# 哌嗪衍生物及其在医药上的应用

## 技术领域

本发明大体上涉及药物化学领域，具体涉及哌嗪衍生物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物以及其在医药上的应用。

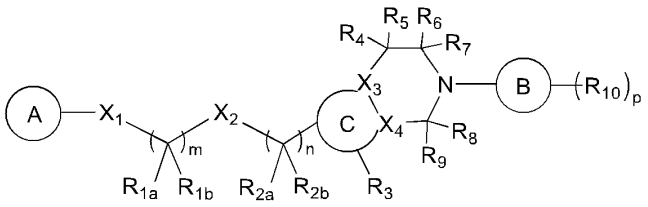
## 背景技术

二磷酸腺苷核糖基化(ADP-ribosylation，ADP-核糖基化)是蛋白质转录后修饰过程，将单个或多个二磷酸腺苷核糖(ADP 核糖)基团嵌入蛋白质的氨基酸残基上。ADP-核糖基化是可逆过程，涉及细胞信号转导、DNA 损伤修复、转录、基因表达调控和细胞凋亡等生理调控。ADP-核糖来源于氧化还原辅因子：烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide，NAD+)，介导 ADP 核糖嵌入修饰的酶为 ADP-核糖基化酶。在该生理反应调节中，连接 ADP-核糖分子和烟酰胺(nicotinamide)基团的 NAD +的 N-糖苷键发生裂解，随后其与靶蛋白相应氨基酸残基捕捉成键。ADP-核糖基酶可以进行两种类型的修饰：单-ADP 核糖基化和聚-ADP 核糖基化。当 DNA 损伤或细胞受到压力应激时，PARP 会被激活，导致聚 ADP-核糖量增加，而 NAD+量减少。十多年来，人们一直认为 PARP1 是哺乳动物细胞中唯一的聚 ADP-核糖聚合酶，因此对该酶的研究最多。迄今为止，科学家已经鉴定出 17 个不同的 PARP。MonoPARP 占据了 PARP 家族的大部分，并介导重要的生物学功能和各种应激反应，例如：未折叠的蛋白质反应、NF-κB 信号传导、抗病毒反应和细胞因子信号传导。2,3,7,8-四氯二苯并-对二噁英(TCDD)诱导型聚(ADP-核糖)聚合酶(PARP-7)是 MonoPARP 家族成员之一，其表达受 TCDD 激活芳烃受体(AHR)的调节，AHR 是一种配体激活的转录因子，可介导许多环境异源生物的毒性活性。AHR 上调 PARP-7 的表达，PARP-7 通过与激酶 TBK1 相互作用并使其 ADP-核糖基化，导致 TBK1 活性受抑制、IFN-I(I型干扰素)反应的下调，进而导致机体抗病毒和肿瘤免疫应答受到抑制。

## 发明内容

本申请的一个或多个实施方式提供选择性 PARP7 抑制剂或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，以及其在医药上的应用，例如在抗癌方面的应用。

本申请的一个或多个实施方式提供式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物：




(I)

其中：

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$ 为 O 或键；

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至

5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

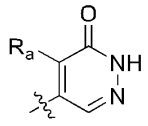
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O；或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{10}$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中:

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素所取代;

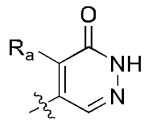
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或者氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

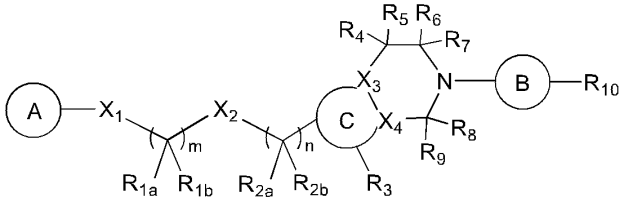
C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或者 3。

在一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有式(I-1)所示的结构:



(I-1)

其中:

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

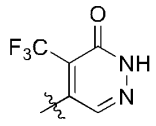
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

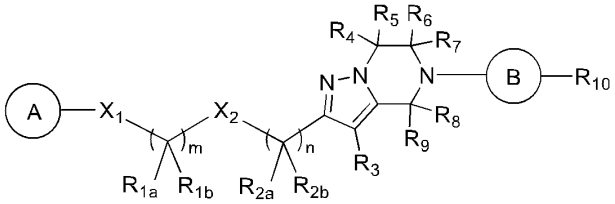
B 为 5 至 6 元碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有式(I-2)所示的结构:



(I-2)

其中:

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

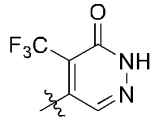
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$ 和 $R_9$ 与其相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中:

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

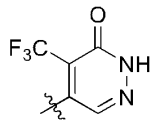
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基，或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中:

$X_1$ 选自 NH;

$X_2$ 选自 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

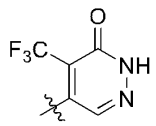
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 D;

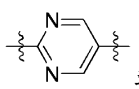
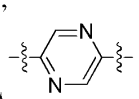
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 D;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 D;

$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 $SR_{10d}$;

$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

B 为  或  ;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中:

$X_1$ 选自 NH;

$X_2$ 选自 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;

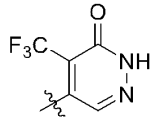
$R_3$ 选自 H、D 或者 $CF_3$;

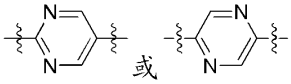
$R_4$、$R_5$ 各自独立地选自 H 或 D;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地选自 H 或 D;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地选自 H 或 D;

$R_{10}$ 选自 $CF_3$;

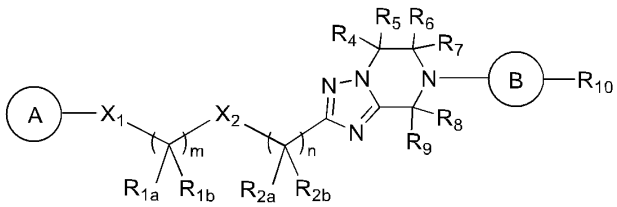
A 为  ;

B 为  ;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1 或 2。

在一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有式(I-3)所示的结构:



(I-3)

其中:

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

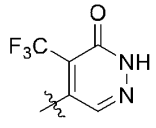
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10d}$ 选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中：

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$ 为 O；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

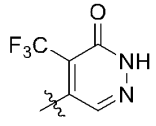
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

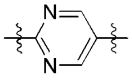
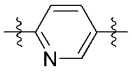
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成=O；

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_{10d}$ 选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

A 为  ；

B 为  或  ；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

在一个或多个实施方式中：

$X_1$ 为 NH；

$X_2$ 为 O；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

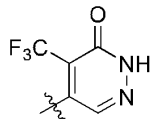
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H 或 D；

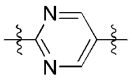
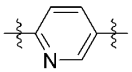
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_{10}$ 为 $CF_3$；

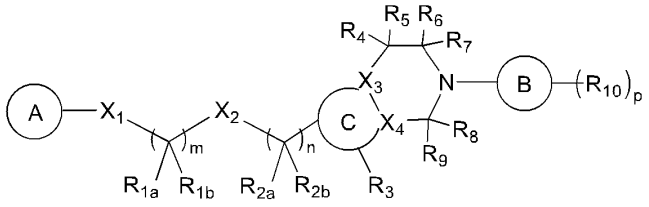
A 为  ；

B 为  或  ；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

本申请的一个或多个实施方式提供式(I')的化合物或者其立体异构体：



(I')

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基, 所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

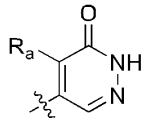
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O; 或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{10}$ 各自独立地为卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为 

, $R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基, 所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

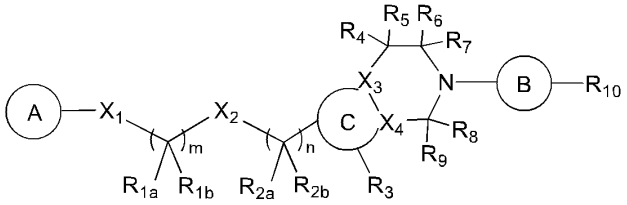
C 为 5 至 6 元杂环, 所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或 3。

本申请的一个或多个实施方式提供式(I-1')的化合物或者其立体异构体:




(I-1')

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基, 所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

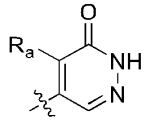
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O; 或

者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{10}$ 为卤素取代的 $C_{1-6}$ 烷基、$CONR_{10a}R_{10b}$、氰基、或 3 至 5 元环烷基;

$R_{10a}$、$R_{10b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

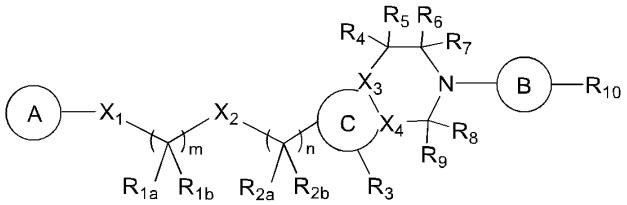
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

本申请的一个或多个实施方式提供式(I-2')的化合物或者其立体异构体:



(I-2')

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

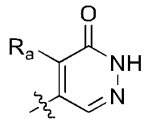
$R_3$ 为 H、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $CF_3$、氰基或 3 至 5 元环烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

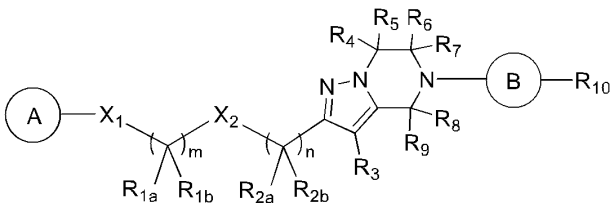
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

本申请的一个或多个实施方式提供式(I-3')的化合物或者其立体异构体:



(I-3')

其中，

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O 或键;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

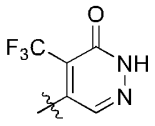
$R_3$ 为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

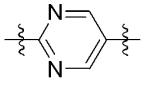
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 3 至 5 元环烷基;

A 为  ;

B 为  ;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

在一个或多个实施方式中:

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

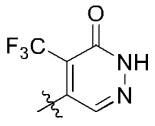
$R_3$ 为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

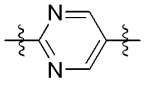
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 3 至 5 元环烷基;

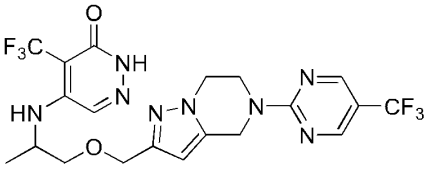
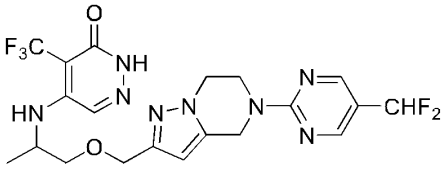
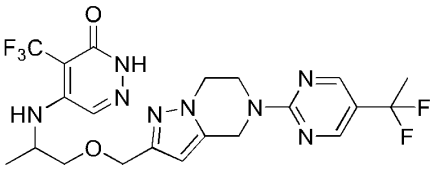
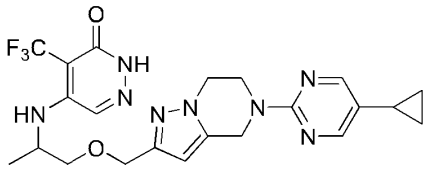
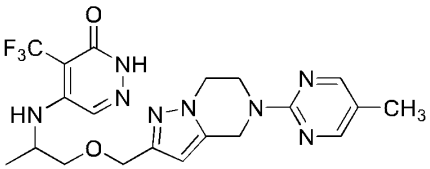
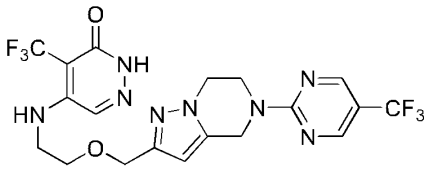
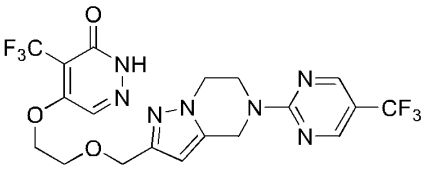
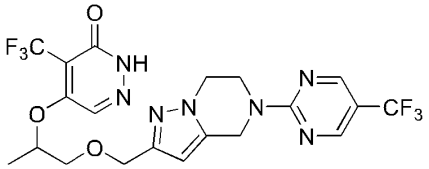
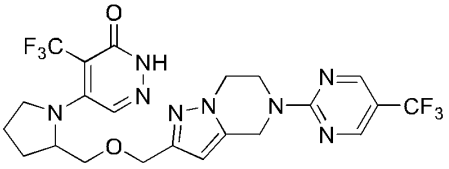
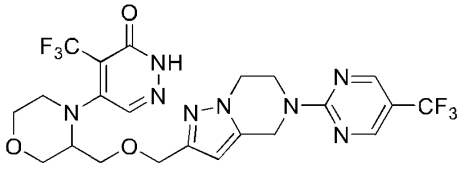
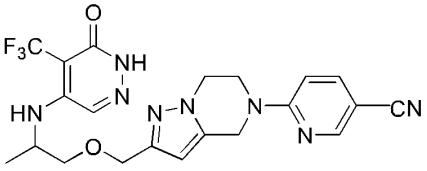
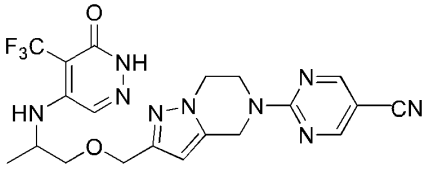
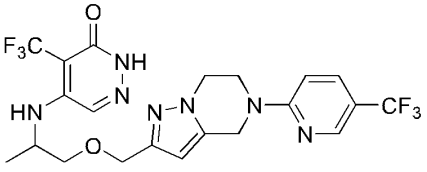
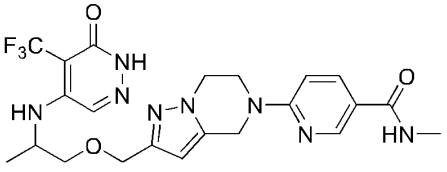
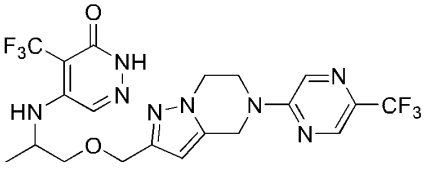
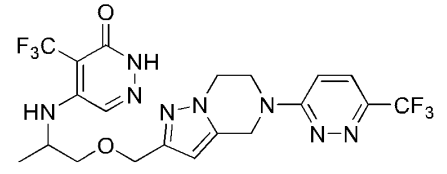
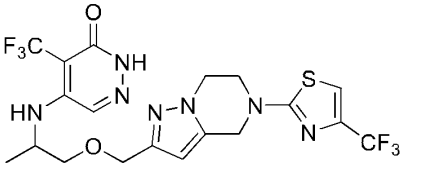
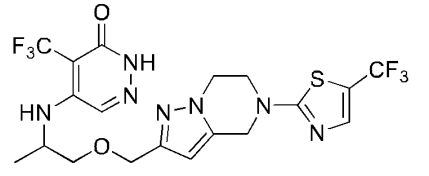
A 为  ;

B 为  ;

m 为 1 或 2;

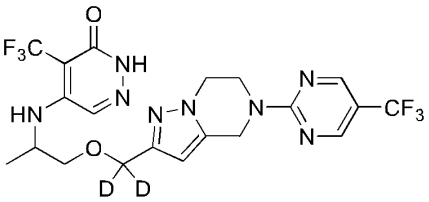
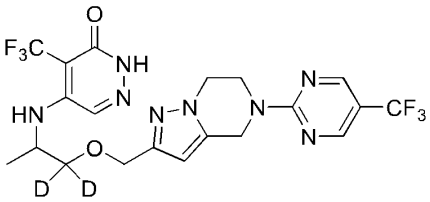
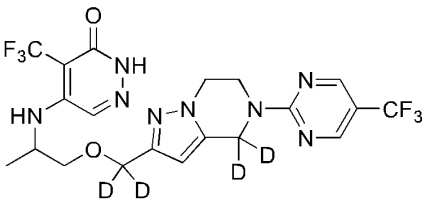
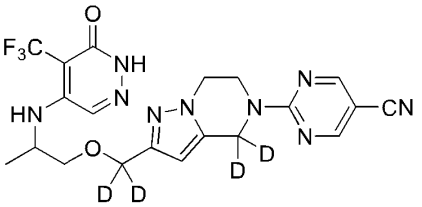
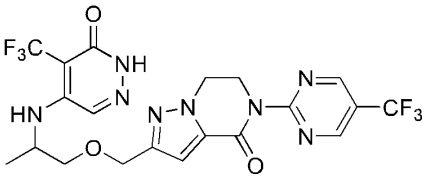
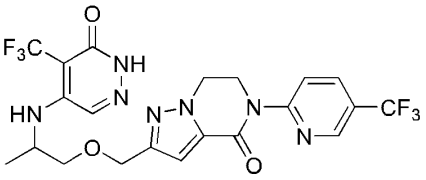
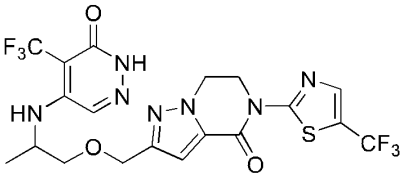
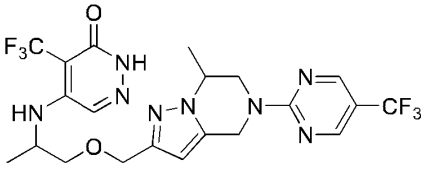
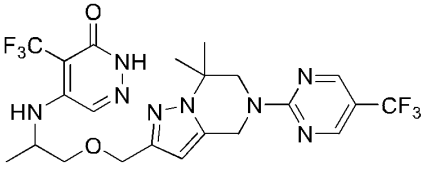
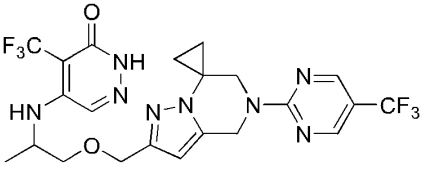
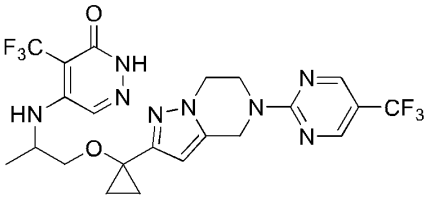
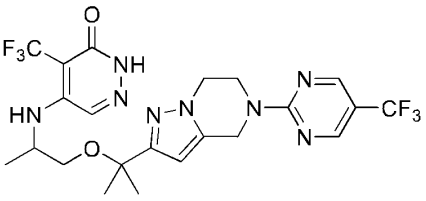
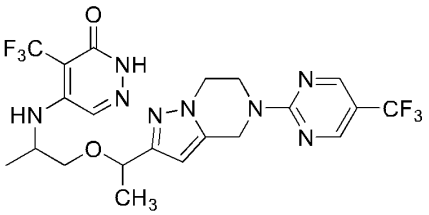
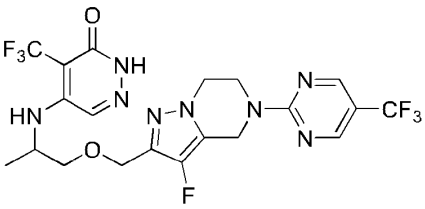
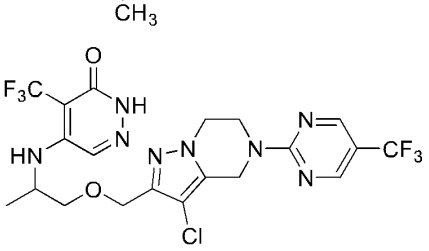
n 为 0 或 1。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有以下结构：

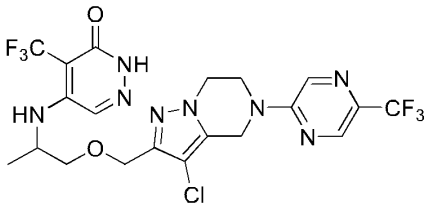

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

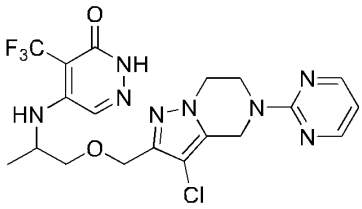
、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

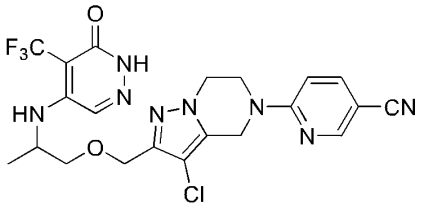
、



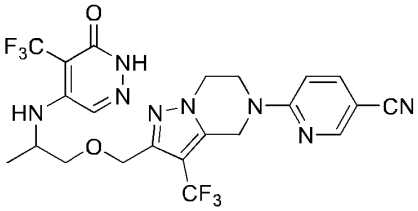
、



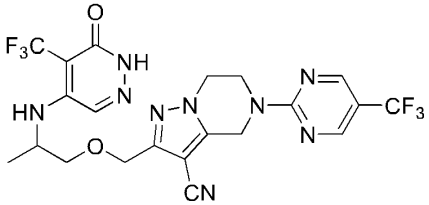
、



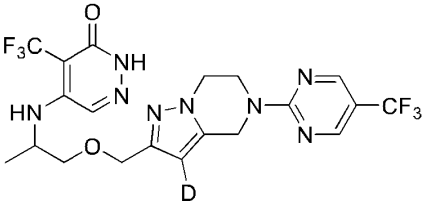
、



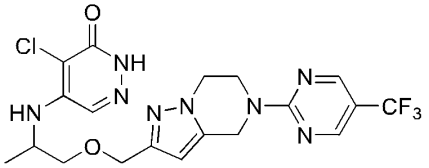
、



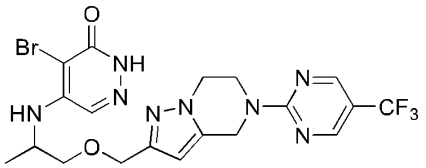
、



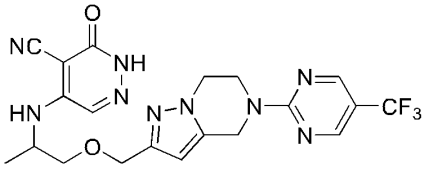
、



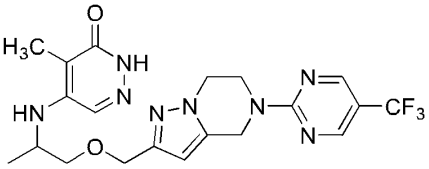
、



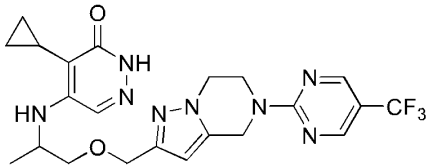
、



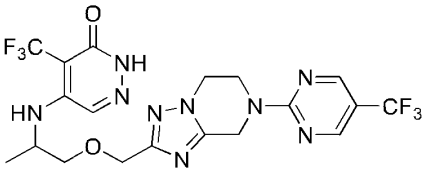
、



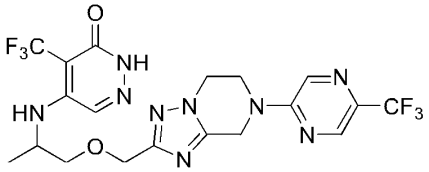
、



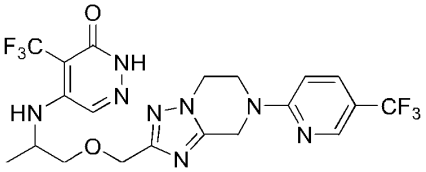
、



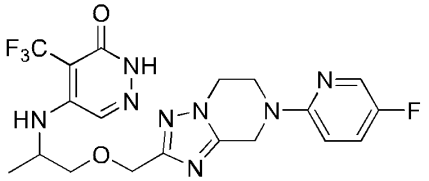
、



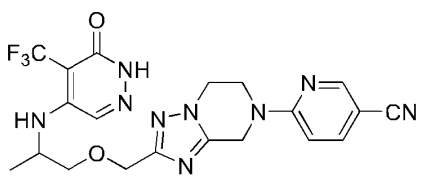
、



、



、



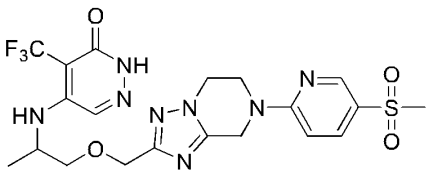
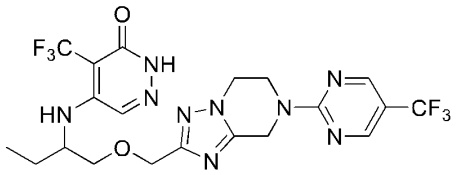
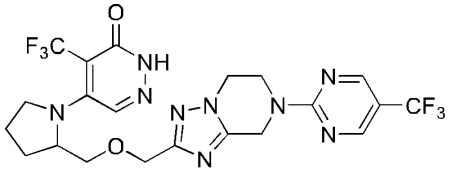
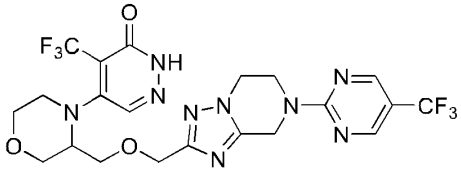
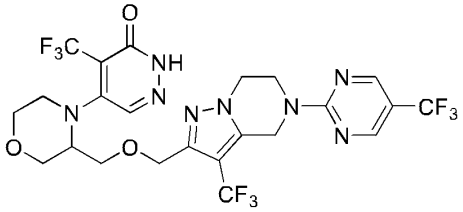
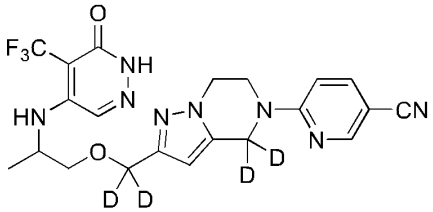
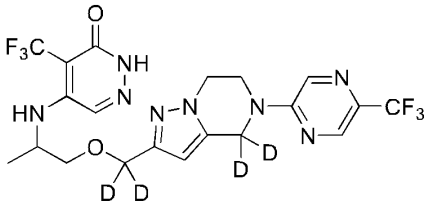
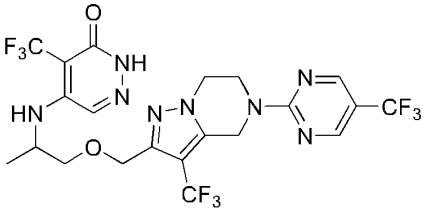
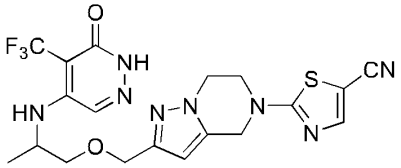
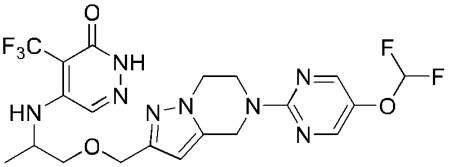
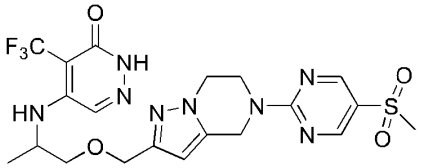
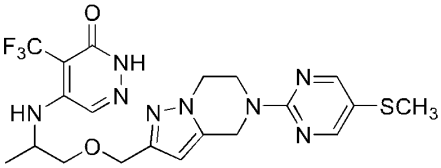
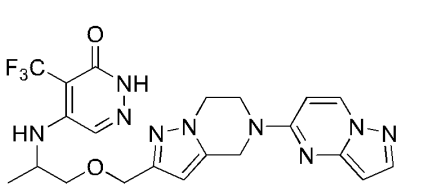
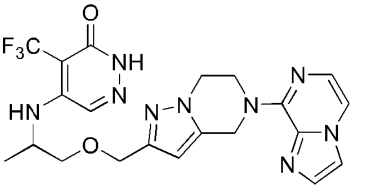
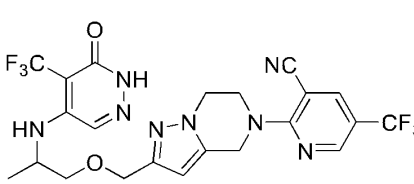
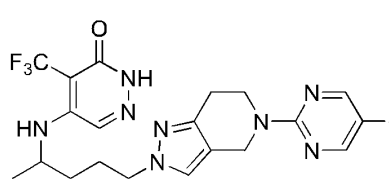
、



、

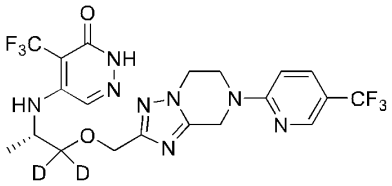


、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

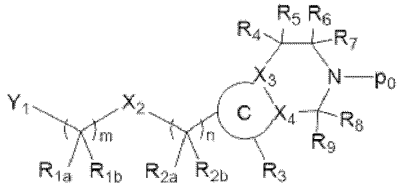
、

或



。

本申请的一个或多个实施方式提供式一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-4)所示的结构:



(I-4)

其中:

$Y_1$ 为-$NH_2$、-OH、-$NHP_1$ 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自N和O的杂原子;

$P_1$ 为氨基保护基，优选-Boc;

$P_0$ 为H或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-PMB;

$X_2$ 为O或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为C或N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基；或者$R_{2a}$、$R_{2b}$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述$C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基；或者$R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基;

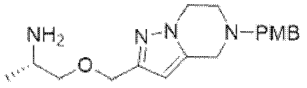
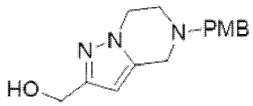
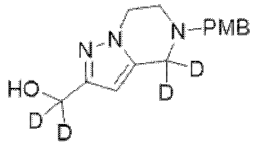
$R_8$、$R_9$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基；或者$R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

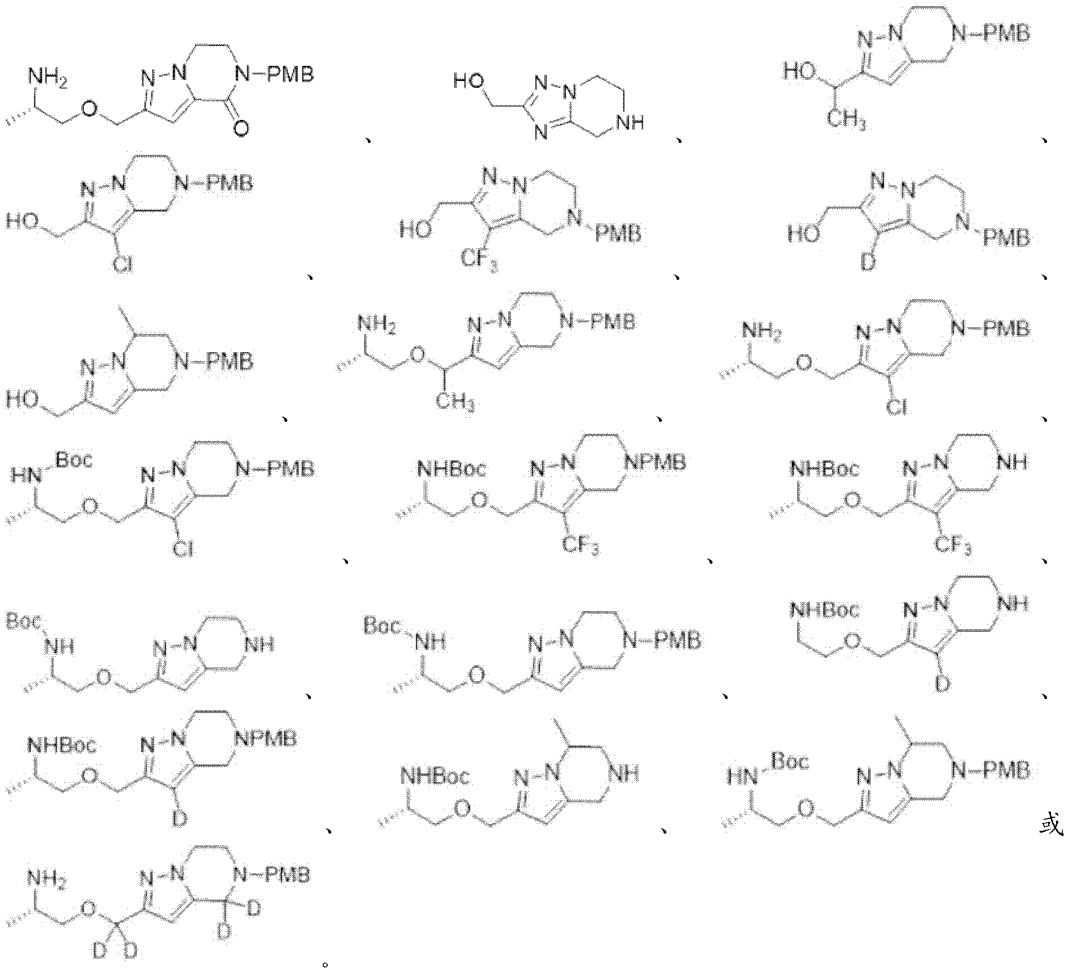
C为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个N杂原子;

m为 1、2 或 3;

n为 0、1、2 或 3。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有以下结构:

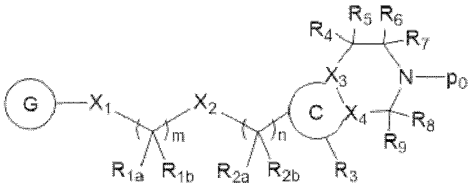

、

、

、




或

。

本申请的一个或多个实施方式提供式一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-5)所示的结构:




(I-5)

其中:

$X_1$ 为NH、O或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自N和O的杂原子;

$P_0$ 为H或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-PMB;

$X_2$ 为O或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为C或N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基;

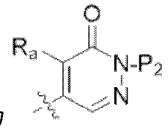
$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$ 烷基; 或者$R_{2a}$、$R_{2b}$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$为H、D、$C_{1-6}$烷基、卤素或氰基，所述$C_{1-6}$烷基任选地被1至3个卤素取代；

$R_4$、$R_5$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；或者$R_4$、$R_5$与相连的碳原子形成3至5元环烷基；

$R_6$、$R_7$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；

$R_8$、$R_9$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；或者$R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O；

G为  ，$R_a$为$C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$环烷基、卤素或氰基，所述$C_{1-6}$烷基任选地被1至3个卤素取代；

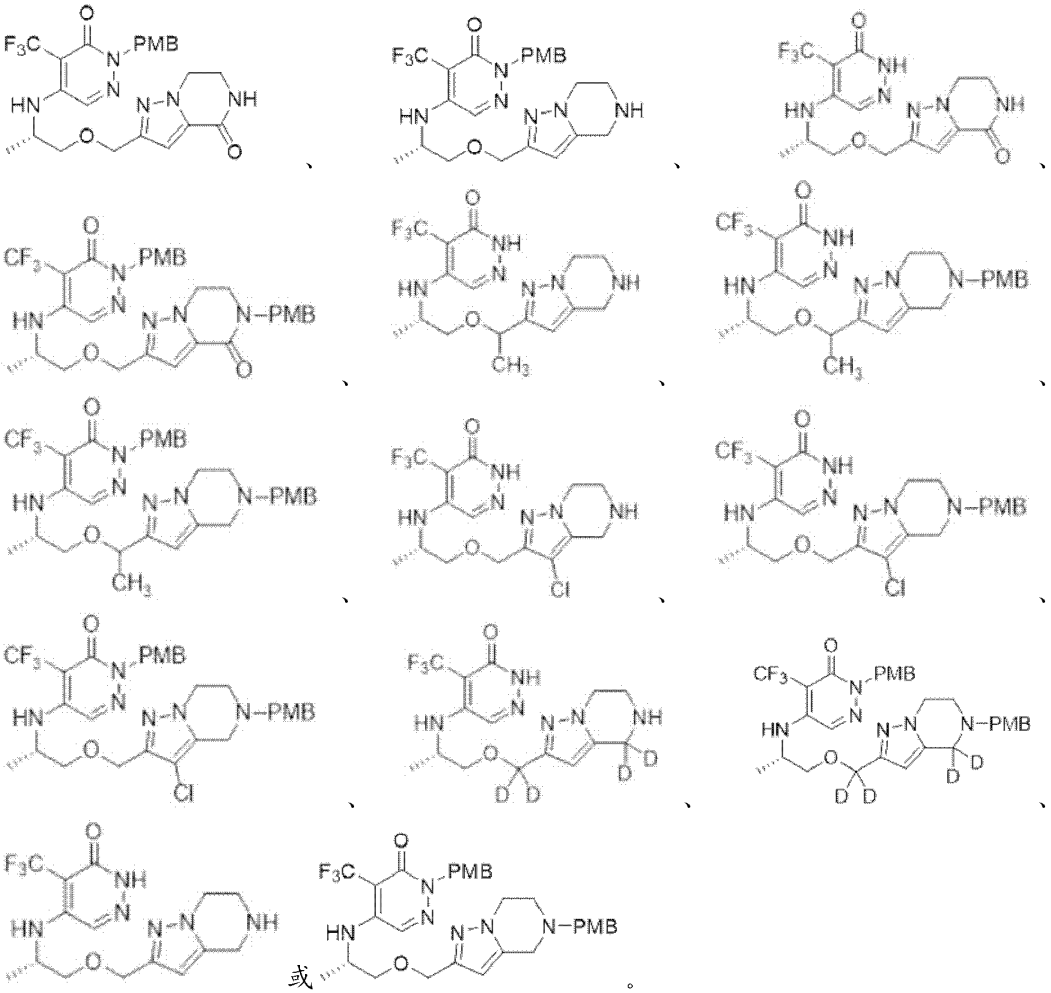
$P_2$为H或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-SEM或者-PMB；

C为5至6元杂环，所述杂环包含1至3个N杂原子；

m为1、2或3；

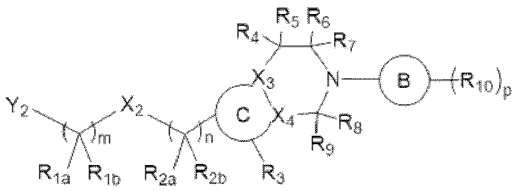
n为0、1、2或3。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有以下结构：



本申请的一个或多个实施方式提供式一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-6)所示

的结构:



(I-6)

其中:

$Y_2$为$NHR_Y$、OH或4至6元杂环，所述4至6元杂环包含1至3个选自N和O的杂原子;

$R_Y$为H或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-Boc;

$X_2$为O或键;

$X_3$、$X_4$各自独立地为C或N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；或者$R_{2a}$、$R_{2b}$与相连的碳原子形成3至5元环烷基;

$R_3$为H、D、$C_{1-6}$烷基、卤素或氰基，所述$C_{1-6}$烷基任选地被1至3个卤素取代;

$R_4$、$R_5$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；或者$R_4$、$R_5$与相连的碳原子形成3至5元环烷基;

$R_6$、$R_7$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

$R_8$、$R_9$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基；或者$R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$各自独立地为$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$或3至5元环烷基，所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基任选地被1至3个卤素取代;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

B为5至10元的碳环或杂环，所述杂环包含1至3个选自N、O和S的杂原子;

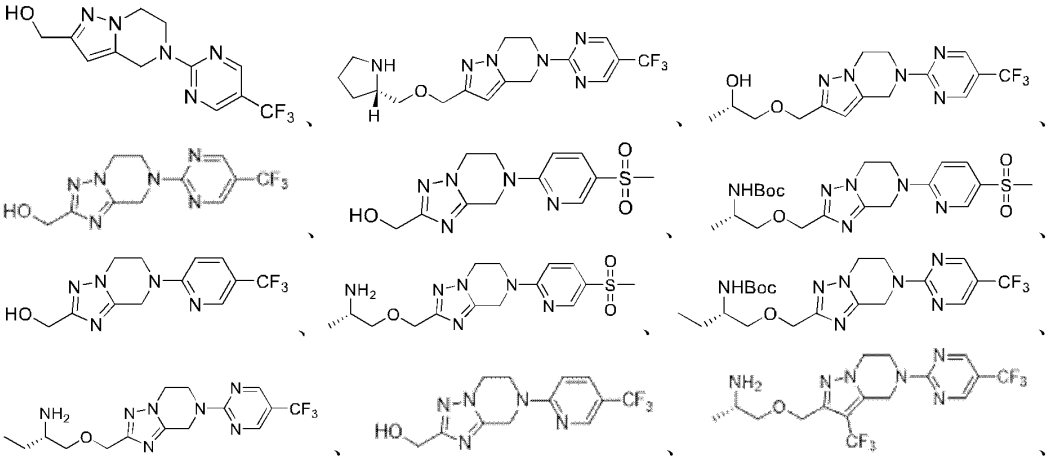
C为5至6元杂环，所述杂环包含1至3个N杂原子;

