醇 (**17c**)

向10-mL微波小瓶中加入**12a** (39 mg , 0.1 mmol)、**17b** (15 mg , 0.1 mmol)、對甲苯磺酸 (38 mg , 0.2 mmol) 和異丙醇 (2 mL)。將混合物在微波反應器中於100°C下攪拌1小時，冷卻到室溫後濃縮至幹，得到目標產物**17c** (60 mg)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 392 [M+1]

第四步

((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-((R)-2-羥基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (**17**)

將**17c** (60 mg , 粗品) 和三乙胺 (51 mg , 0.5 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL) 中，然後加入環丙基甲醯氯 (11 mg , 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。室溫下攪拌30分鐘後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**17** (20.1 mg , 固體，兩步44%)。

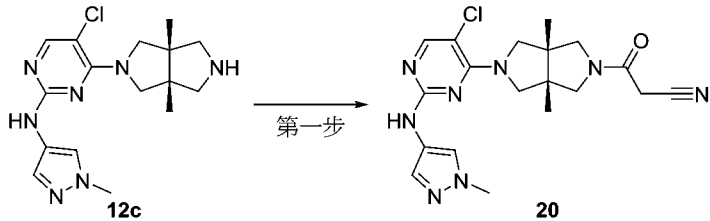
MS m/z (ESI): 460 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 5H), 3.91 - 3.83 (m, 3H), 3.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 12.4, 3.7 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 12.4, 1.7 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H).

【0107】 實施例18參照實施例17的操作方法合成，但在第一步中用(S)-2-甲基環氧乙烷代替(R)-2-甲基環氧乙烷，如下所示：

實施例	代替(R)-2-甲基環氧乙烷的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-((S)-2-羥基丙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (18)	(S)-2-甲基環氧乙烷	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.92 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 5H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.72 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (dd, <i>J</i> = 12.4, 3.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, <i>J</i> = 12.4, 1.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.17 (d, <i>J</i> = 6.1 Hz, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H).	460 [M+1]

【0108】 實施例20. 3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



將**12c** (35 mg, 0.1 mmol)、2-氰基乙酸 (9 mg, 0.1 mmol)、二異丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol)、二氯甲烷 (5 mL) 和HATU (46 mg, 0.12 mmol) 混合。室溫下攪拌30分鐘後，用水 (20 mL) 淬滅，然後用二氯甲烷 (2×100 mL) 萃取。有機相合併後用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**20** (10.5 mg, 固體, 25%)。

MS m/z (ESI): 415 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.99 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.66 (dd, *J* = 18.8, 11.6 Hz, 2H), 3.50 (dd, *J* = 19.0, 11.6 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

【0109】 實施例21、22、35、36、39、42、43、44、45、46、47、48和52

均參照實施例20的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替2-氰基乙酸，如下所示：

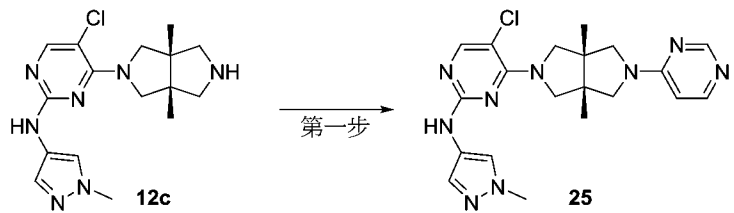
實施例	代替2-氰基乙酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((R)-2,2-二氟環丙基)甲酮 (21)	(R)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 1H), 4.08 - 3.71 (m, 5H), 3.86 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.6 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).	452 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮 (22)	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.70 (m, 5H), 3.86 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 3H), 3.68 - 3.57 (m, 2H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 12.5, 2.5 Hz, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.23 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 3H).	452 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羧基乙烷-1-酮 (35)	2-羧基乙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.98 (dd, <i>J</i> = 11.7, 4.7 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.8 Hz, 2H), 3.63 (t, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.47 (dd, <i>J</i> = 14.6, 11.7 Hz, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).	406 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯	丙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (dd, <i>J</i> = 11.6, 4.9 Hz, 2H), 3.69 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.60 (d, <i>J</i> =	404 [M+1]

並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙烷-1-酮 (36)		12.4 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.37 (q, <i>J</i> = 7.5 Hz, 2H), 1.21 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.13 (t, <i>J</i> = 7.5 Hz, 3H).	
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(噁丁環-3-基)甲酮 (39)	噁丁環-3-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.86 - 4.81 (m, 4H), 4.15 (dd, <i>J</i> = 15.3, 7.7 Hz, 1H), 3.96 (dd, <i>J</i> = 11.7, 3.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 (dd, <i>J</i> = 11.7, 2.5 Hz, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.51 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.36 (d, <i>J</i> = 4.3 Hz, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).	432 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2-羰基)環丙烷-1-甲腈 (42)	1-氰基環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 3.99 - 3.84 (m, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.52 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 3.37 (d, <i>J</i> = 12.7 Hz, 1H), 1.55 - 1.43 (m, 4H), 1.13 (s, 3H), 1.10 (s, 3H).	441 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(1-羥基環丙基)甲酮 (43)	1-羥基環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 3.89 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.51 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 3.35 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 1.09 (s, 6H), 1.04 - 0.99 (m, 2H), 0.82 - 0.79 (m, 2H).	432 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羥基-	2-羥基-2-甲基丙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.06 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 3.88-3.78 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.63 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.8 Hz, 1H), 1.42	434 [M+1]

2-甲基丙烷-1-酮 (44)		(d, $J = 1.7$ Hz, 6H), 1.19 (d, $J = 1.9$ Hz, 6H).	
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-2-羥基-2-甲基丙烷-1-酮 (45)	2-氰基-2-甲基丙酸	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.10 - 3.96 (m, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.68 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 3.53 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.62 (d, $J = 3.8$ Hz, 6H), 1.23 (d, $J = 9.2$ Hz, 6H).	443 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮 (46)	異惡唑-5-羧酸	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.54 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 4.05 (dd, $J = 18.9, 11.7$ Hz, 3H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.81 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 3.68 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 1.25 (d, $J = 7.2$ Hz, 6H).	443 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(吡啶-2-基)甲酮 (47)	鄰吡啶甲酸	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.63 (ddd, $J = 4.9, 1.6, 0.9$ Hz, 1H), 7.97 (td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 - 7.78 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.54 - 7.51 (m, 1H), 4.11 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 3.97 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.93 - 3.77 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.72 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 3.67 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.17 (s, 3H).	453 [M+1]
1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮鹽酸鹽 (48)	3,3,3-三氟丙酸	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.23 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (dd, $J = 26.0, 9.5$ Hz, 2H), 3.54 - 3.38 (m, 4H), 1.23 (d, $J = 4.5$ Hz, 6H).	458 [M+1]

1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3-二氟丙烷-1-酮 (52)	3,3-二氟丙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.88 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.24 (tt, <i>J</i> = 56.0, 4.7 Hz, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.76 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.60 (t, <i>J</i> = 12.9 Hz, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.03 (td, <i>J</i> = 16.0, 4.7 Hz, 2H), 1.22 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 6H).	440 [M+1]
--	----------	---	--------------

【0110】 實施例25. 5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

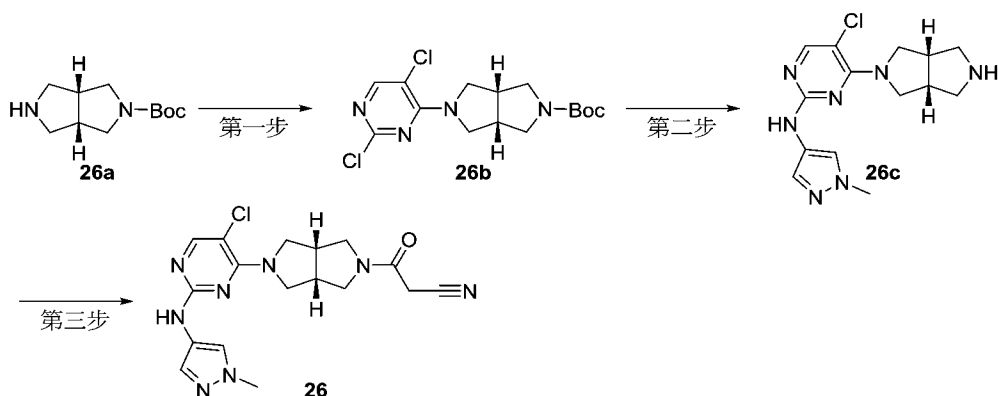


將5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽**12c** (100 mg, 0.26 mmol)、4-氯嘧啶鹽酸鹽 (59 mg, 0.39 mmol)、二異丙基乙胺 (336 mg, 2.6 mmol) 和乙腈 (4 mL) 在室溫下混合，然後加熱到80°C並攪拌8小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺**25** (65.1 mg, 固體)，產率：58%。

MS m/z (ESI): 426 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 6.1, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.46 (dd, *J* = 6.1, 1.0, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 1.15 (s, 6H).

【0111】 實施例26. 3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

(3aR,6aS)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯
(**26b**)

向2,4,5-三氯嘧啶 (182 mg, 1 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入**26a** (212 mg, 1 mmol) 和碳酸鉀 (207 mg, 1.5 mmol)。將混合物在80°C下攪拌3小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至3/1) 純化，得到目標產物**26b** (300 mg, 固體, 84%)。

MS m/z (ESI): 359 [M+1]

第二步

5-氯-4-((3aR,6aS)-六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (**26c**)

將**26b** (300 mg, 0.84 mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (81.3 mg, 0.84 mmol) 在異丙醇 (50 mL) 中混合，然後加入對甲基苯磺酸 (318 mg, 1.68 mmol)。將混合物用微波反應器加熱至100°C並攪拌2小時，冷卻到室溫後過濾，所得固體即為目標產物**26c** (200 mg, 固體, 75%)。

MS m/z (ESI): 320 [M+1]

第三步

3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (**26**)

將**26c**（100 mg，0.313 mmol）、2-氰基乙酸（26.6 mg，0.313 mmol）、三乙胺（47.5 mg，0.47 mmol）和DMF（5 mL）混合，然後加入HATU（178.6 mg，0.47 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**26**（61.9 mg，固體，50%）。

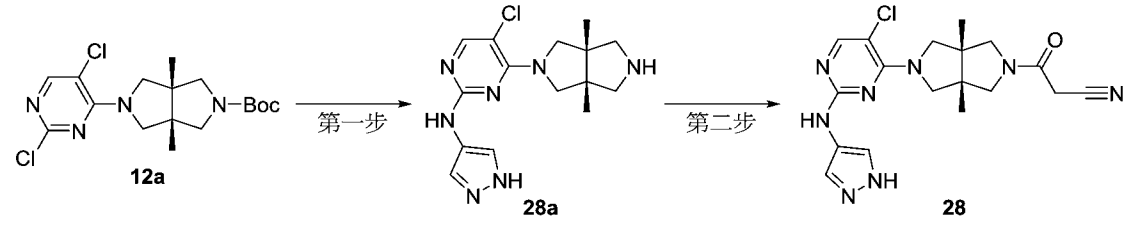
MS m/z (ESI): 387 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.19 - 4.11 (m, 2H), 3.93 - 3.72 (m, 9H), 3.52 - 3.45 (m, 2H), 3.18 - 3.12 (m, 1H), 3.09 - 3.03 (m, 1H).

【0112】 實施例27參照實施例26的操作方法合成，但在第三步中用(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸代替2-氰基乙酸，如下所示：

實施例	代替2-氰基乙酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮 (27)	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.10 (m, 2H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 3.20 - 3.05 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H).	424 [M+1]

【0113】 實施例28. 3-((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (**28a**)

向30-mL微波小瓶中**12a** (161 mg, 0.42 mmol)、1H-吡唑-4-胺 (35 mg, 0.42 mmol)、對甲苯磺酸 (160 mg, 0.84 mmol) 和異丙醇 (10 mL)。將混合物在微波反應器中加熱到100°C並攪拌1小時，冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，得到目標產物**28a** (260 mg)。該產品未經純化直接用於下一步驟。

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

第二步

3-((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (**28**)

將**28a** (130 mg, 粗品, 0.21 mmol) 溶於DMF (5 mL) 中，然後依次加入2-氰基乙酸 (18 mg, 0.21 mmol)、二異丙基乙胺 (82 mg, 0.63 mmol) 和HATU (80 mg, 0.21 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時後，直接用prep-HPLC純化，得到目標產物**28** (7.6 mg, 固體, 9%)。

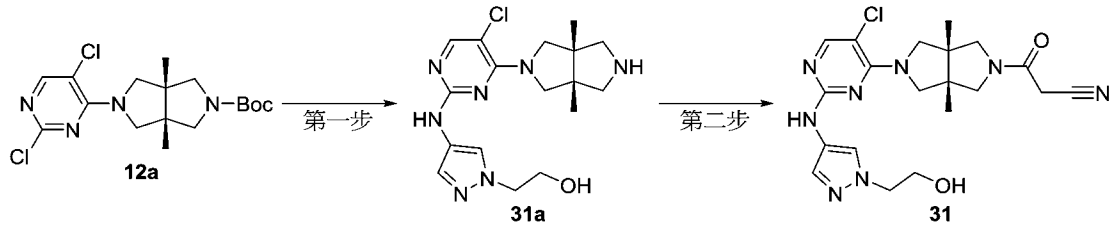
MS m/z (ESI): 401 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (s, 2H), 7.65 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.85 (dd, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 2H), 3.66 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 3.53 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

【0114】 實施例29參照實施例28的操作方法合成，但在第二步中用(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸代替2-氰基乙酸，如下所示：

實施例	代替2-氰基乙酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘓啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮 (29)	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 2H), 7.64 (s, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (q, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 2H), 3.49 (d, <i>J</i> = 12.6 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.08 - 1.99 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.21 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H).	438 [M+1]

【0115】 實施例31. 3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘓啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

2-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘓啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙烷-1-醇 (31a)

向30-mL微波小瓶中加入**12a** (330 mg, 0.852 mmol)、2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙-1-醇 (108 mg, 0.852 mmol)、對甲苯磺酸 (324 mg, 1.704 mmol) 和異丙醇 (10 mL)。將混合物在微波反應器中加熱至100°C並攪拌1小時，冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**31a** (210 mg, 65%)。

MS m/z (ESI): 378 [M+1]

第二步

3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-(2-羥基乙基)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘓啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈

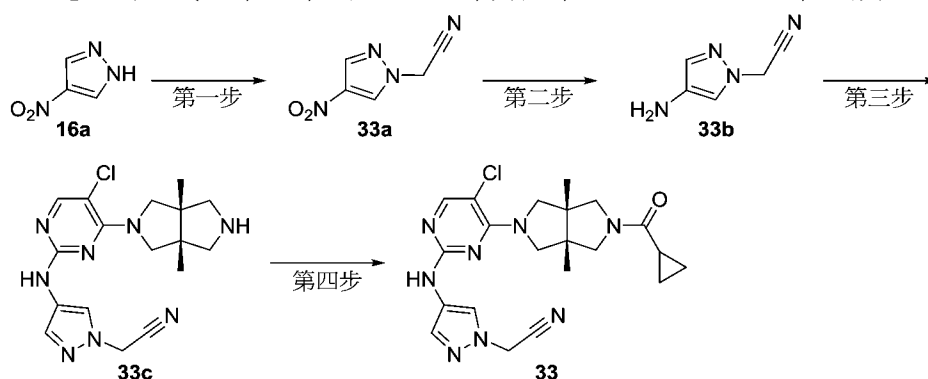
3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (**31**)

向**31a** (100 mg, 0.26 mmol)、二氯甲烷 (10 mL)、2-氰基乙酸 (23 mg, 0.26 mmol) 和二異丙基乙胺 (101 mg, 0.87 mmol) 的混合物中加入HATU (101 mg, 0.26 mmol)。室溫下攪拌1小時後，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**31** (18.6 mg, 固體, 16%)。

MS m/z (ESI): 445 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 4H), 3.68 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

【0116】 實施例33. 2-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈



第一步

2-(4-硝基-1H-吡唑-1-基)乙腈 (**33a**)

將4-硝基-1H-吡唑**16a** (1.13 g, 10 mmol) 溶於DMF (12 mL) 中，加入碳酸鉀 (9.75 g, 30 mmol)。冷卻至0°C後，逐滴加入2-溴乙腈 (2.4 g, 20 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，用水 (150 mL) 稀釋，然後用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。將合併的有機相萃取液用水 (3×100 mL) 洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 =

100/0至1/1) 純化, 得到目標產物**33a** (960 mg, 63%)。

MS m/z (ESI): 153 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 5.15 (s, 2H).

第二步

2-(4-氨基-1H-吡唑-1-基)乙腈 (**33b**)

將**33a** (940 mg, 6.18 mmol) 溶於乙醇 (40 mL) 中, 加入水 (10 mL) 和固體氯化銨 (6.6 g, 123.6 mmol)。將混合物加熱至60°C, 分批加入鋅粉 (4 g, 61.8 mmol)。將混合物在60°C下攪拌10分鐘, 冷卻至室溫, 過濾。將濾液用水 (80 mL) 稀釋, 用乙酸乙酯 (3×100 mL) 萃取。將合併的萃取物用飽和食鹽水 (50 mL) 洗滌, 經無水硫酸鈉乾燥後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至19/1) 純化, 得到目標產物**33b** (130 mg, 17%)。

MS m/z (ESI): 123 [M+1]

第三步

2-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈 (**33c**)

向10-mL微波小瓶中加入**12a** (155 mg, 0.4 mmol)、**33b** (49 mg, 0.4 mmol)、對甲苯磺酸 (16 mg, 0.08 mmol) 和異丙醇 (4 mL)。將混合物在微波反應器中於100°C下攪拌1小時。冷卻到室溫後, 減壓濃縮至幹, 得到目標產物**33c**。該粗品不經純化直接用於下一步驟。

MS m/z (ESI): 373 [M+1]

第四步

2-(4-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-1H-吡唑-1-基)乙腈 (**33**)

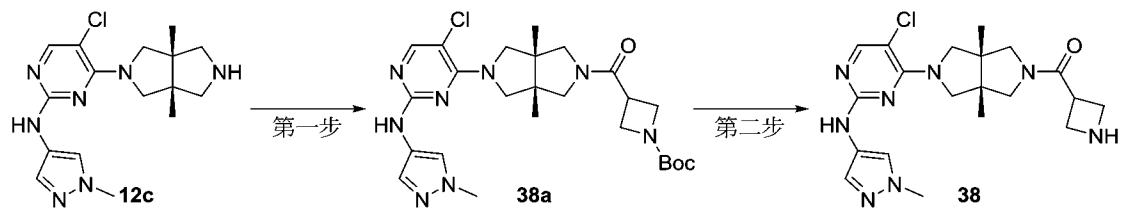
向**33c** (粗品, 0.4 mmol) 和二氯甲烷 (20 mL) 的混合物中依次加入三乙胺

(121 mg, 1.2 mmol) 和環丙基甲醯氯 (42 mg, 0.4 mmol) 的二氯甲烷 (1 mL) 溶液。室溫下攪拌1小時後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**33** (81 mg, 固體，兩步46%)。

MS m/z (ESI): 441 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.95 - 3.82 (m, 3H), 3.72 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.62 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 0.94 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 0.82 (m, 2H).

