



(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 I601728 B

(45)公告日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 11 日

(21)申請案號：101148623

(22)申請日：中華民國 101 (2012) 年 12 月 20 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

C07D471/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/437 (2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

A61P37/00 (2006.01)

(30)優先權：2011/12/21

中國大陸

201110434071.9

(71)申請人：江蘇恆瑞醫藥股份有限公司 (中國大陸) JIANGSU HENGRUI MEDICINE CO., LTD.

(CN)

中國大陸

上海恆瑞醫藥有限公司 (中國大陸) SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (CN)

中國大陸

(72)發明人：張學軍 ZHANG, XUEJUN (CN)；董慶 DONG, QING (CN)；劉柏年 LIU, BONIAN (CN)；朱耀平 ZHU, YAOPING (CN)；李曉濤 LI, XIAOTAO (CN)；蘭炯 LAN, JIONG (CN)

(74)代理人：洪武雄；陳昭誠

(56)參考文獻：

CN 1439010A

CN 1798559A

EP 2133077A1

US 2005/0227960A1

WO 2006/012396A1

WO 2009/098283A1

審查人員：江盈盈

申請專利範圍項數：29 項 圖式數：0 共 227 頁

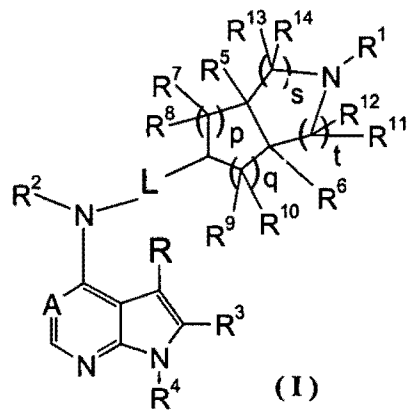
(54)名稱

吡咯并六員雜芳環類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

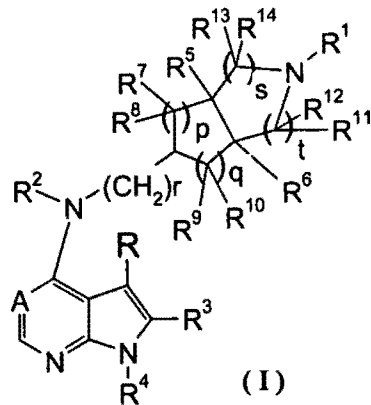
PYRROLO-PYRIMIDINE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(57)摘要

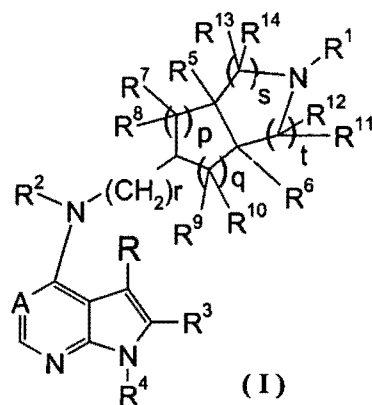
本發明涉及吡咯并六員雜芳環類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的吡咯并六元員雜芳環類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑，特別是作為 JAK 抑制劑和免疫抑制劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



The present invention relates to pyrrolo-6-membered heteroaromatic ring derivatives, preparation processes and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to pyrrolo-6-membered heteroaromatic ring derivatives of general formula (I), preparation processes and pharmaceutical use thereof, as well as their use as a therapeutic agent, especially their use as a JAK kinase inhibitor and an immunosuppressant, wherein each substitute of general formula (I) is defined as those in the specification.



特徵化學式：



發明專利說明書

(本說明書格式、順序，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

申請案號：101148623

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

申請日：101/12/20

※IPC 分類：

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

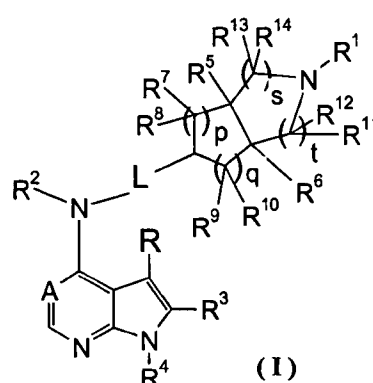
一、發明名稱：(中文/英文)

吡咯并六員雜芳環類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用

PYRROLO-PYRIMIDINE DERIVATIVES, PREPARATION PROCESS AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

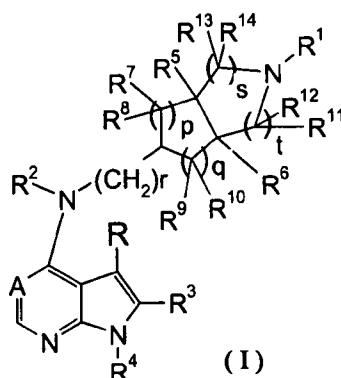
二、中文發明摘要：

本發明涉及吡咯并六員雜芳環類衍生物、其製備方法及其在醫藥上的應用。具體而言，本發明涉及一種通式(I)所示的新的吡咯并六元員雜芳環類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑，特別是作為 JAK 抑制劑和免疫抑制劑的用途，其中通式(I)的各取代基與說明書中的定義相同。



三、英文發明摘要：

The present invention relates to pyrrolo-6-membered heteroaromatic ring derivatives, preparation processes and pharmaceutical use thereof. Specifically, the present invention relates to pyrrolo-6-membered heteroaromatic ring derivatives of general formula (I), preparation processes and pharmaceutical use thereof, as well as their use as a therapeutic agent, especially their use as a JAK kinase inhibitor and an immunosuppressant, wherein each substitute of general formula (I) is defined as those in the specification.

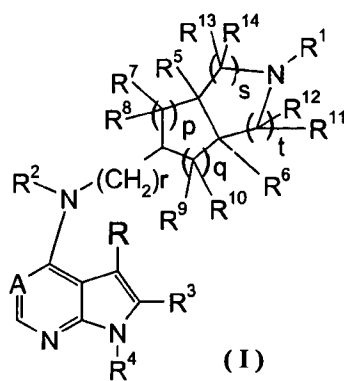


四、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：第 () 圖。(本案無圖式)

(二)本代表圖之元件符號簡單說明：(無)

五、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



六、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明涉及一種新的吡咯并六員雜芳環類衍生物、其製備方法及含有該衍生物的藥物組合物以及其作為治療劑特別是作為 JAK 抑制劑和在製備免疫抑制劑的藥物的用途。

【先前技術】

眾多蛋白激酶所構成一個大的激酶家族，其藉由催化作用控制細胞內各種信號傳導。許多疾病與蛋白激酶調節作用所引發的細胞內反應異常相關，包括自身免疫性疾病、炎症性疾病、骨骼疾病、代謝性疾病、神經系統和神經退化性疾病、癌症和心血管疾病等。

Janus 激酶(JAK)是一種酪氨酸激酶，包括 JAK1、JAK2、JAK3 和 TYK2 四個成員。JAKs 在多種細胞介素的信號傳導過程中發揮重要作用。JAK1、JAK2 及 TYK2 廣泛存在於各種組織和細胞中，而 JAK3 主要分佈於淋巴細胞中。JAK3 能與細胞介素受體共有的 γ 鏈(Fc γ)專一性非共價結合，JAK1 則與 beta 鏈相結合，兩者共同為為 IL-2、IL-4、IL-7、IL-9 和 IL-15 細胞介素所啟動。JAK2 在紅血球生成素(EPO)信號通路中引起重要作用，包括促進紅血球分化和啟動 STAT5。

轉錄信號傳導和啟動子(Signal Transducer and Activator of Transcription, STAT)是一組能與標靶基因調控區 DNA 結合的胞質蛋白。作為 JAKs 的下游底物，STATs

可以在外界信號的刺激下，發生酪氨酸磷酸化從而被啟動，隨後轉入細胞核調節基因的轉錄。

細胞介素與其受體結合，引起受體分子的二聚化，與受體偶聯的 JAKs 相互接近並藉由交互的酪氨酸殘基磷酸化作用而活化。活化的 JAKs 催化受體本身的酪氨酸殘基磷酸化，形成相應的 STATs 與受體複合物結合的“停泊位點”。STATs 藉由其 SH2 結構域與受體分子上的磷酸酪氨酸殘基結合，並在 JAKs 的作用下實現其 C 端酪氨酸殘基的磷酸化。兩個磷酸化的 STAT 分子相互作用形成同/異源二聚體離開受體分子進入細胞核，與目的基因的啟動子區域結合，調節基因的轉錄和表達。

許多異常的免疫反應，如過敏、哮喘、(異體)移植排斥、類風濕性關節炎、肌萎縮性脊髓側索硬化症和多發性硬化症等自身免疫性疾病，骨髓增生失調，白血病和淋巴瘤等血液系統惡性腫瘤，它們的調節都與 JAK/STAT 信號通路有關。

不論是在齧齒類動物還是在人體內，JAK3 缺乏都與免疫缺陷(SCID)表型有關。JAK3^{-/-}哺乳動物的 SCID 表型以及 JAK3 淋巴細胞專一性表達，這兩個有利特性使 JAK3 成為一個免疫抑制劑靶點。JAK3 缺陷小鼠的 T 細胞無法對 IL-2 作出反應，JAK1 缺陷小鼠的胸腺細胞對 IL-2 反應減弱。IL-2 起調節 T 細胞的關鍵作用，當抗體與 IL-2 受體胞外部分結合後，可有效預防移植排斥。

進一步的動物研究表明，JAK3 不僅在 B 和 T 淋巴細胞

的成熟扮演關鍵作用，其對於維持 T 細胞功能也是必不可少的。利用這種新機制調節免疫活性，可用於治療 T 細胞增殖紊亂，如移植排斥和自身免疫性疾病。

JAK 蛋白激酶抑制劑，尤其是 JAK3 蛋白激酶抑制劑，能夠阻止 T 細胞的活化，並防止移植手術後的移植排斥。這些藥物對於其他自身免疫疾病亦能產生療效。JAK3 還參與了多種生物學過程。例如，IL-4 和 IL-9 誘導的小鼠肥大細胞的存活和增殖已被證明取決於 JAK3-和 γ 鏈-信號傳導(Suzuki et al., 2000, *Blood* 96:2172-2180)。JAK3 在 IgE 受體介導的肥大細胞退化反應中也扮演重要的作用(Malaviya et al., 1999, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 257:807-813)，抑制 JAK3 激酶活性已被證明可預防第 I 型超敏反應，包括過敏反應(Malaviya et al., 1999, *J. Biol. Chem.* 274:27028-27038)。抑制 JAK3 同樣也導致移植排斥中的免疫抑制(Kirken, 2001, *Transpl. Proc.* 33:3268-3270)。JAK3 激酶也涉及以下疾病的機制，如早、晚期類風濕性關節炎；家族性肌萎縮性脊髓側索硬化症；白血病；蕁樣真菌病和細胞生長異常。作為一個重要的蛋白激酶，JAK3 也可調節淋巴細胞，巨噬細胞和肥大細胞的功能。JAK3 抑制劑將有望用於治療或預防涉及淋巴細胞，巨噬細胞或肥大細胞功能相關的多種疾病。

對於 JAK2 亞型，研究者在經典的費城染色體(PH)的突變陰性的骨髓增殖性腫瘤類疾病(包括原發性血小板增多症，紅血球過多症，原發性骨髓纖維化)中發現了體細胞

獲得性功能突變型的 JAK2 激酶-JAK2 V617F(突變使 JAK2 激酶活性異常)，使人們對這些疾病的 JAK2 的標靶治療的發展產生了濃厚的興趣。研究發現，在患有骨髓纖維化類疾病病人人群中，大於 50% 的患者體內 JAK2 激酶產生突變，且疾病相關症狀如貧血，脾腫大及向急性骨髓性白血病(acute myeloid leukemia, AML)轉化的風險的增加均與 JAK2 基因變異導致的活性增加和 JAK-STAT 信號通路的異常活躍有密切關係。同時，JAK2 活性在多種實體和血液腫瘤疾病中(膠質母細胞瘤，乳腺癌，多發性骨髓瘤，前列腺癌，AML 等)異常升高。因此，開發 JAK2 選擇性的抑制劑對於骨髓增生性腫瘤和白血病的治療有很大的醫療價值和市場潛力(預計可達數十億美元，最近，INCYTE 公司和 NOVARTIS 合作開發的 JAK2 選擇性抑制劑 Ruxolitinib (INCB-018424)-已被 FDA 批准成功上市)。(Safety and Efficacy of INCB018424, a JAK1 and JAK2 Inhibitor, in Myelofibrosis. Srdan Verstovsek, M.D., Ph.D., Hagop Kantarjian, M.D., Ruben A. Mesa, M.D, et al. N Engl J Med 2010; 363:1117-1127)。

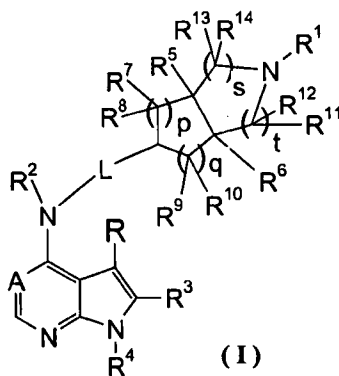
目前公開了一系列的 JAK 抑制劑的專利申請，其中包括 W02001042246、W02002000661、W02009054941 和 W02011013785 等。

儘管目前已公開了一系列的免疫作用的疾病的 JAK 激酶抑制劑，但仍需要開發新的具有更好的藥效的化合物，經過不斷努力，本發明設計具有通式(I)所示的結構的化合

物，並發現具有此類結構的化合物表現出優異的效果和作用。

【發明內容】

本發明的目的在於提供一種通式(I)所示的化合物或其可藥用的鹽，以及它們的互變異構體、消旋體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，以及代謝產物和代謝前體或前藥。本發明提供一種通式(I)所示的化合物結構如下：



其中：

A 為 CH 或 N；

L 為鍵或烷基；

R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-S(O)_m R^{15}$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、

$-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{O})\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 的取代基所取代；

R^2 或 R^4 各自獨立選自氫原子或烷基；

R 或 R^3 各自獨立選自氫原子、鹵素或烷基；

R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子、烷基或芳基，其中該烷基或芳基視需要進一步被一個或多個選自烷基或鹵素的取代基所取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 選自氫原子、烷基、羥烷基或鹵素，或者， R^7 與 R^8 ，或 R^9 與 R^{10} 一起形成側氧基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 選自氫原子、烷基或鹵素，或者， R^{11} 與 R^{12} ，或 R^{13} 與 R^{14} 一起形成側氧基；

R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^{18}$ 的取代基所取代；

R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、羥烷基、炔基、芳基、雜芳基、羧酸基、羧酸酯基或 $-\text{OR}^{18}$ 的取代基所取代；

R^{18} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、羥烷基、芳基或雜芳基；

R^{19} 或 R^{20} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1 或 2；

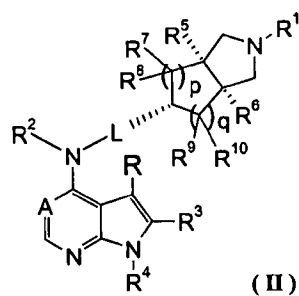
p 為 0、1 或 2；

q 為 0、1 或 2；

s 為 0、1 或 2；且

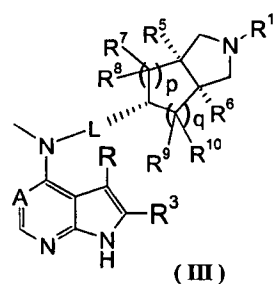
t 為 0、1 或 2。

在本發明的一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，為通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽：



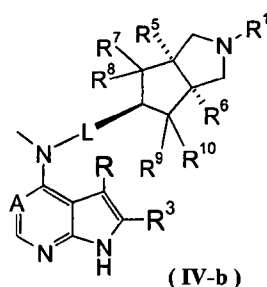
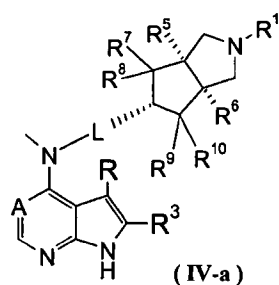
其中：A、L、R、 R^1 至 R^{10} 、 p 或 q 的定義如通式(I)所定義。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，為通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽：



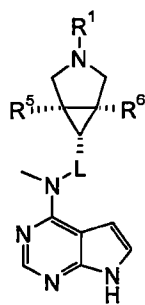
其中：A、L、R、R¹、R³、R⁵至 R¹⁰、p 或 q 的定義如通式(I)所定義。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，為通式(IV-a)或(IV-b)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽：

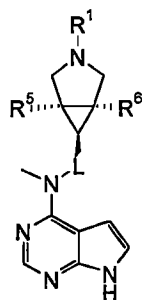


其中：A、L、R、R¹、R³或 R⁵至 R¹⁰的定義如通式(I)所定義。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，為通式(V-a)或(V-b)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽：



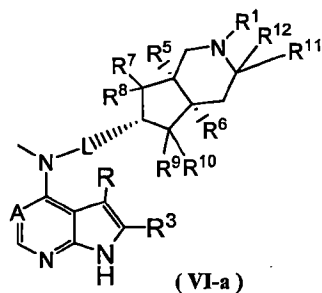
(V-a)



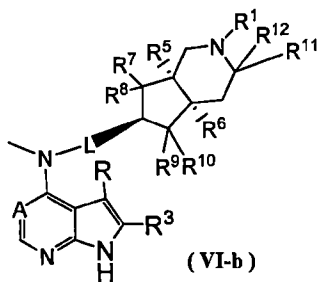
(V-b)

其中： R^1 、 R^5 至 R^{10} 或 L 的定義如通式(I)所定義。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(VI-a)或(VI-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



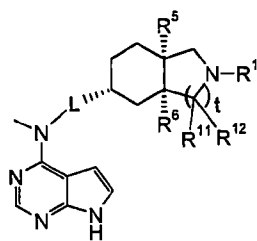
(VI-a)



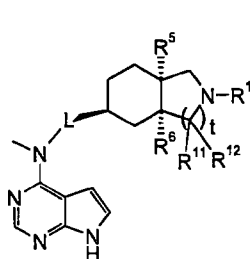
(VI-b)

其中： A 、 L 、 R 、 R^1 、 R^3 或 R^5 至 R^{12} 的定義如通式(I)所述。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(VII-a)或(VII-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



(VII-a)



(VII-b)

其中： R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^{11} 、 R^{12} 、L 或 t 的定義如通式(I)所述。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 L 為鍵或烷基，較佳為鍵；該烷基較佳為 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ 。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^1 選自烷基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n \text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、-或 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{15}$ ，其中該烷基、或雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基或 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 的取代基所取代；

R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 或 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 的取代基所取代；較佳為 R^{11} 選自烷基或環烷基，其中該烷基、環烷基或雜環基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、羥基、氰基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{18}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 、

$-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{18}$ 、 $-\text{NHS}(\text{O})_2\text{R}^{18}$ 或 $-\text{NR}^{19}\text{R}^{20}$ 的取代基所取代；

R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基或雜芳基；該雜芳基視需要進一步被一個或多個選自烷氧基、環烷基、羧烷基、炔基或 $-\text{OR}^{18}$ 的取代基所取代；

R^{18} 選自氫原子、烷基或羧烷基；

R^{19} 或 R^{20} 各自獨立地選自氫原子或烷基；且

n 為 0、1 或 2。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子或烷基，較佳為氫原子或甲基。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 各自獨立地選自氫原子、烷基或羧烷基，較佳為氫原子、甲基或羧甲基，更佳為氫原子。

在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 各自獨立地為氫原子。

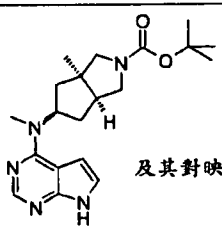
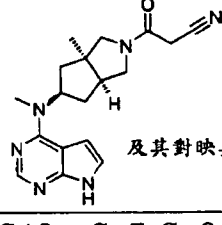
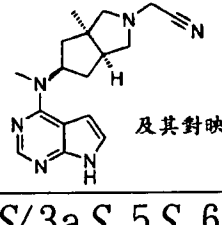
在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，

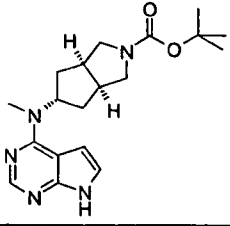
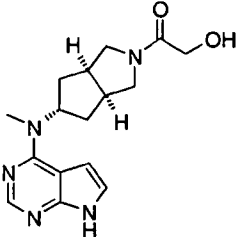
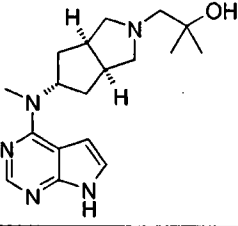
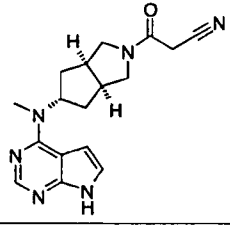
其中 R^{11} 與 R^{12} 或 R^{13} 與 R^{14} 一起形成側氧基。

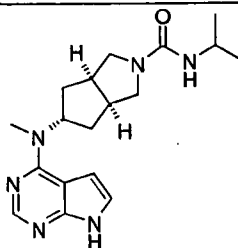
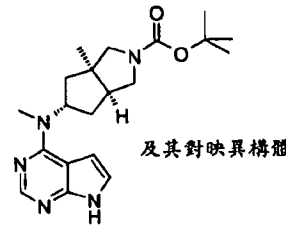
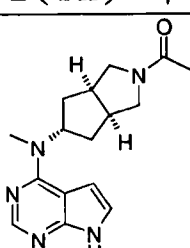
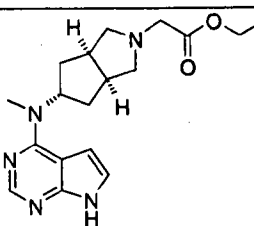
在本發明的又一個較佳的實施方案中，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 A 為 N。

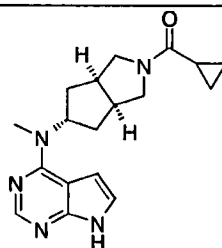
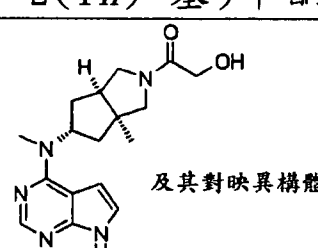
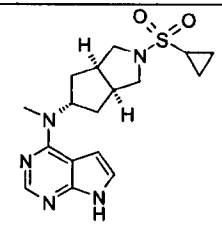
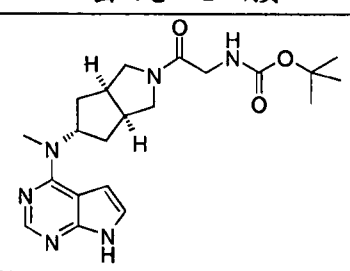
本發明的化合物包括其所有構象異構體，例如順式和反式異構體；以及其所有旋光異構體和立體異構體及其混合物。本發明的化合物具有不對稱中心，因此存在不同的對映異構體與非對映異構體。本發明涉及本發明化合物的用途，和可以採用和含有它們的所有藥物組合物和治療方法。在這點上，本發明包括 *Z*型和 *E*型。通式(I)化合物還可以存在互變體。本發明涉及所有這類互變體及其混合物的用途。

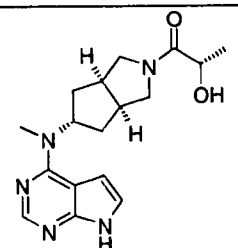
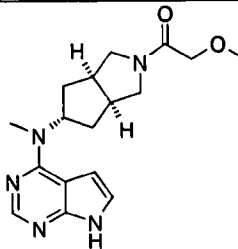
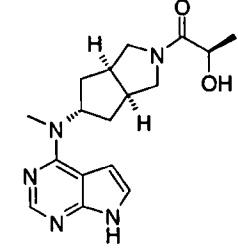
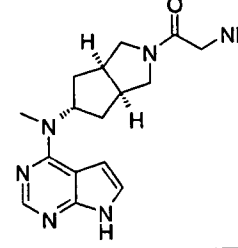
本發明的典型化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式包括，但不限於：

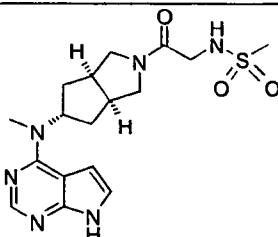
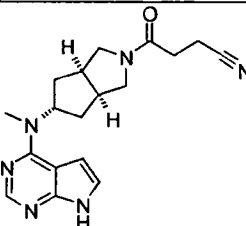
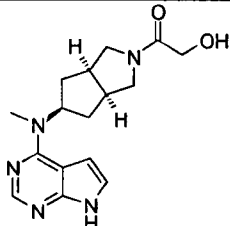
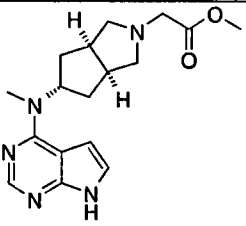
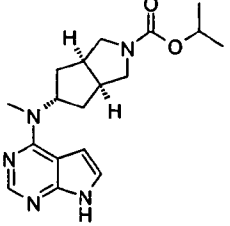
實施例 編號	化合物結構與命名
1	 及其對映異構體
	(3a <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-3a-甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯
2	 及其對映異構體
	<i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-2-(乙基磺醯基)-3a-甲基八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
3	 及其對映異構體
	3-((3a <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-3a-甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-3-羰基丙腈
4	 及其對映異構體
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-3a-甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙腈

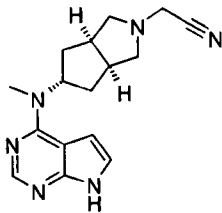
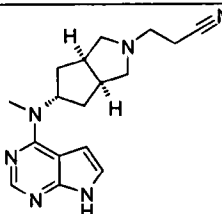
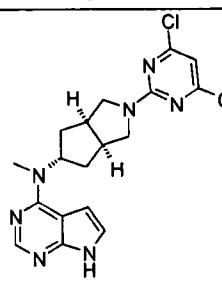
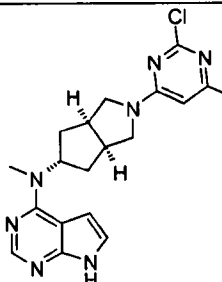
5	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲 酸第三丁酯
6	
	2-羥基-1-(((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙 酮
7	
	2-甲基-1-(((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙 基-2-醇
8	
	3-(((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)- 基)-3-腈基丙腈

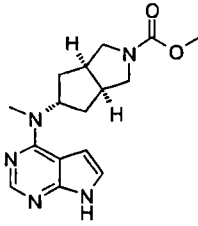
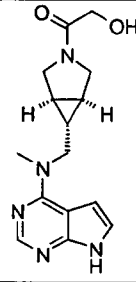
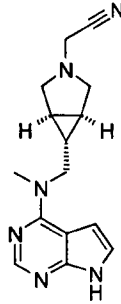
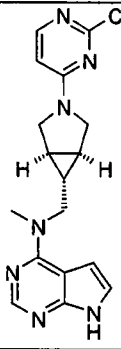
9	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -異丙基-5-(4-(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-2-基)咪唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
10	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>R</i>)-3a-甲基-5-(4-(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-2-基)咪唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯及其對映異構體
11	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(4-(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-2-基)咪唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
12	
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(4-(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-2-基)咪唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酸乙酯

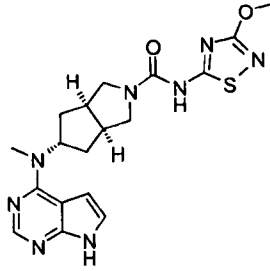
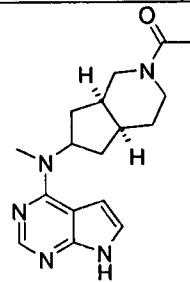
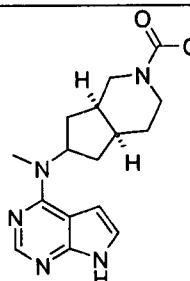
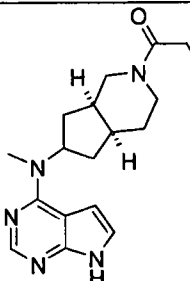
13	
	環丙基((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮
14	
	2-羥基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i> /3a <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>R</i>)-3a-甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮 及其對映異構體
15	
	<i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-2-(環丙基磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
16	
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-羧基乙基胺基甲酸第三丁酯

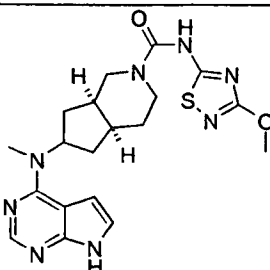
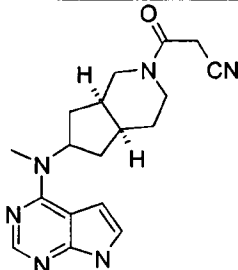
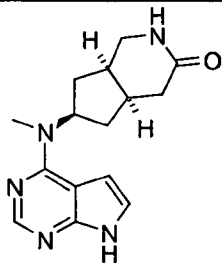
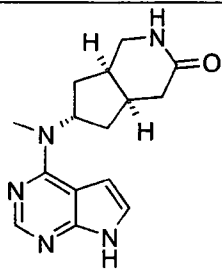
17	
	(<i>S</i>)-2-羥基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>R</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙基-1-酮
18	
	2-甲氧基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
19	
	(<i>R</i>)-2-羥基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙基-1-酮
20	
	2-胺基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮

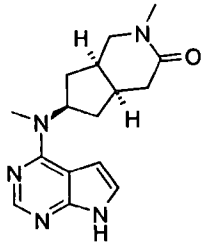
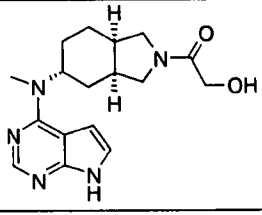
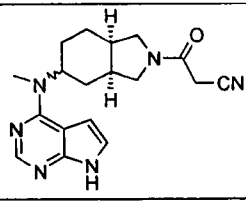
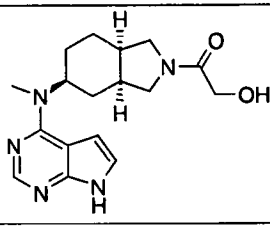
21	
	<i>N</i> -(2-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-羧基乙基)甲磺酰胺
22	
	4-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-4-羧基丁腈
23	
	2-羟基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>r</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
24	
	2-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酸甲酯
25	

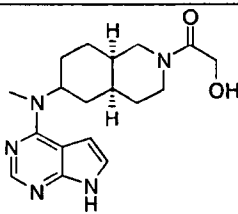
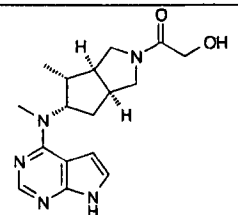
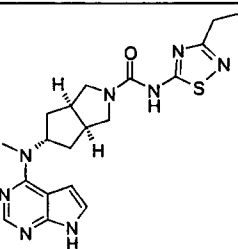
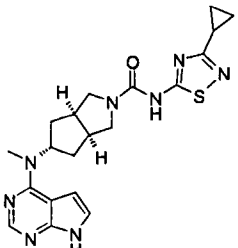
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酸甲酯
26	
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙腈
27	
	3-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙腈
28	
	<i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-2-(4, 6-二氯嘧啶-2-基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
29	
	<i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-2-(2, 6-二氯嘧啶-4-基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺

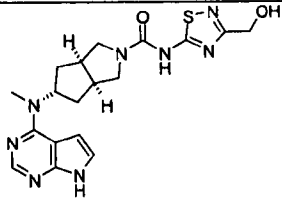
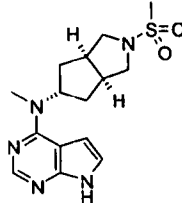
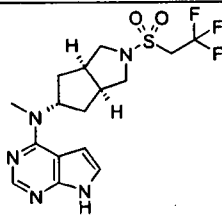
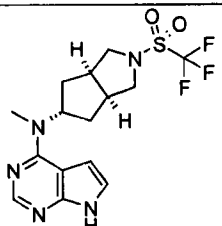
30	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲 酸甲酯
31	
	2-羥基-1-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并 [3.1.0]己烷-3-基)乙酮
32	
	2-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0] 己烷-3-基)乙腈
33	
	<i>N</i> -(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-3-(2-氯嘧啶-4-基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> - 吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺

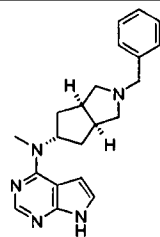
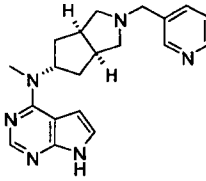
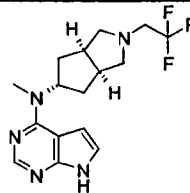
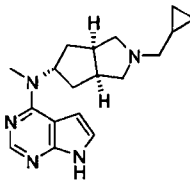
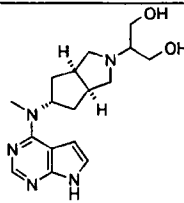
34	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酰胺
35	
	1-((4a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-1 <i>H</i> -环戊二烯[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 4a <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)乙酮
36	
	(4a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢-1 <i>H</i> -环戊二烯[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-羧酸甲酯
37	
	2-羟基-1-((4a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-1 <i>H</i> -环戊二烯[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 4a <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)乙酮

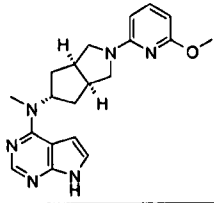
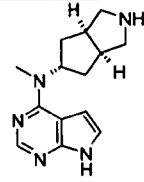
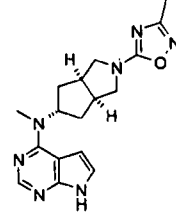
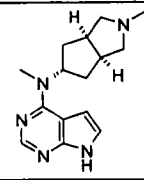
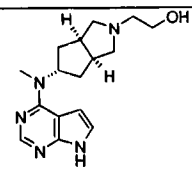
38	
	(4a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-N-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-6-(基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-甲醯胺
39	
	3-((4a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 4a <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)-3-側氧基丙腈
40	
	(4a <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡啶-3(2 <i>H</i>)-酮
41	
	(4a <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡啶-3(2 <i>H</i>)-酮

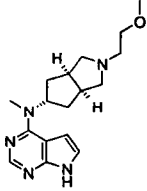
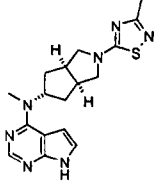
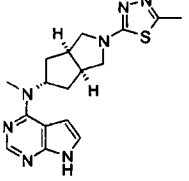
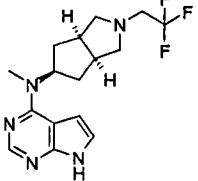
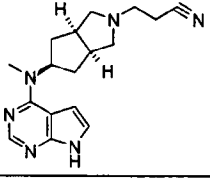
42	
	(4a <i>R</i> , 6 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-2-甲基-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡啶-3(2 <i>H</i>)-酮
43	
	2-羥基-1-(((3a <i>S</i> , 5 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-1 <i>H</i> -異吲哚-2(3 <i>H</i> , 3a <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)乙酮
44	
	3-(((3a <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-1 <i>H</i> -異吲哚-2(3 <i>H</i> , 3a <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)-3-側氧基丙腈
45	
	2-羥基-1-(((3a <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 7a <i>R</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-1 <i>H</i> -異吲哚-2(3 <i>H</i> , 3a <i>H</i> , 4 <i>H</i> , 5 <i>H</i> , 6 <i>H</i> , 7 <i>H</i> , 7a <i>H</i>)-基)乙酮

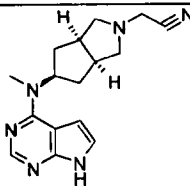
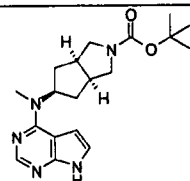
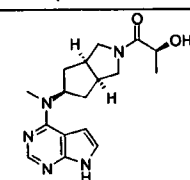
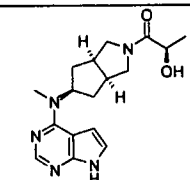
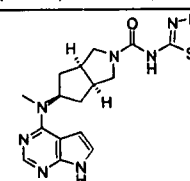
46	
	2-羥基-1-((4 <i>aS</i> , 8 <i>aR</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
47	
	1-[(3 <i>aS</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>aS</i>)-4-甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-3, 3 <i>a</i> , 4, 5, 6, 6 <i>a</i> -六氫-1 <i>H</i> -環戊二烯[<i>c</i>]吡咯-2-基]-2-羥基-乙酮
48	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(3-乙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
49	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(3-環丙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

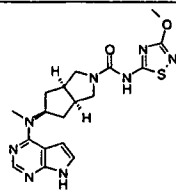
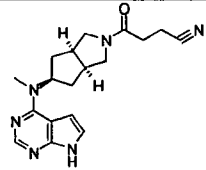
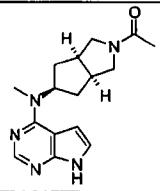
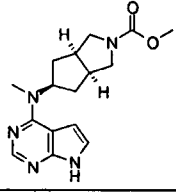
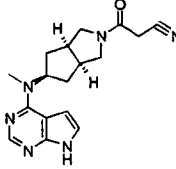
50	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(羥甲基)-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
51	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-2-(甲磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
52	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-2-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
53	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-2-((三氟甲基)磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺

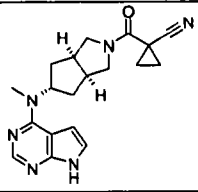
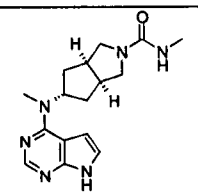
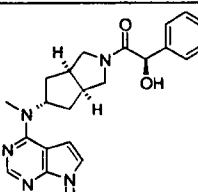
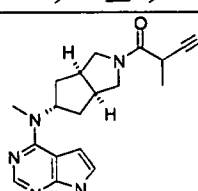
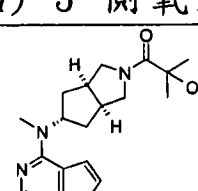
54	
	<i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-苄基八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
55	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(吡啶-3-基甲基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
56	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
57	
	<i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(环丙基甲基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
58	
	2-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1,3-丙二醇

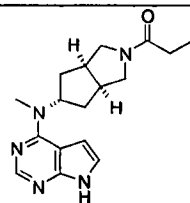
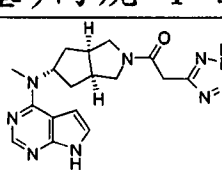
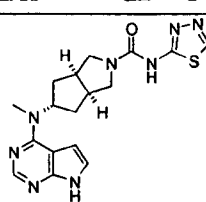
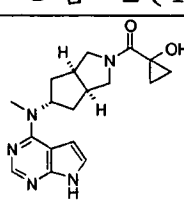
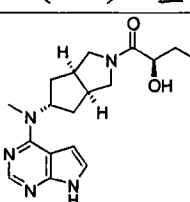
59	
	<i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
60	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
61	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(3-甲基-1,2,4-噁二唑-5-基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
62	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-甲基八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
63	
	2-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙醇