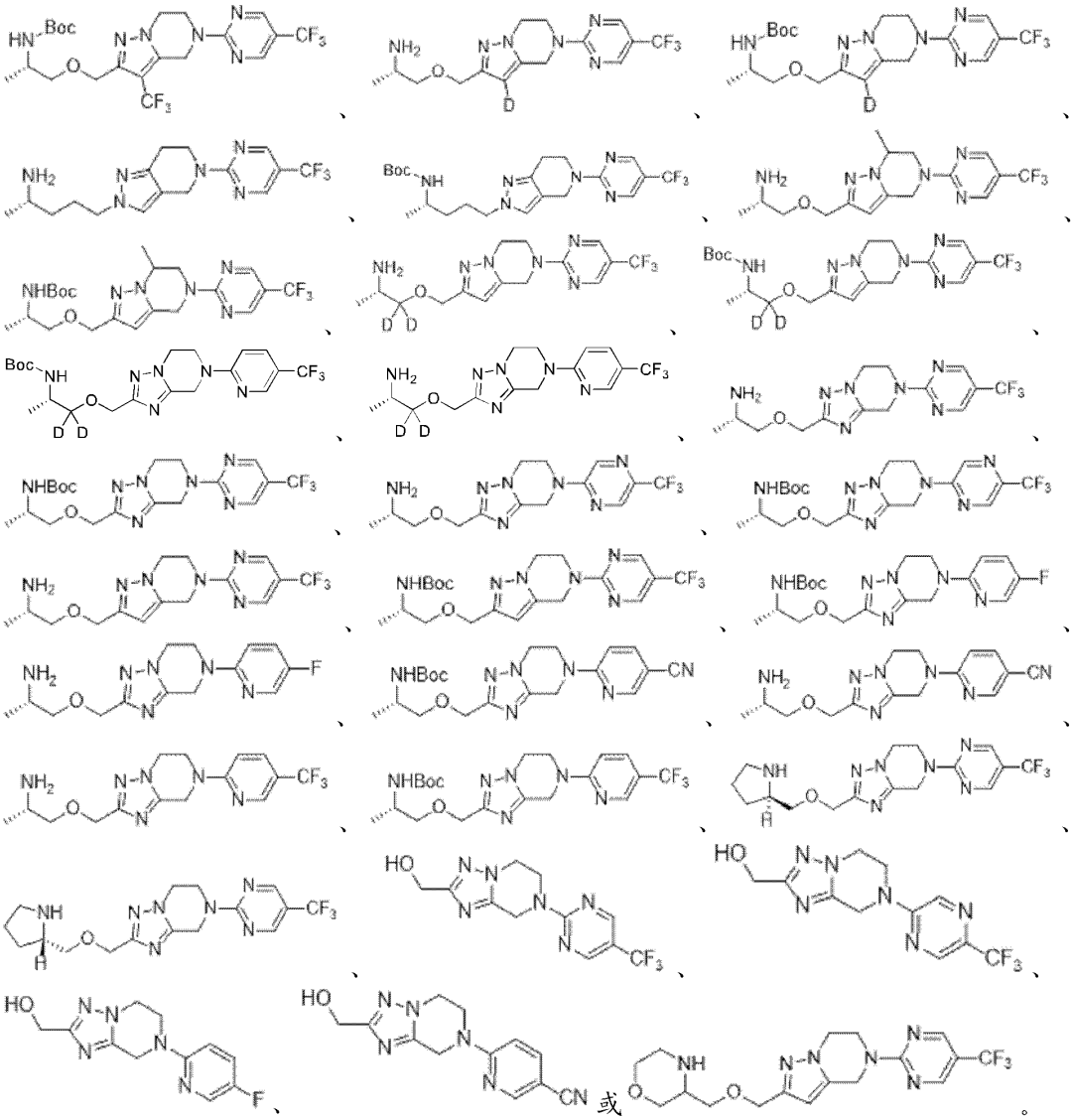
m为1、2或3;

n为0、1、2或3;

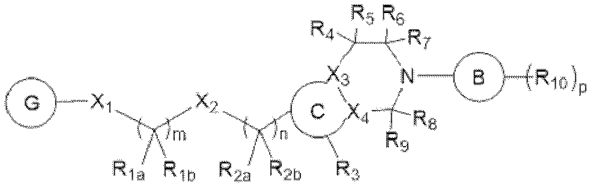
p为0、1、2或3。

在本申请的一个或多个实施方式中，本申请的化合物具有以下结构:





本申请的一个或多个实施方式提供式一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-7)所示的结构:



(I-7)

其中:

$X_1$ 为NH、O或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自N和O的杂原子;

$X_2$ 为O或键;

$X_3$、$X_4$各自独立地为C或N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;或者$R_{2a}$、$R_{2b}$与相连的碳原子形成3至5元环烷基;

$R_3$为H、D、$C_{1-6}$烷基、卤素或氰基,所述$C_{1-6}$烷基任选地被1至3个卤素取代;

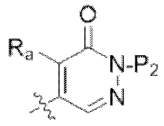
$R_4$、$R_5$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;或者$R_4$、$R_5$与相连的碳原子形成3至5元环烷基;

$R_6$、$R_7$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

$R_8$、$R_9$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;或者$R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$各自独立地为$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$或3至5元环烷基,所述$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基任选地被1至3个卤素取代;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$各自独立地为H、D或$C_{1-6}$烷基;

G为  ,$R_a$为$C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$环烷基、卤素或氰基,所述$C_{1-6}$烷基任选地被1至3个卤素取代;

$P_2$为氨基保护基,优选-SEM或者-PMB;

B为5至10元的碳环或杂环,所述杂环包含1至3个选自N、O和S的杂原子;

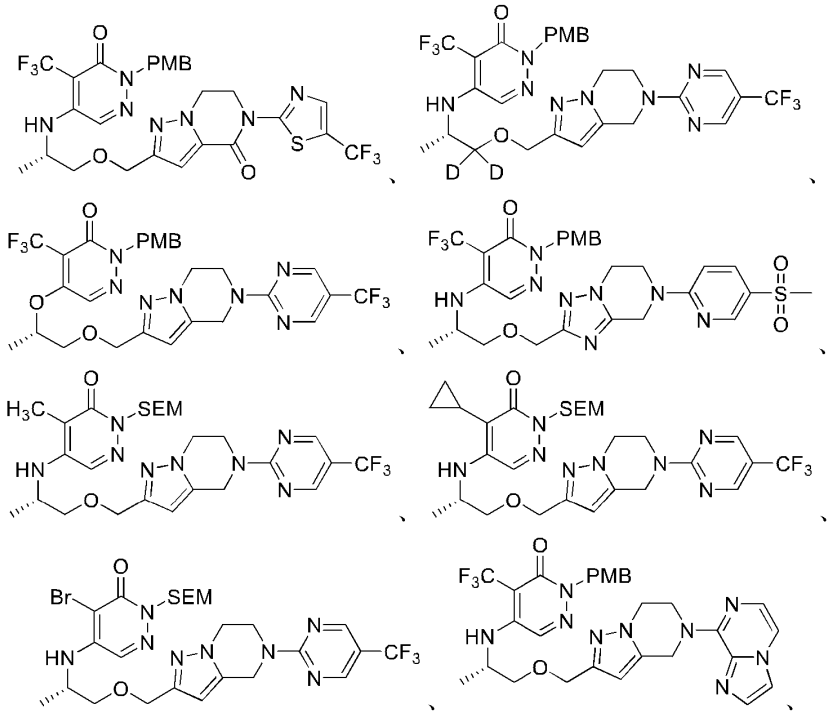
C为5至6元杂环,所述杂环包含1至3个N杂原子;

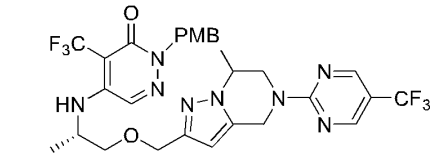
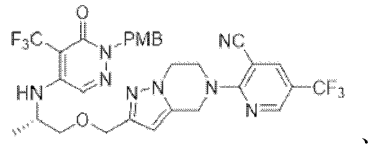
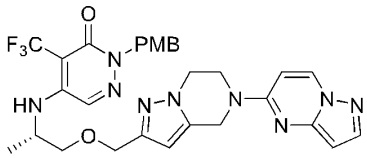
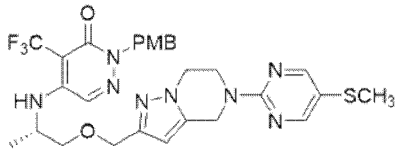
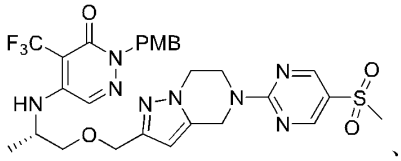
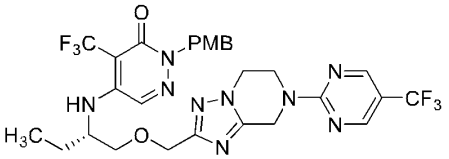
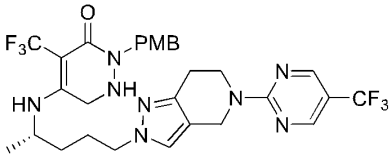
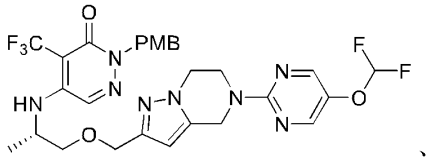
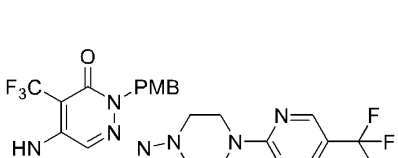
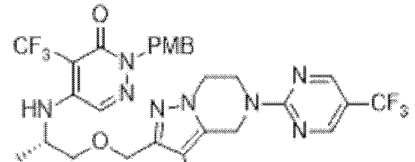
m为1、2或3;

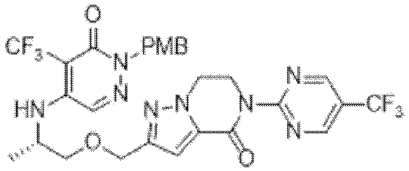
n为0、1、2或3;

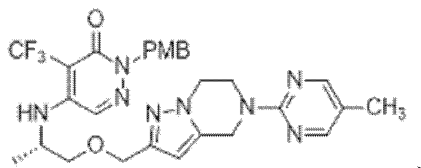
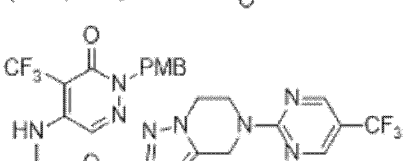
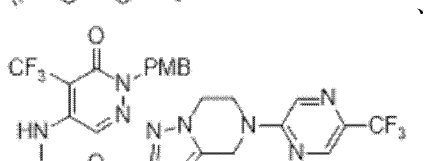
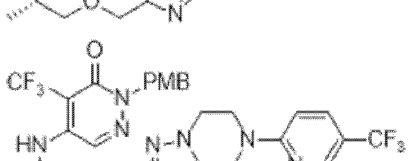
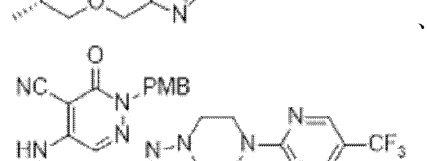
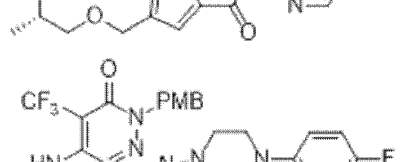
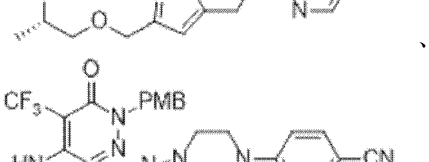
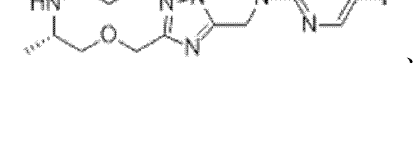
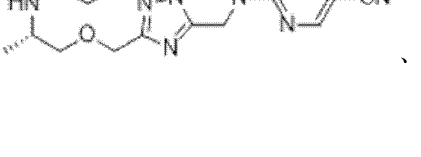
p为0、1、2或3。

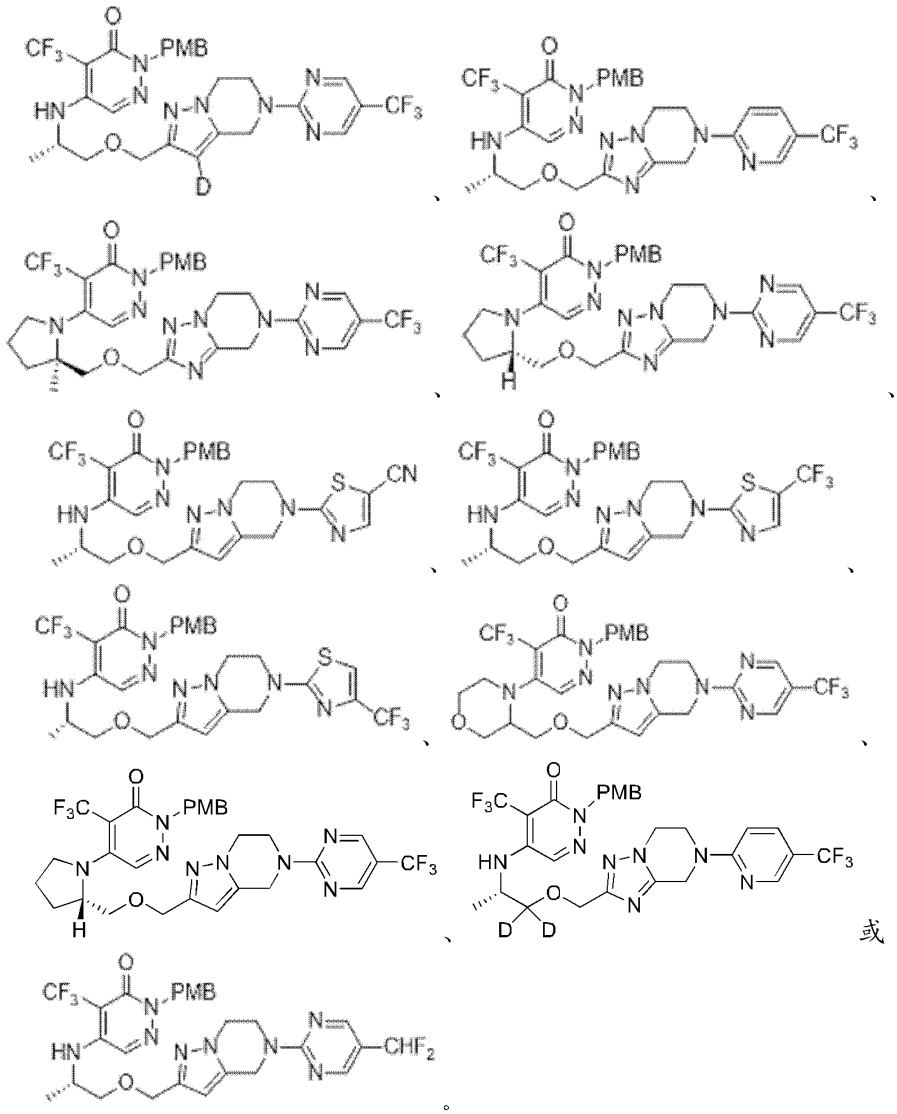
在本申请的一个或多个实施方式中,本申请的化合物具有以下结构:





本申请的一个或多个实施方式提供药物组合物，所述药物组合物包括:

(1)本申请的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物;

(2)任选的一种或多种其他活性成分; 以及

(3)药学上可接受的载体和/或赋形剂。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者本申请的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者本申请的组合物，其用作药物。

本申请的一个或多个实施方式提供本申请的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者本申请的组合物，其用于治疗/预防癌症的方法。

本申请的一个或多个实施方式提供治疗/预防癌症的方法，其包括将本申请的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者本申请的组合物给予有此需要的对象。

除非有相反的陈述，在说明书和权利要求书中使用的术语具有下述含义。

本申请所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫、氮或F、Cl、Br、I均包括它们的同位素情况，及本申请所述基团和化合物中所涉及的碳、氢、氧、硫或氮任选进一步被一个或多个它们对应的同位素所替代，其中碳的同位素包括$^{12}C$、$^{13}C$和$^{14}C$，氢的同位素包括氕(H)、氘(D，又叫重氢)、氚(T，又叫超重氢)，氧的同位素包括$^{16}O$、$^{17}O$和$^{18}O$，硫的同位素包括$^{32}S$、$^{33}S$、$^{34}S$和$^{36}S$，氮的同位素包括$^{14}N$和$^{15}N$，氟的同位素包括$^{17}F$和$^{19}F$，氯的同位素包括$^{35}Cl$和$^{37}Cl$，溴的同位素包括$^{79}Br$和$^{81}Br$。

“烷基”是指1至20个碳原子的直链或支链饱和脂肪族烃基，优选为1至8个(例如1、2、3、4、5、6、7、8个)碳原子的烷基，更优选为1至6个碳原子的烷基，进一步优选为1至4个碳原子的烷基。非限制性实例包括甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、新丁基、叔丁基、正戊基、异戊基、新戊基、正己基及其各种支链异构体；当烷基被取代基时，可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“烷氧基”是指烷基中至少1个碳原子被氧原子取代所形成的基团。非限制性实例包括甲氧基、乙氧基、正丙氧基、异丙氧基、正丁氧基、仲丁氧基、叔丁氧基、正戊氧基、正己氧基、环丙氧基和环丁氧基。所述的烷基定义与上文所述的“烷基”定义相同。

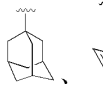
“烯基”是指含有1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、10个)碳-碳双键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12个)碳原子的烯基，更优选2至8个碳原子的烯基，进一步优选2至6个碳原子的烯基。非限制性实例包括乙烯基、丙烯-2-基、丁烯-2-基、丁烯-2-基、戊烯-2-基、戊烯-4-基、己烯-2-基、己烯-3基、庚烯-2-基、庚烯-3-基、庚烯-4-基、辛烯-3-基、壬烯-3-基、癸烯-4-基和十一烯-3-基。所述的烯基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“炔基”是指含有1至10个(例如1、2、3、4、5、6、7、8、9、或10个)碳-碳叁键，由2至20个碳原子组成的直链或者支链不饱和脂肪族烃基，优选2至12个(例如2、3、4、5、6、7、8、9、10、11或12个)碳原子的炔基，更优选2至8个碳原子的炔基，进一步优选2至6个碳原子的炔基。非限制性实例包括乙炔基、丙炔-1-基、丙炔-2-基、丁炔-1-基、丁炔-2-基、丁炔-3-基、3,3-二甲基丁炔-2-基、戊炔-1-基、戊炔-2-基、己炔-1-基、1-庚炔-1-基、庚炔-3-基、庚炔-4-基、辛炔-3-基、壬炔-3-基、癸炔-4-基、十一炔-3-基、十二炔-4-基。所述的炔基可以任选进一步被一至多个取代基所取代。

“芳基”是指是指取代的或未取代的芳香环，其可以是5至8元(例如5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，其可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括苯基、萘基。所述的芳基可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂芳基”是指取代的或未取代的芳香环，其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、5至12元(例如5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至6个(例如1、2、3、4、5、6个)选自N、O或S的杂原子，优选5至8元杂芳基，杂芳基的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态。杂芳基可以连接在杂原子或者碳原子上，杂芳基可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括环吡啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、咪唑基、哌啶基苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基。杂芳基任选进一步被1个或多个取代基所取代。

“碳环基”或“碳环”是指饱和或者不饱和的芳香环或者非芳香环。当为芳香环时，其定义与上文“芳基”的定义相同；当为非芳香环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，可以是桥环或者螺环，非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、1-环戊基-1-烯基、1-环戊基-2-烯基、1-环戊基-3-烯

基、环己基、1-环己基-2-烯基、1-环己基-3-烯基、环己烯基、环己二烯基、环庚基、环辛基、环壬基、环癸基、环十一烷基、环十二烷基、  、  、  、  。所述的“碳环基”或“碳环”任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环基”或“杂环”是指饱和或不饱和的芳香性杂环或者非芳香性杂环，当为芳香性杂环时，其定义与上文“杂芳基”定义相同；当为非芳香性杂环时，其可以是3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1至4个(例如1、2、3、4个)选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环基”或“杂环”的环中选择性取代的1至4个(例如1、2、3、4个)N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环基”或“杂环”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环基”或“杂环”可以为桥环或者螺环。“杂环基”或“杂环”的非限制性实例包括环氧乙基、环氧丙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、硫杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、氧杂环庚基、硫杂环庚基、氧氮杂卓基、二氮杂卓基、硫氮杂卓基、吡啶基、高哌啶基、呋喃基、噻吩基、吡喃基、N-烷基吡咯基、嘧啶基、吡嗪基、哒嗪基、哌嗪基、高哌嗪基、咪唑基、哌啶基、吗啉基、硫代吗啉基、噻噁烷基、1,3-二噻烷基、二氢呋喃基、二噻戊环基、四氢呋喃基、四氢噻吩基、四氢吡啶基、四氢噻喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、苯并咪唑基、苯并吡啶基、吡咯并吡啶基、吡唑并嘧啶基、咪唑并吡嗪基、苯并二氢呋喃基、2-吡咯啉基、3-吡咯啉基、二氢吲哚基、2H-吡喃基、4H-吡喃基、二氧杂环己基、1,3-二氧戊基、吡唑啉基、二噻烷基、二噻茂烷基、二氢噻吩基、吡唑烷基、咪唑啉基、咪唑烷基、1,2,3,4-四氢异喹啉基、3-氮杂双环[3.1.0]己基、3-氮杂双环[4.1.0]庚基、氮杂双环[2.2.2]己基、3H-吲哚基喹嗪基、N-吡啶基尿素、1,1-二氧硫代吗啉基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。所述的“杂环基”或“杂环”可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“环烷基”是指饱和的环烃基，其环可以为3至10元(例如3、4、5、6、7、8、9、10元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至20元(例如10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20元)多环体系，环碳原子优选3至10个碳原子，进一步优选3至8个碳原子。“环烷基”非限制性实例包括环丙基、环丁基、环戊基、环己基、环庚基、环辛基、环丙烯基、环丁烯基、环戊烯基、环己烯基、环庚烯基、1,5-环辛二烯基、1,4-环己二烯基和环庚三烯基等。当环烷基被取代时，可以任选进一步被1个或者多个取代基所取代。

“杂环烷基”是指取代的或未取代的饱和非芳香环基，其可以是3至8元(例如3、4、5、6、7、8元)的单环、4至12元(例如4、5、6、7、8、9、10、11、12元)双环或者10至15元(例如10、11、12、13、14、15元)三环体系，且包含1、2或3个选自N、O或S的杂原子，优选3至8元杂环基。“杂环烷基”的环中选择性取代的1、2或3个N、S可被氧化成各种氧化态；“杂环烷基”可以连接在杂原子或者碳原子上；“杂环烷基”可以为桥环或者螺环。“杂环烷基”非限制性实例包括环氧乙基、氮杂环丙基、氧杂环丁基、氮杂环丁基、1,3-二氧戊环基、1,4-二氧戊环基、1,3-二氧六环基、氮杂环庚基、哌啶基、哌叮基、吗啉基、硫代吗啉基、1,3-二噻烷基、四氢呋喃基、四氢吡咯基、四氢咪唑基、四氢噻唑基、四氢吡喃基、氮杂二环[3.2.1]辛烷基、氮杂二环[5.2.0]壬烷基、氧杂三环[5.3.1.1]十二烷基、氮杂金刚烷基和氧杂螺[3.3]庚烷基。

当上文所述的“烷基”、“烷氧基”、“烯基”、“炔基”、“芳基”、“杂芳基”、“碳环基”、“碳环”、“杂环基”、“杂环”、“环烷基”、“杂环烷基”或者“杂环基”被取代时，可以选进一步被0、1、2、3、4、5、6、7、8、9或者10个选自F、Cl、Br、I、羟基、巯基、硝

基、氰基、氨基、$C_{1-6}$烷基氨基、=O、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、-$NR_{q4}R_{q5}$、=$NR_{q6}$、-C(=O)O$C_{1-6}$烷基、-OC(=O)$C_{1-6}$烷基、-C(=O)$NR_{q4}R_{q5}$、$C_{3-8}$环烷基、$C_{3-8}$杂环烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{5-10}$杂芳基、-C(=O)O$C_{6-10}$芳基、-OC(=O)$C_{6-10}$芳基、-OC(=O)$C_{5-10}$杂芳基、-C(=O)O$C_{5-10}$杂芳基、-OC(=O)$C_{3-8}$杂环烷基、-C(=O)O$C_{3-8}$杂环烷基、-OC(=O)$C_{3-8}$环烷基、-C(=O)O$C_{3-8}$环烷基、-NHC(=O)$C_{3-8}$杂环烷基、-NHC(=O)$C_{6-10}$芳基、-NHC(=O)$C_{5-10}$杂芳基、-NHC(=O)$C_{3-8}$环烷基、-NHC(=O)$C_{3-8}$杂环烷基、-NHC(=O)$C_{2-6}$烯基或者-NHC(=O)$C_{2-6}$炔基的取代基所取代， 且其中所述的取代基$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{2-6}$烯基、$C_{2-6}$炔基、$C_{3-8}$环烷基、$C_{3-8}$杂环烷基、$C_{6-10}$芳基、$C_{5-10}$杂芳基、-NHC(=O)$C_{6-10}$芳基、-NHC(=O)$C_{5-10}$杂芳基、-NHC(=O)$C_{3-8}$杂环烷基或者-NHC(=O)$C_{3-8}$环烷基任选进一步被1至3个选自OH、F、Cl、Br、I、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、-$NR_{q4}R_{q5}$或者=O的取代基所取代； $R_{q1}$选自$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基或者$C_{6-10}$芳基； $R_{q2}$、$R_{q3}$选自H或者$C_{1-6}$烷基； 其中， $R_{q4}$、$R_{q5}$选自H、$C_{1-6}$烷基、-NH(C=$NR_{q1}$)$NR_{q2}R_{q3}$、-$S(=O)_2NR_{q2}R_{q3}$、-C(=O)$R_{q1}$或者-C(=O)$NR_{q2}R_{q3}$ ， 其中所述的$C_{1-6}$烷基任选进一步被1个或者多个选自OH、F、Cl、Br、I、$C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$C_{6-10}$芳基、$C_{5-10}$杂芳基、$C_{3-8}$环烷基或者$C_{3-8}$杂环烷基的取代基所取代； 或者$R_{q4}$与$R_{q5}$及N原子形成一个3至8元杂环，所述杂环可以含有1个或者多个选自N、O或者S的杂原子。

卤素包括F、Cl、Br和I。

“药学上可接受的盐”或者“其药学上可接受的盐”是指本申请化合物保持游离酸或者游离碱的生物有效性和特性， 且所述的游离酸通过与无毒的无机碱或者有机碱， 所述的游离碱通过与无毒的无机酸或者有机酸反应获得的盐。

“药物组合物”是指一种或多种本申请所述化合物、其药学上可接受的盐或前药和其它化学组分形成的混合物， 其中， “其它化学组分”是指药学上可接受的载体、赋形剂和/或一种或多种其它治疗剂。

“载体”是指不会对生物体产生明显刺激且不会消除所给予化合物的生物活性和特性的材料。

“赋形剂”是指加入到药物组合物中以促进化合物给药的惰性物质。非限制性实例包括碳酸钙、磷酸钙、糖、淀粉、纤维素衍生物(包括微晶纤维素)、明胶、植物油、聚乙二醇类、稀释剂、成粒剂、润滑剂、粘合剂和崩解剂。

“立体异构体”是指由分子中原子在空间上排列方式不同所产生的异构体 ， 包括顺反异构体、对映异构体和构象异构体。

“任选”或“任选地”或“选择性的”或“选择性地”是指随后所述的事件或状况可以但未必发生，该描述包括其中发生该事件或状况的情况及其中未发生的情况。例如，“选择性地被烷基取代的杂环基”是指该烷基可以但未必存在， 该描述包括其中杂环基被烷基取代的情况，及其中杂环基未被烷基取代的情况。

具体实施方式

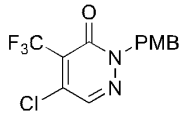
以下实施例详细说明本发明的技术方案，但本发明的保护范围包括但是不限于此。

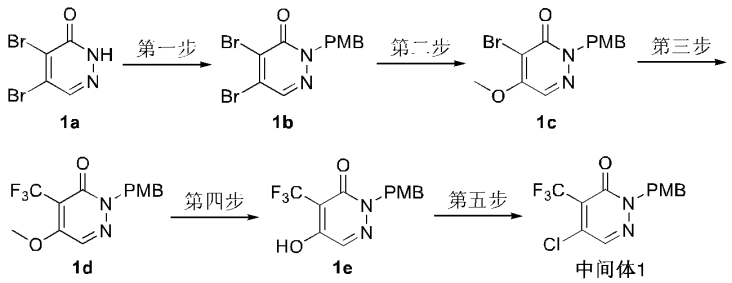
实施例中无特殊说明，反应的温度为室温，室温最适宜的反应温度，为 20°C - 30°C;

**中间体1**

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体1**)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one






第一步:

4,5-二溴-2-(4-甲氧基苄基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**1b**)

4,5-dibromo-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2*H*)-one

在0～10 °C下，向4,5-二溴-2,3-二氢哒嗪-3-酮(**1a**，50 g，196.94 mmol，1.0 equiv)的*N,N*-二甲基甲酰胺(500 mL)溶液中，分批次加入氢化钠(11.82 g，295.41 mmol，1.5 equiv，60 %)，随后在0 °C下加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(46.06 g，294.11 mmol，1.49 equiv)。加毕，将反应混合液于室温下搅拌3 h。待反应完全后将反应液缓慢倾倒入1.0 L冰水混合物中淬灭，并用二氯甲烷(2 × 500 mL)萃取。合并有机层并浓缩。用甲醇(500 mL×2)洗涤固体，得**1b**，为黄色固体(48.4 g，产率66%)。

LC-MS m/z (ESI) = 375.00 [M+1]。

第二步:

4-溴-5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**1c**)

4-bromo-5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)pyridazin-3(2*H*)-one

将**1b**(48.4 g，129.40 mmol，1.0 equiv)，氢氧化钾(21.78 g，388.30 mmol，3.00 equiv)溶解于甲醇(417 mL)中，反应液于室温下搅拌2 h。将所得反应混合物浓缩至80 mL，过滤得粗品。将所得滤饼在水(160 mL)中制浆1 h，过滤得**1c**，为白色固体(38.72 g，产率92 %)。

LC-MS m/z (ESI) = 326.30 [M+1]。

第三步:

5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**1d**)

5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**1c**(14 g，43.04 mmol，1.0 equiv)和CuI(4.10 g，21.52 mmol，0.50 equiv)与250 mL反应烧瓶中，以*N*-甲基吡咯烷酮(72 mL)溶解，随后缓慢加入2,2-二氟-2-(氟磺酰基)乙酸甲酯(16.4 mL，129.11 mmol，3.0 equiv)。加毕，将反应置于100 °C油浴中搅拌反应3 h。待反应完全后，向反应液中加入90 mL水淬灭。二氯甲烷(3×60 mL)萃取所得溶液。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:1)纯化得**1d**，白色固体(12.1 g，产率89%)。

LC-MS m/z (ESI) = 315.10 [M+1]。

第四步:

5-羟基-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**1e**)

5-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

在室温下，向**1d**(12.1 g，38.52 mmol，1.0 equiv)的*N,N*-二甲基-甲酰胺(60 mL)溶液中，逐滴加入三甲基碘硅烷(9.97 g，50.07 mmol，1.3 equiv)。所得反应液在85 °C下搅拌20 h。待反应完毕，向反应混合物中加入60 mL水淬灭反应，随后二氯甲烷(3×60 mL)萃取所得溶液。合并有机相，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，残留物柱层析(石油醚:乙酸

乙酯=1:1)纯化得**1e**，为白色固体(10.4 g，产率90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 301.07 [M+1]。

第五步:

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体1**)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

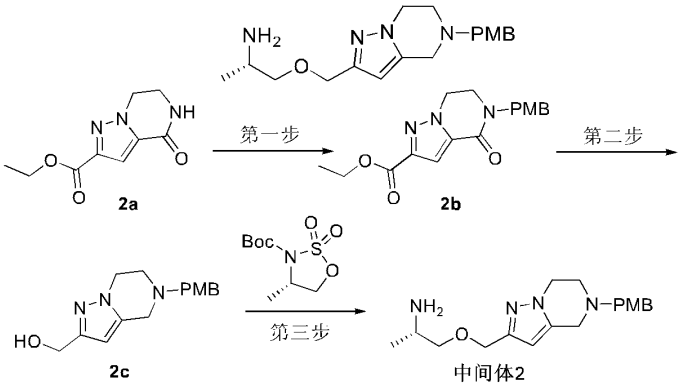
在 0 °C 下，向化合物 **1e**(10.4 g，34.66 mmol，1.0 equiv)的 *N,N*-二甲基甲酰胺(52 mL)溶液中，缓慢滴加草酰氯(8.79 g，69.32 mmol，2.0 equiv)。加毕，将反应混合液于室温下搅拌 8 h。待反应完全，向反应液中加入 550 mL 水淬灭。过滤混合液，得**中间体 1**，白色固体(11.04 g，99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 319.68 [M+1]。

**中间体 2**

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-胺(**中间体 2**)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine




第一步:

5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯 (**2b**)

ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

称取 4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**2a**，5.0 g，24 mmol，1.0 equiv)，对甲氧基苄溴(4.2 mL，28.8 mmol，1.2 equiv)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL)，于冰浴下缓慢加入氢化钠(1.15 g，28.8 mmol，1.2 equiv)，加毕，室温下反应 3 h。反应完全，加水淬灭，乙酸乙酯萃取，无水硫酸钠干燥，旋干有机相。粗品经快速柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)纯化得 **2b**，为白色固体(7.5 g，产率 92%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 7.33 – 7.23 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 6.94 – 6.87 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 4.50 – 4.38 (m, 2H), 4.28 (q, 2H), 3.76 – 3.69 (m, 5H), 1.29 (t, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 330.10 [M+1]。

第二步:

(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**2c**)

(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

称取 **2b**(4.1 g，12.5 mmol，1.0 equiv)溶解于四氢呋喃中(100 mL)。氮气保护，冰浴下缓慢滴加四氢锂铝的四氢呋喃溶液(50 mL, 50 mmol, 4.0 equiv)。滴毕，升至 70 °

C 反应 10 min。反应完全，冷却至室温，于冰水浴淬灭反应，抽滤，旋干滤液，粗品经快速柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)，纯化得 **2c**，为黄色固体(2.45 g，产率 71%)。

LC-MS m/z (ESI) = 274.10 [M+1]。

第三步:

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-胺(**中间体 2**)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

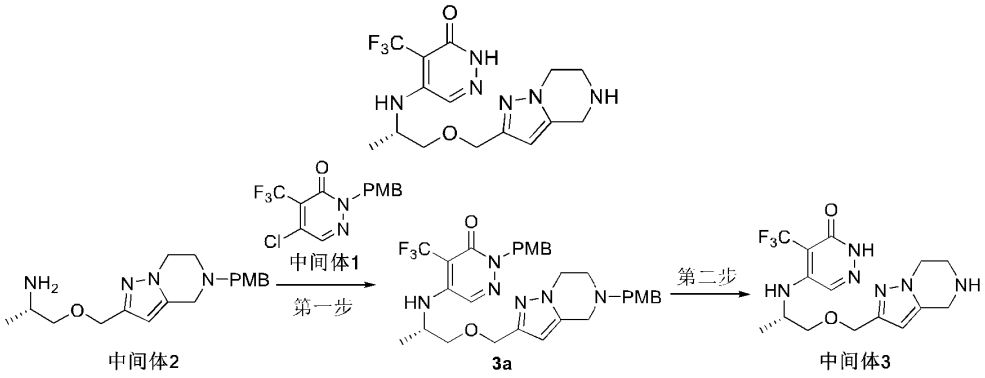
向 25 mL 反应瓶中，加入 **2c**(864 mg，3.16 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(18 mL)溶解。$N_2$ 保护，0 °C 下分批加入氢化钠(300 mg，7.51 mmol，2.5 eq)，加毕，于该温度下继续搅拌 30 min。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(18 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得**中间体 2**，为白色固体(252 mg，产率 24%)。

LC-MS m/z (ESI) = 331.50 [M+1]。

**中间体 3**

(S)-5-((1-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体 3**)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**3a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**中间体2**(252 mg，0.764 mmol，1.0 eq)与**中间体1**(291.4 mg，0.916 mmol，1.1 equiv)于10 mL反应瓶中，并加入*N,N*-二甲基甲酰胺(3.0 mL)溶解。随后，依次加入*N,N*-二异丙基乙胺(0.5 mL，3.06 mmol，4.0 equiv)。将混合物于100 °C下搅拌反应4 h。待反应完全后，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 1:1.5)纯化得**3a**，为白色固体(359.8 mg，产率77%)。

LC-MS m/z (ESI) = 613.62 [M+1]。

第二步:

(S)-5-((1-(((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体 3**)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

向称有**3a**(359.8 mg，0.588 mmol，1.0 equiv)的10 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(3.4 mL)和三氟甲磺酸(0.42 mL，4.7 mmol，8.0 equiv)。加毕，反应于25 °C下搅拌1 h。随后，将反应液置于70 °C油浴下搅拌。待反应完毕，向反应液中加入15 mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通过碳酸钾水溶液将有机层的pH值调节至8到9。合并有机层，真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 1: 1)纯化得**中间体3**，白色固体(48 mg，产率 22%)。

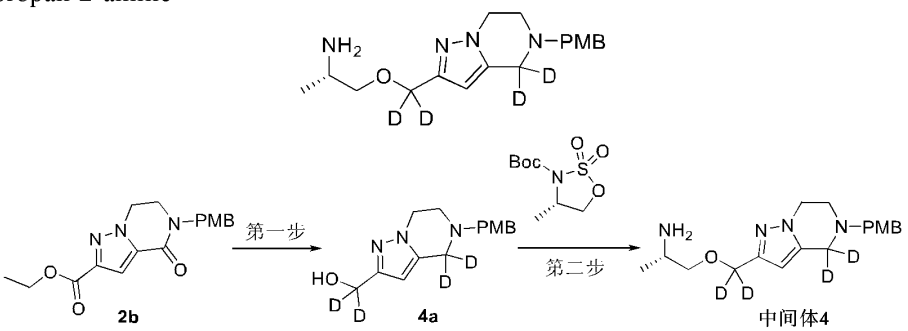
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 373.1 [M+1]。

**中间体 4**

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲氧基-$d_2$)丙烷-2-胺(**中间体 4**)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-amine




第一步:

(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲烷-$d_2$-醇(**4a**)

(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methan-$d_2$-ol

称取 **2b**(3.3 g，10.0 mmol，1.0 equiv)溶解于四氢呋喃中(60 mL)。氮气保护，冰浴下缓慢加入氘代锂铝(1.68 g, 40.0 mmol, 4.0 equiv)。滴毕，升至 70 °C 反应 10 min。反应完全，冷却至室温，于冰水浴淬灭反应，抽滤，旋干滤液，粗品经快速柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)，纯化得 **4a**，为白色固体(2.60 g，产率 93.8%)。

$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.28 (d, 1H), 6.89 (d, 1H), 5.95 (s, 1H), 4.16 (t, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.68 (s, 1H)。

LC-MS m/z (ESI) = 278.10 [M+1]。

第二步:

(S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲氧基-$d_2$)丙烷-2-胺(**中间体 4**)

(S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-amine

向 25 mL 反应瓶中，加入 **4a**(2.6 g，9.3 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(26 mL)溶解。$N_2$ 保护，0 °C 下分批加入氢化钠(720 mg，18.6 mmol，2.0 eq)，加

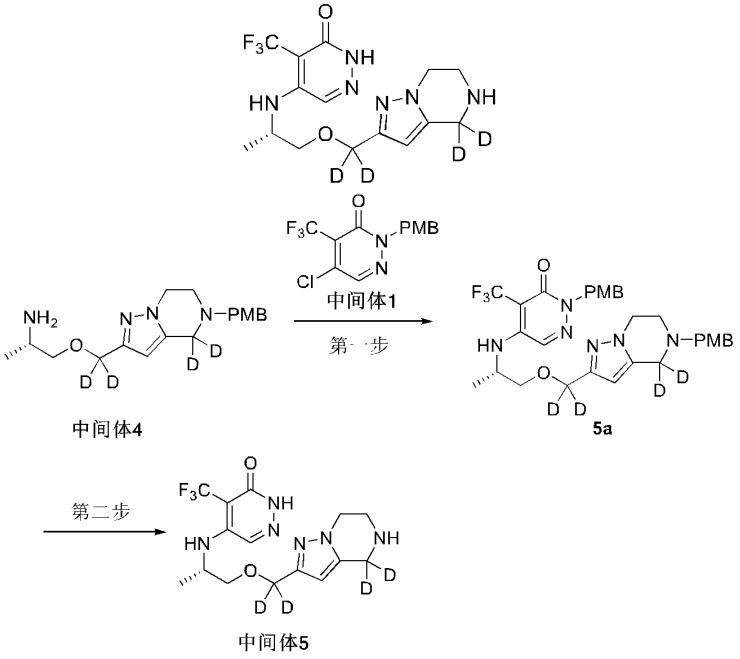
毕，于该温度下继续搅拌 10 min。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3.0 g in 18 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，盐酸溶液(2 M)调节反应体系至 pH = 3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得**中间体 4**，为白色固体(2.8 g，产率 94%)。

LC-MS m/z (ESI) = 335.10 [M+1]。

**中间体 5**

(S)-5-((1-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲氧基-$d_2$)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体 5**)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)-4,4-$d_2$)甲氧基- $d_2$)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**5a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**中间体4**(6 g，16.2 mmol，1.5 eq)与**中间体1**(3.4 g，10.7 mmol，1.0 equiv)于 10 mL反应瓶中，并加入乙腈(30 mL)溶解。随后，加入三乙胺(6.2 mL，45 mmol，4.5 equiv)。将混合物于80 °C下搅拌反应4 h。待反应完全后，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 1:1.5)纯化得**5a**，为白色固体(2.0 g，产率30%)。

LC-MS m/z (ESI) = 617.10 [M+1]。

第二步:

(S)-5-((1-((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲氧基-$d_2$)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-one-酮(**中间体 5**)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-

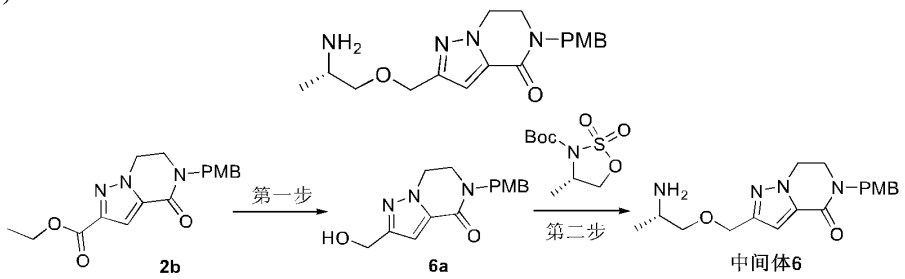
yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

向称有**5a**(2.0 g，3.2 mmol，1.0 equiv)的10 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(8 mL)和三氟甲磺酸(1.4 mL，16 mmol，5.0 equiv)。加毕，反应于25 °C下搅拌1 h。随后，将反应液置于70 °C油浴下搅拌。待反应完毕，向反应液中加入15 mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通过碳酸钾水溶液将有机层的pH值调节至8到9。合并有机层，真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 1: 1)纯化得**中间体5**，为白色固体(500 mg，产率 42%)。

**中间体 6**

(S)-2-((2-氨基丙氧基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**中间体 6**)

(S)-2-((2-aminopropoxy)methyl)-5-(4-methoxybenzyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one




第一步:

2-(羟甲基)-5-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮 (**6a**)

2-(hydroxymethyl)-5-(4-methoxybenzyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