【0117】 實施例38. 吡啶啉-3-基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



第一步

3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2-羰基)吡啶啉-1-羧酸叔丁酯 (**38a**)

向**12c** (35 mg, 0.1 mmol)、二氯甲烷 (5 mL)、1-(叔丁氧基羰基)氮雜環丁烷-3-羧酸 (21 mg, 0.1 mmol) 和二異丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol) 的混合物中加入HATU (38 mg, 0.1 mmol)。室溫下攪拌30分鐘後，用飽和氯化銨溶液 (20 mL) 稀釋，然後用二氯甲烷 (3×20 mL) 萃取。將合併的萃取液用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**38a**。該粗品不經純化直接用於下一步驟。

MS m/z (ESI): 531 [M+1]

第二步

吡啶啉-3-基((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2-羰基)吡啶啉-1-羧酸叔丁酯

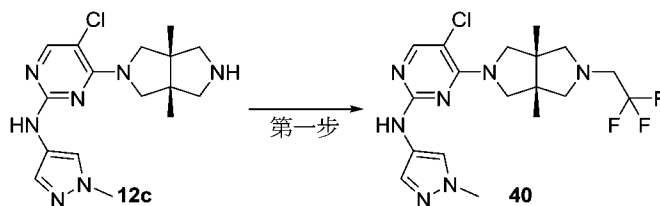
3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**38**)

向**38a** (粗品, 0.1 mmol) 的二氯甲烷 (2 mL) 溶液中加入三氟乙酸 (2 mL)。室溫下攪拌30分鐘後, 減壓除去溶劑, 殘餘物用prep-HPLC純化, 得到目標產物**38** (19.9 mg, 固體, 兩步46%)。

MS m/z (ESI): 431 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.05 - 3.93 (m, 4H), 3.90 - 3.78 (m, 8H), 3.63 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.57 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.46 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 3.41 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 1.19 (s, 6H).

【0118】 實施例40. 5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(2,2,2-三氟乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

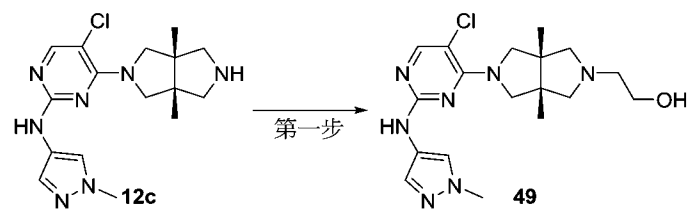


將**12c** (50 mg, 0.14 mmol) 溶於1,4-二氧六環 (4 mL) 中, 然後依次加入二異丙基乙胺 (54 mg, 0.42 mmol) 和2,2,2-三氟乙基三氟甲磺酸酯 (65 mg, 0.28 mmol)。將混合物於100°C下在密封管中攪拌2小時。冷卻到室溫後, 減壓除去溶劑, 殘餘物用prep-HPLC純化, 得到目標產物**40** (7.3 mg, 固體, 12%)。

MS m/z (ESI): 430 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.06 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 3.22 (q, $J = 9.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 2.79 (d, $J = 9.3$ Hz, 2H), 1.16 (s, 6H).

【0119】 實施例49. 2-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙烷-1-醇

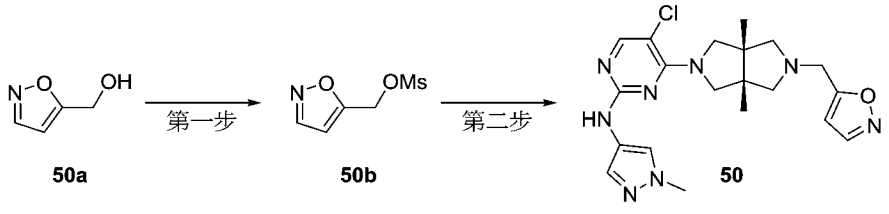


將**12c**（35 mg，0.1 mmol）、乙腈（5 mL）、2-溴乙醇（15 mg，0.12 mmol）和碳酸鉀（42 mg，0.3 mmol）混合，加熱至回流並攪拌20小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物溶於二甲基亞碲（5 mL）中，加入2-溴乙醇（0.2 mL）和碳酸銨（98 mg，0.3 mmol），加熱到100℃並攪拌2小時。冷卻到室溫後過濾，濾液用prep-HPLC純化，得到目標產物**49**（16.7 mg，固體，43%）。

MS m/z (ESI): 392 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 4.12 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 8.7, 5.1 Hz, 4H), 2.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 2.70 - 2.61 (m, 4H), 1.17 (s, 6H).

【0120】 實施例50. 5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



第一步

異惡唑-5-基甲基甲磺酸酯（**50b**）

將異惡唑-5-基甲醇**50a**（76 mg，0.77 mmol）溶於二氯甲烷（10 mL），冷卻至0℃後依次加入三乙胺（390 mg，3.85 mmol）和甲基磺醯氯（93 mg，0.81 mmol）。將混合物在室溫下攪拌1小時，將得到的溶液其直接用於下一步驟。

MS m/z (ESI): 178 [M+1]

第二步

5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-

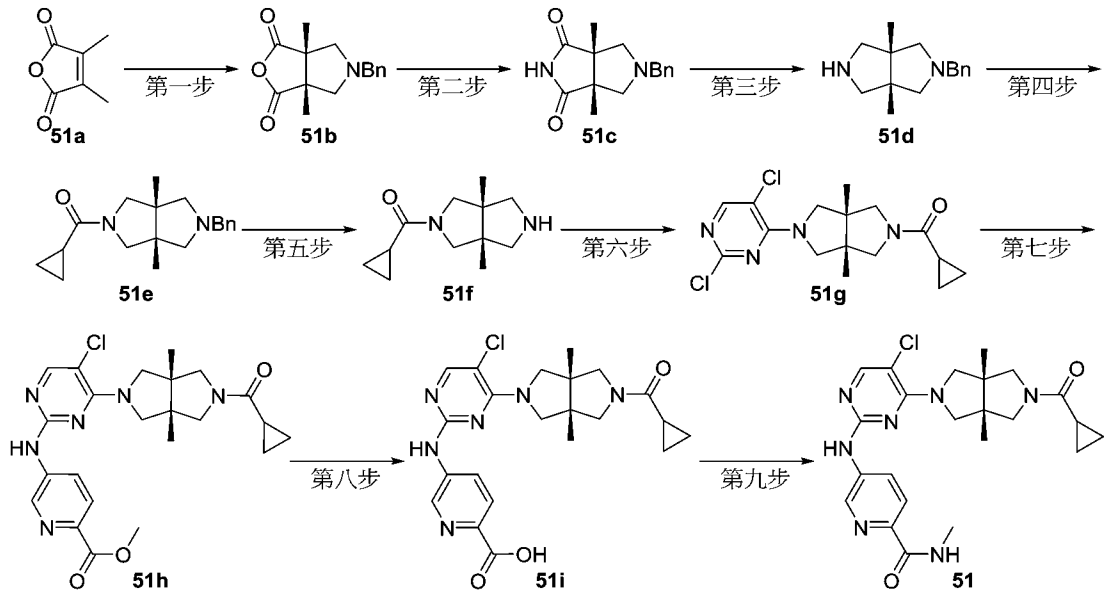
2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (50)

將**12c** (70 mg, 0.2 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，然後將所得溶液滴加到第一步的反應混合物中。室溫下攪拌2小時，減壓除去溶劑。殘餘物溶於二甲基亞砜 (2 mL)，然後加入碳酸鉀 (195 mg, 0.6 mmol)。將混合物用油浴加熱，但當油溫達到50℃時，將油浴移開並將混合物冷卻至室溫，過濾後濾液用prep-HPLC純化，得到目標產物**50** (7.7 mg, 固體, 9%)。

MS m/z (ESI): 429 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.31 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.32 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 2.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).

【0121】 實施例51. 5-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺



第一步

(3aR,6aS)-5-苯甲基-3a,6a-二甲基四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 (51b)

將3,4-二甲基呋喃-2,5-二酮**51a** (6 g, 47.6 mmol) 溶於二氯甲烷 (120 mL)

中，加入N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲矽烷基)甲基)甲胺 (14.8 g, 61.9 mmol)。將混合物冷卻至0°C，在氮氣保護下滴加三氟乙酸 (543 mg, 4.76 mmol) 的二氯甲烷 (30 mL) 溶液。將所得混合物在室溫下攪拌3小時後，減壓除去溶劑，得到目標產物**51b** (17 g)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.45 - 7.18 (m, 5H), 3.53 (s, 2H), 3.46 (d, *J* = 10.2 Hz, 2H), 2.18 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

第二步

(3aR,6aS)-5-苯甲基-3a,6a-二甲基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮 (**51c**)

將**51b** (17 g, 粗品, 47.6 mmol) 溶於四氫呋喃 (60 mL) 中，然後加入氨水 (60 mL)。將混合物在100°C下于密封管中攪拌4小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用水 (150 mL) 稀釋，然後用二氯甲烷 (3×150 mL) 萃取。將合併的萃取物經無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至1/4) 純化，得到目標產物**51c** (7 g, 兩步57%)。

MS m/z (ESI): 259 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.24 (s, 1H), 7.35 - 7.12 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.12 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 2.03 (d, *J* = 9.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).

第三步

(3aR,6aS)-2-苯甲基-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**51d**)

將**51c** (2.67 g, 10.34 mmol) 溶解在四氫呋喃 (30 mL) 中，然後分批加入氫化鋁鋰 (1.18 g, 31 mmol)。將混合物加熱至回流並攪拌2小時，冷卻至0°C後，依次加入水 (8 mL)，20%氫氧化鈉水溶液 (16 mL) 和水 (8 mL)。攪拌10分鐘

後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物(3aR,6aS)-2-苯甲基-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯**51d** (2.44 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 231 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.34 - 7.17 (m, 5H), 3.45 (s, 2H), 2.61 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.46 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 2.24 (dd, *J* = 10.6, 8.9 Hz, 4H), 0.97 (s, 6H).

第四步

((3aR,6aS)-5-苯甲基-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (**51e**)

將**51d** (2.44 g, 10.34 mmol) 溶於二氯甲烷 (40 mL)，然後依次加入三乙胺 (3.14 g, 31 mmol) 和環丙基甲醯氯 (1.08 g, 10.34 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，通過殘餘物用矽膠柱層析(石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至1/4) 純化，得到目標產物**51e** (1.59 g, 52%)。

MS m/z (ESI): 299 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31 - 7.27 (m, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 3.81 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.75 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.59 (q, *J* = 13.3 Hz, 2H), 3.46 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 2.81 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.77 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.37 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 1.59 (tt, *J* = 8.0, 4.7 Hz, 1H), 1.09 (s, 3H), 1.05 (s, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.79 - 0.68 (m, 2H).

第五步

環丙基((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**51f**)

將**51e** (1.59 g, 5.38 mmol) 溶於乙醇 (30 mL)，然後加入10%鈀碳 (320 mg)。將混合物在室溫下於氫氣氣氛下攪拌18小時，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**51f** (1.11 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 209 [M+1]

第六步

環丙基((3aR,6aS)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**51g**)

將**51f** (1.11 g, 5.33 mmol) 溶於乙腈 (20 mL), 然後加入二異丙基乙胺 (2.07 g, 16 mmol) 和2,4,5-三氯嘧啶 (977 mg, 5.33 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時, 減壓除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至 3/7) 純化, 得到目標產物**51g** (1.59 g, 86%)。

MS m/z (ESI): 355 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87 - 3.72 (m, 3H), 3.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.48 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (s, 3H), 1.03 - 1.00 (m, 2H), 0.82 - 0.75 (m, 2H).

第七步

5-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)吡啶-2-甲酸甲酯 (**51h**)

將**51g** (355 mg, 4.74 mmol)、4-氨基吡啶甲酸甲酯 (167 mg, 1.1 mmol)、1,4-二氧六環 (15 mL)、碳酸銨 (975 mg, 3 mmol)、三(二亞苄基丙酮)二鈣 (92 mg, 0.1 mmol) 和4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽 (116 mg, 0.2 mmol) 在氮氣氣氛下混合。將混合物在微波反應器中加熱到100°C並攪拌1小時。冷卻到室溫後過濾, 濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至9/1) 純化, 得到目標產物**51h** (88 mg, 19%)。

MS m/z (ESI): 471 [M+1]

第八步

5-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)鄰吡啶甲酸 (**51i**)

向**51h** (88 mg, 0.19 mmol)、四氫呋喃 (2 mL) 和甲醇 (2 mL) 的混合物中加入 1 N 氫氧化鈉溶液 (4 mL)。室溫下攪拌 2 小時後，減壓除去溶劑，用水稀釋 (10 mL)，然後用乙酸乙酯 (20 mL) 洗滌。將水層用 1 N 鹽酸調節至 pH = 3，然後用乙酸乙酯 (3×20 mL) 萃取。將合併的萃取液用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**51i** (30 mg, 35%)。

MS m/z (ESI): 457 [M+1]

第九步

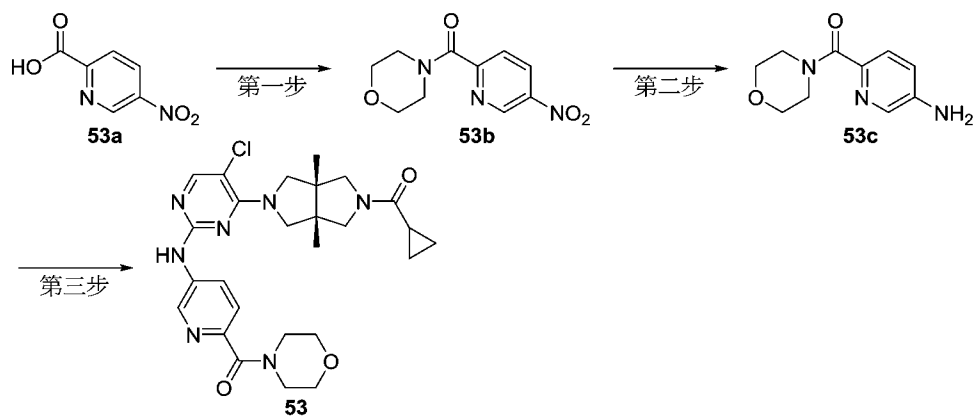
5-((5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙羰基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-基)氨基)-N-甲基吡啶-2-甲醯胺 (**51**)

將**51i** (30 mg, 0.066 mmol) 溶解在二氯甲烷 (10 mL) 中，然後依次加入二異丙基乙胺 (74 mg, 0.57 mmol)、HATU (72 mg, 0.19 mmol) 和甲胺的四氫呋喃溶液 (2 M, 0.05 mL, 1 mmol)。將所得混合物在室溫下攪拌 1 小時，減壓除去溶劑，殘餘物用 prep-HPLC 純化，得到目標產物**51** (8.2 mg, 固體, 27%)。

MS m/z (ESI): 470 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.77 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 10.1 Hz, 2H), 3.91 (t, *J* = 12.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 3H), 3.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.50 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 1.72 - 1.66 (m, 1H), 1.13 (s, 3H), 1.09 (s, 3H), 0.82 - 0.77 (m, 2H), 0.77 - 0.71 (m, 2H).

【0122】 實施例 53. ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((6-(嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮



第一步

嗎啉代(5-硝基吡啶-2-基)甲酮 (**53b**)

將5-硝基吡啶-2-甲酸**53a** (505 mg, 3 mmol) 溶於二氯甲烷 (30 mL) 中，然後依次加入嗎啉 (262 mg, 3 mmol)、二異丙基乙胺 (1.16 g, 9 mmol) 和HATU (1.14 g, 3 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/乙酸乙酯 = 100/0至1/4) 純化，得到目標產物**53b** (880 mg，產品包含二異丙基乙胺和四甲基脬)。

MS m/z (ESI): 238 [M+1]

第二步

(5-氨基吡啶-2-基)(嗎啉代)甲酮 (**53c**)

將(5-硝基吡啶-2-基)甲酮**53b** (880 mg, 3 mmol) 溶解在甲醇 (20 mL) 中，加入10%鈀碳 (200 mg)。將混合物在室溫下在氫氣氣氛下攪拌2小時後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物(5-氨基吡啶-2-基)(嗎啉代)甲酮**53c** (740 mg，產品包含二異丙基乙胺和四甲基脬)。

MS m/z (ESI): 208 [M+1]

第三步

((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((6-(嗎啉-4-羰基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (**53**)

將**51g** (71 mg, 0.2 mmol) 和**53c** (42 mg, 0.2 mmol) 溶於1,4-二氧六環 (2

mL) 中，然後依次加入乙醇鈉 (30 mg, 0.44 mmol) 和RuPhos-Pd-G2 (8 mg, 0.01 mmol)。將混合物在氮氣氣氛下用微波反應器加熱到100°C並攪拌1小時。冷卻到室溫後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物依次用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至9/1) 和prep-HPLC純化，得到目標產物**53** (11.4 mg, 固體, 11%)。

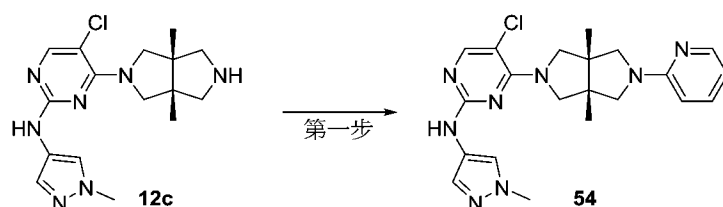
MS m/z (ESI): 526 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.92 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.29 (dd, *J* = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 11.0 Hz, 2H), 3.95 - 3.58 (m, 13H), 3.46 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.81 (ddd, *J* = 12.8, 7.9, 4.7 Hz, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.92 (dt, *J* = 5.4, 3.8 Hz, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H).