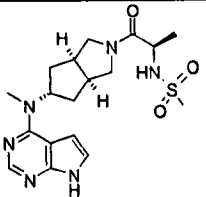
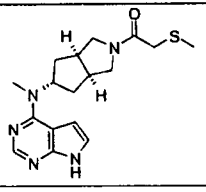
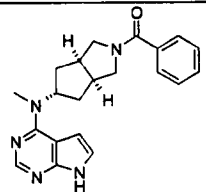
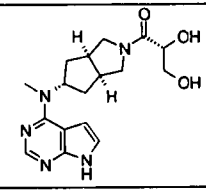
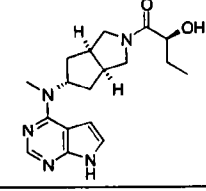
64	
	<i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(2-甲氧基乙基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
65	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
66	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
67	
	<i>N</i> -甲基- <i>N</i> -((3 <i>aR</i> , 5 <i>r</i> , 6 <i>aS</i>)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
68	
	3-((3 <i>aR</i> , 5 <i>r</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙腈

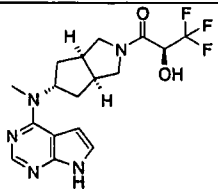
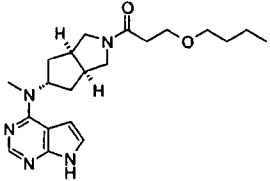
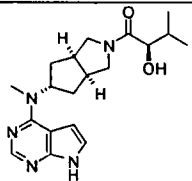
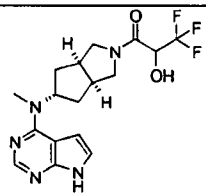
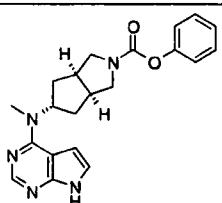
69	
	2-((3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙腈
70	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯
71	
	(<i>S</i>)-2-羟基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙基-1-酮
72	
	(<i>R</i>)-2-羟基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙基-1-酮
73	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)- <i>N</i> -(1,3,4-噻二唑-2-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酰胺

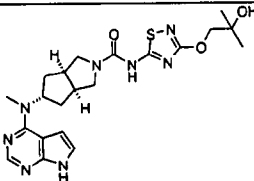
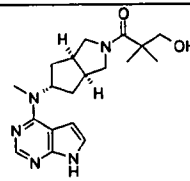
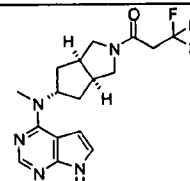
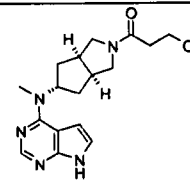
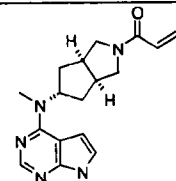
74	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
75	
	4-(((3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-4-羰基丁腈
76	
	1-(((3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
77	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸甲酯
78	
	3-(((3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-3-羰基丙腈

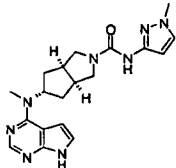
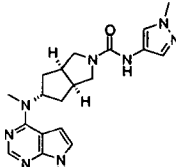
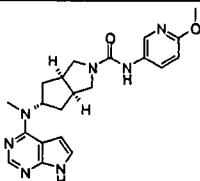
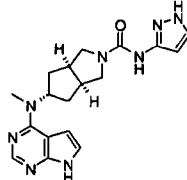
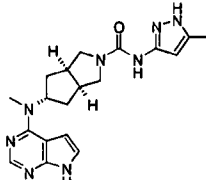
79	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2 羰基)環丙腈
80	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -甲基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
81	
	(<i>R</i>)-2-羥基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-苯乙酮
82	
	2-甲基-3-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-3-側氧基丙腈
83	
	2-羥基-2-甲基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙烷-1-酮

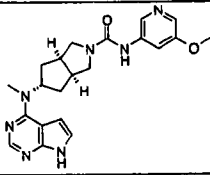
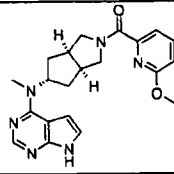
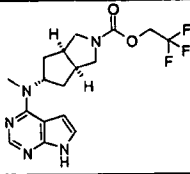
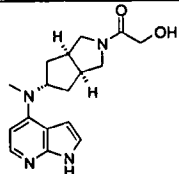
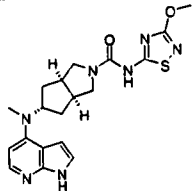
84	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙烷-1-酮
85	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-(2 <i>H</i> -四唑-5-基)乙酮
86	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1,3,4-噻二唑-2-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲脒胺
87	
	(1-羟基环丙烷)((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮
88	
	(<i>R</i>)-2-羟基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丁-1-酮

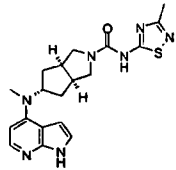
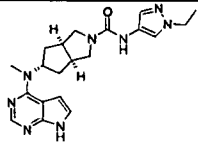
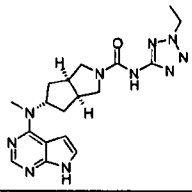
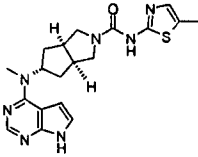
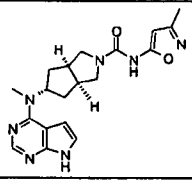
89	
	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-1-侧氧基丙烷-2-基)甲磺醯胺
90	
	1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-(甲硫基)乙酮
91	
	((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)(苯基)甲酮
92	
	(<i>R</i>)-2,3-二羟基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
93	
	(<i>S</i>)-2-羟基-1-((3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丁-1-酮

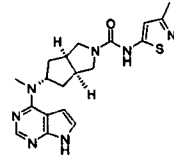
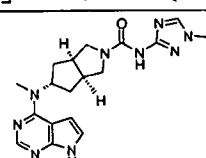
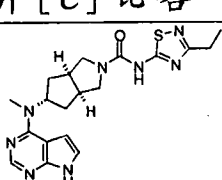
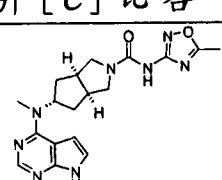
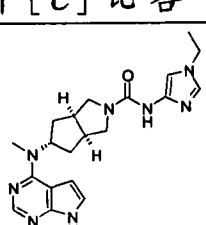
94	
	(<i>S</i>)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
95	
	3-丁氧基-1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
96	
	(<i>R</i>)-2-羥基-3-甲基-1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>S</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丁-1-酮
97	
	3,3,3-三氟-2-羥基-1-((3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
98	
	(3 <i>aR</i> ,5 <i>s</i> ,6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸苯基酯

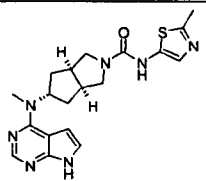
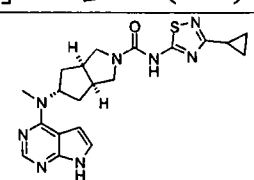
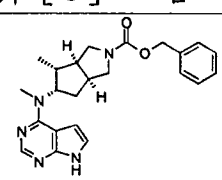
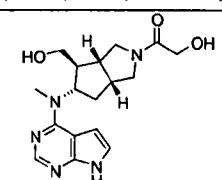
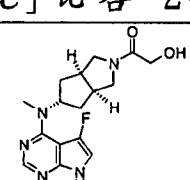
99	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-(2-羟基-2-甲基丙氧基)-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酰胺
100	
	3-羟基-2, 2-二甲基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
101	
	3, 3, 3-三氟-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
102	
	3-羟基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
103	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)丙-2-烯-1-酮

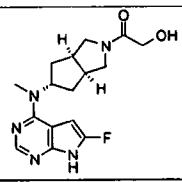
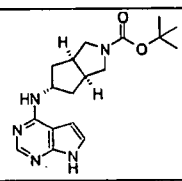
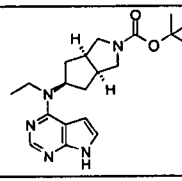
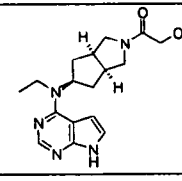
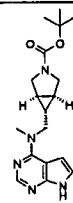
104	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
105	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
106	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
107	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1 <i>H</i> -吡唑-3-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
108	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(5-甲基-1 <i>H</i> -吡唑-3-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

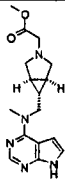
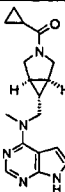
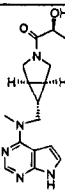
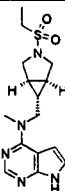
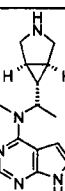
109	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(5-甲氧基吡啶-3-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
110	
	(6-甲氧基吡啶-2-基)((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)甲酮
111	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- 2, 2, 2-三氟乙基-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸酯
112	
	2-羥基-1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
113	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

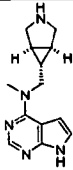
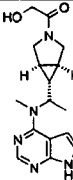
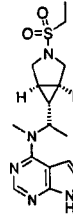
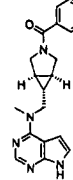
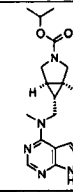
114	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(1 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
115	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(1-乙基-1 <i>H</i> -吡唑-4-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
116	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(2-乙基-2 <i>H</i> -四唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
117	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(5-甲基噻唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
118	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(3-甲基異噁唑-5-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

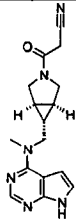
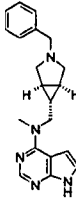
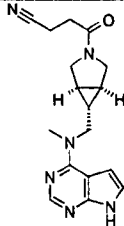
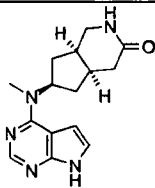
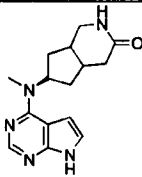
119	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(3-甲基異噻唑-5-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
120	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1-甲基-1 <i>H</i> -1,2,4-三唑-3-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
121	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
122	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(5-甲基1,2,4-噁二唑-3-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
123	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(1-乙基-1 <i>H</i> -咪唑-4-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

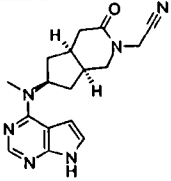
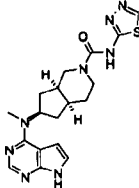
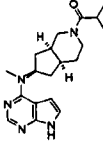
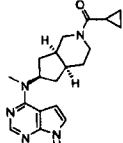
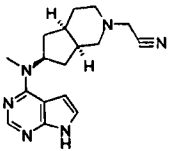
124	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-(4-甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)- <i>N</i> -(2-甲基噻唑-5-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲脒胺
125	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(4-甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲脒胺
126	
	(3a <i>S</i> , 4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>S</i>)-4-甲基-5-(4-甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸苄酯
127	
	2-羟基-1-(((3a <i>R</i> , 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> , 6a <i>R</i>)-4-(羟基甲基)-5-(4-甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)乙酮
128	
	1-(((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((5-氟-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)(甲基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-羟基乙酮

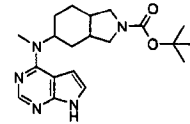
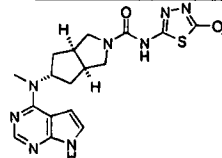
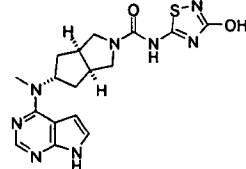
129	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((6-氟-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-羟基乙酮
130	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>s</i> , 6a <i>S</i>)-5-((7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯
131	
	(3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(乙基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲酸第三丁酯
132	
	1-((3a <i>R</i> , 5 <i>r</i> , 6a <i>S</i>)-5-(乙基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-基)-2-羟基乙酮
133	
	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯

134	
	2-(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3. 1. 0]己烷-3-基)乙烷-3-基)乙酸甲酯
135	
	環丙基((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3. 1. 0]己烷-3-基)甲酮
136	
	(<i>S</i>)-2-羥基-1-(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3. 1. 0]己烷-3-基)丙烷-1-酮
137	
	<i>N</i> -(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-3-(乙基磺醯基)-3-氮雜雙環并[3. 1. 0]己烷-6-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
138	
	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-3-氮雜雙環并[3. 1. 0]己烷-6-基)乙基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2, 3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺

139	
	<i>N</i> -((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
140	
	2-羧基-1-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-6-((<i>R</i>)-1-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-3-基)乙酮
141	
	<i>N</i> -((<i>R</i>)-1-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>r</i>)-3-(乙基磺酰基)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-6-基)乙基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
142	
	((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-3-基)(苯基)甲酮
143	
	(1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>s</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮杂双环并[3.1.0]己烷-3-甲酸异丙酯

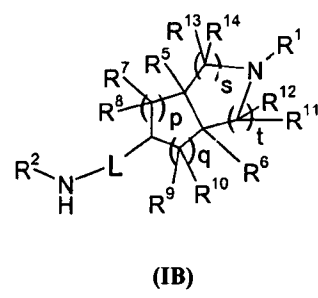
144	
	3-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-3-側氧基丙晴
145	
	<i>N</i> -(((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>R</i>)-3-苄基-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)- <i>N</i> -甲基-7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-胺
146	
	4-((1 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 6 <i>S</i>)-6-((甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-4-側氧基丁晴
147	
	(4 <i>aR</i> , 6 <i>R</i> , 7 <i>aR</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-3(2 <i>H</i>)-酮
148	
	(6 <i>S</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-3(2 <i>H</i>)-酮

149	
	2-((4a <i>S</i> , 6 <i>S</i> , 7a <i>S</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-3-側氧基六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-基)乙腈
150	
	(4a <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)- <i>N</i> -(1,3,4-噻二唑-2-基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-甲醯胺
151	
	2-甲基-1-((4a <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-基)丙-1-酮
152	
	環丙基((4a <i>S</i> , 6 <i>R</i> , 7a <i>R</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-基)甲酮
153	
	2-((4a <i>R</i> , 6 <i>S</i> , 7a <i>S</i>)-6-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3 <i>H</i>)-基)乙腈

154	
	5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1 <i>H</i> -異吲哚-2(3 <i>H</i>)-第三丁基甲酸酯
155	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(5-甲氧基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺
156	
	(3 <i>aR</i> , 5 <i>s</i> , 6 <i>aS</i>)- <i>N</i> -(3-羥基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7 <i>H</i> -吡咯并[2,3- <i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1 <i>H</i>)-甲醯胺

或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式，及其可藥用的鹽。

本發明還提供一種通式(1B)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式：



可作為製備通式(1)所示的化合物的中間體，其中：

L 為鍵或烷基；

R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 或 $-S(O)_m R^{15}$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)(O)R^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 的取代基所取代；

R^2 選自氫原子或烷基；

R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子、烷基或芳基，其中該烷基或芳基視需要進一步被一個或多個選自烷基或鹵素的取代基所取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 選自氫原子、烷基、羥烷基或鹵素，或者， R^7 與 R^8 ，或 R^9 與 R^{10} 一起形成側氧基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 選自氫原子、烷基或鹵素，或者， R^{11} 與 R^{12} ，或 R^{13} 與 R^{14} 一起形成側氧基；

R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OC(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHC(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-S(O)_m R^{18}$ 、 $-NHC(O)OR^{18}$ 或 $-NHS(O)_m R^{18}$ 的取

代基所取代；

R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、羥烷基、炔基、芳基、雜芳基、羧酸基、羧酸酯基或 $-OR^{18}$ 的取代基所取代；

R^{18} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、羥烷基、芳基或雜芳基；

R^{19} 或 R^{20} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

m 為 0、1 或 2；

n 為 0、1 或 2；

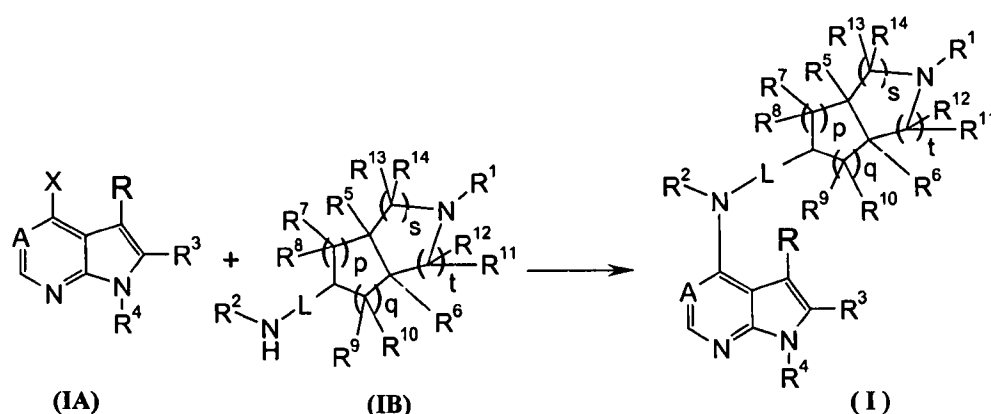
p 為 0、1 或 2；

q 為 0、1 或 2；

s 為 0、1 或 2；且

t 為 0、1 或 2。

本發明還提供一種製備通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽的方法，該方法包括：

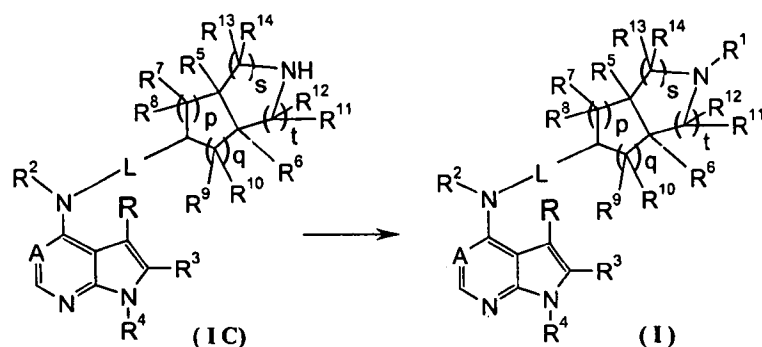


通式(IA)化合物和通式(IB)化合物，在鹼性條件下進行反應，得到通式(I)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括但不限於有機鹼類和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀，四丁基溴化銨，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸銨；

其中：X 為鹵素，A、L、R、R¹至 R¹⁴、p、q、s 或 t 的定義如通式(I)中所述；較佳 R¹ 為第三丁氧基羰基。

本發明還提供一種製備通式(I)所示的化合物互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其或其可藥用鹽的方法，該方法包括：



通式(IC)化合物或其可藥用的鹽與羧酸、鹼氣、磺醯

氯、羧酸酯、環氧乙烷衍生物或鹵代物在鹼性條件下在溶劑中進行反應，得到通式(I)化合物；

其中：當 R^1 為第三丁氧基羰基時，通式(I)化合物視需要進一步脫去第三丁氧基羰基，得到通式(IC)化合物或其可藥用的鹽；

反應溶劑包括但不限於：四氫呋喃、乙醇、甲醇、正丁醇、二氯甲烷、1,4-二氧六環或 N,N-二甲基甲醯胺；

提供鹼性條件的試劑包括但不限於有機鹼類和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸鈹；

其中：A、L、R、 R^1 至 R^{14} 、p、q、s 或 t 的定義如通式(I)中所述。

本發明還提供一種藥物組合物，所述藥物組合物含有治療有效劑量的根據通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽及可藥用的載體或賦形劑。

本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的藥物組合物在製備抑制 JAK 激酶的藥物中的用途；該 JAK 激酶較佳選自 JAK1、JAK2 或 JAK3。

本發明還涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、

內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的藥物組合物在製備抑制 JAK 激酶的藥物中的用途，其中該藥物視需要含有另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑。

本發明還涉及使用通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，或包含其的藥物組合物在製備抑制 JAK 激酶的藥物中的用途，其中該藥物用於治療或預防下列障礙或疾病：免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病徵，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如 B 型肝炎、C 型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第 I 型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症；乾眼病；骨髓纖維化；血小板增多症；紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚 T-細胞淋巴瘤、皮膚 B-細胞淋巴瘤)等。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、

及其混合物形式、及其可藥用鹽或包含其的藥物組合物在製備抑制 JAK 激酶的藥物中的用途，其中所述藥物視需要包含另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑，用於治療或預防下列障礙或疾病：免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病徵，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如 B 型肝炎、C 型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第 I 型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症；乾眼病；骨髓纖維化；血小板增多症；紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚 T-細胞淋巴瘤、皮膚 B-細胞淋巴瘤)等。其中該哺乳動物為人。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽或包含其的藥物組合物，其作為抑制 JAK 激酶的藥物。該 JAK 激酶較佳選自 JAK1、JAK2 或 JAK3。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、

及其混合物形式、及其可藥用鹽或包含其的藥物組合物，其進一步與另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑聯合應用。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽或包含其的藥物組合物，其用於治療或預防下列障礙或疾病：免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病症，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如B型肝炎、C型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第I型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚T-細胞淋巴瘤、皮膚B-細胞淋巴瘤)等。

本發明進一步涉及通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽或包含其的藥物組合物，其進一步與另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試

劑、抗癌劑或抗炎劑聯合應用，用於治療或預防下列障礙或疾病：免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如 B 型肝炎、C 型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第 I 型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚 T-細胞淋巴瘤、皮膚 B-細胞淋巴瘤)等。

換言之，本發明涉及一種抑制 JAK 激酶的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物。進一步，通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物與另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑聯合應用。

本發明還涉及一種治療或預防免疫系統障礙或疾病

的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，其中該免疫系統障礙或疾病選自免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如B型肝炎、C型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第I型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚T-細胞淋巴瘤、皮膚B-細胞淋巴瘤)等。

本發明還涉及一種治療或預防免疫系統障礙或疾病的方法，其包括給予所需患者治療有效量的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽，或包含其的藥物組合物，以及另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑，其中該免疫系統障礙或疾病選自免疫系統的疾病，包括例如器官移植排斥(如異

體抑制排斥和移植物抗宿主疾病)；自身免疫性疾病，包括例如狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病、自體免疫性甲狀腺疾病等；皮膚病，包括例如牛皮癬、皮疹、異位性皮炎等；過敏性病徵，包括例如哮喘、鼻炎等；病毒性疾病，包括例如 B 型肝炎、C 型肝炎、水痘-帶狀皰疹病毒等；第 I 型糖尿病與糖尿病併發症；阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或白血病；癌症，包括例如實體瘤(如前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤等)、血液癌(如淋巴瘤、白血病等)、皮膚癌(如皮膚 T-細胞淋巴瘤、皮膚 B-細胞淋巴瘤)等。

本發明的組合物可以利用一種或多種可藥用的載體按通常規的方式加以配製。因此，本發明的活性化合物可以被配製成口服、口腔含化給藥、鼻內、腸胃外(例如靜脈內、肌內或皮下)或直腸給藥的劑型，或者適用於藉由吸入或吹入給藥的劑型。本發明的化合物也可以被配製成持續釋放的劑型。

關於口服給藥，藥物組合物例如可以藉由常規手段與可藥用的賦型劑加以配製成片劑或膠囊，賦型劑例如粘合劑(例如澱粉、明膠、聚乙烯吡咯烷酮或阿拉伯膠)、填充劑(如乳糖、微晶纖維素或磷酸鈣)、潤滑劑(例如硬脂酸鎂、滑石或二氧化矽)、崩解劑(如馬鈴薯澱粉或澱粉羥乙酸鈉)或潤濕劑(如月桂基硫酸鈉)。片劑可以藉由本領域熟

知的方法加以包衣。用於口服給藥的液體製劑，如可以採用溶液、糖漿或懸浮液，或者也可以為乾燥產物，使用前用水或其他適合的載體再生。這類液體製劑可以利用可藥用的添加劑藉由常規手段加以製備，添加劑例如懸浮劑(如山梨糖醇糖漿、甲基纖維素或氫化食用脂肪)、乳化劑(如卵磷脂或阿拉伯膠)、非水性載體(如杏仁油、油性酯或乙醇)和防腐劑(如對羥基苯甲酸甲酯或丙酯)。

關於口腔含化給藥，組合物可以採取按常規方式配製的片劑或錠劑。

本發明活性化合物可以被配製成藉由注射進行腸胃外給藥的劑型，包括使用常規的導管插入技術或輸注。注射製劑可以存在為單位劑型，例如在安瓶或多容量容器內，並加入防腐劑。組合物可以採取在油性或水性載體中的懸浮液、溶液或乳液劑型，並且可以含有配製劑，例如懸浮、穩定和/或分散劑。作為替代選擇，活性成分可以是粉末的形式，使用前用適合的載體再生，例如無菌無熱原的水。

本發明的活性化合物可以被配製成直腸組合物，例如栓劑或保留灌腸劑，例如含有常規的栓劑基質，例如可哥脂或其他甘油酯。

關於鼻內給藥或藉由吸入給藥，本發明的活性化合物適宜以溶液或懸浮液的形式而從收到或者擠壓或抽吸的泵式噴霧容器內釋放出來，或者以噴霧劑的形式從加壓容器或噴霧器內釋放出來，釋放利用一種適合的推進劑，例如

二氯二氟甲烷、三氯氟甲烷、二氯四氟乙烷、二氧化碳或其他適合的氣體。在加壓氣霧劑的情況下，劑量單位可以藉由提供計量釋放的閥門加以確定。加壓容器或噴霧器可以含有活性化合物的溶液或懸浮液。用在吸入器或吹入器內的膠囊或藥筒(例如由明膠製成)可以被配製成含有本發明化合物與適合的粉末基質，例如乳糖或澱粉的粉末混合物。

本發明的化合物可以可藥用的劑型單獨給藥，或者與另外一種或多種調哺乳動物免疫系統的實際或抗炎劑聯合給藥。這些試劑可以包括但不限於環孢菌素 A(如 Sandimmune[®] 或 Neral[®])、雷帕黴素、FK-506(他克莫司)、來氟米特、去氧精胍菌素、黴酚酸鹽(如 Cellcept[®])、硫唑嘌呤(如 Imuran[®])、daclizumab(如 Zenapax[®])、OKT3(如 Orthoclone[®])、AcGam、阿司匹林、對乙醯氨基酚、布洛芬、萘普生、吡咯昔康和抗炎性類固醇(如潑尼松或地塞米松)。這些試劑可以作為相同或單獨劑型的一部分，經由相同或不同的給藥途徑，按照標準藥學實踐根據不同或相同的給藥方案給藥。

【實施方式】

除非有相反陳述，在說明書和申請專利範圍中使用的術語具有下述含義。

術語“烷基”指飽和脂肪族烴基團，其為包含 1 至 20 個碳原子的直鏈或支鏈基團，較佳含有 1 至 12 個碳原子的烷基。非限制性實例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、

正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基、正庚基、2-甲基己基、3-甲基己基、4-甲基己基、5-甲基己基、2,3-二甲基戊基、2,4-二甲基戊基、2,2-二甲基戊基、3,3-二甲基戊基、2-乙基戊基、3-乙基戊基、正辛基、2,3-二甲基己基、2,4-二甲基己基、2,5-二甲基己基、2,2-二甲基己基、3,3-二甲基己基、4,4-二甲基己基、2-乙基己基、3-乙基己基、4-乙基己基、2-甲基-2-乙基戊基、2-甲基-3-乙基戊基、正壬基、2-甲基-2-乙基己基、2-甲基-3-乙基己基、2,2-二乙基戊基、正癸基、3,3-二乙基己基、2,2-二乙基己基，及其各種支鏈異構體等。更佳的是含有1至6個碳原子的低級烷基，非限制性實施例包括甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第三丁基、第二丁基、正戊基、1,1-二甲基丙基、1,2-二甲基丙基、2,2-二甲基丙基、1-乙基丙基、2-甲基丁基、3-甲基丁基、正己基、1-乙基-2-甲基丙基、1,1,2-三甲基丙基、1,1-二甲基丁基、1,2-二甲基丁基、2,2-二甲基丁基、1,3-二甲基丁基、2-乙基丁基、2-甲基戊基、3-甲基戊基、4-甲基戊基、2,3-二甲基丁基等。烷基可以經取代或未經取代，當被取代時，取代基可以在任何可使用的連接點上被取代，

所述取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

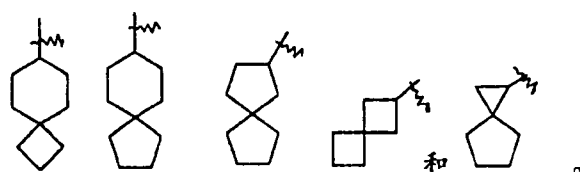
術語“烯基”指由至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳雙鍵組成的如上定義的烷基，例如乙烯基、1-丙烯基、2-丙烯基、1-、2-或 3-丁烯基等。烯基可以經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

術語“炔基”指至少由兩個碳原子和至少一個碳-碳三鍵組成的如上所定義的烷基，例如乙炔基、1-丙炔基、2-丙炔基、1-、2-或 3-丁炔基等。較佳為 C_{2-10} 炔基，更佳為 C_{2-6} 炔基，最佳為 C_{2-4} 炔基。炔基可以經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、

芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 。

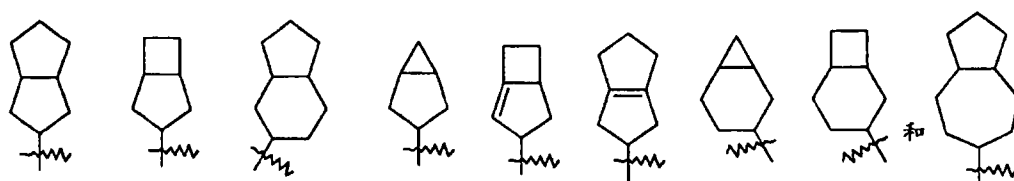
術語“環烷基”指飽和或部分不飽和單環或多環環狀烴取代基，環烷基環包含 3 至 20 個碳原子，較佳包含 3 至 12 個碳原子，更佳包含 3 至 10 個碳原子，最佳包含 3 至 8 個碳原子或 3 至 6 個碳原子。單環環烷基的非限制性實例包括環丙基、環丁基、環戊基、環戊烯基、環己基、環己烯基、環己二烯基、環庚基、環庚三烯基、環辛基等；多環環烷基包括螺環、稠環和橋環的環烷基。

術語“螺環烷基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個碳原子(稱螺原子)的多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺環烷基分為單螺環烷基、雙螺環烷基或多螺環烷基，較佳為單螺環烷基和雙螺環烷基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4 員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺環烷基。螺環烷基的非限制性實例包括：

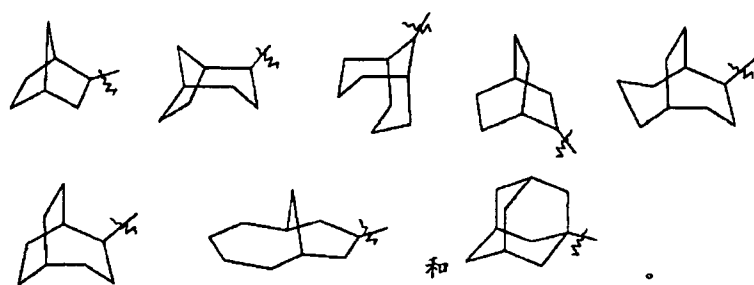


術語“稠環烷基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對碳原子的全碳多環基團，

其中一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠環烷基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環烷基。稠環烷基的非限制性實例包括：



術語“橋環烷基”指 5 至 20 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的碳原子的全碳多環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋環烷基，較佳為雙環、三環或四環，更有選為雙環或三環。橋環烷基的非限制性實例包括：



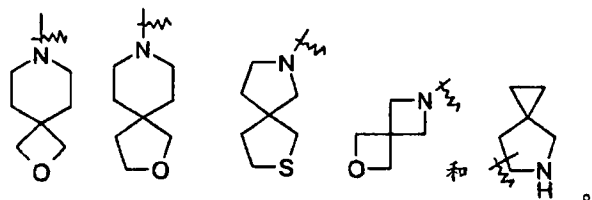
所述環烷基環可以稠合於芳基、雜芳基或雜環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為環烷基，非限制性實例包括二氫茚基、四氫萘基、苯并環庚烷基等。環烷基可以視需要經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、

烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、
 氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜
 環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、
 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、
 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或
 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

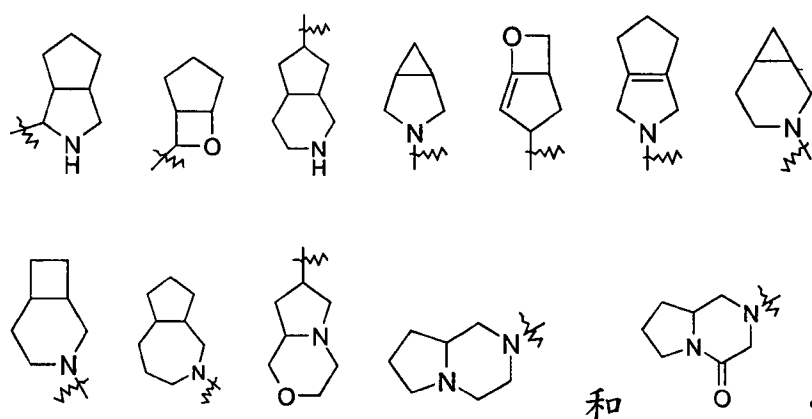
術語“雜環基”指飽和或部分不飽和單環或多環環
 狀烴取代基，其包含 3 至 20 個環原子，其中一個或多個環
 原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0 至 2）的雜原
 子，但不包括 $-O-O-$ 、 $-O-S-$ 或 $-S-S-$ 的環部分，其餘環原子
 為碳。雜環基較佳包含 3 至 12 個環原子，其中 1 至 4 個是
 雜原子；更佳包含 3 至 10 個環原子，其中 1 至 3 個是雜原
 子；最佳包含 5 至 6 個環原子，其中 1 至 2 個是雜原子。
 單環雜環基的非限制性實例包括吡咯烷基、哌啶基、哌嗪
 基、嗎啉基、硫代嗎啉基、高哌嗪基等。多環雜環基包括
 螺環、稠環和橋環的雜環基。

術語“螺雜環基”指 5 至 20 員的單環之間共用一個
 原子（稱螺原子）的多環雜環基團，其中一個或多個環原子
 為選自氮、氧或 $S(O)_m$ （其中 m 是整數 0 至 2）的雜原子，其
 餘環原子為碳。其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個
 環具有完全共軛的 π 電子系統。較佳為 6 至 14 員，更佳
 為 7 至 10 員。根據環與環之間共用螺原子的數目將螺雜環
 基分為單螺雜環基、雙螺雜環基或多螺雜環基，較佳為單
 螺雜環基和雙螺雜環基。更佳為 4 員/4 員、4 員/5 員、4

員/6 員、5 員/5 員或 5 員/6 員單螺雜環基。螺雜環基的非限制性實例包括：

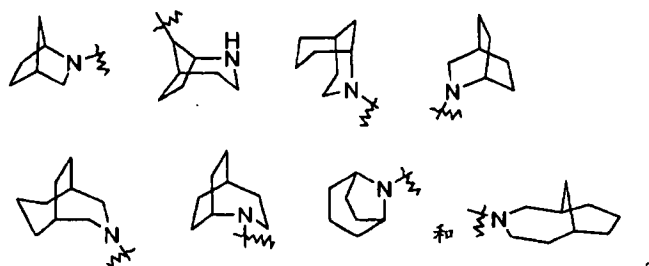


術語“稠雜環基”指 5 至 20 員，系統中的每個環與體系中的其他環共用毗鄰的一對原子的多環雜環基團，一個或多個環可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數 0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環稠雜環基，較佳為雙環或三環，更佳為 5 員/5 員或 5 員/6 員雙環稠雜環基。稠雜環基的非限制性實例包括：

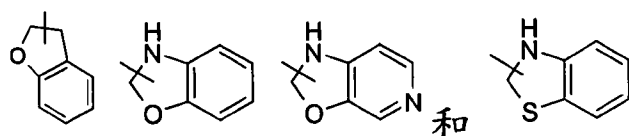


術語“橋雜環基”指 5 至 14 員，任意兩個環共用兩個不直接連接的原子的多環雜環基團，其可以含有一個或多個雙鍵，但沒有一個環具有完全共軛的 π 電子系統，其中一個或多個環原子為選自氮、氧或 $S(O)_m$ (其中 m 是整數

0 至 2) 的雜原子，其餘環原子為碳。較佳為 6 至 14 員，更佳為 7 至 10 員。根據組成環的數目可以分為雙環、三環、四環或多環橋雜環基，較佳為雙環、三環或四環，更佳為雙環或三環。橋雜環基的非限制性實例包括：



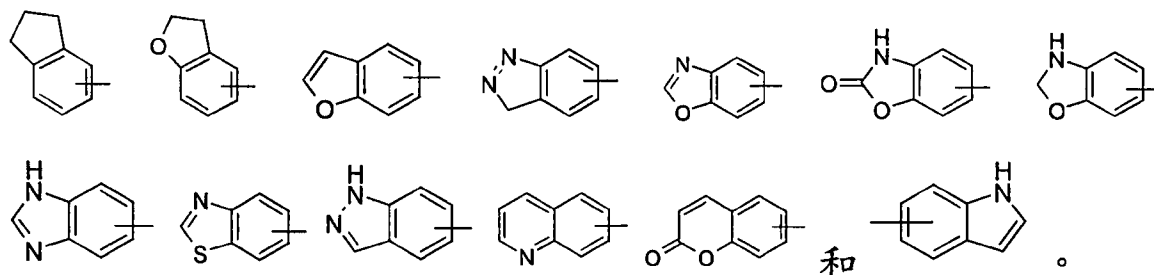
所述雜環基環可以稠合於芳基、雜芳基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜環基，其非限制性實例包括：



等。雜環基可以視需要經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、側氧基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

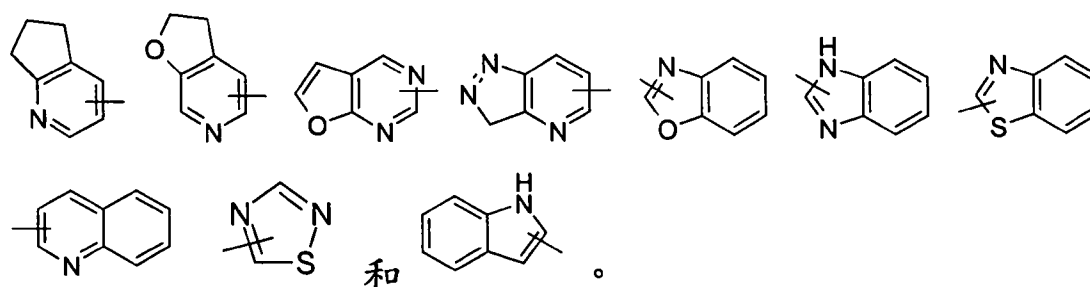
術語“芳基”指具有共軛的 π 電子體系的 6 至 14 員全碳單環或稠合多環(也就是共用毗鄰碳原子對的環)基團，較佳為 6 至 10 員，例如苯基和萘基，最佳為苯基。所

述芳基環可以稠合於雜芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為芳基環，其非限制性實例包括：



芳基可以經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

術語“雜芳基”指包含 1 至 4 個雜原子、5 至 14 個環原子的雜芳族體系，其中雜原子選自氧、硫和氮。雜芳基較佳為 5 至 10 員，更佳為 5 員或 6 員，例如噻二唑基、吡唑基、噁唑基、噁二唑基、咪唑基、三唑基、噻唑基、呋喃基、噻吩基、吡啶基、吡咯基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、咪唑基、四唑基等。所述雜芳基環可以稠合於芳基、雜環基或環烷基環上，其中與母體結構連接在一起的環為雜芳基環，其非限制性實例包括：