称取 **2b**(4.0 g，12.0 mmol，1.0 equiv)溶解于无水甲醇中(40 mL)。氮气保护，冰浴下缓慢加入硼氢化钠(9.8 g, 259.0 mmol, 21.5 equiv)。室温反应 48 h，于冰水浴淬灭反应，二氯甲烷萃取，浓缩有机相。粗品经快速柱层析(二氯甲烷:甲醇=10:1)，纯化得 **6a**，为白色固体(2.80 g，产率 81%)。

$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.26 – 7.21 (m, 2H), 6.91 – 6.84 (m, 3H), 4.70 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 4.31 – 4.20 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.66 – 3.58 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 288.10 [M+1]。

第二步:

(S)-2-((2-氨基丙氧基)甲基)-5-(4-甲氧基苄基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**中间体 6**)

(S)-2-((2-aminopropoxy)methyl)-5-(4-methoxybenzyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

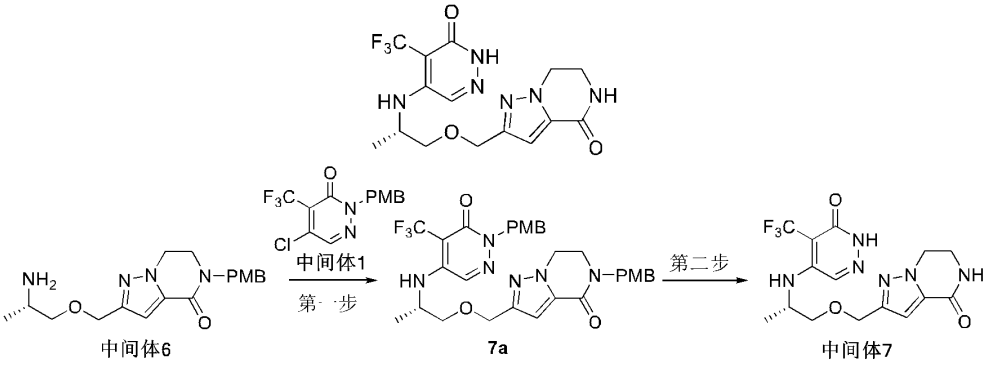
向 25 mL 反应瓶中，加入 **6a**(2.6 g，9.0 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(20 mL)溶解。$N_2$ 保护，0 °C 下分批加入氢化钠(540 mg，13.5 mmol，1.5 eq)，加毕，于该温度下继续搅拌 10 min。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(4.2 g in 20 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，盐酸溶液(2M)调节反应体系至 pH= 3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得**中间体 6**，为白色固体(3.0 g，产率 97%)。

LC-MS m/z (ESI) = 345.10 [M+1]。

**中间体 7**

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**中间体 7**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one




第一步:

(S)-5-(4-甲氧基苄基)-2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮 (**7a**)

(S)-5-(4-methoxybenzyl)-2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

称取**中间体6**(3.7 g，10.7 mmol，1.5 eq)与**中间体1**(2.3 g，7.2 mmol，1.0 equiv)于100 mL反应瓶中，加入乙腈(20 mL)溶解。随后，加入三乙胺(4.5 mL，32.4 mmol，4.5 equiv)。将混合物于80 °C下搅拌反应4 h。待反应完全后，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 1:1.5)纯化得**7a**，为白色固体(5.0 g，产率74%)。

LC-MS m/z (ESI) = 627.10 [M+1]。

第二步:

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**中间体 7**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

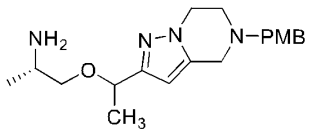
向称有**7a**(4.7 g，7.5 mmol，1.0 equiv)的10 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(18 mL)和三氟甲磺酸(4.0 mL，45 mmol，6 equiv)。加毕，反应于25 °C下搅拌2 h。反应完毕，向反应液中加入15 mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通过碳酸钾水溶液将有机层的pH值调节至8到9。合并有机层，真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 1: 1)纯化得**中间体7**，为白色固体(2.6 g，产率 89%)。

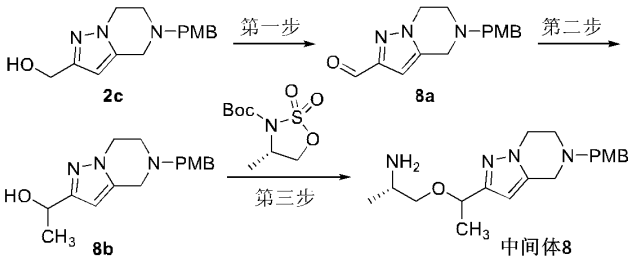
LC-MS m/z (ESI) = 387.10 [M+1]。

**中间体 8**

(2S)-1-(1-(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙-2-胺(**中间体 8**)

(2S)-1-(1-(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-amine






第一步:

5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-甲醛 (**8a**)

5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carbaldehyde

称取(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**2c**，1.4 g，5.1 mmol，1.0 equiv)，戴斯-马丁氧化剂(2.6 g，6.2 mmol，1.2 equiv)溶于二氯甲烷(20 mL)，加毕，室温下反应 3 h。反应完全，过滤，旋干有机相，得淡红色油状粗品 **8a** 直接用于下一步反应(1.0 g，产率 71.4%)。

LC-MS m/z (ESI) =272.4[M+1]。

第二步:

1-(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)乙烷-1-醇(**8b**)

1-(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethan-1-ol

称取 **8a**(1.0 g，3.7 mmol，1.0 equiv)溶解于四氢呋喃中(20 mL)。氮气保护，干冰/乙醇浴下缓慢滴加甲基溴化镁的四氢呋喃溶液(3.7 mL, 11 mmol, 3.0 equiv)。反应 2 h，反应完全。饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯(3×60 mL)萃取所得溶液。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=1:2)纯化得 **8b**，淡黄色油状物(600 mg，产率 57%)。

LC-MS m/z (ESI) = 288.10 [M+1]。

第三步:

(2S)-1-(1-(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙-2-胺(**中间体 8**)

(2S)-1-(1-(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-amine

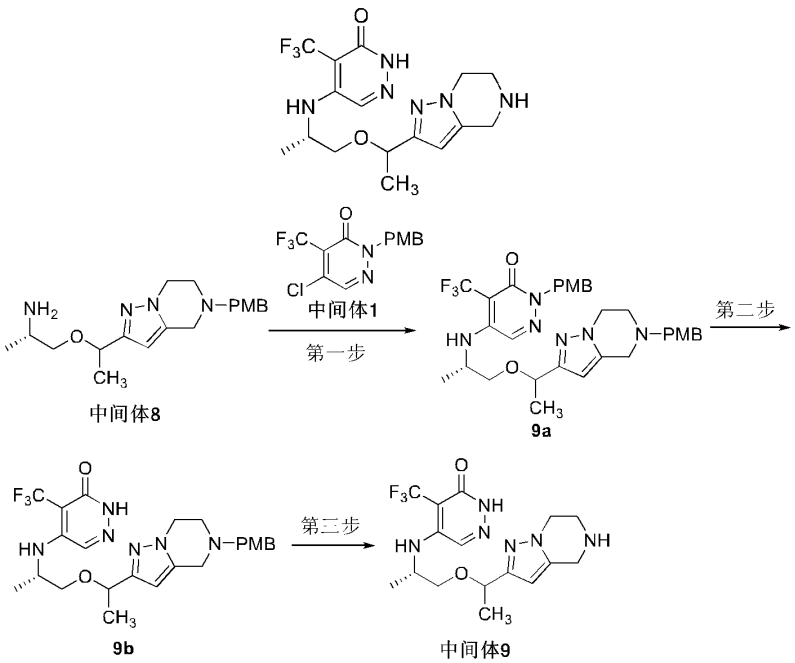
向 25 mL 反应瓶中，加入 **8b**(600 mg，2 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶解。$N_2$ 保护，0 °C 下分批加入氢化钠(120 mg，5 mmol，2.5 eq)，加毕，于该温度下继续搅拌 30 min。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(10 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1: 0)纯化得**中间体 8**，为淡黄色固体(600 mg，产率 90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 334.50 [M+1]。

**中间体 9**

5-(((2S)-1-(1-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**中间体 9**)

5-(((2S)-1-(1-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

2-(4-甲氧基苄基)-5-((2S)-1-(1-(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**9a**)

2-(4-methoxybenzyl)-5-(((2S)-1-(1-(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**中间体8**(600 mg，1.75 mmol，1.0 eq)与**中间体1**(660 mg，1.92 mmol，1.1 equiv)于10 mL反应瓶中，并加入*N,N*-二甲基-甲酰胺(5.0 mL)溶解。随后，依次加入三乙胺(1.21 mL，8.75 mmol，5.0 equiv)。将混合物于100 °C下搅拌反应2 h。待反应完全后，真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯= 0：1)纯化得**9a**，白色固体(630 mg，产率52%)。

LC-MS m/z (ESI) = 627.28 [M+1]。

第二步:

(S)-5-((1-(((4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**9b**)

(S)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

向称有**9a**(630 mg，1 mmol，1.0 equiv)的25 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(5 mL)和三氟甲磺酸(1 mL，8 mmol，8.0 equiv)。加毕，反应于室温下搅拌1 h。反应完毕，向反应液中加入15 mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通过碳酸钾水溶液将有机层的pH值调节至8到9。合并有机层，真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 4：6)纯化得**9b**，白色固体(370 mg，产率 73.21%)。

LC-MS m/z (ESI) = 507.23 [M+1]。

第三步:

5-(((2S)-1-(1-(4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**中间体 9**)

5-(((2S)-1-(1-(4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-

yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

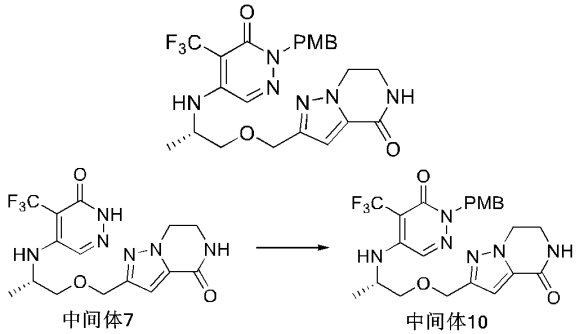
向称有**9b**(370 mg，0.73 mmol，1.0 equiv)的25 mL反应烧瓶中依次加入1，2二氯乙烷(5 mL)，1-氯乙基氯甲酸酯(0.78 mL，7.3 mmol，10.0 equiv)和碳酸钾(203 mg，1.46 mmol，2.0 equiv)。加毕，反应于室温下搅拌8 h。反应完毕，旋干1，2二氯乙烷，加入甲醇(10 mL)回流2 h。真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 4: 6)纯化得**中间体9**，为白色固体(100 mg，产率 35.40%)。

LC-MS m/z (ESI) = 387.17 [M+1]。

**中间体 10**

(S)-2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**中间体 10**)

(S)-2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one



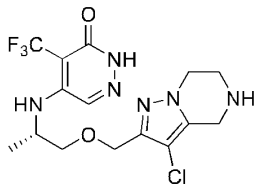

在10 °C下，向**中间体7**(386 mg，1.0 mmol，1.0 equiv)的*N,N*-二甲基甲酰胺(5 mL)溶液中，加入氢化钠(60 mg，1.5 mmol，1.5 equiv，60%)，随后在0°C下加入1-(氯甲基)-4-甲氧基苯(187 mg，1.2 mmol，1.2 equiv)。加毕，将反应混合于室温下搅拌3 h。待反应完全后将反应液缓慢倾倒入冰水混合物中淬灭，并用二氯甲烷(2×5 mL)萃取，浓缩有机相。粗品经柱层析(二氯甲烷:甲醇=20:1)得**中间体10**，为白色油状物(300 mg，产率 59%)。

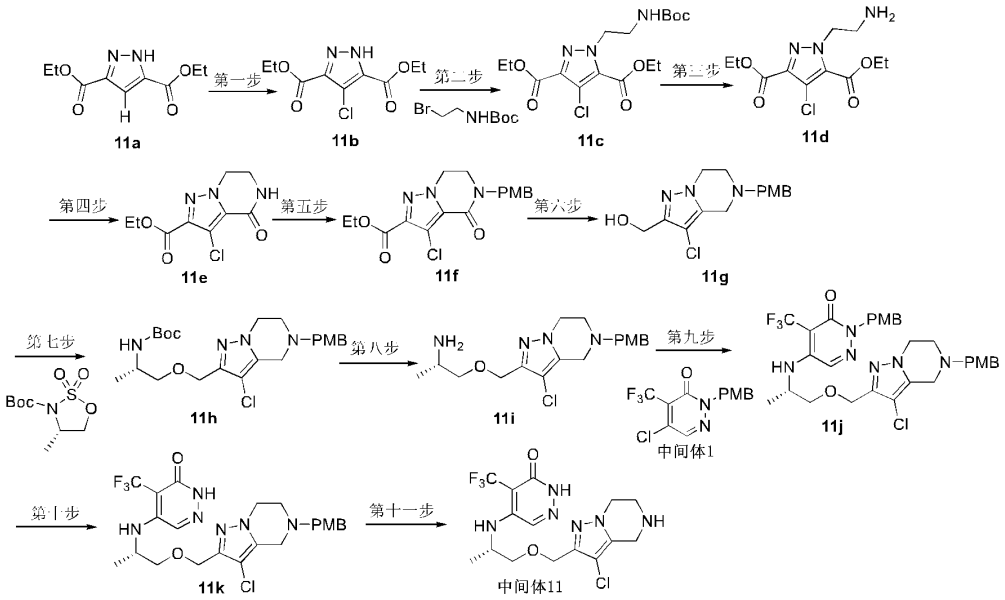
LC-MS m/z (ESI) = 507.1 [M+1]。

**中间体 11**

(S)-5-((1-((3-氯-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体11**)

(S)-5-((1-((3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one






第一步:

4-氯-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**11b**)

diethyl 4-chloro-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate

在室温下于500 mL单口瓶中加入**11a**(16.0 g，75.47 mmol，1.0 equiv)，加入200 mL乙酸溶解，加入10%次氯酸钠(100 mL)，于室温下反应3 h。反应完全，倒入600 mL水中，过滤、洗涤固体、干燥，得**11b**，为白色固体(13 g，产率70%)。

LC-MS m/z (ESI) = 246.04 [M+1]。

第二步:

1-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-4-氯-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**11c**)

diethyl 1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-4-chloro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

称取 **11b**(13 g，52.8 mmol，1.0 equiv)于 500 mL 三口瓶中，加入无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(150 mL)溶解，缓慢加入叔丁基(2-溴乙基)氨基甲酸酯(13 g, 58.1 mmol, 1.1 equiv)，加毕，加入碳酸铯(25.8 g, 79.2 mmol, 1.5 equiv)，升至 50 °C 反应 3 h。反应完全，倒入 500 mL 水中，过滤、洗涤固体、干燥，得 **11c**，为白色固体(12.2 g，产率59%)。

LC-MS m/z (ESI) = 389.13 [M+1]。

第三步:

1-(2-氨基乙基)-4-氯-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**11d**)

Diethyl-1-(2-aminoethyl)-4-chloro-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

向 500 mL 反应瓶中，加入 **11c**(12.2 g，30.77 mmol，1.0 equiv)，冰浴下加入盐酸二氧六环溶液(4N，100 mL)溶解。搅拌 1 h。反应完全，真空浓缩，得 **11d**，为白色固体(11 g，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 289.08 [M+1]。

第四步:

3-氯-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**11e**)

Ethyl-3-chloro-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

向 500 mL 反应瓶中，加入 **11d**(12.2 g，41.4 mmol，1.0 equiv)，加入碳酸钾(17.2

5 g，124 mmol, 3.0 equiv)的水溶液(250 mL)溶解。搅拌 1 h。过滤、洗涤固体、干燥，得 **11e**，为白色固体(8.0 g，产率 79%)。

LC-MS m/z (ESI) = 243.04 [M+1]。

第五步:

3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**11f**)

Ethyl-3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

参照上述 **2b** 的合成方法得 **11f**，为白色固体(7 g，产率 54%)

LC-MS m/z (ESI) =363.10 [M+1]。

第六步:

(3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**11g**)

(3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参照上述 **2c** 的合成方法得 **11g**，为白色固体(4.2 g，产率 65%)。

LC-MS m/z (ESI) =307.11 [M+1]。

第七步:

叔丁基-(S)(1-((3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**11h**)

tert-butyl-(S)-(1-((3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

向 250 mL 反应瓶中，加入 **11g**(4.2 g，11.5 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(100 mL)溶解。氮气保护，0 °C 下分批加入氢化钠(552 mg，23 mmol，2.0 equiv)，加毕，于该温度下继续搅拌 30 分钟。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物(4.1 g, 17.3 mmol, 1.5 equiv)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(50 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以乙酸乙酯(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得 **11h**，为黄色油状物(3.6 g，产率 67%)。

LC-MS m/z (ESI) =464.22 [M+1]。

第八步:

(S)-1-((3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**11i**)

(S)-1-((3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

向 100 mL 反应瓶中，加入 **11h**(3.6 g，9.13 mmol，1.0 equiv)，冰浴下加入盐酸(4N，30 mL)溶解。搅拌 1 h。反应完全，真空浓缩，得 **11i**，为黄色油状物(3.2 g，产率 92%)。

LC-MS m/z (ESI) =364.17 [M+1]。

第九步:

(S)-5-((1-((3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**11j**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

参照上述 **3a** 的合成方法得 **11j**，为白色固体(2.2 g，产率 76%)

LC-MS m/z (ESI) =646.29 [M+1]。

第十步:

(S)-5-((1-((3-氯-5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**11k**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

向称有**11j**(2.6 g，4.0 mmol，1.0 equiv)的100 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(20 mL)和三氟甲磺酸(1.37 mL，16 mmol，4.0 equiv)。加毕，反应于25 °C下搅拌1 h。待反应完毕，所得溶液用饱和碳酸钾淬灭pH值调节至8到9，乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并有机层，真空浓缩，得**11k**，为白色固体(2.1 g，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) =526.17[M+1]。

第十一步:

(S)-5-((1-((3-氯-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基) 哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体11**)

(S)-5-((1-((3-chloro-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

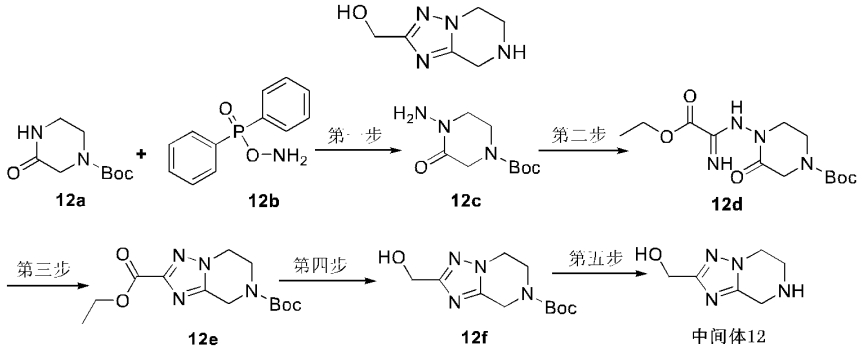
向称有**11k**(1.8 g，3.4 mmol，1.0 equiv)的25 mL反应烧瓶中依次加入1，2二氯乙烷(20 mL)，1-氯乙基氯甲酸酯(2.45 mL，17.1 mmol，5.0 equiv)和*N,N*-二异丙基乙胺(2.24 mL，13.6 mmol，4 equiv)。加毕，反应于室温下搅拌3 h。反应完毕，旋干1，2二氯乙烷，加入甲醇(20 mL)回流2 h。真空浓缩，残留物经MPLC(水/乙腈 = 4: 6)纯化得**中间体11**，为白色固体(400 mg，产率 29%)。

LC-MS m/z (ESI) = 406.11 [M+1]。

**中间体12**

(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**中间体12**)

(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol




第一步:

4-氨基-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**12c**)

tert-butyl 4-amino-3-oxopiperazine-1-carboxylate

称取**12a**(2.0 g，10 mmol，1.0 equiv)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(50 mL),冰浴下加入氢化钠(600 mg, 15 mmol，1.5 equiv)，反应20 min，分批加入**12b**(3.0 g，13 mmol，1.3 equiv)，室温搅拌24 h，抽滤，旋干滤液，得**12c**的粗品(2.0 g, 产率93%)，直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) = 216.10 [M+1]。

第二步:

4-(2-乙氧基-2-氧代乙酰亚氨基)-3-氧代哌嗪-1-羧酸叔丁酯(**12d**)

tert-butyl 4-(2-ethoxy-2-oxoacetimidamido)-3-oxopiperazine-1-carboxylate

称取**12c**(1.3 g，6.0 mmol，1.0 equiv)溶于无水乙醇，加入2-乙氧基-2-亚胺乙酸乙酯(2.0 mL, 15 mmol，2.5 equiv)，于90℃反应3 h。冷却至室温，旋干反应液，得**12d**的粗品(1.8 g, 产率95%)，直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) = 315.10 [M+1]。

第三步:

7-(叔丁基)2-乙基5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2,7(8H)-二羧酸酯(**12e**)

7-(tert-butyl) 2-ethyl 5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine-2,7(8*H*)-dicarboxylate

称取**12d**(4.4 g，14 mmol，1.0 equiv)溶于甲苯(60 mL)，加入对甲苯磺酸(3.1 g，16.7 mmol，1.2 equiv)，于130℃冷凝回流(分水器分水)2 h。待反应完全，冷却至室温，浓缩反应液，粗品经柱层析(正己烷:乙酸乙酯=2:1)得**12e**, 为褐色油状物(1.5 g, 产率36%)。

LC-MS m/z (ESI) = 297.10 [M+1]。

第四步:

2-(羟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-羧酸叔丁酯(**12f**)

tert-butyl 2-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine-7(8*H*)-carboxylate

称取**12e**(0.9 g，3 mmol，1.0 equiv)溶于无水甲醇(10 mL)，加入硼氢化钠(1.1g，30 mmol，10 equiv)，室温反应24 h。饱和氯化铵淬灭反应，二氯甲烷萃取(10 mL)，浓缩有机相，粗品经柱层析(正己烷:乙酸乙酯=1:1)得**12f**, 为褐色油状物(0.7 g, 产率92%)。

LC-MS m/z (ESI) = 255.10 [M+1]。

第五步:

(5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**中间体12**)

(5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

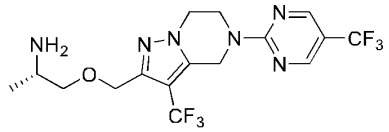
称取**12f**(300 mg，1.2 mmol，1.0 equiv)溶于盐酸二氧六环(3 mL, 4M)，室温反应2 h，抽滤，干燥滤饼，得**中间体12，**为无色液体(120 mg, 产率65%)。

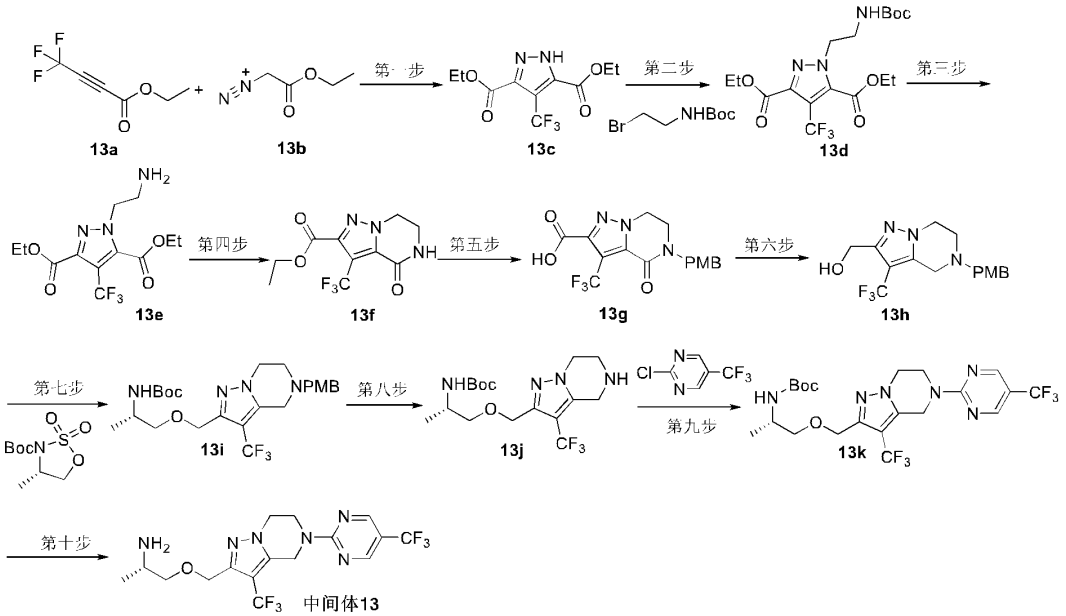
LC-MS m/z (ESI) = 155.10 [M+1]。

**中间体13**

(S)-1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体13**)

(S)-1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine






第一步:

4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**13c**)

diethyl 4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate

在室温下于500 mL单口瓶中加入**13a** (12.0 g，75 mmol，2.0 equiv)，加入200 mL四氢呋喃溶解，加入**13b**(4.275 g，37.5 mmol，1.0 equiv)，于室温下反应2 h。反应完全，合并有机层，真空浓缩，通过柱层析(石油醚：乙酸乙酯=4：1)得**13c**，为黄色油状物(12.1 g，产率58%)。

LC-MS m/z (ESI) = 280.07 [M+1]。

第二步:

1-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**13d**)

Diethyl-1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate

参照上述**11c**的合成方法，得**13d**，为淡黄色固体(15 g，产率63%)。

LC-MS m/z (ESI) = 423.16 [M+1]。

第三步:

1-(2-氨基乙基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**13e**)

Diethyl-1-(2-aminoethyl)-4-(trifluoromethyl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

参照上述**11d**的合成方法，得粗品**13e**，为白色固体(15 g，产率62%)。

LC-MS m/z (ESI) = 323.11 [M+1]。

第四步:

4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**13f**)

Ethyl-4-oxo-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

参照上述**11e**的合成方法得到**13f**的粗品，为白色固体(12 g，产率75%)。

LC-MS m/z (ESI) = 277.07 [M+1]。

第五步:

5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸(**13g**)

5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylic acid

参照上述**2b**的合成方法得到**13g**，为黄色油状物(12 g，产率68%)。

LC-MS m/z (ESI) = 369.09 [M+1]。

第六步:

(5-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**13h**)

(5-(4-methoxybenzyl)-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参照上述**2c**的合成方法，得**13h**，为白色固体(500 mg，产率35%)。

LC-MS m/z (ESI) = 341.14 [M+1]。

第七步:

叔丁基-(S)-(1-((5-(4-甲氧基苄基)-3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**13i**)

tert-butyl-(S)-(1-((5-(4-methoxybenzyl)-3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

向 100 mL 反应瓶中，加入 **13h**(500 mg，1.47 mmol，1.0 equiv)，无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)溶解。氮气保护，0 °C 下分批加入氢化钠(70 mg，2.93 mmol，2.0 equiv)，加毕，于该温度下继续搅拌 30 分钟。随后，向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1,2,3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2,2-二氧化物(696.78 mg, 2.93 mmol, 2.0 equiv)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(10 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得 **13i**，为白色固体(300 mg，产率 41%)。

LC-MS m/z (ESI) =498.24 [M+1]。

第八步:

叔丁基-(S)-(1-((3-(三氟甲基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**13j**)

tert-butyl-(S)-(1-((3-(trifluoromethyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照上述**中间体11**类似的合成方法，得粗品**13j**，为黄色油状物(300 mg，产率70%)。

LCMS m/z = 378.19 [M+l]。

第九步:

叔丁基-(S)-(1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**13k**)

tert-butyl-(S)-(1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

分别称取 **13j**(300 mg，0.6mmol，1.0 equiv)，2-氯-5 三氟甲基嘧啶(163 mg，0.9 mmol，1.5 equiv)于 50 mL 的反应瓶中，并以 *N，N*-二甲基甲酰胺(10.0 mL)溶解。向混合物中加入 *N，N*-二异丙基-乙胺(0.495 mL，3 mmol，5.0 equiv)，反应于 90 °C 下搅拌 1 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经 MPLC(水/乙腈=1:1)纯化得 **13k**，为黄色油状物(200 mg，产率 64%)。

LCMS m/z = 524.20 [M+l]。

第十步:

(S)-1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体13**)

(S)-1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

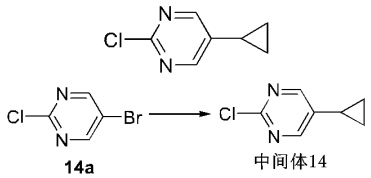
向 100 mL 反应瓶中，加入 **13k**(200 g，0.38 mmol，1.0 equiv)，冰浴下加入盐酸(4N，5 mL)溶解。搅拌 1 h。反应完全，真空浓缩，得**中间体 13**，为白色固体(161.8mg，产率 98.3%)。

LCMS m/z =424.20 [M+l]。

**中间体14**

2-氯-5-环丙基嘧啶(**中间体 14**)

2-chloro-5-cyclopropylpyrimidine




将**14a**(2.0 g，10.34 mmol，1.0 equiv)加入甲苯/水(50 mL/2.5mL)混合溶液中，依次加入环丙基硼酸(1.15 g，13.44 mmol，1.3 equiv)，Pd(dppf)$Cl_2$(0.422 g，0.517 mmol， 0.05 equiv)，碳酸铯(10.11 g，31.019 mmol，3.0 equiv)，加毕，80℃下反应5.0 h。待反应完全，向反应液中加入30 mL水，反应混合物以3×40 mL的乙酸乙酯(3×40 mL)萃取。 合并有机层、无水硫酸钠干燥 、真空浓缩，将残留物通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯 = 10 : 1)纯化得**中间体14**，为白色固体(1.32 g，产率83 %)。

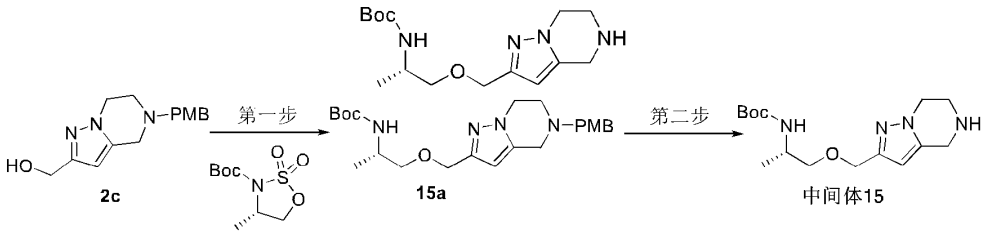
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.55 (s, 2H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 2H), 0.90 – 0.84 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 155.03 [M+1]。

**中间体 15**

叔丁基-(S)-(1-((4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**中间体 15**)

tert-butyl-(S)-(1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate




第一步:

叔丁基-(S)-(1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**15a**)

tert-butyl (S)-(1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

向 50 mL 反应瓶中，加入 **2c**(864 mg，3.16 mmol，1.0 equiv)，无水 *N*，*N*-二甲基

甲酰胺(18 mL)溶解。氮气保护，0 °C 下分批加入氢化钠(300 mg，7.51 mmol，2.5 eq)；加毕，于该温度下继续搅拌 30 分钟。向反应体系中缓慢滴加(S)-4-甲基-1，2，3-氧杂噻唑烷-3-羧酸叔丁酯 2，2-二氧化物的 *N*，*N*-二甲基甲酰胺溶液(18 mL)，保持滴加过程温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=6，真空浓缩除去部分 *N*，*N*-二甲基甲酰胺，加入 40 mL 水，反应混合物以 EA(3×120 mL)的萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，柱层析(乙酸乙酯:石油醚=1:1)。得 **15a**，为黄色油状体(544 mg，产率 40%)。

LC-MS m/z (ESI) = 431.55 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(S)-(1-((4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**中间体 15**)

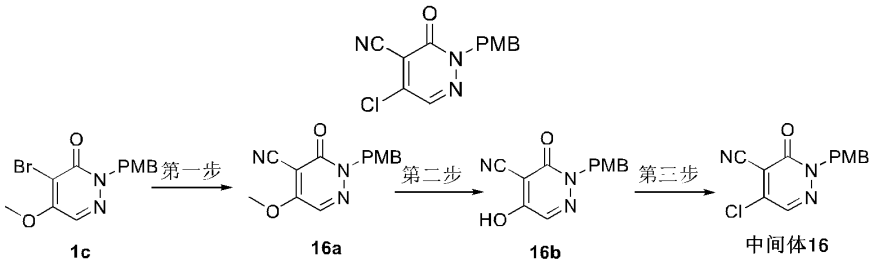
tert-butyl-(S)-(1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

合成方法参考**中间体 11** 的合成，得到粗品**中间体 15**，为棕黑色油状物(280 mg，产率 72%)。

**中间体16**

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**中间体16**)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile




第一步:

5-甲氧基-2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**16a**)

5-methoxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile

称取**1c**(650 mg，2.0 mmol，1.0 equiv)溶于无水四氢呋喃(8 mL)，于冰水浴，氮气保护下，滴加异丙基氯化镁(1 mL，2.0 mmol，1.0 equiv)，反应10分钟，加入对甲苯磺酰氰(360 mg，2.0 mmol，1.0 equiv)，反应2 h。饱和氯化铵水溶液淬灭反应，乙酸乙酯萃取。浓缩有机相，粗品经柱层析(正己烷:乙酸乙酯=1:1)得**16a**，黄色油状物(160 mg，产率30%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.35 (s, 1H), 7.25 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 272.10 [M+1]。

第二步:

5-羟基-2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**16b**)

5-hydroxy-2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile

参考**1e**类似的合成方法，得**16b**，为白色固体(90 mg，产率81%)。

LC-MS m/z (ESI) = 258.10 [M+1]。

第三步:

5-氯-2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**中间体16**)

5-chloro-2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile

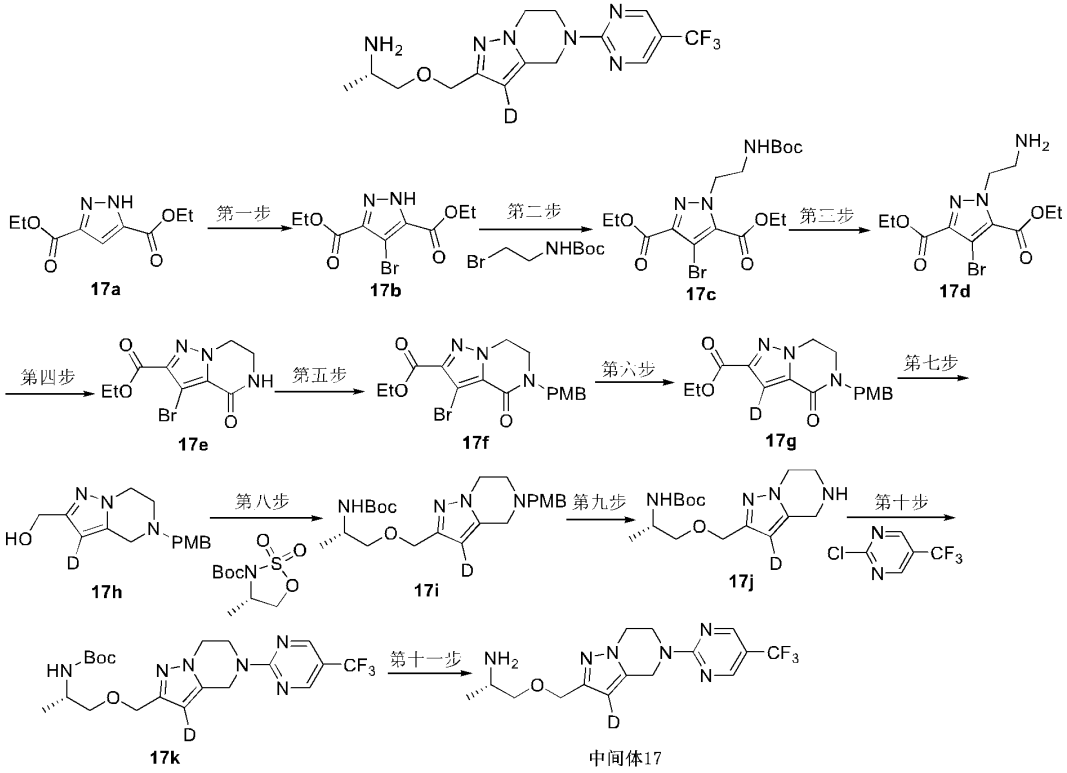
参考**中间体1**的类似的合成方法，得**中间体16**，为白色固体(30 mg, 产率50%)。

LC-MS m/z (ESI) = 276.10 [M+1]。

**中间体 17**

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-*d*)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体17**)

(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-*d*)methoxy)propan-2-amine




第一步:

4-溴-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**17b**)

Diethyl-4-bromo-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

室温下向500 mL单口瓶中，加入**17a** (15.0 g，70 mmol，1.0 equiv)，并以150 mL乙酸溶解，加入*N*-溴代丁二酰亚胺(15.1 g，84 mmol，1.2 equiv)，于冰浴下加入15 mL稀硝酸120 °C反应2 h。反应完全，合并有机层，真空浓缩，通过柱层析(石油醚:乙酸乙酯=4:1)得**17b**，为白色固体(17.6g，产率87%)。

LC-MS m/z (ESI) = 289.99 [M+1]。

第二步:

4-溴-1-(2-((叔丁氧羰基)氨基)乙基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**17c**)

4-bromo-1-(2-((tert-butoxycarbonyl)amino)ethyl)-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate

参照上述**11c**类似合成方法，得**17c**，为白色固体(7.2 g，产率81%)。

LC-MS m/z (ESI) = 433.08[M+1]。

第三步:
4-溴-1-(2-氨基乙基)-4-(三氟甲基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**17d**)
4-bromo-1-(2-aminoethyl)-4-(trifluoromethyl)-1H-pyrazole-3,5-dicarboxylate
参照上述**11d**类似的合成方法，得**17d**的粗品，为白色固体(6.4g，产率97%)。
LC-MS m/z (ESI) = 333.08[M+1]。

第四步:
3-溴-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**17e**)
Ethyl-3-bromo-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate
参照上述**11e**类似的合成方法，得**17e**，为白色固体(2.6 g，产率64%)。
LC-MS m/z (ESI) = 286.99 [M+1]。

第五步:
3-溴-5-(4-甲氧基苄基)-4-氧基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**17f**)
Ethyl-3-bromo-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate
参照上述 **2b** 类似的合成方法，得 **17f**，为白色固体(3.2g，产率 78 %)。
LC-MS m/z (ESI) = 407.04 [M+1]。

第六步:
5-(4-甲氧基苄基)-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯-3-*d*(**17g**)
Ethyl-5-(4-methoxybenzyl)-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate-3-*d*
在 250 mL 三口瓶中，氮气保护下依次加入 **17f**(3 g，7.4 mmol，1.0equiv)，氘代甲酸钠(2.4 g，37 mmol，5.0 equiv)，三(二亚苄基丙酮)二钯(703 mg，0.74 mmol，0.1 equiv)，三叔丁基膦(594.96 mg，1.48 mmol，0.2 equiv)，以二甲亚砜(30 mL)溶解，反应于 85 ºC 下搅拌反应 5 h。冷却反应液至室温，倒入水中，以乙酸乙酯(50 mLx3)萃取，合并有机层，真空浓缩，通过柱层析(石油醚：乙酸乙酯=2:1)得到 **17g**，为白色固体(1.3 g，产率 53%)。
LC-MS m/z (ESI) = 330.14 [M+1]。

第七步:
(5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-d)甲醇(**17h**)
(5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-d)methanol
参照上述**2c**类似的合成方法，得到粗品**17h**，为淡黄色油状物(1.02 g，产率74%)。
LC-MS m/z (ESI) = 274.15 [M+1]。

第八步:
叔丁基-(S)-(1-((5-(4-甲氧基苄基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-*d*)甲氧基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯(**17i**)
tert-butyl-(S)-(1-((5-(4-methoxybenzyl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-*d*)methoxy)propan-2-yl)carbamate
参照上述**13i**类似的合成方法，得到**17i**，为淡黄色油状物(1.07 g，产率56%)。
LC-MS m/z (ESI) = 431.26 [M+1]。

第九步:

叔丁基-(S)-(1-((4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-d)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**17j**)

tert-butyl-(S)-(1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-d)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照上述**中间体11**类似的合成方法，得到粗品**17j**，为淡黄色油状物(300 mg，产率65%)。

LCMS m/z = 311.14[M+l]。

第十步:

叔丁基-(S)-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-d)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**17k**)

tert-butyl-(S)-(1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-d)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照上述**13k**类似合成方法，得粗品**17k**，为淡黄色油状物(100 mg，产率24%)。

LCMS m/z = 457.22 [M+l]。

第十一步:

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-d)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体17**)

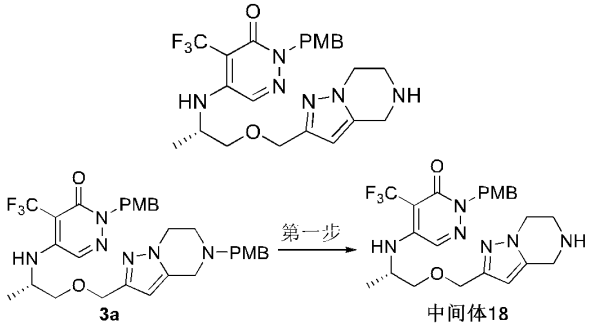
(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-d)methoxy)propan-2-amine

参照上述**中间体13**的合成方法得到**中间体17**，为淡黄色油状物(80 mg，产率90%)。

**中间体18**

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**中间体18**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)metho-xy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




向250 mL单口瓶中，加入**3a** (8.0 g，13 mmol，1.0 equiv)，以60 mL二氯乙烷溶解，随后向体系中，依次加入1-氯甲酸氯乙酯 (8 mL，65 mmol，5.0 equiv)和*N,N*-二异丙基乙胺 (6 mL，39 mmol，3.0 equiv)。加毕，室温反应3 h。真空浓缩除去溶剂，残留物中加入60 mL甲醇，回流2 h。真空浓缩，通过柱层析(石油醚：乙酸乙酯=1:1)得**中间体18**，为黄色固体(5.0 g，产率78%)。