【0123】 實施例59參照實施例53的操作方法合成，但在第一步中用1-甲基呱嗪代替嗎啉，如下所示：

實施例	代替嗎啉的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((6-(4-甲基呱嗪-1-羰基)吡啶-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (59)	1-甲基呱嗪	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.91 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, <i>J</i> = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 4.02 (t, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 3.89 (dd, <i>J</i> = 19.1, 11.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.46 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.53 (d, <i>J</i> = 35.9 Hz, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.84 - 1.78 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 0.94 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H).	539 [M+1]

【0124】 實施例54. 5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(吡啶-2-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺

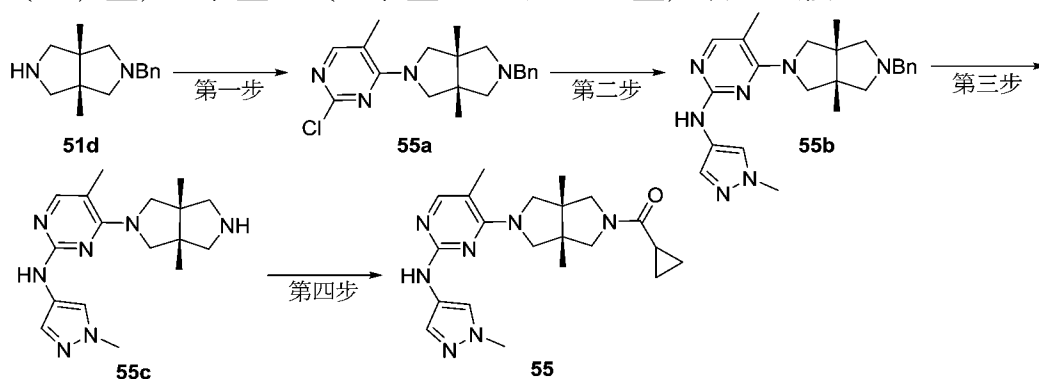


將**12c** (100 mg, 0.26 mmol)、2-溴吡啶 (62 mg, 0.39 mmol)、DBU (119 mg, 0.78 mmol) 和N-甲基吡咯烷酮 (4 mL) 混合，然後加熱到140°C並攪拌16小時。冷卻到室溫後，加入水 (4 mL)，然後用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。有機相合併後，用水 (10 mL) 洗滌，然後減壓除去溶劑。殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**54** (36.4 mg, 固體, 33%)。

MS m/z (ESI): 425 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.54 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.75 - 3.71 (m, 2H), 3.56 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.38 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).

【0125】 實施例55. 4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



第一步

(3aR,6aS)-2-苯甲基-5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**55a**)

向**51d** (2.02 g, 8.8 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (1.63 g, 10 mmol) 和二異丙基乙胺 (3.88 g, 30 mmol)。將混合物在室溫下攪

拌2小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析（石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至45/55）純化，得到目標產物**55a**（1.45 g，46%）。

MS m/z (ESI): 357 [M+1]

第二步

4-((3aR,6aS)-5-苯甲基-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺（**55b**）

將**55a**（1.45 g, 4.1 mmol）和1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽（4.1 g，1 mmol）懸浮在異丙醇（40 mL）中，加入對甲基苯磺酸（78 mg，0.41 mmol）。將混合物在100°C下攪拌18小時，冷卻至室溫，加入甲醇（20 mL），然後加入三乙胺（0.5 mL）。攪拌5分鐘後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析（二氯甲烷/甲醇 = 19/1）純化，得到目標產物**55b**（540 mg，32%）。

MS m/z (ESI): 418 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 6.6, 3.5 Hz, 4H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.60 (s, 2H), 3.48 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.80 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.41 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.10 (s, 6H).

第三步

4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺（**55c**）

將**55b**（540 mg，1.29 mmol）溶解在甲醇（30 mL）中，加入10%鈀碳（300 mg）。在氫氣氣氛下加熱至36°C並攪拌16小時後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**55c**（340 mg，81%）。

MS m/z (ESI): 328 [M+1]

第四步

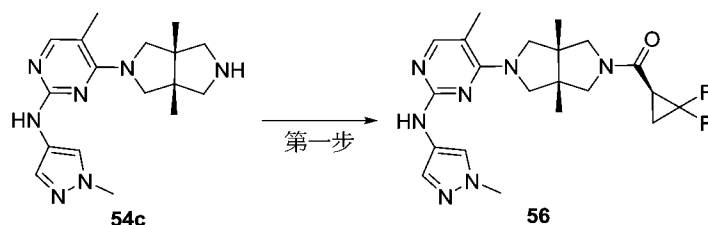
4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺 (**55**)

將**55c** (33 mg, 0.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，然後依次加入三乙胺 (30 mg, 0.3 mmol) 和甲基磺醯氯 (12 mg, 0.1 mmol) 的二氯甲烷溶液 (1 mL)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**55** (18.7 mg, 固體, 46%)。

MS m/z (ESI): 406 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.82 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.60 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 3.23 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.09 (s, 6H).

【0126】 實施例56. ((S)-2,2-二氟環丙基)((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



將**54c** (33 mg, 0.1 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，然後依次加入(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸 (13 mg, 0.1 mmol)、二異丙基乙胺 (39 mg, 0.3 mmol) 和 HATU (38 mg, 0.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**56** (21.3 mg, 固體, 49%)。

MS m/z (ESI): 432 [M+1]

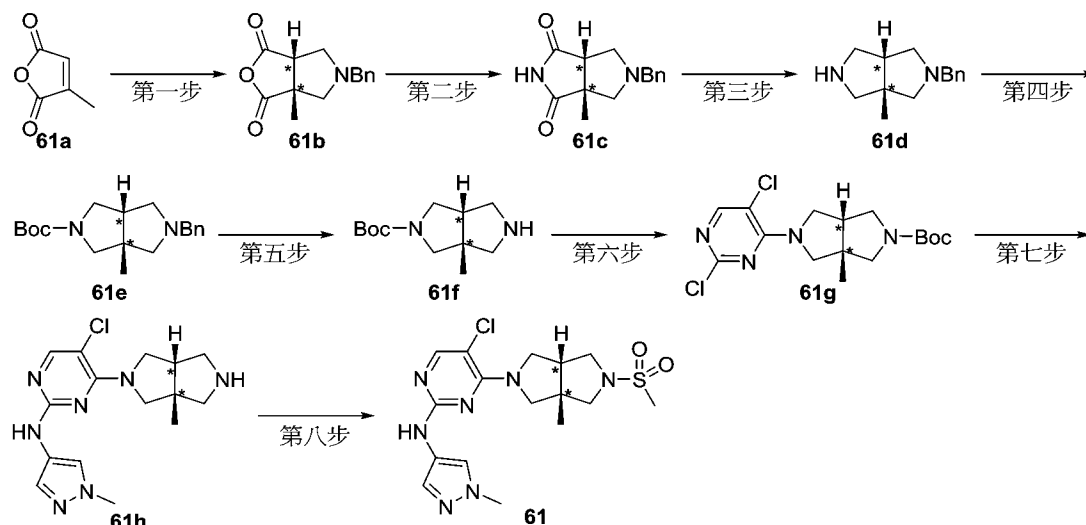
^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.76 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.54 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.86 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 3.48 (dd, J = 12.6, 2.7 Hz, 1H), 2.89 - 2.79 (m, 1H), 2.28 (d, J = 5.7

Hz, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.24 (d, *J* = 3.4 Hz, 2H), 1.21 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H).

【0127】 實施例57、58和60均參照實施例56的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸，如下所示：

實施例	代替環(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
3-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (57)	2-氰基乙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.75 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 3.92 (dd, <i>J</i> = 11.2, 2.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.75 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 3.68 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.64 (d, <i>J</i> = 12.5 Hz, 1H), 3.52 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.21 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).	395 [M+1]
((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮鹽酸鹽 (58)	異惡唑-5-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.42 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.96 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.83 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.79 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 3H), 3.55 (d, <i>J</i> = 13.1 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).	423 [M+1]
1-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮 (60)	3,3,3-三氟丙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.99 - 3.85 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.84 - 3.56 (m, 4H), 3.53 - 3.39 (m, 3H), 2.38 (s, 3H), 1.23 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).	428 [M+1]

【0128】 實施例61. 順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基-5-(甲磺酰)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺



第一步

順-5-苯甲基-3a-甲基四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 (**61b**)

向3-甲基呋喃-2,5-二酮**61b** (5.33 g, 47.6 mmol) 和N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲矽烷基)甲基)甲胺 (14.8 g, 61.9 mmol) 的二氯甲烷溶液 (170 mL) 中加入三氟乙酸 (543 mg, 4.76 mmol)。將混合物在室溫下攪拌3小時，減壓除去溶劑，得到目標產物**61b** (11.62 g)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 246 [M+1]

第二步

順-5-苯甲基-3a-甲基四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮 (**61c**)

向**61b** (11.66 g, 47.6 mmol) 的四氫呋喃 (60 mL) 溶液中加入氨水 (60 mL)。將混合物在密封管中加熱到100°C並攪拌5小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物溶解在二氯甲烷 (200 mL) 中。將有機相用水 (20 mL) 洗滌後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至1/1) 純化，得到目標產物**61c** (8 g, 68%)。

MS m/z (ESI): 245 [M+1]

第三步

順-2-苯甲基-3a-甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**61d**)

向**61c** (8 g, 32.8 mmol) 的四氫呋喃 (100 mL) 溶液中加入氫化鋁鋰 (3.73 g, 98.36 mmol)。將混合物加熱到70°C並攪拌3小時，冷卻到0°C，然後依次加入水 (10 mL)、20%NaOH溶液 (20 mL) 和水 (10 mL)。攪拌10分鐘後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**61d** (8 g)。該粗品未經進一步純化，直接用於下一步驟。

MS m/z (ESI): 217 [M+1]

第四步

順-5-苯甲基-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**61e**)

向**61d** (8 g, 粗品) 和三乙胺 (7.48 g, 74.07 mmol) 的二氯甲烷 (100 mL) 溶液中加入二碳酸二叔丁酯 (8.07 g, 37.03 mmol)。將混合物於室溫下攪拌3小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/1至7/3) 純化，得到目標產物**61e** (10 g, 兩步96%)。

MS m/z (ESI): 317 [M+1]

第五步

順-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**61f**)

向**61e** (10 g, 31.64 mmol) 的甲醇 (100 mL) 溶液中加入10%鈀碳 (1 g)，然後在減壓條件下除去氧氣並充入氫氣。將混合物在室溫下攪拌18小時後過濾，減壓除去溶劑，得到目標產物**61f** (7 g, 97%)。

MS m/z (ESI): 227 [M+1]

第六步

順-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**61g**)

向2,4,5-三氯嘧啶 (546 mg, 3 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入**61f** (678 mg, 3 mmol) 和碳酸鉀 (828 mg, 6 mmol)。將混合物加熱到80°C並攪拌3小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至9/1) 純化，得到目標產物**61g** (850 mg, 76%)。

MS m/z (ESI): 373 [M+1]

第七步

順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽 (**61h**)

將**61g** (850 mg, 2.28 mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (221 mg, 2.28 mmol) 溶於異丙醇 (10 mL)，然後加入對甲基苯磺酸 (868 mg, 4.57 mmol)。將混合物用微波反應器加熱到100°C並攪拌2小時。冷卻到室溫後過濾，所得固體即為目標產物**61h** (200 mg, 75%)。

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

第八步

順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺 (**61**)

將順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽**61h** (33.3 mg, 0.1 mmol)、三乙胺 (20.2 mg, 0.2 mmol) 和二氯甲烷 (5 mL) 混合，然後加入甲磺醯氯 (11.4 mg, 0.1 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時後，減壓除去溶劑，殘餘物用反相製備高液相色譜純化，得到目標產物順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基-5-(甲磺醯)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺**61** (15.4 mg, 固體, 37.4%)。

MS m/z (ESI): 412 [M+1]

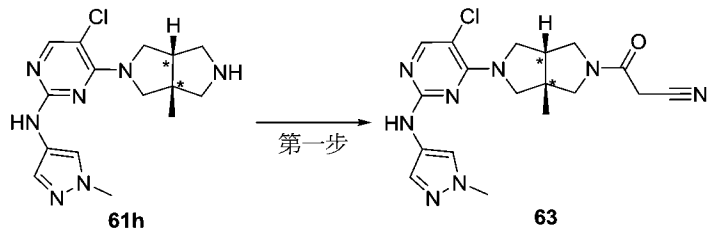
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.06 - 4.01

(m, 1H), 3.88 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.76 - 3.64 (m, 6H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.35 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.56 - 2.51 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

【0129】 實施例62參照實施例61的操作方法合成，但在第八步中用環丙基甲醯氯代替甲磺醯氯，如下所示：

實施例	代替甲磺醯氯的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (62)	環丙基甲醯氯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.11 - 3.92 (m, 2H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.76 - 3.66 (m, 6H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.35 - 3.29 (m, 1H), 2.61 - 2.48 (m, 1H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.21 (d, J = 11.8 Hz, 3H), 0.82 - 0.71 (m, 4H).	402 [M+1]

【0130】 實施例63. 順-3-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



向**61h** (66.6 mg, 0.2 mmol)、HATU (152 mg, 0.4 mmol) 和三乙胺 (40.4 mg, 0.4 mmol) 的二氯甲烷 (5 mL) 溶液加入2-氰基乙酸 (17 mg, 0.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，減壓除去溶劑，殘餘物用反相製備高校液相色譜純化，得到目標產物**63** (12.4 mg, 固體, 16%)。

MS m/z (ESI): 401 [M+1]

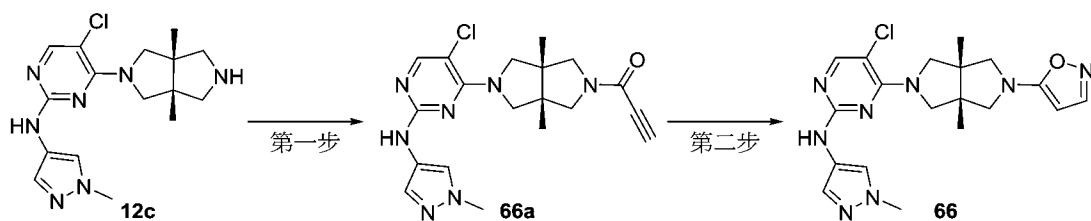
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 4.20 - 4.15 (m, 1H), 4.00 - 3.92 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 6H), 3.66 - 3.61 (m, 1H), 3.52 - 3.45 (m,

2H), 2.71 - 2.62 (m, 1H), 1.32 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H).

【0131】 實施例64、65和68均參照實施例63的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替2-氰基乙酸，如下所示：

實施例	代替2-氰基乙酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(異惡唑-5-基)甲酮 (64)	異惡唑-5-甲酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.00 (t, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 6H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.78 - 2.68 (m, 1H), 1.36 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 3H).	429 [M+1]
順-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((S)-2,2-二氟環丙基)甲酮 (65)	(S) - 2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.86 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.90 - 3.78 (m, 5H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.64 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.44 (m, 1H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.75 - 2.64 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H), 1.34 (dd, <i>J</i> = 9.0, 4.6 Hz, 3H).	438 [M+1]
順-1-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3,3,3-三氟丙烷-1-酮 (68)	3,3,3-三氟丙酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.99 - 7.79 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 4.68 - 4.46 (m, 1H) 4.35 - 4.13 (m, 2H), 4.00 - 3.70 (m, 5H), 3.67 - 3.38 (m, 5H), 2.80 - 2.65(m, 1H), 1.34 (d, <i>J</i> = 3.9 Hz, 3H).	444 [M+1]

【0132】 實施例66. 5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



第一步

1-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-炔-1-酮 (**66a**)

將**12c** (139 mg, 0.4 mmol) 溶於二氯甲烷 (20 mL) 中，然後依次加入丙炔酸 (28 mg, 0.4 mmol)、二異丙基乙胺 (155 mg, 1.2 mmol) 和HATU (152 mg, 0.4 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/0至19/1) 純化，得到目標產物**66a** (90 mg, 56%)。

MS m/z (ESI): 400 [M+1]

第二步

5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(異惡唑-5-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (**66**)

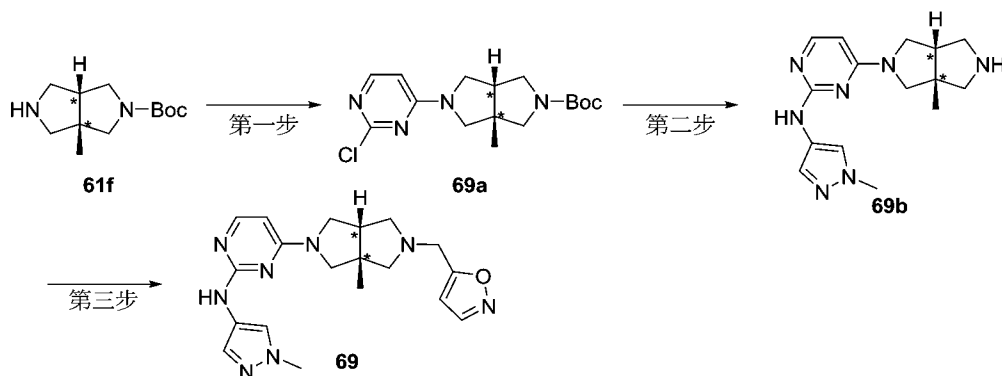
將**66a** (90 mg, 0.225 mmol) 溶於四氫呋喃 (2 mL) 中，然後依次加入水 (2 mL)、氯化銨 (60 mg, 1.125 mmol) 和疊氮鈉 (73 mg, 1.125 mmol)。將混合物在室溫下攪拌18小時，然後加熱至70°C並繼續攪拌2小時。冷卻到室溫後，用水 (20 mL) 稀釋，然後用乙酸乙酯 (2×20 mL) 萃取。將合併的萃取物用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**66** (12.1 mg, 固體, 13%)。

MS m/z (ESI): 415 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.06 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 5.00 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 4.01 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.86 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.62 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 1.24 (s,

6H).