雜芳基可以是視需要經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

術語“烷氧基”指 $-O-(\text{烷基})$ 和 $-O-(\text{非取代的環烷基})$ ，其中烷基的定義如上所述。烷氧基的非限制性實例包括：甲氧基、乙氧基、丙氧基、丁氧基、環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基。烷氧基可以是視需要經取代或未經取代，當被取代時，取代基較佳為一個或多個以下基團，其獨立地選自烷基、烯基、炔基、烷氧基、烷硫基、烷基胺基、鹵素、硫醇、羥基、硝基、氰基、環烷基、雜環烷基、芳基、雜芳基、環烷氧基、雜環烷氧基、環烷硫基、雜環烷硫基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-OC(O)R^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)R^{15}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-NHC(O)NR^{16}R^{17}$ 、 $-S(O)_m R^{15}$ 、 $-NHC(O)OR^{15}$ 或 $-NHS(O)_m R^{15}$ 。

“鍵”指用 “—” 表示的一個共價鍵。

術語“羥烷基”指被羥基取代的烷基，其中烷基的定義如上所述。

術語“羥基”指-OH基團。

術語“鹵素”指氟、氯、溴或碘。

術語“胺基”指-NH₂。

術語“氰基”指-CN。

術語“硝基”指-NO₂。

術語“側氧基”指=O。

術語“羧酸基”指-C(O)OH。

術語“羧酸酯基”指-C(O)O(烷基)或-C(O)O(環烷基)，其中烷基、環烷基的定義如上所述。

對映異構體：

“視需要”或“視需要地”意味著隨後所描述的事件或環境可以但不必發生，該說明包括該事件或環境發生或不發生地場合。例如，“視需要被烷基取代的雜環基團”意味著烷基可以但不必須存在，該說明包括雜環基團被烷基取代的情形和雜環基團不被烷基取代的情形。

“取代的”指基團中的一個或多個氫原子，較佳為最多5個，更佳為1至3個氫原子彼此獨立地被相應數目的取代基取代。不言而喻，取代基僅處在它們的可能的化學位置，本領域技術人員能夠在不付出過多努力的情況下確定(藉由實驗或理論)可能或不可能的取代。例如，具有游離氫的胺基或羥基與具有不飽和(如烯屬)鍵的碳原子結合時可能是不穩定的。

“藥物組合物”表示含有一種或多種本文所述化合物或其生理學上/可藥用的鹽或前體藥物與其他化學組分的混合物，以及其他組分例如生理學/可藥用的載體和賦形劑。藥物組合物的目的是促進對生物體的給藥，利於活性成分的吸收進而發揮生物活性。

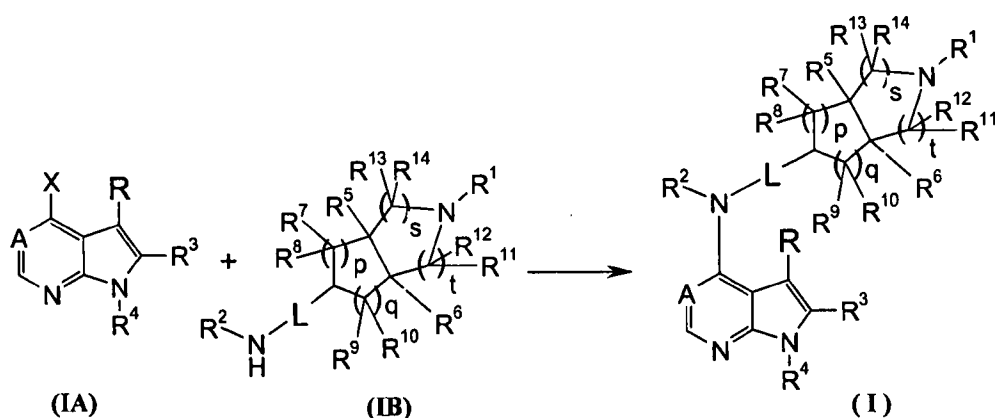
“可藥用鹽”是指本發明化合物的鹽，這類鹽用於哺乳動物體內時具有安全性和有效性，且具有應有的生物活性。

n ， m 和 R^{15} 至 R^{17} 的定義如通式(I)化合物中所述。

本發明化合物的合成方法

為了完成本發明的目的，可以採用但不限於如下技術方案：

本發明通式(I)所示的化合物或其鹽的製備方法，包括以下步驟：



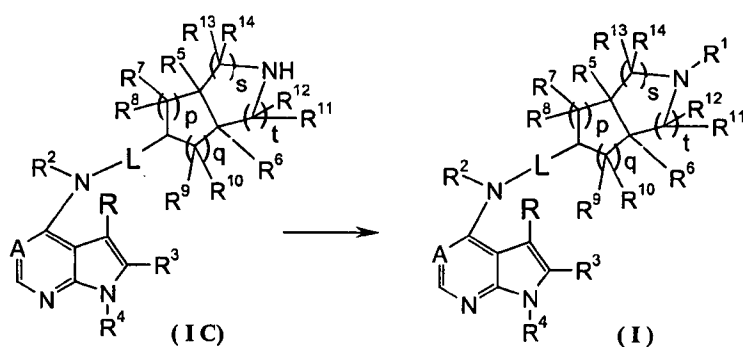
通式(IA)化合物和通式(IB)化合物，在鹼性條件下進行反應，得到通式(I)化合物；

提供鹼性條件的試劑包括但不限於有機鹼類和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙

胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸鈹；

其中：X 為鹵素，A、R、L、R¹ 至 R¹⁴、p、q、s 或 t 的定義如通式(I)中所述；較佳 R¹ 為第三丁氧基羰基；L 較佳為鍵。

本發明通式(I)所示的化合物或其鹽的製備方法，包括以下步驟：



當 R¹ 為第三丁氧基羰基時，通式(I)化合物視需要進一步脫去第三丁氧基羰基，得到通式(IC)化合物或其可藥用的鹽；通式(IC)化合物或其可藥用的鹽與羧酸、鹵氣、磺鹵氣、羧酸酯、環氧乙烷衍生物或鹵代物在鹼性條件下在溶劑中進行反應，得到通式(I)化合物；

反應溶劑包括但不限於：四氫呋喃、乙醇、甲醇、正丁醇、二氯甲烷、1,4-二氧六環或 N,N-二甲基甲醯胺；

提供鹼性條件的試劑包括但不限於有機鹼類和無機鹼類，該有機鹼類包括但不限於三乙胺、N,N-二異丙基乙胺、正丁基鋰、第三丁醇鉀，該無機鹼類包括但不限於氫化鈉、碳酸鈉、碳酸氫鈉、碳酸鉀、碳酸氫鉀或碳酸鈹；

其中：A、R、L、R¹ 至 R¹⁴、p、q、s 或 t 的定義如通式

(I)中所述；其中 L 較佳為鍵。

具體實施方式

以下結合實施例用於進一步描述本發明，但這些實施例並非限制著本發明的範圍。本發明實施例中未註明具體條件的實驗方法，通常按照常規條件，或按照原料或商品製造廠商所建議的條件。未註明具體來源的試劑，為市場購買的常規試劑。

實施例

化合物的結構是藉由核磁共振(NMR)或/和質譜(MS)來確定的。NMR 位移(δ)以 10^{-6} (ppm)的單位給出。NMR 的測定是用 Bruker AVANCE-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)，內標準物為四甲基矽烷(TMS)。

MS 的測定用 FINNIGAN LCQAd(ESI)質譜儀(生產商: Thermo, 型號: Finnigan LCQ advantage MAX)。

HPLC 的測定使用安捷倫 1200DAD 高壓液相色譜儀(Sunfire C18 150×4.6mm 色譜管柱)和 Waters 2695-2996 高壓液相色譜儀(Gimini C18 150×4.6mm 色譜管柱)。

激酶平均抑制率及 IC₅₀ 值的測定用 NovoStar 酶標儀(德國 BMG 公司)。

薄層層析矽膠板使用煙臺黃海 HSGF254 或青島 GF254 矽膠板，薄層層析法(TLC)使用的矽膠板採用的規格是 0.15mm 至 0.2mm，薄層層析分離純化產品採用的規格是 0.4 mm 至 0.5mm。

柱層析一般使用煙臺黃海矽膠 200 至 300 目矽膠為載體。

本發明的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，或可購買自 ABCR GmbH & Co. KG，Acros Organics，Aldrich Chemical Company，韶遠化學科技 (Accela ChemBio Inc)、達瑞化學品等公司。

實施例中無特殊說明，反應能夠均在氫氣氛或氮氣氛下進行。

氫氣氛或氮氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣或氮氣氣球。

氫氣氛是指反應瓶連接一個約 1L 容積的氫氣氣球。

加壓氫化反應使用 Parr 3916EKX 型氫化儀和清藍 QL-500 型氫氣發生器或 HC2-SS 型氫化儀。

氫化反應通常抽真空，充入氫氣，反復操作 3 次。

微波反應使用 CEM Discover-S 908860 型微波反應器。

實施例中無特殊說明，溶液是指水溶液。

實施例中無特殊說明，反應的溫度為室溫，為 20℃ 至 30℃。

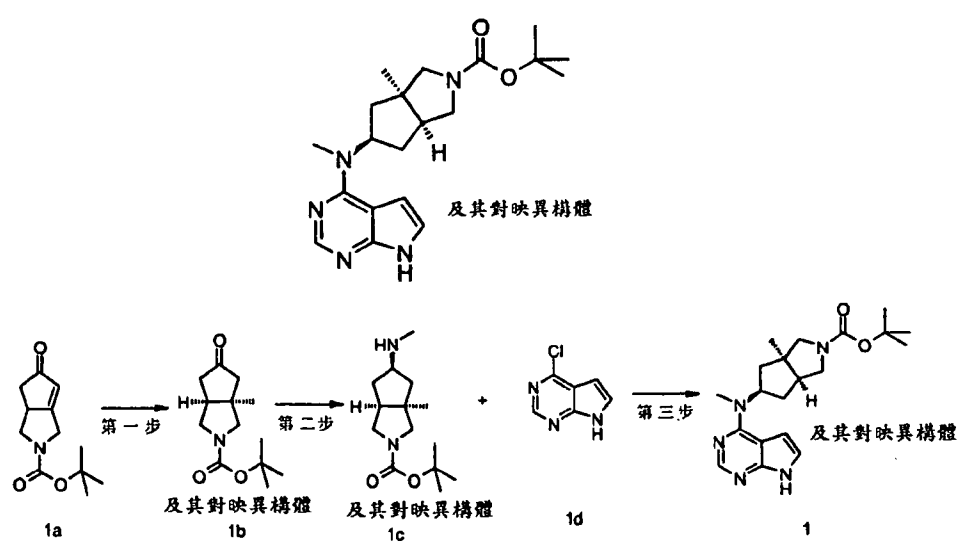
實施例中的反應進程的監測採用薄層層析法(TLC)，反應所使用的展開劑的體系有：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正己烷和乙酸乙酯體系，C：石油醚和乙酸乙酯體系，D：丙酮，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節。

純化化合物採用的柱層析的洗脫劑的體系和薄層層析法的展開劑體系包括：A：二氯甲烷和甲醇體系，B：正

己烷和乙酸乙酯體系，C：二氯甲烷和丙酮體系，溶劑的體積比根據化合物的極性不同而進行調節，也可以加入少量的三乙胺和醋酸等鹼性或酸性試劑進行調節。

實施例 1

(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯



第一步

(3a*R*, 6a*S*/3a*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將碘化亞銅(770mg, 4mmol)溶解於 10mL 四氫呋喃中，冷至-78℃，滴加 3 M 甲基溴化鎂的乙醚溶液(30mL, 6.7mmol)，滴畢反應 30 分鐘，升溫至-35℃，滴加 10mL 5-酮-3, 3a, 4, 5-四氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1a(500mg, 2.24mmol)的四氫呋喃溶液，滴畢反應 30 分鐘。升至室溫，滴加 10mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙

酯萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(3a*R*, 6a*S*/3a*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1b(500mg，褐色油狀物)，不經純化直接進行下一步反應。

第二步

(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將粗製(3a*R*, 6a*S*/3a*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1b(200mg，0.84mmol)溶解於 5mL 甲醇中，加入 2mL 37%的甲基胺-乙醇溶液和三乙醯氧基硼氫化鈉(532mg，2.5mmol)，反應 16 小時。滴加 10mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，用乙酸乙酯萃取(10mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到標題產物(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1c(130mg，褐色油狀物)，產率：61.0%。

MS *m/z* (ESI): 255.2 [*M*+1]

第三步

(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 1d(60mg，0.39mmol)溶解於 5mL 水中，加入(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

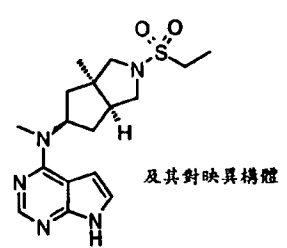
1c(100mg, 0.39mmol)和碳酸鉀(322mg, 2.34mmol), 於 100°C 下反應 16 小時。用乙酸乙酯萃取反應液(10mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1(40mg, 白色固體), 產率: 28.8%。

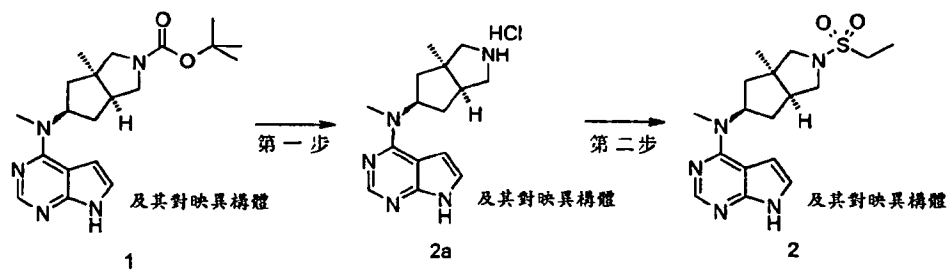
MS *m/z* (ESI): 372.5[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.38 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.05-7.04 (m, 1H), 6.57-6.56 (m, 1H), 5.57-5.52 (m, 1H), 3.56-3.49 (m, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.25-2.21 (m, 2H), 1.89-1.87 (m, 2H), 1.67-1.65 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 0.88-0.86 (m, 2H)

實施例 2

N-((3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-2-(乙基磺醯基)-3a-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺





第一步

N-甲基-*N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將 (3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1 (1 g, 2.7 mmol) 溶解於 15 mL 6 M 氯化氫的甲醇溶液中，反應 12 小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 2a (1.2 g, 白色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 272.2 [M+1]

第二步

N-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-2-(乙基磺醯基)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺

將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 2a (100 mg, 0.37 mmol) 和三乙胺 (112 mg, 1.11 mmol) 溶解於 5 mL 四氫呋喃中，滴加乙磺醯氯 (95 mg, 0.74 mmol)，

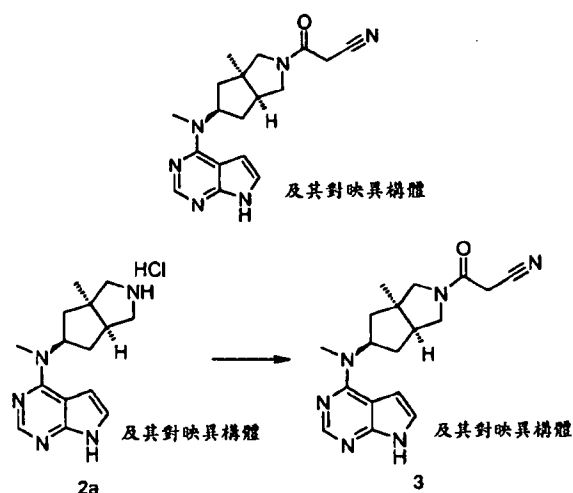
反應 16 小時。加入 20mL 水，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-2-(乙基磺醯基)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 2(28mg，白色固體)，產率：21.5%。

MS *m/z* (ESI): 364.2 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.56 (s, 1H), 8.25-8.23 (m, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 5.51-5.49 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.38 (s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.43-1.41 (m, 3H)

實施例 3

3-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-羰基丙腈



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基八

氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽
酸鹽 **2a**(50mg, 0.18mmol)和二氰基乙酸乙酯(49mg, 0.36
mmol)溶解於 3mL 乙醇中，滴加 1,4-二氮雜環辛烷(56mg,
0.36mmol)，於 40°C 下反應 16 小時。加入 20mL 水，用乙
酸乙酯萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鎂乾燥，過
濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所
得殘餘物，得到標題產物 3-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)
-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六
氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)-3-羰基丙腈 **3**(46mg, 白色固
體)，產率：56.8%。

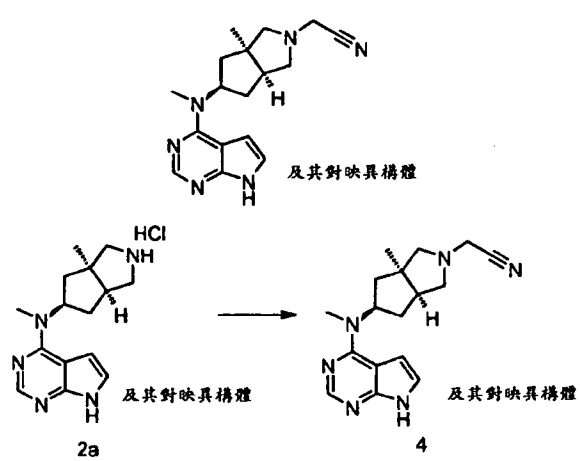
MS *m/z* (ESI): 339.1 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 12.58 (s, 1H), 8.27-8.25
(m, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.26-7.24 (m, 1H), 5.58-
5.53 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.75-3.58 (m, 6H), 3.39
(s, 3H), 3.22-3.16 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.99-1.97
(m, 1H)

實施例 4

2-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯
并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)

乙腈



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 2a(50mg, 0.18mmol)溶於 5mL 乙腈中，加入碳酸鉀(75mg, 0.54mmol)，溴乙腈(24mg, 0.2mmol)和 5mL 二氯甲烷，反應 16 小時。加入少量水淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷萃取(10mL×3)，合併有機相，依次用水(5mL)，飽和氯化鈉溶液(5mL)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*/3*aS*, 5*S*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙腈 4(20mg, 白色固體)，產率：35.1%。

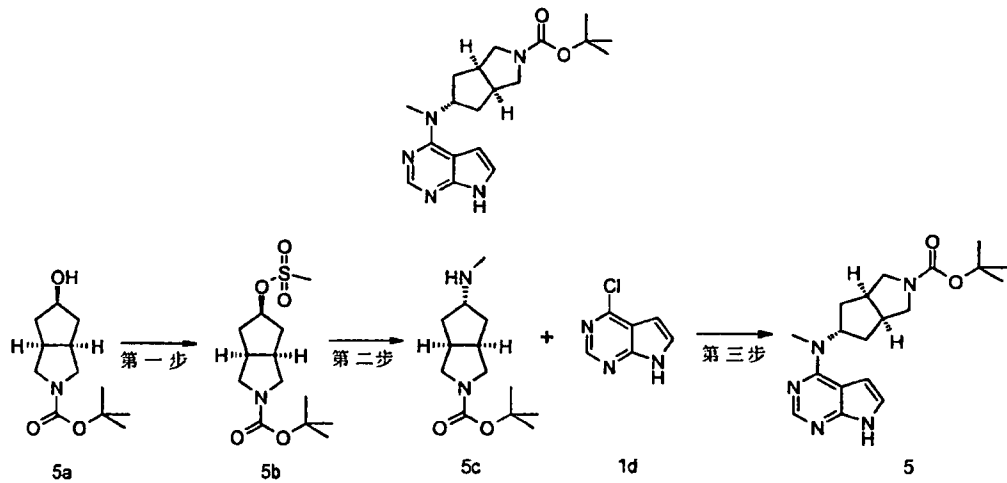
MS *m/z* (ESI): 311.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.64 (s, 1H), 8.12-8.10 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.86-3.85 (m, 2H), 3.14-3.13 (m, 3H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.62-2.60 (m, 1H), 2.08-2.06 (m, 3H), 1.86-1.80 (m, 1H), 1.70-1.69 (m, 1H), 1.58-1.55 (m, 1H), 1.30-1.18 (m, 2H), 0.86

(s, 3H)

實施例 5

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯



第一步

(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基磺醯氧基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-羥基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5a(9g, 40mmol)溶於 150mL 二氯甲烷中，在 0℃ 下加入甲磺醯氯(4.70mL, 60mmol)和三乙胺(11.20 mL, 80mmol)，室溫下反應 2 小時。向反應液加入 200mL 飽和碳酸氫鈉溶液，分液，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(200mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到標題產物(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基磺醯氧基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5b(12.00g, 黃色液體)，產率：98.4%。

第二步

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-
甲酸第三丁酯

將(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基磺醯氧基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5b(60mg, 0.2mmol)溶解於 10mL 甲醇中，加入 5mL 甲基胺，於 40℃ 下反應 16 小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5c(60mg, 褐色油狀物)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 241.5 [M+1]

第三步

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5c(200mg, 0.8mmol)和 4-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶 1d(127mg, 0.8mmol)溶解於 5mL 正丁醇中，滴加三乙胺(168mg, 1.6mmol)，於 100℃ 下反應 48 小時。減壓濃縮反應液，加入 10mL 水和 10mL 乙酸乙酯，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5(5mg, 白色固體)，產率：5.0%。

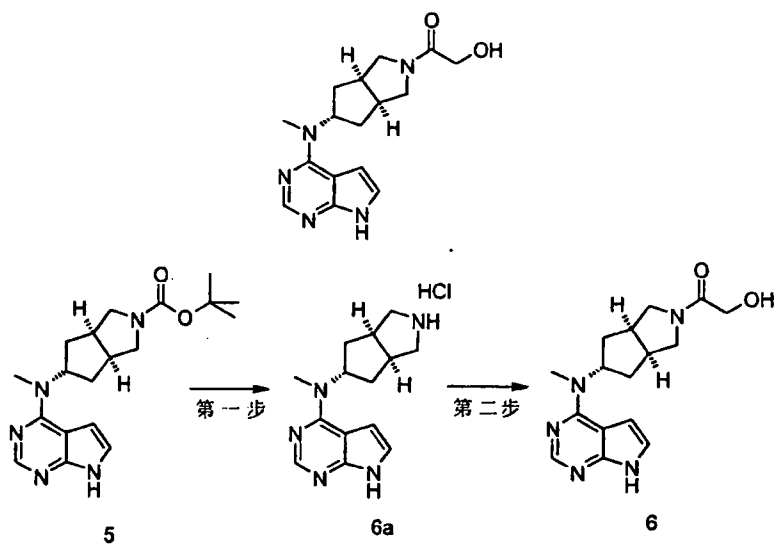
MS *m/z* (ESI): 358.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.58-5.54 (m, 1H),

3.65-3.62 (m, 2H), 3.27-3.23 (m, 5H), 2.86-2.81 (m, 2H), 2.06-2.02 (m, 2H), 1.93-1.91 (m, 2H), 1.49 (s, 6H)

實施例 6

2-羥基-1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



第一步

N-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 5 (1.5 g, 4.2mmol)溶解於 20mL 1 M 氯化氫的甲醇溶液中，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(1.5g, 褐色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 258.1 [M+1]

第二步

2-羥基-1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮

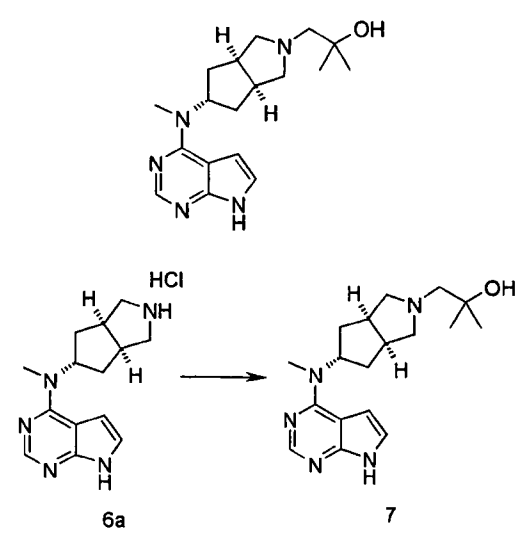
將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.3mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，加入 2-羥基乙酸(26mg, 0.3mmol)，三乙胺(103mg, 1.02mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(194mg, 0.45mmol)，反應 16 小時。向反應液中加入 10mL 水，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 2-羥基-1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 6(10mg, 白色固體)，產率：9.7%。

MS *m/z* (ESI): 316.2 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H), 4.03-3.99 (m, 2H), 3.60-3.57 (m, 2H), 3.24-3.22 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.78-1.75 (m, 2H)

實施例 7

2-甲基-1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-2-醇



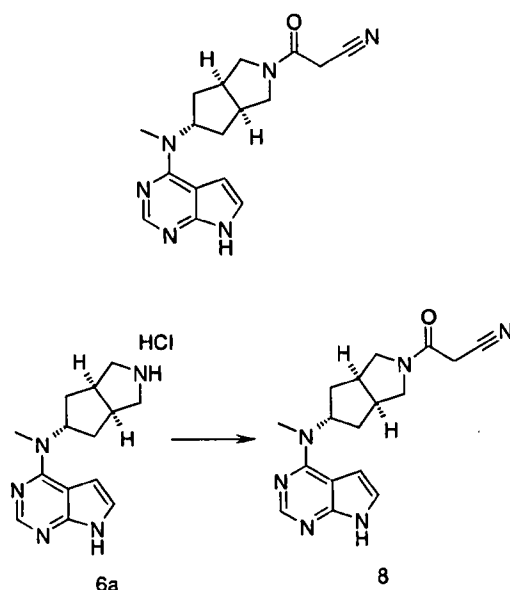
將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 甲醇中，加入 2,2-二甲基環氧乙烷(42mg, 0.58mmol)，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-甲基-1-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-2-醇 7(50mg, 淺黃色固體)，產率：39.1%。

MS *m/z* (ESI): 330.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.68 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.14-7.13 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.12 (s, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.18 (s, 4H), 3.07-3.01 (m, 3H), 2.84 (d, 2H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.68 (s, 2H), 1.33-1.18 (m, 6H)

實施例 8

3-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-羰基丙腈



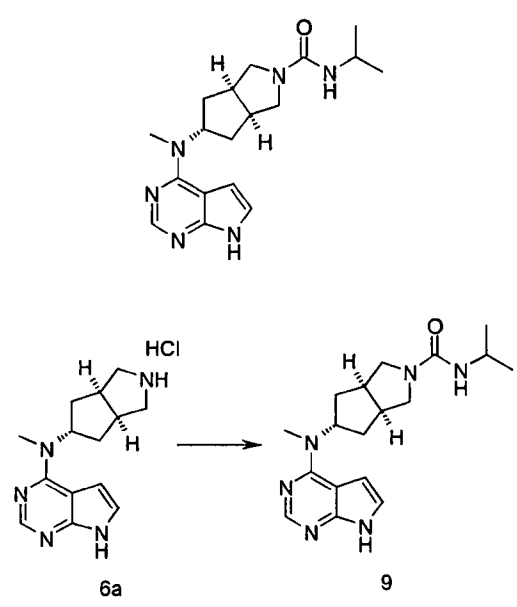
將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-胺鹽酸鹽 **6a** (100mg, 0.34mmol) 溶解於 5mL 正丁醇中，加入 2-氰基乙酸乙酯 (77mg, 0.68mmol) 和二氯雙雜環 (103mg, 0.68mmol)，40℃ 下反應 15 小時。減壓濃縮反應液，向殘餘物中加入 50mL 乙酸乙酯，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (15mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 3-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-3-羰基丙腈 **8** (15mg, 淺黃色固體)，產率：13.6%。

MS *m/z* (ESI): 325.1 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.79 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 5.68-5.64 (m, 1H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 3.47-3.37 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.08-2.91 (m, 2H), 2.09-2.05 (m, 2H), 1.96-1.94 (m, 2H)

實施例 9

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-*N*-異丙基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.39 mmol)溶解於 5mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，滴加三乙胺(39 mg, 0.39mmol)，反應 30 分鐘，加入 2-異氰醯丙烷(33mg, 0.39mmol)，反應 16 小時。向反應液中加入 10mL 水和 10mL 乙酸乙酯，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-*N*-異丙基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺 9(15mg, 白色固體)，產率：11.3%。

MS *m/z* (ESI): 343.3 [M+1]

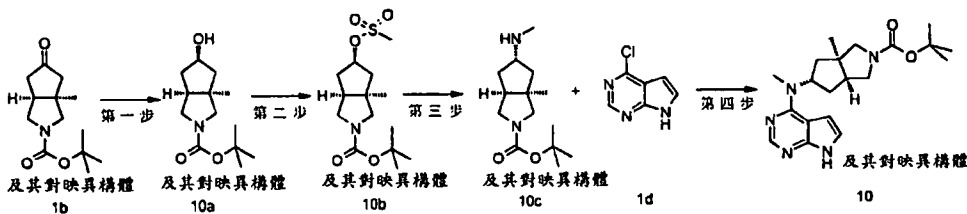
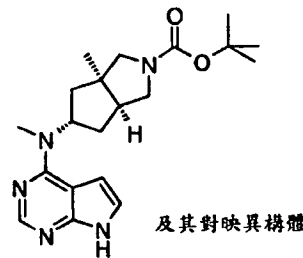
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.18 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.63-5.58 (m, 1H),

4.06-4.01 (m, 2H), 3.63-3.58 (m, 2H), 3.26-3.21 (m, 5H), 2.92-2.88 (m, 2H), 2.04-2.01 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H), 1.89-1.74 (m, 6H)

實施例 10

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

第三丁酯



第一步

(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-5-羥基-3a-甲基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將粗製 (3a*R*, 6a*S*/3a*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-羧基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 1b(1g, 4.2mmol)溶解於 10mL 甲醇中，加入硼氫化鈉(320mg, 8.4mmol)，反應 1 小時。將反應液倒入 50mL 飽和氯化銨溶液中，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合併有機相，依次用水(5mL×3)，飽和氯化鈉溶液(5mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾

液，得到粗製標題產物(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-5-羥基-3a-甲基六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10a (900mg，無色油狀物)，不經純化直接用於下一步反應。

第二步

(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲磺醯氧基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將粗製(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-5-羥基-3a-甲基六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10a(1g, 4.2mmol)溶解於 10mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(1.27g, 12.6mmol)，於 0℃ 下滴加 5mL 甲磺醯氯(700mg, 6.2mmol)的二氯甲烷溶液，滴畢升至室溫反應 16 小時。將反應液倒入 10mL 水中，分液，合併有機相，依次用飽和碳酸氫鈉溶液(10mL×3)，飽和氯化鈉溶液(10mL×3)洗滌，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到標題產物(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲磺醯氧基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10b(1.2g，淡黃色油狀物)，產率：92.3%。

第三步

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將(3a*R*, 5*R*, 6a*S*/3a*S*, 5*S*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲磺醯氧基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10b(500mg, 1.6mmol)溶解於 10mL 1M 甲胺的甲醇溶液中，於 40℃ 下反應 16 小時。於 40℃ 下減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物(3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)

六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10c(350mg, 淡黃色油狀物), 不經純化直接用於下一步反應。

第四步

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸

第三丁酯

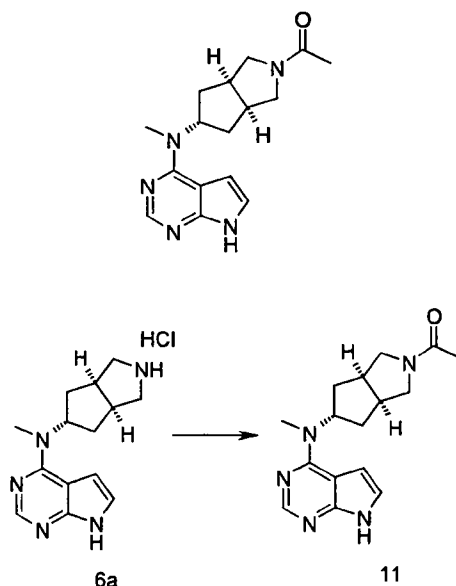
將粗製(3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10c(350mg, 1.37mmol)溶解於 10mL 正丁醇中, 加入 4-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶 1d(320mg, 2.06mmol)和三乙胺(410mg, 4.13mmol), 於 100°C 下反應 16 小時。冷至室溫, 將反應液倒入 50mL 水中, 加入 20mL 乙酸乙酯, 分液, 水相用乙酸乙酯萃取(10mL), 合併有機相, 依次用水(5mL×3), 飽和氯化鈉溶液(5mL×3)洗滌, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 (3a*R*, 5*S*, 6a*S*/3a*S*, 5*R*, 6a*R*)-3a-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10(20mg, 淡黃色固體), 產率: 3.9%。
MS *m/z* (ESI): 372.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.47-5.44 (m, 1H), 3.52 (t, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.28 (d, 1H), 3.20 (d, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.33-2.30 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H), 1.96-1.91 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 2H), 1.42 (s, 9H),

1.22 (s, 3H)

實施例 11

1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(200mg, 0.68mmol)溶解於 20mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(206mg, 2.04mmol)，反應 30 分鐘，滴加乙酐(53mg, 0.68mmol)，反應 16 小時。向反應液中加入 10mL 水，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 1-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 11(20mg, 白色固體)，產率：9.8%。

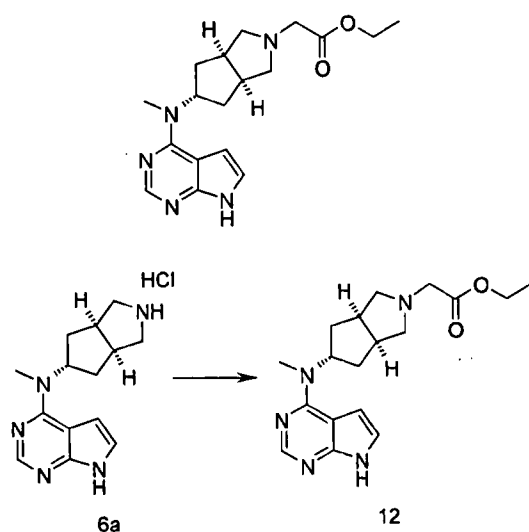
MS *m/z* (ESI): 300.3 [*M*+1]

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃): δ 11.32 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.66-5.61 (m, 1H), 3.77-

3.71 (m, 2H), 3.43-3.40 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.87-2.95(m, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.94-1.89 (m, 2H)

實施例 12

2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸乙酯



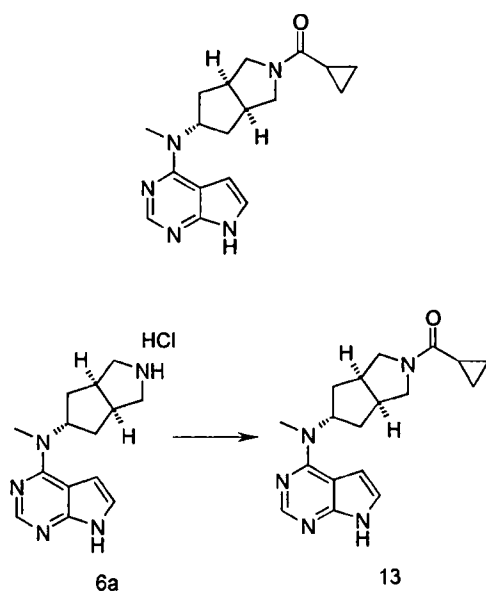
將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)和碳酸鉀(94mg, 0.68mmol)溶解於 5mL 1,4-二氧六環中，反應 30 分鐘，滴加 2-溴乙酸乙酯(56mg, 0.34mmol)，反應 4 小時。加入 50mL 二氯甲烷溶解殘餘物，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸乙酯 12(24mg, 白色固體)，產率：21.4%。
MS *m/z* (ESI): 344.4[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.54 (s, 1H), 8.09 (s,

1H), 7.07-7.06 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 5.36-5.34 (m, 1H), 4.11 (q, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.67-2.65 (m, 4H), 1.95-1.93 (m, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.25-1.18 (m, 5H)

實施例 13

環丙基((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)甲酮



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(69mg, 0.68mmol)，反應 30 分鐘，加入環丙基甲醯氯(39mg, 0.37 mmol)，反應 3 小時。加入 50mL 二氯甲烷溶解殘餘物，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物環丙基((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡

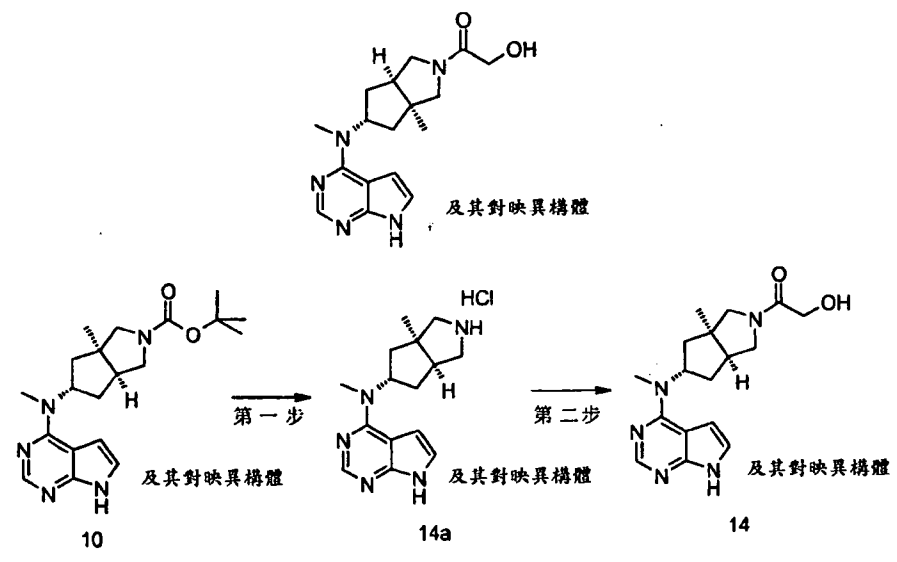
咯-2(1*H*)-基)甲酮 13(26mg，白色固體)，產率：23.6%。

MS *m/z* (ESI): 326.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.11-7.10 (m, 1H), 6.52-6.51 (m, 1H), 5.48-5.44 (m, 1H), 3.85-3.83 (m, 1H), 3.55-3.49 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.81-2.79 (m, 1H), 2.03-1.98 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 3H), 0.78-0.71 (m, 4H)

實施例 14

2-羥基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



第一步

N-甲基-*N*-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將(3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-

吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 10(1.56g, 4.2mmol)溶解於 20mL 1M 氯化氫的甲醇溶液中，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 14a(1.5g, 褐色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

第二步

2-羥基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮

將粗製 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 14a(70mg, 0.22mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(67mg, 0.66mmol)，反應 30 分鐘，加入 2-羥基乙酸(25mg, 0.33mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(210mg, 0.33mmol)，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，用 HPLC 製備得到標題產物 2-羥基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*/3*aS*, 5*R*, 6*aR*)-3*a*-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 14(11mg, 淡黃色固體)，產率：13.9%。

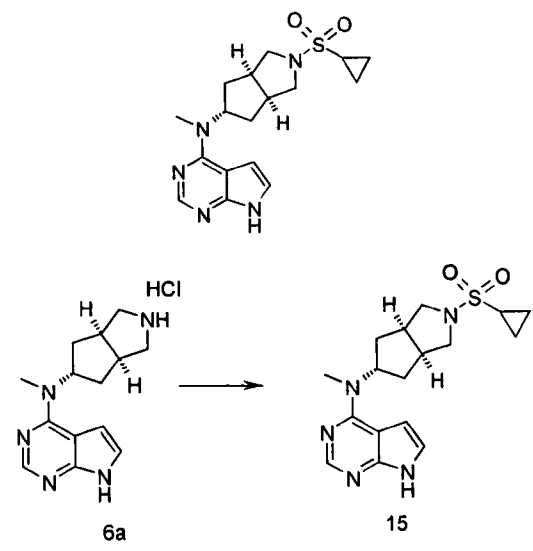
MS *m/z* (ESI): 330.4[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.01-3.66 (m, 2H), 3.64-3.58 (m, 1H), 3.23 (s,