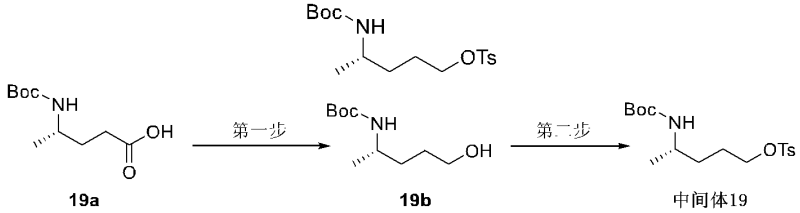
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.98 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.38 – 6.35 (m, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.12 – 4.95 (m, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.72 (d, 4H), 3.54 – 3.41 (m, 4H), 1.14 (d, 3H)。

LCMS m/z = 493.10 [M+l]。

**中间体 19**

(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)戊基 4-甲苯磺酸酯**(中间体 19)**

(S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentyl 4-methylbenzenesulfonate




第一步

叔丁基(S)-(5-羟基戊烷-2-基)氨基甲酸酯(**19b**)

tert-butyl (S)-(5-hydroxypentan-2-yl)carbamate

向 50 mL 三口反应瓶中，加入 **19a**(1.05 g，5 mmol，1.0 equiv)，以无水四氢呋喃(20 mL)溶解，氮气保护冰浴下，分批加入氢化锂铝(1 N，10 mL)至反应体系。加毕，室温搅拌 1 h。待反应完全，真空浓缩，得 **19b**，为淡黄色油状物(800 mg，产率 90%)。

LC-MS m/z (ESI) =204.15 [M+1]。

第二步

(S)-4-((叔丁氧羰基)氨基)戊基 4-甲苯磺酸酯**(中间体 19)**

(S)-4-((tert-butoxycarbonyl)amino)pentyl 4-methylbenzenesulfonate

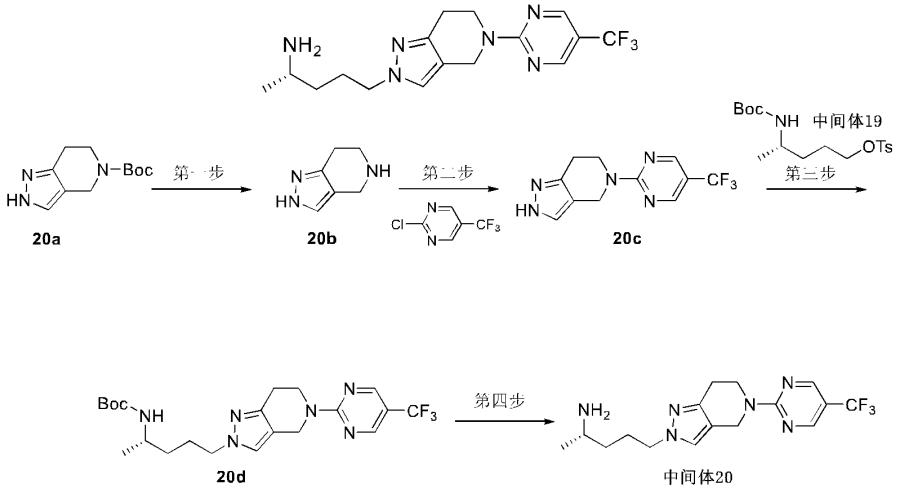
称取 **19b**(609 mg，3 mmol，1.0 equiv)于 50 mL 三口反应瓶中，以无水四氢呋喃(20 mL)溶解；氮气保护冰浴下，分批加入氢化钠(216 mg，9mmol，3.0 equiv)，加毕室温搅拌 20 min。随后，向体系中加入对甲苯磺酰氯(801 mg，4.5 mmol，1.5 equiv)。将反应于室温条件，搅拌反应 3 h。待反应完全，真空浓缩，过柱(石油醚：乙酸乙酯=10：1)得**中间体 19**，为白色油状物(600 mg，产率 56%)。

LC-MS m/z (ESI) =358.16 [M+1]。

**中间体 20**

(S)-5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)戊-2-胺**(中间体 20)**

(S)-5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine-2-yl)pentan-2-amine




第一步：

4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶(**20b**)

4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine

称取 **20a**(1.1 g，5 mmol，1.0 equiv)于 50 mL 反应瓶中；冰浴下，向体系中加入盐酸二氧六环(4N，10 mL)，加毕，搅拌反应 1 h。待反应完全，真空浓缩，得 **20b** 的粗品，为白色固体(1 g，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 124.08 [M+1]。

第二步:

5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶(**20c**)

5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridine

参照上述 **13k** 类似合成方法，中压制备纯化得 **20c**，为白色固体(800 mg，产率 75%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.55 (s, 1H), 8.73 (s, 2H), 7.58 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.74 (s, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 269.09 [M+1]。

第三步:

叔丁基-(S)-(5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-) 基)戊-2-基)氨基甲酸酯(**20d**)

tert-butyl - (S)-(5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo [4,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-yl)carbamate

称取 **20c**(124 mg，0.46 mmol，1.5 equiv)于 50 mL 反应瓶中，以无水 *N*，*N*-二甲基乙酰胺(3 mL)溶解，随后向体系依次加入**中间体 19**(110 mg，0.31 mmol，1.0 equiv)和碳酸铯(293 mg，0.93 mmol，3.0 equiv)。加毕，反应于 80 °C 搅拌 1 h。待反应完全，反应液经中压制备(水：乙腈=75：25)纯化得 **20d**，为白色固体(58 mg，产率 75%)。

LC-MS m/z (ESI) = 455.23 [M+1]。

第四步

(S)-5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑并[4,3-c]吡啶-2-基)戊-2-胺**(中间体 20)**

(S)-5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-amine

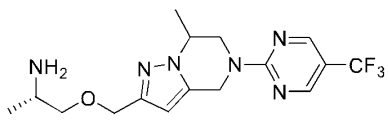
参照**中间体 13** 类似的合成方法得**中间体 20**，为白色固体(48 mg，产率 99%)。

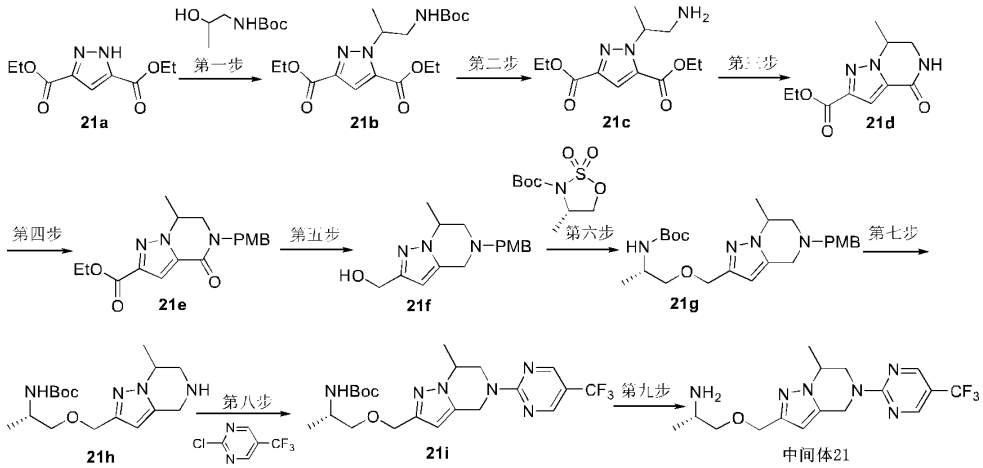
LC-MS m/z (ESI) =355.23 [M+1]。

**中间体 21**

(2S)-1-((7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体 21**)

(2S)-1-((7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine






第一步:

1-(1-((叔丁氧羰基)氨基)丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**21b**)

diethyl 1-(1-((tert-butoxycarbonyl)amino)propan-2-yl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

称取 **21a**(1.06 g，5 mmol，1.0 equiv)于 100 mL 三口瓶中，加入无水四氢呋喃(20 mL)溶解，加入叔丁基(2-羟丙基)氨基甲酸酯(1.75 g, 10 mmol, 2.0 equiv)，加毕，加入偶氮二甲酸二叔丁酯(2.07 g, 9 mmol, 1.8 equiv)，缓慢加入三苯基膦(2.36 g, 9 mmol, 1.8 equiv)，升至 70 °C 反应 3 h。反应完全，乙酸乙酯萃取(50 mL)，浓缩，过柱(PE:EA=5:1)得 **21b**，为白色固体(2.2 g，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 369.19 [M+1]。

第二步:

1-(1-氨基丙烷-2-基)-1*H*-吡唑-3,5-二甲酸二乙酯(**21c**)

diethyl 1-(1-aminopropan-2-yl)-1*H*-pyrazole-3,5-dicarboxylate

参照中间体 **11d** 类似的合成方法得 **21c**，为白色固体(1.8 g，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) = 269.19 [M+1]。

第三步:

7-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**21d**)

ethyl 7-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

参照中间体 **11e** 类似的合成方法，得中间体 **21d**，为白色固体(820 mg，产率 79%)。

LC-MS m/z (ESI) = 224.10 [M+1]。

第四步:

5-(4-甲氧基苄基)-7-甲基-4-氧代-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-羧酸乙酯(**21e**)

ethyl 5-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-4-oxo-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine-2-carboxylate

参照上述 **2b** 类似的合成方法得 **21e**，为白色固体(780 mg，产率 54%)

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.57 (d, 3H), 1.45 (d, 3H), 1.32 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =344.15 [M+1]。

第五步:

(5-(4-甲氧基苄基)-7-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**21f**)

(5-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参照上述 **2c** 的合成方法得 **21f**，为白色固体(510 mg，产率 65%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 4.82 (d, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.57 (d, 3H) 1.45 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =307.11 [M+1]。

第六步:

叔丁基((2S)-1-((5-(4-甲氧基苄基)-7-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基甲酸酯(**21g**)

tert-butyl((2S)-1-((5-(4-methoxybenzyl)-7-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照中间体 **11h** 类似的合成方法得 **21g**，为白色固体(380 mg，产率 67%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$) δ 8.78 (s, 2H), 7.52 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.163– 4.99 (m, 2H), 4.50 – 4.37 (m, 4H), 4.10-4.01 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 1H),3.57 (d, 3H) 3.23 (q, 1H), 1.45 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 1.01 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =444.27 [M+1]。

第七步:

叔丁基((2S)-1-((7-甲基-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**21h**)

tert-butyl((2S)-1-((7-methyl-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照上述 **13j** 类似合成方法，得粗品 **21h**，为淡黄色油状物(400 mg，产率 90%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ.74 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.16 – 4.90 (m, 2H), 4.50 – 4.30 (m, 4H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.66 – 3.53 (m, 1H), 3.20 (q, 1H), 1.41 (d, 3H), 1.36 (s, 9H), 0.99 (d, 3H).

LCMS m/z = 457.16 [M+l]。

第八步:

叔丁基((2S)-1-((7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**21i**)

tert-butyl((2S)-1-((7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参照上述 **13k** 的合成方法得到 **21i**，为淡黄色固体(250 mg，产率 63%)。

LCMS m/z = 471.50 [M+l]。

第九步:

(2S)-1-((7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**中间体 21**)

(2S)-1-((7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

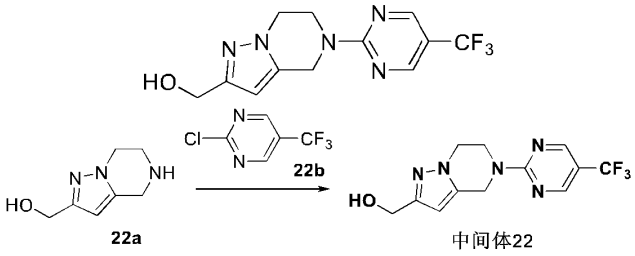
参照 **11d** 类似的合成方法得**中间体 21**，为白色固体(190 mg，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) =357.16 [M+1]。

**中间体 22**

(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**中间体 22**)

(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol



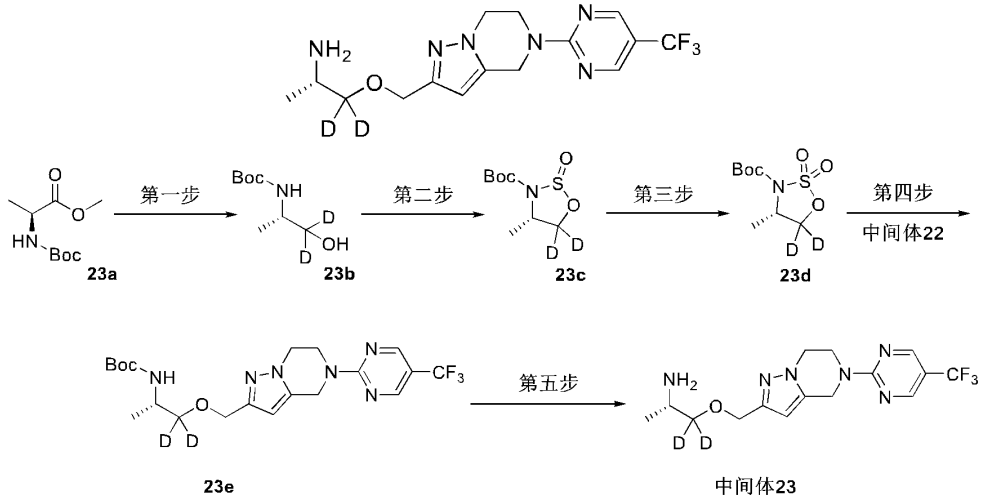

称取**22a**(1.5 g, 10 mmol, 1 equiv)溶于*N,N*-二甲基甲酰胺(10 mL)，加入**22b**(1.8 g, 10 mmol, 1 equiv)，和*N,N*-二异丙基乙胺(2.4 g, 20 mmol, 2 equiv),于100°C反应4 h，冷却反应液，倒入冰水中，有固体析出，抽滤，干燥滤饼，得**中间体22**，为白色固体(2.9 g，产率99%)。

LC-MS m/z (ESI) =300.10[M+1]。

**中间体 23**

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-1,1-$d_2$-2-胺(**中间体 23**)

(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-1,1-$d_2$-2-amine




第一步:

叔丁基(S)-(1-羟基丙烷-2-基-1,1-$d_2$)氨基甲酸酯(**23b**)

tert-butyl (S)-(1-hydroxypropan-2-yl-1,1- $d_2$)carbamate

称取 **23a**(2.5 g, 17 mmol, 1.0 equiv)溶于无水四氢呋喃(30 mL)，氮气保护，于冰浴下，分批缓慢加入氘代锂铝(880 mg, 21 mmol, 1.2 equiv)；加毕，反应 1 h。待反应完全，加入十水硫酸钠淬灭，抽滤，乙酸乙酯洗滤饼，浓缩滤液，得 **23b** 粗品，为黄色油状物(2.0 g，产率 66%)。

第二步:

叔丁基(4S)-4-甲基-1,2,3-噁硫唑烷-3-羧酸-5,5-$d_2$-氧化物(**23c**)

tert-butyl (4S)-4-methyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate-5,5- $d_2$ 2-oxide

称取咪唑(2.0 g, 30 mmol, 6 equiv)溶于二氯甲烷(15 mL)，冰浴下滴加氯化亚砜(650 uL, 9 mmol, 1.8 equiv)，室温反应 2 h。置于冰浴，滴加化合物 **23b**(890 mg, 5 mmol, 1.0 equiv)的二氯甲烷溶液(10 mL)，室温过夜。加入 10%柠檬酸淬灭，二氯甲

烷萃取，饱和食盐水洗有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩有机相，得**23c**粗品，为黄色油状物(900 mg，产率 80%)。

第三步:

叔丁基(S)-4-甲基-1,2,3-噁硫唑烷-3-羧酸-5,5- $d_2$ 2,2-二氧化物(**23d**)

tert-butyl (S)-4-methyl-1,2,3-oxathiazolidine-3-carboxylate-5,5- $d_2$ 2,2-dioxide

称取化合物 **22c**(1.1 g, 5 mmol, 1 equiv)溶于乙腈(10 mL)和水(5 mL)，依次加入高碘酸钠(1.0 g, 5 mmol, 1 equiv)和三氯化钌(55 mg, 0.25 mmol, 0.05equiv),室温反应 1 h。加入水(10 mL)和乙酸乙酯(10 mL)，萃取，浓缩有机相，得 **23d** 粗品，为褐色油状物(900 mg，产率 75%)。

第四步:

叔丁基-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基-1,1-$d_2$)氨基甲酸酯(**23e**)

tert-butyl (S)-(1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1-$d_2$)carbamate

参照中间体 **11h** 类似的合成方法得 **23e**，为白色固体(480 mg，产率 47%)。

LC-MS m/z (ESI) =459.10 [M+1]。

第五步:

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-1,1-$d_2$-2-胺(**中间体 23**)

(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-1,1-$d_2$-2-amine

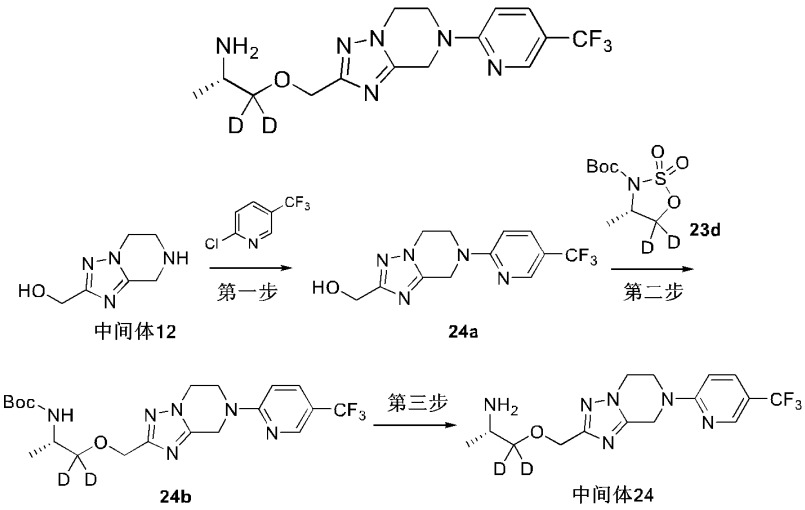
参照中间体 **11d** 类似的合成方法得**中间体 23**，为白色固体(190 mg，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) =359.10 [M+1]。

**中间体24**

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪- 2-基)甲氧基)丙-1,1-$d_2$-2-胺(**中间体24**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-1,1-$d_2$-2-amine



第一步:

(7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(24a)

(7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参照**中间体22**类似的合成方法得**24a**，为白色固体(443 mg，产率86%)。

LC-MS m/z (ESI) =301.22 [M+1]。

第二步:

叔丁基(S)-(1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基-1,1-$d_2$)氨基甲酸酯(**24b**)

tert-butyl (S)-(1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1-$d_2$)carbamate

参照**中间体11h**类似的合成方法得**24b**，为白色固体(360 mg，产率52%)。

LC-MS m/z (ESI) =460.11 [M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪- 2-基)甲氧基)丙-1,1-$d_2$-2-胺(**中间体24**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-1,1-$d_2$-2-amine

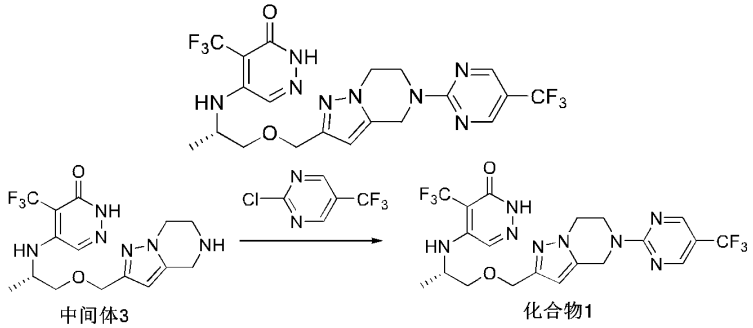
参照**中间体11d**类似的合成方法得**中间体24**，为白色固体(260 mg，产率78%)。

LC-MS m/z (ESI) =360.12 [M+1]。

**实施例1**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 1**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




分别称取**中间体 3**(48 mg，0.13 mmol，1.0 equiv)，2-氯-5-三氟甲基嘧啶(24 mg，0.13 mmol，1.0 equiv)于 10 mL 的反应瓶中，并以 *N,N*-二甲基甲酰胺(4.0 mL)溶解。向混合物中加入 *N,N*-二异丙基乙胺(0.086 mL，0.52 mmol，4 equiv)，反应于 90 °C 下搅拌 1 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经 MPLC(水/乙腈=1:1)纯化得**化合物 1**，白色固体(40 mg，产率 59%)。

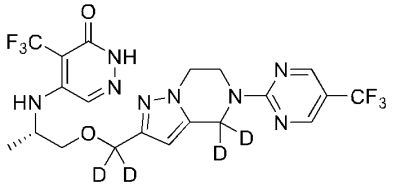
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

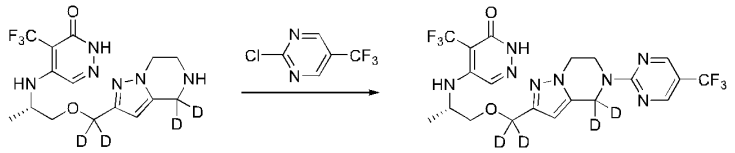
LCMS m/z = 519.40 [M+l]。

**实施例2**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪) -2-基-4,4- $d_2$)甲氧基-$d_2$)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 2**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one





中间体5 化合物2

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得到**化合物 2**，白色固体(500 mg, 产率 72%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.32 (t, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.56 – 3.41 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 523.10 [M+l]。

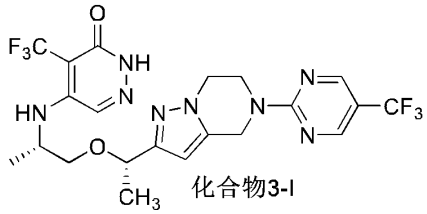
**实施例3**

4-(三氟甲基)-5-(((S)-1-((S)-1-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 3-I**)

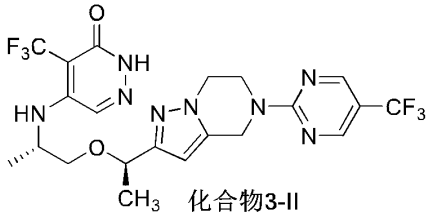
4-(trifluoromethyl)-5-(((S)-1-((S)-1-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

4-(三氟甲基)-5-(((S)-1-((R)-1-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5, 6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)乙氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 3-II**)

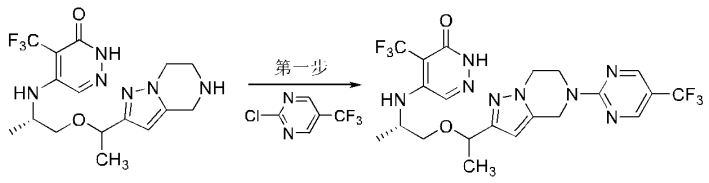
4-(trifluoromethyl)-5-(((S)-1-((R)-1-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)ethoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one



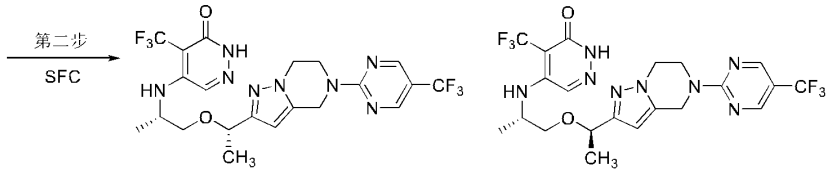
化合物3-I



化合物3-II




中间体9 化合物3




化合物3-I 化合物3-II

分别称取**中间体 9**(100 mg，0.26 mmol，1.0 equiv)，2-氯-5 三氟甲基嘧啶(24 mg，0.26 mmol，1.0 equiv)于 10 mL 的反应瓶中，以 *N*，*N*-二甲基甲酰胺(5.0 mL)溶解。向混合物中加入 *N*，*N*-二异丙基乙胺(0.18 mL，1.04 mmol，4 equiv)，反应于 90 °C 下搅拌 1 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经 C18 反相色谱法(水/乙腈=1:1)纯化得**化合物 3**，为白色固体(80 mg，产率 59%)。

LCMS m/z = 532.45 [M+l]。

**化合物3**(80 mg)通过SFC拆分得到**化合物3-I**(38 mg，收率47.2%，RT = 7.684 min, 100% ee)和**化合物3-II**(35 mg，收率46.5%，RT = 12.365 min, 100% ee)。手性HPLC(AS)流动相: 正己烷/乙醇=90/10; 柱温: 35 °C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8 nm; 二极管阵列检测器起止波长: 200~400 nm。

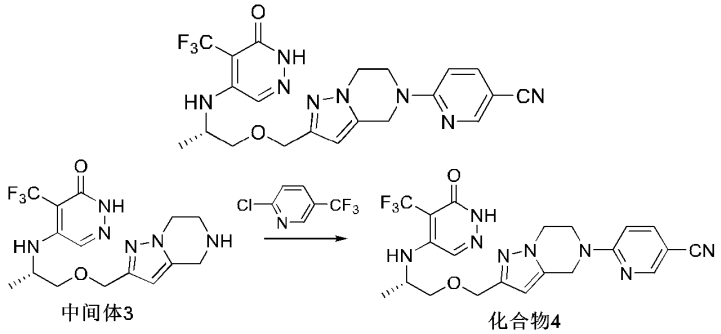
**化合物3-I:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.80 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.23 (dd, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.45 (dd, 1H), 4.36-4.26 (m, 2H), 4.15-4.09 (m, 2H), 3.33-3.18 (m, 2H), 1.33 (d, 3H), 1.12 (d, 3H)。

**化合物3-II:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.79 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.43 (dd, 1H), 4.31-4.24 (m, 2H), 4.14-4.06 (m, 2H), 3.39 -3.24(m, 2H), 1.31 (d, 3H), 1.13 (d , 3H)。

**实施例4**

(S)-6-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)烟腈-(**化合物 4**)

(S)-6-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)nicotinonitrile



中间体3 化合物4

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 4**，为白色固体(20 mg，产率 33%)。

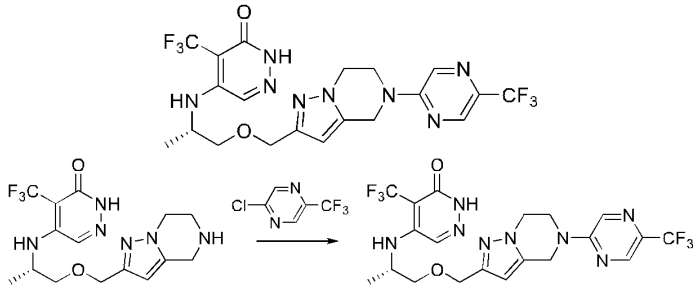
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.46 (s, 1H), 8.57 (d, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.15 (s, 4H), 3.49 (d, 2H), 1.23 (s, 1H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 475.45 [M+l]。

**实施例5**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪)-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 5**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one



中间体3 化合物5

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得到**化合物 5**，为白色固体(25 mg，产率 36%)。

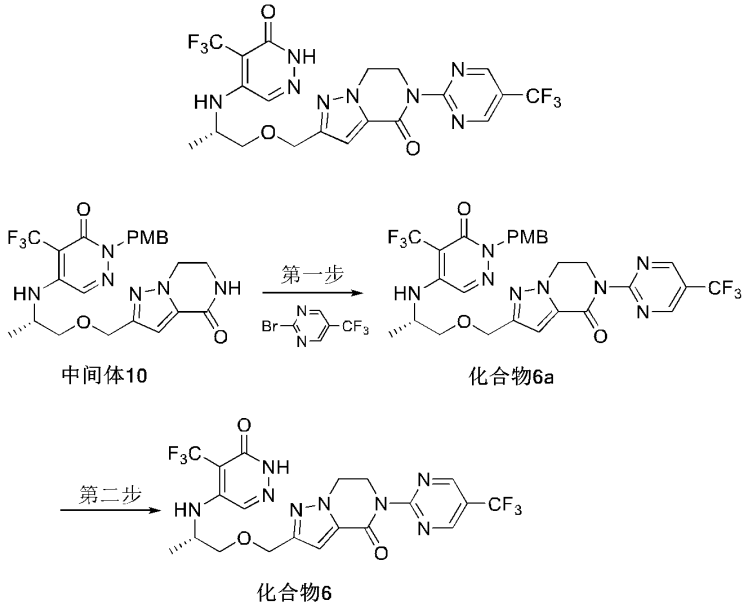
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.48 – 4.32 (d, 2H), 4.27 – 4.18 (m, 4H), 4.16 (m, 1H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 519.42 [M+l]。

**实施例6**

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物6**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one




中间体10 化合物6a 化合物6

第一步:

(S)-2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物 6a**)

(S)-2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

称取**中间体 10**(200 mg, 0.4 mmol, 1.0 equiv)溶于二氧六环(5.0 mL); 氮气保护下, 依次加入磷酸钾(255 mg, 1.2 mmol, 3.0 equiv), 2-溴-5 三氟甲基嘧啶(136 mg, 0.6 mmol, 1.5 equiv), 碘化亚铜(12 mg, 0.06 mmol, 0.15 equiv), 反-(1R, 2R)-*N*, *N*′-二甲基 1, 2-环己烷二胺(20 μL, 0.12 mmol, 0.3 equiv), 于 110 ℃反应 24 h。真空浓缩反应混合物, 残留物经 MPLC(水/乙腈=1:1)纯化得**化合物 6a**, 为白色固体(20 mg, 产率 7%)。

LCMS m/z = 653.10 [M+l]。

第二步:

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基) 甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物6**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

向称有**化合物6a**(20 mg, 0.03 mmol, 1.0 equiv)的25 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(2 mL)和三氟甲磺酸(0.2 mL, 0.24 mmol, 8.0 equiv)。加毕, 反应于室温下搅拌1 h。反应完毕, 向反应液中加入5 mL水淬灭。所得溶液用乙酸乙酯(3×15 mL)萃取。通过碳酸钾水溶液将有机层的pH值调节至8到9。合并有机层, 真空浓缩, 残留物经MPLC(水/乙腈 = 4: 6)纯化得**化合物6**, 白色固体(8 mg, 产率 50%)。

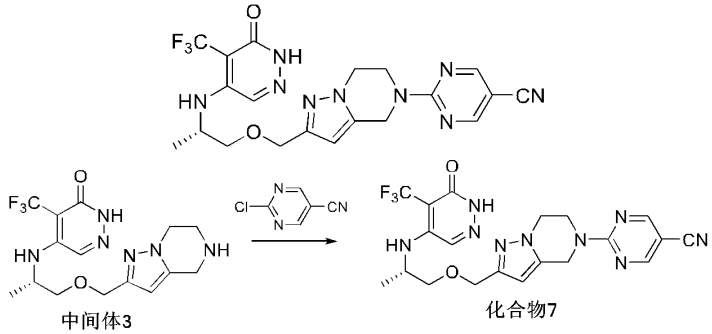
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.46 (s, 1H), 9.28 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.33-6.31 (m, 1H), 4.52-4.50 (m, 6H), 4.25-4.15 (m, 1H), 3.55 (d, 2H) , 1.17 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 533.10 [M+1]。

**实施例7**

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)嘧啶-5-甲腈(**化合物 7**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)pyrimidine-5-carbonitrile




参考**化合物 1** 类似的合成方法, 得**化合物 7**, 白色固体(30 mg, 产率 48%)。

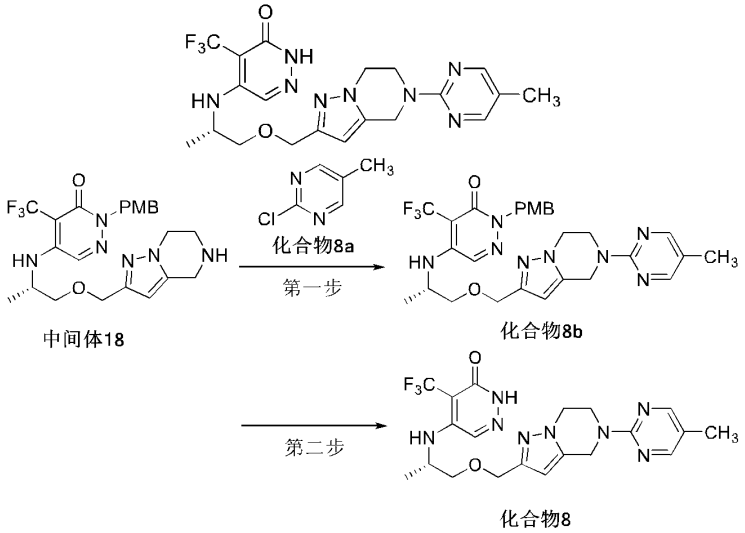
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.87 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (d, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 1H), 4.32 (d, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.49 (d, 2H), 1.16 (d, 3H)。

LCMS m/z = 476.44 [M+l]。

**实施例8**

(S)-5-((1-((5-(5-甲基嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 8**)

(S)-5-((1-((5-(5-methylpyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 8b**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 1** 类似合成方法，得**化合物 8b**，为黄色固体(68 mg，收率 29%)。

LCMS m/z (ESI)=585.6[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(5-甲基嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 8**)

(S)-5-((1-((5-(5-methylpyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 制备路线第二步的类似合成方法，得**化合物 8**，为白色固体(21 mg，收率 39%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.31 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.55 – 4.32 (m, 2H), 4.20 (dd, 3H), 4.09 (t, 2H), 3.48 (d, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.15 (d, 4H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (s, 3H)。

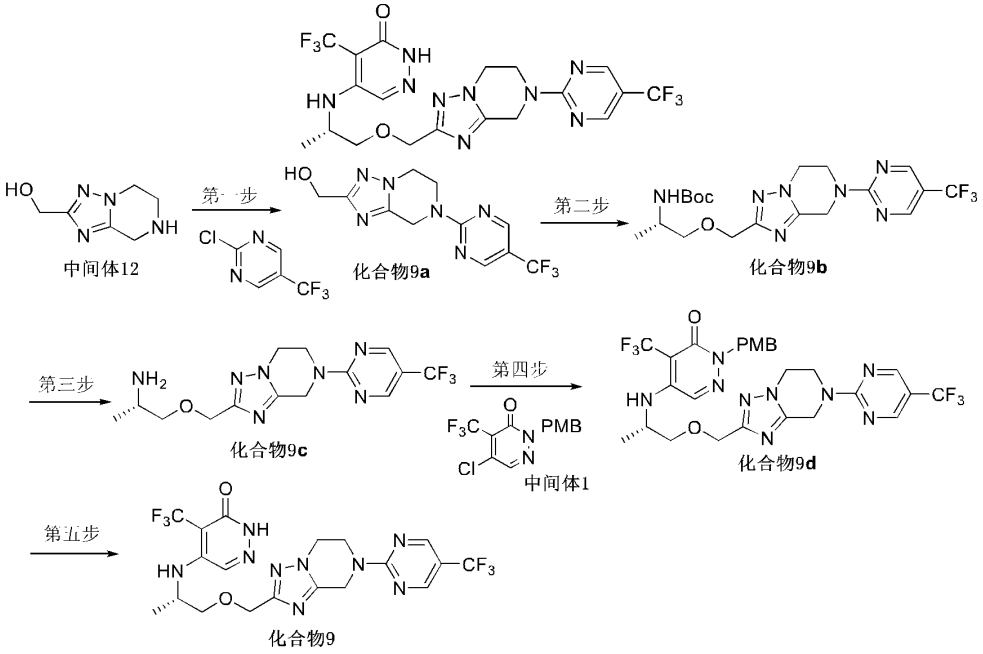
LCMS m/z (ESI)=465.4[M+l]。

**实施例9**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]

吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物9**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**化合物9a**)

(7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

称取**中间体 12**(186 mg，1.2 mmol，1.0 equiv)溶于 *N,N*-二甲基甲酰胺(4 mL)，依次加入 2-氯-5-(三氟甲基)嘧啶(214 mg，1.2 mmol，1.0 equiv), *N,N*-二异丙基乙胺(1.0 mL，6.0 mmol，5.0 equiv)，于 100℃反应 2 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经C18反相色谱法(水/乙腈=1:1)得**化合物 9a**，为白色固体(340 mg，产率94%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.92 – 8.70 (m, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.45 – 4.32 (m, 4H), 4.23 (t, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) = 301.10 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(S)-(1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物9b**)

tert-butyl -(S)-(1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**11h**类似的合成方法，得**化合物9b**，为黄色油状物(200 mg, 产率60%)。

LC-MS m/z (ESI) = 458.10 [M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物9c**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyr

azin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考**11i**的类似合成方法，得**化合物9c**，为白色固体(50 mg, 产率90%), 粗品直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) =358.10 [M+1]。

第四步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物9d**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**3a**的类似合成，得**化合物9d**，为黄色油状物(250 mg, 产率78%)。

LC-MS m/z (ESI) = 640.10 [M+1]。

第五步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物9**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物9**，为白色固体(50 mg, 产率60%)。

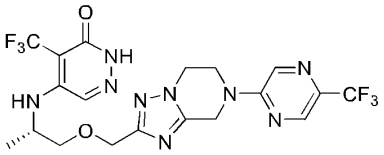
$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 11.45 (s, 1H), 8.76 – 8.38 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 5.87 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 4.64 (d, 2H), 4.47 (t, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.04 – 3.97 (m, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 2H), 1.33 (d, 3H)。

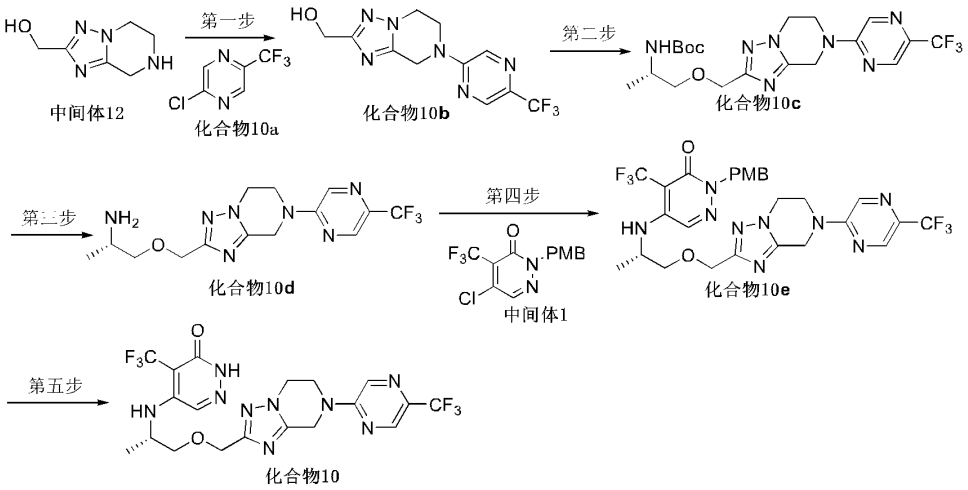
LC-MS m/z (ESI) =520.10 [M+1]。

**实施例10**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物10**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one






第一步:

(7-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**化合物10b**)

(7-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参考**化合物 9a** 类似的合成方法，得**化合物 10b**，为白色固体(200 mg，产率 90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 301.10 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(1-((7-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物10c**)

tert-butyl (S)-(1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**中间体11h**类似的合成方法，得**化合物10c**，为黄色油状物(170 mg, 产率80%)。

LC-MS m/z (ESI) =458.10 [M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物10d**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考**中间体11i**类似合成方法，得**化合物10d**，为白色固体(120 mg, 产率97%)粗品直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) =358.10 [M+1]。

第四步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物10e**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino) pyridazin-3(2*H*)-one

参考**3a**的方法合成**化合物10e**，黄色油状物(180 mg, 产率76%)。

$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.48 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.38 (d, 2H), 6.84 (d, 2H), δ 5.77–5.70 (m, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.93 (s, 2H), 4.62 (d,

2H), 4.27 (s, 3H), 3.92 – 3.87 (m, 1H), 3.80–3.77 (m, 4H), 3.73 – 3.70 (m, 1H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 1.30 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 640.10 [M+1]。

第五步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物10**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物10**，为白色固体(38 mg, 产率62%)。

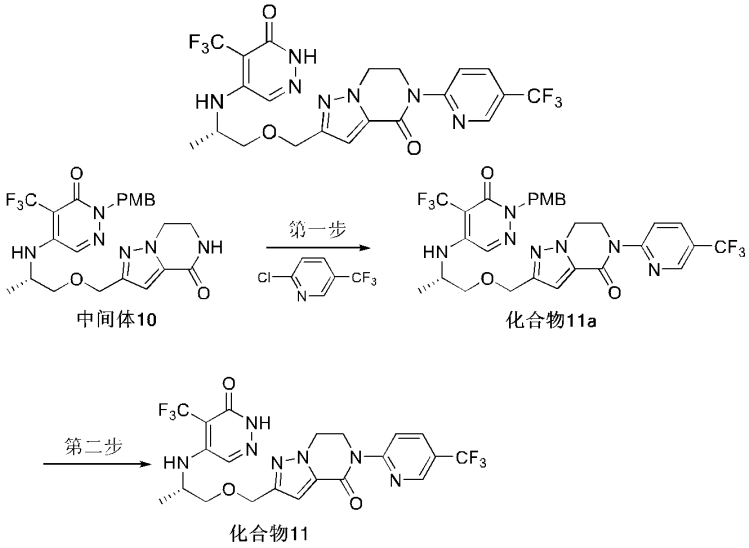
$^1$H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*): δ 11.07 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.99 (d, 2H), 4.76 – 4.56 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 4H), 3.98 (s, 1H), 3.78– 3.62 (m, 2H), 1.33 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 520.10 [M+1]。

**实施例11**

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物11**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one




第一步:

(S)-2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物 11a**)

(S)-2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

参考**化合物6a**类似的合成方法，得**化合物11a**，为白色固体(100 mg, 产率 50%)。

LC-MS m/z (ESI) = 652.10 [M+1]。

第二步:

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物11**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物11**，为白色固体(40 mg, 产率 50%)。

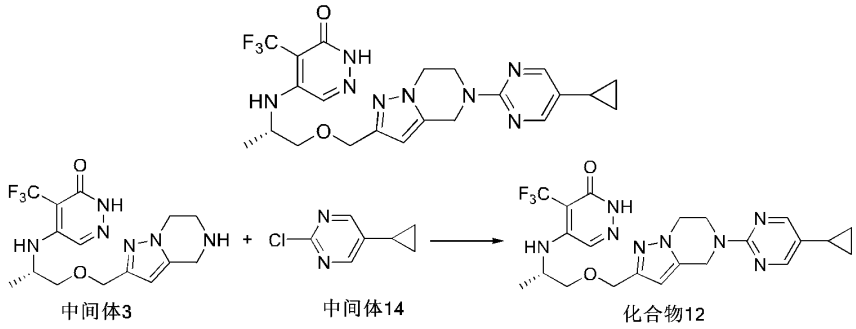
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.46 (s, 1H), 8.89 – 8.87 (m, 1H), 8.32 – 8.23 (m, 1H), 8.18 – 8.16 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 6H), 4.30 – 4.09 (m, 1H), 3.55 (d 2H), 1.17 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 532.10 [M+1]。