【0133】 實施例69. 順-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺



第一步

順-5-(2-氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (69a)

向2,4-二氯嘧啶 (444 mg, 3 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入**61f** (678 mg, 3 mmol) 和碳酸鉀 (621 mg, 4.5 mmol)。將混合物在80°C下攪拌3小時，冷卻到室溫後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**69a** (700 mg, 69%)。

MS m/z (ESI): 339 [M+1]

第二步

順-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺 (69b)

將**69a** (700 mg, 2.07 mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (200 mg, 2.07 mmol) 溶於異丙醇 (15 mL) 中，然後加入對甲基苯磺酸 (787 mg, 4.14 mmol)。將混合物在100°C下攪拌18小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1至4/1) 純化，得到目標產物**69b** (300 mg, 固體, 48%)。

MS m/z (ESI): 300 [M+1]

第三步

順-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (69)

本步驟參照實施例50的第二步操作，但在操作中用順-5-(2-氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯69a代替5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽12c。

MS m/z (ESI): 381 [M+1]

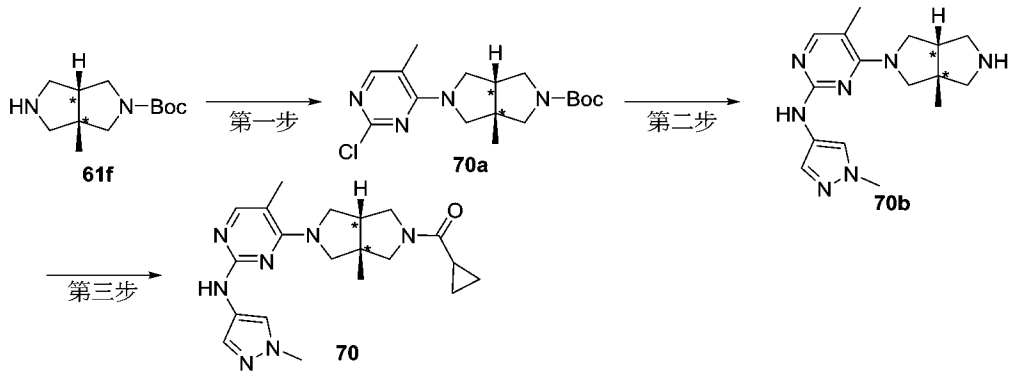
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.83 - 7.80 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.35 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.87 (s, 5H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.98 (dd, *J* = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 2.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.55 - 2.49 (m, 1H), 1.32 (s, 3H).

【0134】 實施例73和74參照實施例50中第二步的操作方法合成，但在操作中用不同的化合物代替5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽12c，如下所示：

實施例	代替12c的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
順-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (73)	順-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽70b	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1H), 3.93 (dd, <i>J</i> = 11.3, 7.9 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.83 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, <i>J</i> = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.53 (d, <i>J</i> = 10.9 Hz, 1H), 3.00 (dd, <i>J</i> = 9.4, 7.8 Hz, 1H), 2.80 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.66 (dd, <i>J</i> = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 2.60 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.48 - 2.41 (m, 1H), 2.23 (s,	395 [M+1]

		3H), 1.31 (s, 3H).	
順-5-氯-4-(5-(異惡唑-5-基甲基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (74)	順-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽 61h	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.33 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.35 (d, <i>J</i> = 1.7 Hz, 1H), 4.05 (dd, <i>J</i> = 11.7, 8.0 Hz, 1H), 3.98 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 11.8, 3.7 Hz, 1H), 3.67 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, <i>J</i> = 9.8, 8.1 Hz, 1H), 2.81 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 2.67 (dd, <i>J</i> = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.59 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 1H), 2.46 (ddd, <i>J</i> = 12.1, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 1.30 (s, 3H).	415 [M+1]

【0135】 實施例70. 順-環丙基(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮



第一步

順-5-(2-氯-5-甲基嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (70a)

向2,4-二氯-5-甲基嘧啶 (324mg, 2mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入**61f** (452 mg, 2 mmol) 和碳酸鉀 (552 mg, 4 mmol)。將混合物在80°C下攪拌3小時，冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至7/3) 純化，得到目標產物**70a** (600 mg, 85%)。

MS m/z (ESI): 353 [M+1]

第二步

順-5-甲基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺 (**70b**)

將**70a** (600 mg, 1.7 mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (165 mg, 1.7 mmol) 溶解在異丙醇 (15 mL) 中，加入對甲苯磺酸 (646 mg, 3.4 mmol)。將混合物在 100°C 下在微波中攪拌1小時。冷卻到室溫後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/1 至 67/33) 純化，得到目標產物**70b** (400 mg, 75%)。

MS m/z (ESI): 314 [M+1]

第三步

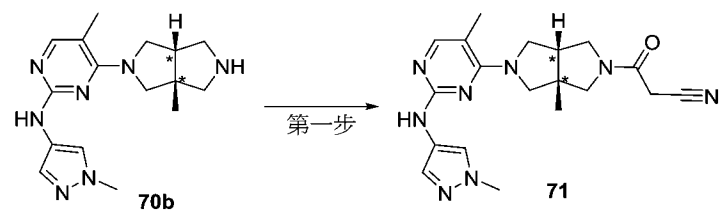
順-環丙基(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (**70**)

將**70b** (62.6 mg, 0.2 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL)，然後依次加入三乙胺 (30.3 mg, 0.3 mmol) 和環丙烷碳醯氯 (20.8 mg, 0.2 mmol)。將混合物在室溫下攪拌1小時，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**70** (7.3 mg, 固體, 10%)。

MS m/z (ESI): 382 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.65 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.05 - 3.92 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 4H), 3.69 - 3.48 (m, 4H), 3.36 - 3.29 (m, 1H), 2.60 - 2.47 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.74 - 1.66 (m, 1H), 1.22 (d, *J* = 12.1 Hz, 3H), 0.84 - 0.66 (m, 4H).

【0136】 實施例71. 順-3-(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



將**70b**（62.6 mg，0.2 mmol）溶於二氯甲烷（5 mL）中，然後依次加入2-氰基乙酸（17 mg，0.2 mmol）、三乙胺（40.4 mg，0.4 mmol）和HATU（114 mg，0.3 mmol）。將混合物在室溫下攪拌2小時，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**71**（9.4 mg，固體，9.6%）。

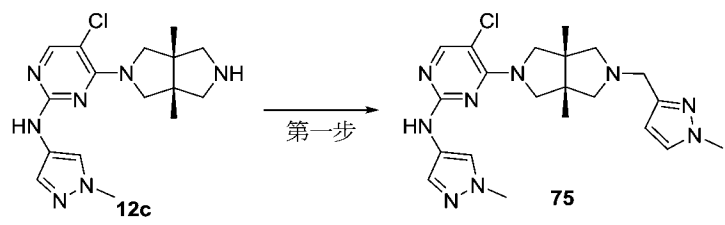
MS m/z (ESI): 382 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 3.83 - 3.56 (m, 8H), 3.54 - 3.49(m, 1H), 3.43 - 3.27 (m, 3H), 2.59 - 2.49 (m, 1H), 2.15 (d, *J* = 12.8 Hz, 3H), 1.22 (dd, *J* = 10.7, 3.4 Hz, 3H).

【0137】 實施例72參照實施例71的操作方法合成，但在第一步中用(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸代替2-氰基乙酸，如下所示：

實施例	代替2-氰基乙酸的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
順-((S)-2,2-二氟環丙基)(3a-甲基-5-(5-甲基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)甲酮 (72)	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.77 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 1H), 3.90 - 3.42 (m, 10H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.73 - 2.63 (m, 1H), 2.28 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 3H), 2.07 - 2.01 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 3H).	418 [M+1]

【0138】 實施例75. 5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽



將**12c**（35 mg，0.1 mmol）溶於DMF（4 mL）中，加入碳酸鉍（98 mg，0.3 mmol）和3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑（14 mg，0.11 mmol）。將混合物在室溫下攪拌20小時，過濾後濾液直接用prep-HPLC純化，得到目標產物**71**（3.4 mg，固體，8%）。

MS m/z (ESI): 442 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.94 (t, *J* = 31.0 Hz, 2H), 7.74 - 7.56 (m, 2H), 6.56 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.15 - 3.85 (m, 6H), 3.81 (d, *J* = 12.8 Hz, 2H), 3.71 (d, *J* = 11.8 Hz, 2H), 3.60 (d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 3.54 - 3.48 (m, 2H), 1.28 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

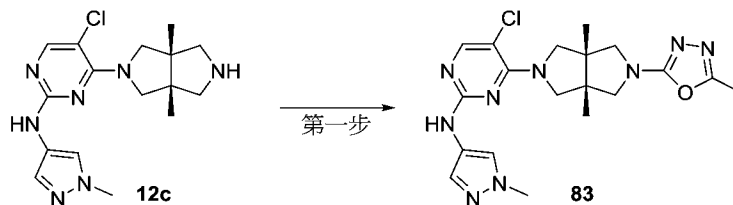
【0139】 實施例76、77、78、79、80、81和82均參照實施例75的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑，如下所示：

實施例	代替3-(氯甲基)-1-甲基-1H-吡唑的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺鹽酸鹽 (76)	(1-甲基-1H-吡唑-4-基)甲基甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.29 - 7.59 (m, 5H), 4.92 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 3H), 4.02-3.91 (m, 6H), 3.78 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 2H), 3.64 - 3.53 (m, 2H), 3.43 - 3.35 (m, 1H), 1.29 (s, 6H).	442 [M+1]
5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((1-甲基-1H-1,2,4-三唑-3-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]	3-(氯甲基)-1-甲基-1H-1,2,4-三唑	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 4H),	443 [M+1]

吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (77)		3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.50 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.97 (s, 2H), 1.08 (s, 6H).	
5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((3-甲基異惡唑-5-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (78)	(3-甲基異惡唑-5-基)甲基甲磺酸酯	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.09 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.62 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.94 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.65 (d, <i>J</i> = 9.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.15 (s, 6H).	443 [M+1]
4-((3aR,6aS)-5-((1H-吡唑-4-基)甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (79)	4-(氯甲基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 3H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.67 - 3.56 (m, 4H), 2.92 - 2.85 (m, 2H), 2.63 (d, <i>J</i> = 9.9 Hz, 2H), 1.15 (s, 6H).	428 [M+1]
5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((2-甲基惡唑-5-基)甲基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (80)	2-(氯甲基)-5-甲基-1,3,4-惡二唑	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 (brs, 2H), 3.64 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 2.98 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.70 (d, <i>J</i> = 9.4 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 1.16 (s, 6H).	444 [M+1]
4-((3aR,6aS)-5-((1H-吡唑-3-基)甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (81)	3-(氯甲基)-1H-吡唑	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.05 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (s, 2H), 3.61 (d, <i>J</i> = 11.3 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.62 (s, 2H), 1.14	428 [M+1]

5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-((3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)甲基)六氢吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (82)	5-(氯甲基)-3-甲基-1,2,4-噁二唑	(s, 6H). ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7.84 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.08 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.65 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 2H), 3.02 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 2.75 (d, <i>J</i> = 9.3 Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.16 (s, 6H).	444 [M+1]
--	------------------------	--	--------------

【0140】 實施例83. 5-氯-4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基-5-(5-甲基-1,3,4-噁二唑-2-基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺

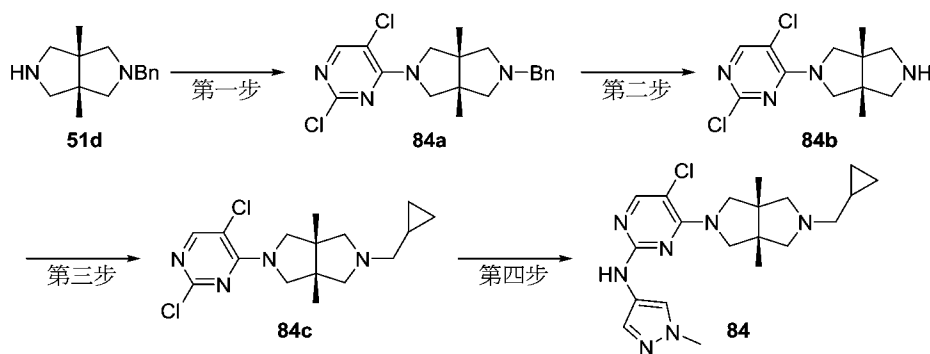


向**12c** (80 mg, 0.208 mmol) 的DMF (3 mL) 中，然後依次加入5-甲基-1,3,4-噁二唑-2(3H)-酮 (21 mg, 0.208 mmol) 和二異丙基乙胺 (161 mg, 1.25 mmol)。室溫下攪拌5分鐘後，加入苯並三氮唑-1-基氧基三(二甲基氨基)磷鎢六氟磷酸鹽 (101 mg, 0.229 mmol)，然後加熱到50°C並攪拌12小時。冷卻到室溫後，加入水 (5 mL)，然後用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。有機相合併後，減壓除去溶劑，殘餘物用反相製備高液相色譜純化，得到目標產物**83** (8.5 mg, 固體, 9.5%)。

MS m/z (ESI): 430 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.92 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.73 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.57 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.40 (d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.14 (s, 6H).

【0141】 實施例84. 5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)嘧啶-2-胺



第一步

(3aR,6aS)-2-苯甲基-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**84a**)

向**51d** (400 mg, 1.74 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液加入碳酸鉀 (720 mg, 5.22 mmol) 和2,4,5-三氯嘧啶 (410 mg, 2.26 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0至3/2) 純化，得到目標產物**84a** (200 mg, 31%)。

MS m/z (ESI): 377 [M+1]

第二步

(3aR,6aS)-2-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**84b**)

將**84a** (0.2 g, 0.53 mmol) 溶於二氯甲烷 (10 mL) 中，然後加入氯甲酸-1-氯乙酯 (226 mg, 1.59 mmol) 並加熱回流2小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，然後加入甲醇 (10 mL)。再次回流2小時後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 純化，得到目標產物**84b** (140 mg, 92%)。

MS m/z (ESI): 287 [M+1]

第三步

(3aR,6aS)-2-(環丙基甲基)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**84c**)

將溴甲基環丙烷 (56.3 mg, 0.42 mmol)、**84b** (60 mg, 0.21 mmol)、碳酸鉀 (87 mg, 0.63 mmol) 和乙腈 (4 mL) 混合，然後加熱至50°C並攪拌16小時。冷

卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析（石油醚／乙酸乙酯 = 100/0 至2/3）純化，得到目標產物**84c**（50 mg，固體，70%）。

MS m/z (ESI): 341 [M+1]

第四步

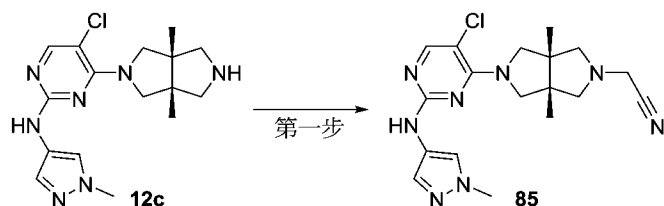
5-氯-4-((3aR,6aS)-5-(環丙基甲基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺（**84**）

將**84c**（50 mg，0.147 mmol）、1-甲基-1H-吡唑-4-胺（21 mg，0.122 mmol）、對甲基苯磺酸（55 mg，0.284 mmol）和異丙醇（2 mL）混合，然後加熱到100℃並攪拌4小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**84**（16.4 mg，固體，28%）。

MS m/z (ESI): 402 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 3.98 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.32 (d, *J* = 63.4 Hz, 4H), 1.07 (s, 6H), 0.79 (s, 1H), 0.41 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.05 (s, 2H).

【0142】 實施例85. 2-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈



將**12c**（42 mg，0.115 mmol）、2-溴乙腈（30 mg，0.23 mmol）、三乙胺（50 mg，0.46 mmol）和四氫呋喃（1 mL）混合。室溫下攪拌2小時後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**85**（16 mg，固體，34%）。

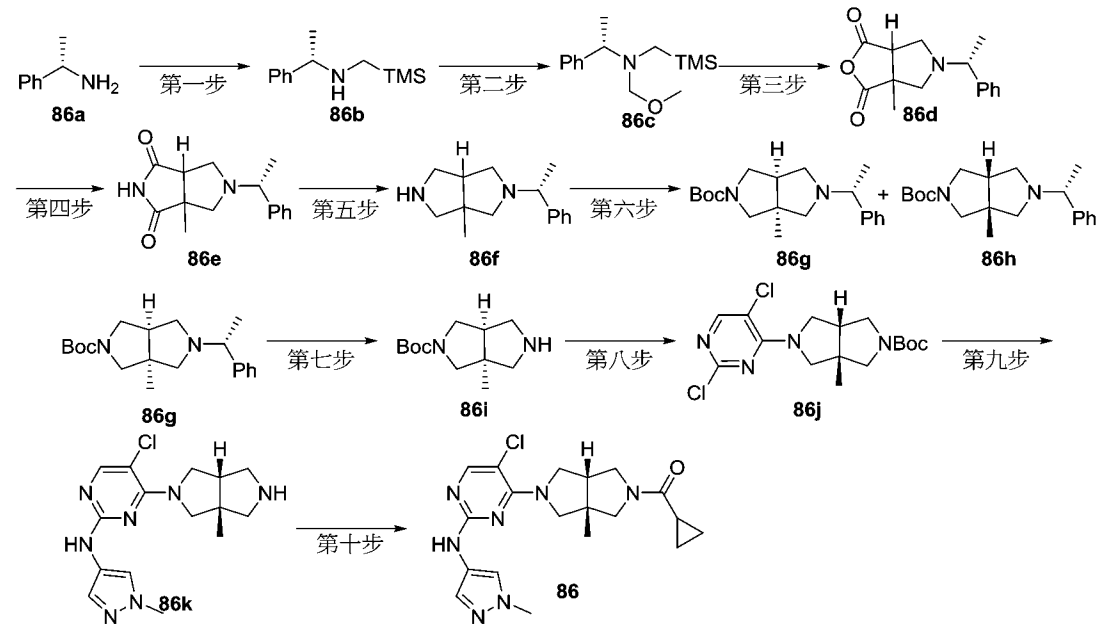
MS m/z (ESI): 402 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s,

第 103 頁，共 132 頁(發明說明書)

1H), 4.00 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.56 (d, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.85 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 2.55 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 1.09 (s, 6H).