3H), 2.11 (d, 1H), 2.10-2.08 (m, 1H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.30-1.19 (m, 5H)

實施例 15

N-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(環丙基磺醯基)八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 **6a**(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(78mg, 0.7mmol)，反應 30 分鐘，滴加環丙基磺醯氯(54mg, 0.4 mmol)，反應 16 小時。向反應液中加入 10mL 水，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 *N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(環丙基磺醯基)八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺 **15**(20mg, 白色固體)，產率：14.3%。

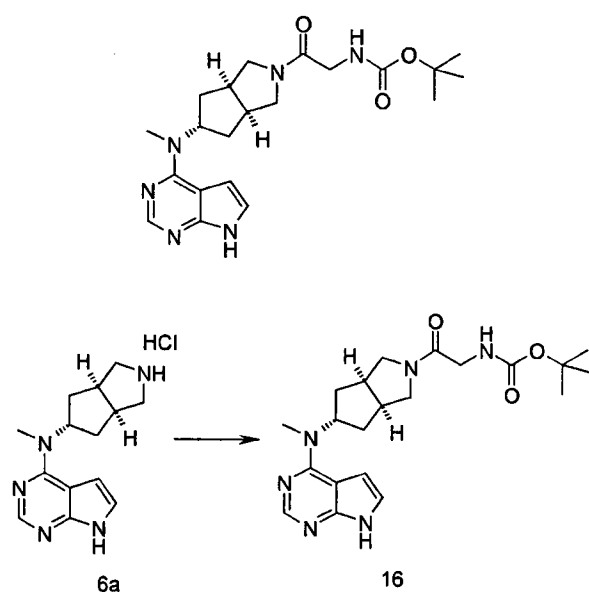
MS *m/z* (ESI): 362.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.11 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 3.57(s,

2H), 3.31-3.25 (m, 4H), 2.95-2.93 (m, 2H), 2.39-2.27 (m, 2H), 1.25-1.20 (m, 4H), 1.04-1.03 (m, 2H), 0.87-0.86 (m, 2H)

實施例 16

2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-羰基乙基胺基甲酸第三丁酯



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(500mg, 1.7mmol)溶解於 20mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(0.47mL, 3.4mmol)，反應 1 小時，加入 2-(第三丁氧基甲醯胺)乙酸(0.36g, 2.04mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.76g, 2.04mmol)，反應 11 小時。向反應液中加入 100mL 二氯甲烷，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，

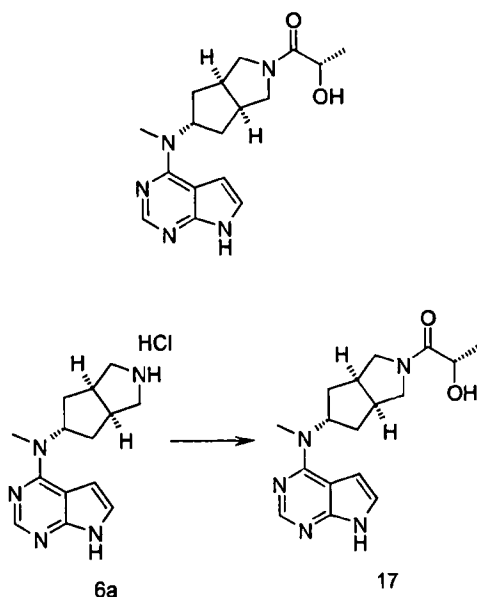
得到標題產物 2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-羧基乙基胺基甲酸第三丁酯 16(320mg, 淡黃色固體), 產率: 45.5%。

MS *m/z* (ESI): 415.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.13-7.12 (m, 1H), 6.76-6.75 (m, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.49-5.47 (m, 1H), 3.73-3.59 (m, 4H), 3.28-3.20 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.79-2.78 (m, 1H), 2.02-1.95 (m, 2H), 1.81-1.76 (m, 2H), 1.39 (s, 9H)

實施例 17

(*S*)-2-羥基-1-((3a*R*, 5*R*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-1-酮



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-

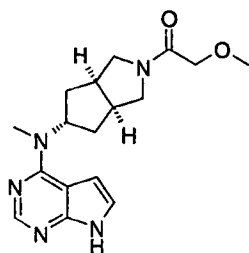
基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 **6a**(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(101mg, 1mmol), (*S*)-2-羥基丙酸(46mg, 0.5mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(190mg, 0.5mmol), 反應 16 小時。減壓濃縮反應液, 用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物(*S*)-2-羥基-1-((3*aR*, 5*R*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-1-酮 **17**(13mg, 淡黃色固體), 產率: 11.6%。

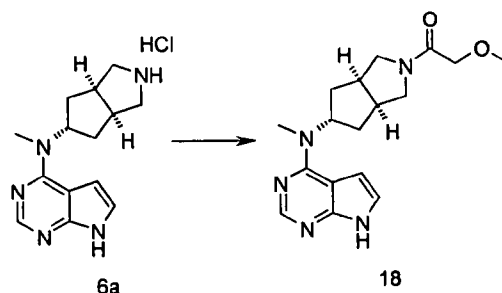
MS *m/z* (ESI): 330.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.46-5.44 (m, 1H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.32-4.28 (m, 1H), 3.65-3.60 (m, 3H), 3.32-3.23 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 2H), 2.88-2.79 (m, 2H), 2.01-1.95 (m, 2H), 1.77-1.74 (m, 2H), 1.23-1.17 (m, 3H)

實施例 18

2-甲氧基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



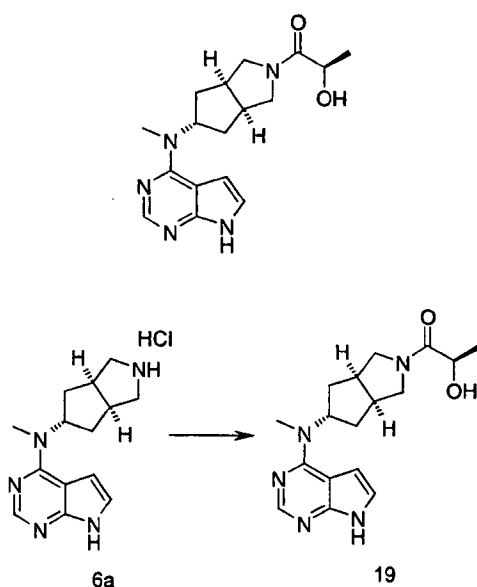


將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 **6a**(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(103mg, 1.02mmol)，反應 30 分鐘，滴加 2-甲氧基乙酸(30mg, 0.33mmol)，反應 16 小時。向反應液中加入 10mL 水，分液，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 2-甲氧基-1-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 **18**(20mg, 白色固體)，產率：17.9%。
MS *m/z* (ESI): 330.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.51 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.66-5.58 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.50-3.46 (m, 4H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.97-2.86 (m, 2H), 2.08-2.04 (m, 2H), 1.95-1.93 (m, 2H)

實施例 19

(*R*)-2-羥基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-1-酮

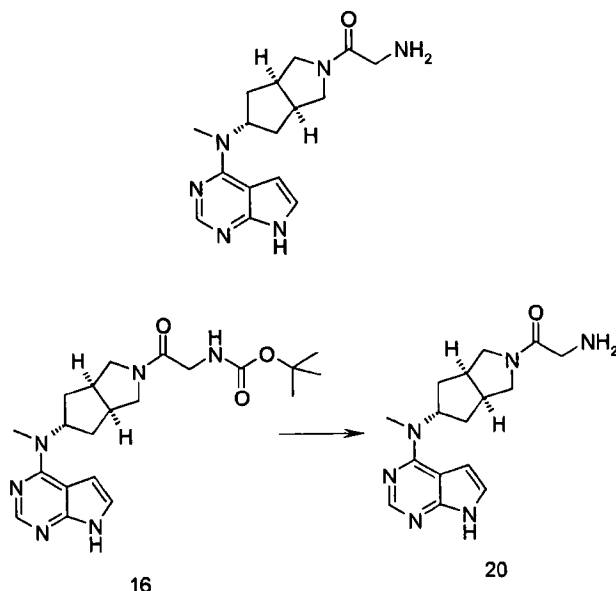


將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 **6a** (100mg, 0.34mmol) 溶解於 5mL 二氯甲烷中，加入 (*R*)-2-羥基丙酸 (46mg, 0.5mmol) 和 (7-偶氮苯并三氮唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (190mg, 0.5mmol)，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (*R*)-2-羥基-1-((3*aR*, 5*S*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙基-1-酮 **19** (6mg, 黃色固體)，產率：5.4%。
MS *m/z* (ESI): 330.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 8.09–8.08 (m, 1H), 7.12–7.11 (m, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.47–5.45 (m, 1H), 4.87–4.82 (m, 1H), 4.31–4.27 (m, 1H), 3.67–3.60 (m, 3H), 3.32–3.24 (m, 1H), 3.22–3.15 (m, 3H), 2.89–2.79 (m, 2H), 2.03–1.95 (m, 2H), 1.79–1.74 (m, 2H), 1.23–1.17 (m, 3H)

實施例 20

2-胺基-1-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



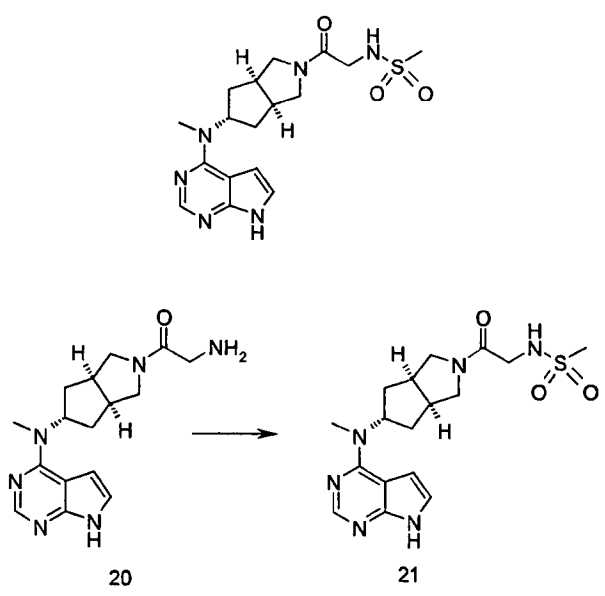
將 2-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-羰基乙基胺基甲酸第三丁酯 16(261mg, 0.63mmol)溶解於 8mL 二氯甲烷中，滴加 2mL 三氟乙酸，反應 1 小時。向反應液中加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取(20mL×2)，向水相中滴加 1 M 氫氧化鈉溶液調 pH 值為 9，用二氯甲烷萃取(30mL×5)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-胺基-1-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 20(145mg, 淡黃色固體)，產率：73.2%。

MS *m/z* (ESI): 315.5 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.93 (s, 1H), 8.30 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.21-7.20 (m, 1H), 6.63-6.62 (m, 1H), 5.49-5.45 (m, 1H), 3.83-3.65 (m, 4H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.93-2.83 (m, 2H), 2.03-1.97 (m, 2H), 1.83-1.81 (m, 2H)

實施例 21

N-(2-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-2-羰基乙基)甲磺醯胺



將 2-胺基-1-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 20(60mg, 0.19mmol)溶解於 10mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(38mg, 0.38mmol)，冰浴下向反應液中滴加甲磺醯氯(24mg, 0.29mmol)，室溫下反應 2 小時。減壓濃縮反應液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 *N*-(2-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]

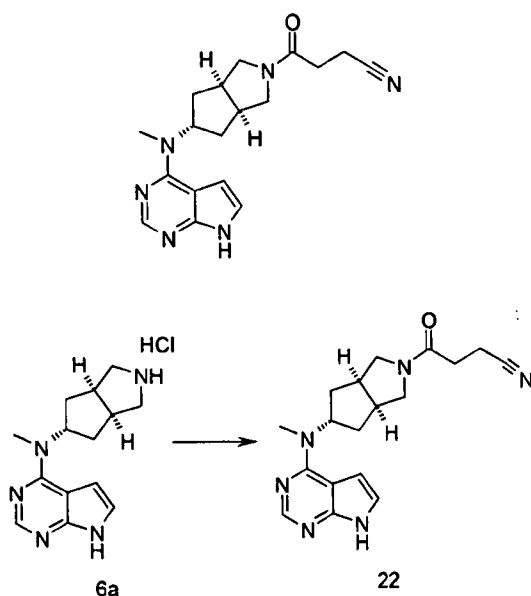
嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)-2-羰基
乙基)甲磺醯胺 21(8mg, 淡黃色固體), 產率: 11.3%。

MS *m/z* (ESI): 393.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 6.55-6.53 (m, 1H), 5.50-5.46 (m, 1H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.65-3.60 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.93-2.73 (m, 2H), 1.99-1.94 (m, 2H), 1.78 -1.75 (m, 2H)

實施例 22

4-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)
胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)-4-羰基丁腈



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[c]吡咯-5-
基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg,
0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(101mg,
1mmol), 3-氰基丙酸(37mg, 0.37mmol)和(7-偶氮苯并三氮
唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(194mg, 0.5mmol),

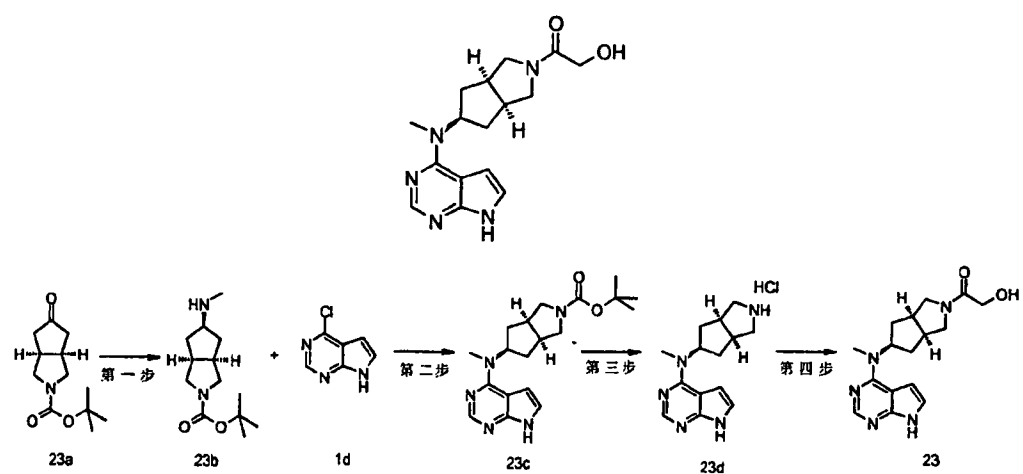
反應 24 小時。加入 10mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷萃取(15mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 4-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)-4-羰基丁腈 22(6mg，白色固體)，產率：5.2%。

MS *m/z* (ESI): 339.4[M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.61 (s, 1H), 8.10-8.09 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.54-6.53 (m, 1H), 3.69-3.57 (m, 2H), 3.36-3.35 (m, 6H), 3.24-3.21 (m, 1H), 3.16-3.15(m, 3H), 2.65-2.64 (m, 3H), 1.25-1.24(m, 3H)

實施例 23

2-羥基-1-((3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮



第一步

(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-

甲酸第三丁酯

將 (3a*R*, 6a*S*)-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 23a(1.0g, 4.44mmol)溶解於 20mL 2 M 甲基胺中，反應 1 小時。分批加入氰基硼氫化鈉(420mg, 6.66 mmol)，反應 1 小時。減壓濃縮反應液，加入 50mL 二氯甲烷溶解殘餘物，用飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物 (3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 23b(1.23g, 黃色油狀物)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 241.3 [M+1]

第二步

(3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將粗製 (3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 23b(1.06g, 4.41mmol)溶解於 20mL 正丁醇中，加入 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶(670mg, 4.41mmol)和碳酸鉀(1.22g, 8.82mmol)，於 110°C 下反應 24 小時。減壓濃縮反應液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 23c(830mg, 淡黃色固體)，產率：52.9%。

MS *m/z* (ESI): 358.2 [M+1]

第三步

N-甲基-*N*-((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將 (3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 23*c* (830mg, 2.32mmol) 溶解於 10mL 6M 氯化氫的甲醇溶液中，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，用 20mL 無水乙醚淋洗，真空乾燥，得到標題產物 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 23*d* (630mg, 灰色固體)，產率：92.6%。

第四步

2-羥基-1-((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮

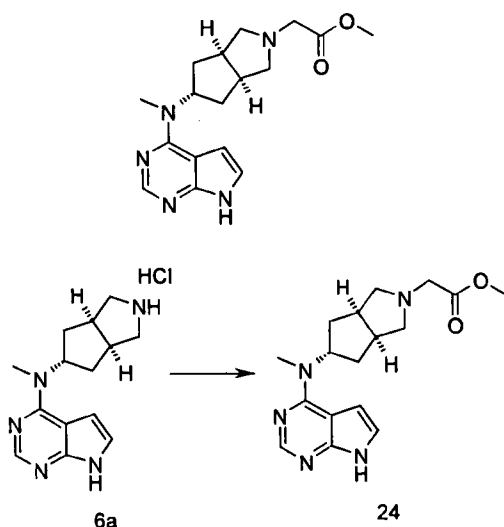
將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 23*d* (100mg, 0.34mmol) 溶解於 5mL 正丁醇中，加入 2-羥基乙酸甲酯 (61mg, 0.68mmol) 和 1,8-二氮雜二環-雙環[5, 4, 0]-7-十一烯 (103mg, 0.68mmol)，於 60°C 下反應 10 小時，升至 100°C 下反應 10 小時。減壓濃縮反應液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-羥基-1-((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酮 23 (8mg, 灰白色固體)，產率：7.5%。

MS *m/z* (ESI): 316.2 [*M*+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.32-5.30 (m, 1H), 4.52-4.49 (m, 1H); 4.08-3.99 (m, 2H), 3.54-3.51 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.02-1.99 (m, 2H), 1.57-1.52 (m, 2H)

實施例 24

2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸甲酯



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(101mg, 1mmol)和 2-溴乙酸甲酯(54mg, 0.35mmol)，反應 16 小時。加入 15mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷萃取(15mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(25mL)，無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)

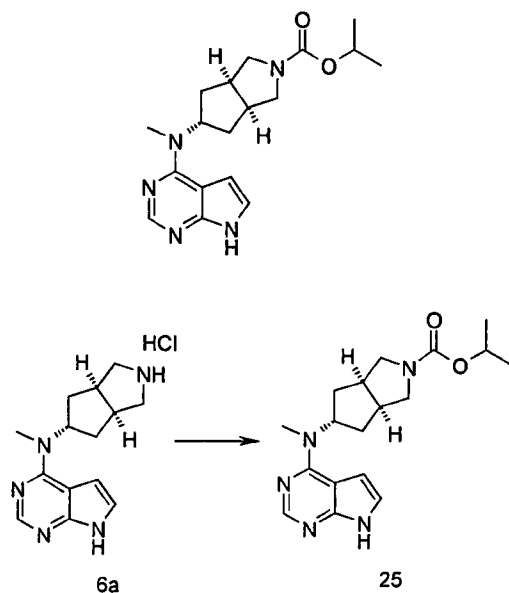
胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸甲酯 24(6mg, 白色固體), 產率: 5.4%。

MS *m/z* (ESI): 330.4[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.61 (s, 1H), 8.27-8.26 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.49-5.46 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.40-3.33 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.90-2.83 (m, 4H), 2.57-2.55 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.83-1.78 (m, 2H), 1.47-1.46 (m, 1H)

實施例 25

2-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸甲酯



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中, 加入三乙胺(101mg, 1mmol)和氯甲酸異丙酯(46mg, 0.37mmol), 反應 16 小時。加入 15mL 飽和氯化銨溶液淬滅反應, 分液, 水相用二氯甲

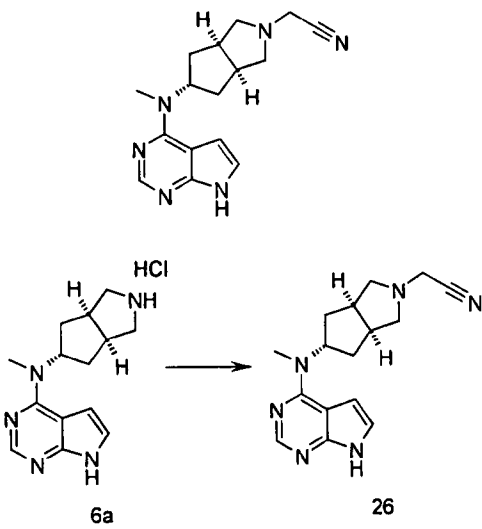
烷萃取(15mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，無水硫酸鎂乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙酸甲酯 24(6mg，白色固體)，產率：5.1%。

MS *m/z* (ESI): 344.4[M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.61 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.60-6.59 (m, 1H), 5.64-5.60 (m, 1H), 5.01-4.95 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 4H), 2.91-2.90 (m, 1H), 2.11-2.03 (m, 2H), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.31-1.30 (m, 10H)

實施例 26

2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙腈



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg，

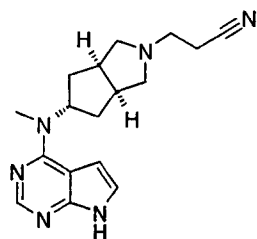
0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(101mg，1mmol)和溴乙腈(41mg，0.34mmol)，反應 24 小時。加入少量飽和氯化銨溶液淬滅反應，分液，用二氯甲烷萃取(10mL×3)，合併有機相，依次用飽和氯化銨溶液洗滌(10mL)，飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)乙腈 26(10mg，白色固體)，產率：9.9%。

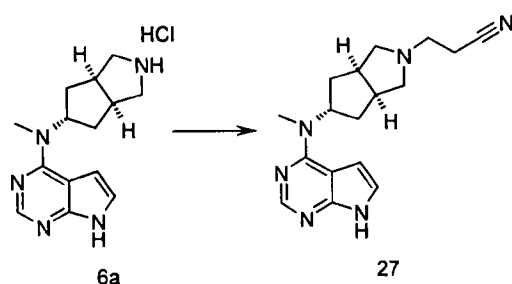
MS *m/z* (ESI): 297.2 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.43 (s, 1H), 8.33-8.32 (m, 1H), 7.10-7.09 (m, 1H), 6.72-6.71 (m, 1H), 5.50-5.43 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.87-2.86 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 2H), 2.09-2.04 (m, 2H), 1.85-1.80 (m, 4H)

實施例 27

3-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙腈





將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 5mL 二氯甲烷中，加入三乙胺(101mg, 1mmol)和 3-溴丙腈(46mg, 0.34mmol)，反應 24 小時。加入少量飽和氯化銨溶液淬滅反應，分離溶液，用二氯甲烷萃取(10mL×3)，合併有機相，依次用飽和氯化銨溶液洗滌(10mL)，飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-基)丙腈 27(10mg, 白色固體)，產率：9.4%。

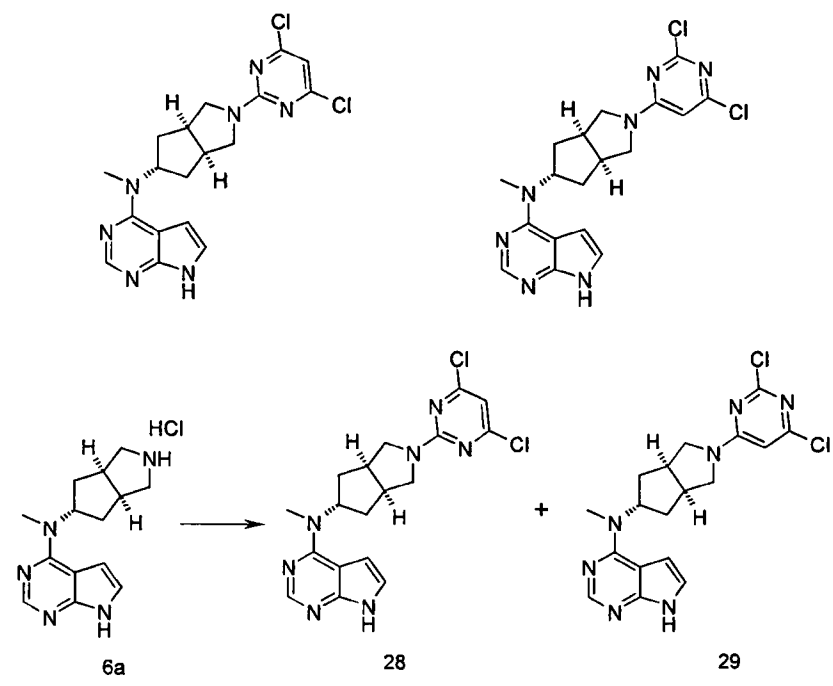
MS *m/z* (ESI): 311.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.77 (s, 1H), 8.35-8.34 (m, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.75-6.74 (m, 1H), 5.50-5.41 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 2.83-2.80 (m, 4H), 2.63-2.59 (m, 4H), 1.98-1.81 (m, 4H), 1.81-1.78 (m, 2H)

實施例 28、29

N-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(4,6-二氯嘧啶-2-基)八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺
N-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(2,6-二氯嘧啶-4-基)八氫環戊并[*c*]

吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺



將 *N*-甲基-*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(55mg, 0.2 mmol)溶解於 5mL 乙醇中，滴加三乙胺(52mg, 0.5mmol)，反應 30 分鐘，加入 2,4,6-三氯嘧啶(32mg, 0.2mmol)，反應 16 小時。減壓濃縮反應液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，用 HPLC 製備分別得到標題產物 *N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(4,6-二氯嘧啶-2-基)八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 28(10mg, 白色固體)，產率：20.0%；*N*-((3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-2-(2,6-二氯嘧啶-4-基)八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 29(20mg, 白色固體)，產率：40.0%。

MS *m/z* (ESI): 404.3 [M+1]

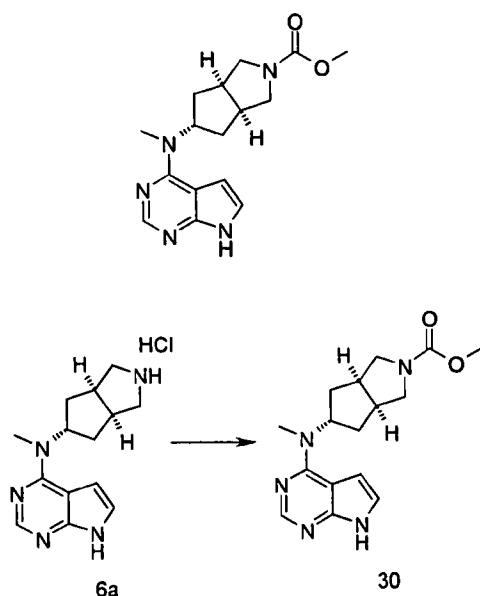
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.81 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d, 1H), 5.64-5.60

(m, 1H), 3.90-3.85 (m, 2H), 3.59-3.56 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.04-2.96 (m, 2H), 2.13-2.05 (m, 2H), 1.99-1.95 (m, 2H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.97 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.52 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.69-5.65 (m, 1H), 3.96-3.92 (m, 1H), 3.68-3.64 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 3.06-3.01 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 2H), 1.98-1.95 (m, 2H)

實施例 30

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸甲酯



將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(100mg, 0.34mmol)溶解於 15mL 二氯甲烷中，冰浴下加入氯甲酸甲酯(44mg, 0.47mmol)和三乙胺(59mg, 0.58mmol)，室溫下反應 16 小時。向反應液中加入少量飽和碳酸氫鈉溶液，用

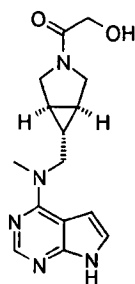
二氯甲烷萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸甲酯 30(50mg，白色固體)，產率：41.0%。

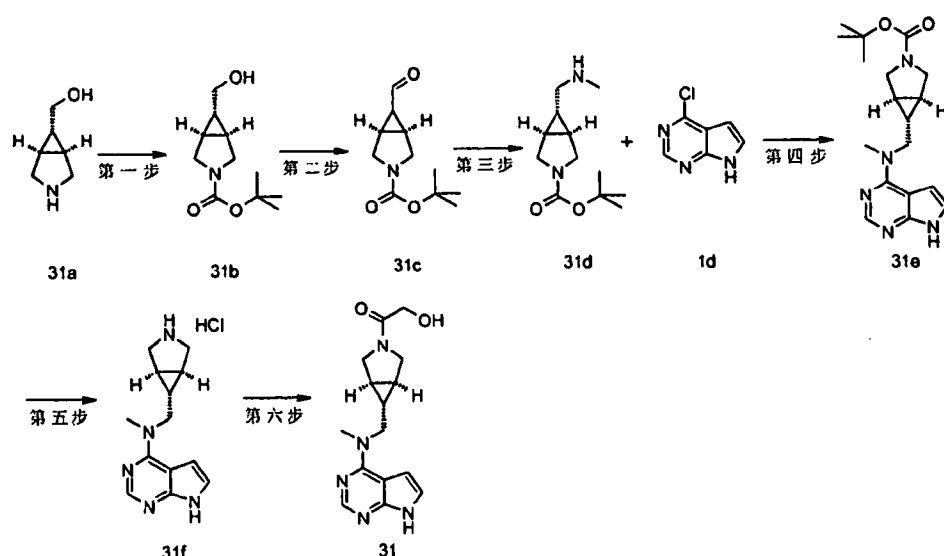
MS *m/z* (ESI): 316.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.06-7.05 (m, 1H), 6.54-6.53 (m, 1H), 5.60-5.56 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.92-1.82 (m, 2H)

實施例 31

2-羥基-1-((1*R*, 5*S*, 6*S*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙酮





第一步

(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(羥甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯

將(1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲醇 31a(10g, 88.4mmol)溶解於二氧六環和水(V:V=3:2)的混合溶劑中，加入氫氧化鈉(4.2g, 106mmol)和二碳酸二第三丁酯(28.9g, 132.6mmol)，反應 10 小時。向反應液中加入 50mL 水，用乙酸乙酯萃取(150mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(羥甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31b(16.9g, 淡黃色液體)，產率：89.9%。

第二步

(1*R*, 5*S*)-6-甲酸基-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯

將草醯氯(2.41mL, 28.1mmol)溶解於 100mL 二氯甲烷中，於-78℃下滴加二甲基亞碲(4.32mL, 60.8mmol)，滴畢反應 30 分鐘後加入(1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-(羥甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31b(5.0g, 23.4mmol)，加畢反應 1 小時後滴加三乙胺(16.23mL, 117mmol)，滴畢於室溫下反應 30 分鐘。向反應液中加入 200mL 二氯甲烷、50mL 水、50mL 1 M 的鹽酸和 50mL 飽和碳酸氫鈉溶液，分液，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 C 純化所得殘餘物，得到標題產物(1*R*, 5*S*)-6-甲酰基-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31c(4.12 g, 淡黃色液體)，產率：82.4%。

第三步

(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯

將(1*R*, 5*S*)-6-甲酰基-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31c(3.05 g, 14.4mmol)溶解於 20mL 甲基胺的甲醇溶液，反應 24 小時，冰浴下分批加入氰基硼氫化鈉(1.09 g, 17.3mmol)，室溫下反應 2 小時。加入 15mL 飽和氯化鈉溶液和 15mL 水，用乙酸乙酯萃取(30mL×5)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(15mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31d(3.95g, 無色油狀物)，不經純化直接用於下一

步反應。

MS m/z (ESI): 227.46 [M+1]

第四步

(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶 1d(2.21g, 14.4mmol) 溶解於 30mL 正丁醇中，加入(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31d (3.25g, 14.4mmol)和碳酸鉀(3.97g, 28.8mmol)，於 120℃ 下反應 24 小時。向反應液中加入 150mL 乙酸乙酯和 20mL 水，分離溶液，有機相用飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31e (1.82g, 白色固體)，產率：36.8%。

MS m/z (ESI): 344.2 [M+1]

第五步

N-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺

將(1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯 31e(1.72g, 5.01mmol)溶解於 20mL 1 M 氯化氫的甲醇溶液，反應 14 小時。減壓濃縮反應液，殘餘物用二氯甲烷

和乙醚的混合溶液(V:V=1:1)洗滌，真空乾燥，得到標題產物 *N*-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 31f(1.17g，灰白色固體)，產率：95.9%。

MS *m/z* (ESI): 244.46 [M+1]

第六步

2-羥基-1-((1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙酮

將 *N*-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 31f(100mg，0.36mmol)溶解於 5mL 四氫呋喃中，加入三乙胺(111mg，1.1mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N*, *N*, *N'*, *N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(204mg，0.54mmol)，反應 30 分鐘，加入 2-羥基乙酸(30mg，0.39mmol)，反應 16 小時。加入少量飽和氯化銨溶液淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷萃取(10mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-羥基-1-((1*R*, 5*S*, 6*s*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙酮 31(5mg，黃色固體)，產率：4.7%。

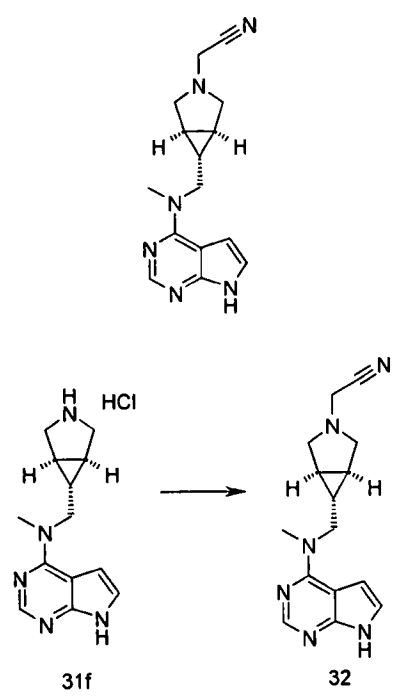
MS *m/z* (ESI): 300.45 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.64(s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.12-7.11 (m, 1H), 6.61-6.60 (m, 1H), 5.34-5.33 (m,

1H), 4.09-4.04 (m, 2H), 3.83-3.81 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 1.79-1.72 (m, 2H), 1.53-1.45(m, 2H), 1.31-1.28 (m, 1H), 1.00-0.89 (m, 2H)

實施例 32

2-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙腈



將 *N*-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺 31f(100mg, 0.36mmol)溶解於 5mL 乙腈中，加入三乙胺(109mg, 1.1mmol)和溴乙腈(47.5mg, 0.4mmol)，反應 16 小時。加入少量飽和氯化銨溶液淬滅反應，分液，水相用二氯甲烷萃取(10mL x3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-6-((甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)甲基)-3-氮雜

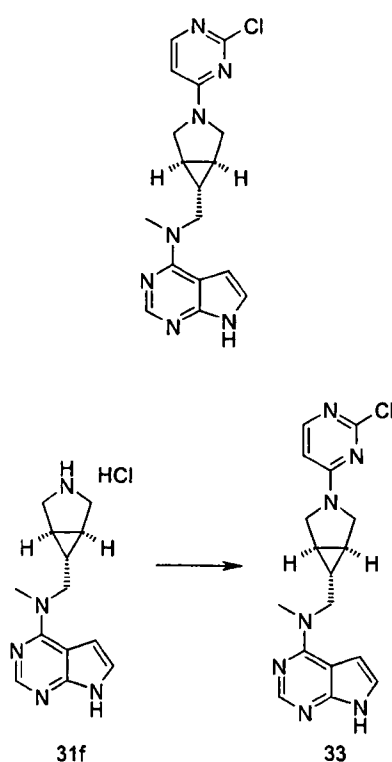
雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙腈 32(15mg, 白色固體), 產率: 14.9%。

MS m/z (ESI): 283.2 [M+1]

^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 10.64 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.09-7.08 (m, 1H), 6.64-6.63 (m, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.63(s, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.00-2.98(m, 2H), 2.75-2.73 (m, 2H), 1.57-1.53 (m, 2H), 1.33-1.30 (m, 1H)

實施例 33

N-(((1*R*, 5*S*, 6*S*)-3-(2-氯嘓啶-4-基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-胺



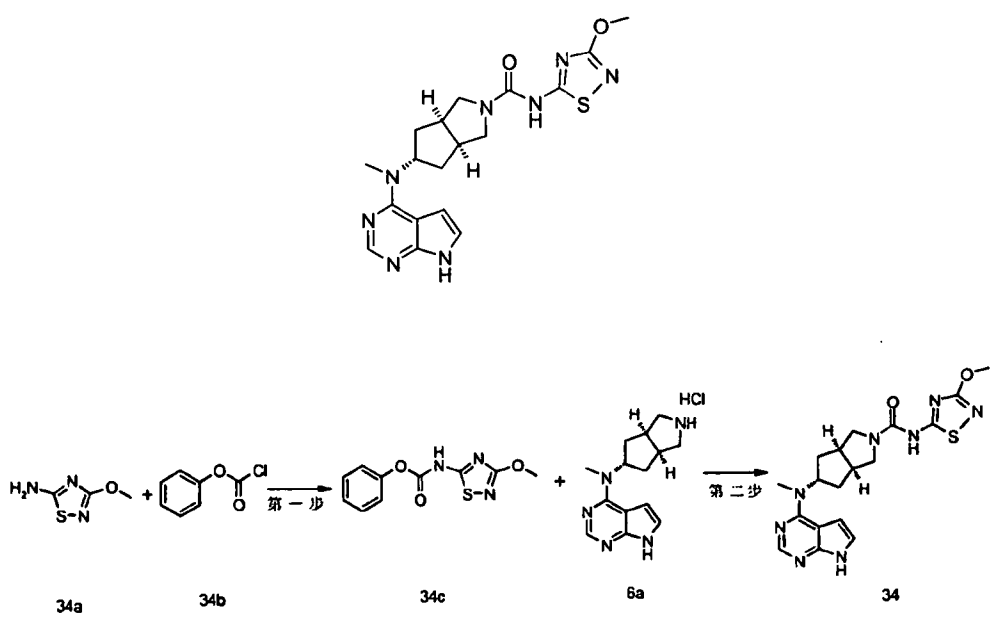
將 *N*-((1*R*, 5*S*, 6*r*)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基甲基)-*N*-甲基-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-胺 31f(100mg, 0.36mmol)溶解於 5mL 乙醇中, 加入三乙胺(108mg, 1.07

mmol)和 2,4-二氯嘧啶(26.6mg, 0.17mmol), 反應 16 小時。
減壓濃縮反應液, 用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得
殘餘物, 得到標題產物 *N*-(((1*R*, 5*S*, 6*S*)-3-(2-氯嘧啶-4-
基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-*N*-甲基-7*H*-
吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺 33(5mg, 白色固體), 產率: 7.9%。
MS *m/z* (ESI): 356.1 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.46 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.03-4.01 (m, 1H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.49-3.47 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.96-1.94 (m, 2H), 1.07-1.05 (m, 1H)

實施例 34

(3*aR*, 5*s*, 6*aS*)-*N*-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲
基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基))六氫環戊并[*c*]
吡咯-2(1*H*)-甲醯胺



第一步

3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯

將 3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-胺 34a(500mg, 3.82 mmol)和氯甲酸苯酯 34b(600mg, 3.82mmol)溶解於 20mL 二氯甲烷中，滴加三乙胺(0.8mL, 5.73mmol)，滴畢反應 16 小時。向反應液中加入 30mL 水稀釋，分液，水相用二氯甲烷萃取(20mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮反應液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 34c(200mg, 白色固體)，產率：20.8%。