**实施例12**

(S)-5-((1-((5-(5-环丙基嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮-(**化合物 12**)

(S)-5-((1-((5-(5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




分别称取**中间体 3**(50 mg，0.13 mmol，1.0 equiv)，**中间体 14**(23 mg，0.15 mmol，1.1 equiv)于 10 mL 的反应瓶中，并以 *N*，*N*-二甲基甲酰胺(2.0 mL)溶解。向混合物中加入 *N*，*N*-二异丙基-乙胺(0.111 mL，0.67 mmol，5.0 equiv)，反应于 120 °C 下搅拌 5 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经 MPLC(水/乙腈=2:3)纯化得**化合物 12**，为白色固体(29 mg，产率 44%)。

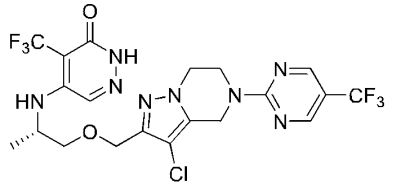
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.43 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.55 – 3.45 (m, 2H), 2.88 – 2.73(m, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.91 – 0.80 (m, 2H), 0.62 – 0.55 (m, 2H)。

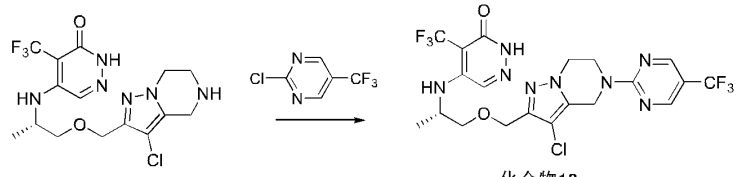
LCMS m/z = 491.49 [M+l]。

**实施例 13**

(S)-5-((1-((3-氯-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 13**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one





中间体11 化合物13

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 13**，为白色固体(40 mg，产率 29%)。

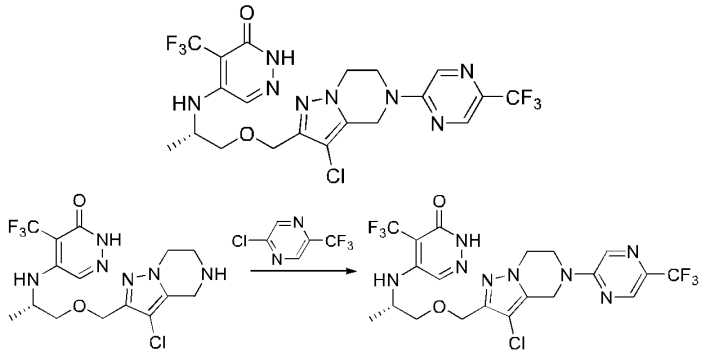
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.44 (s, 1H), 8.93 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.47 – 4.39 (m, 2H), 4.34 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.52 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 552.12 [M+l]。

**实施例 14**

(S)-5-((1-((3-氯-5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 14**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one



中间体11 化合物14

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 14**，为白色固体(30 mg，产率 21.73%)。

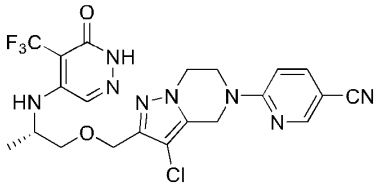
1H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.25 (dd, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.43 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.55 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

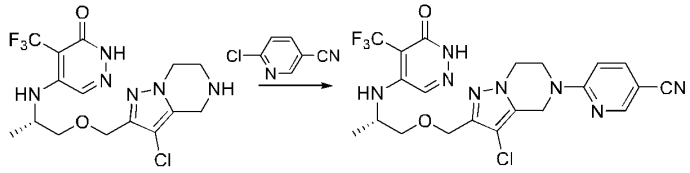
LCMS m/z = 552.12 [M+l]。

**实施例 15**

(S)-6-(3-氯-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)烟腈(**化合物 15**)

(S)-6-(3-chloro-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino) propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)nicotinonitrile





中间体11 化合物15

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 15**，为白色固体(18 mg，产率 35%)。

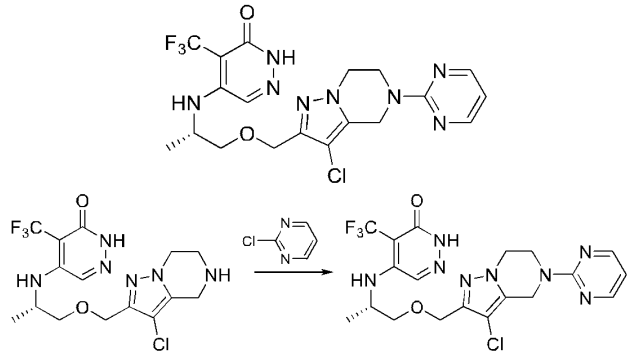
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.44 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 508.13 [M+l]。

**实施例 16**

(S)-5-((1-((3-氯-5-(嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 16**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one



中间体11 化合物16

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 16**，为白色固体(12 mg，产率 25%)。

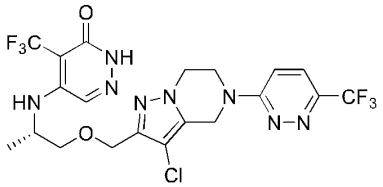
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.24 (dd, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.44 – 4.40 (m, 2H), 4.25 (d, 2H), 4.17 (d, 2H), 3.62 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

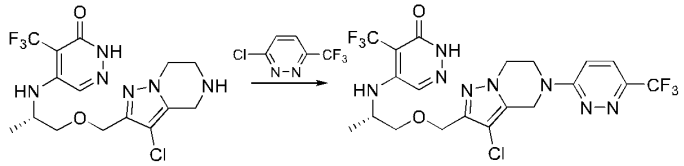
LCMS m/z = 484.13 [M+l]。

**实施例 17**

(S)-5-((1-((3-氯-5-(6-(三氟甲基)哒嗪-3-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]哒嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)吡嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 17**)

(S)-5-((1-((3-chloro-5-(6-(trifluoromethyl)pyridazin-3-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo [1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one





中间体11 化合物17

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 17**，为白色固体(16 mg，产率 29%)。

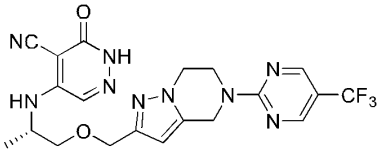
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.45 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.46 – 4.39 (m, 2H), 4.23 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 3.60 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

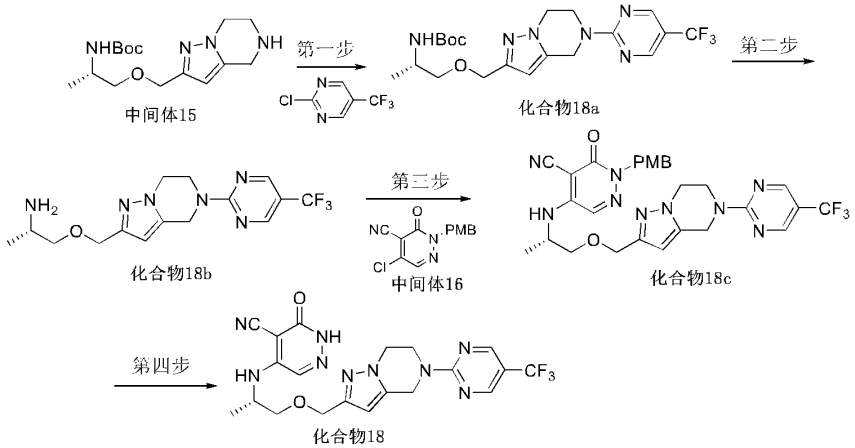
LCMS m/z = 552.12 [M+l]。

**实施例18**

((S)-3-氧代-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**化合物18**)

(S)-3-oxo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile





中间体15 第一步 化合物18a 第二步 化合物18b 第三步 中间体16 化合物18c 第四步 化合物18

第一步:

叔丁基-(1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物18a**)

tert-butyl (S)-(1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**化合物 9a** 类似的合成方法，得**化合物 18a**，为白色固体(200 mg，产率 90%)。

LC-MS m/z (ESI) = 458.10 [M+1]。

第二步:

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物18b**)

(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2

-yl)methoxy)propan-2-amine

参考 **11i** 类似的合成方法，得**化合物 18b**，为白色固体(100 mg，产率 90%)，粗品直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) = 358.10 [M+1]。

第三步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-3-氧代-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**化合物18c**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-3-oxo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile

参考**3a**类似合成方法，得**化合物18c**，为黄色油状物(20 mg，产率55%)。

LC-MS m/z (ESI) = 596.10 [M+1]。

第四步:

((S)-3-氧代-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2,3-二氢哒嗪-4-甲腈(**化合物18**)

(S)-3-oxo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2,3-dihydropyridazine-4-carbonitrile

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物18**，为白色固体(8.0 mg，产率50%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.91 – 8.74 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.01 (d, 2H), 4.41 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.03 (q, 2H), 3.49 (d, 2H), 1.17 (d, 3H)。

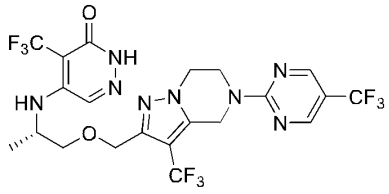
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -57.26 (3F) , -59.38 (3F)。

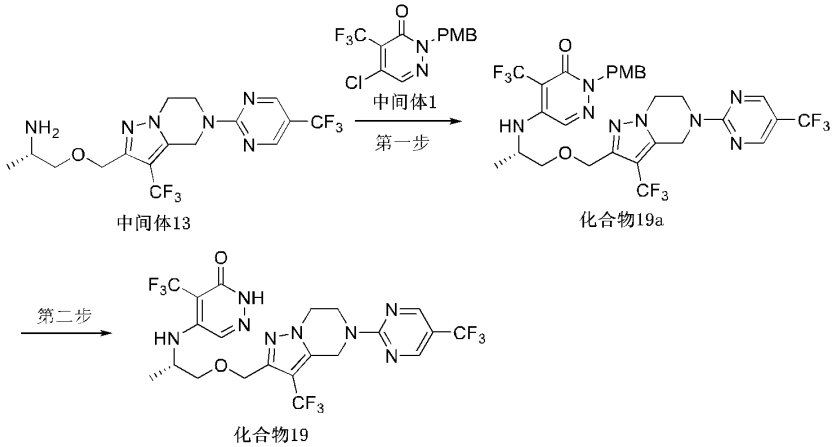
LC-MS m/z (ESI) =476.10 [M+1]。

**实施例 19**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 19**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2H)-one






第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**19a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy) propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

分别称取**中间体 13**(161.8 mg，0.38 mmol，1.0 equiv)，**中间体 1**(145 mg，0.46 mmol，1.2 equiv)于 25 mL 的反应瓶中，并以乙腈(10 mL)溶解。向混合物中加入三乙胺(0.26 mL，1.9 mmol，5 equiv)，反应于 90 °C 下搅拌 1 h。待反应完全后，真空浓缩反应混合物。残留物经柱层析(石油醚/乙酸乙酯=1:1)纯化，得**化合物 19a**，淡黄色固体(130mg，产率 48%)。

LCMS m/z = 706.21 [M+l]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((3-(三氟甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 19**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((3-(trifluoromethyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

向称有化合物**19a**(130 mg，0.18 mmol，1.0 equiv)的10 mL反应烧瓶中依次加入三氟乙酸(3 mL)和三氟甲磺酸(0.1 mL，0.72 mmol，4.0 equiv)。加毕，反应于25 °C下搅拌1 h。待反应完毕，所得溶液用饱和碳酸钾淬灭pH值调节至8到9，乙酸乙酯(3×50 mL)萃取。合并有机层，真空浓缩，得残留物经MPLC(水/乙腈=1:1)纯化得**化合物19**，白色固体(70 mg，产率56%)。

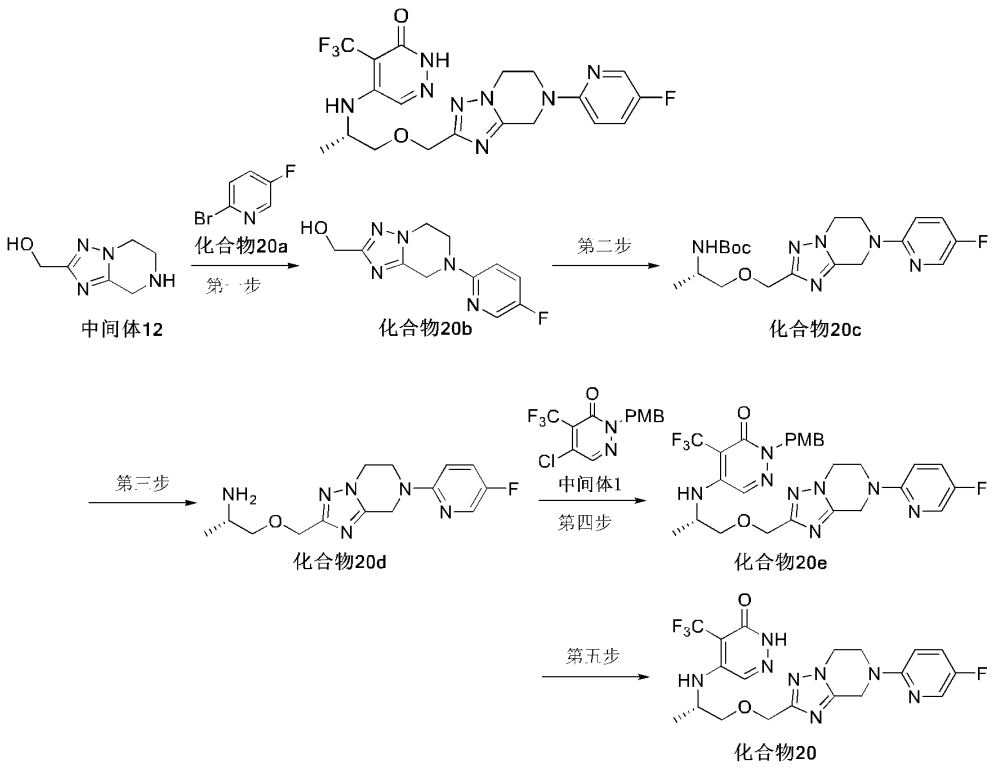
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 8.85 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.37 (t, 2H), 4.24 (t, 2H), 4.16 (d, 1H), 3.52 (d, 2H), 1.14 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 586.15[M+1]。

**实施例20**

(S)-5-((1-((7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物20**)

(S)-5-((1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**化合物20b**)

(7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参考**化合物 9a** 类似的合成方法，得**化合物 20b**，为白色固体(125 mg，产率 62%)。

LC-MS m/z (ESI) =250.10 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(S)(1-((7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物20c**)

tert-butyl(S)-(1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**中间体11h**类似的合成方法，得**化合物20c**，为黄色油状物(100 mg, 产率52%)。

LC-MS m/z (ESI) =407.21[M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物20d**)

(S)-1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考**中间体11i**类似合成方法，得**化合物20d**粗品，为白色固体(87 mg)，粗品直接用于下一步反应，而不需要进一步纯化。

LC-MS m/z (ESI) =307.21 [M+1]。

第四步:

(S)-5-((1-((7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-

2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物20e**)

(S)-5-((1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**3a**的类似的方法，得**化合物20e**，为黄色油状物(75 mg, 产率48%)。

LC-MS m/z (ESI) = 589.22 [M+1]。

第五步:

(S)-5-((1-((7-(5-氟吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物20**)

(S)-5-((1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物20**，为白色固体(42 mg, 产率62%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 – 7.59 (m, 1H), 7.12 (dd, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.20 – 4.15(m, 3H), 4.08 (t, 2H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

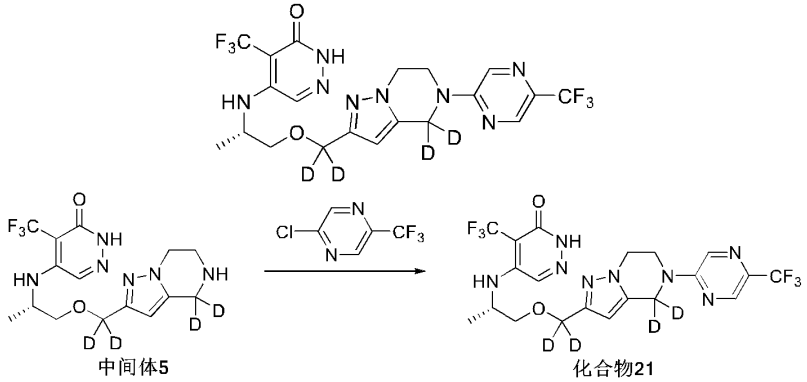
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.45 (3F), -141.97 (F)。

LC-MS m/z (ESI) = 469.22 [M+1]。

**实施例21**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)吡嗪-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基-4,4-$d_2$)甲氧基-$d_2$)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物21**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrazin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-4,4-$d_2$)methoxy-$d_2$)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物21**，为白色固体(37 mg, 产率65%)。

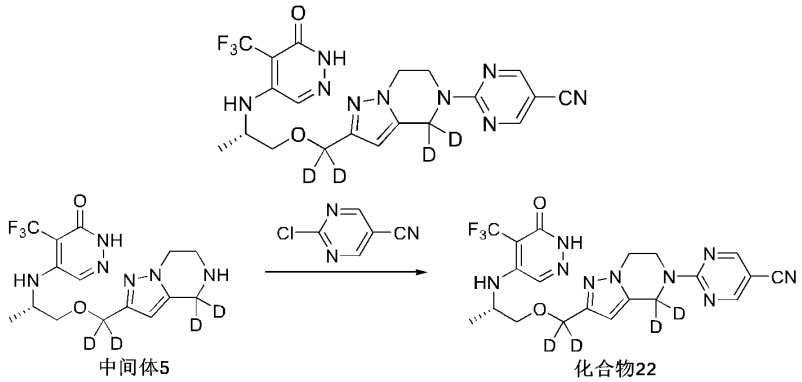
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.44 (s, 1H), 8.57 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.42 – 6.21 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.38 – 3.94 (m, 5H), 3.56 – 3.44 (m, 2H), 1.15 (d, 3 H)。

LC-MS m/z (ESI) = 523.10 [M+1]。

**实施例22**

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基-$d_2$)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基-4,4-$d_2$)嘧啶-5-甲腈(**化合物22**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl- $d_2$)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl-4,4- $d_2$)pyrimidine-5-carbonitrile




参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物22**，为白色固体(50 mg, 产率65%)。

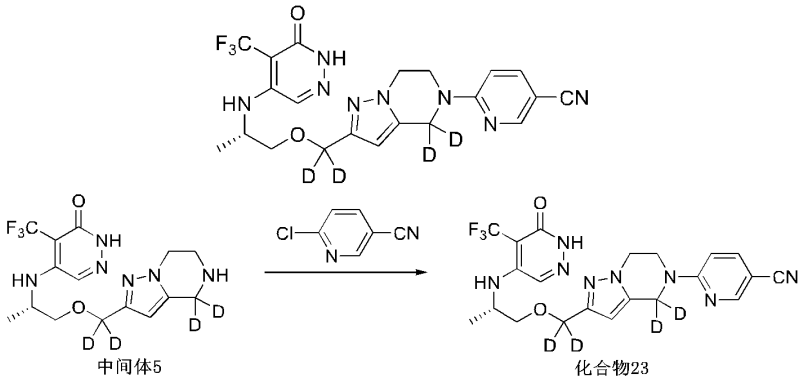
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.44 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.28 – 6.25 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.34 – 4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.14 (m, 3H), 3.63 – 3.41 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 480.10 [M+1]。

**实施例23**

(S)-6-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基-$d_2$)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基-4,4-$d_2$)烟腈(**化合物23**)

(S)-6-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl-$d_2$)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl-4,4-$d_2$)nicotinonitrile




参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物23**，为白色固体(24 mg, 产率48%)。

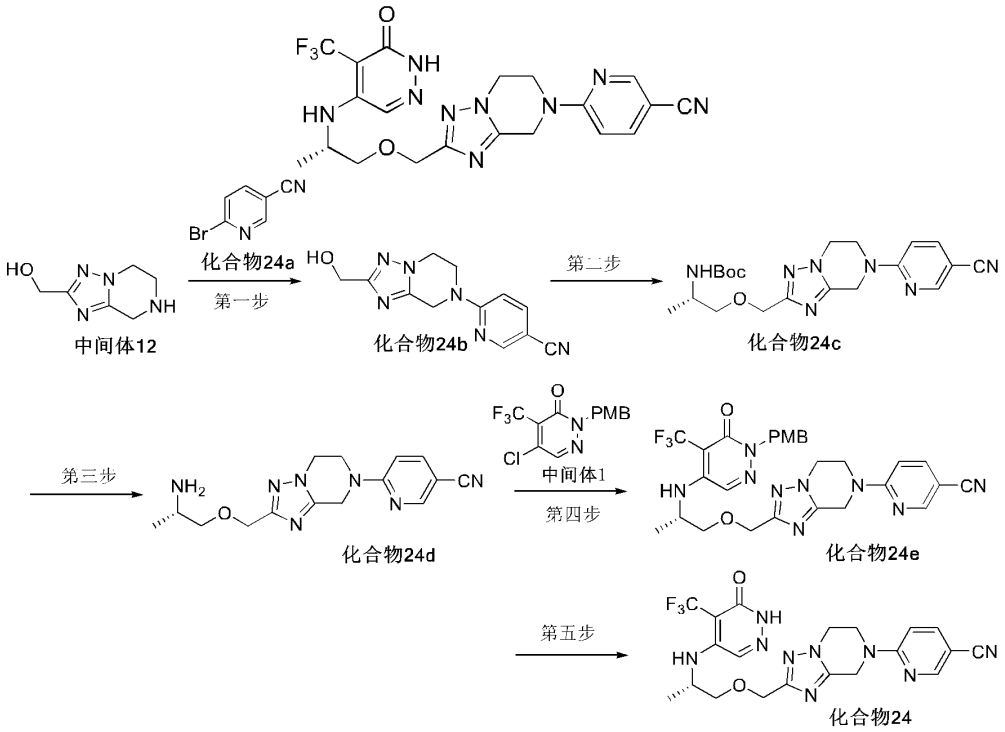
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.41 (s, 1H), 8.56 (d, 1H), 7.97 – 7.94 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.25 – 6.29 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.20 – 4.13 (m, 5H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) = 478.10 [M+1]。

**实施例24**

(S)-6-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5,6-二氢-[1 ,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-基)烟腈(**化合物24**)

(S)-6-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8*H*)-yl)nicotinonitrile




第一步:

6-(2-(羟甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-基)烟腈(**化合物24b**)

6-(2-(hydroxymethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8*H*)-yl)nicotinonitrile

参考**化合物 9a** 类似的合成方法，得**化合物 24b**，为白色固体(130 mg，产率 42%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.59 (d, 1H), 7.99 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.26 (dd, 2H), 4.21 (dd, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) =257.11 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(S)(1-((7-(5-氰基吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物24c**)

tert-butyl-(S)-(1-((7-(5-cyanopyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**中间体11h**类似的合成方法，得**化合物24c**，为黄色油状物(210 mg，产率75%)。

LC-MS m/z (ESI) =414.21[M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-氰基吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物24d**)

(S)-1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考**中间体11i**类似合成方法，得**化合物24d**，为白色固体(150 mg，产率90%)粗品直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) =314.21 [M+1]。

第四步:

(S)-5-((1-((7-(5-氰基吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物24e**)

(S)-5-((1-((7-(5-fluoropyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**3a**的方法合成**化合物24e**，黄色油状物(130 mg, 产率42%)。

LC-MS m/z (ESI) = 596.23 [M+1]。

第五步:

(S)-6-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5,6-二氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-7(8*H*)-基)烟腈(**化合物24**)

(S)-6-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-7(8H)-yl)nicotinonitrile

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物24**，为白色固体(42 mg, 产率62%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 6.39 – 6.27 (m, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.54 – 4.42 (m, 2H), 4.28 – 4.10 (m, 5H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

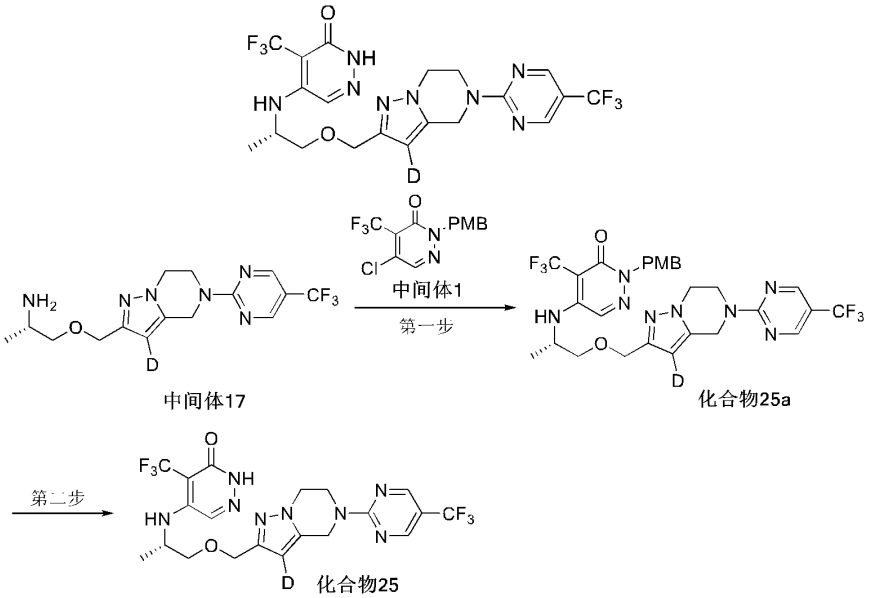
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.48 (3F)。

LC-MS m/z (ESI) = 476.17 [M+1]。

**实施例 25**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-*d*)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 25**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-*d*)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-3-*d*)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 25a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-*d*)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照 **19a** 类似的合成方法，得**化合物 25a**，为淡黄色固体(32mg，产率 24%)。

LCMS m/z = 639.22 [M+l]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基-*d*)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 25**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl-3-*d*)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19** 类似的合成方法，得**化合物 25**，为白色固体(15 mg，产率 72%)。

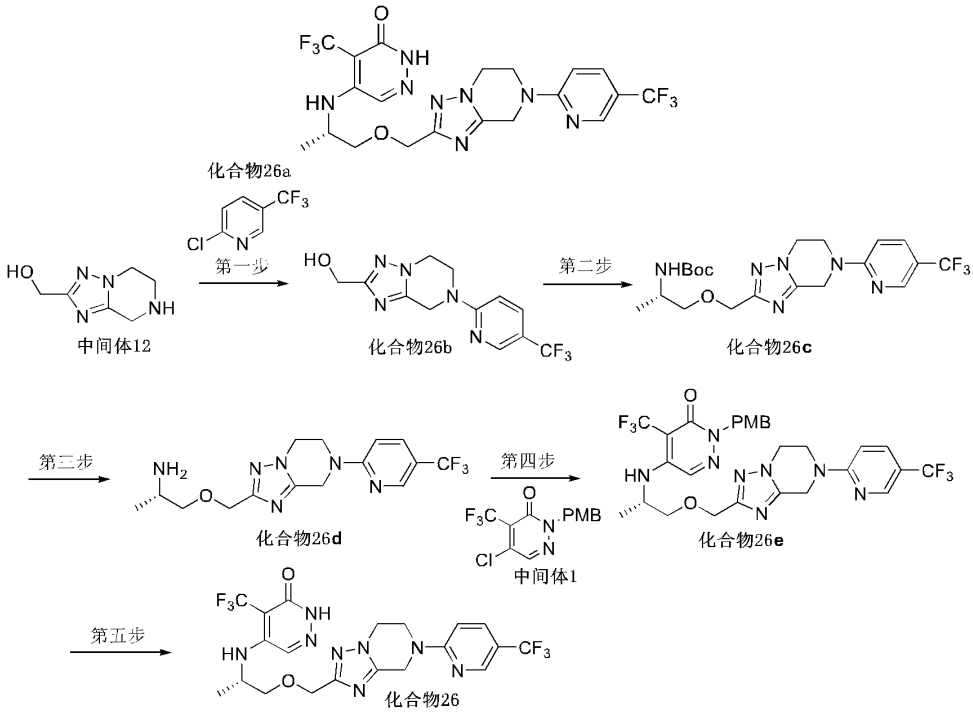
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.47 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 1.15 (d, 3H)。

LCMS m/z = 519.42 [M+l]。

**实施例 26**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)酮(**化合物26**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)one




第一步:

(7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**化合物 26b**)

(7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参考**化合物 9a** 类似的合成方法，得**化合物 26b**，为白色固体(80 mg，产率 75%)。

LC-MS m/z (ESI) = 300.10 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物26c**)

tert-butyl (S)-(1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**中间体11h**类似的合成方法，得**化合物26c**，为黄色油状物(40 mg, 产率32%)。

LC-MS m/z (ESI) =457.10 [M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物26d**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考中间体**11i**类似合成方法，得**化合物26d**，为白色固体(30 mg, 产率96%)，粗品直接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) =357.10 [M+1]。

第四步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物26e**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2H)-one

参考**3a**的方法合成**化合物26e**，黄色油状物(40 mg, 产率76%)。

LC-MS m/z (ESI) = 639.10 [M+1]。

第五步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)酮(**化合物26**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物26**，为白色固体(10 mg, 产率62%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.51 (d, 1H), 7.95 – 7.90 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 6.38 – 6.23 (m, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.57 – 4.34 (m, 2H), 4.25 – 4.20 (m, 4H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

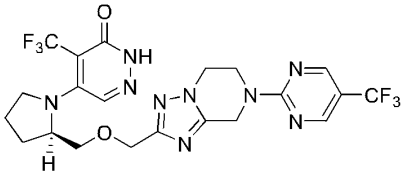
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.46 (3F), -59.48 (3F)。

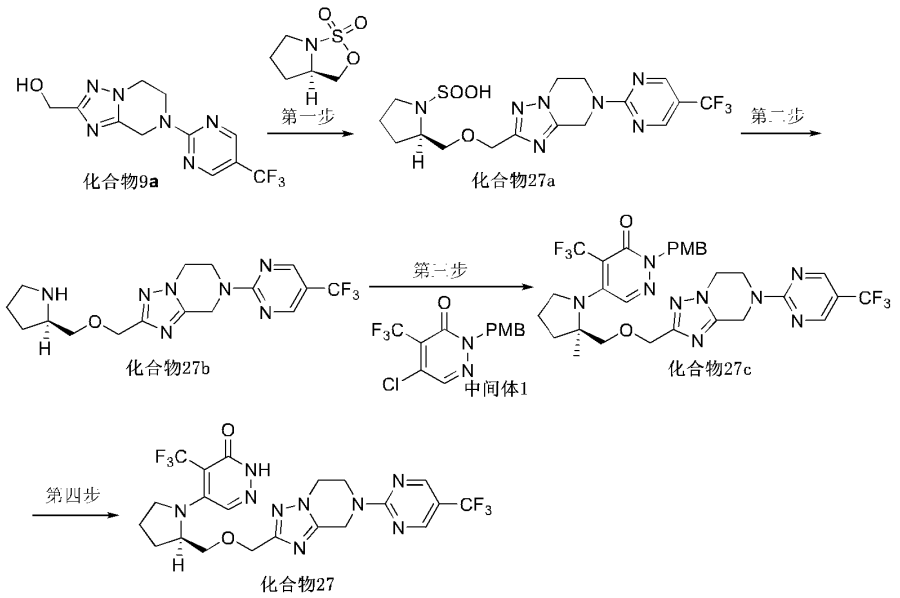
LC-MS m/z (ESI) = 519.10 [M+1]。

**实施例 27**

(R)-4-(三氟甲基)-5-(2-(( (7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物27**)

(R)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one






第一步:

(2R)-2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-亚硫酸(**化合物27a**)

(2R)-2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidine-1-sulfinic acid

向 50 mL 反应瓶中，加入**化合物 9a**(300 mg，1.0 mmol，1.0 equiv)，无水 N,N-二甲基甲酰胺(3 mL)溶解。氮气保护，0 °C 下分批加入氢化钠(60 mg，1.5 mmol，1.5 equiv)。加毕，于该温度下继续搅拌 20 min。向反应体系中缓慢滴入(R)-1,1-二氧化物-四氢-3*H*-吡咯并[1,2-c][1,2,3]噁噻唑(326 mg, 2 mmol, 2.0 equiv)的 *N,N*-二甲基甲酰胺溶液(3 mL)，保持滴加过程中温度为 0 °C 并继续搅拌 2 h。待反应完全，调节反应体系 pH=3，并室温搅拌 0.5 h。反应混合物以乙酸乙酯(3×120 mL)萃取。合并有机层，无水硫酸钠干燥，真空浓缩，得粗品，柱层析(二氯甲烷:甲醇=40:1)纯化得**化合物 27a**，为黄色油状物(200 mg，产率 52%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 4.46 – 4.36 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 3.64 – 3.61 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.13 (t, 1H), 3.03 – 2.85 (m, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 4H)。

LC-MS m/z (ESI) =464.22 [M+1]。

第二步:

(R)-2-((吡咯烷-2-基甲氧基)甲基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(**化合物27b**)

(R)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)methyl)-7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine

**化合物 27a**(200 mg，0.4 mmol，1.0 equiv)于 50 mL 反应瓶中，以无水 *N,N*-二甲基甲酰胺(3 mL)溶解，向体系中加入三甲基碘硅烷(140 μL，1.0 mmol，2.5 equiv)。加毕，于 110 °C 继续搅拌 40 min，待反应完全，冷却至室温，无水亚硫酸钠溶液洗，乙酸乙酯(3×60 mL)萃取，浓缩有机相，得**化合物 27b** 的粗品，为黄色油状物(150 mg，产率 99%)。

LC-MS m/z (ESI) =384.10[M+1]。

第三步:

(R)-2-(4-甲氧基苄基)-5-(2-甲基-2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 27c**)

(R)-2-(4-methoxybenzyl)-5-(2-methyl-2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**中间体 3a** 的方法合成**化合物 27c**，为黄色油状物(40 mg, 产率 76%)。

LC-MS m/z (ESI) =666.20 [M+1]。

第四步

(R)-4-(三氟甲基)-5-(2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 27**)

(R)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 27**，为白色固体(68 mg, 产率 52%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 3.18 (d, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.86 (d, 1H), 1.66 (d, 2H)。

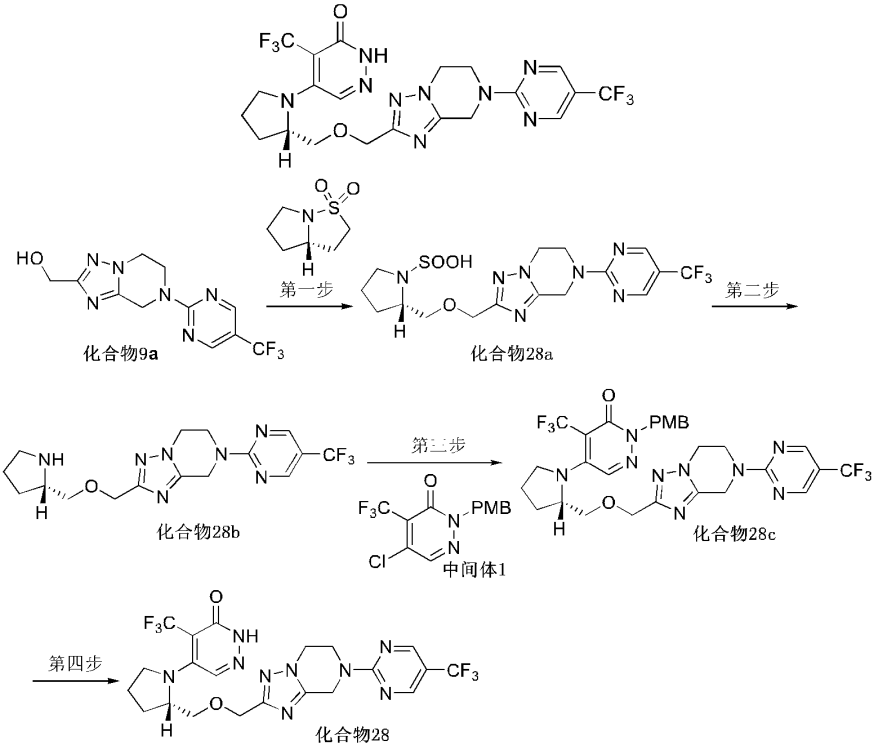
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -53.83 (3F) , -59.42 (3F)。

LC-MS m/z (ESI) =546.20 [M+1]。

**实施例 28**

(S)-4-(三氟甲基)-5-(2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物28**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one



第一步:

(2S)-2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-亚硫酸(**化合物28a**)

(2S)-2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidine-1-sulfinic acid

参考**化合物 27a** 的类似合成方法，得**化合物 28a**，为黄色油状物(400 mg, 产率 88%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.84 (s, 2H), 5.08 (s, 2H), 4.41– 4.38 (m, 4H), 4.25 (t, 2H), 3.64 – 3.61(m, 1H), 3.46 – 3.42(m, 1H), 3.12 (t, 1H), 3.02 – 2.81 (m, 2H), 1.78 – 1.51 (m, 4H)。

LC-MS m/z (ESI) =464.22 [M+1]。

第二步:

(S)-2-((吡咯烷-2-基甲氧基)甲基)-7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪(**化合物28b**)

(S)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)methyl)-7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazine

参考**化合物 27b** 的类似合成方法，得**化合物 28b**，为黄色油状物(300 mg, 产率 98%)，粗品直接用于下一步。

LC-MS m/z (ESI) =384.10 [M+1]。

第三步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-(2-甲基-2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基-y)甲基)吡咯烷-1-基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 28c**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-(2-methyl-2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考 **3a** 的类似合成方法，得**化合物 28c**，为黄色油状物(500 mg, 产率 76%)。

LC-MS m/z (ESI) =666.20 [M+1]。

第四步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-(2-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 28**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 28**，为白色固体(80 mg, 产率 56%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 5.05 (d, 2H), 4.51 (s, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.38 (t, 2H), 4.21 (t, 2H), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H),, 3.19 (s, 1H), 2.08 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.66 (d, 2H)。

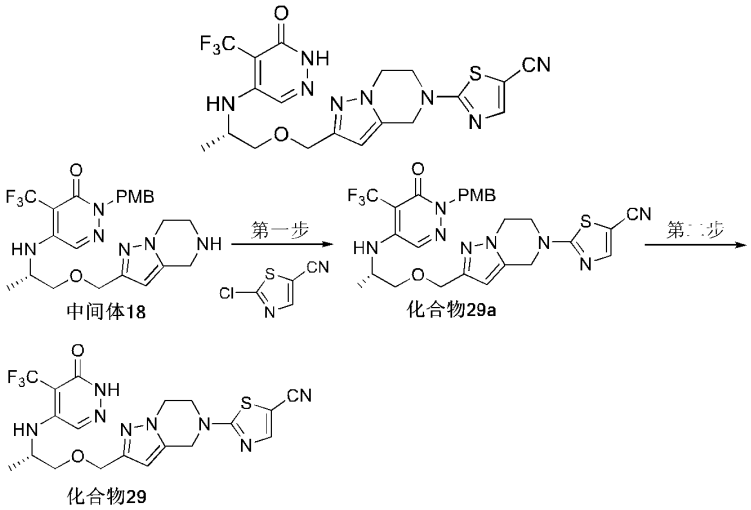
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -53.83 (3F), -59.42 (3F)。

LC-MS m/z (ESI) =546.20 [M+1]。

**实施例 29**

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)噻唑-5-甲腈(**化合物29**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)-methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)thiazole-5-carbonitrile




第一步:

(S)-2-(2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)噻唑-5-甲腈(**化合物29a**)

(S)-2-(2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)thiazole-5-carbonitrile

参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物29a**，为黄色固体(480 mg，产率88%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.12 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.22 (d, 2H), 6.92 – 6.84 (m, 2H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.06 – 4.99 (m, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.27 – 4.01 (m, 5H), 3.72 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =601.20 [M+1]。

第二步:

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基) 丙氧基)-甲基)6,7-二氢吡唑[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)噻唑-5-甲腈(**化合物 29**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)-methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)thiazole-5-carbonitrile

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 29**，为白色固体(98 mg，产率 56%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 6.30 – 6.27 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.30 – 4.01 (m, 5H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

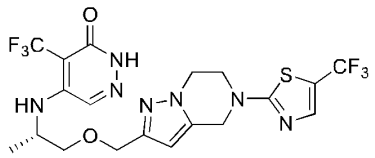
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (3F)。

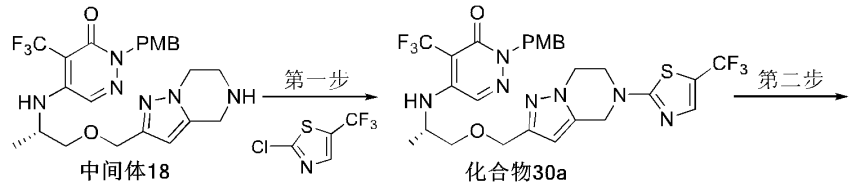
LC-MS m/z (ESI) =481.20 [M+1]。

**实施例 30**

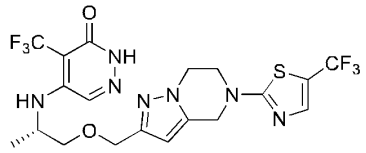
(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物30**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one






中间体18　　化合物30a



化合物30

第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物30a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物30a**，为黄色固体(90 mg，产率78%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.38 – 6.34 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.73 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 3H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =644.20 [M+1]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑-[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 30**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 30**，为白色固体(38 mg，产率 52%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 6.31 – 6.28 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 3H), 4.06 – 4.04 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

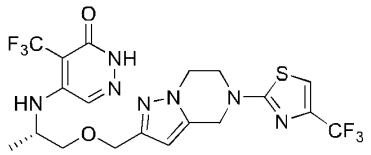
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -52.92 (3F), -55.43 (3F)。