【0143】 實施例86. ((3a*S*,6a*R*)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1*H*-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2(1*H*)-基)(環丙基)甲酮



第一步

(*S*)-1-苯基-N-((三甲基甲矽烷基)甲基)乙烷-1-胺 (**86b**)

將(*S*)-苯乙胺**86a** (20 g, 165 mmol)、氯甲基三甲基矽烷 (20.24 g, 165 mmol) 和三乙胺 (20 g, 165 mmol) 混合，加熱回流16小時。冷卻到室溫後，加入正庚烷 (500 mL)，攪拌後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/20) 純化，得到目標產物**86b** (26 g, 76%)。

MS *m/z* (ESI): 208 [M+1]

第二步

(*S*)-N-(甲氧基甲基)-1-苯基-N-((三甲基甲矽烷基)甲基)乙烷-1-胺 (**86c**)

在0°C向37%甲醛水溶液(6.6 g, 81.49 mmol)中加入**86b**(13.0 g, 62.68 mmol)。在0°C下攪拌0.5小時後，然後依次加入甲醇 (3.4 g, 106.56 mmol) 和碳酸鉀 (8.7 g, 62.68 mmol)。將混合物在0°C下攪拌2小時後，加入水 (50 mL) 並用乙酸乙

酯（3×50 mL）萃取。有機相用無水硫酸鈉乾燥，過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物經蒸餾得到目標產物**86c**（6.816 g，43%）。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.35 - 7.30 (m, 4H), 7.23 (s, 1H), 4.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.06 (q, J = 14.4 Hz, 2H), 1.33 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.00 (s, 9H).

第三步

順-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)四氫-1H-呋喃並[3,4-c]吡咯-1,3(3aH)-二酮 (**86d**)

0°C下向**86c**（6.62 g，26.34 mmol）的二氯甲烷（25 mL）溶液中加入3-甲基呋喃-2,5-二酮（2.95 g，26.34 mmol）的二氯甲烷（10 mL）溶液，然後在0°C下滴加三氟乙酸（0.3 g，2.63 mmol）的二氯甲烷（5 mL）溶液。將得到的混合物在室溫下攪拌6小時後，減壓除去溶劑，得到目標產物**86d**（6.83 g）。該產品未經進一步純化，直接用於下一步。

MS m/z (ESI): 260 [M+1]

第四步

順-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)四氫吡咯並[3,4-c]吡咯-1,3(2H,3aH)-二酮 (**86e**)

將**86d**（6.83 g，26.34 mmol）溶於四氫呋喃（30 mL），然後加入氨水（30 mL）。將得到的混合物在密封管中加熱至100°C並攪拌3小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析（石油醚 / 乙酸乙酯 = 1/2）純化，得到目標產物**86e**（4.30 g，固體，63%）。

MS m/z (ESI): 259 [M+1]

第五步

順-3a-甲基-2-((R)-1-苯基乙基)八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (**86f**)

將**86e** (4.3 g, 16.65 mmol) 溶於四氫呋喃 (80 mL), 冷卻至0°C, 然後分批加入氫化鋁鋰 (1.90 g, 49.95 mmol)。將混合物加熱至70°C並攪拌2小時。冷卻至0°C後, 用飽和硫酸鈉溶液 (20 mL) 淬滅, 濾出所得沉澱物。濾液在減壓條件下除去溶劑, 得到目標產物**86f** (3.62 g, 94%)。

MS m/z (ESI): 231 [M+1]

第六步

(3aS,6aR)-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**86g**)和(3aR,6aS)-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯(**86h**)

將**86f** (3.62 g, 15.73 mmol) 溶於二氯甲烷 (40 mL), 冷卻到0°C後依次加入三乙胺 (3.18 g, 31.46 mmol) 和二叔丁基二碳酸酯 (4.12 g, 18.88 mmol) 的二氯甲烷 (10 mL) 溶液。將混合物在室溫下攪拌1小時後, 加入水 (20 mL) 然後用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。有機相合併後, 經無水硫酸鈉乾燥, 過濾後濾液在減壓條件下除去溶劑, 殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 20/1) 純化, 得到目標產物**86g** (1.89 g)、**86h** (1.65 g), 以及**86g**和**86h**的混合物 (1.04 g)。**86g**和**86h**的總產率為88%。

(3aS,6aR)-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯**86g** :

MS m/z (ESI): 331 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.29 (d, *J* = 4.5 Hz, 4H), 7.21 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.14 (m, 2H), 3.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.54 (dd, *J* = 5.5, 3.8 Hz, 2H), 2.35 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 1H), 2.12 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.24 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.08 (s, 3H).

(3aR,6aS)-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔

丁酯**86h**：

MS m/z (ESI): 331 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 (d, $J = 4.4$ Hz, 4H), 7.21 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 3.49 - 3.41 (m, 1H), 3.34 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 3.20 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.10 (dd, $J = 11.3, 3.5$ Hz, 1H), 3.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.24 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H), 1.11 (s, 3H).

第七步

(3aS,6aR)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**86i**)

將**86g** (1.89 g, 5.72 mmol) 溶於甲醇 (50 mL)，然後加入10%鈀碳 (0.19 g)。在室溫下將混合物在氫氣氣氛下攪拌12小時後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**86i** (1.30 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 227 [M+1]

第八步

(3aS,6aR)-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**86j**)

室溫下向**86i** (1.3 g, 5.73 mmol) 的乙腈 (40 mL) 溶液中加入二異丙基乙胺 (1.48 g, 11.46 mmol) 和2,4,5-三氯嘧啶 (1.05 g, 5.73 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時後，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 7/3) 純化，得到目標產物**86j** (1.83 g, 86%)。

MS m/z (ESI): 373 [M+1]

第九步

5-氯-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-((3aR,6aS)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺 (**86k**)

將**86j** (1.83 g, 4.91 mmol) 溶於異丙醇 (30 mL), 然後加入1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (656 mg, 4.91 mmol) 和對甲基苯磺酸 (93 mg, 0.49 mmol)。將混合物加熱至100°C並攪拌12小時。冷卻到室溫後過濾, 收集濾餅, 得到目標產物**86k** (1.28 g, 固體, 82%)。

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

第十步

((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (**86**)

將**86k** (100 mg, 0.27 mmol) 溶於二氯甲烷 (5 mL), 然後依次加入環丙基甲酸 (23 mg, 0.27 mmol) 和二異丙基乙胺 (175 mg, 1.35 mmol)。室溫下攪拌10分鐘後, 加入HATU (205 mg, 0.54 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時, 加入水 (5 mL) 然後用乙酸乙酯 (3×5 mL) 萃取。有機相合併後, 減壓除去溶劑, 殘餘物用prep-HPLC純化, 得到目標產物**86** (64.3 mg, 固體, 59%)。

MS m/z (ESI): 402 [M+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -9.2^\circ \times \text{dm}^2/\text{kg}$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 13.6, 6.6 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 12.7, 8.0 Hz, 1H), 3.44 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.69 - 2.60 (m, 1H), 1.73 (dd, *J* = 13.0, 6.2 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 12.9 Hz, 3H), 0.77 - 0.66 (m, 4H).

【0144】 實施例87、88、89、90和91均參照實施例86的操作方法合成, 但在第七步中可用不同的化合物代替(3aS,6aR)-3a-甲基-5-((R)-1-苯基乙基)六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯**86g**, 並在第十步中可用不同的化合物代替環丙基甲酸, 如下所示:

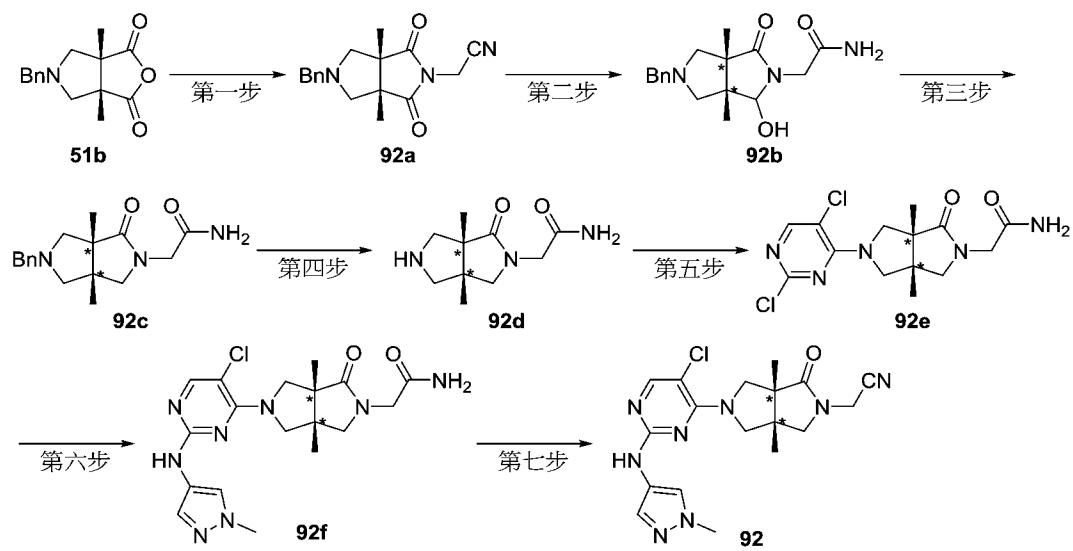
實施例	代替86g的化合物	代替環丙基甲酸的化合物
87	86h	環丙基甲酸
88	86g	2-氰基乙酸
89	86h	2-氰基乙酸
90	86g	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸
91	86h	(S)-2,2-二氟環丙烷-1-羧酸

【0145】 實施例87、88、89、90和91的表徵資料如下所示：

實施例	¹ H NMR	MS m/z (ESI)	[α] _D ²⁰ (°×dm ² /kg)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (87)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.95 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.44 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 2.66 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 1H), 1.73 (dd, <i>J</i> = 13.2, 6.4 Hz, 1H), 1.23(d, <i>J</i> = 12.9 Hz, 3H), 0.77 - 0.66 (m, 4H).	402 [M+1]	+9.1
3-((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (88)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.86 (d, <i>J</i> = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (d, <i>J</i> = 11.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.69 (s, 1H), 3.64 (dd, <i>J</i> = 12.1, 6.9 Hz, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 28.2, 11.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.61(s, 1H), 1.21 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 3H).	401 [M+1]	-12
3-((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.03 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 3.92 (d, <i>J</i> = 3.1 Hz, 2H), 3.84 (dd, <i>J</i> = 18.6,	401 [M+1]	+12

基六氫吡咯並 [3,4-c]吡咯- 2(1H)-基)-3-氧 代丙腈（ 89 ）	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.3 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 3.68 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 1H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.49 (dd, <i>J</i> = 28.1, 11.3 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.33 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 2.61 (s, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 3H).		
((3a <i>S</i> ,6a <i>R</i>)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((<i>S</i>)-2,2-二氟環丙基)甲酮（非對映異構體 1）（ 90 ）	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 7.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 3.0 Hz, 3H), 3.72 (dd, <i>J</i> = 16.5, 5.8 Hz, 2H), 3.67 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 3.63 (s, 1H), 3.49 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.34 (d, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, <i>J</i> = 15.4, 9.6 Hz, 1H), 2.67 (s, 1H), 1.89 (dd, <i>J</i> = 21.7, 16.7 Hz, 2H), 1.23 (d, <i>J</i> = 16.9 Hz, 3H).	438 [M+1]	+27
((3a <i>R</i> ,6a <i>S</i>)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)((<i>S</i>)-2,2-二氟環丙基)甲酮（非對映異構體 2）（ 91 ）	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.85 - 3.79 (m, 1H), 3.77 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 3.41 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 1H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 2.93 (d, <i>J</i> = 10.1 Hz, 1H), 2.63 (dd, <i>J</i> = 23.4, 18.8 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.24 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 3H).	438 [M+1]	+40

【0146】 實施例92. 順-2-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈



第一步

2-((3aR,6aS)-5- 苯甲基 -3a,6a- 二甲基 -1,3- 二氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈 (92a)

將**51b** (1.5 g, 5.4 mmol) 和氨基乙腈 (500 mg, 5.4 mmol) 溶於1,2-二氯乙烷 (6 mL) 中，然後加入三乙胺 (1.6 g, 16.2 mmol)。將溶液加熱至60℃並攪拌12小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**92a** (1 g, 62%)。

MS m/z (ESI): 298 [M+1]

第二步

順-2-(5- 苯甲基 -1- 羥基 -3a,6a- 二甲基 -3- 氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙醯胺 (92b)

將**92a** (800 mg, 2.7 mmol) 溶於乙醇 (10 mL)，冷卻到0℃後加入硼氫化鈉 (260 mg, 6.7 mmol)，然後加熱回流12小時。冷卻至室溫後，減壓除去溶劑。殘餘物用二氯甲烷 (10 mL) 稀釋後過濾。濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**92b** (900 mg)。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 318 [M+1]

第三步

順-2-(5-苯甲基-3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙醯胺
(**92c**)

將**92b** (900 mg, 粗品) 溶於三氟乙酸 (8 mL), 然後加入三乙基矽烷 (4mL)。將溶液于密封管中加熱至120°C並攪拌48小時。冷卻至室溫後, 減壓除去溶劑。殘餘物用反相製備高校液相色譜純化, 得到目標產物**92c** (130 mg, 兩步16%)。

MS m/z (ESI): 302 [M+1]

第四步

順-2-(3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙醯胺 (**92d**)

將**92c** (130 mg, 0.42 mmol) 溶於甲醇 (5 mL), 然後加入10%鈀碳 (50 mg)。將混合物在氫氣氣氛下攪拌3小時後過濾, 減壓除去溶劑, 得到目標產物**92d** (90 mg, 100%)。

MS m/z (ESI): 212 [M+1]

第五步

順-2-(5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙醯胺 (**92e**)

將**92d** (90 mg, 0.42 mmol)、2,4,5-三氯嘧啶 (91 mg, 0.5 mmol) 和二異丙基乙胺 (0.3 mL) 溶於乙腈 (2 mL), 然後加熱至50°C並攪拌12小時。將溶液冷卻至室溫, 減壓除去溶劑。殘餘物用prep-HPLC純化, 得到目標產物**92e** (150 mg, 固體, 99%)。

MS m/z (ESI): 358 [M+1]

第六步

順-2-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙醯胺 (**92f**)

將**92e** (100 mg, 0.26 mmol)、1-甲基-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽 (40 mg, 0.29 mmol)、

對甲基苯磺酸（6 mg，0.026 mmol）和異丙醇（4 mL）混合，加熱至120℃並攪拌1小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，得到**92f**（150 mg）。該產品未經進一步純化，直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 419 [M+1]

第七步

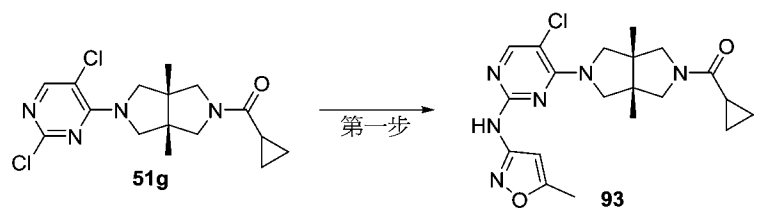
順-2-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基-1-氧代六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)乙腈（**92**）

將**92f**（150 mg，粗品）溶於三氯氧磷（2 mL），加熱到100℃並攪拌12小時。冷卻至室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用乙腈（5 mL）稀釋，緩慢加入三乙胺直至pH = 7。減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**92**（15 mg，固體，兩步14%）。

MS m/z (ESI): 401 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.11 (brs, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.15 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.43 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.18 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).

【0147】 實施例93. ((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((5-甲基異惡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮



將**51g**（0.25 g，0.71 mmol）和5-甲基異惡唑-3-胺（83 mg，0.85 mmol）溶於異丙醇（6 mL）中，加入對甲基苯磺酸（270 mg，1.42 mmol）。將混合物在100℃下攪拌18小時。冷卻至室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC，得到目標產物**93**（51.3 mg，固體，17%），產率：。

MS m/z (ESI): 417 [M+1]

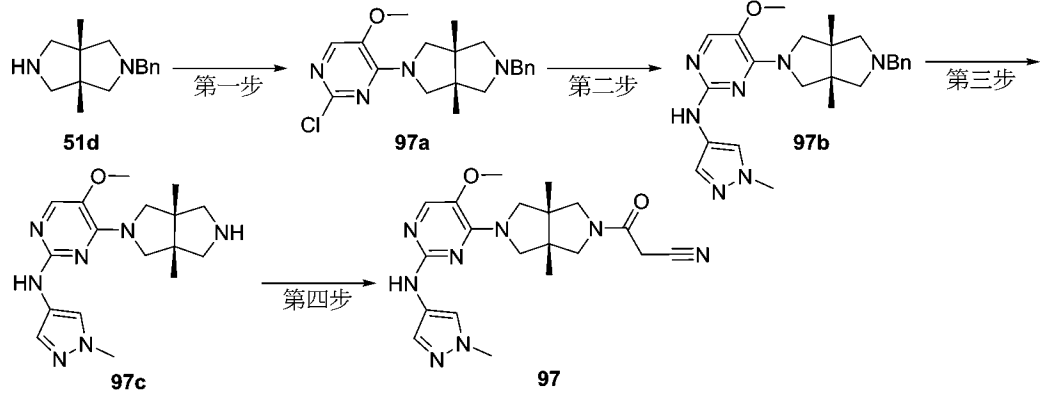
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.91 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 3.92 – 3.66 (m, 5H), 3.59 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 3.47 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.29 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 12.9 Hz, 6H), 0.77 - 0.65 (m, 4H).