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

第二步

(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-*N*-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-yl)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺

將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(120mg, 0.47mmol)溶解於 15mL 四氫呋喃中，加入 3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 34c(117mg, 0.47mmol)，滴加三乙胺(0.13mL, 0.94mmol)，滴畢於 60℃ 下反應 5 小時。向反應液中加入 30mL 水，用二氯甲烷萃取(50mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(3a*R*, 5*s*, 6a*S*)-*N*-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*])

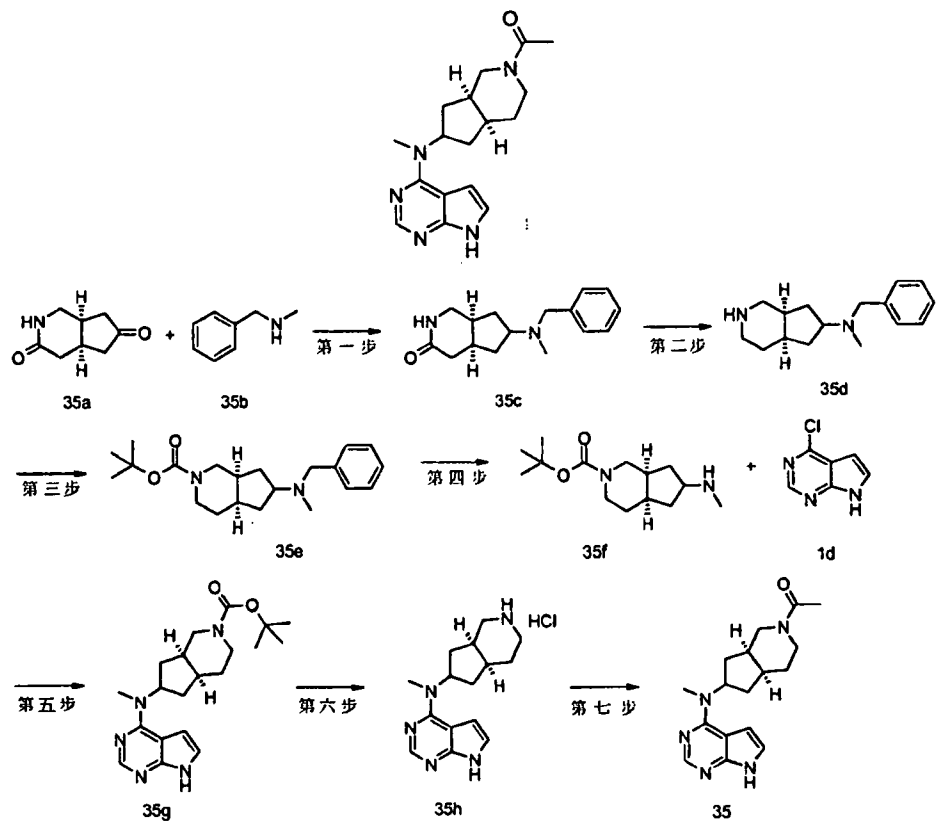
嘧啶-4-基) 胺基))六氢环戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酰胺
34(50mg, 白色固体), 产率: 25.9%。

MS *m/z* (ESI): 412.9 [M-1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60(m, 2H), 8.08(s, 1H), 7.06-7.05(m, 1H), 6.53-6.51 (m, 1H), 5.48-5.44(m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.69-3.65(m, 2H), 3.37-3.32(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.90-2.88(m, 2H), 2.02-1.99(m, 2H), 1.80-1.77(m, 2H)

實施例 35

1-((4*aS*, 7*aR*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4*aH*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*)-基)乙酮



第一步

(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

將(4a*S*, 7a*S*)-四氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3, 6(2*H*, 4*H*)-二酮 35a(3g, 19.60mmol, 採用公知的方法 “*Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(17), 2893 - 2904” 製備而得)和 *N*-甲基苄胺 35b(2.37g, 19.60mmol)溶解於 5mL 甲醇中，滴加 2 滴醋酸，攪拌反應 3 小時。加入氰基硼氫化鈉(1.80g, 29.40mmol)，反應 12 小時。過濾，減壓濃縮反應液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 35c(1.99g, 黃色固體)，產率：39.8%。

MS *m/z* (ESI): 259.2 [*M*+1]

第二步

(4a*S*, 7a*S*)-*N*-苯基-*N*-甲基八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-胺

將(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 35c(3.90g, 15.11mmol)溶解於 150mL 四氫呋喃中，冰浴下，分批加入四氫鋰鋁(3g, 78.60mmol)，攪拌反應 48 小時。向反應液中加入 10mL 冰水，過濾，用 50mL 二氯甲烷沖洗，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(4a*S*, 7a*S*)-*N*-苯基-*N*-甲基八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-胺 35d(3.69g, 白色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 245.2 [*M*+1]

第三步

(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶

-2(3*H*)-甲酸第三丁酯

將(4a*S*, 7a*S*)-*N*-苯基-*N*-甲基八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-胺 35d (3.69 g, 15.11mmol)溶解於 50mL 二氯甲烷中，加入二碳酸二第三丁酯(4.94g, 22.60mmol)和三乙胺(3.81g, 37.75mmol)，攪拌反應 12 小時。向反應液中加入 20mL 水，用二氯甲烷萃取(30mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35e (3.28 g, 淡黃色固體)，產率：63%。

MS *m/z* (ESI): 345.3 [M+1]

第四步

(4a*S*, 7a*S*)-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯

將(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35e(2g, 5.81mmol)溶解於 150mL 甲醇中，加入氫氧化鈮/碳(500mg, 25%)，氫氣置換三次，攪拌反應 72 小時。過濾，用 20mL 甲醇沖洗，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(4a*S*, 7a*S*)-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35f(1.72g, 無色粘稠液體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 255.2 [M+1]

第五步

(4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)

六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 1d(1.78g, 11.65 mmol)溶解於 50mL 1,4-二氧六環中,加入(4a*S*,7a*S*)-6-(甲基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35f(2.96g, 11.65mmol)和碳酸鉀(3.22g, 23.30mmol),於 110℃下反應 48 小時。反應液減壓濃縮,加入 50mL 水,用乙酸乙酯萃取(30mL×3),合併有機相,無水硫酸鈉乾燥,過濾,減壓濃縮濾液,用矽膠管柱色譜法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物,得到標題產物(4a*S*,7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35g(1.34g, 白色固體),產率:31%。
MS *m/z* (ESI): 372.2 [M+1]

第六步

N-甲基-*N*-((4a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將(4a*S*,7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)氨基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 35g(1.34g, 3.61mmol)溶解於 15mL 6M 氯化氫的甲醇溶液中,反應 12 小時。減壓濃縮反應液,加入 20mL 水,滴加 10%氫氧化鈉溶液至反應液 PH 為 9 至 10,用二氯甲烷萃取(20mL×2),合併有機相,無水硫酸鈉乾燥,過濾,減壓濃縮濾液,得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((4a*S*,7a*R*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h(1g, 白色固體),不經純化直接用於下一步反

應。

MS m/z (ESI): 272.2 [M+1]

第七步

1-((4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4a*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮

將 *N*-甲基-*N*-((4a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h(100mg, 0.37 mmol)溶解於 5mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入無水乙酸(22 mg, 0.37mmol)，三乙胺(112mg, 1.10mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(106mg, 0.55mmol)和 1-羥基苯并三唑(74mg, 0.55mmol)，反應 12 小時。向反應液中加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取(10mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 1-((4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4a*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮 35(7mg, 白色固體)，產率：5%。

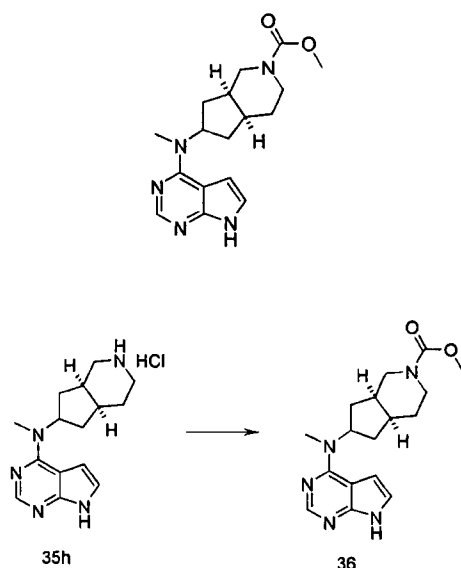
MS m/z (ESI): 314.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.34 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.43-5.45 (m, 1H), 3.88-3.91 (m, 1H), 3.27-3.55 (m, 6H), 2.28-2.30 (m, 2H), 1.91-1.96 (m, 6H), 1.58-1.60 (m, 3H)

實施例 36

(4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)

六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*)-羧酸甲酯



將 *N*-甲基-*N*-((4*aS*, 7*aR*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h (100mg, 0.37mmol) 溶解於 10mL 二氯甲烷中，冰浴下加入氯甲酸甲酯 (35mg, 0.37mmol) 和三乙胺 (56mg, 0.55mmol)，室溫下反應 12 小時。向反應液中加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取 (10mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (4*aS*, 7*aR*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*)-羧酸甲酯 36 (20mg, 白色固體)，產率：16.5%。

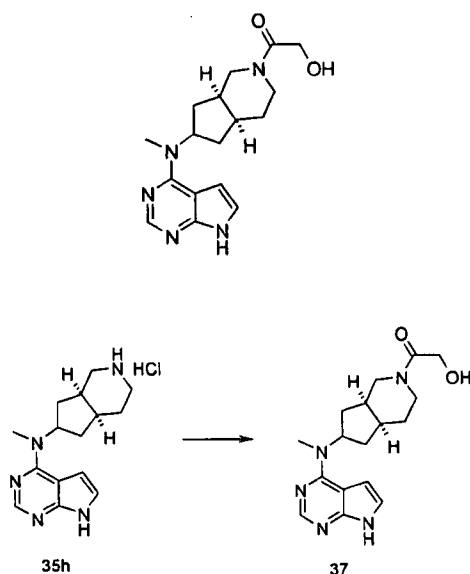
MS *m/z* (ESI): 330.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.57 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.38-5.39 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.61-3.62 (m, 2H), 3.39-3.40 (m, 1H), 3.23-3.27 (m, 4H), 2.20-2.23 (m, 2H), 2.05-2.09 (m, 1H),

1.83-1.84 (m, 2H), 1.52-1.57 (m, 3H)

實施例 37

2-羥基-1-((4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4a*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮



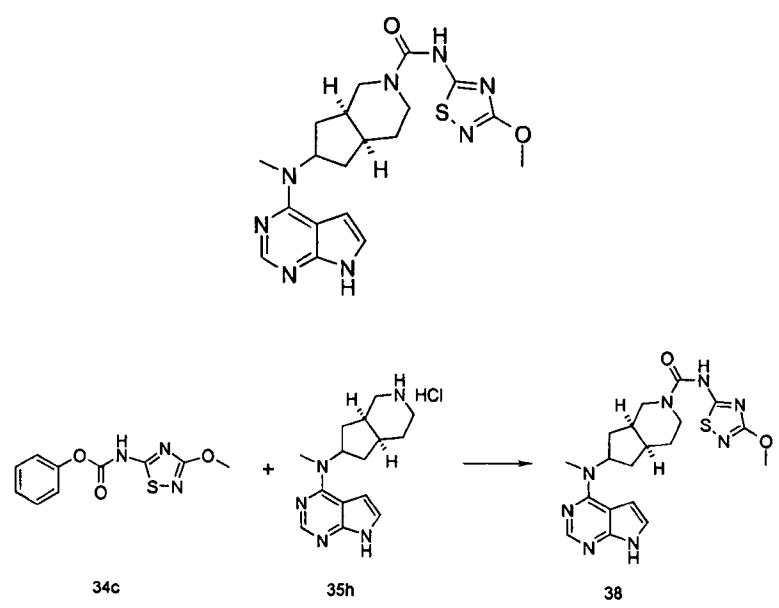
將 *N*-甲基-*N*-((4a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h (80mg, 0.30mmol) 溶解於 5mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 2-羥基乙酸(22mg, 0.30mmol)，三乙胺(89mg, 0.89mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(84mg, 0.44mmol) 和 1-羥基苯并三唑(60mg, 0.44mmol)，反應 12 小時。減壓濃縮反應液，用 HPLC 製備得到標題產物 2-羥基-1-((4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4a*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮 37 (8mg, 白色固體)，產率：8.2%。

MS *m/z* (ESI): 330.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.57 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.40-5.44 (m, 1H), 4.14-4.18 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.27(s, 3H), 3.18-3.22(m, 1H), 2.30-2.32 (m, 2H), 1.95-2.13 (m, 3H), 1.66-1.68 (m, 1H), 1.52-1.57 (m, 2H)

實施例 38

(4a*S*, 7a*R*)-*N*-(3-甲氧基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-6-(基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲醯胺



將 *N*-甲基-*N*-((4a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h (80mg, 0.30mmol)溶解於 20mL 四氫呋喃中, 加入 3-甲氧基-1, 2, 4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 34c(75mg, 0.30mmol), 滴加三乙胺(0.06mL, 0.44mmol), 滴畢於 60℃ 下反應 3 小時。向反應液中加入 30mL 水, 用二氯甲烷萃取(30mL×2), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL×2), 無水硫酸鈉乾燥,

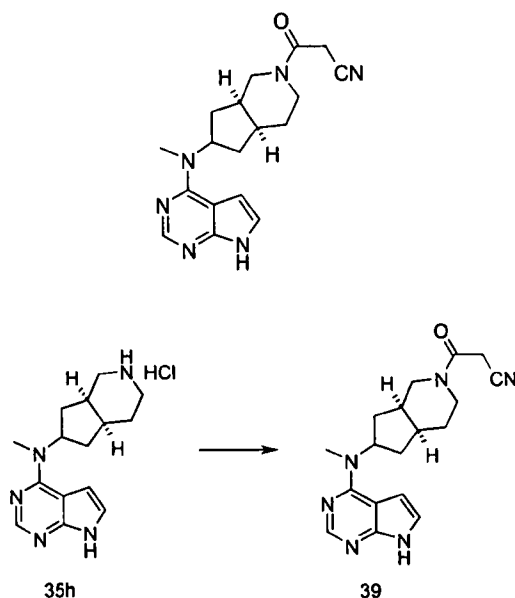
過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(4a*S*, 7a*R*)-N-(3-甲氧基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-6-(基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*)-甲醯胺 38 (30mg，白色固體)，產率：23.8%。

MS *m/z* (ESI): 429.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.63 (s, 1H), 11.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.26-4.30 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.69-3.73 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.38-3.40 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.20-2.23 (m, 2H), 1.82-1.92 (m, 3H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.40-1.48 (m, 1H)

實施例 39

3-((4a*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4a*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)-3-側氧基丙腈



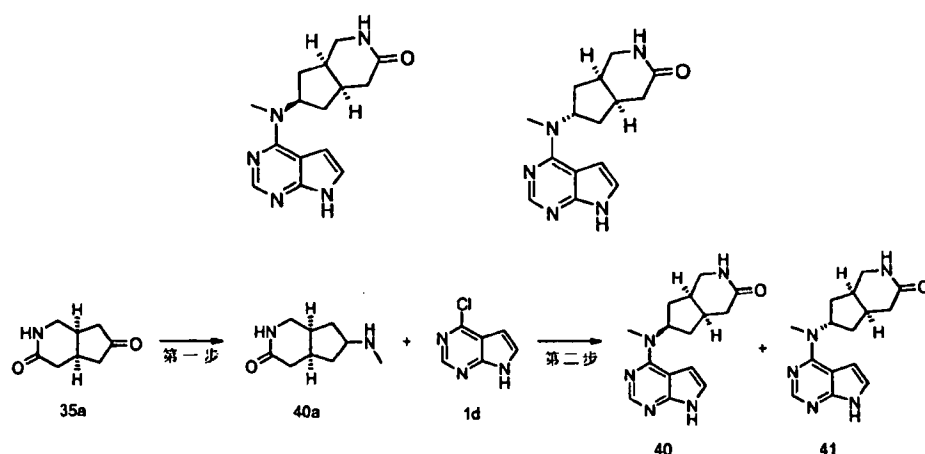
將 *N*-甲基-*N*-((4*aS*, 7*aR*)-八氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-6-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 35h (100mg, 0.37mmol) 溶解於 5mL 正丁醇中，加入 2-氰基乙酸乙酯 (83mg, 0.74mmol) 和二氫雙雜環 (113mg, 0.74mmol)，50℃ 下反應 15 小時。減壓濃縮反應液，用乙酸乙酯萃取 (20mL×2)，用飽和氯化鈉溶液洗滌 (15mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物 3-((4*aS*, 7*aR*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-2(3*H*, 4*H*, 4*aH*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*)-基)-3-側氧基丙腈 39 (35mg, 淺粉色固體)，產率：28.0%。
MS *m/z* (ESI): 339.3 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.6 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.27-5.29 (m, 1H), 4.01-4.09 (m, 2H), 3.60-3.63 (m, 1H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.08-2.10 (m, 2H), 1.81-1.88 (m, 3H), 1.23-1.43 (m, 4H)

實施例 40、41

(4*aR*, 6*R*, 7*aR*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

(4*aR*, 6*S*, 7*aR*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮



第一步

(4a*S*, 7a*S*)-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮
 將(4a*S*, 7a*S*)-四氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3, 6(2*H*, 4*H*)-二酮 35a (1 g, 6.54mmol, 採用公知的方法 “*Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(17), 2893 - 2904” 製備而得)和甲胺鹽酸鹽(200mg, 6.54mmol)溶解於 20mL 甲醇中, 滴加 2 滴醋酸, 攪拌反應 1 小時。加入氰基硼氫化鈉(600mg, 9.68mmol), 反應 12 小時。過濾, 減壓濃縮反應液, 得到粗製標題產物(4a*S*, 7a*S*)-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 40a(1g, 褐色油狀物), 不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 169.2 [*M*+1]

第二步

(4a*R*, 6*R*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮
 (4a*R*, 6*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 1d(910g, 5.95mmol) 溶解於 30mL 水中，加入(4a*S*, 7a*S*)-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 40a(1g, 5.95mmol)和碳酸鉀(1.6g, 11.59mmol)，於 100°C 下反應 12 小時。反應液減壓濃縮，加入 50mL 水，用乙酸乙酯萃取(30mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用手性 HPLC 製備得到標題產物(4a*R*, 6*R*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 40(15mg, 白色固體)，產率：0.9%；(4a*R*, 6*S*, 7a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 41(15mg, 白色固體)，產率：0.9%。

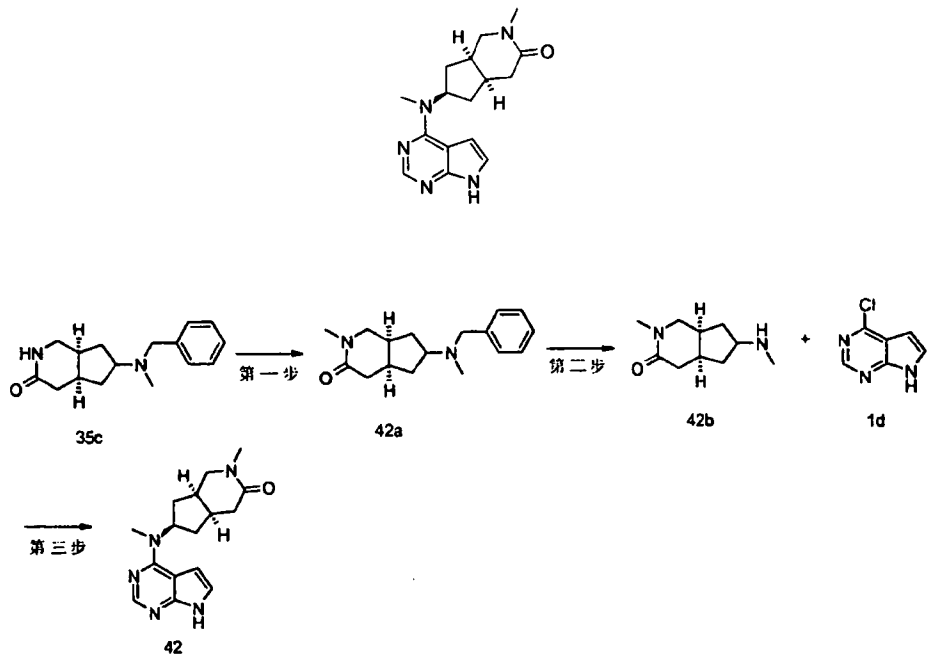
MS *m/z* (ESI): 286.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.30-2.31 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.24-5.27 (m, 1H), 3.41-3.44 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.10-3.13 (m, 1H), 2.56-2.58 (m, 1H), 2.50-2.52 (m, 2H), 2.30-2.31 (m, 1H), 2.07-2.09 (m, 2H), 1.50-1.64 (m, 2H)

實施例 42

(4a*R*, 6*R*, 7a*R*)-2-甲基-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮



第一步

(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)-2-甲基-六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

冰浴下，將(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 35c(400mg，1.55mmol)溶解於10mL 四氫呋喃中，加入氫化鈉(56mg，2.33mmol)，攪拌反應 30 min，加入碘甲烷(241mg，1.71mmol)，反應 12 小時。向反應液中加入 50mL 水，用乙酸乙酯萃取(20mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)-2-甲基-六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 42a (500mg，無色液體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 273.2 [*M*+1]

第二步

(4a*S*, 7a*S*)-2-甲基-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

將(4a*S*, 7a*S*)-6-(苯基(甲基)胺基)-2-甲基-六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 42a(500g, 1.84mmol)溶解於 10mL 甲醇中，加入氫氧化鈣/碳(125mg, 25%)，氫氣置換三次，攪拌反應 6 小時。過濾，用 10mL 甲醇沖洗，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(4a*S*, 7a*S*)-2-甲基-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 42b (300mg, 無色油狀物)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 183.2 [*M*+1]

第三步

(4a*R*, 6*R*, 7a*R*)-2-甲基-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 1d(168mg, 1.10mmol)溶解於 20mL 水中，加入(4a*S*, 7a*S*)-2-甲基-6-(甲胺基)六氫-1*H*-環戊并[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 42b (200mg, 1.10mmol)和碳酸鉀(303mg, 2.20mmol)，於 100℃ 下反應 48 小時。加入 30mL 水，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用 HPLC 製備得到標題產物(4a*R*, 6*R*, 7a*R*)-2-甲基-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡啶-3(2*H*)-酮 42 (8mg, 白色固體)，產率：5%。

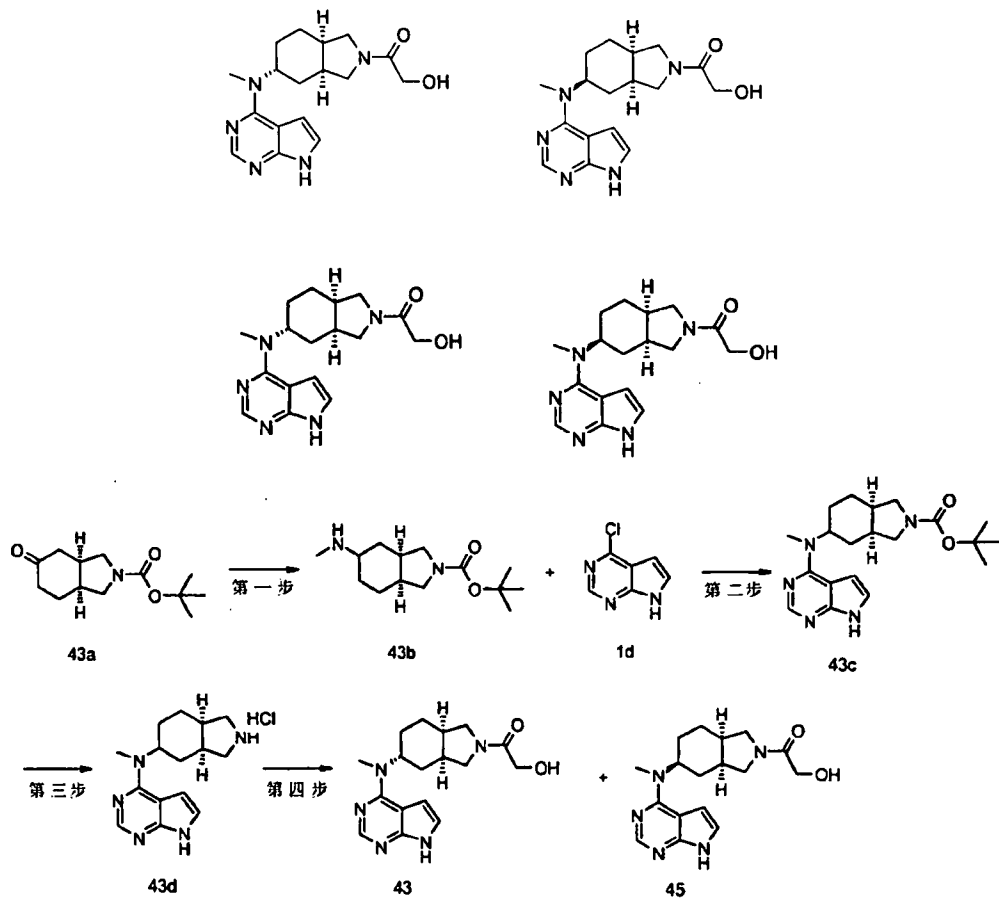
MS *m/z* (ESI): 300.3 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.10-5.15 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.15-3.16 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.40-2.44 (m, 3H), 2.14-2.16 (m, 1H), 1.90-1.92 (m, 2H), 1.35-1.47 (m, 2H)

實施例 43、45

2-羥基-1-((3a*S*, 5*R*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮

2-羥基-1-((3a*S*, 5*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮



第一步

(3aR, 7aS)-5-(甲胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯

將(3aR, 7aS)-5-羧基六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 43a(3.77g, 15.75mmol, 採用公知的方法 “*Journal of the American Chemical Society*, 2000, 122(44), 10743-10753” 製備而得)和甲胺醇溶液(0.73 g, 23.63 mmol)溶解於 50mL 甲醇中, 70℃攪拌反應 2 小時。加入氰基硼氫化鈉(2g, 31.51mmol), 70℃繼續反應 1 小時。向反應液中加入 100mL 水, 用二氯甲烷萃取(30mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 得到粗製標題產物(3aR, 7aS)-5-(甲胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 43b(3.2g, 褐色油狀物), 不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 255.2 [M+1]

第二步

(3aS, 7aR)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶 1d(1.93g, 12.58mmol)溶解於 50mL 正丁醇中, 加入(3aR, 7aS)-5-(甲胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 43b(3.20g, 12.58mmol)和碳酸鉀(3.47g, 25.16mmol), 於 110℃下反應 12 小時。向反應液中加入 100mL 水, 用乙酸乙酯萃取(100mL×2), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用矽

膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 (3a*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 43c (2.5g, 白色固體)，產率：53.2%。

MS *m/z* (ESI): 372.2 [M+1]

第三步

N-甲基-*N*-((3a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-異吲哚-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將 (3a*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1*H*-異吲哚-2(3*H*)-甲酸第三丁酯 43c (2g, 5.38mmol) 溶解於 15mL 6 M 氯化氫的甲醇溶液中，反應 12 小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((3a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-異吲哚-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 43d (1.1g, 白色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 272.3 [M+1]

第四步

2-羥基-1-((3a*S*, 5*R*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮

2-羥基-1-((3a*S*, 5*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)乙酮

將 *N*-甲基-*N*-((3a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-異吲哚-5-基)-7*H*

-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 43d(100mg, 0.37mmol) 溶解於 10mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 2-羥基乙酸 (33mg, 0.44mmol)，三乙胺(120mg, 1.11mmol)和(7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯(0.21g, 0.55mmol)，反應 12 小時。向反應液中加入 30mL 水，用乙酸乙酯萃取(20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 2-羥基-1-((3*aS*, 5*R*, 7*aR*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3*aH*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*)-基)乙酮 43(10mg, 白色固體)，產率：8.3%；2-羥基-1-((3*aS*, 5*S*, 7*aR*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-1*H*-異吲哚-2(3*H*, 3*aH*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7*aH*)-基)乙酮 45(5mg, 白色固體)，產率：4.2%。

MS *m/z* (ESI): 330.3 [*M*+1]

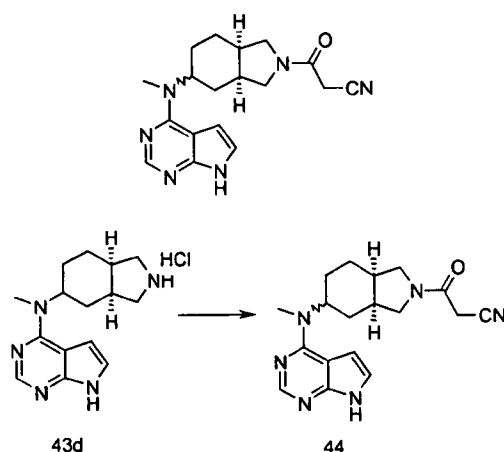
¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 8.12 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 4.96-4.99 (m, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 2H), 3.52-3.57 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.26 (d, 2H), 2.72-2.74 (m, 1H), 2.16-2.26 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 2H), 1.69-1.72 (m, 1H), 1.44-1.52 (m, 1H), 1.23-1.33 (m, 3H)

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD-*d*₄): δ 8.10 (s, 1H), 7.11 (d, 1H), 6.66 (d, 1H), 4.71-4.75 (m, 1H), 4.58-4.62 (m, 1H), 4.10-4.22 (m, 2H), 3.43-3.57 (m, 1H), 3.48 (s,

3H), 3.26 (d, 2H), 2.50-2.54 (m, 1H), 2.44-2.48 (m, 1H), 1.96-1.98 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 2H), 1.28-1.33 (m, 4H)

實施例 44

3-((3a*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-基)胺基)-1*H*-異唞啉-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)-3-側氧基丙腈



將 *N*-甲基-*N*-((3a*S*, 7a*R*)-八氫-1*H*-異唞啉-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-胺鹽酸鹽 43d (110mg, 0.41mmol) 溶解於 15mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 2-氰基乙酸 (42mg, 0.49mmol)，三乙胺 (82mg, 0.82mmol) 和 (7-偶氮苯并三氮唑)-*N,N,N',N'*-四甲基脲六氟磷酸酯 (231mg, 0.61mmol)，攪拌反應 12 小時。向反應液中加入 15mL 水，用乙酸乙酯萃取 (20mL×3)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 3-((3a*S*, 7a*R*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘓啶-4-基)胺基)-1*H*-異唞啉-2(3*H*, 3a*H*, 4*H*, 5*H*, 6*H*, 7*H*, 7a*H*)-基)-3-側氧基丙腈 44 (13mg,

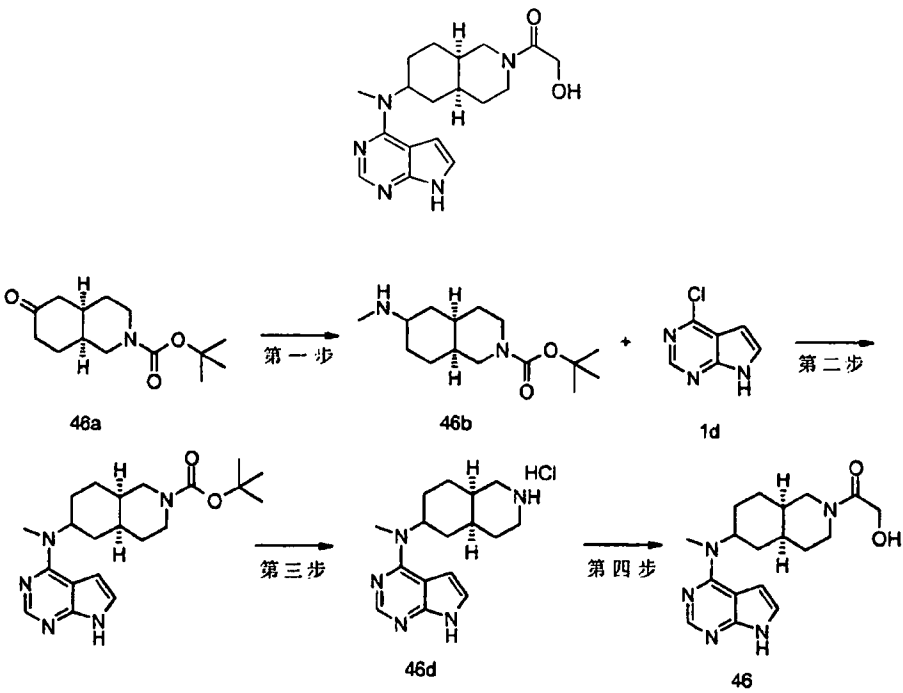
白色固體)，產率：9.5%。

MS m/z (ESI): 339.3 [M+1]

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.68 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.79 (d, 1H), 7.30 (d, 1H), 5.65–4.69 (m, 1H), 4.17–4.43 (m, 6H), 4.02 (s, 3H), 3.31–3.34 (m, 1H), 3.25–3.28 (m, 1H), 2.61–2.71 (m, 2H), 2.24–2.32 (m, 2H), 1.98–2.05 (m, 2H)

實施例 46

2-羥基-1-((4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-基)乙酮



第一步

(4a*R*, 8a*S*)-6-(甲胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將(4a*R*, 8a*S*)-6-羰基八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 46a (2.50 g, 9.87mmol, 採用公知的方法 “*Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic*

and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1995, 20, 2535-2542” 製備而得)和甲胺醇溶液(0.92g, 29.61mmol)溶解於 50mL 甲醇中, 70℃ 攪拌反應 2 小時。加入氰基硼氫化鈉(1.24g, 19.74mmol), 70℃ 繼續反應 2 小時。向反應液中加入 50mL 水, 用二氯甲烷萃取(50mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 得到粗製標題產物(4a*R*, 8a*S*)-6-(甲胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 46b (2g, 褐色油狀物), 不經純化直接用於下一步反應。

第二步

(4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶 1d (1.14 g, 7.45mmol)溶解於 50mL 1, 4-二氧六環中, 加入(4a*R*, 8a*S*)-6-(甲胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 46b(2g, 7.45mmol)和碳酸鉀(2 g, 14.90mmol), 於 100℃ 下反應 24 小時。向反應液中加入 100mL 水, 用乙酸乙酯萃取(100mL×3), 合併有機相, 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物(4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 46c(1.4g, 灰白色固體), 產率: 48.3%。

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

第三步

(4a*S*, 8a*R*)-*N*-甲基-*N*-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)十氫異喹啉-6-胺鹽酸鹽

將(4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-甲酸第三丁酯 46c(300mg, 0.78 mmol)溶解於15mL 6 M 氯化氫的甲醇溶液中，反應12小時。減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物(4a*S*, 8a*R*)-*N*-甲基-*N*-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)十氫異喹啉-6-胺鹽酸鹽 46d(220mg, 灰白色固體)，不經純化直接用於下一步反應。
MS *m/z* (ESI): 286.2 [M+1]

第四步

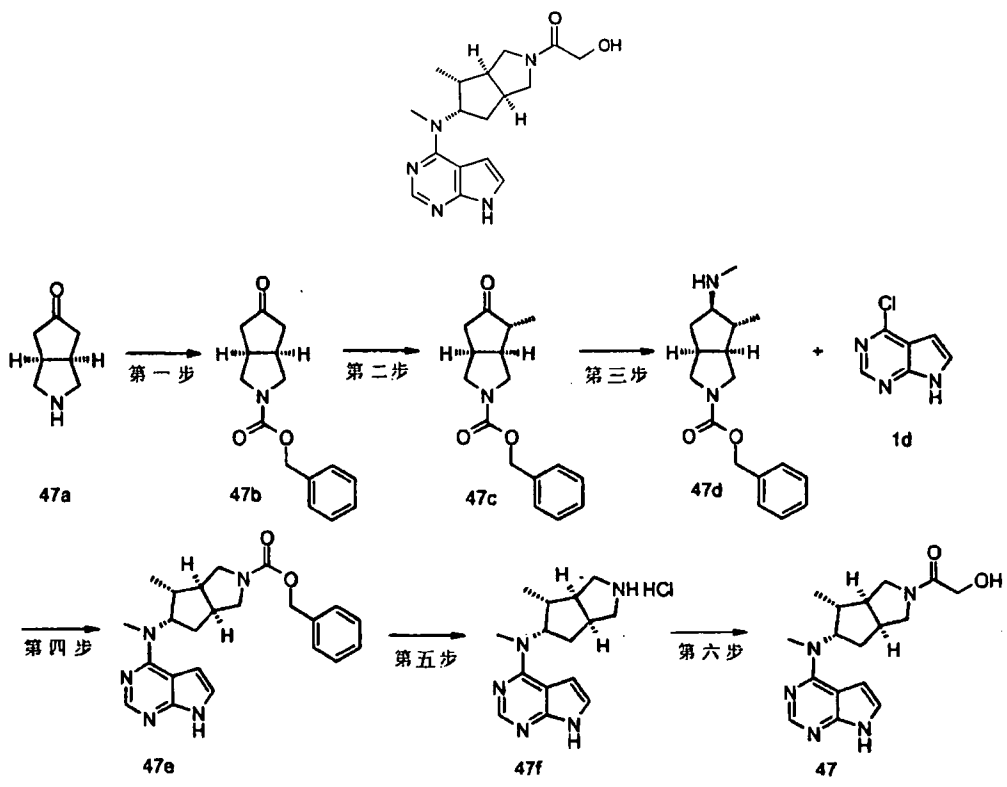
2-羥基-1-((4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-基)乙酮

將(4a*S*, 8a*R*)-*N*-甲基-*N*-(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)十氫異喹啉-6-胺鹽酸鹽 46d(100mg, 0.35mmol)溶解於10mL 二氯甲烷中，加入2-羥基乙酸(32mg, 0.42mmol)，三乙胺(106mg, 1.05mmol)，1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(100mg, 0.53mmol)和1-羥基苯并三唑(69mg, 0.53mmol)，反應12小時。向反應液中加入30mL水，用二氯甲烷萃取(30mL×2)，合併有機相，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以展開劑體系A純化所得殘餘物，得到標題產物2-羥基-1-((4a*S*, 8a*R*)-6-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)八氫異喹啉-2(1*H*)-基)乙酮 46 (15mg, 白色固體)，產率：12.5%。
MS *m/z* (ESI): 344.2 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.87 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.55 (d, 1H), 4.90-4.95 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.48-3.51 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.12-3.32 (m, 4H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.70-1.80 (m, 2H), 1.58-1.61 (m, 2H), 1.21-1.29 (m, 4H)

實施例 47

1-[(3a*S*, 4*R*, 5*S*, 6a*S*)-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡咯-2-基]-2-羥基-乙酮



第一步

(3a*R*, 6a*S*)-5-羧基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯

冰浴下，將(3a*R*, 6a*S*)-六氫環戊并[*c*]吡咯-5(1*H*)-酮 47a(16.80g，0.13mol，採用公知的方法“專利 EP2246347”製備而得)溶解於 200mL 二氯甲烷中，加入三

乙胺(16.2mL, 0.16 mol), 滴加氯甲酸苄酯(25.22 g, 0.15 mol), 升至室溫反應 3 小時。向反應液中加入 200mL 水, 用二氯甲烷萃取(100mL×2), 合併有機相, 用飽和碳酸氫鈉溶液(50mL)、飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物(3a*R*, 6a*S*)-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47b(18.5g, 白色固體), 產率: 54.9%。

MS *m/z* (ESI): 260.1 [M+1]