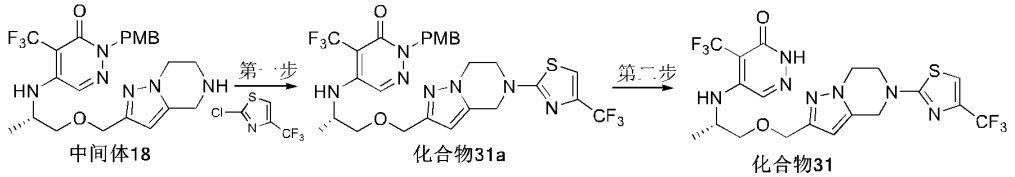
LC-MS m/z (ESI) =524.20 [M+1]。

**实施例 31**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物31**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one






中间体18 化合物31a 化合物31

第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物31a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物1**类似的合成方法，得**化合物31a**，为黄色固体(120 mg, 产率88%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 7.96 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.88 (d, 2H), 6.47 – 6.27 (m, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.02 (d, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.20 – 4.15 (m, 3H), 3.98 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 1.14 (d, 3H)。

LC-MS m/z (ESI) =644.20 [M+1]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(4-(三氟甲基)噻唑-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物31**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(4-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-4,5,6,7-tetra hydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 31**，为白色固体(58 mg, 产率 48%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (d, 1H), 6.42 – 6.18 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.42 (d, 2H), 4.32 – 4.10 (m, 3H), 4.01 – 3.97 (m, 2H), 3.50 (d, 2H), 1.16 (s, 2H)。

$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.44 (3F), -63.65 (3F)。

LC-MS m/z (ESI) =524.20 [M+1]。

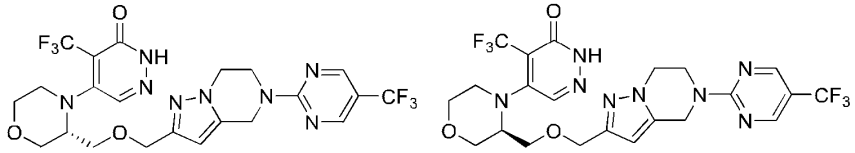
**实施例 32**

(S)-4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 32-I**)

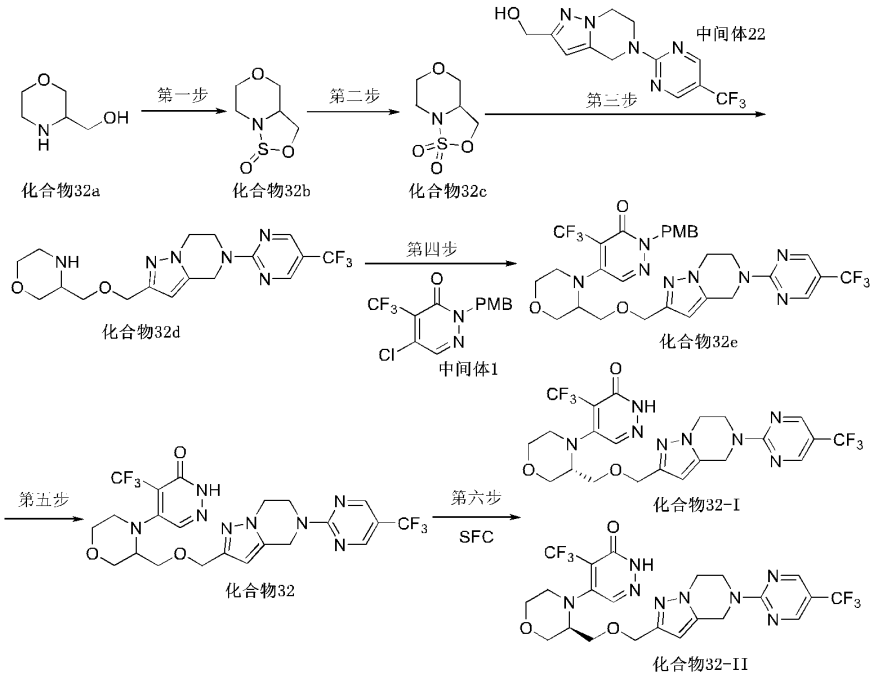
(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one

(R)-4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 32-II**)

(R)-4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one



化合物32-I 化合物32-II




第一步:

四氢-3*H*-[1,2,3]噁硫唑[4,3-*c*][1,4]噁嗪1-氧化物(**化合物32b**)

tetrahydro-3*H*-[1,2,3]oxathiazolo[4,3-*c*][1,4]oxazine 1-oxide

**化合物 32a**(2.0 g，17.1 mmol，1.0 equiv)于 50 mL 反应瓶中，以无水二氯甲烷(25 mL)溶解， 0 °C 下依次向反应体系中加入咪唑(3.4 g，50 mmol，3.0 equiv)和三乙胺 (5.8 mL，42 mmol，2.5 equiv ) 。随后缓慢滴加氯化亚砜 (1.5 mL，20 mmol, 1.2 equiv)至体系；加毕，室温反应 2 h。待反应完全，以饱和氯化铵淬灭，乙酸乙酯(3×60)萃取，浓缩有机相，得粗品**化合物 32b**，为黄色油状物(2.0 g, 产率 72%)。

LC-MS m/z (ESI) =164.20 [M+1]。

第二步:

四氢-3*H*-[1,2,3]噁硫唑[4,3-c][1,4]噁嗪 1,1-二氧化物(**化合物 32c**)

tetrahydro-3*H*-[1,2,3]oxathiazolo[4,3-c][1,4]oxazine 1,1-dioxide

向 50 mL 反应瓶中，加入高碘酸钠(215 mg，1 mmol，1.0 equiv)和三氯化钌(11 mg，0.05 mmol，0.05 equiv)，溶于水 (1.5 mL)和乙腈 (1.5 mL)中，缓慢加入**化合物 32b**(163 mg, 1 mmol，1.0 equiv)，室温反应 1 h。加水淬灭，乙酸乙酯萃取，乙酸乙酯(3×60)萃取，浓缩有机相，得粗品**化合物 32c**，为黄色油状物(130 mg, 产率 72%)。

LC-MS m/z (ESI) =180.10 [M+1]。

第三步:

3-(((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉(**化合物 32d**)

3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholine

参考**中间体11h**类似的合成方法，得**化合物32d**，为黄色油状物(170 mg, 产率80%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.47 – 4.31 (m, 4H), 4.17 (t, 2H), 3.76 – 3.58 (m, 3H), 3.35 – 3.24 (m, 3H), 3.16 – 3.06 (m, 1H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.76 – 2.63 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) =399.20[M+1]。

第四步:

2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物32e**)

2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**中间体3a**的方法合成**化合物32e**，黄色油状物(110 mg，产率70%)。

LC-MS m/z (ESI) = 681.61 [M+1]。

第五步:

4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物32**)

4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物6**类似的合成方法，得**化合物32**，为白色固体(53 mg，产率57%)。

LC-MS m/z (ESI) = 561.17 [M+1]。

第六步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 32-I**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one

(R)-4-(三氟甲基)-5-(3-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吗啉基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 32-II**)

(R)-4-(trifluoromethyl)-5-(3-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)morpholino)pyridazin-3(2*H*)-one

**化合物 32** 通过SFC 拆分得到**化合物 32-I** (45 mg，收率 38%，RT = 19.471min, 100% ee)和**化合物 32-II**(47 mg，收率 39%，RT = 15.946min, 99.8% ee)。手性 HPLC(AS)流动相: 正己烷/乙醇=95/5; 柱温: 35 °C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8 nm; 二极管阵列检测器起止波长: 200~400 nm。

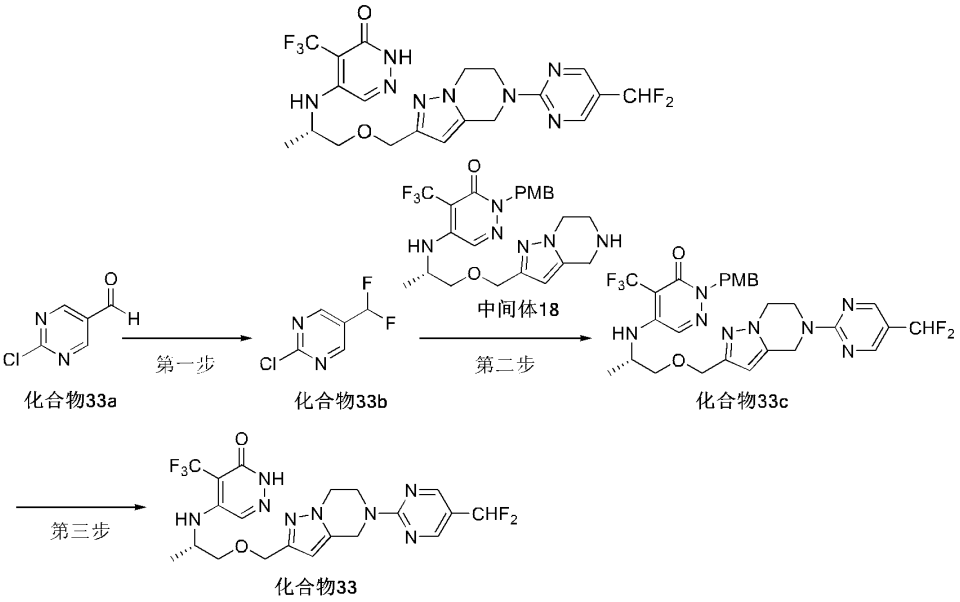
**化合物 32-I:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.40 – 4.28 (m, 4H), 4.16 (t, 2H), 3.91 – 3.76 (m, 3H), 3.68 – 3.55 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.12 (d, 1H)。

**化合物 32-II**: $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.66 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.32 (d, 4H), 4.16 (t, 2H), 3.94 – 3.74 (m, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 3H), 3.49 – 3.45 (m, 2H), 3.12 (d, 1H)。

**实施例 33**

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 33**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

2-氯-5-(二氟甲基)嘧啶(**化合物 33b**)

2-chloro-5-(difluoromethyl)pyrimidine

**化合物 33a**(1.0 g，7.0 mmol，1.0 equiv)以二氯甲烷溶解(20 mL)，在 0 °C 缓慢加入二乙胺基三氟化硫(2.33 mL，17.6 mmol，2.5 equiv)，10 min 后撤去冰浴，自然升至室温反应 2 h。待完全后，0 °C 下滴加饱和碳酸氢钠溶液淬灭反应(调整反应液 pH = 8)，二氯甲烷(3 × 30 mL)萃取，合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(石油醚 : 乙酸乙酯 = 2 : 1)得化合物 **33b**，为黄色固体 (550 mg，产率 52%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.04 (s, 2H), 7.23 (t, 1H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -113.83 (2F)。

LCMS m/z (ESI)=165.2[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 33c**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl) pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 1** 类似合成方法，得到**化合物 33c**，为浅黄色固体(85 mg，产率 67.5%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.65 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 7.03 (t, 1H) 6.90 – 6.84 (m, 2H), 6.42 – 6.30 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.95 (d, 2H), 4.40 (d, 2H), 4.28 (dd, 2H), 4.13 (t, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 2.95 (m, 1H)1.15 – 1.12 (d, 3H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.65 (3F), -109.35 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=621.2[M+l]。

第三步:

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 33**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazi

n-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得到**化合物 33**，为白色固体(25 mg，产率 36%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.65 (s, 2H), 7.90 (s,1H), 7.01 (t, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.30 (t, 2H), 4.14 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H).

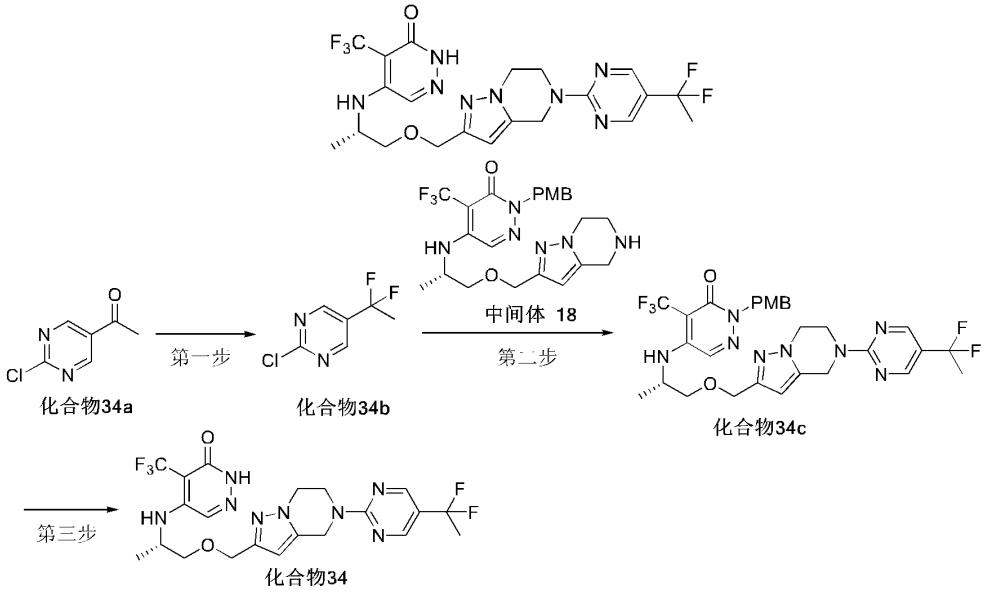
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (3F), -109.35 (2F)。

LCMS m/z (ESI)=501.2[M+l]。

**实施例 34**

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-二氟乙基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**化合物 34**)

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-difluoroethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

2-氯-5-(1,1-二氟乙基)嘧啶(**化合物 34b**)

2-chloro-5-(1,1-difluoroethyl)pyrimidine

参照**化合物 33b** 类似的合成方法得**化合物 34b**，为灰白色固体(450 mg，产率 42.0%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 9.05 (s, 2H), 2.07 (t, 3H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -85.52 (2F)。

LCMS m/z (ESI)=179.2[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-二氟乙基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 34c**)

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-difluoroethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a] pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl) pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 34c**，为深黄色固体(230 mg，产率 70.0%)。

LCMS m/z (ESI)=635.2[M+l]。

第三步:

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-二氟乙基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**化合物 34**)

(S)-5-((1-((5-(5-(1,1-difluoroethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 34**，为白色固体(90 mg，产率 80.4%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.80 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.41 (d, 2H), 4.29 (d, 1H), 4.18 – 4.11 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.01 (dd, 16.1 Hz, 3H), 1.15 (d, 3H)。

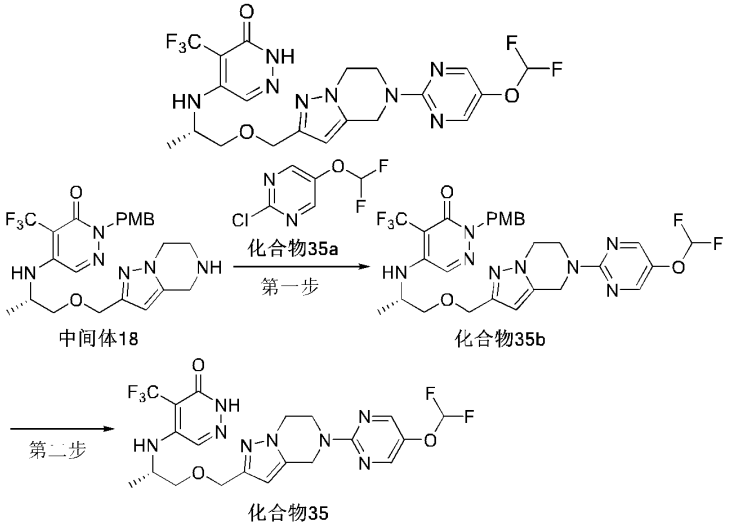
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (3F), -82.61 (2F)。

LCMS m/z (ESI)=515.2[M+l]。

**实施例 35**

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 35**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethoxy)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 35b**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethoxy)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 35b**，为黄色固体(160 mg，产率 62.0%)。

LCMS m/z (ESI)=637.4[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(5-(二氟甲氧基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 35**)

(S)-5-((1-((5-(5-(difluoromethoxy)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyra

zin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 35**，为白色固体(70 mg，收率 55.2%)

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.46 (d, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.11 (t, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.47 – 4.34 (m, 2H), 4.27 – 4.20 (m, 2H), 4.16 – 4.14 (m, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

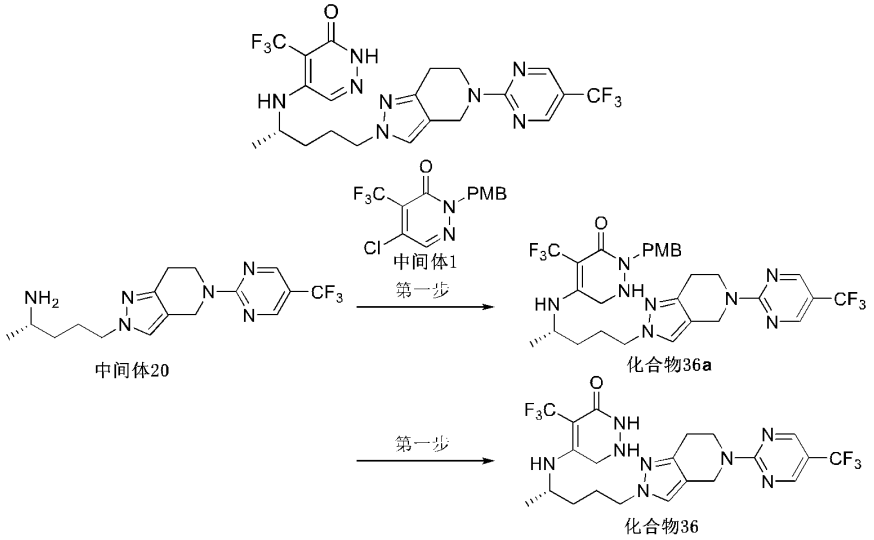
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.44 (3F), -82.06 (2F)。

LCMS m/z (ESI)=517.4[M+l]。

**实施例 36**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2*H*-吡唑[4,3-c]吡啶-2-基)戊烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 36**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2*H*-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3-c]吡啶-2-基)戊烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 36a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19a** 类似的合成方法，得**化合物 36a**，为淡黄色固体(41 mg，产率 59%)。

LCMS m/z = 637.24 [M+l]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((5-(5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢-2H-吡唑[4,3-c]吡啶-2-基)戊烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 36**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((5-(5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro-2H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-2-yl)pentan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19** 类似的合成方法，得**化合物 36**，为白色固体(17 mg，产率 39%)。

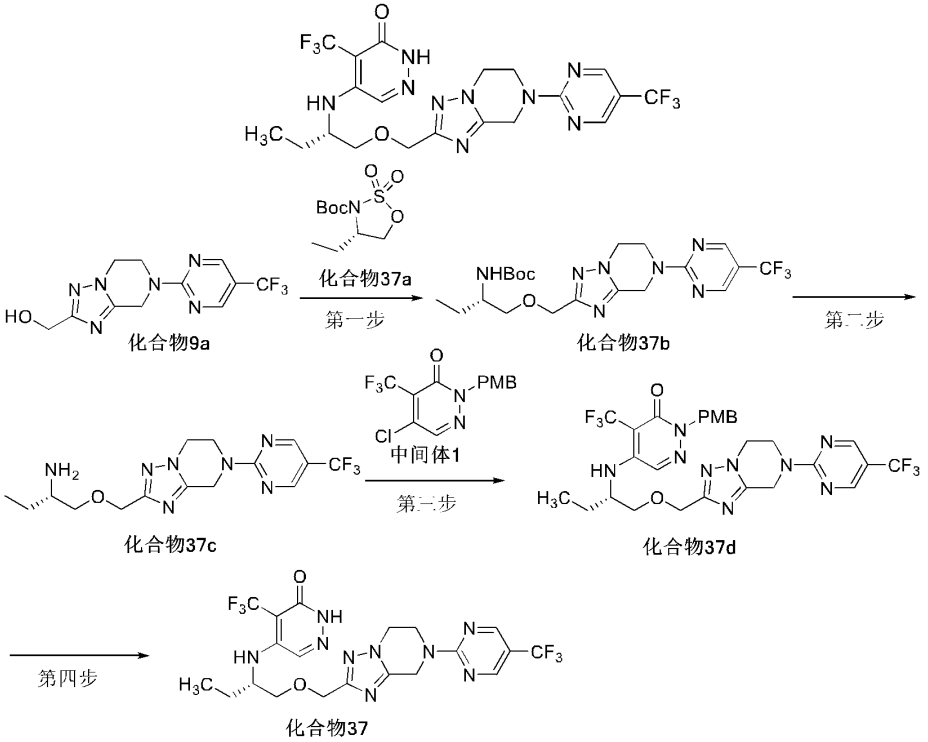
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ12.45 (s, 1H), 8.76 (s, 2H), 7.76(s, 1H),6.70 (d, 1H), 4.74 (d, 1H), 4.61 (d, 4H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.45-3.38 (m, 3H), 1.79 (d, 2H), 1.13 (dd, 3H)。

LCMS m/z = 517.18 [M+l]。

**实施例 37**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丁-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**化合物 37**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)butan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

叔丁基-(S)-(1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丁烷-2-基)氨基甲酸酯(**化合物 37b**)

tert-butyl -(S)-(1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4] triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)butan-2-yl)carbamate

参考中间体 **11h** 类似的合成方法，得**化合物 37b**，为黄色固体(230 mg，产率 48%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.57 (s, 1H), 8.81 (s, 3H), 6.10 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.65 (t, 4H), 3.43 (d, 2H), 3.37 (d, 2H), 2.08 (t, 2H), 1.83 – 1.69 (m, 2H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -59.43 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=472.2[M+l]。

第二步:

(S)-1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丁胺-2-胺(**化合物 37c**)

(S)-1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)butan-2-amine

参照**中间体 11d** 类似的合成方法，得**化合物 37c**，为白色固体(190 mg，产率 98%)。

LCMS m/z (ESI)=372.2[M+l]。

第三步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丁-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 37d**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)butan-2-yl)amino) pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 37d**，为黄色固体(350 mg，产率 85%)。

LCMS m/z (ESI)=654.4[M+l]。

第四步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丁-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮 (**化合物 37**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)butan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似合成方法，得**化合物 37**，为白色固体(120 mg，产率 78%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 8.85 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.48 (q, 2H), 4.39 (t, 2H), 4.23 (t, 2H), 3.99 (d, 1H), 3.60 (t, 2H), 1.67 – 1.41 (m, 2H), 0.85 (t, 3H)。

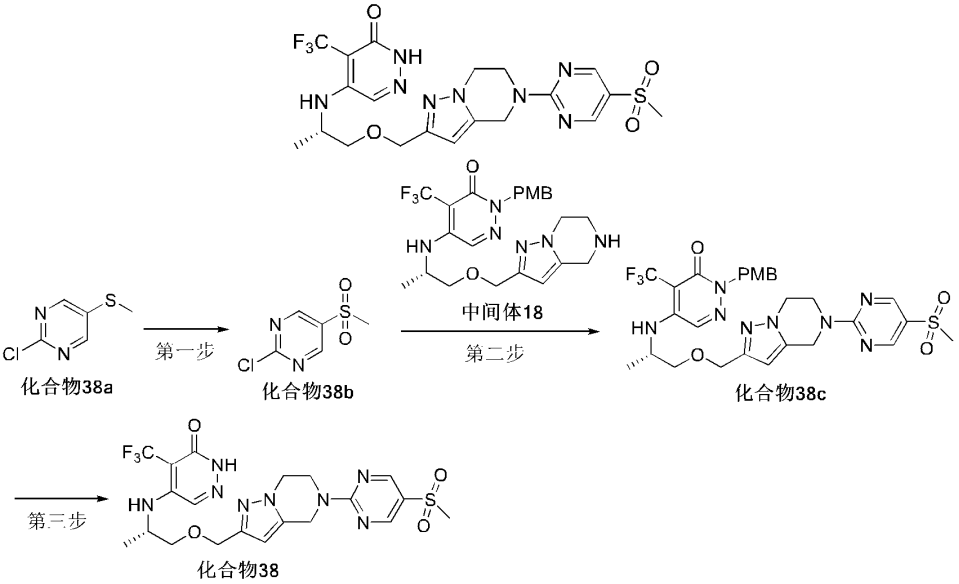
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.53 (3F), -59.43 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=534.4[M+l]。

**实施例 38**

(S)-5-((1-((5-(5-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 38**)

(S)-5-((1-((5-(5-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

2-氯-5-(甲磺酰)嘧啶(**化合物 38b**)

2-chloro-5-(methylsulfonyl)pyrimidine

称取**化合物 38a**(400 mg，2.5 mmol，1.0 equiv)于 100 mL 反应瓶中，以二氯甲烷(15 mL)溶解；冰浴下加入间氯过氧苯甲酸(2.58 g, 14.9 mmol，6.0 equiv)， 撤去冰浴，

室温下反应4 h。以饱和硫代硫酸钠(10 mL)淬灭反应，饱和碳酸氢钠调pH = 8左右，二氯甲烷萃取(3 × 140 mL)溶剂萃取， 合并有机相，无水硫酸钠干燥，浓缩，柱层析(石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 2)，得**化合物 38b**，为白色固体(410 mg，产率86%)。

LCMS m/z (ESI)=193.3[M+l]。

第二步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(5-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 38c**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(5-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetra hydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 38c**，为黄色固体(340 mg， 产率85%)。

LCMS m/z (ESI)=649.4[M+l]。

第三步:

(S)-5-((1-((5-(5-(甲磺酰基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 38**)

(S)-5-((1-((5-(5-(methylsulfonyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 38**，为白色固体(80 mg，收率40%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.05 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.36 (t, 2H), 4.17 (t, 3H), 3.49 (d, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.15 (d, 3H)。

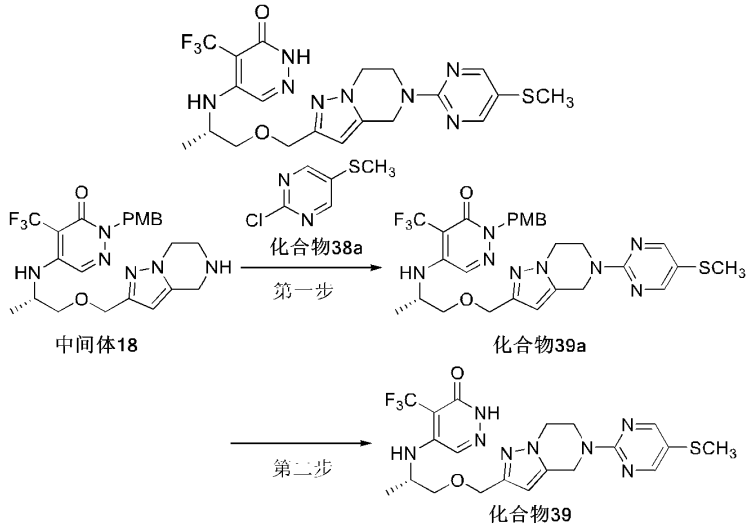
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.44 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=529.4[M+l]。

**实施例 39**

(S)-5-((1-((5-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 39**)

(S)-5-((1-((5-(5-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 39a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(5-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 39a**，为黄色固体(340 mg，产率 45%)。

LCMS m/z (ESI)=617.2[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(5-(甲硫基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 39**)

(S)-5-((1-((5-(5-(methylthio)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 39**，为白色固体(75 mg，产率 83%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.45 (s, 1H), 8.51 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 4.44 – 4.35 (m, 2H), 4.23 (dd, 2H), 4.17 (d, 1H), 4.12 (t, 2H), 3.49 (d, 2H), 2.40 (s, 3H), 1.15 (d, 3H)。

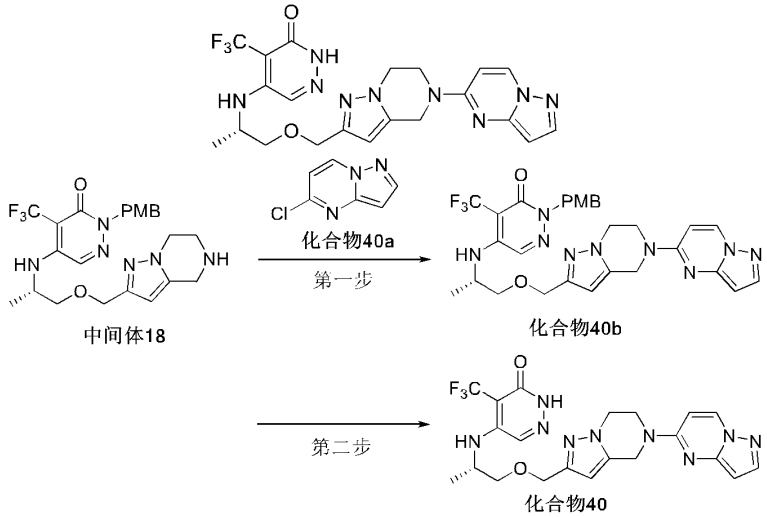
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=497.2[M+l]。

**实施例 40**

(S)-5-((1-((5-(吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 40**)

(S)-5-((1-((5-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((5-(吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 40b**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((5-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 40b**，为黄色固体(290 mg，产率 35%)。

LCMS m/z (ESI)=610.3[M+l]。

第二步:

(S)-5-((1-((5-(吡唑[1,5-a]嘧啶-5-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 40**)

(S)-5-((1-((5-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 40**，为白色固体(24 mg，产率 34%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.76 (d, 1H), 7.90 (d, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.18 – 6.00 (m, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.16 (s, 5H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

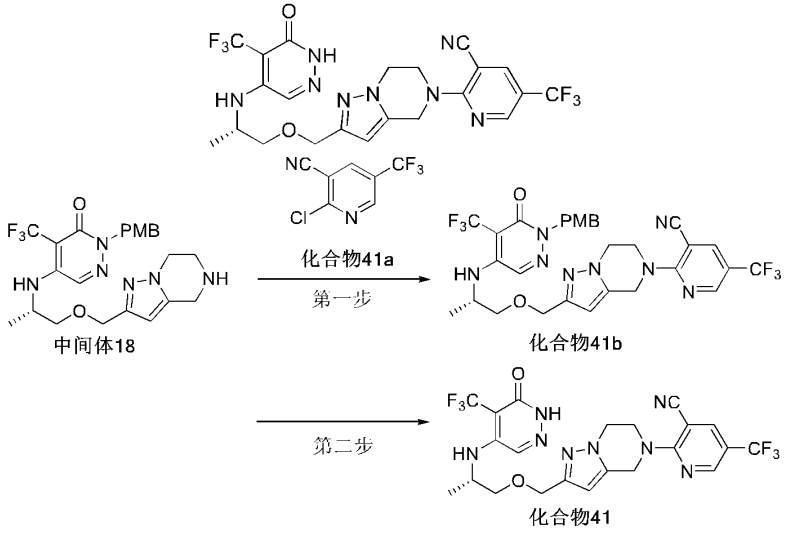
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.42 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=490.3[M+l]。

**实施例 41**

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)-5-(三氟甲基)烟腈(**化合物 41**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile




第一步:

(S)-2-(2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢 哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)-5-(三氟甲基)烟腈(**化合物 41b**)

(S)-2-(2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl) amino)propoxy)methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)-5-(trifluoro methyl)nicotinonitrile

参照**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 41b**，为黄色固体(380 mg，产率 74%)。

LCMS m/z (ESI)=663.3[M+l]。

第二步:

(S)-2-(2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-5(4*H*)-基)-5-(三氟甲基)烟腈(**化合物 41**)

(S)-2-(2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-5(4*H*)-yl)-5-(trifluoromethyl)nicotinonitrile

参照**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 41**，为白色固体(83 mg, 产率 42%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.64 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 6.41 – 6.23 (m, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.46 – 4.37 (m, 2H), 4.27 (s, 4H), 4.16 (s, 1H), 3.50 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.44 (3F), -59.80 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=543.2[M+l]。

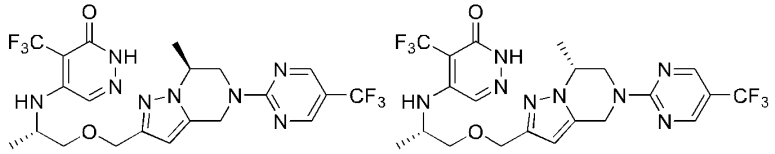
**实施例 42**

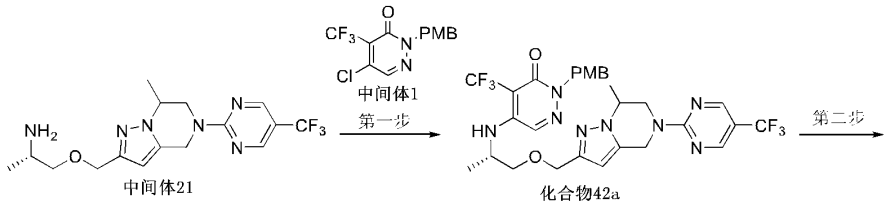
5-(((S)-1-(((S)-7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 42-I**)

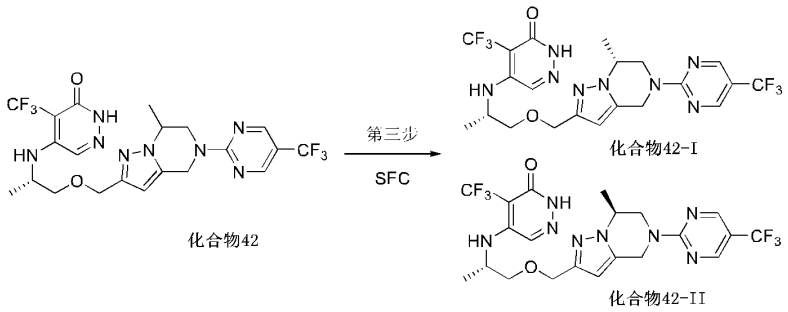
5-(((S)-1-(((S)-7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

5-((S)-1-((R)-7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 42-II**)

5-(((S)-1-((R)-7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

2-(4-甲氧基苄基)-5-(((2S)-1-((7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 42a**)

2-(4-methoxybenzyl)-5-(((2S)-1-((7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoro methyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19a** 类似的合成方法，得**化合物 42a**，为淡黄色固体(264 mg，产率 52%)。

LCMS m/z = 653.23 [M+l]。

第二步:

5-(((2S)-1-((7-甲基-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a 吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 42**)

5-(((2S)-1-((7-methyl-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19** 类似的合成方法，得**化合物 42**，为白色固体(114 mg，产率 65%)。

LCMS m/z = 533.18 [M+l]。

第三步:

**化合物42**通过SFC拆分得到**化合物42-I** (45 mg，收率38%，RT = 19.471min, 100% ee)和**化合物42-II**(47 mg，收率39%，RT = 15.946min, 99.8% ee)。手性HPLC(AS)流动相: 正己烷/乙醇=95/5; 柱温: 35 °C; 柱压: 80 bar; 流速: 1 mL/min; 检测器信号通道: 215 nm@4.8 nm; 二极管阵列检测器起止波长: 200~400 nm。

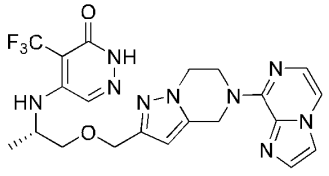
**化合物42-I:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 6.28 (dd, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.11 – 4.90 (m, 2H), 4.45 – 4.33 (m, 4H), 4.20 – 4.10 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.15 (d, 3H)。

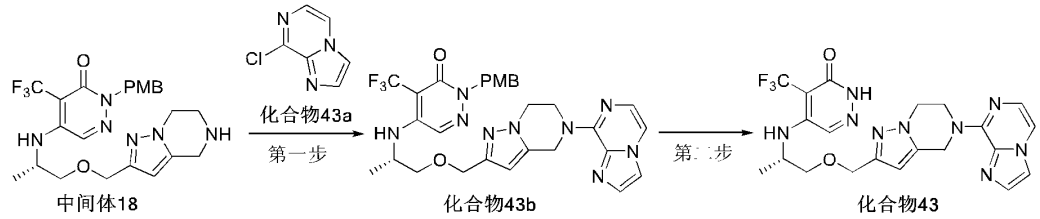
**化合物42-II:** $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.82 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 6.29 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.01-4.89 (m, 2H), 4.48 – 4.33 (m, 4H), 4.21 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.02 (m, 1H), 3.50 (d, 2H), 1.40 (d, 3H), 1.15 (d, 3H)。

**实施例 43**

((S)-5-((1-((5-(咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 43**)

(S)-5-((1-((5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one






第一步:

(S)-5-((1-((5-(咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 43b**)

(S)-5-((1-((5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 1** 类似的合成方法，得**化合物 43b** 粗品，为黄色固体(70 mg，收率 29%)。

LCMS m/z (ESI)=610.6[M+l]。

第二步:

((S)-5-((1-((5-(咪唑[1,2-a]吡嗪-8-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-

2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 43**)

(S)-5-((1-((5-(imidazo[1,2-a]pyrazin-8-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 类似的合成方法，得**化合物 43**，为白色固体(25 mg，收率 44%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.39 – 5.28 (m, 2H), 4.81 – 4.64 (m, 2H), 4.44 – 4.33 (m, 2H), 4.20 (t, 2H), 4.15 (m, 1H), 3.49 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

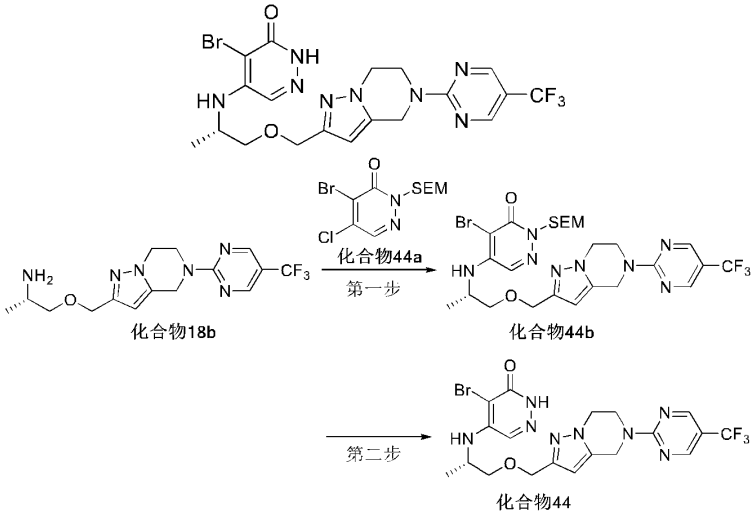
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.43 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=490.4[M+l]。

**实施例 44**

(S)-4-溴-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 44**)

(S)-4-bromo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-4-溴-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 44b**)

(S)-4-bromo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考化合物**3a**的类似合成，得**化合物44b**，为黄色油状物(450 mg, 产率27%)。

LCMS m/z (ESI)=659.5[M+l]。

第二步:

(S)-4-溴-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 44**)

(S)-4-bromo-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

将化合物 **44b**(55 mg，0.083 mmol)加入到 3 mL 盐酸/二氧六环 (4 mol/L)中，在室温反应 3 h。反应完毕后，浓缩，柱层析( DCM/MeOH=20/1)纯化，得到到**化合物 4**

**4**，白色固体(20 mg，收率 45%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.52 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.73 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 4.08( m, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 1.16 (d, 3H)。

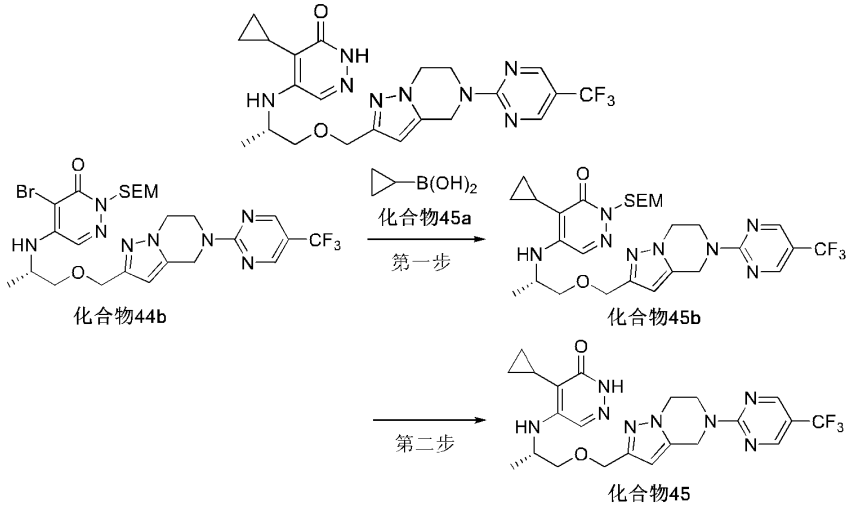
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -59.37 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=530.3[M+l]。

**实施例 45**

(S)-4-环丙基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 45**)

(S)-4-cyclopropyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-4-环丙基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 45b**)

(S)-4-cyclopropyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**化合物 44b**(150 mg，0.23 mmol)，**化合物 45a**(39 mg，0.46 mmol)，$Pd(OAc)_2$ (4.8 mg，0.023 mmol)，三环己基磷(13 mg，0.046 mmol)和磷酸钾(138 mg，0.69 mmol)于 20 mL 反应瓶中。以二氧六环(3 mL)和水(0.3 mL)溶解，加毕反应于 100 °C 下搅拌反应 3 小时。待反应完全，以乙酸乙酯萃取(2 x 30 mL)合并有机相，无水硫酸钠干燥、浓缩，粗品经硅胶柱纯化(石油醚 ： 乙酸乙酯 = 1 : 5)，得**化合物 45b**，为黄色固体 (90 mg，收率 64%)。

LCMS m/z (ESI)=621.7[M+l]。

第二步:

(S)-4-环丙基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 45**)

(S)-4-cyclopropyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 44** 的合成方法，得**化合物 45**，为白色固体(22 mg，产率 28%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 11.97 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.42 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.99 – 3.90 (m, 1H), 3.46 (d, 2H), 1.23 (d, 1H), 1.15 (d, 3H), 0.79 (d, 2H), 0.70 – 0.60 (m, 2H)。

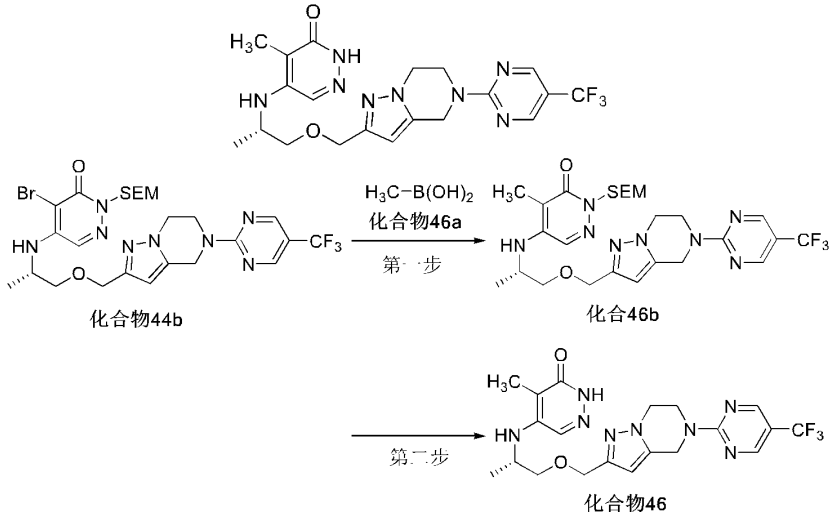
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -59.38 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=491.5[M+l]。