【0148】 實施例94和95均參照實施例93的操作方法合成，但在第一步中用不同的化合物代替5-甲基異惡唑-3-胺，如下所示：

實施例	代替5-甲基異惡唑-3-胺的化合物	¹ H NMR	MS m/z (ESI)
((3aR,6aS)-5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (94)	1-甲基-1H-吡唑-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.31 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.51 (d, <i>J</i> = 2.1 Hz, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 3.92 - 3.65 (m, 8H), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.45 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.31 (d, <i>J</i> = 4.9 Hz, 1H), 1.70 (dd, <i>J</i> = 12.0, 6.0 Hz, 1H), 1.10 (d, <i>J</i> = 13.2 Hz, 6H), 0.77 - 0.62 (m, 4H).	416 [M+1]
((3aR,6aS)-5-(2-((1H-吡唑-3-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)(環丙基)甲酮 (95)	1H-吡唑-3-胺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.20 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 5.78 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.91 (t, <i>J</i> = 11.9 Hz, 2H), 3.78 (dd, <i>J</i> = 22.8, 10.7 Hz, 3H), 3.59 (d, <i>J</i> = 10.7 Hz, 1H), 3.47 (d, <i>J</i> = 12.3 Hz, 1H), 3.29 (d, <i>J</i> = 12.4 Hz, 1H), 1.71 (ddd, <i>J</i> = 12.7, 10.9, 6.9 Hz, 1H), 1.11 (d, <i>J</i> = 13.5 Hz, 6H), 0.71 (dd, <i>J</i> = 8.7, 4.8 Hz, 4H).	402 [M+1]

【0149】 實施例97. 3-((3aR,6aS)-5-(5-甲氧基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基

基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

(3aR,6aS)-2-苯甲基-5-(2-氯-5-甲氧基嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基八氫吡咯並[3,4-c]吡咯 (97a)

向**51d** (0.26 g, 1.13 mmol) 的乙腈 (10 mL) 溶液中加入碳酸鉀 (0.47 g, 3.39 mmol) 和2,4-二氯-5-甲氧基嘧啶 (0.263 mg, 1.47 mmol)。將混合物在室溫下攪拌2小時，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 100/0 至0/100) 純化，得到目標產物**97a** (70 mg, 20%)。

MS m/z (ESI): 373 [M+1]

第二步

4-((3aR,6aS)-5-苯甲基-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲氧基-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (97b)

將**97a** (70 mg, 0.188 mmol) 和1-甲基-1H-吡唑-4-胺 (27.3 mg, 0.182 mmol) 於正丁醇 (5 mL) 中混合，然後加入對甲基苯磺酸 (71.4 mg, 0.376 mmol)。將混合物在120℃下攪拌8小時，冷卻至室溫後，減壓除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 9/1) 純化，得到目標產物**97b** (70 mg, 86%)。

MS m/z (ESI): 434 [M+1]

第三步

4-((3aR,6aS)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-5-甲氧基-N-(1-

甲基-1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺 (97c)

將10%鈀碳 (34 mg, 0.32 mmol) 加入到97b (70 mg, 0.16 mmol) 的甲醇 (5 mL) 溶液中。將混合物於氫氣氣氛下在室溫下攪拌3小時後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物97c (50 mg, 91%)。

MS m/z (ESI): 344 [M+1]

第四步

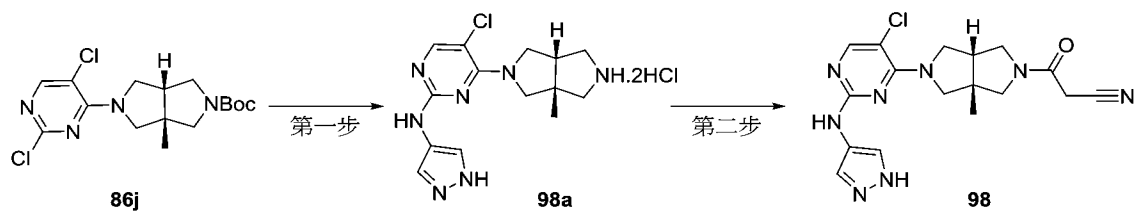
3-((3aR,6aS)-5-(5-甲氧基-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a,6a-二甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈 (97)

將化合物97c (50 mg, 0.146 mmol)、2-氰基乙酸 (25 mg, 0.292 mmol) 和二異丙基乙胺 (38 mg, 0.292 mmol) 溶於DMF (1 mL)，然後加入HATU (67 mg, 0.175 mmol)。室溫下攪拌1小時後，用prep-HPLC純化，得到目標產物97 (31.9 mg, 固體, 53%)。

MS m/z (ESI): 411[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.56 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 3.91 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H), 3.82 - 3.71 (m, 5H), 3.66 (s, 3H), 3.63 - 3.52 (m, 3H), 3.47 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.39 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.31 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.07 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H).

【0150】 實施例98. 3-((3aS,6aR)-5-(2-(((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈半甲酸鹽



第一步

5-氯-4-((3aR,6aS)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-N-(1H-吡唑-4-基)嘧啶-2-胺雙鹽酸鹽 (98a)

向**86j** (4.00 g, 10.72 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中加入1H-吡唑-4-胺 (1.16 g, 13.94 mmol) 和對甲苯磺酸一水合物 (0.21 g, 1.07 mmol)。將混合物加熱到70°C並攪拌16小時。冷卻到室溫後，減壓濃縮，然後加入氯化氫的乙醇溶液 (10 N, 50 mL)。該混合物再次加熱到50°C並攪拌1小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，然後加入甲醇和甲基叔丁基醚的混合物 (60 mL, 1/1 v/v)。攪拌30分鐘後過濾，收集濾餅並乾燥後得到目標產物**98a** (鹽酸鹽, 3.4 g, 81%)。

MS m/z (ESI): 320 [M+1]

第二步

3-((3aS, 6aR)-5-(2-(((1H-吡唑-4-基)氨基)-5-氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈半甲酸鹽

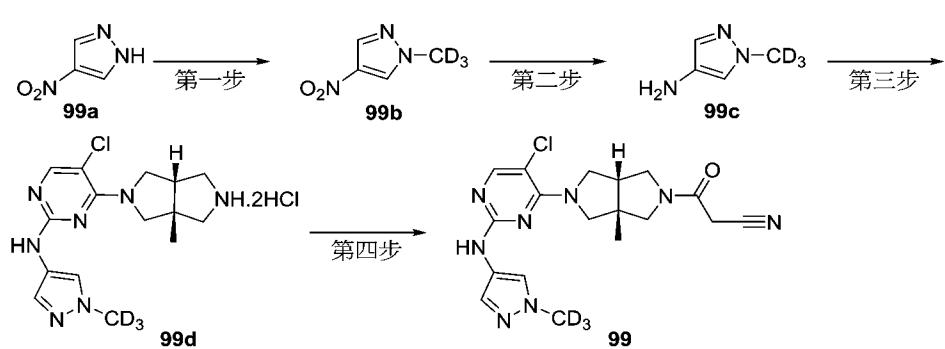
將**98a** (3.30 g, 8.40 mmol) 溶於甲醇 (40 mL)，然後加入氰基乙酸乙酯 (1.90 g, 16.80 mmol) 和DBU (5.10 g, 33.60 mmol)。室溫下攪拌5小時後，減壓除去溶劑，殘餘物用prep-HPLC純化，得到目標產物**98** (甲酸鹽固體, 1.04 g, 30%)。

MS m/z (ESI): 387 [M+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -4.6^\circ \times \text{dm}^2/\text{kg}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.50 (s, 1.5H), 9.07 (s, 1H), 8.13 (s, 0.5H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.92 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 26.5, 11.3$ Hz, 1H), 3.76 - 3.72 (m, 1H), 3.69 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.64 (dd, $J = 12.5, 7.3$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 22.9, 11.3$ Hz, 1H), 3.38 (dd, $J = 15.7, 7.9$ Hz, 1H), 3.29 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 33.9$ Hz, 1H), 1.21 (d, $J = 2.7$ Hz, 3H).

【0151】 實施例99. 3-((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-(甲基- d_3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

1-(甲基-*d*₃)-4-硝基-1H-吡唑 (**99b**)

室溫下向4-硝基-1H-吡唑**99a** (2.5 g, 22.11 mmol) 的乙腈 (20 mL) 溶液中加入氙代碘甲烷 (3.85 g, 26.53 mmol) 和碳酸鉀 (4.58 g, 33.17 mmol)。將混合物加熱到70℃並攪拌12小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑。殘餘物中加入水 (50 mL)，然後用二氯甲烷 (3×50 mL) 萃取。有機相合併後，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 4/1) 純化，得到目標產物**99b** (2.50 g, 87%)。

MS m/z (ESI): 131 [M+1]

第二步

1-(甲基-*d*₃)-1H-吡唑-4-胺 (**99c**)

在氫氣氣氛下，向1-(甲基-*d*₃)-4-硝基-1H-吡唑**99b** (2.50 g, 19.2 mmol) 的甲醇 (30 mL) 溶液中加入10% Pd/C (0.5 g)。將混合物在氫氣氣氛下於室溫攪拌16小時，過濾後減壓除去溶劑，得到目標產物**99c** (1.92 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 101 [M+1]

第三步

5-氯-N-(1-(甲基-*d*₃)-1H-吡唑-4-基)-4-((3aR,6aS)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-*c*]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺雙鹽酸鹽 (**99d**)

向**86j** (3.00 g, 8.04 mmol) 的乙醇 (50 mL) 溶液中加入**99c** (1.05 g, 10.45 mmol) 和對甲基苯磺酸一水合物 (0.15 g, 0.80 mmol)。將混合物加熱到70℃並

攪拌8小時。冷卻到室溫後，然後加入氯化氫的乙醇溶液（10 N，50 mL）。該混合物再次加熱到50°C並攪拌1小時。冷卻到室溫後，減壓除去溶劑，然後加入甲醇和甲基叔丁基醚的混合物（60 mL，1/1 v/v）。攪拌30分鐘後過濾，收集濾餅並乾燥後得到目標產物**99d**（3.3 g，100%）。

MS m/z (ESI): 337 [M+1]

第四步

3-((3aS,6aR)-5-(5-氯-2-((1-(甲基-d3)-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈（**99**）

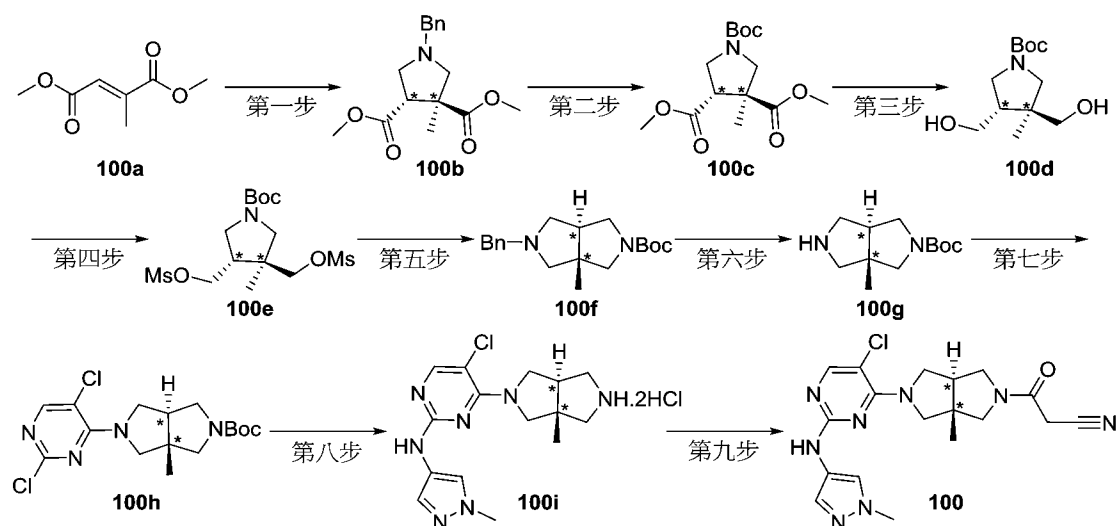
將**99d**（3.30 g，8.05 mmol）溶於乙腈（35 mL），然後加入氰基乙酸乙酯（1.82 g，16.10 mmol）和DBU（4.90 g，32.2 mmol）。將混合物加熱到30°C然後攪拌4小時。減壓除去溶劑，然後加入乙醇（20 mL）。室溫下攪拌1小時後，過濾並收集濾餅，得到目標產物**99**（2.60 g，固體，80%）。

MS m/z (ESI): 404 [M+1]

比旋光度 $[\alpha]_D^{20} = -7.2^\circ \times \text{dm}^2/\text{kg}$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.07 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 4.03 (dd, $J = 11.2, 5.9$ Hz, 1H), 3.93 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 3.84 (dd, $J = 18.6, 11.5$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.64 (dd, $J = 12.1, 7.1$ Hz, 1H), 3.49 (dd, $J = 27.8, 11.2$ Hz, 1H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.57 (d, $J = 31.9$ Hz, 1H), 1.20 (t, $J = 8.1$ Hz, 3H).

【0152】 實施例100. 反-3-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈



第一步

反-1-苄基-3-甲基吡咯烷-3,4-二羧酸二甲酯 (**100b**)

將2-甲基富馬酸二甲酯**100a** (9.63 g, 60.89 mmol)、三氟乙酸 (0.69 g, 6.09 mmol) 和二氯甲烷 (10 mL) 混合。冷卻到0°C後，緩慢加入N-苄基-1-甲氧基-N-((三甲基甲矽烷基)甲基)甲胺 (17.35 g, 73.07 mmol) 的二氯甲烷 (200 mL) 溶液。滴加過程中反應混合物溫度保持在0到5°C。得到的黃色溶液在16小時內逐漸升溫到室溫，然後加入飽和碳酸氫鈉溶液 (200 mL) 和二氯甲烷 (200 mL) 並攪拌15分鐘。分出的有機相用飽和食鹽水洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (二氯甲烷/甲醇 = 100/3) 純化，得到目標產物**100b** (17.74 g, 100%)。

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

第二步

反-1-(叔丁基)3,4-二甲基-3-甲基吡咯烷-1,3,4-三羧酸酯 (**100c**)

將**100b** (17.74 g, 60.79 mmol) 和二碳酸二叔丁酯 (14.62 g, 66.67 mmol) 溶於甲醇 (200 mL)，然後加入10%鈀碳 (1.8 g)。所得混合物在氫氣氣氛下加熱到50°C並攪拌20小時。冷卻到室溫後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 1/1) 純化，得到目標產物**100c** (18.00 g,

98%)。

MS m/z (ESI): 202 [M+1-100]

第三步

反-3,4-雙(羥甲基)-3-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**100d**)

將**100c** (18.00 g, 22.75 mmol) 溶於四氫呋喃 (200 mL)，用冰浴冷卻到0°C，然後加入硼氫化鋰的四氫呋喃溶液 (2 M, 65 mL, 131.41 mmol)。攪拌30分鐘後，移去冰浴，反應混合物逐漸升溫至室溫。攪拌16小時後，冷卻到0°C，然後緩慢加入1 N鹽酸至溶液pH = 1。將所得溶液用二氯甲烷 (400 mL) 萃取，有機相依次用水和鹽水洗滌，用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 2/1) 純化，得到目標產物**100d** (14.00 g, 96%)。

MS m/z (ESI): 190 [M+1-56]

第四步

反-3-甲基-3,4-雙(((甲磺醯基)氧基)甲基)吡咯烷-1-羧酸叔丁酯 (**100e**)

將反-3,4-雙(羥甲基)-3-甲基吡咯烷-1-羧酸叔丁酯**100d** (14.00 g, 57.07 mmol) 和N,N-二異丙基乙胺 (44.00 g, 342.41 mmol) 溶於二氯甲烷 (200 mL) 中，冷卻至0°C，然後逐滴加入甲基磺醯氯 (20.00 g, 171.21 mmol)。攪拌1小時後，加入飽和氯化銨溶液 (100 mL) 和二氯甲烷 (200 mL)。攪拌10分鐘後靜置，分出的有機層依次用飽和食鹽水和飽和碳酸氫鈉溶液洗滌，然後用無水硫酸鈉乾燥。過濾後，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/1) 純化，得到目標產物**100e** (8.00 g, 35%)。

MS m/z (ESI): 346 [M+1-56]

第五步

反-5-苄基-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**100f**)

將**100e** (8.00 g, 19.93 mmol)、三乙胺 (12.10 g, 119.55 mmol)、苄胺 (8.54 g, 79.72 mmol) 和甲苯 (100 mL) 混合，然後加熱回流16小時。反應混合物冷卻到室溫後，加入1 M NaOH溶液 (100 mL) 和飽和食鹽水並攪拌10分鐘。分出的有機相經無水硫酸鈉乾燥，過濾後，濾液在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 5/1) 純化，得到目標產物**100f** (3.00 g, 48%)。

MS m/z (ESI): 317 [M+1]

第六步

反-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**100g**)

向**100f** (3.00 g, 9.48 mmol) 的甲醇 (100 mL) 溶液中加入20%鈰碳 (0.6 g)。將混合物在氫氣氣氛下加熱到50°C並攪拌12小時。冷卻到室溫後過濾，濾液在減壓條件下除去溶劑，得到目標產物**100g** (2.15 g, 100%)。

MS m/z (ESI): 227 [M+1]

第七步

反-5-(2,5-二氯嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-羧酸叔丁酯 (**100h**)

0°C下向**100g** (2.15 g, 9.50 mmol) 的乙酸乙酯 (40 mL) 溶液中加入二異丙基乙胺 (1.47 g, 11.40 mmol) 和2,4,5-三氯嘧啶 (1.74 g, 9.50 mmol)。將混合物在室溫攪拌1小時，在減壓條件下除去溶劑，殘餘物用矽膠柱層析 (石油醚/乙酸乙酯 = 10/3) 純化，得到目標產物**100h** (3.30 g, 93%)。

MS m/z (ESI): 373 [M+1]

第八步

反-5-氯-N-(1-甲基-1H-吡啶-4-基)-4-(3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)嘧啶-2-胺雙鹽酸鹽 (**100i**)

將**100h** (3.30 g, 8.84 mmol) 溶於乙醇 (40 mL) 中，然後依次加入1-甲基

-1H-吡唑-4-胺鹽酸鹽（1.54 g，11.49 mmol）和對甲基苯磺酸一水合物（0.17 g，0.88 mmol）。將混合物加熱至70°C並攪拌16小時。冷卻後濃縮，然後加入甲基叔丁基醚和甲醇的混合溶劑（40 mL，1/1 v/v），並攪拌30分鐘。過濾後收集濾餅，得到目標產物**100i**（3.15 g，88%）。

MS m/z (ESI): 334 [M+1]

第九步

反-3-(5-(5-氯-2-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)氨基)嘧啶-4-基)-3a-甲基六氫吡咯並[3,4-c]吡咯-2(1H)-基)-3-氧代丙腈（**100**）

將**100i**（2.00 g，4.92 mmol）和乙腈（40 mL）混合，然後加入2-氰基乙酸乙酯（1.11 g，9.84 mmol）和DBU（3.74 g，24.60 mmol）。將混合物加熱到30°C並攪拌2小時後濃縮，然後加入乙醇（30 mL）並在室溫攪拌1小時。過濾後，收集濾餅，得到目標產物**100**（1.15 g，固體，58%）。

MS m/z (ESI): 401 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.10 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.69 - 3.47 (m, 4H), 3.42 - 3.33 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.9, 9.3 Hz, 1H), 3.09 (dd, *J* = 20.0, 10.8 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 24.7, 17.6 Hz, 1H), 0.94 (d, *J* = 8.8 Hz, 3H).