第二步

(3a*S*, 4*R*, 6a*S*)-4-甲基-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯

-78℃ 下, 將(3a*R*, 6a*S*)-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47b(5g, 19.28mmol)溶解於 70mL 四氫呋喃中, 滴加二(三甲基矽基)胺基鋰(19.7mL, 19.67mmol), -78℃ 下攪拌反應 1 小時, 加入碘甲烷(3.01g, 21.21 mmol), 升至室溫反應 2 小時。向反應液中加入 20mL 飽和氯化銨溶液, 用乙酸乙酯萃取(50mL×2), 合併有機相, 飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 B 純化所得殘餘物, 得到標題產物(3a*S*, 4*R*, 6a*S*)-4-甲基-5-羰基六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47c(1.08g, 淺黃色粘稠物), 產率: 20.5%。

MS *m/z* (ESI): 274.1 [M+1]

第三步

(3aS, 4*R*, 5*R*, 6aS)-4-甲基-5-(甲胺基)六氫環戊并[c]吡咯
-2(1*H*)-甲酸苄酯

將(3aS, 4*R*, 6aS)-4-甲基-5-羰基六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47c(1.08g, 3.95mmol)溶解於 30mL 甲胺醇溶液中，50℃攪拌反應 24 小時。分批加入氰基硼氫化鈉(500mg, 7.90mmol)，50℃繼續反應 24 小時。減壓濃縮反應液，加入 50mL 水，用二氯甲烷萃取(50mL×2)，合併有機相，飽和氯化鈉溶液洗滌(20mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物(3aS, 4*R*, 5*R*, 6aS)-4-甲基-5-(甲胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47d(0.95g, 淺黃色固體)，不經純化直接用於下一步反應。
MS *m/z* (ESI): 289.2 [M+1]

第四步

(3aS, 4*R*, 5*S*, 6aS)-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯

將 4-氯-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶 1d(176mg, 1.14mmol)溶解於 15mL 水中，加入(3aS, 4*R*, 5*R*, 6aS)-4-甲基-5-(甲胺基)六氫環戊并[c]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47d(300mg, 1.04mmol)和碳酸鉀(287mg, 2.08mmol)，於 100℃下反應 24 小時。向反應液中加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取(20mL×2)，合併有機相，飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(3aS, 4*R*, 5*S*, 6aS)

-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47e(0.21g, 淺黃色固體), 產率: 49.9%。

MS *m/z* (ESI): 406.3 [*M*+1]

第五步

N-甲基-*N*-((3*aS*, 4*R*, 5*S*, 6*aS*)-4-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽

將 (3*aS*, 4*R*, 5*S*, 6*aS*)-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲酸苄酯 47e (280mg, 0.69mmol) 溶解於 20mL 甲醇中, 加入氫氧化鈣/碳(10mg, 4%), 氫氣置換三次, 攪拌反應 2 小時。過濾, 用 10mL 甲醇沖洗, 減壓濃縮濾液, 得到粗製標題產物 *N*-甲基-*N*-((3*aS*, 4*R*, 5*S*, 6*aS*)-4-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 47f (160mg, 淺黃色固體), 不經純化直接用於下一步反應。

MS *m/z* (ESI): 272.3 [*M*+1]

第六步

1-[(3*aS*, 4*R*, 5*S*, 6*aS*)-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-3,3*a*,4,5,6,6*a*-六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡咯-2-基]-2-羥基-乙酮

將 *N*-甲基-*N*-((3*aS*, 4*R*, 5*S*, 6*aS*)-4-甲基八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 47f (160mg, 0.59mmol) 溶解於 10mL *N,N*-二甲基甲醯胺中, 加入 2-羥基乙酸(54mg, 0.71mmol), 三乙胺(119mg, 1.18

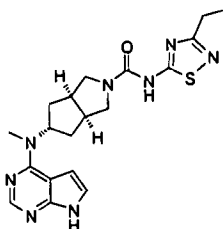
mmol), 1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳二亞胺鹽酸鹽(169mg, 0.88mmol)和 1-羥基苯并三唑(119mg, 0.88mmol), 反應 15 小時。減壓濃縮反應液, 加入 20mL 水, 用二氯甲烷萃取 (30mL×2), 合併有機相, 飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用 HPLC 製備得到標題產物 1-[(3a*S*, 4*R*, 5*S*, 6a*S*)-4-甲基-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺基)-3,3a,4,5,6,6a-六氫-1*H*-環戊二烯[*c*]吡咯-2-基]-2-羥基-乙酮 47 (32mg, 白色固體), 產率: 16.5%。

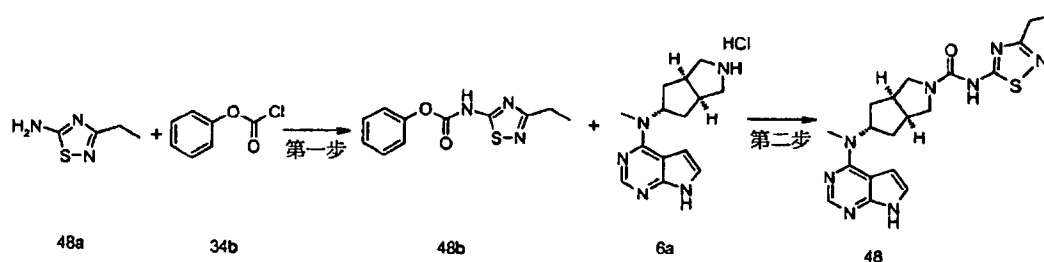
MS *m/z* (ESI): 330.2 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.6 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.94-4.96 (m, 1H), 4.47-4.50 (m, 1H), 4.00-4.07 (m, 2H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.41-3.51 (m, 2H), 3.37-3.39 (m, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 3H), 1.50-1.51 (m, 1H), 1.47-1.49 (m, 1H), 0.86-0.89 (m, 3H)

實施例 48

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺





第一步

3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯

冰浴下，將 3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-胺 48a (1.29 g, 9.98mmol, 採用公知的方法 “*Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, 1971, 36, 4091-4098” 製備而得) 溶解於 50mL 四氫呋喃中，加入無水碳酸鉀 (1.79g, 12.80mmol)，滴加氯甲酸苯酯 34b (1.72g, 10.98mmol)，升至室溫反應 12 小時。過濾，減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 48b (2.14 g, 黃色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 250.2 [M+1]

第二步

(3aR, 5S, 6aS)-*N*-(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-yl)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺

將 *N*-甲基-*N*-((3aR, 5S, 6aS)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2,3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a (2.21g, 8.58 mmol) 溶解於 50mL 四氫呋喃中，加入 3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 48b (2.14 g, 8.58mmol)，滴加三乙胺 (2.4mL, 17.17mmol)，滴畢於 60°C 下反應 12 小時。向

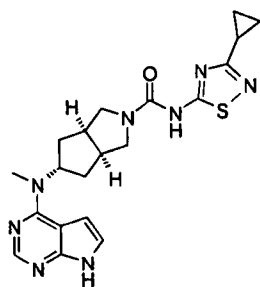
反應液中加入 30mL 水，用二氯甲烷萃取(50mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-乙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-yl)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺 48 (1.25g，白色固體)，產率：81.7%。

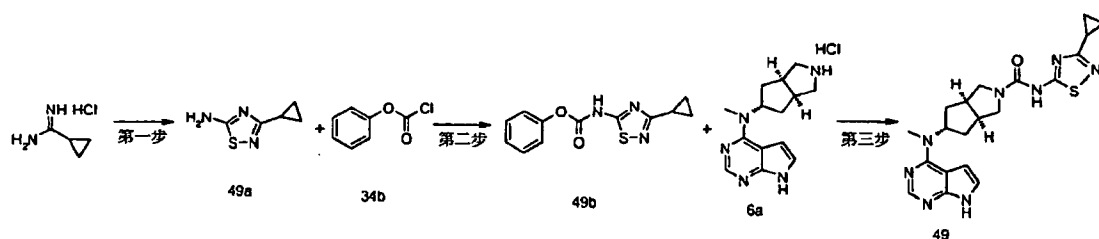
MS *m/z* (ESI): 413.4 [*M*+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.60 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.07-7.02 (m, 1H); 6.55-6.5 (m, 1H), 5.56-5.38 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.48-3.36 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 2.74 (q, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.8-1.7 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)

實施例 49

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-環丙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺





第一步

3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺

將硫氰化鈉(527mg, 6.50mmol)溶解於 20mL 甲醇中，置於 -20°C 下，加入環丙基胺鹽酸鹽(603mg, 5mmol)和三乙胺(0.8mL, 5.74mmol)，攪拌反應 45 分鐘，滴加三乙胺(0.7mL, 5.02mmol)和 8%次氯酸鈉溶液(4.2mL, 5mmol)， -20°C 下反應 2 小時。升至室溫反應 12 小時。減壓濃縮反應液，向反應液中加入 35mL 水，用乙酸乙酯萃取(30mL $\times$ 3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(50mL)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，得到粗製標題產物 3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺 49a(243mg, 白色固體)，不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 142.2 $[M+1]$

第二步

3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯

冰浴下，將 3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-胺 49a(212mg, 1.50mmol)溶解於 5mL 四氫呋喃中，加入無水碳酸鉀(270mg, 1.95mmol)，滴加氯甲酸苯酯 34b(246mg, 1.58mmol)，升至室溫反應 12 小時。過濾，減壓濃縮反應液，得到粗製標題產物 3-環丙基-1,2,4-噻二唑-5-基胺基

甲酸苯酯 49b (350mg, 無色油狀物), 不經純化直接用於下一步反應。

MS m/z (ESI): 262.3 [M+1]

第三步

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-環丙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-yl)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺

將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a (344mg, 1.34mmol) 溶解於 6mL 四氫呋喃中, 加入 3-環丙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基胺基甲酸苯酯 49b (350mg, 1.34mmol), 滴加三乙胺 (0.6mL, 4.02mmol), 滴畢於 50°C 下反應 12 小時。向反應液中加入 20mL 水, 用二氯甲烷萃取 (20mL×3), 合併有機相, 用飽和氯化鈉溶液洗滌 (20mL×2), 無水硫酸鈉乾燥, 過濾, 減壓濃縮濾液, 用薄層層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物, 得到標題產物 (3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-環丙基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-yl)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺 49 (120mg, 淡黃色固體), 產率: 21.1%。

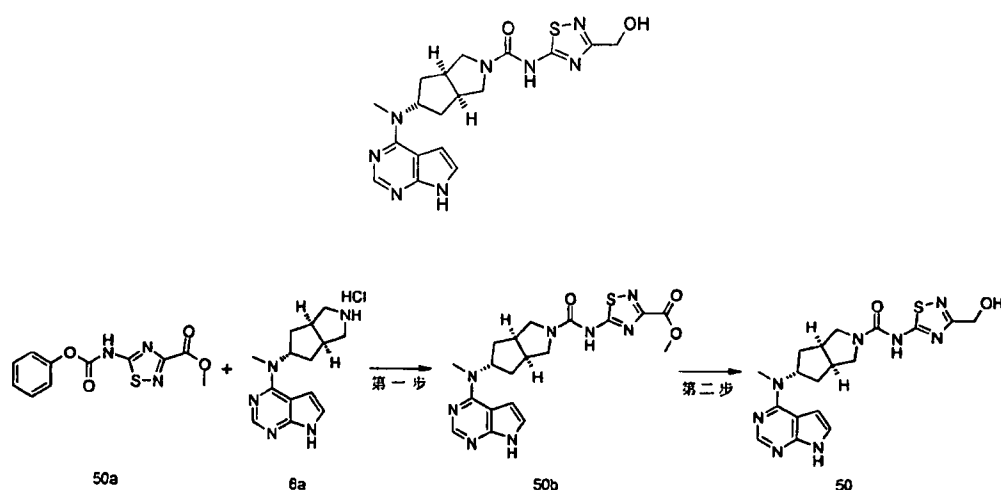
MS m/z (ESI): 425.4 [M+1]

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.53 (d, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.05-7.03 (m, 1H), 6.53-6.52 (m, 1H), 5.47-5.43 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.90-2.89 (m, 2H), 2.12-2.07 (m, 1H), 2.05-

1.98 (m, 2H), 1.80-1.74 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 4H)

實施例 50

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-(羥甲基)-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺



第一步

5-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)八氫環戊并[*c*]吡咯-2-甲醯胺)-1, 2, 4-噻二唑-3-甲酸甲酯)

將 *N*-甲基-*N*-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-八氫環戊并[*c*]吡咯-5-基)-7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-胺鹽酸鹽 6a(90mg, 0.35mmol)溶解於 2mL *N,N*-二甲基甲醯胺中，加入 5-((苯氧羰基)氨基)-1, 2, 4-噻二唑-3-甲酸甲酯 50a(97mg, 0.35mmol, 採用公知的方法“專利 W02004103980”製備而得)，滴加三乙胺(105mg, 1.04mmol)，滴畢於 100℃ 下反應 12 小時。向反應液中加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取(10mL×3)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL×2)，

無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用矽膠管柱色譜法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物 5-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)八氫環戊并[*c*]吡咯-2-甲醯胺)-1, 2, 4-噻二唑-3-甲酸甲酯)50b (99.5mg, 白色固體)，產率：65.0%。

MS *m/z* (ESI): 443.4 [M+1]

第二步

(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-(羥甲基)-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺

將 5-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)八氫環戊并[*c*]吡咯-2-甲醯胺)-1, 2, 4-噻二唑-3-甲酸甲酯)50b (95mg, 0.21mmol) 溶解於 3mL 乙醇中，分批加入硼氫化鈉(49mg, 1.29mmol)，反應 2 小時。減壓濃縮反應液，加入 10mL 水，用二氯甲烷萃取(10mL×2)，合併有機相，用飽和氯化鈉溶液洗滌(10mL×2)，無水硫酸鈉乾燥，過濾，減壓濃縮濾液，用薄層層析法以洗脫劑體系 A 純化所得殘餘物，得到標題產物(3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-*N*-(3-(羥甲基)-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7*H*-吡咯并[2, 3-*d*]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[*c*]吡咯-2(1*H*)-甲醯胺 50 (10mg, 白色固體)，產率：11.2%。

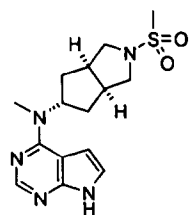
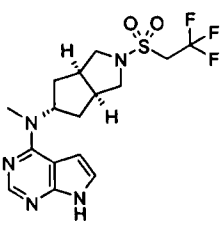
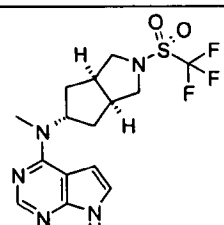
MS *m/z* (ESI): 415.4 [M+1]

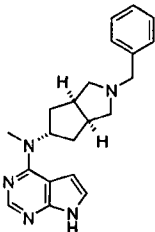
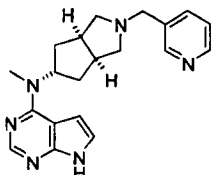
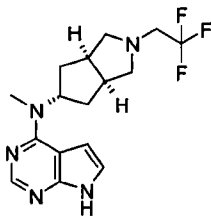
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 6.50-6.54 (m, 1H), 5.37-5.50

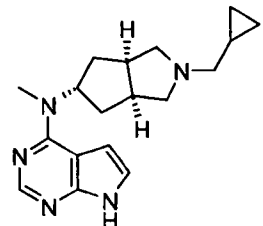
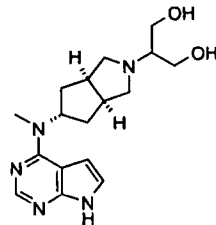
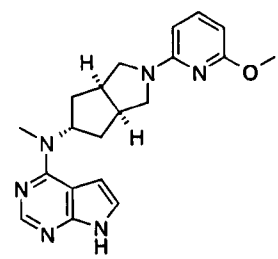
(m, 1H), 4.70 (br. s, 1H), 4.26-4.34 (m, 2H), 3.55-3.66 (m, 2H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.74-2.85 (m, 2H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.67-1.76 (m, 2H)

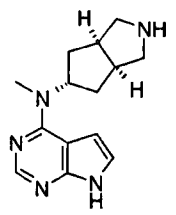
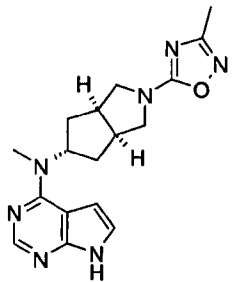
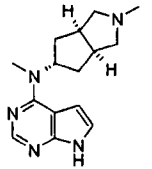
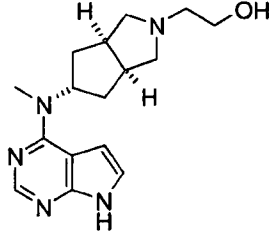
利用適當的反應物按照本發明化合物的合成方法，參照如實施例 1 和實施例 2 的操作步驟合成實施例 51-157。

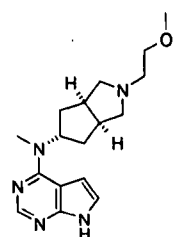
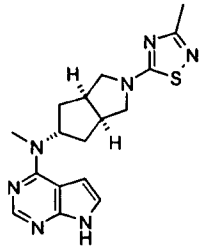
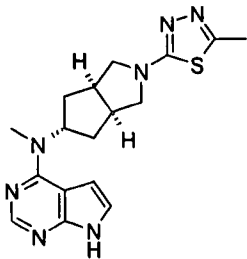
以下是實施例編號，結構和表徵資料：

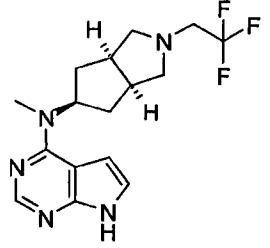
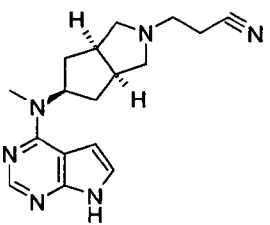
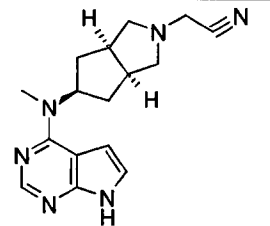
編號	結構	性狀	MS	HNMR
51	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-2-(甲磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	336.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.50-5.54 (m, 1H), 3.52-3.56 (m, 2H), 3.17-3.21 (m, 5H), 2.80-2.95 (m, 5H), 1.88-1.90 (m, 2H), 1.85-1.87 (m, 2H)
52	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-2-((2,2,2-三氟乙基)磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	404.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.48 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.56-5.60 (m, 1H), 3.80-3.85 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.97-3.00 (m, 2H), 2.02-2.05 (m, 2H), 1.86-1.91 (m, 4H)
53	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-2-((三氟甲基)磺醯基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	389.9 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.62-5.64 (m, 1H), 3.85-3.86 (m, 2H), 3.69-3.72 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.80-2.82 (m, 2H), 2.06-2.07 (m, 2H), 1.91-1.93 (m, 2H)

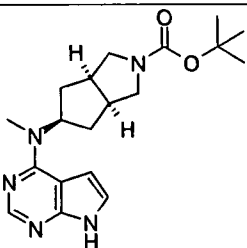
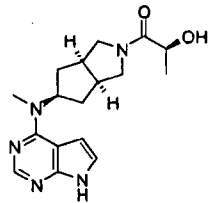
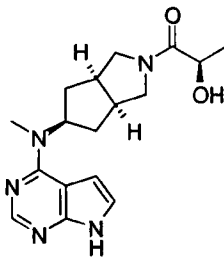
54	 <i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-苄基八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	灰色 固体	348 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.33-7.65 (m, 5H), 7.13-7.14 (m, 1H), 6.61-6.62 (m, 1H), 5.48-5.50 (m, 1H), 3.28-3.40 (m, 4H), 3.14 (s, 3H), 2.70-2.89(m, 4H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.58-1.72 (m, 2H)
55	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-(吡啶-3-基甲基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	349 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.53-8.61 (m, 1H), 8.48-8.50 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.72-7.80 (m, 1H), 7.30-7.41 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 6.58-6.63 (m, 1H), 5.31-5.42 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 2H), 3.29-3.40 (m, 4H), 3.07 (s, 3H), 2.60-2.71(m, 2H), 1.85-2.01 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 2H)
56	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-(2,2,2-三氟乙基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	340.3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.55-6.56 (m, 1H), 5.06-5.12 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.21-3.28(m, 2H), 3.14(s, 2H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.54- 2.58 (m, 2H), 1.94- 2.01 (m, 2H), 1.46- 1.53 (m, 2H)

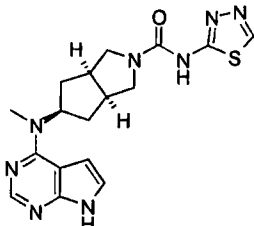
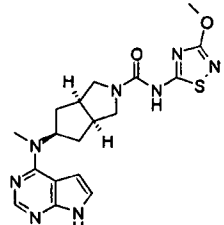
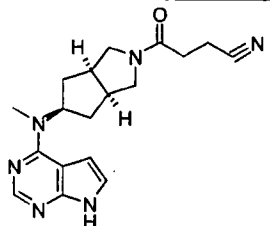
57	 <i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-2-(環丙甲基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	312. 2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.50-5.53 (m, 1H), 3.40-3.48 (m, 1H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.10-3.19(m, 2H), 2.75-2.88 (m, 2H), 1.96-1.98 (m, 2H), 1.70-1.72 (m, 2H), 1.24-1.28 (m, 1H), 1.08-1.10 (m, 4H)
58	 2-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-1, 3-丙二醇	白色 固體	332. 3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.54 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.76(s, 1H), 5.29-5.31 (m, 1H), 4.33-4.35 (m, 2H), 3.58-3.60 (m, 4H), 3.51 (s, 3H), 2.66-2.71(m, 2H), 2.13-2.15 (m, 1H), 1.92-1.93 (m, 2H), 1.57-1.60 (m, 2H)
59	 <i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-2-(6-甲氧基吡啶-2-基)八氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	365. 3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.98-6.05(m, 2H), 5.55-5.58 (m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.98- 3.00 (m, 2H), 2.10- 2.17 (m, 2H), 1.98- 2.00 (m, 2H)

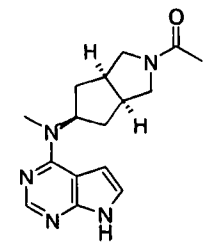
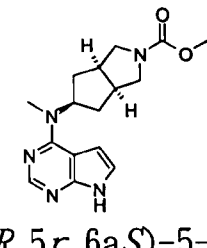
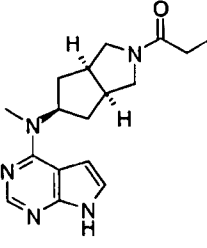
60	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-2-八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	258.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.59(s, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 3.34-3.39 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.69- 2.77 (m, 4H), 1.91- 1.98 (m, 2H), 1.67- 1.72 (m, 2H)
61	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-2-(3-甲基-1, 2, 4-噁二唑-5-基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	340.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 3.81-3.86 (m, 2H), 3.46-3.49 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.02-3.03 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.03-2.04 (m, 2H), 1.92-1.95 (m, 2H)
62	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-2-甲基八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	272.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.60(s, 1H), 5.46-5.50 (m, 1H), 3.48-3.50 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.88-2.90 (m, 4H), 2.76(s, 3H), 1.92-1.96 (m, 2H), 1.72-1.74(m, 2H)
63	 2-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)乙醇	白色 固体	302.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.31(s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.53- 5.56 (m, 1H), 3.68-3.71(m, 2H), 3.19 (s, 3H), 2.70-2.75 (m, 2H), 2.64-2.68(m, 4H), 2.58-2.60(m, 2H), 1.94-2.00(m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H)

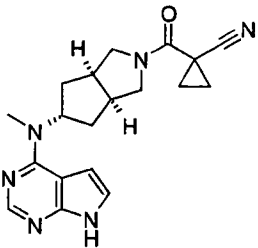
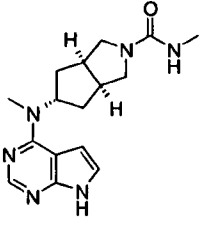
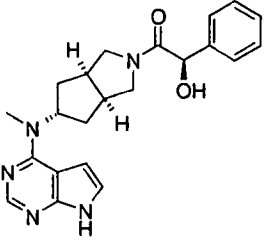
64	 <i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-(2-甲氧基乙基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	316.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.53 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.64(s, 1H), 5.52- 5.60 (m, 1H), 3.78- 3.81 (m, 2H), 3.60-3.62(m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.26(s, 3H), 3.08-3.11(m, 4H), 2.65-2.68(m, 2H), 1.89-1.94 (m, 2H), 1.76-1.81 (m, 2H)
65	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-(3-甲基-1,2,4-噻二唑-5-基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	356.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.84 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.59-5.63 (m, 1H), 3.74-3.76 (m, 2H), 3.36-3.38 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.06-3.09(m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.06-2.08 (m, 2H), 1.95-1.97 (m, 2H)
66	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-2-(5-甲基-1,3,4-噻二唑-2-基)八氫環戊并[c]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	356.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.44-5.46 (m, 1H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.24-3.26(m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.97-2.99 (m, 2H), 2.01-2.03 (m, 2H), 1.77-1.82 (m, 2H)

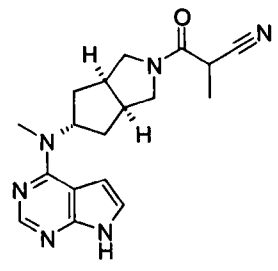
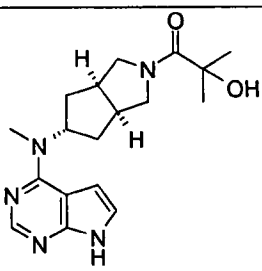
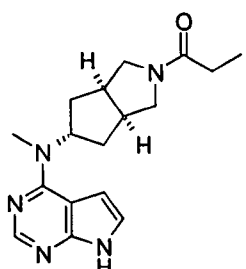
67	 <i>N</i>-甲基-<i>N</i>-((3<i>aR</i>, 5<i>r</i>, 6<i>aS</i>)-2-(2, 2, 2-三氟乙基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-5-基)-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固体	340.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.94-2.00 (m, 2H), 1.47-1.53 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 2H)
68	 3-((3<i>aR</i>, 5<i>r</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙腈	白色 固体	311.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.28-5.32 (m, 1H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.16-3.20 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 3H), 2.54-2.59 (m, 3H), 2.29-2.31 (m, 1H), 1.76-1.79 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 2H)
69	 2-((3<i>aR</i>, 5<i>r</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)乙腈	白色 固体	297.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.72 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.14-5.17 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.59-3.67 (m, 5H), 2.13-2.15 (m, 2H), 1.76-1.78 (m, 1H), 1.58-1.62 (m, 2H)

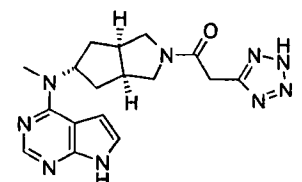
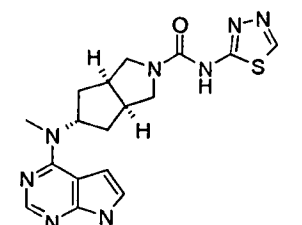
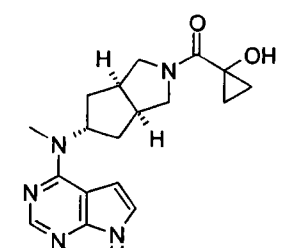
70	 (3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸第三丁酯	白色 固體	358.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.57(s, 1H), 5.27-5.28 (m, 1H), 3.24-3.47 (m, 2H), 4.16-4.21 (m, 5H), 2.61-2.64 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 2H), 1.51-1.53(m, 2H), 1.40(s, 9H)
71	 (<i>S</i>)-2-羥基-1-((3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙基-1-酮	白色 固體	330.1 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.29-5.30 (m, 1H), 4.83-4.86 (m, 1H), 4.29-4.32 (m, 1H), 3.59-3.60 (m, 2H), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.65-2.73(m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 2H), 1.17- 1.20 (m, 3H)
72	 (<i>R</i>)-2-羥基-1-((3a<i>R</i>, 5<i>R</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙基-1-酮	白色 固體	330.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.28-5.30 (m, 1H), 4.84-4.87 (m, 1H), 4.27-4.31 (m, 1H), 3.38-3.46 (m, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.73-2.75 (m, 2H), 1.98-2.00 (m, 2H), 1.53-1.56 (m, 2H), 1.07- 1.10 (m, 3H)

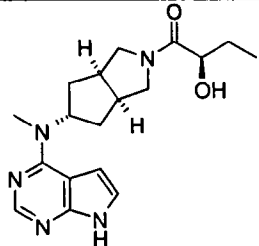
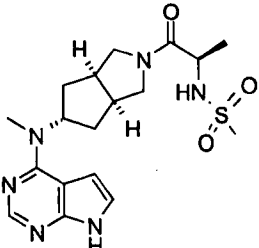
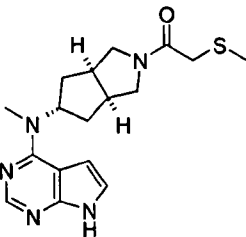
73	 (3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)-<i>N</i>-(1,3,4-噻二唑-2-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	385.2 [M+1] 383.2 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 11.09 (bs, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.46-3.52 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.72-2.75 (m, 2H), 2.02-2.07 (m, 2H), 1.57-1.60 (m, 2H)
74	 (3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(3-甲氧基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	415.2 [M+1] 413.1 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.58 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.73-2.77 (m, 2H), 1.99-2.03 (m, 2H), 1.57-1.60 (m, 2H)
75	 4-((3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-4-羰基丁腈	白色 固體	339.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.44-5.50 (m, 1H), 3.67-3.72 (m, 2H), 3.42-3.49 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 2.67-2.77 (m, 6H), 2.19-2.22 (m, 2H), 1.56-1.62 (m, 2H)

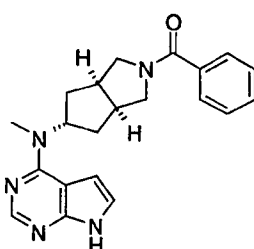
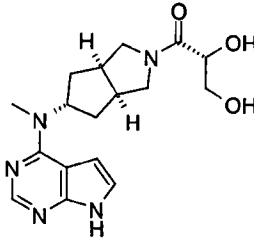
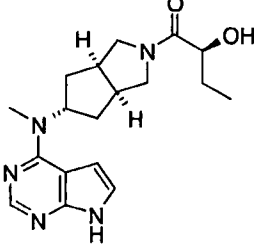
76	 1-((3aR, 5r, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)乙酮	白色 固體	300.5 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.83 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.42-5.48 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.74-2.81(m, 2H), 2.21-2.22 (m, 2H), 2.16-2.17 (m, 3H), 1.53-1.60 (m, 2H)
77	 (3aR, 5r, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲酸甲酯	白色 固體	316.5 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.16 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.38-5.41 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.40-3.56(m, 4H), 3.27 (s, 3H), 2.70-2.72 (m, 2H), 2.16-2.18 (m, 2H), 1.56-1.57 (m, 2H)
78	 3-((3aR, 5r, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)-3-羰基丙腈	白色 固體	325.5 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.55 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.49-5.51 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 3.61-3.62 (m, 1H), 3.46-3.51 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 2.80-2.89(m, 2H), 2.23-2.26 (m, 2H), 1.61-1.69 (m, 2H).

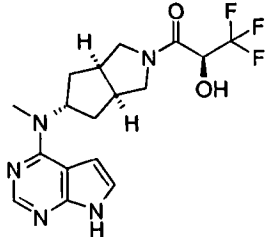
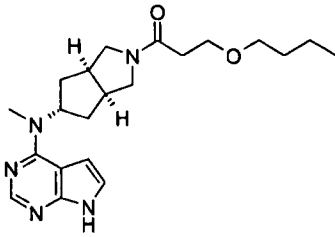
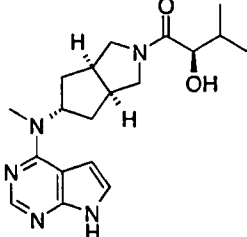
79	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)八氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2-羰基)环丙腈	白色 固体	351.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.65 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.05-7.12 (m, 1H), 6.55-6.64(m, 1H), 5.62-5.68 (m, 1H), 4.14-4.25 (m, 1H), 3.75-3.87 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.02-3.12 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 1H), 2.04-2.17 (m, 2H), 1.92-2.02 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.22-1.35 (m, 2H)
80	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-甲基-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	白色 固体	315.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.19 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.35-5.38(m, 1H), 3.71-3.75 (m, 2H), 3.52-3.54 (m, 2H), 3.20-3.24 (m, 2H), 2.96-2.98 (m, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.17-2.19 (m, 2H), 1.94-1.96 (m, 2H),
81	 (<i>R</i>)-2-羧基-1-((3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-苯乙酮	白色 固体	392.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.96 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.50-5.55 (m, 1H), 5.07-5.11(m, 1H), 3.60-3.74 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.17-3.27 (m, 4H), 2.83-2.89 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 4H).

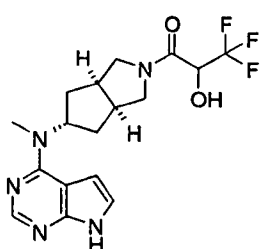
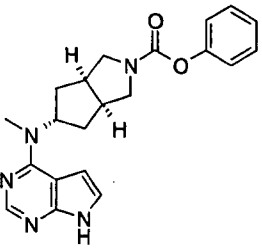
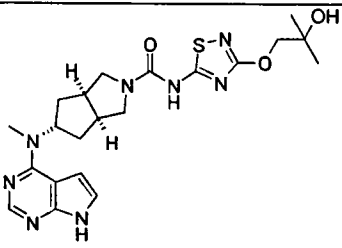
82	 2-甲基-3-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-3-側氧基丙腈	白色 固體	339.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.43-5.46 (m, 1H), 4.16-4.19 (m, 1H), 3.73-3.75 (m, 1H), 3.59-3.62 (m, 1H), 3.35-3.38 (m, 1H), 3.25-3.27 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.15-3.17(m, 1H), 3.14-3.15 (m, 1H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.78-1.80 (m, 2H), 1.39-1.43 (m, 3H),
83	 2-羥基-2-甲基-1-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙烷-1-酮	白色 固體	344.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.42-5.46 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 3.91-3.94(m, 1H), 3.61-3.67(m, 2H), 3.26-3.28 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.72-2.82(m, 2H), 1.93-1.96(m, 2H), 1.70-1.75(m, 2H), 1.30(s, 6H)
84	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙烷-1-酮	白色 固體	314.1 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.30 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60-5.64 (m, 1H), 3.74-3.0-79 (m, 2H) 3.32-3.46 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 2.71-2.80 (m, 2H), 2.30-2.33 (m, 2H), 2.05-2.06 (m, 4H), 1.90-1.93 (m, 2H), 1.06-1.21 (m, 3H).