**实施例 46**

(S)-4-甲基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 46**)

(S)-4-methyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-4-甲基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-2-((2-(三甲基硅基)乙氧基)甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 46b**)

(S)-4-methyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-2-((2-(trimethylsilyl)ethoxy)methyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考化合物 **45b** 的制备方法，得**化合物 46b**，为黄色固体(50 mg，产率 37%)。

LCMS m/z (ESI)=595.6[M+l]。

第二步:

(S)-4-甲基-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(化合物 45)

(S)-4-methyl-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 44 的**制备方法，得**化合物 46**，为白色固体(15 mg，产率 38%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.09 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 7.69 (s, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.36 (d, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.33 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 3.92 (m, 1H), 3.53 – 3.37 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.14 (d, 3H)。

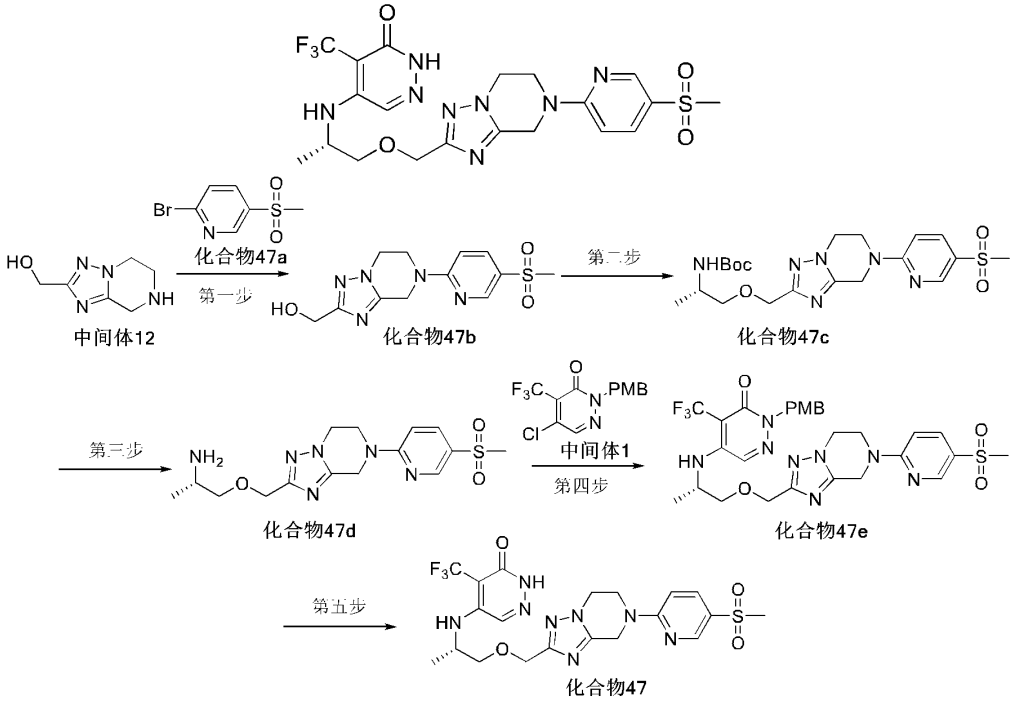
$^{19}$F NMR (377 MHz, DMSO-$d_6$) δ -59.37 (3F)。

LCMS m/z (ESI)=465.4[M+l]。

**实施例 47**

(S)-5-((1-((7-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物47**)

(S)-5-((1-((7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(7-(5-(甲基磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲醇(**化合物47b**)

(7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methanol

参考**化合物 9a** 的合成方法，得**化合物 47b**，为白色固体(80 mg，产率 20%)。

LC-MS m/z (ESI) =310.09 [M+1]。

第二步:

叔丁基-(1-((7-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基)氨基甲酸酯(**化合物47c**)

tert-butyl(S)-(1-((7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)carbamate

参考**中间体11h**的合成方法，得**化合物47c**，为黄色油状物(60 mg, 产率35%)。

LC-MS m/z (ESI) =467.20[M+1]。

第三步:

(S)-1-((7-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑基[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-胺(**化合物47d**)

(S)-1-((7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-amine

参考**中间体11i**的合成方法，得**化合物47d**，为白色固体(40 mg, 产率90%)粗品直

接用于下一步反应。

LC-MS m/z (ESI) =367.20 [M+1]。

第四步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-5-((1-((7-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物47e**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-5-((1-((7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**中间体3a**的合成方法，得到**化合物47e**，为黄色油状物(22 mg, 产率35%)。

LC-MS m/z (ESI) = 649.21 [M+1]。

第五步:

(S)-5-((1-((7-(5-(甲磺酰基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]三唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氨基)-4-(三氟甲基)哒嗪-3(2H)-酮(**化合物47**)

(S)-5-((1-((7-(5-(methylsulfonyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)amino)-4-(trifluoromethyl)pyridazin-3(2H)-one

参考**化合物6**的合成方法，得**化合物47**，为白色固体(10 mg, 产率55%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.47 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.02 (dd, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.54 – 4.44 (m, 2H), 4.32 – 4.12 (m, 5H), 3.57 (d, 2H), 1.15 (d, 3H)。

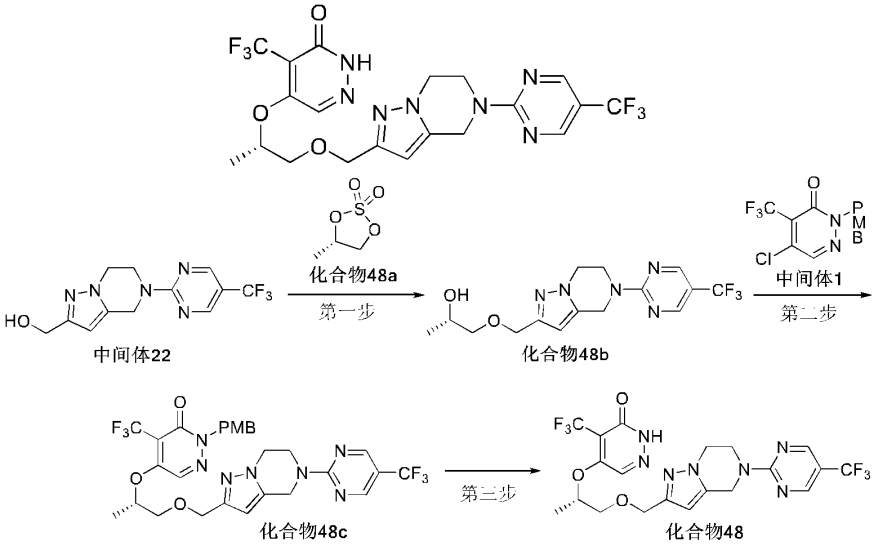
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.48 (3F)。

LC-MS m/z (ESI) = 529.21 [M+1]。

**实施例 48**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 48**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)oxy)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-醇(**化合物 48b**)

(S)-1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-ol

称取**中间体 22**(1.0 g，3.33 mmol )于 100 mL 反应瓶中，以四氢呋喃(20 mL)溶解。氮气保护，0 °C 加入氢化钠(60%，334 mg，8.3 mmol)，搅拌反应 30 分钟，再加入化合物 **48a**(552 mg，4.0 mmol)；加毕，室温反应过夜。冰浴下，向反应液中加入盐酸溶液(10 mL，2N)；加毕，反应于 70 °C 搅拌反应 2 h。自然冷却反应液至室温，以饱和碳酸氢钠溶液，调整反应液 pH 为中性，乙酸乙酯(3 x 40 mL)萃取。合并有机相，无水 $Na_2SO_4$ 干燥、浓缩、拌样，柱层析(石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)，得化合物 **48b**，为淡黄色固体(750 mg，产率 63%)。

LCMS m/z (ESI)=358.3[M+l]。

第二步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 48c**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)oxy)pyridazin-3(2*H*)-one

称取**化合物 48b**(150 mg， 0.42mmol)和**中间体 1**(160 mg，0.51mmol)于 25mL 反应瓶中，以二氯甲烷(5 mL)溶解。0 °C 下向反应瓶中，加入叔丁醇钠(60 mg， 0.63 mmol)；加毕，反应于该温度下搅拌反应 1 h。待反应完全，加水淬灭，乙酸乙酯(40 mL x 3)萃取，无水硫酸钠干燥，浓缩。粗品经柱层析(石油醚 : 乙酸乙酯 = 1 : 1)得**化合物 48c**，为黄色固体 (160 mg，产率 60%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (s, 2H), 8.33 (s, 1H), 7.33 – 7.18 (m, 2H), 6.96 – 6.82 (m, 2H), 6.04 (s, 1H), 5.13 (d, 2H), 4.97 (s, 2H), 4.38 (d, 2H), 4.45 – 4.35(t, 3H), 4.13 (t, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.66 – 3.47 (m, 2H), 1.25 (d, 3H)。

LCMS m/z (ESI)=641.10[M+l]。

第三步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基)氧基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 48**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl)oxy)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 的合成方法，得到**化合物 48**，为白色固体(83 mg，收率 57%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 13.23 (s, 1H), 8.81 (d, 2H), 8.27 (s, 1H), 6.06 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.62 (dd, 1H), 3.52 (dd, 1H), 1.26 (d, 3H)。

$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -59.38 (3F)。

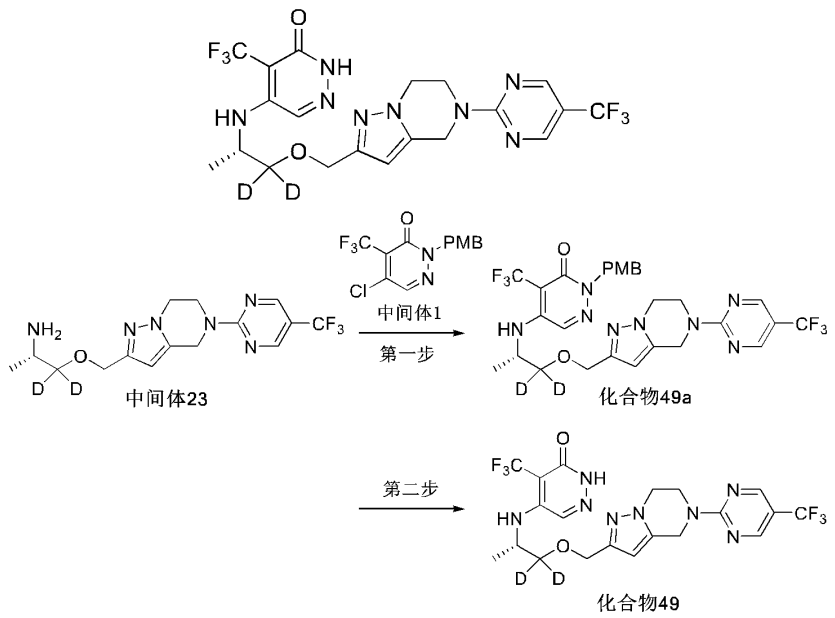
LCMS m/z (ESI)=521.10[M+l]。

**实施例 49**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物49**)

(**化合物49**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1- $d_2$)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 49a**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1- $d_2$)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19a** 的合成方法，得**化合物 49a**，为淡黄色固体(300 mg，产率 92%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 8.81 (d, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 2 H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 6.34 (d, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.98 (d, , 2H), 4. 40 (d, 2H), 4.34 – 4.26 (m, 2H), 4.14 (t, 2H), 4.03 (q, 1H), 3.70 (s, 3H), 1.14 (d, 3 H)。

LCMS m/z = 641.30 [M+l]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙烷-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物49**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1- $d_2$)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19** 的合成方法，得**化合物 49**，为白色固体(124 mg，产率 55%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.46 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.41 (d, 2H), 4.34 – 4.31 (m, 2H), 4.17 – 4.13 (m, 3H), 1.15 (d, 3H).

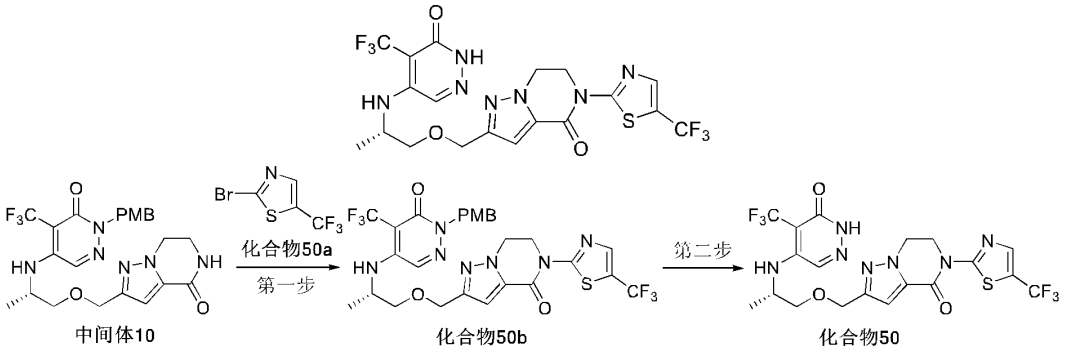
$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.48 (3F), -59.41 (3F)。

LCMS m/z = 521.20 [M+l]。

**实施例50**

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物50**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one




第一步:

(S)-2-((2-((1-(4-甲氧基苄基)-6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物 50b**)

(S)-2-((2-((1-(4-methoxybenzyl)-6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

参考**化合物6a**的合成方法，得**化合物50b**，为白色固体(220 mg, 产率 53%)。

LC-MS m/z (ESI) = 658.60 [M+1]。

第二步:

(S)-2-((2-((6-氧代-5-(三氟甲基)-1,6-二氢哒嗪-4-基)氨基)丙氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)噻唑-2-基)-6,7-二氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-4(5*H*)-酮(**化合物50**)

(S)-2-((2-((6-oxo-5-(trifluoromethyl)-1,6-dihydropyridazin-4-yl)amino)propoxy) methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)thiazol-2-yl)-6,7-dihydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-4(5*H*)-one

参考**化合物6**的合成方法，得**化合物50**，为白色固体(43 mg, 产率 49%)。

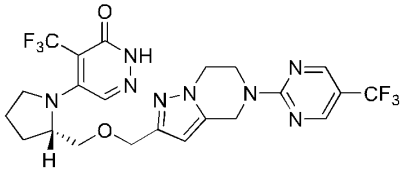
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): δ 12.44 (s, 1H), 8.87 – 8.88 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.31 (dd, 1H), 4.65 – 4.43 (m, 5H), 4.30 – 4.09 (m, 1H), 3.55 (d 2H), 1.17 (d, 3H)。

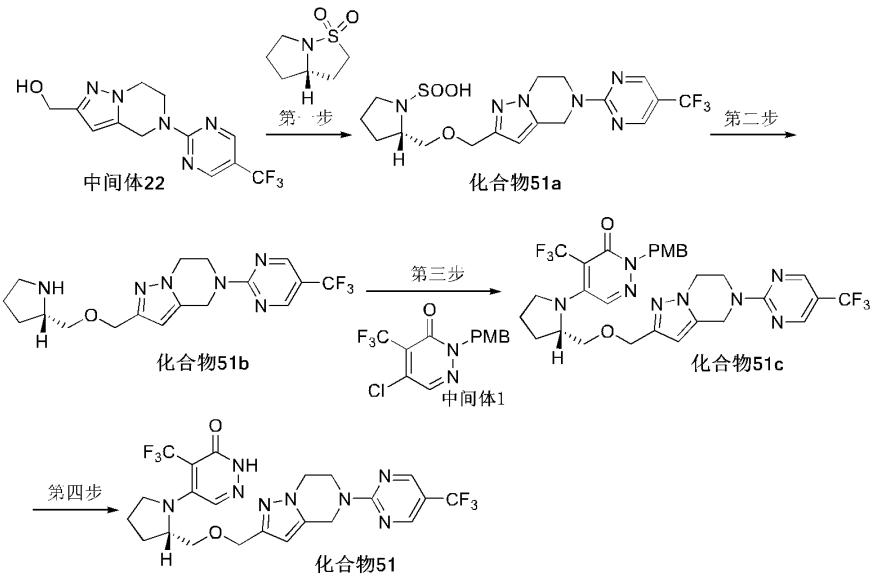
LC-MS m/z (ESI) = 537.44 [M+1]。

**实施例 51**

(S)-4-(三氟甲基)-5-(2-(((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪) -2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物51**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2H)-one






第一步:

(2S)-2-(((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基) 吡咯烷-1-亚磺酸(**化合物51a**)

(2S)-2-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidine-1-sulfinic acid

参考**化合物 27a** 的合成方法，得**化合物 51a**，为黄色油状物(360 mg, 产率 82%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (s, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.33 (d, 4H), 4.24 – 4.15 (m, 2H), 3.58 (dd, 1H), 3.53 – 3.38 (m, 1H), 3.07 (t, 1H), 2.99 – 2.85 (m, 2H), 1.77 – 1.51 (m, 4H)。

LC-MS m/z (ESI) = 447.43 [M+1]。

第二步:

(S)-2-(吡咯烷-2-基甲氧基)甲基)-5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪(**化合物51b**)

(S)-2-((pyrrolidin-2-ylmethoxy)methyl)-5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazine 参考**化合物 27b** 的合成方法，得**化合物 51b**，为黄色油状物(268 mg, 产率 91%)，粗品直接用于下一步。

LC-MS m/z (ESI) =384.36 [M+1]。

第三步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-(2-((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 51c**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydropyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one 参考 **3a** 的合成方法，得**化合物 51c**，为黄色油状物(480 mg, 产率 72%)。

LC-MS m/z (ESI) =666.64 [M+1]。

第四步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-(2-(((5-(5-(三氟甲基)嘧啶-2-基)-4,5,6,7-四氢吡唑并[1,5-a]吡嗪)-2-基)甲氧基)甲基)吡咯烷-1-基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 51**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-(2-(((5-(5-(trifluoromethyl)pyrimidin-2-yl)-4,5,6,7-tetrahydro

pyrazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)methyl)pyrrolidin-1-yl)pyridazin-3(2*H*)-one

参考**化合物 6** 的合成方法，得**化合物 51**，为白色固体(80 mg, 产率 56%)。

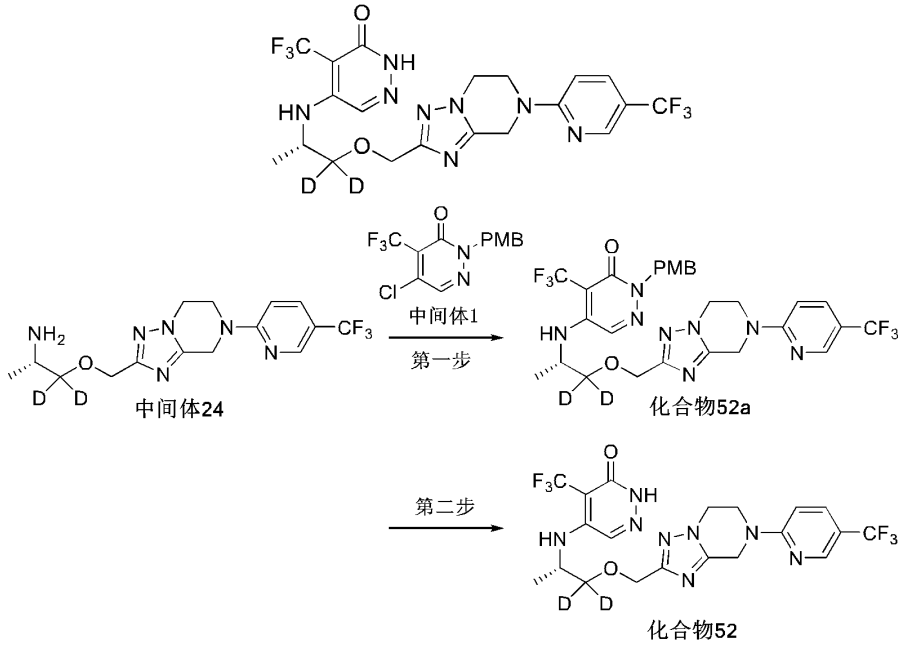
$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 12.36 (s, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 4.99 (s, 2H), 4.59 – 4.48 (m, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.32 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 3H), 3.20 (dd, 1H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.91 – 1.86 (m, 1H), 1.70 – 1.55 (m, 2H)。

LC-MS m/z (ESI) =546.49 [M+1]。

**实施例 52**

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]) 三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 52**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1-$d_2$)amino)pyridazin-3(2*H*)-one




第一步:

(S)-2-(4-甲氧基苄基)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢)-[1,2,4]三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 52a**)

(S)-2-(4-methoxybenzyl)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1-$d_2$)amino)pyridazin-3(2H)-one

参照**化合物 19a** 的合成方法，得化合物 **52a**，为淡黄色固体(340 mg，产率 87%)。

LCMS m/z = 642.60 [M+l]。

第二步:

(S)-4-(三氟甲基)-5-((1-((7-(5-(三氟甲基)吡啶-2-基)-5,6,7,8-四氢-[1,2,4]) 三唑并[1,5-a]吡嗪-2-基)甲氧基)丙-2-基-1,1-$d_2$)氨基)哒嗪-3(2*H*)-酮(**化合物 52**)

(S)-4-(trifluoromethyl)-5-((1-((7-(5-(trifluoromethyl)pyridin-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyrazin-2-yl)methoxy)propan-2-yl-1,1-$d_2$)amino)pyridazin-3(2*H*)-one

参照**化合物 19** 的合成方法，得**化合物 52**，为白色固体(144 mg，产率 57%)。

$^1$H NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$) δ 16.94 (s, 1H)，12.44 (s, 1H), 8.80 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.39 (d, 2H), 4.36 – 4.30 (m, 2H), 4.18 – 4.1

2 (m, 3H), 1.14 (d, 3H).

$^{19}$F NMR (376 MHz, DMSO-$d_6$) δ -55.47 (3F), -59.40 (3F)。

LCMS m/z = 522.40 [M+l]。

**生物学试验**

**1. PARP酶学生化试验**

该实验采用PARP1、TNKS1、TNKS2、PARP7和PARP14 化学发光检测试剂盒(BPS，Cat No. 80551/80552/80573/80578/79729/ 80568)进行PARP酶学生化检测。具体方案如下：将1×组蛋白混合物按照每孔50 μL加入96孔板中，置于4℃孵育过夜。次日，使用PBST清洗后，每孔加入200 μL封闭缓冲液孵育90 min。再次使用PBST清洗后，每孔加入5 μL抑制剂，20 μL1×PARP缓冲液以及25 μL链霉亲和素-HRP，室温孵育30 min。使用PBST清洗后，每孔加入100 μL Elisa ECL底物A和B混合液，立即使用酶标仪读取化学发光值，并计算 $IC_{50}$值。结果如下表1和表2所示。

**表1 本发明化合物对PARP7酶抑制活性**

| 化合物编号 | PAPR7抑制活性($IC_{50}$，nM) |
|---|---|
| **化合物1** | B |
| **化合物3-I** | A |
| **化合物3-II** | C |
| **化合物5** | A |
| **化合物9** | B |
| **化合物13** | B |
| **化合物14** | A |
| **化合物21** | A |

注：A：$IC_{50}$ < 10 nM；B：10 nM < $IC_{50}$ < 50 nM；C：50 nM < $IC_{50}$ < 100 nM。

结果表明：本发明化合物对PARP7具有显著的生物抑制活性。

表2 PARP1、TNKS1、TNKS2、PARP7和PARP14亚型选择性

| 化合物($IC_{50}$，nM) | 对照例 | 化合物1 |
|---|---|---|
| **PARP1** | < 20 | > 1000 |
| **TNKS1** | >10000 | >10000 |
| **TNKS2** | 3897 | >10000 |
| **PARP14** | >10000 | >10000 |

注：对照例为专利WO2019212937的**化合物561**，其按照化合物561的制备方法得到。

结果表明：与对照例相比，本发明化合物具有更高的激酶选择性。

**2. NCI-H1373细胞增殖抑制实验**

使用含10%FBS和1%双抗的RPMI-1640培养基将人肺腺癌细胞NCI-H1373 (ATCC,CRL-5866$^{TM}$)培养于37°C，5% $CO_2$的细胞培养箱中。取对数生长期细胞消化计数按照每孔1500个NCI-H1373接种于96孔板中，置于培养箱中过夜培养。次日，使用DMSO将测试化合物配制成10 mM母液，由最高剂量10 μM开始，使用RPMI-1640培养基进行3倍梯度稀释，共设置10个梯度浓度，每孔设置2个平行孔。培养6天后，每孔加入100 μLCell Titer Blue工作液，于酶标仪进行化学发光读数。利用GraphPad Prism7.0软件计算$IC_{50}$，结果如表3所示。

**表3. NCI-H1373细胞增殖活性**

| 化合物编号 | $IC_{50}$(nM) |
|---|---|
| **化合物1** | A |
| **化合物2** | A |
| **化合物3-I** | A |
| **化合物5** | A |
| **化合物9** | A |
| **化合物11** | B |
| **化合物13** | A |
| **化合物14** | B |
| **化合物19** | A |
| **化合物21** | A |
| **化合物23** | B |
| **化合物25** | A |
| **化合物26** | A |
| **化合物28** | B |
| **化合物30** | B |
| **化合物39** | A |

注：A：$IC_{50}$ < 50 nM；B：50 nM < $IC_{50}$ < 100 nM。

结果表明：本发明化合物对NCI-H1373细胞增殖具有显著的抑制作用。

**3. 肝微粒体代谢稳定性试验方案**

将0.5 mg/mL CD1小鼠肝微粒体溶液，0.5 μM受试化合物，1.0 mM还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)以及1.0 mM尿苷二磷酸-A-葡糖醛酸(UDPGA)加入孵育板中，混合后置于37℃分别孵育0, 30, 60, 120 min。其中阳性对照组设置为0.5 μM CYP3A4的探针底物-睾酮和0.5 μM UGT的探针底物-7羟基香豆素在有NADPH和UDPGA的条件下与微粒体孵育0和120 min，阴性对照组(NC)设置为测试物在无任何辅酶的条件下与微粒体孵育0和120 min。在每一个终止时间加入预冷的甲醇终止反应，4000 rpm离心10 min后取上清，使用LC-MS/MS检测样品中测试物母体剩余量，结果如表4所示。

**表4 小鼠肝微粒体稳定性结果**

| 化合物编号 | $T_{1/2}$(min) |
|---|---|
| **对照例** | < 30 |
| **化合物1** | > 30 |
| **化合物9** | > 30 |
| **化合物11** | > 100 |
| **化合物26** | > 100 |
| **化合物37** | > 100 |

注：对照例为专利WO2019212937的**化合物561**，其按照化合物561的制备方法得到。

结果表明：本申请化合物具有明显优于对照例的肝微粒体代谢稳定性。

**4. MDCKII-MDR1细胞渗透性实验**

取50 μL密度为$1.56\times10^6$个/mL的MDCKII-MDR1细胞悬液将其种植于96孔板的Transwell孔中，置于37°C，5% $CO_2$的细胞培养箱中培养。当细胞培养至一定融合度后，测定电阻值(TEER)，TEER值大于42 ohm•$cm^2$，表明细胞长成单层细胞满足实验要求。

弃掉Transwell内培养基， 加入HBSS平衡液置于37℃平衡30min。随后进行顶端至基底外侧药物转运速率测定，向Transwell AB侧加入1 μM测试化合物溶液，BL侧加入空白平衡液。在进行基底外侧至顶端药物转运速率测定时， 操作反之。随后， 细胞置于培养箱中孵育2 h。孵育结束后， 分别从基底外侧和顶端取样， 离心后取上清进行LC-MS/MS分析，并计算表观渗透系数(Papp)，结果如表5所示。

**表5 MDCKII-MDR1细胞渗透性结果**

| 化合物编号 | Papp (A-B) (10-6, cm/s) | Papp (B-A) (10-6, cm/s) | Efflux Ratio |
|---|---|---|---|
| **对照例** | 5.16 | 49.43 | 9.58 |
| **化合物13** | 6.67 | 14.76 | 2.28 |
| **化合物39** | 8.82 | 35.46 | 4.09 |

注：对照例为专利WO2019212937的**化合物561**，其按照化合物561的制备方法得到。

结果表明： 本发明化合物相比于对照例， 具有更高的细胞膜渗透性和更低外排率 。

**5.体内药代动力学研究**

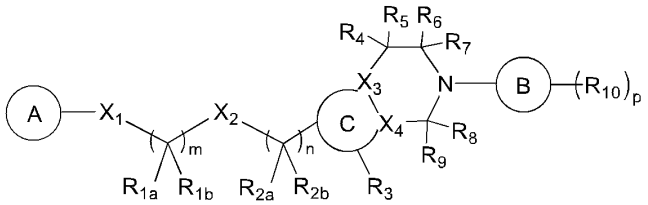
称取适量化合物 ， 使用5%DMSO+30%HP-β-CD将其分别配置成1mg/mL的透明澄清的溶液。ICR雄鼠禁食过夜后，灌胃给药给予30 mpk，并于0, 5min、0.25、0.5、1、2、4 、8 、24h不同时间点分别从颈静脉丛采血。经EDTA-K2抗凝， 离心分离血浆， 采用LC/MS/MS法测定血浆中的原型药物浓度。

结果表明：本申请化合物在小鼠体内显示出明显优于对照例的药代动力学特征。

本发明说明书对具体实施方案进行了详细描述，本领域技术人员应认识到，上述实施方案是示例性的，不能理解为对本发明的限制，对于本领域技术人员来说，在不脱离本发明原理的前提下，通过对本发明进行若干改进和修饰，这些改进和修饰获得技术方案也落在本发明的权利要求书的保护范围内。

权利要求书

1. 式(I)的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物:



(I)

其中:

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

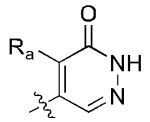
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O；或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{10}$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3;

p 为 0、1、2 或 3。

2. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中:

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_3$为 H、D、$C_{1-6}$烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$烷基任选地被 1 至 3 个卤素所取代；

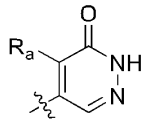
$R_4$、$R_5$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_4$、$R_5$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_6$、$R_7$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

$R_8$、$R_9$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O；

$R_{10}$各自独立地为 $C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

A 为  ，$R_a$为 $C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$环烷基、卤素或者氰基，所述 $C_{1-6}$烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

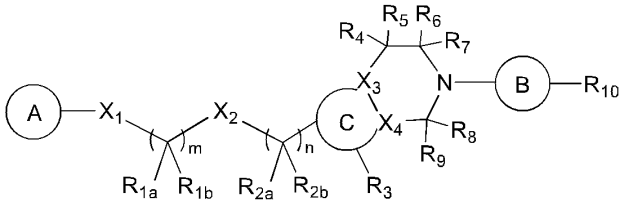
C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或者 3。

3. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，所述化合物具有式(I-1)所示的结构：



(I-1)

其中：

$X_1$为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$为 O；

$X_3$、$X_4$各自独立地为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

$R_3$为 H、D、$C_{1-6}$烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

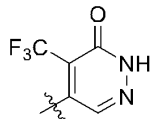
$R_4$、$R_5$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

$R_6$、$R_7$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

$R_8$、$R_9$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_8$与 $R_9$与相连的碳原子形成=O；

$R_{10}$为 $C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$烷基、$C_{1-6}$烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_{10d}$为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

A 为  ;

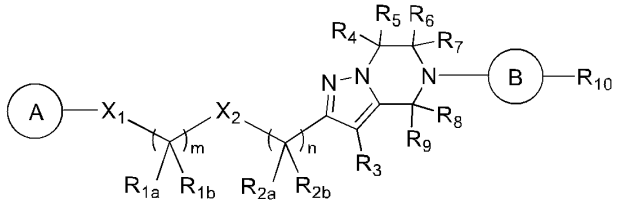
B 为 5 至 6 元碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

4. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，所述化合物具有式(I-2)所示的结构:



(I-2)

其中:

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

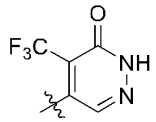
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$ 和 $R_9$ 与其相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;

B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

5、根据权利要求 4 所述的化合物、其立体异构体或者其氘代物，其中:

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

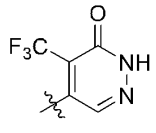
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

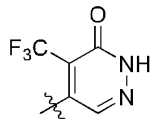
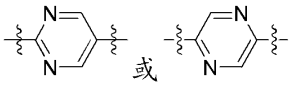
$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

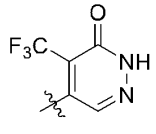
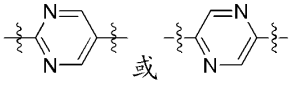
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基，或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

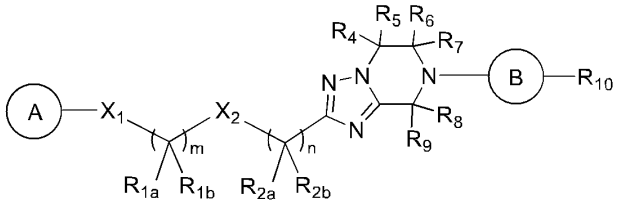
$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、氰基、或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；
A 为  ；
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；
m 为 1、2 或 3；
n 为 0、1、2 或 3。

6. 根据权利要求 5 所述的化合物、其立体异构体或者其氘代物，其中：
$X_1$ 选自 NH；
$X_2$ 选自 O；
$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；
$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基或卤素，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 D；
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 D；
$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 D；
$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 $SR_{10d}$；
$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；
A 为  ；
B 为  ；
m 为 1、2 或 3；
n 为 0、1、2 或 3。

7、根据权利要求 6 所述的化合物、其立体异构体或者其氘代物，其中：
$X_1$ 选自 NH；
$X_2$ 选自 O；
$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地选自 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；
$R_3$ 选自 H、D 或者 $CF_3$；
$R_4$、$R_5$ 各自独立地选自 H 或 D；
$R_6$、$R_7$ 各自独立地选自 H 或 D；
$R_8$、$R_9$ 各自独立地选自 H 或 D；
$R_{10}$ 为 $CF_3$；
A 为  ；
B 为  ；

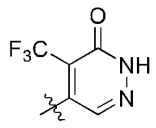
m 为 1、2 或 3;
n 为 0、1 或 2。

8. 根据权利要求 1 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，所述化合物具有式(I-3)所示的结构:

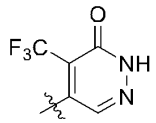


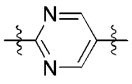
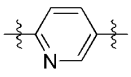
(I-3)

其中:
$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;
$X_2$ 为 O;
$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;
$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;
$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代;
$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ;
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;
m 为 1、2 或 3;
n 为 0、1、2 或 3。

9. 根据权利要求 8 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中
$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;
$X_2$ 为 O;
$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;
$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基;
$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；或者 $R_8$ 与 $R_9$ 与相连的碳原子形成=O;
$R_{10}$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、氰基或 $SR_{10d}$，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;
$R_{10d}$ 为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

A 为  ；

B 为  或  ；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

10. 根据权利要求 9 所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中

$X_1$ 为 NH；

$X_2$ 为 O；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-3}$ 烷基；

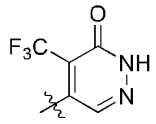
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H 或 D；

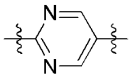
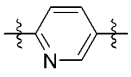
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 D；

$R_{10}$ 为 $CF_3$；

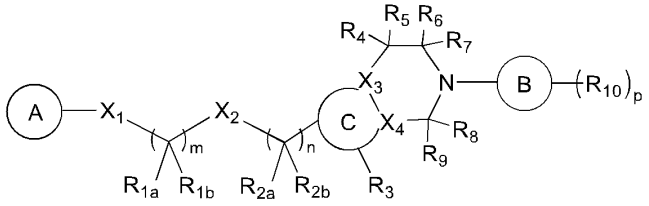
A 为  ；

B 为  或  ；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1 或 2。

11. 式(I')的化合物或者其立体异构体：



(I')

$X_1$ 为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$ 为 O 或键；

$X_3$、$X_4$ 为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环

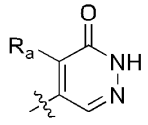
烷基；

$R_6$、$R_7$各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_6$、$R_7$与相连的碳原子形成=O；

$R_8$、$R_9$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O；或者 $R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_{10}$各自独立地为卤素取代的 $C_{1-6}$烷基、卤素取代的 $C_{1-6}$烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$或 3 至 5 元环烷基；

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

A 为  ，$R_a$为 $C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

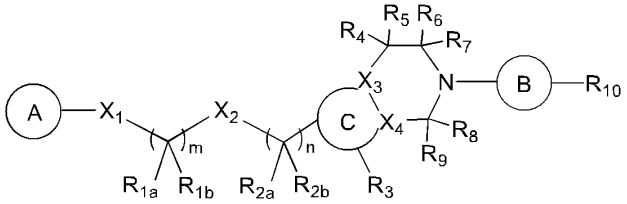
C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或 3。

12. 根据权利要求 11 所述的化合物或者其立体异构体，所述化合物具有式(I-1')所示的结构：



(I-1')

$X_1$为 NH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$为 O 或键；

$X_3$、$X_4$各自独立地为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_3$为 H、D、$C_{1-6}$烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

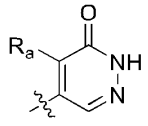
$R_4$、$R_5$各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_4$、$R_5$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_6$、$R_7$各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_6$、$R_7$与相连的碳原子形成=O；

$R_8$、$R_9$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；或者 $R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成=O；或者 $R_8$、$R_9$与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_{10}$为卤素取代的 $C_{1-6}$烷基、$CONR_{10a}R_{10b}$、氰基、或 3 至 5 元环烷基；

$R_{10a}$、$R_{10b}$各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$烷基；

A 为  ，$R_a$为 $C_{1-6}$烷基、$C_{3-5}$环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$烷基任选地

被 1 至 3 个卤素取代;

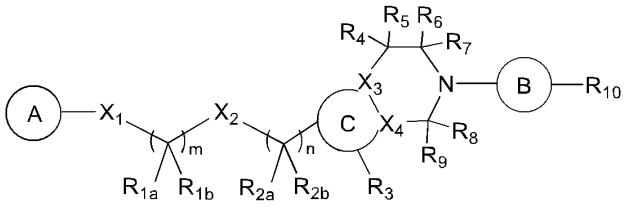
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

13. 式(I-2')的化合物或者其立体异构体:



(I-2')

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

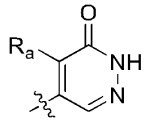
$R_3$ 为 H、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_6$、$R_7$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

$R_{10}$ 为 $CF_3$、氰基或 3 至 5 元环烷基;

A 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

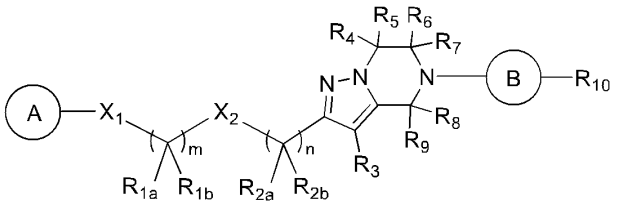
B 为 5 至 6 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子;

C 为 5 至 6 元杂环，所述 5 至 6 元杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

14. 根据权利要求 11 所述的化合物或者其立体异构体，所述化合物具有式(I-3')所示的结构:



(I-3')

其中，

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O 或键;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{1a}$、$R_{1b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 任选地与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

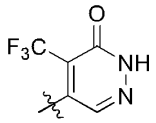
$R_3$ 为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

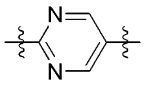
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 3 至 5 元环烷基;

A 为  ;

B 为  ;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

15. 根据权利要求 13 所述的化合物或者其立体异构体，其中

$X_1$ 为 NH;

$X_2$ 为 O;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

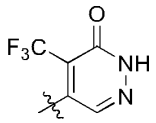
$R_3$ 为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

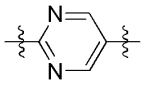
$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{10}$ 为 $CF_3$ 或 3 至 5 元环烷基;

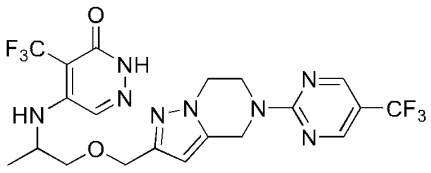
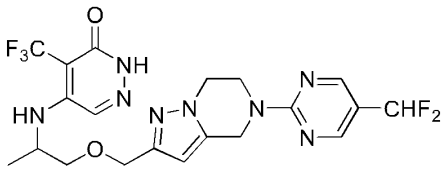
A 为  ;