【0153】 實施例101. 生物學實驗

JAK2的活性抑制測試

使用HTRF激酶檢測試劑盒（Cisbio，62TK0PEC），通過檢測激酶反應中底物的磷酸化水準，來評估本發明的化合物對JAK2活性的影響。

實驗方法概述如下：

反應緩衝液包含以下組分：試劑盒自帶酶反應緩衝液（1×）、5 mM MgCl₂、1 mM DTT和0.01% Brij35；JAK2激酶溶液含有用反應緩衝液稀釋成0.03 ng/μL的

人源重組JAK2蛋白 (Carna Biosciences, 08-045)；底物反應溶液包括用反應緩衝液稀釋成2.5 μM ATP和0.25 μM 的生物素標記的酪氨酸激酶底物；檢測溶液包括用反應緩衝液稀釋成0.1 ng/ μL 的Eu³⁺標記的籠狀抗體(Cisbio, 61T66KLB)和12.5 nM鏈霉親和素標記的XL665 (Cisbio, 610SAXLB)。

將化合物在DMSO中溶解稀釋至10 μM ，然後用DMSO進行4倍的系列稀釋至最低濃度為0.061 nM，每個濃度點再使用反應緩衝液稀釋40倍。

向384孔檢測板 (Corning, 3674) 中添加4 μL 化合物溶液和2 μL JAK2激酶溶液，混合均勻後室溫孵育15分鐘。隨後加入4 μL 底物反應溶液，將反應混合物在室溫孵育30分鐘。隨後加入與反應等體積的10 μL 檢測溶液，混合均勻並在室溫條件下靜置30分鐘後，用Envision讀板機 (Perkin Elmer) 在620 nm和665 nm波長下檢測反應進程。信號值 (吸光度_{665 nm}/吸光度_{620 nm}) 與底物的磷酸化程度呈正相關性，從而檢測出JAK2激酶的活性。該實驗中，未加JAK2激酶蛋白組作為100%抑制組，加JAK2激酶蛋白但是未加化合物組作為%抑制組。化合物對JAK2活性抑制百分比可以用以下公式計算：

抑制百分比 = $100 - 100 \times (\text{待測化合物特定濃度下信號值} - 100\% \text{抑制組信號值}) / (0\% \text{抑制組信號值} - 100\% \text{抑制組信號值})$

化合物IC₅₀值由8個濃度點用XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK) 軟體通過以下公式計算：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) \times \text{slope factor}))}$$

其中Y為抑制百分比，X為待測化合物濃度的對數值，Bottom為最大抑制百分比，Top為最小抑制百分比，slope factor為曲線斜率係數。

TYK2的活性抑制測試

使用HTRF激酶檢測試劑盒 (Cisbio, 62TK0PEC)，通過檢測激酶反應中底

物的磷酸化水準，來評估本發明的化合物對TYK2活性的影響。

實驗方法概述如下：

反應緩衝液包含以下組分：試劑盒自帶酶反應緩衝液（1×）、5 mM MgCl₂、1 mM DTT和0.01% Brij35；TYK2激酶溶液含有用反應緩衝液稀釋成0.25 ng/μL的人源重組TYK2蛋白（Carna Biosciences，08-147）；底物反應溶液包括用反應緩衝液稀釋成11.25 μM ATP和0.5 μM的生物素標記的酪氨酸激酶底物；檢測溶液包括用反應緩衝液稀釋成0.1 ng/μL的Eu³⁺標記的籠狀抗體（Cisbio，61T66KLB）和25 nM鏈霉親和素標記的XL665（Cisbio，610SAXLB）。

將化合物在DMSO中溶解稀釋至10 μM，然後用DMSO進行4倍的系列稀釋至最低濃度為0.061 nM，每個濃度點再使用反應緩衝液稀釋40倍。

向384孔檢測板（Corning，3674）中添加4 μL化合物溶液和2 μL TYK2激酶溶液，混合均勻後室溫孵育15分鐘。隨後加入4 μL底物反應溶液，將反應混合物在室溫孵育40分鐘。隨後加入與反應等體積的10 μL檢測溶液，混合均勻並在室溫條件下靜置30分鐘後，用Envision讀板機（Perkin Elmer）在620 nm和665 nm波長下檢測反應進程。信號值（吸光度_{665 nm}/吸光度_{620 nm}）與底物的磷酸化程度呈正相關性，從而檢測出TYK2激酶的活性。該實驗中，未加TYK2激酶蛋白組作為100%抑制組，加TYK2激酶蛋白但是未加化合物組作為0%抑制組。化合物對TYK2活性抑制百分比可以用以下公式計算：

抑制百分比 = $100 - 100 \times (\text{待測化合物特定濃度下信號值} - 100\% \text{抑制組信號值}) / (0\% \text{抑制組信號值} - 100\% \text{抑制組信號值})$

化合物IC₅₀值由8個濃度點用XLfit（ID Business Solutions Ltd.,UK）軟體通過以下公式計算：

$$Y = \text{Bottom} + (\text{Top} - \text{Bottom}) / (1 + 10^{((\log \text{IC}_{50} - X) \times \text{slope factor}))}$$

其中Y為抑制百分比，X為待測化合物濃度的對數值，Bottom為最大抑制百

分比，Top為最小抑制百分比，slope factor為曲線斜率係數。

化合物編號	IC ₅₀ (nM)	
	JAK2	TYK2
1.	319	125
2.	478	62
3.	113	23
4.	126	49
5.	82	75
6.	113	127
7.	138	186
8.	25	66
9.	38	13
10.	15	2.4
11.	137	21
12.	4.2	1.1
13.	170	8.5
14.	68	14
15.	551	186
16.	0.9	1.2
17.	3.2	1.6
18.	3.5	1.6
19.	8.8	14
20.	1.2	0.5
21.	10	2.0
22.	1.4	0.8
23.	3.0	1.0
24.	20	4.1
25.	0.9	0.3
26.	10	6.1
27.	15	16
28.	0.4	0.2
29.	0.5	0.4
30.	4.6	1.4
31.	0.4	0.5
32.	1.0	0.5
33.	6.2	2.9
34.	1.8	0.6
35.	3.3	0.6
36.	4.1	1.8
37.	15	12

38.	50	43
39.	11	4.4
40.	1.2	0.4
41.	1.7	1.3
42.	20	5.7
43.	18	4.5
44.	20	8.6
45.	19	12
46.	3.9	0.9
47.	51	13
48.	2.5	0.7
49.	71	52
50.	0.1	0.3
51.	7.3	2.7
52.	1.8	0.9
53.	3.8	3.2
54.	0.9	0.2
55.	3.7	1.7
56.	2.5	1.7
57.	3.2	2.3
58.	6.5	5.6
59.	5.1	5.0
60.	5.9	2.2
61.	8.9	1.6
62.	2.6	0.6
63.	1.2	0.3
64.	3.3	0.5
65.	1.3	0.5
66.	0.3	0.2
67.	2.2	6.0
68.	31	1.4
69.	156	98
70.	17	5.3
71.	3.3	1.2
72.	4.5	3.4
73.	6.0	3.3
74.	2.4	1.6
75.	325	98
76.	475	149
77.	136	30
78.	7.6	4.2
79.	40	51
80.	16	19

81.	16	50
82.	14	16
83.	13	7.4
84.	477	186
85.	1.7	2.4
86.	1.7	0.3
87.	9.0	6.0
88.	0.5	0.2
89.	4.5	2.6
90.	0.6	0.1
91.	2.6	3.2
92.	4.1	1.1
93.	91	158
94.	34	224
95.	19	42
96.	3.0	3.4
97.	8.1	56
98.	0.7	0.1
99.	0.5	0.1
100.	5.0	2.2

本發明的化合物對TYK2的活性具有明顯抑制效應，其IC₅₀優選為10至100 nM，更優選小於10 nM。

NK92細胞中IL-12誘導的IFN-γ分泌量抑制的測定

通過酶聯免疫吸附（ELISA）方法評估本發明的化合物對IL-12誘導的NK92細胞中IFN-γ分泌量的影響。

IL-12受體主要在活化的T細胞、NK細胞（NK92是一NK細胞株）、DC細胞和B細胞表達，與IL-12結合，啟動NK細胞和T淋巴細胞中的JAK2/TYK2信號轉導通路，從而誘導INF-γ的分泌。

實驗方法概述如下：

將化合物用DMSO溶解稀釋至2.5 mM，然後用DMSO進行4倍的系列稀釋至最低濃度為0.31 μM，每個濃度點再使用不含FBS的MEMα培養基（Gibco，12561-

056) 稀釋50倍。

NK92細胞(南京科佰, CBP60980)在含有12.5%FBS (Ausbian, VS500T)、12.5%馬血清 (Gibco, 16050-122)、0.02 mM葉酸 (Sigma, F8758)、0.2 mM肌醇 (Sigma, 17850)、0.55 mMβ-巰基乙醇 (Gibco, 21985-023)、200 U/mL IL-2 (R&D Systems, 202-1L)和100 U/mL青黴素混合液(Thermofisher, 15140122)的MEMα完全培養基中培養。當細胞在培養皿中覆蓋率達80-90%時,將細胞吹散後種植于96孔板(Thermofish, 167425),每孔100000細胞(80 μL不含IL-2的MEMα完全培養基),然後將96孔板置於37°C、5% CO₂的培養箱中培養過夜。

過夜後每孔加入10 μL的化合物,以及10 μL 50 ng/mL的IL-12(R&D Systems, 219-1L),輕輕混勻,然後將96孔板置於37°C、5% CO₂的培養箱中繼續培養。24小時後取出於室溫800 rpm離心10分鐘,將50 μL上清液轉移至已包被了抗IFN-γ的抗體的96孔板 (Sigma, CLS3695),按照Human IFN-γDuoSet ELISA檢測試劑盒 (R&D Systems, DY285B)的方法檢測IFN-γ的分泌量。其中,無刺激對照組不加IL-12和測試的化合物,用MEMα培養基替代(100%抑制);刺激對照組加IL-12和0.2% DMSO (0%抑制)。化合物對NK92細胞中IL-12誘導的IFN-γ分泌量抑制的百分比可以用以下公式計算:

抑制百分比 = 100-100*(信號值_{化合物}-信號值_{無刺激對照})/(信號值_{刺激對照}-信號值_{無刺激對照})

化合物IC₅₀值由8個濃度點用XLfit (ID Business Solutions Ltd., UK)軟體通過以下公式計算:

$$Y = Bottom + (Top - Bottom) / (1 + 10^{((LogIC_{50} - X) \times slope\ factor)})$$

其中Y為抑制百分比, Bottom為S型曲線的底部平臺值, Top為S型曲線的頂部平臺值, X為待測化合物濃度的對數值, slope factor為曲線斜率係數。

化合物編號	IC ₅₀ (NK92_IL12/IFN γ) (nM)
10	3795
11	6773
12	419
13	4144
14	1317
16	1007
17	1046
18	617
19	713
20	233
21	490
22	305
23	551
24	1069
25	399
26	652
27	847
28	2210
29	380
30	1211
31	2783
32	668
33	215
34	287
35	453
36	592
37	2098
39	919
40	422
41	635
42	3468
43	3387
44	3615
45	5393
46	591
47	7919
48	709
50	43
51	597
52	289
53	918
54	934

55	413
56	505
57	5242
58	564
59	2392
60	1384
61	578
62	269
63	267
64	162
65	136
66	66
67	291
68	330
69	7063
70	1199
71	3540
72	824
73	278
74	209
78	2756
79	3967
80	4090
81	3971
82	2870
83	4552
84	8747
85	5349
86	99
87	959
88	67
89	729
90	96
91	388
92	398
95	5852
96	646
98	516
99	158
100	763

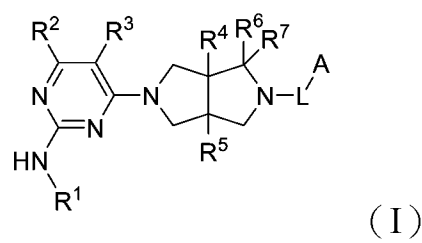
【0154】 本發明的化合物對NK92細胞中IL-12誘導的IFN- γ 分泌量具有顯著抑制效應，其IC₅₀優選為小於1000 nM。

【符號說明】

無

【發明申請專利範圍】

【請求項1】一種通式 (I) 所示的化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，



其中：

R¹是吡唑基，其中所述吡唑基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、-OR^b、-NR^bR^c、-COOR^b、-C(O)R^b、-NR^bC(O)R^c、-C(O)NR^bR^c、-S(O)₂R^b、-S(O)₂NR^bR^c、-S(O)(NR^b)R^c、-P(O)(CH₃)₂、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、3至8元雜環基或5至6元雜芳基所取代；

R²為H、D或-NHR^a；

R³為H、D、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基或-OC₁₋₆烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D或F所取代；

R⁴和R⁵各自獨立地選自H、D、鹵素、C₁₋₆烷基或-OC₁₋₆烷基，其中所述烷基的一個或多個氫任選被D或F所取代；

R⁶和R⁷各自獨立地選自H、D、氰基或C₁₋₆烷基，其中所述烷基的一個或多個氫任選被D或F所取代，或者R⁶和R⁷一起為氧代（oxo）；

L為鍵、C₁₋₆亞烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)N(R^a)-、-S(O)₂-或-S(O)₂N(R^a)-；

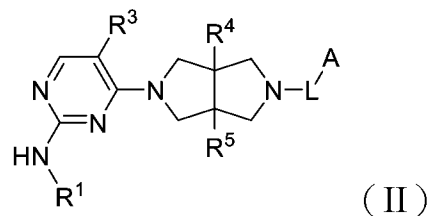
A為H、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、3-8元雜環基、芳基或雜芳基，其中所述烷基、環烷基、雜環基、芳基和雜芳基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、-OR^d、-NR^dR^e、C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基或3至8元雜環基所取代；

R^a為H、C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D或F所取代；

R^b 和 R^c 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的3至8元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D、鹵素、CN、-OH、-NH₂、 C_{1-6} 烷基或-OC₁₋₆烷基所取代，且

R^d 和 R^e 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或3至8元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D或F所取代。

【請求項2】如請求項1之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其為通式（II）所示的化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體：



其中：

R^1 為吡啶基，所述苯基、吡啶基和吡啶基的一個或多個氫任選被鹵素、 C_{1-6} 烷基、含N和/或O的4至6元雜環基、-C(O) R^b 或-C(O)NR^b R^c 所取代，其中所述烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被D、F、CN、-OH或 C_{1-6} 烷基所取代；

R^b 和 R^c 各自獨立地選自H、 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基或含N和/或O的4至6元雜環基，其中所述烷基、環烷基和雜環基的一個或多個氫進一步任選被 C_{1-2} 烷基所取代；

R^3 為H、鹵素、氰基、 C_{1-6} 烷基或-OC₁₋₆烷基；

R^4 和 R^5 各自獨立地為H或 C_{1-6} 烷基；

L為鍵、 C_{1-6} 亞烷基、-C(O)-，-C(O)O-，-C(O)NH-或-S(O)₂-，且

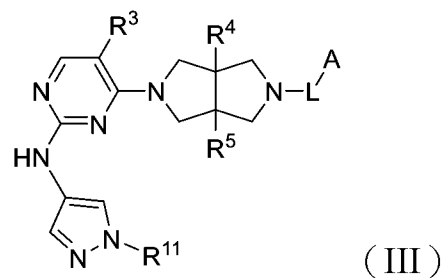
A為 C_{1-6} 烷基、 C_{3-6} 環烷基、含N和/或O的4至6元雜環基、吡啶基、嘧啶基或5元雜芳基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、-OH、-OC₁₋₂烷基或 C_{1-2} 烷基所取代，雜環基和雜芳基的一個或多個氫任選被 C_{1-2} 烷基所

取代。

【請求項3】如請求項1或2之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中L為-C(O)-。

【請求項4】如請求項1或2之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中A為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基，所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被鹵素、氰基、-OH或-OC₁₋₂烷基所取代。

【請求項5】如請求項2之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其為通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體：



其中，

R³為H、鹵素、氰基、C₁₋₆烷基或-OC₁₋₆烷基；

R⁴和R⁵各自獨立地為H或C₁₋₆烷基；

L為鍵、C₁₋₆亞烷基、-C(O)-、-C(O)O-、-C(O)NH-或-S(O)₂-；

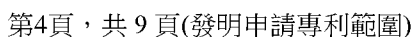
A為C₁₋₆烷基、C₃₋₆環烷基、含N和/或O的4至6元雜環基、吡啶基、嘧啶基或5元雜芳基，其中所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選被D、鹵素、氰基、-OH、-OC₁₋₂烷基或C₁₋₂烷基所取代，雜環基和雜芳基的一個或多個氫任選被C₁₋₂烷基所取代，且