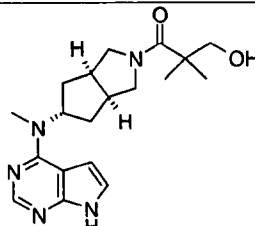
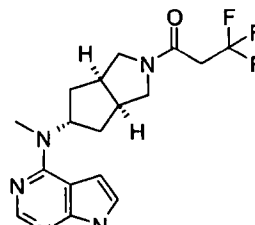
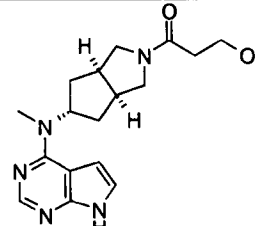
85	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-(2<i>H</i>-四唑-5-基)乙酮	白色 固體	368.0 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 3.99-4.00 (m, 2H), 3.80-3.82 (m, 1H), 3.58-3.61 (m, 2H), 3.46-3.47 (m, 1H), 3.16 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.75-1.79 (m, 2H),
86	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(1,3,4-噻二唑-2-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	385.4 [<i>M</i> +1] 383.2 [<i>M</i> -1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.06 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.30-5.34 (m, 1H), 3.86-3.91 (m, 2H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.09-3.12 (m, 2H), 2.21-2.26 (m, 2H), 2.01-2.07 (m, 2H)
87	 (1-羟基环丙烷)(3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)甲酮	白色 固體	342.4 [<i>M</i> +1] 340.2 [<i>M</i> -1]	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.20 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.78-6.86 (m, 1H), 5.35-5.52 (m, 1H), 3.80-4.11 (m, 2H), 3.46-3.60 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.98-3.13 (m, 2H), 2.26-2.22 (m, 2H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.13-1.29 (t, 2H), 0.88-0.93 (t, 2H)

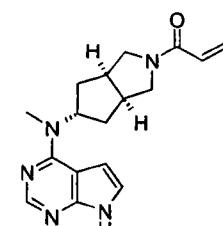
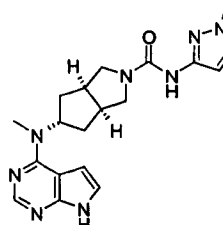
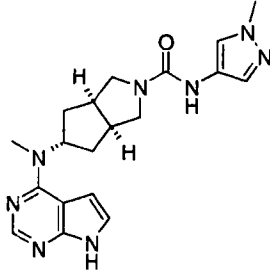
88	 (<i>R</i>)-2-羥基-1-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丁-1-酮	白色 固體	344.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.60-5.66(m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.95-3.98 (m, 1H), 3.65-3.75(m, 3H), 3.42(s, 1H), 3.25-3.30 (m, 4H), 2.99 (s, 2H)
89	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-1-側氧基丙烷-2-基)甲磺醯胺	白色 固體	407.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.63 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.57-6.63(m, 1H), 5.58-6.05(m, 1H), 4.32-4.42 (m, 1H), 3.88-3.97 (m, 1H), 3.71-3.78 (m, 1H), 3.57-3.64 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.02-3.09(m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.06-2.17(m, 5H), 1.90-2.02 (m, 2H), 1.50-1.52 (m, 1H), 1.41-1.44(m, 1H), 1.29 (s, 1H)
90	 1-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-(甲硫基)乙酮	淡黃 固體	346.3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.65 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.57-6.65(m, 1H), 5.58-5.75(m, 1H), 3.77-3.88 (m, 2H), 3.42-3.54 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.22-3.24(m, 2H), 2.96-3.07(m, 1H), 2.86-2.97(m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.05-2.08 (m, 2H), 1.92-2.01(m, 2H)

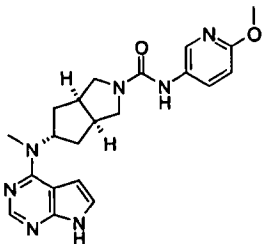
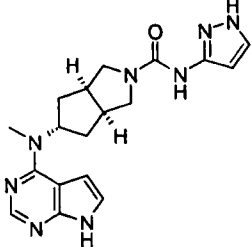
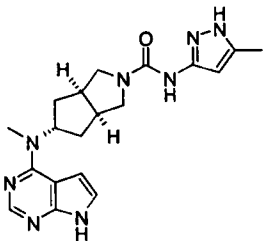
91	 ((3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)(苯基)甲酮	淡黃 固體	362.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.65 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.55-7.61(m, 2H), 7.44-7.48(m, 3H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.56-6.67(m, 1H), 5.58-5.75 (m, 1H), 3.97-4.12 (m, 1H), 3.62-3.83 (m, 2H), 3.34-3.45 (m, 1H), 3.30(s, 3H), 2.85-3.07 (m, 2H), 1.92-2.04 (m, 4H)
92	 (R)-2,3-二羥基-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)丙-1-酮	白色 固體	346.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.54(s, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 4.84-4.88 (m, 1H), 4.69-4.74 (m, 1H), 4.20-4.22 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 6H), 3.45-3.48 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 2.79-2.87(m, 2H), 1.96-2.00(m, 2H), 1.76-1.77 (m, 2H)
93	 (S)-2-羥基-1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)丁-1-酮	白色 固體	344.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.42-5.46 (m, 1H), 4.67-4.73 (m, 1H), 4.06-4.09 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 3H), 3.28-3.29 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.79-2.88 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 1.51-1.73 (m, 4H), 0.85-0.92 (m, 3H)

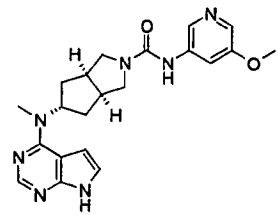
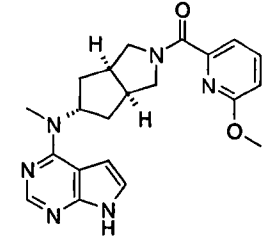
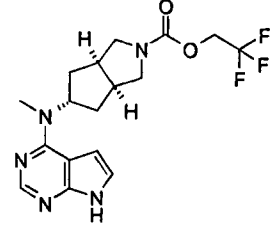
94	 (<i>S</i>)-3,3,3-三氟-2-羥基-1-((3<i>aR</i>,5<i>R</i>,6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固體	340.3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.62 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.37-5.39 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 3.01-3.03(m, 2H), 2.75-2.76 (m, 6H), 1.94-1.99 (m, 4H).
95	 3-丁氧基-1-((3<i>aR</i>,5<i>S</i>,6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固體	386.0 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.17 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.65(s, 1H), 5.44-5.47 (m, 1H), 4.05-4.11 (m, 2H), 3.20(s, 3H), 3.00-3.02 (m, 2H), 2.90-2.93(m, 6H), 2.71-2.75(m, 2H), 2.58- 2.59 (m, 2H), 1.90-1.92(m, 2H), 1.72-1.77 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.33-1.37 (m, 2H), 0.88- 0.91 (m, 3H)
96	 (<i>R</i>)-2-羥基-3-甲基-1-((3<i>aR</i>,5<i>S</i>,6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丁-1-酮	白色 固體	358.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.52(s, 1H), 5.43-5.45 (m, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 3.89-3.92(m, 1H), 3.46-3.66(m, 4H), 3.15-3.23 (m, 4H), 2.79-2.87 (m, 2H), 1.35(m, 1H), 0.83-0.91 (m, 6H)

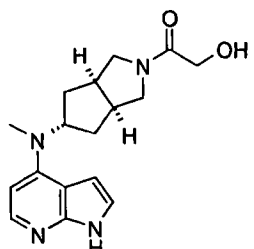
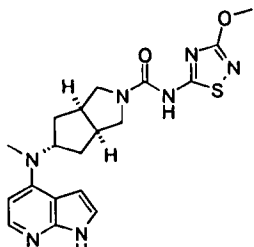
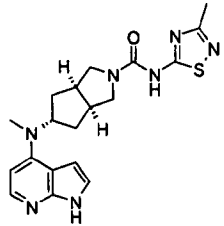
97	 3, 3, 3-三氟-2-羥基-1-((3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固體	384. 6 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.07-8.13(m, 1H), 7.08-7.13(m, 1H), 6.66-6.73 (m, 1H), 6.52-6.57 (m, 1H), 5.45-5.53(m, 1H), 4.90-4.98(m, 1H), 3.83-3.92(m, 1H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 1H), 3.16(s, 3H), 2.87-2.95(m, 1H), 2.77-2.84 (m, 1H), 1.95-2.06(m, 2H), 1.74-1.83 (m, 2H)
98	 (3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸苯基酯	白色 固體	378. 3 [M+1] 376. 3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.64 (s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.12-7.24 (m, 4H), 6.57-6.59(m, 1H), 5.51-5.56(m, 1H), 3.78-3.82(m, 1H), 3.62-3.68 (m, 1H), 3.39-3.42(m, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.90-2.94(m, 2H), 1.99-2.07 (m, 2H), 1.82-1.87 (m, 2H)
99	 (3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-<i>N</i>-(3-(2-羥基-2-甲基丙氧基)-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	473. 4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.29 (s, 1H), 7.32-7.40(m, 1H), 6.72-6.82 (m, 1H), 5.15-5.27 (m, 1H), 4.14(s, 2H), 3.53-3.78(m, 2H), 3.30-3.47 (m, 2H), 3.24(s, 3H), 2.85-2.96(m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 1.82-1.93 (m, 2H), 1.04 (s, 6H)

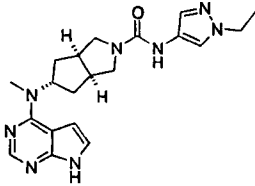
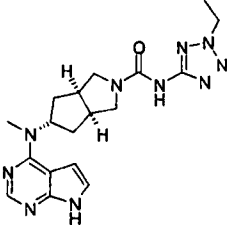
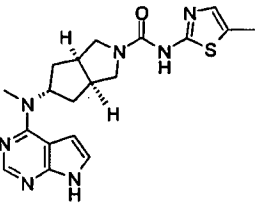
100	 3-羟基-2,2-二甲基-1-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固体	358.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 11.18 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.53-5.57 (m, 1H), 3.75-3.80(m, 2H), 3.58-3.62(m, 4H), 3.24 (s, 3H), 2.85-2.87 (m, 2H), 2.01-2.07(m, 2H), 1.87-1.92(m, 2H), 1.23 (s, 6H)
101	 3,3,3-三氟-1-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固体	368.5 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.05-7.20 (m, 1H), 6.50-6.65 (m, 1H), 5.40-5.61(m, 1H), 3.65-3.75(m, 1H), 3.47-3.59 (m, 2H), 3.49(s, 3H), 3.31-3.21(m, 3H), 2.73-2.96 (m, 2H), 1.93-2.08 (m, 2H), 1.72-1.86 (m, 2H)
102	 3-羟基-1-((3a<i>R</i>,5<i>s</i>,6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固体	330.3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.44 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.53(s, 1H), 5.57-5.61 (m, 1H), 3.70-3.72 (m, 2H), 3.46-3.52(m, 4H), 3.25(s, 3H), 2.96-3.02 (m, 2H), 2.51-2.59 (m, 2H), 2.01-2.06(m, 2H), 1.91-1.93 (m, 2H)

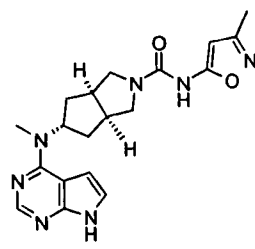
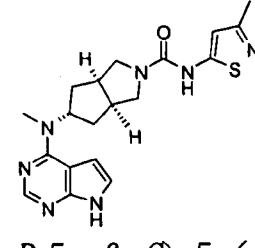
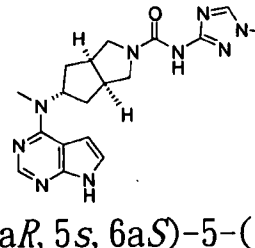
103	 1-((3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-基)丙-2-烯-1-酮	白色 固體	312.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58-6.65(m, 1H), 6.52(s, 1H), 6.12-6.16 (m, 1H), 5.65-5.68 (m, 1H), 5.44-5.46(m, 1H), 4.00-4.05 (m, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.61-3.63 (m, 1H), 3.44-3.45 (m, 1H), 3.27(s, 3H), 2.81-2.90 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 2H), 1.74-1.76 (m, 2H)
104	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-3-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	白色 固體	381.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.31 (d, 1H), 5.52-5.56(m, 1H), 3.78(s, 3H), 3.68-3.72 (m, 2H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.25(s, 3H), 2.27-2.31 (m, 2H), 2.10-2.16(m, 2H), 1.89-1.93 (m, 2H)
105	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(甲基(7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-基)胺基)-N-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)六氢环戊并[c]吡咯-2(1H)-甲醯胺	白色 固體	381.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.30-5.47 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.21-3.23 (m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.71-2.85 (m, 2H), 2.01-2.04 (m, 2H), 1.56-1.76 (m, 2H)

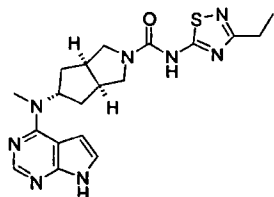
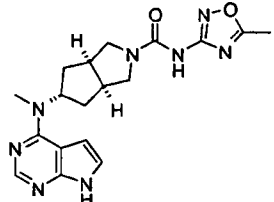
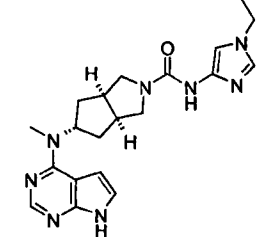
106	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(6-甲氧基吡啶-3-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	408.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.56(s, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.60-3.62 (m, 2H), 3.27-3.30 (m, 2H), 3.18(s, 3H), 2.88-2.89 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H)
107	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(1<i>H</i>-吡唑-3-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	367.3 [<i>M</i> +1] 365.2 [<i>M</i> -1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.49-5.52 (m, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 3.92-3.96(m, 2H), 3.63-3.67 (m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.83-2.87 (m, 2H), 1.98-2.22 (m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H)
108	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(5-甲基-1<i>H</i>-吡唑-3-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	381.3 [<i>M</i> +1] 379.3 [<i>M</i> -1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.09 (m, 2H), 5.49-5.52 (m, 1H), 5.17(s, 1H), 3.82-3.98 (m, 2H), 3.62-3.68 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.83-2.87(m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.96-2.02(m, 2H), 1.76-1.80 (m, 2H)

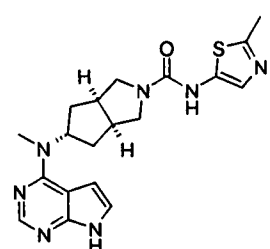
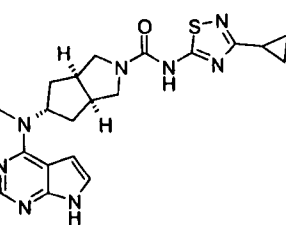
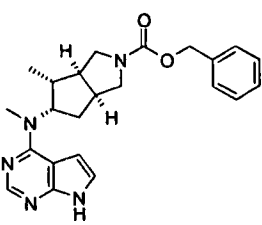
109	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(5-甲氧基吡啶-3-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	408.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.34 (s, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.51-5.53 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.62-3.67 (m, 2H), 3.31-3.33 (m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.88-2.89 (m, 2H), 2.01-2.06 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H)
110	 (6-甲氧基吡啶-2-基)((3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)甲酮	白色 固體	365.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.98 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.56-5.58 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.71-3.73 (m, 2H), 3.39-3.41 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.96-2.99(m, 2H), 2.06-2.09 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 2H)
111	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)- 2, 2, 2-三氟乙基-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸酯	白色 固體	384.1 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.78 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.60-5.64 (m, 1H), 4.48-4.55 (m, 2H), 3.72-3.74 (m, 2H), 3.30-3.35 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.90-2.93(m, 2H), 2.02-2.03 (m, 2H), 1.89-1.92 (m, 2H)

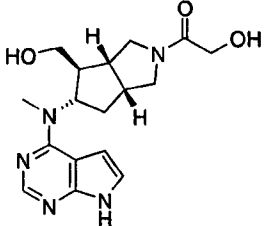
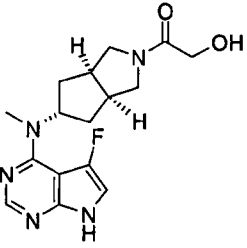
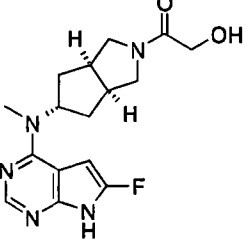
112	 2-羥基-1-((3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(1<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)乙酮	白色 固體	315.3 [M+1] 313.2 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.41 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 4.72-4.76 (m, 1H), 4.00 (d, 2H), 3.54-3.62 (m, 2H), 3.22-3.26 (m, 2H), 3.15 (s, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.70-2.90 (m, 2H), 1.98-2.02 (m, 2H), 1.78-1.82 (m, 2H)
113	 (3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(3-甲氧基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(1<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	414.3 [M+1] 412.2 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.40 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 4.77-4.82 (m, 1H), 3.90(s, 3H), 3.62-3.66 (m, 2H), 3.37-3.41 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 2.00-2.06 (m, 2H), 1.80-1.86 (m, 2H)
114	 (3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(1<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>b</i>]吡啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(3-甲基-1, 2, 4-噻二唑-5-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	399.3 [M+1] 397.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.03-7.05(m, 1H), 6.51-6.52 (m, 1H), 5.42-5.54 (m, 1H), 3.62-3.75(m, 2H), 3.27-3.42 (m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.84-2.96 (m, 2H), 2.39(s, 3H), 1.95-2.08 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H)

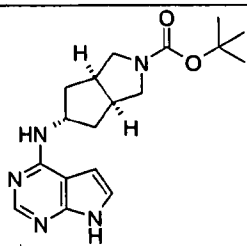
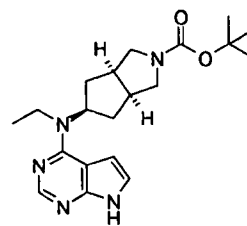
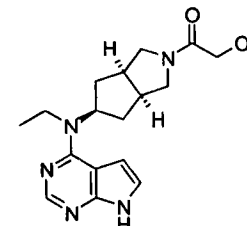
115	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(1-乙基-1<i>H</i>-吡唑-4-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	白色 固体	395.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.55-6.54 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 1H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.25-3.16 (m, 5H), 2.86 (s, 2H), 2.05-1.99 (m, 2H), 1.76-1.71 (m, 2H), 1.34-1.17 (s, 3H)
116	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(2-乙基-2<i>H</i>-四唑-5-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	白色 固体	397.4 [M+1] 395.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 6.52-6.58 (m, 1H), 5.41-5.57 (m, 1H), 4.61 (q, 2H), 3.58-3.71 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.81-2.92 (m, 2H), 1.97-2.02 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H), 1.50 (t, 3H)
117	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(5-甲基噻唑-2-基)六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	白色 固体	398.3 [M+1] 396.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.62 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.53-6.54 (m, 1H), 5.44-5.48 (m, 1H), 3.61-3.66 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.87 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.97-2.01 (m, 2H), 1.73-1.78 (m, 2H).

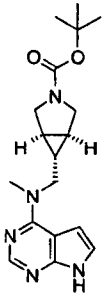
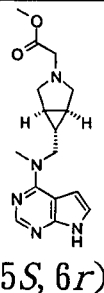
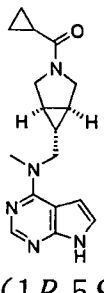
118	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(4-基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -4-基)胺基)-N-(3-甲基 異噁唑-5-基)六氫環戊 并[c]吡咯-2(1H)-甲醯 胺	黃色 固體	382.3 [M+1] 380.2 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.97(s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 6.50-6.56(m, 1H), 5.93 (s, 1H), 5.40- 5.54 (m, 1H), 3.55- 3.70 (m, 2H), 3.25- 3.42 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.79-2.91(m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.92 -2.06(m, 2H), 1.69- 1.80 (m, 2H)
119	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(4-基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -4-基)胺基)-N-(3-甲基 異噻唑-5-基)六氫環戊 并[c]吡咯-2(1H)-甲醯 胺	白色 固體	398.4 [M+1] 396.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 11.60 (s, 1H), 10.4 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.03-7.05(m, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.50- 6.55 (m, 1H), 5.42- 5.54 (m, 1H), 3.61- 3.71 (m, 2H), 3.27- 3.42 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.84-2.96(m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.95- 2.08(m, 2H), 1.72-1.82 (m, 2H)
120	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(4-基 (7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 -4-基)胺基)-N-(1-甲基 -1H-1,2,4-三唑-3-基) 六氫環戊并[c]吡咯 -2(1H)-甲醯胺	淡黃 色固 體	382.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO -d ₆) δ 12.46 (s, 1H), 8.69(s, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.59 -3.57 (d, 2H), 3.17 (s, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.40 -2.36 (s, 3H), 2.10- 2.04 (m, 2H), 1.88- 1.83 (m, 2H)

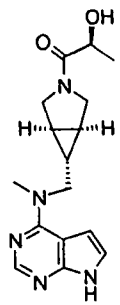
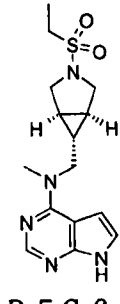
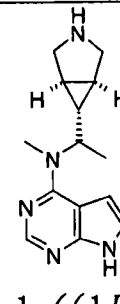
121	 (3aR, 5s, 6aS)-<i>N</i>-(3-乙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(4-甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲硫胺	類白色固體	411.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 11.52 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.10-7.00(m, 1H), 6.58-6.48(m, 1H), 5.55-5.38 (m, 1H), 3.78-3.60 (m, 2H), 3.49-3.36 (m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.96-2.84(m, 2H), 2.74(q, 2H), 2.10-1.94 (m, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.25 (t, 3H)
122	 (3aR, 5s, 6aS)-5-(4-甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)-<i>N</i>-(5-甲基1,2,4-噁二唑-3-基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲硫胺	淡黃色固體	383.4 [M+1] 381.3 [M-1]	
123	 (3aR, 5s, 6aS)-<i>N</i>-(1-乙基-1<i>H</i>-咪唑-4-基)-5-(4-甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲硫胺	黃色固體	395.4 [M+1] 393.3 [M-1]	

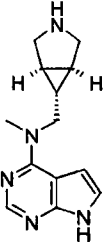
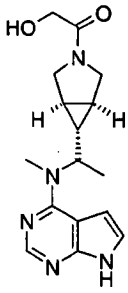
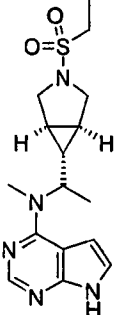
124	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-(4-(2-甲基噻唑-5-基)-<i>N</i>-(2-甲基噻唑-5-基)-六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	淡黄色固体	398.3 [M+1] 396.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.22(s, 1H), 7.06-7.08 (m, 1H), 6.54-6.55(m, 1H), 5.47-5.51 (m, 1H), 3.59-3.64 (m, 2H), 3.27-3.31(m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.89-2.90 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.06-1.98 (m, 2H), 1.74-1.79 (m, 2H)
125	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-<i>N</i>-(3-环丙基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(4-(2-甲基-6,7,8,9-四氢-5<i>H</i>-苯并[5,6]环庚[1,2-<i>b</i>]吡啶-5-基)胺基)-六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酰胺	淡黄色固体	425.4 [M+1] 423.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.53 (d, 2H), 8.07(s, 1H), 7.03-7.05 (m, 1H), 6.52-6.53 (m, 1H), 5.43-5.47(m, 1H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.32-3.37 (m, 2H), 3.15(s, 3H), 2.89-2.90 (m, 2H), 2.07-2.12 (m, 1H), 1.98-2.05(m, 2H), 1.74-1.80 (m, 2H), 0.93-0.97 (m, 4H)
126	 (3a<i>S</i>, 4<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-4-甲基-5-(4-(2-甲基-6,7,8,9-四氢-5<i>H</i>-苯并[5,6]环庚[1,2-<i>b</i>]吡啶-5-基)胺基)-六氢环戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸苄酯	白色固体	406.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.36-7.38 (m, 5H), 7.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.10 (s, 3H), 4.94-4.96(m, 1H), 3.60-3.62(m, 1H), 3.27-3.32(m, 2H), 3.18-3.20 (m, 1H), 3.11(s, 3H), 2.10-2.12 (m, 2H), 2.07-2.09 (m, 1H), 1.77-1.80(m, 1H), 1.47-1.48(m, 1H) 0.86-0.87 (m, 3H)

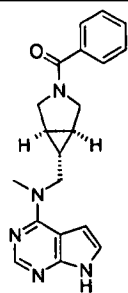
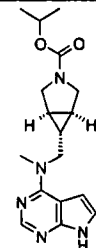
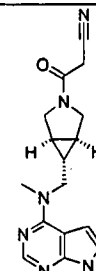
127	 2-羥基-1-((3a<i>R</i>, 4<i>S</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>R</i>)-4-(羥甲基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)乙酮	白色 固體	346.1 [M+1]	
128	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-((5-氟-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-羥基乙酮	白色 固體	334.2 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.25 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.32-5.36(m, 1H), 4.12-4.18(m, 2H), 3.80-3.84 (m, 1H), 3.59-3.61 (m, 1H), 3.46-3.49(m, 2H), 3.18-3.20(m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.89-2.98 (m, 2H), 2.07-2.10(m, 2H), 1.89- 1.94 (m, 2H)
129	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6a<i>S</i>)-5-((6-氟-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)(甲基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-羥基乙酮	白色 固體	334.2 [M+1]	

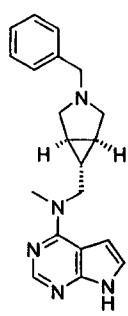
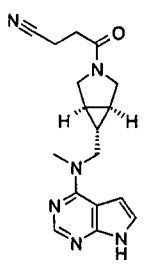
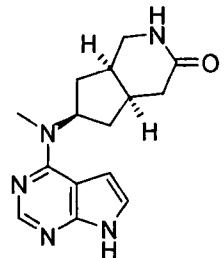
130	 (3a<i>R</i>, 5<i>s</i>, 6a<i>S</i>)-5-((7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸第三丁酯	白色 固體	344.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.45 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.63-4.67 (m, 1H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.38-3.39 (m, 1H), 3.06-3.09 (m, 2H), 2.76-2.78 (m, 2H), 1.82-1.86 (m, 4H), 1.40 (s, 9H)
131	 (3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-5-(乙基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲酸第三丁酯	白色 固體	372.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.28-5.34 (m, 1H), 3.66-3.73 (m, 2H), 3.37-3.53 (m, 4H), 2.70-2.71 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 1.90-2.00 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.34-1.37 (m, 3H)
132	 1-((3a<i>R</i>, 5<i>r</i>, 6a<i>S</i>)-5-(乙基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-基)-2-羥基乙酮	白色 固體	330.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.66 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.96-4.08 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 2H), 3.42-3.44 (m, 2H), 2.63-2.73 (m, 2H), 2.02-2.10 (m, 2H), 1.46-1.57 (m, 2H), 1.20-1.23 (m, 3H)

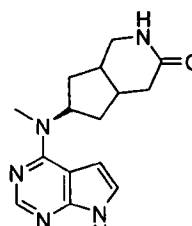
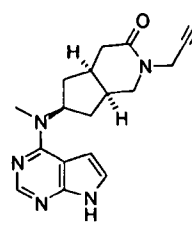
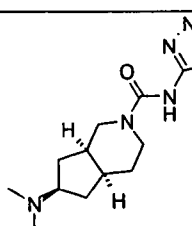
133	 (1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸第三丁酯	白色 固體	344.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.35 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.59(s, 1H), 3.76-3.80 (m, 2H), 3.60-3.62 (m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.34-3.41(m, 2H), 1.56-1.57 (m, 2H), 11.43(s, 9H), 1.24- 1.26 (m, 2H), 1.01- 1.02 (m, 1H)
134	 2-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙酸甲酯	白色 固體	316.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.31(s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.04(s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.66-3.68 (m, 5H), 3.42(s, 3H), 3.30-3.34(m, 2H), 3.11-3.14 (m, 2H), 1.48-1.56 (m, 2H), 0.82-0.90(m, 1H)
135	 環丙基((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)甲酮	白色 固體	312.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.32 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.82-3.86 (s, 4H), 3.72-3.73 (m, 1H), 3.45 (s, 3H), 3.40-3.43 (m, 1H), 1.75-1.77 (m, 1H), 1.60-1.64 (m, 1H), 0.94-0.95 (m, 1H), 0.72-0.74 (m, 2H), 0.69-0.70 (m, 2H)

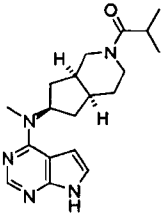
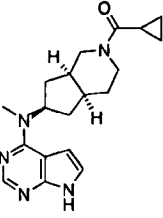
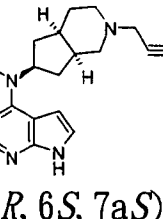
136	 (<i>S</i>)-2-羥基-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>R</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)丙烷-1-酮	白色 固體	316.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.05-8.15 (m, 1H), 7.06-7.18 (m, 1H), 6.49-6.58 (m, 1H), 5.38-5.55 (m, 1H), 4.76-4.91 (m, 1H), 4.22-4.38 (m, 1H), 3.55-3.71 (m, 2H), 3.19-3.30 (m, 1H), 3.18(s, 3H), 2.70-2.81 (m, 1H), 1.92-2.05 (m, 2H), 1.68-1.82 (m, 2H), 1.15-1.25 (m, 3H)
137	 <i>N</i>-(((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>S</i>)-3-(乙基磺醯基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	336.1 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.61 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.60(s, 1H), 3.79-3.80 (m, 2H), 3.57-3.59 (m, 2H), 3.46 (s, 3H), 3.35-3.37 (m, 2H), 2.89-2.99 (m, 2H), 1.34-1.36 (m 2H), 1.27-1.30 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 1H)
138	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)乙基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	258.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.61 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58(s, 1H), 4.52-4.54 (m, 1H), 3.38-3.29 (m, 6H), 3.11-3.14 (m, 2H), 1.89-1.90 (m, 2H), 1.51-1.57 (m, 2H), 1.19-1.21 (m, 3H)

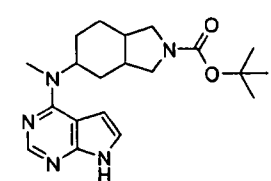
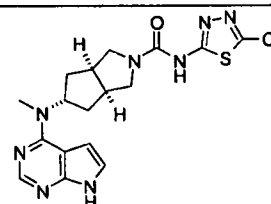
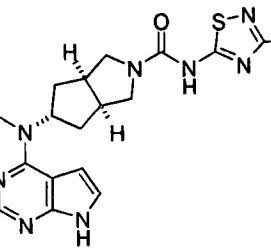
139	 <i>N</i>-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	244.5 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.74-3.76(m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.08-3.15 (m, 4H), 1.29-1.33 (m, 2H), 0.98-0.99 (m, 1H)
140	 2-羥基-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-6-((<i>R</i>)-1-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)乙基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)乙酮	黃色 固體	316.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.60 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 6.55-6.65(m, 1H), 5.90-6.04 (m, 1H), 4.30-4.47(m, 1H), 3.86-3.97 (m, 1H), 3.71-3.79 (m, 1H), 3.57-3.65 (m, 1H), 3.30-3.32 (m, 3H), 3.01-3.09 (m, 1H), 2.98(s, 3H), 1.90-1.99 (m, 2H), 1.51-1.56 (m, 1H), 1.42-1.46(m, 1H), 1.28-1.32 (m, 1H)
141	 <i>N</i>-((<i>R</i>)-1-((1<i>R</i>,5<i>S</i>,6<i>r</i>)-3-(乙基磺醯基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)乙基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	白色 固體	350.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.51 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.53(s, 1H), 3.97-4.03 (m, 4H), 3.84-3.87 (m, 2H), 3.54-3.59(s, 2H), 3.44-3.46 (m, 1H), 2.04-2.10 (m, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 1.21-1.26 (m, 1H), 0.85-0.87 (m, 3H)

142	 ((1<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)(苯基)甲酮	白色 固體	348.3 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.33 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.39–7.42 (m, 5H), 7.05 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.19–4.22 (m, 1H), 3.77–3.80 (m, 2H), 3.50–3.64 (m, 3H), 3.42 (s, 3H), 1.65–1.68 (m, 2H), 1.00–1.02 (m, 1H)
143	 (1<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-甲酸異丙酯	白色 固體	330.5 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.49 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.82–4.88 (m, 1H), 3.76–3.78 (m, 2H), 3.54–3.63 (m, 2H), 3.44 (s, 3H), 1.26–1.29 (m, 2H), 1.20–1.21 (m, 6H), 0.97–0.99 (m, 1H)
144	 3-((1<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-3-側氧基丙腈	白色 固體	311.5 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11.62 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.76–3.87 (m, 3H), 3.58–3.63 (m, 2H), 3.46–3.48 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.31–3.33 (m, 1H), 1.71–1.74 (m, 1H), 1.61–1.65 (m, 1H), 0.85–0.90 (m, 1H)

145	 <i>N</i>-(((1<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6<i>R</i>)-3-苄基-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-6-基)甲基)-<i>N</i>-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-胺	黃色 固體	334.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.64 (s, 1H), 7.92-7.99(m, 1H), 7.55-7.62(m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.22-7.29 (m, 3H), 7.09-7.15(m, 1H), 6.55-6.62(m, 1H), 3.75-4.05(m, 2H), 3.58-3.67 (m, 2H), 3.16(s, 3H), 2.97-3.12 (m, 2H), 2.68-2.88 (m, 1H), 1.50-1.76 (m, 3H), 1.18-1.27 (m, 1H)
146	 4-(((1<i>R</i>, 5<i>S</i>, 6<i>S</i>)-6-((甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)甲基)-3-氮雜雙環并[3.1.0]己烷-3-基)-4-側氧基丁睛	白色 固體	325.4 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.63 (s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.06-7.18 (m, 1H), 6.56-6.65 (m, 1H), 3.75-3.81(m, 1H), 3.62-3.70(m, 1H), 3.52-3.60(m, 2H), 3.47- 3.50 (m, 1H), 3.35(s, 3H), 3.25-3.32(m, 1H), 2.62-2.71(m, 1H), 2.48-2.52 (m, 2H), 1.70-1.79(m, 1H), 1.55-1.65(m, 1H), 1.19-1.29(m, 1H), 0.82-0.95 (m, 1H)
147	 (4<i>aR</i>, 6<i>R</i>, 7<i>aR</i>)-6-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2, 3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1<i>H</i>-環戊并[<i>c</i>]吡啶-3(2<i>H</i>)-酮	白色 固體	286.0 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.26-5.30(m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.11-3.14(m, 1H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.49-2.51 (m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H)

148	 (6<i>S</i>)-6-(4-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基六氢-1<i>H</i>-环戊并[<i>c</i>]吡啶-3(2<i>H</i>)-酮	白色 固体	286.0 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.29 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.26-5.30 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.24(s, 3H), 3.11-3.14 (m, 1H), 2.53-2.55 (m, 1H), 2.49-2.51(m, 2H), 2.29-2.33 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 2H), 1.52-1.66 (m, 2H)
149	 2-((4<i>aS</i>, 6<i>S</i>, 7<i>aS</i>)-6-(4-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-3-侧氧基六氢-1<i>H</i>-环戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3<i>H</i>)-基)乙腈	白色 固体	324.9 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 9.49 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.30-5.37 (m, 1H), 4.72-4.77(m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.65-3.69 (m, 1H), 3.30-3.31 (m, 1H), 3.27(s, 3H), 2.53-2.59 (m, 2H), 2.43-2.44 (m, 1H), 2.13-2.18(m, 3H), 1.63-1.66 (m, 1H), 1.43-1.45 (m, 1H)
150	 (4<i>aS</i>, 6<i>R</i>, 7<i>aR</i>)-6-(4-甲基-7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)氨基)-<i>N</i>-(1,3,4-噻二唑-2-基)六氢-1<i>H</i>-环戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3<i>H</i>)-甲酰胺	白色 固体	397.2 [<i>M</i> +1]	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.59 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.27-5.31 (m, 1H), 3.60-3.72(m, 2H), 3.36-3.41 (m, 2H), 3.17(s, 3H), 2.18-2.21 (m, 2H), 1.88-1.91 (m, 3H), 1.61-1.65(m, 2H), 1.05-1.08 (m, 1H)

151	 2-甲基-1-((4a<i>S</i>, 6<i>R</i>, 7a<i>R</i>)-6-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢-1<i>H</i>-環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3<i>H</i>)-基)丙-1-酮	白色 固體	342.3 [M+1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.25 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.31-5.48 (m, 1H), 3.81-3.84(m, 1H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.30-3.42 (m, 2H), 3.27(s, 3H), 2.79-2.81 (m, 1H), 2.27-2.30 (m, 2H), 1.91-2.09(m, 4H), 1.55-1.59 (m, 2H), 1.13-1.17 (m, 6H),
152	 環丙基((4a<i>S</i>, 6<i>R</i>, 7a<i>R</i>)-6-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢-1<i>H</i>-環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3<i>H</i>)-基)甲酮	白色 固體	340.2 [M+1]	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 10.68 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.35-5.44 (m, 1H), 3.81-3.91(m, 2H), 3.65-3.71 (m, 1H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.27(s, 3H), 2.28-2.30 (m, 2H), 1.97-2.18 (m, 3H), 1.55-1.60(m, 3H), 0.99-1.03 (m, 2H), 0.75-0.86 (m, 2H),
153	 2-((4a<i>R</i>, 6<i>S</i>, 7a<i>S</i>)-6-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氢-1<i>H</i>-環戊并[<i>c</i>]吡啶-2(3<i>H</i>)-基)乙腈	白色 固體	311.5 [M+1] 309.5 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.58 (d, 1H), 5.37-5.42 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.46-2.52 (m, 2H), 2.32-2.34 (m, 1H), 2.14 -2.18 (m, 1H), 1.69-2.00 (m, 7H), 1.52-1.56 (m, 1H)

154	 5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫-1<i>H</i>-異吲哚-2(3<i>H</i>)-第三丁基甲酸酯	白色 固體	372.4 [M+1] 370.3 [M-1]	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10.30 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.55(d, 1H), 4.78-4.82 (m, 1H), 3.18-3.45 (m, 4H), 3.28(s, 3H), 2.38-2.42 (m, 2H), 1.90-1.94 (m, 2H), 1.66-1.78 (m, 4H), 1.49 (d, 9H)
155	 (3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-<i>N</i>-(5-甲氧基-1,3,4-噻二唑-2-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	415.4 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 11.60 (br. s., 1H), 8.08 (s, 1H), 6.93-7.18(m, 1H), 6.36-6.61 (m, 1H), 5.33-5.56 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.55-3.72 (m, 2H), 3.14(s, 3H), 2.78-2.95 (m, 2H), 1.91-2.09 (m, 2H), 1.68-1.84 (m, 2H)
156	 (3<i>aR</i>, 5<i>s</i>, 6<i>aS</i>)-<i>N</i>-(3-羥基-1,2,4-噻二唑-5-基)-5-(甲基(7<i>H</i>-吡咯并[2,3-<i>d</i>]嘧啶-4-基)胺基)六氫環戊并[<i>c</i>]吡咯-2(1<i>H</i>)-甲醯胺	白色 固體	401.3 [M+1]	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.80 (s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.41-7.50 (m, 1H), 6.87-6.93 (m, 1H), 5.07-5.21(m, 1H), 4.34 (s, 1H), 3.50-3.70 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.08-3.11(m, 1H), 2.95-2.88 (m, 2H), 2.05-2.15 (m, 2H), 1.86-1.96 (m, 2H), 1.16-1.20 (m, 2H)

測試例：

生物學評價

測試例 1、本發明化合物對 JAK1 激酶的活性抑制的測定

體外 JAK1 激酶活性的抑制藉由以下的方法進行測試。

以下該體外激酶實驗可測定受試化合物對 JAK1 激酶的抑制活性。將測試化合物溶解於二甲基亞砷中，並根據試驗需要用水稀釋至各濃度梯度。配製底物(cell signaling technology, 貨號: 1305s)和 ATP(2 mM)反應液，用水稀釋 ATP 和 DTT 得到中濃度為 $20\text{ }\mu\text{M}$ ATP 和 $1.2\text{ }\mu\text{M}$ 底物溶液，將適量 JAK1 激酶(Invitrogen, 貨號: pv4774)與 4x 緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl_2 , 1.25 mM DTT 自行配置)混合，最終濃度 $8\text{ ng}/\mu\text{L}$ 。向每個反應微孔板[DELFI[®] Streptavidin-coated clear plate (Perkin Elmer, 貨號: AAAND-0005)]中分別加入 $17.5\text{ }\mu\text{L}$ 配置好的 ATP 和底物混合液， $5\text{ }\mu\text{L}$ 測試化合物水溶液(對照和空白中只加 $5\text{ }\mu\text{L}$ 純水)及 $7.5\text{ }\mu\text{L}$ 上述酶溶液(對照中只加 4x 緩衝液)。各管充分混勻後，於室溫(27°C)孵育 50 分鐘後，用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 HRP 整合抗體[Phospho-Tyrosine Mouse mAb(P-Tyr-100)(HRP Conjugate, Cell signaling Technology, 貨號: 5465)]，孵育 1 小時。用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 TMB (Sigma, 貨號 T4444)，顯色 5 至 15 分鐘。加入終止液(1 個當量硫酸溶液)終止反應。在 NOVostar 酶標儀上，以 450 nm 波長測吸光值。化合物的 IC_{50} 值可藉由不同濃度下受試化合物對於 JAK1 活性的抑制數值計算得出。

本發明化合物的活性

本發明化合物的生化學活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC_{50} 值見下表 1。

表 1 本發明化合物對 JAK1 激酶的活性抑制的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (JAK1/Bio)(nM)
5	30
6	5
8	32
11	33
13	30
14	30
15	80
17	0.2
18	49
19	48
21	17
22	16
23	21
24	13
26	46
27	30
34	2
35	3
36	25
37	50
39	34
40	98
41	80
48	1
49	0.2
50	0.5
51	100
56	11
61	128
65	50

68	17
69	5
71	36
72	42
73	75
74	4
75	46
80	127
81	113
82	49
83	50
84	73
85	80
86	10
92	131
93	70
94	45
99	0.3
104	109
109	15
111	96
112	96
113	23
114	2
117	95
119	48
121	1
124	119
125	0.2
128	13
129	36
147	1
148	8

150	40
151	106
155	4
156	171

結論：本發明實施例化合物對 JAK1 激酶增殖均有明顯地抑制作用。

測試例 2、本發明化合物對 JAK2 激酶的活性抑制的測定

體外 JAK2 激酶活性的抑制藉由以下的方法進行測試。

以下該體外激酶實驗可測定受試化合物對 JAK2 激酶的抑制活性。將測試化合物溶解於二甲基亞砜中，並根據試驗需要用水稀釋至各濃度梯度。配製底物 (cell signaling technology, 貨號：1305s) 和 ATP (2 mM) 反應液，用水稀釋 ATP 和 DTT 得到中濃度為 20 μ M ATP 和 1.2 μ M 底物溶液，將適量 JAK2 激酶 (Invitrogen, 貨號：pv4210) 與 4 $\times$ 緩衝液 (50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂, 1.25 mM DTT 自行配置) 混合，終濃度 8ng/ μ L。向每個反應微孔板 [DELFI[®] Streptavidin-coated clear plate (Perkin Elmer, cat: AAAND-0005)] 中分別加入 17.5 μ L 配置好的 ATP 和底物混合溶液，5 μ L 測試化合物水溶液 (對照和空白中只加 5 μ L 純水) 及 7.5 μ L 上述酶溶液 (對照中只加 4 $\times$ 緩衝液)。各管充分混勻後，於室溫 (27 $^{\circ}$ C) 孵育 50 分鐘後，用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 HRP 整合抗體 [Phospho-Tyrosine Mouse mAb (P-Tyr-100) (HRP Conjugate, Cell signaling Technology, 貨號：5465)]，

孵育 1 小時。用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 TMB(Sigma, 貨號 T4444)，顯色 5 至 15 分鐘。加入終止液(1 個當量硫酸溶液)終止反應。在 NOVOstar 酶標儀上，以 450 nm 波長測吸光值。化合物的 IC_{50} 值可藉由不同濃度下受試化合物對於 JAK2 活性的抑制數值計算得出。