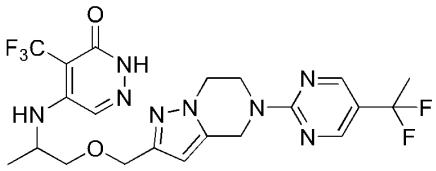
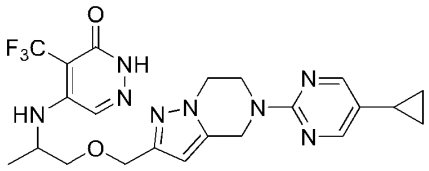
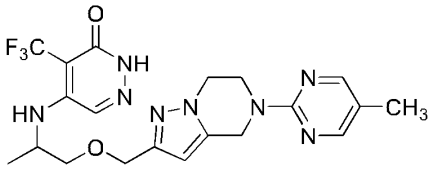
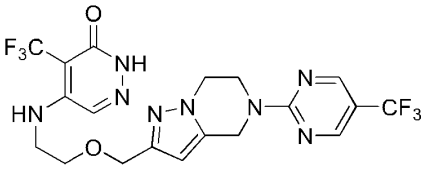
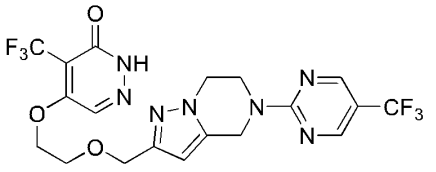
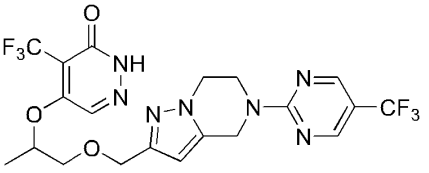
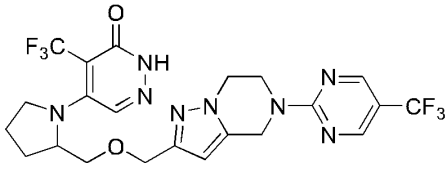
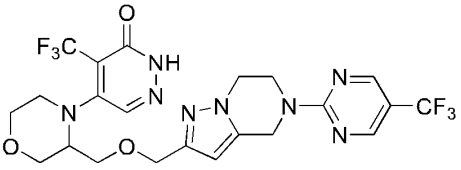
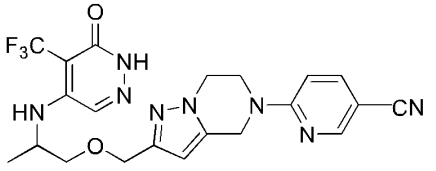
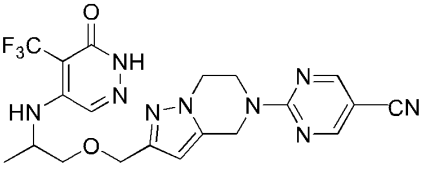
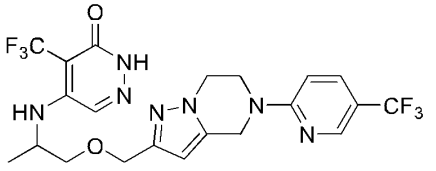
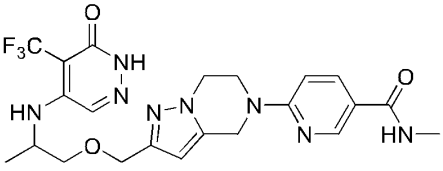
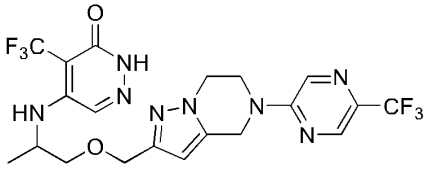
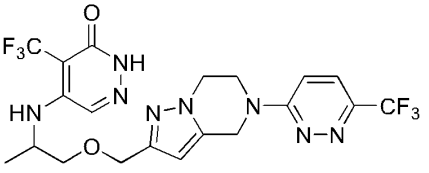
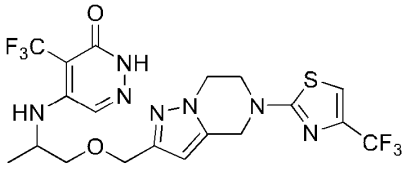
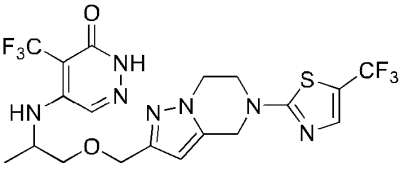
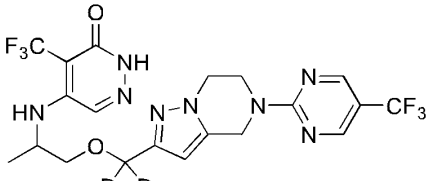
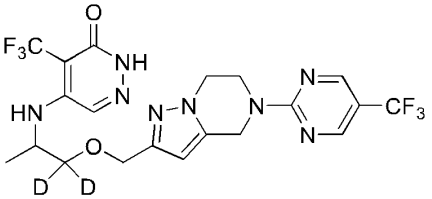
B 为  ;

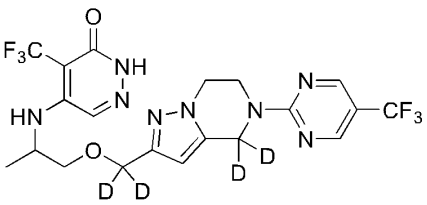
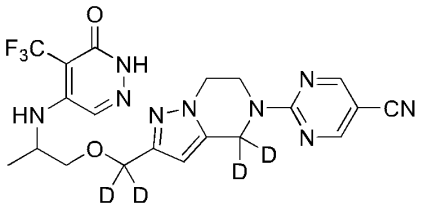
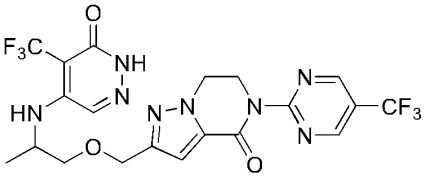
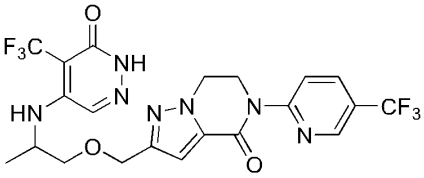
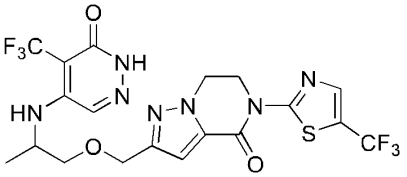
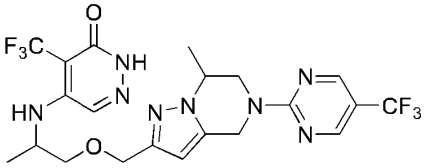
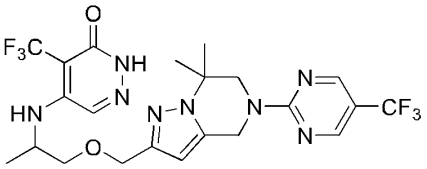
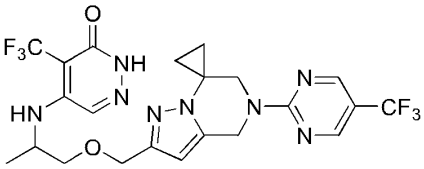
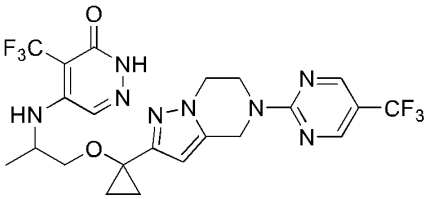
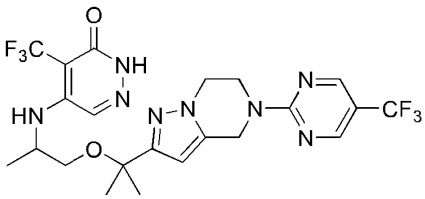
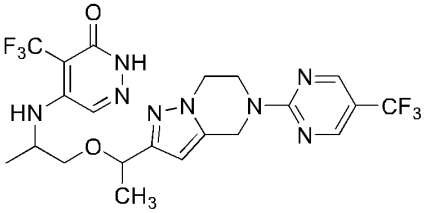
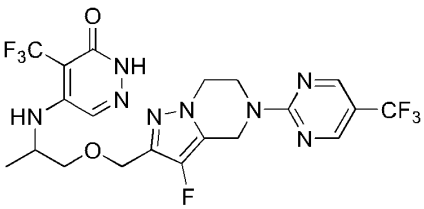
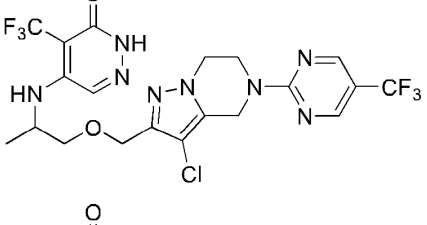
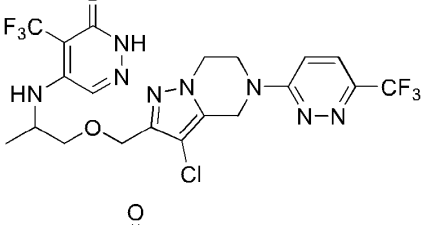
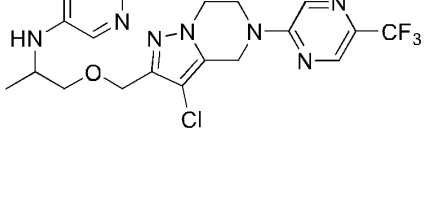
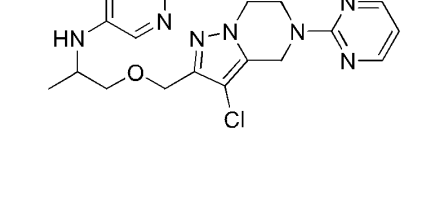
m 为 1 或 2;

n 为 0 或 1。

16. 根据权利要求 1 至 15 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中所述化合物具有以下结构:

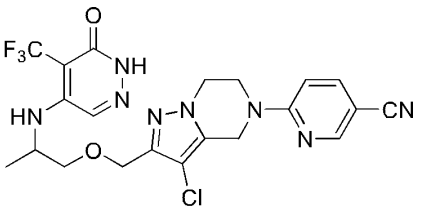
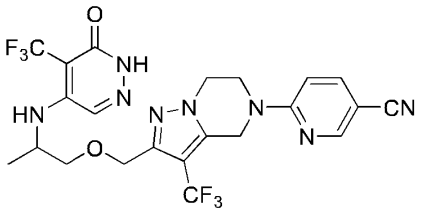
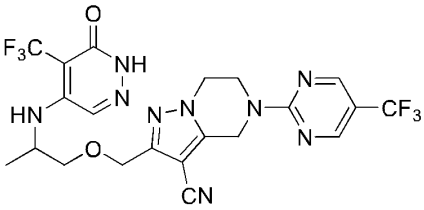
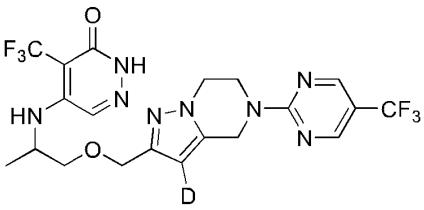
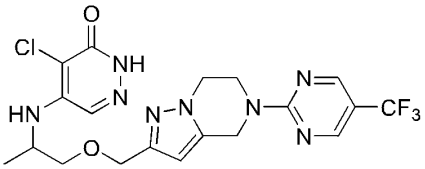
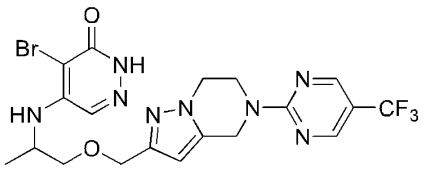
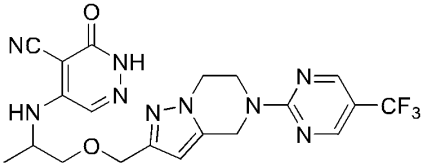
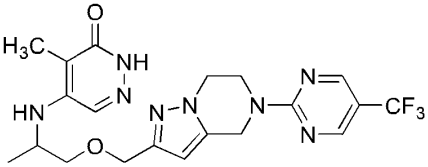
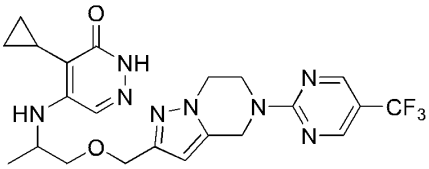
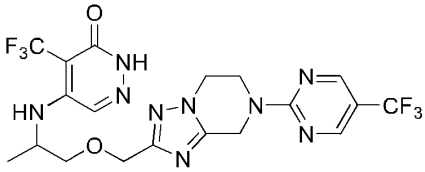
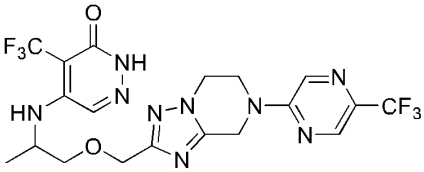
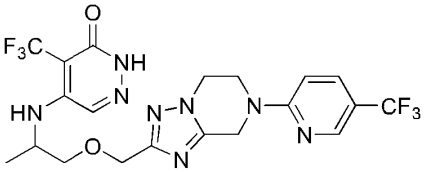
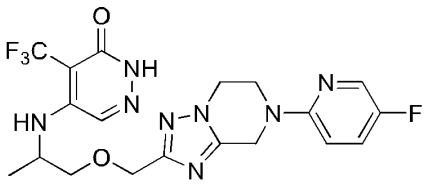
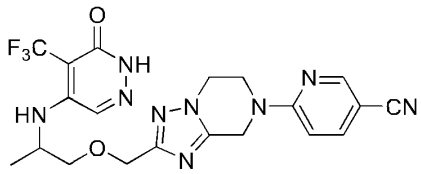
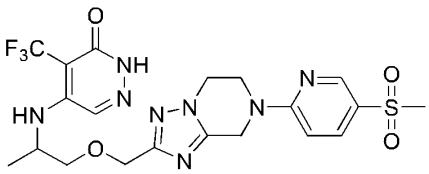
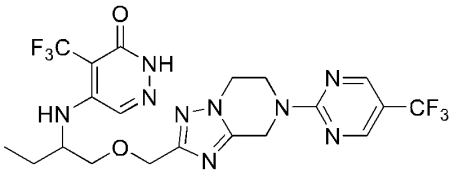
 、  、

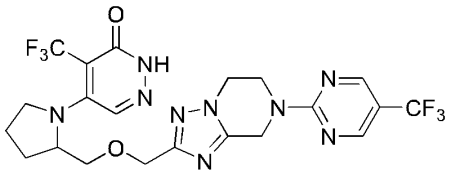
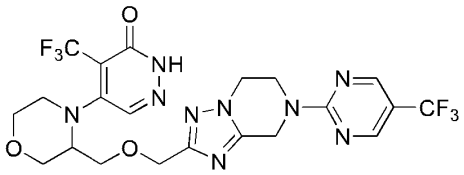
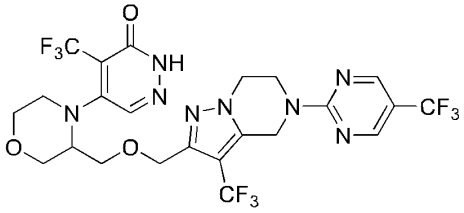
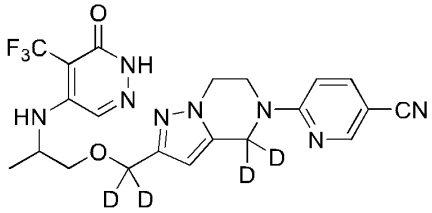
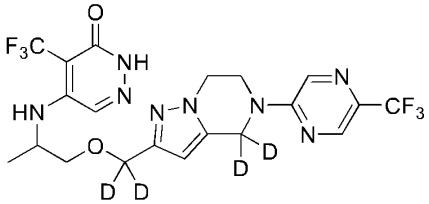
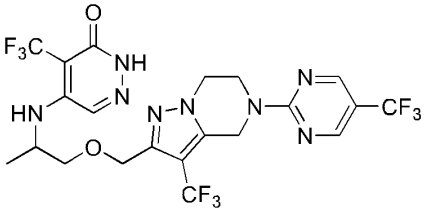
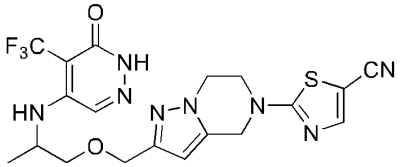
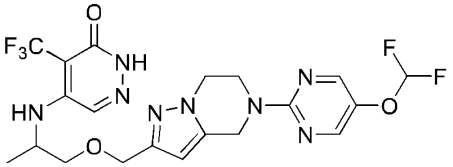
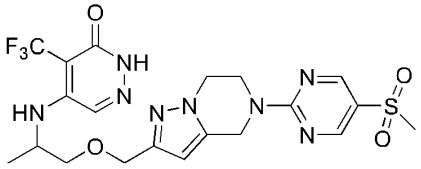
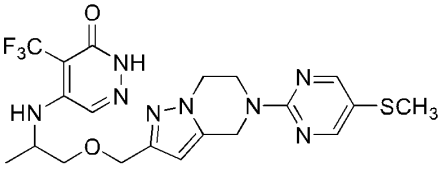
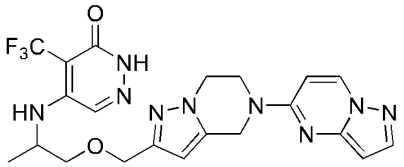
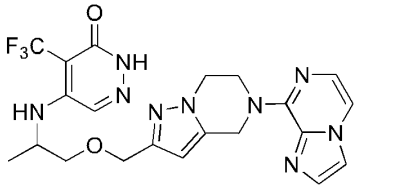
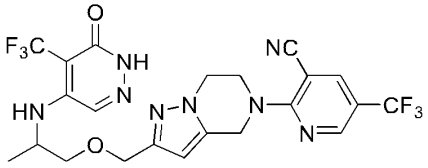
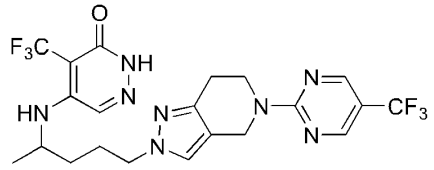
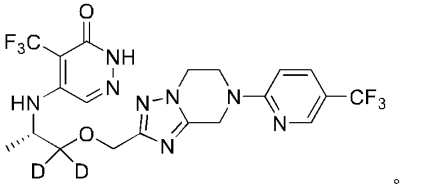

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

 、  、
 、  、
 、  、
 、  、
 、  、
 、  、
 、  、
 、或
。

17. 药物组合物，所述药物组合物包括：

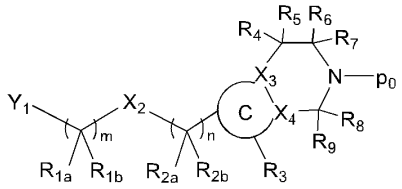
(1)权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物;

(2)任选的一种或多种其他活性成分; 以及

(3)药学上可接受的载体和/或赋形剂。

18. 权利要求 1 至 16 中任一项所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物或者权利要求 17 所述的药物组合物在制备抗肿瘤药物中的用途。

19.一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体, 所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-4)所示的结构:



(I-4)

其中:

$Y_1$ 为-$NH_2$、-OH、-$NHP_1$ 或 4 至 6 元杂环, 所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$P_1$ 为氨基保护基, 优选-Boc;

$P_0$ 为 H 或者氨基保护基, 所述氨基保护基优选-PMB;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基, 所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代;

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

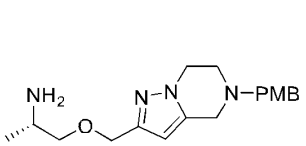
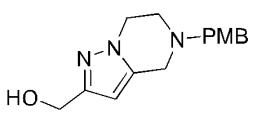
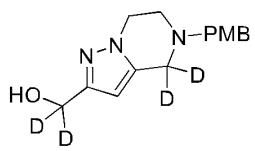
$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O;

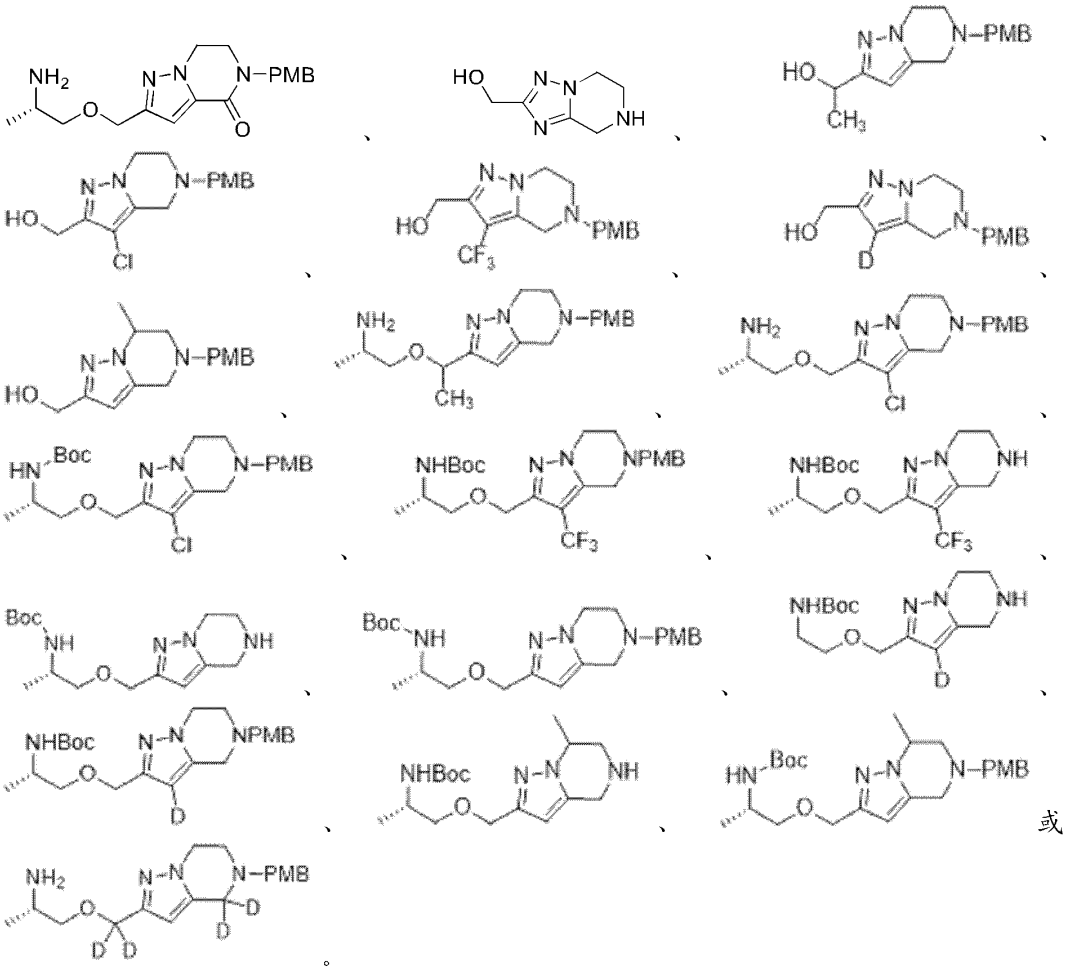
C 为 5 至 6 元杂环, 所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子;

m 为 1、2 或 3;

n 为 0、1、2 或 3。

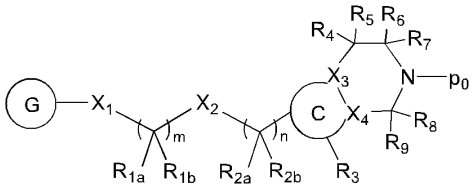
20.根据权利要求 19 所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物, 其中所述中间体具有以下结构:


、

、

、



或

21. 一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物具有式(I-5)所示的结构:



(I-5)

其中:

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子;

$P_0$ 为 H 或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-PMB;

$X_2$ 为 O 或键;

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N;

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基;

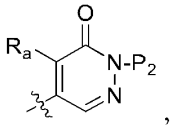
$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基; 或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基;

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O；

G 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

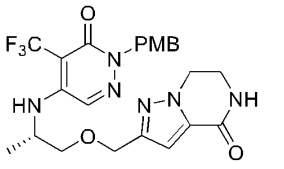
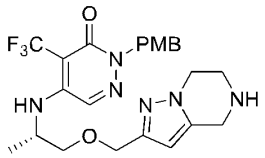
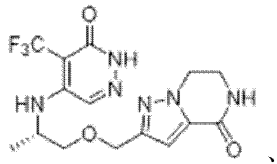
$P_2$ 为 H 或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-SEM 或者-PMB；

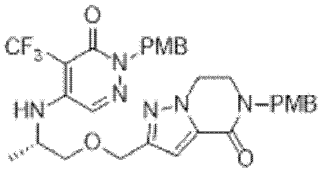
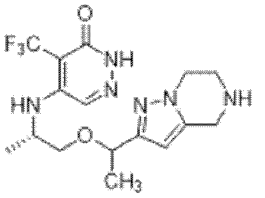
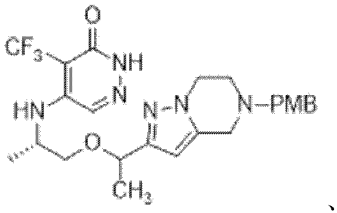
C 为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

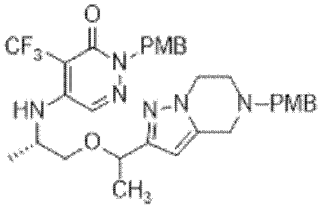
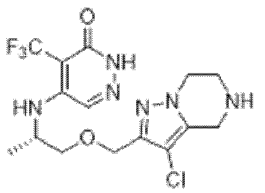
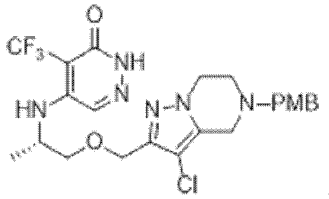
m 为 1、2 或 3；

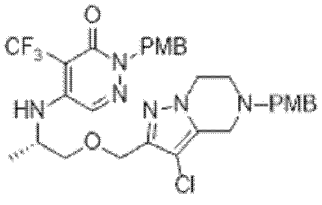
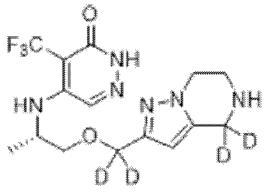
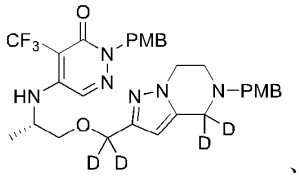
n 为 0、1、2 或 3。

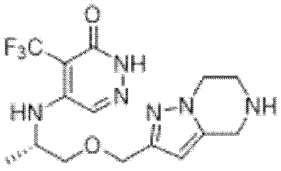
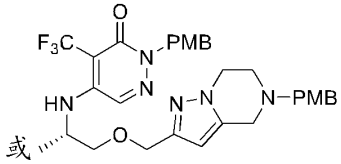
22.根据权利要求 21 所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中所述中间体具有以下结构：

 、  、  、

 、  、  、

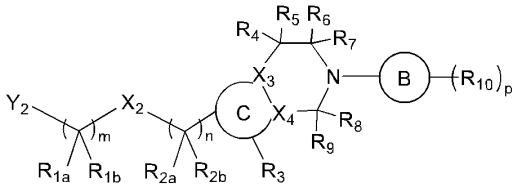
 、  、  、

 、  、  、

 或  。

23.一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1')、(I-2')或者(I-3')所述的化合物或

者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体具有式(I-6)所示的结构：



(I-6)

其中：

$Y_2$ 为 $NHR_Y$、OH 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$R_Y$ 为 H 或者氨基保护基，所述氨基保护基优选-Boc；

$X_2$ 为 O 或键；

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O；

$R_{10}$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

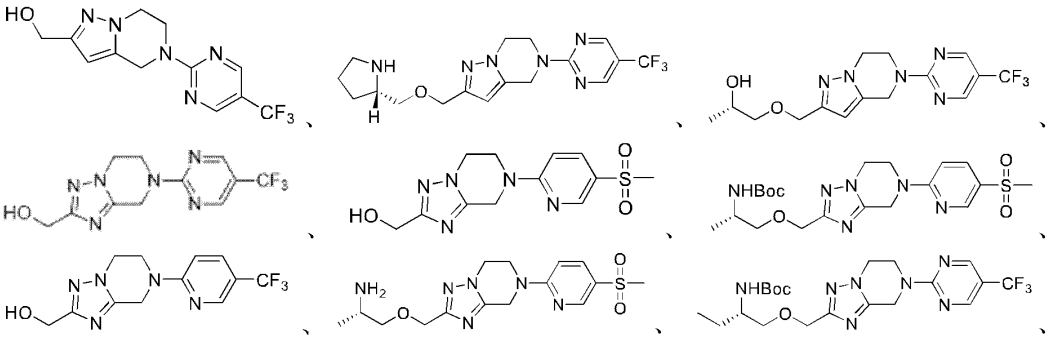
C 为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

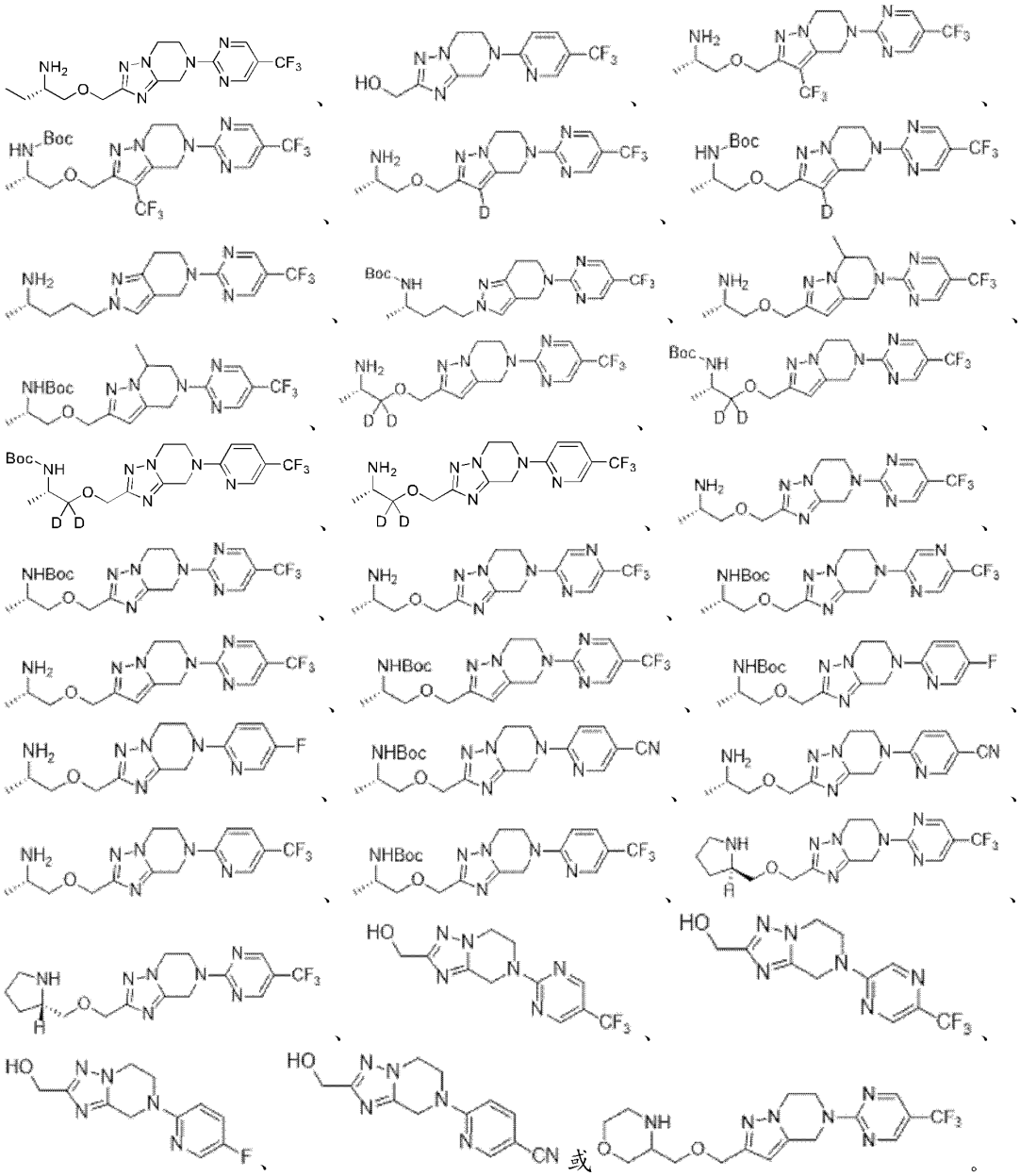
m 为 1、2 或 3；

n 为 0、1、2 或 3；

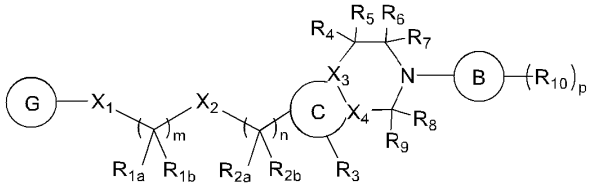
p 为 0、1、2 或 3。

24.根据权利要求 23 所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中所述中间体具有以下结构：





25.一种制备式(I)、(I-1)、(I-2)、(I-3)、(I')、(I-1)、(I-2)或者(I-3')所述的化合物或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物的中间体，所述的中间体具有式(I-7)所示的结构:



(I-7)

其中：

$X_1$ 为 NH、O 或 4 至 6 元杂环，所述 4 至 6 元杂环包含 1 至 3 个选自 N 和 O 的杂原子；

$X_2$ 为 O 或键；

$X_3$、$X_4$ 各自独立地为 C 或 N；

$R_{1a}$、$R_{1b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_{2a}$、$R_{2b}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_{2a}$、$R_{2b}$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

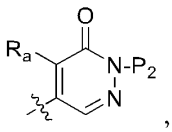
$R_3$ 为 H、D、$C_{1-6}$ 烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_4$、$R_5$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_4$、$R_5$ 与相连的碳原子形成 3 至 5 元环烷基；

$R_6$、$R_7$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

$R_8$、$R_9$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；或者 $R_8$、$R_9$ 与相连的碳原子形成=O；$R_{10}$ 各自独立地为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基、$CONR_{10a}R_{10b}$、卤素、氰基、$S(O)_2R_{10c}$、$SR_{10d}$ 或 3 至 5 元环烷基，所述 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{1-6}$ 烷氧基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$R_{10a}$、$R_{10b}$、$R_{10c}$、$R_{10d}$ 各自独立地为 H、D 或 $C_{1-6}$ 烷基；

G 为  ，$R_a$ 为 $C_{1-6}$ 烷基、$C_{3-5}$ 环烷基、卤素或氰基，所述 $C_{1-6}$ 烷基任选地被 1 至 3 个卤素取代；

$P_2$ 为氨基保护基，优选-SEM 或者-PMB；

B 为 5 至 10 元的碳环或杂环，所述杂环包含 1 至 3 个选自 N、O 和 S 的杂原子；

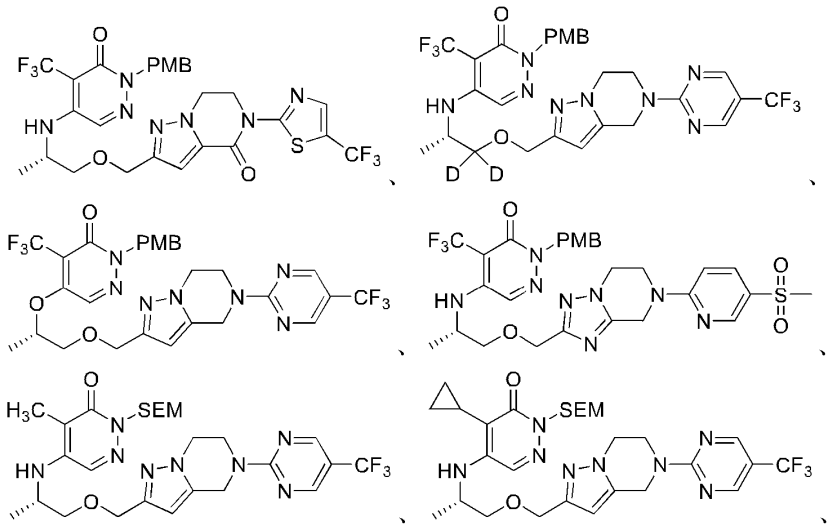
C 为 5 至 6 元杂环，所述杂环包含 1 至 3 个 N 杂原子；

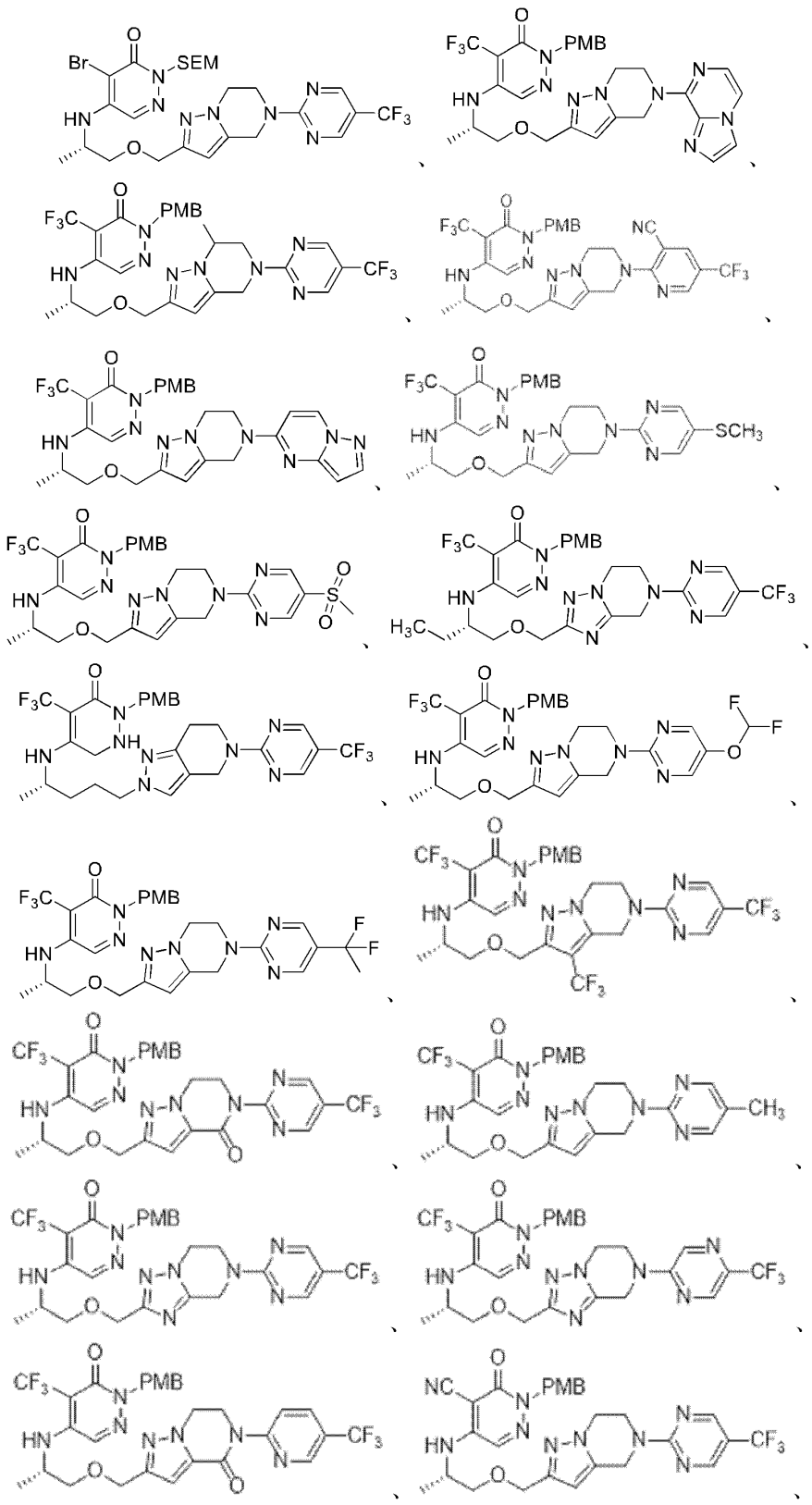
m 为 1、2 或 3；

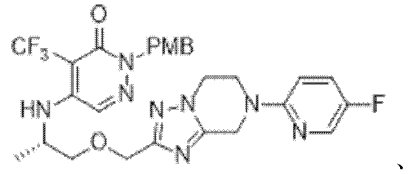
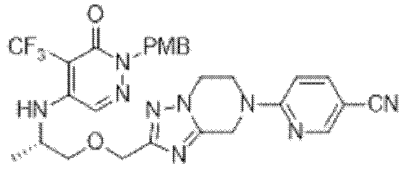
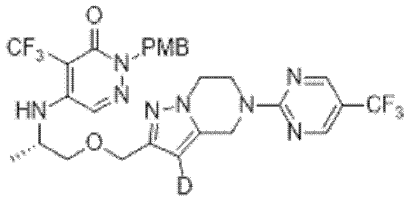
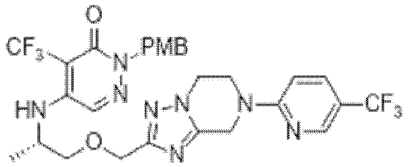
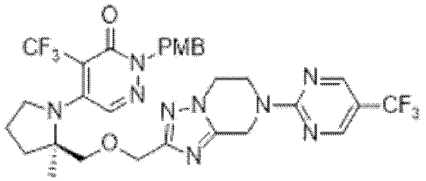
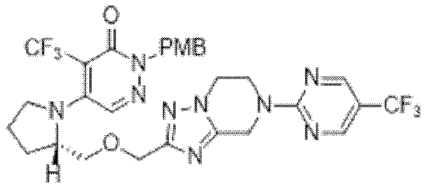
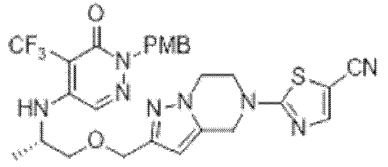
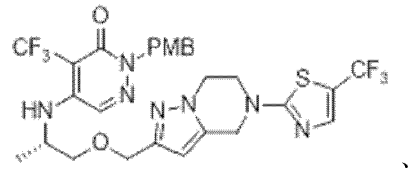
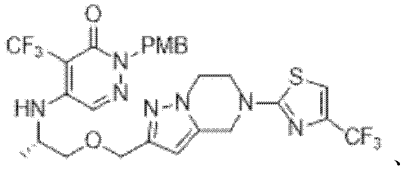
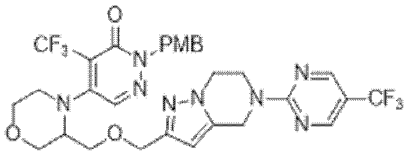
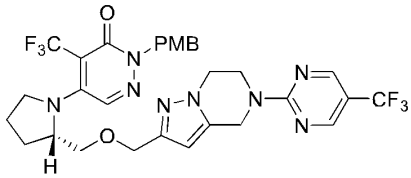
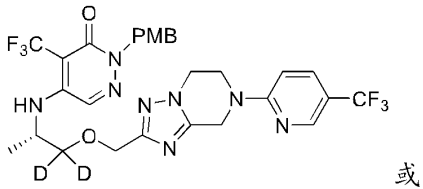
n 为 0、1、2 或 3；

p 为 0、1、2 或 3。

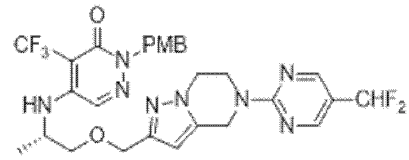
26.根据权利要求 25 所述的中间体或者其药学上可接受的盐、立体异构体或氘代物，其中所述中间体具有以下结构：






、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

或

。