R¹¹為H、C₁₋₆烷基或含N和/或O的4至6元雜環基，其中所述烷基和雜環基的一個或多個氫任選被D、F、CN、-OH或C₁₋₆烷基所取代。

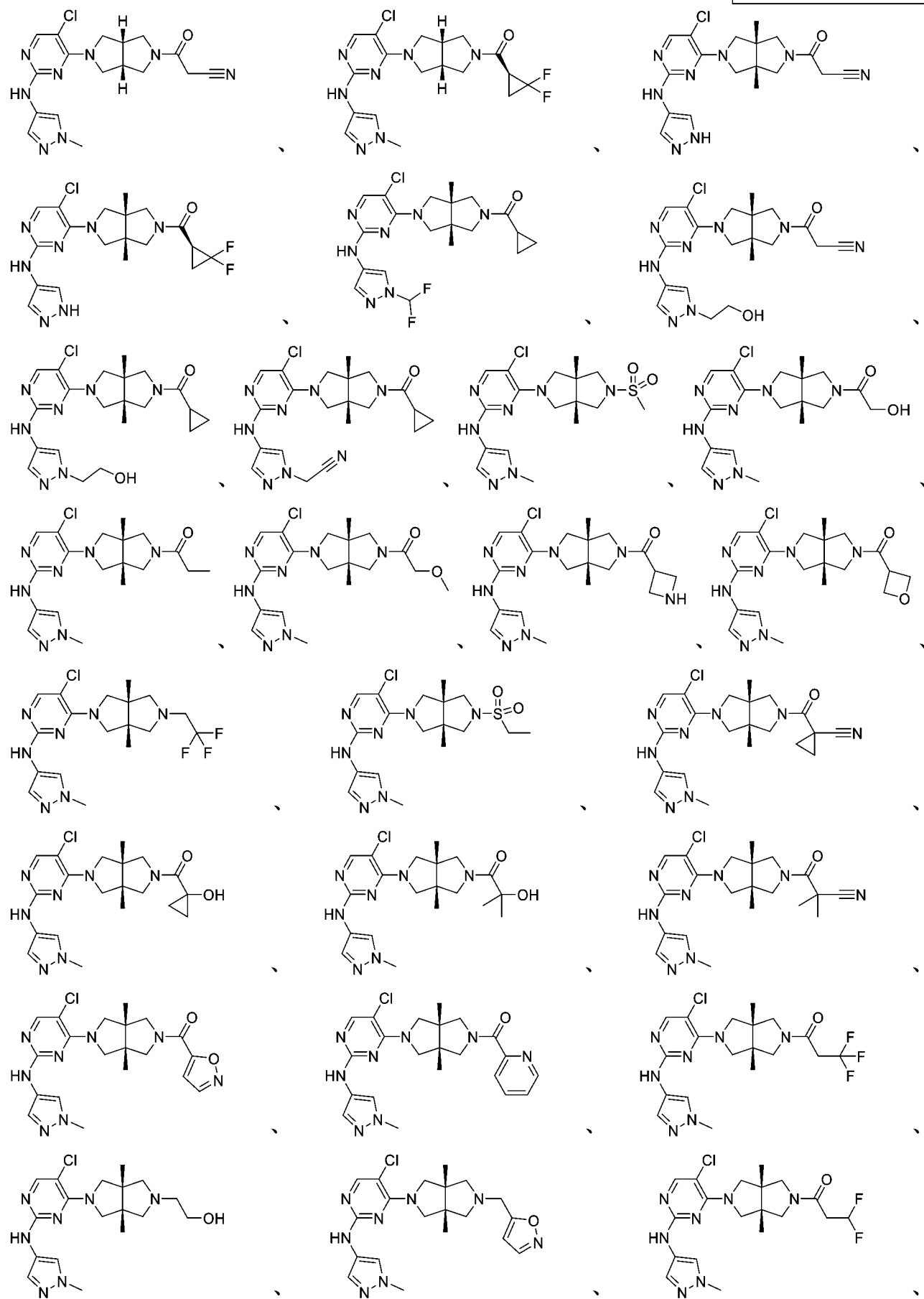
【請求項6】如請求項5之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中A為C₁₋₆烷基或C₃₋₆環烷基，所述烷基和環烷基的一個或多個氫任選

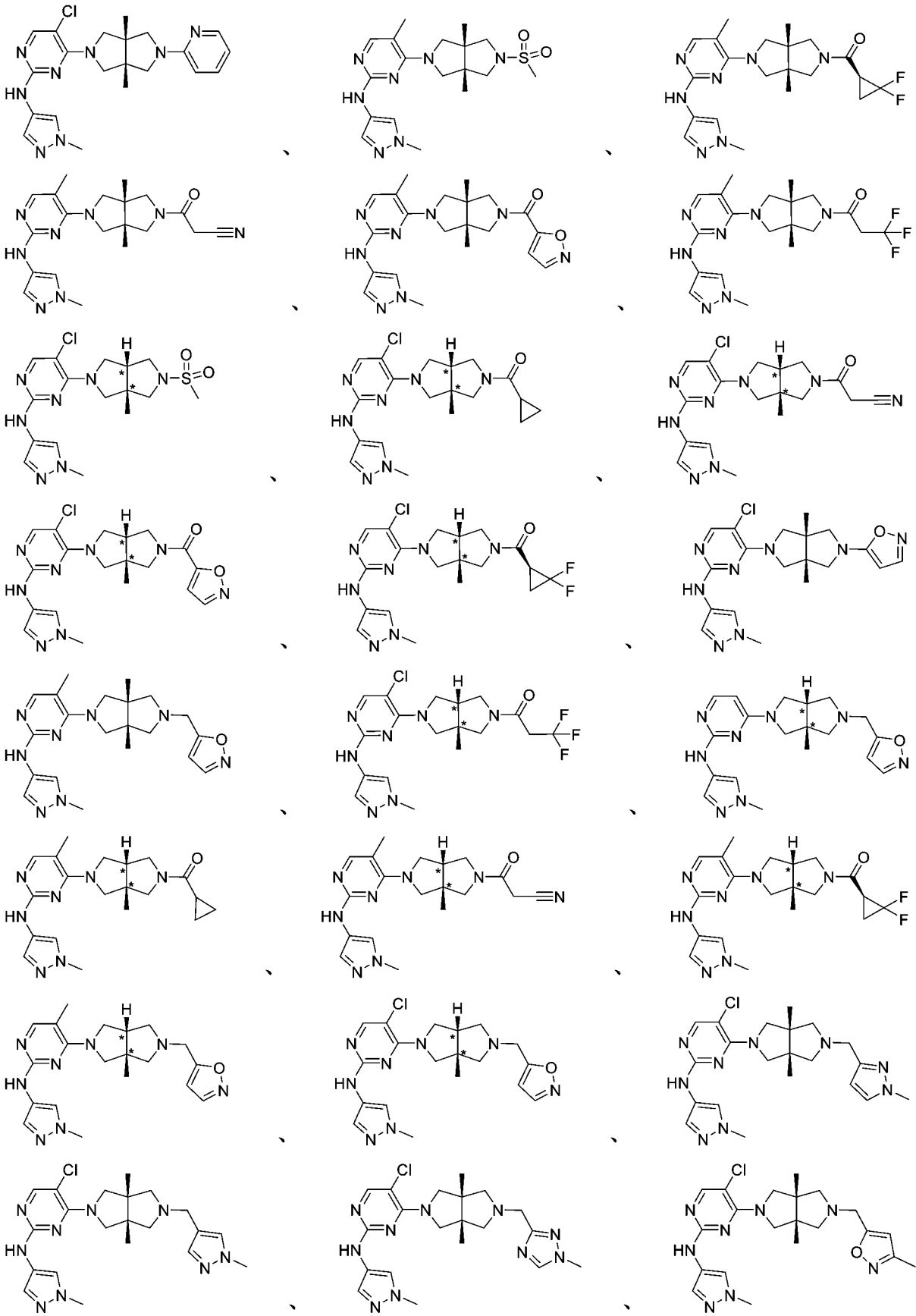
第3頁，共9頁(發明申請專利範圍)

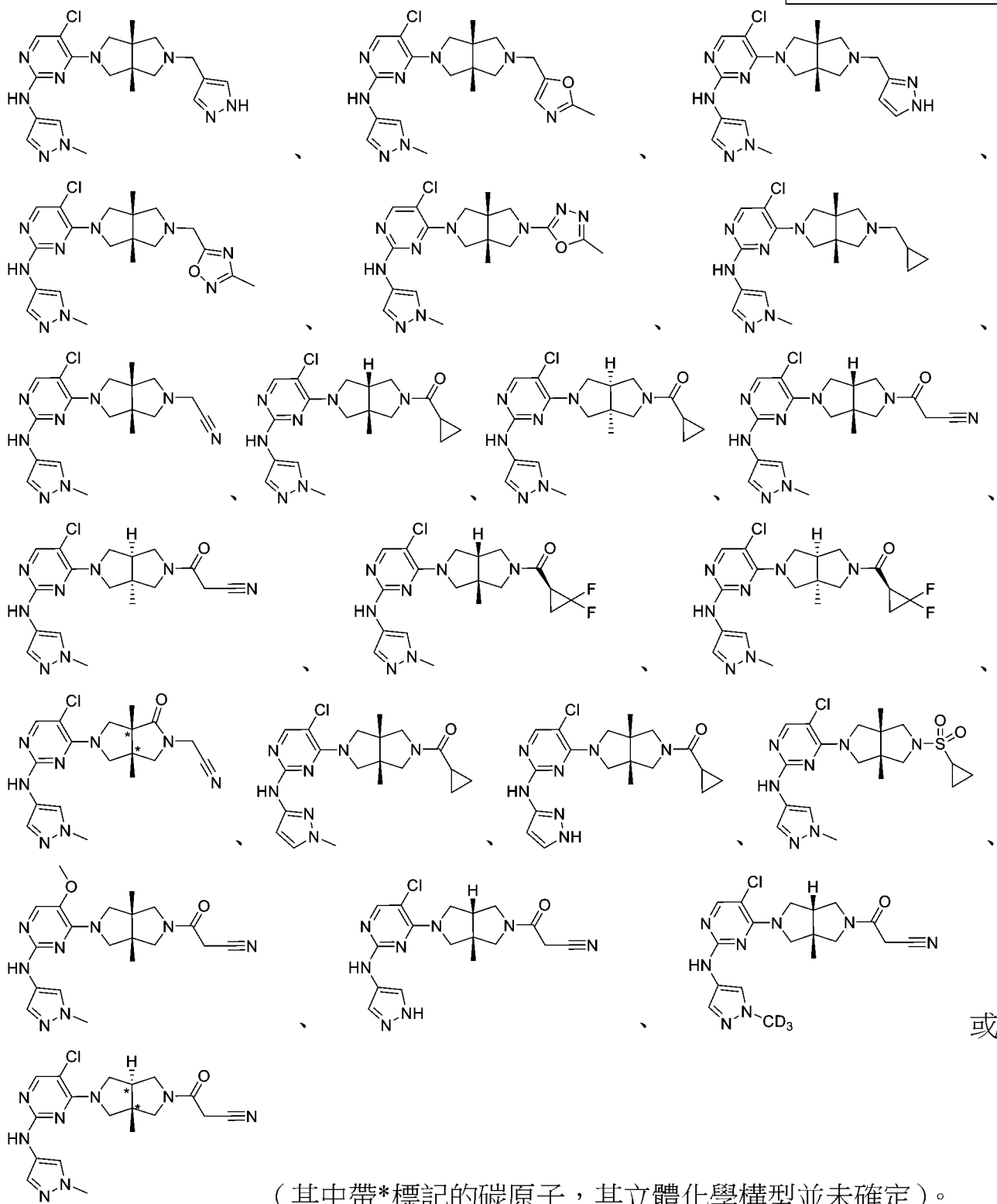
【請求項8】如請求項1之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中所述化合物結構如下：



113 年 4 月 18 日替換頁

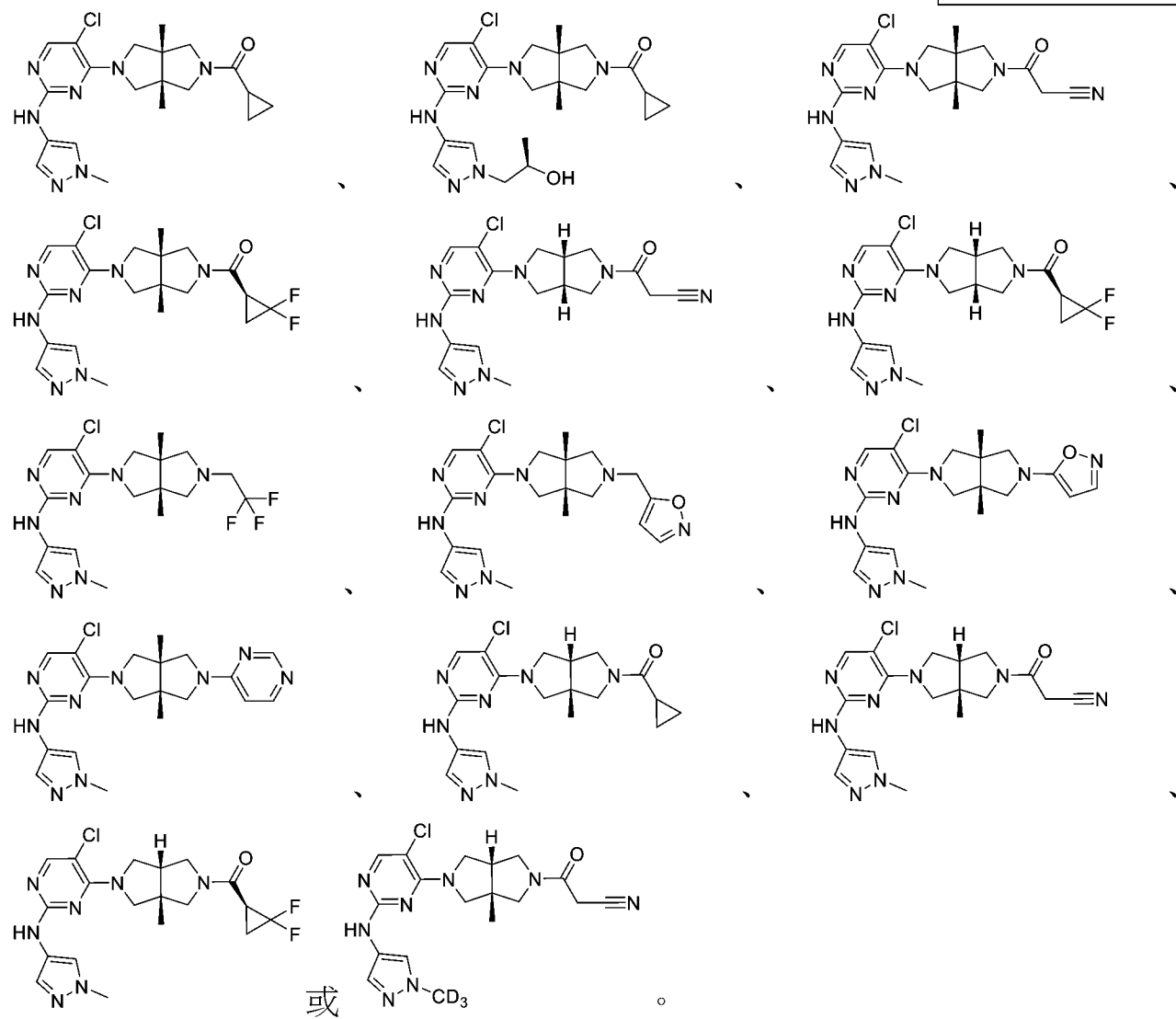




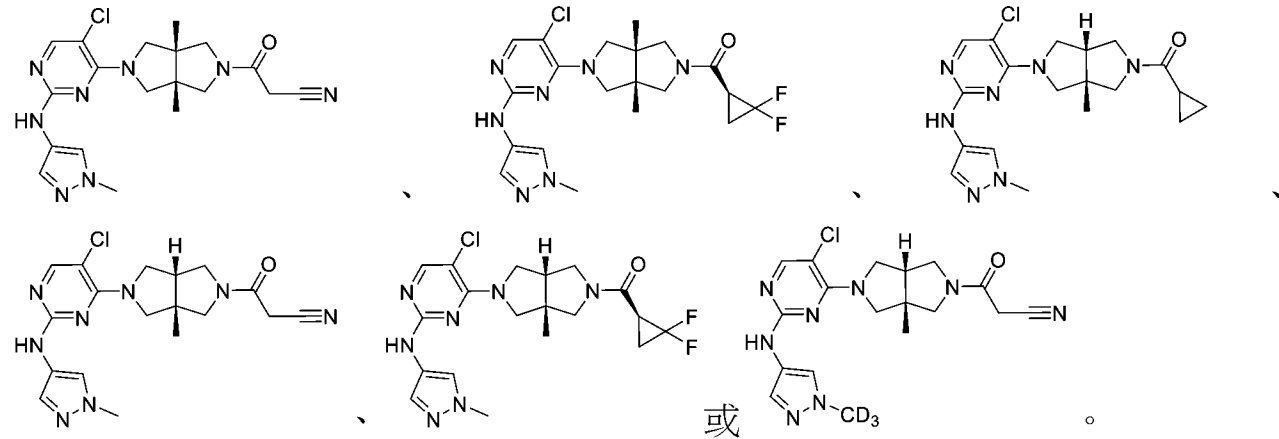


【請求項9】如請求項1之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中所述化合物結構如下：

113 年 4 月 18 日替換頁



【請求項10】如請求項1之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體，其中所述化合物結構如下：



【請求項11】一種藥物組合物，其包含如請求項1-10中任一項之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體以及可藥用的載體或輔料。

【請求項12】一種如請求項1-10中任一項之化合物或其可藥用的鹽、穩定同位素衍生物或立體異構體的用途，其係用於製備用於預防或治療由酪氨酸激酶2（TYK2）介導的疾病的藥物，其中所述由TYK2介導的疾病係選自由以下組成之群：腸道疾病、癌症、皮膚病、糖尿病、眼病、神經退行性疾病、過敏反應、哮喘、阻塞性氣道疾病及移植排斥。

【請求項13】如請求項12之用途，其中所述疾病為銀屑病、銀屑病性關節炎、潰瘍性結腸炎、克羅恩病、系統性紅斑狼瘡、狼瘡腎炎、白癜風、斑禿、皮炎或特應性濕疹。