本發明化合物的活性

本發明化合物的生化學活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC_{50} 值見下表 2。

表 2 本發明化合物對 JAK2 激酶的活性抑制的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (JAK2/Bio)(nM)
6	45
17	3
22	54
24	77
34	5
35	16
36	75
37	72
38	7
39	113
40	23
48	31
49	14
50	7
56	32
61	25
65	179
68	18
69	4
73	47
74	56
75	156
86	52
92	203
99	5
111	146
113	178
114	140
121	31
125	14

128	196
134	60
135	2
147	5
148	23
150	23
151	127
155	41

結論：本發明實施例化合物對 JAK2 激酶增殖均有明顯地抑制作用。

測試例 3、本發明化合物對 JAK3 激酶的活性抑制的測定

體外 JAK3 激酶活性的抑制藉由以下的方法進行測試。

以下該體外激酶實驗可測定受試化合物對 JAK3 激酶的抑制活性，測試化合物溶解於二甲基亞砷中，並根據試驗需要用水稀釋至各濃度梯度。配製底物(cell signaling technology, 貨號：1305s)和 ATP 反應液，用水稀釋 ATP 和 DTT 得到中濃度為 20 μ M ATP(2mM)和 1.2 μ M 底物溶液，將適量 JAK3 激酶(Invitrogen, 貨號：pv3855)與 4 $\times$ 緩衝液(50 mM HEPES, pH 7.3, 125 mM NaCl, 24 mM MgCl₂, 1.25 mM DTT 自行配置)混合，終濃度 8 ng/ μ L。向每個反應微孔板[DELFLIA[®] Streptavidin-coated clear plate (Perkin Elmer, 貨號：AAAND-0005)]中分別加入 17.5 μ L 配置好的 ATP 和底物混合溶液，5 μ L 測試化合物水溶液(對照和空白中只加 5 μ L 純水)及 7.5 μ L 上述酶溶液(對照中只加 4 $\times$ 緩衝液)。各管充分混勻後，於室溫(27 $^{\circ}$ C)孵育 50

分鐘後，用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 HRP 整合抗體 [Phospho-Tyrosine Mouse mAb(P-Tyr-100)(HRP Conjugate, Cell signaling Technology, 貨號:5465)]，孵育 1 小時。用洗液洗板，烘乾，重複 3 次，加入 TMB (Sigma, 貨號 T4444)，顯色 5 至 15 分鐘。加入終止液(1 個當量硫酸溶液)終止反應。在 novostar 酶標儀上，以 450 nm 波長測吸光值。化合物的 IC_{50} 值可藉由不同濃度下受試化合物對於 JAK3 活性的抑制數值計算得出。

本發明化合物的活性

本發明化合物的生化學活性藉由以上的試驗進行測定，測得的 IC_{50} 值見下表 3。

表 3 本發明化合物對 JAK3 激酶的活性抑制的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (JAK3/Bio)(nM)
6	11
8	67
17	0.3
31	93
38	40
40	71
49	39
50	201
56	75
68	43
69	20
73	191
84	70
97	110
99	110
111	101
125	39
128	4
129	17
133	90
134	164
147	31
148	71
150	148
151	203

結論：本發明實施例化合物對 JAK3 激酶增殖均有明顯地抑制作用。

測試例 4、本發明化合物對人紅系白血病細胞株 TF-1 的增

殖抑制測定

下面的體外試驗是用來測定本發明化合物對人紅系白血病細胞株 TF-1 的增殖抑制活性。

以下該體外細胞試驗可測定受試化合物對白介素 IL-4(所述 IL-4 介導 JAK3 通路)介導的增殖抑制活性，其活性可用 IC_{50} 值來表示，從而不但能夠反應受試化合物對 JAK2 和 JAK3 激酶抑制作用，同時能反映化合物對該兩種激酶的選擇性。

此類試驗的一般方案如下：首先將 TF-1 細胞(購於 ATCC, number: CRL 2003)以適宜細胞濃度 8000 個細胞/mL 介質接種 96 孔培養板上，每孔加入 10ng/mL IL-4 (Invitrogen, Catalog Number: PHC0044)。再用培養基配置 10×系列濃度梯度(10000、1000、100、10、1 和 0.1 nM)受試化合物溶液，將配好的 10×化合物溶液加入到上述準備好的含 IL-4 的 96 孔細胞板內，連續培養 72 個小時。72 小時後，可用細胞計算試劑盒 8 (Cell Counting Kit-8, 貨號：CK04, 購於 Dojindo)方法進行測試化合物對於抑制細胞增殖活性。 IC_{50} 值可藉由一系列不同濃度下，受試化合物對於細胞的抑制數值進行計算。

本發明化合物活性本發明化合物生物活性由上述分析所得，計算所得的 IC_{50} 值如下表 4：

表 4 本發明化合物對 TF-1 細胞的增殖抑制的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (TF-1/IL-4)/nM
1	196
5	133
6	457
8	530
11	507
17	165
19	711
34	44
37	123
38	160
39	419
40	399
48	27
61	507
73	476
74	546
86	691
94	152
99	44
114	138
121	27
125	14
128	252
129	539
147	15
148	399

結論：本發明化合物對 TF-1 細胞由 IL-4 通路(JAK3 / JAK2)介導的增殖有明顯的抑制活性。

測試例 5、本發明化合物對 T 細胞的增殖抑制測定

下面的體外試驗是用來測定本發明化合物對 T 細胞的增殖抑制活性。

以下該體外細胞試驗可測定受試化合物對 T 細胞的增殖抑制活性，其活性可用 IC_{50} 值來表示。

試驗方案如下：首先將 PBMC 細胞株(購於上海市血液中心)離心去上清計數，用培養基 [RPMI-1640 (Hyclone, 貨號 SH30809.01B)+10%Fetal Bovine Serum(GIBCO, 貨號 10099)+1%Pen Strep(GIBCO, 貨號 15140)]加 Anti-Human CD3 functional Grade purified (eBioscience, 貨號 16-0037-81) $200\mu\text{g}$ 在 5%二氧化碳培養箱 37°C 培養 3 天，細胞濃度為 $2\times 10^6/\text{mL}$ 。3 天後洗滌細胞三次，重新懸浮，稀釋為 $2\times 10^6/\text{mL}$ ，加入重組人 IL-2(Peprotech, 貨號 200-02) $10\text{ng}/\text{mL}$ 繼續培養 3 天，之後洗滌細胞 3 次，稀釋為 $5\times 10^5/\text{mL}$ ，每孔 $80\mu\text{L}$ 接種於 96 孔培養板。藥物初始濃度為 1mM ，用培養基稀釋為 10000、2500、625、156、39、9.8、2.4、0.6 μM ，取 $10\mu\text{L}$ 分別加入相應的細胞孔，對照孔中加入 $10\mu\text{L}$ 培養基，置於培養箱，1 小時後加 $10\mu\text{L}$ 培養基於陰性對照孔，其餘加入 IL-2 $10\text{ng}/\text{mL}$ ，繼續培養箱培養 72 小時，3 天後用 ATPlite™ Luminescence Assay System 試劑盒 (PerkinElmer 貨號 6016947) 進行檢測。 IC_{50} 值可藉由一系列不同濃度下，受試化合物對於細胞的抑制數值進行計算。

本發明化合物活性本發明化合物生物活性由上述分析所得，計算所得的 IC_{50} 值如下表 5：

表 5 本發明化合物對 T 細胞的增殖抑制的 IC₅₀

實施例編號	IC ₅₀ (T cell)/nM
6	414
8	460
11	705
13	754
14	712
15	853
17	29
19	724
21	892
22	281
23	543
24	851
27	253
34	54
37	453
38	71
40	48
41	70
48	23
56	119
68	824
73	518
74	68
84	509
86	130
94	127
99	54
109	762
114	40
121	24
128	167

147	79
148	48
150	221

結論：本發明化合物均對 T 細胞具有明顯的增殖抑制活性。

藥物代謝動力學評價

測試例 6、本發明化合物的藥物代謝動力學測試

1、摘要

以大鼠為受試動物，應用 LC/MS/MS 法測定了大鼠灌胃給予實施例 6 化合物、實施例 17 化合物、實施例 22 化合物、實施例 34 化合物、實施例 35 化合物、實施例 40 化合物、實施例 48 化合物、實施例 49 化合物、實施例 99 化合物、實施例 114 化合物、實施例 121 化合物、實施例 125 化合物、實施例 128 化合物和實施例 148 化合物後不同時刻血漿中的藥物濃度。研究本發明化合物在大鼠體內的藥物代謝動力學行為，評價其藥物代謝動力學特徵。

2、試驗方案

2.1 試驗藥品

實施例 6 化合物、實施例 17 化合物、實施例 22 化合物、實施例 34 化合物、實施例 35 化合物、實施例 40 化合物、實施例 48 化合物、實施例 49 化合物、實施例 99 化合物、實施例 114 化合物、實施例 121 化合物、實施例 125 化合物、實施例 128 化合物和實施例 148 化合物。

2.2 試驗動物

健康成年 SD 大鼠 56 隻，雌雄各半，平均分成 14 組，

每組 4 隻，購自上海西普爾-必凱實驗動物有限公司，動物生產許可證號：SCXK(滬)2008-0016。

2.3 藥物配製

稱取一定量藥物，加 1.0mL 二甲基亞砒配製成 1.0mg/mL 懸濁液。

2.4 給藥

SD 大鼠禁食過夜後灌胃給藥，給藥劑量均為 10.0mg/kg，給藥體積均為 10.0mL/kg。

3. 操作

大鼠灌胃給藥實施例 6 化合物、實施例 17 化合物、實施例 22 化合物、實施例 34 化合物、實施例 35 化合物、實施例 40 化合物、實施例 48 化合物、實施例 49 化合物、實施例 99 化合物、實施例 114 化合物、實施例 121 化合物、實施例 125 化合物、實施例 128 化合物和實施例 148 化合物，於給藥前及給藥後 0.5，1.0，2.0，3.0，4.0，6.0，8.0，12.0，24.0，36.0 小時由眼眶採血 0.2mL，置於肝素化試管中，4℃、10000 轉/分鐘離心 10 分鐘分離血漿，於 -20℃ 保存，給藥後 2 小時進食。

測定不同濃度的藥物灌胃給藥後大鼠血漿中的待測化合物含量：取給藥後各小時的大鼠血漿 50 μ L，加入內標準物溶液 50 μ L，甲醇 100 μ L，渦旋混合 3 分鐘，離心 10 分鐘(13500 轉/分鐘)，血漿樣品取上清液 10 μ L 進行 LC/MS/MS 分析。

4、藥物代謝動力學參數結果

本發明化合物的藥物代謝動力學參數如下：

編號	藥物代謝實驗(10mg/kg)					
	血藥濃度	曲線面積	半衰期	滯留時間	清除率	表觀分佈容積
	C _{max} (ng /mL)	AUC (ng/mL·h)	t _{1/2} (h)	MRT(h)	CL/F (ml/min/kg)	V _z /F (ml/kg)
實施例 6	1227±549	2210±1472	4. 01±1. 52	2. 19±0. 60	110±71	34475±20986
實施例 17	1482±177	4762±1684	2. 03±0. 82	3. 10±1. 04	38. 7±13. 7	6200±1690
實施例 22	2965±2113	6986±4559	2. 87±0. 70	2. 60±0. 10	34. 6±22. 7	9394±8062
實施例 34	2668±1449	14881±10395	2. 10±0. 73	3. 81±0. 82	18. 3±14. 2	2760±1530
實施例 35	1220±244	3075±1336	2. 11±0. 67	3. 02±1. 33	63. 3±28. 0	10418±2040
實施例 40	1521±317	5228±1169	2. 72±1. 82	3. 27±0. 68/	33. 2±7. 7	6990±3390
實施例 48	2071±1473	9617±7909	2. 43±0. 75	3. 40±0. 91	31. 9±26. 9	7203±8113
實施例 49	1061±677	5997±4741	3. 53±1. 72	5. 32±0. 96	46. 1±35. 6	18063±20748
實施例 99	2668±1449	14881±10395	2. 10±0. 73	3. 81±0. 82	18. 3±14. 2	2760±1530
實施例 114	1226±829	2935±2217	2. 38±0. 67	2. 39±0. 43	104±88	19115±15952
實施例 121	2071±1473	9617±7909	2. 43±0. 75	3. 40±0. 91	31. 9±26. 9	7203±8113
實施例 125	1061±677	5997±4741	3. 53±1. 72	5. 32±0. 96	46. 1±35. 6	18063±20748
實施例 128	1423±150	2322±1029	1. 62±0. 28	1. 73±0. 50	84. 3±37. 8	11378±4148
實施例 148	1521±317)	5228±1169	2. 72±1. 82	3. 27±0. 68	33. 2±7. 7	6990±3390

結論：本發明化合物的藥物代謝吸收良好，具有明顯的藥物代謝動力學優勢。

【圖式簡單說明】

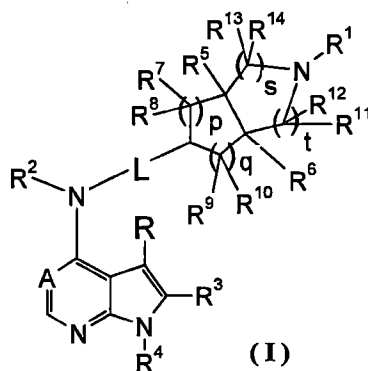
無

【主要元件符號說明】

無

七、申請專利範圍：

1. 一種通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽：



其中：

A 為 CH 或 N；

L 為鍵、 $-\text{CH}_2-$ 或 $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ ；

R^1 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 或 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ ，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基、硝基、烷基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(\text{CH}_2)_n\text{C}(\text{O})\text{OR}^{15}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})(\text{O})\text{R}^{15}$ 或 $-\text{NHS}(\text{O})_m\text{R}^{15}$ 的取代基所取代；

R^2 或 R^4 各自獨立選自氫原子或烷基；

R 或 R^3 各自獨立選自氫原子、鹵素或烷基；

R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子、烷基或芳基，其

中該烷基或芳基視需要進一步被一個或多個選自烷基或鹵素的取代基所取代；

R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 選自氫原子、烷基、羥烷基或鹵素，或者， R^7 與 R^8 ，或 R^9 與 R^{10} 一起形成側氧基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 選自氫原子、烷基或鹵素，或者， R^{11} 與 R^{12} ，或 R^{13} 與 R^{14} 一起形成側氧基；

R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-C(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHC(O)R^{18}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-OC(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-NHC(O)NR^{19}R^{20}$ 、 $-S(O)_m R^{18}$ 、 $-NHC(O)OR^{18}$ 或 $-NHS(O)_m R^{18}$ 的取代基所取代；

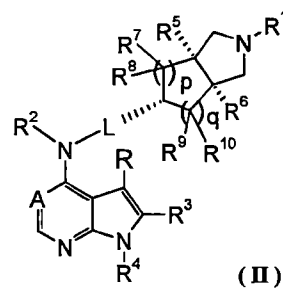
R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、烷氧基、環烷基、雜環基、羥烷基、炔基、芳基、雜芳基、羧酸基、羧酸酯基或 $-OR^{18}$ 的取代基所取代；

R^{18} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、羥烷基、芳基或雜芳基；

R^{19} 或 R^{20} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基；

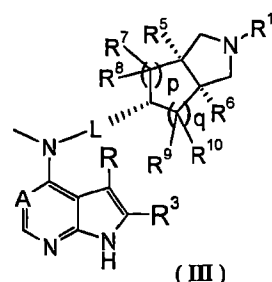
- m 為 0、1 或 2；
n 為 0、1 或 2；
p 為 0、1 或 2；
q 為 0、1 或 2；
s 為 0、1 或 2；且
t 為 0、1 或 2。

2. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(II)所示的化合物或其可藥用的鹽：



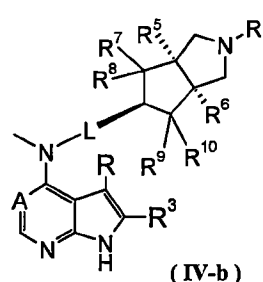
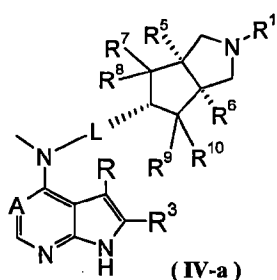
其中：A、L、R、R¹至 R¹⁰、p 和 q 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

3. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(III)所示的化合物或其可藥用的鹽：



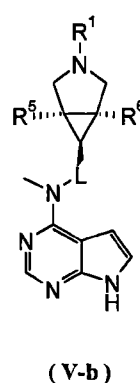
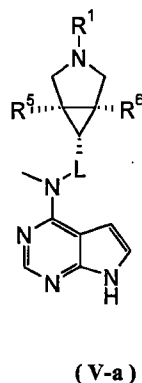
其中：A、L、R、 R^1 、 R^3 、 R^5 至 R^{10} 、p 和 q 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

4. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(IV-a)或(IV-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中：A、L、R、 R^1 、 R^3 和 R^5 至 R^{10} 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

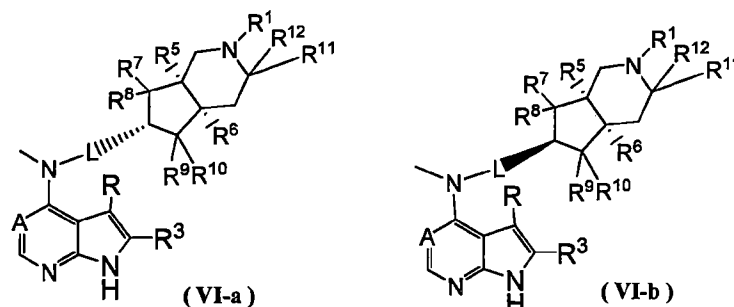
5. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(V-a)或(V-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中： R^1 、 R^5 、 R^6 和 L 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

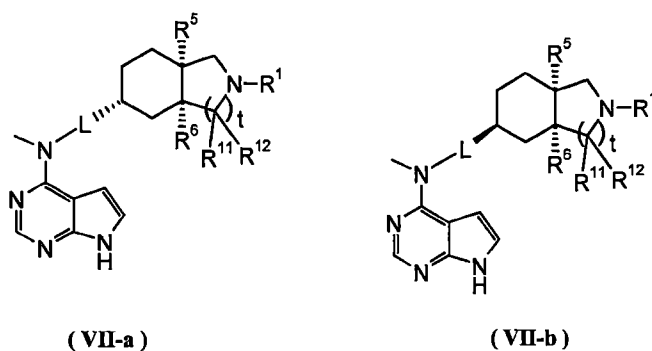
6. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或

其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(VI-a)或(VI-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中：A、L、R、R¹、R³和 R⁵至 R¹² 的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

7. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其為通式(VII-a)或(VII-b)所示的化合物或其可藥用的鹽：



其中：R¹、R⁵、R⁶、R¹¹、R¹²、L 和 t 的定義如申請專利範圍第 1 中項所述。

8. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中

L 為鍵。

9. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^1 選自烷基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ 、-或 $-S(O)_2R^{15}$ ，其中該烷基、或雜芳基視需要進一步被一個或多個選自鹵素、羥基、氰基或 $-(CH_2)_n C(O)OR^{15}$ 的取代基所取代；

R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基、雜芳基、 $-(CH_2)_n C(O)OR^{18}$ 、 $-OC(O)R^{18}$ 、 $-C(O)R^{18}$ 、 $-S(O)_2R^{18}$ 、 $-NHC(O)(O)R^{18}$ 、 $-NHS(O)_2R^{18}$ 或 $-NR^{19}R^{20}$ 的取代基所取代；

R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基或雜芳基；該雜芳基視需要進一步被一個或多個選自烷氧基、環烷基、羥烷基、炔基或 $-OR^{18}$ 的取代基所取代；

R^{18} 選自氫原子、烷基或羥烷基；

R^{19} 或 R^{20} 各自獨立地選自氫原子或烷基；且

n 為 0、1 或 2。

10. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中

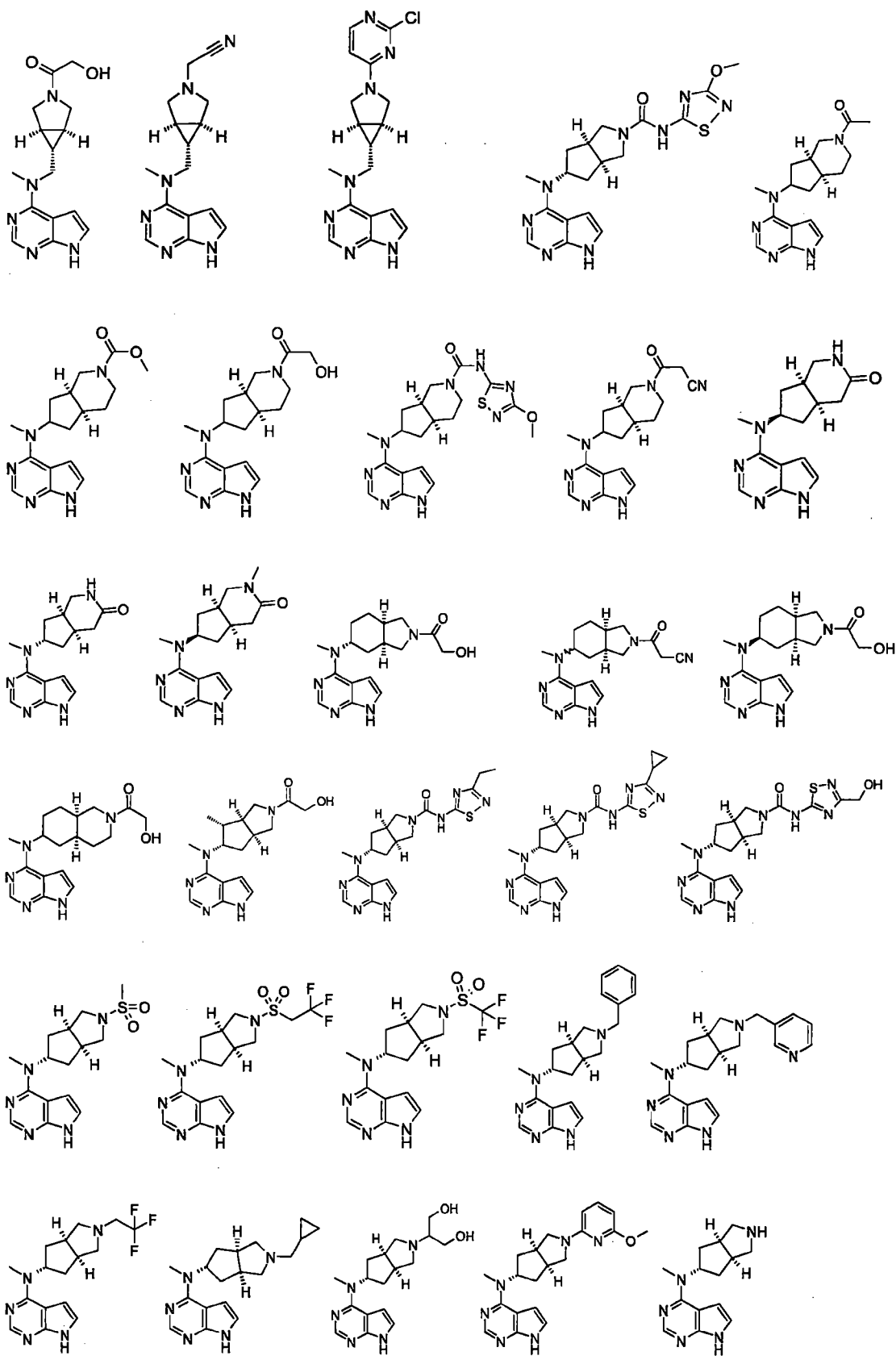
R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子或烷基。

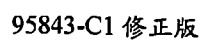
11. 如申請專利範圍第 10 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子或甲基。
12. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 各自獨立地選自氫原子、烷基或羥烷基。
13. 如申請專利範圍第 12 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 各自獨立地選自氫原子、甲基或羥甲基。
14. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 各自獨立地為氫原子。
15. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽，其中 R^{11} 與 R^{12} 或 R^{13} 與 R^{14} 一起形成側氧基。
16. 如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非

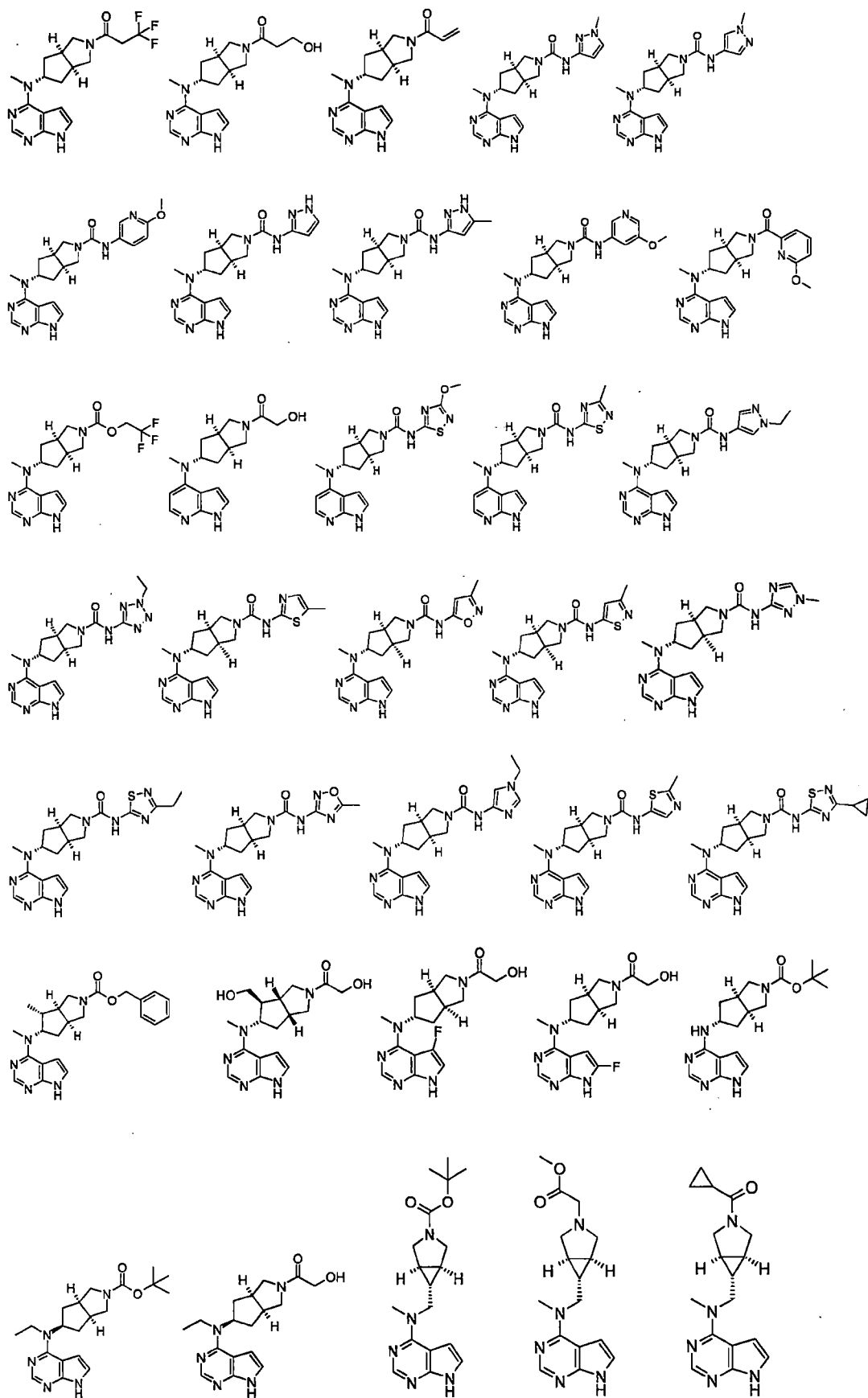
A 為 N。

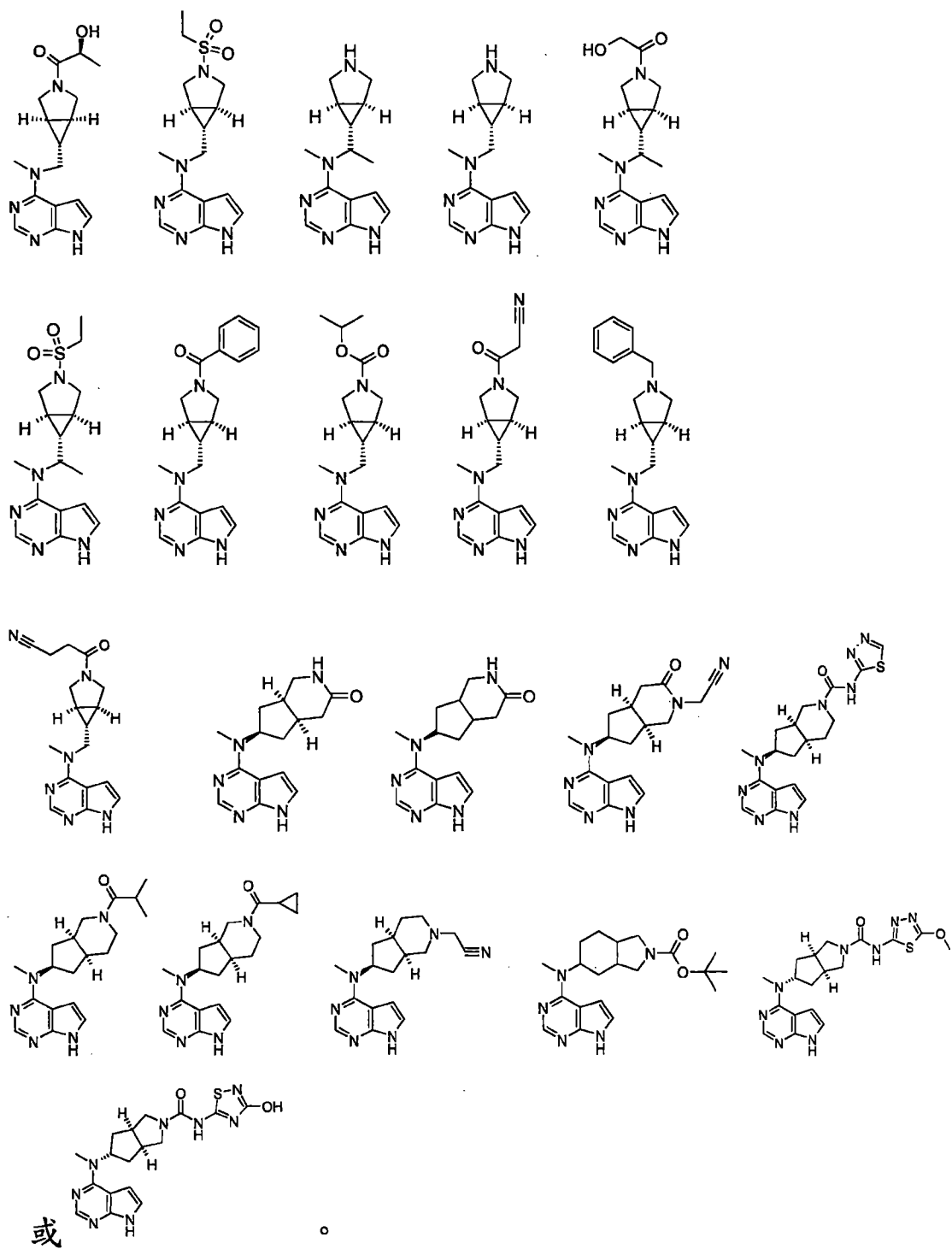
Chemical structures of 15 compounds, numbered 1 to 15, showing various derivatives of a bicyclic indazole core. The structures are arranged in a grid-like fashion, with some compounds having multiple stereocenters indicated by wedges and dashes.

- 1. CC(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 2. CC(C)OS(=O)(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 3. N#CC#CC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 4. N#CC#CCN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 5. CC(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 6. OC(=O)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 7. CC(C)(O)CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 8. N#CC#CC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 9. CC(C)C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 10. CC(C)OC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 11. CC(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 12. CCOC(=O)CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 13. C1CC1C(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 14. OC(=O)CN1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2
- 15. C1CC1S(=O)(=O)N1[C@H]2CC[C@@H]1[C@H](C3=CN4C=CC(=N4)N=C3)C2

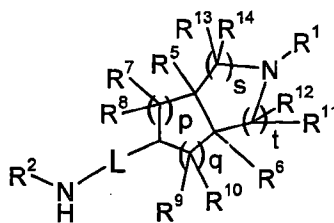








18. 一種通式(1B)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式：



(IB)

其中：

L 為鍵；

R^1 選自 $-C(O)R^{15}$ 或 $-C(O)NR^{16}R^{17}$ ；

R^2 為烷基；

R^5 或 R^6 各自獨立地選自氫原子或烷基；

R^7 、 R^8 、 R^9 或 R^{10} 選自氫原子或烷基；

R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 或 R^{14} 選自氫原子或烷基；

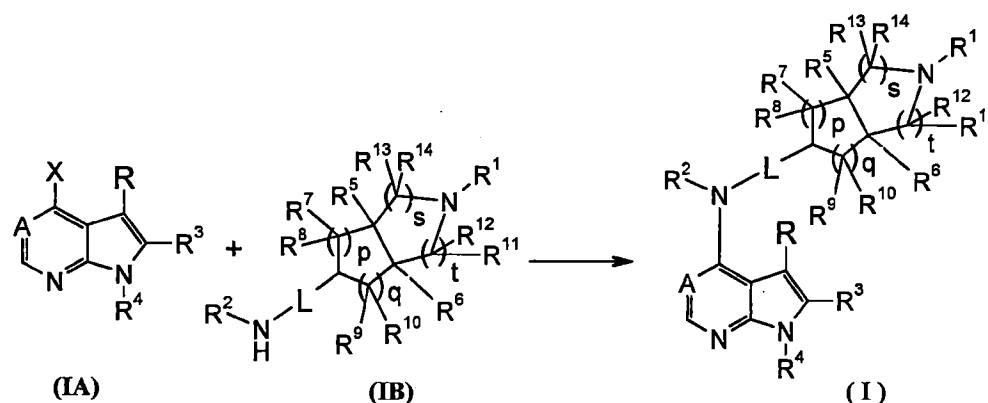
R^{15} 選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、烯基、炔基、芳基或雜芳基，其中該烷基視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基、硝基、烷氧基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基的取代基所取代；

R^{16} 或 R^{17} 各自獨立地選自氫原子、烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基，其中該烷基、環烷基、雜環基、芳基或雜芳基各自獨立地視需要進一步被一個或多個選自烷基、鹵素、羥基、氰基、胺基或烷氧基的取代基所取代；

p、q、s、t 為 1。

19. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽

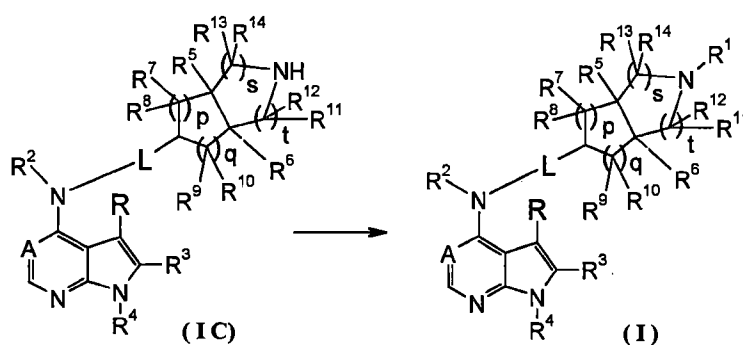
的方法，該方法包括：



通式(IA)化合物和通式(IB)化合物，在鹼性條件下進行反應，得到通式(I)化合物；

其中：X 為鹵素，L、R¹、R²、R⁵至 R¹⁴、p、q、s、t、A、R、R³和 R⁴的定義如申請專利範圍第 1 項中所述。

20. 一種製備如申請專利範圍第 1 項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用鹽的方法，該方法包括：



通式(IC)化合物或其可藥用的鹽與羧酸、鹵化氫、磺鹵化氫、羧酸酯、環氧乙烷衍生物或鹵代物在鹼性條件下在溶劑中進行反應，得到通式(I)化合物；

其中：A、L、R、R¹至 R¹⁴、p、q、s 和 t 的定義如申請

專利範圍第 1 項中所述。

21. 一種藥物組合物，所述藥物組合物含有治療有效劑量的如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽及可藥用的載體。
22. 一種如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 21 項所述的藥物組合物的用途，其係用於製備抑制 JAK 激酶的藥物。
23. 如申請專利範圍第 22 項所述的用途，其中該藥物視需要含有另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑。
24. 如申請專利範圍第 22 項所述的用途，其中該 JAK 激酶選自 JAK1、JAK2 或 JAK3。
25. 如申請專利範圍第 22 至 24 項中任一項所述的用途，其中該藥物用於治療或預防下列障礙或疾病：器官移植排斥、自身免疫性疾病、皮膚病、過敏性病症、病毒性疾病、第 I 型糖尿病與糖尿病併發症、阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或癌症。
26. 如申請專利範圍 25 項所述的用途，其中該器官移植排斥為異體抑制排斥或移植物抗宿主疾病；該自身免疫性疾病為狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關

節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病或自體免疫性甲狀腺疾病；該皮膚病為牛皮癬、皮疹或異位性皮炎；該過敏性病症為哮喘或鼻炎病；該病毒性疾病為 B 型肝炎、C 型肝炎或水痘-帶狀皰疹病毒；該癌症為前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤、淋巴瘤、白血病、皮膚 T-細胞淋巴瘤或皮膚 B-細胞淋巴瘤。

27. 如申請專利範圍第 22 項所述的用途，其與另外一種或多種調節哺乳動物免疫系統的試劑、抗癌劑或抗炎劑聯合應用。

28. 一種治療有效量的如申請專利範圍第 1 至 17 項中任一項所述的通式(I)所示的化合物或其互變異構體、內消旋體、外消旋體、對映異構體、非對映異構體、及其混合物形式、及其可藥用的鹽或如申請專利範圍第 21 項所述的藥物組合物的用途，其係用於製備治療或預防免疫系統障礙或疾病的藥物，其中該免疫系統障礙或疾病選自：器官移植排斥、自身免疫性疾病、皮膚病、過敏性病症、病毒性疾病、I 型糖尿病與糖尿病併發症、阿茲海默症、乾眼病、骨髓纖維化、血小板增多症、紅血球增多症或癌症。

29. 如申請專利範圍第 28 項所述的用途，其中該器官移植排斥為異體抑制排斥或移植物抗宿主疾病；該自身免疫性疾病為狼瘡、多發性硬化、類風濕性關節炎、青少年關節炎、銀屑病、潰瘍性結腸炎、克羅恩氏病或自體免

疫性甲狀腺疾病；該皮膚病為牛皮癬、皮疹或異位性皮炎；該過敏性病症為哮喘或鼻炎病；該病毒性疾病為 B 型肝炎、C 型肝炎或水痘-帶狀皰疹病毒；該癌症為前列腺癌、腎癌、肝癌、胰腺癌、胃癌、乳腺癌、肺癌、頭頸部癌、甲狀腺癌、膠質母細胞瘤、黑素瘤、淋巴瘤、白血病、皮膚 T-細胞淋巴瘤或皮膚 B-細胞淋巴瘤。